

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie

- Direktor: Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. med. Heinz Wiendl -

Korrelation von NfL im Serum mit retinaler Atrophie bei
Patient*innen mit schubförmiger Multipler Sklerose
– eine longitudinale Studie

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Esderts, Isabell Kirsten

aus Minden

2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Peter Heiduschka

2. Berichterstatter: Dr. med. Tobias Ruck

Tag der mündlichen Prüfung: 21.02.2022

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. med. Heinz Wiendl -
Referent: Prof. Dr. rer. nat. Peter Heiduschka
Korreferent: Dr. med. Tobias Ruck

ZUSAMMENFASSUNG

Korrelation von NfL im Serum mit retinaler Atrophie bei Patient*innen mit schubförmiger
Multipler Sklerose – eine longitudinale Studie

Esderts, Isabell Kirsten

Hintergrund: Sowohl die optische Kohärenztomografie (OCT), welche eine nicht-invasive Messung der retinalen Schichtdicken ermöglicht, als auch der Serum-NfL-Wert, welcher die axonale Schädigung widerspiegelt, sind sich etablierende Biomarker für die Krankheitsprogression der MS.

Zielsetzung: Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die durch die OCT gemessene retinale Atrophie und den sNfL-Wert als potentielle Biomarker für den Krankheitsverlauf der MS zu validieren. Darüber hinaus wurde der Einfluss der retinalen Atrophie und der sNfL-Werte auf den EDSS-Wert, die Schubaktivität und die paraklinische Krankheitsaktivität untersucht.

Methoden: 66 RRMS-Patient*innen und 31 gesunde Kontrollen erhielten in einem longitudinalen Studiendesign zwei bis sieben OCT-Messungen. Bei 40 RRMS-Patient*innen wurde darüber hinaus der Serum-NfL-Wert mittels single-molecule array-Methode quantifiziert. Die Studie erfolgte nach einem positiven Ethikvotum vom 19.04.2018 unter dem Aktenzeichen 2017-754-f-5 (vgl. 11.3).

Ergebnisse: Die RRMS-Patient*innen wiesen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen zum Zeitpunkt der Baseline-OCT eine signifikante Atrophie der pRNFL Global, TRT und mRNFL auf. Im longitudinalen Verlauf ergaben sich für die pRNFL (-0,57 $\mu\text{m}/\text{Jahr}$), die GCIPL (-0,02 mm^3) und die INL (-0,003 mm^3) eine signifikante Atrophie. Darüber hinaus korrelierte ein hoher Baseline-sNfL-Wert signifikant mit einer geringeren Schichtdicke der TRT und des RPE. Weder für die retinale Atrophie noch für die sNfL-Werte ergaben sich Assoziationen mit dem EDSS-Wert, der Schubaktivität oder der paraklinischen Krankheitsaktivität, gemessen anhand von MRT-Befunden.

Diskussion: Die pRNFL eignet sich potentiell als Biomarker für die Krankheitsprogression bei RRMS-Patient*innen, da sie auch im longitudinalen Verlauf eine signifikante Atrophierate aufwies.

Tag der mündlichen Prüfung: 21.02.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Korrelation von NfL im Serum mit retinaler Atrophie in Patient*innen mit schubförmiger
Multipler Sklerose – eine longitudinale Studie

in der:

Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster

unter der Anleitung von:

Prof. Dr. rer. nat. Peter Heiduschka

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Hintergrund	3
2.1	Multiple Sklerose.....	3
2.2	Serum-NfL bei Multipler Sklerose	4
2.3	Aufbau der Retina	5
2.3.1	Schichten der Retina	5
2.3.2	Pathomechanismus der retinalen Atrophie.....	8
2.4	Optische Kohärenztomografie (OCT) bei Multipler Sklerose.....	8
2.4.1	Retinale Atrophie nach einer Optikusneuritis.....	10
2.4.3	OCT-Befunde bei unterschiedlichen Formen der Multiplen Sklerose	11
2.4.4	OCT-Befunde bei Krankheitsprogression gemessen am EDSS-Wert	12
2.4.5	Korrelation zwischen OCT-Befunden und Serum-NfL-Werten	13
2.4.6	Korrelation zwischen OCT-Befunden und der Krankheitsdauer	13
2.4.7	OCT-Befunde der Inner Nuclear Layer (INL) und der äußeren Retinaschichten..	14
3	Zielsetzung	16
4	Material und Methoden	17
4.1	Studiendesign und Teilnehmende	17
4.2	Methoden.....	17
4.3	Grundlagen der Optischen Kohärenztomografie (OCT).....	18
4.3.1	OCT Geräte-Technik	20
4.4	OCT-Schichtsegmentierung und Sektorenauswahl.....	21
4.5	Statistische Auswertung.....	23
5	Ergebnisse	24
5.1	Klinische und demographische Daten zum Zeitpunkt der Baseline-OCT.....	24
5.2	Schichtdickenunterschiede zwischen RRMS-Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen zum Zeitpunkt der Baseline-OCT.....	27
5.3	Ergebnisse der OCT-Untersuchungen im longitudinalen Verlauf	29
5.3.1	Schichtdickenunterschiede zwischen RRMS-Patient*innen und gesunden Kontrollen.....	29
5.3.2	Zusammenhang der retinalen Atrophie mit dem EDSS-Wert.....	31
5.3.3	Zusammenhang der retinalen Atrophie mit der Schubaktivität	32
5.3.4	Einfluss der retinalen Atrophie auf die paraklinische Krankheitsaktivität gemessen anhand von MRT-Befunden	33
5.4	Baseline Serum-NfL-Werte als prädiktiver Biomarker für retinale Atrophie.....	34
5.5	Serum-NfL-Werte im longitudinalen Verlauf	35
5.5.1	Einfluss des Serum-NfL-Wertes auf die retinale Atrophie	35

5.5.2	Korrelation zwischen der sNfL-Rate und den retinalen Schichtdicken.....	36
5.5.3	Einfluss der Serum-NfL-Werte auf den EDSS-Wert.....	37
5.5.4	Einfluss der Serum-NfL-Werte auf die Schubaktivität	37
6	Diskussion.....	39
6.1	Schichtdickenunterschiede zwischen RRMS-Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen zum Zeitpunkt der Baseline-OCT-Untersuchung.....	39
6.2	Schichtdickenunterschiede zwischen RRMS-Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen im longitudinalen Verlauf.....	43
6.3	Einfluss der retinalen Atrophie auf den EDSS-Wert, die Schubaktivität und die paraklinische Krankheitsaktivität gemessen anhand von MRT-Befunden	45
6.4	Einfluss der sNfL-Werte auf die retinale Atrophie.....	47
6.5	Einfluss der sNfL-Werte auf den EDSS-Wert, die Schubaktivität und die paraklinische Krankheitsaktivität gemessen anhand von MRT-Befunden	48
6.6	Methoden und Limitationen	49
7	Zusammenfassung und Ausblick	51
8	Literaturverzeichnis.....	52
9	Lebenslauf.....	59
10	Danksagungen.....	60
11	Anhang	I
11.1	Tabellenverzeichnis.....	I
11.2	Abbildungsverzeichnis.....	III
11.3	Genehmigung des Ethikantrags	IV

Abkürzungsverzeichnis

A-Scan	Amplitude-Mode-Scan	Amplitudenmodus-Scan
B-Scan	Brightness-Mode-Scan	Grauwertmodus-Scan
ECL	Electrochemiluminescence	Elektrochemilumineszenz
EDSS	Expanded Disability Status Scale	
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	
ELM	External Limiting Membrane	Äußere Grenzmembran
FD-OCT	Fourier Domain OCT	
GCIPL	GCL + IPL	
GCL	Ganglion Cell Layer	Ganglienzellschicht
HC	Healthy Controls	Gesunde Kontrollen
ILM	Internal Limiting Membrane	Innere Grenzmembran
INL	Inner Nuclear Layer	Innere Körnerschicht
IPL	Inner Plexiform Layer	Innere plexiforme Schicht
mGCIPL	macular GCL+IPL	makuläre GCL+IPL
mRNFL	macular Retinal Nerve Fibre Layer	makuläre RNFL
MRT		Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sclerosis	Multiple Sklerose
NF	Neurofilament	
NfL	Neurofilament Light Chain	Leichte Kette des Neurofilaments
OCT	Optical Coherence Tomography	Optische Kohärenztomografie
OKB	Oligoclonal Bands	Oligoklonale Banden
ON	Optic Neuritis	Optikusneuritis
ONL	Outer Nuclear Layer	Äußere Körnerschicht

OPL	Outer Plexiform Layer	Äußere plexiforme Schicht
ORL	Outer Retinal Layers	Äußere retinale Schichten
PPMS	Primary Progressive MS	Primär progrediente MS
PRL	Photoreceptor Layer	Photorezeptorschicht
pRNFL	Peripapillary RNFL	Peripapilläre RNFL
RBN	Retrobulbar Neuritis	Retrobulbärneuritis
RNFL	Retinal Nerve Fibre Layer	Retinale Nervenfaserschicht
RPE	Retinal Pigment Epithelium	Retinales Pigmentepithel
RRMS	Relapsing Remitting MS	Schubförmige MS
SD-OCT	Spectral-Domain OCT	
SLD	Superluminescent Diode	Superlumineszenzdiode
sNFL	Serum-NfL	
SPMS	Secondary Progressive MS	Sekundär progrediente MS
TD-OCT	Time-Domain OCT	
TMV	Total Macular Volume	Totales makuläres Volumen
TRT	Total Retinal Thickness	Totale retinale Dicke

1 Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende und neurodegenerative Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), welche auf autoimmunologischen Prozessen beruht. Die mit axonalem und neuronalem Verlust einhergehende Neurodegeneration bildet einen der wichtigsten Gründe für die dauerhafte Beeinträchtigung bei der MS (1,2). Durch den Einsatz der Optischen Kohärenztomografie (OCT) können die neuronalen Schichten der Retina, welche aus einem vorgelagerten Teil des Zwischenhirns hervorgehen, abgebildet und vermessen werden (3,4). Diese Bildgebungstechnik könnte es ermöglichen, die Neurodegeneration bei MS-Patient*innen zu begutachten und würde somit einen potentiellen Biomarker für die Krankheitsaktivität bei MS darstellen (3). Verschiedene Studien konnten eine erhöhte Atrophie der RNFL (Retinal Nerve Fibre Layer) und GCIPL (Ganglion Cell Layer + Inner Plexiform Layer) bei MS-Patient*innen im Vergleich zu den gesunden Kontrollproband*innen (Healthy Controls = HC) nachweisen (5–9). Die OCT-Bildgebung würde sich aufgrund ihres nicht-invasiven Charakters, der einfachen und schnellen Anwendung und der verhältnismäßig günstigen Kosten, beispielsweise im Vergleich zu einer MRT-Untersuchung, gut zur Verlaufskontrolle bei Patient*innen mit MS eignen (3).

In den vergangenen Jahren ist die leichte Kette des Neurofilaments (Neurofilament Light Chain = NfL), eine Hauptkomponente des neuronalen Zytoskeletts, ebenfalls als potentieller Biomarker aufgekommen (10). Es konnte gezeigt werden, dass der NfL-Wert im Serum bei Patient*innen mit MS im Vergleich zu gesunden Kontrollproband*innen erhöht war und in beiden Gruppen im Alter anstieg (10,11).

Sowohl die retinale Atrophie als auch die Serum-NfL-Werte stellen sich als etablierende Biomarker für neurodegenerative Prozesse bei MS dar. Studien, die eine Korrelation zwischen beiden Werten überprüft haben, liegen jedoch bisher kaum vor. Eine einzige Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Serum-NfL-Werten und der peripapillären RNFL-Dicke über drei Jahre und konnte eine longitudinale Korrelation zwischen diesen nachweisen (12). Da die Datenlage allerdings sehr gering ausfällt und sich nur auf eine der retinalen Schichten beschränkt, bedarf es weiterer Untersuchungen, welche sich dem Zusammenhang zwischen der retinalen Atrophie und den NfL-Werten im Serum widmen. Zudem könnte ein

längerer Untersuchungszeitraum Zusammenhänge aufzeigen, die sich erst im späteren Krankheitsverlauf abzeichnen würden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher damit, ob ein Zusammenhang zwischen erhöhten Serum-NfL-Werten und einer verstärkten retinalen Atrophie der peripapillären und makulären Schichten im longitudinalen Verlauf besteht. Zudem soll der prädiktive Wert des Baseline-NfL im Serum für die retinale Atrophie untersucht werden. Den zweiten zentralen Gegenstand dieser Arbeit stellt die Atrophie der retinalen Schichten bei RRMS-Patient*innen im Vergleich zu den gesunden Kontrollproband*innen zum Zeitpunkt der Baseline-OCT und im longitudinalen Verlauf dar. Darüber hinaus soll der Zusammenhang der retinalen Atrophie, sowie der des Serum-NfL-Wertes mit dem EDSS-Wert, der Schubaktivität und der paraklinische Krankheitsaktivität untersucht werden. Ziel ist es, die retinale Atrophie und den Serum-NfL-Wert als potentielle Biomarker zu verifizieren.

2 Hintergrund

2.1 Multiple Sklerose

Die MS ist eine chronisch-entzündliche neurodegenerative Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems, welche mit Demyelinisierung und axonaler Schädigung einhergeht.

Bei der MS werden vier verschiedene Verlaufsformen unterschieden: Die schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Relapsing-remitting MS = RRMS), die sekundär chronisch progrediente Multiple Sklerose (Secondary-progressive MS = SPMS), die primär chronisch progrediente Multiple Sklerose (Primary-progressive MS = PPMS), sowie das klinisch isolierte Syndrom (KIS) (13,14). Mit ca. 85% weist der Großteil der Patient*innen zu Beginn der Erkrankung einen schubförmig remittierenden Verlauf der Multiplen Sklerose auf (13). Dieser Verlauf zeichnet sich durch schubförmiges Fortschreiten der Erkrankung aus (15). Schübe sind durch das Auftreten von objektivierbaren Symptomen und neurologischen Funktionsstörungen, welche für mindestens 24 Stunden anhalten, definiert (16,17). Sie müssen unabhängig von Infektionen und einem Anstieg der Körpertemperatur, dem sogenannten Uthoff-Phänomen, auftreten (16,17). Um zwei Schubereignisse voneinander abgrenzen zu können, müssen demnach mindestens 30 Tage zwischen diesen liegen (16,17). 50-60% der Patient*innen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose entwickeln im Verlauf eine sekundär chronisch progrediente Multiple Sklerose (18). Diese zeichnet sich dadurch aus, dass im Anschluss an den schubförmigen Krankheitsverlauf eine progrediente Zunahme der Symptome im Vordergrund steht (15). Nur bei etwa 10-15% der Patient*innen manifestiert sich die Erkrankung als primär-progrediente Multiple Sklerose (13). Bei dieser Verlaufsform weisen die Patient*innen von Krankheitsbeginn an eine fortschreitende Zunahme der Symptome ohne das Auftreten von Schüben auf (15). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei der RRMS bei 30 Jahren und bei der PPMS bei 40 Jahren (13). Während bei der PPMS die Geschlechterverteilung gleich ist, erkranken bei der RRMS Frauen im Vergleich zu Männern in einem Verhältnis von 2-3:1 häufiger (13).

Die Diagnose einer Multiplen Sklerose lässt sich anhand der revidierten McDonald-Kriterien von 2017 stellen (19,20). Die örtliche und zeitliche Dissemination stellen die Grundlage dieser

Diagnosekriterien dar (19,20). Um die Diagnose stellen zu können, muss außerdem eine andere, bessere Erklärung ausgeschlossen werden (19,20).

Um den Krankheitsverlauf zu bewerten, wird die Expanded Disability Status Scale (EDSS) von Kurtzke angewandt (21,22). Diese bewertet acht verschiedene Funktionssysteme der Patient*innen auf einer Skala von 0 bis 10 (21,22). Dabei spiegelt ein Wert von 0 einen normalen neurologischen Status und ein Wert von 10 den Tod durch Multiple Sklerose wider (21,22).

2.2 Serum-NfL bei Multipler Sklerose

Die leichte Kette der Neurofilamente (NfL) ist eine Hauptkomponente des neuronalen Zytoskeletts und ein Marker für axonale Schädigung (10). Die Konzentrationen von NfL im Liquor und im Serum sind daher potentielle Biomarker für die Krankheitsaktivität bei Patient*innen mit Multipler Sklerose (10). Der NfL-Wert im Liquor korreliert stark mit dem NfL-Wert im Serum, welcher einer weniger invasiven Entnahme bedarf (11,23). Die Single-molecule Array-Methode (Simoa) ermöglicht eine zuverlässige Quantifizierung der NfL im Serum und hat verglichen mit ELISA und dem ECL-assay eine höhere Sensitivität (24). Der NfL-Wert im Serum ist im Vergleich zu gesunden Kontrollproband*innen bei Patient*innen mit Multipler Sklerose erhöht und steigt sowohl bei Erkrankten als auch bei Gesunden mit dem Alter an, was sich am besten durch altersbedingte neuronale Degeneration erklären lässt (11,12,25). In mehreren Studien konnte eine Korrelation zwischen signifikant erhöhten NfL-Werten und neuen kontrastmittelaufnehmenden Läsionen in der T1-gewichteten Sequenz und Läsionen in der T2-gewichteten Sequenz im MRT festgestellt werden (11,25–28). Erhöhte NfL-Werte korrelieren ebenfalls mit zerebraler und spinaler Atrophie und können diese erwiesenermaßen sogar voraussagen (25,26,28). Bei Multiple Sklerose-Patient*innen mit Serum-NfL-Werten über der 90. Perzentile, basierend auf gesunden Kontrollen, konnte sowohl ein erhöhtes Risiko für Schübe als auch für eine Verschlechterung des EDSS-Wertes nachgewiesen werden (11,25). Auch der Therapieerfolg lässt sich durch fallende NfL-Werte abbilden (11,27,28). Zusammenfassend stützen diese Ergebnisse den potentiellen Gebrauch des Serum-NfL als vielversprechenden Biomarker für die Krankheitsaktivität und den Erfolg von Therapien.

2.3 Aufbau der Retina

Die Netzhaut (Retina) entsteht aus dem neuroektodermalen Augenbecher und ist somit entwicklungsstechnisch ein vorgelagerter Teil des Zwischenhirns (Prosencephalon) (4). Sie setzt sich aus der Pars optica und der lichtunempfindlichen Pars caeca zusammen (4). Die Pars optica bildet den hinteren Teil der Netzhaut, welcher durch Sinneszellen Licht in elektrochemische Signale umwandelt und über den Sehnerv (Nervus opticus) zum Zwischenhirn weiterleitet (4). Auf dem funduskopisch sichtbaren Teil der Retina, dem Fundus oculi, befindet sich der im Durchmesser ca. 3 mm große Gelbe Fleck (Macula Lutea) mit einer trichterförmigen Einsenkung, der Fovea centralis (4,29). Letztere ist, bedingt durch die hohe Dichte an Zapfen (ca. 140.000/mm²) und der zur Seite gelagerten inneren Retinaschichten, der Ort des schärfsten Sehens (4,29). Die Austrittsstelle des Sehnervs, die Papilla nervi optici, befindet sich ca. 15° nasal der Macula lutea und wird auf Grund des Fehlens der Photorezeptoren auch als Blinder Fleck bezeichnet (4,29). An der im Durchmesser ca. 1,7 mm großen Papilla nervi optici laufen die marklosen Axone der Ganglienzellen zusammen und bilden den Sehnervkopf (4).

2.3.1 Schichten der Retina

Die Pars optica der Retina lässt sich in zwei Blätter unterteilen, das Stratum pigmentosum und das Stratum nervosum (30). Das Stratum pigmentosum bildet den äußeren Teil der Retina und besteht aus einschichtigem, isoprismatischem, pigmentiertem Epithel (30). Das Pigment (Melanin) der Epithelzellen verhindert die Lichtreflexion und ist folglich bedeutsam für die Sehschärfe (30). Die Epithelzellen des Stratum pigmentosum sitzen fest auf der Bruchmembran und sind untereinander durch Tight Junctions verbunden, wodurch sie einen Teil der Blut-Retina-Schranke bilden (4). Das Pigmentepithel ist maßgeblich an dem Stoffaustausch zwischen der Choroidea und den Photorezeptoren des Stratum nervosum beteiligt und trägt somit einen erheblichen Beitrag zur Versorgung der Retina bei (4). Das innenliegende Stratum nervosum ist entwicklungsgeschichtlich ein vorgelagerter Teil des Zentralnervensystems und beinhaltet mit den Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen), den bipolaren Neuronen und den Ganglienzellen die ersten drei Neuronen der Sehbahn (30). Um auf die Photorezeptoren, welche das Licht in elektrische Signale umwandeln, zu treffen, muss

das Licht zunächst die anderen Schichten der Retina durchdringen (4). Diese wird daher als Retina inversa bezeichnet (4).

Das Stratum nervosum der Pars optica lässt sich in neun charakteristische Schichten einteilen (4):

1. Schicht der Innen- und Außensegmente der Stäbchen und Zapfen
2. Äußere Grenzmembran (External Limiting Membrane = ELM): Zonulae adhaerentes zwischen den Müllerfortsätzen und den Photorezeptorzellen
3. Äußere Körnerschicht (Outer Nuclear Layer = ONL): Perikarya der Photorezeptorzellen
4. Äußere plexiforme Schicht (Outer Plexiform Layer = OPL): Synapsen zwischen den Fortsätzen der Photorezeptorzellen (1. Neuronen der Sehbahn) und den Fortsätzen der Bipolarzellen (2. Neuronen der Sehbahn), sowie Synapsen mit den Horizontalzellen
5. Innere Körnerschicht (Inner Nuclear Layer = INL): Perikarya der Bipolarzellen, der Horizontalzellen, der Müllerzellen und der amakrinen Zellen
6. Innere plexiforme Schicht (Inner Plexiform Layer = IPL): Synapsen zwischen den Fortsätzen der 2. und 3. Neuronen, sowie Synapsen zu den amakrinen Zellen
7. Ganglienzellschicht (Ganglion Cell Layer = GCL): Perikarya der Ganglienzellen (3. Neuronen)
8. Nervenfaserschicht (Retinal Nerve Fibre Layer = RNFL): Axone der Ganglienzellen
9. Innere Grenzsicht (Internal Limiting Membrane = ILM): Endfüßchen der Müller-Zellfortsätze und die Basallamina

Diese neun Schichten lassen sich in Aufnahmen der optischen Kohärenztomografie (OCT) voneinander abgrenzen, Abbildung 1.

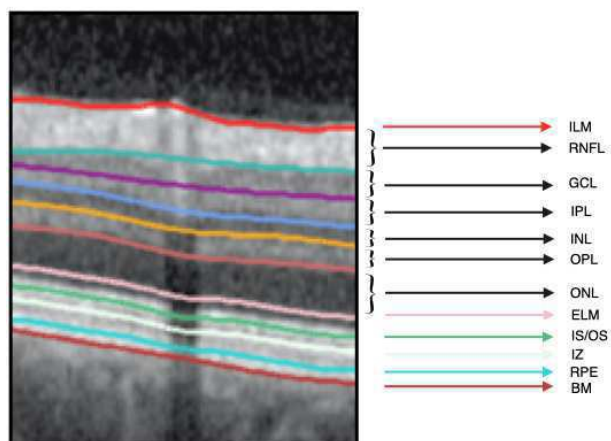
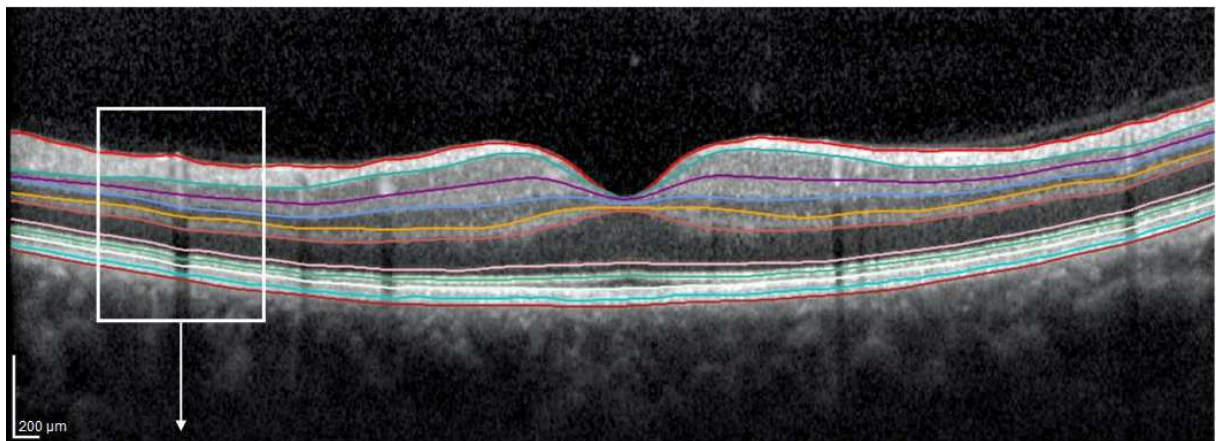
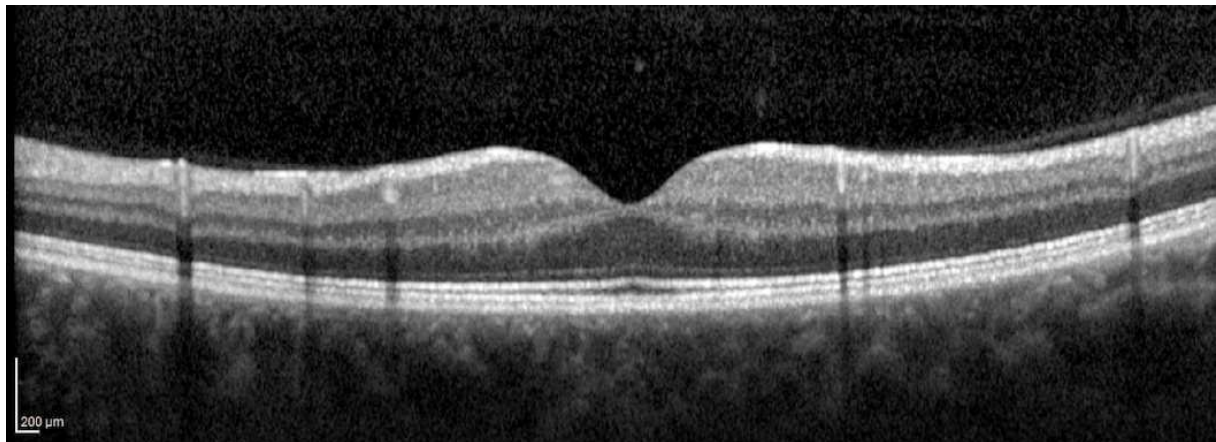


Abbildung 1 OCT-Aufnahme der retinalen Schichten. Die Aufnahmen der Retina erfolgten mittels Heidelberg Spectralis SD-OCT und die Segmentierung wurde mit Hilfe der Heidelberg Engineering „Eye Explorer“-Software berechnet. Die obere Abbildung zeigt eine nicht-segmentierte Aufnahme der Schichten im makulären Bereich der Retina und die untere Abbildung zeigt die segmentierten retinalen Schichten. Die retinalen Schichten sind in einem Ausschnitt der segmentierten Aufnahme mit Pfeilen gekennzeichnet. IS/OS: Der Übergang zwischen den Innen- und Außensegmenten der Photorezeptoren. IZ: Interdigitalzone zwischen den Außensegmenten und den Mikrovilli des RPE.

2.3.2 Pathomechanismus der retinalen Atrophie

Bei Autopsien von Patient*innen mit Multipler Sklerose konnte in histopathologischen Untersuchungen eine Vielzahl von pathologischen Veränderungen festgestellt werden (31). Diese Veränderungen umfassten den Rückgang von Axonen und retinalen Ganglienzellen, den Verlust von Synapsen, Mikroglia-Aktivierung und lokalisierte zelluläre Entzündungsinfiltrate (31). Neuronaler Zelluntergang ließ sich in den inneren retinalen Schichten erfassen, welche überdies eine Reduktion der Zelldichte aufwiesen (31). Darüber hinaus konnten bei den untersuchten MS-Patient*innen sowohl perivaskuläre Entzündungen als auch perivaskuläre fibrotische Veränderungen ohne vorangegangene aktive Entzündung nachgewiesen werden (31). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die Neurodegeneration bei Multipler Sklerose durch Demyelinisierung, Gliose, axonale Verletzung und neuronalen Verlust gekennzeichnet ist (1). Eine mögliche Erklärung für die pathologischen Veränderungen der Retina bei Patient*innen mit Multipler Sklerose stellt die retrograde transneuronalen Degeneration dar (31). Balk et al. untermauerten mit ihrer Studie die Theorie der bidirektionalen transneuronalen Degeneration in der Sehbahn bei MS-Patient*innen (32). Eine weitere potentielle Ursache der Netzhautatrophie stellt die mikrophlogmatorische, subklinische Krankheitsaktivität der Retina dar, welche unabhängig von demyelinisierenden Prozessen stattfindet (31).

2.4 Optische Kohärenztomografie (OCT) bei Multipler Sklerose

Die Neurodegeneration ist einer der wichtigsten pathologischen Faktoren, die zu dauerhafter Beeinträchtigung bei Multipler Sklerose beitragen (2). Mithilfe der Optischen Kohärenztomografie können die neuronalen und nicht myelinisierten Schichten der Retina abgebildet werden, wodurch sich die Neurodegeneration bei Multipler Sklerose möglicherweise begutachten lässt (3). Verschiedene Studien untersuchten mittels OCT die Veränderungen der retinalen Schichten als potentielle Biomarker für die Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose (5,33–36). Zur Bestimmung der retinalen Atrophie wurden die Schichtdicken der RNFL und der GCIPL (GCL + IPL) am häufigsten als Parameter herangezogen. Die in der Regel am Sehnerv gemessene RNFL ist die innerste Schicht der Retina und bietet eine direkte Bewertung der axonalen Schäden, da sie aus nicht myelinisierten Axonen besteht (2,37). Die GCIPL wird im makulären Bereich der Retina gemessen und stellt ein Maß für die

neuronale Integrität dar (37). Dass die RNFL und GCIPL überwiegend als Biomarker für Neurodegeneration bei Multipler Sklerose bestimmt werden, liegt an der Genauigkeit, Konsistenz und Robustheit, mit der auch über verschiedene OCT-Messtechniken hinweg (SD-OCT und TD-OCT) bestimmt werden können (35). Darüber hinaus werden zunehmend die Schichtdicken der INL, ONL und OPL bestimmt (35). Aufgrund der hohen Reproduzierbarkeit, des nicht-invasiven Charakters, der vergleichsweise günstigen Kosten und der sehr hohen Auflösung eignet sich die OCT besonders gut zu Forschungszwecken (3).

Die optische Kohärenztomographie hat zu verbesserten Einsichten in die Pathophysiologie der Multiplen Sklerose beigetragen (3). Die Schichtdicken der RNFL und GCIPL korrelieren mit klinischen und paraklinischen Parametern wie Sehfunktion, EDSS und Befunden in der Magnetresonanztomographie bei MS (3). Einige Studien weisen darauf hin, dass OCT-Parameter möglicherweise das Fortschreiten der Behinderung und die Sehfunktion bei MS prognostizieren können (3). Daher bietet diese Technik eine schnelle, einfache und verhältnismäßig preiswerte Option, die Entwicklung der Multiplen Sklerose zu überwachen und vorherzusagen (3).

1974 entdeckten Fraser und Hoyt zum ersten Mal qualitative Veränderungen der RNFL bei Patient*innen mit Multipler Sklerose in Form von retrograder Atrophie der Nervenfaserbündel und asymptomatischer Läsionen im Nervus opticus (6). Die erste Studie, bei der die Optische Kohärenztomografie Anwendung an MS-Patient*innen fand, wurde 1999 von Parisi et al. durchgeführt (7). Dabei zeigte sich, dass Patient*innen mit Multipler Sklerose eine signifikante Atrophie der RNFL im Vergleich zu gesunden Kontrollproband*innen aufwiesen. Bei MS-Patient*innen mit einer vorangegangenen Optikusneuritis (ON) konnte darüber hinaus eine noch ausgeprägtere Ausdünnungsrate festgestellt werden (7). Die Studie von Trip et al. aus dem Jahr 2005 konnte diese Ergebnisse bestätigen und zeigte zudem eine Atrophie des makulären Volumens bei Patient*innen, die von einer Optikusneuritis betroffen waren, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen und den nicht betroffenen Augen der MS-Patient*innen (8). Diese Ergebnisse weisen auf einen Verlust der Axone und der Ganglienzellen in der RNFL und den makulären Schichten nach einer Optikusneuritis hin (8). Viele Studien haben sich seitdem mit dem Einfluss der Optikusneuritiden auf die retinale Atrophie befasst.

2.4.1 Retinale Atrophie nach einer Optikusneuritis

In Studien, die Multiple Sklerose-Patient*innen mit vorangegangenen Optikusneuritiden mittels OCT untersucht haben, konnte übereinstimmend gezeigt werden, dass eine retinale Atrophie am ausgeprägtesten nach einer Optikusneuritis am betroffenen Auge im Vergleich zu nicht betroffenen Augen und gesunden Kontrollproband*innen ist (9,32,35,38–40). Die Metaanalyse von Petzold et al. aus dem Jahr 2017 ergab, dass Patient*innen mit MS und ON in der Anamnese eine durchschnittliche RNFL-Reduktion von 20,1 μm im Vergleich zu den gesunden Kontrollproband*innen aufwiesen, während Patient*innen ohne diagnostizierte ON nur eine Reduktion von 7,41 μm im Vergleich zeigten (35). Für die GCIPL konnte bei Patient*innen, die von einer ON betroffen waren, eine Atrophie von 16,42 μm verglichen mit den HC nachgewiesen werden, wohingegen nicht betroffene MS-Patient*innen eine Atrophie von 8,81 μm im Vergleich mit den HC aufwiesen (35). Sowohl für die Patient*innen mit Optikusneuritis als auch für die Patient*innen ohne Optikusneuritis waren die Schichtdicken der RNFL und GCIPL im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant verringert (35). Weitere Studien konnten die Atrophie der RNFL und der makulären Schichten bei Patient*innen mit Multipler Sklerose nachweisen, wobei die Atrophie bei den Patient*innen mit einer Optikusneuritis in der Vorgeschichte kongruent signifikant erhöht war (32,34,38–40). Gabilondo et al. untersuchten in ihrer Studie von 2015 die Atrophie der pRNFL, mRNFL, GCIPL und der äußeren retinalen Schichten in den ersten sechs Monaten nach einer Optikusneuritis (38). Dabei konnte gezeigt werden, dass die pRNFL nach sechs Monaten um 45,3 μm reduziert war, wobei der Großteil der Atrophie in den ersten zwei Monaten nach der Optikusneuritis stattgefunden hat. Die makulären Schichten wiesen trotz eines progressiveren Verlaufs der Atrophie (-17,3 μm) über die sechs Monate ebenfalls den größten Teil der Atrophie in den ersten zwei Monaten nach stattgehabter ON auf (38). Im Gegensatz zu der Atrophie der RNFL und der GCIPL ließ sich für die äußeren Schichten der Retina eine Zunahme der Schichtdicken in den ersten zwei Monaten nach der Optikusneuritis nachweisen (38). Diese Schwellung der äußeren Netzhautschichten maskierte zum Teil die schwere Atrophie der RNFL und GCIPL, was erklärt, warum in diesem Zeitraum nur insgesamt 57% der endgültigen Verringerung der Makula-Schichtdicke auftrat (38). In den Monaten drei bis sechs verschwand die kompensatorische Schwellung der äußeren retinalen Schichten und die Atrophierate der inneren retinalen Schichten nahm kontinuierlich ab (38). Im Gegensatz zu

Gabilondo et al. zeigte die Studie von Costello et al. den Großteil der Atrophie drei bis sechs Monate nach stattgehabter Optikusneuritis und konnte diese Ausdünnung der retinalen Schichten bei 74% der Patient*innen mit MS und ON nachweisen (9). Dies bedeutet jedoch ebenfalls, dass bei 26% der MS-Patient*innen mit Optikusneuritis keine Atrophie der RNFL stattgefunden hat (9). Henderson et al. detektierten in ihrer Studie zu Beginn eine Atrophie der RNFL und der makulären Schichten bei Patient*innen mit Multipler Sklerose ohne ON im Vergleich zu den gesunden Kontrollproband*innen (41). Sie konnten jedoch keine signifikante Abnahme der peripapillären RNFL-Dicke und der makulären Schichtdicken im longitudinalen Verlauf über 18 Monate, verglichen mit der angepassten Kontrollpopulation, feststellen (41). Die longitudinale Studie von Balk et al. konnte dahingegen eine signifikante Atrophie der pRNFL (-1,1 µm) und mGCIPL (-1,1 µm) über einen Verlauf von zwei Jahren feststellen (42). Die Ausdünnung der retinalen Schichten war bei MS-Patient*innen im Vergleich zu der gesunden Referenzgruppe signifikant erhöht, unterschied sich jedoch kaum zwischen Patient*innen mit einer Optikusneuritis in der Anamnese und solchen, die nicht von einer Optikusneuritis betroffen waren (42). Patient*innen ohne vorangegangene ON wiesen nach zwei Jahren sogar eine stärkere Atrophie der pRNFL (-1,4 µm) und mGCIPL (-1,2 µm) auf als Patient*innen mit einer Optikusneuritis (pRNFL -1,0 µm und mGCIPL -0,9 µm) (42). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Patient*innen mit Multipler Sklerose direkt nach einer Optikusneuritis eine stärkere retinale Atrophie aufweisen als nicht betroffene MS-Patient*innen. Im longitudinalen Verlauf konnte diese Differenz jedoch nicht nachgewiesen werden (42).

2.4.3 OCT-Befunde bei unterschiedlichen Formen der Multiplen Sklerose

Mehreren Studien zufolge bestehen signifikante Unterschiede zwischen der Atrophie der RNFL und den makulären Schichten zwischen den verschiedenen Subtypen der Multiplen Sklerose (5,33,34,40,43). Patient*innen mit einer progressiven Verlaufsform haben eine stärker von einer Atrophie betroffene RNFL, was darauf hindeutet, dass die progressive Krankheit ausgeprägter mit einem axonalen Verlust zusammenhängt als die schubförmige (34). Diverse Studien zeigten eine signifikant erhöhte Atrophie der RNFL bei Patient*innen mit SPMS verglichen mit RRMS-Patient*innen (5,33,34,43). Pulicken et al. konnten darüber hinaus auch eine verstärkte Atrophie der RNFL bei PPMS-Patient*innen gegenüber RRMS-

Patient*innen nachweisen (34). Sowohl Oberwahrenbrock et al. als auch Henderson et al. stellten überdies fest, dass die RNFL-Atrophie in SPMS-Patient*innen im Vergleich zu PPMS-Patient*innen signifikant ausgeprägter war (33,40). Obwohl in allen Subtypen der Multiplen Sklerose eine Reduktion des totalen makulären Volumens (TMV) und der GCIPL-Dicke gegenüber der gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden konnte, zeigte sich in mehreren Studien bei den RRMS-Patient*innen vergleichsweise eine geringere Ausdünnung der makulären Schichten als bei den SPMS-Patient*innen (33,34,43). Im Gegensatz dazu stellten Yousefipour et al. in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied des makulären Volumens zwischen den verschiedenen MS-Subtypen fest (5). Die aktuelle Studienlage deutet dennoch weitestgehend übereinstimmend darauf hin, dass sich die verschiedenen Formen der Multiplen Sklerose anhand der OCT-Messungen voneinander unterscheiden lassen können.

2.4.4 OCT-Befunde bei Krankheitsprogression gemessen am EDSS-Wert

Es wird angenommen, dass eine axonale Schädigung ursächlich für anhaltende Behinderung bei Multipler Sklerose ist (8). Daher werden nicht-invasive Biomarker benötigt, die für einen axonalen Verlust spezifisch sind, um die Krankheitsprogression abzubilden (8). Verschiedene Studien haben die Korrelation zwischen retinaler Atrophie und Krankheitsprogression anhand des EDSS-Wertes mittels OCT-Technik gemessen und sind dabei zu kontroversen Ergebnissen gekommen (5,33,36,37,39,40,43). Eine signifikante inverse Assoziation zwischen der GCIPL-Dicke bei RRMS-Patient*innen und dem EDSS-Wert konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (39,43). Oberwahrenbrock et al. stellten zudem eine inverse Korrelation zwischen der RNFL-Dicke und dem EDSS-Wert in allen Subtypen der Multiplen Sklerose ohne vorangegangene Optikusneuritis fest (33). Im Gegensatz dazu ergab sich in ihrer Studie für das totale makuläre Volumen nur eine signifikante inverse Korrelation mit dem EDSS-Wert für RRMS-Patient*innen ohne Optikusneuritis (33). In der Studie von Martinez-Lapiscina et al. konnte beobachtet werden, dass ein Baseline-pRNFL-Wert von unter 88 µm bei MS-Patient*innen ohne Optikusneuritis das Risiko für eine Verschlechterung des EDSS-Wertes im 2. und 3. Jahr ungefähr verdoppelte (37). Dieses Risiko stieg sogar um das Vierfache im 4. bis 5. Jahr nach der Baseline-Untersuchung (37). Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine niedrige pRNFL-Dicke mit einer Krankheitsprogression einhergeht (37). Für das makuläre Volumen konnte diese Assoziation jedoch nicht nachgewiesen werden (37). Weitere

Studien konnten zwar einen Trend der inversen Korrelation zwischen den retinalen Schichtdicken und dem EDSS-Wert feststellen, jedoch erreichten diese Ergebnisse keine Signifikanz (5,36,40). Auch wenn somit nicht übereinstimmend eine signifikante Korrelation nachgewiesen wurde, könnte sich die Messung der Retinaschichten mittels OCT zur Vorhersage des Risikos einer Krankheitsprogression als nützlich erweisen.

2.4.5 Korrelation zwischen OCT-Befunden und Serum-NfL-Werten

Sowohl die Serum-NfL-Werte als auch die pRNFL-Schichtdicke sind aufkommende Biomarker für neuro-axonale Schäden bei Multipler Sklerose. Daten zu einer Korrelation zwischen dem sNfL-Wert und der pRNFL sind jedoch kaum vorhanden. Bsteh et al. untersuchten in ihrer Studie 80 RRMS-Patient*innen über drei Jahre und bestimmten bei diesen jährlich sNfL-Werte und die RNFL-Schichtdicke mittels OCT (12). Zu keinem Zeitpunkt der Studie konnte ein cross-sektionaler Zusammenhang zwischen den sNfL-Werten und der pRNFL-Dicke detektiert werden (12). Eine sNfL-Zunahme von 10 pg/ml ging jedoch mit einem jährlichen Verlust von 0,7 μm der pRNFL-Dicke einher (12). Darüber hinaus wiesen Patient*innen mit zwei oder mehr sNfL-Messungen über der 75. Perzentile eine höhere jährliche Atrophie (-2,2 μm) der pRNFL verglichen mit MS-Patient*innen mit sNfL-Werten unter der 75. Perzentile auf (-0,4 μm) (12). Bei der Beurteilung des Zusammenhangs zwischen sNfL-Werten und pRNFL-Dicke am Ende des Beobachtungszeitraums war ein sNfL-Anstieg von 10 pg/ml mit einem Rückgang der pRNFL-Dicke um 6,0 μm verbunden (12). Diese Ergebnisse legen nahe, dass der sNfL-Spiegel einen prädiktiven Wert für die retinale Atrophie bei RRMS-Patient*innen hat (12). Da die Studienlage jedoch sehr gering ist, werden weitere Studien benötigt, um dies zu verifizieren.

2.4.6 Korrelation zwischen OCT-Befunden und der Krankheitsdauer

In verschiedenen Studien konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Atrophie der pRNFL und mGCIPL und der Krankheitsdauer bei MS-Patient*innen festgestellt werden (33,42). Balk et al. zeigten in ihrer Längsschnittstudie, dass die Atrophie der inneren retinalen Schichten zu Beginn der Erkrankung rapide voranschritt und mit längerer Krankheitsdauer abnahm, was einen Plateau-effekt nahelegt (42). Mit jedem zusätzlichen Krankheitsjahr, gemessen über zwei Jahre, nahm die Atrophierate um 0,05 μm bei der pRNFL und um 0,06 μm bei der mGCIPL ab (42). Für die INL konnte keine Korrelation mit der Krankheitsdauer

festgestellt werden (42). Darüber hinaus konnte in einer weiteren Studie eine signifikante Korrelation sowohl zwischen der RNFL-Dicke als auch dem totalen makulären Volumen (TMV) mit der Krankheitsdauer bei MS-Patient*innen ohne vorangegangene Optikusneuritis festgestellt werden (33). RRMS-Patient*innen zeigten die stärksten jährlichen Veränderungen der RNFL-Dicke ($-0,495 \mu\text{m}/\text{Jahr}$) und des TMV ($-0.0155 \text{ mm}^3/\text{Jahr}$) (33). Diese Korrelation war bei Patient*innen mit Optikusneuritis für keinen der MS-Subtypen nachweisbar (33).

2.4.7 OCT-Befunde der Inner Nuclear Layer (INL) und der äußeren Retinaschichten

Die INL nahm in mehreren Studien eine Sonderrolle unter den Schichten der Retina ein, da sie nicht wie die inneren Schichten bis einschließlich der GCIPL eine Atrophie aufwies, sondern es oftmals sogar zu einer Hypertrophie der INL kam (35). Die äußeren retinalen Schichten (Photorezeptoren + RPE) unterlagen weder einer signifikanten Atrophie noch einer signifikanten Hypertrophie (35). In einer Metaanalyse von 2017 konnten Petzold et al. eine Zunahme der INL-Dicke von $0,65 \mu\text{m}$ bei Patient*innen mit diagnostizierter Optikusneuritis im Vergleich zu nicht betroffenen MS-Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen feststellen (35). Dies konnte nicht für Patient*innen ohne Optikusneuritis in der Vergangenheit nachgewiesen werden (35). Balk et al. konnten in ihrer Studie von 2016 dahingegen keine signifikanten Veränderungen der INL über einen Verlauf von zwei Jahren belegen (42). Überdies ergab sich auch keine Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und der INL-Dicke (42). Im Kontrast dazu detektierten Saidha et al. in ihrer Studie sowohl eine signifikante Zunahme der INL-Dicke bei RRMS-Patient*innen als auch eine nicht signifikante INL-Hypertrophie unter allen Subtypen der Multiplen Sklerose (44). Darüber hinaus wiesen von einer Optikusneuritis betroffene Patient*innen eine signifikant erhöhte INL verglichen mit nicht betroffenen MS-Patient*innen auf (44). Ein erhöhter Baseline-INL-Wert ging mit der Entwicklung kontrastmittelaufnehmender Läsionen, neuen T2-Läsionen und einer Verschlechterung des EDSS-Wertes einher (44). Zugleich ergab sich eine Korrelation zwischen erhöhten Baseline-INL-Werten und Schüben bei Patient*innen mit RRMS (44). Die Schwellung der INL war am ausgeprägtesten zu einem frühen Zeitpunkt der Krankheit und am deutlichsten bei RRMS-Patient*innen nachweisbar (44). Auf dieser Grundlage könnte eine Volumenzunahme der INL auf eine entzündliche Krankheitsaktivität hinweisen und hätte somit einen prädiktiven Wert für das Fortschreiten der Krankheit (35,36,44).

Tabelle 1 gibt eine Übersicht der retinalen Veränderungen bei Patient*innen mit Multipler Sklerose.

Schicht	
RNFL	<ul style="list-style-type: none"> • Starke Atrophie bei MS-Patient*innen mit vorangegangener Optikusneuritis (7–9,35,38) • Schwache Atrophie bei MS-Patient*innen ohne Optikusneuritis (7,35,41,42) • Stärkere Atrophie bei progressiven Verlaufsformen (34) • Inverse Korrelation mit dem EDSS-Wert (33,37) • Inverse Korrelation mit dem sNFL-Wert (12) • Inverse Korrelation mit der Krankheitsdauer (33,42)
GCIPL	<ul style="list-style-type: none"> • Starke Atrophie bei MS-Patient*innen mit vorangegangener Optikusneuritis (35,38,42) • Schwache Atrophie bei MS-Patient*innen ohne Optikusneuritis (35,41,42) • Inverse Korrelation mit dem EDSS-Wert bei RRMS-Patient*innen (39,43) • Inverse Korrelation mit der Krankheitsdauer (33,42)
INL	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertrophie bei MS-Patient*innen mit vorangegangener Optikusneuritis (35,44) • Korrelation mit dem EDSS-Wert (44) • Korrelation mit Schüben bei RRMS (44)
Äußere retinale Schichten	<ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikante Atrophie oder Hypertrophie bei MS-Patient*innen (35) • Schwellung nach Optikusneuritis (38)

Tabelle 1 Übersicht über die retinalen Veränderungen bei MS und Korrelationen zwischen den verschiedenen Netzhautschichten und den EDSS-Werten, den sNFL-Werten, der Krankheitsdauer und der Schubaktivität.

3 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die retinale Atrophie und den sNfL-Wert als potentielle Biomarker für den Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose zu untersuchen. Die retinale Atrophie bei RRMS-Patient*innen soll im Vergleich zu gesunden Kontrollproband*innen sowohl zum Zeitpunkt der Baseline-OCT als auch im longitudinalen Verlauf betrachtet werden. Zudem wird der Zusammenhang zwischen erhöhten sNfL-Werten und einer verstärkten Atrophie der retinalen Schichten analysiert. Darüber hinaus soll der prädiktive Wert der Baseline-NfL im Serum für das Ausmaß der retinalen Atrophie untersucht werden. Ein weiterer zentraler Gegenstand dieser Arbeit ist die Frage nach dem Einfluss der retinalen Atrophie und der Höhe der sNfL-Werte auf den EDSS-Wert, die Schubaktivität und die paraklinische Krankheitsaktivität, gemessen anhand von MRT-Befunden.

Aufgrund dieser Zielsetzungen werden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen untersucht:

- Welche Netzhautschichten sind im longitudinalen Verlauf bei den RRMS-Patient*innen von einer Atrophie betroffen? Kommt es zu einer Größenzunahme oder -abnahme im Vergleich zu den gesunden Kontrollproband*innen?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der retinalen Atrophie und dem EDSS-Wert, der Schubaktivität und der paraklinischen Krankheitsaktivität, gemessen anhand von MRT-Befunden?
- Gibt es eine Korrelation zwischen erhöhten NfL-Werten im Serum und einer verstärkten retinalen Atrophie im longitudinalen Verlauf?
- Besteht ein prädiktiver Wert der Baseline-sNfL-Werte für die retinale Atrophie?
- Besteht eine Korrelation zwischen den Serum-NfL-Werten und dem EDSS-Wert, der Schubaktivität und der paraklinischen Krankheitsaktivität, gemessen anhand von MRT-Befunden?

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign und Teilnehmende

Für die prospektive Beobachtungsstudie konnten 77 RRMS-Patient*innen in der Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie des Universitätsklinikums Münster rekrutiert werden. Die Multiple Sklerose wurde nach den revidierten McDonald-Kriterien von 2017 diagnostiziert (20). Zusätzlich wurden 30 gesunde Kontrollproband*innen in die Studie eingeschlossen.

Die Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen wurden über die Studie aufgeklärt und willigten in die Auswertung ihrer Daten zu Studienzwecken ein. Die Studie erfolgte nach einem positiven Ethikvotum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster vom 19.04.2018 unter dem Aktenzeichen 2017-754-f-S (vgl. 11.3).

Ausschlusskriterien stellten andere neurologische Erkrankungen als RRMS, ophthalmologische Erkrankungen wie z. B. ein Glaukom, eine Katarakt, Refraktionsanomalien über +/- 6 dpt und Retinopathien, sowie Augenoperationen dar. Überdies wurden Patient*innen mit einer Optikusneuritis bis zu sechs Monate vor Baseline-OCT und während des Studienzeitraums ausgeschlossen. OCT-Scans, welche nicht den OSCAR-IB-Kriterien entsprachen, wurden nicht für diese Studie zugelassen (45). Von den 77 rekrutierten RRMS-Patient*innen wurden 11 Patient*innen komplett und von weiteren 11 jeweils ein Auge von der Studie ausgeschlossen. Ausschlusskriterien stellten unzureichende Bildqualität, gemessen anhand der OSCAR-IB-Kriterien (10 Patient*innen und 6 Augen), Optikusneuritiden bis zu sechs Monate vor Baseline-OCT (4 Augen), Makulaödeme (1 Patient*in) und eine exsudative seröse Retinopathie (1 Auge) dar. Somit konnten 66 RRMS-Patient*innen und 30 gesunde Kontrollproband*innen in die Studie eingeschlossen werden.

4.2 Methoden

Im Rahmen der Studie wurden bei allen RRMS-Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen OCT-Bilder mit der Heidelberg Spectralis SD-OCT (S2000) (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland, Software Version 1.10.2.0) angefertigt. Von

jedem/r Studienteilnehmer*in wurden OCT-Aufnahmen zu mindestens zwei bis maximal sieben verschiedenen Messzeitpunkten aufgenommen. Die Messungen fanden jeweils an beiden Augen in einem abgedunkelten Raum ohne jegliche Lichtquelle statt. Dabei wurde auf das medikamentöse Hervorrufen einer Mydriasis verzichtet.

Bei allen Patient*innen wurde an einer peripheren Vene Blut entnommen und die Proben innerhalb von zwei Stunden bei Raumtemperatur verarbeitet. Serumproben wurden zehn Minuten bei 2000 g und Raumtemperatur zentrifugiert, in Polypropylenröhrchen aliquotiert und bei -80 °C gemäß den internationalen Konsensrichtlinien gelagert (46). Die Serum-NfL-Konzentrationen wurden den Anweisungen des Herstellers entsprechend auf einem SiMoA HD-1 (Quanterix, USA) unter Verwendung des NF-Light Advantage Kit (Quanterix) wie zuvor beschrieben doppelt gemessen (24). Der mittlere Intra-Assay-Variationskoeffizient der Doppelbestimmungen für die Konzentrationen betrug 7,02%. Alle Serumanalysen wurden für Patient*innen-IDs und klinische Daten verblindet durchgeführt.

Zusätzlich wurde bei allen Patient*innen der EDSS-Wert von erfahrenen Neurolog*innen zu den OCT-Messzeitpunkten ermittelt. Paraklinische Krankheitsaktivität, Schübe und aktuelle Therapien wurden ebenfalls von allen Patient*innen an den Messzeitpunkten erhoben, sodass sie anschließend aus dem klinischen Informationssystem (Orbis, Dedalus, Bonn, Deutschland) abgefragt werden konnten.

4.3 Grundlagen der Optischen Kohärenztomografie (OCT)

Die Optische Kohärenztomografie (OCT) ist eine erstmals 1991 systematisch beschriebene medizinische Bildgebungstechnologie, welche hochauflösende Querschnittsbilder der Gewebemorphologie in situ und in Echtzeit erstellen kann (47). In der Neurologie wird die Optische Kohärenztomografie eingesetzt, um die Schichten der Retina abzubilden (47).

Die Optische Kohärenztomografie basiert auf einer optischen Messtechnik, die als Interferometrie mit niedriger Kohärenz bekannt ist und erstmals von Sir Isaac Newton beschrieben wurde (48). Die Interferometrie ist eine Technik, mit der sich die Amplitude und die Laufzeitveränderung des reflektierten Lichts mit sehr hoher Sensitivität messen lassen

(49). Der Aufbau des OCT-Gerätes beruht auf dem Prinzip des Michelson-Interferometers (47,48), Abbildung 2. Dabei wird ein von einer Superlumineszenz-Diode (SLD) ausgehender Lichtstrahl mit einem Strahlenteiler geteilt und sowohl auf einen Referenzspiegel als auch auf die zu untersuchende Probe umgeleitet (47,48). Der Referenzstrahl und der von dem Gewebe reflektierte Lichtstrahl werden über den Strahlenteiler gebündelt und auf einen Photodetektor zurückgeworfen (47,48). Dabei interferieren die elektromagnetischen Wellen der beiden Lichtstrahlen miteinander und können sich sowohl gegenseitig verstärken als auch abschwächen (49). Stimmen die Weglängen der Lichtsignale innerhalb der Kohärenzlänge des Lichtes überein, maximiert sich die vom Photodetektor gemessene Intensität lokal (49). Die Distanz des bewegbaren Referenzspiegels zum Strahlenteiler wird bei jeder Messung variiert und die verschiedenen Intensitäten auf dem Photodetektor gemessen, um die jeweiligen lokalen Intensitätsmaxima zu bestimmen (49).

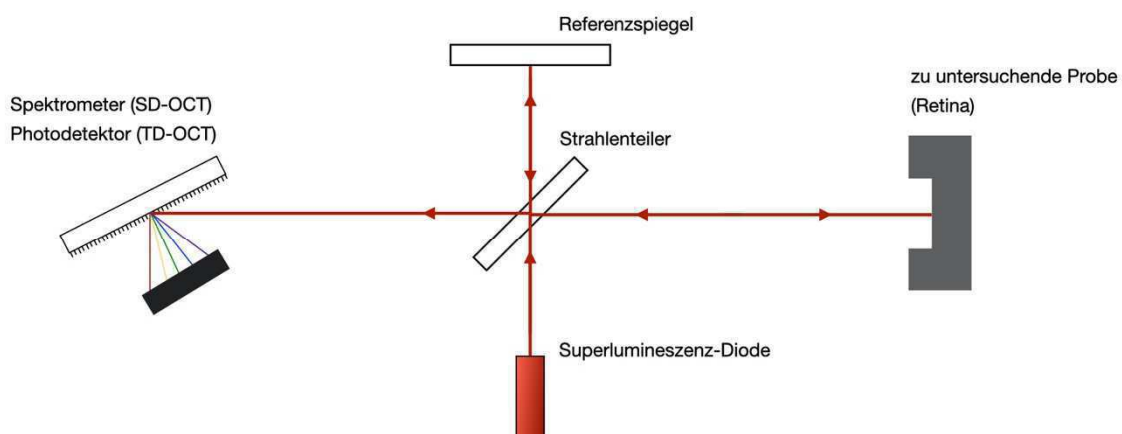


Abbildung 2 Aufbau eines OCT-Gerätes mittels Michelson-Interferometrie. Der Lichtstrahl der Superlumineszenz-Diode wird vom Strahlenteiler geteilt und sowohl auf den Referenzspiegel als auch auf die zu untersuchende Probe geworfen. Der reflektierte Lichtstrahl wird über den Strahlenteiler gebündelt und vom Spektrometer (SD-OCT) bzw. vom Photodetektor (TD-OCT) erfasst.

Der auf das Gewebe gerichtete Lichtstrahl wird abhängig von der strukturellen Beschaffenheit reflektiert, wodurch ein Querschnittsbild entsteht, welches zur Abgrenzung der einzelnen Gewebeschichten entweder in Graustufen oder in Fehlfarben dargestellt werden kann (47,49). Bei der Darstellung in Fehlfarben werden stark reflektierende Bereiche, wie die

Nervenfaserschicht und das retinale Pigmentepithel, in Farben mit höheren Wellenlängen (gelb, orange, rot, weiß) abgebildet und schwach reflektierende Strukturen, wie der Glaskörperinnenraum, in schwarz bis grün dargestellt (50). Das entstehende OCT-Bild weist eine große Ähnlichkeit mit dem histologischen Bild der Retina auf, stellt jedoch ein Reflektivbild dieser dar (50). Die der OCT zugrunde liegende Technik, welche basierend auf den Reflexionseigenschaften eines Gewebes ein Querschnittsbild generiert, ist analog zur Sonographie (49). Allerdings ist die OCT mit einer Auflösung von 1-15 μm um ein bis zwei Größenordnungen genauer als die Sonographie (49).

Die Querschnittsbilder der Retina entstehen, indem multiple eindimensionale axiale Scans (A-Scans) im parallelen Versatz entlang einer zweiten Dimension gemessen werden (47). Die somit erzeugten zweidimensionalen Scans (B-Scans) ergeben wiederum im parallelen Versatz entlang einer dritten Dimension ein dreidimensionales Bild der abzubildenden Gewebestrukturen (49).

4.3.1 OCT Geräte-Technik

Die oben dargestellte OCT-Technik entspricht der „Time Domain Low-Coherence Interferometry“ (TD-OCT). Bei dieser wird der Abstand des Referenzspiegels (Referenzarmlänge) variiert, um die Laufzeitunterschiede der interferierenden Wellen auszugleichen und so ein Intensitätsmaximum zu erzeugen (48,49). Bei der TD-OCT werden alle Intensitäten der reflektierten Wellen als eine übereinander gelagerte Intensität durch einen Photodetektor erfasst (48,49).

Die „Spectral Domain Optical Coherence Tomography“ (SD-OCT), eine Unterform der „Fourier Domain OCT“ (FD-OCT), stellt eine Weiterentwicklung der TD-OCT dar (49). In der SD-OCT wird anstelle des Photodetektors ein Spektrometer zur Erfassung der reflektierten Wellenlängen verwendet (49). Mit Hilfe des Spektrometers wird die Intensität der Gesamtwelle gemessen und mittels Fourier-Transformation werden Rückschlüsse auf die Reflexionen der einzelnen Schichten gezogen (49). Da die SD-OCT keine Modulation der Referenzarmlänge erfordert, können deutlich höhere Messgeschwindigkeiten erreicht werden, ohne dabei die Bildqualität zu beeinträchtigen (49). Die SD-OCT bietet zudem den

Vorteil, dass das Signal-Rausch-Verhältnis im Vergleich zu der TD-OCT deutlich reduziert ist (49). Entsprechend des erhöhten Auflösungsvermögens und der erheblich höheren Aufnahmegeschwindigkeit stellt die SD-OCT die heutige Standardtechnik dar (48,49).

4.4 OCT-Schichtsegmentierung und Sektorenauswahl

Für diese Studie wurde die Spectralis SD-OCT (S2000) von Heidelberg Engineering verwendet, welche eine hohe axiale (3,9 μm) und laterale (5,7 μm) Auflösung hat. Die OCT-Bilder wurden mit einer Wellenlänge von 880 nm gemessen und die Aufnahme­frequenz lag bei 40 kHz (51). Ab der obersten Netzhautschicht betrug die maximale Eindringtiefe 1,9 mm (51).

Die Position des Zentrums der Papilla nervi optici wurde von der Software durch Ausmessen der Sehnervexkavation automatisch bestimmt und musste anschließend von dem/der Untersucher*in bestätigt werden. Gleiches galt für die automatische Detektierung der Fovea, welche das Zentrum des Aufnahmebereiches der makulären Scans darstellte. Das Spectralis SD-OCT-Gerät bietet überdies die „TruTrack Active Eye Tracking“-Technologie, mit welcher jegliche Artefakte durch unwillkürliche Augenbewegungen der Proband*innen vermieden werden konnten. Die Bestimmung der Grenzverläufe der einzelnen retinalen Schichten in den B-Scans erfolgte ebenfalls automatisiert durch die Heidelberger „Eye Explorer“-Software. Segmentiert wurden dabei die RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL und das RPE. Die GCL und IPL wurden zusammen als GCIPL betrachtet.

Folgende Scanparameter wurden für die vorliegende Studie erhoben und ausgewertet:

1. Peripapillärer Scan

Um die peripapilläre RNFL zu bestimmen, wurde ein zirkulärer B-Scan mit einem Durchmesser von 3,5 mm (12°-Bildwinkel) um den Sehnervkopf erhoben. Die Auflösung der B-Mode-Scans maß 768x496 Pixel (Breite x Höhe). Dabei entsprach die laterale Skalierung 11 μm pro Pixel und die axiale Skalierung 3,87 μm pro Pixel. Jeder B-Mode-Scan wurde aus 30 Aufnahmen gemittelt, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu erhöhen und Artefakte zu minimieren. In Abbildung 3 ist ein peripapillärer B-Scan eines rechten Auges eines/r RRMS-Patient*in gezeigt.

2. Makulärer Scan

Für die makulären Scans wurde ein Aufnahmebereich mit einer Größe von $30^\circ \times 25^\circ$ -Bildwinkeln (Höhe x Breite) gewählt. Die Scans der Makula bestanden aus 61 vertikalen B-Scans, welche in einem Abstand von $120 \mu\text{m}$ zueinander in einem foveal-zentrierten Raster aufgenommen wurden. Die Auflösung der B-Mode-Scans betrug 768×496 Pixel (Breite x Höhe). Dabei entsprach die laterale Skalierung $11 \mu\text{m}$ pro Pixel und die axiale Skalierung $3,87 \mu\text{m}$ pro Pixel. Jeder B-Mode-Scan wurde aus 15 Aufnahmen gemittelt, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu erhöhen und Artefakte zu minimieren. In Abbildung 4 ist ein makulärer B-Scan eines rechten Auges eines/r RRMS-Patient*in gezeigt.

Zur Qualitätskontrolle der OCT-Scans wurden die OSCAR-IB Kriterien berücksichtigt (45).

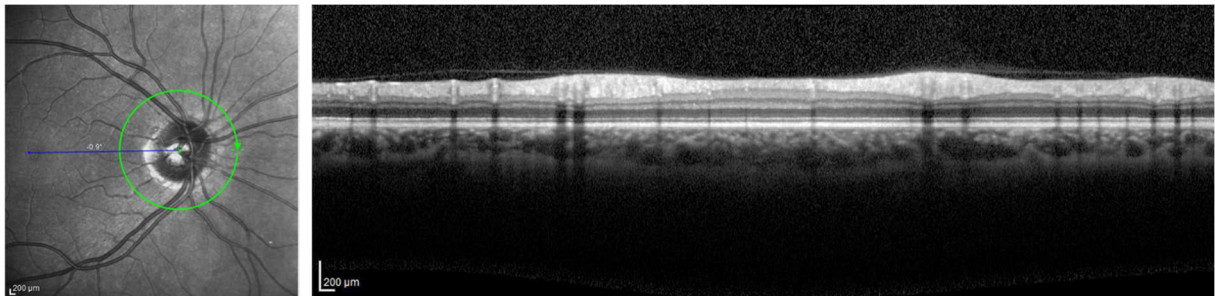


Abbildung 3 Peripapillärer B-Scan eines rechten Auges eines/r RRMS-Patient*in. Die Aufnahme der Retina erfolgte mittels Heidelberg Spectralis SD-OCT.

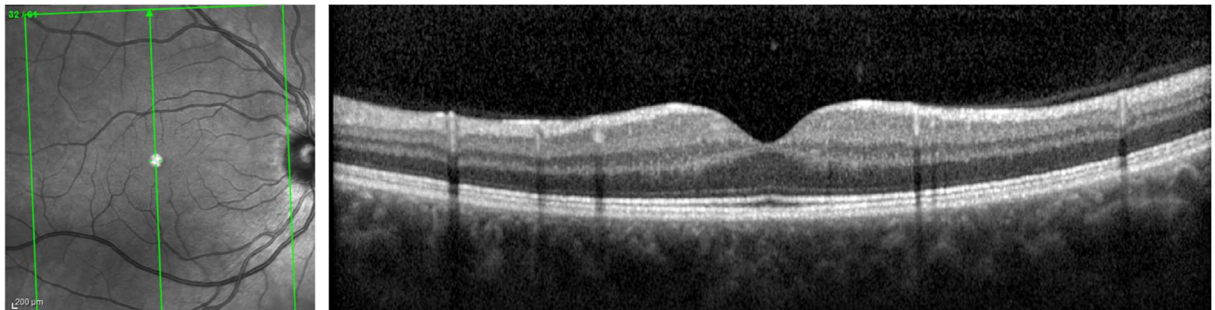


Abbildung 4 Makulärer B-Scan eines rechten Auges eines/r RRMS-Patient*in. Die Aufnahme der Retina erfolgte mittels Heidelberg Spectralis SD-OCT.

4.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 26.0.

Das Signifikanzniveau wurde auf einen p-Wert $< 0,05$ festgelegt und statistisch signifikante Ergebnisse mit einem * kenntlich gemacht. Ergebnisse, die einen p-Wert $< 0,01$ aufwiesen, wurden mit ** und Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,001$ mit *** markiert. Das Konfidenzintervall wurde auf 95% festgelegt. Für multiples Testen wurden die p-Werte mittels Bonferroni-Holm-Methode korrigiert.

Der Gruppenunterschied bezüglich der kategoriellen Variable Geschlecht wurden mittels Chi-Quadrat-Test und der Gruppenunterschied für die kontinuierliche Variablen Alter mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht.

Die Entwicklung der retinalen Schichtdicken im longitudinalen Verlauf und deren Einfluss auf den Serum-NfL-Wert, den EDSS-Wert, die Schübe und die paraklinische Krankheitsaktivität wurden mittels verallgemeinerter Schätzgleichung (GEE) mit einer unstrukturierten Arbeitskorrelationsmatrix analysiert. Für die Bewertung der Einflussgrößen wurden dabei Typ III-Tests herangezogen. Zur Beurteilung des Serum-NfL-Wertes als Prädiktor für die retinale Atrophie, den EDSS-Wert, die Schubaktivität und die paraklinische Krankheitsaktivität wurde ebenfalls die verallgemeinerte Schätzgleichung (GEE) und der Typ III-Test verwendet.

Dabei wurden die retinalen Schichtdicken, die Serum-NfL-Werte und der EDSS-Wert mit einem linearen Modelltypen und die Schubaktivität sowie die paraklinische Krankheitsaktivität, gemessen anhand von MRT-Befunden, mittels eines binär logistischen Modelltypen untersucht.

Alle statistischen Analysen erfolgten unter Korrektur für Geschlecht, Alter und Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der OCT-Untersuchung. Als Innersubjektvariablen waren bei allen GEE-Analysen die Augen und die OCT-Messzeitpunkte angegeben.

5 Ergebnisse

5.1 Klinische und demographische Daten zum Zeitpunkt der Baseline-OCT

Von den 66 eingeschlossenen RRMS-Patient*innen waren 71,2% (n = 47) weiblich und 28,8% (n = 19) männlich. Die gesunden Kontrollproband*innen (n = 31) wiesen einen Anteil von 61,3% (n = 19) Frauen und einen Anteil von 38,7% (n = 12) Männern auf, Tabelle 2. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den RRMS-Patient*innen und den gesunden Kontrollproband*innen. Die folgenden Analysen wurden dennoch für das Geschlecht korrigiert, um potentielle Einflüsse auszugleichen.

Das Patient*innenalter betrug zum Zeitpunkt der Baseline-OCT durchschnittlich 33 Jahre und 18 Tage mit einer Standardabweichung von 8 Jahren und 11,5 Monaten. Bei den gesunden Kontrollproband*innen ergab sich ein durchschnittliches Alter von 48 Jahren und 22 Tagen mit einer Standardabweichung von 9 Jahren und 6 Monaten, Tabelle 2. Für das Alter ergab sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert < 0,0001***) zwischen den untersuchten Gruppen, sodass die Ergebnisse in den folgenden Untersuchungen für das Alter korrigiert wurden.

Die RRMS-Patient*innen wiesen eine durchschnittliche Krankheitsdauer, welche als zeitlicher Abstand zwischen der Erstmanifestation und dem Datum der Baseline-OCT definiert wurde, von 2 Jahren und 51 Tagen (782 Tagen) auf. Die Standardabweichung der Krankheitsdauer betrug 2 Jahre und 5 Monate (883 Tage), Tabelle 2. Alle Untersuchungen wurden für die Krankheitsdauer korrigiert.

Der NfL-Wert im Serum zum Baseline-OCT war bei 72,7% der Patient*innen gemessen worden. Im Mittel ergab sich ein sNfL-Wert von 12,22 pg/ml mit einer Standardabweichung von 15,5 pg/ml, Tabelle 2.

Zum Zeitpunkt der Baseline-OCT waren bei 80,3% der RRMS-Patient*innen Daten zu EDSS-Werten vorhanden. Der Mittelwert der EDSS-Werte dieser Patient*innen betrug 1,5 mit einer Standardabweichung von 0,9, Tabelle 2.

Bei 87,9% der Patient*innen wurde der Liquor auf oligoklonale Banden untersucht. Von den getesteten Personen wiesen 87,9% (n = 51) oligoklonale Banden im Liquor auf, wohingegen bei 12,1% (n = 7) keine nachgewiesen werden konnten, Tabelle 2.

Von allen 66 in die Studie eingeschlossenen Patient*innen mit Multipler Sklerose hatten 16,7% in der Vergangenheit eine Retrobulbärneuritis, jedoch nicht sechs Monate vor der Baseline-OCT oder während des Studienzeitraums, Tabelle 2.

Bezüglich der Therapie bei der Baseline-OCT-Messung lagen bei 93,9% der Patient*innen Daten vor. 19,4% (n = 12) erhielten keine Therapie, 66,1% (n = 41) eine milde oder moderate Therapie und 14,8% (n = 9) eine aktive oder hochaktive Form der Therapie, Tabelle 2.

	Patient*innen (n = 66)	Gesunde Kontrollen (n = 31)
Geschlecht	71,2% (n = 47) Frauen 28,8% (n = 19) Männer	61,3% (n = 19) Frauen 38,7% (n = 12) Männer
Alter [Jahre]	Mittelwert: 33,05 SD: 8,97; Spanne: 17 - 55 Median: 31,5 1. Quartil: 25 ; 3. Quartil: 40	Mittelwert: 48,06 SD: 9,53; Spanne 23 - 59 Median: 52 1. Quartil: 42; 3. Quartil: 55
Krankheitsdauer [Jahre]	Mittelwert: 2,14 SD: 2,41; Spanne: -0,13 - 16,15 Median: 1,46 1. Quartil: 0,78; 3. Quartil: 2,67	/
Serum-NfL [pg/ml]	(n = 48) Mittelwert: 12,22 SD: 15,5; Spanne: 4,05 - 81,7 Median: 7,65 1. Quartil: 5,82; 3. Quartil: 11,78	/
EDSS-Wert	(n = 53) Mittelwert: 1,5 SD: 0,9; Spanne: 0 - 3,5 Median: 1,5 1. Quartil: 1; 3. Quartil: 2	/
OKB im Liquor	87,9% (n = 51)	/
RBN	16,7% (n = 11)	/
Therapie	(n = 62) Keine 19,4% (n = 12) Mild/Moderat 66,1% (n = 41) Aktiv/Hochaktiv 14,8% (n = 9)	/

Tabelle 2 Demografische Eigenschaften der Patient*innen und der gesunden Kontrollproband*innen sowie klinische Informationen der Patient*innen (sNfL-Werte, EDSS-Werte, OKB im Liquor, Retrobulbärneuritiden in der Vergangenheit und Therapien zum Zeitpunkt der Baseline-OCT). Für das Alter, die Krankheitsdauer und den EDSS-Wert sind jeweils die Mittelwerte, die Standardabweichung (SD), die Spanne, der Median und das 1. und 3. Quartil angegeben.

5.2 Schichtdickenunterschiede zwischen RRMS-Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen zum Zeitpunkt der Baseline-OCT

Die Schichtdickenunterschiede zum Zeitpunkt der Baseline-OCT zwischen den RRMS-Patient*innen und den gesunden Kontrollproband*innen wurden anhand beider Augen der Patient*innen ausgewertet. Die Tabelle 3 zeigt die Mittelwerte und die jeweilige Standardabweichung der retinalen Schichten (pRNFL Global, mRNFL, GCIPL, INL, OPL, ONL, RPE) für die Patient*innen mit MS und die HC. Zudem ist die Totale Retinale Dicke (TRT), welche alle Schichten von der ILM bis einschließlich der RPE beinhaltet, aufgeführt. Die äußeren retinalen Schichten (ORL), die sich aus den Photorezeptoren und dem RPE ergeben, sind ebenfalls dargestellt. Überdies ist die mittlere Differenz der Schichtdicken zwischen den beiden Gruppen mit Signifikanzniveau angegeben.

Für die TRT, die pRNFL und die mRNFL konnten statistisch signifikante Abweichung zwischen der RRMS-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Die GCIPL, INL, OPL, ONL, RPE und ORL wiesen keine signifikanten Gruppenunterschiede auf. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5 in Form von Boxplots dargestellt.

Schicht	RRMS-Patient*innen	HC	Differenz	p-Wert
pRNFL [μm]	95,57 (10,17)	99,72 (7,80)	4,16% (-4,15)	0,031*
TRT [μm]	307,87 (14,52)	313,91 (14,38)	1,92% (-6,04)	0,042*
mRNFL [μm]	31,98 (3,82)	35,96 (4,27)	11,07% (-3,98)	<0,001***
GCIPL [μm]	69,02 (6,57)	71,93 (5,22)	4,05% (-2,91)	0,078
INL [μm]	34,40 (2,35)	33,84 (2,16)	1,65% (+0,56)	0,532
OPL [μm]	28,93 (2,25)	29,48 (2,55)	1,87% (-0,55)	0,888
ONL [μm]	63,93 (8,02)	63,36 (6,08)	0,9% (+0,57)	0,994
RPE [μm]	13,93 (1,14)	14,39 (1,05)	3,2% (-0,46)	0,08
ORL [μm]	79,69 (2,18)	79,32 (2,48)	0,47% (+0,37)	0,888

Tabelle 3 Schichtdicken der RRMS-Patient*innen und der gesunden Kontrollproband*innen und deren relative (in %) und absolute (in μm) Differenz. Die Mittelwerte der retinalen Schichtdicken (+/- Standardabweichung) sind in μm aufgeführt.

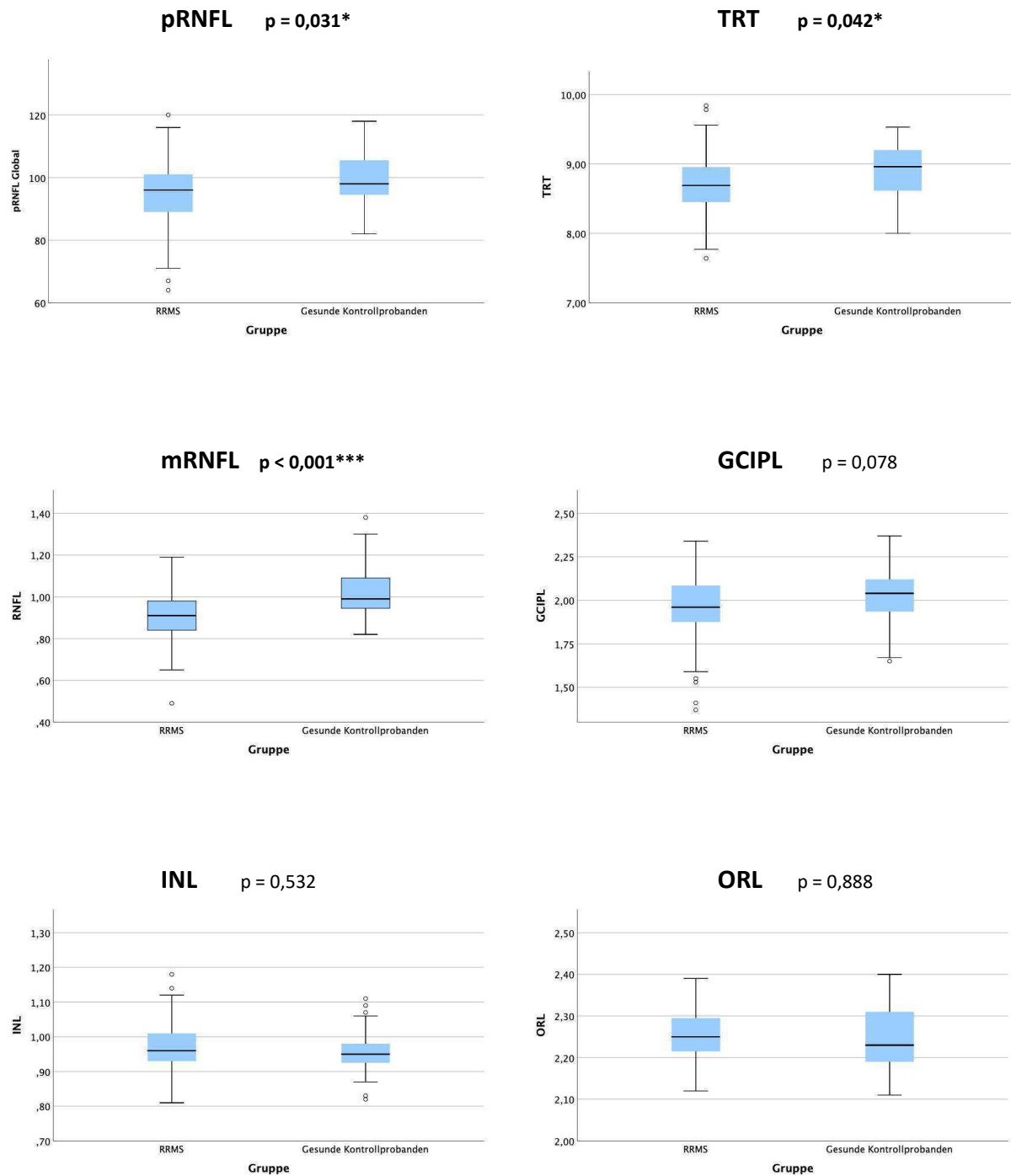


Abbildung 5 Boxplots nach Tukey der durchschnittlichen retinalen Schichtdicke der pRNFL [μm] und die durchschnittlichen Volumina der TRT [mm^3], mRNFL [mm^3], GCIPL [mm^3], INL [mm^3] und ORL [mm^3] in der RRMS-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe. Die dargestellten Boxen reichen vom 25% Quartil bis zum 75% Quartil. Der Median ist als Linie eingezeichnet und die Whiskers reichen bis zu den äußersten Werten, welche sich in dem 1,5-fachen Interquartilabstand befinden. Ausreißer sind mit eingezeichnet. Statistisch signifikante Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ wurden mit einem * kenntlich gemacht. Ergebnisse, die einen p-Wert $< 0,01$ aufwiesen wurden mit zwei ** und Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,001$ mit drei *** markiert.

5.3 Ergebnisse der OCT-Untersuchungen im longitudinalen Verlauf

5.3.1 Schichtdickenunterschiede zwischen RRMS-Patient*innen und gesunden Kontrollen

Die Schichtdickenunterschiede zwischen den RRMS-Patient*innen (n = 66) und den gesunden Kontrollproband*innen (n = 31) im longitudinalen Verlauf wurde anhand beider Augen gemessen. In Tabelle 4 sind die jährlichen Atrophieraten der gesunden Kontrollproband*innen und in Tabelle 5 die Atrophieraten der RRMS-Patient*innen aufgeführt. Für die pRNFL zeigte sich bei den RRMS-Patient*innen eine signifikante Atrophierate (p-Wert < 0,002**) von -0,57 µm/Jahr, welche in Abbildung 6 grafisch durch eine Regressionsgerade dargestellt ist. Dahingegen wiesen die gesunden Kontrollproband*innen weder eine Atrophie für die pRNFL (+0,017 µm/Jahr) noch für eine der anderen Schichten auf. Für die Volumina der GCIPL (-0,02 mm³) und INL (-0,003 mm³) zeigte sich bei den RRMS-Patient*innen ebenfalls eine signifikante Atrophie. Die mittlere Atrophie der GCIPL ist im longitudinalen Verlauf grafisch als Regressionsgerade in Abbildung 7 dargestellt. Die TRT und mRNFL zeigten zwar einen Trend zur Atrophie im longitudinalen Verlauf, für diese konnte allerdings keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Schicht	p-Wert	Atrophie pro Jahr bei HC	Regressionskoeffizient B	Unterer Wert	Oberer Wert
pRNFL [µm]	1	0,0172	0,000047	-0,001641	0,001735
TRT [mm ³]	1	-0,0069	-0,000019	-0,000111	0,000073
mRNFL [mm ³]	1	-0,0047	-0,000013	-0,000048	0,000022
GCIPL [mm ³]	1	-0,0029	-0,000008	-0,000037	0,00002
INL [mm ³]	1	-0,0007	-0,000002	-0,000012	0,000009

Tabelle 4 Für die gesunden Kontrollproband*innen ist die Atrophie der retinalen Schichten pro Jahr im longitudinalen Verlauf angegeben. Für die pRNFL ist die Dicke in µm und für die TRT, mRNFL, GCIPL und INL sind die Volumina in mm³ aufgeführt. Der p-Wert sagt aus, ob sich die Schichten über die Zeit signifikant verändert haben. Angegeben sind zudem der Regressionskoeffizient B und der untere und obere Wert des 95%- Konfidenzintervalls.

Schicht	p-Wert	Atrophie pro Jahr bei RRMS	Regressionskoeffizient B	Unterer Wert	Oberer Wert
pRNFL [µm]	0,002**	-0,56977	-0,00156	-0,00243	-0,00069
TRT [mm ³]	0,183	-0,02154	-0,00006	-0,00013	0,00001
mRNFL [mm ³]	0,319	0,18798	0,00052	-0,00050	0,00153
GCIPL [mm ³]	0,013*	-0,01862	-0,00005	-0,00008	-0,00002
INL [mm ³]	0,018*	-0,00329	-0,00001	-0,00002	-0,00002

Tabelle 5 Für die RRMS-Patient*innen ist die Atrophie der retinalen Schichten pro Jahr im longitudinalen Verlauf angegeben. Für die pRNFL ist die Dicke in µm und für die TRT, mRNFL, GCIPL und INL sind die Volumina in mm³ aufgeführt. Der p-Wert sagt aus, ob sich die Schichten über die Zeit signifikant verändert haben. Angegeben sind zudem der Regressionskoeffizient B und der untere und obere Wert des 95%- Konfidenzintervalls.

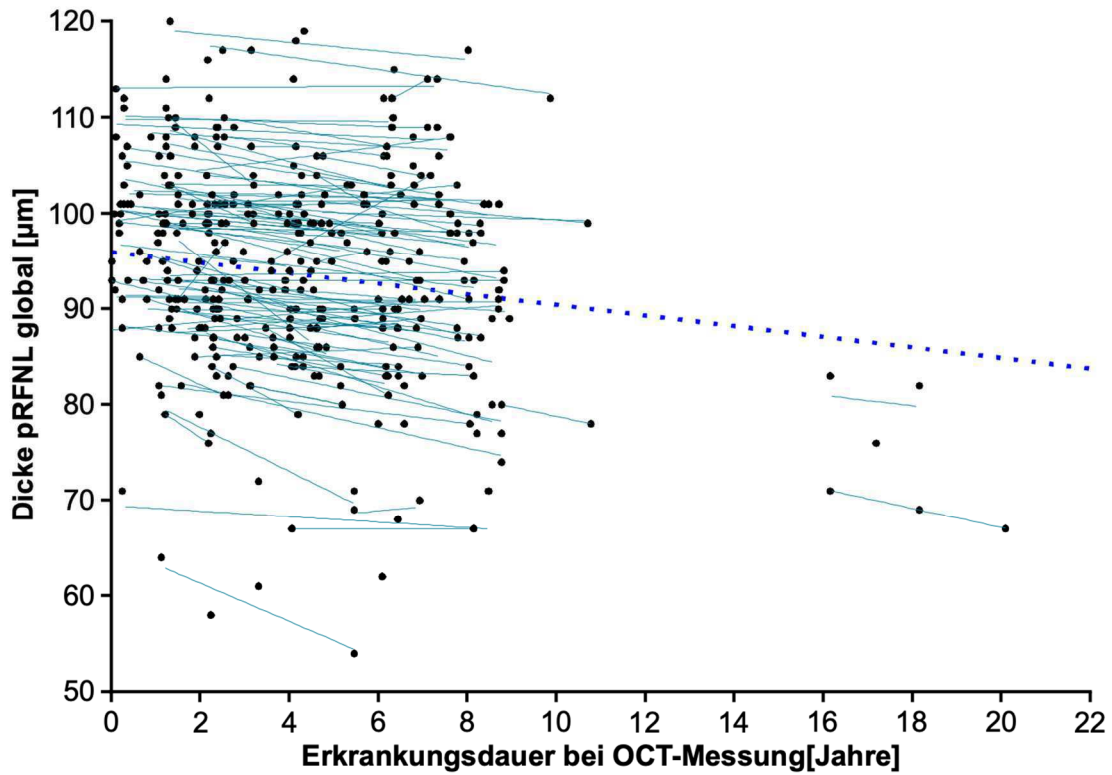


Abbildung 6 Die mittlere Atrophie der pRNFL ($-0,57 \mu\text{m}/\text{Jahr}$) aller RRMS-Patient*innen im longitudinalen Verlauf der Studie ist grafisch als Regressionsgerade dargestellt. Überdies ist je Auge die mittlere zeitliche Schichtdickenveränderung linearisiert eingezeichnet.

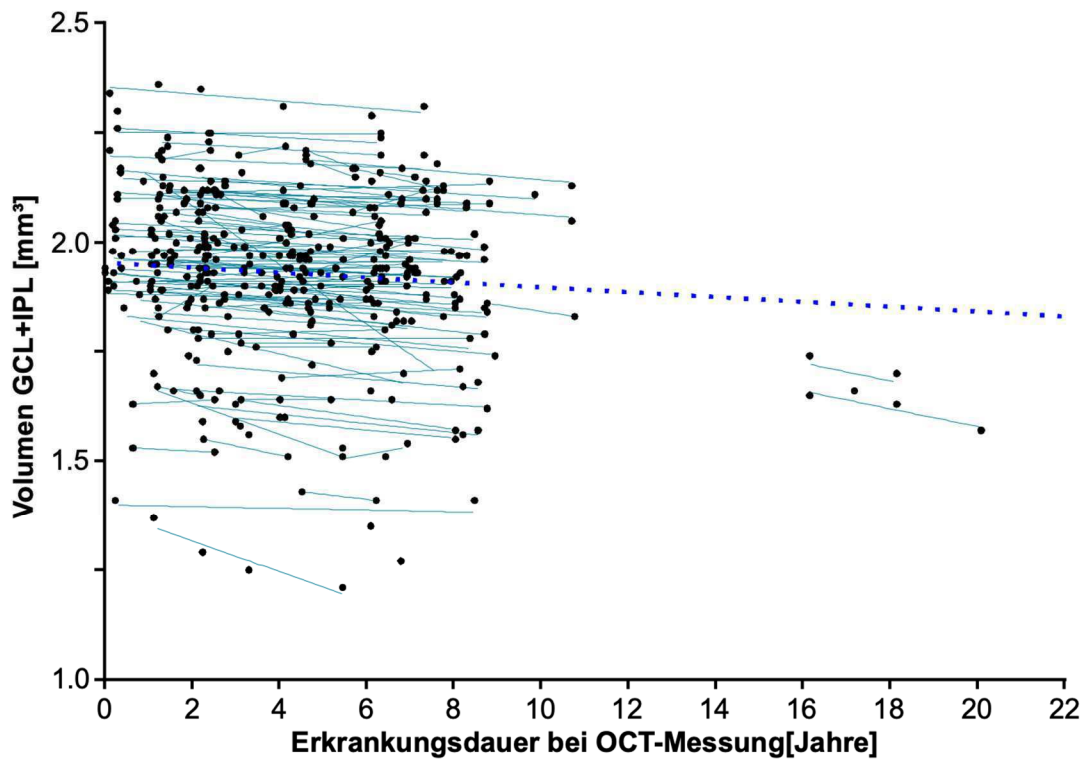


Abbildung 7 Die mittlere Atrophie der GCIPL aller RRMS-Patient*innen im longitudinalen Verlauf der Studie ist grafisch als Regressionsgerade dargestellt. Überdies ist je Auge die mittlere zeitliche Volumenveränderung linearisiert eingezeichnet.

5.3.2 Zusammenhang der retinalen Atrophie mit dem EDSS-Wert

Der Einfluss der Atrophie der pRNFL Global, TRT, mRNFL, GCIPL und INL auf den EDSS-Wert wurde mittels verallgemeinerter Schätzgleichung (GEE) mit einer unstrukturierten Arbeitskorrelationsmatrix und linearem Modelltypen analysiert. Der Typ III-Test wurde für die Bewertung der Einflussgrößen herangezogen. Zu 56,7% der OCT-Untersuchungen lagen EDSS-Werte mit einem maximalen Abstand von sechs Monaten vor. Für keine der untersuchten retinalen Schichten, die eine signifikante Atrophie bei den RRMS-Patient*innen im Vergleich zu den gesunden Kontrollproband*innen zum Zeitpunkt der Baseline-OCT oder im longitudinalen Verlauf aufwiesen, ergab sich ein Zusammenhang zwischen einer Veränderung der Schichtdicke und dem EDSS-Wert. Für die Krankheitsdauer konnte ebenfalls bei keiner der untersuchten Retinaschichten eine signifikante Assoziation mit dem EDSS-Wert gezeigt werden. In Tabelle 6 sind der p-Wert, der Regressionskoeffizient B und jeweils der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls angegeben.

Schicht	p-Wert	Regressionskoeffizient B	Unterer Wert	Oberer Wert
pRNFL [μm]	1	0,004902	-0,003221	0,013025
TRT [mm^3]	1	0,076636	-0,226833	0,380104
mRNFL [mm^3]	0,972	0,541825	-0,350524	1,434175
GCIPL [mm^3]	0,972	0,322636	-0,241773	0,887046
INL [mm^3]	0,882	1,137368	-0,511625	2,786362

Tabelle 6 Assoziation zwischen den retinalen Schichten im longitudinalen Verlauf und den EDSS-Werten bei den RRMS-Patient*innen. Für die pRNFL ist die Dicke in μm und für die TRT, mRNFL, GCIPL und INL sind die Volumina in mm^3 aufgeführt. Für die Bewertung der Einflussgrößen wurde der Typ III-Test herangezogen. Angegeben sind zudem der Regressionskoeffizient B und der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls.

5.3.3 Zusammenhang der retinalen Atrophie mit der Schubaktivität

Eine Assoziation zwischen der retinalen Atrophie der pRNFL Global, TRT, mRNFL, GCIPL und INL und der Schubaktivität wurde bei den Multiple Sklerose-Patient*innen ebenfalls anhand der verallgemeinerten Schätzgleichung (GEE) mit einer unstrukturierten Arbeitskorrelationsmatrix und einem binär logistischen Modelltypen analysiert und mit dem Typ III-Test bewertet. Bei 62,9% der OCT-Untersuchungen lagen Daten zu Schüben vor. Bei 51 von 66 der Patient*innen traten einer oder mehrere Schübe im Verlauf der Studie auf. Keine der retinalen Schichten wies einen signifikanten Zusammenhang zwischen der retinalen Atrophie und dem Vorliegen von einem oder mehreren Schüben im zeitlichen Verlauf auf. Für die Krankheitsdauer ergab sich ebenfalls kein Zusammenhang mit dem Auftreten von Schüben bei den MS-Patient*innen. In Tabelle 7 sind die jeweiligen p-Werte und die Odds Ratio mit dem unteren und oberen Wert des 95%-Konfidenzintervalls angegeben.

Schicht	p-Wert	Exp(B)=Odds Ratio	Unterer Wert	Oberer Wert
pRNFL [μm]	1	0,99	0,964	1,017
TRT [mm^3]	0,446	0,341	0,099	1,179
mRNFL [mm^3]	1	11,819	0,055	2551,64
GCIPL [mm^3]	1	0,384	0,046	3,211
INL [mm^3]	1	0,039	0,00001	151,164

Tabelle 7 Assoziation zwischen den retinalen Schichten im longitudinalen Verlauf und dem Auftreten von Schüben bei den RRMS-Patient*innen. Für die pRNFL ist die Dicke in μm und für die TRT, mRNFL, GCIPL und INL sind die Volumina in mm^3 aufgeführt. Für die Bewertung der Einflussgrößen wurde der Typ III-Test herangezogen. Angegeben sind zudem die Odds Ratio und der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls.

5.3.4 Einfluss der retinalen Atrophie auf die paraklinische Krankheitsaktivität gemessen anhand von MRT-Befunden

Um die Assoziation zwischen den retinalen Schichtdicken im zeitlichen Verlauf und der paraklinischen Krankheitsaktivität, gemessen an MRT-Befunden, zu beurteilen, wurde erneut die verallgemeinerte Schätzgleichung (GEE) mit einer unstrukturierten Arbeitskorrelationsmatrix und einem binär logistischen Modelltypen herangezogen und mit dem Typ III-Test bewertet. Das Auftreten neuer T2-Läsionen und/oder neuer kontrastmittelaufnehmender Läsionen in der Magnetresonanztomografie wurde dabei als paraklinische Krankheitsaktivität definiert. Zu 51,3% der OCT-Zeitpunkte lagen MRT-Befunde vor. Von diesen ergab sich bei 76,1% (n = 239) ein stabiler Befund im MRT und bei 23,9% (n = 75) mindestens eine neue T2-Läsion und/oder eine neue kontrastmittelaufnehmende Läsion. Für keine der untersuchten retinalen Schichten zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Atrophie und der paraklinischen Krankheitsaktivität im longitudinalen Verlauf. Die Erkrankungsdauer ergab ebenfalls keine signifikante Assoziation zwischen den Schichten und der paraklinischen Krankheitsaktivität. In Tabelle 8 sind die jeweiligen p-Werte für die retinalen Schichten und die Odds Ratio mit dem unteren und oberen Wert des 95%-Konfidenzintervalls angegeben.

Schicht	p-Wert	Exp(B)=Odds Ratio	Unterer Wert	Oberer Wert
pRNFL [μm]	0,768	0,987	0,960	1,016
TRT [mm^3]	0,62	1,862	0,791	4,383
mRNFL [mm^3]	0,768	0,263	0,026	2,635
GCIPL [mm^3]	0,221	6,157	1,048	36,16
INL [mm^3]	0,768	7,017	0,082	603,37

Tabelle 8 Assoziation zwischen den retinalen Schichten im longitudinalen Verlauf und der paraklinischen Krankheitsaktivität gemessen anhand von MRT-Befunden bei den RRMS-Patient*innen. Für die pRNFL ist die Dicke in μm und für die TRT, mRNFL, GCIPL und INL sind die Volumina in mm^3 aufgeführt. Für die Bewertung der Einflussgrößen wurde der Typ III-Test herangezogen. Angegeben sind zudem die Odds Ratio und der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls.

5.4 Baseline Serum-NfL-Werte als prädiktiver Biomarker für retinale Atrophie

Um die Korrelation zwischen den Baseline-sNfL-Werten und der Dicke der retinalen Schichten zum Zeitpunkt des Baseline-OCT zu beurteilen, wurde erneut die verallgemeinerte Schätzgleichung (GEE) mit einer unstrukturierten Arbeitskorrelationsmatrix und einem linearen Modelltypen verwendet und mit dem Typ III-Test bewertet. Zu 39,4% der OCT-Messungen (241 von 612) waren Daten von 37 Patient*innen bezüglich der Baseline-sNfL-Werte vorhanden. Für die TRT und RPE ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen sNfL-Werten und geringeren Schichtdicken im Mittel. Für die pRNFL Global, mRNFL, GCIPL, INL, OPL, ONL und ORL konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden. In Tabelle 9 sind der p-Werte, der Regressionskoeffizienten B und der jeweilige untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls angegeben.

Schicht	p-Wert	Regressionskoeffizient B	Unterer Wert	Oberer Wert
pRNFL [μm]	0,476	-0,07642	-0,172462	0,019621
TRT [mm^3]	0,013*	-0,006706	-0,010836	-0,002575
mRNFL [mm^3]	0,922	0,000092	-0,001765	0,001949
GCIPL [mm^3]	0,213	-0,002249	-0,004422	-0,00007
INL [mm^3]	0,181	-0,0008	-0,001523	-0,000077
OPL [mm^3]	0,841	-0,000213	-0,000731	0,000305
ONL [mm^3]	0,106	-0,003003	-0,005426	-0,000579
RPE [mm^3]	0,029*	-0,000629	-0,001053	-0,000206
ORL [mm^3]	0,637	-0,0005	-0,001287	0,000286

Tabelle 9 Assoziation des Baseline-sNfL-Wertes und der Schichtdicke der retinalen Schichten zum Zeitpunkt der Baseline-OCT. Für die pRNFL ist die Dicke in μm und für die TRT, mRNFL, GCIPL, INL, OPL, ONL, RPE und ORL sind die Volumina in mm^3 aufgeführt. Für die Bewertung der Einflussgrößen wurde der Typ III-Test herangezogen. Angegeben sind zudem der Regressionskoeffizient B und der untere und obere Wert des 95%- Konfidenzintervalls.

5.5 Serum-NfL-Werte im longitudinalen Verlauf

5.5.1 Einfluss des Serum-NfL-Wertes auf die retinale Atrophie

Der Einfluss des Serum-NfL-Wertes auf die retinale Atrophie im longitudinalen Verlauf wurde mittels verallgemeinerter Schätzgleichung (GEE) mit einer unstrukturierten Arbeitskorrelationsmatrix und einem linearen Modelltypen betrachtet und mit dem Typ III-Test bewertet. Für keine der retinalen Schichten ergab sich ein Zusammenhang zwischen den sNfL-Werten und der retinalen Atrophie im longitudinalen Verlauf. In Tabelle 10 sind der p-Wert, der Regressionskoeffizient B und jeweils der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls angegeben.

Schicht	p-Wert	Regressionskoeffizient B	Unterer Wert	Oberer Wert
pRNFL [μm]	0,649	0,054378	-0,031840	0,140597
TRT [mm^3]	1	-0,000295	-0,002815	0,002226
mRNFL [mm^3]	1	-0,000068	-0,001743	0,001607
GCIPL [mm^3]	0,27	-0,00223	-0,00462	0,00016

Tabelle 10 Assoziation zwischen den sNfL-Werten und den retinalen Schichten im longitudinalen Verlauf bei den RRMS-Patient*innen. Für die pRNFL ist die Dicke in μm und für die TRT, mRNFL und GCIPL sind die Volumina in mm^3 aufgeführt. Für die Bewertung der Einflussgrößen wurde der Typ III-Test herangezogen. Angegeben sind zudem der Regressionskoeffizient B und der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls.

5.5.2 Korrelation zwischen der sNfL-Rate und den retinalen Schichtdicken

Der Zusammenhang zwischen der Veränderung des sNfL-Wertes und den retinalen Schichtdicken im longitudinalen Verlauf wurde mittels verallgemeinerter Schätzgleichung (GEE) mit einer unstrukturierten Arbeitskorrelationsmatrix und einem linearen Modelltypen betrachtet und mit dem Typ III-Test bewertet. Bei 31,2% (191 von 612) der Messzeitpunkte lagen bei 40 Patient*innen Daten zu der Serum-NfL-Rate und Ergebnisse der OCT-Untersuchungen vor. Für keine der retinalen Schichten ergab sich ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen der sNfL-Werte und der retinalen Atrophie. In Tabelle 11 sind der p-Wert, der Regressionskoeffizient B und jeweils der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls angegeben.

Schicht	p-Wert	Regressionskoeffizient B	Unterer Wert	Oberer Wert
pRNFL [μm]	1	5,658634	-151,091	162,409
TRT [mm^3]	0,943	5,000699	-1,366852	11,36825
mRNFL [mm^3]	1	-0,147228	-1,433425	1,138969
GCIPL [mm^3]	1	0,727927	-1,816715	3,27257
INL [mm^3]	1	0,331031	-0,47491	1,136972
OPL [mm^3]	1	-0,048189	-0,925261	0,828882
ONL [mm^3]	1	1,374456	-5,611692	8,360603
RPE [mm^3]	0,903	0,216277	-0,23004	0,662594
ORL [mm^3]	1	0,511001	-0,274048	1,29605

Tabelle 11 Assoziation zwischen der sNfL-Veränderung und den retinalen Schichten im longitudinalen Verlauf. Für die pRNFL ist die Dicke in μm und für die TRT, mRNFL, GCIPL, INL, OPL, ONL, RPE und ORL sind die Volumina in mm^3 aufgeführt. Für die Bewertung der Einflussgrößen wurde der Typ III-Test herangezogen. Angegeben sind zudem der Regressionskoeffizient B und der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls.

5.5.3 Einfluss der Serum-NfL-Werte auf den EDSS-Wert

Der Einfluss der Serum-NfL-Werte auf den EDSS-Wert im longitudinalen Verlauf bei den MS-Patient*innen wurde mit der verallgemeinerten Schätzgleichung (GEE) mit einer unstrukturierten Arbeitskorrelationsmatrix und linearem Modelltypen betrachtet und die Einflussgröße mittels Typ III-Test bewertet. Zu 25,5% (156 von 612) der Messzeitpunkte waren Daten bei 45 Patient*innen zu sNfL-Werten und EDSS-Werten vorhanden. Es konnte kein Zusammenhang zwischen diesen festgestellt werden. In Tabelle 12 ist der p-Wert, der Regressionskoeffizient B und der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls angegeben.

	p-Wert	Regressionskoeffizient B	Unterer Wert	Oberer Wert
EDSS	0,996	-0,000126	-0,056388	0,056136

Tabelle 12 Assoziation zwischen den sNfL-Werten und dem EDSS-Wert im longitudinalen Verlauf bei den RRMS-Patient*innen. Für die Bewertung der Einflussgröße wurde der Typ III-Test herangezogen. Angegeben sind zudem der Regressionskoeffizient B und der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls.

5.5.4 Einfluss der Serum-NfL-Werte auf die Schubaktivität

Eine Assoziation zwischen den Serum-NfL-Werten und der Schubaktivität im longitudinalen Verlauf wurde bei den MS-Patient*innen mittels verallgemeinerter Schätzgleichung (GEE) mit einer unstrukturierten Arbeitskorrelationsmatrix und einem binär logistischen Modelltypen analysiert und die Einflussgröße mit Hilfe des Typ III-Test bewertet. Die Schubaktivität wurde als das Auftreten von einem oder mehrerer Schübe definiert. Bei 52 Patient*innen lagen zu 29,4% (180 von 612) der Messzeitpunkte Daten zu sNfL-Werten und der Schubaktivität vor. Zu 31,1% (n = 56) der Zeitpunkte waren die Patient*innen von einem oder mehreren Schübe betroffen und bei 68,9% (n = 124) war keine Schubaktivität nachweisbar. Zwischen den sNfL-Werten und der Schubaktivität konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. In Tabelle 13 ist der p-Wert, die Odds Ratio und der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls angegeben.

	p-Wert	Exp(B) = Odds Ratio	Unterer Wert	Oberer Wert
Schübe	0,072	0,956	0,909	1,004

Tabelle 13 Assoziation zwischen den sNfL-Werten und der Schubaktivität im longitudinalen Verlauf bei den RRMS-Patient*innen. Für die Bewertung der Einflussgröße wurde der Typ III-Test herangezogen. Angegeben sind zudem die Odds Ratio und der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls.

5.5.5 Einfluss der Serum-NfL-Werte auf die paraklinische Krankheitsaktivität gemessen anhand von MRT-Befunden

Der Einfluss der Serum-NfL-Werte auf die paraklinische Krankheitsaktivität, gemessen anhand von MRT-Befunden, im longitudinalen Verlauf wurde bei den MS-Patient*innen mittels verallgemeinerter Schätzgleichung (GEE) mit einer unstrukturierten Arbeitskorrelationsmatrix und einem binär logistischen Modelltypen untersucht und die Einflussgröße mit Hilfe des Typ III-Test bewertet. Die paraklinische Krankheitsaktivität wurde als das Auftreten von einer oder mehrerer neuer T2-Läsionen und/oder kontrastmittelaufnehmender Läsionen definiert. Bei 23,5% (144 von 612) der Messzeitpunkte lagen bei 44 Patient*innen Daten zu sNfL-Werten und MRT-Untersuchungen vor. Zwischen den sNfL-Werten und der paraklinischen Krankheitsaktivität konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. In Tabelle 14 ist der p-Wert, die Odds Ratio und der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls angegeben.

	p-Wert	Exp(B) = Odds Ratio	Unterer Wert	Oberer Wert
MRT	0,614	0,979	0,901	1,064

Tabelle 14 Assoziation zwischen den sNfL-Werten und der paraklinischen Krankheitsaktivität gemessen anhand der MRT-Befunde im longitudinalen Verlauf bei den RRMS-Patient*innen. Für die Bewertung der Einflussgröße wurde der Typ III-Test herangezogen. Angegeben sind zudem die Odds Ratio und der untere und obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls.

6 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden bei 66 Patient*innen und 31 gesunden Kontrollproband*innen OCT-Untersuchungen über mehrere Jahre durchgeführt. Darüber hinaus wurden bei den RRMS-Patient*innen der Serum-NfL-Wert und der EDSS-Wert erfasst und die Schubaktivität sowie die paraklinische Krankheitsaktivität, gemessen anhand von MRT-Befunden, aus dem klinischen Informationssystem (Orbis, Dedalus, Bonn, Deutschland) abgerufen. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der retinalen Atrophie und den NfL-Werten im Serum als potentielle Biomarker für den Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose. Sowohl eine Assoziation beider Biomarker als auch Korrelationen mit dem EDSS-Wert, der Schubaktivität und der paraklinischen Krankheitsaktivität wurden untersucht. Die bereits dargelegten Ergebnisse werden im Folgenden interpretiert und bezüglich der aktuellen Studienlage diskutiert.

6.1 Schichtdickenunterschiede zwischen RRMS-Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen zum Zeitpunkt der Baseline-OCT-Untersuchung

Eine Atrophie der retinalen Schichten konnte bei den RRMS-Patient*innen in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt der Baseline-OCT-Messung ergaben sich signifikante Abweichungen zwischen den Schichtdicken der Patient*innen mit Multipler Sklerose und den gesunden Kontrollproband*innen. Für die TRT, die pRNFL und die mRNFL konnten signifikante Gruppenunterschiede zum Zeitpunkt der Baseline-OCT bewiesen werden. Die Ergebnisse stimmen mit einigen vorherigen Studien überein (33,34,39,43,52,53). Die Schichtdicken der GCIPL, INL, OPL, ONL, RPE und ORL zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede. Auch diese Ergebnisse stimmen, mit Ausnahme der ausbleibenden signifikanten Atrophie der GCIPL, mit den bisherigen Erkenntnissen anderer Studien überein (35).

Aufgrund der fehlenden Standardisierung der Sektorenauswahl bei der Messung von makulären Schichtdicken ist ein direkter quantitativer Vergleich zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Studien nicht hinreichend möglich. Durch die Angabe der relativen Schichtdickendifferenz soll ein Vergleich der Studiendaten annähernd ermöglicht werden.

Die relative Schichtdickendifferenz der pRNFL lag dabei bei den RRMS-Patient*innen verglichen mit den gesunden Kontrollen unter den Ergebnissen der bisherigen Studien (33,34,39,43,52,53), Tabelle 15.

pRNFL Global	RRMS-Patient*innen	Gesunde Kontrollen	Differenz
Vorliegende Arbeit	95,57 (10,17) N = 64 Alter = 33,05 (8,97) KD = 2,14 (2,41)	99,72 (7,80) N = 31 Alter = 48,06 (9,53)	4,16% (-4,15)
Saidha et al. 2011 (43)	85,2 (13,6) N = 96 Alter = 39,6 KD = 8,6 (6,0)	93,7 (10,5) N = 78 Alter = 36,4	9,07% (-8,5)
Pulicken et al. 2007 (34)	94,4 (14,6) N = 135 Alter = 41,4 (10,3) KD = /	102,7 (11,5) N = 94 Alter = 34,5 (10,8)	8,08% (-8,3)
Oberwahrenbrock et al. 2012 (33)	92,03 (11,91) N = 405 Alter = 39,10 (9,50) KD = 7,59 (6,68)	100,6 (9,41) N = 183 Alter = 34,47 (10,25)	8,52% (-8,57)
Ratchford et al. 2012 (52)	85,0 (12,4) N = 116 Alter = 40,1 (10,5) KD = 8,8 (6,7)	92,0 (10,2) N = 59 Alter = 36,8 (9,8)	7,61% (-7)
Saidha et al. 2013 (39)	84,9 (13,4) N = 58 Alter = 37,4 (10,2) KD = 7,5 (6,4)	91,9 (9,4) N = 24 Alter = 36,0 (11,1)	7,62% (-7)
Gelfand et al. 2012 (53)	92,9 (13) N = 285 Alter = 42,3 (11,1) KD = 6,7 (2,7 - 12,1)	101,3 (10,1) N = 53 Alter = 34,6 (11,1)	8,29% (-8,4)

Tabelle 15 Atrophie der pRNFL zum Zeitpunkt der Baseline-OCT bei den RRMS-Patient*innen und den gesunden Kontrollproband*innen in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu bisherigen Studien. Angegeben sind die Schichtdicke in μm , die Proband*innenanzahl N, das durchschnittliche Alter in Jahren und die durchschnittliche Krankheitsdauer in Jahren. Zudem ist die relative (in %) und absolute Differenz (in μm) der Schichtdicken zwischen den Gruppen aufgeführt. Die Standardabweichung beziehungsweise Spanne bei Gelfand et al. ist jeweils in Klammern angegeben.

Zu den anderen Schichtdicken liegen vergleichsweise wenige Daten anderer Studien vor. Die Atrophie der TRT, der mRNFL und der GCIPL der vorliegenden Studie liegt unter den Werten vorangegangener Studien, Tabelle 16, 17 und 18.

TRT	RRMS-Patient*innen	Gesunde Kontrollen	Differenz
Vorliegende Arbeit	307,87 (14,52) N = 66 Alter = 33,05 (8,97) KD = 2,14 (2,41)	313,91 (14,38) N = 31 Alter = 48,06 (9,53)	1,92% (-6,04)
Saidha et al. 2011 (43)	269,8 (15,7) N = 96 Alter = 39,6 KD = 8,6 (6,0)	284,1 (13,6) N = 78 Alter = 36,4	5,03% (-14,3)

Tabelle 16 Atrophie der TRT zum Zeitpunkt der Baseline-OCT-Untersuchung bei den RRMS-Patient*innen und den gesunden Kontrollproband*innen in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu der Studie von Saidha et al. als dem Jahr 2011. Angegeben sind die Schichtdicke in μm , die Proband*innenanzahl N, das durchschnittliche Alter in Jahren und die durchschnittliche Krankheitsdauer in Jahren. Zudem ist die relative (in %) und absolute Differenz der Schichtdicken (in μm) zwischen den Gruppen aufgeführt. Die Standardabweichung ist jeweils in Klammern angegeben.

mRNFL	RRMS-Patient*innen	Gesunde Kontrollen	Differenz
Vorliegende Arbeit	31,98 (3,82) N = 66 Alter = 33,05 (8,97) KD = 2,14 (2,41)	35,96 (4,27) N = 31 Alter = 48,06 (9,53)	11,07% (-3,98)
Saidha et al. 2013 (39)	28,3 (5,7) N = 58 Alter = 37,4 (10,2) KD = 7,5 (6,4)	33,7 (3,4) N = 24 Alter = 36,0 (11,1)	16,02% (-5,4)

Tabelle 17 Atrophie der mRNFL zum Zeitpunkt der Baseline-OCT-Untersuchung bei den RRMS-Patient*innen und den gesunden Kontrollproband*innen in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu der Studie von Saidha et al. als dem Jahr 2011. Angegeben sind die Schichtdicke in μm , die Proband*innenanzahl N, das durchschnittliche Alter in Jahren und die durchschnittliche Krankheitsdauer in Jahren. Zudem ist die relative (in %) und absolute Differenz (in μm) der Schichtdicken zwischen den Gruppen aufgeführt. Die Standardabweichung ist jeweils in Klammern angegeben.

GCIPL	RRMS-Patient*innen	Gesunde Kontrollen	Differenz
Vorliegende Arbeit	69,02 (6,57) N = 66 Alter = 33,05 (8,97) KD = 2,14 (2,41)	71,93 (5,22) N = 31 Alter = 48,06 (9,53)	4,05% (-2,91)
Saidha et al. 2013 (39)	70,8 (10,0) N = 58 Alter = 37,4 (10,2) KD = 7,5 (6,4)	81,9 (4,9) N = 24 Alter = 36,0 (11,1)	13,55% (-11,1)
Saidha et al. 2011 (43)	71,6 (9,8) N = 96 Alter = 39,6 KD = 8,6 (6,0)	81,8 (6,3) N = 78 Alter = 36,4	12,47% (-10,2)
Ratchford et al. 2012 (52)	71,9 (9,9) N = 116 Alter = 40,1 (10,5) KD = 8,8 (6,7)	81,3 (6,5) N = 59 Alter = 36,8 (9,8)	11,56% (-9,4)

Tabelle 18 Atrophie der GCIPL zum Zeitpunkt der Baseline-OCT-Untersuchung bei den RRMS-Patient*innen und den gesunden Kontrollproband*innen in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu bisherigen Studien. Angegeben sind die Schichtdicke in μm , die Proband*innenanzahl N, das durchschnittliche Alter in Jahren und die durchschnittliche Krankheitsdauer in Jahren. Zudem ist die relative (in %) und absolute Differenz (in μm) der Schichtdicken zwischen den Gruppen aufgeführt. Die Standardabweichung ist jeweils in Klammern angegeben.

Der Pathomechanismus der sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in den anderen dargestellten Studien erwiesenen Atrophie der retinalen Schichten bei Patient*innen mit Multipler Sklerose im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe ist nicht abschließend geklärt (33,34,39,43,52,53). Einen möglichen Erklärungsansatz bietet eine retrograde oder sogar eine bidirektionale transneurone Degeneration der Sehbahn (31,32). Überdies könnte ein mikroinflammatorischer Prozess einer subklinischen Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose zu einer verstärkten Netzhautatrophie führen (31). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit untermauern die Annahme, dass die retinale Atrophie bei MS-Patient*innen über die altersbedingte Atrophie, welche ebenfalls bei gesunden Proband*innen auftritt, hinausgeht und die Retina somit mehr als nur altersbedingten degenerativen Prozessen unterliegen muss (54).

Die Schichtdicke der GCIPL lag in der vorliegenden Studie mit im Mittel 69,02 μm bei den RRMS-Patient*innen unter den 71,93 μm der gesunden Kontrollproband*innen. Für diese Schichtdickendifferenz von 3,04% konnte jedoch keine Signifikanz ($p = 0,078$) nach der

Korrektur mit Bonferroni-Holm für multiples Testen bewiesen werden. In den in Tabelle 17 aufgeführten Studien lag die relative Differenz zwischen der GCIPL der RRMS-Patient*innen und den gesunden Kontrollen zwischen 11,56% und 13,55% und war somit deutlich ausgeprägter (39,43,52). Ein leichter Trend einer durch Multiple Sklerose verstärkten Atrophie zeichnet sich dennoch in den vorliegenden Daten ab. Möglicherweise würde sich dieser bei einer größeren Patient*innen-Kohorte deutlicher darstellen.

6.2 Schichtdickenunterschiede zwischen RRMS-Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen im longitudinalen Verlauf

Die Schichtdicken der pRNFL Global, TRT, GCIPL und INL wiesen bei den RRMS-Patient*innen eine signifikante Atrophie im longitudinalen Verlauf über 2 bis 7 Messzeitpunkte auf. Für die gesunden Kontrollen konnte zwar ebenfalls eine Atrophie der TRT, mRNFL, GCIPL und INL festgestellt werden, jedoch war diese nicht signifikant. Diese Untersuchungsergebnisse decken sich mit der aktuellen Studienlage bezüglich einer altersbedingten retinalen Atrophie sowohl bei erkrankten als auch bei gesunden Menschen (54).

Für die pRNFL ergaben die Untersuchungsergebnisse darüber hinaus eine signifikante Atrophie ($p = 0,017^*$) bei den RRMS-Patient*innen. Die Veränderung der Schichtdicke der pRNFL der an Multiple Sklerose erkrankten Patient*innen betrug $-0,57 \mu\text{m}/\text{Jahr}$ und die der gesunden Kontrollproband*innen im Kontrast dazu $+0,017 \mu\text{m}/\text{Jahr}$. Petzold et al. beschrieben in ihrer Metaanalyse eine Atrophierate der pRNFL zwischen $-0,36$ und $-1,49 \mu\text{m}/\text{Jahr}$ für MS-Patient*innen (35). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die pRNFL bei Multiple Sklerose-Patient*innen durch neuronale Degeneration stärker von einer Atrophie betroffen ist und sich somit als Biomarker für den Krankheitsverlauf eignen könnte. Balk et al. konnten in ihrer Studie neben einer signifikanten Atrophie der pRNFL ($-1,1 \mu\text{m}$) auch eine signifikante Abnahme der mGCIPL ($-1,1 \mu\text{m}$) im Verlauf von zwei Jahren nachweisen (42). Die Ergebnisse zeigten eine signifikant höhere Atrophie bei Multiple Sklerose-Patient*innen im Vergleich zu den gesunden Kontrollproband*innen (42). Die Atrophie der GCIPL fiel mit $0,07 \mu\text{m}$ pro Jahr in der vorliegenden Studie allerdings deutlich geringer aus.

Für die TRT, mRNFL und INL wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls eine stärkere Volumenabnahme bei den RRMS-Patient*innen verglichen mit den gesunden

Kontrollproband*innen festgestellt. Für die TRT und mRNFL waren die Atrophien bei den RRMS-Patient*innen jedoch nicht signifikant.

Henderson et al. konnten in ihrer Studie bei der Baseline-OCT-Untersuchung eine Atrophie der mRNFL und makulären Schichten bei MS-Patient*innen ohne Optikusneuritis verglichen mit den gesunden Kontrollproband*innen nachweisen (41). Sie stellten jedoch im longitudinalen Verlauf über 18 Monate für keine der retinalen Schichten eine ausgeprägtere Atrophie im Vergleich mit den gesunden Kontrollen fest (41). Auch Oberwahrenbrock et al. detektierten in ihrer Studie von 2016 keinen Zusammenhang zwischen einer retinalen Atrophie und dem Krankheitsverlauf (33).

Der in der vorliegenden Studie vorgenommene Ausschluss der RRMS-Patient*innen mit Optikusneuritiden während der Studienzeit könnte möglicherweise zu einer geringeren ausgeprägten Atrophie der retinalen Schichten geführt haben. Zudem wurde bereits in mehreren Studien bewiesen, dass Patient*innen mit progressiven Verlaufsformen der Multiplen Sklerose eine signifikant erhöhte Atrophie der TRT, mRNFL und GCIPL im Vergleich zu Patient*innen mit RRMS aufwiesen (5,33,34,40,43). Dies könnte ebenso einen Erklärungsansatz für die geringe Atrophie der TRT, mRNFL und GCIPL bieten. Darüber hinaus wiesen die Patient*innen mit 2,14 Jahren im Mittel eine sehr geringe Krankheitsdauer auf, wodurch sich möglicherweise Effekte, die erst im späteren Krankheitsverlauf auftreten, hier nicht abbilden ließen.

Einen weiteren Erklärungsansatz könnte der Einfluss der Therapie auf die retinale Atrophie bieten. In einer Studie von Garcia-Martin et al. wurde eine stärkere Atrophie der mRNFL bei Patient*innen ohne Therapie (-4,97 μm) im Vergleich zu Patient*innen, welche eine Therapie erhalten hatten (-1,08 μm), nachgewiesen (55). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine MS-Therapie einen protektiven Einfluss auf die Abnahme der retinalen Schichtdicken hat (55). Solche Therapieeffekte könnten sich ebenfalls auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie ausgewirkt haben.

Zusammenfassend konnte sowohl zum Zeitpunkt der Baseline-OCT-Messung als auch im longitudinalen Verlauf eine ausgeprägtere retinale Atrophie bei den RRMS-Patient*innen verglichen mit den gesunden Kontrollproband*innen nachgewiesen werden. Diese

Ergebnisse, gestützt durch vorherige Studien, legen nahe, dass die pRNFL sich bevorzugt als Biomarker für den Krankheitsverlauf eignen würde (35,42). Die Messung der pRNFL bedarf zudem nur einem einzelnen Scan, wodurch dieser frei von Bewegungsartefakten der Augen ist und überdies sehr schnell erhoben werden kann. Dies spricht sowohl für die Robustheit der pRNFL als auch eine einfache und zeitsparende Methode, den Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose abzubilden.

6.3 Einfluss der retinalen Atrophie auf den EDSS-Wert, die Schubaktivität und die paraklinische Krankheitsaktivität gemessen anhand von MRT-Befunden

In der vorliegenden Studie konnte kein Einfluss der retinalen Atrophie auf den EDSS-Wert, die Schubaktivität oder die paraklinische Krankheitsaktivität, gemessen anhand von neuen Läsionen im MRT, festgestellt werden.

Die Studienlage ist bezüglich des Einflusses der retinalen Atrophie auf den EDSS-Wert kontrovers. In mehreren Studien konnte ein inverser Zusammenhang zwischen dem EDSS-Wert und der pRNFL, der GCIPL und der TRT detektiert werden (33,37,39,43,52). In der Studie von Bsteh et al. von 2019 war eine jährliche Atrophie von $> 1,5 \mu\text{m}$ mit einem 15-fach größeren Risiko für eine Krankheitsprogression, gemessen anhand des EDSS-Wertes, nachgewiesen worden (56). Henderson et al. und Saidha et al. haben dahingegen keine signifikante Korrelation zwischen den Schichten der Retina und der Krankheitsprogression, gemessen anhand des EDSS-Wertes, nachweisen können (36,40). Eine mögliche Erklärung für die ausbleibende Assoziation zwischen der retinalen Atrophie und dem EDSS-Wert in der vorliegenden Studie ist die im Mittel sehr kurze Erkrankungsdauer (2,14 Jahre) und die damit einhergehenden niedrigen EDSS-Werte (Mittelwert = 1,5). Möglicherweise wäre eine Korrelation nach einer längeren Erkrankungsdauer und bei höheren EDSS-Werten gegeben.

Mehrere vorherige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen OCT-Messungen und der Schubaktivität nachweisen (52). Ratchford et al. stellten für die GCIPL eine 42% schnellere Atrophierate fest, wenn die Patient*innen vorangehende Schübe aufwiesen (52). Die Studie von Saidha et al. kam zu dem Ergebnis, dass eine größere INL-Dicke zum Zeitpunkt der Baseline-OCT einen prädiktiven Wert für nachfolgende Schübe habe (44). Weder für die GCIPL

noch für die INL konnte in der vorliegenden Studie eine Assoziation mit der Schubaktivität aufgezeigt werden.

Auch für die paraklinische Krankheitsaktivität, welche als neu auftretende kontrastmittelaufnehmende und/oder neue T2-Läsionen im MRT definiert wurde, ergab sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Zusammenhang mit den retinalen Schichtdicken. Im Gegensatz dazu ergaben die Ergebnisse einiger anderer Studien eine signifikante Korrelation zwischen retinalen Schichtdicken und einer Läsionslast im MRT (36,39,44,52). Ratchford et al. stellten fest, dass neue kontrastmittelaufnehmende Läsionen zu einer 54% und neue T2-Läsionen zu einer 36% schnelleren Atrophierate der GCIPL führten (52). Wenn beide Läsionen kombiniert vorlagen und zudem eine Krankheitsdauer von unter fünf Jahren bestand, waren die Patient*innen sogar von einer 70% schnelleren Atrophie der GCIPL betroffen (52). Einen solchen signifikanten Zusammenhang zwischen der Atrophie der GCIPL und dem FLAIR-Läsionen-Volumen im MRT bei RRMS-Patient*innen detektierten Saidha et al. ebenfalls in ihrer Studie von 2015 (36). Darüber hinaus konnte eine signifikante Korrelation zwischen einer größeren INL-Schichtdicke und einem höheren FLAIR-Läsionen-Volumen sowie neuen kontrastmittelaufnehmenden und/oder T2-Läsionen festgestellt werden (39,44).

Für eine größere INL-Schichtdicke zum Zeitpunkt der Baseline-OCT ergab sich in einer Studie von Saidha et al. darüber hinaus ein prädiktiver Wert für zukünftige Schubaktivität bei den Multiple Sklerose-Patient*innen (44). Ratchford et al. kamen überdies zu dem Ergebnis, dass Schübe zu einer 42% schnelleren Atrophie der GCIPL führten (52). Konträr dazu ergab sich in der Analyse der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen den OCT-Messungen und der Schubaktivität der RRMS-Patient*innen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten die Ergebnisse vorangegangener Studien demnach nicht bestätigen und es bedarf weiterer Untersuchungen bezüglich einer Korrelation zwischen der retinalen Atrophie und dem EDSS-Wert, der Schubaktivität und MRT-Befunden, um die OCT-Messung als prädiktive Diagnostik zu validieren.

6.4 Einfluss der sNfL-Werte auf die retinale Atrophie

Sowohl der NfL-Wert im Serum als auch die mit der Optischen Kohärenztomografie (OCT) gemessene retinale Atrophie sind sich etablierende Biomarker für neurodegenerative Prozesse im Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose. Aufgrund dessen ist eine Assoziation der beiden Marker von besonderem Interesse.

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst der Einfluss der Baseline-Serum-NfL auf die retinale Atrophie untersucht. Dabei ergab sich für die TRT und das RPE ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen sNfL-Werten zur Baseline und geringeren Schichtdicken. Am ausgeprägtesten war dieser Zusammenhang für die TRT ($p = 0,013^*$). Für die pRNFL Global, mRNFL, GCIPL, INL, OPL, ONL und ORL konnte eine solche Assoziation nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse könnten für einen Zusammenhang zwischen hohen sNfL-Werten im Serum und einer stärkeren retinalen Atrophie der TRT und des RPE sprechen. Da diese Korrelation für die TRT stärker ausgeprägt war, würde sich diese Schicht bevorzugt als prädiktiver Biomarker für retinale Atrophie und somit für neurodegenerative Prozesse im Verlauf der Multiple Sklerose-Erkrankung eignen. Für die pRNFL konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den sNfL-Werten und der retinalen Schichtdicke festgestellt werden. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der Studie von Bsteh et al. aus 2019, in welcher eine sNfL-Zunahme von 10 pg/ml mit einer jährlichen Atrophie der pRNFL von $-0,7 \mu\text{m}$ assoziiert war (12). Darüber hinaus hatten Patient*innen mit sNfL-Werten über der 75. Perzentile einen höheren jährlichen Verlust der pRNFL-Schichtdicke ($-2,2 \mu\text{m}$) als Patient*innen mit sNfL-Werten unter der 75. Perzentile ($-0,4 \mu\text{m}$) (12). Ein Zusammenhang der sNfL-Werte und der retinalen Atrophie im longitudinalen Verlauf wie er in der Studie von Bsteh et al. bestand, konnte in der vorliegenden Arbeit für keine der Retinaschichten nachgewiesen werden (12). Eine mögliche Erklärung für die in der vorliegenden Studie fehlende Korrelation der pRNFL mit der Atrophie der Schichtdicke und die ausbleibende Assoziation im longitudinalen Verlauf ist die Schiefe (4,227) der sNfL-Werte. Darüber hinaus könnte die Multiple Sklerose-Therapie, welche die Mehrzahl der Patient*innen erhalten hatte, einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben, da eine solche Therapie die NfL-Werte im Serum senkt (11,12,57). Da die Ergebnisse der

vorliegenden Studie im Kontrast zu den Ergebnissen von Bsteh et al. stehen, bedarf es weiterer Studien, die den Zusammenhang des Serum-NfL-Wertes mit der Atrophie aller retinalen Schichten untersuchen (12).

6.5 Einfluss der sNfL-Werte auf den EDSS-Wert, die Schubaktivität und die paraklinische Krankheitsaktivität gemessen anhand von MRT-Befunden

Der Einfluss der Serum-NfL-Werte auf den EDSS-Wert, die Schubaktivität und die paraklinische Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Läsionslast im MRT, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse sind konträr zu den Ergebnissen mehrerer vorheriger Studien (11,12,25,26,57).

Verschiedene Studien wiesen eine Korrelation zwischen höheren sNfL-Werten und einer Progression der EDSS-Werte nach (11,25,56). Barro et al. stellten für sNfL-Werte über der 90. Perzentile eine Verschlechterung des EDSS-Wertes im Folgejahr fest und Disanto et al. detektierten für Patient*innen mit sNfL-Werten über der 80. Perzentile ein erhöhtes Risiko für eine EDSS-Wert-Progression (11,25). Im Gegensatz dazu konnten Kuhle et al. und Chitnis et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten sNfL-Werten und einer Verschlechterung des EDSS-Wertes nachweisen, was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deckt (26,57).

Vorherige Studien stellten darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen hohen sNfL-Werten und einer stärkeren Schubaktivität fest (11,25,56,57). Kuhle et al. beobachteten in ihrer Studie für Baseline-sNfL-Werte > 60 pg/ml im Vergleich zu < 30 pg/ml 2,5 Mal mehr Schübe (57). Diese Assoziation konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Auch die Assoziation von hohen sNfL-Werten und einer erhöhten Läsionslast im MRT, welche in dieser Studie ausblieb, wurde in vorherigen Studien mehrfach nachgewiesen (11,25,26,56,57). Barro et al. stellten in ihrer Studie für jede neue kontrastmittelaufnehmende Läsion eine 17,8% und für jede neue T2-Läsion eine 4,9% größere Zunahme des sNfL-Wertes fest (25). Darüber hinaus detektierten Kuhle et al., dass Patient*innen mit einer sehr niedrigen Läsionslast im MRT sNfL-Werte aufwiesen, die ähnlich niedrig wie bei gesunden Kontrollproband*innen waren (57).

Da die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht mit den Ergebnissen vorheriger Studien übereinstimmen, bedarf es weiterer Untersuchungen bezüglich des Einflusses der sNFL-Werte auf den EDSS-Wert, die Schubaktivität und die paraklinische Krankheitsaktivität, gemessen anhand von MRT-Befunden.

6.6 Methoden und Limitationen

Die vorliegende Arbeit zeichnet sich durch ihr longitudinales Studiendesign, eine angemessene Fallzahl der RRMS-Patient*innen und OCT-Messungen aller retinalen Schichten aus. Dennoch weist sie auch Limitationen auf.

Zum einen sind die Daten hinsichtlich der Gruppengröße nicht balanciert, da die gesunde Kontrollgruppe mit 31 Proband*innen deutlich kleiner als die RRMS-Gruppe mit 66 Proband*innen war. Auch fand für Alter und Geschlecht zwischen den Gruppen kein Matching statt, weswegen alle statistischen Analysen für Alter und Geschlecht korrigiert wurden. Überdies haben die Patient*innen eine uneinheitliche Anzahl an OCT-Messungen mit zeitlich unterschiedlichen Abständen erhalten. Um besser vergleichbare Daten zu generieren, wären OCT-Messungen in gleichmäßigen Abständen nach gleicher Erkrankungsdauer bei allen Proband*innen sinnvoll.

Zum anderen lassen sich die Ergebnisse verschiedener OCT-Studien nur eingeschränkt miteinander vergleichen, da keine standardisierte Vorgabe für die Sektorenauswahl und die Durchführung der OCT-Messungen vorliegt. Eine Studie, die die Zuverlässigkeit der OCT-Messung von retinalen Schichtdicken geprüft hat, empfiehlt, die Sektorenauswahl des peripapillären von der ETDRS definierten 6 mm-Kreises um die Fovea centralis zu verwenden (58). Diese empfohlene Sektorenauswahl wurde in der vorliegenden Arbeit für die Messung der pRNFL eingesetzt. Eine weitere Studie zeigte die Probleme der Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen OCT-Studien auf und machte deutlich, dass die Notwendigkeit einer konsistenten und kohärenten standardisierten Berichtsempfehlung bestünde (58). Oberwahrenbrock et al. verweisen auf die APOSTEL-Empfehlungen, welche entwickelt wurden, um die Kerninformationen der Berichterstattung der OCT-Studien zu skizzieren

(58). Durch eine einheitliche Anwendung der APOSTEL-Empfehlungen könnten die Interpretierbarkeit und die Vergleichbarkeit zwischen den Studien verbessert werden (58).

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass nicht von allen Proband*innen, die eine OCT-Messung erhalten haben, sNfL-Werte vorlagen und somit die Fallzahl der Analysen hinsichtlich des Serum-NfL-Wertes geringer ausfiel.

Überdies sind die Ergebnisse dieser Studie nicht auf Patient*innen mit einer progressiven Verlaufsform der Multiplen Sklerose anwendbar, da nur RRMS-Patient*innen in die Studie inkludiert wurden.

7 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikant stärkere retinale Atrophie der pRNFL Global, TRT und mRNFL bei RRMS-Patient*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollproband*innen zum Zeitpunkt der Baseline-OCT nachgewiesen werden. Im longitudinalen Verlauf ergab sich darüber hinaus für die pRNFL bei den RRMS-Patient*innen eine signifikante Atrophie (p -Wert = 0,002**) mit 0,57 $\mu\text{m}/\text{Jahr}$. Auch die GCIPL und die INL wiesen eine höhere jährliche Atrophie als die gesunden Kontrollproband*innen auf. Diese Ergebnisse decken sich mit denen vorheriger Studien, wodurch die optische Kohärenztomografie in ihrer diagnostischen Rolle bezüglich des Krankheitsverlaufs bei Patient*innen mit Multipler Sklerose gestärkt wird. Hohe Baseline-Serum-NfL-Werte zeigten zudem einen signifikanten Zusammenhang mit geringeren Schichtdicken der TRT und RPE, jedoch nicht mit der pRNFL wie in der Studie von Bsteh et al. beschrieben wurde (12).

Die Atrophie der pRNFL Global, GCIPL und INL bei den RRMS-Patient*innen im longitudinalen Verlauf sprechen jedoch für einen in Zukunft wichtigen Stellenwert der OCT-Untersuchung in der MS-Diagnostik. Der nicht invasive Charakter der Untersuchung, der geringe Zeitaufwand sowie die verhältnismäßig geringen Kosten sind Vorteile gegenüber einer MRT-Untersuchung. Dennoch bedarf es zukünftiger Studien mit standardisierten Untersuchungsmethoden, um vor allem die Korrelation der beiden sich etablierenden Biomarker weiter zu untersuchen. Eine frühzeitige Erkennung der Krankheitsprogression durch die optische Kohärenztomografie und den Serum-NfL-Wert, könnte ein zeitnahes therapeutisches Einschreiten ermöglichen und somit die Krankheitsprogression verlangsamen.

8 Literaturverzeichnis

1. Frohman E, Costello F, Zivadinov R, Stuve O, Conger A, Winslow H, Trip A, Frohman T, Balcer L (2006) Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 5, 10: 853-863. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70573-7
2. Alonso R, Gonzalez-Moron D, Garcea O (2018) Optical coherence tomography as a biomarker of neurodegeneration in multiple sclerosis: a review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 22: 77-82. doi: 10.1016/j.msard.2018.03.007
3. Britze J, Frederiksen JL (2018) Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye* 32,5: 884-888. doi: 10.1038/s41433-017-0010-2
4. Lüllmann-Rauch R, Asan E (2015) Auge. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenbuch Histologie, Thieme, Stuttgart, 5. Auflage: S. 633-661.
5. Yousefipour G, Hashemzahi Z, Yasemi M, Jahani P. (2016) Findings of optical coherence tomography of retinal nerve fiber layer in two common types of multiple sclerosis. *Acta Medica Iranica* 54, 6: 382-390.
6. Frisén L, Hoyt WF (1974) Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. *Archives of Ophthalmology* 92, 2: 91. doi: 10.1001/archopht.1974.01010010097001
7. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino, Gaspare, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG, Pierelli F (1999) Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 40, 11: 2520-2527.
8. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH (2005) Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Annals of Neurology* 58, 3: 383-391. doi: 10.1002/ana.20575
9. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, Freedman MS, Zackon DH, Kardon RH (2006) Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Annals of Neurology* 59, 6: 963-969. doi: 10.1002/ana.20851
10. Lycke JN, Karlsson JE, Andersen O, Rosengren LE (1998) Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 64, 3: 402-404. doi: 10.1136/jnnp.64.3.402
11. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, Zecca C, Blennow K, Zetterberg H, Leppert D, Kappos L, Gobbi C, Kuhle J (2017) Serum neurofilament

- light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 81, 6: 857-870. doi: 10.1002/ana.24954
12. Bsteh G, Berek K, Hegen H, Teuchner B, Buchmann A, Voortman MM, Auer M, Wurth S, Zinganell A, Di Pauli F, Deisenhammer F, Khalil M, Berger T (2019) Serum neurofilament levels correlate with retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. doi: 10.1177/1352458519882279
 13. Miller DH, Leary SM (2007) Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 6, 10: 903-912. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70243-0
 14. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC et al. (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83, 3: 278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560
 15. Lublin FD, Reingold SC (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 46, 4: 907-911. doi: 10.1212/WNL.46.4.907
 16. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 13, 3: 227-231. doi: 10.1002/ana.410130302
 17. Steinbrecher A, Dichgans J, Martin R. (1995) Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenheilkunde* 14, 4: 180-188. doi: 10.1055/b-0034-18830
 18. Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann (2012) T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the ms disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathologica* 123, 5: 627-638. doi: 10.1007/s00401-012-0953-0
 19. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin, Fred D, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, Van Den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 50, 1: 121-127. doi: 10.1002/ana.1032
 20. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Peter Hartung H, Kappos L, Lublin FD, Ann Marrie R, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM et al. (2018)

- Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the “McDonald” criteria 17, 2: 162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
21. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 11: 1444-1452. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
 22. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T (2014) Systematic literature review and validity evaluation of the expanded disability status scale (EDSS) and the multiple sclerosis functional composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 14, 1: 58. doi: 10.1186/1471-2377-14-58
 23. Kuhle J, Barro C, Disanto G, Mathias A, Soneson C, Bonnier G, Yaldizli Ö, Regeniter A, Derfuss T, Canales M, Schlupe M, Du Pasquier R, Krueger G, Granziera C (2016) Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting ms is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity. *Multiple Sclerosis* 22, 12: 1550-1559. doi: 10.1177/1352458515623365
 24. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å, Liman V, Norgren N, Blennow K, Zetterberg H (2016) Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 54, 10: 1655-1661. doi: 10.1515/cclm-2015-1195
 25. Barro C, Benkert P, Disanto G, Tsagkas C, Amann M, Naegelin Y, Leppert D, Gobbi C, Granziera C, Yaldizli Ö, Michalak Z, Wuerfel J, Kappos L, Parmar K, Kuhle J (2018) Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 141, 8: 2382-2391. doi: 10.1093/brain/awy154
 26. Chitnis T, Gonzalez C, Healy Bc, Saxena S, Rosso M, Barro C, Michalak Z, Paul A, Kivisakk P, Diaz-Cruz C, Sattarnezhad N, Pierre IV, Glanz BI, Tomic D, Kropshofer H, Häring D, Leppert D, Kappos L, Bakshi R, Weiner HL et al. (2018) Neurofilament light chain serum levels correlate with 10-year MRI outcomes in multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 5, 12: 1478-1491. doi: 10.1002/acn3.638
 27. Varhaug KN, Barro C, Bjørnevik K, Myhr KM, Torkildsen Ø, Wergeland S, Bindoff LA, Kuhle J, Vedeler C (2017) Neurofilament light chain predicts disease activity in relapsing-remitting ms. *Neurology: Neuroimmunology and Neuroinflammation* 5, 1: e422. doi: 10.1212/NXI.0000000000000422

28. Siller N, Kuhle J, Muthuraman M, Barro C, Uphaus T, Groppa S, Kappos L, Zipp F, Bittner S (2019) Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 25, 5: 678-686. doi: 10.1177/1352458518765666
29. Frings S, Müller F (2016) Visuelles System. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E. *Duale Reihe Physiologie*, Thieme, Stuttgart, 3. Auflage: S. 623-656
30. Ulfing N (2015) Das Auge. In: Ulfing N. *Kurzlehrbuch Histologie*, Thieme, Stuttgart, 4. Auflage: S. 332-335
31. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R (2010) Ocular pathology in multiple sclerosis: Retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain* 133, 6: 1591-1601. doi: 10.1093/brain/awq080
32. Balk LJ, Steenwijk MD, Tewarie P, Daams M, Killestein J, Wattjes MP, Vrenken H, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Petzold A (2014) Bidirectional trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 86, 4: 419-424. doi: 10.1136/jnnp-2014-308189
33. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, Young KL, Harmel J, Hartung HP, Martin R, Paul F, Aktas O, Brandt A (2012) Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Multiple sclerosis international* 2012: 530305. doi: 10.1155/2012/530305
34. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA (2007) Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 69, 22: 2085-2092. doi: 10.1212/01.wnl.0000294876.49861.dc
35. Petzold A, Balcer L, Calabresi PA, Costello F, Frohman T, Frohman E, Martinez-Lapiscina EH, Green A, Kardon R, Outteryck O, Paul F, Schippling S, Vermersch P, Villoslada P, Balk L, Aktas O, Albrecht P, Ashworth J, Asgari N, Black G (2017) Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology* 16, 10: 797-812. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30278-8
36. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Bhargava P, Oh J, Newsome SD, Prince JL, Pham D, Roy S, Van Zijl P, Balcer LJ, Frohman EM, Reich DS, Crainiceanu C, Calabresi PA (2015)

- Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: a four-year study. *Annals of Neurology* 78, 5: 801-813. doi: 10.1002/ana.24487
37. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, Brandt AU, Pablo LE, Guerrieri S, Gonzalez I, Outteryck O, Mueller AK, Albrecht P, Chan W, Lukas S, Balk LJ, Fraser C, Frederiksen JL, Resto J, Frohman T et al. (2016) Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurology* 15, 6: 574-584. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00068-5
 38. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Torres-Torres R, Andorra M, Llufríu S, Zubizarreta I, Saiz A, Sanchez-Dalmau B, Villoslada P (2015) Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Annals of Neurology* 77, 3: 517-528. doi: 10.1002/ana.24351
 39. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, Syc SB, Seigo MA, Shiee N, Eckstein C, Durbin MK, Oakley JD, Meyer SA, Frohman TC, Newsome S, Ratchford JN, Balcer LJ, Pham DL, Crainiceanu CM, Frohman EM, Reich DS, Calabresi PA (2013) Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 70, 1: 34-43. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.573
 40. Henderson APD, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, Miller DH (2008). An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 131, 1: 277-287. doi: 10.1093/brain/awm285
 41. Henderson APD, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, Miller DH (2010) Preliminary longitudinal study of the retinal nerve fiber layer in progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 257, 7: 1083-1091. doi: 10.1007/s00415-010-5467-x
 42. Balk LJ, Cruz-Herranz A, Albrecht P, Arnow S, Gelfand JM, Tewarie P, Killestein J, Uitdehaag BMJ, Petzold A, Green AJ (2016) Timing of retinal neuronal and axonal loss in ms: a longitudinal OCT study. *Journal of Neurology* 263, 7: 1323-1331. doi: 10.1007/s00415-016-8127-y
 43. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, Conger A, Frohman TC, Newsome S, Ratchford JN, Frohman EM, Calabresi PA (2011) Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived

- estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Multiple Sclerosis* 17, 12: 1449-1463. doi: 10.1177/1352458511418630
44. Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, Crainiceanu CM, Gelfand JM, Sepah YJ, Ratchford JN, Oh J, Seigo MA, Newsome SD, Balcer LJ, Frohman EM, Green AJ, Nguyen QD, Calabresi PA (2012) Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurology* 11, 11: 963-972. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70213-2
 45. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, Petzold A (2012) The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. *PLoS One* 7, 4: e34823. doi: 10.1371/journal.pone.0034823
 46. Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL, Berven FS, Brundin L, Comabella M, Franciotta D, Frederiksen JL, Fleming JO, Furlan R, Hintzen RQ, Hughes SG, Johnson MH, Krasulova E, Kuhle J, Magnone MC, Rajda C, Rejdak K, Schmidt HK, Van Pesch V et al. (2009) A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology* 73, 22: 1914-1922. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c47cc2
 47. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG (1991) Optical coherence tomography. *Science* 254, 5035: 1178-1181. doi: 10.1126/science.1957169
 48. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Bouma B, Hee MR, Southern JF, Swanson EA (1995) Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nature Medicine* 1, 9: 970-972. doi: 10.1038/nm0995-970
 49. Drexler W, Fujimoto JG (2008) Introduction to Optical Coherence Tomography. In: Drexler W, Fujimoto JG (Hrsg). *Optical coherence tomography*, Springer, Berlin, Heidelberg, 1. Auflage: S. 1-40. doi: 10.1016/B978-0-12-374203-2.00247-5
 50. Schippling S (2015) Optische Kohärenztomografie (OCT). In: Schmidt RM, Hoffmann F, Faiss JH, Köhler W (Hrsg). *Mutiple Sklerose*, Elsevier, München, 6. Auflage: S. 177-184. doi: 10.1016/b978-3-437-22083-8.00013-4
 51. Heidelberg Engineering GmbH (2022) SPECTRALIS Imaging Platform Technical Specifications. In: Downloads - SPECTRALIS OCT - Die modulare Bildgebungsplattform, Heidelberg Engineering, <https://www.heidelbergengineering.com/download.php?https://media.heidelberg>

[gineering.com/uploads/Products-Downloads/200279-002-INT-AE18_SPECTRALIS-Technical-Data-Sheet_EN.pdf](https://www.gineering.com/uploads/Products-Downloads/200279-002-INT-AE18_SPECTRALIS-Technical-Data-Sheet_EN.pdf), heruntergeladen am 21.02.2022

52. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, Oh JA, Seigo MA, Eckstein C, Durbin MK, Oakley JD, Meyer SA, Conger A, Frohman TC, Newsome SD, Balcer LJ, Frohman EM, Calabresi PA (2013) Active ms is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology* 80, 1: 47-54. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b1a1c
53. Gelfand JM, Goodin DS, Boscardin WJ, Nolan R, Cuneo A, Green AJ. (2012) Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes. *PLoS One* 7, 5: e36847. doi: 10.1371/journal.pone.0036847
54. Mansoori T, Balakrishna N. (2017) Effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness in normal asian indian eyes: a longitudinal study. *Ophthalmic Epidemiology* 24, 1: 24-28. doi: 10.1080/09286586.2016.1255762
55. García-Martín E, Pueyo V, Fernández J, Martín J, Ara JR, Almarcegui CDI (2010) Influencia del tratamiento en la pérdida de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* 85, 6: 209-214. doi: 10.1016/j.oftal.2010.08.004
56. Bsteh G, Hegen H, Teuchner B, Berek K, Wurth S, Auer M, Di Pauli F, Deisenhammer F, Berger T (2019) Peripapillary retinal nerve fibre layer thinning rate as a biomarker discriminating stable and progressing relapsing–remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 26, 6: 865-871. doi: 10.1111/ene.13897
57. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, Kundu U, Meinert R, Barro C, Dahlke F, Tomic D, Leppert D, Kappos L (2019) Blood neurofilament light chain as a biomarker of ms disease activity and treatment response. *Neurology* 92, 10: E1007-E1015. doi: 10.1212/WNL.0000000000007032
58. Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J, Zimmermann H, Paul F, Beckers I, Brandt AU (2015) Reliability of intra-retinal layer thickness estimates. *PLoS One* 10, 9: e0137316. doi: 10.1371/journal.pone.0137316

10 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank allen Personen zukommen lassen, die an dem Entstehungsprozess meiner Doktorarbeit beteiligt waren.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. rer. nat. Peter Heiduschka, für die herausragende Betreuung meiner Promotion und die stetige Unterstützung.

Für das Erstellen meines Zweitgutachtens bedanke ich mich bei Dr. med. Tobias Ruck.

Frau Dr. med. Julia Krämer danke ich für die sehr gute Mitbetreuung meiner Arbeit, die regelmäßige Unterstützung und den freundlichen und erfahrenen Rat.

Mein Dank gilt zudem Henning Janssen, welcher mir stets helfend zur Seite stand.

Bei den Studienassistentinnen der neuroimmunologischen Ambulanz möchte ich mich für die Entnahme des Serum-NfL und die freundliche Unterstützung bei den OCT-Untersuchungen bedanken.

Dennis Görlich danke ich für die biometrische Beratung hinsichtlich der Auswahl der statistischen Methoden und der Ergebnisinterpretation.

Meinen Dank möchte ich zudem allen Proband*innen, die an meiner Studie teilgenommen haben, aussprechen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Medizinstudium ermöglicht haben und mir stets liebevoll zur Seite stehen.

11 Anhang

11.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht über die retinalen Veränderungen bei MS	S. 15
Tabelle 2	Eigenschaften der MS-Patient*innen und der gesunden Kontrollen zum Zeitpunkt der Baseline-OCT-Untersuchung	S. 26
Tabelle 3	Schichtdickenunterschiede zwischen RRMS-Patient*innen und gesunden Kontrollen zum Zeitpunkt der Baseline-OCT	S. 27
Tabelle 4	Jährlichen Atrophieraten der gesunden Kontrollproband*innen	S. 29
Tabelle 5	Jährliche Atrophieraten der RRMS-Patient*innen	S. 29
Tabelle 6	Einfluss der retinalen Schichten auf die EDSS-Werte	S. 31
Tabelle 7	Einfluss der retinalen Schichten auf die Schubaktivität	S. 32
Tabelle 8	Einfluss der retinalen Schichten auf die paraklinische Krankheitsaktivität gemessen anhand von MRT-Befunden	S. 33
Tabelle 9	Assoziation der Baseline-sNfL-Werte und der retinalen Schichten zum Zeitpunkt der Baseline-OCT	S. 34
Tabelle 10	Assoziation der sNfL-Werte und der retinalen Schichten im longitudinalen Verlauf	S. 35
Tabelle 11	Assoziation zwischen der sNfL-Veränderung und den retinalen Schichten im longitudinalen Verlauf	S. 36

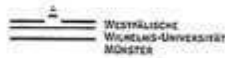
Tabelle 12	Korrelation zwischen den sNFL-Werten und den EDSS-Werten	S. 37
Tabelle 13	Korrelation zwischen den sNFL-Werten und der Schubaktivität	S. 37
Tabelle 14	Korrelation zwischen den sNFL-Werten und der paraklinischen Krankheitsaktivität gemessen anhand von MRT-Befunden	S. 38
Tabelle 15	Schichtdickendifferenz der pRNFL bei RRMS-Patient*innen verglichen mit gesunden Kontrollen in verschiedenen Studien	S. 40
Tabelle 16	Schichtdickendifferenz der TRT bei RRMS-Patient*innen verglichen mit gesunden Kontrollen in verschiedenen Studien	S. 41
Tabelle 17	Schichtdickendifferenz der mRNFL bei RRMS-Patient*innen verglichen mit gesunden Kontrollen in verschiedenen Studien	S. 41
Tabelle 18	Schichtdickendifferenz der GCIPL bei RRMS-Patient*innen verglichen mit gesunden Kontrollen in verschiedenen Studien	S. 42

11.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	OCT-Aufnahme der retinalen Schichten	S. 7
Abbildung 2	Aufbau des OCT-Gerätes mittels Michelson-Interferometer	S. 18
Abbildung 3	Peripapillärer B-Scan eines RRMS-Patient*innen	S. 22
Abbildung 4	Makulärer B-Scan eines RRMS-Patient*innen	S. 22
Abbildung 5	Boxplots der durchschnittlichen retinalen Schichtdicken der pRNFL Global, TRT, mRNFL, GCIPL, INL und ORL	S. 27
Abbildung 6	Atrophierate der pRNFL pro Jahr bei RRMS-Patient*innen	S. 30
Abbildung 7	Atrophierate der GCIPL pro Jahr bei RRMS-Patient*innen	S. 31

11.3 Genehmigung des Ethikantrags

Patientenschutz | Forschungsfreiheit



**ETHIK
KOMMISSION**
der Ärztekammer Westfalen-Lippe und
der Westfälischen Wilhelms-Universität

Ethik-Kommission Münster · Gartenstraße 210-214 · 48147 Münster

Herrn
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Neurologie
- Abteilung für Entzündliche Erkrankungen des
Nervensystems und Neuroonkologie -
Albert-Schweitzer-Campus 1,-Gebäude-A1
48149 Münster

Gartenstraße 210-214
48147 Münster, Germany
Tel.: +49 (0)251 929 2460
Fax: +49 (0)251 929 2478
E-Mail: ethik-kommission@eekwl.de
www.ethik-kommission.uni-muenster.de

19. April 2018

Unser Aktenzeichen:

Titel des Forschungsvorhabens:

2017-754-f-S (bitte immer angeben!)

„Etablierung von liquor- und labordiagnostischen, MR- und OC-tomografischen Biomarkern für neuropsychologische Veränderungen bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom und früher Multipler Sklerose“

Beratung und Bewertung

Sehr geehrter Herr Professor Meuth,

für das oben genannte Forschungsvorhaben haben Sie mit Schreiben vom 20.12.2018 die zustimmende Bewertung zu oben genanntem Forschungsvorhaben beantragt. Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung vom 16.01.2018 über Ihren Antrag und in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung über die am 16.01.2018, 27.02.2018 und 04.04.2018 von Ihnen nachgereichten Unterlagen beraten und beschlossen:

Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.

Die Ethik-Kommission erteilt jedoch die folgenden Hinweise:

Zu gegebenenfalls nötigen Änderungen, die sich ab dem 25. Mai 2018 durch das Inkrafttreten der DSGVO ergeben können, wenden Sie sich bitte an Ihren Datenschutzbeauftragten, Herrn Claes.

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Über die Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel
Stellvertretende Vorsitzende: Prof. Dr. phil. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät die Ethik-Kommission die der Ärztekammer Westfalen-Lippe angehörenden Ärztinnen und Ärzte zu den mit dem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Berufsordnung ÄKWL. Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

Es haben keine Mitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt im Einklang mit der Deklaration von Helsinki nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien vor Studienbeginn in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. Ausführliche Informationen zur International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictcp/about/en/>

Zu den Kriterien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) sei beispielsweise verwiesen auf die Informationen unter:

<http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>

Das WHO Primär-Register für Deutschland ist das Deutsche Register für Klinische Studien (DRKS) in Freiburg. Es erfüllt die Forderungen der Fachzeitschriften:

<http://www.drks.de/index.html>

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. phil. Christiane Frantz
Stellv. Vorsitzende der Ethik-Kommission

Anhang 1

Folgende Unterlagen haben bei der Beschlussfassung vorgelegen:

Bei mehreren Versionen eines Dokumentes bezieht sich unsere Bewertung stets auf die letzte Version.

Eingang	Datierung	Anlage
28.12.2017	20.12.2017	Neuantrag ohne CD
22.12.2017	20.12.2017	- 01_Formloses Anschreiben
22.12.2017	20.12.2017	- 02_Antragsformular für biomedizinische Forschungsvorhaben_201217
22.12.2017	20.12.2017	- 03_Aufklärung Einwilligung Datenschutz für Patienten_201217
22.12.2017	20.12.2017	- 04_Aufklärung, Einwilligung, Datenschutz für Probanden201217
22.12.2017	20.12.2017	- 07_Lebenslauf_Projektleiter
22.12.2017	20.12.2017	- 10_Kostenübernahmeerklärung

Eingang	Datierung	Anlage
22.12.2017	20.12.2017	- 11_Neuropsychologische Testverfahren
22.12.2017	20.12.2017	- 12_statistisches_gutachten
06.03.2018	27.02.2018	01_Antwortschreiben
06.03.2018	27.02.2018	02_Ethikantrag nach §15 BO
06.03.2018	27.02.2018	03_Aufklärung, Einwilligung und Datenschutz – Patienten
06.03.2018	27.02.2018	04_Aufklärung, Einwilligung und Datenschutz – gesunde Probanden
06.03.2018	27.02.2018	07_Lebenslauf des Projektleiters Meuth
06.03.2018	27.02.2018	08_Lebenslauf des Projektleiters Johnen
06.03.2018	27.02.2018	09_Lebenslauf der Projektleiterin Krämer
06.03.2018	27.02.2018	10_Kostenübernahmeerklärung mit eindeutiger Rechnungsadresse
06.03.2018	27.02.2018	11_Liste neuropsychologischer Testverfahren
06.03.2018	27.02.2018	12_Statistisches Gutachten
16.04.2018	04.04.2018	01_Antwortschreiben
16.04.2018	04.04.2018	02_Ethikantrag nach §15 BO
16.04.2018	04.04.2018	03_Aufklärung, Einwilligung und Datenschutz – Patienten
16.04.2018	04.04.2018	04_Aufklärung, Einwilligung und Datenschutz – gesunde Probanden
16.04.2018	04.04.2018	07_Lebenslauf des Projektleiters Meuth
16.04.2018	04.04.2018	08_Lebenslauf des Projektleiters Johnen
16.04.2018	04.04.2018	09_Lebenslauf der Projektleiterin Krämer
16.04.2018	04.04.2018	10_Kostenübernahmeerklärung mit eindeutiger Rechnungsadresse
16.04.2018	04.04.2018	11_Liste neuropsychologischer Testverfahren
16.04.2018	04.04.2018	12_Statistisches Gutachten

Anhang 2

Folgende Mitglieder der Ethik-Kommission haben an der Beratung und Beschlussfassung in der Sitzung am 16.01.2018 teilgenommen:

Prof. Dr. med. Rainer Dziewas Universitätsklinikum Münster, Klinik für allgemeine Neurologie	Univ.-Prof. Dr. phil. Christiane Frantz Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institut für Politikwissenschaft
Dr. rer. nat. Dipl.-Stat. Joachim Gerß Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institut für Biometrie und klinische Forschung	Frau Sylvia Geuting Gesamtschule Münster Mitte
Dr. jur. LL.M Anna Lauber Kanzlei am Ärztehaus, Münster	Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller Universitätsklinikum Münster, Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Ass. jur. LL.M, LL.M Jan Paus Ärztekammer Westfalen-Lippe, Münster	Univ.-Prof. Dr. theol. Traugott Roser Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Seminar für praktische Theologie und Religionspädagogik
Dr. med. Hans Georg Tietjen Facharzt für Lungen- und Bronchialheilkunde, Münster	Dr. med. Frank Tillmann Dialysenzentrum Emsdetten
Frau Irmgard Winkelhaus Hohenzollern Apotheke am Ring, Münster	