

Aus der Klinik für Neurologie
der medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg



**Charakterisierung des visuellen Systems bei Patienten mit
Multipler Sklerose anhand kernspintomographischer und
ophthalmologischer Untersuchungen**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

vorgelegt von Marc Ralf-Peter Horbrügger
aus Eisenhüttenstadt
Magdeburg 2022

1 Bibliografische Beschreibung:

2

3 Horbrügger, Marc Ralf-Peter:

4 Charakterisierung des visuellen Systems bei Patienten mit Multipler Sklerose anhand
5 kernspintomographischer und ophthalmologischer Untersuchungen. – 2022. - 58 Bl., 10 Abb.,
6 6 Tab., 7 Anl.

7

8 Kurzreferat

9 Das visuelle System ist bei der Multiplen Sklerose (MS) häufig bereits im frühen Krankheits-
10 verlauf betroffen. Das Ziel dieser Arbeit war es Veränderungen in weißer und grauer
11 Substanz mit Hilfe von optischer Kohärenztomografie (OCT), visuell evozierter
12 Potentiale (VEP) und Magnetresonanztomographie (MRT) zu untersuchen. 28 Patienten mit
13 klinisch definierter MS und einer statt gehabten ON (HON) oder fehlenden klinischen und
14 paraklinischen Hinweisen für eine ON (NHON), und 22 Probanden (HC) wurden eingeschlossen.
15 MS-Patienten zeigten hierbei signifikant niedrigere retinalen Nervenfaserschicht
16 (RNFL) und Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht
17 (GCIPT) ($p < 0,04$; $p < 0,001$), größere VEP Latenzen ($p < 0,001$) und reduzierte
18 Thalamusvolumina ($p < 0,003$) gegenüber HC. Ebenso zeigten sich signifikant
19 abweichende Diffusionsparameter (fraktionale Anisotropie(FA), mittlere(MD), axiale(AD)
20 und radiale Diffusion(RD)) (jeweils $p < 0,001$) zu HC. Zwischen den beiden Subgruppen (11
21 NHON und 17 HON Patienten) zeigten sich kleinere Thalamusvolumina ($p = 0,043$),
22 dünnere RNFL ($p = 0,001$) und GCIPT ($p < 0,002$), sowie abweichende
23 Diffusionsparameter (FA $p = 0,014$, MD $p = 0,005$, AD $p = 0,004$, und RD $p = 0,007$)
24 innerhalb der Radiatio optica bei HON. Zwischen HC und NHON wurden nur
25 Unterschiede innerhalb der VEP Latenz festgestellt. Eine vorausgegangene ON führt zu
26 Langzeitveränderungen innerhalb der Retina, Thalamus und OR, was für eine
27 transsynaptische neuronal-axonale Schädigung stehen kann.

28

29

30 **Schlüsselwörter**

31 Multiple Sklerose (MS); diffusionsgewichtete MRT-Aufnahmen (dMRI);
32 probabilistisches Fibertracking; Fixel; transsynaptische Degeneration; opti- sche
33 Kohärenztomografie (OCT)

34

35

36

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	vii
1. Einleitung	1
1.1. Einführung	1
1.2. Motivation	1
1.3. Ziel der Arbeit	2
2. Grundlagen	5
2.1. Einführung in die Multiple Sklerose	5
2.1.1. Definition und Epidemiologie	5
2.1.2. Ätiologie	5
2.1.3. Klinik und Symptome	6
2.1.4. Diagnostik	6
2.1.5. Therapie	7
2.2. Optikusneuritis	8
2.3. Magnetresonanztomographie in der Multiplen Sklerose	9
2.3.1. Prinzipien der Magnetresonanztomographie (MRT)	9
2.3.2. Grundlagen zur diffusionsgewichteten Bildgebung	12
2.3.3. Diffusion Weighted Imaging (DWI) und Diffusion Tensor Imaging (DTI)	13
2.3.4. Fibretracking	15
2.3.5. Fixel basierte Analyse	19
2.4. Optische Kohärenztomographie und visuell evozierte Potenziale in der Multiplen Sklerose	19
3. Methoden	23
3.1. Studiendesign	23
3.1.1. Ethische Aspekte	23
3.2. Studienkollektiv	23
3.3. Datenerhebung	24
3.3.1. Klinische Tests	24

3.3.2.	Magnetresonanztomografie (MRT).....	24
3.3.3.	Vorbereitung der MRT-Daten.....	26
3.4.	Thalamusvolumen und kortikale Dicken Berechnung.....	27
3.5.	Fibretracking.....	27
3.5.1.	Region of interest (ROI) Segmentierung	27
3.5.2.	Segmentierung der Läsionen.....	29
3.5.3.	Probabilistisches Fibretracking mit anatomisch eingeschränkte Traktographie, engl. anatomically-constrained tractography (ACT)	30
3.5.4.	Auslesen der mikrostrukturellen Gewebeeigenschaften.....	31
3.6.	Fixel basierte Analyse.....	32
3.7.	Optische Kohärenztomographie.....	33
3.8.	Visuell evozierte Potentiale.....	33
3.9.	Statistik	34
4.	Ergebnisse	37
4.1.	Beschreibung der Kohorte	37
4.1.1.	Klinische Charakteristika der Kohorten	37
4.1.2.	Charakteristika der Läsionen	39
4.2.	Deskriptive Beschreibung von MS Patienten und gesunden Probanden .	40
4.3.	Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Optikusneuritis	40
4.4.	Korrelationsanalyse der gesamten Kohorte und innerhalb der MS Pati- enten Gruppe	44
4.5.	Fixelbasierte Auswertung.....	47
4.6.	Testgüte der Parameter.....	48
5.	Diskussion	49
5.1.	Auffälligkeiten im visuellen System bei MS Patienten.....	50
5.1.1.	Transsynaptische Degeneration	50
5.1.2.	VEP Messungen	51
5.1.3.	OCT Messungen.....	51
5.1.4.	Thalamus Messungen.....	52
5.1.5.	dMRI Messungen	53
5.1.6.	V1 Messungen	54
5.2.	Anhaltende Schäden nach fokalen Entzündungen an nach- und vorge- schaltete Strukturen	54

5.2.1. Optische Messungen.....	54
5.2.2. MRT Messungen und Vergleich zu anderen Studien.....	56
5.3. Alternative Auswertungsverfahren zu tensorbasierten Parametern.....	58
5.3.1. Fixel basierte Analyse	58
5.3.2. Nachteile des klassischer Verfahren und Vorteile neuer Verfahren	59
5.4. Praktische Implikationen.....	60
5.4.1. OCT Anwendung in der Praxis	60
5.4.2. dMRI Anwendung in der Praxis.....	60
6. Zusammenfassung	63
Literaturverzeichnis	65
A. Anhang	85
Abbildungsverzeichnis	93
Tabellenverzeichnis	99

Abkürzungsverzeichnis

5TT fünf Gewebe Typen Bild, engl. five-tissue-type

ACT anatomisch eingeschränkte Traktographie, engl. anatomically-constrained tractography

AD axiale Diffusion, engl. axial diffusivity

aML anteriore Meyer'sche Schleife, engl. anterior Meyer's loop

ANOVA Varianzanalyse, engl. analysis of variance

ATSD anterograde transsynaptische Degeneration

AUC Fläche unterhalb der Kurve, engl. Area under the curve

BET engl. brain extraction tool

BPV Hirnparenchymvolumen, engl. brain parenchymal volume

CFE konnektivitätsbasierte Fixelerweiterung, engl. connectivity-based fixel enhancement

CSF kortikospinaler Flüssigkeit, engl. cerebrospinal fluid

CSD beschränkte sphärische Dekonvolution, engl. constrained

dMRI diffusionsgewichtete MRT-Aufnahmen

DTI Diffusion Tensor Imaging

EDSS Expanded Disability Status Scale

EPI Echo-Planar-Imaging

FA fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy

FBA Fixel-basierten Analyse

FC Faserquerschnitt

FD Faserdichte

FDC Quotient aus Faserdichte und Faserquerschnitt

FLAIR Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz

FOD Faserorientierungsverteilungsfunktion

FoV Sichtfeld, engl. field of view

FSL FMRIB Software Library

FT Fiber Tracking

GCIPT Dicke der Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht

GM graue Substanz, eng. grey matter

GRAPPA GeneRalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition

HC gesunde Probanden, engl. healthy controls

HON MS Patienten mit anamnestischer, klinischer als auch subklinischer Opticus neuritis, engl. history of opticus neuritis

ICV intracranielles Volumen

iFOD2 2nd-order Integration over Fibre Orientation Distributions

LGA Läsionswachstums-Algorithmus

LGN Corpus geniculatum laterale, engl. lateral geniculate nucleus

LPA Läsionsvorhersage-Algorithmus

MD mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity

mfVEP multifokale visuell evozierte Potentiale

MPRAGE Multi Planar Rapid Akquisition Gradient Echo

MRT Magnetresonanztomographie

MS Multiple Sklerose

msmt-csd multi-shell multi-tissue constrained spherical deconvolution

NAWM normal erscheinende weiße Substanz, engl. normal appearing white matter

NHON MS Patienten ohne anamnestiche, klinische als auch subklinische Opticus neuritis, engl. non history of opticus neuritis

NMO Neuromyelitis optica

NO Nervus opticus

OCT optische Kohärenztomografie

ODF Orientierungsverteilungsfunktionen, engl. orientation distribution function

ON Optikusneuritis

OR Radiatio optica

OvGU Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

PMB perimakuläres Bündel

RD radiale Diffusion, engl. radial diffusivity

RF-Puls Radiofrequenz-Impuls

RNFL Retinale Nervenfaserschicht

ROI Region von Interesse

RTSD retrograde transsynaptische Degeneration

SD Standardabweichung

SINC Sinus cardinalis

SIFT Spherical-deconvolution Informed Filtering

TR Repetitionszeit, engl. time of repetition

TMV Totales Makulavolumen

TO Tractus opticus

TP temporaler Pol

V1 primär visueller Kortex

VEP visuell evozierte Potentiale

WM weiße Substanz, engl. white matter

ZNS zentrales Nervensystems

1. Einleitung

1.1. Einführung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), welche durch schubartig und nur teils remitierende neurologische Ausfallerscheinungen gekennzeichnet ist. Ursächlich hierfür sind fokale Entmarkungen der weißen und grauen Substanz, welche die Erregungsweiterleitung innerhalb der betroffenen Nervenfasern verzögern bzw. unterbrechen und somit zu vielgestaltigen klinischen Symptomen führen können. Neben der klinischen Beurteilung gehört die Magnetresonanztomographie (MRT) zur wichtigsten Untersuchung, um einerseits frühzeitig die Diagnose einer MS stellen zu können, andererseits aber auch die anhaltende Krankheitsaktivität zu beurteilen. Letzteres beruht darauf, dass das Ausmaß an entzündlichen Läsionen innerhalb des ZNS meist weit über das klinische Bild der Behinderung reicht (Barkhof 2002). Die im MRT sichtbaren ubiquitären Demyelinisierungsherde spiegeln meist die vorherrschende chronische Entzündung früher wieder, als der rein klinische Untersuchungsbefund und erlauben daher eine zeitige Therapieinitiierung oder ggf. Intensivierung. Dennoch suggerieren histologische Arbeiten, dass die MS bedingte Demyelinisierung nicht nur in den im MRT sichtbaren Läsionen vorliegt, sondern ubiquitär im Sinne einer diffusen axonalen Schädigung, die zusätzlich den Krankheitsverlauf prägt.

1.2. Motivation

Allgemein können die durch die Entzündung bedingten Schäden innerhalb der Strecke eines Axons nicht nur die Leitfähigkeit beeinträchtigen, sondern auch Axone lokal, aber auch proximal und distal des Schädigungsortes beeinflussen (Coleman 2005). Axonale Stoffwechselprozesse, sowie Oligodendrozyten spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Letztere bilden das Myelin und sind abhängig von axonalen Signalen (Barres et al. 1993). Somit kann es bei der MS zur weiteren Axonschädigung kommen im Sinne einer Wallerschen Degeneration proximaler Nervenkompartimente. Eine weitere Hypothese ist

die transsynaptische Degeneration (Terao et al. 1997). Dysfunktionen von Neuronen können zu metabolischen Störungen an angrenzenden Synapsen führen. Dieser Prozess kann anterograd oder retrograd ablaufen und unterschiedliche Ursachen haben. Der anterograden Degeneration geht eine Abnahme der Phosphorylierungsprozesse im Rahmen intrazellulärer Signalwege einher (You et al. 2012). Weiterhin zeigten Studien den Verlust von Retinagewebe bei Schäden in nachgeschalteten Neuronen im Rahmen einer MS (Balk et al. 2015). Das Ausmaß des potentiellen Schadens innerhalb verbundener Faserbündel durch allgemein vorliegende oder durch fokale vor- oder nachgeschaltete entzündlich demyelinisierende Prozesse ist jedoch unklar bzw. durch bisherige Auswertmethoden in vivo nicht eindeutig zu charakterisieren. Die Bedeutung von fokalen Entzündungen auf verbundene Nervenfaserverbindungen und neuronale Verbindungen zu charakterisieren gewinnt an Bedeutung, da vor allem die frühe Krankheitsphase durch akute fokale Demyelinisierungen mit den bereits genannten klinisch einhergehenden Schäden charakterisiert ist, jedoch ein Großteil der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf zwar keine Schübe, aber eine chronische Behinderungsprogression zeigen. Letztere korreliert dann mit der im MRT ersichtlichen ausgeprägten Atrophie der weißen und grauen Substanz als Endresultat des neuroaxonalen Untergangs. Moderne MRT und neurovisuelle Techniken erlauben jedoch, Demyelinisierungen außerhalb fokaler Läsionen in vivo sichtbar zu machen und die Krankheitsaktivität sowie pathophysiologische Zusammenhänge frühzeitig zu beurteilen. Eine frühzeitig und häufig betroffene Funktionseinheit bei der MS ist das visuelle System. Dies äußert sich einerseits durch eine Entzündung des Sehnervens (Optikusneuritis (ON)) als häufiges Erstsymptom der MS, andererseits durch die hohe Läsionslast innerhalb der Radiatio optica (OR). Durch die anatomisch eindeutige Charakterisierung der Nervenfaserverbindungen kann somit der Einfluss einer fokalen Entzündung im Bereich des Nervus opticus bis hin zur Sehrinde analysiert werden.

1.3. Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es auf Grundlage von modernen strukturellen und diffusionsgewichteten MRT-Aufnahmen (dMRI) Aufnahmen in Kombination mit der Optischen Kohärenztomografie (OCT) und VEPs bei MS Patienten die krankheitsbedingten Veränderungen innerhalb des visuellen Systems umfassend zu analysieren. Folgende Fragestellungen sollten dabei beantwortet werden:

1. Welche fokalen Auffälligkeiten liegen bei MS Patienten innerhalb von retinalen,

subkortikalen, kortikalen Strukturen und axonalen Verbindungen des visuellen Systems vor?

2. Lässt sich ein anhaltender Schaden einer fokalen Entzündung des Nervus opticus (NO) auf nach- und vorgeschaltete Strukturen feststellen?
3. Können Unterschiede mit anderen Auswertungsverfahren, wie z.B. der Fixel-basierten Analyse (FBA) ebenfalls dargestellt werden?

2. Grundlagen

2.1. Einführung in die Multiple Sklerose

2.1.1. Definition und Epidemiologie

Die MS ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des ZNS. Sie zählt dabei zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter, welche zu bleibenden Behinderungen führt. Die Symptome sind sehr vielgestaltig, daher beträgt die durchschnittliche Zeit vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung immer noch ca. 3,4 Jahre (Waldman et al. 2014). Weltweit scheint die Prävalenz von 2,1 Mio. (2008) auf 2,3 Mio. (2013) zu steigen (Browne et al. 2014). In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten auf 250.000 (Hein & Hopfenmüller 2000) mit einer Prävalenz von ca. 150 pro 100.000 Einwohner und Jahr (Petersen et al. 2014) geschätzt. Somit gehört Deutschland zu den Ländern mit den höchsten Erkrankungsraten (Ebers & Sadovnick 1994).

2.1.2. Ätiologie

Die genaue Ursache der MS ist weiterhin unklar. Da eineiige Zwillinge ein Erkrankungsrisiko von ca. 35% und Verwandte 1. Grades von ca. 3-4% zeigen, ist von einer genetischen Prädisposition auszugehen. Es wurden ebenso diverse Umweltfaktoren in Betracht gezogen, beispielsweise virale Infekte mit dem Epstein Barr Virus (Mechelli et al. 2010), Nikotin (Olsson et al. 2017) und geografische Faktoren (Ebers & Sadovnick 1994). Pathophysiologisch vermutet man auf Grundlage von histologischen Arbeiten einerseits die Aktivierung autoreaktiver T-Lymphozyten durch ein unbekanntes Agens (z.B. Epstein-Barr Virus) und deren Migration ins ZNS mit anschließender Aktivierung weiterer immunologischer Signalkaskaden, die dann zu einer herdförmigen Demyelinisierung mit axonaler Schädigung und reaktiver lokaler Gliose (sklerotischer Plaques) führen (Kasper & Shoemaker 2010). Darüber hinaus zeigen aktuelle Arbeiten, dass auch sogenannte orstständige B-Zell-Cluster für die diffuse Entzündungsreaktion verantwortlich sind. Unterstützt wird dies durch den Nachweis einer autochtonen Immunglobulin-

G Produktion in kortikospinaler Flüssigkeit, engl. cerebrospinal fluid (CSF) bei einem Großteil der MS-Patienten. Die inflammatorisch bedingte axonale Schädigung umfasst dabei eine Demyelinisierung und einen direkten neuroaxonalen Schaden, der in unterschiedlicher Ausprägung fokal, aber auch diffus auftritt. Eine physiologische Remyelinisierung gelingt dabei nur in einem gewissen Maße. Dies bedingt die zunehmende Akkumulation des neuroaxonalen Schadens und spiegelt sich dann in der chronischen Krankheitsprogression ohne Nachweis einer akuten Entzündung wider (Martinez et al. 2013).

2.1.3. Klinik und Symptome

Zu den typischen Erstmanifestationen einer MS gehört bei 25% der Patienten die ON. Weiterhin treten Störungen der Okulomotorik in Form von bspw. Doppelbildern, lokalisierte Sensibilitätsstörungen, Miktions- und Defäkationsstörungen und neuropsychologische/psychiatrische Symptome wie Fatigue, Konzentrationsstörungen und Depressivität auf. Weitere schwerwiegende Defizite entstehen durch Affektion der Pyramidenbahn (Willkürmotorik), des Kleinhirns (Ataxie), der spinalen Bahnen (Miktionsstörungen) (sub-)kortikaler Areale (Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Emotionen). Charakteristisch für die MS ist das Auftreten von Schüben, welche zu o.g. Defiziten führen. Schubartige Symptome bzw. Defizite bessern sich meist unter der initiierten Akuttherapie (siehe Abschnitt 2.1.5) oder zeigen im langfristigen Verlauf eine spontane Remission. Langzeituntersuchungen belegen jedoch, dass eine komplette Remission meist nicht einsetzt und strukturelle Defekte messbar bleiben (Beck et al. 2004).

2.1.4. Diagnostik

Die Diagnose einer MS stützt sich auf die Anamnese, den neurologischen Untersuchungsbefund sowie paraklinische Messungen, die auch dem Ausschluss von Differentialdiagnosen dienen. Insbesondere die Abgrenzung früherer Schubereignisse und die Einordnung aktueller Defizite spielen hier eine besondere Rolle. Hinsichtlich der Messverfahren nimmt das MRT an diagnostischem Stellenwert weiter zu, welches durch die 2010 Revision der McDonald-Kriterien bestärkt wurde. Zur Objektivierung, ob ein klinisch neurologischer Ausfall von zentraler Genese ist, erfolgt eine gezielte neurologische Untersuchung und ggf. weitere apparative Diagnostik (DGNLL 2022).

Die Definition eines MS-Schubes umfasst nach Polman et al. (2011) folgende Punkte

- Reaktivierung oder neue subjektiv berichtete oder objektivierbare klinische Ausfälle
- min. 24 Stunden anhaltend
- min. 30 Tage Zeitintervall zwischen den einzelnen Schüben
- nicht durch Änderung der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder Infektionen erklärbar

Nach dem Auftreten eines klinisch demyelinisierenden Ereignisses kann bei Erfüllung der MRT-Kriterien die Diagnose einer MS bereits gestellt werden. Letztere beinhalten den objektiven Nachweis von Läsionen mit räumlicher Dissemination, welche periventriculär, juxtakortikal, infratentoriell oder spinal lokalisiert sein müssen. Hinsichtlich der notwendigen zeitlichen Dissemination ist neben der Abgrenzung von zwei klinischen Schüben auch ein Schubereignis mit gleichzeitigem Nachweis einer asymptomatischen Gd-anreichernden und nichtanreichernden Läsionen in einer Untersuchung oder der Nachweis einer neuen T2-Läsion und/oder Gd-anreichernden Läsion in einem Folge-MRT ausreichend. Die McDonald Kriterien wurden 2017 erneut revidiert (Thompson et al. 2018). Da diese Kriterien in der Studie nicht berücksichtigt wurden, wird auf weitere Details diesbezüglich verzichtet.

2.1.5. Therapie

Eine kausale Therapie ist bisher nicht verfügbar und beschränkt sich auf die akute Schubbehandlung mittels hochdosierter Glukokortikoidtherapie oder der Plasmapherese bzw. Immunadsorption (Schilling et al. 2006). Die Schubprophylaxe erfolgt nach dem Stufenschema der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGNLL 2022). Hierbei wird in einer Therapie bei milder Verlaufsform und bei hochaktiver MS unterschieden. Der Ansatz bisheriger immunmodulierender Substanzen reicht von der Depletion von T- oder B-Zellen bis hin zur Verhinderung der Migration von Immunzellen in das ZNS. Ein regenerativer bzw. reparativer Therapieansatz gelang bisher nicht (Cadavid et al. 2017). Dennoch zeigen erste Langzeitauswertungen, dass eine frühe und effektive Therapie die Langzeitbehinderung bzw. den Übergang in einen chronisch progredienten Verlauf verzögert oder teilweise verhindert, sodass aktuell der antientzündlichen Therapie weiterhin die größte Aufmerksamkeit gilt (DGNLL 2014, Green 2019). Eingriffe in die komplexen Immunkaskaden umfassen Risiken, wie bspw. opportunistische Infektionen, sekundäre Autoimmunitäten sowie unspezifische alltagsrelevante Nebenwirkungen. Daher besteht in der klinischen Routine weiterhin die Schwierigkeit der

Auswahl der richtigen Substanz und den Entscheid zum Zeitpunkt des Therapiewechsels. Hier sind neben den bisherigen MRT Parametern, wie die Läsionslast, weitere Biomarker in Erforschung um den Krankheitsverlauf und einen Erfolg einer Therapie zu ermitteln. Eine Ergänzung der medikamentösen Therapie geschieht über Physio-, Ergo-, Logo- und Psychotherapien. Eine weitere klinische Herausforderung besteht bei der Behandlung krankheitsbedingter Symptome wie Spastik, Parästhesien und Miktionsstörungen, die meist ein interdisziplinäres Vorgehen notwendig machen.

2.2. Optikusneuritis

Die primär akute ON manifestiert sich bei 25% der MS-Patienten als Prodromalsyndrom und tritt bei ca. 50% im Laufe der Erkrankung auf (Toosy et al. 2014). Bei nur 0.4% der Patienten entwickeln sich zeitgleich beidseitige ON-Symptome (Morrow & Wingerchuk 2012). Klinisch manifestiert sie sich meist mit einem präzisen Beginn von subakuten Sehbeschwerden, wie Verschwommensehen und Verdunkelung, welche sich rapide verschlechtern. Fast immer wird ein Bulbusbewegungsschmerz berichtet (Toosy et al. 2014). Häufig ist ein Zentralskotom zu beobachten und bei einem Drittel kommt es zu einem Anschwellen der Papille (Toosy et al. 2014). Eine Störung im Farbsehen tritt im Blau-Gelb Bereich meist zu Beginn ein, Rot-Grün Störungen zeigen sich üblicherweise eher nach 6 Monaten (Schneck & Haegerstrom-Portnoy 1997). In ca. 75% der Fälle stellt sich innerhalb von 2-4 Wochen eine Restitutio bei vorher normalem Sehen ein. Es wird üblicherweise in eine *typische* und *atypische* ON unterteilt. Dabei entspricht die typische Form der MS-ON, wohingegen die atypische Form alle nicht-MS vermittelten Formen (z.B. Neuromyelitis optica (NMO) oder systemische Krankheiten) einschließt. Diese Einteilung ist sinnvoll, da sie auch von Relevanz für das Therapiekonzept ist. Bevor die Diagnose einer MS bedingten ON fest steht, sollten diverse Differentialdiagnosen in Erwägung gezogen werden: Sie umfassen andere Erkrankungen des NO (Ischämische Erkrankungen wie die Riesenzell-Arteriitis, Anteriore ischämische Optikusneuropathie, Tumor bedingte Kompressionen, hereditäre Leber-Optikusatrophie, toxische (z.B. Methanol oder Ethambutol), nutritive (Vitamin-B₁₂), Diabetes bedingte Papillopathien, traumatische, infektiöse Erkrankungen (Borrelien, Syphilis, Tuberkulose, Toxoplasma, Toxocariasis, Bartonella, Humanes Immundefizienz-Virus, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalie-virus). Typische und atypische ON- Patienten weisen meist die in Tab.: 2.1 dargestellten Charakteristika auf. Die Pathophysiologie der ON wurde im Menschen und im Tiermodell untersucht (Kolappan et al. 2009, Smith & McDonald 1999). Dabei ist eine starke Ähnlichkeit der Läsionen zu denen der MS fest zu stellen.

In der akuten Phase findet eine Demyelinisierung durch die Entzündung statt. Diese führt zu einem Leitungsblock und visuellem Verlust. Danach erfolgt eine Remyelinisierung und Restitutio des Sehens in den folgenden Wochen (Klistorner et al. 2010). Die Umverteilung der Natriumkanäle stellt hierbei zwar die Leitfähigkeit wieder her, macht die Axone jedoch anfällig für Schäden (Smith 2007). Der akute Verlust von Axonen und eine persistierende Demyelinisierung verhindern die vollständige Restitutio (Raz et al. 2012).

Die akute Therapie umfasst eine 3 - 5 Tage hochdosierte Behandlung mit Methylprednisolon (500 - 1000 mg/Tag). Dies führt zu einer raschen Verbesserung der Symptome, hat jedoch meist keinen Einfluss auf die Restitutio des Sehvermögens (Beck et al. 1992). Tritt keine Besserung auf, ist die Plasmapherese oder Immunadsorption innerhalb der ersten sechs Wochen eine effektive Eskalationstherapie (Rolfes et al. 2019).

Tabelle 2.1.: Charakteristika der typischen und atypischen ON

	Typisch	Atypisch
Alter	Junge Erwachsene	>50 oder <12 Jahre
Betroffene Seite	unilateral	bilateral simultan
Schmerz	mild bei Bewegung	stark, aus dem Schlaf heraus, > 2 Wochen
Visusverlust	mild, spontane Rückbildung	stärker 20/200, keine Verbesserung nach 3 Wochen, Verstärkung über 2 Wochen
Untersuchungsbefund	normale oder leicht geschwollene Papille	starke Schwellung, Einblutungen, Entzündungsreaktion

2.3. Magnetresonanztomographie in der MS

2.3.1. Prinzipien der Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Grundlage der MRT bildet der Eigendrehimpuls der Wasserstoffatomkerne, welcher als Kernspin bezeichnet wird. Es besteht aus einem einzigen positiv geladenem Proton, welches durch Rotation einen kreisförmigen elektrischen Strom induziert und in der Folge ein magnetisches Dipolmoment erzeugt. In Natura sind die magnetischen Momente aller Wasserstoffprotonen ungeordnet und neutralisieren sich somit. Wird ein äußeres Magnetfeld (B_0) mit einer bestimmten Feldstärke [Tesla] angelegt, richtet ein Teil der Kerne seine Spinachsen parallel oder antiparallel zu diesem aus. Durch das von Außen angelegte Magnetfeld vollführt der Kern zusätzlich eine weitere Rotationsbewegung und kommt somit in eine sog. Präzessionsbewegung (Blochsche Gleichung 2.1).

$$\frac{dM}{dt} = \gamma M \times H - \frac{M_x}{T_2} - \frac{M_y}{T_2} - \frac{M_z - M_0}{T_1} \quad (2.1)$$

Proportional zur Stärke des angelegten Magnetfeldes ergibt sich die sog. Larmorfrequenz. Bei hohen B_0 Feldstärken kommt es zur makroskopischen Kernmagnetisierung M parallel zu B_0 . Das kurzzeitige Anlegen eines elektromagnetischen Radiofrequenz-Impuls (RF-Puls) senkrecht zu B_0 , induziert ein Ungleichgewicht der Spins.

Liegt der RF-Puls in der Larmorfrequenz, resultiert die höchste Energiezufuhr. Das führt zu einer verstärkten Präzessionsbewegung einzelner Kerne und führt zur Abnahme der Longitudinalmagnetisierung (M_z) und Entstehung einer Quermagnetisierung (M_{xy}). Wird der RF-Puls abgeschaltet, stellt sich bei bestehendem B_0 erneut der Gleichgewichtszustand her (Relaxation). Die Zeit zwischen Mitte des Anregungspulses und Maximum der Magnetresonanz (Echo) kann mit Empfangsspulen detektiert werden und wird als Echozeit (TE) bezeichnet. Die Zeit bis zur Wiederherstellung der 63 % Longitudinalmagnetisierung nennt man Längsrelaxationszeit oder Spin-Gitter-Relaxationszeit (T_1). Im menschlichen Gewebe betragen T_1 -Relaxationszeiten zwischen 200 und 2000 ms und steigen mit B_0 . Die Zeit in der sich die Quermagnetisierung M_{xy} auf 37% ihres Ausgangswertes abklingt, nennt man Querrelaxationszeit oder Spin-Spin-Relaxationszeit (T_2 , 20-300ms). Sie ist nahezu unabhängig von B_0 . Da in der MR-Bildgebung mehrfache Anregungen der Spins pro Bild nötig sind, wird die Zeit zwischen den einzelnen RF-Pulsen Repetitionszeit, engl. time of repetition (TR) genannt. Die Zeiten sind abhängig von den paramagnetischen Bedingungen der Umgebung. Klinisch bedeutet dies, dass T_1 -gewichtete Aufnahmen Fett hell und Wasser dunkel darstellen. T_2 -gewichtete Aufnahmen zeigen das Gegenteil. Um nun eine Zuordnung der Intensitäten zu einzelnen Volumenelementen (Voxel) zu ermöglichen, müssen sog. Gradientenfelder angelegt werden. Der Schichtselektionsgradient hat die gleiche Magnetfeldrichtung wie B_0 und gibt jeder Aufnahmeschicht eine entsprechende Larmorfrequenz. Es können so nur Kernspins dieser Schicht ausgelenkt werden. Danach wird ein zweiter Gradient quer zum Ersten angelegt (Phasenkodiergradient). Das verursacht eine kontrollierte Dephasierung der Kernspins und führt dazu, dass die Präzession der Spins in jeder Bildzeile eine andere Phasenlage hat. Ein dritter Gradient (Auslesegradient) bewirkt, dass die Kernspins jeder Bildspalte eine andere Präzessionsgeschwindigkeit (Larmorfrequenz) haben und wird senkrecht zu den anderen angelegt. Das Signal bei einer bestimmten Larmorfrequenz entspricht der Protonendichte an dem jeweiligen Voxel. Es setzt sich also aus einer Frequenz- und Phasenkodierung zusammen. Der Rechner kann mit Hilfe von Fourier-Transformationen ein Bild erzeugen. Die genaue Abfolge von RF-Puls, Gradientenschaltungen und Datenmessungen wird im sog. Sequenzschema vorab festgelegt.

Die von uns erhobenen hochauflösenden anatomischen Gradienten-Echo-Sequenz Bild Datensätze wurden in der Multi Planar Rapid Akquisition Gradient Echo (MPRAGE) Sequenz gemessen (Stahl, Dietrich et al. 2003).

2.3. MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE IN DER MULTIPLLEN SKLEROSE

Hierbei wird durch Rephasierung der Transversalmagnetisierung ein Resonanzsignal durch Umkehr der Gradienten induziert. Im Gegensatz zur Spin-Echo-Sequenz muss kein 180°-Refokussierungspuls zwischen dem 90°-Anregungsimpulsen geschaltet werden. Die fokussierende Wirkung des Frequenz- kodiergradienten wird genutzt um eine Magnetresonanz zu erzeugen. Die Verringerung der Relaxationszeit mittels kleiner Anregungswinkel (Flipwinkel $\ll 90^\circ$) ermöglicht hohe Signalintensitäten bei sehr kurzen Messzeiten. Eine T2 wird durch Anlegen eines 180°- Impulses vor Flipwinkelanregung und Datenaquisition umgekehrt. M_{xy} kann also während der Gradientenmessung relaxieren, dadurch wird eine bessere T1-Kontrastierung erzielt. Das gesamte Volumen wird mit allen Schichten gleichzeitig angeregt und orts- kodiert, somit erhält man eine 3D-Messung mit extrem dünnen Schichten bei kürzeren Messzeiten.

Die dMRI wurden in der sog. Echo-Planar-Imaging (EPI) Sequenz aufgenommen. Dies ist eine Gradientenecho-Bildgebung mit sehr schnellen Aquisitionszeiten. Nach einer Schichtenanregung werden gleich mehrere Bildzeilen aufgenommen. Mit einem gleichmäßig wechselnden Schalten von Frequenzgradienten wird ein Echozug erzeugt. Hieraus resultieren noch kürzere Aufnahmezeiten, welche sehr resistent gegenüber Bewegungsartefakten sind. Die Aufnahme mehrerer Diffusionsrichtungen in kurzer Zeit ist dadurch gut möglich (Basser & Jones 2002).

Zur Detektion von MS typischen periventrikulären Läsionen eignet sich die Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR) Sequenz (Okuda et al. 1999). Es ist eine Spin-Echo Aufnahme mit vorgeschaltetem 180°-Puls. Sie zählt zu den Inversion-Recovery-Sequenzen. Die Zeit, welche zwischen dem 180°-Umkehrpuls und dem eigentlichen 90°-Anregungspuls vergeht, wird als Inversionszeit (TI) bezeichnet und ist neben TE und TR einer der wichtigsten Parameter zur Gewichtung von Geweben. Es wird eine TI von ca. 2000 ms abh. von B_0 verwendet, was spezifische Liquor-MR-Signale unterdrückt.

2.3.2. Grundlagen zur diffusionsgewichteten Bildgebung

Die dMRI ist klinisch eine etablierte Technik zur Frühdiagnostik von ischämischen Ereignissen im ZNS. Das Diffusion Tensor Imaging (DTI) ist eine Weiterentwicklung der DWI (Basser et al. 1994). Sie ist deutlich zeitintensiver und erfasst größere Datenmengen, da ein kompletter Tensor mit 3x3-Matrix berechnet wird (2.2). Der Tensor beschreibt unterschiedliche Aspekte des Diffusionsverhaltens von Wassermolekülen im Voxel.

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (2.2)$$

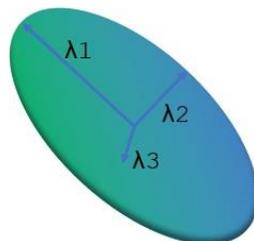


Abbildung 2.1.: Tensormodell mit drei Eigenvektoren

1905 konnte Albert Einstein diese Teilchenbewegung von Teilchen wissenschaftlich erklären ((Einstein 1905). Unregelmäßige Stöße der sich ständig bewegenden Atome und Moleküle führen zu der beobachteten Zick-Zack-Bewegung. Grund ist die thermische Energie der Teilchen, da sich Anzahl, Stärke und Richtung der stoßenden Moleküle ständig ändern, wirkt die Bewegung zufällig. In Flüssigkeit wird die freie Diffusion nach den sog. Fickschen Diffusionsgesetzen beschrieben. An Orten der höheren Konzentration finden Zusammenstöße wesentlich häufiger statt als an Orten niedrigerer Konzentration. Es erfolgt dadurch eine Bewegung der Teilchen in Richtung niedriger Konzentration, bis dieser Konzentrationsgradient ausgeglichen ist. Intermolekulare Interaktionen, Molekulargewicht und die Temperatur beeinflussen dies. In reiner Flüssigkeit geschieht die Bewegung gleichmäßig in alle Richtungen und wird als Isotropie

2.3. MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE IN DER MULTIPLLEN SKLEROSE

bezeichnet. Wo Barrieren und Begrenzungen die Richtung beeinflussen, spricht man von Anisotropie (Abb. 2.2).

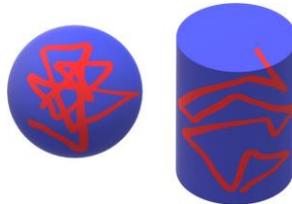


Abbildung 2.2.: In der linken Abbildung ist die Begrenzung gleichmäßig, es liegt Isotropie ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) vor (z.B. in der CSF eines Hirnventrikels), eine Kugel wird gebildet. Rechts schränkt die Begrenzung die Diffusion ein und verstärkt diese in Längsrichtung ($\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$). Es liegt Anisotropie vor (z.B. in Nervenfasern der weißen Hirnsubstanz).

1987 konnte ein verschiedenes Diffusionsverhalten in den unterschiedlichen Bereichen des Gehirns nachgewiesen werden. Zugrunde liegen unterschiedliche Mikrostrukturen wie dem Intrazellulär- und Extrazellulärraum, Neuronen, Gliazellen und Axone welche die Diffusion beeinflussen. Eine intakte Zellmembran scheint der Hauptfaktor der Anisotropie zu sein (Beaulieu 2002). Weitere Faktoren sind struktureller Aufbau, Dichte der Neuroglia und der Fasern sowie deren Durchmesser. Durch Nachverarbeitung mit diversen Software-Techniken gelang eine Differenzierung der Molekülbewegungen in mehreren Raumrichtungen (Basser 1995). Die Diffusion Tensor Imaging (DTI) kann so den Verlauf und die Integrität der zerebralen Faserverbindungen in vivo darstellen (Basser & Jones 2002).

2.3.3. Diffusion Weighted Imaging (DWI) und Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Bereits 1954 wurden Carr und Purcell die Grundlage der dMRI beschrieben. Erst Jahrzehnte später gelang es erstmals LeBihan die dMRI an menschlichen Gehirnen anzuwenden und dadurch eine räumliche Darstellung der unterschiedlichen Wassermolekülbewegungen zu erhalten und darüber die Beschaffenheit der weißen Hirnsubstanz zu messen. Die unterschiedlichen Diffusionsverhältnisse des Wassers werden durch den Diffusions-Koeffizienten (D) beschrieben (2.3). Die CSF ist isotrop und kann in alle drei Raumrichtungen frei diffundieren. Da im ZNS jedoch zahlreiche Diffusionsbarrieren vorliegen, wird vom sog. apparent diffusion coefficient (ADC) gesprochen, des

scheinbaren Diffusions-Koeffizienten.

$$D(x, y, z) = \ln[S_2(x, y, z)/S_1(x, y, z)]/(b_1 - b_2) \quad (2.3)$$

Um diesen in der MRT messen zu können, müssen zusätzlich diffusionssensitive Gradienten angelegt werden. Die durch die Diffusion ausgelöste anisotrope Bewegung der Wassermoleküle löst eine Abschwächung des empfangenen Signals aus. Die Größe des Signalverlustes ermöglicht eine quantitative Messung der Diffusion in Gradientenrichtung. Der ADC kann hierdurch für jedes Voxel berechnet werden. Eine Abgrenzung und Veränderung der Gewebe ist so möglich.

Klinisch lässt sich dies bereits seit den 90er Jahren zur Schlaganfalldiagnostik nutzen. Bereits in Frühphasen einer Ischämie kommt es zu zytotoxischen Prozessen, wodurch die isotrope Wasserdiffusion der betroffenen Gebiete steigt (Tournier et al. 2011). Als Ursachen werden Permeabilitätsänderungen der Membran, Veränderungen des Extrazellularraumes und ein Anschwellen der Zellen diskutiert. Die Früherkennung eines Ereignisses kann somit einen entscheidenden Therapievorteil für den Patienten bewirken (Green 2019).

Der Nachteil des dMRI ist, dass durch das Anlegen nur eines Gradienten in nur einer Raumrichtung gemessen werden kann. Für isotrope Medien ist dies ausreichend. Will man jedoch anisotrope Diffusion darstellen, gelingt dies nur mittels zuvor genannter DTI-Messung. Der Tensor ist ein mathematisches Konstrukt zur räumlichen Beschreibung der Diffusion. Drei Hauptachsen werden durch sog. Eigenvektoren v_1 , v_2 und v_3 beschrieben, welche einen jeweiligen Eigenwert λ_1 , λ_2 und λ_3 besitzen (Abb.: 2.1). Jeder Voxel wird durch einen Tensor beschrieben, der größte Vektor gibt dabei die Hauptrichtung der Summe der Wasser-Diffusion an. Im CSF oder der graue Substanz, eng. grey matter (GM) stellen sich die Tensoren isotrop als Kugel dar, weiße Substanz, engl. white matter (WM), Muskeln oder Blutgefäße bilden einen Ellipsoid (s. Abb.: 2.2). Um einen kompletten Tensor berechnen zu können, werden zu einer nicht diffusionsgewichteten kollinearen Messung sechs diffusionsgewichtete nicht-kollineare Messungen benötigt. EPI-Messungen eignen sich hierfür sehr gut.

Die Tensoren werden durch die Anisotropie des Voxels geformt. Zur Auswertung bietet sich die Umrechnung in skalare Werte an. Die FA eignet sich auf Grund ihrer einfachen Skalierung: 0 = Isotropie, 1 = Anisotropie. Sie errechnet sich aus der anisotropen Komponente im Verhältnis zum gesamten Tensor (2.4, (Griswold et al. 2002)). Der FA Wert ist sehr sensibel auf mikrostrukturelle Veränderungen, jedoch wenig spezifisch.

$$FA = \frac{\sqrt{\frac{1}{3} (\lambda_1 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \hat{\lambda})^2}}{\sqrt{\frac{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}{2}}} \quad (2.4)$$

Ein weiterer Parameter ist der MD-Wert. Er wird aus dem Mittel der drei Eigenwerte gebildet (2.5) und kann als Maß für die Membrandurchlässigkeit gewertet werden, sensitiv für Zellularität, Ödem und Nekrose. Der AD-Wert entspricht dem Eigenvektor mit höchstem Betrag (s. 2.6) und zeigt Änderungen der WM, wie z.B. axonale Verletzungen (Kolbe et al. 2016).

Ein weiterer Parameter ist der RD-Wert, der das Mittel der beiden kleineren Eigenvektoren ist (2.7). Er zeigt Demyelinisierung, Änderungen des Axondurchmessers oder WM-Dichteänderungen an (Tab.: 2.2; (Basser 1995, Song et al. 2002)).

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (2.5)$$

$$AD = \lambda_1 \quad (2.6)$$

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (2.7)$$

Bei der Interpretation sollte dabei niemals der Fehler begangen werden die skalaren Werte und histopathologische Beschreibungen (z.B. WM-Integrität) gleich zu setzen. So kann FA in gesunder WM erniedrigt sein, wenn sich in dem Voxel viele Axone kreuzen. Auch die Stärke der Verbindung ist, da die Vektoren die Summe der Diffusionen innerhalb des Voxels darstellen, nur bedingt messbar (Jones et al. 2013). Die skalaren Werte können zur besseren Anschauung durch Graustufen visualisiert werden (Abb.: 2.3).

Die Orientierung des entstanden Ellipsoids kann farblich visualisiert werden. Die räumliche Orientierung wird durch die Eigenvektoren beschrieben. Der größte Diffusionskoeffizient wird farblich kodiert. Jeder Hirnachse wird eine Farbe zugeschrieben (Abb.: 2.4). Das DTI ermöglicht damit die visuelle Darstellung und Registrierung des Verlaufs von Leitungsbahnen. Die Anzahl der innerhalb eines Voxels verlaufenden Faserbahnen ist dabei entscheidend (Basser et al. 1994).

2.3.4. Fibretracking

Das Fibertracking beschreibt die Visualisierung von Faserbündeln, welche funktionelle Zentren im Gehirn (z.B. Thalamus - primär visueller Kortex (V1); Abb.: 2.5) untereinander verbinden. Es können Wahrscheinlichkeitsaussagen getroffen werden, wie sehr

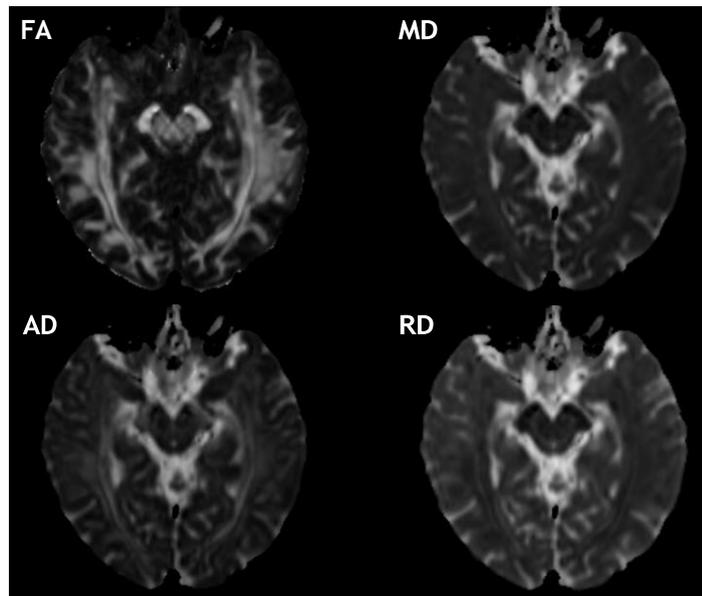


Abbildung 2.3.: Skalare Karten für fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD) und radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD) auf Grundlage des Tensor Modells bei einem gesunde Probanden, engl. healthy controls (HC) auf Höhe der Radiatio optica (OR); Angezeigt in MRtrix viewer.

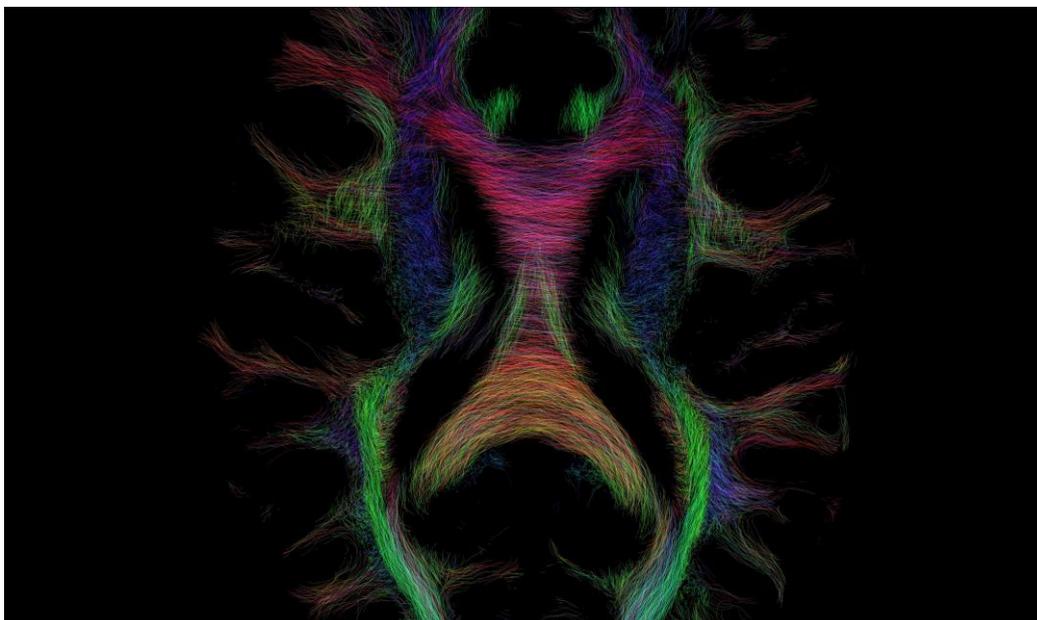


Abbildung 2.4.: Axiales Schnittbild mit Farbkodierung (anterior-posterior - grün, links-rechts – rot, superior-inferior - blau)

2.3. MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE IN DER MULTIPLLEN SKLEROSE

	FA	MD	AD	RD
Graue Substanz	↓	-	↓	↑
Weiße Substanz	↑	-	↑	↓
CSF	↓	↑	↑	↑
Starke Myelinisierung	↑	↓	-	↓
Axonale Dichte	↑	↓	-	↓
WM Reifung	↑	↓	↑	↓
Axonale Degeneration	↓	↑	↓	↑
Demyelinisierung	↓	↑	-	↑
Niedrige SNR	↓	↑	↓	-

Tabelle 2.2.: Mikrostrukturelle Werte und deren Verhalten in Geweben bzw. Prozessen; Signal to Noise Ratio (SNR), weiße Substanz, engl. white matter (WM), (Alexander et al. 2011)

ein bestimmtes Voxel mit einem anderen Voxel verbunden ist. Es können somit näherungsweise 3D-Karten neuronaler Netzwerke mit anatomisch weitestgehend korrektem Verlauf erstellt werden. Der Algorithmus startet an einer bestimmten Stelle („Seed“), welche vom Anwender definiert wird. Anschließend wird eine Schätzung der Ausbreitungsrichtung gemacht, welche oft dem Haupt-Eigenvektor λ_1 entspricht. Nun wird ein kleiner Schritt in diese Richtung vollzogen und eine neue Ausbreitungsrichtung ermittelt. Es wird wieder ein Schritt vollzogen und die Prozedur wiederholt, bis ein Kriterium zur Beendigung erreicht ist. Dies Kriterium kann eine Koordinate oder z.B. ein FA-Wert sein. Die resultierende Trajektorie kann dreidimensional dargestellt werden. Auf Grundlage der Frenet-Serret Formeln, ist es möglich, Raumkurven mathematisch exakt zu beschreiben. Die Formeln drücken die Ableitung der Kurve $\underline{dr}(s)$ aus drei Vektoren nach der Bogenlänge (s) als Linearkombination der drei Vektoren aus. Für einen Kurvenpunkt $\underline{r}(s)$ erhält man durch Ableiten nach s den Tangenteneinheitsvektor $\mathbf{T}(2.8)$.

$$\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = \mathbf{T}(s) \quad (2.8)$$

Durch Gleichsetzen des Eigenvektors mit dem größten Eigenwert v_1 mit der Richtung der Kurve, kann man nach $\mathbf{r}(s)$ auflösen und erhält $\mathbf{v}_1(s)$ (2.9).

$$\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = \mathbf{v}_1(\mathbf{r}(s)) \quad (2.9)$$

Dies wird über numerisch iterative Verfahren wie beispielsweise Runge-Kutta und über Interpolation des Haupt-Eigenvektors ermöglicht.

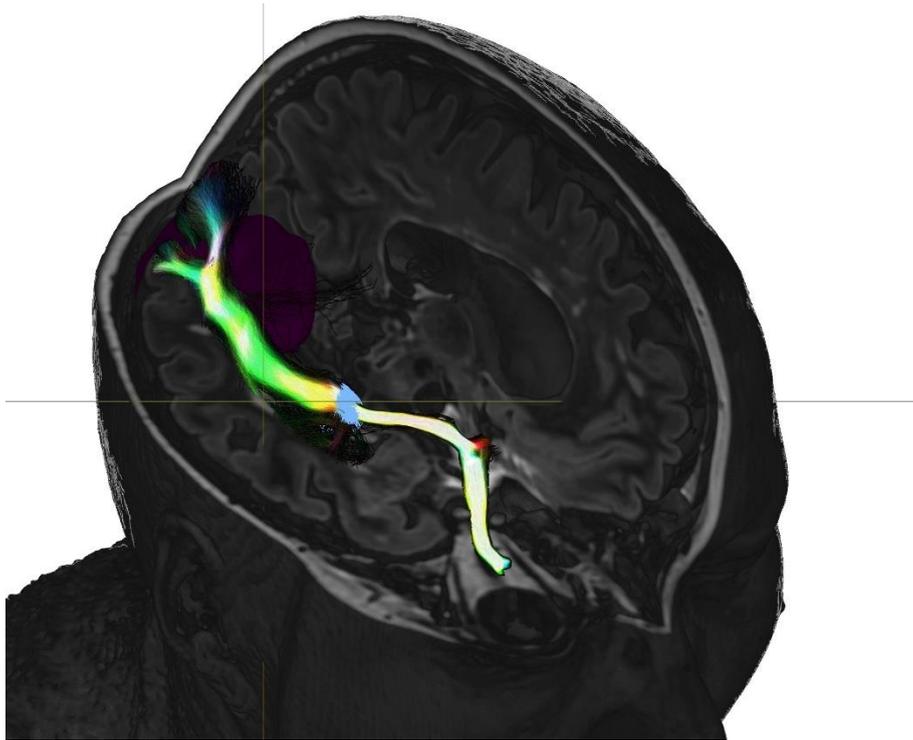


Abbildung 2.5.: exemplarischer Faserverlauf der OR (anterior-posterior - grün, links-rechts – rot, superior-inferior - blau, MS Läsion - lila, Corpus geniculatum laterale, engl. lateral geniculate nucleus (LGN) - hellblau)

Die Methode ist jedoch wenig geeignet für Regionen mit multiplen sich kreuzenden Fasern (Alexander et al. 2002, Tuch et al. 2002). Bei üblichen dMRT Auflösungen von 273 mm isotropischen Voxeln wurde gezeigt, dass über 90% der Voxel mehr als ein Faserbündel enthalten (Jeurissen et al. 2013). Daher werden anspruchsvollere Modelle benötigt, um komplexe Strukturen wieder zu geben. Zwei derartige Ansätze sind die Q-Ball-Abbildung und die sphärische Dekonvolution, welche Orientierungsverteilungsfunktionen, engl. orientation distribution function (ODF) auf einer Kugel erzeugen (Abb.: A.1). Durch Anlegen vieler Gradientenrichtungen ist es möglich den Raum sehr genau zu untersuchen. Das sog. Q-Ball Modell versuchte dies zu erst (Tuch 2004). Die sphärische Dekonvolution (Tournier et al. 2004) und anschließend die beschränkte sphärische Dekonvolution, engl. constrained (CSD) (Tournier et al. 2007) zielen darauf ab die tatsächliche Faserorientierungsverteilungsfunktion (FOD) zu modellieren, anstatt die Wasserverdrängung zu verwenden. Die FOD bilden die tatsächlichen Orientierungen der verschiedenen Faserpopulationen ab, indem sie komplexe Faserkonfigurationen als lineare Kombinationen von Dirac-Delta-Funktionen modellieren (Abb.: A.1).

Probabilistische Traktographieverfahren nutzen randomisierte Algorithmen des Monte-

2.4. OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE UND VISUELL EVOZIERTE POTENZIALE IN DER MULTIPLLEN SKLEROSE

Carlo-Verfahrens (Jones 2004). Diese Algorithmen dürfen mit nach oben beschränkter Wahrscheinlichkeit ein „falsches“ Ergebnis liefern. Dadurch ist es den Faserbahnen erlaubt, von der Hauptrichtung abzuweichen. Axone die also kreuzen oder vom Hauptstrang abweichen können hier ebenfalls repräsentiert werden. Hierfür müssen voxelweise FODs errechnet werden (Morris et al. 2008). Die Fehlerwahrscheinlichkeit wird durch Wiederholen des Algorithmus gesenkt (Abb. Ftracks). Traktographieverfahren sind für die Planung und Durchführung von neurochirurgischen Eingriffen klinisch bedeutsam. Ein weiteres Anwendungsgebiet stellt die Forschung an neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen dar. Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit neurodegenerativen oder entzündlichen Erkrankungen wie der MS (Sbardella et al. 2013). Bereits 2000 wurde gezeigt, dass T2 sichtbare Läsionen höhere Diffusionskoeffizienten aufweisen als die normal erscheinende weiße Substanz, engl. normal appearing white matter (NAWM), was beispielsweise am Umbau durch Gliazellen liegen kann. Es konnte auch gezeigt werden, dass sich schon in Frühphasen der MS Veränderungen der Diffusionsparameter feststellen lassen (Audoin et al. 2007).

2.3.5. Fixel basierte Analyse

Die FBA beruht auf der Annahme, dass spezifische Faser Populationen innerhalb eines Voxels existieren, welcher kreuzende Faserbahnen enthält. Wie schon erwähnt ist dies in ca. 90 % der Voxel der Fall (Jeurissen et al. 2013). Die Auswertung geschieht dann über die sog. konnektivitätsbasierte Fixelerweiterung, engl. connectivity-based fixel enhancement (CFE) Verfahren. Durch probabilistische Traktografie werden anatomisch oder pathologisch zusammenhängende Fixel verbunden. Diese Information wird dann zur Erstellung statistischer Wahrscheinlichkeitskarten verwandt (Raffelt et al. 2017, 2012). Der Vorteil besteht also zunächst mehr in der Betrachtung als einer Orientierung innerhalb eines Voxels und der Relativierung der Faserdichte, da dMRI Parameter nicht ausschließlic auf der Faserdichte beruhen.

2.4. Optische Kohärenztomographie und visuell evozierte Potenziale in der Multiplen Sklerose

Die OCT wurde erstmals im Jahr 1990 auf der ICO-15 SAT Konferenz in Garmisch-Partenkirchen (Deutschland) vorgestellt. Die ersten in vivo OCT-Bilder wurden 1993 veröffentlicht (Fercher et al. 1993). Seit dem hat sich das OCT zu einem wertvollen Arm

der Neuroophthalmologie entwickelt und kann zur Differenzialdiagnostik von Glaukomen, Makuladegeneration, diabetischer Retinopathie oder der MS Forschung genutzt werden. Im Bereich der MS ist hier die Verschmälerung der nicht-myelinisierten RNFL und deren Korrelation mit visuellen und neurologischen Parametern bemerkenswert, als auch ein Untergang der retinalen Ganglienzellen (Zimmermann et al. 2014). Weitere Anwendungsfelder sind die perkutane transluminale Angiographie in der Kardiologie, zur Darstellung der Koronarien und die Diagnostik von Präkanzerosen im Ösophagus.

Bei der OCT handelt es sich um ein niedrigkohärentes weißlichtinterferometrisches Verfahren. Das Grundprinzip entspricht dem B-Scan der Sonographie und ermöglicht eine hohe Auflösung (axial $7 \mu\text{m}$, lateral $14 \mu\text{m}$) bis in 1,8 mm Tiefe von Gewebestrukturen des anterioren und posterioren Augenabschnittes. Eine Superlumineszenzdiode tastet mittels kurzkohärenten Wellen im nahen Infrarotbereich um 840 nm, die Retina in Scheiben ab, was eine 3D-Darstellung ermöglicht. Die Wellen werden von den Strukturen der Retina reflektiert oder gestreut. Diese Wellen werden mit einer parallel laufenden Vergleichswelle am Detektor überlagert. Es entstehen Phaseninterferenzsignale aus welchen eindimensionale Reflektivitätsprofile (A-Scan) rekonstruiert werden. Hierbei sind zwei grundsätzlich unterschiedliche Funktionsprinzipien möglich: Time Domain OCT (TD-OCT) und Spektral-Domain OCT (SD-OCT, englisch *frequency domain*, FD). Die hier verwendete SD-OCT erlaubt die simultane Verarbeitung der Wellenreflexionen. Es wird ein Signal im Frequenzbereich der einzelnen spektralen Komponenten zeitlich nacheinander aufgenommen.

Mit Hilfe einer Fouriertransformation werden die Interferenzsignale der Referenz- und Probenwellen über die gesamte Tiefe unmittelbar aufgelöst. Der Vorteil zum TD-OCT liegt in schnellen simultanen Messungen (48 B-Scans/s), ohne das mechanisch bewegliche Teile benötigt werden. Eine intraretinale Segmentierung in Schichten ermöglicht eine quantitative Aussage über den Zustand der Retina. Es ist ebenfalls möglich die Retina in ihrer Oberfläche in Sektoren zu unterteilen. Diese gibt eine Aussage darüber, ob bestimmte Sektoren stärker ausgedünnt sind als andere.

Die in der Retina erzeugten Spannungsänderungen erreichen über die Ganglienzellen den Sehnerv und werden zunächst im LGN verarbeitet. Hiernach erreichen die Potentiale über die Sehbahn das Sehzentrum im occipitalen Gehirn. Mit Messungen von VEP ist es möglich die Funktion der Sehbahn vom Auge bis zur Sehrinde zu untersuchen. Es ist eine spezielle Variante der Messung von Hirnströmen, wie sie auch beim Elektroenzephalogramm stattfindet. Es erfolgt jedoch eine gezielte Reizung des Auges durch Helligkeits- oder Musterreize, wobei häufig das Schachbrettmuster An-

2.4. OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE UND VISUELL EVOZIERTE POTENZIALE IN DER MULTIPLER SKLEROSE

wendung findet. Hierbei ist die Helligkeit für die Reizantwort weniger entscheidend als die Musterwechsel. Jedes Muster erzeugt eine über viele Messungen gemittelte Reizkurve. Durch technische Weiterentwicklungen ist es möglich die Potentiale auf kortikaler Ebene orts aufgelöst zu messen. Das Gesichtsfeld wird entsprechend der kortikalen Repräsentation in einzelne Schachbrettmuster skaliert. Für jedes dieser Felder erhält man eine Antwortkurve. Das wichtigste Kennzeichen stellt die positive Welle nach ca. 100ms dar (P100-Komponente). Pathologische Veränderungen können die Amplitude, wie auch die Latenz dieser Welle beeinflussen. Es ist sinnvoll die VEP Messung bei pathologischen Veränderungen durch weitere Messungen wie bspw. das multifokale Elektretinogramm zu ergänzen. Der Einsatz von VEP und speziell multifokale visuell evozierte Potentiale (mfVEP) bei der MS und ON ist in der Literatur zahlreich beschrieben (Pihl-Jensen et al. 2017). Durch die Möglichkeit der direkten topografischen Information können strukturell-funktionelle Korrelationen untersucht werden. Es konnten bereits gute Korrelationen zwischen mfVEP, OCT und MRT Messungen aufgezeigt werden (Gundogan et al. 2007, Shen et al. 2019, Takemura et al. 2016). Bisher wurden jedoch noch keine Standardisierungen publiziert, die einen validen Vergleich einer ON oder MS zwischen den unterschiedlichen kommerziellen Anbietern zulassen (Pihl-Jensen et al. 2017).

3. Methoden

3.1. Studiendesign

Das visuelle System (Nervus opticus (NO), Tractus opticus (TO), Radiatio optica (OR)) sollte mittels probabilistischem Trackingverfahren identifiziert und qualitativ analysiert werden. Hierbei wurden Diffusionsparameter wie FA, MD, AD und RD als Marker der Entzündung und Demyelinisierung angenommen (Balk et al. 2015, Klisterner et al. 2016). Zum Ausschluss primär ophthalmologischer Pathologien erfolgte eine augenärztliche Voruntersuchung. Retinale Strukturen wurden mittels OCT Messungen untersucht. Die Hirnvolumina und kortikale Dicke wurden durch strukturelle MRT Messungen ermittelt.

Das Ziel war es die Auswirkungen einer statt gegebenen ON auf nachgeschaltete axonale Verbindungen in der Sehbahn zu untersuchen. Klinische Relevanz und Korrelation der errechneten Parameter sollten in Bezug auf eine statt gegebene ON geprüft werden. Verwendete klinische Parameter waren hierbei der Visus und die Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke (1984).

3.1.1. Ethische Aspekte

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (OvGU) an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. (Vorsitzender Prof. Dr. med. Ch. Huth, Geschäftsführer Dr. med. N. Beck) angezeigt und bewilligt. Die Studie hat die Protokollnummer 74/14. Alle Teilnehmer wurden aufgeklärt, gaben ihr schriftliches Einverständnis und waren frei die Untersuchung jederzeit zu beenden.

3.2. Studienkollektiv

Das Studienkollektiv wurde innerhalb der MS Ambulanz des Universitätsklinikums Magdeburg rekrutiert. Die Diagnose wurde laut Definition der Deutschen Gesellschaft

für Neurologie (DGNLL 2022) klinisch gestellt und liegt den internationalen McDonald-Kriterien 2010 zu Grunde (Polman et al. 2011). Erkrankungsdauer wurde definiert als Zeit zwischen Erstdiagnose und MRT Aufnahme. Eingeschlossen wurden hierbei: Patienten mit einer mindestens ein Jahr zurückliegenden einmaligen und unilateralen ON sowie Patienten ohne eine ON in der Vergangenheit. Letzteres wurde anamnestisch, klinisch als auch subklinisch (normale VEP Latenz) verifiziert. Die klinische Beeinträchtigung durch die Erkrankung wurde mit der EDSS eingeschätzt (Kurtzke 1984). Als Ausschlusskriterien galten hierbei andere Grunderkrankungen (z.B. Diabetes mellitus), insbesondere neurologische Erkrankungen mit potentiell Einfluss auf das visuelle System und/oder degenerativem Charakter wie z.B. Schlaganfall, metabolische Störungen, hohe Fehlsichtigkeit (+/- 5,0dpt), Visusminderung (<0,8), Glaukom, abgelaufene oder akute Retinopathien und Kontraindikationen für eine MRT Untersuchung (metallische Fremdkörper, Ohrgeräusche, Platzangst).

3.3. Datenerhebung

3.3.1. Klinische Tests

Die körperliche Funktionsprüfung wurde mittels klinisch etablierter EDSS Testung durchgeführt, hierbei können Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 10 (Tod durch MS) erreicht werden (Kurtzke 1984). Der Visus wurde mittels Landolt-Ringen im üblichen Verfahren durch einen Augenarzt erhoben.

3.3.2. Magnetresonanztomografie (MRT)

Alle Patienten und gesunden Kontrollen wurden mit dem gleichen Messprotokoll an einem Siemens MAGNETOM Prisma 3 Tesla mit der syngo MR D13D Software gemessen. Es wurde eine 20-Kanal-Kopfspule mit Lagerungshilfen verwendet, mit Sichtfeld, engl. field of view (FoV) in anterior-posteriorer Ausrichtung. Das MR-Protokoll beinhaltete eine T1-gewichtete hoch aufgelöste strukturelle Aufnahme unter Verwendung einer dreidimensionalen MPRAGE Sequenz (TE/TR = 2,82 ms / 2500 ms, TI = 1100 ms, Flipwinkel = 7°, Bandbreite = 140 Hz/Px, Distanzfaktor = 50 % , Matrixgröße = 256 x 256 x 192, Schichtdicke = 1 mm, Voxelgröße = 1,0 mm³, Aufnahmedauer 5min:18s). Es wurde eine parallele Bildgebung (Generalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition (GRAPPA)) mit einem Beschleunigungsfaktor = 2 verwendet

(Griswold et al. 2002). Zusätzlich wurde zur besseren Beurteilung von Läsionen eine T2-gewichtete 3D-FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) Sequenz mit vorge-schaltetem 180°-Puls aufgezeichnet (TE/TR = 284 ms / 6000 ms, TI = 2100 ms, FoV = 250 x 250 mm², Bildmatrix = 512 x 512 x 160, Voxelgröße = 0,49 x 0,49 x 1,0 mm³, GRAPPA) Bildgebung mit einem Beschleunigungsfaktor = 2). Die Diffusions-Bildgebung wurde basierend auf der single-shot, single-refocused EPI Spinecho-Sequenz durchgeführt (TE/TR = 51 ms / 8200 ms, Voxelgröße = 1,6 x 1,6 x 1,6 mm³, FoV = 220 x 220 mm², Bildmatrix = 138 x 138 x 86, axiale Schichtblockausrichtung entlang der Commissura anterior und Commissura posterior, Bandbreite = 1812 Hz/Px, Echo spacing = 0,66 ms, GRAPPA Bildgebung mit Beschleunigungsfaktor = 3, 36 Referenz-linien, Aufnahmezeitdauer 19min:08s). Die Aufnahme erfolgte entlang 60 Diffusionsrich-tungen (Tuch et al. 2002) mit jeweils zwei b-Werten von 800 und 1200 s/mm² und 16 nicht diffusionsgewichteten Bildvolumen b = 0 s/mm². Die nicht diffusionsgewichteten Aufnahmen wurden zeitlich äquidistant zwischen die diffusionsgewichteten Aufnahmen gelegt, so dass eine optimale blockweise Bewegungskorrektur der Diffusionsdaten be-züglich des ersten Bildvolumens möglich war. Das Gradientenschema beschreibt die zeitliche Abfolge und die Ausrichtung der verschiedenen applizierten Diffusionsgradi-enten.

Die Feldkarten (Fieldmap) umfassten das gesamte FoV der Diffusionsmessungen. Hierbei wurde mit Hilfe einer Gradientenechosequenz mit zwei Echozeiten die Pha-sendifferenz der Kernspins ermittelt und damit eine Karte für lokale Magnetfeldver-änderungen gegenüber dem stationären Magnetfeld von 3 Tesla bestimmt. Insbeson-dere EPI-basierende Messsequenzen, wie die Diffusionsmessungen, sind sehr sensitiv gegenüber lokalen Magnetfeldveränderungen, verursacht durch z.B. luftgefüllte Hohlräume wie Stirn- oder Nebenhöhle. Diese Feldstärkeabweichungen verursa- chen Verzerrungen und Signalverschiebungen in den Bilddaten. Mit Hilfe der Feldkar- ten lassen sich die Verzerrungen der Diffusionsdaten korrigieren und ein Abgleich der Diffusionsdaten an das hochaufgelöste T1-MPRAGE Bild durchführen. Die Fieldmap wurde mit folgenden Einstellungen aufgenommen: TE 1 = 4,92 ms , TE 2 = 7,38, TR = 600 ms, Phasenkodierungsrichtung rechts-links, Flipwinkel von 60°, FoV Auslese von 200 mm und einer Voxelgröße von 2,0 x 2,0 x 3,0 mit 54 Schichten ausgerichtet wie bei der Diffusionsmessung. Die Aufnahmezeitdauer betrug 2min:13s.

3.3.3. Vorbereitung der MRT-Daten

Zuerst wurden die DICOM Daten mit Hilfe des Konvertierprogramms dcm2nii (Bestandteil vom MRICron Tool, Rorden 2016) in das Neuroimaging Informatics Technology Initiative Dateiformat (Nifti) umgewandelt (Yamada et al. 2014). Für die Berechnung der Feldkarten wurde das script `fsl_prepare_fieldmap` SIEMENS (Smith 2018) auf das Phasendifferenz- und Magnitudenbild der Fieldmap-Messung mit der Echozeitdifferenz von 2,46 ms zwischen den beiden Gradientenechos angewandt. Die Korrektur der Wirbelstromverzerrungen wurde mit dem FSL script `eddy_correct` durchgeführt (Graham et al. 2016). Dadurch wurden räumliche Deformation der Bilder linear affin mit 12 Parametern korrigiert. Verzerrungen in Form von Translation, Rotation, Scherung und Skalierung wurden hierbei berücksichtigt und im Vergleich zum $b=0$ Bildvolumen affin transformiert. Dies geschah blockweise für jeweils 10 Gradientenbilder zum zeitlich am nächsten aufgenommenen $b=0$ Bildvolumen, außerdem wurde trilineare eine Interpolation angewandt. Im Anschluss erfolgte eine lineare Bewegungskorrektur mit FSL FLIRT unter Berücksichtigung von 6 Freiheitsgraden. Hiermit wurde blockweise Rotation und Translation des Subjektes korrigiert (Jenkinson et al. 2002). In Anlehnung an „Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data“ (Jones & Cercignani 2010a) wurde die selbe Bewegungskorrektur für die jeweiligen b -Vektoren durchgeführt. Unter Nutzung der Fieldmaps und nichtlinearer Transformationen (`applywarp` tool von FSL) wurden die Diffusionsdaten bezüglich der anatomischen T1-Messung entzerrt, aber in ihrer Auflösung beibehalten. Weiterhin wurde ein T1-Volumen in der Auflösung der Diffusionsdaten generiert, das deckungsgleich zu den unverzerrten Diffusionsdaten ist. Suszeptibilitätsartefakte durch luftgefüllte Nasennebenhöhlen, bspw. Sinus frontalis, im Orbitabereich, konnten nur teilweise kompensiert werden. Die mit `dwi2mask` (Tournier et al. 2019) erstellte Hirnmaske wurde um den Bereich der Orbita, bzw. um den intrakraniellen Anteils des Nervus opticus, erweitert. Bei der konventionellen engl. brain extraction tool (BET) wird dieser Bereich entfernt (Dhollander et al. 2016). Die Ergänzung wurde automatisch durchgeführt und manuell überprüft.

³<https://www.nitrc.org/projects/dcm2nii/>

3.4. Thalamusvolumen und kortikale Dicken Berechnung

Für die Berechnung der Thalamusvolumina wurde zunächst eine Segmentierung der subcorticalen Hirnareale mit dem FSL Tool fast durchgeführt (Smith 2018, David 2008, Woolrich et al. 2009). Es wurde die hoch aufgelöste MP-RAGE Aufnahme genutzt und zunächst über den Befehl `run_first_all` der linke und rechte Thalamus registriert, um mit den CMA Standard Labeln (Smith 2018) 10 Left-Thalamus-Propers und 49 Right-Thalamus-Propers heraus zu schreiben. Für die Berechnung der Volumina verschiedener kortikaler Hirnareale wie z.B. V1, intracranielles Volumen (ICV) wurde das Softwarepaket `freesurfer` (Hoopes 20013) genutzt.

3.5. Fibretracking

3.5.1. Region of interest (ROI) Segmentierung

Die NO pars papillaris Startregion wurde im MRtrix viewer (David 2008, version 0.3.15-294-ge8a525c6 64bit) manuell eingezeichnet. Es wurde eine quadratische Region im Bereich des distalen NO posterior des Bulbus oculi auf dem hochaufgelösten MPRAGE-Bild festgelegt. Im nächsten Arbeitsschritt wurde die Region mit Hilfe des FSL FLIRT Programms auf das Diffusionsbild linear koregistriert. Dafür wurde die Sinus cardinalis (SINC) Interpolation genutzt (Jenkinson et al. 2002). Die Regionen wurden im dMRI kontrolliert und um Augenbewegungen zwischen den MPRAGE und dMRI Aufnahmen zu korrigieren, gegebenenfalls nach korrigiert. Das Chiasma opticum, LGN (Bürgel et al. 2006) und die V1 (Amunts et al. 2000) wurden automatisiert segmentiert (Morey et al. 2009). Zuerst wurden hierfür das LGN und die V1 Regionen im Juelich Histologie Atlas der FSLview Toolbox ausgewählt und die Regionen im „MNI152_T1_2mm_brain“ Template ausgewählt. Das Chiasma opticum wurde als ROI im MNI-Template per Hand eingezeichnet. Dann wurde ein auf den dMRI-Raum registriertes T1 Bild linear mit FSL FLIRT und nonlinear mit FSL FNIRT in den MNI-Templaterraum registriert. Mit der ausgegebenen Transformations Matrix in ASCII Format konnten die ROIs aus dem MNI Raum zu den dMRI registriert werden. Abschließend wurde über den Befehl `FSL fslmaths`

⁶ ⁷⁸<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>, Stable version 5.3.0

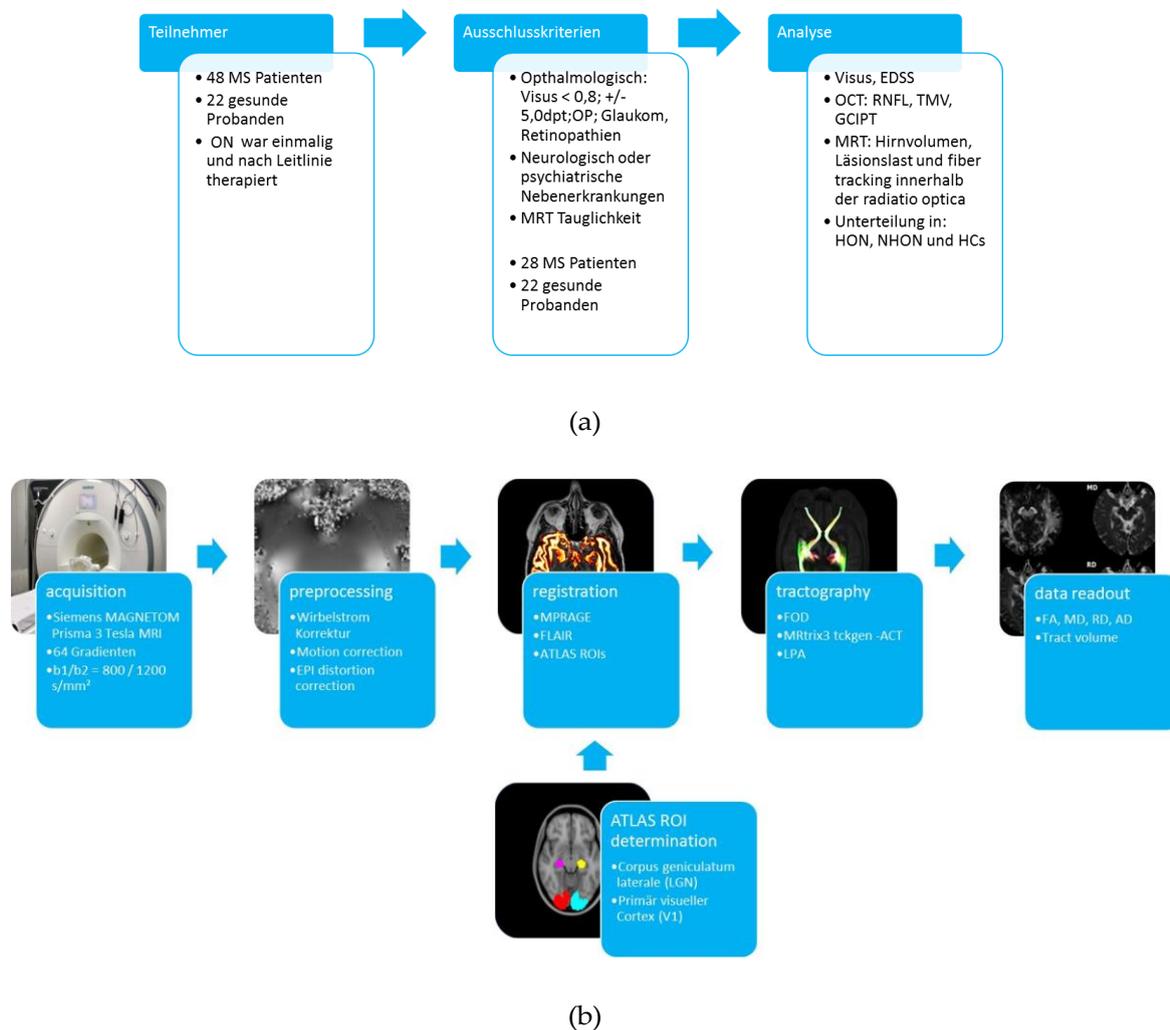


Abbildung 3.1.: (a) Studienablauf zur Rekrutierung der Studienteilnehmer; Multiple Sklerose (MS), Optikusneuritis (ON), Expanded Disability Status Scale (EDSS), optische Kohärenztomografie (OCT), Retinale Nervenfaserschicht (RNFL), Dicke der Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht (GCIPT), Totales Makulavolumen (TMV), Magnetresonanztomographie (MRT), MS Patienten mit anamnestischer, klinischer als auch subklinischer Optikusneuritis, engl. history of opticus neuritis (HON), MS Patienten ohne anamnestische, klinische als auch subklinische Optikusneuritis, engl. non history of opticus neuritis (NHON), gesunde Probanden, engl. healthy controls (HC); (b) Ablauf der MRT Untersuchung und Auswertung mit Erfassung, Vorverarbeitung und Koregistrierung der Daten, einer Lokalisierung der ROIs, dem Fiber Tracking (FT) und abschließendem Auslesen der Diffusionsparameter, Region von Interesse (ROI), Echo-Planar-Imaging (EPI), Multi Planar Rapid Akquisition Gradient Echo (MPRAGE), Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR), Faserorientierungsverteilungsfunktion (FOD), anatomisch eingeschränkte Traktographie, engl. anatomically-constrained tractography (ACT), Läsionsvorhersage-Algorithmus (LPA), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD).

eine Intensitätsschwelle von 0,5 gewählt, um die resultierende Region zu verkleinern und zu binarisieren.

3.5.2. Segmentierung der Läsionen

Die T2 hyperintensiven Läsionen wurden über den LPA als Teil der LST toolbox version 1.2.3 for SPM8 ¹⁰ für SPM mit Hilfe der FLAIR Sequenzen segmentiert (Abb.: 3.2). Dieser Algorithmus besteht aus einem binären Klassifikator in Form eines logistischen Regressionsmodells, das auf den Daten von 53 MS Patienten mit schweren Läsionsmustern geeicht wurde. Die Daten wurden im Institut für Neurologie (Technische Universität München) erhoben. Als Kovariate für dieses Modell wurde die gleiche Läsionswahrscheinlichkeitskarte wie im Läsionswachstums-Algorithmus (LGA) (Schmidt et al. 2012) genutzt. Sowie eine räumliche Kovariate, welche Voxel spezifische Veränderungen der Läsionswahrscheinlichkeit berücksichtigt. Die Parameter dieses Modells werden verwendet, um Läsionen zu segmentieren, indem eine Abschätzung für die Läsionswahrscheinlichkeit für jedes Voxel bereitgestellt wird.

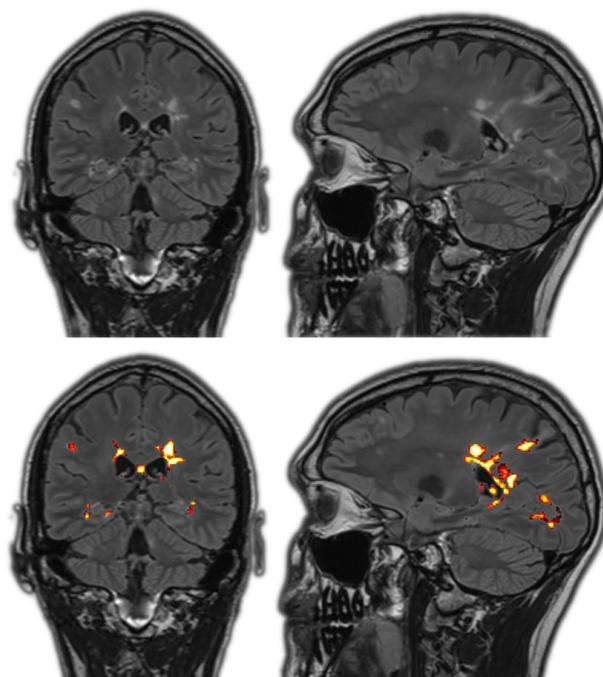


Abbildung 3.2.: Automatisierte Segmentierung von MS typischen hyperintensiven T2-Läsionen (oben) Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR) Bild eines Probanden mit multi-plen periventrikulären und kortikalen Läsionen, (unten) Lokalisierung dieser Läsionen mit dem Läsionsvorhersage-Algorithmus (LPA).

¹⁰<http://www.statistical-modelling.de/lst.html>

3.5.3. Probabilistisches Fibretracking mit anatomisch eingeschränkte Traktographie, engl. anatomically-constrained tractography (ACT)

Die Berechnungen wurden ausschließlich auf einer Workstation (64 GB RAM with a Intel(R) Core(TM) i7-5960X CPU @ 3.00GHz, GNU/Linux: SUSE 13.2) durchgeführt. Die in diesem Abschnitt beschriebenen Scripte sind Bestandteile des MRTRIX-Paketes (Tournier et al. 2019).

Zuerst wurde mit dem Script `5ttgen fsl` ein fünf Gewebe Typen Bild, engl. five-tissue-type (5TT) erstellt. Hierin sind enthalten: kortikale GM, subkortikale GM, WM, CSF und pathologisches Gewebe (Smith et al. 2012, 2004). Pathologische Gewebe wurden aus den zuvor generierten Läsionswahrscheinlichkeitskarten übernommen. Dunkle Läsionen in dem hochaufgelösten T1-Bild wurden durch das Programm aus der WM entfernt, an diesen „Lücken“ stellen sich die wahrscheinlichen Läsionen der FLAIR dar. Der Einfluss von ACT auf die Rekonstruktion der OR wurde durch uns bereits anderweitig untersucht (Horbruegger et al. 2019). Dann wurde mittels `mrconvert` aus dem komprimierten NIfTI dMRI Datensatz das MRTRIX eigene Bildformat (*.mif) mit erweiterten Header-Informationen erstellt. Im nächsten Schritt konnten über das Script `dwi2response dhollander` die Responsefunktionen von WM, GM und CSF durch Nutzung CSD 8ter Ordnung erstellt werden. Beim dhollander-Algorithmus war es möglich beide b-Werte von 800 s/mm^2 und 1200 s/mm^2 zu nutzen. Das Nutzen nur eines b-Wertes hat den Nachteil, dass Faserbahnen auf dem Weg zu ihrer Zielregion wahrscheinlicher die Gewebsgrenze zwischen WM und GM überschreiten (Jeurissen et al. 2014). Das Tracking wurde in der zuvor mit `dwi2mask` erzeugten und manuell nachbearbeiteten Hirnmaske vollzogen. Um ein Bild der Faserorientierungsverteilungen zu erstellen, wurde der Befehl `dwi2fod` verwendet. Der 2nd-order Integration over Fibre Orientation Distributions (iFOD2) Algorithmus erlaubt eine bessere Darstellung kurviger Regionen wie bspw. des „Meyers Loop“ (Tournier et al. 2010). Um beide b-Werte zu nutzen wurde der multi-shell multi-tissue constrained spherical deconvolution (msmt-csd) Algorithmus verwendet (Jeurissen et al. 2014). Unter Nutzung der response-Funktionen der drei unterschiedlichen Gewebe aus dem Script `dwi2response dhollander` und den koregistrierten Regionen, konnte das FT über dem Befehl `tckgen` mit und ohne ACT durchgeführt werden. Die Richtung für jeden Schritt wird durch Abtasten der FOD an dem aktuellen Voxel erhalten, so dass die Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Richtung, die erzeugt wird, proportional zu der Amplitude des FOD

entlang dieser Richtung ist.

Folgende Einstellungen wurden verwendet: Standardschrittweite = 0,8 mm, max. Winkel zwischen den sukzessiven Schritten = 90°, cutoff FA wert = 0.1, max. Faseranzahl 10.000 und ein Tracking anterior-posterior in unidirektionaler Richtung. Die Start- und Endpunkte wurden wie folgt gewählt: NO pars papillaris zum Chiasma opticum, Chiasma opticum zum LGN und LGN zur V1. Die resultierenden Fasern sind richtungscodiert gefärbt.

Das herkömmliche freie Tracking verläuft in den Grenzen der gesamten Gehirnmaske und der zugehörigen Responsefunktion ab. Dadurch sind teilweise Faserverläufe möglich, welche stark von den anatomischen Grenzen abweichen (Horbrugger et al. 2019).

Bei dem ACT wird durch vorherige Segmentierung der Gewebe (5TT) die Bahn in ihren anatomischen Grenzen gehalten. Es sind hierfür genaue Abbruchkriterien, wie beispielsweise das Durchlaufen von GM und der Wiedereintritt in die WM, bestimmt (Smith et al. 2012). Läsionen werden hierbei ebenfalls berücksichtigt. Hierzu wird die Läsionswahrscheinlichkeitskarte des LPA benötigt. Läsionen, die sich im MPRAGE hypointens zeigen (sog. „Black Holes“), werden durch FSL FAST nicht als WM erkannt. Es war nicht möglich den NO per ACT zu Tracken, da im 5TT-Bild die Orbita nicht dargestellt wird und eine 5TT-Segmentierung durch starke Artefakte erschwert wird. Daher wurde die ACT Option für das NO Tracking deaktiviert.

Im Anschluss konnte mit tckmap ein spurgewichtetes Dichtebild des NO, TO und der OR erstellt werden.

3.5.4. Auslesen der mikrostrukturellen Gewebeeigenschaften

Um aus den spurgewichteten Bildern des TO und der OR die mikrostrukturellen Eigenschaften auszulesen, wurde zunächst mit fslmaths eine Binärmaske erstellt. Es wurden alle Intensitätswerte oberhalb der 80. Perzentile ausgewählt um Ausreißer auszuschließen. Die Läsionskarten wurden von diesen Masken abgezogen. Die resultierenden Masken wurden jeweils mit fslstats über die durch dtifit erstellten FA, RD, MD und AD Bilder gelegt und der jeweilige Median der darunter liegenden Werte ausgelesen. Die RD wurde hierbei als Mittelwert der beiden kleinen Eigenwerte L2 und L3 berechnet.

3.6. Fixel basierte Analyse

Die Fixel basierten Analyse wurde nach der Arbeitsanleitung der MRtrix homepage durchgeführt (Raffelt et al. 2017). Die dMRI Aufnahmen und Hirnmasken wurden zunächst um den In-terpolationsfaktor 2 in ihrer Abtastrate erhöht. Dann wurden mit dem Befehl `dwi2fod` die FOD für jeden Teilnehmer erzeugt. Aus jeweils zufällig ausgewählten 20 Patienten und 20 HC wurde mit dem script `population_template` ein Gruppen FOD Template erstellt. Mit `mrregister` wurden die einzelnen FODs auf das Template registriert und die Ableitungsmatrix errechnet. Um die Sehbahn isoliert zu untersuchen, wurden die MNI ROIs wie bereits zuvor beschrieben mit FMRIB Software Library (FSL) `Flirt` in den Template Raum gebracht und dort mit `tckgen` ein Faserbahnen Tracking der OR durchgeführt. Daraus wurden mit `tckmap` Wahrscheinlichkeitskarten im Template Raum erzeugt. Diese wurden zusammen mit dem FOD Template genutzt, um Spitzen- werte der FOD Amplitude der jeweiligen Fixel innerhalb des Templates zu berechnen. Mittels des scriptes `fixelthreshold` und der `crop` Option von 0,2 wurden dann eine Fi- xelmaske beider OR erstellt. Im nächsten Schritt wurden die FODs der Studienteilneh- mer mit `mrtransform` in den Template Raum gebracht. Hier wurde dann der basierend auf der Ableitungsmatrix die local affin transformierte Faserdichte mit `fod2fixel` er- rechnet (Raffelt et al. 2012). Jedem Fixel einer Person wurde ein Faserdichte (FD) Wert zugeordnet und Fixel außerhalb der OR-Maske wurden auf Null gesetzt (Raffelt et al. 2015). Weiterhin wurde der log Faserquerschnitt (FC) mittels des Befehls `warp2metric` und `fixellog` ermittelt und durch den Befehl `fixelcalc` der Quotient aus Faserdich- te und Faserquerschnitt (FDC) errechnet. Abschließend erfolgte ein FT innerhalb der gesamten WM mit insgesamt 2 Millionen Pfaden. Zur Reduktion der Verzerrungen wur- de das Ergebnis mittels des Spherical-deconvolution Informed Filtering (SIFT) scripts korrigiert. Anschließend generierten wir eine Fixel-Fixel-Konnektivitätsmatrix mittels `fixelconnectivity`. Diese wurde zum Glätten der Fixelkarten mittels des scriptes `fixelfilter` genutzt. Hiernach konnte die statistische Auswertung der Fixelparameter (FD, FC und FDC) mit Hilfe des scriptes `fixelcfestats` und deren Visualisierung in `mrview` mit $p < 0,05$ erfolgen.

3.7. Optische Kohärenztomographie

Die OCT Messungen wurden bei erweiterten Pupillen unter Verwendung der Spectraldomäne von einem geschulten Augenarzt mittels OCT Gerät (Heidelberg Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany, Version 1.9.10.0) durchgeführt. Alle Scans wurden einer strengen Qualitätskontrolle gemäß den validierten OSCAR-IB-Kriterien 22 im OCT- Lesezentrum des Universitätsspitals Zürich (Neuro-OCT), Schweiz unterzogen (Schipp- ling et al. 2015). Die Teilnehmer wurden mit dem peripapillären Ringscan untersucht, welcher die RNFL-Dicke um den Sehnervenkopf mit einem Winkel von 12° misst, was einen Durchmesser von 3,4 mm ergab. Der Makula-Scan bestand aus einem maßge- schneiderten Scan mit 61 vertikalen B-Scans (jeweils 768 A-Scans, automatic Real- Time (ART) = 13 frames) und einem auf die Fovea konzentrierten Scanwinkel von $30^\circ \times 25^\circ$. Basierend auf dem Makula-Scan wurde die Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht bei minimalem Kontrast zu GCIPT kombiniert (Oberwahrenbrock et al. 2018). Die Dicke der Netzhautnervenfaserschicht RNFL und des GCIPT wird in μm angegeben. Ein Beispiel eines OCT Scans befindet sich im Anhang (A.3).

3.8. Visuell evozierte Potentiale

Die mfVEPs erfolgten in einem schwach beleuchteten Raum mit Goldbecherelektroden vom Occipitallappen in Bezug auf den Frontallappen aufgezeichnet, die Referenz erfolgte an der Stirn. Das resultierende Elektroenzephalogramm wurde mit einem physiologischen Verstärker (Grass, 50.000 x) verstärkt, im Bereich von 0,3–100 Hz analog gefiltert und mit einer Frequenz von 1 kHz mit 12-Bit-Auflösung digitalisiert. Zur visuellen Stimulation wurde ein schwarz-weiße Schachbrettmuster (Stimuluskontrast: 98 %; mittlere Leuchtdichte: 110 cd/m; Gesichtsfeld: $19^\circ \times 15^\circ$; Karogrößen: $0,22^\circ$, $0,39^\circ$ und $0,79^\circ$) verwendet monokular in einem Betrachtungsabstand von 114 cm im Musterumkehrmodus (2 Umkehrungen pro Sekunde) dargestellt. Linkes und rechtes Auge wurden in getrennten Blöcken stimuliert, während das kontralaterale Auge abgedeckt wurde. Die Blöcke, bestehend aus 40 Wiederholungen pro Einheit, wurden in einer ausgewogenen verschachtelten Sequenz präsentiert („a-b-b-a“-Schema). Um die Aufmerksamkeit des Probanden zu gewährleisten, erschienen in zufälligen Abständen in der Mitte des Bildschirms zufällige Ziffern von 0 bis 9, die von den Probanden gemeldet wurden. Die Stimulation (Bildfrequenz 75 Hz) und Aufzeichnung erfolgte mit dem „EP2000 Evoked

Potentials System“ (Bach 2000) auf einem G4 Power Macintosh. Die Offline-Analyse wurde mit IGOR 5.0 (WaveMetrics, Inc., OR) durchgeführt. Die VEPs wurden digital tiefpassgefiltert (40 Hz Cutoff) nach Mittlung über Wiederholungen der gleichen Bedingungen (ca. 80 Versuche pro Durchgang). Als Indikator für neuritisbedingte VEP-Veränderungen wurden die VEPs für die Kontrollgröße $0,79^\circ$ in die weitere Analyse aufgenommen. Die P100-Amplitude und Peak-Time wurden gemäß dem Standard der International Society for Clinical Electrophysiology of Vision-VEP bestimmt (Robson et al. 2018). Pathologische VEPs wurden definiert als P100-Latenzzeiten von mehr als 120 ms.

3.9. Statistik

Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Version 21 durchgeführt. Nur vollständige Datensätze flossen in die Auswertung ein. Eine Normalverteilung wurde nach Betrachtung sämtlicher Histogramme angenommen (A.6). Zur Vergleichbarkeit der Gruppen wurden demografische und klinische Werte (Alter, Geschlecht, EDSS, Erkrankungsdauer), wie auch ophthalmologische Werte (Visus, VEP Latenz und Amplitude) und MRT Parameter (Läsionsvolumen, Hirnparenchymvolumen, engl. brain parenchymal volume (BPV), GM Volumen, WM Volumen) analysiert. Die Gruppen wurden je nach Datenkategorie mittels χ^2 -Test und bei kontinuierlichen Variablen mittels T -Test oder Mann-Whitney U Test verglichen. Bei einem p -Wert von größer als 0,10 wurde eine Vergleichbarkeit der Gruppen angenommen. Im Allgemeinen kreuzen Axone, welche der Ganglienzellschicht entstammen, teilweise innerhalb des Chiasma opticum zur kontralateralen Hemisphäre. Die OR besteht somit aus Axonen beider Augen. Daher berechneten wir Mittelwerte für VEP (P100-Latenz und -Amplitude), OCT (RNFL und GCIPT) von beiden Augen und MRT-Werte (FA, MD, RD und AD ; Thalamusvolumen V1-Dicke) aus beiden Gehirnhemisphären.

Lag die Annahme einer Normalverteilung vor, wurden unabhängige Messparameter einer Varianzanalyse, engl. analysis of variance (ANOVA) unterzogen. Zur Post-hoc Analyse wurde der Scheffé-Test genutzt. Die FBA wurde mit Hilfe der CFE ausgewertet, welche probabilistische Tracktografie nutzt, um verbundene Fixel zu identifizieren, die Anatomie und Pathologie teilen. Für den Vergleich unterschiedlicher Hirnvolumina wie bspw. des Thalamus- oder Sehrindenvolumens wurde eine Korrelation zwischen ICV und diesen angenommen, daher führten wir eine ANOVA durch, wobei das ICV als Kovariate diente. Die Korrelationsanalyse erfolgte nach Spearman. Die Testgüte der

Parameter wurde mit Hilfe einer ROC-Kurve getätigt. Da alle MRT, OCT sowie VEP-Parameter miteinander zusammenhängen und aufgrund des explorativen Charakters der Studie erfolgte keine Korrektur für multiples Testen.

Die statistische Auswertung wurde initial durch Dr. rer. nat. Friedrich Wilhelm Röhl Universitätsklinikum Magdeburg, Institut für Biometrie und Medizinische Informatik (IBMI), unterstützt.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung der Kohorte

4.1.1. Klinische Charakteristika der Kohorten

Es wurden 48 MS Patienten und 22 HCs gescreent. Nach Anwendung der oben genannten Ausschlusskriterien konnten 28 Patienten und 22 HCs vollständig an der Studie teilnehmen. Die demografischen Daten der untersuchten Kohorte sind in Tabelle 4.1 dargestellt. Insgesamt erhielten 23 (82 %) Patienten eine immun-modulierende Therapie (N) mit Glatiramer-acetat (5), Interferon beta-1a (7), Fingolimod (4), Dimethylfumarat (3), Teriflunomid (1) und Natalizumab (3). 17 Patienten wurden in Folge der Anamnese und der VEP Messungen als HON definiert und 11 Patienten als NHON bei normalen VEP Messwerten.

Die mittlere Krankheitsdauer [SD] aller MS Patienten betrug 7,7 [6,36] Jahre und nach einer erlittenen ON 8,3 [3,7] Jahre. Das mittlere Alter [SD] ($p = 0,6$) sowie das Geschlecht ($p = 0,15$) haben sich zwischen MS Patienten (42 [11] Jahre, 21% weiblich) und HCs (40 [12], 12%) nicht signifikant unterschieden. Eine Subgruppenanalyse zwischen HON (41 [9] Jahre, 78 % weiblich) und NHON (44 [12] Jahre, 71% weiblich) zeigte zwischen diesen Subgruppen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Ebenso gab es keine Unterschiede in der mittleren Krankheitsdauer [SD] ($p = 0,139$) und des medianen EDSS ($p = 0,406$) zwischen HON (10,6 [7,3] Jahre, EDSS = 1,5) und NHON (6,7 [5,2] Jahre, EDSS = 2). Kein Studienteilnehmer zeigte MRT sichtbare Läsionen im vorderen visuellen System (vom ON zum Thalamus). Die Läsionsvolumen bei HON waren signifikant größer als in der NHON Gruppe.

Die Varianzanalyse des Alters zwischen den drei Gruppen (HC, HON und NHON) ergab keinen signifikanten Unterschied ($F(2, 49) = 0,395, p = 0,676$). Der Visus war ebenfalls nicht signifikant abweichend ($F(2, 49) = 0,490, p = 0,616$). Das Geschlecht zeigte im Pearson χ^2 Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen $\chi^2(2, N = 50) = 2,46, p = 0,293$. Der MS-Typ $\chi^2(2, N = 28) = 4,000, p = 0,135$ und EDSS-Score $\chi^2(8, N = 28) = 8,286, p = 0,406$ unterschieden sich ebenfalls nicht

Tabelle 4.1.: Klinische Daten, falls nicht anderes angegeben Mittelwerte mit der Standardabweichung (SD) für gesunde Probanden, engl. healthy controls (HC), Multiple Sklerose (MS), MS Patienten mit anamnestischer, klinischer als auch subklinischer Optikusneuritis, engl. history of opticus neuritis (HON) und MS Patienten ohne anamnestische, klinische als auch subklinische Optikusneuritis, engl. non history of opticus neuritis (NHON). Die Erkrankungsdauer wurde definiert als Zeit zwischen den ersten klinischen Symptomen und der MRT Untersuchung. Die Volumina werden in cm³ angegeben. Die VEP Latenz ist in ms gemessen. Die Gruppen wurden je nach Datenkategorie mittels χ^2 Test und bei kontinuierlichen Variablen mittels T-Test oder Mann-Whitney U Test verglichen. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant gewertet. Radiatio optica (OR), visuell evozierte Potentiale (VEP).

Gruppen	HC	MS	NHON	HON	P-Werte			
					HC vs. MS	HC vs. NHON	HC vs. HON	NHON vs. HON
N	22	28	11	17				
Geschlecht								
weiblich, N	12 (54%)	21 (75%)	8 (72%)	13 (76%)	0,1	0,3	0,3	0,3
Alter (Jahre)	40,3 [11,8]	42 [10,6]	44,3 [9,9]	40,6 [11,0]	0,6	0,4	0,9	0,5
Spanne	(20 - 60)	(25 - 66)	(33 - 61)	(25 - 66)				
Erkrankungsdauer (SD)		7,7 (6,36)	6,8 (5,0)	8,3 (6,9)				0,1
Spanne		1 - 26	1 - 13	1 - 26				
Visus (Median)	1,0	1,0	1,0	1,0	0,35	0,84	0,63	0,85
Spanne	1,0 - 1,25	0,85 - 1,25	0,85 - 1,25	0,85 - 1,25				
EDSS (Median)		2,5	2,5	2,5				0,5
Spanne	0 - 7	1 - 7	0 - 5,5					
Therapie (N) (%)		24 (85)	8 (73)	16 (94)				
OR Läsionsvolumen		0,54 [0,55]	0,15 [0,22]	0,68 [0,81]				0,045
Spanne		0 - 3,26	0 - 0,72	0,04 - 3,26				
VEP P100 Latenz	96,2 [3,9]	106,4 [10,1]	101,0 [6,6]	109,8 [10,6]	0,000	0,016	0,000	0,022
Spanne	90 - 107	91 - 136	0,03 - 2,35	91 - 110	95 - 136			
VEP P100 Amplitude	11,7 [5,6]	9,2 [6,0]	12,2 [6,9]	7,2 [4,6]	0,157	0,807	0,013	0,030
Spanne	4,1 - 23,3	1,9 - 23,5	3,5 - 23,5	1,9 - 19,4				

signifikant. Somit wurde eine Vergleichbarkeit der Gruppen angenommen.

4.1.2. Charakteristika der Läsionen

Es wurden 39 Hemisphären mit einer OR Läsionslast von mehr als 0,25 ml detektiert. Die Analyse dieser WM Läsionen innerhalb der OR ergab die in Tabelle 4.2 dargestellten Werte. Im Vergleich zu HC zeigte sich FA und AD deutlich erniedrigt und MD, RD deutlich erhöht.

Tabelle 4.2.: Parameter für Läsionen innerhalb der Radiatio optica einzelner Hemisphären mit einem Volumen von über 0,25ml; fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), MD, RD und AD wurde in $\text{mm}^2/\text{s} \times 10^3$ angegeben, das Volumen in ml.

	Volumen	FA	MD	AD	RD
Mittelwert	1,492	0,36	1,05	1,46	0,84
SD	1,135	0,05	0,11	0,12	0,10
Spannweite	0,252 - 5,124	0,24 - 0,50	0,87 - 1,35	1,24 - 1,67	0,61 - 1,09

4.2. Deskriptive Beschreibung von MS Patienten und gesunden Probanden

Die Tabelle 4.3 stellt die Charakteristika (Mittelwert [SD], sowie p-Werte für T-Tests) der unterschiedlichen Gruppen dar. Hierbei zeigte sich bei den MS Patienten eine signifikante Ausdünnung der GCIPT ($81,8\mu\text{m}$ [$9,3\mu\text{m}$]) und RNFL ($90,9\mu\text{m}$ [$11,4\mu\text{m}$]) verglichen zu der GCIPT ($91,6\mu\text{m}$ [$6,8\mu\text{m}$]) und der RNFL ($86,6\mu\text{m}$ [$6,9\mu\text{m}$]) bei den HCs ($p < 0,001$; $p = 0,040$). Die Diffusionsparameter FA ($p < 0,001$), MD ($p < 0,001$), AD ($p < 0,001$), RD ($p < 0,001$) der OR und das mittlere Thalamusvolumen ($p = 0,003$) unterscheiden sich ebenso signifikant zwischen MS Patienten und HC. Die Tabelle 4.1 beinhaltet die VEP Messwerte. Es zeigen sich signifikante Unterschiede der VEP P100-Latenz zwischen HC ($96,2\text{ms}$ [$3,9\text{ms}$]) und MS Patienten ($106,4\text{ms}$ [$10,1\text{ms}$]) ($p < 0,001$). Jedoch nicht bei der VEP P100-Amplitude mit $11,7\mu\text{V}$ [$5,6\mu\text{V}$] bei HCs und $9,2\mu\text{V}$ [$6,0\mu\text{V}$] bei MS Patienten ($p = 0,157$). Die V1 Dicke zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

4.3. Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Optikusneuritis

Siebzehn Patienten wurden mittels VEP und klinischen Angaben als HON gruppiert, wogegen elf Patienten NHON und normale VEPs aufwiesen (Tabelle 4.1). Im Mittel lag die ON $8,3$ [$3,7$] Jahre zurück. Alter und Geschlecht unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Weiterhin zeigten sich keine Unterschiede bezogen auf Visus, EDSS und Erkrankungsdauer zwischen den Gruppen. Kein Patient zeigte eine MRT sichtbare Läsion im Bereich des anterioren Sehbahn (Tractus opticus). Die VEP P100 Latenz hat sich jeweils signifikant zwischen HON ($109,8\text{ms}$ [$10,6\text{ms}$]) und HCs ($96,2\text{ms}$ [$3,9\text{ms}$], $p < 0,001$) und NHON ($101,0\text{ms}$ [$6,6\text{ms}$]) und HCs ($p = 0,016$) unterschieden. Es gab jedoch auch signifikante Unterschiede zwischen NHON und HON Patienten ($p = 0,022$). Bei der VEP P100 Amplitude zeigte sich nur zwischen HON ($7,2\mu\text{V}$ [$4,6\mu\text{V}$]) und HCs ($11,7\mu\text{V}$ [$5,6\mu\text{V}$]) ein signifikanter Unterschied ($p = 0,013$) und ebenfalls zwischen NHON ($12,2\mu\text{V}$ [$6,9\mu\text{V}$]) und HON Patienten ($p = 0,030$). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen HCs und NHON Patienten. Unsere Analysen deuteten auf eine signifikante Reduktion der GCIPT ($p = 0,002$) und RNFL ($p = 0,01$) bei HON verglichen mit NHON Patienten hin. Die dMRI Messungen zeigten einen reduzierten FA Wert ($p = 0,014$) und erhöhten MD ($p = 0,005$), RD ($p = 0,007$), und AD ($p =$

4.3. VERGLEICH ZWISCHEN PATIENTEN MIT UND OHNE OPTIKUSNEURITIS

Tabelle 4.3.: Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) und Spanne; axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), MS Patienten mit anamnestischer, klinischer als auch subklinischer Optikusneuritis, engl. history of opticus neuritis (HON), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), MS Patienten ohne anamnestische, klinische als auch subklinische Optikusneuritis, engl. non history of opticus neuritis (NHON), Radiatio optica (OR), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), Retinale Nervenfaserschicht (RNFL) und Dicke der Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht (GCIPT) je in μm , Thalamusvolumen wurde in cm^3 , V1 Kortexbreite in mm und MD, RD und AD wurde in $\text{mm}^2/\text{s} \times 10^{-3}$ angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurde der unabhängige T-Test angewendet. p-Werte von $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet und fett markiert.

	HC	MS	NHON	HON	p Wert MS vs HC	p Wert NHON vs HON
	22	28	11	17		
RNFL	97,4 (7,7)	90,9 (11,4)	98,8 (10,8)	86,8 (8,7)	0,040	0,001
	82,3-111,5	67,5-113,5	70-113,5	67,5-110,5		
GCIPT	91,6 (6,8)	81,8 (9,3)	90,1 (7,8)	77,9 (5,2)	0,000	0,002
	77,7-102,7	63,1-96,3	(72,9-96,3)	(63,1-88,5)		
FA OR	0,54 (0,03)	0,50 (0,04)	0,52 (0,02)	0,49 (0,04)	0,000	0,014
	0,50-0,58	0,39-0,55	(0,48-0,55)	(0,39-0,54)		
MD OR	0,75 (0,02)	0,81 (0,09)	0,76 (0,03)	0,85 (0,09)	0,000	0,005
	0,70-0,78	0,73-1,12	(0,73-0,82)	(0,75-1,12)		
AD OR	1,25 (0,03)	1,31 (0,09)	1,25 (0,03)	1,35 (0,10)	0,000	0,004
	1,19-1,32	1,22-1,60	(1,22-1,33)	(1,26-1,60)		
RD OR	0,60 (0,02)	0,67 (0,09)	0,62 (0,03)	0,71 (0,09)	0,000	0,007
	0,56-0,64	0,59-0,98	(0,59-0,67)	(0,60-0,98)		
Thalamus -volumen	7,80 (0,86)	7,00 (0,98)	7,20 (0,91)	6,85 (1,03)	0,003	0,043
	6,3-10,04	5,0-8,7	(5,9-8,7)	(5,0-8,2)		
V1-Kortex -breite	1,6 (0,1)	1,7 (0,1)	1,62 (0,1)	1,62 (0,1)	0,200	1,0
	1,5-1,9	1,4-1,8	(1,4-1,8)	(1,4-1,8)		

0,004) Wert im Bereich der OR von HON Patienten verglichen zu NHON Patienten (s. 4.1). Das mittlere Thalamusvolumen ($p = 0,043$) unterschied sich signifikant. Die V1 Dicke zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen NHON und HON.

4.3. VERGLEICH ZWISCHEN PATIENTEN MIT UND OHNE OPTIKUSNEURITIS

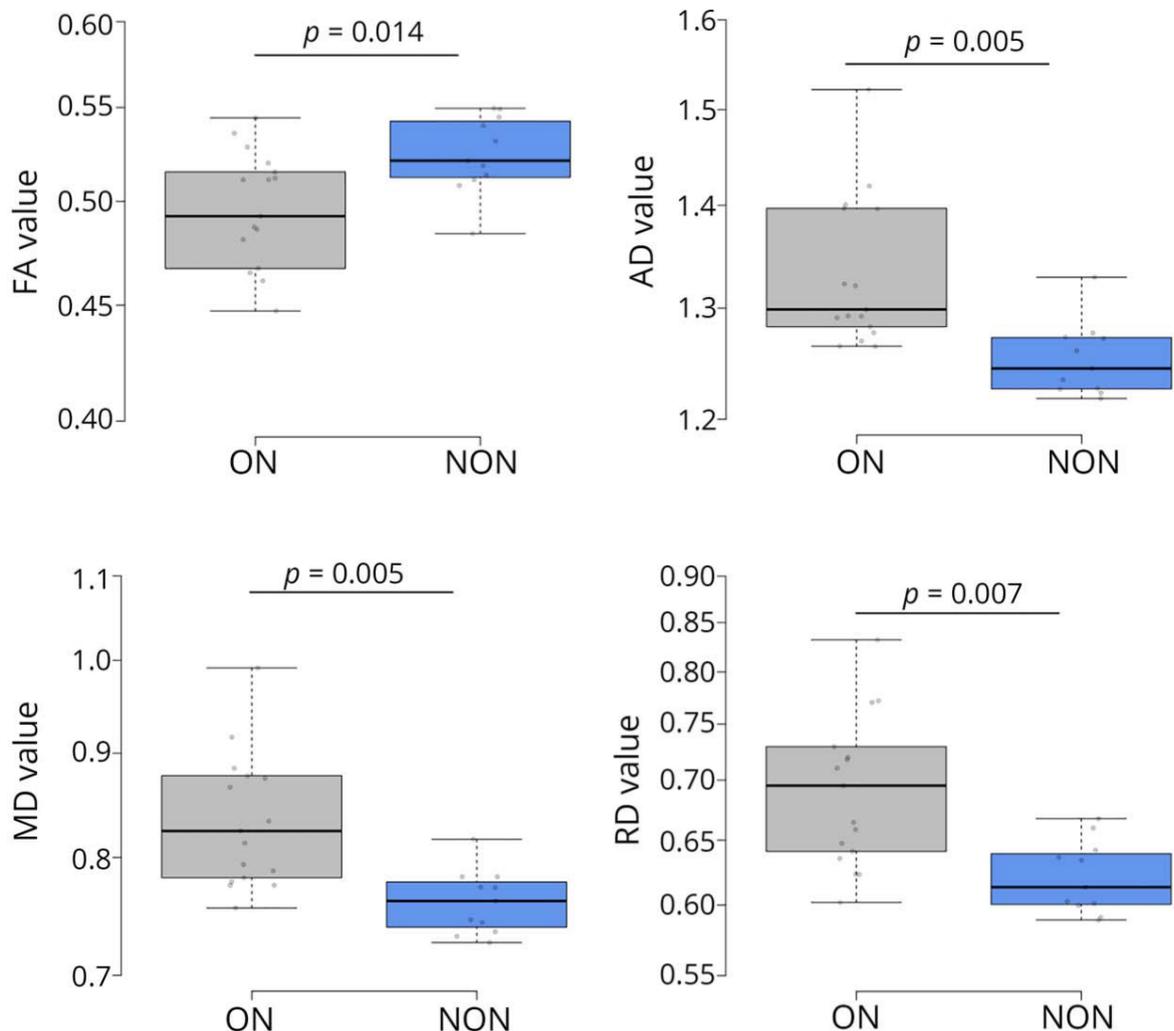


Abbildung 4.1.: Boxplot der errechneten Diffusionsparameter; MD, RD und AD sind in mm/s angegeben, Kästen geben das Interquartil an, Balken zeigen Medianwerte, Whisker zeigen den 95% CI, die Punkte präsentieren einzelne Werte, Gruppenvergleiche wurden unter Verwendung der Varianzanalyse mit dem OR-Läsionsvolumen als Kovariate durchgeführt, p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Korrekturen für Typ I-Fehler mittels Holm-Bonferroni-Methode, die von den dMRI abgeleiteten FA, MD, RD und AD Werte der OR-Bereiche wurden zwischen ON-Gruppe und NHON-Gruppe verglichen, axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), Radiatio optica (OR), MS Patienten mit anamnestischer, klinischer als auch subklinischer Opticusneuritis, engl. history of opticus neuritis (HON), Opticusneuritis (ON).

4.4. Korrelationsanalyse der gesamten Kohorte und innerhalb der MS Patienten Gruppe

Die Abb. 4.2 zeigt zunächst eine Korrelationsanalyse der Messwerte innerhalb aller Teilnehmer. Hier zeigten sich sehr starke Korrelationen innerhalb der dMRI Werten (AD, FA, MD, RD). Moderate Korrelationen bestehen zwischen der VEP P100 Latenz und den dMRI Werten, der RNFL und der GCIPT, der GCIPT und dem Thalamusvolumen, sowie dMRI Werten und dem Thalamusvolumen. Bemerkenswert ist, dass die V1 Dicke nahezu keine Korrelationen aufweist. In der Korrelationsanalyse nach Spearman nur innerhalb der MS Patienten Gruppe zeigte sich wieder die stärkste Korrelation innerhalb der dMRI Werten und zwischen den OCT Messwerten. Moderate Korrelationen zeigten sich zwischen den OCT Werten und den dMRI Werten. Die VEP P100 Latenz korrelierte nur schwach mit der VEP P100 Amplitude, sowie moderat mit den dMRI Parametern. Bei der VEP P100 Amplitude zeigte sich auch eine schwache Korrelation mit der GCIPT, der FA und der RD. Das Thalamusvolumen korrelierte moderat nur mit den dMRI Werten. Jedoch korrelierte kein Wert mit dem EDSS Behinderungsgrad oder der V1 Dicke.

4.4. KORRELATIONSANALYSE DER GESAMTEN KOHORTE UND INNERHALB DER MS PATIENTEN GRUPPE

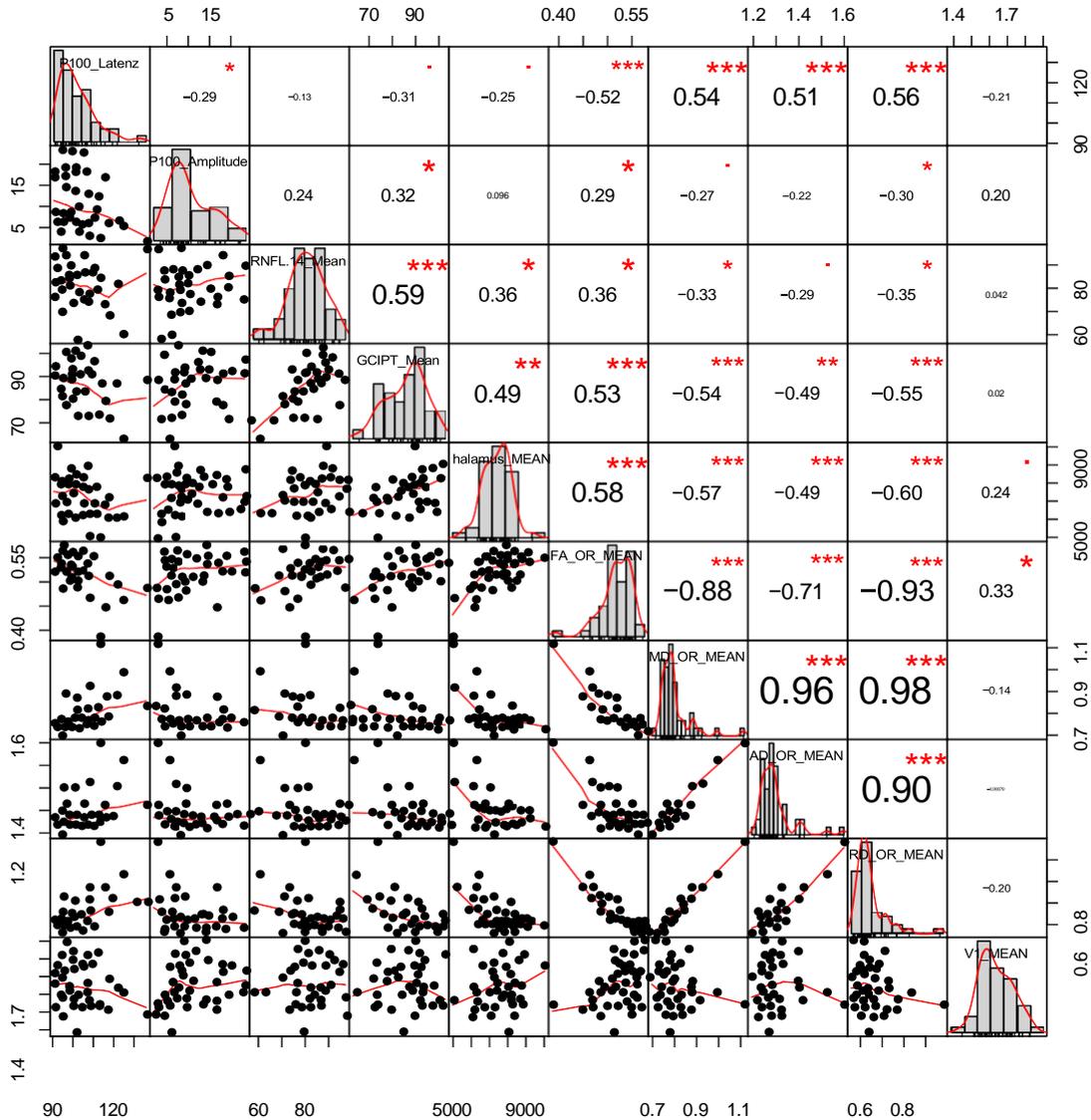


Abbildung 4.2.: Pearson Korrelations Matrix aller Teilnehmer, mit absoluten Werten der Korrelation (r) mit Signifikanz Sternchen oben rechts, Bivariate Streudiagramme mit Regressionslinie unten links und Histogrammen der Parameter als Trennungslinie; visuell evozierte Potentiale (VEP) P100 Latenz und Amplitude, axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), Radiatio optica (OR), Retinale Nervenfaserschicht (RNFL), primär visueller Kortex (V1), Dicke der Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht (GCIPT); Signifikanz Code: 0 *** 0.001 ** 0.01 * 0.05 . 0.1; Stärke der Korrelation nach Evans (1996) r: 0 - 0,19 sehr schwach 0,20 - 0,39 schwach 0,40 - 0,59 moderat 0,60 - 0,79 stark 0,80 - 1,0 sehr stark; Einheiten entsprechen denen von Tabelle 4.3 und 4.1; sehr starke Korrelation innerhalb der dMRI Parameter.

Tabelle 4.4.: Spearman rho (r_s) Korrelation für die Gruppe der Patienten; starke Korrelationen zwischen GCIPT, RNFL, Thalamusvolumen und allen OR Diffusionsparametern, keine Korrelationen mit EDSS und V1, axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD), Expanded Disability Status Scale (EDSS), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), Dicke der Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht (GCIPT), Radiatio optica (OR), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), Retinale Nervenfaserschicht (RNFL), visuell evozierte Potentiale (VEP), primär visueller Kortex (V1). p-Werte von $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet und fett markiert.

	EDSS	RNFL	GCIPT	VEP Latenz	VEP Amplitude	Thalamus Volumen	FA OR	MD OR	AD OR	RD OR	V1
EDSS											
r_s	1,000	0,257	-0,056	-0,145	0,060	-0,112	-0,161	0,062	-0,131	0,155	-0,022
p-Wert		0,248	0,803	0,460	0,721	0,571	0,414	0,752	0,506	0,431	0,892
RNFL											
r_s	0,257	1,000	0,673	-0,055	0,193	0,389	0,526	-0,521	-0,483	-0,509	-0,134
p-Wert	0,248		0,001	0,809	0,234	0,074	0,012	0,013	0,023	0,016	0,553
GCIPT											
r_s	-0,056	0,673	1,000	-0,193	0,366	0,351	0,582	-0,563	-0,469	-0,596	-0,090
p-Wert	0,803	0,001		0,390	0,022	0,110	0,004	0,006	0,028	0,003	0,689
VEP Latenz											
r_s	-0,145	-0,055	-0,193	1,000	-0,285	-0,201	-0,424	0,508	0,473	0,463	-0,103
p-Wert	0,460	0,809	0,390		0,049	0,305	0,025	0,006	0,011	0,013	0,601
VEP Amplitude											
r_s	0,060	0,193	0,366	-0,285	1,000	0,127	0,305	-0,244	-0,111	-0,314	0,279
p-Wert	0,761	0,234	0,022	0,049		0,390	0,035	0,094	0,453	0,030	0,055
Thalamus Volumen											
r_s	-0,112	0,389	0,351	-0,201	0,127	1,000	0,535	-0,507	-0,383	-0,625	0,130
p-Wert	0,571	0,074	0,110	0,305	0,390		0,003	0,006	0,044	0,001	0,510
FA OR											
r_s	-0,161	0,526	0,582	-0,424	0,305	0,535	1,000	-0,852	-0,586	-0,928	0,264
p-Wert	0,414	0,012	0,004	0,025	0,035	0,003		0,001	0,001	0,001	0,174
MD OR											
r_s	0,062	-0,521	-0,563	0,508	-0,244	-0,507	-0,852	1,000	0,906	0,962	0,038
p-Wert	0,752	0,013	0,006	0,006	0,094	0,006	0,001		0,001	0,001	0,848
AD OR											
r_s	-0,131	-0,483	-0,469	0,473	-0,111	-0,383	-0,586	0,906	1,000	0,794	0,213
p-Wert	0,506	0,023	0,028	0,011	0,453	0,044	0,001	0,001		0,001	0,277
RD OR											
r_s	0,155	-0,509	-0,596	0,463	-0,314	-0,625	-0,928	0,962	0,794	1,000	-0,093
p-Wert	0,431	0,016	0,003	0,013	0,030	0,001	0,001	0,001	0,001		0,639
V1											
r_s	-0,027	-0,134	-0,090	-0,103	0,279	0,103	0,264	0,038	0,213	-0,093	1,000
p-Wert	0,892	0,553	0,689	0,601	0,055	0,510	0,174	0,848	0,277	0,639	

4.5. Fixelbasierte Auswertung

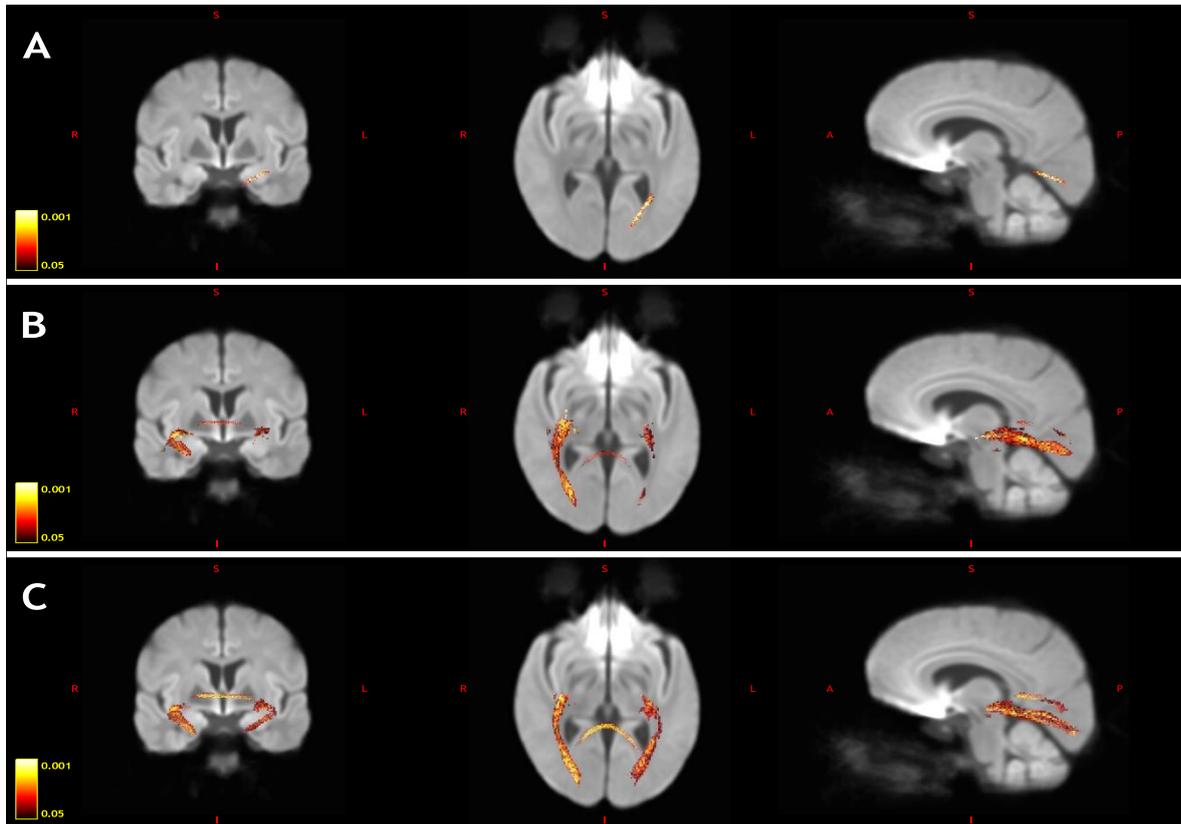


Abbildung 4.3.: Regionen mit signifikanter Reduktion ($p < 0,05$ und durch p-Wert eingefärbt) der Faserdichte (FD) (A), Faserquerschnitt (FC) (B) und Quotient aus Faserdichte und Faserquerschnitt (FDC) (C) innerhalb der Sehbahn zwischen Patienten mit HON und HCs, Darstellung auf FOD Gruppen Template. In coronarer, axialer und sagittaler Ebene wurden die signifikanten Bahnen überlagert

Auf Abb. 4.3 sind signifikante Unterschiede zwischen HON und HCs innerhalb der OR dargestellt. Der Faserdichte (FD) im Bild A unterscheidet sich nur in der linken Radiatio optica (OR) signifikant. Die Faserquerschnitt (FC) zeigt beidseitig Unterschiede innerhalb der OR und im posterioren Corpus callosum. Die signifikanten Unterschiede überwiegen jedoch in der rechten OR. Beim Quotient aus Faserdichte und Faserquerschnitt (FDC) sind die signifikanten Unterschiede beidseitig nahezu gleich verteilt. Eine FBA zwischen NHON und HCs und zwischen HON und NHON ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen.

4.6. Testgüte der Parameter

Die Auswertung der Testgüte mittels ROC-Kurven der einzelnen Parameter über alle Gruppen wird in Abb. A.7 dargestellt. Die größte Fläche unterhalb der Kurve, engl. Area under the curve (AUC) zeigten sich bei MD (78,1%), GCIPT (74,2%) und RD (74,7%). Den niedrigsten und damit schlechtesten AUC Wert erreichte das Thalamusvolumen (42,9%).

5. Diskussion

5.1. Auffälligkeiten im visuellen System bei MS Patienten

5.1.1. Transsynaptische Degeneration

Es war Ziel dieser Arbeit die fokalen Auffälligkeiten bei MS Patienten innerhalb der retinalen, subkortikalen und kortikalen Strukturen aufzuzeigen. Hierzu wurde das visuelle System von 28 MS-Patienten und 22 HCs untersucht. Angefangen von den ersten Neuronen im Auge mittels VEP und OCT, wurden strukturelle MRT und dMRI Daten erhoben.

Um die gemessenen Veränderungen einzuordnen, ist es nötig die Theorie der transsynaptischen Degeneration vorzustellen. Diese beschreibt die Degeneration von Neuronen und Axonen nach einem Zellschaden, mit denen sie über Synapsen verbunden sind. Die Degeneration von Axonen nach Zellschaden (anterograd, Waller-Degeneration) oder die Apoptose der Zelle nach Durchtrennen der Axone (retrograd, z.B. nach traumatischer Nervendurchtrennung) sind bekannt. Eine sekundäre transsynaptische Degeneration beim Menschen war lange Zeit kontrovers diskutiert (Dinkin 2017). Die anterograde transsynaptische Degeneration (ATSD) nach Verlust der afferenten Zellen wurde bereits durch den spanischen Vater der Neuroanatomie Santiago Ramón y Cajal (1909) beschrieben. Ramón y Cajal (1909) beschrieb in seinem Werk, dass bei peripher Erblindeten der Gennari-Streifen weniger reich an Zellen ist und die breiten Fasern fast vollständig verschwunden sind. Die retrograde transsynaptische Degeneration (RTSD) im optischen System nach Verlust der efferenten Zielzelle wurde deutlich kontroverser betrachtet. Erst die Anwendung von neuen Technologien (OCT und MRT) und zahlreiche Tierexperimente an Primaten (Makaken) konnten das Konzept der RTSD stützen (Dinkin 2017). Gabilondo et al. (2014) untersuchte als Erster die RTSD bei einer großen Kohorte von 100 MS-Patienten und konnte eine starke Korrelation zwischen dem Verlust von visuellem Kortextvolumen und der RNFL Ausdünnung zeigen. Im Sinne der RTSD führte der Verlust von 1 cm^3 zu einem Verlust von $0,6 \mu\text{mm}$ RNFL. Gabilondo et al. (2014) zeigen ebenfalls, dass Patienten mit einer statt gegebenen ON ein deutlich geringeres visuelles Kortextvolumen aufweisen. Dies ist ein Indiz für eine ATSD. Wie bei allen MS Studien ist es schwierig einen direkten Effekt von einer eher globalen Degeneration zu unterscheiden (Dinkin 2017).

5.1.2. VEP Messungen

Die VEP Messungen zeigten in Bezug auf die P100 Latenz eine signifikante Latenzverlängerung von 10,2 ms bei MS Patienten. In der P100 Amplitude zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen HC und MS Patienten. Es existieren bereits zahlreiche Publikationen, welche einen Zusammenhang zwischen der P100-Latenz und dem Ausmaß der Demyelinisierung des NO beschreiben (Pihl-Jensen et al. 2017). Nach einer akuten Demyelinisierung durch eine ON normalisieren sich initiale VEP Veränderungen teilweise (Klistorner et al. 2010). In unser HON Kohorte lag das akute Ereignis einer ON im Mittel 8,3 [3,7] Jahre zurück. Die von Klistorner et al. (2010) beschriebene Regeneration sollte bereits abgeschlossen sein. Auch zeigen die absoluten Werte im Mittel eine eher geringe Abweichung von Gesunden, obwohl eine signifikante subklinische Abweichung messbar war.

Weiterhin wurden bereits Korrelationen zur RNFL Verringerung nach einer ON beschrieben. Ein Ödem durch die akute Entzündung maskiert initial diese Ausdünnung, daher scheint ein Effekt auf die VEP Amplitude erst nach min. 6 Monaten messbar zu sein (Graham & Klistorner 2016). Anhand der Verbesserung der VEP P100-Latenz nach einer ON berichtet Klistorner et al. (2010), dass die ersten 6 Monate nach dem demyelinisierenden Ereignis entscheidend für die Remyelinisierung sind. Die Remyelinisierung ist in räumlichem und zeitlichem Ausmaß begrenzt und Residuen verbleiben über Jahre mit signifikant verlangsamter Leitung entlang des demyelinisierten Teils des Sehnervs. Dies scheint jedoch im täglichen Leben wenig Bedeutung zu haben und spiegelt sich auch nicht im EDSS Behinderungsgrad wieder. Dennoch könnte das kurze Intervall einer Remyelinisierung von ca. 6 Monaten einen frühzeitigen Einsatz von neuroprotektiven und remyelinisierenden Medikamenten unterstützen. Weiterhin zeigten sich auch die in der Literatur beschriebene Korrelation zwischen VEP Latenz und OR Diffusionsparametern. Da die VEPs den Verlauf der gesamten Sehbahn reflektieren, beeinflussen auch MS bedingte Läsionen auf der gesamten Strecke die Latenz. Geringe signifikante Latenzverlängerungen ohne klinische Relevanz konnten wir auch zwischen HCs und NHON Patienten messen.

5.1.3. OCT Messungen

Die OCT Messungen konnten signifikante Reduktionen der RNFL und der GCIPT bei MS Patienten, wie auch bei HON im Vergleich zu NHON Patienten zeigen. Wie bereits genannt ist eine Ausdünnung beider Schichten sowohl bei der ON als auch der MS zahlreich in der Literatur beschrieben (Zimmermann et al. 2014). In der Studie von

Saidha et al. (2013) wurden 84 MS-Patienten und 24 HCs untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen den OCT-Parametern und den intrakraniellen Hirnvolumina. Auch Young et al. (2013) untersuchte 44 MS-Patienten mittels OCT und MRT-Messungen der Hirnvolumina, es zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen OCT und strukturellen MRT Messwerten im Bereich der WM. Bei der GM Fraktion zeigten sich jedoch keine signifikanten Assoziationen.

In Studien mit über 2000 individuellen Augen nach ON zeigten sich eine mittlere RNFL Reduktion von ca. 20 μm , was ca. 20% der RNFL Dicke entspricht.

Die RNFL ist in der Regel nicht myelinisiert, also wird nicht von einer Demyelinisierung, sondern von einer retrograden Degeneration durch eine Entzündung im NO ausgegangen (Zimmermann et al. 2014). In unserer Untersuchung sahen wir im Mittel nur eine signifikante Ausdünnung von ca. 10,6 μm zwischen HCs und HON Patienten. Dies liegt unter den berichteten 20%. Unsere Analyse der Testgüte (s. 4.6) lässt vermuten, dass die GCIPT der bessere Parameter zu sein scheint. Dieser wird durch das Ödem weniger maskiert und weist ebenfalls eine signifikante Ausdünnung nach einer ON im Vergleich zu HCs auf. Die GCIPT ist die Kombination von Ganglienzellschicht und inneren plexiformen Schicht. Sie ist ein wichtiger Parameter in MS Studien um longitudinale Beobachtungen nach einer ON zu tätigen (Oberwahrenbrock et al. 2018, Saidha et al. 2013). Diese Ausdünnung konnten wir bei unseren Messungen bestätigen.

5.1.4. Thalamus Messungen

Im Weiteren konnten wir einen Verlust des Thalamusvolumens bei MS-Patienten im Vergleich zu HCs feststellen. Houtchens et al. (2007) untersuchten 79 MS Patienten und konnten eine moderate bis starke Korrelation zwischen Thalamusvolumen und kognitiver Leistung zeigen. Es zeigte sich jedoch nur eine schwache Korrelation zum Behinderungsgrad. Der für die visuelle Funktion bedeutende LGN stellt nur einen kleinen Teil des Thalamus dar. Bei der Planung der Studie war lediglich die Analyse des gesamten Thalamus vorgesehen. Veränderungen des LGN können somit nur relativ betrachtet werden.

Mit einer Veränderung innerhalb des LGN bei MS-Patienten beschäftigte sich bereits Papadopoulou et al. (2019) bei 34 MS-Patienten und 33 HCs. Mittels MRT Messungen und Atlas basierter Segmentierung wurde die Region genauer untersucht. Es zeigte sich eine signifikante LGN-Volumenreduktion innerhalb der Patientengruppe. Weiterhin wurde eine Assoziation des LGN-Volumens mit der GCIPT festgestellt und eine Korrelation mit der OR-Läsionslast und dem HRR-Farbsichttest nachgewiesen. Das

5.1. AUFFÄLLIGKEITEN IM VISUELLEN SYSTEM BEI MS PATIENTEN

Thalamusvolumen wird maßgeblich auch durch andere funktionelle Bahnen beeinflusst (z.B. der corticospinale Trakt). Wir konnten in unserer Untersuchung keine Korrelation bei MS Patienten zwischen der GCIPT und dem Thalamusvolumen feststellen. Jedoch zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Thalamusvolumen und GCIPT bei allen Teilnehmern und moderate bis starke Korrelationen mit den OR Diffusionsparametern (FA, MD, RD und AD) bei MS-Patienten und bei allen Teilnehmern. Durch die zentrale Position des Thalamus bei nahezu allen funktionellen Systemen, ist er sowohl für retrograde als auch für anterograde transsynaptische Neurodegeneration anfällig. Dennoch zeigte sich keine Korrelation mit dem EDSS Behinderungsgrad.

5.1.5. dMRI Messungen

Die Messungen der Diffusionsparameter (FA, MD, RD und AD) ergaben signifikante Unterschiede zwischen HC und MS-Patienten, wie auch zwischen NHON und HON Patienten. Zusammen mit der GCIPT erwiesen die MD und RD die beste Testgüte. Hierbei zeigten Messungen in den Regionen der MRT sichtbaren Läsionen über 0,25ml eine deutliche Reduktion der Anisotropie (FA) und erhöhte Diffusion (MD, RD und AD). Bereits zahlreiche Studien nutzten das leicht zugängliche visuelle System zur Untersuchung der MS-Pathogenese (Cercignani & Wheeler-Kingshott 2018, Klistorner et al. 2016, Le Bihan & Johansen-Berg 2012). Bereits 2017 existierten über 300 Veröffentlichungen, welche sich mit der MS und dMRI beschäftigten. In der Mehrzahl ließen sich eine erhöhte Diffusion (MD, RD und AD), sowie eine Reduktion der Anisotropie (FA) nachweisen. In unserer Untersuchung konnten wir diese Ergebnisse ebenfalls beobachten. Im Jahr 2015 zeigte die Studie um Balk et al. (2015) eine bidirektionale transsynaptische Degeneration bei 222 Patienten im Vergleich zu 62 HCs. Signifikante Unterschiede wurden bei der RNFL, dem GCIPL, der FA und MD, sowie der Dicke von Teilen des visuellen Kortexes und dem globalen Hirnvolumen festgestellt. Insgesamt zeigte die HON Gruppe dabei schwerwiegendere Veränderungen. Im Vergleich zu unserer Kohorte wiesen die Teilnehmer bei Balk et al. (2015) ein im Durchschnitt 10 Jahre höheres Alter auf, die Erkrankungsdauer war deutlich länger und der EDSS Behinderungsgrad war deutlich höher. Scheel et al. (2014) berichtete über Korrelationen zwischen der RNFL und den FA-Werten der OR, sowie dem Corpus callosum und der restlichen WM. Hier wurden 44 MS-Patienten und 30 HCs mittels OCT und dMRI verglichen. Die Korrelationen zwischen den OCT Messwerten (RNFL und GCIPT) und den dMRI Parametern konnten wir sowohl innerhalb der MS Patienten (4.4) als auch bei der gesamten Kohorte (4.2) feststellen. Die dMRI Parameter wiesen

bei den MS Patienten signifikante Unterschiede im Vergleich zu HCs auf, was die bekannten Ergebnisse stützt und zeigt, dass unsere Methode quantitativen Gütekriterien entspricht.

5.1.6. V1 Messungen

Signifikante Unterschiede der kortikalen Dicke von V1 wurden ebenfalls zuvor in der Literatur beschrieben (Balk et al. 2015, Gabilondo et al. 2014, Jenkins et al. 2011, Pfueller et al. 2011). Im Gegensatz zu Balk et al. (2015) und Gabilondo et al. (2014) konnten von uns keine signifikanten Unterschiede in der V1 Kortexdicke nachgewiesen werden. Die mittlere Differenz und Standardabweichung zwischen HC und MS Patienten ist mit 0,1 mm ähnlich, jedoch bei unserer deutlich geringeren Teilnehmerzahl nicht signifikant. Eine NAWM oder GM wurde durch uns nicht gemessen. Zuvor berichtete Veränderungen der kortikalen Dicke von V1 bei Balk et al. (2015) könnten durch eine höhere Läsionslast und eine deutlich größere Kohorte erklärt werden (Jenkins et al. 2011). Darüber hinaus konnten Studien mit höheren MRT-Feldstärken und selektiverer Magnetisierungs-Transfer-Ratio eine occipitale GM-Ausdünnung nach erfolgter ON feststellen (Graham & Klistorner 2017). Eine Korrelation der gemessenen Parameter zum EDSS oder den Hirnvolumina konnte nicht aufgezeigt werden. Das visuelle System wird im Sinne der funktionellen Systeme in die Bewertung des EDSS eingeschlossen. Hierbei ist es fraglich, ob die Korrelation von umfangreichen klinischen Scores mit spezifischen Messwerten einzelner funktioneller Systeme überhaupt einen Zusammenhang zeigen kann.

5.2. Anhaltende Schäden nach fokalen Entzündungen an nach- und vorgeschaltete Strukturen

5.2.1. Optische Messungen

In den Ergebnissen ist sichtbar, dass die VEP P100 Latenz bei HON Patienten im Vergleich zu NHON Patienten signifikant verlängert ist. Diese Beobachtung zeigt sich ebenfalls bei der VEP P100 Amplitude, Unterschiede zu HCs sind allerdings nicht nachweisbar. Wie vorhergehend beschrieben hat Pihl-Jensen et al. (2017) bereits die mfVEP als Marker für eine ON oder MS zur Verlaufsbeobachtung von Axonverlusten und De-/Remyelinisierung untersucht. Wenn auch aktuell die Vergleichbarkeit zwischen den Herstellern und die Verfügbarkeit noch ein Problem darstellen, bietet sich diese Unter-

5.2. ANHALTENDE SCHÄDEN NACH FOKALEN ENTZÜNDUNGEN AN NACH- UND VORGESCHALTETE STRUKTUREN

suchungstechnik gerade bei schwierigen Grenzfällen an. Eine detaillierte ophthalmologische Auswertung unserer Untersuchung erfolgte in einer separaten Veröffentlichung durch Al-Nosairy et al. (2021). Hierbei wurden zusätzlich zu den OCT Daten auch eine Querschnitts-Multifokalmuster-Elektroretinographie ausgewertet. Diese Untersuchung zeigte einen fovealen axonalen Schaden im Bereich der retinalen Ganglienzellen bei HON Patienten, sowie auch bei NHON Patienten auf. Diese Ergebnisse könnten für eine retrograde transsynaptische Degeneration der Ganglienzellen sprechen.

Die OCT Messung bei MS Patienten ist sehr umfassend durch Petzold et al. (2017) beschrieben worden. Hierbei wurden die peripapilläre RNFL und die GCIPT als robuste Diagnose-, Monitor- und Forschungswerte definiert. Die mittlere Differenz der RNFL betrug zwischen HON und HCs $-20,1 \mu\text{m}$ und zwischen NHON und HCs $-7,41 \mu\text{m}$. Unsere RNFL Differenzen betragen zwischen HON und HCs $-10,6 \mu\text{m}$ und zwischen NHON und HCs $-1,4 \mu\text{m}$. Diese Differenz liegt auch außerhalb des bei Petzold et al. (2017) beschriebenen Konfidenzintervalls von $-22,76 \mu\text{m}$ bis $-17,44 \mu\text{m}$ zwischen HON und HCs und ordnen sich in der Rangfolge bei den geringsten gemessenen Differenzen ein. Bei der GCIPT liegt die mittlere Differenz laut Petzold et al. (2017) bei $-16,42 \mu\text{m}$ für die HON Patienten. Unsere GCIPT Differenzen zwischen HON und HCs von $-13,7 \mu\text{m}$ liegt bei einem Konfidenzintervall von $-19,23 \mu\text{m}$ bis $-13,60 \mu\text{m}$ im beschriebenen Bereich. Die Differenz zwischen NHON und HCs beträgt bei unserer GCIPT $-1,5 \mu\text{m}$ und liegt damit außerhalb der beschriebenen $-6,31 \mu\text{m}$ (CI $-7,75$ bis $-4,87 \mu\text{m}$) von Petzold et al. (2017). Die robustesten und genauesten Unterschiede zeigten sich sowohl bei uns, als auch bei den reviewten Studien zwischen HCs und HON Patienten in RNFL und GCIPT. Gründe für unsere geringeren Differenzen sind möglicherweise demografisch bedingt. Einige Studien berichten laut Petzold et al. (2017) über eine ca. $1,4 \mu\text{m}/\text{Jahr}$ fortschreitende Atrophie bei HON Patienten, manche Studien gehen sogar nur von $0,5 \mu\text{m}/\text{Jahr}$ aus. Bei einer Zeitspanne von 8,3 Jahren nach einer ON bei unsere Kohorte, würde dies $11,6 \mu\text{m}$ sein. Bei Balk et al. (2015) lag die Erkrankungsdauer beispielsweise bei 20 Jahren. Da wie schon angesprochen ein postinflammatorisches Ödem die RNFL Messung erschwert, sind beispielsweise mehrere dynamisch verteilte Messungen nach ON nötig. In unserer Studie zeigt die GCIPT eine bessere Vergleichbarkeit. Wie zuvor bereits beschrieben, zeigte sich bei der VEP P100 Latenz zwischen allen Subgruppen ein signifikanter Unterschied. Bei der VEP P100 Amplitude war der Unterschied nur zwischen HON und HCs wie auch NHON messbar. Klistorner et al. (2008) beschrieb sowohl eine VEP P100 Latenzverlängerung, als auch Amplitudenverringerng, welche eine starke Korrelation mit den RNFL Messungen aufwiesen. Auch konnte gezeigt werden, dass bei NHON Patienten eine VEP P100

Latenzverlängerung auftritt (Klistorner et al. 2013). Die von Klistorner et al. (2013) beschriebene RNFL Ausdünnung konnten wir nicht messen, wobei diese auch nur bei NHON Patienten mit verzögerter VEP P100 Latenz nachgewiesen wurde.

5.2.2. MRT Messungen und Vergleich zu anderen Studien

Eine Minderung des Thalamusvolumens kann für eine ATSD sprechen. Es zeigte sich in unserer Untersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen HON Patienten und NHON Patienten. Im Tierexperiment konnte bereits You et al. (2012) zeigen, dass es nach Durchtrennen des NO bei Ratten es zu einer Apoptose innerhalb des LGN und des V1 kommt. Dies spreche für eine ATSD. Papadopoulou et al. (2019) konnte bei 34 MS Patienten ein signifikant reduziertes LGN Volumen im Vergleich zu HCs aufzeigen. Die Ursachen für die Volumenabnahme liegen laut Papadopoulou et al. (2019) jedoch möglicherweise in der ATSD beginnend von der Retina und der RTSD von Läsionen innerhalb der OR ausgehend. Die von Papadopoulou et al. (2019) oder Balk et al. (2015) beschriebene Reduktion der V1-Kortexbreite konnten wir in unserer Messung nicht reproduzieren. Ein weiterer wichtiger Unterschied liegt in der Läsionslast. Diese war bei HON Patienten signifikant größer als bei NHON. Bei Balk et al. (2015) zeigte sich eine Korrelation zwischen der Läsionslast und RNFL, was für eine RTSD sprechen würde. Bei allen Diffusionswerten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen HON Patienten und NHON Patienten. Diese korrelieren innerhalb der Patienten moderat mit den OCT- und Thalamusmesswerten und schwach bis moderat mit den VEP Messungen.

Bereits Scheel et al. (2014) untersuchten 44 MS Patienten, davon 32 HON, bezüglich der RNFL und Diffusionsparametern (FA und RD). Es konnte ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der RNFL und FA, sowie RNFL und RD innerhalb der OR festgestellt werden. Die Patientengruppe wurde bzgl. der ON nicht in Subgruppen analysiert. Eine große Studie mit 222 MS Patienten erfolgte durch Balk et al. (2015). Es wurden ebenfalls signifikante Unterschiede innerhalb der FA und der MD zwischen HON und HCs, wie auch bei der FA zwischen HON und NHON, festgestellt. Signifikante Korrelationen konnten jedoch bei HON Patienten nur zwischen der RNFL und der MD und bei NHON Patienten zwischen der Ganglienzellschicht und der FA festgestellt werden. In der Arbeit um Kolbe et al. (2016) wurden Patienten innerhalb von zwei Wochen nach einer ON untersucht. Bei 38 ON Patienten und 23 HCs zeigte sich im Vergleich zu unserer Kohorte eine ähnliche Alters- und Geschlechterverteilung. Die Studie konnte

5.2. ANHALTENDE SCHÄDEN NACH FOKALEN ENTZÜNDUNGEN AN NACH- UND VORGESCHALTETE STRUKTUREN

zeigen, dass sich die FA nach ON reduzierte und sich die MD sowie die RD erhöhten. Über 12 Monate verschlechterte sich der FA Wert messbar. Diese Diffusionswerte korrelierten mit der V1 Ausdünnung. Tur et al. (2016) untersuchten 28 Patienten mit akuter ON und 8 HCs. Es wurden visuelle Tests (logMAR, Farbsehen und Sloan 1.25%, 5%, 25%) und MRT-Messungen nach 3, 6 und 12 Monaten durchgeführt. Hier zeigten sich signifikante Veränderungen in der Patientengruppe bei der FA und RD über ein Jahr, wohingegen sich in der HC-Gruppe keine Veränderungen zeigten.

Klistorner et al. (2016) untersuchte bei 75 MS Patienten T1- und T2-Läsionen und deren Korrelation zu Diffusionsparametern (FA, MD, RD und AD). Die gemessene Größe der T2-Läsionen innerhalb der OR mit $1303 \text{ mm}^3 \pm 1269 \text{ cm}^3$ entsprach im Mittel der von uns gemessenen Größe ($1492 \text{ mm}^3 \pm 1135 \text{ mm}^3$). Die innerhalb der OR T2-Läsionen gemessenen Diffusionsparameter (FA 0,33; MD $1,07 \text{ mm}^2/\text{s} \times 10^{-3}$; RD $0,87 \text{ mm}^2/\text{s} \times 10^{-3}$ und AD $1,47 \text{ mm}^2/\text{s} \times 10^{-3}$) stimmten mit den von uns gemessenen Werten überein (4.2). Es fand sich eine starke Korrelation zwischen der Läsionsgröße und den RD und AD Parametern. Da die Veränderungen in den zentral aufzufindenden T1-Läsionen am stärksten sind, schlussfolgerten die Autoren, dass Effekte der De-/Remyelinisierung in den Rändern der T2-Läsionen am besten detektiert werden können. Bei allen Diffusionsparametern zeigte sich in unserer Untersuchung eine signifikante Verschlechterung bei den HON Patienten im Vergleich zu NHON Patienten. Es ist weiterhin bekannt, dass Veränderungen der RNFL und der Ganglienzellschicht mit einer Hirnatrophie assoziiert sind, besonders in langjährigem Krankheitsverlauf (Zimmermann et al. 2013). Dies und die Korrelation zu RNFL, GCPT und Thalamus- volumen unterstützten die Theorie einer ATSD nach einer ON (Balk et al. 2015, Kolbe et al. 2016, Tur et al. 2016). Dagegen spricht die fehlende Veränderung hinsichtlich der V1 in unseren Messungen. Bereits Jenkins et al. (2011) konnte zeigen, dass pericalcarine kortikale Regionen besonders anfällig für frühe Schäden nach einer ON sind. Hierzu wurden 28 Patienten mit einer akuten ON untersucht. Patienten mit einer MS oder bilateralen ON wurden zuvor ausgeschlossen. Es erfolgte eine Baseline und 12 Monate Follow-Up MRT Untersuchung. Von den 28 Patienten entwickelten 12 innerhalb der 12 Monate eine MS nach klinischen Kriterien. Die MS Gruppe zeigte signifikant kleinere pericalcarine kortikale Dicken und Volumina.

Die MS-bedingten Veränderungen sind häufig assoziiert mit visuellen Einschränkungen, die Schäden innerhalb der OR präsentieren sich im Sinne einer RTSD in VEP und RNFL Parametern (Lennartsson et al. 2014). Sie stehen häufig in Verbindung mit der Läsionslast (Hahn et al. 2014, Klistorner et al. 2015, Rocca et al. 2013, Wang et al. 2018). Ebenso liegt es nahe, dass ein struktureller Schaden am NO (gemessen mittels

VEP, OCT) nach einer ON in Zusammenhang mit Veränderungen der WM im Bereich der OR und dem Thalamus steht (ATSD). Die Demyelinisierung und axonale Schädigung führt somit zu einer primären und in nachgeschalteten neuronalen Verbindungen zu einer sekundären transsynaptischen Degeneration.

5.3. Alternative Auswertungsverfahren zu tensorbasierten Parametern

Beim Vorliegen eines stabilen Merkmals sollte das Ergebnis mit einem anderen Verfahren reproduzierbar sein.

5.3.1. Fixel basierte Analyse

Eine neue innovative Methode stellt die Fixel-basierte Auswertung (FBA) dar. In ca. 90% der WM Voxel existieren mehr als nur eine Faserorientierung (Jeurissen et al. 2013). Bei herkömmlichen Voxel-basierten DTI-Auswertungen erhält jeder Voxel eine Faserorientierung. In der FBA werden die vollständigen Faserorientierungsverteilungen abgeschätzt. Hierzu ist eine aufwendige Normalisierung der Daten im Vorfeld notwendig (Gajamange et al. 2017, Raffelt et al. 2017). Große Läsionen beeinflussen jedoch den Normalisierungsprozess erheblich und beeinträchtigen die automatische Segmentierung der Daten. Unter Verwendung großer Kohorten und unter Ausschluss von Patienten mit großen Läsionen sollten diese Einflüsse jedoch minimiert werden und sich diese statistisch raffinierte Methode weiter etablieren.

Die FBA zeigte in unserer Untersuchung signifikante Veränderungen zwischen HCs und der HON Gruppe, jedoch nicht zwischen NHON und HCs. Dies unterstützt die Ergebnisse bei der Subgruppenanalyse.

Gajamange et al. (2017) untersuchte mit dieser Methode 17 HON Patienten im Vergleich zu 14 HCs. In der FBA des gesamten Hirns zeigten sich signifikante Unterschiede von HON Patienten zu HCs in der FD und FC im occipitofrontalen Fasciculus inkl. OR. Es wurden zahlreiche Vorteile zu herkömmlichen DTI Methoden erarbeitet. Diese sind eine höhere Spezifität für axonale Dichte, die bessere Empfindlichkeit gegenüber Schädigung in mehreren Faserpopulationen innerhalb eines Voxels und die gleichzeitige Messung mikrostruktureller und makroskopischer neurodegenerativer Veränderungen. Die Population ist mit unserer Kohorte in den demografischen Eigenschaften weitestgehend vergleichbar. Ein Vergleich zu herkömmlichen Verfahren wurde nicht geführt. Die

Autoren schlussfolgern das die FBA einen frühzeitigen Marker zur Neurodegeneration darstellen kann. In Kombination mit etablierten Markern können die Wirksamkeit von Behandlungen und klinische Ergebnisse besser erfasst werden.

5.3.2. Nachteile des klassischer Verfahren und Vorteile neuer Verfahren

Ein Nachteil herkömmlicher Verfahren zur Faserbahndarstellung stellt die Präzision in anatomisch anspruchsvollen Bereichen oder in pathologisch veränderten Geweben dar (Smith et al. 2012). Bezüglich der Methode zeigt sich, dass herkömmliche Verfahren zur Darstellung ausgewählter Faserbahnen Start- und Zielregionen, sowie ausgewählte Wegpunkte nutzen. Diese zusätzlichen Wegpunkte sind nötig, um relevante und anatomisch plausible Faserbahnen zu filtern (Conturo et al. 1999, Hagmann et al. 2003,?). Weitere Parameter wie beispielsweise die Faserbahnlänge oder deren Beugungswinkel beeinflussen die Ergebnisse des Fiber Trackings (Sherbondy et al. 2008). Diese Techniken ermöglichen hochgradige Filterung, angepasst auf die jeweilige Forschungsfrage oder den Datensatz. In der Praxis sind hierzu jedoch erhebliche Anstrengungen erforderlich um geeignete ROIs und Parameter zu definieren (Jones & Cercignani 2010b). Beispielsweise benötigt die starke Biegung der Meyerschen Schleife innerhalb der OR einen Beugungswinkel von mindestens 90° um ihre anatomisch korrekte Darstellung zu ermöglichen (Lilja et al. 2014). Die ACT-Option innerhalb des MRtrix Programms ermöglicht im Gegensatz dazu eine vollautomatische und Anwender-unabhängige Technik, um das Gesamtbild der anatomischen Plausibilität zu verbessern. Wir haben eine vergleichende Arbeit, welche diese Option mit etablierten Methoden vergleicht, veröffentlicht (Horbruegger et al. 2019). Die MRtrix_{ACT} basierte Faserrekonstruktion erschien anatomisch sogar genauer als die Ergebnisse aus den anderen zwei Verfahren, welche eine Filterung benötigen. Da die Filterregionen meist per Hand definiert werden, erhöht MRtrix_{ACT} die Reproduzierbarkeit. Ein weiteres methodisches Problem ergibt sich beim Analysieren der resultierenden Daten. Um selektive Regionen zu analysieren, müssen Schwellenwerte definiert werden. Die von uns genutzte dichtegewichtete Mittelung stellt hierbei die beste Methode dar, um Abweichungen in den Randgebieten der ROIs zu minimieren.

5.4. Praktische Implikationen

5.4.1. OCT Anwendung in der Praxis

Das Verfahren der OCT ist eine wichtige neuro-ophthalmologische Diagnostik. Die Weiterentwicklung zum Spectral-Domain OCT (SD-OCT) mit Abtastraten von 85.000 Hz und deutlich höherer Auflösung machen die Technologie effizienter und praktikabler. Zahlreiche Studien haben die zusätzliche klinische Bedeutung der OCT zur Diagnostik, dem Follow-Up und der Prognoseabschätzung untermauert (Rebolleda et al. 2015, Zimmermann et al. 2014). Eine große Metaanalyse durch Petzold et al. (2017) konnte weitgehende Veränderungen der RNFL und GCIPL bei HON und NHON Patienten belegen. Diese Werte gelten als gute Marker der Inflammation und Neurodegeneration und korrelieren mit Hirnatrophie und Veränderungen innerhalb der OR (Rebolleda et al. 2015, Zimmermann et al. 2014). Petzold et al. (2017) konnte in der Metaanalyse zeigen, dass diese Veränderungen deutlich stärker bei HON Patienten ausgeprägt sind. Bei Untersuchungen bzgl. der MS ist daher eine ON in der Vergangenheit ein wichtiger zu evaluierender Faktor (Zimmermann et al. 2014). Einen prädiktiven Zusammenhang konnte beispielsweise Saidha et al. (2011) nachweisen. Anhand von 50 MS Patienten mit einer Makuladicke unter der 5. Perzentile konnte im Vergleich zu HCs und MS Patienten mit normaler Makuladicke eine aggressivere und schneller progrediente MS aufgezeigt werden.

5.4.2. dMRI Anwendung in der Praxis

Die im dMRI messbaren Veränderungen sind schwieriger zu bewerten. Cercignani & Wheeler-Kingshott (2018) beschäftigte sich mit dem zusätzlichen Wert der Diffusionsbildgebung. Um pathologische Prozesse besser verstehen zu können, wird hierbei auf drei Ebenen eingegangen. Die mikroskopische Ebene bei der Betrachtung von lokalisierten Pathologien, die mesoskopische Ebene, wenn funktionelle Systeme untersucht werden und die makroskopische Ebene zum Verständnis des durch Krankheiten veränderten Netzwerkes. Bei der MS liegen den Veränderungen zahlreiche Pathomechanismen zu Grunde (Inflammation, De-/Remyelinisierung, axonaler Schaden, Gliose und sekundäre transsynaptische Degeneration). Nach einer korrekten Messung im MRT sind zahlreiche Arbeitsschritte zur Auswertung nötig. Hierbei werden Verzerrungen durch messungsbedingte Wirbelströme korrigiert, die Daten mittels linearer Regression angepasst und nicht-linear normalisiert. Fehler bei diesen Prozessen verändern die

Datenqualität und deren Ergebnisse (Jones & Cercignani 2010*b*, Jones et al. 2013). Die Diffusionswerte sind nicht geeignet, um zu Grunde liegenden Pathomechanismen zu erfassen (Beaulieu 2002). Eine Verallgemeinerung, dass bestimmte Diffusionswerte für einzelne Pathomechanismen (AD für axonale Schäden oder RD für Myelinschäden) oder mikrostrukturelle Integritätsverluste sprechen, kann zu inkorrekten Schlussfolgerungen führen (Jones et al. 2013). Diese mangelnde Spezifität hat wahrscheinlich zur geringen klinischen Anwendung bei der MS geführt.

Eine klassische Anwendung bei der Morbus Parkinson Behandlung ist die Darstellung des dentato-rubro-thalamischen Traktes. Die Elektroden zur tiefen Hirnstimulation müssen in einer bestimmten Weise zu diesem Trakt ausgerichtet werden (Abdulbaki et al. 2021). Weitere Anwendungen stellen die präoperative Detektion wichtiger Faserbahnen (z.B. OR) im Rahmen der Laserablation bei der Epilepsie dar.

Der potentielle Nutzen bei der MS ergibt sich aus der Dokumentation einer frühzeitigen remyelinisierenden Therapie um pathologische Prozesse nachzuvollziehen. Gelingt es pathophysiologische Zusammenhänge hinreichend mit den MRT und OCT Messungen zu korrelieren, stellt das einen erheblichen Zusatznutzen für die individuelle Krankheitsbeurteilung des MS Patienten dar.

6. Zusammenfassung

Das Ziel der Studie war es den Nachweis von krankheitsbedingten Veränderungen des visuellen Systems anhand von modernen dMRI und der OCT zu erbringen und das visuelle System virtuell darzustellen. Es konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz moderner FT-Verfahren die entsprechenden Leitungsbahnen anatomisch plausibel dargestellt werden können. Hierbei wurde ein Vergleich unterschiedlicher Methoden publiziert. Sichtbare Läsionen konnten automatisiert segmentiert werden und in den Prozess der statistischen Auswertung mit einbezogen werden.

Klinisch unterschieden sich HON und NHON weder im Grad ihrer Behinderung noch im messbaren Visus. Eine durchgemachte fokale Entzündung im Sinne einer ON zeigt jedoch sowohl in VEP und OCT Messungen (RNFL, GCIPT), wie auch bei der Untersuchung nachgeschalteter Systeme wie OR (FA, MD, RD und AD) und Thalamus objektive Veränderungen. Bis auf die fehlenden signifikanten Unterschiede bei der V1, decken sich die Ergebnisse mit vorherigen Studien. Weiterhin sprechen diese Ergebnisse sowohl für eine ATSD als auch für eine RTSD als sekundärer Schaden durch eine fokale Entzündung. Diese bereits frühzeitig einsetzenden Veränderungen könnten klinische Relevanz haben, da frühe therapeutische Entscheidungen den späteren Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen können. Die grundsätzliche Hürde hierbei stellt das variable Vorhandensein von Läsionen innerhalb der Leitungsbahnen dar. Diese beeinflussen den Verlauf der Faserbahnen, sowie deren virtuelle Konstruktion. Die automatische Erkennung dieser und das Einbeziehen in den FT-Prozess bieten weitergehendes Entwicklungspotential für die klinischen Anwendungen. Eine neuartige Möglichkeit zur Auswertung von großen Datensätzen (FBA) bestätigte die signifikanten Unterschiede zwischen den HCs und HON.

Literaturverzeichnis

- Abdulbaki, A., Kaufmann, J., Galazky, I., Buentjen, L. & Voges, J. (2021), 'Neuromodulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: the effect of fiber tract stimulation on tremor control', *Acta Neurochirurgica* **163**(1), 185–195.
- Al-Nosairy, K. O., Horbrügger, M., Schippling, S., Wagner, M., Haghikia, A., Pawlitzki, M. & Hoffmann, M. B. (2021), 'Structure-Function Relationship of Retinal Ganglion Cells in Multiple Sclerosis', *International journal of molecular sciences* **22**(7).
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33810342/>
- Alexander, A. L., Hurley, S. A., Samsonov, A. A., Adluru, N., Hosseinbor, A. P., Mossahebi, P., Tromp, d. P., Zakszewski, E. & Field, A. S. (2011), 'Characterization of Cerebral White Matter Properties Using Quantitative Magnetic Resonance Imaging Stains', *Brain Connectivity* **1**(6), 423–446.
URL: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/brain.2011.0071>
- Alexander, D. C., Barker, G. J. & Arridge, S. R. (2002), 'Detection and modeling of non-Gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data', *Magnetic Resonance in Medicine* **48**(2), 331–340.
URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.10209>
- Amunts, K., Malikovic, a., Mohlberg, H., Schormann, T. & Zilles, K. (2000), 'Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space-where and how variable?', *NeuroImage* **11**(1), 66–84.
- Audoin, B., Guye, M., Reuter, F., Au Duong, M. V., Confort-Gouny, S., Malikova, I., Soulier, E., Viout, P., Chérif, A. A., Cozzone, P. J., Pelletier, J. & Ranjeva, J. P. (2007), 'Structure of WM bundles constituting the working memory system in early multiple sclerosis: A quantitative DTI tractography study', *NeuroImage* **36**(4), 1324–1330.

- Bach, Michael. Freiburg Evoked Potentials (EP2000), 15 Nov. 2000, <https://michaelbach.de/ep2000.html>.
- Balk, L. J., Steenwijk, M. D., Tewarie, P., Daams, M., Killestein, J., Wattjes, M. P., Vrenken, H., Barkhof, F., Polman, C. H., Uitdehaag, B. M. J. & Petzold, a. (2015), 'Bidirectional trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **86**(4), 419–424.
URL: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2014-308189>
- Barkhof, F. (2002), 'The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited'.
- Barres, B. A., Jacobson, M. D., Schmid, R., Sendtner, M. & Raff, M. C. (1993), 'Does oligodendrocyte survival depend on axons?', *Current Biology* **3**(8), 489–497.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15335686>
- Basser, P. J. (1995), 'Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images.', *NMR in biomedicine* **8**(7-8), 333–44.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8739270>
- Basser, P. J. & Jones, D. K. (2002), 'Diffusion-tensor MRI: Theory, experimental design and data analysis - A technical review'.
URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/nbm.783>
- Basser, P. J., Mattiello, J. & LeBihan, D. (1994), 'MR diffusion tensor spectroscopy and imaging', *Biophysical Journal* **66**(1), 259–267.
- Beaulieu, C. (2002), 'The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - A technical review', *NMR in Biomedicine* **15**(7-8), 435–455.
- Beck, R. W., Cleary, P. A., Anderson, M. M., Keltner, J. L., Shults, W. T., Kaufman, D. I., Buckley, E. G., Corbett, J. J., Kupersmith, M. J., Miller, N. R., Savino, P. J., Guy, J. R., Trobe, J. D., McCrary, J. A., Smith, C. H., Chrousos, G. A., Thompson, H. S., Katz, B. J., Brodsky, M. C., Goodwin, J. A., Atwell, C. W. & Group*, t. O. N. S. (1992), 'A Randomized, Controlled Trial of Corticosteroids in the Treatment of Acute Optic Neuritis', *New England Journal of Medicine* **326**(9), 581–588.
URL: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199202273260901>
- Beck, R. W., Gal, R. L., Bhatti, M. T., Brodsky, M. C., Buckley, E. G., Chrousos, G. A., Corbett, J., Eggenberger, E., Goodwin, J. A., Katz, B., Kaufman, D. I., Keltner, J. L., Kupersmith, M. J., Miller, N. R., Moke, P. S., Nazarian, S., Orengo-Nania, S., Savino, P. J., Shults, W. T., Smith, C. H., Trobe, J. D., Wall, M., Xing, D. & Optic Neuritis Study Group (2004), 'Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial.', *American journal of*

ophthalmology **137**(1), 77–83.

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14700647>

Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V. & Thompson, A. J. (2014), 'Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity', *Neurology* **83**(11), 1022–1024.

URL: <http://www.neurology.org/content/83/11/1022>

Bürgel, U., Amunts, K., Hoemke, L., Mohlberg, H., Gilsbach, J. M. & Zilles, K. (2006), 'White matter fiber tracts of the human brain: Three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability', *NeuroImage* **29**(4), 1092–1105.

Cadavid, D., Balcer, L., Galetta, S., Aktas, O., Ziemssen, T., Vanopdenbosch, L., Frederiksen, J., Skeen, M., Jaffe, G. J., Butzkueven, H., Ziemssen, F., Massacesi, L., Chai, Y., Xu, L., Freeman, S. & RENEW Study Investigators (2017), 'Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial', *The Lancet Neurology* **16**(3), 189–199.

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28229892>

Cercignani, M. & Wheeler-Kingshott, C. A. M. (2018), 'From micro- to macro-structures in multiple sclerosis: what is the added value of diffusion imaging', (November 2017), 1–10.

Coleman, M. (2005), 'Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity', *Nature reviews Neuroscience* **6**(11), 889–898.

URL: [papers3://publication/doi/10.1038/nrn1788](https://doi.org/10.1038/nrn1788)

Conturo, T. E., Lori, N. F., Cull, T. S., Akbudak, E., Snyder, A. Z., Shimony, J. S., Mckinstry, R. C., Burton, H. & Raichle, M. E. (1999), 'Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **96**(18), 10422–10427.

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC17904/>

David, K. (2008), 'Comparison of FSL-FIRST with Manual Segmentation of Subcortical Brain Structures', *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 2, 2008, **URL:** <https://doi.org/10.3389/conf.neuro.11.2008.01.071>.

- DGNLL (2022), 'Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose', *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*
- Dhollander, T., Raffelt, D. & Connelly, A. (2016), Unsupervised 3-tissue response function estimation from single-shell or multi-shell diffusion MR data without a co-registered T1 image, *in* 'ISMRM Workshop on Breaking the Barriers of Diffusion MRI', p. 5.
- Dinkin, M. (2017), 'Trans-synaptic Retrograde Degeneration in the Human Visual System: Slow, Silent, and Real', *Current Neurology and Neuroscience Reports* **17**(2).
- Ebers, G. C. & Sadovnick, A. D. (1994), 'The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility'.
URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0165572894902259>
- Einstein, A. (1905), 'Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen', *Annalen der Physik* **322**(8), 549–560.
URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/andp.19053220806>
- Fercher, A. F., Hitzenberger, C. K., Drexler, W., Kamp, G. & Sattmann, H. (1993), 'In vivo optical coherence tomography'.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8328536>
- Filippini, G., Del Giovane, C., Clerico, M., Beiki, O., Mattoscio, M., Piazza, F., Fredrikson, S., Tramacere, I., Scalfari, A. & Salanti, G. (2017), 'Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis', *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2017**(4).
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440858/>
- Gabilondo, I., Martínez-Lapiscina, E. H., Martínez-Heras, E., Fraga-Pumar, E., Llufríu, S., Ortiz, S., Bullich, S., Sepulveda, M., Falcon, C., Berenguer, J., Saiz, A., Sanchez-Dalmau, B. & Villoslada, P. (2014), 'Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis', *Annals of Neurology* **75**(1), 98–107.

- Gajamange, S., Raffelt, D., Dhollander, T., Lui, E., van der Walt, A., Kilpatrick, T., Fielding, J., Connelly, A. & Kolbe, S. (2017), 'Fibre-specific white matter changes in multiple sclerosis patients with optic neuritis', *NeuroImage: Clinical* **17**(June 2017), 60–68.
URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213158217302413>
- Graham, M. S., Drobnyak, I. & Zhang, H. (2016), 'Realistic simulation of artefacts in diffusion MRI for validating post-processing correction techniques', *NeuroImage* **125**, 1079–1094.
- Graham, S. L. & Klistorner, A. (2016), 'Afferent visual pathways in multiple sclerosis: a review.', *Clinical & experimental ophthalmology* (February), 62–72.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27011293>
- Graham, S. L. & Klistorner, A. (2017), 'Afferent visual pathways in multiple sclerosis: a review'.
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27011293/>
- Green, A. J. (2019), 'Potential Benefits of Early Aggressive Treatment in Multiple Sclerosis'.
URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2721090>
- Griswold, M. A., Jakob, P. M., Heidemann, R. M., Nittka, M., Jellus, V., Wang, J., Kiefer, B. & Haase, A. (2002), 'Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions (GRAPPA)', *Magnetic Resonance in Medicine* **47**(6), 1202–1210.
URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.10171>
- Gundogan, F. C., Demirkaya, S. & Sobaci, G. (2007), 'Is optical coherence tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis? - A structural and functional evaluation', *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **48**(12), 5773–5781.
- Hagmann, P., Thiran, J. P., Jonasson, L., Vandergheynst, P., Clarke, S., Maeder, P. & Meuli, R. (2003), 'DTI mapping of human brain connectivity: Statistical fibre tracking and virtual dissection', *NeuroImage* **19**(3), 545–554.
- Hahn, K., Ruprecht, K., Wuerfel, J., Oberwahrenbrock, T., Brandt, A. U., Metz, I., Niendorf, T., Ramien, C., Sinnecker, T., Brück, W., Paul, F., Dörr, J., Zimmermann, H., Pfueller, C. F. & Harms, L. (2014), 'Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning – an ultrahigh-field MR pilot study', *European Radiology* **25**(1), 122–131.

- Hein, T. & Hopfenmüller, W. (2000), 'Hochrechnung der Zahl an multiple sklerose erkrankten Patienten in Deutschland', *Nervenarzt* **71**(4), 288–294.
URL: <http://link.springer.com/10.1007/s001150050732>
- Horbruegger, M., Loewe, K., Kaufmann, J., Wagner, M., Schippling, S., Pawlitzki, M. & Schoenfeld, M. A. (2019), 'Anatomically constrained tractography facilitates biologically plausible fiber reconstruction of the optic radiation in multiple sclerosis', *NeuroImage: Clinical* **22**(February), 101740.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101740>
- Hoopes, Andrew. "Freesurfer." FreeSurfer, 15 May 2013,
URL: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>, stable version 5.3.0.
- Houtchens, M. K., Benedict, R. H. B., Killiany, R., Sharma, J., Jaisani, Z., Singh, B., Weinstock-Guttman, B., Guttmann, C. R. G. & Bakshi, R. (2007), 'Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis.', *Neurology* **69**(12), 1213–23.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875909>
- Jenkins, T. M., Ciccarelli, O., Atzori, M., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Miller, D. H., Thompson, A. J. & Toosy, A. T. (2011), 'Early pericalcarine atrophy in acute optic neuritis is associated with conversion to multiple sclerosis', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **82**(9), 1017–1021.
URL: <https://jnnp.bmj.com/content/82/9/1017>
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M. & Smith, S. (2002), 'Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images', *NeuroImage* **17**(2), 825–841.
- Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J. D., Jones, D. K. & Sijbers, J. (2013), 'Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging', *Human Brain Mapping* **34**(11), 2747–2766.
- Jeurissen, B., Tournier, J. D., Dhollander, T., Connelly, A. & Sijbers, J. (2014), 'Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data', *NeuroImage* **103**, 411–426.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25109526>
- Jones, D. K. (2004), 'The Effect of Gradient Sampling Schemes on Measures Derived from Diffusion Tensor MRI: A Monte Carlo Study', *Magnetic Resonance in Medicine* **51**(4), 807–815.
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15065255/>

- Jones, D. K. & Cercignani, M. (2010a), 'Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data'.
- Jones, D. K. & Cercignani, M. (2010b), 'Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data', *NMR in Biomedicine* **23**(7), 803–820.
URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/nbm.1543>
- Jones, D. K., Knösche, T. R. & Turner, R. (2013), 'White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI.', *NeuroImage* **73**, 239–54.
URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912007306>
- Kasper, L. H. & Shoemaker, J. (2010), 'Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system', *Neurology* **74**(Issue 1, Supplement 1), S2–S8.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20038759>
<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3181c97c8f>
- Klistorner, A., Arvind, H., Garrick, R., Yiannikas, C., Paine, M. & Graham, S. L. (2010), 'Remyelination of optic nerve lesions: Spatial and temporal factors', *Multiple Sclerosis* **16**(7), 786–795.
URL: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458510371408>
- Klistorner, A., Arvind, H., Nguyen, T., Garrick, R., Paine, M., Graham, S., O'Day, J., Grigg, J., Billson, F. & Yiannikas, C. (2008), 'Axonal loss and myelin in early on loss in postacute optic neuritis', *Annals of Neurology* **64**(3), 325–331.
URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.21474>
- Klistorner, A., Garrick, R., Barnett, M. H., Graham, S. L., Arvind, H., Sriram, P. & Yiannikas, C. (2013), 'Axonal loss in nonoptic neuritis eyes of patients with multiple sclerosis linked to delayed visual evoked potential', *Neurology* **80**(3), 242–245.
- Klistorner, A., Vootakuru, N., Wang, C., Yiannikas, C., Graham, S. L., Parratt, J., Garrick, R., Levin, N., Masters, L., Lagopoulos, J. & Barnett, M. H. (2015), 'Decoding diffusivity in multiple sclerosis: Analysis of optic radiation lesional and non-lesional white matter', *PLoS ONE* **10**(3), 1–23.
- Klistorner, A., Wang, C., Fofanova, V., Barnett, M. H., Yiannikas, C., Parratt, J., You, Y. & Graham, S. L. (2016), 'Diffusivity in multiple sclerosis lesions: At the cutting edge?', *NeuroImage: Clinical* **12**, 219–226.
URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2016.07.003>

Kolappan, M., Henderson, A. P. D., Jenkins, T. M., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Plant, G. T., Thompson, A. J. & Miller, D. H. (2009), 'Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis'.

URL: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-009-0123-z>

Kolbe, S. C., Walt, A. V. D., Butzkueven, H., Klistorner, A., Egan, G. F. & Kilpatrick, T. J. (2016), 'Serial Diffusion Tensor Imaging of the Optic Radiations after Acute Optic Neuritis', *Journal of Ophthalmology* **2016**.

Kurtzke, J. F. (1984), 'Disability rating scales in multiple sclerosis.', *Annals of the New York Academy of Sciences* **436**, 347–360.

Le Bihan, D. & Johansen-Berg, H. (2012), 'Diffusion MRI at 25: Exploring brain tissue structure and function', *NeuroImage* **61**(2), 324–341.

URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.006>

Lennartsson, F., Nilsson, M., Flodmark, O. & Jacobson, L. (2014), 'Damage to the immature optic radiation causes severe reduction of the retinal nerve fiber layer, resulting in predictable visual field defects', *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **55**(12), 8278–8288.

URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25377222/>

Lilja, Y., Ljungberg, M., Starck, G., Malmgren, K., Rydenhag, B. & Nilsson, D. T. (2014), 'Visualizing Meyer's loop: A comparison of deterministic and probabilistic tractography', *Epilepsy Research* **108**(3), 481–490.

Martinez, N. E., Sato, F., Omura, S., Minagar, A., Alexander, J. S. & Tsunoda, I. (2013), 'Immunopathological patterns from EAE and Theiler's virus infection: Is multiple sclerosis a homogenous 1-stage or heterogenous 2-stage disease?', *Pathophysiology* **20**(1), 71–84.

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928468012000533>

Mechelli, R., Annibaldi, V., Ristori, G., Vittori, D., Coarelli, G. & Salvetti, M. (2010), 'Multiple sclerosis etiology: beyond genes and environment.', *Expert review of clinical immunology* **6**(3), 481–490.

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20441432>

Morey, R. A., Petty, C. M., Xu, Y., Hayes, J. P., Wagner, H. R., Lewis, D. V., LaBar, K. S., Styner, M. & McCarthy, G. (2009), 'A comparison of automated segmentation

- and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes.', *NeuroImage* **45**(3), 855–66.
URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811908012792>
- Morris, D. M., Embleton, K. V. & Parker, G. J. M. (2008), 'Probabilistic fibre tracking: Differentiation of connections from chance events', *NeuroImage* **42**(4), 1329–1339.
- Morrow, M. J. & Wingerchuk, D. (2012), 'Neuromyelitis optica', *Journal of Neuro-Ophthalmology* **32**(2), 154–166.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617743>
- Oberwahrenbrock, T., Traber, G. L., Lukas, S., Gabilondo, I., Nolan, R., Songster, C., Balk, L., Petzold, A., Paul, F., Villoslada, P., Brandt, A. U., Green, A. J. & Schippeling, S. (2018), 'Multicenter reliability of semiautomatic retinal layer segmentation using OCT', *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* **5**(3), e449.
- Okuda, T., Korogi, Y., Shigematsu, Y., Sugahara, T., Hirai, T., Ikushima, I., Liang, L. & Takahashi, M. (1999), 'Brain Lesions: When Should Fluid-attenuated Inversion-Recovery Sequences Be Used in MR Evaluation?', *Radiology* **212**(3), 793–798.
URL: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.212.3.r99se07793>
- Olsson, T., Barcellos, L. F. & Alfredsson, L. (2017), 'Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis', *Nature Reviews Neurology* **13**(1), 25–36.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27934854>
- Papadopoulou, A., Gaetano, L., Pfister, A., Altermatt, A., Tsagkas, C., Morency, F., Brandt, A. U., Hardmeier, M., Chakravarty, M. M., Descoteaux, M., Kappos, L., Sprenger, T. & Magon, S. (2019), 'Damage of the lateral geniculate nucleus in MS: Assessing the missing node of the visual pathway', *Neurology* **92**(19), E2240–E2249.
- Petersen, G., Wittmann, R., Arndt, V. & Göppfarth, D. (2014), 'Epidemiologie der multiplen sklerose in Deutschland. Regionale unterschiede und versorgungsstruktur in abrechnungsdaten der gesetzlichen krankensversicherung', *Nervenarzt* **85**(8), 990–998.
- Petzold, A., Balcer, L., Calabresi, P. A., Costello, F., Frohman, T., Frohman, E., Martinez-Lapiscina, E. H., Green, A., Kardon, R., Outteryck, O., Paul, F., Schippeling, S., Vermersch, P., Villoslada, P., Balk, L., Aktas, O., Albrecht, P., Ashworth, J.,

- Asgari, N., Black, G., Boehringer, D., Behbehani, R., Benson, L., Bermel, R., Bernard, J., Brandt, A., Burton, J., Calabresi, P., Calkwood, J., Cordano, C., Courtney, A., Cruz-Herranz, A., Diem, R., Daly, A., Dollfus, H., Fasser, C., Finke, C., Frederiksen, J., Garcia-Martin, E., Suárez, I. G., Pihl-Jensen, G., Graves, J., Havla, J., Hemmer, B., Huang, S. C., Imitola, J., Jiang, H., Keegan, D., Kildebeck, E., Klis-toner, A., Knier, B., Kolbe, S., Korn, T., LeRoy, B., Leocani, L., Leroux, D., Levin, N., Liskova, P., Lorenz, B., Preiningerova, J. L., Martínez-Lapiscina, E. H., Miko-lajczak, J., Montalban, X., Morrow, M., Nolan, R., Oberwahrenbrock, T., Oertel, F. C., Oreja-Guevara, C., Osborne, B., Papadopoulou, A., Ringelstein, M., Saidha, S., Sanchez-Dalmau, B., Sastre-Garriga, J., Shin, R., Shuey, N., Soelberg, K., Toosy, A., Torres, R., Vidal-Jordana, A., Waldman, A., White, O., Yeh, A., Wong, S. & Zimmermann, H. (2017), 'Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a system-atic review and meta-analysis', *The Lancet Neurology* **16**(10), 797–812.
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28920886/>
- Pfueller, C. F., Brandt, A. U., Schubert, F., Bock, M., Walaszek, B., Waiczies, H., Schwentek, T., Dörr, J., Bellmann-Strobl, J., Mohr, C., Weinges-Evers, N., Itter-mann, B., Wuerfel, J. T. & Paul, F. (2011), 'Metabolic changes in the visual cortex are linked to retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis', *PLoS ONE* **6**(4).
- Pihl-Jensen, G., Schmidt, M. F. & Frederiksen, J. L. (2017), 'Multifocal visual evoked potentials in optic neuritis and multiple sclerosis: A review', *Clinical Neurophysiology* **128**(7), 1234–1245.
URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.047>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weins-henker, B. & Wolinsky, J. S. (2011), 'Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria', *Annals of Neurology* **69**(2), 292–302.
- Raffelt, D. A., Smith, R. E., Ridgway, G. R., Tournier, J. D., Vaughan, D. N., Rose, S., Henderson, R. & Connelly, A. (2015), 'Connectivity-based fixel enhancement: Whole-brain statistical analysis of diffusion MRI measures in the presence of crossing fibres', *NeuroImage* **117**, 40–55.
- Raffelt, D. A., Tournier, J. D., Smith, R. E., Vaughan, D. N., Jackson, G., Ridgway, G. R. & Connelly, A. (2017), 'Investigating white matter fibre density and morpho-logy using fixel-based analysis', *NeuroImage* **144**, 58–73, **URL:** https://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/fixel_based_analysis/st_fibre_density_cross-section.html.

- Raffelt, D., Tournier, J. D., Rose, S., Ridgway, G. R., Henderson, R., Crozier, S., Salvado, O. & Connelly, A. (2012), 'Apparent Fibre Density: A novel measure for the analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images', *NeuroImage* **59**(4), 3976–3994.
- Ramón y Cajal, S. (1909), *Histologie du système nerveux de l'homme & des vertébrés.*, Maloine,, Paris.
URL: <http://www.biodiversitylibrary.org/bibliography/48637>
- Raz, N., Dotan, S., Chokron, S., Ben-Hur, T. & Levin, N. (2012), 'Demyelination affects temporal aspects of perception: An optic neuritis study', *Annals of Neurology* **71**(4), 531–538.
URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.22692>
- Rebolleda, G., Diez-Alvarez, L., Casado, A., Sánchez-Sánchez, C., de Dompablo, E., González-López, J. J. & Muñoz-Negrete, F. J. (2015), 'OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology', *Saudi Journal of Ophthalmology* **29**(1), 9–25.
URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1319453414001143>
- Rocca, M. A., Mesaros, S., Preziosa, P., Pagani, E., Stosic-Opincal, T., Dujmovic-Basuroski, I., Drulovic, J. & Filippi, M. (2013), 'Wallerian and trans-synaptic degeneration contribute to optic radiation damage in multiple sclerosis: a diffusion tensor MRI study.', *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* **19**(12), 1610–7.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23572238>
- Robson AG, Nilsson J, Li S, Jalali S, Fulton AB, Tormene AP, Holder GE, Brodie SE (2018) ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Doc Ophthalmol* 136:1–26.
- Rolfes, P., Ruck, Melzer, Pawlitzki, Heming, Brand, Wiendl & Meuth (2019), 'Therapeutic Apheresis in Acute Relapsing Multiple Sclerosis: Current Evidence and Unmet Needs—A Systematic Review', *Journal of Clinical Medicine* **8**(10), 1623.
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6832170/>
- Rorden, C. "NITRC: Dcm2nii: Tool/Resource Info." 21 Sept. 2016,
URL:<https://www.nitrc.org/projects/dcm2nii/>.
- Saidha, S., Sotirchos, E. S., Oh, J., Syc, S. B., Seigo, M. A., Shiee, N., Eckstein, C., Durbin, M. K., Oakley, J. D., Meyer, S. A., Frohman, T. C., Newsome, S., Ratchford, J. N., Balcer, L. J., Pham, D. L., Crainiceanu, C. M., Frohman, E. M., Reich, D. S. & Calabresi, P. A. (2013), 'Relationships between retinal axonal and

Literaturverzeichnis

neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis',
Archives of Neurology **70**(1), 34–43.

URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23318513/>

- Saidha, S., Syc, S. B., Ibrahim, M. A., Eckstein, C., Warner, C. V., Farrell, S. K., Oakley, J. D., Durbin, M. K., Meyer, S. A., Balcer, L. J., Frohman, E. M., Rosenzweig, J. M., Newsome, S. D., Ratchford, N., Nguyen, Q. D., Calabresi, P. A., Ratchford, J. N., Nguyen, Q. D. & Calabresi, P. A. (2011), 'Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography', *Brain* **134**(2), 518–533.
URL: <https://doi.org/10.1093/brain/awq346>
- Sbardella, E., Tona, F., Petsas, N. & Pantano, P. (2013), 'DTI Measurements in Multiple Sclerosis: Evaluation of Brain Damage and Clinical Implications.', *Multiple sclerosis international* **2013**, 671730.
- Scheel, M., Finke, C., Oberwahrenbrock, T., Freing, A., Pech, L. M., Schlichting, J., Sömmer, C., Wuerfel, J., Paul, F. & Brandt, A. U. (2014), 'Retinal nerve fibre layer thickness correlates with brain white matter damage in multiple sclerosis: A combined optical coherence tomography and diffusion tensor imaging study', *Multiple Sclerosis Journal* **20**(14), 1904–1907.
- Schilling, S., Linker, R., König, F., Koziolok, M., Bähr, M., Müller, G., Paulus, W., Gärtner, J., Brück, W., Chan, A. & Gold, R. (2006), 'Plasmaaustausch bei steroidresistenten multiple-sklerose-schüben. Klinische erfahrungen an 16 patienten'.
URL: <http://link.springer.com/10.1007/s00115-005-2019-1>
- Schippling, S., Balk, L. J., Costello, F., Albrecht, P., Balcer, L., Calabresi, P. A., Frederiksen, J. L., Frohman, E., Green, A. J., Klistorner, A., Outteryck, O., Paul, F., Plant, G. T., Traber, G., Vermersch, P., Villoslada, P., Wolf, S. & Petzold, A. (2015), 'Quality control for retinal OCT in multiple sclerosis: Validation of the OSCAR-IB criteria', *Multiple Sclerosis Journal* **21**(2), 163–170.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948688>
- Schmidt, P., Gaser, C., Arsic, M., Buck, D., Förchler, A., Berthele, A., Hoshi, M., Ilg, R., Schmid, V. J., Zimmer, C., Hemmer, B. & Mühlau, M. (2012), 'An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis', *NeuroImage* **59**(4), 3774–3783.
- Schneck, M. E. & Haegerstrom-Portnoy, G. (1997), 'Color vision defect type and spatial vision in the optic neuritis treatment trial', *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **38**(11), 2278–2289.

- Shen, T., You, Y., Arunachalam, S., Fontes, A., Liu, S., Gupta, V., Parratt, J., Wang, C., Barnett, M., Barton, J., Chitranshi, N., Zhu, L., Fraser, C. L., Graham, S. L., Klistorner, A. & Yiannikas, C. (2019), 'Differing Structural and Functional Patterns of Optic Nerve Damage in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder', *Ophthalmology* **126**(3), 445–453.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.06.022>
- Sherbondy, A. J., Dougherty, R. F., Ben-Shachar, M., Napel, S. & Wandell, B. A. (2008), 'Contrack: Finding the most likely pathways between brain regions using diffusion tractography', *Journal of Vision* **8**(9).
- Smith, K. J. (2007), Sodium channels and multiple sclerosis: Roles in symptom production, damage and therapy, in 'Brain Pathology', Vol. 17, pp. 230–242.
URL: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1750-3639.2007.00066.x>
- Smith, K. J. & McDonald, W. I. (1999), 'The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease.', *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **354**(1390), 1649–73.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10603618>
- Smith, R. E., Tournier, J. D., Calamante, F. & Connelly, A. (2012), 'Anatomically-constrained tractography: Improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information', *NeuroImage* **62**(3), 1924–1938.
URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.005>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M. & Matthews, P. M. (2004), 'Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL', *NeuroImage* **23**(SUPPL. 1), S208–S219.
- Smith, S. "FMRIB Software Library V6.0." FSL, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK, 1 Oct. 2018, <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>.
- Song, S.-K., Sun, S.-W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J. & Cross, A. H. (2002), 'Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water.', *NeuroImage* **17**(3), 1429–36.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414282>
- Takemura, M. Y., Hori, M., Yokoyama, K., Hamasaki, N., Suzuki, M., Kamagata, K., Kamiya, K., Suzuki, Y., Kyogoku, S., Masutani, Y., Hattori, N. & Aoki, S. (2016),

- 'Alterations of the optic pathway between unilateral and bilateral optic nerve damage in multiple sclerosis as revealed by the combined use of advanced diffusion kurtosis imaging and visual evoked potentials', *Magn Reson Imaging* .
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27109488>
- Terao, S., Li, M., Hashizume, Y., Osano, Y., Mitsuma, T. & Sobue, G. (1997), 'Upper motor neuron lesions in stroke patients do not induce anterograde transneuronal degeneration in spinal anterior horn cells', *Stroke* **28**(12), 2553–2556.
URL: <http://stroke.ahajournals.org/content/28/12/2553>
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Mowry, E. M., Sorensen, P. S., Tintoré, M., Traboulsee, A. L., Trojano, M., Uitdehaag, B. M. J., Vukusic, S., Waubant, E., Weinshenker, B. G., Reingold, S. C. & Cohen, J. A. (2018), 'Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria.', *The Lancet. Neurology* **17**(2), 162–173.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275977>
- Toosy, A. T., Mason, D. F. & Miller, D. H. (2014), 'Optic neuritis', *The Lancet Neurology* **13**(1), 83–99.
URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70259-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70259-X)
- Tournier, J.-D., Calamante, F. & Connelly, A. (2007), 'Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution.', *NeuroImage* **35**(4), 1459–72.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379540>
- Tournier, J.-D., Calamante, F. & Connelly, A. (2010), Improved probabilistic streamlines tractography by 2 nd order integration over fibre orientation distributions, *in* 'Ismrm', Vol. 88, p. 2010.
- Tournier, J. D., Calamante, F., Gadian, D. G. & Connelly, A. (2004), 'Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution', *NeuroImage* **23**(3), 1176–1185.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15528117>
- Tournier, J. D., Mori, S. & Leemans, A. (2011), 'Diffusion tensor imaging and beyond'.
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21469191>

- Tournier J.-D., Smith R. E., Raffelt D., Tabbara R., Dhollander T., Pietsch M., Christiaens D., Jeurissen B., Yeh C.-H., and Connelly A.. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *NeuroImage*, 202 (2019), pp. 116–37. **URL:** <http://www.mrtrix.org/>
- Tuch, D. S. (2004), 'Q-ball imaging', *Magnetic Resonance in Medicine* **52**(6), 1358–1372. **URL:** <http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.20279>
- Tuch, D. S., Reese, T. G., Wiegell, M. R., Makris, N., Belliveau, J. W. & Wedeen, V. J. (2002), 'High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity', *Magnetic Resonance in Medicine* **48**(4), 577–582. **URL:** <http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.10268>
- Tur, C., Goodkin, O., Altmann, D. R., Jenkins, T. M., Miszkiel, K., Mirigliani, A., Fini, C., Wheeler-Kingshott, C. A., Thompson, A. J., Ciccarelli, O. & Toosy, A. T. (2016), 'Longitudinal evidence for anterograde trans-synaptic degeneration after optic neuritis', *Brain* **139**(3), 816–828. **URL:** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912640>
- Waldman, A., Ghezzi, A., Bar-Or, A., Mikaeloff, Y., Tardieu, M. & Banwell, B. (2014), 'Multiple sclerosis in children: An update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research'. **URL:** <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442214700936>
- Wang, C., Klistorner, A., Ly, L. & Barnett, M. H. (2018), 'White matter tract-specific quantitative analysis in multiple sclerosis: Comparison of optic radiation reconstruction techniques', *PLoS ONE* **13**(1), 1–19.
- Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., Beckmann, C., Jenkinson, M. & Smith, S. M. (2009), 'Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL.', *NeuroImage* **45**(1 Suppl).
- Yamada, H., Abe, O., Shizukuishi, T., Kikuta, J., Shinozaki, T., Dezawa, K., Nagano, A., Matsuda, M., Haradome, H. & Imamura, Y. (2014), 'Efficacy of distortion correction on diffusion imaging: Comparison of FSL eddy and eddy-correct using 30 and 60 directions diffusion encoding', *PLoS ONE* .
- You, Y., Gupta, V. K., Graham, S. L. & Klistorner, A. (2012), 'Anterograde Degeneration along the Visual Pathway after Optic Nerve Injury', *PLoS ONE* **7**(12).
- Young, K. L., Brandt, A. U., Petzold, A., Reitz, L. Y., Lintze, F., Paul, F., Martin, R. & Schippling, S. (2013), 'Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates white but not grey matter damage in early multiple sclerosis', *European Journal of Neurology*

20(5), 803–811.

URL: <http://doi.wiley.com/10.1111/ene.12070>

Zimmermann, H., Freing, A., Kaufhold, F., Gaede, G., Bohn, E., Bock, M., Oberwahrenbrock, T., Young, K. L., Dörr, J., Wuerfel, J. T., Schippling, S., Paull, F. & Brandt, A. U. (2013), 'Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations', *Multiple Sclerosis Journal* **19**(4), 443–450.

URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22936335/>

Zimmermann, H., Oberwahrenbrock, T., Brandt, A. U., Paul, F. & Dörr, J.-M. (2014), 'Optical coherence tomography for retinal imaging in multiple sclerosis', *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease* **Volume 4**, 153.

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Charakterisierung des visuellen Systems bei Patienten mit Multipler Sklerose anhand kernspintomographischer und ophthalmologischer Untersuchungen

an der Klinik für Neurologie

mit Unterstützung durch **PD Dr. med. Marc Pawlitzki**

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule eingereicht. Ich übertrage der medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 05. September 2022

Marc Ralf-Peter Horbrügger

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

- 2019 Horbruegger, M.*, Loewe, K.*, Kaufmann, J., Wagner, M., Schippling, S., Pawlitzki, M. & Schoenfeld, M. A. (2019), 'Anatomically constrained tractography facilitates biologically plausible fiber reconstruction of the optic radiation in multiple sclerosis', *NeuroImage: Clinical* **22**(February), 101740.
- 2020 Pawlitzki, M.*, Horbrügger, M.*, Loewe, K., Kaufmann, J., Opfer, R., Wagner, M., Al-Nosairy, K. O., Meuth, S. G., Hoffmann, M. B. & Schippling, S. (2020), 'MS optic neuritis-induced long-term structural changes within the visual pathway', *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* **7**(2), 1–9.
- 2021 Al-Nosairy, K. O., Horbrügger, M., Schippling, S., Wagner, M., Haghikia, A., Pawlitzki, M. & Hoffmann, M. B. (2021), 'Structure-Function Relationship of Retinal Ganglion Cells in Multiple Sclerosis', *International journal of molecular sciences* **22**(7).

Magdeburg, den 05. September 2022

Marc Ralf-Peter Horbrügger

A. Anhang

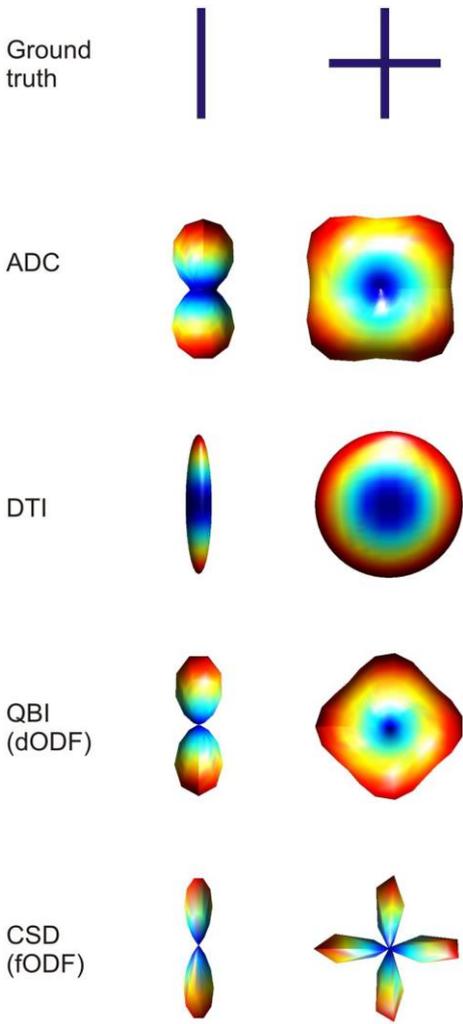


Abbildung A.1.: ODF, copiright: <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00077>

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack ^b	None ^c
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a further clinical attack ^a implicating a different CNS site
1 attack ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions	Dissemination in time, demonstrated by: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
1 attack ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a second clinical attack ^a implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria ^d : 1. Evidence for DIS in the brain based on ≥1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥2 T2 lesions in the cord 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

If the Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is "MS"; if suspicious, but the Criteria are not completely met, the diagnosis is "possible MS"; if another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, then the diagnosis is "not MS."

^aAn attack (relapse; exacerbation) is defined as patient-reported or objectively observed events typical of an acute inflammatory demyelinating event in the CNS, current or historical, with duration of at least 24 hours, in the absence of fever or infection. It should be documented by contemporaneous neurological examination, but some historical events with symptoms and evolution characteristic for MS, but for which no objective neurological findings are documented, can provide reasonable evidence of a prior demyelinating event. Reports of paroxysmal symptoms (historical or current) should, however, consist of multiple episodes occurring over not less than 24 hours. Before a definite diagnosis of MS can be made, at least 1 attack must be corroborated by findings on neurological examination, visual evoked potential response in patients reporting prior visual disturbance, or MRI consistent with demyelination in the area of the CNS implicated in the historical report of neurological symptoms.

^bClinical diagnosis based on objective clinical findings for 2 attacks is most secure. Reasonable historical evidence for 1 past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristics for a prior inflammatory demyelinating event; at least 1 attack, however, must be supported by objective findings.

^cNo additional tests are required. However, it is desirable that any diagnosis of MS be made with access to imaging based on these Criteria. If imaging or other tests (for instance, CSF) are undertaken and are negative, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS, and alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical presentation, and objective evidence must be present to support a diagnosis of MS.

^dGadolinium-enhancing lesions are not required; symptomatic lesions are excluded from consideration in subjects with brainstem or spinal cord syndromes.

MS = multiple sclerosis; CNS = central nervous system; MRI = magnetic resonance imaging; DIS = dissemination in space; DIT = dissemination in time; PPMS = primary progressive multiple sclerosis; CSF = cerebrospinal fluid; IgG = immunoglobulin G.

Abbildung A.2.: In der Studie verwendeten McDonald Kriterien 2010, Polman et al. (2011)

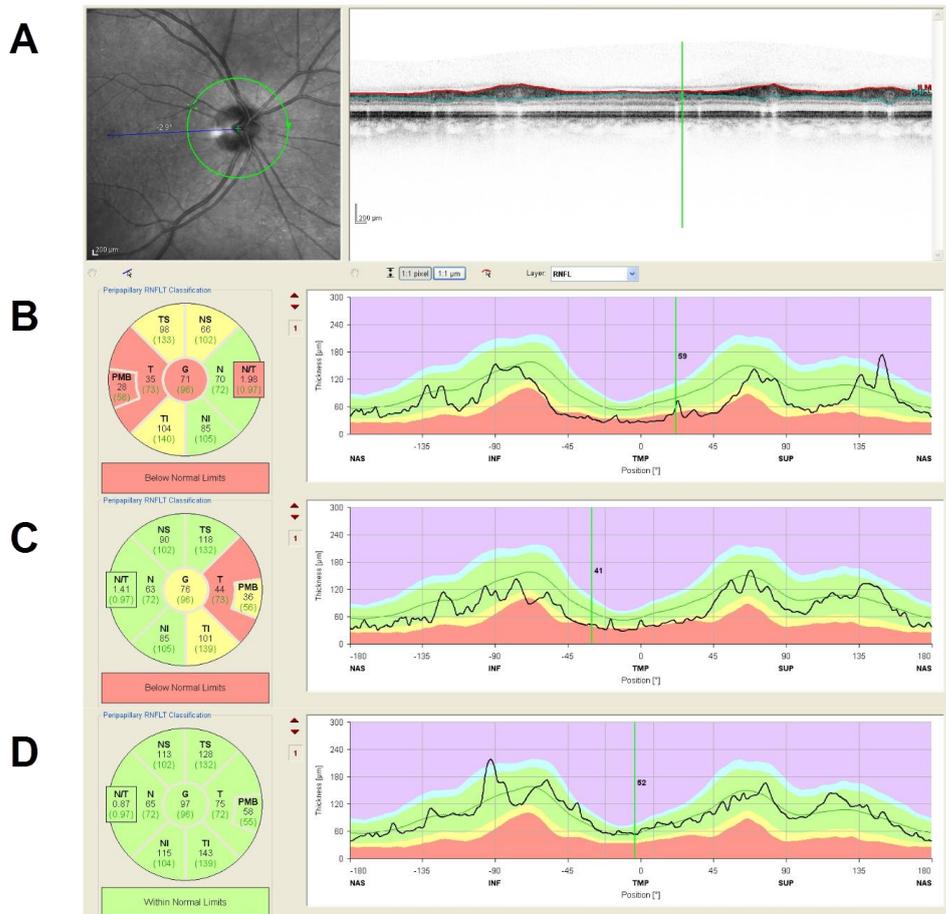


Abbildung A.3.: RNFL Werte innerhalb der gemessenen Sektoren aller von Teilnehmern aller drei Gruppen; superotemporal (TS), superonasal (NS), nasal (N), inferonasal (NI), inferotemporal (TI), temporal (T), perimakuläres Bündel (PMB), nasal/temporal Verhältnis (N/T), Ganglienzelldicke (G); (A) Oberfläche der Retina und B-scan von HC, (B) HON Patient mit Reduktion der superioren, temporalen und Ganglienzellschichtdicken, (C) NHON Patient mit Schichtreduktion temporal und (D) Scan von HC ohne Reduktion.

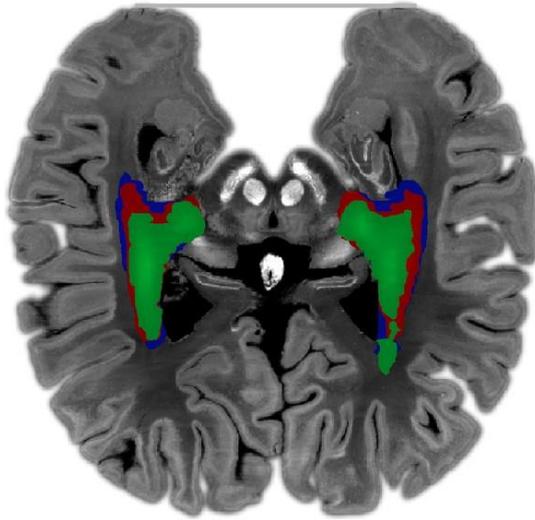


Abbildung A.4.: Mittlere normalisierte Faserdichtekarte von FSL(grün), MRtrix ohne ACT (rot) und MRtrix mit ACT (blau). Die Distanzen zwischen anteriore Meyer'sche Schleife, engl. anterior Meyer's loop (aML) (für jedes Verfahren individuell bestimmt) und temporalen Pol (TP) wurden im Text angegeben. Die Faserdichtekarten wurden auf das Big Brain MNI Template koregistriert <https://bigbrain.loris.ca/main.php>.

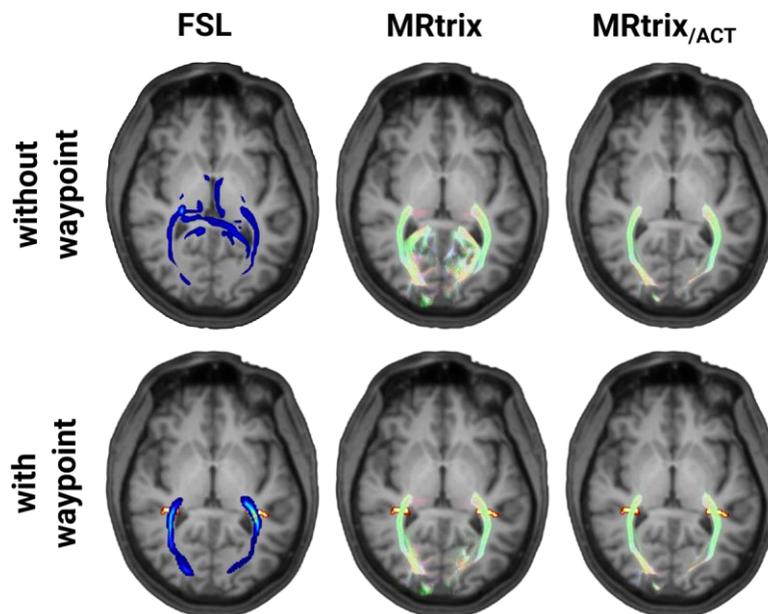


Abbildung A.5.: OR FT Resultate repräsentativ für einen Probanden und für alle drei Verfahren jeweils ohne (oben) zusätzlichen Wegpunkt (gelber Bereich) und mit (unten) Wegpunkt. Im Fall von FSL und MRtrix ohne ACT resultieren ohne zusätzlichen Filter anatomisch nicht plausible Pfade parahippocampal und via Corpus callosum.

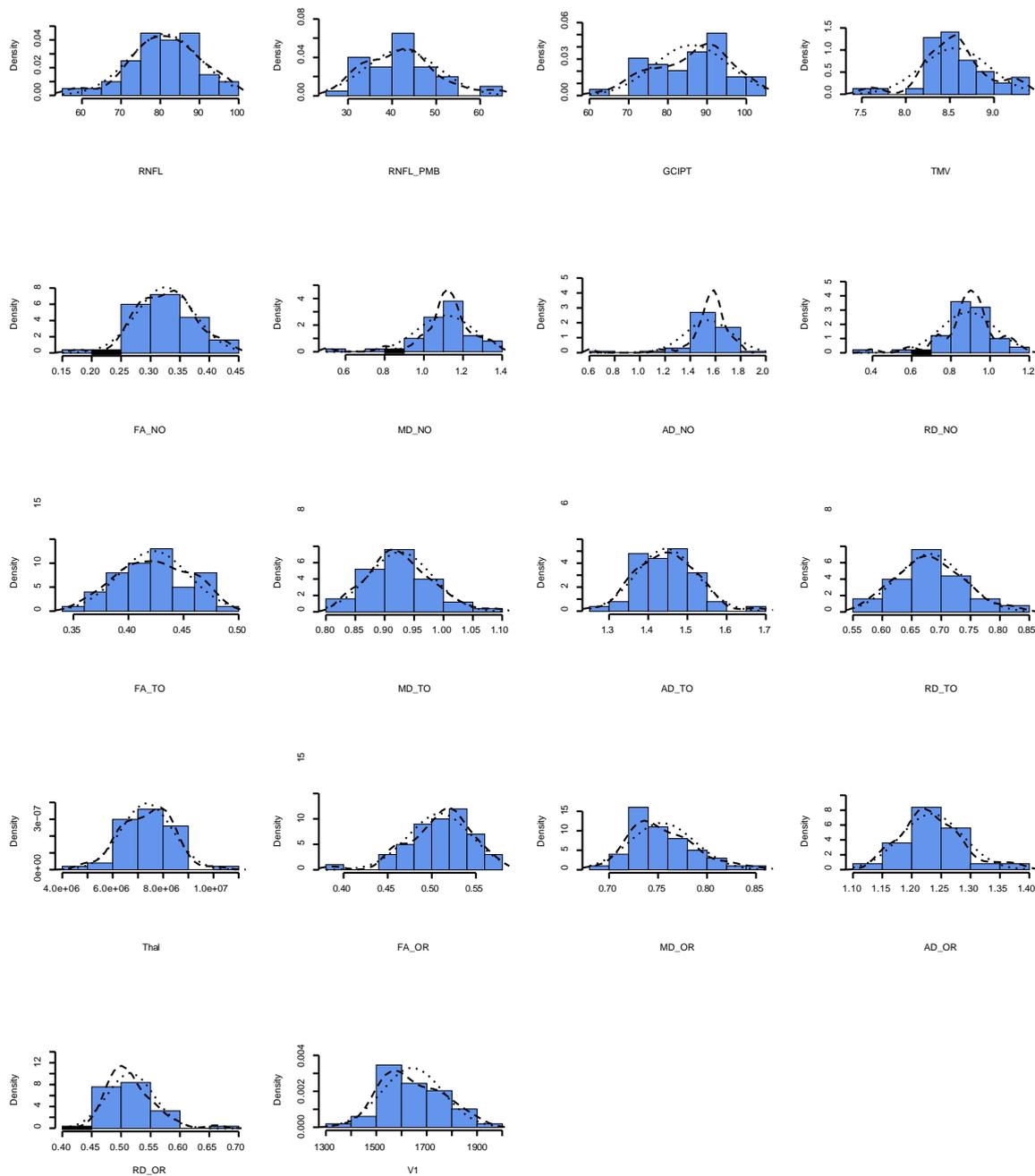


Abbildung A.6.: Matrix der Histogramme aller verwendeten Parameter, mit Dichteverteilung (gestrichelte Linie) und Normalverteilung (gepunktete Linie); axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), Radiatio optica (OR), Nervus opticus (NO), Tractus opticus (TO), Retinale Nervenfaserschicht (RNFL), perimakuläres Bündel (PMB), primär visueller Kortex (V1), Dicke der Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht (GCIPT), Totales Makulavolumen (TMV), Thalamusvolumen (Thal);

Einheiten entsprechen denen von Tabelle xxx ?? und ??; für alle Parameter wurde darauf basierend eine Normalverteilung angenommen.

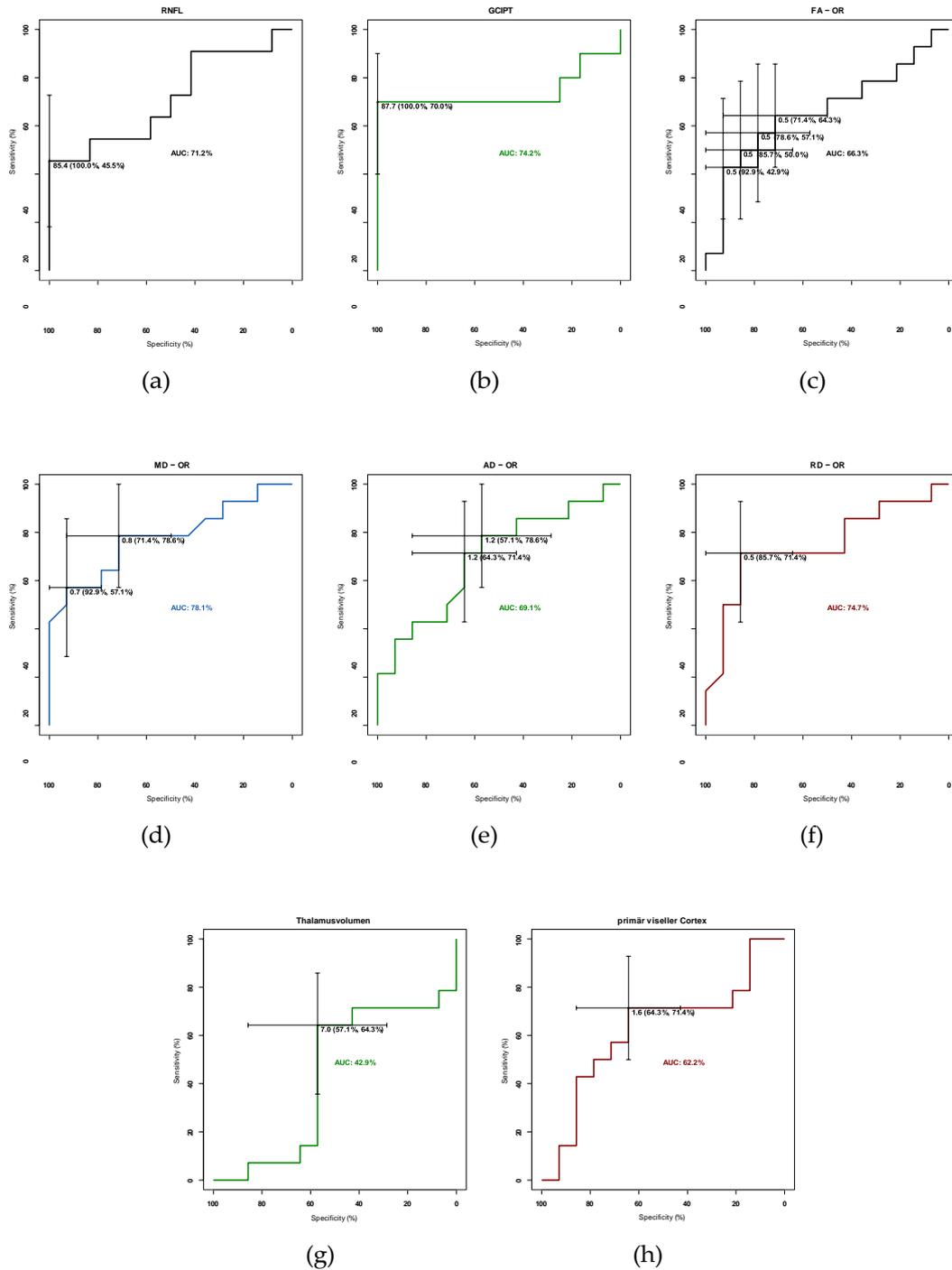


Abbildung A.7.: Auswahl von ROC Kurven für Retinale Nervenfaserschicht (RNFL) (a), Dicke der Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht (GCIPT) (b), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA) (c), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD) (d), axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD) (e), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD) (f), Thalamus (g), primär visueller Kortex (V1), den höchsten AUC Wert weist die MD Wert mit 78,1% auf, den niedrigsten das Thalamusvolumen mit 42,9%.

Abbildungsverzeichnis

2.1. Tensormodell mit drei Eigenvektoren	12
2.2. In der linken Abbildung ist die Begrenzung gleichmäßig, es liegt Isotropie($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) vor (z.B. in der CSF eines Hirnventrikels), eine Kugel wird gebildet. Rechts schränkt die Begrenzung die Diffusion ein und verstärkt diese in Längsrichtung ($\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$). Es liegt Anisotropie vor (z.B. in Nervenfasern der weißen Hirnsubstanz).....	13
2.3. Skalare Karten für fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD) und radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD) auf Grundlage des Tensor Modells bei einem gesunde Probanden, engl. healthy controls (HC) auf Höhe der Radiatio optica (OR); Angezeigt in MRtrix viewer.....	16
2.4. Axiales Schnittbild mit Farbkodierung (anterior-posterior - grün, links-rechts – rot, superior-inferior - blau).....	16
2.5. exemplarischer Faserverlauf der OR (anterior-posterior - grün, links-rechts – rot, superior-inferior - blau, MS Läsion - lila, LGN - hellblau).....	18

- 3.1. (a) Studienablauf zur Rekrutierung der Studienteilnehmer; Multiple Sklerose (MS), Optikusneuritis (ON), Expanded Disability Status Scale (EDSS), optische Kohärenztomografie (OCT), Retinale Nervenfaserschicht (RNFL), Dicke der Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht (GCIPT), Totales Makulavolumen (TMV), Magnetresonanztomographie (MRT), MS Patienten mit anamnestischer, klinischer als auch subklinischer Optikusneuritis, engl. history of opticus neuritis (HON), MS Patienten ohne anamnestische, klinische als auch subklinische Optikusneuritis, engl. non history of opticus neuritis (NHON), gesunde Probanden, engl. healthy controls (HC); (b) Ablauf der MRT Untersuchung und Auswertung mit Erfassung, Vorverarbeitung und Ko-registrierung der Daten, einer Lokalisierung der ROIs, dem FT und abschließendem Auslesen der Diffusionsparameter, Region von Interesse (ROI), Echo-Planar-Imaging (EPI), Multi Planar Rapid Akquisition Gradient Echo (MPRAGE), Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR), Faserorientierungsverteilungsfunktion (FOD), anatomisch eingeschränkte Traktographie, engl. anatomically-constrained tractography (ACT), Läsionsvorhersage-Algorithmus (LPA), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD).....28
- 3.2. Automatisierte Segmentierung von MS typischen hyperintensiven T2-Läsionen (oben) Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR) Bild eines Probanden mit multiplen periventrikulären und kortikalen Läsionen, (unten) Lokalisierung dieser Läsionen mit dem Läsionsvorhersage-Algorithmus (LPA).....29

- 4.1. Boxplot der errechneten Diffusionsparameter; MD, RD und AD sind in mm/s angegeben, Kästen geben das Interquartil an, Balken zeigen Medianwerte, Whisker zeigen den 95% CI, die Punkte präsentieren einzelne Werte, Gruppenvergleiche wurden unter Verwendung der Varianzanalyse mit dem OR-Läsionsvolumen als Kovariate durchgeführt, p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Korrekturen für Typ I-Fehler mittels Holm-Bonferroni-Methode, die von den dMRI abgeleiteten FA, MD, RD und AD Werte der OR-Bereiche wurden zwischen ON-Gruppe und NHON-Gruppe verglichen, axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), Radiatio optica (OR), MS Patienten mit anamnestischer, klinischer als auch subklinischer Optikusneuritis, engl. history of optic neuritis (HON), Optikusneuritis (ON)..... 43
- 4.2. Pearson Korrelations Matrix aller Teilnehmer, mit absoluten Werten der Korrelation (r) mit Signifikanz Sternchen oben rechts, Bivariate Streudiagramme mit Regressionslinie unten links und Histogrammen der Parameter als Trennungslinie; visuell evozierte Potentiale (VEP) P100 Latenz und Amplitude, axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), Radiatio optica (OR), Retinale Nervenfaserschicht (RNFL), primär visueller Kortex (V1), Dicke der Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht (GCIPT); Signifikanz Code: 0 *** 0.001 ** 0.01 * 0.05 . 0.1; Stärke der Korrelation nach Evans (1996) r: 0 - 0,19 sehr schwach 0,20 - 0,39 schwach 0,40 - 0,59 moderat 0,60 - 0,79 stark 0,80 - 1,0 sehr stark; Einheiten entsprechen denen von Tabelle 4.3 und 4.1; sehr starke Korrelation innerhalb der dMRI Parameter..... 45
- 4.3. Regionen mit signifikanter Reduktion ($p < 0,05$ und durch p-Wert eingefärbt) der Faserdichte (FD) (A), Faserquerschnitt (FC) (B) und Quotient aus Faserdichte und Faserquerschnitt (FDC) (C) innerhalb der Sehbahn zwischen Patienten mit HON und HCs, Darstellung auf FOD Gruppen Template. In coronarer, axialer und sagitaler Ebene wurden die signifikanten Bahnen überlagert 47
- A.1. ODF, copyright: <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00077>..... 86

A.2. In der Studie verwendeten McDonald Kriterien 2010, Polman et al. (2011)	87
A.3. RNFL Werte innerhalb der gemessenen Sektoren aller von Teilnehmern aller drei Gruppen; superotemporal (TS), superonasal (NS), nasal (N), inferonasal (NI), inferotemporal (TI), temporal (T), perimakuläres Bündel (PMB), nasal/temporal Verhältnis (N/T), Ganglienzelldicke (G); (A) Oberfläche der Retina und B-scan von HC, (B) HON Patient mit Reduktion der superioren, temporalen und Ganglienzellschichtdicken, (C) NHON Patient mit Schichtreduktion temporal und (D) Scan von HC ohne Reduktion.....	88
A.4. Mittlere normalisierte Faserdichtekarte von FSL(grün), MRtrix ohne ACT (rot) und MRtrix mit ACT (blau). Die Distanzen zwischen anteriore Meyer'sche Schleife, engl. anterior Meyer's loop (aML) (für jedes Verfahren individuell bestimmt) und temporaler Pol (TP) wurden im Text angegebenen. Die Faserdichtekarten wurden auf das Big Brain MNI Template koregistriert https://bigbrain.loris.ca/main.php	89
A.5. OR FT Resultate repräsentativ für einen Probanden und für alle drei Verfahren jeweils ohne (oben) zusätzlichen Wegpunkt (gelber Bereich) und mit (unten) Wegpunkt. Im Fall von FSL und MRtrix ohne ACT resultieren ohne zusätzlichen Filter anatomisch nicht plausible Pfade parahippocampal und via Corpus callosum.....	89
A.6. Matrix der Histogramme aller verwendeten Parameter, mit Dichteverteilung (gestrichelte Linie) und Normalverteilung (gepunktete Linie); axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), Radiatio optica (OR), Nervus opticus (NO), Tractus opticus (TO), Retinale Nervenfaserschicht (RNFL), perimakuläres Bündel (PMB), primär visueller Kortex (V1), Dicke der Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht (GCIPT), Totales Makulavolumen (TMV), Thalamusvolumen (Thal); Einheiten entsprechen denen von Tabelle xxx ?? und ??; für alle Parameter wurde darauf basierend eine Normalverteilung angenommen.	90

A.7. Auswahl von ROC Kurven für Retinale Nervenfaserschicht (RNFL) (a), Dicke der Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht (GCIPT) (b), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA) (c), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD) (d), axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD) (e), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD) (f), Thalamus (g), primär visueller Kortex (V1), den höchsten AUC Wert weist de MD Wert mit 78,1% auf, den niedrigsten das Thalamusvolumen mit 42,9%..... 91

Tabellenverzeichnis

2.1. Charakteristika der typischen und atypischen ON	9
2.2. Mikrostrukturelle Werte und deren Verhalten in Geweben bzw. Prozessen; Signal to Noise Ratio (SNR), weiße Substanz, engl. white matter (WM), (Alexander et al. 2011).....	17
4.1. Klinische Daten, falls nicht anderes angegeben Mittelwerte mit der Standardabweichung (SD) für gesunde Probanden, engl. healthy controls (HC), Multiple Sklerose (MS), MS Patienten mit anamnestischer, klinischer als auch subklinischer Optikusneuritis, engl. history of optic neuritis (HON) und MS Patienten ohne anamnestische, klinische als auch subklinische Optikusneuritis, engl. non history of optic neuritis (NHON). Die Erkrankungsdauer wurde definiert als Zeit zwischen den ersten klinischen Symptomen und der MRT Untersuchung. Die Volumina werden in cm^3 angegeben. Die VEP Latenz ist in ms gemessen. Die Gruppen wurden je nach Datenkategorie mittels χ^2 Test und bei kontinuierlichen Variablen mittels T-Test oder Mann-Whitney U Test verglichen. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant gewertet. Radiatio optica (OR), visuell evozierte Potentiale (VEP),.....	38
4.2. Parameter für Läsionen innerhalb der Radiatio optica einzelner Hemisphären mit einem Volumen von über 0,25ml; fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), MD, RD und AD wurde in $\text{mm}^2/\text{s} \times 10^3$ angegeben, das Volumen in ml.....	39

- 4.3. Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) und Spanne; axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), MS Patienten mit anamnestischer, klinischer als auch subklinischer Optikusneuritis, engl. history of opticus neuritis (HON), mittlere Diffusion, engl. mean diffusivity (MD), MS Patienten ohne anamnestische, klinische als auch subklinische Optikusneuritis, engl. non history of opticus neuritis (NHON), Radiatio optica (OR), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), Retinale Nervenfaserschicht (RNFL) und Dicke der Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht (GCIPT) je in μm , Thalamusvolumen wurde in cm^3 , V1 Kortexbreite in mm und MD, RD und AD wurde in $\text{mm}^2/\text{s} \times 10^3$ angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurde der unabhängige T-Test angewendet. p-Werte von $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet und fett markiert.41
- 4.4. Spearman rho (r_s) Korrelation für die Gruppe der Patienten; starke Korrelationen zwischen GCIPT, RNFL, Thalamusvolumen und allen OR Diffusionsparametern, keine Korrelationen mit EDSS und V1, axiale Diffusion, engl. axial diffusivity (AD), Expanded Disability Status Scale (EDSS), fraktionale Anisotropie, engl. fractional anisotropy (FA), Dicke der Ganglienzellschicht in Kombination mit der inneren plexiformen Schicht (GCIPT), Radiatio optica (OR), radiale Diffusion, engl. radial diffusivity (RD), Retinale Nervenfaserschicht (RNFL), visuell evozierte Potentiale (VEP), primär visueller Kortex (V1). p-Werte von $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet und fett markiert.46