

MASTERARBEIT | MASTER'S THESIS

Titel | Title

Multiple Sklerose: OCT als Biomarker kognitiver
Beeinträchtigungen

verfasst von | submitted by
Sara El Sharkawy BSc

angestrebter akademischer Grad | in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien | Vienna, 2024

Studienkennzahl lt. Studienblatt | Degree
programme code as it appears on the
student record sheet:

UA 066 840

Studienrichtung lt. Studienblatt | Degree
programme as it appears on the student
record sheet:

Masterstudium Psychologie

Betreut von | Supervisor:

Dipl.-Psych. Dr. Jennifer Randerath

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt - Deutsch	2
Abstract - English	3
Multiple Sklerose	4
Diagnosekriterien	4
Verlaufsformen und Behandlung	5
Symptomatologie	6
Kognitive Beeinträchtigungen bei MS	6
MRT zur Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen und ihre Grenzen	9
Optische Kohärenztomographie	10
Funktionsweise	10
OCT zur Evaluierung neurologischer Erkrankungen	10
OCT und kognitive Fähigkeiten bei MS	11
Ziele und Fragestellungen	14
Methodik	15
Untersuchungsdesign	16
Stichprobenbeschreibung	16
Messinstrumente	17
Ablauf	21
Statistische Analyse	22
Ergebnisse	23
Diskussion	28
Ausdünnung der GCIPL und RFNL	28
Kognitive Testleistungen	30
Netzhautschichtendicke und Kognition	32
Limitationen	34
Fazit	36
Literaturverzeichnis	38
Abkürzungsverzeichnis	47

Abstrakt - Deutsch

Kognitive Beeinträchtigungen betreffen rund 40 - 70% der mit Multiple Sklerose diagnostizierten Personen und gehen mit erheblichen Einbußen der Lebensqualität einher. Da die Krankheitsaktivität bei MS sehr heterogen abläuft, stellt sich die Etablierung bestimmter Biomarker, die Aufschlüsse über den Prozesscharakter geben, als umso wichtiger heraus. Die optische Kohärenztomographie (OCT) liefert hierzu Daten zur Netzhautschichtendicke, die in direkter Verbindung zu neurodegenerativen Prozessen stehen. Die vorliegende Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen OCT-Maßen (GCIPL, RNFL) und kognitiven Fähigkeiten im akuten Schub und vor der Behandlung mit Kortikosteroide sowie in schubfreier Phase. Dabei nahmen $N = 56$ MS-Patient*innen (Alter: $MW = 34,84$; $SD = 10,27$; 75% weiblich, 15% männlich; 92,9% RRMS) im akuten Schub an einer Baseline-Erhebung und 6 Monate später in schubfreiem Zustand an Folgeuntersuchungen teil. Mittels parameterfreier Spearman's Rangkorrelation wurden Zusammenhänge zwischen der retinalen Netzhautnervenfaserschicht (RNFL) bzw. der inneren plexiformen Ganglienzellschicht (GCIPL) und kognitiven Testleistungen ermittelt. Dabei ergaben sich lediglich in schubfreier Phase signifikant moderate Korrelationen zwischen der rechten GCIPL-Dicke und den Ergebnissen des *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT; $r = .47$; $p < .01$) sowie des Untertests *Zahlen nachsprechen rückwärts* aus der WAIS-IV ($r = .49$; $p < .01$). Zusätzlich wurde die Stichprobe in Gruppen hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungen in Prozentränge (Cut-Off-Wert von 16%) unterteilt. Personen, die im SDMT unter einem Prozentrang von 16% fielen, wiesen signifikant stärkere Ausdünnungen der GCIPL über beide Messzeitpunkte hinweg auf. Die Dicke der RNFL war in der Stichprobe klinisch unauffällig. Darüber hinaus ergaben sich zu beiden Messzeitpunkten keine signifikanten Korrelationen zwischen RNFL-Dicke und kognitiven Testleistungen.

Abstract - English

Cognitive impairment affects around 40-70% of people diagnosed with multiple sclerosis and is associated with a considerable loss of quality of life. As the disease activity in MS is very heterogeneous, the establishment of certain biomarkers providing information about the nature of disease activity is crucial. Optical coherence tomography (OCT) provides data on the retinal layer thickness, which is thought to be directly linked to neurodegenerative processes. In the present study, the relationship between OCT measures (RNFL, GCIPL) and cognitive abilities during acute relapse and before treatment with corticosteroids as well as during the relapse-free phase is being investigated. N =56 MS patients (age: $\bar{x}$ =34.84; SD =10.27; 75% female, 15% male; 92.9% RRMS) took part in a baseline survey during acute relapse and in follow-up examinations 6 months later during a relapse-free state. Using non-parametric Spearman's rank correlation, relationships between the retinal nerve fiber layer (RNFL) / the inner plexiform ganglion cell layer (GCIPL) and cognitive test performances were determined. Significant moderate correlations were found only in the relapse-free phase between the thickness of the right GCIPL and the results of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT; $r = .47$; $p < .01$) and the WAIS-IV Digit Span Backwards subtest ($r = .49$; $p < .01$). Additionally, the sample was divided into groups based on their cognitive performance. Individuals scoring below the 16th percentile in the SDMT exhibited significantly greater thinning of the GCIPL across both measurement points. The thickness of the RNFL was clinically unremarkable in the sample. Furthermore, there were no significant correlations between RNFL thickness and cognitive test performance both during acute relapse and relapse-free phase.

Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündliche Autoimmunkrankheit des zentralen Nervensystems (ZNS) im jungen Erwachsenenalter. Es handelt sich um eine degenerative Erkrankung, bei der es durch körpereigene Zellen zur Beschädigung und Destruktion der Myelinschicht kommt. Die Myelinschicht umhüllt die Zellfortsätze (Axone) bestimmter Nerven im ZNS und dient primär einer beschleunigten Signalübertragung innerhalb des Körpers. Eine progressive Schädigung führt somit zu einer verzögerten bzw. gestörten Signalübertragung der Nerven, wodurch sich die Symptomatik von MS in Empfindungs-, Bewegungs- und Wahrnehmungsstörungen oder anderen Funktionsbeeinträchtigungen äußern kann (Fymat, 2023). Bei den meisten Patient*innen ereignet sich MS in Schüben, wobei die Symptomerscheinungen je nach betroffenen Nerven heterogen ablaufen. Als Schub wird das Vorkommen neuer beziehungsweise die Verschärfung bereits vorhandener Symptome beschrieben, wobei diese mindestens einen Tag bestehen müssen (Hoffmann et al., 2009). Mit Progredienz des Krankheitsverlaufs kann es zu einem allmählichem Verlust von Hirngewebe (=Hirnatrophie) kommen, wodurch die Wahrscheinlichkeit bestehender irreversibler Einschränkungen zunimmt. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sind Prognosen schwer zu stellen. MS ist eine (noch) nicht heilbare Krankheit, die ein Leben lang bleibt, aber in den seltensten Fällen fatal endet. Um langfristige Beeinträchtigungen zu vermeiden, ist eine frühzeitige Diagnose und Behandlung besonders wichtig. Die Entstehungsgründe der MS sind bis dato noch unklar, man geht laut aktueller Forschungslage von multifaktoriellen, durch Umweltbedingungen ausgelösten Ursachen bei genetisch prädisponierten Personen aus (Kip et al., 2016). Weltweit sind mindestens 2,3 Millionen Menschen von MS betroffen, wobei die Prävalenz bei Frauen aus unbekannten Gründen höher ist (Fymat, 2023).

Diagnosekriterien

MS wird nach den standardisierten McDonald-Kriterien diagnostiziert (Brownlee et al., 2017). Diese beziehen sich auf den Nachweis einer Ausbreitung lokal und zeitlich begrenzter Schädigungen des Hirngewebes und damit einhergehenden Symptomen sowie auf eine Exklusion von Differenzialdiagnosen (Brownlee et al., 2017). Zusätzlich werden Liquorbefunde und wichtige Daten der Magnetresonanztomographie (MRT) herangezogen, die einerseits die Diagnose bekräftigen und andererseits differentialdiagnostische Informationen liefern können. Um möglichst früh im Krankheitsverlauf mit entsprechender Behandlung zu intervenieren, stellt die zeitgerechte Diagnose von MS einen zentralen

Stellenwert dar (Aktas et al., 2018; Kip et al., 2016). Dabei ist zwischen einzelnen MS-Typen zu differenzieren, da sich Krankheitsverläufe und Therapieansätze entsprechend unterscheiden können (Katz Sand, 2015).

Verlaufsformen und Behandlung

MS wird je nach Krankheitsaktivität (zeitliche Abfolge und Auftreten von Symptomen) und Fortschreiten der Erkrankung in mehrere Verlaufsformen klassifiziert. Bei der schubförmig-remittierenden MS (RRMS) handelt es sich um einen schubhaften Verlauf, bei welchem Symptome auftreten und meist vollständig wieder remittieren. In schubfreien Zeitintervallen werden für gewöhnlich kaum bis keine Beschwerden wahrgenommen, wobei einige neurologischen Probleme dennoch bestehen können (Hoffmann et al., 2009). Ungefähr 85% der Personen mit MS weisen eine RRMS auf, wobei diese häufig in eine sekundär chronisch progrediente MS mündet (SPMS). Bei dieser Verlaufsform minimiert sich die Schubfrequenz und es kommt zu einer allmählichen und anhaltenden Verschlechterung klinischer Symptome (Hoffmann et al., 2009). Eine weitere Verlaufsform stellt die primär progrediente MS (PPMS) dar. Mit Krankheitsbeginn fällt das Auftreten von Schüben vollkommen aus, vielmehr kommt es zu einer von Anfang an fortschreitenden Verschlechterung der Beschwerden. Betroffene Personen müssen in der Regel mit fortlaufenden Einschränkungen der Gehfähigkeit und anderen motorischen Defiziten rechnen (Miller & Leary, 2007). Zuletzt ist noch das klinisch isolierte Syndrom (CIS) zu nennen, welches (noch) nicht die vollständigen Diagnosekriterien von MS erfüllt. Es handelt sich hierbei um das Auftreten eines einzelnen klinischen Schubs, welcher auf MS hindeutet, in diese allerdings nicht zwingend verlaufen muss (Efendi, 2015). Für das klinisch isolierte Syndrom besteht bis dato keine eigenständige Klassifizierung nach ICD-10 (Kip et al., 2016).

Grundsätzlich ist bei MS festzuhalten, dass die Schubanzahl in einer bestimmten Zeitspanne einen wesentlichen Bezugspunkt für den weiteren Verlauf der Behandlung darstellt. Wie sich MS schlussendlich entwickelt und wie schnell die Progredienz der Erkrankung vonstattengeht, kann im Einzelfall allerdings nicht prognostiziert werden. Um ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung und entsprechend ungünstige Folgen für Betroffene zu vermeiden, ist ein rechtzeitiger Therapiebeginn in jedem Fall unerlässlich (Fymat, 2023; Hoffmann et al., 2009). Gegenwärtige wirksame Behandlungen streben eine Eindämmung des Krankheitsverlaufs mittels Immuntherapeutika sowie eine akute Symptombekämpfung durch Einnahme von Kortikosteroide an (Kip et al., 2016). Letztere wirken antiinflammatorisch und werden Betroffenen für gewöhnlich in akuten Schüben verabreicht.

Dabei angestrebte Behandlungsziele verfolgen ein beschleunigtes Abklingen von Entzündungsherden im ZNS, eine rasche Remission einhergehender Symptome sowie eine Verringerung potenziell anhaltender Defizite. Bis zum heutigen Zeitpunkt sind keine Therapien zur vollständigen Bekämpfung von MS bekannt (Frohman et al., 2007).

Symptomatologie

Die Symptomatik von MS ist weitgehend von der Lokation und dem Ausmaß der beschädigten Nervenstränge abhängig. So gestaltet sich das Beschwerdebild inter- und intraindividuell sehr unterschiedlich. Häufig berichtete Probleme betreffen neuropsychologische (Fatigue, Depressionen, kognitive Einbußen), sensorische (Empfindungsstörungen wie Taubheit, Kribbeln, Kältegefühl) und motorische (allgemeine Mobilitäts-, Gleichgewichts-, und Koordinationsprobleme, Spastiken, Ataxie) Beeinträchtigungen. Darüber hinaus können sich die Symptome auch in Schmerzen, Blasen- und Darmstörungen, sexuellen Schwierigkeiten sowie eingeschränkter Sehfähigkeit äußern (Beiske et al., 2004; Kip et al., 2016). Zur Beurteilung des Schweregrades der MS-Symptomatik und dessen Verläufe ist auf die *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) zu verweisen, welche als Diagnosetool im klinischen Setting sowie in der MS-Forschung einen zentralen Stellenwert einnimmt. Die EDSS bildet mittels Skala (von 0.0 – 10.0) den Grad der Behinderung ab, wobei sich dieser vorwiegend auf motorische Einschränkungen bezieht. Ein steigender Wert entspricht einer verschärften Beeinträchtigung im funktionellen Bereich. Kognitive und affektive Aspekte werden bei der EDSS unzureichend beleuchtet (Kip et al., 2016; Meyer-Moock et al., 2014).

Kognitive Beeinträchtigungen bei MS

Rund 40% - 70% der mit MS diagnostizierten Personen sind von kognitiven Beeinträchtigungen betroffen, wobei diese in schon frühen Stadien (u.a. auch präklinisch) und bei allen Verlaufsformen von MS auftreten können (Giedraitiene et al., 2018; Morrow et al., 2023). Laut den Ergebnissen der Studie von Esmael et al. (2020) sind kognitive Einbußen vor allem im höheren Alter und bei längerer Krankheitsdauer prävalent. Kognitive Beeinträchtigungen involvieren typischerweise die Aufmerksamkeit, die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die Lern- und Merkfähigkeit, das Arbeitsgedächtnis, die Wortflüssigkeit, die räumlich-visuelle Verarbeitung sowie exekutive Funktionen (Benedict et al., 2020; Morrow et al., 2023). Auf neuronaler Ebene stehen kognitive Veränderungen bei MS in enger Verbindung zur Atrophie der kortikalen und

grauen Substanz (Amato et al., 2007; Batista et al., 2012; Bergsland et al., 2016; Engl et al., 2020). So konnten Schoonheim et al. (2012) in ihrer Längsschnittstudie (mit Datenpunkten von bis zu 6 Jahren) einen signifikanten Zusammenhang zwischen kognitiven Beeinträchtigungen bei MS und subkortikalem Gewebeschwund finden. Das Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen im frühen Krankheitsverlauf kann bei RRMS-Patient*innen auf ein schnelleres Fortschreiten der Erkrankung und eine rasche Weiterentwicklung in eine SPMS hinweisen (Moccia et al., 2016). Des Weiteren zählen kognitive Beeinträchtigungen zu einem wichtigen Prädiktor für Berufsunfähigkeit, selbst wenn körperliche Behinderungen noch gering ausgeprägt sind (Julian et al., 2008). Die Folgen kognitiver Dysfunktionen bei MS sind weitläufig und beeinflussen unterschiedliche Aspekte des täglichen Lebens. So stehen kognitive Einbußen in positivem Zusammenhang mit Einschränkungen am Arbeitsplatz, geringerem Einkommen, höherer Arbeitslosenquote, Schwierigkeiten in der Bewältigung alltäglicher Aufgaben, verminderter medikamentöser Adhärenz sowie einer niedrigeren Lebensqualität (Langdon, 2011; Morrow et al., 2023; Sumowski et al., 2018). Darüber hinaus neigen MS-Patient*innen mit kognitiven Beeinträchtigungen im Vergleich zu jenen ohne Dysfunktionen dazu, sich weniger an sozialen Aktivitäten zu beteiligen (Morrow et al., 2023). Aufgrund der hohen Prävalenz kognitiver Einschränkungen bei MS und deren ungünstigen Folgen auf die allgemeine Lebensqualität der Patient*innen sollten Untersuchungen kognitiver Funktionen bei MS routiniert stattfinden und entsprechende Rehabilitationsprogramme angeboten werden (Morrow et al., 2023; Nauta et al., 2023). Bisweilen scheint dieser Fokus in der Diagnostik und Behandlung von MS aber zu kurz gekommen zu sein (Giedraitiene et al., 2018; Morrow et al., 2023). Um tiefere Einblicke in kognitive Beeinträchtigungen zu gewährleisten, werden im folgenden Abschnitt unterschiedliche Domänen, welche bei MS typischerweise betroffen sind, genauer beleuchtet.

Rund 12 bis 25% der Patient*innen mit MS leiden unter Defiziten der Aufmerksamkeit. Laut Piacentini et al. (2023) handelt es sich primär um die Subkomponenten der selektiven, anhaltenden und wechselnden Aufmerksamkeit. Dabei ist eine valide Erfassung unabhängiger kognitiver Teilbereiche oftmals schwierig. So steht die Fähigkeit zur Aufmerksamkeit in engem Zusammenhang mit der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und dem Arbeitsgedächtnis, welches für die Verarbeitung, Speicherung und Manipulation von Informationen über einen kurzen Zeitraum hinweg zuständig ist (Piacentini et al., 2023).

In Bezug zu Defiziten der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sind rund 40 - 70% der Personen mit MS betroffen. Dabei korreliert eine reduzierte Geschwindigkeit der

Informationsverarbeitung mit diversen klinisch auffälligen Aspekten der MS, wie Fatigue, Depression oder motorischen Schwierigkeiten (Eizaguirre et al., 2018). Darüber hinaus stellt die schnelle Enkodierung von Informationen eine wichtige Grundlage für weitere komplexe kognitive Fähigkeiten (z.B.: Gedächtnis und exekutiven Funktionen) dar. Probleme des Arbeitsgedächtnisses bei MS sind dementsprechend eher Folgen einer eingeschränkten Fähigkeit zur Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Piacentini et al., 2023).

Mit einer Prävalenz von 22 bis 65% zählen Gedächtnisstörungen vor allem im Bereich des Langzeit- und Arbeitsgedächtnisses zu den häufigsten kognitiven Einschränkungen bei MS. So berichten betroffene Personen von Schwierigkeiten beim Erlernen und Behalten neuer Informationen sowie beim Abruf gespeicherter Inhalte. Letztere beziehen sich üblicherweise auf das episodische Gedächtnis. Worauf eingeschränkte Gedächtnisleistungen bei MS in erster Linie zurückzuführen sind, ist in der Literatur umstritten (Piacentini et al., 2023). Man geht aktuell aber eher von Beeinträchtigungen in der Aneignung neuer Informationen aufgrund unzureichender Enkodierung statt einem fehlerhaften Abruf aus dem Langzeitgedächtnis aus (Guimarães & Sá, 2012).

Sprachstörungen betreffen 20% der RRMS- und rund 60% der SPMS-Patient*innen (Ntoskou et al., 2018). Dabei handelt es sich laut Brandstadter et al. (2020) um zumeist subtile Sprachdefizite wie Schwierigkeiten beim Finden von Wörtern und/oder um morphosyntaktischen Fehler. Obwohl Sprachstörungen im Kontext von MS noch relativ unerforscht sind, gehören Wortfindungsschwierigkeiten zu einem weit verbreiteten Defizit in bereits frühen Stadien von MS (Brandstadter et al., 2020). Dabei korreliert dieses mit Gewebeschwund des linken parietalen Kortex. Kognitive Testbatterien zur Erfassung der Sprachfunktionen bei MS beziehen sich für gewöhnlich auf die Wortflüssigkeit der Semantik und Phonemik, welche zu einem gewissen Grad von exekutiven Funktionen und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit abhängen (Piacentini et al., 2023).

Exekutive Funktionen involvieren kognitive Fähigkeiten höherer Ordnung, deren Aufgaben in der Organisation von Informationen, der Steuerung und Regulierung des Verhaltens, der Planung sowie der Problemlösung bestehen. Aufgrund der variablen Konzeptualisierung exekutiver Funktionen und entsprechend diverser methodischer Herangehensweisen ist der aktuelle Forschungsstand diesbezüglich sehr heterogen (Cerezo García et al., 2015; Piacentini et al., 2023). Grundsätzlich ist aber von unzureichenden exekutiven Funktionen bei MS mit einer Prävalenz von 20 bis zu 80% auszugehen. Diese betreffen laut Cerezo García et al. (2015) kognitive Flexibilität, Inhibition und abstraktes Denken, welche zu den Teilkompetenzen exekutiver Funktionen gehören. Auf neuronaler

Ebene stehen Aktivitäten des präfrontalen Kortex in engem Zusammenhang mit exekutiven Fähigkeiten. So korrelieren Defizite in dieser Domäne mit Läsionen des präfrontalen Kortex (Leavitt et al., 2014).

In Bezug zu Einschränkungen der räumlich-visuellen Verarbeitung berichten Poole et al. (2010) von Prävalenzen bis zu 25% unabhängig ursprünglicher Sehstörungen. So gehen Defizite der räumlich-visuellen Verarbeitung mit einer unzureichenden mentalen Repräsentation von Bildern/ Formen und räumlichen Lokalisierung von Objekten einher.

MRT zur Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen und ihre Grenzen

Die MRT stellt ein etabliertes Messinstrument dar, welches zur Diagnose, in der Verlaufsbeobachtung sowie zur Untersuchung des Therapieerfolgs von MS nicht mehr wegzudenken ist (Kip et al., 2016). Bezüglich der Ursachenzuschreibung kognitiver Beeinträchtigungen liefert die MRT wichtige Hinweise auf neurodegenerative Prozesse bei MS. Diese sind durch den Verlust von Axonen der weißen Substanz sowie neuronalem Zelltod der grauen Substanz charakterisiert und stehen in engem Zusammenhang mit aufkommenden Beeinträchtigungen (Cortese et al., 2019). Laut Benedict et al. (2020) lässt sich die Heterogenität kognitiver Symptome durch Läsionen der weißen und grauen Substanz sowie durch Atrophie des ZNS erklären. Bildgebende Verfahren wie die MRT können Daten zur Neurodegeneration liefern, indem sie das Hirnvolumen und die kortikale Dicke der grauen Substanz messen. Diese Daten können in weiterer Folge als potenzielle Biomarker kognitiver Einbußen fungieren, wobei eine Vorhersage kognitiver Funktionen auf Basis des MRTs zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich ist. Wie oben bereits erwähnt, scheint die Rückbildung von grauer Substanz ein zuverlässiger Indikator für kognitive Schwierigkeiten bei MS zu sein. Allerdings gilt zu betonen, dass eine Atrophie grauer Substanz mittels MRT vor allem in frühen Stadien von MS nicht immer leicht zu detektieren ist. Zur Prüfung auf Neurodegeneration scheint hier die Messung des Verlusts von Nervenzellfortsätzen die bessere Alternative zu sein (Cortese et al., 2019). Von den gewinnbringenden Einblicken der MRT auf die Struktur des Hirns abgesehen, ist die Aussagekraft des MRTs, wenn es darum geht, direkte Zusammenhänge zwischen kognitiven Funktionen und potenziell zugrundeliegenden Substraten genau wiederzugeben (besonders in frühen Krankheitsstadien), eher begrenzt (Baetge et al., 2021; Cunha et al., 2021). Herkömmlicherweise wird die MRT zur Untersuchung von krankhaften Verhärtungen des Gewebes und deren Korrelate mit neurologischen Beeinträchtigungen verwendet. Im Dissens aktueller Empfehlungen für das Erfassen kognitiver Fähigkeiten werden Routineuntersuchungen bei MS oftmals

vernachlässigt (Freedman et al., 2020; Kalb et al., 2018). Als Konsequenz ergibt sich eine verpasste Chance, kognitive Defizite als wichtigen Marker, vor allem in Abstinenz physischer Beeinträchtigungen, für die Krankheitsaktivität von MS heranzuziehen. Dabei kommt die MRT zur Beleuchtung kognitiver Funktionen im klinischen Setting kaum zur Anwendung (Morrow et al., 2023).

Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein modernes bildgebendes Messinstrument, welches hochauflösende Querschnittsbilder der Netzhaut liefert, indem es sich den Eigenschaften der Lichtreflexion bedient. Die Analyse des Augenhintergrundes ist neben anderen Teilgebieten der Medizin speziell für die Neurologie von hoher Bedeutung (Holmes et al., 2009). Aus der Augenheilkunde stammend findet die OCT als Messinstrument aus diesem Grund vermehrt Anwendung in der Evaluation neurologischer Erkrankungen (Maldonado et al., 2015). Von den Vorteilen ihrer Grundfunktion abgesehen, ist die OCT ein kostengünstiges, für Patient*innen schnell durchführbares, nicht-invasives und nebenwirkungsfreies Verfahren, welches bei richtiger Anwendung verlässliche Daten im Mikrometerbereich liefert (Holmes et al., 2009).

Funktionsweise

Von einer Lichtquelle ausgehend wird ein Lichtstrahl durch eine physikalische Barriere (Kollimator) gespalten. Das geteilte Licht trifft einerseits auf die Retina und andererseits auf einen Reflexionsspiegel. Von dort ausgehend werden die Lichtstrahlen wiederum reflektiert und erzeugen bei gleicher Wegstrecke ein Überlagerungsmuster, welches vom OCT erkannt wird. Da das Netzhautgewebe, abhängig von seiner Zusammensetzung und Dichte, Licht unterschiedlich stark reflektiert, kann die Wegstrecke des reflektierten Lichts erfasst und die Dicke einzelner Schichten berechnet werden. Der Computer erstellt dann Aufnahmen des Augenhintergrundes (Cunha et al., 2021). Vergleichbar mit einem Ultraschallbild ist die Struktur der Retina an ihren unterschiedlichen Grau-/ Weiß- und Schwarztönen zu erkennen.

OCT zur Evaluierung neurologischer Erkrankungen

Um die Relevanz und den Zusammenhang der Retina mit verschiedenen neurologischen Krankheiten nachvollziehen zu können, muss die Struktur des Auges genauer betrachtet werden. In einer Übersichtsarbeit von London et al. (2013) wird die Retina als

„Fenster zum Gehirn“ (S.1) beschrieben. Denn während der embryonalen Entwicklung entstammen Retina und Sehnerv ursprünglich aus dem Zwischenhirn und zählen daher zum ZNS. Bei der Netzhaut handelt es sich um eine Ansammlung zahlreicher Neuronen, welche über Synapsen miteinander in Verbindung stehen. Der Sehnerv, bestehend aus rund einer Millionen Nervenfortsätzen, ist eigentlich Teil der weißen Substanz des Gehirns. Seine Aufgabe liegt in der Weiterleitung von Informationen aus der Netzhaut zum visuellen Gehirnzentrum (Kahle & Frotscher, 2009). Analog zu Axonen anderer Bereiche des ZNS können neurodegenerative Krankheiten in einer Schädigung des Sehnervs (durchtrennte Axone, Narbenbildung, Beschädigung des Myelins, etc.) und der Retina münden. Laut aktueller Literatur liefern resultierende strukturelle Veränderungen der Netzhaut und des Sehnervs somit wichtige Hinweise auf die Aktivität neurologischer Krankheiten (Alonso et al., 2018; Gordon-Lipkin et al., 2017). London et al. (2013) zufolge häuft sich die Evidenz eines Zusammenhangs zwischen Anomalien der Netzhaut und einem erhöhten Risiko neurologischer Beeinträchtigungen. Diese Anomalien äußern sich in einer Verdünnung unterschiedlicher Netzhautschichten, was dem Charakter neurodegenerativer Prozesse zugrunde liegt. Die Untersuchung des Auges ist speziell für die Forschung höchst praktisch, da die Retina im Vergleich zu anderen Teilen des ZNS leichter zugänglich ist und dessen Neuronen klarer erkennbar und quantifizierbarer sind (London et al., 2013). Zusammenfassend kann verdeutlicht werden, dass sich die OCT in den letzten Jahren als geeignetes Untersuchungsinstrument zur Evaluierung neurologischer Krankheiten etabliert hat, da die erfasste Netzhautschichtendicke als potenzielle Biomarker für Krankheitsaktivitäten fungieren könnten. Ein aktuelles Forschungsthema im Bereich von MS ist die potenzielle Nutzung von Daten aus der OCT. Neben den Erkenntnissen der MRT könnte die Analyse der Netzhautschichtendicke mittels OCT differenzierte Einblicke in neurodegenerative Prozesse ermöglichen und möglicherweise auch auf kognitive Symptomverläufe hinweisen. Im folgenden Abschnitt wird detailliert auf die Verknüpfung von OCT-Daten zu kognitiven Fähigkeiten bei MS eingegangen.

OCT und kognitive Fähigkeiten bei MS

Aufgrund der ungünstigen Folgen kognitiver Dysfunktionen auf die allgemeine Lebensqualität von Patient*innen mit MS sollten kognitive Fähigkeiten schon zu Beginn und in weiterer Folge der Erkrankung untersucht werden. Darüber hinaus lassen Studienergebnisse der letzten Jahre die Annahme zu, dass kognitive Beeinträchtigungen einen gewissen Vorhersagewert für den Verlauf von MS besitzen (Moccia et al., 2016). Die

Notwendigkeit, kognitive Funktionen bei MS im klinischen Setting routiniert zu evaluieren und diese im Kontext der Krankheitsaktivität entsprechend zu interpretieren, erregt demnach immer mehr Aufsehen (Giedraitiene et al., 2018; Morrow et al., 2023). Aktuell liegt ein forschungsrelevantes Augenmerk in der Validierung messbarer biologischer Merkmale, welche mit kognitiven Beeinträchtigungen bei MS in Zusammenhang stehen und diese im besten Fall auch vorhersagen. In diesem Kontext ist die OCT als paraklinisches Instrument zur Messung degenerativer Prozesse bei MS zu nennen. Grund dafür ist die Annahme, dass eine Verdünnung der Netzhautschichten mit kognitiven Einbußen bei MS einhergeht (Mirrosayyeb et al., 2022). Im weiteren Sinne hat sich die Forschung speziell auf die Netzhautschichten der retinalen Netzhautnervenfaserschicht (RNFL) und der inneren plexiformen Ganglienzellschicht (GCIPL) konzentriert, da sich diese als gute Marker für Hirnatrophie bewiesen haben (Al-Sa'ad et al., 2018; Vural et al., 2020). Bei der RNFL handelt es sich um die innerste Schicht der Retina, welche aus nicht myelinisierten Axonen der Ganglienzellen aufgebaut ist und in den Sehnerv mündet (Jonas et al., 1990). Die Fasern des Sehnervs enden wiederum im *Nucleus geniculatus lateralis* des Thalamus, welcher bei Läsionen mit kognitiven Beeinträchtigungen in Zusammenhang steht. In diesem Kontext stellten Mirrosayyeb et al. (2022) die Vermutung an, dass die Beziehung zwischen RNFL-Dicke und kognitiven Fähigkeiten teilweise auf Störungen des Thalamus zurückzuführen ist. In einer Querschnittsstudie von Baetge et al. (2021) wurden MS-Patient*innen ($N=50$) mit zumindest milden kognitiven Dysfunktionen mittels OCT untersucht. Zur Auswertung kognitiver Fähigkeiten wurde der *Trail Making Test* speziell für die Subfunktionen der Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen angewendet. Nach statistischer Analyse ließ sich eine Assoziation zwischen RNFL-Dicke und kognitiver Flexibilität, als eine Teildisziplin exekutiver Funktionen, finden. In einer Meta-Analyse von Mirrosayyeb et al. (2022) wurden zudem insgesamt 11 Studien ($N=782$) evaluiert, welche den Zusammenhang zwischen RNFL und kognitiver Performanz bei MS nachweisen konnten. Dabei fanden Mirrosayyeb et al. (2022) signifikante Korrelationen zwischen der RNFL-Dicke und der Lern- und Merkfähigkeit ($r = .25$), der Wortflüssigkeit ($r = .18$), sowie der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ($r = .31$). Die Lern- und Merkfähigkeit wurde mittels *California Verbal Learning Test* und *Selective Reminding Test* gemessen. Die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung ließ sich aus den Ergebnissen des *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) und die Wortflüssigkeit aus jenen der *Word List Generation* interpretieren. Aus aktueller Forschungslage ist zu schließen, dass auch die GCIPL, bestehend aus Ganglienzellen, dessen Axone in die RNFL verlaufen, als Biomarker für

globale und retinale Neurogeneration bei MS herangezogen werden kann. Dabei können eine Ausdünnung der GCIPL und eine damit einhergehende Degeneration der Ganglienzellen schon in frühen Stadien von MS beginnen. Analog zur RNFL konnte bisherige Forschung eine Assoziation zwischen der Dicke der GCIPL und kognitiven Leistungen bei MS-Patient*innen finden (Baetge et al., 2021; Coric et al., 2018). So steht in einer Studie von Esmael et al. (2020) die Dicke der GCIPL-Dicke von 60 MS-Patient*innen in positivem Zusammenhang mit den Scores neurokognitiver Tests (*Montreal Cognitive Assessment*) hinsichtlich der Konstrukte der exekutiven Funktionen ($r = .65$), Aufmerksamkeit ($r = .41$), Gedächtnis ($r = .54$) und der Sprache ($r = .45$). Mit ihren Ergebnissen konnten Esmael et al. (2020) die Annahme bestätigen, dass sich OCT-Daten bei MS-Patient*innen von jenen der gesunden Population unterscheiden lassen.

Wie oben angeschnitten, besteht ein forschungsrelevantes Interesse in der Beurteilung des Vorhersagewerts der mittels OCT gemessenen Netzhautschichten auf mögliche kognitive Einbußen bei MS-Patient*innen. Esmael et al. (2020) befassten sich im Rahmen ihrer Studie mit dem prädiktiven Wert der RNFL/GCIPL für kognitive Funktionen bei MS. Ihre Analyse lässt den Entschluss zu, dass eine geringere RNFL-Dicke (bei einem Cut-off-Wert von $\leq 79\mu\text{m}$) mit einem dreifachen Risiko und eine geringere GCIPL-Dicke (bei einem Cut-off-Wert von $\leq 76\mu\text{m}$) mit einem zweifachen Risiko für kognitive Beeinträchtigungen verbunden sind. In einer weiteren Studie von Bsteh et al. (2019) wurde der Zusammenhang zwischen RNFL und voranschreitenden physischen sowie kognitiven Beeinträchtigungen bei RRMS-Patient*innen ($N = 151$) im Quer- und Längsschnitt untersucht. Die Daten zu den kognitiven Fähigkeiten stammen aus den Ergebnissen des SDMT und jene der motorischen Beeinträchtigungen aus dem EDSS. In Kohärenz zur aktuellen Studienlage ließ sich eine signifikante Assoziation zwischen RNFL und motorischen sowie kognitiven Dysfunktionen belegen. Die zur Baseline und mittels OCT erhobene RNFL-Dicke (bei einem Cut-off-Wert von $\leq 88\mu\text{m}$) war mit einem dreifachen Risiko für EDSS-Progression und einem 2,7-fachen Risiko für kognitiven Einbußen innerhalb von 3 Jahren der Datenerhebung verbunden. Dabei verdeutlichten Bsteh et al. (2019) die zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozesse, welche MS-Symptome auf kognitiver und motorischer Ebene auslösen. Aus ihren Ergebnissen bleibt jedoch offen, ob berichtete Veränderungen der RNFL-Dicke progressiv verlaufen oder ob sich diese im Fall eines akuten Schubes, sprich einem aktuellen Verlust von Axonen und Nerven, rezidivierend äußern. Darüber hinaus wurde der prädiktive Wert der GCIPL über mehrere Messzeitpunkte hinweg nicht untersucht.

An dieser Stelle ist auf Studien zu verweisen, die genannte Zusammenhänge nicht nachweisen konnten (Anhoque et al., 2013; Charvet et al., 2014; Frau et al., 2018). Esmael et al. (2020) und Mirmosayyeb et al. (2022) begründeten diese Diskrepanz in divergierende methodische Herangehensweisen (Datenakquisition, Stichprobenanzahl) sowie heterogenen Stichprobenverteilungen hinsichtlich bestimmter MS-Charakteristika (Krankheitsdauer, MS-Typ, etc.). Trotz zahlreicher Studien, die eine Beziehung der RNFL und GCIPL zu kognitiven Dysfunktionen bei MS belegen konnten, ist der aktuelle Forschungsstand aufgrund unstimmiger Ergebnisse gespalten. So bleibt die Rolle der OCT-Werte hinsichtlich kognitiver Beeinträchtigungen bei MS weitgehend ungeklärt.

Ziele und Fragestellungen

Oben präsentierte Ergebnisse weisen auf die zahlreichen Vorteile hin, das OCT-Verfahren in die Standarduntersuchung bei MS zu integrieren. Neben der MRT ermöglichen die durch OCT erhobenen Daten neue Einblicke in neurodegenerative Prozesse, wobei diese unter anderem auch als Biomarker kognitiver Beeinträchtigungen agieren könnten. Da der Krankheitsverlauf von MS im Einzelfall kaum vorherzusagen ist, ist es umso notwendiger, sich biologischer Marker zu bedienen, welche für bestimmte Krankheitsaktivitäten charakteristisch sind bzw. mit diesen in Zusammenhang stehen. So können bei Verdacht weitere Untersuchungen veranlasst und entsprechend rechtzeitig interveniert werden. Im Kontext kognitiver Funktionen legen bisherige Studien nahe, dass damit verbundene Beeinträchtigungen mit einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung, Berufsunfähigkeit und allgemeinen Einbußen der Lebensqualität assoziiert sind (Julian et al., 2008; Moccia et al., 2016). In diesem Sinne könnte eine klinisch relevante Ausdünnung der RNFL und GCIPL auf eine damit assoziierte Hirnatrophie und kognitive Dysfunktionen hinweisen, welche folglich näher zu untersuchen wären. Nichtsdestotrotz braucht es für eine vollständige Etablierung der OCT im klinischen Setting bei MS mehr Studien. Obwohl sich die Forschung dieser Thematik vor allem in den letzten Jahren mehrfach gewidmet hat, bleibt der genaue Zusammenhang zwischen OCT-Werten und kognitiven Fähigkeiten bis dato noch unklar. Zudem ist auch kaum etwas über die Beziehung zwischen der Netzhautschichtendicke und kognitiven Einbußen im Kontext eines akuten MS-Schubs und vor der Behandlung mit Kortikosteroide bekannt. Ob es sich bei Veränderungen der Netzhautschichten um rezidivierende oder progressive Prozesse handelt und wie diese mit kognitiven Funktionen bei MS-Patient*innen in Zusammenhang stehen, stellt das übergeordnete Forschungsinteresse der vorliegenden Studie dar. Angepasst an aktuelles Forschungswissen wird explorativ

untersucht, inwiefern OCT-Werte mit kognitiven Veränderungen im Akutschub sowie in schubfreien Phasen zusammenhängen. Die damit angestrebten Ergebnisse sollen einerseits tiefere Einblicke in die Krankheitsaktivität und damit verbundenen kognitiven Symptomen von MS gewährleisten und andererseits die OCT als prognostisches Messinstrument im Kontext eines Akutschubes sowie schubfreier Phasen auf Validierung prüfen. Aus diesen Zielsetzungen ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Fragestellung: *Sagt der OCT-Wert während eines Akutschubes kognitive Funktionen bei Personen mit MS im Akutschub voraus?*

H1: Ein geringerer OCT-Wert geht mit geringeren kognitiven Fähigkeiten bei Personen mit MS im Akutschub einher.

2. Fragestellung: *Sagt der OCT-Wert während schubfreier Phase Veränderungen kognitiver Funktionen bei Personen mit MS in schubfreier Phase voraus?*

H1: Ein geringerer OCT-Wert geht mit geringeren kognitiven Fähigkeiten bei Personen mit MS in schubfreier Phase einher.

3. Fragestellung: *Sagen Veränderungen in den OCT-Werten Veränderungen kognitiver Fähigkeiten im Längsschnitt voraus?*

H1: Eine Reduktion der OCT-Werte über die Zeit hinweg geht mit reduzierten kognitiven Fähigkeiten bei Personen mit MS einher.

Methodik

Die vorliegende Arbeit ist im Rahmen der weitläufigen Pilotstudie *Cognitive Dysfunction During Acute Inflammation in Multiple Sklerosis: Cognitive Relapse or Mere Sickness-Behavior?* unter der Leitung von Dr. Tobias Monschein und in Zusammenarbeit mit Dr. Gisela Pusswald und Dr. Gabriel Bsteh an der Medizinischen Universität Wien eingebettet. Fokus der Pilotstudie liegt in der Untersuchung kognitiver Funktionen bei MS unter diversen Gesichtspunkten (Ergebnisse klinischer Diagnostik, Laborwerte, verschiedene Messverfahren, etc.) und deren Bedeutung im Kontext eines akuten Schubes und vor Gabe von Kortikosteroide versus schubfreien Phasen. Grob zusammengefasst wird die zentrale Frage beleuchtet, ob kognitive Beeinträchtigungen ein vorübergehendes, schubassoziiertes Symptom darstellen oder auf eine Progression der Krankheit und Behinderung hindeuten und diese gegebenenfalls auch vorhersagen. Aufgrund einer noch laufenden Datenerhebung rekrutierter Patient*innen ist die Pilotstudie zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen und dementsprechend mit keiner Quelle zu verzeichnen. An dieser Stelle sollen die bis dato nicht publizierten Studien von Herrn Moritz Steuerer und Herrn Lukian

Goth, welche im übergeordneten Pilotprojekt inkludiert sind, erwähnt werden. Obwohl es sich um eigenständige Arbeiten handelt, sind in der vorliegenden Studie methodische sowie inhaltliche Überschneidungen erdenklich.

Untersuchungsdesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um ein längsschnittliches, nicht-experimentelles Design, welches auf vordefinierte Gruppen ohne Randomisierung zurückgreift. Es gilt hervorzuheben, dass sich die Beschreibung des Untersuchungsdesign auf die vorliegende Studie beschränkt und in Bezug auf zu nennende Messzeitpunkte von der übergeordneten Pilotstudie minimal abweicht. Dabei nehmen rekrutierte MS-Patient*innen an einer Baseline-Erhebung (Messzeitpunkt - 0), nach 6 Monaten (Messzeitpunkt - 1) sowie nach 18 Monaten (Messzeitpunkt - 2) an Untersuchungen teil. Konkret beziehen sich diese auf den Einsatz der OCT und kognitiver Tests, wobei sich die Datenerhebung in der Baseline sowie zu jedem Messzeitpunkt deckungsgleich wiederholt. Die OCT-Messung wird von an der Studie mitwirkenden Ärzt*innen an der Medizinischen Universität Wien und die Erhebung sowie Auswertung kognitiver Tests von trainierten Psychologiestudierenden der Universität Wien übernommen. Die gewonnenen Daten werden im weiteren Verlauf in ein gemeinsames Datenfile eingetragen und stehen zum Schutz der Patient*innen unter streng vertraulichen Datenschutzrichtlinien. Der Ablauf und die Planung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien freigegeben. Die Pilotstudie läuft seit 2020 und ist bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen.

Stichprobenbeschreibung

Die Einladung zur Studienteilnahme erfolgte über Dr. Monschein auf der MS-Ambulanz bzw. in der Notaufnahme des Allgemeinen Krankenhauses Wien (AKH). Dabei bestand das Ziel in der Rekrutierung von MS-Patient*innen im akuten Schub und vor einer Kortikosteroid-Therapie. Die Patient*innen wurden über Ziele und Ablauf der Studie informiert und konnten noch vor einer Behandlung und nach unterzeichneter Einverständniserklärung direkt an der Studie partizipieren. Die sofortige Teilnahme war unter anderem der örtlichen Anbindung zu verdanken, da die Datenerhebung direkt am AKH erfolgte. Die Einschlusskriterien zur Beteiligung an der Studie lauten wie folgt: akuter MS-Schub, keine aktuelle Einnahme von Kortikosteroiden, normale Sehschärfe (*Visus c.c* >0,8), Volljährigkeit, unterschriebene Einverständniserklärung sowie gute Deutschkenntnisse. Insgesamt konnten N = 79 Patient*innen rekrutiert werden, von denen 23 Personen

ausgeschlossen werden mussten. Gründe für Ausschlüsse waren freiwillige Abbrüche, Pseudoschübe, keine MS, Sprachbarrieren, persönliche Gründe, fehlende Compliance, Schwangerschaften etc. In die Analyse fiel eine finale Stichprobe von N =56 (42 weiblich, 14 männlich) mit einem zum Zeitpunkt der Baseline erhobenem Durchschnittsalter von rund 35 Jahren. Bezüglich der Verlaufsform von MS handelt es sich in der vorliegenden Stichprobe vorwiegend um den RRMS-Typus (N =52) mit drei SPMS-Patient*innen und einer Patientin mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS). Genauere demographische Daten sowie MS-bezogene Charakteristika sind aus Tabelle 1 zu entnehmen. Es gilt hervorzuheben, dass die unten angeführte Stichprobenverteilung im Kontext der Baseline-Erhebung zu interpretieren ist. Ob und wann sich die MS im Laufe der Längsschnittstudie in ein fortschreitendes Stadium entwickelt hat, ist aus den vorhandenen Daten nicht zu entnehmen.

Tabelle 1

Deskriptive Stichprobencharakteristika

	Gesamtstichprobe	Frauen	Männer
Geschlecht	N = 56	N = 42 (75%)	N = 14 (25%)
	Mittelwert	Standardabweichung	Min – Max
Alter	34.84	10.27	18 – 72
Krankheitsdauer	6.41	7.93	0 – 30
EDSS Score	3.05	1.13	1 – 6.5
	< 12 J	>12 J	
Bildung	N = 6 (10.7%)	N = 50 (89.3%)	
	RRMS	SPMS	CIS
Diagnose	N = 52 (92.9%)	N = 3 (5.4%)	N = 1 (1.8%)

Anmerkung. Die Stichprobenverteilung ist im Kontext der Baseline-Erhebung zu interpretieren. Alter und Krankheitsdauer sind in Jahren angegeben. Die Krankheitsdauer ergibt sich aus der Differenz zwischen Datum der MS-Erstdiagnose und erstem Messzeitpunkt der OCT. Zur Interpretation des EDSS-Scores siehe Diskussion. Eigene Arbeit.

Messinstrumente

Für die vorliegende Studie werden zwei Haupttypen von Messinstrumenten eingesetzt: medizinische und neuropsychologische Tests. Die unabhängige Variable bezieht sich auf die Dicke der Netzhautschichten, gemessen in Mikrometern, und wird durch die

GCIPL und peripapilläre RNFL (pRNFL) definiert. Diese werden mittels OCT gemessen, welche durch das AKH bereitgestellt wird (mehr dazu weiter unten). Die abhängige Variable umfasst verschiedene kognitive Fähigkeiten, die als Oberbegriff für mehrere kognitive Domänen dienen. Diese beinhalten spezifisch die Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, exekutive Funktionen sowie die visuell-räumliche und verbale Lern- und Merkfähigkeit. Die kognitiven Fähigkeiten werden durch Prozentränge der Testergebnisse verschiedener kognitiver Testbatterien erfasst, die im Folgenden detailliert beschrieben werden.

Der *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) dient zur Messung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und stellt in der neuropsychologischen Untersuchung von MS ein weitverbreitetes Standardmessverfahren dar (Benedict et al., 2017). Die Ausführung des SMDT gibt es in verbaler sowie schriftlicher Form. In der vorliegenden Studie wurde die schriftliche Version gewählt. Der zu testenden Person wird dabei eine Zeile mit einem Codeschlüssel vorgelegt, wobei die Ziffern (von 1-9) jeweils mit bestimmten Symbolen gepaart sind. In den darunter stehenden Zeilen sind die Symbole in willkürlicher Reihenfolge zu finden. Die Aufgabe der Testperson besteht nun in der richtigen Zuordnung der Zahlen zu den leerstehenden Symbolen. Dabei sollen so viele Symbole wie möglich beziffert werden, wobei ein Zeitfenster von 90 Sekunden gegeben wird. Der Gesamtscore fasst sich aus der Anzahl gemachter Antworten und der Anzahl an richtigen Antworten zusammen. Beispielsweise bedeutet ein Punktwert von 51/47, dass 51 Kästchen ausgefüllt wurden, von denen aber nur 47 die richtige Codierung enthalten. Der SDMT weist eine Test-Retest Reliabilität von $r = .80$ für die schriftliche Version auf (Smith, 2011). Darüber hinaus korreliert laut einer Übersichtsarbeit von Benedict et al. (2017) der SDMT mit MRT-Messungen zur Atrophie und Hirnläsionen bei MS-Patient*innen.

Der *Brief Visuospatial Memory Test-Revised* (BVMT-R) hat die Erfassung der visuell-räumlichen Gedächtnisleistung zum Ziel. Dabei wird der Versuchsperson eine Seite mit sechs verschiedenen Formen für wenige Sekunden präsentiert, die darauffolgend in ihrer richtigen räumlichen Anordnung und Kontur wiedergegeben werden müssen. Dafür werden insgesamt vier Abläufe (dreimal mit und einmal ohne Darbietung der Figuren) vollzogen, wobei letzteres nach einer Zeitverzögerung von rund 25 Minuten erfolgt. Pro richtiger räumlicher Anordnung und pro kohärenter Wiedergabe der geometrischen Form wird jeweils ein Punkt verteilt. Den unterschiedlichen Lerndurchgängen liegen distinktive inhaltliche Verankerungen zugrunde. Dabei bilden speziell der zweite und dritte Versuch die visuell-räumliche Lern- und Merkfähigkeit der Testperson ab. Der verzögerte Abruf spiegelt

hingegen die Leistung des visuell-räumlichen Langzeitgedächtnisses wider. Die Interrater-Reliabilität wurde anhand von $N = 282$ berechnet, wobei der Reliabilitätskoeffizient für alle Versuche bei $r > .96$ liegt. Darüber hinaus beträgt der BVMT-R eine Test-Retest Reliabilität von $r = .60$ für den ersten Versuch und $r = .84$ für den dritten Versuch. Bezüglich der Konstruktvalidität korreliert der BVMT-R stark mit anderen neuropsychologischen Tests wie z.B. dem *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* ($r = .75$), welcher ebenso zur Erfassung der räumlichen Lern- und Merkfähigkeit verwendet wird (Benedict, 1997). Die für die Studie relevante Variable bezieht sich auf die visuell-räumliche Lern- und Merkfähigkeit, welche über den BVMT-R Score der Testpersonen operationalisiert wird. Aufgrund von Lerneffekten wurden zu jedem Messzeitpunkt unterschiedliche Figuren dargeboten. Übungseffekte beim BVMT-R können auftreten, wenn der Test wiederholt wird, da die Testpersonen mit dem Testmaterial vertrauter werden und bessere Strategien entwickeln. Um diesen Effekten entgegenzuwirken und die Validität der Ergebnisse zu gewährleisten wurden Parallelversionen für Testwiederholungen aus dem Testmanual verwendet.

Der *Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest* (VLMT) erfasst die verbale Lern- und Merkfähigkeit und stellt eine Weiterentwicklung und Übersetzung des *Auditory Verbal Learning Test* dar. Der Versuchsperson wird eine Liste mit 15 semantisch-distinkten Wörtern vorgelesen, welche sie sich einprägen und in beliebiger Reihenfolge wiedergeben soll. Dieser Ablauf wiederholt sich fünfmal bis eine Interferenzliste mit neuen Wörtern vorgelesen und anschließend frei wiederholt werden soll. Nach diesem Vorgang wird die Testperson direkt gebeten, sich an die Wörter der ursprünglichen Liste zu erinnern. Nach einem Zeitfenster von 20- bis maximal 30 Minuten wird ohne vorheriger Darbietung der Wörter wieder nach der Anfangsliste gefragt. Im Anschluss wird eine Wiedererkennungsliste vorgelesen. Die Aufgabe besteht nun darin, zu bestimmen, ob das vorgelesene Wort aus der ursprünglichen Liste entstammt. Bei den Wörtern der Wiedererkennungsliste handelt es sich um jene aus der Anfangs- und Interferenzliste sowie um 20 neue phonetisch- /semantisch- ähnliche Begriffe. Die Auswertung erfolgt anhand der Abzählung richtig genannter und wieder erkannter Wörter. Ähnlich zum BVMT-R bilden einzelne Lerndurchgänge unterschiedliche Parameter der Lern- und Merkfähigkeiten ab, wobei sich diese in Prozesse des Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisses einordnen lassen. Da beim VLMT hohe Lerneffekte berichtet wurden, wird bei wiederholter Testung die Verwendung zusätzlicher Parallelversionen des VLMT empfohlen. Bezüglich der Retest-Reliabilität des VLMT schwankt diese zwischen $r = .68$ und $r = .87$ über alle Durchgänge und Parallelversionen hinweg (Helmstaedter et al., 2001). Pro Messzeitpunkt wurden den Patient*innen im Rahmen der Studie unterschiedliche Wortlisten

vorgegeben. Die abhängigen Variablen der Lern- und Merkfähigkeit werden mittels Testwerten des VLMT operationalisiert. Detaillierte Informationen bezüglich der Testauswertung sind aus dem Manual von Helmstaedter et al. (2001) zu entnehmen.

Die *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (TAP) ist ein computergestütztes Verfahren, welches aus verschiedenen Untertests besteht, die die Erfassung unterschiedlicher Parameter der Aufmerksamkeit zum Ziel haben. Für die Studie wurden die Untertests *Alertness* und *Geteilte Aufmerksamkeit* gewählt. Grundsätzlich gestaltet sich die TAP entlang der Reaktionsadäquanz und Reaktionszeit (Anzahl der Fehler/ ausgelassenen Reaktionen) auf distinkte, nonverbale Reize. Bei Darbietung dieser ist mittels Tastendruck entsprechend zu reagieren. Bei dem Untertest *Alertness* wird die Aufmerksamkeitsintensität (intrinsische sowie phasische Aufmerksamkeitsintensität) erfasst, welche einem allgemeinen Wachzustand einer Person gleicht. Dabei wird die Testperson aufgefordert, bei Erscheinen eines Kreuzes (=kritischer Reiz) schnellstmöglich eine Taste zu drücken. Im zweiten Durchgang folgt die Darbietung des Reizes erst nach einem Signalton. Die Testperson soll wie beim ersten Durchgang nur auf das Erscheinen des Kreuzes und nicht auf den Warnton reagieren. Der Test *Geteilte Aufmerksamkeit* bezieht sich auf die Fähigkeit zur visuell-räumlichen Aufmerksamkeitssteilung auf zeitgleich zu bewältigende Aufgaben. Die Messung erfolgt entlang von Dual-Task Aufgaben, in denen beim Erscheinen zweier Reize (visuell, akustisch) entsprechend reagiert werden muss. Aufgrund der computergestützten Testung liegt eine hohe Durchführungs- und Auswertungsobjektivität vor. Dabei schwankt die Retest-Reliabilität je nach Untertest. Die Split-Half Korrelation beträgt $r > .90$ für die Reaktionszeit, wobei sich keine Angaben der Korrelation bezüglich der Leistungsqualität finden lassen (Zimmermann & Fimm, 2019).

Die *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-IV) ist eine umfassende Testbatterie zur Untersuchung des Gesamt-IQs und dessen Parameter (Sprachverständnis, logisches Denken, Arbeitsgedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit). Die WAIS-IV setzt sich aus 15 Untertests zusammen, wobei in der vorliegenden Studie nur der Untertest *Zahlen nachsprechen* mit jeweils drei Durchgängen zur Anwendung kam. Dieser erfasst das Konstrukt des Arbeitsgedächtnisses. Der Versuchsperson wird dabei eine Zahlenreihe vorgetragen, die sie in gleicher/ umgekehrter oder aufsteigender Reihenfolge wiederholen soll. Aus dem WAIS-IV-Manual der deutschsprachigen Adaption nach Wechsler ist für den Untertest *Zahlen nachsprechen* eine mittlere Reliabilität von $r = .93$ zu entnehmen (Wechsler, 2012).

Der *Regensburger Wortflüssigkeitstest* (RWT) dient der Erfassung der verbalen Wortflüssigkeit. Die Versuchsperson wird dabei aufgefordert, innerhalb von 2 Minuten so viele Wörter wie möglich aufzuzählen. Dabei besteht der RWT aus mehreren normierten Untertests, mit jeweils unterschiedlichen Angaben zur Wortproduktion. Für die Studie wurden drei Untertests ausgewählt, welche die Wortproduktion mit Anfangsbuchstaben, die Wortproduktion bestimmter Kategorien und die Wortproduktion innerhalb eines semantischen Kategorienwechsels beinhalten. Ersteres bezieht sich auf die Erhebung formallexikalischer Wortflüssigkeit. Dabei wurde in der Studie über die Zeit hinweg zwischen den Anfangsbuchstaben S und B abgewechselt. Die Kategorienaufzählung hat die Erfassung der semantischen Wortflüssigkeit zum Ziel. Die Versuchsperson soll erneut innerhalb von 2 Minuten möglichst viele Wörter aus einer vorgegebenen Kategorie nennen, wobei Wortwiederholungen und Wörter ähnlicher Ableitung (z.B.: Baum – Baumstamm) nicht gelten. Beim letzten Untertest wird ebenfalls die semantische Wortflüssigkeit mit zusätzlicher Leistungsanforderung an die exekutiven Funktionen gemessen. Die Aufgabe besteht in der 2-minütigen Wortproduktion innerhalb eines Kategorienwechsels, wobei die Testperson zunächst ein Wort aus einer Kategorie und dann das nächste aus der zweiten Kategorie usw. nennen soll. Die für die Studie gewählten Kategorienwechsel sind *Sportarten-Tiere* (Messzeitpunkt - 0) und *Kleidungsstücke-Blumen* (Messzeitpunkt - 1). Die Auswertung erfolgt anhand der Anzahl korrekt produzierter Wörter. Der RWT weist eine Retest-Reliabilität zwischen $r = .72$ und $r = .89$ auf (Aschenbrenner et al., 2000).

Zur Ermittlung der Netzhautschichtendicke wurde das Gerät *SPECTRALIS OCT* der Firma Heidelberg Engineering verwendet. Die Maße zur Netzhautschichtendicke der GCIPL und speziell der pRNFL beider Augen wurden in Mikrometern erfasst. Die Dicke der pRNFL entspricht dem Abstand zwischen der innersten Grenzmembran und der Ganglienzellschicht (GCL). Die Dicke der GCIPL erfasst wiederum die GCL sowie die innere plexiforme Schicht (IPL; Cunha et al., 2021).

Ablauf

Nach Aufnahme soziodemographischer sowie krankheitsbezogener Merkmale nehmen Patient*innen im akuten MS-Schub an neurologischen Standarduntersuchungen an der MS-Ambulanz des AKHs teil, welche von Ärzten*innen durchgeführt werden. Hierunter fällt die paraklinische Erhebung mittels OCT. Bei dieser soll das Kinn der Patient*innen auf eine Kinnstütze gelegt und mit offenem Auge auf ein definiertes Zielobjekt fokussiert werden. Daraufhin werden Scans mittels OCT erstellt und die Untersuchung darauffolgend

beendet. Dieser Ablauf erfolgt nicht-invasiv sowie schmerzlos und dauert in der Regel bis zu 10 Minuten. Die neuropsychologische Testung erfolgt im Anschluss. Dabei findet zunächst ein kurzes Anamnesegespräch statt, um mögliche anderwärtige Einflussgrößen (aktuelle Lebenskrisen, nicht MS-assoziierte und beeinträchtigende Belastungen, etc.) zu erfassen. Im Anschluss auf das Anamnesegespräch beginnt die neuropsychologische Testung, welche von trainierten Psychologiestudent*innen im Master geleitet wird. Die Reihenfolge der verwendeten Tests lauten wie folgt: SMDT, BVMT-R, VLMTA, TAP, WAIS-IV und RWT. Die neuropsychologische Testung dauert in der Regel 1-1,5 Stunden. Nach Beendigung der kognitiven Testung werden die Teilnehmenden an die Termine der Follow-Up-Untersuchungen erinnert und schlussendlich entlassen.

Das gesamte Prozedere wiederholt sich in dieser exakten Form nach 6 und 18 Monaten, wobei sich die Patient*innen im Gegensatz zur Baseline-Messung in schubfreien Phasen befinden müssen. Es gilt erneut zu betonen, dass sich der eben beschriebene Studienablauf auf das vorliegende Studienziel beschränkt. Dabei wird die Erwähnung anderwärtiger neuropsychologischer und medizinischer Testungen sowie zusätzlicher Untersuchungszeitpunkte nur dann ausgelassen, wenn die damit erhobenen Daten keinen relevanten Beitrag zur Ergebnisgewinnung der Studie leisten und als dementsprechend redundant aufgefasst werden.

Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels Statistikprogramm *IBM SPSS Statistics 28* vollzogen. Die zur Analyse verwendeten Daten stammen mit Ende März 2024 aus einer Stichprobe von $N = 59$ zur Baseline-Erhebung. Pro Analyse wurde nur mit vollständigen Daten gerechnet. Die im Datensatz fehlenden Werte sind vor allem auf Studienabbrüche und das Nichterscheinen zum Testtermin zurückzuführen und beziehen sich in der Regel auf weitere Messzeitpunkte nach der Baseline-Erhebung. Nach Ausschluss von Dropouts beziehungsweise vollkommen willkürlich fehlender Daten (Missing Completely at Random) ergab sich für die Deskriptivstatistik eine finale Stichprobenanzahl von $N = 56$, wobei diese mit Messzeitpunkt - 1 und Messzeitpunkt - 2 stetig geringer wurde. Für alle Analysen wurde ein Alpha-Niveau von $\alpha = .05$ gewählt. Zur Beantwortung zentraler Fragestellungen erfolgte die statistische Analyse in verschiedenen Schritten. Nach Prüfung auf Normalverteilung der Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die zugrundeliegenden Variablen in ihrer Variabilität und ihrem Verlauf untersucht. Zunächst wurden potenzielle Unterschiede der unabhängigen Variable (GCIPL/ pRNFL) zwischen linkem und rechtem Auge mittels

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Stichproben ermittelt. In einem weiteren Schritt wurden mögliche Veränderungen der unabhängigen sowie abhängigen Variablen (kognitive Testergebnisse) über die Zeit berechnet. Dies erfolgte wiederum mittels parameterfreien Wilcoxon Test für zwei abhängige Stichproben.

Anmerkung bezüglich der abhängigen Variable über die Zeit: Wie in Tabelle 1 ersichtlich werden kognitive Fähigkeiten in einzelnen Subtest erfasst und je nach Alter, Geschlecht und Bildung in entsprechende Prozentränge transformiert. Um einem Bias der Überführung in Prozentränge über die Zeit hinweg zu entgegnen, wurde bei jeder Person der Stichprobe nachträglich überprüft, ob diese zum Messzeitpunkt -1 ein Jahr älter geworden ist und ihr bei der Testauswertung ein neuer Prozentrang zugeschrieben wurde. Von der Gesamtstichprobe ausgehend fielen zum Messzeitpunkt -1 maximal zwei Personen pro Test in einen neuen Prozentrang.

Zur Beantwortung der finalen Hypothesen wurde der Zusammenhang zwischen Netzhautschichtendicke und kognitiven Testergebnissen mittels parameterfreier Spearman-Korrelation berechnet. Die in die Analyse einbezogenen Daten variierten zwischen den Hauptanalysen nur hinsichtlich ihrer Messzeitpunkte.

Ergebnisse

Die vorliegenden Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. Mit Ausnahme der TAP *Alterness* handelt es sich bei den kognitiven Testergebnissen der Stichprobe über alle Messzeitpunkte hinweg um nicht-normalverteilte Daten. Angaben zu mittleren Testleistungen sowie zu Netzhautschichten der Stichprobe sind aus Tabelle 2 zu entnehmen. Die Dicke der pRNFL und GCIPL wurden pro Auge berechnet.

Tabelle 2

Deskriptivstatistik zur Netzhaut-Dicke und kognitiven Fähigkeiten

	Baseline		6 Monate		1.5 Jahre	
	N	M (SD) Min – Max	N	M (SD) Min – Max	N	M (SD) Min – Max
GCIPL links	56	66.86 (8.16) 46.19 – 81.08	38	66.17 (8.55) 45.83 – 80.64	21	65.25 (9.50) 46.42 – 81.08
GCIPL rechts	56	65.22 (8.23) 44.94 – 81.00	38	64.96 (8.96) 46.07 – 80.46	21	64.71 (9.79) 41.41 – 80.91

pRNFL links	56	92.71 (15.41) 49.00 – 136.00	37	92.29 (11.87) 64.00 – 111.00	21	90.90 (15.03) 49.00 – 110.00
pRNFL rechts	56	90.83 (15.25) 49.00 – 118.00	37	92.45 (14.53) 53.00 – 114.00	21	90.47 (15.84) 52.00 – 110.00
		Baseline			6 Monate	1.5 Jahre
SDMT	55	45.71 (34.24) 2.30 – 97.90	52	62.21 (31.29) 02.30 – 100.00	27	65.39 (29.06) 3.00 – 100.00
BVMT _{Learning}	54	56.62 (36.10) 1.00 – 99.00	53	57.16 (31.87) 5.00 – 99.00	27	39.55 (38.34) 1.00 – 99.00
BVMT _{Delayed Recall}	54	42.46 (33.15) 1.00 – 95.00	51	61.08 (30.85) 1.00 – 99.00	26	60.69 (29.33) 1.00 – 99.00
VLMT _{Learning}	55	56.81 (32.86) 5.00 – 95.00	53	66.41 (28.79) 5.00 – 95.00	27	63.07 (28.67) 5.00 – 95.00
VLMT _{Consolidation}	55	45.42 (24.58) 5.00 – 92.50	52	49.76 (30.45) 4.00 – 95.00	26	49.32 (29.82) 5.00 – 92.50
TAP _{Alertness}	55	45.15 (28.07) 1.00 – 99.00	52	52.48 (26.45) 8.00 – 99.00	27	51.81 (27.52) 1.00 – 97.00
TAP _{Geteilte Aufmerksamkeit (auditiv)}	53	32.50 (9.28) 4.00 – 62.00	52	32.01 (8.18) 2.00 – 62.00	26	29.50 (9.26) 4.00 – 34.00
TAP _{Geteilte Aufmerksamkeit (visuell)}	54	45.44 (27.90) 1.00 – 84.00	51	55.15 (28.36) 1.00 – 84.00	26	52.53 (28.79) 4.00 – 84.00
ZN _{vorwärts}	54	42.77 (24.66) 2.00 – 91.00	53	44.54 (27.29) 1.00 – 98.00	27	40.25 (24.92) 2.00 – 99.00
ZN _{rückwärts}	54	42.45 (23.82) 0.40 – 91.00	53	45.41 (27.09) 2.00 – 98.00	27	45.96 (24.89) 9.00 – 91.00
ZN _{Sequenz}	46	36.01 (24.33) 0.40 – 91.00	46	41.97 (26.35) 9.00 – 95.00	23	40.04 (27.78) 9.00 – 99.00
RWT _{Anfangsbuchstabe}	53	30.07 (22.86) 5.00 – 90.00	51	36.29 (25.14) 1.00 – 90.00	26	35.78 (21.21) 9.00 – 79.50
RWT _{Kategorie}	53	30.47 (23.25) 7.00 – 87.00	51	41.30 (25.93) 5.00 – 90.00	26	47.18 (21.75) 10.00 – 80.00
RWT _{Wechsel}	53	31.23 (26.29) 2.00 – 90.00	50	34.93 (27.95) 5.00 – 90.00	26	35.36 (27.88) 10.00 – 90.00

Anmerkung. MZP = Messzeitpunkt. M = Mittelwert. SD = Standardabweichung. GCIPL & pRNFL in Mikrometern angegeben. Die restliche Tabelle wurde in Prozenträngen angegeben. Eigene Arbeit.

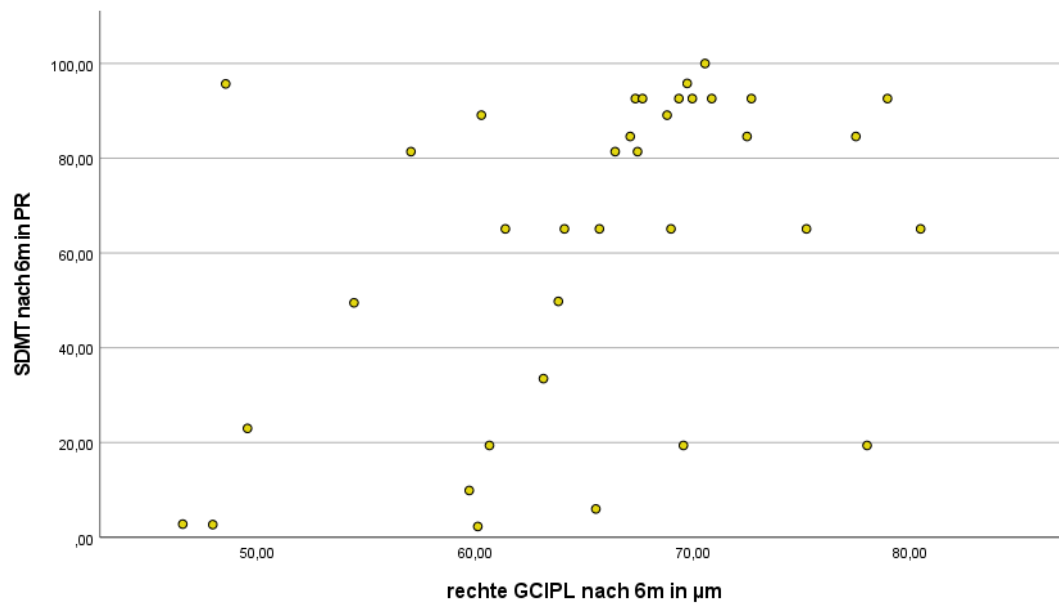
In Bezug zur Netzhautschichtendicke beider Augen wurde bei der GCIPL während der Baseline-Erhebung ein signifikanter Unterschied der Dicke zwischen linkem und rechtem Auge ($z = -2,61$, $p = .01$) gefunden. Das rechte Auge weist einen niedrigeren Mittelwert von $MW = 65,22\mu m$ ($SD = 8,23\mu m$) als das Linke ($MW = 66,8\mu m$; $SD = 8,16\mu m$) zur Baseline auf. Zum Zeitpunkt nach 6 Monaten konnte kein signifikanter Unterschied in der Dicke der GCIPL beider Augen gefunden werden. Zur Prüfung auf mögliche Veränderungen der Netzhautschichtendicke über die Zeit hinweg wurde der Wilcoxon-Test angewendet. Zwischen Baseline und Messzeitpunkt -1 ergaben sich leicht signifikante Veränderungen der GCIPL beider Augen. Diese verringerte sich mit einem z-Wert von $z = -1,96$, $p < .05$ (GCIPL rechts) und $z = -2,31$, $p = .02$ (GCIPL links). Nach Berücksichtigung der Kumulierung des Alpha Fehlers, fällt diese Signifikanz allerdings weg.

Bezüglich der kognitiven Variablen wurde auf signifikante Unterschiede in der Leistung innerhalb einer Person über die Zeit hinweg getestet. Ergebnisse aus dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigen nach Korrektur der Alpha-Fehler Kumulierung ausschließlich für den SDMT ($z = -3,85$, $p = .00$), BVMT-R und VLMT signifikante Leistungsverbesserungen 6 Monate nach der Baseline, wobei sich die Ergebnisse des BVMT-R und VLMT auf einzelne Subtests beziehen. Beim BVMT-R ergaben sich lediglich für den verzögerten Abruf signifikante Verbesserungen bei Messzeitpunkt -1 ($z = -3,51$, $p = .00$). Im VLMT schnitt die Stichprobe im Subtest zur Erfassung der verbalen Lernfähigkeit zu Messzeitpunkt -1 durchschnittlich besser ab als in der Baseline ($z = -2,92$; $p = .00$).

Die Hauptanalysen wurden mittels parameterfreier Spearman's Rangkorrelation vollzogen. Zwischen den zur Baseline erhobenen OCT-Werten (pro Auge) und kognitiven Testergebnissen konnten keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden. Bezüglich Messzeitpunkt -1 ergaben sich moderate Korrelationen zwischen der rechten GCIPL-Dicke und den Ergebnissen des SDMT ($r = .47$; $p = .00$) sowie des Untertests *Zahlen nachsprechen rückwärts* aus der WAIS-IV ($r = .49$; $p = .00$). Die graphischen Darstellungen der berichteten Korrelationen sind aus Abbildung 1 sowie Abbildung 2 zu entnehmen.

Abbildung 1

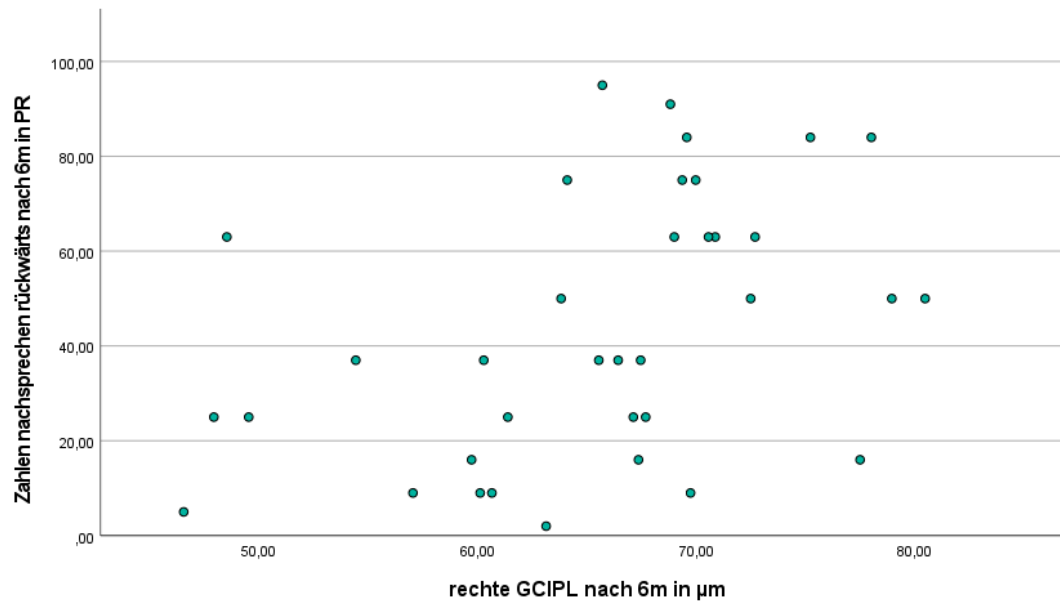
Streudiagramm: Korrelation zwischen SDMT nach 6m und rechter GCIPL nach 6m



Anmerkung. Testleistungen des *Symbol Digit Modalities Test* nach 6 Monaten in Prozentränge und rechte GCIPL nach 6 Monaten in Mikrometern angegeben. Eigene Arbeit.

Abbildung 2

Streudiagramm: Korrelation zwischen WAIS-IV (Zahlen nachsprechen rückwärts) nach 6m und rechter GCIPL nach 6m



Anmerkung. Testleistungen des *Wechsler Adult Intelligence Scale* (Zahlen nachsprechen rückwärts) nach 6 Monaten in Prozentränge und rechte GCIPL nach 6 Monaten in Mikrometern angegeben. Eigene Arbeit.

Die zu prüfenden Hypothesen stellen Zusammenhangsannahmen mit Bezug zu unterschiedlichen Messzeitpunkten dar. Die Berechnung einer reinen Korrelation zwischen der Netzhautschichtendicke und kognitiven Testleistungen ist nur in Maßen sinnvoll interpretierbar. Für die Forschungsziele dieser Studie sind Korrelationen zwischen den Netzhautschichten und den als beeinträchtigt eingestuften kognitiven Leistungen von Bedeutung. Daher wurde die Stichprobe für jeden Untertest in zwei Gruppen aufgeteilt: eine mit unterdurchschnittlichen und eine mit durchschnittlichen bis überdurchschnittlichen kognitiven Leistungen. Der in der Intelligenzdiagnostik angewandte Normbereich liegt zwischen dem 16. und 85. Perzentil (Zimmermann & Fimm, 2019). Teilnehmer*innen, deren Ergebnisse unterhalb des 16. Perzentils lagen, wurden der Gruppe mit unterdurchschnittlichen Leistungen zugeordnet. Alle anderen Personen, die 16% oder mehr erreichten, wurden in einer zweiten Gruppe zusammengefasst. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde auf Gruppenmittelwertunterschiede hinsichtlich der GCIPL und RNFL zum Zeitpunkt der Baseline geprüft. Dabei ließ sich ein signifikanter Gruppenunterschied in der GCIPL-

Dicke des rechten Auges finden ($z = -3,24$; $p = .00$). Patient*innen, die im SDMT unter einem Prozentrang kleiner 16% abschnitten, wiesen eine signifikant niedrigere rechte GCIPL-Dicke mit einem Mittelwert von $MW = 60,11\mu\text{m}$ ($N = 16$) im Gegensatz zur Vergleichsgruppe mit einem Prozentrang von größer gleich 16% mit $MW = 67,18\mu\text{m}$ ($N = 39$) zum Zeitpunkt 0 auf. Diese Analyse wurde analog für Messzeitpunkt -1 vollzogen. Dabei ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie zur Baseline. Proband*innen mit unterdurchschnittlichen Leistungen im SDMT wiesen eine durchschnittlich geringere rechte GCIPL-Dicke ($MW = 55,99\mu\text{m}$, $N = 5$) im Vergleich zu jenen mit Leistungen über 16% ($MW = 67,03\mu\text{m}$, $N = 31$) auf ($z = -2,72$, $p = .00$) auf.

Wichtige Anmerkung zur dritten Fragestellung: Da in den OCT-Werten keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Netzhautschichtendicke über die Zeit gefunden werden konnten, wurden keine weiteren Analysen durchgeführt. Dementsprechend kann die vorliegende Arbeit keinen Beitrag zur Beantwortung der dritten Fragestellung leisten (siehe Limitationen der Studie).

Diskussion

Angesichts der vielfältigen Ausprägungen von MS gewinnt die Suche nach zuverlässigen Biomarkern, die Einblick in die Dynamik des Krankheitsverlaufs geben, immer mehr an Bedeutung. Die vorliegende Studie setzt genau hier an und hat es sich zum Ziel gemacht, die Verbindung zwischen OCT-Daten zur Dicke der Netzhautschichten und kognitiven Leistungen von 56 MS-Patient*innen zu ermitteln. Die Untersuchungen fanden sowohl während akuter Krankheitsschübe als auch in schubfreien Phasen statt, wobei eine Reihe unterschiedlicher neuropsychologischer Tests zum Einsatz kamen. Im folgenden Abschnitt werden verschiedene Aspekte der Studienergebnisse beleuchtet. Zunächst wird die Ausdünnung der GCIPL im Vergleich zur RNFL diskutiert, gefolgt von einer Erörterung verschiedener Faktoren, die die kognitiven Ausprägungen der MS-Studienteilnehmer*innen beeinflusst haben könnten. Abschließend werden die in der Arbeit zentralen Hypothesen und Fragestellungen erörtert, die sich mit dem Zusammenhang zwischen der Dicke der Netzhautschichten und den kognitiven Leistungen befassen.

Ausdünnung der GCIPL und RFNL

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass Patient*innen der Studie eine unterdurchschnittlich ausgeprägte GCIPL-Dicke über den gesamten Untersuchungszeitraum aufweisen (siehe Tabelle 1). Zur Interpretation der Dicke werden gewöhnlich

unterschiedliche Grenzwerte ($<70\mu\text{m}$ bis $<77\mu\text{m}$) herangezogen (Schurz et al., 2021; Zimmermann et al., 2018). In einer MS-Studie von Schurz et al. (2021) wurde die GCIPL-Dicke beispielsweise anhand des Cut-Off-Wertes von unter $77\mu\text{m}$ analysiert. Diese ist mit einem höheren Risiko für fortschreitende Beeinträchtigungen, gemessen anhand des EDSS, assoziiert. Unabhängig davon, welcher Cut-Off-Wert nun zur Interpretation der GCIPL-Dicke in Anwendung kommt, weisen die hier erfassten Werte auf eine klinisch relevante GCIPL-Dünne beider Augen hin. Dieser Befund steht im Einklang mit bisherigen Studien, die einen Zusammenhang zwischen MS und geringerer GCIPL nahelegen konnten (Baetge et al., 2021; Coric et al., 2018). Wie bereits erläutert, geht die aktuelle Forschung von einer durch neuronale Schädigung ausgelösten Ausdünnung der GCIPL aus, welche mit dem zugrundeliegenden Charakter degenerativer Prozesse bei MS korrespondiert (London et al., 2013). Dem gegenübergestellt weist die Stichprobe mit einem definierten Cut-Off-Wert von kleiner gleich $88\mu\text{m}$ (Schurtz et al., 2021) eine durchschnittliche pRNFL-Dicke beider Augen über alle Messzeitpunkte hinweg auf. Im Sinne gestellter Annahmen scheinen keine klinisch relevanten neurodegenerativen Schädigungen der RNFL bei den Patient*innen vorzuliegen, die zu einer Verdünnung der Schicht geführt hätten. Dies scheint in Kontrast zu den hier referenzierten Studienergebnissen zu stehen (Baetge et al., 2021; Mirmosayyeb et al., 2022). Letztlich ergibt sich die Frage, wieso bei angenommener Ausdünnung der GCIPL eine Schädigung der RNFL ausbleibt. Pietroboni et al. (2017), welche im Rahmen ihrer Studie ähnliche Ergebnisse erzielten, begründen diese Diskrepanz in einer nicht-simultanen Ausdünnung der Netzhautschichtendicke. Eine Schädigung der Ganglienzellen (GCIPL) könnte demnach Verletzungen der Axonen (RNFL) vorausgehen. Dies wäre vor allem in frühen Stadien von MS der Fall (Pietroboni et al., 2017). Darüber hinaus weist die GCIPL-Dicke im Vergleich zur RNFL eine stärkere Struktur-Funktionsbeziehung auf, korreliert mehr mit den Werten der EDSS und bildet MS-assoziierten Gewebeschwund des gesamten Gehirns und der grauen Substanz grundsätzlich besser ab (Lambe et al., 2021; Saidha et al., 2011). Zusammenfassend kann die GCIPL im Vergleich zur RNFL als Biomarker mit höherer Sensitivität gegenüber Netzhautverdünnungen vor allem in frühen Stadien von MS verstanden werden. Diese Annahmen stehen im Einklang mit den hier vorliegenden Ergebnissen. Ein weiterer Faktor, der zur Erklärung der durchschnittlichen RNFL-Dicke bei den Patient*innen beitragen könnte, ist das Fehlen eines bedeutenden Risikofaktors: der *Optikusneuritis*, also eine Entzündung des Sehnervs. In einer Studie von Eslami et al. (2020) wurden pRNFL-Werte unter verschiedenen Gesichtspunkten (MS-Verlaufstypen, Krankheitsdauer, etc.) beleuchtet, wobei die Optikusneuritis einen zentralen

Untersuchungsgegenstand einnahm. Optikusneuritis stellt mit einer Prävalenz von 30% - 70% eine geläufige Manifestation von MS dar, kann unterdessen aber auch unabhängig der Erkrankung auftreten. Eslami et al. (2020) verglichen die Dicke der pRNFL zwischen den MS-Gruppen ($N = 120$) mit und ohne festgestellter Optikusneuritis. Dabei konnten sie eine signifikant höhere pRNFL-Dicke in den Gruppen ohne Optikusneuritis (CIS: $90,18\mu\text{m}$; RRMS: $91,48\mu\text{m}$; SPMS: $81,12\mu\text{m}$) als in jenen mit Optikusneuritis (CIS: $69,00\mu\text{m}$; RRMS: $75,94\mu\text{m}$; SPMS: $81,12\mu\text{m}$) verzeichnen. Mit Bezug zu den Werten der Gruppe ohne Optikusneuritis (RRMS) fällt bei den hier berechneten RNFL-Werten eine gewisse numerische Übereinstimmung auf (siehe Tabelle 2). Das Ausbleiben einer Optikusneuritis könnte demnach die durchschnittlichen Werte der RNFL mitbegründen.

Um die Krankheitsaktivität von MS besser zu verstehen, wurde zudem untersucht, ob die Ausdünnung der Netzhautschichten bei der Stichprobe über die Zeit voranschritt. Dabei ergaben sich für beide Schichten keine signifikanten Veränderungen innerhalb des Untersuchungszeitraums von 6 Monaten. Offenbar kam es bei den Patient*innen zu keinen zwischenzeitlichen Entzündungen des ZNS, welche die Dicke der GCIPL und RNFL vermindert hätten. Im weitesten Sinne könnte dies aber auch auf eine Stagnation der Krankheitsaktivität mit Abstinenz entzündlicher Prozesse bzw. einem Ansprechen auf die MS-Behandlung, zumindest innerhalb der genannten Untersuchungszeitspanne, hindeuten (Alonso et al., 2018; Gordon-Lipkin et al., 2017). Da die Studie keine signifikanten Veränderungen der Netzhautschichtendicke über die Zeit verzeichnen kann, wurden damit assoziierte Veränderungen kognitiver Funktionen nicht untersucht. In diesem Kontext wären größer angelegte Längsschnittstudien, die mögliche Verläufe über mehrere Jahre verfolgen, notwendig. Als Beispiel ist die Studie von Schurz et al. (2021) zu nennen. Über einen Zeitraum von rund 3 Jahren untersuchten sie die Netzhautschichtendicke von 60-MS Patient*innen. Dabei konnten sie eine durchschnittliche Ausdünnungsrate von $-0,8\mu\text{m}$ pro Jahr ($SD = 1,6\mu\text{m}$) hinsichtlich der GCIPL und $-0,6\mu\text{m}$ pro Jahr ($SD = 3,5\mu\text{m}$) bezüglich der pRNFL feststellen. Ausdünnungen von $1\mu\text{m}/\text{Jahr}$ (GCIPL) und über $1.5\mu\text{m}/\text{Jahr}$ (pRNFL) erhöhten die Wahrscheinlichkeit für progressive Behinderung um ein 6-faches (Schurz et al., 2021).

Kognitive Testleistungen bei MS-Patient*innen

Ein zentrales Ergebnis dieser Studie betrifft die Outcomes der kognitiven Testleistungen der Stichprobe. Mit Ausnahme der TAP handelt es sich hierbei um nicht normalverteilte Daten. Angesichts der großen Spannweiten (siehe Tabelle 2) schneiden

Personen innerhalb der Stichprobe sowie innerhalb der einzelnen Subtests sehr heterogen ab. Die Interpretation der Mittelwerte ist dementsprechend mit Vorsicht zu genießen. Mit Bezug zum SDMT fallen beispielsweise 29% der Personen (von insgesamt $N = 55$) unter die 16%-Schranke und weisen entsprechende Einschränkungen im akuten Schub auf. Bis auf einzelne Ausnahmen kann dennoch geschlussfolgert werden, dass der Großteil der Stichprobe über alle Subtests und Messzeitpunkte hinweg keine bis minimale kognitive Leistungsdefizite unter 16% aufweist. In Hinblick auf die hohen Prävalenzen kognitiver Beeinträchtigungen bei MS stellt sich nun die Frage, wie sich erbrachte Leistungen erklären lassen. Dabei sind auf anderwärtige Faktoren zu verweisen, die erheblichen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten ausüben könnten. Laut Esmael et al. (2020) sind entsprechende Einbußen vor allem im höheren Alter, bei längerer Krankheitsdauer, höheren EDSS-Scores und progressiveren Verlaufstypen von MS aufzufinden. Dem gegenübergestellt weisen mit einem durchschnittlichen Lebensalter von rund 35 Jahren fast 90% der rekrutierten Patient*innen ein hohes Bildungsniveau mit mindestens 12 Jahren Schul- oder Lehrausbildung auf. Bei der Stichprobe handelt es sich zudem überwiegend um den RRMS-Typen (mit einem Anteil von 93%) mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von rund 6 Jahren. Folglich ließe sich der geringe Anteil kognitiver Dysfunktionen mit dem Ausbleiben bzw. Vorliegen oben genannter Risiko-/ Schutzfaktoren der Stichprobe erklären.

Um den Krankheitscharakter von MS in Bezug zur Kognition zu explorieren, wurden kognitive Fähigkeiten im MS-Akutschub und potenzielle Veränderungen in schubfreier Phase untersucht. Trotz der gut dokumentierten Prävalenzen und frühem Einsetzen kognitiver Beeinträchtigungen bei MS weist die vorliegende Untersuchung keine kognitiven Verschlechterungen im Zeitraum von 6 Monaten auf. In den Domänen der räumlich-visuellen Merkfähigkeit (BVM-T-R), der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) und der verbalen Lernfähigkeit (VLMT) kam es nach 6 Monaten sogar zu Leistungsverbesserungen. Auch hinsichtlich der durchschnittlich berechneten Leistungen nach 1,5 Jahren (siehe Tabelle 2) lassen die Ergebnisse den Entschluss zu, dass sich die kognitiven Fähigkeiten der MS-Patient*innen innerhalb der Untersuchungszeitspanne nicht signifikant verschlechterten. Wie oben bereits erwähnt, könnte dies im besten Fall auf eine Stagnation der Erkrankung mit fehlenden Entzündungsherden des ZNS hinweisen. Zum anderen könnte die schubfreie Phase, in der die Stichprobe untersucht wurde, Grund für die kognitiven Verbesserungen im SDMT, BVM-T-R und VLMT sein. Giedraitiene et al. (2018) führten eine ähnliche Studie durch und untersuchten kognitive Leistungsunterschiede von Patient*innen ($N = 90$) im Akutschub im Vergleich zu einer MS-stabilen Gruppe sowie einer gesunden Kontrollgruppe

über einen Zeitraum von 3 Monaten. Im Einklang mit den hier präsentierten Ergebnissen und jenen aus der Studie von Benedict et al. (2014) schnitten Personen der stabilen MS-Bedingung im SDMT besser ab als jene im akuten Schub. Das vom SMDT erfasste Konstrukt betrifft die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Es scheint naheliegend zu sein, dass diese durch Entzündungen ausgelösten Schädigungen der Myelinschicht und folglich verzögerter Signalübertragung innerhalb des ZNS geringer wird. Demnach könnten Verbesserungen im SDMT der schubfreien Bedingung nach 6 Monaten zu verorten sein. In der vorliegenden Studie sind auch Leistungsverbesserungen im BVMT-R zu vermerken. Giedraitiene et al. (2018) fanden diesbezüglich allerdings keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen und über die Zeit hinweg. Grund für diese Diskrepanz könnte in potenziellen Lerneffekten des BVMT-R trotz dargebotener Parallelversion der vorliegenden Studie liegen (Benedict, 1997).

Kognition und Netzhautschichtendicke

Nach Beleuchtung zentraler Ausprägungen der Stichprobe sollen im Folgenden die Ergebnisse der Netzhautschichtendicke mit kognitiven Dysfunktionen in Beziehung gesetzt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde angenommen, dass neurodegenerative Prozesse bei MS durch eine Ausdünnung der Netzhautschichten nachweisbar sind und diese Ausdünnung letztlich auch als biologischer Indikator für kognitive Beeinträchtigungen fungiert. Darauf basierend wurden die Hypothesen formuliert, dass niedrigere GCIPL- /pRNFL-Werte mit schlechteren kognitiven Testergebnissen während eines akuten Schubes und in schubfreier Phase korrelieren. Innerhalb des akuten MS-Schubes konnten im Rahmen der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Korrelationen gefunden werden. Die erste Hypothese (H1) ist damit zu verwerfen. Mit Bezug zur schubfreien Phase weisen die Ergebnisse lediglich auf Korrelationen zwischen der Dicke der rechten GCIPL und kognitiven Fähigkeiten der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT), des Arbeitsgedächtnisses, der Informationstransformation, mentalen Rotation und der visuell-räumliche Vorstellungskraft (WAIS-IV *Zahlen nachsprechen – rückwärts*) hin. Die Annahme, dass geringere OCT-Werte mit geringeren kognitiven Fähigkeiten in schubfreier Phase einhergehen (H2), konnte also nur im Falle der GCIPL und den Testleistungen im SDMT und WAIS-IV bestätigt werden.

Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob potenzielle Ausdünnungen der GCIPL und RNFL auf kognitive Beeinträchtigungen hinweisen. Da der Informationsgehalt der Daten möglichst ausgeschöpft werden sollte, wurden die Patient*innen zusätzlich anhand ihrer kognitiven Leistungen in entsprechende Gruppen unterteilt. Dabei ergaben sich lediglich im

SDMT signifikante Differenzen. MS-Patient*innen, die unter 16% abschnitten, wiesen zur Vergleichsgruppe mit über 16% eine stärkere Ausdünnung der GCIPL (rechtes Auge) im akuten Schub sowie schubfreier Phase auf. Die hier erzielten Ergebnisse weisen auf komplexe Interaktionen hin. Während innerhalb der akuten MS-Phase keine signifikanten Korrelationen zwischen der Netzhautschichtendicke und kognitiven Fähigkeiten festgestellt werden konnte, ergaben sich jedoch Zusammenhänge zwischen der GCIPL-Dicke des rechten Auges und den Ergebnissen im SDMT und WAIS-IV in schubfreier Phase. Berücksichtigt man nun gefundene Gruppenunterschiede hinsichtlich der GCIPL-Dicke, so weisen diese auf existierende Zusammenhänge zwischen SDMT-Leistungen und GCIPL-Werten in schubfreier Phase und akutem Schub hin. Nach Auswertung der aktuellen Datenlage lässt sich zusammenfassend schlussfolgern, dass die GCIPL-Dicke Anzeichen für kognitive Dysfunktionen zumindest im Bereich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit liefert. Dabei gilt es zu betonen, dass im OCT jeweils beide Augen zu erfassen sind, da sich die Dicke dieser signifikant voneinander unterscheiden kann.

In Bezug zur RNFL sorgen die vorliegenden Ergebnisse, vor allem im Kontext gegenwärtiger Forschung, für unklare Zusammenhänge. Grundsätzlich konnte keine Beziehung zu berichteten kognitiven Defiziten einzelner Subtests nachgewiesen werden. Dies gilt sowohl im Fall eines akuten MS-Schubs als auch in schubfreier Phase nach 6 Monaten. Die Hypothese, dass die mittels OCT erfasste RNFL-Dicke als prognostischer Wert für kognitive Einbußen dient, wird somit verworfen. Die vorliegende Stichprobe schnitt über alle kognitiven Tests hinweg sehr heterogen ab. Von insgesamt 56 Personen konnten nur wenige herausgefiltert werden, die tatsächliche kognitive Beeinträchtigungen aufweisen. Zudem liefern die Befunde keine Hinweise auf signifikanten Schädigungen der RNFL. Die Diskrepanz zu den Ergebnissen anderer Studien, die eine Assoziation zwischen kognitiven Dysfunktionen und RNFL nachweisen, könnte darin begründet sein, dass ein entsprechender Zusammenhang erst ab einer klinisch-relevanten Ausdünnung von kleiner 88µm sichtbar wird. Diese Annahme lässt sich anhand der vorliegenden Stichprobenverteilung allerdings nicht prüfen und stellt Forschungsgegenstand zukünftiger Studien dar. Eine alternative Begründung könnte den Hypothesen von Frau et al. (2018) entsprechen. Im Rahmen ihrer Studie kamen sie ebenfalls zu unzureichenden Korrelationen zwischen RNFL-Dicke und kognitiven Beeinträchtigungen. Laut ihren Annahmen könnten fehlende Zusammenhänge darin begründet sein, dass die Ausdünnung der RNFL und kognitive Einbußen unterschiedliche neurodegenerative Aspekte repräsentieren, die nicht zwingend miteinander einhergehen. Wie die graue Substanz, welche letztlich auch die GCIPL miteinschließt, sind

kognitive Beeinträchtigungen vor allem mit degenerativen Prozessen in frühen Krankheitsstadien assoziiert. In ihrer Conclusio betonten Frau et al. (2018), dass kognitive Funktionen, Hirnvolumen und RNFL distinkte Maße neurodegenerativer Prozesse darstellen. In diesem Fall würde es sich bei den nachgewiesenen Korrelationen zwischen RNFL und kognitiven Einbußen aus anderen Studien um mögliche Scheinkorrelationen handeln. Eine ausgeprägte Krankheitsaktivität würde dementsprechend mit distinkten neurodegenerativen Prozessen einhergehen, die wiederum zu einer Schädigung der RNFL sowie kognitiven Symptomen führen. Nach Evaluierung der vorliegenden Ergebnisse und der hier präsentierten Annahmen ist zu schließen, dass die RNFL-Dicke zumindest bei nicht klinisch relevanter Ausdünnung ($> 88\mu\text{m}$) keine Vorhersagekraft für kognitive Leistungsdefizite weder im akuten Schub noch schubfreiem Zeitraum aufweist. Aufgrund unklarer zugrundeliegender Prozesse bleibt die Rolle der RNFL in Bezug zu kognitiven Dysfunktionen bei MS weitgehend unklar. Zukünftige Forschung sollte sich in Anbetracht der heterogenen Krankheitsaktivität von MS auf einheitliche Studienkonzepte sowie methodische Herangehensweisen einigen. Im besten Fall werden kognitive Verschlechterungen und Ausdünnungen der Netzhautschichten schon zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung überwacht. Darüber hinaus empfiehlt es sich, mit multimethodischen Zugängen zu arbeiten, um neurodegenerative Prozesse besser voneinander abgrenzen zu können. Dies könnte durch Hinzuziehung unterschiedlicher Messverfahren wie der MRT und OCT realisiert werden, welche unterschiedliche Blickwinkel in den degenerativen Prozesscharakter von MS gewährleisten.

Limitationen

Die vorliegende Arbeit strebte auf Erkenntniszugewinne in Bezug zur MS-Krankheitsaktivität hin. Dabei konnte die Frage, ob Veränderungen in den OCT-Werten Veränderungen kognitiver Fähigkeiten im Längsschnitt voraussagen, im Rahmen des vorliegenden Studiendesigns nicht beantwortet werden (H3). So wurden zwischen Baseline-Erhebung und jenem Untersuchungszeitpunkt nach 6 Monaten keine bedeutsamen Unterschiede der Netzhautschichtendicke und kognitiven Fähigkeiten verzeichnet. Um der Erfassung von prozesshaften Veränderungen bei MS Genüge zu tun, wären eventuell längere Untersuchungszeiträume notwendig gewesen. Eine weitere methodische Unzulänglichkeit betrifft die Interpretation kognitiver Testleistungen anhand von Prozenträngen. Obwohl diese die Vergleichbarkeit zwischen Personen maßgeblich erleichtern und für inhaltliche Nachvollziehbarkeit sorgen, könnten Prozentränge dennoch verzerrend auf die Ergebnisse

wirken. So wurden einzelne Personen der Stichprobe, die zwischen den zwei Messzeitpunkten älter geworden sind, womöglich einer neuen Referenzgruppe zugeordnet. Darüber hinaus bestehen aufgrund unterschiedlicher Testauswerter*innen potenzielle Fehler bei der Transformation von Rohwerten in Prozentränge. Eine weitere Limitation dieser Studie bezieht sich auf die uneinheitliche Erfassung kognitiver Konstrukte, welche nicht zuletzt auch ein allgemeines Problem der MS-Forschung in diesem Kontext darstellt (Mirmosayyeb et al., 2022). So liegen den Domänen (wie beispielsweise exekutive Funktionen) unterschiedliche Definitionen zu Grunde, was folglich auch in der Anwendung variierender Testbatterien mündet. Trotz nachweislich-psychometrischer Kennwerte (z.B. interne Konsistenz, Konstruktvalidität) ist der direkte Vergleich zwischen den Ergebnissen anderer Studien und den hier erfassten kognitiven Leistungen dementsprechend fraglich. Als Konsequenz ergeben sich mit Bezug zu anderen Studienerkenntnissen sehr heterogene Befunde. Dies gilt bei der Interpretation der hier erzielten Ergebnisse und erfassten Unterschiede kognitiver Fähigkeiten stets zu berücksichtigen.

Die vermutlich größte inhaltliche Limitation ist die mangelnde Berücksichtigung der ON. So ist aus den aktuellen Daten die Ausprägung und Tragweite einer potenziellen ON innerhalb der Stichprobe nicht bekannt. Aufgrund hinreichender Evidenz kann jedoch angenommen werden, dass das Vorliegen einer ON die Ausdünnung der Netzhautschichten verstärkt (Eslami et al., 2020; Lambe et al., 2021). In diesem Sinn ist der Einfluss einer infrage kommenden ON auf die hier erfassten Zusammenhänge zwischen OCT-Werten und kognitiven Dysfunktionen leider unbekannt.

Zuletzt kann es sich bei der vorliegenden Stichprobe auch um eine vergleichsweise stabile Gruppierung, deren klinisch nicht relevanten Befunde für die irreführenden Zusammenhänge, vor allem bezüglich zur RNFL, verantwortlich wären, handeln. Darüber hinaus ist auf die Gefahr einer Verallgemeinerung der vorliegenden Ergebnisse auf MS-Patient*innen zu verweisen. Bei Proband*innen dieser Studie handelt es sich vorwiegend um Personen mit dem Verlaufstypen einer RRMS. Schlussfolgerungen dieser Studie sind dementsprechend nicht auf andere Verlaufsformen von MS zu übertragen. Bezüglich soziodemographischer Charakteristika ist zudem auch auf das hohe Bildungsniveau sowie eine fehlende Varianz in der Ethnizität hinzudeuten.

Fazit

Kognitive Einbußen bei MS stehen in Zusammenhang mit einer schnelleren Progression von MS, Berufsunfähigkeit, sozialem Rückzug und einer allgemeinen Verschlechterung der Lebensqualität (Giedraitiene et al., 2018; Morrow et al., 2023). Da der Verlauf von MS im Einzelfall nicht vorherzusagen ist und die Ermittlung kognitiver Fähigkeiten im klinischen MS-Setting unterdessen zu kurz kommt, sollten bei Routineuntersuchungen auf bestimmte Marker geachtet werden, die Aufschlüsse über die Krankheitsaktivität und potenzielle kognitive Dysfunktionen geben. In diesem Kontext wurde in der vorliegenden Arbeit die Ausdünnung der Netzhautschichten mit kognitiven Einbußen in Beziehung gesetzt. Zentrale Erkenntnisgewinne betreffen die erhöhte Sensitivität der GCIPL gegenüber jener der RNFL. Im Einklang mit der Studie von Pietroboni et al. (2017) weisen die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass eine Ausdünnung der GCIPL jener der RNFL zeitlich vorausgeht und bereits im frühen Stadium von MS zu erkennen ist. So ist eine signifikant dünnere GCIPL-Dicke (in diesem Fall das rechte Auge) in der Gruppe der unterdurchschnittlichen Leistungen im SDMT sowohl im akuten Schub als auch in schubfreier Phase aufzufinden. Des Weiteren steht eine geringere GCIPL-Dicke des rechten Auges in positiven Zusammenhang mit geringeren Leistungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT), des Arbeitsgedächtnisses, der Informationstransformation, der mentalen Rotation sowie der visuell-räumlichen Vorstellungskraft (WAIS-IV *Zahlen nachsprechen – rückwärts*). Die Rolle der RNFL bleibt bis dato noch unklar. Ob eine Ausdünnung dieser mit kognitiven Einbußen in direkter Verbindung steht, wird aufgrund der vorliegenden Ergebnisse und in Anlehnung zu der Arbeit von Pietroboni et al. (2017) angezweifelt. So könnten eine Ausdünnung der RNFL und kognitive Einbußen distinkte neurodegenerative Prozesse widerspiegeln. In Bezug zur Krankheitsaktivität von MS wurden in der vorliegenden Studie keine Hinweise auf progressive Prozesse hinsichtlich der Ausdünnung der Netzhautschichten bzw. kognitiver Verschlechterungen nach 6 Monaten gefunden. Eine Ausdünnung ist vermutlich erst nach längeren Perioden und unter Berücksichtigung der Schubanzahl und des Schubausmaßes zu erwarten. Bezüglich der Kognition kam es eher zu Leistungsverbesserungen im SMDT und in den Subtests des BVMT-R und VLMT. Die präsentierten Ergebnisse legen nahe, dass verminderte kognitive Fähigkeiten zum Teil schubassoziiert sind und durch das Abklingen von Entzündungsherde remittieren können. Nichtsdestotrotz können mit Progression der MS-Aktivität kognitive Dysfunktionen bestehen bleiben und zu erheblichen Einschränkungen des alltäglichen Lebens führen. Das Monitoring kognitiver Funktionen zu Beginn und im

weiteren Verlauf von MS stellt eine wichtige Maßnahme dar, um bei Bedarf rechtzeitig zu intervenieren und entsprechende Rehabilitationsprogramme anzubieten. Bedauerlicherweise scheint dieser Fokus im klinischen Setting bisweilen noch unterzugehen (Giedraitiene et al., 2018; Morrow et al., 2023).

Literaturverzeichnis

- Aktas, O., Wattjes, M. P., Stangel, M., & Hartung, H. P. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: revision of the McDonald criteria 2017. *Der Nervenarzt*, 89, 1344-1354.
- Alonso, R., Gonzalez-Moron, D., & Garcea, O. (2018). Optical coherence tomography as a biomarker of neurodegeneration in multiple sclerosis: A review. *Multiple sclerosis and related disorders*, 22, 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.03.007>
- Al-Sa'ad, M. M., Shatarat, A. T., Amarin, J. Z., & Badran, D. H. (2018). Normative Values of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a Middle Eastern Population. *Journal of ophthalmology*, 2018, 7238464. <https://doi.org/10.1155/2018/7238464>
- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Battaglini, M., Bartolozzi, M. L., Stromillo, M. L., Guidi, L., Siracusa, G., Sorbi, S., Federico, A., & De Stefano, N. (2007). Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 64(8), 1157–1161. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.8.1157>
- Anhoque, C. F., Biccás-Neto, L., Domingues, S. C., Teixeira, A. L., & Domingues, R. B. (2013). Cognitive impairment and optic nerve axonal loss in patients with clinically isolated syndrome. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115(7), 1032–1035. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.10.025>
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test: Handanweisung*. Hogrefe.
- Baetge, S. J., Dietrich, M., Filser, M., Renner, A., Stute, N., Gasis, M., Weise, M., Lepka, K., Graf, J., Goebels, N., Hartung, H. P., Aktas, O., Meuth, S., Albrecht, P., & Penner, I. K. (2021). Association of Retinal Layer Thickness With Cognition in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurology neuroimmunology & neuroinflammation*, 8(4), e1018. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001018>
- Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M. G., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2012). Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 259(1), 139–146. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6147-1>

- Beiske, A. G., Pedersen, E. D., Czujko, B., & Myhr, K. M. (2004). Pain and sensory complaints in multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 11(7), 479–482. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00815.x>
- Benedict, R. H. B. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test – Revised: Professional Manual*. Psychological Assessment Resources.
- Benedict, R. H. B., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. G. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet. Neurology*, 19(10), 860–871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)
- Benedict, R. H., DeLuca, J., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., Rudick, R., & Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium (2017). Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 23(5), 721–733. <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>
- Benedict, R. H., Morrow, S., Rodgers, J., Hojnacki, D., Bucello, M. A., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2014). Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 20(13), 1745–1752. <https://doi.org/10.1177/1352458514533229>
- Bergsland, N., Zivadinov, R., Dwyer, M. G., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2016). Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Multiple sclerosis*, 22(10), 1327–1336. <https://doi.org/10.1177/1352458515616204>
- Brandstadter, R., Fabian, M., Leavitt, V. M., Krieger, S., Yeshokumar, A., Katz Sand, I., Klineova, S., Riley, C. S., Lewis, C., Pelle, G., Lublin, F. D., Miller, A. E., & Sumowski, J. F. (2020). Word-finding difficulty is a prevalent disease-related deficit in early multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(13), 1752–1764. <https://doi.org/10.1177/1352458519881760>
- Brownlee, W. J., Hardy, T. A., Fazekas, F., & Miller, D. H. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet (London, England)*, 389(10076), 1336–1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)
- Bsteh, G., Hegen, H., Teuchner, B., Amprosi, M., Berek, K., Ladstätter, F., Wurth, S., Auer,

- M., Di Pauli, F., Deisenhammer, F., & Berger, T. (2019). Peripapillary retinal nerve fibre layer as measured by optical coherence tomography is a prognostic biomarker not only for physical but also for cognitive disability progression in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(2), 196–203. <https://doi.org/10.1177/1352458517740216>
- Cerezo García, M., Martín Plasencia, P., & Aladro Benito, Y. (2015). Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*, 131(5), 313–320. <https://doi.org/10.1111/ane.12345>
- Charvet, L. E., Beekman, R., Amadiume, N., Belman, A. L., & Krupp, L. B. (2014). The Symbol Digit Modalities Test is an effective cognitive screen in pediatric onset multiple sclerosis (MS). *Journal of the neurological sciences*, 341(1-2), 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.006>
- Cortese, R., Collorone, S., Ciccarella, O., & Toosy, A. T. (2019). Advances in brain imaging in multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 12, 1756286419859722. <https://doi.org/10.1177/1756286419859722>
- Coric, D., Balk, L. J., Verrijp, M., Eijlers, A., Schoonheim, M. M., Killestein, J., Uitdehaag, B. M., & Petzold, A. (2018). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis is associated with atrophy of the inner retinal layers. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(2), 158–166. <https://doi.org/10.1177/1352458517694090>
- Cunha, L. P., Pires, L. A., Cruzeiro, M. M., Almeida, A. L. M., Martins, L. C., Martins, P. N., Shigaef, N., & Vale, T. C. (2022). Optical coherence tomography in neurodegenerative disorders. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 80(2), 180–191. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2021-0134>
- Deckersbach, T., Savage, C. R., Henin, A., Mataix-Cols, D., Otto, M. W., Wilhelm, S., Rauch, S. L., Baer, L., & Jenike, M. A. (2000). Reliability and validity of a scoring system for measuring organizational approach in the Complex Figure Test. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 22(5), 640–648. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200010\)22:5;1-9;FT640](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200010)22:5;1-9;FT640)
- Dreyer-Alster, S., Gal, A., & Achiron, A. (2022). Optical Coherence Tomography Is Associated With Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology*

- Society*, 42(1), e14–e21. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001326>
- Efendi H. (2015). Clinically Isolated Syndromes: Clinical Characteristics, Differential Diagnosis, and Management. *Noro psikiyatri arsivi*, 52(1), 1–11. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.12608>
- Eizaguirre, M. B., Vanotti, S., Merino, Á., Yastremiz, C., Silva, B., Alonso, R., & Garcea, O. (2018). The Role of Information Processing Speed in Clinical and Social Support Variables of Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 14(4), 472–477. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.4.472>
- Engl, C., Tiemann, L., Grahl, S., Bussas, M., Schmidt, P., Pongratz, V., Berthele, A., Beer, A., Gaser, C., Kirschke, J. S., Zimmer, C., Hemmer, B., & Mühlau, M. (2020). Cognitive impairment in early MS: contribution of white matter lesions, deep grey matter atrophy, and cortical atrophy. *Journal of neurology*, 267(8), 2307–2318. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09841-0>
- Eslami, F., Ghiasian, M., Khanlarzade, E., & Moradi, E. (2020). Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Total Macular Volume in Multiple Sclerosis Subtypes and Their Relationship with Severity of Disease, a Cross-Sectional Study. *Eye and brain*, 12, 15–23. <https://doi.org/10.2147/EB.S229814>
- Esmael, A., Elsherif, M., Abdelsalam, M., Sabry, D., Mamdouh, M., & Belal, T. (2020). Retinal thickness as a potential biomarker of neurodegeneration and a predictor of early cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Neurological research*, 42(7), 564–574. <https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1761174>
- Frau, J., Fenu, G., Signori, A., Coghe, G., Loreface, L., Barraciu, M. A., Sechi, V., Cabras, F., Badas, M., Marrosu, M. G., & Cocco, E. (2018). A cross-sectional and longitudinal study evaluating brain volumes, RNFL, and cognitive functions in MS patients and healthy controls. *BMC neurology*, 18(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1065-9>
- Freedman, M. S., Devonshire, V., Duquette, P., Giacomini, P. S., Giuliani, F., Levin, M. C., Montalban, X., Morrow, S. A., Oh, J., Rotstein, D., Yeh, E. A., & Canadian MS Working Group (2020). Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 47(4), 437–455. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.66>

- Frohman, E. M., Shah, A., Eggenberger, E., Metz, L., Zivadinov, R., & Stüve, O. (2007). Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 4(4), 618–626. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.07.008>
- Fymat, A. L. (2023). Multiple sclerosis: I. Symptomatology and Etiology. *Journal of Neurology and Psychology Research*, 4(1), 1–46.
- Genova, H. M., Hillary, F. G., Wylie, G., Rypma, B., & Deluca, J. (2009). Examination of processing speed deficits in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 383–393. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090535>
- Giedraitiene, N., Kaubrys, G., & Kizlaitiene, R. (2018). Cognition During and After Multiple Sclerosis Relapse as Assessed With the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Scientific reports*, 8(1), 8169. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26449-7>
- Gordon-Lipkin, E., & Calabresi, P. A. (2017). Optical coherence tomography: A quantitative tool to measure neurodegeneration and facilitate testing of novel treatments for tissue protection in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 304, 93–96. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.12.003>
- Guimarães, J., & Sá, M. J. (2012). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, 3, 74. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00074>
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: Manual*. Beltz Test GMBH Göttingen.
- Hoffmann, S., Vitzthum, K., Mache, S., Spallek, M., Quarcoo, D., Groneberg, D. A., & Uibel, S. (2009). Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Praktische Arbeitsmedizin*, 5(4), 12–18.
- Holmes J. (2009). OCT technology development: where are we now? A commercial perspective. *Journal of biophotonics*, 2(6-7), 347–352. <https://doi.org/10.1002/jbio.200910014>
- Jonas, J. B., Müller-Bergh, J. A., Schlötzer-Schrehardt, U. M., & Naumann, G. O. (1990). Histomorphometry of the human optic nerve. *Investigative ophthalmology & visual*

science, 31(4), 736–744.

Julian, L. J., Vella, L., Vollmer, T., Hadjimichael, O., & Mohr, D. C. (2008). Employment in multiple sclerosis. Exiting and re-entering the work force. *Journal of neurology*, 255(9), 1354–1360. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0910-y>

Kahle, W., & Frotscher, M. (2009). *Taschenatlas Anatomie*. Georg Thieme Verlag.

Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., Gingold, J., Goverover, Y., Halper, J., Harris, C., Kostich, L., Krupp, L., Lathi, E., LaRocca, N., Thrower, B., & DeLuca, J. (2018). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(13), 1665–1680. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>

Katz Sand I. (2015). Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 28(3), 193–205. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000206>

Kip, M., Schönfelder, T., & Bleß, H.-H. (2016). *Weißbuch Multiple Sklerose*. Springer.

Lambe, J., Fitzgerald, K. C., Murphy, O. C., Filippatou, A. G., Sotirchos, E. S., Kalaitzidis, G., Vasileiou, E., Pellegrini, N., Ogbuokiri, E., Toliver, B., Luciano, N. J., Davis, S., Fioravante, N., Kwakyi, O., Risher, H., Crainiceanu, C. M., Prince, J. L., Newsome, S. D., Mowry, E. M., ... Calabresi, P. A. (2021). Association of Spectral-Domain OCT With Long-term Disability Worsening in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 96(16), e2058–e2069. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011788>

Langdon D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 24(3), 244–249. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328346a43b>

Leavitt, V. M., Wylie, G., Krch, D., Chiaravalloti, N., DeLuca, J., & Sumowski, J. F. (2014). Does slowed processing speed account for executive deficits in multiple sclerosis? Evidence from neuropsychological performance and structural neuroimaging. *Rehabilitation psychology*, 59(4), 422–428. <https://doi.org/10.1037/a0037517>

London, A., Benhar, I., & Schwartz, M. (2013). The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nature reviews. Neurology*, 9(1), 44–53. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.227>

Meyer-Moock, S., Feng, Y. S., Maeurer, M., Dippel, F. W., & Kohlmann, T. (2014).

- Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology*, 14, 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58>
- Miller, D. H., & Leary, S. M. (2007). Primary-progressive multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 6(10), 903–912. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70243-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70243-0)
- Mirmosayyeb, O., Zivadinov, R., Weinstock-Guttman, B., Benedict, R. H. B., & Jakimovski, D. (2022). Optical coherence tomography (OCT) measurements and cognitive performance in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 270(3), 1266–1285. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11449-5>
- Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chang, K. C., Costabile, T., Russo, C., De Rosa, A., Carotenuto, A., Saccà, F., Maniscalco, G. T., & Brescia Morra, V. (2016). Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple sclerosis*, 22(5), 659–667. <https://doi.org/10.1177/1352458515599075>
- Maldonado, R. S., Mettu, P., El-Dairi, M., & Bhatti, M. T. (2015). The application of optical coherence tomography in neurologic diseases. *Neurology. Clinical practice*, 5(5), 460–469. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000187>
- Morrow, S. A., Baldwin, C., & Alkabie, S. (2023). Importance of Identifying Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Science*, 50(6), 813-819. <https://doi.org/10.1017/cjn.2022.334>
- Nauta, I. M., Bertens, D., Fasotti, L., Fieldhouse, J., Uitdehaag, B. M. J., Kessels, R. P. C., Speckens, A. E. M., & de Jong, B. A. (2023). Cognitive rehabilitation and mindfulness reduce cognitive complaints in multiple sclerosis (REMIND-MS): A randomized controlled trial. *Multiple sclerosis and related disorders*, 71, 104529. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104529>
- Ntoskou, K., Messinis, L., Nasios, G., Martzoukou, M., Makris, G., Panagiotopoulos, E., & Papathanasopoulos, P. (2018). Cognitive and Language Deficits in Multiple Sclerosis: Comparison of Relapsing Remitting and Secondary Progressive Subtypes. *The open neurology journal*, 12, 19–30. <https://doi.org/10.2174/1874205X01812010019>
- Piacentini, C., Argento, O., & Nocentini, U. (2023). Cognitive impairment in multiple sclerosis: "classic" knowledge and recent acquisitions. *Arquivos de neuro-psiquiatria*,

81(6), 585–596. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1763485>

- Pietroboni, A. M., Dell'Arti, L., Caprioli, M., Scarioni, M., Carandini, T., Arighi, A., Ghezzi, L., Fumagalli, G. G., De Riz, M. A., Basilico, P., Colombi, A., Benatti, E., Triulzi, F., Scarpini, E., Viola, F., & Galimberti, D. (2019). The loss of macular ganglion cells begins from the early stages of disease and correlates with brain atrophy in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(1), 31–38. <https://doi.org/10.1177/1352458517740214>
- Poole, J. L., Nakamoto, T., McNulty, T., Montoya, J. R., Weill, D., Dieruf, K., & Skipper, B. (2010). Dexterity, visual perception, and activities of daily living in persons with multiple sclerosis. *Occupational therapy in health care*, 24(2), 159–170. <https://doi.org/10.3109/07380571003681202>
- Saidha, S., Syc, S. B., Durbin, M. K., Eckstein, C., Oakley, J. D., Meyer, S. A., Conger, A., Frohman, T. C., Newsome, S., Ratchford, J. N., Frohman, E. M., & Calabresi, P. A. (2011). Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(12), 1449–1463. <https://doi.org/10.1177/1352458511418630>
- Schoonheim, M. M., Popescu, V., Rueda Lopes, F. C., Wiebenga, O. T., Vrenken, H., Douw, L., Polman, C. H., Geurts, J. J., & Barkhof, F. (2012). Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*, 79(17), 1754–1761. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182703f46>
- Schurz, N., Sariaslani, L., Altmann, P., Leutmezer, F., Mitsch, C., Pemp, B., Rommer, P., Zrzavy, T., Berger, T., & Bsteh, G. (2021). Evaluation of Retinal Layer Thickness Parameters as Biomarkers in a Real-World Multiple Sclerosis Cohort. *Eye and brain*, 13, 59–69. <https://doi.org/10.2147/EB.S295610>
- Smith, A. (2011). *Symbol Digit Modalities Test Manual*. Western Psychological Services.
- Sumowski, J. F., Benedict, R., Enzinger, C., Filippi, M., Geurts, J. J., Hamalainen, P., Hulst, H., Inglese, M., Leavitt, V. M., Rocca, M. A., Rosti-Otajarvi, E. M., & Rao, S. (2018). Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*, 90(6), 278–288. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004977>

- Vural, A., Okar, S., Kurne, A., Sayat-Gürel, G., Acar, N. P., Karabulut, E., Oğuz, K. K., Kadayıfçılar, S., & Karabudak, R. (2020). Retinal degeneration is associated with brain volume reduction and prognosis in radiologically isolated syndrome. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(1), 38–47.
<https://doi.org/10.1177/1352458518817987>
- Wechsler, D., (2012). *Wechsler Adult Intelligence Scale - 4th Edition: Durchführung und Auswertung*. Pearson.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2017). *TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Version 2.3.1*. Psychologische Testsysteme.
- Zimmermann, H. G., Knier, B., Oberwahrenbrock, T., Behrens, J., Pfuhl, C., Aly, L., Kaminski, M., Hoshi, M. M., Specovius, S., Giess, R. M., Scheel, M., Mühlau, M., Bellmann-Strobl, J., Ruprecht, K., Hemmer, B., Korn, T., Paul, F., & Brandt, A. U. (2018). Association of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness With Future Disease Activity in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *JAMA neurology*, 75(9), 1071–1079. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.101>

Abkürzungsverzeichnis

BVMT-R.....	<i>Brief Visuospatial Memory Test-Revised</i>
CIS	<i>Klinisch isoliertes Syndrom</i>
EDSS.....	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
GCIPL	<i>Innere Plexiforme Ganglienzellschicht</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MS.....	<i>Multiple Sklerose</i>
OCT.....	<i>Optische Kohärenztomographie</i>
PPMS	<i>Primär Progrediente MS</i>
RNFL	<i>Retinale Netzhautnervenfaser-schicht</i>
RRMS	<i>Schubförmig-Remittierende MS</i>
RWT.....	<i>Regensburger Wortflüssigkeitstest</i>
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
SPMS	<i>Sekundär Progrediente MS</i>
TAP	<i>Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung</i>
VLMT	<i>Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest</i>
WAIS-IV	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
ZNS	<i>Zentrale Nervensystem</i>