

Aus dem NeuroCure Clinical Research Center  
Exzellenzcluster NeuroCure  
Campus Charité Mitte  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Stellenwert der optischen Kohärenztomografie in der  
Diagnostik der Amyotrophen Lateralsklerose**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicolas Marcel Roth  
aus Trier

Datum der Promotion: 04.09.2015

## Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt (Englische Fassung) .....	3
2. Abstrakt (Deutsche Fassung).....	4
3. Eidesstattliche Erklärung.....	5
4. Ausführliche Anteilserklärung.....	6
5. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM) .....	8
6. Druckexemplar der Publikation .....	9
7. Lebenslauf .....	16
8. Liste eigener Publikationen.....	18
9. Danksagung .....	19

## 1. Abstract (englische Fassung)

**Background:** In recent years a possible non-motor involvement of the nervous system in amyotrophic lateral sclerosis [ALS] has come into focus of research and has been investigated by numerous techniques. Optical coherence tomography [OCT] - with its potential to reveal neuro-axonal retinal damage - may be an appropriate tool to investigate whether the anterior visual pathway is involved. Our aim was to determine whether OCT based measures of retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer, inner nuclear layer, and outer nuclear layer thickness are abnormal in ALS, or correlated with disease severity.

**Methods:** We examined 76 ALS patients [144 eyes] and 54 healthy controls [108 eyes; HC] with OCT, including automated intra-retinal macular segmentation. ALS disease severity was determined with the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised.

**Results:** There was no significant difference between ALS patients and HC in any of the examined OCT measures. Moreover, OCT parameters showed no correlation with clinical measures of disease severity.

**Conclusions:** These findings argue against an involvement of the anterior visual pathway as one of the non-motor manifestations of ALS.

## 2. Abstrakt (deutsche Fassung)

**Hintergrund:** In den vergangenen Jahren rückte eine mögliche nicht-motorische Beteiligung des Nervensystems bei der Erkrankung Amyotrophe Lateralsklerose [ALS] in den Fokus der Forschung und wurde mit vielen verschiedenen Techniken untersucht. Optische Kohärenztomographie [OCT] – mit seinem Potential neuroaxonale Schäden aufzudecken – könnte ein angemessenes Instrument sein, um zu erforschen, ob die vordere Sehbahn beteiligt ist. Unser Ziel war es zu bestimmen, ob OCT basierte Messungen der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht, der Ganglienzellschicht, der inneren Körnerschicht und der äußeren Körnerschicht bei ALS Patienten von der Norm abweichen oder mit der Schwere der Erkrankung korrelieren.

**Methoden:** Wir untersuchten 76 ALS Patienten [144 Augen] and 54 Gesunde Kontrollen [108 Augen; HC] mit unserem hochauflösenden Spectral-Domain-OCT-Gerät, zusätzlich wurde eine automatisierte intraretinale Segmentierung durchgeführt. Die Schwere der ALS-Erkrankung wurde mit dem Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised bestimmt.

**Ergebnisse:** In keiner der durchgeführten OCT Messungen gab es signifikante Unterschiede zwischen ALS Patienten und HC. Desweiteren zeigte sich keine Korrelation zwischen den klinischen Parametern der Krankheitsschwere sowie OCT Parametern.

**Zusammenfassung:** Diese Erkenntnisse deuten an, dass die vordere Sehbahn keine der nicht-motorischen Manifestationen von ALS ist.

### **3. Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Nicolas Marcel Roth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Stellenwert der optischen Kohärenztomografie in der Diagnostik der Amyotrophen Lateralsklerose“ selbständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

#### **4. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation**

Der Promovend Nicolas Marcel Roth hat folgenden Anteil an der im Rahmen dieser Promotion vorgelegten Studie:

Anteil: 80 %

Publikation: Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Maragakis NJ, Tumani H, Ludolph AC, Meyer T, Calabresi PA, Paul F. Eur J Neurol. 2013 Apr 14. doi: 10.1111/ene.12146. [Epub ahead of print]

Beitrag im Einzelnen:

Mithilfe der strukturellen Unterstützung unseres Instituts habe ich völlig eigenständig gearbeitet. Die Aquirierung und Messung der Patienten sowie der gesunden Kontrollen wurde zu ca. 70 % von mir durchgeführt. In der Folge galt es zu entscheiden, welche Scans unseren Qualitätsmerkmalen folgen und welche gelöscht werden mussten. Dies geschah teilweise in Absprache mit erfahreneren Kollegen.

Bei der Studie bestand eine Kooperation mit der Johns Hopkins Universität in den USA. Mit unseren renommierten Kollegen führte ich teils völlig eigenständig Korrespondenz. Nach einer von unserem Institut organisierten Einführung in das Statistikprogramm SPSS habe ich die Statistik zu über 90% selbständig erarbeitet. Bezüglich der errechneten Ergebnisse wurde konsequent Rücksprache mit unserem institutseigenen Statistiker gehalten, der diese supervisiert hat.

Zudem wurden alle Erkenntnisse in erster Linie mit Prof. Friedemann Paul, ferner auch mit unseren Kollegen der Johns Hopkins Universität sowie unseren Kollegen der Ulmer Universität, beraten.

Die Literaturrecherche habe ich ebenfalls selbständig durchgeführt und den Rohentwurf des Manuskripts erstellt. Im Folgenden habe ich das Manuskript in enger Zusammenarbeit mit Prof. Paul sowie den anderen Co-Autoren verfeinert und bis zur

endgültigen Version ausgearbeitet. Desweiteren habe ich die Arbeit beim Journal eingereicht und Fragen sowie Anmerkungen der Reviewer bearbeitet.

## 5. Auszug aus ISI Web of Knowledge

ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>

Journal Citation Reports<sup>®</sup>

WELCOME ? HELP

2012 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: subject categories CLINICAL NEUROLOGY [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 21 - 40 (of 193)

Navigation icons: Home, Previous, [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10], Next, End

Page 2 of 10

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data <sup>i</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>j</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	21	<a href="#">BRAIN PATHOL</a>	1015-6305	3972	4.739	5.047	1.000	81	5.9	0.01063	1.593
<input type="checkbox"/>	22	<a href="#">BIPOLAR DISORD</a>	1398-5647	4345	4.621	5.481	0.744	90	5.2	0.01263	1.576
<input type="checkbox"/>	23	<a href="#">EUR NEUROPSYCHOPHARM</a>	0924-977X	4055	4.595	4.307	0.819	105	5.4	0.01104	1.267
<input type="checkbox"/>	24	<a href="#">MOVEMENT DISORD</a>	0885-3185	16467	4.558	4.513	1.119	253	5.6	0.04588	1.373
<input type="checkbox"/>	25	<a href="#">BRAIN STIMUL</a>	1935-861X	786	4.538	6.183	0.468	79	3.4	0.00396	1.890
<input type="checkbox"/>	26	<a href="#">MULT SCLER J</a>	1352-4585	5932	4.472	3.953	1.121	199	4.6	0.01861	1.181
<input type="checkbox"/>	27	<a href="#">J HEAD TRAUMA REHAB</a>	0885-9701	2544	4.443	4.064	0.821	56	7.0	0.00478	1.244
<input type="checkbox"/>	28	<a href="#">ALZHEIMERS RES THER</a>	1758-9193	234	4.390	4.565	0.632	38	2.1	0.00131	1.637
<input type="checkbox"/>	29	<a href="#">J NEUROPATH EXP NEUR</a>	0022-3069	8523	4.345	4.535	0.773	88	9.4	0.01374	1.482
<input type="checkbox"/>	30	<a href="#">J NEUROTRAUM</a>	0897-7151	9059	4.295	4.771	0.875	264	6.0	0.02150	1.363
<input type="checkbox"/>	31	<a href="#">NEUROREHAB NEURAL RE</a>	1545-9683	2681	4.278	4.877	0.989	94	3.8	0.00931	1.310
<input checked="" type="checkbox"/>	32	<a href="#">EUR J NEUROL</a>	1351-5101	6572	4.162	3.309	1.032	218	4.6	0.02032	0.989
<input type="checkbox"/>	33	<a href="#">EPILEPSIA</a>	0013-9580	19800	3.909	4.030	0.811	370	7.5	0.04105	1.208
<input type="checkbox"/>	34	<a href="#">CURR NEUROL NEUROSCI</a>	1528-4042	1472	3.783	3.142	0.756	82	4.0	0.00570	1.053
<input type="checkbox"/>	35	<a href="#">CURR ALZHEIMER RES</a>	1567-2050	2141	3.676	4.203	0.733	116	4.1	0.00768	1.175
<input type="checkbox"/>	36	<a href="#">BRAIN TOPOGR</a>	0896-0267	1430	3.671	3.482	0.400	40	8.6	0.00334	1.165
<input type="checkbox"/>	37	<a href="#">J NEUROL</a>	0340-5354	10118	3.578	3.598	0.757	300	6.3	0.02668	1.191
<input type="checkbox"/>	38	<a href="#">NEUROGENETICS</a>	1364-6745	1137	3.575	3.368	0.659	41	4.7	0.00450	1.262
<input type="checkbox"/>	39	<a href="#">PROG NEURO-PSYCHOPH</a>	0278-5846	7830	3.552	3.505	0.661	189	5.3	0.01991	0.935
<input type="checkbox"/>	40	<a href="#">J GERIATR PSYCH NEUR</a>	0891-9887	1190	3.525	3.114	0.062	32	7.7	0.00274	1.054

Journals 21 - 40 (of 193)

Navigation icons: Home, Previous, [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10], Next, End

Page 2 of 10

[Acceptable Use Policy](#)  
Copyright © 2014 Thomson Reuters.

 THOMSON REUTERS  
Published by Thomson Reuters

## 6. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

<http://dx.doi.org/10.1111/ene.12146>

Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Maragakis NJ, Tumani H, Ludolph AC, Meyer T, Calabresi PA, Paul F. Eur J Neurol. 2013 Apr 14. doi: 10.1111/ene.12146.

Impact Factor: 4,162. ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2012: 32/193 (Clinical Neurology)













## **7. Lebenslauf**

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



## 8. Liste eigener Publikationen

Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Maragakis NJ, Tumani H, Ludolph AC, Meyer T, Calabresi PA, Paul F. *Eur J Neurol*. 2013 Apr 14. doi: 10.1111/ene.12146.

Impact Factor: 4,162. ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2012: 32/193 (Clinical Neurology)

Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Isensee J, Benkhellouf-Rutkowska A, Dornauer M, Kühn AA, Müller T, Calabresi PA, Paul F. [Mov Disord](#). 2014 Apr 30. doi: 10.1002/mds.25896

Impact Factor: 4.558. ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2012: 24/193 (Clinical Neurology)

## **9. Danksagung**

Insbesondere möchte ich mich bei meinem Doktorvater Friedemann Paul bedanken, der mir meine Publikationen ermöglichte und mit jedweder Hilfe zur Seite stand.

Desweiteren möchte ich unseren Studienschwestern Kerstin Krause, Gabriele Frisch und Dorit Strassenburg am Campus Virchow der Charité-Universitätsmedizin danken.

Und natürlich möchte ich mich auch bei Hanna Zimmermann bedanken, die auch bei der kleinsten Kleinigkeit mit Rat und Tat zur Hilfe stand, genauso wie das ganze Team des NCRC. Dabei ist im Besonderen Alexander Brandt zu nennen, der bei allen statistischen Fragen half.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei Isabel Walz bedanken, die mich in jeder Lebenssituation hundertprozentig unterstützt.