

**Repository of the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC)
in the Helmholtz Association**

<https://edoc.mdc-berlin.de/24796/>

**Der Stellenwert funktioneller Outcome-Parameter des afferent visuellen
Systems bei neuroinflammatorischen Erkrankungen [The significance
of functional outcome parameters of the afferent visual system in
neuroinflammatory disorders]**

Manthey L.M., Buenrostro G.S., Paul F., Oertel F.C.

This is the final version of the accepted manuscript. The original article has been published in final edited form in:

Klinische Neurophysiologie
2024 SEP ; 55(03): 147-152
doi: [10.1055/a-2360-6608](https://doi.org/10.1055/a-2360-6608)

Publisher: [Georg Thieme Verlag KG](#)

Copyright © 2024. Thieme. All rights reserved.

Der Stellenwert funktioneller Outcome-Parameter des afferenten visuellen Systems bei neuroinflammatorischen Erkrankungen

The significance of functional outcome parameters of the afferent visual system in neuroinflammatory disorders

Luca Magdalena Manthey^{1,2}, Gilberto Solorza Buenrostro^{1,2}, Friedemann Paul^{1,2,3}, Frederike Oertel^{1,2,3}

1. Experimental and Clinical Research Center, Max Delbrück Center for Molecular Medicine and Charité – Universitätsmedizin Berlin, Körperschaftsmitglied der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany
2. Neuroscience Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Körperschaftsmitglied der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany
3. Abteilung für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Körperschaftsmitglied der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

Schlüsselwörter: Neurologie, Visuelles System, Funktionelle Parameter

Keywords: neurology, visual system, functional parameter

Zusammenfassung

Störungen des afferenten visuellen Systems sind seit Langem bei diversen neurologischen Erkrankungen beschrieben. Somit ist auch die Untersuchung des visuellen Systems ein wesentlicher Aspekt der neurologischen Untersuchung. Neben der strukturellen Darstellung der Sehbahn, z.B. mittels der Magnetresonanztomografie (MRT) oder der Optischen Kohärenztomografie (OCT), bieten funktionelle Parameter schnell und gut zugängliche Informationen über die Integrität und Funktionalität des visuellen Systems. Zusätzlich zur fokussierten Untersuchung und Differentialdiagnostik klinischer Sehstörungen, bieten diese Parameter auch die Möglichkeit, subklinische Prozesse zu erfassen und damit frühzeitige therapeutische Interventionen zu ermöglichen. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über funktionelle Parameter des afferenten visuellen Systems und demonstriert deren klinische Relevanz beispielhaft anhand von neuroimmunologischen Erkrankungen, wie Multipler Sklerose (MS) und Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD).

Abstract

The visual system is highly affected in various neurological diseases. Therefore, afferent visual systems assessments are a crucial part of the neurological examination. Besides the structural depiction of the visual pathway, e.g. by using magnetic resonance imaging (MRI) or optical coherence tomography (OCT), functional parameters offer easily and instantly accessible information about the integrity and functionality of the visual system. In addition to its role in the detailed symptom assessment and in differential diagnostics, these parameters also offer

the opportunity to measure subclinical processes – therefore enabling early therapeutic interventions. This article reviews functional parameters of the visual system and illustrates their clinical relevance through the example of neuroimmunological diseases, such as multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD).

Hintergrund

Neurovisuelle Untersuchungen sind ein etablierter Bestandteil der neurologischen Diagnostik. Sie dienen als klinische Marker für die Funktionalität des afferenten visuellen Systems und werden zur Differenzialdiagnostik und Überwachung von Krankheitsaktivität, Progression und Therapieansprechen eingesetzt.

Eine Vielzahl neurologischer Erkrankungen, darunter Multiple Sklerose (MS) und Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD), gehen mit Sehstörungen und neuroophthalmologischen Veränderungen einher. Obwohl diese Erkrankungen zunächst phänotypische Ähnlichkeiten aufweisen, unterscheiden sie sich in der zugrundeliegenden Pathophysiologie, die sich wiederum unterschiedlich im visuellen System manifestieren [1,2]. Partieller oder kompletter Sehverlust, häufig im Rahmen einer Optikusneuritis (ON), wird bei MS und NMOSD von der Mehrheit als erste oder gravierendste klinische Manifestation benannt [3,4]. Neben der Visusverschlechterung äußert sich eine ON häufig durch Augenbewegungsschmerzen und Gesichtsfeldeinschränkungen, sowie subtilere Veränderungen der Kontrast- und Farbwahrnehmung. Menschen mit NMOSD haben im Vergleich zu MS häufig ausgedehntere und bilaterale ONs mit Beteiligung des Chiasma opticums sowie eine höhere Schubrate [4]. Trotz einer schnell eingeleiteten Akuttherapie und Remission der Symptome beklagen viele Patientinnen und Patienten oft weiter Visus-Beeinträchtigungen und eine damit verbundene eingeschränkte Lebensqualität [5].

Retina und Sehnerv sind Teil des zentralen Nervensystems (ZNS) und ermöglichen daher auch Rückschlüsse über darin ablaufende pathophysiologische Prozesse. Die afferente Sehbahn verläuft von den ersten drei Neuronen in der Retina über die myelinisierten Sehnerven bis zum primären visuellen Kortex (Area striata). Die weitere Verarbeitung der visuellen Informationen findet in der sekundären Sehrinde und höheren kortikalen Bereichen statt. Funktionelle visuelle Outcome-Parameter bieten Einblicke in die Integrität der afferenten Sehbahn und korrelieren stark mit strukturellen Veränderungen. Dieser Artikel gibt einen Überblick über häufig verwendete funktionelle visuelle Untersuchungen anhand der ON als klinischem Beispiel und diskutiert potenzielle neue Anwendungsgebiete in der Neurologie.

Funktionelle Outcome-Parameter des afferenten visuellen Systems

Sehtests

Der Visus (Sehschärfe) beschreibt die Fähigkeit des Auges, bei Korrektur von Refraktionsfehlern, zwei Punkte separat wahrnehmen zu können. Gemessen wird der Visus mit standardisierten Sehtafeln, die verschiedene Optotypen enthalten können, beispielsweise Dezimalzahlen oder Landolt-Ringe. Ergänzend zur Visusprüfung bietet es sich an, die Kontrastsensitivität (KS) zu messen. Neben den gängigen Tests für den Hochkontrastvisus (schwarze Zeichen auf weißem Grund), gibt es Sehtafeln mit abgestuften Grautönen auf weißem Grund, um den Niedrigkontrastvisus zu testen. Weit verbreitet sind dafür Sloan-Tafeln in verschiedenen Kontraststärken (in Prozent) oder Pelli-Robson und MARS Kontrasttafeln, auf denen Buchstaben mit im Kontrast abnehmenden Graustufen abgebildet sind. Neben den

verschiedenen Optotypen-Tafeln gibt es Sinusgitter-Test, z.B. den functional acuity contrast test (FACT), die die Kontrastschwellen abhängig von der Ortsfrequenz prüfen [6]. Gängig ist auch die Ermittlung der Anzahl der erkannten Zeichen, die dann als „Low Contrast Letter Acuity“ (LCLA) angegeben wird. Besonders in der MS-Forschung ist die Sloan LCLA ein etablierter Outcome-Parameter, bei dem eine Verschlechterung um 7-10 Zeichen als klinisch relevante Veränderung im Sinne einer Krankheitsaktivität gilt [5].

Auch ein reduziertes Farbsehen kann Ausdruck einer neurologischen Erkrankung sein und kann unabhängig von Sehstörungen auftreten. Die Rotentsättigung im Rahmen einer MS ist ein bekanntes Phänomen und korreliert in verschiedenen Studien mit der zugrundeliegenden Neurodegeneration, gemessen anhand der Abnahme der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) [7]. Als Goldstandard zur Quantifizierung der Farbdiskrimination hat sich der Farnsworth-Munsell 100-Hue Test (FM 100 Hue) etabliert. Dieser Test erfordert die Anordnung 85 Farbbausteine in richtiger Reihenfolge und deckt den gesamten Farbkreis, unterteilt in 4 Bereichen, ab. Mit der Differenzierung des Rot-Grün- und Blau-Gelb-Farbspektrums ermöglicht er die Angabe der Art von Farbsinnstörung (deutan, protan, tritan) [8]. Aufgrund der aufwendigen Durchführung und Auswertung dieses manuellen Tests werden schnelle und kostengünstige computerbasierte FM 100 Hue Tests etabliert [9]. Als schnelles Screeningverfahren angeborener und erworbener Farbsinnstörungen können der pseudoisochromatische Hardy-Rand-Rittler (HRR) Test oder der Ishihara Test verwendet werden. Im Gegensatz zum Ishihara Test, der vorrangig Rot-Grün-Farbsinnstörungen erfasst, umfasst der HRR auch Störungen in der Gelb-Blau-Wahrnehmung [10].

Bei einer ON kann im Verlauf der Behandlung eine deutliche Besserung des Visus eintreten. Dennoch werden oft weiterhin visuelle Beeinträchtigungen und eine verminderte visuelle Lebensqualität angegeben. In vielen Studien kann dies auf eine verminderte Kontrastsensitivität zurückgeführt werden, die einen erheblichen Einfluss auf die Gesamtqualität des Sehens hat [5]. Der Niedrigkontrastvisus erfasst nicht nur subtilere Veränderungen des Sehens, sondern korreliert zudem mit zahlreichen funktionellen und strukturellen Markern neuronaler Schädigungen. Neben vermehrten T2-Läsionen in der MRT weisen Studien insbesondere auf Korrelationen mit der Abnahme der RNFL und der ganglionären inneren plexiformen Zellschicht (GCIPL) im OCT hin [11,12]. Interessanterweise scheint auch das Farbsehen diese strukturellen neurodegenerativen Veränderungen widerzuspiegeln und Krankheitsaktivität auch unabhängig einer ON bei MS und NMOSD zu erfassen. Das Vorhandensein einer Farbsehstörung weist zudem auf eine prognostisch größere neurologische Beeinträchtigung hin [7].

Perimetrie

Bei der orientierenden Gesichtsfelduntersuchung können mittels Fingerperimetrie größere Gesichtsfeldausfälle, beispielsweise eine Hemi- oder Quadrantenanopsie, erfasst werden. Zur Quantifizierung von Schäden oder zur Bestimmung der Empfindlichkeit des visuellen Systems an den Gesichtsfeldgrenzen wird darüber hinaus eine statische (Octopus-Perimetrie), bzw. kinetische Computerperimetrie (Goldmann-Perimetrie) empfohlen [13]. Bei der statischen Perimetrie wird ein zentraler Punkt fixiert, während im Verlauf Lichtpunkte in verschiedenen Bereichen des Bildschirms erscheinen. Werden diese wahrgenommen, wird dies per Knopfdruck bestätigt. Bei der kinetischen Perimetrie bewegen sich die Lichtpunkte hingegen von peripher nach zentral und der Zeitpunkt der Wahrnehmung wird angegeben. So kann ein präzises Gesichtsfeld abgebildet werden. Die Untersuchung hängt stark von der Aufmerksamkeit der Untersuchten ab, die erkrankungsbedingt eingeschränkt sein kann [13].

Bei ON in Menschen mit MS kommt es häufig zu monokularen Zentralskotomen, die sich oft vollständig erholen. Menschen mit ON bei NMOSD haben hingegen häufig fulminante, altitudinale Gesichtsfeldausfälle, die sich schlechter erholen (Abb. 1) [14]. Aufgrund der starken Heterogenität innerhalb der Erkrankungen lässt die Perimetrie allein allerdings keine klare Unterscheidung zu.

Visuelle Lebensqualität

Der tatsächlich gemessene und quantifizierte Visus und andere einhergehende Sehstörungen korrelieren nicht unbedingt mit den daraus resultierenden subjektiv empfundenen Beeinträchtigungen. Die deutsche Version des NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) erfasst in 12 Kategorien und 39 Fragen alltagsrelevante Seheinschränkungen [15]. Höhere Werte indizieren eine größere Einschränkung, wobei Schinzel et al. zeigen konnten, dass diese besonders mit einer herabgesetzten Niedrigkontrastvisus korrelieren [16]. Eine Studie von 2017 bestätigt diese Beobachtung auch für Menschen mit NMOSD. Darüber hinaus konnte die visuelle Lebensqualität sowohl mit der visuellen Funktionalität als auch mit retinalen strukturellen Markern assoziiert werden. Eine Abnahme der pRNFL und GCIPL im OCT korreliert dabei mit einer Abnahme der Lebensqualität, die in NMOSD aufgrund von größeren neuronalen Schäden, im Vergleich zu MS, deutlich geringer war [17]. Der Fragebogen kann ergänzend zur Expanded Disease Severity Scale (EDSS), bei der die Sehfunktion ausschließlich mittels der Sehschärfe beurteilt wird, zur differenzierteren diagnostischen Einschätzung und Verlaufskontrolle eingesetzt werden.

Visuell evozierte Potenziale (VEP)

Elektrophysiologische Verfahren sind etwas aufwendiger und erfordern spezifische Kenntnisse. Dennoch sind sie unverzichtbar für die Diagnostik, da sie objektivierbare Hinweise auf den Umfang und die genaue Lokalisation der Schädigung geben. Visuell evozierte Potenziale (VEP), die am häufigsten verwendete Untersuchung, messen elektrische kortikale Signale auf repetitive visuelle Stimuli und spiegeln die Integrität der gesamten Sehbahn wider. VEPs sind besonders sensitiv für Pathologien der Retina und des Sehnervs, während sie weniger sensitiv für retrochiasmale Prozesse sind. Um letztere besser zu beurteilen, ist eine Halbfeldstimulation möglich [18]. Outcome-Parameter sind die Amplitude und der positive Wellen-Peak nach 100ms (P100-Latenz). Als monokularer Stimulus werden Blitzreize oder alternierende Schachbrettmuster (Pattern-reversal stimulation) eingesetzt. Die Latenz von VEPs sind aktuell der Goldstandard zur Quantifizierung von De- und Remyelinisierungsprozessen [19,20].

Bei einer ON im Rahmen einer MS weisen Patientinnen und Patienten häufig eine verlängerte P100-Latenz auf, die auf Demyelinisierungsprozesse zurückgeführt wird [21]. Im akuten Stadium können Potenziale zunächst ausgelöscht oder Amplituden vermindert sein. In der Remissionsphase sind reduzierte Amplituden oder ein erloschenes VEP-Signal seltener. Bei NMOSD sind die VEP-Muster deutlich heterogener, sodass ein spezifisches Muster zunächst nicht erkennbar war [22,23]. Mit der Differenzierung von MOG-Antikörper assoziierten Erkrankungen (MOGAD) von Aquaporin-4-Antikörper-positiver NMOSD (AQP4-pos. NMOSD) ergab sich darüber hinaus die Notwendigkeit einer erneuten Evaluierung von möglicherweise differentiellen VEP-Mustern. Generell werden reduzierte Amplituden mit Neurodegeneration, insbesondere mit axonalen Schäden in Verbindung gebracht, die bei

NMOSD und MOGAD besonders ausgeprägt ist [24]. Aktuell ist durch VEPs allein keine sichere klinische Unterscheidung möglich (Abb. 2). Hardmeier et al. betonen jedoch den wertvollen Nutzen der Kombination von dieser und weiteren funktionellen Untersuchungen und strukturellen Auswertungen mittels OCT für eine individuelle Therapie [25].

Großes Potenzial zeigen VEPs als Screeningverfahren und Methode zum Monitoring von Progression und Therapieansprechen, da diese auch unabhängig von einer ON, sensitiv subklinische Krankheitsaktivitäten im visuellen System identifizieren [4,22,26]. Darüber hinaus korreliert die P100-Latenz mit strukturellen Veränderungen, insbesondere der Abnahme der RNFL sowie einem verschlechterten Niedrigkontrastvisus [5,7,27]. Eine aktuelle Studie deutet zudem darauf hin, dass verlängerte P100-Latenzen klinisch nicht nur als prognostischer Marker für Demyelinisierung und Neurodegeneration, sondern auch als Prädiktor für axonalen Verlust im anterioren visuellen System dienen können [28]. Interessanterweise zeigte diese Studie auch, dass VEP-Veränderungen unabhängig von der zentrumspezifischen Methodik und Schwellenwerte verwendbar sind. Green et al. verwendeten verkürzte P100-Latenzen zudem erfolgreich als primären Endpunkt, um Remyelinisierung durch die Therapie mit Clemastinfumarat bei Menschen mit MS nachzuweisen [29].

Neben dieser Vollfeld-Stimulation existiert auch die Möglichkeit simultan einzelne Sektoren des Gesichtsfeldes zu stimulieren (Abb. 3). Die sogenannten multifokalen VEPs (mfVEP) sind allerdings deutlich zeitaufwändiger und weniger praktikabel. Daher sind diese, trotz hoher Sensitivität für klinische und subklinische Sehbahndefekte auch unabhängig einer ON, bisher eher in der Forschung eingesetzt [30].

Elektroretinografie (ERG)

Die Elektroretinografie (ERG) überprüft die Integrität der Netzhaut und die Funktion der retinalen Ganglienzellen (RGC). Die ableitende Elektrode wird infraorbital oder in Form einer Kontaktlinse auf dem Auge angebracht. Anhand der abgeleiteten elektrischen Wellen kann zwischen den Photorezeptoren (a-Welle), den ON-Bipolarzellen (b-Welle), den Amakrinzellen (oszillierende Potenziale) und dem retinalen Pigmentepithel unterschieden werden [31]. Methodisch werden Blitz-ERGs, multifokalen ERGs (mfERG) und Muster-ERGs (Pattern ERG) angewandt, wobei die Vollfeld-ERG und Muster-ERG am gängigsten sind.

Bei ON korrelieren Veränderungen der ERG mit der retinalen Neurodegeneration, die mittels OCT gemessen werden kann. Aktuell wurde bei MS und NMOSD neben reduzierten Amplituden und verlängerten Latenzen auch spezifischer von einer Verlängerung der b-Welle in Korrelation mit einer strukturellen Abnahme der RGC und der RNFL berichtet [32,33].

Pupillometrie

Die klassische Pupillometrie misst die Pupillenreaktion auf weiße Lichtstimuli, die in verschiedenen Intensitäten und Bewegungen dargeboten werden. Als funktionelle Parameter werden die relative Veränderung des Pupillendurchmessers, die Geschwindigkeit, Latenz und Amplitude der Pupillenkonstriktion und -dilatation ausgewertet. Die chromatische Pupillometrie, bei der Lichtstimuli in verschiedenen Farben verwendet werden, wird bisher im klinischen Alltag nicht eingesetzt.

Bei Menschen mit einer ON zeigten sich verlängerte Latenzen und reduzierte Amplituden der Pupillenkonstriktion [34]. Oft bestehen diese bereits bei milden Nervenschäden und auch nach Rekonvaleszenz des Visus; dennoch zeigen sie eine Assoziation mit der Häufigkeit von ON-

Episoden und der Sehschärfe [35,36]. Die Pupillenkonstriktion korrelierte signifikant mit den retinalen strukturellen Markern der RNFL und der inneren plexiformen Schicht der GCIPL [36]. In MS-Studien korrelierten die Pupillometrie-Veränderungen zudem mit dem Grad der Behinderung gemessen anhand des EDSS und der Abnahme der peripapillären RNFL im Krankheitsverlauf, teils auch ON-unabhängig [37].

Fazit

Visuelle Störungen sind bei einer Vielzahl von Erkrankungen des ZNS beschrieben. Bei MS und NMOSD sind Sehstörungen, abhängig und unabhängig einer ON, ein wesentlicher diagnostischer und therapeutischer Marker. Die teils dramatischen Krankheitsverläufe sowie das Wissen darüber, dass der frühzeitige Beginn einer spezifischen Therapie das klinische Outcome positiv beeinflusst, verdeutlichen die Bedeutung einer zeitnahen Diagnosestellung [38]. Funktionelle visuelle Parameter bieten einfache, kostengünstige und nicht-invasive Methoden zur differenzierten Beurteilung der Krankheitsaktivität, Pathogenese und des Verlaufs. Darüber hinaus können sie einen wertvollen Beitrag als Screeningverfahren und Überwachung subklinischer Progression, insbesondere bei inflammatorischen Erkrankungen, leisten.

Die alleinige Untersuchung des Hochkontrastvisus ist im klinischen Alltag nicht ausreichend, um sensitiv Veränderungen darzustellen und sollte daher, wenn möglich, durch weitere Untersuchungen ergänzt werden. Funktionelle Parameter, wie der Niedrigkontrastvisus und P100-Latenzen der VEPs bieten ergänzend zu strukturellen Untersuchungen einen vielversprechenden Ansatz in der Diagnostik diverser neurologischer Erkrankungen und können als fester Bestandteil der neurologischen Untersuchung sinnvoll sein.

Interessenkonflikt

Diese Arbeit ist teilweise finanziert durch Gelder der Hertie Foundation for Excellence in Clinical Neurosciences. LMM erklärt, dass keine Interessenskonflikte bestehen. GSB erklärt, dass keine Interessenskonflikte bestehen. FP erhielt Forschungsstipendien und Rednerhonorare von German Ministry for Education and Research (BMBF), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Einstein Foundation, Guthy Jackson Charitable Foundation, EU FP7 Framework Program, Bayer, Biogen, Almirall, GlaxoSmithKline, Hexal, Genzyme, Merck, Novartis, Roche, Viela Bio, UCB, Mitsubishi Tanabe, Celgene, Serono und ist Mitglied des Lenkungsausschusses der OCTIMS study (Novartis), alles jeweils unabhängig zu dieser Arbeit. FCO erhielt Unterstützung von der American Academy of Neurology, National MS Society, Hertie foundation, Deutsche Forschungsgemeinschaft und Novartis, unabhängig zu dieser Studie. Sie ist Board Member der International Multiple Sclerosis Visual System (IMSVISUAL) Consortium. Sie erhielt Vortragshonorar von UCB.

Literatur

- [1] Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 169–180. doi:10.1056/NEJMr1401483
- [2] Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol* 2023; 22: 268–282. doi:10.1016/S1474-4422(22)00431-8
- [3] Oertel FC, Zimmermann H, Paul F, et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders: potential advantages for individualized monitoring of progression and therapy. *EPMA J* 2017; 9: 21–33. doi:10.1007/s13167-017-0123-5
- [4] Petzold A, Fraser CL, Abegg M, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *The Lancet Neurology* 2022; 21: 1120–1134. doi:10.1016/S1474-4422(22)00200-9

- [5] Balcer LJ, Raynowska J, Nolan R, et al. Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23: 734–747. doi:10.1177/1352458517690822
- [6] Bach M, Wesemann W, Kolling G, et al. Photopisches Kontrastsehen: Örtliche Kontrastempfindlichkeit. *Ophthalmologie* 2008; 105: 46–59. doi:10.1007/s00347-007-1605-y
- [7] Martínez-Lapiscina EH, Ortiz-Pérez S, Fraga-Pumar E, et al. Colour vision impairment is associated with disease severity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 1207–1216. doi:10.1177/1352458513517591
- [8] Krastel H, Kolling G, Schiefer U, et al. Qualitätsanforderungen an die Untersuchung des Farbsinns. *Ophthalmologie* 2009; 106: 1083–1102. doi:10.1007/s00347-009-1976-3
- [9] Ghose S, Parmar T, Dada T, et al. A new computer-based Farnsworth Munsell 100-hue test for evaluation of color vision. *Int Ophthalmol* 2014; 34: 747–751. doi:10.1007/s10792-013-9865-9
- [10] Cole BL, Lian K-Y, Lakkis C. The new Richmond HRR pseudoisochromatic test for colour vision is better than the Ishihara test. *Clinical and Experimental Optometry* 2006; 89: 73–80. doi:10.1111/j.1444-0938.2006.00015.x
- [11] Wu GF, Schwartz ED, Lei T, et al. Relation of vision to global and regional brain MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 2128–2135. doi:10.1212/01.wnl.0000278387.15090.5a
- [12] Bock M, Brandt AU, Kuchenbecker J, et al. Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis. *British Journal of Ophthalmology* 2012; 96: 62–67. doi:10.1136/bjo.2010.193581
- [13] Brandt A, Zimmermann H, Scheel M, et al. Untersuchungen des visuellen Systems in der Neurologie: aktuelle Forschung und klinische Relevanz. *Akt Neurol* 2017; 44: 27–45. doi:10.1055/s-0042-124610
- [14] Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, et al. Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2010; 10: 45. doi:10.1186/1471-2377-10-45
- [15] Franke GH, Esser J, Voigtländer A, et al. Der National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) Erste Ergebnisse zur psychometrischen Überprüfung eines Verfahrens zur Erfassung der Lebensqualität bei Sehbeeinträchtigten. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 1998; 7: 178–184
- [16] Schinzel J, Zimmermann H, Paul F, et al. Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis. *BMC Neurol* 2014; 14: 31. doi:10.1186/1471-2377-14-31
- [17] Schmidt F, Zimmermann H, Mikolajczak J, et al. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2017; 11: 45–50. doi:10.1016/j.msard.2016.11.008
- [18] Weise D, Groiss SJ, Klinker F, et al. Evozierte Potenziale – Reminder und Update. *Klinische Neurophysiologie* 2021; 52: 195–211. doi:10.1055/a-1416-3874
- [19] Heidari M, Radcliff AB, McLellan GJ, et al. Evoked potentials as a biomarker of remyelination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116: 27074–27083. doi:10.1073/pnas.1906358116
- [20] Tsoumanis P, Kitsouli A, Stefanou C, et al. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy and Evaluation of the Visual Evoked Potentials: A Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59: 2160. doi:10.3390/medicina59122160

- [21] Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. DELAYED VISUAL EVOKED RESPONSE IN OPTIC NEURITIS. *The Lancet* 1972; 299: 982–985. doi:10.1016/S0140-6736(72)91155-5
- [22] Hernandez Fustes OJ, Kay CSK, Lorenzoni PJ, et al. Visual Evoked Potentials in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *J Cent Nerv Syst Dis* 2021; 13: 11795735211057315. doi:10.1177/11795735211057315
- [23] Ringelstein M, Kleiter I, Ayzenberg I, et al. Visual evoked potentials in neuromyelitis optica and its spectrum disorders. *Mult Scler* 2014; 20: 617–620. doi:10.1177/1352458513503053
- [24] Laron M, Cheng H, Zhang B, et al. Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2010; 16: 412–426. doi:10.1177/1352458509359782
- [25] Hardmeier M, Ringelstein M, Penner I-K, et al. Update zur funktionellen Zusatzdiagnostik bei Multipler Sklerose und Neuromyelitis Spektrum Erkrankungen. *Klinische Neurophysiologie* 2023; 54: 76–86. doi:10.1055/a-2034-4371
- [26] Chirapapaisan N, Laotaweerungsawat S, Chuenkongkaew W, et al. Diagnostic value of visual evoked potentials for clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol* 2015; 130: 25–30. doi:10.1007/s10633-014-9466-6
- [27] Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Annals of Neurology* 2008; 64: 325–331. doi:10.1002/ana.21474
- [28] Oertel FC, Krämer J, Motamedi S, et al. Visually Evoked Potential as Prognostic Biomarker for Neuroaxonal Damage in Multiple Sclerosis From a Multicenter Longitudinal Cohort. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023; 10: e200092. doi:10.1212/NXI.0000000000200092
- [29] Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2017; 390: 2481–2489. doi:10.1016/S0140-6736(17)32346-2
- [30] Albert C, Mikolajczak J, Liekfeld A, et al. Fingolimod after a first unilateral episode of acute optic neuritis (MOVING) - preliminary results from a randomized, rater-blind, active-controlled, phase 2 trial. *BMC Neurol* 2020; 20: 75. doi:10.1186/s12883-020-01645-z
- [31] Nguyen CTO, Hui F, Charng J, et al. Retinal biomarkers provide “insight” into cortical pharmacology and disease. *Pharmacology & Therapeutics* 2017; 175: 151–177. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.009
- [32] Sriram P, Wang C, Yiannikas C, et al. Relationship between Optical Coherence Tomography and Electrophysiology of the Visual Pathway in Non-Optic Neuritis Eyes of Multiple Sclerosis Patients. *PLOS ONE* 2014; 9: e102546. doi:10.1371/journal.pone.0102546
- [33] You Y, Zhu L, Zhang T, et al. Evidence of Müller Glial Dysfunction in Patients with Aquaporin-4 Immunoglobulin G–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ophthalmology* 2019; 126: 801–810. doi:10.1016/j.ophtha.2019.01.016
- [34] Gil-Casas A, Piñero DP, Molina-Martín A. Dynamic Pupillary Response in Multiple Sclerosis Patients with and without Optic Neuritis. *Biomedicines* 2023; 11: 3332. doi:10.3390/biomedicines11123332
- [35] Moro SI, Rodriguez-Carmona ML, Frost EC, et al. Recovery of vision and pupil responses in optic neuritis and multiple sclerosis. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2007; 27: 451–460. doi:10.1111/j.1475-1313.2007.00501.x
- [36] Huang J, Brien D, Coe BC, et al. Delayed oculomotor response associates with optic neuritis in youth with demyelinating disorders. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 79: 104969. doi:10.1016/j.msard.2023.104969

- [37] Bitirgen G, Akpinar Z, Turk HB, et al. Abnormal Dynamic Pupillometry Relates to Neurologic Disability and Retinal Axonal Loss in Patients With Multiple Sclerosis. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10: 30. doi:10.1167/tvst.10.4.30
- [38] Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: e572. doi:10.1212/NXI.0000000000000572

Abbildungen

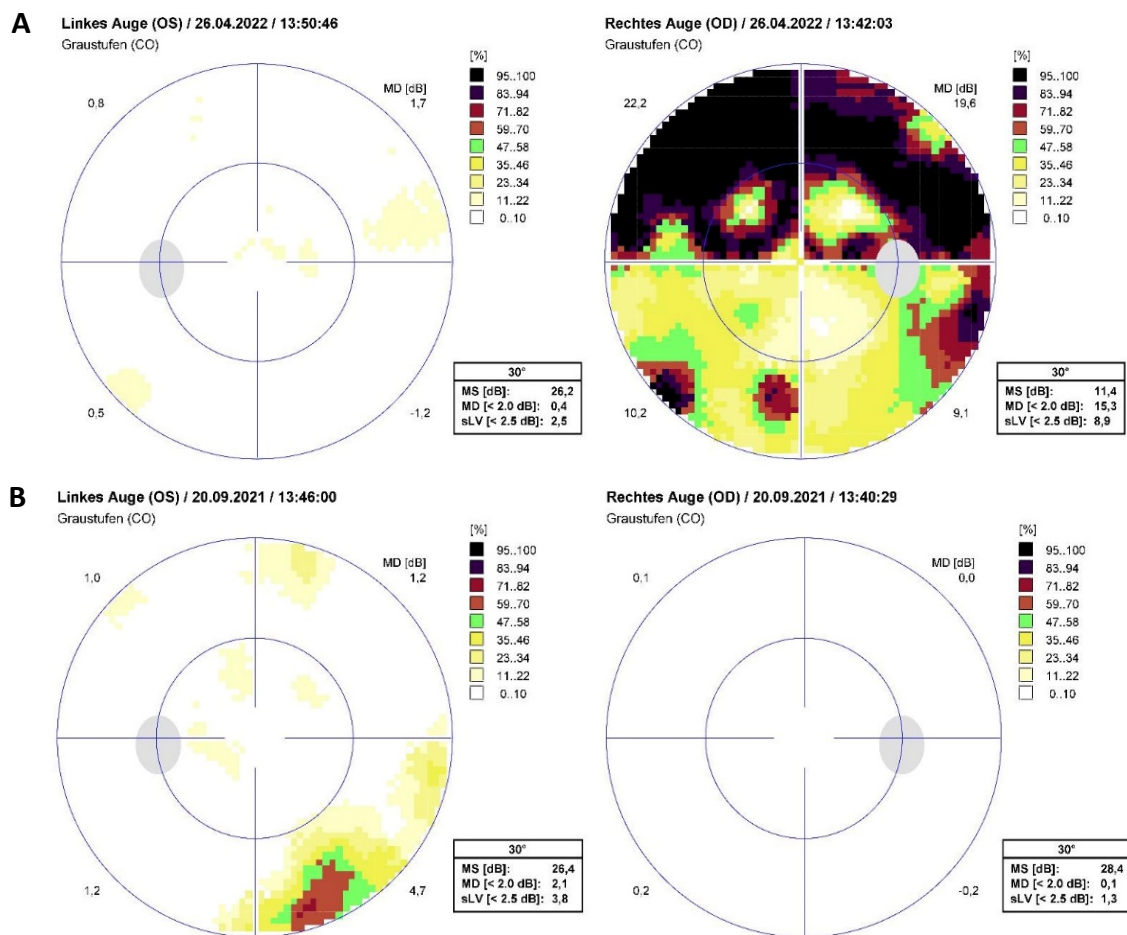


Abb. 1 Statische Perimetrie Befund. Patient A mit Z.n. vier ON rechts bei AQP4 seropositiver NMOSD und Patient B mit Z.n. einmaliger ON links bei schubförmig – remittierender MS. Patient A: ausgedehnter altitudinaler Gesichtsfeldausfall rechts oben. Patient B: diffuser Gesichtsfeldausfall inferior temporal.

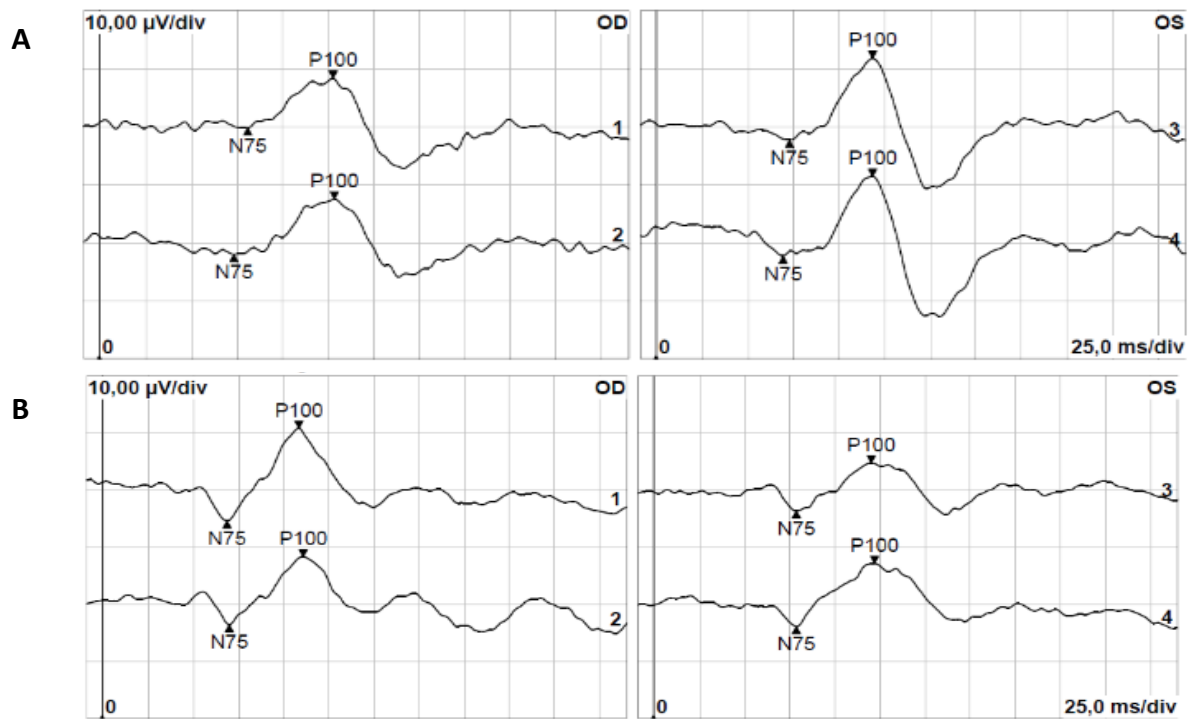


Abb. 2 VEP Befund. Patient A mit Z.n. vier ON rechts bei AQP4-seropositiver NMOSD und Patient B mit Z.n. einmaliger ON links bei schubförmig – remittierender MS. Patient A: verlängerte P100-Latenz beim rechten Auge (Mittelwert P100 – Latenz: 128,6 ms). Patient B: verlängerte P100-Latenz beim linken Auge (Mittelwert P100 – Latenz: 121,6 ms). Die Darstellung der positiven Potenzialschwankungen erfolgt hier in umgekehrter Polarität nach oben. Abkürzungen: N75-P100 Amplitude in µV, OD rechtes Auge, OS linkes Auge.