

**Die Assoziation einer computeradaptierten  
Messmethode der Sehkraft zum anterioren visuellen  
System und der visuellen Lebensqualität bei Multiple  
Sklerose Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades einer  
Doktorin der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Margareta Bode

aus

Wangen im Allgäu

2025

Betreuer / Gutachter der Dissertation: PD Dr. Jan-Patrick Stellmann

Gutachterin der Dissertation: PD Dr. Andrea Hassenstein

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Andrea Hassenstein

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Christoph Heesen

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Manuel A. Friese

Datum der mündlichen Prüfung: 31.03.2026

Inhalt	
Hypothesen.....	5
Einleitung .....	7
Pathophysiologie .....	7
Visus und MS .....	8
Pathologien des anterioren visuellen Systems in MS.....	10
Messinstrumente des anterioren visuellen Systems .....	13
Sehtafeln.....	13
qCSF-Methode .....	15
Optische Kohärenz Tomographie (OCT).....	17
VEP .....	20
Epidemiologie .....	21
Symptomatik und Verlaufsformen .....	22
Diagnostik .....	23
Methodik .....	26
Studienaufbau.....	26
Ein- und Ausschlusskriterien .....	27
NEIVFQ .....	27
EDSS .....	29
MSFC .....	29
Visuelles Assessment .....	30
Statistik.....	34
Ethikkommission.....	34
Ergebnisse .....	35
Demographie .....	35
MS-spezifische Merkmale.....	37
Abschneiden der Kohorten bei Sehtafeln, OCT, VEP und der Visus-bezogenen Lebensqualität .....	39
qCSF korreliert nicht besser mit der retinalen Nervenfaserschichtdicke und der VEP als HCVA und LCVA:.....	49
Visuelles Outcome der gesunden Kohorte .....	50
Visuelles Outcome der Patienten Kohorte .....	52
Korrelation zwischen qCSF und visueller Lebensqualität lässt sich in einer unabhängigen Stichprobe bestätigen.....	53
Diskussion .....	56
Kohortenvergleich.....	56
Korrelationen des visuellen Systems.....	59
Korrelationen Visuelles System und Lebensqualität .....	61
Limitationen .....	64

Zusammenfassung .....	66
Summary .....	67
Literaturverzeichnis.....	68
Abkürzungsverzeichnis .....	80
Abbildungsverzeichnis .....	82
Tabellenverzeichnis.....	83
Erklärung des Eigenanteils .....	84
Eidesstattliche Versicherung .....	85
Danksagung .....	86

## Hypothesen

Mit Hilfe der standardisierten Fragebögen (NEIVFQ), Sehtests, optischer Kohärenz Tomographie (OCT), visuell evozierter Potenziale (VEP) und MRT ist es möglich, das gesamte visuelle System funktionell, sowie morphologisch zu beschreiben. Am Institut für Immunologie und Multiple Sklerose (INIMS) konnte bereits 1. Die Verbindung zwischen dem NEIVFQ und den Sehtests bestätigt werden und 2. Der Zusammenhang zwischen OCT-Ergebnissen mit MRT-Aufnahmen gezeigt werden. Die Beziehung zwischen der neuen *quick contrast sensitivity function* (qCSF) Methode zur visuellen Funktion und der Morphologie soll in dieser Arbeit beschrieben werden.

### **1. qCSF korreliert besser mit der retinalen Nervenfaserschichtdicke als HCVA und LCVA:**

Es wird vermutet, dass der Zusammenhang zwischen der mittels qCSF gemessenen Sehkraft und der strukturellen und funktionellen Integrität (OCT und VEP) größer ist als für die Standardsehtests. Für die bisher gängigen Sloan Charts zur Evaluierung des Niedrigkontrastsehens bei 100%, 2,5% und 1,25%, konnte bereits eine Korrelation zu den visuell evozierten Potenzialen (VEP) und einem Verlust der retinalen Nervenfaserschichtdicke festgestellt werden (Sakai *et al.*, 2011).

Da die genutzte qCSF-Methode über differenziertere Kontrastabstufungen verfügt und sich an der qualitativen Beantwortung bereits abgefragter Buchstabengrößen und deren Kontraststärke orientiert, passt sich der Test an das Niveau des Probanden an (Lesmes *et al.*, 2010). Somit wird erwartet, dass die qCSF-Methode genauer interindividuelle Kontrastsehfähigkeiten entsprechend der Morphologie abbilden kann.

### **2. MS Patienten und Gesunde unterscheiden sich deutlicher in der qCSF als in den Standardsehtests:**

Wir vermuten mit der qCSF eine differenziertere Bestimmung der Kontrastwahrnehmung, da im Vergleich zu den SLOAN Tafeln ein breiteres Kontrastspektrum überprüft wird. Auch die Hochkontrasttests, sowie der Nahvisus, bilden jeweils nur eine Dimension des Visus ab, und bilden dadurch den tatsächlichen Visus nicht umfassend ab. Dies sollte eine stärkere Unterscheidung zwischen Gesunden und Patienten ermöglichen, und altersbedingte von krankheitsbedingten Einschränkungen abgrenzen können.

### **3. Bestätigung des Zusammenhangs der qCSF-Methodik zum NEIVFQ und den Standardsehtests:**

Die vermutete bessere Korrelation zwischen qCSF und visueller Lebensqualität lässt sich in dieser unabhängigen Stichprobe bestätigen. In einer vorangegangenen Untersuchung der qCSF-Methode konnte ein besserer Zusammenhang mit der durch den NEIVFQ erhobenen Lebensqualität festgestellt werden als mit den Standardsehtests. (Stellmann *et al.*, 2015)  
Es wird erwartet, dass dieses Ergebnis, in dieser unabhängig erhobenen Datensammlung reproduzierbar ist.

## Einleitung

### Pathophysiologie

Die Multiple Sklerose (MS), auch Enzephalomyelitis Disseminata, ist eine chronisch entzündliche, autoimmune Erkrankung des zentralen Nervensystems (Gerloff, Diener and Dieterich, 2018). Primär angeführt durch T- und B- Lymphozyten und Makrophagen, werden Myelinscheiden, Axone und Gliazellen in schubförmiger Intensität angegriffen und zerstört (Schmidt et al., 2018: 35, 36).

Pathologische Degenerationen finden sowohl an Myelinscheiden als auch an Axonen statt. Läsionen des ZNS sind somit vor allem in der weißen aber auch in der grauen Substanz möglich. Gekennzeichnet sind diese durch aktivierte Mikroglia und eingewanderte T-Zellen und Makrophagen. (Rosche *et al.*, 2003)

Verschiedene Stressoren werden für den kontinuierlichen Entzündungsprozess verantwortlich gemacht: Elektronen, Protonen und Oxidantien, welche den neuroaxonalen Metabolismus verändern. Dabei spielen mitochondriale Schäden und Veränderungen des Glutamatstoffwechsels eine entscheidende Rolle. Diese führen zu einem Energiemangel und einer Kalziumüberladung. Bei dem Versuch der Neurone und Axone, die Defizite auszugleichen, kommt es auch zu Fehlanpassungen. Die Umverteilung von Ionenkanälen entlang inflammatorischer Axone mag anfangs noch Defizite kompensieren, so führt sie über einen größeren Zeitraum jedoch zu einer beschleunigten Atrophie der Axone. (Friese, Schattling and Fugger, 2014)

Mit diesem Hintergrund wird die MS vornehmlich als entzündliche autoimmune Krankheit gehandelt, die im Verlauf eine deutlich neurodegenerative Komponente aufweist. In Liquoruntersuchungen ist häufig eine lymphomonozytäre Pleozytose, ein erhöhter IgG-Index, oligoklonale Banden, und eine intrathekale IgG-Antikörperproduktion (gegen Masern, Röteln, Varizella Zoster) zu finden. (Gerloff, Diener and Dieterich, 2018)

Reparationsmechanismen, welche anfangs Schäden kompensieren, nehmen mit Fortschreiten der Krankheit stetig ab, und führen zu erhöhter Vulnerabilität des Patienten. Ebenfalls scheint sich die Pathologie mit der Krankheitsdauer zu verändern. So liegen dem anfänglichen Krankheitsgeschehen vor allem entzündliche Prozesse zugrunde. Im Verlauf überwiegen dann jedoch eher die degenerativen Prozesse. Insbesondere in den progressiven Verlaufsformen ist die degenerative Komponente, also eine Atrophie, deutlich prominenter. Beobachtet wurde des weiteren eine kontinuierliche Krankheitsaktivität, die zum Teil subklinisch verläuft. (Cohen and Rae-Grant, 2010: 2-4)

Die genaue Ätiologie der MS ist bis dato nicht vollständig geklärt. Es werden noch immer drei Hauptthesen verfolgt und untersucht:

- a) man geht von einer Autoimmunreaktion oder einer Immundysregulation aus
- b) die Ursache begründet sich in einer Infektion ab dem jugendlichen Alter
- c) neurodegenerative Prozesse sind krankheitsauslösend und erhaltend. (Winkelmann *et al.*, 2011)

Aktuell treten insbesondere die Umweltfaktoren, inklusive Infektionen, sowie genetische Faktoren als Hauptrisikofaktoren in den Vordergrund. Vor allem wenn man von einem multifaktoriellen Krankheitsgeschehen ausgeht. (Compston and Coles, 2008)

Waubant *et al.* untersuchten 2019 in einem Review unter anderem Umweltfaktoren und ihre Wechselbeziehung mit der MS-Suszeptibilität und Prognose. Ein großer Zusammenhang konnte hier zwischen einer stattgehabten Epstein-Barr Virus (EBV) Infektion, dem Rauchen von Zigaretten und der Suszeptibilität gezeigt werden. Nikotinabusus verschlechterte außerdem die Prognose, indem es das Risiko für bleibende Behinderungen erhöhte. (Waubant *et al.*, 2019)

Genetische Merkmale MS Erkrankter sind ein Augenmerk der Forschung. Familiäre Häufungen, die ungleiche Geschlechterverteilung und die unterschiedliche Anfälligkeit diverser ethnischer Gruppen, deuten auf polygenetische Vererbungswege hin (Compston *et al.*, 2006: 115) .

Das familiäre Wiederauftreten einer MS Erkrankung liegt bei etwa 20% (Compston and Coles, 2008). Bekannt sind gewisse Genotypen des MHC-Proteins, welche eine starke Assoziation mit MS zeigen (Olerup and Hillert, 1991).

## Visus und MS

Die physiologische visuelle Wahrnehmung beginnt entlang des anterioren visuellen Systems. Licht trifft auf die Hornhaut, mit einem fixen Brechungsindex. Sobald es auf die Linse trifft, kann es, je nach Entfernung, durch Akkommodation der Linse scharf gestellt werden. In der Linse wird das Licht so gebrochen, sodass es umgedreht auf der Retina abgebildet wird. (Trepel, 2017: 336)

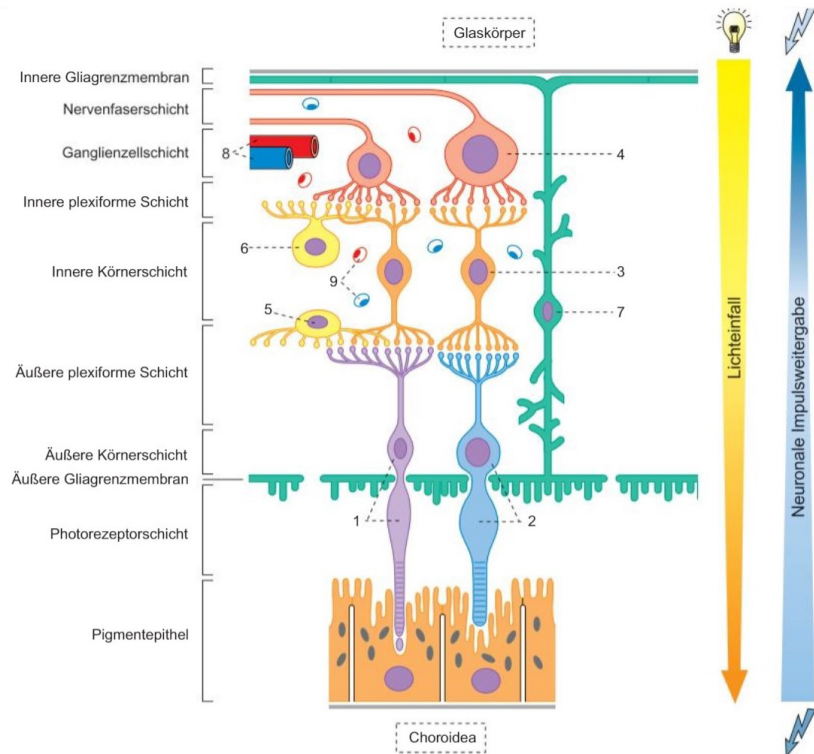


Abbildung 2: Aufbau der Retina (Trepel, 2017: 332) 1. Stäbchenzelle, 2. Zapfenzelle, 3. bipolare Zelle, 4. Multipolare Ganglienzelle, 5. Horizontalzelle, 6. amakrine Zelle, 7. Müller-Zelle, 8. Retinale Gefäße, 9. Kapillaren

Dort werden die visuellen Informationen insgesamt über vier hintereinandergeschaltete Neurone bis in den visuellen Kortex weitergeleitet. Die ersten drei Neurone des anterioren Systems bilden sich aus Photorezeptorzellen, bipolaren und Ganglien Zellen. Ebenfalls in der Retina vorkommende Zellen sind aktivitätsmodulierende Neurone wie die amakrinen Zellen und Horizontalzellen. Die Axone der Ganglienzellen verlaufen dann als retinale Nervenfaserschicht (RNFL) zum Nervus Opticus, wo sie gebündelt über das Chiasma Opticum, am Thalamus entlang, über die optische Strahlung zur Sehrinde führen. Dort erst wird das Bild bewusst wahrgenommen. (Trepel, 2017: 331-335; Martínez-Lapiscina *et al.*, 2014)

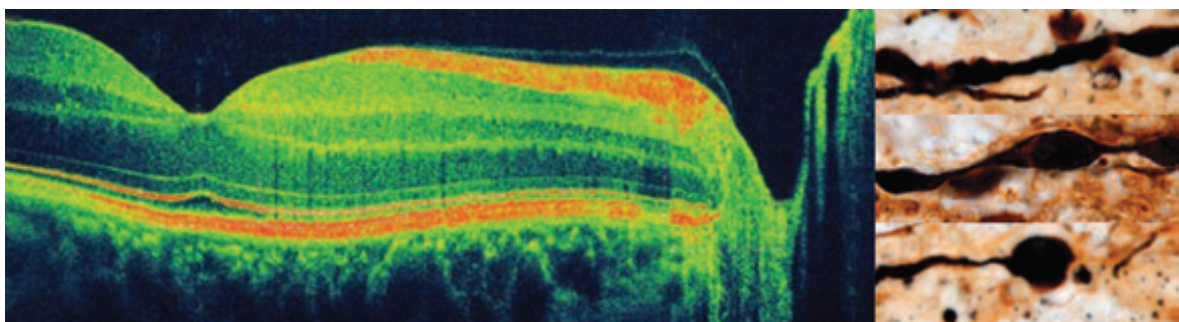


Abbildung 1: OCT-Bild mit typischer Schichtung einer gesunden Retina. Links im Bild ist die Makula sichtbar. RNFL ist die oberste Schicht mit roter Färbung. (Friese, Schattling and Fugger, 2014)

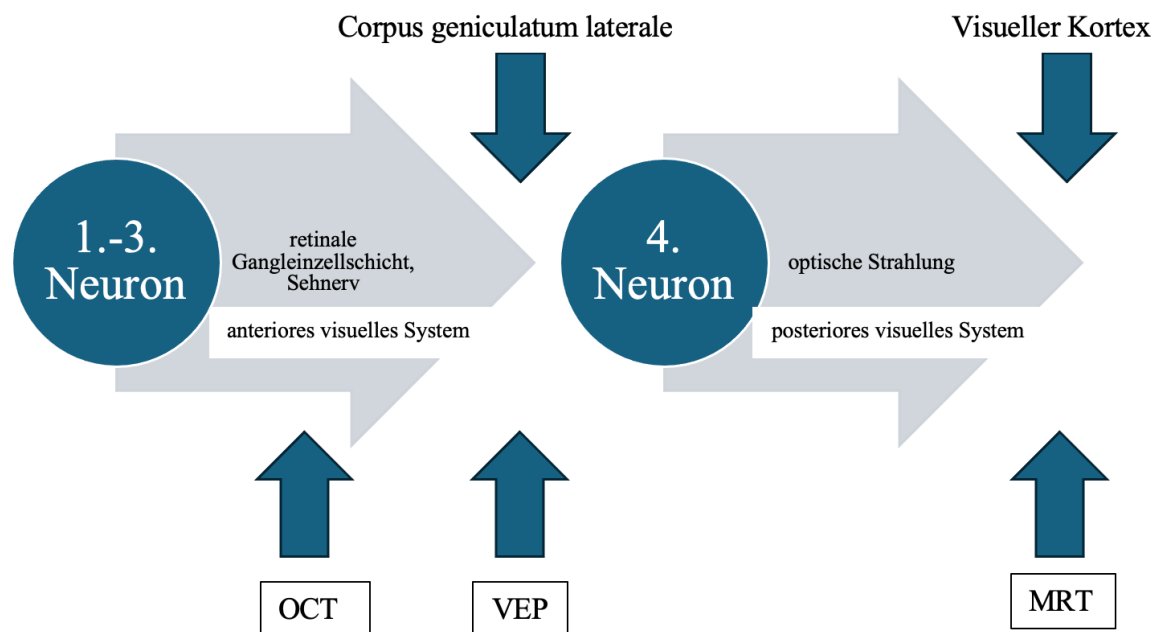


Abbildung 3: Das visuelle System und Methoden zur Messung (Trepel, 2017: 331-335; Martínez-Lapiscina et al., 2014)

### Pathologien des anterioren visuellen Systems in MS

Es konnte gezeigt werden, dass der Visus eine der drei wichtigsten körperlichen Funktionen für MS Erkrankte darstellt. Zusammen mit der Kognition und der Gehfähigkeit. (Heesen *et al.*, 2008, 2018)

Gleichzeitig ist das visuelle System vulnerabel gegenüber entzündlichen Prozessen der MS. In den meisten Patienten finden sich degenerative oder atrophische Schäden in der Retina (Green *et al.*, 2010). Bis zu 70% der MS Patienten erleiden eine Opticus Neuritis (Sehnerventzündung), welche sich in 20-30% dieser Fälle als Erstsymptom der MS präsentiert (Martínez-Lapiscina *et al.*, 2014).

Zur Untersuchung des Krankheitsverlaufes eignet sich das visuelle System nicht nur aufgrund der subjektiven Relevanz für die Patienten. Ein weiterer Faktor ist der gut erforschte retinale Signalweg über wenige Neurone bis ins ZNS. Durch die eindeutige Schichtung der Retina und die Leitung visueller Information von dort über nur eine Synapse im Thalamus bis in den visuellen Kortex, können Schäden im Signalweg leicht dem Schädigungsort zugeordnet und quantifiziert werden. Die einzige Interaktion mit den Schäden stellt die Neuroplastizität der INL und des primären visuellen Kortexes dar, was eine Prognosestellung erschwert. Wichtig ist auch, dass retinale Nervenfasern nicht myelinisiert sind, und somit eine Darstellung der Entzündungsprozesse sowie axonaler Schäden ermöglicht wird. Besagte Entzündungen äußern sich dort als Periphlebitis um

retinale Gefäße herum, ähnlich den kortikalen Läsionen bei MS Patienten. (Martínez-Lapiscina *et al.*, 2014)

Die Opticus Neuritis (ON) ist eine akute, demyelinisierende Erkrankung des Sehnervs, welche sich durch einen einseitigen, subakuten und schmerzhaften Visusverlust äußern kann. Retrobulbäre Schmerzen treten insbesondere vor dem Visusverlust auf und sind bewegungsabhängig. Die Symptome der ON sind ebenfalls heterogen und sollten in Zusammenschau mit OCT, MRT und Biomarkern bewertet werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte der Zeitpunkt nach Symptombeginn berücksichtigt werden. (Petzold *et al.*, 2022)

Weitere neurologische, für MS typische Phänomene treten bei CIS häufig begleitend auf. Während die Fundusuntersuchung meist keine Pathologien erkennen lässt, außer in manchen Fällen ein peripapilläres Ödem, zeigen funktionelle Untersuchungen meist vielseitige Einschränkungen. Als häufigste Gesichtsfeldeinschränkung kann ein zentrales Skotom auftreten. Zusätzlich ist eine Einschränkung des Niedrigkontrastvisus und des Farbvisus bei ON-Patienten möglich. (Kale, 2016)

Aus diesem Grund erfolgt die Diagnosestellung in der Regel rein klinisch (Dooley and Foroosan, 2010). Die Symptome entwickeln sich meist über ein bis zwei Wochen, während die Symptomrückbildung etwa innerhalb von vier Wochen beginnt (Kale, 2016). Innerhalb der ersten drei Wochen zeigten sich bei 79% Verbesserungen (Balcer *et al.*, 2003; Dooley and Foroosan, 2010). Nach fünf Wochen waren es bereits 93% der Patienten (Balcer *et al.*, 2003; Dooley and Foroosan, 2010). Residuen, wie eine Atrophie des Nervus Optikus oder eine „papilläre Blässe“ können bestehen bleiben (Kale, 2016). In der Regel ist die Prognose auf eine Rückbildung der akuten Symptome gut (Beck and Cleary, 1993).

Eine Reduktion der RNFL und GCIPL ist nach einer ON jedoch häufig. Hinzu kommen subklinische ON, welche nicht fulminant verlaufen, sich aber durch eine signifikante Reduktion der RNFL retrospektiv beschreiben lassen. Ist die RNFL-Differenz beider Augen  $\geq 6 \mu\text{m}$ , so kann von einer subklinischen ON ausgegangen werden. (Nolan *et al.*, 2018)

Patienten nach ON zeigen eine inverse Korrelation zwischen der temporalen RNFL mit der ipsilateralen Läsionslast der optischen Strahlung. Die nasale RNFL korreliert wiederum invers zur kontralateralen Läsionslast in der optischen Strahlung. Dies legt eine diffuse direkte und transsynaptische Degeneration der RNFL bei Patienten mit stattgehabter ON nahe. Läsionen in der optischen Strahlung führen dabei zu einer reduzierten Kontrastwahrnehmung. (Puthenparampil *et al.*, 2017)

Auch ohne ON in der Vorgeschichte, ist eine Abnahme der visuellen Funktion bei MS Patienten eine der häufigsten Funktionseinschränkung. Dies deutet ebenfalls auf diffuse transsynaptische Entzündungsprozesse hin. (Petzold *et al.*, 2010)

Ein möglicher Parameter, der diese beschreibt, ist die Hypersignallänge im Sehnerv, welche mit der MRT-Technik 3D *double inversion recovery* (DIR) gemessen wird. Diese zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der peripapillären RNFL, dem INL-Volumen, sowie der visuellen Einschränkung. Mit dieser Methode konnte in 38,5% der non-ON MS Augen eine subklinische radiologische Beteiligung des Sehnervs gezeigt werden. (Hadhout *et al.*, 2015; Davion *et al.*, 2020)

Die DIR- hyperintensiven Sehnervläsionen wiesen dabei sensitiver eine asymptotische ON nach als die mittels VEP gemessene p100 Latenz (Riederer *et al.*, 2019).

Stellmann *et al.* (2017) zeigten in einer Untersuchung den Zusammenhang der retinalen Nervenschichtdicken (OCT) mit den MRT gemessenen Volumina der Insulae beider Hemisphären. Diese sind insbesondere für die Kognition verantwortlich. Dieser Zusammenhang konnte in einer Subgruppe auch direkt zwischen OCT- Messung und Kognition hergestellt werden. (Stellmann *et al.*, 2017)

Skotome werden dagegen auf fokale Läsionen im zentralen (posterioren) visuellen System zurückgeführt (Sanchez-Dalmau *et al.*, 2018).

Der Leidensdruck visueller Defizite ist groß, eine qualitative Studie von Coenen *et al.* zeigte, dass die Einschränkungen des Visus zu einer der am häufigsten genannten, gehörte. So fürchteten Patienten, ihre Autonomie durch mangelnde Sehleistungen zu verlieren, da sie sich das Autofahren nicht mehr zutrauten. Weiterhin klagte beispielsweise ein Patient darüber, dass er nicht mehr lesen könne, da die Wörter nicht mehr richtig fokussiert werden könnten. (Coenen *et al.*, 2011)

Eine Studie von Noble *et al.* untersuchte 2006 die Auswirkungen des Visus auf die Lebensqualität von MS Erkrankten mithilfe des *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEIVFQ). Patienten wiesen eine ähnliche visuelle Einschränkung auf, wie Katarakt- und Glaukom Patienten. (Noble *et al.*, 2006)

Hinzu kommt, dass Patienten die visuelle Funktion als eine der drei wichtigsten Fähigkeiten bewerten. Hier klaffen die Erwartungen der Patienten und Behandler stark auseinander. Ärzte legen den Fokus eher auf Mobilität und Kognition und unterschätzen die Wichtigkeit der visuellen Funktion für ihre Patienten. (Heesen *et al.*, 2018)

Diese Aspekte verdeutlichen die Auswirkungen der Schäden im visuellen System von MS Patienten. Um diesem Stellenwert gerecht zu werden, wird ein eindeutiger Parameter benötigt, welcher die visuellen Einschränkungen der Patienten zuverlässig beschreibt, um patientenzentrierte Behandlungskonzepte zu entwickeln.

### Messinstrumente des anterioren visuellen Systems Sehtafeln

Zur Untersuchung des visuellen Signalweges, misst man die Fähigkeit des Hochkontrast-Sehens (HCVA) und des Niedrigkontrast-Sehens (LCVA). Die HCVA wird mit Snellen Tafeln ermittelt, stellt aber keinen sensitiven Marker zur Detektion der visuellen Defizite bei MS Patienten dar (Sanchez-Dalmau *et al.*, 2018). Im Gegensatz dazu hat sich der LCVA als sensitiver und vielversprechender erwiesen (Lesmes *et al.*, 2010; Schinzel *et al.*, 2014). Zur Erhebung des Niedrigkontrast-Sehens werden häufig Sloan (Abb. 3, Abb. 4) oder Pelli Robson Tafeln (Abb. 5) verwendet (Pelli, Robson and Wilkins, 1988; Garcia-Martin *et al.*, 2013). Studien legen einen Zusammenhang zwischen der LCVA zur RNFL-Dicke (Fisher *et al.*, 2006), dem ganglionären Zell- Komplex (GCC) (Saidha *et al.*, 2011; Schinzel *et al.*, 2014), der p 100 (VEP) (Schinzel *et al.*, 2014), zur Läsionslast des visuellen Kortex im MRT (Wu *et al.*, 2007) und zur Kognition bei MS nahe (Wieder *et al.*, 2013).

Ein Zusammenhang zur visusbezogenen Lebensqualität konnte für die LCVA jedoch nur teilweise gezeigt werden. Hier ist die Datenlage eher widersprüchlich. (Mowry *et al.*, 2009; Schinzel *et al.*, 2014)

Seit langem wird bereits diskutiert, ob die LCVA Therapieeffekte messen und einen sensitiven Parameter zur Einschätzung visueller Einschränkungen durch MS oder ON darstellt (Balcer *et al.*, 2003, 2007; Galetta *et al.*, 2012). Die longitudinale Datenlage ist schwach - nur ein Bruchteil der Untersuchungen der LCVA bei MS haben einen longitudinalen Ansatz (Balcer *et al.*, 2017).

Eine Studie konnte über einen Zeitraum von zwei Jahren einen Zusammenhang des mittels MRT gemessenen Hirnvolumens und der LCVA zeigen. Für jede 1% Volumenreduktion des Gehirns wurden fast 1,5 Buchstaben weniger auf den Sloan Charts erkannt (2,5% und 1,25). (Maghzi *et al.*, 2014)

Eine longitudinale Studie über drei Jahre konnte in ihrem visuellen Assessment (LCVA mit Pelli Robson Tafeln erhoben) keine Veränderungen oder Zusammenhänge mit der RNFL, der Lebensqualität oder der VEP messen. Es konnte nur eine Korrelation zur EDSS-Unterkategorie visuelle Funktion hergestellt werden. (Garcia-Martin *et al.*, 2013)

Trotz vieler Querschnittsstudien mit positiven Ergebnissen konnte nur eine Hand voll einen longitudinalen Zusammenhang für die 2,5% Kontraststufe der Sloan Tafeln zeigen (Balcer *et al.*, 2017). Dieser korrelierte mit den gemessenen RNFL-Dicken (Talman *et al.*, 2010). Durch die widersprüchliche Datenlage, fehlende größere Studien, explizit mit longitudinalem Ansatz, welche das visuelle System mit funktionsorientierten Untersuchungen als korrelierenden Marker zur Neurodegeneration etablieren, bleibt der Zusammenhang schwach, und sollte kritisch betrachtet werden. Weiterhin bleibt die Beziehung zwischen LCVA mit Sehtafeln gemessen und der visuellen Lebensqualität zumindest ambivalent. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines objektiven Parameters, der den visuellen Status der Patienten zuverlässig und anwenderfreundlich abbildet.

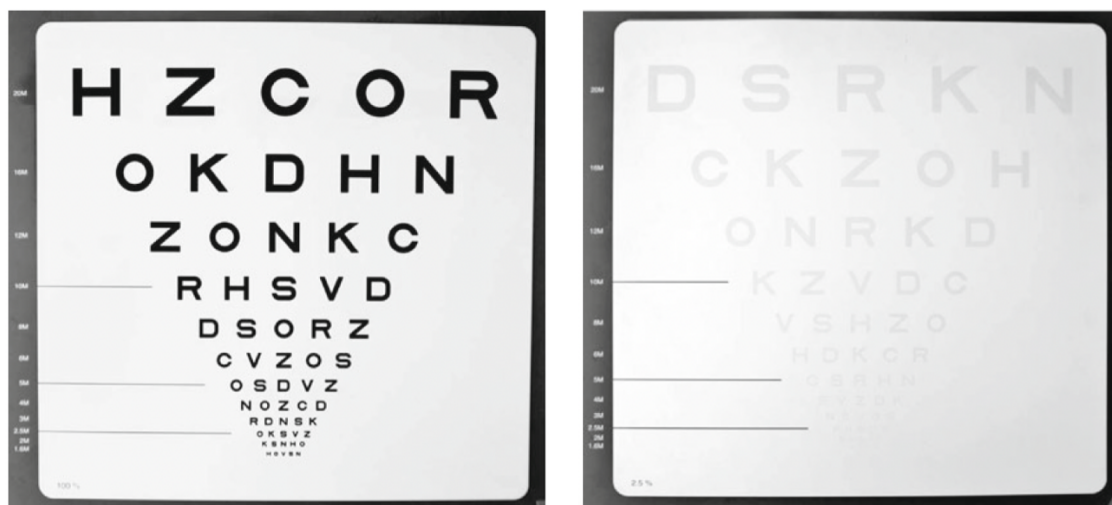


Abbildung 4: SLOAN Tafel in 100% Kontraststärke und 2,5% Kontraststärke (Balcer *et al.*, 2017)

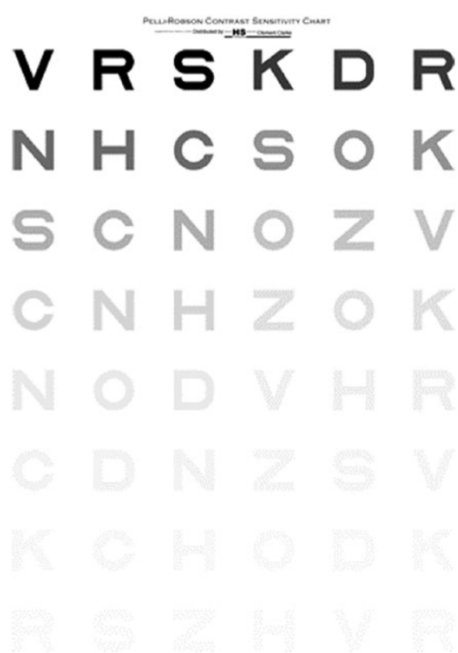


Abbildung 5: Pelli Robson Tafel, alle Buchstaben haben die gleiche Größe, in dreier-Paaren werden abnehmende Kontraststufen abgefragt. (Balcer *et al.*, 2017)

## qCSF-Methode

Die contrast sensitivity function (CSF) ist eine mathematische Funktion, die die Schwelle zwischen dem Sichtbaren und dem Unsichtbaren für ein Auge beschreibt. Der kleinste zu erkennende Kontrastunterschied eines Auges ist die Kontrastgrenze. Diese wird in der Regel als reziproker Wert, der Kontrastsensitivität (1/Kontrastgrenzwert), angegeben. Ist also eine große Kontraststärke nötig, um ein Objekt zu identifizieren, wird der numerische Wert der Kontrastsensitivität kleiner. (Balcer *et al.*, 2017; Lesmes *et al.*, 2010)

Bei der Darstellung der zweidimensionalen CSF liegt auf der x-Achse die Ortsfrequenz/Buchstabengröße von niedriger Ortsfrequenz/großen Buchstaben zu höherer Ortsfrequenz/kleineren Buchstaben angezeigt. Auf der y-Achse wird die Kontraststärke abgebildet, von niedrigem zu hohem Kontrast. Die Funktion bietet also für jede beliebige Buchstabengröße die Information, bis zu welcher Kontraststärke dieser noch als solcher erkannt werden kann. Um eine CSF zu berechnen, benötigt es bisher eine umfassende Testbatterie an Sehtafeln. Insbesondere damit die Funktion auch an dynamischen Ortsfrequenzen die Schwellenwerte genau abbilden kann, sind 500 bis 1000 Durchläufe nötig, und somit etwa 30-60 Minuten. (Lesmes *et al.*, 2010)

Um die CSF für Klinik und Studien effizient und sinnvoll nutzen zu können, stellt die Messmethode "*quick contrast-sensitivity function*" (qCSF) einen möglichen neuen Outcomeparameter dar (Kalia *et al.*, 2014; Lesmes *et al.*, 2010; Rosenkranz *et al.*, 2021).

Die qCSF beschleunigt die Ermittlung einer präzisen CSF durch die computerbasierte flexible Anpassung der abzufragenden Kontraststufen bzw. Ortsfrequenzen an die bisher gewerteten Durchläufe. Die qCSF wird als vereinfachte Parabel dargestellt. Es werden vier Parameter durch die CSF ermittelt: 1. Die Kontraststärke  $f_{\max}$  am Scheitelpunkt, 2. Die Ortsfrequenz  $\gamma_{\max}$  am Scheitelpunkt, 3. Die Bandbreite  $\beta$  bei der Hälfte des Maximums und 4. Die Kürzungsebene  $\delta$  in den niedrigfrequenz-Bereichen. (Abb.6) (Lesmes *et al.*, 2010)

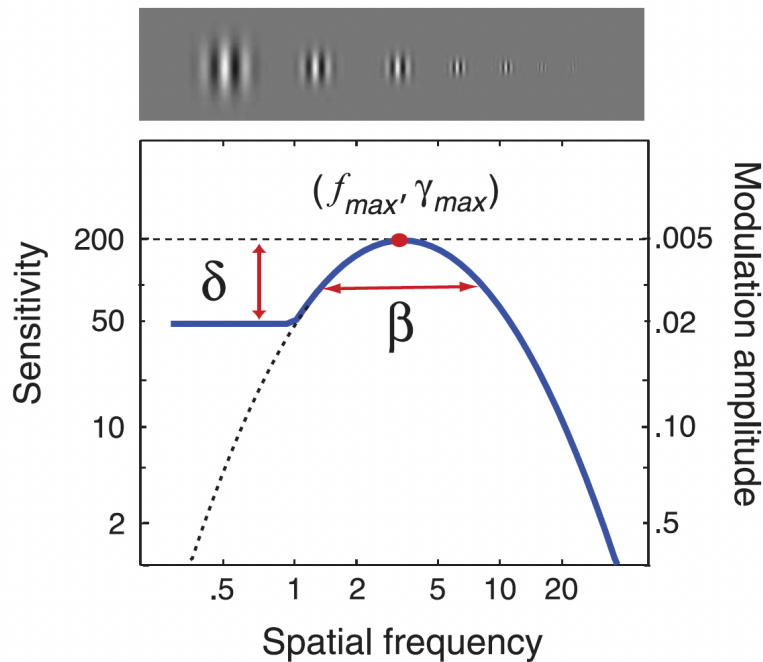


Abbildung 6: Parameter der quick contrast sensitivity function als vereinfachte Parabel mit spatial frequency (Ortsfrequenz/Buchstabengröße) auf der X-Achse, Kontrastsensitivität auf der y-Achse, der Modulation Amplitude als Kehrwert der Kontrastsensitivität, den Scheitelpunkt  $(f_{max}, \gamma_{max})$ , Die Bandbreite  $\beta$  bei halber  $\gamma_{max}$ ,  $\delta$  als Differenz zwischen  $\gamma_{max}$  und Kürzungsebene. (Lesmes et al., 2010)

Diese computerbasierte Methode überprüft das gesamte Kontrastspektrum in etwa vier Minuten. In 25 Serien pro Auge werden jeweils drei Buchstaben in wechselnder Größe, sowie Kontrast präsentiert. Der Proband muss diese, soweit möglich, entziffern. Durch eine dynamische Anpassung des abgefragten Größen- und Kontrastspektrums je nach Abschneiden bei vorangegangenen Serien, kann in kurzer Zeit eine individuelle Kurve der Kontrastsensitivität erstellt werden (Abb.7). (Lesmes et al., 2010)

In unserer Studie haben wir als Parameter die *Area under the log contrast sensitivity function* (AULCSF) und die *Contrast sensitivity function acuity* (CSF-acuity) verwendet. Die AULCSF berechnet sich aus dem Integral der CSF, und beschreibt somit die Fläche unterhalb der CSF als Wert. Sie beschreibt, vereinfacht gesagt, alles für dieses Auge Sichtbare. Auch wenn die CSF nach 25 Durchgängen noch nicht vollständig präzise berechnet werden kann, so stellt die AULCSF bereits einen genauen Parameter dar. Der mittlere Fehler liegt bei dieser Testhäufigkeit unter 5% und die Variabilität bei 15%. (Lesmes et al., 2010)

Rosenkranz et al. untersuchten 2021 die Validität der qCSF-Methode auf ihre Präzision, die optimale Testlänge, und die Reliabilität bei MS-Patienten. Dafür wurden zwei unabhängige Stichproben untersucht und mit einer altersgleichen gesunden Kohorte verglichen. Sie bestätigten die 25 Testdurchläufe der qCSF-Methode als suffiziente Anzahl zur

Beschreibung einer präzisen CSF. Die AULCSF zeigte eine bessere Realibilität als die Untersuchungen mit Hoch- und Niedrigkontrastsehtafeln. (Rosenkranz *et al.*, 2021)

Stellmann et al. konnten bereits 2015 einen besseren Zusammenhang zwischen dem qCSF Parameter *Area under the log contrast sensitivity function* (AULCSF) und der visuellen Lebensqualität der getesteten Patienten darstellen, als dies mit Sloan Tafeln möglich war. Bei Patienten mit Makuladegeneration stellte sich die qCSF-Methode ebenfalls als sensitiver Parameter heraus um bereits leichte visuelle Einschränkungen zu quantifizieren (Wai *et al.*, 2022).

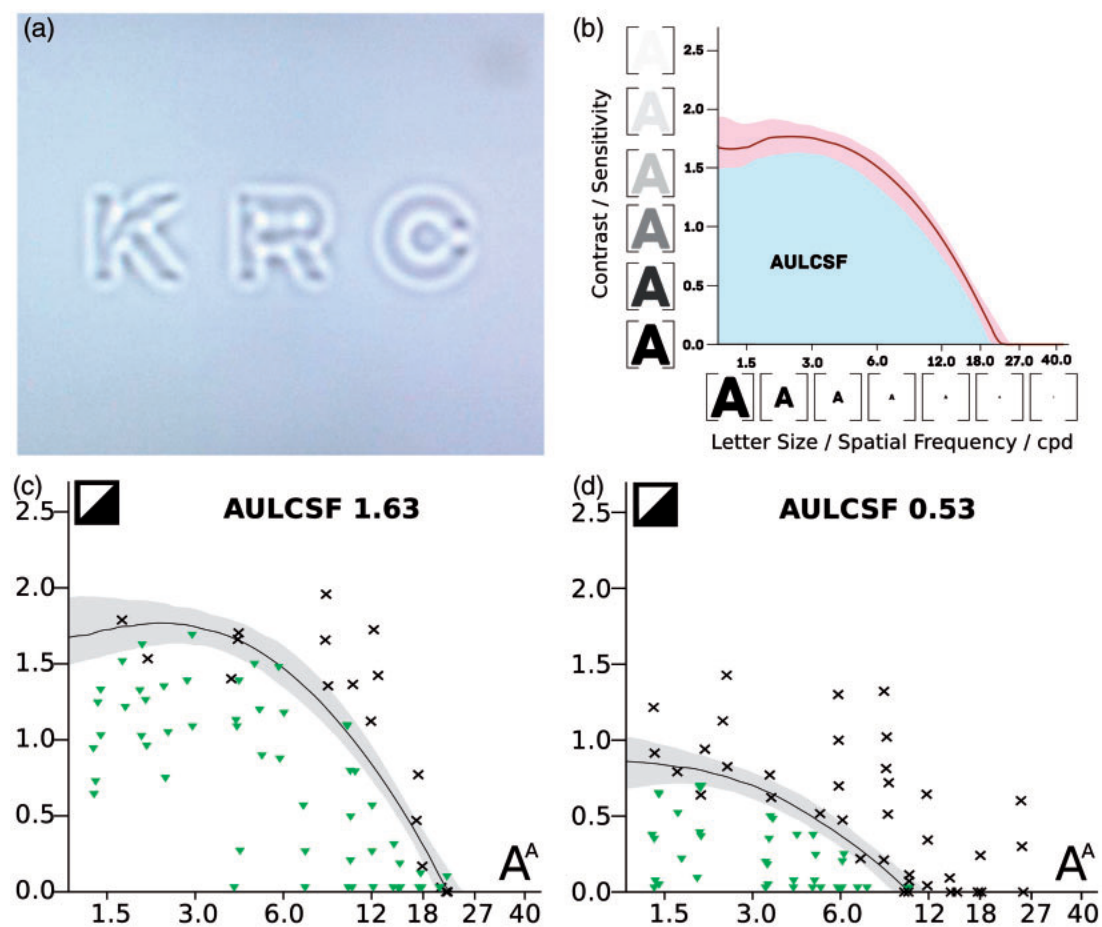


Abbildung 7: Darstellung der qCSF-Methode (Stellmann *et al.*, 2015) (a) So stellen sich die abgefragten Buchstabenfolgen auf dem Bildschirm dar. Der Abstand zum Probanden beträgt 4,5m. (b) generierte Contrast Sensitivity Function (CSF): die Buchstabengröße auf der x-Achse in cycles per degree (cpd) und das Kontrastlevel auf der y-Achse. Die blaue Fläche repräsentiert die Area under the log CSF (AULCSF) (c) eine gesunde AULCSF, richtig genannte Buchstaben sind grüne Dreiecke, falsche Antworten sind schwarze Kreuze, die schwarze Linie ergibt die wahrscheinlichste Grenze der visuellen Sensitivität (CSF) (d) pathologische AULCSF bei akuter Optikus Neuritis.

### Optische Kohärenz Tomographie (OCT)

Die OCT ermöglicht eine nichtinvasive dreidimensionale Bildgebung der Retina in vivo. Sie dient der Beurteilung der Netzhaut, insbesondere dem Aufbau ihrer verschiedenen Nervenfaserschichten. Grundlage dieser Methode sind Lichtreflexionen der Netzhaut.

Kontaktlos werden die Emissionen polychromatischen Lichts gemessen, welche die Netzhaut durchleuchten. (Drexler, 2004)

Durch veränderte Brechungsindizes können einzelne Nervenfaserschichten in der Tiefe des Gewebes unterschieden und vermessen werden. Es entsteht ein schwarz-weiß Bild mit gräulichen Abstufungen an Gewebegrenzen. Die biometrischen Möglichkeiten sind nahe denen einer Gewebeprobe, haben aber den entscheidenden Vorteil, in vivo, ohne Nebenwirkungen gemessen zu werden. Um eine flächige Beurteilung der Netzhaut zu gewährleisten, werden mehrere Schnittbilder über eine ausgewählte Gewebeprobe hinweg produziert. Es entsteht ein dreidimensionales Gesamtbild dieser Probe, das regionale Schichtdicken vermessen kann. (Drexler, 2004)

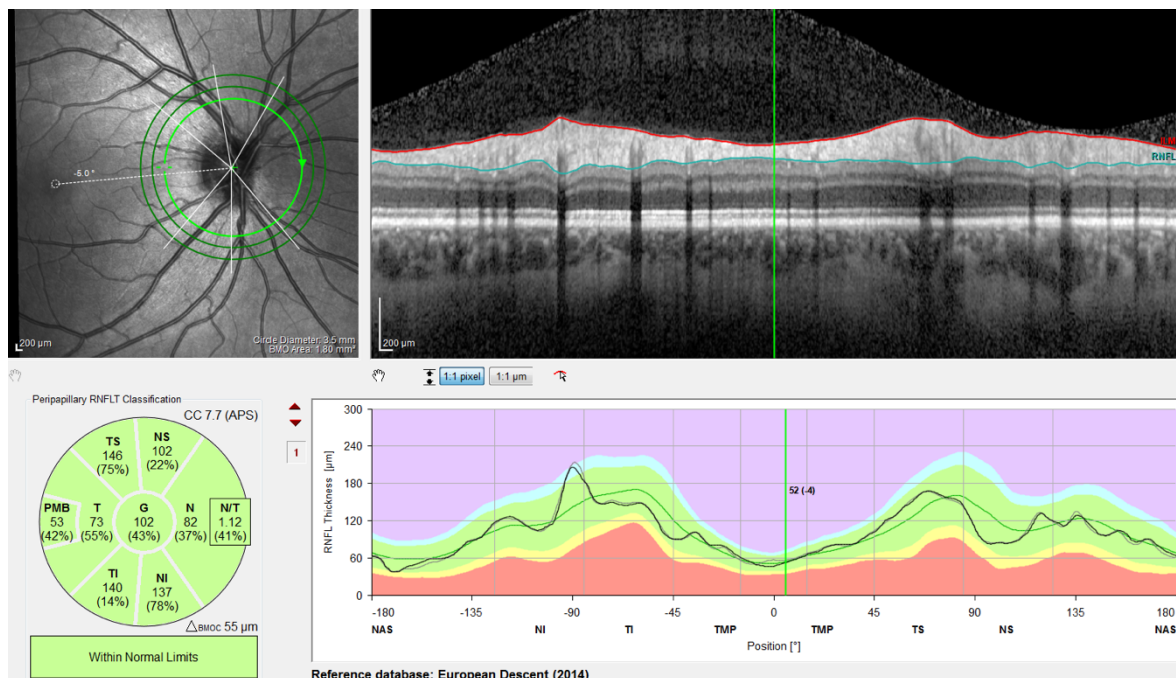


Abbildung 8: OCT eines gesunden rechten Auges, Schichtdicke im 3,5mm Durchmesser um den nervus opticus

Akute und chronische Entzündungsprozesse, ursächlich für axonale und neuronale Degeneration der Retina, können mit dem OCT beurteilt werden. Insbesondere, da die Retina im Vergleich zum zentralen Nervensystem (ZNS) weniger von Astrogliose betroffen ist. (Martínez-Lapiscina *et al.*, 2014)

Mit dem OCT konnte man bereits zeigen, dass die RNFL und das makuläre Volumen nach einer ON im Verhältnis zu nicht betroffenen Augen dünner werden. In der akuten Phase einer MS- assoziierten Opticus Neuritis (ON) kommt es zunächst zu einer ödematösen Verdickung der Nervenfaserschichten. Im Verlauf aber zeigt sich, dass das Gesamtvolumen unter die Norm sinkt. (Costello *et al.*, 2015; Serbecic *et al.*, 2010)

In Folge einer ON ist der postinflammatorische Verlust von Axonen und eine retrograde transsynaptische Degeneration die naheliegendste Erklärung für die bleibende RNFL-Abnahme (Britze *et al.*, 2017). Auch bei Patienten ohne ON in der Vorgeschichte, kann eine Abnahme der RNFL festgestellt werden (Britze *et al.*, 2017). Diese beträgt jährlich etwa 2  $\mu\text{m}$ , wohingegen die jährliche RNFL-Abnahme gesunder Probanden nur bei 0,2  $\mu\text{m}$  liegt (Friese *et al.*, 2014; Talman *et al.*, 2010). Die genaue Ursache hierfür ist noch nicht ausreichend wissenschaftlich belegt. Vermutet wird jedoch eine Schädigung der Nervenfasern durch diffuse chronische Entzündungsprozesse in der Netzhaut und Läsionen des Nervus Opticus (Petzold *et al.*, 2010). Diskutiert werden außerdem subklinisch verlaufende ON (Nolan *et al.*, 2018), und eine transsynaptische Degeneration (Gabilondo *et al.*, 2014; Puthenparampil *et al.*, 2017). Für destruirende Prozesse besteht eine erhöhte Vulnerabilität der RNFL (Petzold *et al.*, 2010). Durch die fehlende Myelinisierung der retinalen Neurone sind sie besonders exponiert (ebd.). Es konnte gezeigt werden, dass es eine inverse Korrelation zwischen der RNFL-Dicke und den Läsionslast der ipsilateralen radiatio optica gibt (ebd.).

Park *et al.* (2013) konnte zeigen, dass die RNFL-Dicke mit Verlust des postsynaptischen Neurons abnimmt. Untersucht wurden Veränderungen bei Schlaganfallpatienten und offenbarten eine signifikante RNFL-Verdünnung in beiden Augen, unabhängig vom zerebralen Ischämiegebiet (Park *et al.*, 2013). Analog zu ischämisch apoptotischen Zellen verhält es sich mit zerebralen MS Läsionen durch Apoptose/Entzündung (Petzold *et al.*, 2010). Die RNFL-Dicke könnte somit die Neurodegeneration eines MS Patienten widerspiegeln (ebd.).

Die mittels OCT gemessene RNFL steht nach einer Untersuchung von Toledo *et al.* (2008) im Zusammenhang mit kognitiven Einschränkungen (ermittelt durch den *symbol digit modality test* – SDMT) bei MS Patienten (Toledo *et al.*, 2008).

Eine verdickte INL ist mit einem erhöhten Risiko für neue T2 und Gadolinium anreichernde Läsionen vergesellschaftet. Es zeigten sich auch eine höheres Progressions- und Schubrisiko. Insbesondere Patienten mit einer ON in ihrer Vorgeschichte, entwickeln teilweise mikrozystische makuläre Ödeme, als Ausdruck der Neuropathie. In einer pathologischen Studie der Retina an MS Patienten, konnte dargestellt werden, dass die Entzündung auch die inneren retinalen Schichten betrifft. Außerdem wurden Müller Zellen in der INL nachgewiesen. (Green *et al.*, 2010)

Dies deutet darauf hin, dass eine verdickte, ödematöse INL entweder aus der retinalen Entzündung heraus, oder durch eine Dysfunktion der wasserregulatorischen Müllerzellen verursacht wird (Martínez-Lapiscina *et al.*, 2014).

## VEP

Visuell evozierte Potenziale (VEP) bilden ein elektrophysiologisches Testverfahren, welches die Leitgeschwindigkeit des Nervus Optikus bis hin zur Sehrinde beschreibt (Wöhrle, 2017). Durch optische Reize werden in kortikalen Neuronen und im visuellen Kortex Spannungsdifferenzen provoziert (ebd.). Diese Potenziale werden an der Kopfhaut mit Elektroden gemessen (ebd.). Etabliert hat sich dieses Verfahren nach Fortschritten in Mittelungsverfahren, welche es erlaubten, die VEPs vom Elektroenzephalogramm (EEG) zu distinguieren (Dawson, 1954). Gemessen wird hierbei die p 100 (Bendszus *et al.*, 2016). Dieser Wert zeigt in Gesunden unter optimalen Bedingungen eine drastische positive Amplitude nach 100 ms (ebd.). Dadurch ist er leicht zu erkennen, und erweist sich in Form und Latenz am stabilsten (Wöhrle, 2017). Veränderungen bilden Schäden des anterioren visuellen Systems ab, sind aber vor allem Spiegelbild der Verarbeitung visueller Informationen im ZNS (ebd.). Insbesondere angewendet zur Diagnostik einer Retrobulbärneuritis bzw. einer MS, misst man zunächst abgeschwächte, und im weiteren Verlauf verzögerte Latenzen der p100 (Bendszus *et al.*, 2016).

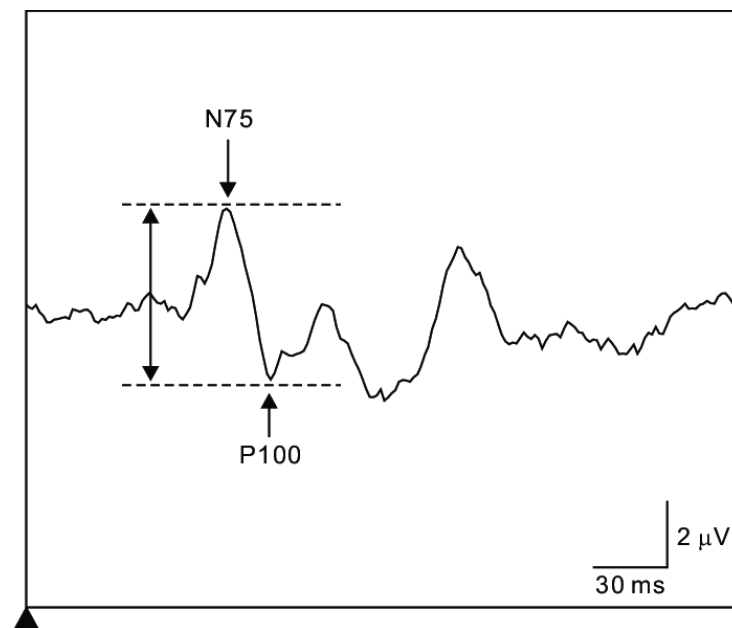


Abbildung 9: VEP-Potenziale mit markierter p100 Latenz (Hayashi & Kawaguchi, 2017)

## Epidemiologie

Das Hauptmanifestationsalter der Multiplen Sklerose (MS) liegt zwischen 20 und 40 Jahren, wobei auch spätere Manifestationen bis ins hohe Lebensalter durchaus möglich sind. Diese Altersstruktur verhält sich unabhängig zur Prävalenz der Erkrankung. Weiterhin ist die MS eine Erkrankung des weiblichen Geschlechts. Knapp vier Frauen kommen auf einen erkrankten Mann. (Schmidt *et al.*, 2018: 11)

Die Prävalenz der MS ist abhängig von ethnischen Charakteristika. So ist die weiße Bevölkerung am häufigsten betroffen. Angehörige anderer ethnischer Gruppen haben ein deutlich geringeres Risiko, sogar nach Migration in ein Hochrisikogebiet. Die Prävalenz der Erkrankung nimmt dort zwar zu, bleibt aber dennoch unter der der weißen Bevölkerung. Die Ethnie hat ebenfalls Einfluss auf die Verlaufsform, die Klinik und die Prognose. (Schmidt *et al.*, 2018: 12-14)

In Deutschland steigt die Zahl der MS Diagnosen seit 2009 stetig an. 2009 belief sich die Diagnoseprävalenz auf 0,25%, und stieg bis 2015 auf 0,32 %, mit einem konstant erhöhten Risiko von 2,5% zugunsten der Frauen. Somit sind in Deutschland aktuell 256.000 Menschen von der MS betroffen. Die kumulative Inzidenz betrug 18 gestellte Diagnosen pro 100.000 gesetzlich Versicherter. Regional lässt sich ein West-Ost-Gefälle beschreiben, mit gehäuften Erkrankungen im Nord-Westen Deutschlands. (Holstiege *et al.*, 2017)

Die anfallenden Behandlungskosten belaufen sich auf 28.200€ bis 68.700€ pro Patient und Jahr. Somit stellt die MS eine merkliche volkswirtschaftliche Belastung dar. Gleichzeitig sind nur noch 37,5% der Patienten voll berufstätig, während 22,5% bereits eine vorzeitige Rente erhalten. 48,7 % der Patienten gaben an, aufgrund ihrer MS Erkrankung ihren Arbeitsumfang reduziert zu haben. (Flachenecker *et al.*, 2020)

Ähnlich sind die Erkenntnisse von Fantoni-Quinton *et al.* (2016) welche eine Reduktion der Beschäftigungsrate auf 68% nach 10 Jahren diagnostizierter MS in Frankreich zeigten (Fantoni-Quinton *et al.*, 2016).

53,6% der Patienten gaben an, Unterstützung im Haushalt durch Familie, Freunde oder Partner zu erhalten (Flachenecker *et al.*, 2020).

## Symptomatik und Verlaufsformen

Die Symptome und ersten Anzeichen einer MS sind sehr unterschiedlich, und stehen mit den betroffenen Arealen des ZNS im Zusammenhang (Compston *et al.*, 2006: 291, 292). Besonders dicht myelinisierte Gebiete, wie motorische, sensorische Einheiten am Hirnstamm, Kleinhirn und dem Rückenmark, sind zumeist betroffen (ebd.). Die Optikusneuritis (ON) tritt neben Hirnstammsyndromen und Myelitiden als eine der häufigsten Initialsymptome auf (Martínez-Lapiscina *et al.*, 2014a).

Insbesondere die Reduzierung der visuellen Funktionen bleiben eine fortbestehende Charakteristik der MS (Costello *et al.*, 2015). Beispielsweise hielten nach stattgehabter ON, Einschränkungen des Gesichtsfeldes über mindestens zwölf Monate an (ebd.).

Weiterhin kann es zu respiratorischer Schwäche, bis hin zum akuten respiratorischen Versagen als eine Todesursache bei MS Erkrankten kommen (Schmidt *et al.*, 2018: 68). Das Schwächegefühl der Extremitäten ist mit Läsionen des ersten Motoneurons vergesellschaftet (Schmidt *et al.*, 2018: 56,57). Oft tritt gemeinsam eine spastische Komponente auf, welche auch eine dominantere Rolle im weiteren Verlauf annehmen kann (ebd.).

Die Einschränkungen betreffen alle funktionellen Systeme wie die Motorik, Koordination, und Kognition (Cohen and Rae-Grant, 2010: 710). Es bleibt festzuhalten, dass die Ausprägungen der MS mannigfaltig und heterogen ausgeprägt sind (ebd.). Daher sind Untersuchungen der einzelnen Veränderungen wichtig, um bessere prognostische Aussagen treffen zu können.

Unterschieden werden im Allgemeinen drei Verlaufsformen der MS. Als grundlegende Einteilungskriterien gilt das Vorhandensein schubförmiger Ereignisse, im Gegensatz zu einer stetig progredienten Manifestierung MS typischer Symptome. Ein Schub wird definiert durch neue, subjektive oder objektive, Symptome die länger als 24h anhalten. (Cohen and Rae-Grant, 2010: 7)

Am häufigsten wird die schubförmig remittierende MS (*relapsing remitting Multiple sclerosis* - RRMS), mit etwa 70-80% der Betroffenen diagnostiziert. Diese Verlaufsform besteht aus aufeinanderfolgenden Schubereignissen über einen individuell langen Zeitraum, die sich entweder in Gänze zurückbilden, oder zum Teil als Residuum bestehen bleiben. (Cohen and Rae-Grant, 2010: 7-9)

50% der schubförmig Erkrankten gehen innerhalb von 10 bis 15 Jahren in einen progredienten Verlauf über, die sekundär progrediente MS (*secondary remitting Multiple*

*Sclerosis – SPMS*) (Weinshenker *et al.*, 1989). Diese kann mit und auch ohne aufgesetzte Schübe bestehen (ebd.).

Die dritte Form verläuft chronisch progredient (*primary progressive Multiple Sclerosis – PPMS*) (Cohen and Rae-Grant, 2010: 11). Auch hier ist neben der anhaltenden Symptomverschlechterung ein Verlauf mit aufgesetzten Schüben möglich (ebd.). Betroffen sind etwa 15% der MS Diagnosen (Miller and Leary, 2007). Die PPMS fällt durch einen höheren Anteil männlicher Patienten auf, sowie einem höheren Alter bei Erkrankungsbeginn (Cohen and Rae-Grant, 2010: 11).

Prognostisch gibt es zum einen Unterschiede, je nach Verlaufsform, aber auch innerhalb einer Erkrankungsform kommt es zu massiven Schwankungen. Einerseits spielen äußere Faktoren wie Therapieentscheidungen, Familienplanung, und die berufliche Tätigkeit in die Prognose mit ein. Andererseits verläuft die MS bei etwa 5% der Erkrankten fulminant. Dies bedeutet eine hohe Krankheitslast durch häufige schwere Schübe. 10- 20% der Patienten weisen einen eher benignen Verlauf auf. Die Schubfrequenz ist niedrig und bleibende Behinderungen treten wenig bis gar nicht auf. Prognoseverschlechternde Faktoren können folgende sein: das männliche Geschlecht, vornehmlich pyramidale, cerebelläre und kognitive Symptome, PPMS, häufige schwere Schübe mit Residuen, kleiner Zeitraum zwischen Ausbrechen der MS und „Akkumulation von Behinderung“, und eine große, persistierende degenerative Aktivität (MRT-Läsionen). Insgesamt stellt die heterogene Ausprägung der MS eine Herausforderung in der Prognose dar. (Cohen and Rae-Grant, 2010: 11, 12)

### Diagnostik

Die Diagnosestellung der MS erfolgt aktuell mittels der präsentierten Klinik, der Liquoruntersuchung, und dem MRT. Das diagnostische Prinzip stellt dabei die Dissemination in Raum und Zeit dar. In den überarbeiteten McDonald Kriterien (2017) wird beschrieben, wie diese Ausbreitung klinisch und/oder radiologisch erfasst werden kann. Die zeitliche Dissemination könnte man anhand zweier unabhängiger Schübe belegen. Diese dürften in keiner klinischen oder zeitlichen Abhängigkeit zueinander stehen. Die örtliche Dissemination lässt sich radiologisch im MRT bestimmen, und zeichnet sich beispielsweise durch (mindestens) zwei Läsionen und typischen MS Regionen aus. Erst wenn beide Ausprägungen ausreichend belegt sind, kann die Diagnose einer MS gestellt werden. Eine frühe Diagnosestellung wird wegen der verbundenen Therapiemöglichkeiten angestrebt. (Aktas *et al.*, 2018)

Zum *staging* der MS, insbesondere zur Objektivierung der Einschränkungen, werden regelmäßig der *expanded disability status scale* (EDSS) und der *Multiple sclerosis functional composite* (MSFC) erhoben. Insbesondere die Progression der Krankheit soll so dargestellt werden. Beide Untersuchungen werden weitestgehend standardmäßig in Klinik, sowie Studien als sekundäre Endpunkte verwendet. (Meyer-Mooock *et al.*, 2014)

Der EDSS ist ein Instrument welches insbesondere die körperlichen Funktionen, wie zum Beispiel die Gehfähigkeit beschreibt. Es bewertet den Grad der Behinderung in einer Skala von 0 bis 10, wobei 0 keine Behinderung und 10 den Tod durch MS bedeutet. Dabei ist jede Stufe in 0,5er Schritten durch Gewichtung der bewerteten Kriterien definiert. Bewertete Kriterien sind: Pyramidale Funktionen (0-6), Kleinhirnfunktion (0-5), Hirnstammfunktionen (0-5), sensorische Funktionen (0-6), Stuhl- und Harninkontinenz (0-6), visuelle Funktionen (0-6), Großhirnfunktionen (0-5), sonstige Funktionen (0-1). (Kurtzke, 1983) Die visuellen Funktionen sowie die Stuhl- und Harninkontinenz werden im letzten Berechnungsschritt jedoch auf 4 Punkte (visuelle Funktion) und 5 Punkte (Stuhl- und Harninkontinenz) reduziert. (Kappos 2016)

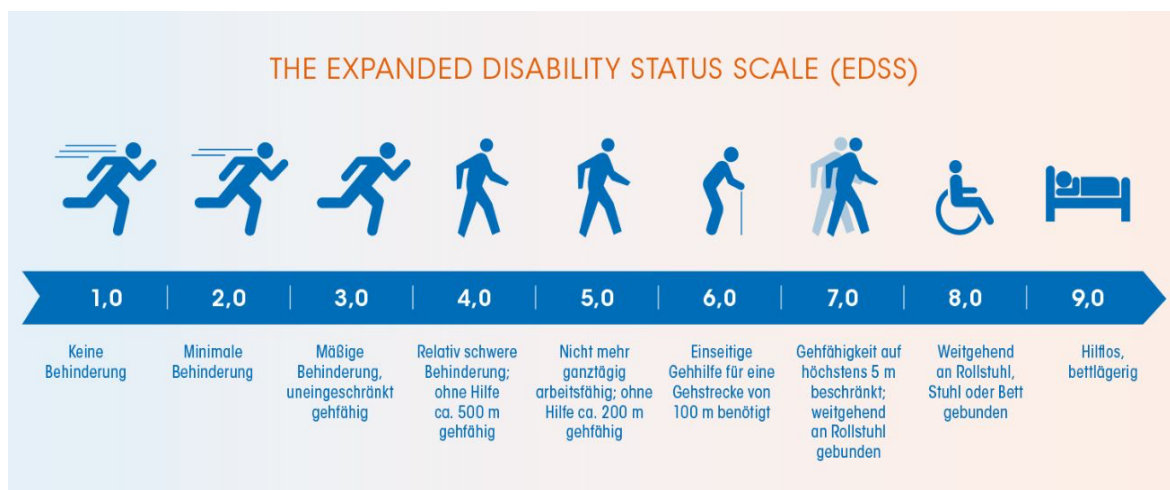


Abbildung 10: EDSS (Mobil bleiben: Was bedeutet der EDSS? (zuletzt aufgerufen 08.10.2024)

Der EDSS konnte in diversen Untersuchungen validiert werden (Meyer-Mooock *et al.*, 2014). Allerdings bestand kaum, bis kein Zusammenhang zwischen dem EDSS und MRT-Läsionen, sowie neuropsychologischen Einschränkungen (Cohen, Kessler and Fischer, 1993).

Kritisiert wird der EDSS wegen seiner schwachen Reliabilität. Vor allem in den niedrigeren EDSS scores bis 3,5 zeigt sich eine hohe *Inter-* und *Intrarater* Variabilität. Weiterhin verläuft die Bewertung der Kriterien nicht linear. So hat eine Verschlechterung des EDSS von 1 auf 2 eine andere Dimension als eine Verschlechterung von 6 auf 7. Kritik findet auch die immer stärkere Gewichtung der Gehfähigkeit in den höheren Skalen, wohingegen andere Behinderungen, wie auch die Sehkraft, kaum Berücksichtigung finden. (Meyer-Moock *et al.*, 2014)

Der MSFC untersucht die Gehfähigkeit und die Kognition. Er setzt sich aus verschiedenen Gehtests, einer Überprüfung der Handkoordination, sowie einer Konzentrationsübung zusammen. Es konnte ein guter Zusammenhang zwischen dem MSFC und dem EDSS, sowie ein schwacher Zusammenhang zu MRT-Untersuchungen hergestellt werden. Außerdem korreliert er mit dem der Patienten angegebenen Wohlbefinden, sowie der Arbeitssituation. Im Gegensatz zum EDSS, weist der MSFC eine gute Reliabilität auf. (Meyer-Moock *et al.*, 2014)

Einige Studien schreiben dem MSFC eine höhere Sensitivität in Bezug auf Krankheitsveränderungen zu als dem EDSS (Patzold *et al.*, 2002; Ozakbas *et al.*, 2004; Kragt *et al.*, 2006). Da der MSFC jedoch einige Dimensionen, wie die Sehkraft, gar nicht beachten, finden sich auch Publikationen mit gegenteiligen Ergebnissen (Pascual *et al.*, 2008; Cohen *et al.*, 2012).

Es wird seit längerem diskutiert, den MSFC um eine visuelle Untersuchung, zum Beispiel LCVA-Tafeln zu ergänzen (Rudick *et al.*, 1997; Cutter *et al.*, 1999; Balcer *et al.*, 2003).

Zur Erfassung der subjektiven visuellen Einschränkung steht der NEIVFQ zur Verfügung. Dieser erfragt die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. (Cole *et al.*, 2000) Erfasst werden 12 Skalen: der allgemeine Gesundheitszustand, allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Befinden, ausüben sozialer Rollen, Abhängigkeit von Anderen, Probleme beim Autofahren, Farbsehen, und peripheres Sehen (Franke, 1999). Der Niedrigkontrastvisus hat hierauf einen großen Einfluss und stellt als häufige visuelle Einschränkung bei MS Patienten eine erhebliche Belastung der Lebensqualität dar (Stellmann *et al.*, 2015).

## Methodik

### Studienaufbau

Die Datenerhebung fand im Rahmen des VICTOR<sup>2</sup> Projektes statt, welches die Aussagekraft, der qCSF-Methode in Bezug auf das anteriore visuelle System überprüft. Hierfür wurden 86 gesunde Probanden und 78 MS Patienten rekrutiert. Davon konnten 59 Patienten einem schubförmigen Verlauf und 19 Patienten einer chronischen (sekundärer und primärer) Verlaufsform zugeordnet werden. Die Rekrutierung fand zwischen Januar 2018 und Januar 2020 in der Sprechstunde der MS Ambulanz des Universitätsklinikums Eppendorfs, sowie aus dem Hamburger Patienteninformationssystem Multiple Sklerose (HAPIMS) statt. Aufgrund der Coronapandemie wurde ab Januar 2020 von einer weiteren Rekrutierung abgesehen, obwohl das Stichprobenziel von 100 Kontrollen und 100 Patienten (50 RRMS, 50 PMS) noch nicht erreicht werden konnte.

Die Studiendauer war über einen Zeitraum von zwei Jahren mit insgesamt drei Visiten (eine Visite pro Jahr) geplant. In dieser Schrift wurden ausschließlich die querschnittlichen Daten der ersten Untersuchung verwendet. Das VICTOR<sup>2</sup> Projekt wurde vom „Hamburger Ethik Komitee“ genehmigt (PV5557, PV4405).

Alle Teilnehmer wurden initial ärztlich aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme ab.

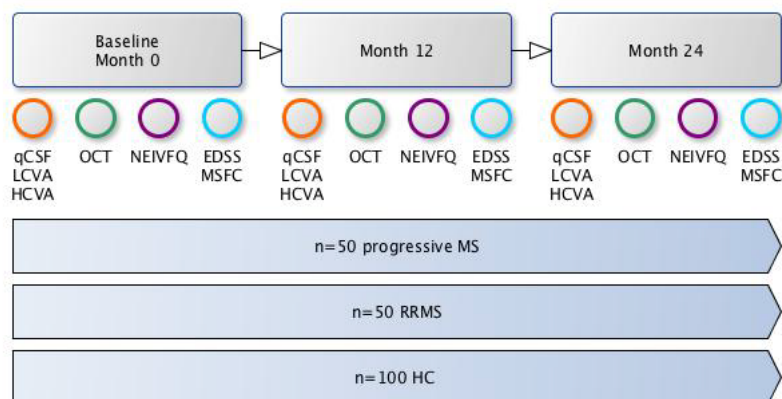


Abbildung 11: geplanter Studienablauf VICTOR 2

Gesunde Probanden füllten in der ersten Visite einen Fragebogen zur Erhebung bestehender bzw. vorangegangener Augenerkrankungen aus. Die Erfassung der Sehkraft im Alltag erfolgt über den NEIVFQ Fragebogen mit einem neuro-ophthalmologischen Ergänzungsbogen. Im Anschluss findet das visuelle Assessment (s.u.) statt.

Patienten füllten zusätzliche Fragebögen zu ihrer MS Vorgeschichte aus. Speziell wurde hier auf vorangegangene Optikusneuritiden und bestehende oder frühere Immuntherapien

eingegangen. Außerdem erhielten diese eine ärztlich durchgeführte neurologische Untersuchung zur Erfassung des EDSS. Der MSFC wurde durch den Versuchsleiter erhoben.

Der Ablauf des visuellen Assessments unterscheidet sich zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe nicht.

### Ein- und Ausschlusskriterien

Kohortenübergreifende Ausschlusskriterien sind alle schwerwiegenden, ophthalmologischen Erkrankungen (Katarakt, Uveitis, Glaukom), Hyperopie >5 dpt, Myopie > -7 dpt und einem Astigmatismus > 3 dpt, und Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankungen. Alle Teilnehmer mussten zwischen 18 und 65 Jahre alt sein. Es durften keine weiteren neurologisch oder psychiatrisch assoziierten Erkrankungen vorliegen (Thompson *et al.*, 2018a).

Die Einschlusskriterien der RRMS-Kohorte waren eine gesicherte MS Diagnose nach den revidierten McDonald Kriterien im schubförmigen Verlauf, und einem EDSS zwischen 0 und 6.0 (Thompson *et al.*, 2018).

Die Einschlusskriterien PPMS/ SPMS- Kohorte beliefen sich auf eine gesicherte MS Diagnose nach den revidierten McDonald Kriterien im primär progredientem, oder sekundär schubförmigem Verlauf. Der EDSS musste zwischen 3.0 und 6.0 liegen (*ebd.*).

### NEIVFQ

Der NEIVFQ wurde 1998 von Mangione *et al.* zur krankheitsüberschreitenden Erfassung der sehkraftbezogenen Lebensqualität etabliert (Mangione *et al.*, 1998). Auch bei MS Erkrankten konnte die Validität zur Darstellung Visus-assoziiierter Alltagseinschränkungen bestätigt werden (Cole *et al.*, 2000). Der Fragebogen erstreckt sich klassischerweise über 12 Skalen, die in 42 Fragen ermittelt werden. In dieser Untersuchung wurde dieser um eine Skala zu Neuro-Ophthalmologie erweitert und kommt insgesamt auf 55 Fragen (Wagenbreth *et al.*, 2011; Balcer *et al.*, 2015). Die erfragten Dimensionen sind die allgemeine Gesundheit (2 Fragen), allgemeine Sehkraft (2 Fragen), okuläre Schmerzen (2 Fragen), Nahsicht (6 Fragen), Fernsicht (6 Fragen), Soziale Integrität (3 Fragen), psychisches Befinden (5 Fragen), Ausübung sozialer Rollen (4 Fragen), Abhängigkeit (4 Fragen), Auto fahren (3 Fragen), Farbsehen (1 Frage), Peripheres Sehen (1 Frage), und Neuro-Ophthalmologie (13 Fragen). Insgesamt umfasst der Fragebogen 55 Fragen (Franke, 1999).

Der Fragebogen wurde von den Teilnehmern selbstständig ausgefüllt. Ermittelt wird je ein Score für die einzelnen Skalen – ein Gesamtscore wird nicht berechnet. Die Auswertung des NEIVFQ erfolgt in einem zweischrittigen Verfahren. Zunächst müssen die Rohwerte mithilfe eines Schemas (Abb. 13) in eine Skala von 0 bis 100 oder *missing data* transformiert werden. Dann können die zugehörigen Antworten einer Skala gemittelt werden. (ebd.)

Nummer	Original	Rekodierung
1, 3, 4, 15c(F), 19	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
2	1	100
	2	80
	3	60
	4	40
	5	20
	6	0
5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16 A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
	6	missing data
17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25 A11a, A11b, A12, A13	1	0
	2	25
	3	50
	4	75
	5	100
A1, A2	0	0
	1	10
	2	20
	3	30
	4	40
	5	50
	6	60
	7	70
	8	80
	9	90
10	100	

(F) = Item 15c hat nur vier Stufen, wird aber durch Rückgriff auf Item 15b fünfstufig  
 IF (15B=1) 15C = 0.  
 IF (15B=2) 15C = MISSING.

Abbildung 12: Transformation der Antwortmöglichkeiten in %. (Franke, 1999)

## EDSS

Der *Extended disability status scale* (EDSS) ist ein Parameter, welcher im Rahmen der ärztlichen neurologischen Untersuchung erhoben wird. Seine Skala reicht von 0 bis 10 in 0.5 Punkte Schritten. Es werden einzelne funktionelle Systeme bewertet, welche einen Wert zwischen 0 bis 5, beziehungsweise 6 annehmen können. Die zu untersuchende funktionelle Systeme sind:

- Pyramidenbahn
- Kleinhirn
- Hirnstamm
- Sensorium
- Blasen- und Mastdarmfunktion
- Visus
- zerebrale Funktionen
- andere Funktionen

Wobei der Gesamtscore 0, die Abwesenheit von Behinderung bedeutet, und 10 den eingetretenen Tod durch MS. Ein Gesamtscore bis 4.5 setzt die Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel voraus. Scores, die darüber hinausgehen, werden maßgeblich durch eine zunehmende Einschränkung der unteren Extremität definiert. (Kurtzke, 1983)

## MSFC

Zur Objektivierung der MS assoziierten Einschränkungen wird die *Multiple sclerosis functional composite* (MSFC) durchgeführt (Cutter *et al.*, 1999). Geprüft wird die Koordination der oberen Extremität (*nine-hole peg Test* – NHPT) (Feys *et al.*, 2017), die Kognition (*symbol digit modality test* – SDMT) (Parmenter *et al.*, 2007), und die Koordination der unteren Extremität (*timed 25 foot walk* – T25FW (Motl *et al.*, 2017), *Timed Tandem walk* -TTW (Stellmann *et al.*, 2014)).

- NHPT: hier müssen 9 Stäbchen nacheinander mit einer Hand in vorgestanzte Öffnungen gesteckt werden. Dabei wird die Zeit erfasst. Die Messungen erfolgen jeweils zweimal je Seite.
- SDMT: Hier werden auf einer DIN A4 Seite Zeichen aneinandergereiht, welche auf einer Legende einer Zahl zugeordnet werden. Der Proband muss nun die Zeichen übersetzen und richtige Zahlenfolge vorlesen. Die Summe der richtig genannten Zahlen wird dann unter Berücksichtigung des Alters und der Schulbildung einem Wert zugeordnet.

- T25FW: Der Patient muss hier 25 *foot* (entspricht 7,62 Meter) so zügig wie möglich, ggf. mit der üblichen Gehilfe, gehen, ohne dabei zu rennen. Die gemessene Zeit ist dabei das Bewertungsmaß.
- TTW: Der Patient wird aufgefordert eine Strecke von 3m im Seiltänzerengang zu gehen. Die gemessene Zeit ist dabei das Bewertungsmaß.

### Visuelles Assessment

Alle visuellen Untersuchungen fanden monokular statt, um Summations- und Inhibitionseffekten einer binokularen Untersuchung zu vermeiden (Pineles et al., 2011; Rubin *et al.*, 2000). Die Vergleichbarkeit mit den ebenfalls monokularen Untersuchungen, wie dem OCT und der VEP wird ebenfalls verbessert. Die Probanden erhielten daher für die Untersuchung eine Augenklappe.

### Nahvisus

Der Hochkontrastnahvisus erfolgt aus 30cm Entfernung über eine Standardsehtafel mit drei bis sechs Zahlen über zehn Zeilen. Dieser überprüft den Visus auf einer Skala von: 1.0, 0.95, 0.9, 0.85, 0.75, 0.6, 0.5, 0.2, 0.1, bis 0.05. Als Nahvisus wird die letzte Zeile mit weniger als zwei Fehlern gewertet. Die Taschenkarte wurde von der deutschen MS Hilfe für Forschung bereitgestellt ([http:// www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de) zuletzt: 12.02.2025).

### Hochkontrastfernvisus

Der Hochkontrastfernvisus wurde auf einen Abstand von 5m über eine Standardsehtafel nach Snellen geprüft. Als Ergebnis wurde die letzte Etappe mit weniger als zwei Fehlern beim Vorlesen der Buchstaben gewertet. Abstufungen von 0.1, 0.2, 0.35, 0.5, 0.66, 1.0 bis 1.25 waren möglich, wobei 0.1, 10% und 1.25, 125% Visus entsprachen. Die Erhebung erfolgte, wie auch alle weiteren ophthalmologischen Untersuchungen, monokular (Pineles *et al.*, 2011).

### Niedrigkontrastvisus

Gemessen wird im abgedunkelten Raum in einer Entfernung von 2m zu den verwendeten Sloan Tafeln. Diese bilden auf einer Seite insgesamt 60 Buchstaben ab. Jede Zeile hat 5 Buchstaben. Der Abstand der Buchstaben und Zeilen ist proportional zur Buchstabengröße. Die abnehmende Buchstabengröße ist in gleichen logarithmischen Abständen. Als Parameter wird die Summe der korrekt genannten Buchstaben pro Seite verwendet.

Überprüft werden drei Kontraststufen von 100% (Sloan 100%), 2,5% (Sloan 2,5%) bis letztlich 1,25% (Sloan 1.25%) (<http://precision-vision.com> zuletzt: 12.02.2025). Die Tafeln werden abwechselnd monokular und dann in absteigender Kontraststärke abgefragt.

#### qCSF-Methode

Die *quick contrast sensitivity function* (qCSF) wird computerbasiert, semiautomatisch erstellt. Gemessen wird im abgedunkelten Raum. Dem Versuchsteilnehmer werden auf eine Entfernung von 4,5m je drei Buchstaben präsentiert. Abgebildet werden die Buchstaben auf einem 46 Zoll Computer Bildschirm. Es werden je Auge 25 Durchgänge zu je drei Buchstaben einer Ortsfrequenz, aber abnehmender Kontraststärke durchgeführt. Der Proband muss sich dabei zu allen Buchstaben äußern, wobei auch angegeben werden kann, dass einzelne Buchstaben nicht erkannt werden können. Die Ortsfrequenz wird in 19 Schritten zwischen 1,57 und 40,7 *cycles per degree (cpd)*, der Kontrast in 128 Stufen zwischen 0,2 und 100% angegeben. Der rechte der drei angezeigten Buchstaben wird jeweils durch den *Bayesian adaptive algorithm* anhand der bisherigen Ergebnisse berechnet, um den Informationsgewinn pro Durchgang zu maximieren. Dabei nähert er sich bei unterschiedlicher Buchstabengröße der Kontrastsehschwelle an. Ergebnis dieser Untersuchung ist eine parabelförmige Funktion, die *contrast sensitivity function (CSF)*. Das Integral dieser Funktion, also die Fläche unterhalb CSF ergibt den Parameter der *Area under the log contrast sensitivity function (AULCSF)*. (Hou *et al.*, 2016; Lesmes *et al.*, 2010; Stellmann *et al.*, 2015)

#### Refraktometrie und Augeninnendruck

Mit Hilfe des automatischen Refraktometers werden Fehlsichtigkeit der Probanden objektiv ermittelt (Walter, 2017: 9,10). Der Proband sitzt dem Untersucher gegenüber am Gerät, legt das Kinn in die höhenverstellbare Kerbe der Stütze am Automaten und legt die Stirn an der Halterung an (ebd.). Dann wird ein Bild auf das fernvisierte Auge des Teilnehmers projiziert (ebd.). Der Untersucher passt die Projektion mithilfe des Steuerungsjoysticks auf die Position des Patienten an. Computerbasiert werden die Dioptrien der Sphäre, des Zylinders und dessen Achse berechnet (ebd.). Daraus können Hyperopien, Hypopien und Astigmatismen schnell eingeschätzt werden. Diese Untersuchung ermöglicht die Beurteilung der subjektiven Sehtests. So können Einschränkungen, die durch eine anatomische Fehlsichtigkeit bedingt sind, von MS-beziehungsweise altersbedingten Veränderungen unterschieden werden.

Der intraokuläre Druck wurde ebenfalls mit dem automatischen Refraktometer gemessen werden. Es werden gezielte Luftimpulse auf das Auge abgegeben. Dabei entsteht eine leichte Wölbung der Kornea. Diese wird gemessen und in den entsprechenden Augeninnendruck umgerechnet. Hierbei wurde der Mittelwert aus drei Messungen verwendet. Die Untersuchungen wurden am TONOREF III mit der Seriennummer 133063 durchgeführt.

#### Optische Kohärenz Tomographie

Die optische Kohärenz Tomographie wurde mit dem Heidelberg- Spectralis® SD- OCT, Spec-TR-03945 von Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany, und der Heidelberg Eye Explorer Software durchgeführt.

Gescannt wurden zwei loci der Retina: peripapilläre Faserbündel und die Macula. Papillär wurde zum einen ein 12° Ringscan Protokoll (3,4mm) durchgeführt, um die peripapilläre Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) zu vermessen. Die RNFL wurde durch die Heidelberg engineering software Heidelberg Eye Explorer Version 1.9.17.0 berechnet.

Foveal wurde das Volumenuntersuchungsprotokoll verwendet mit 61 B-Schnittbildern zu je 13 Aufnahmen (30° × 25°). Die Grenzen der einzelnen retinalen Schichten des Macula scans wurden mit dem halbautomatisierten Segmentierungstool Samirix markiert (Motamedi et al., 2019). Dafür wurden alle Dateien mittels Rohdaten-Exports in VOL Dateien konvertiert. Die semiautomatischen Segmentierungslinien wurden manuell korrigiert (Tewarie *et al.*, 2012).

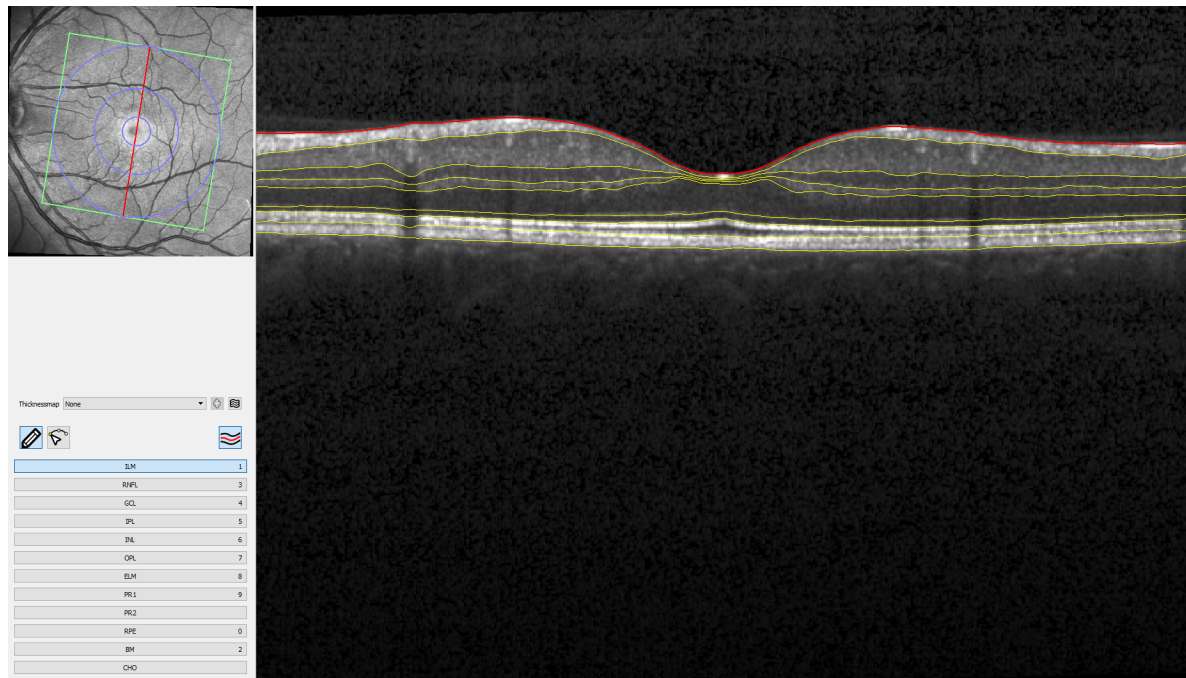


Abbildung 13: Segementierung der retinalen Nervenfaserschichten über der Fovea mit dem Segmentierungsprogramm Samirix (Motamedi et al., 2019)

Fokus der Korrekturen waren die Segmentierungslinien der *inner limiting membrane* (ILM), *retinal nerve fiber layer* (RNFL), *inner plexiforme layer* (IPL), *inner nuclear layer* (INL) und die Basalmembran (BM). Aus den korrigierten und segmentierten Bildern konnte dann die mittlere Dicke in einem 3mm Zylinder um die Fovea das Gesamtvolumen, die GCIPL und die INL berechnet werden (Motamedi et al., 2019).

### Visuell evozierte Potentiale

Die visuell evozierten Potenziale (VEP) wurden mit dem Nihon Kohden Neuropack System der Firma Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Deutschland durchgeführt. Die Untersuchung fand im abgedunkelten Zimmer, mit einem Abstand von 120 cm zwischen Proband und Bildschirm statt. Die Untersuchung erfolgte monokular mit Sehhilfe. Als visueller Reiz wurde ein wechselndes Schachbrettmuster mit zentralem Fixpunkt auf dem Bildschirm präsentiert. Es wurden zwei Elektroden, Frontal zentral (Fz) und okzipital zentral (Oz), am Kopf angebracht, und eine Erdung an den linken Unterarm etabliert. Bis Mai 2019 wurden die Elektroden als Nadeln subcutan in die Kopfhaut eingebracht. Ab Juni 2019 wurden diese dann durch Kontaktelektroden ersetzt und mit einer Leitpaste an der Kopfhaut befestigt. Die Musterumkehr erfolgte bei einer Frequenz von 1Hz, und wurde bei einer Stromstärke von 5  $\mu$ A abgeleitet. Pro Auge wurden zwei Kurven bestehend aus je > 60 Messungen erstellt.

Ausgewertet wurden die p100 Latenzen, sofern diese eindeutig vom Untersucher zu identifizieren war.

### Statistik

Um die unterschiedlichen Funktionstests (VEP, RNFL und GCIPL) in einen Zusammenhang zu stellen, erfolgte eine Korrelationsanalyse mittels linearen mixed effect Modellen (LME). LME werden weiterhin zur Überprüfung der Zusammenhänge der gemessenen Sehfunktion zum NEIFVFQ genutzt. Aufgrund der Anzahl der unabhängigen Variablen, welche parallel überprüft werden, ist der p-Wert mit der FDR-Methode korrigiert.

Der standardisierte Betakoeffizient und multivariate Modelle vergleichen die verschiedenen Outcomes miteinander. T-Tests und logistische Regressionen werden verwendet, um kohortenspezifische Unterschiede zu berechnen. Für die Definition der Sensitivität und Spezifität finden ROC-Analysen Anwendung. Für die statistische Auswertung wird das Programm *statistics in R* (<https://www.rstudio.com> zuletzt: 11.02.2025) verwendet.

### Ethikkommission

Das VICTOR<sup>2</sup> Projekt wurde vom „Hamburger Ethik Komitee“ genehmigt (PV5557, PV4405)

## Ergebnisse

### Demographie

Alle Patienten wurden aus der Sprechstunde der MS Ambulanz des UKE rekrutiert. Insgesamt wurden 76 Patienten und eine Kontrollgruppe aus 86 Probanden rekrutiert. 50 der 76 Patienten waren weiblichen Geschlechts, was einem Anteil von 64,1% entspricht. Die Geschlechterverteilung der Kontrollgruppe verhielt sich mit einem Frauenanteil von 72,1 % (n=62) ähnlich. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag das durchschnittliche Alter der Patientenkohorte bei 42,9 ( $\pm 10,5$ ) Jahren, und das, der Kontrollgruppe bei 41,9 ( $\pm 12,3$ ) Jahren. 56 (65,9%) Personen der Kontrollgruppe und 39 (51,3%) Patienten trugen am Untersuchungstag eine Brille. Die Verteilung des Geschlechts (p=0,352) und des Alters (p=0,586) waren nicht signifikant. Bei der Nutzung einer Sehhilfe unterschieden sich die Kohorten deutlich mit p<0,001.

Tabelle 1: T-Test für den Kohortenvergleich, SD= Standardabweichung, Geschlechterverteilung mittels  $\chi^2$

	Kontrolle n=86	Patienten n=76	p-Wert
Mittleres Alter (SD)	41,9 (12,3)	42,9 (10,5)	0,604
Weibliches Geschlecht n (%)	62 (72,1)	50 (64,1)	0,384
Sehhilfe bei Visite n (%)	56 (65,9)	39 (51,3)	<b>&lt;0.001</b>

Zur Beurteilung der Refraktion wurden alle untersuchten Augen der jeweiligen Kohorte berücksichtigt. Es ergaben sich 172 Augen in der Kontrollkohorte und 154 in der MS-Kohorte. Der Augeninnendruck der Kontrollgruppe betrug im Mittel 14,8 mmHg ( $\pm 8,5$ ), der der Patientenkohorte 13,6 mmHg ( $\pm 2,8$ ). Die Refraktion ergab mittlere sphärische Dioptrien von -0,4 ( $\pm 1,8$ ), und zylindrische Dioptrien von -1,0 ( $\pm 5,9$ ) bei der gesunden Kohorte. Die MS-Kohorte hat im Mittel sphärische Dioptrien von -0,4 ( $\pm 2,7$ ) und zylindrische von -0,8 ( $\pm 2,3$ ). Es ergaben sich in der Refraktion (Dioptrien Sph p-Wert=0,997; Dioptrien Cyl p-Wert=0,741), sowie beim Augeninnendruck (p=0,157) keine kohortenspezifische Unterschiede.

Tabelle 2: Kohortenspezifische Unterschiede der Refraktometrie sowie des Augeninnendrucks, gemessen an allen untersuchten Augen, DptS= sphärische Dioptrien, DptC= cylindrische Dioptrien, student's t-test für Kohortenvergleich

Variablen	Kontrollen	MS	p-Wert
	Mittelwert (SD), Median (Min-Max)	Mittelwert (SD), Median (Min-Max)	
Augen (n)	172	154	
DptS	-0,4 (1,8), -0,3 (-7 - 5,3)	-0,4 (2,7), 0 (-25 - 4)	0,997
DptC	-1,0 (5,9), -0,5 (-75 - 2)	-0,8 (2,3), -0,5 (-25 - 1,8)	0,741
Augeninnendruck (mmHg)	14,8 (8,5), 14 (9,3 - 113)	13,6 (2,8), 13,4 (8,3 - 20)	0,157

In den Follow-Up Untersuchungen stellten sich nach einem Jahr 27 (31,4%) Kontrollprobanden und 17 (21,8%) Patienten wieder vor. Im zweiten Jahr konnten aus der Kontrollgruppe 5 (5,8%) Personen erneut visitiert werden. Die longitudinalen Untersuchungsergebnisse waren nicht repräsentativ.

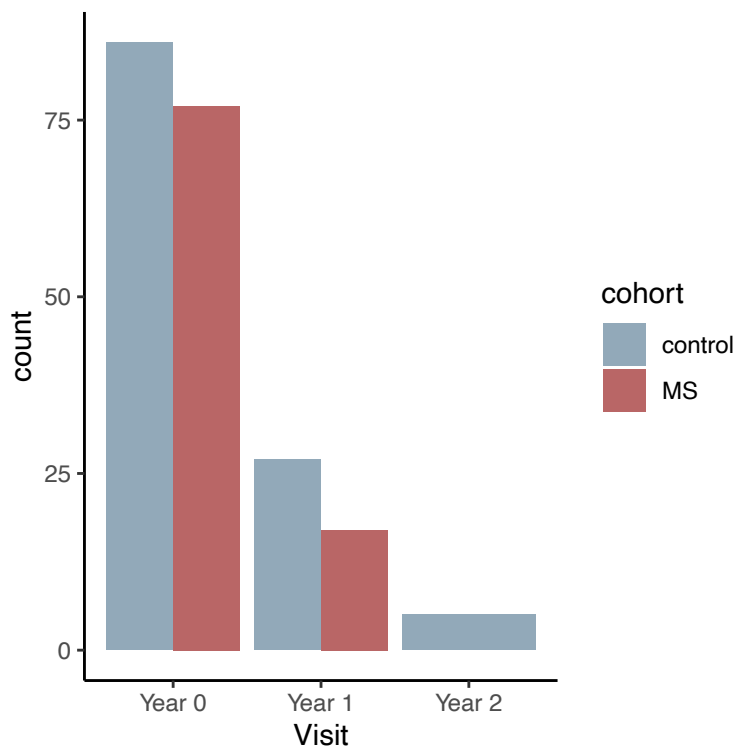


Abbildung 14: Visiten im Studienverlauf

## MS-spezifische Merkmale

Die Patientenkohorte setzte sich aus 61 (78,2%) Probanden im Schubförmigen Verlauf (RRMS), und 16 (20,5%) Probanden im chronischen Verlauf zusammen (PMS). Diese bestand hälftig aus SPMS- und PPMS-Patienten.

Tabelle 3 -Verteilung Krankheitsverlauf: RRMS= Relapsing remitting multiple sclerosis, PMS= Progrediente multiple sclerosis, SPMS= sekundär progrediente multiple sclerosis, PPMS= primär progrediente multiple sclerosis

	<i>n</i>	%
<i>RRMS</i>	57	75
<i>PMS</i>	16	20,5
<i>SPMS</i>	8	10,5
<i>PPMS</i>	8	10,5

Der EDSS betrug im Mittel 2,6 ( $\pm 1,4$ ) was einer minimalen bis mäßigen Behinderung unter Erhalt der Gehfähigkeit entspricht. Die durchschnittliche Dauer, seit Beginn der ersten MS Symptome bis zum Untersuchungszeitpunkt, lag bei 8,2 ( $\pm 8,2$ ) Jahren, wobei die Dauer seit Diagnosestellung 6,3 ( $\pm 6,7$ ) Jahre betrug. 51,3% (n=40) der Patienten gaben an, bereits eine Immuntherapie erhalten zu haben. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich 18,0% (n=14) der Patienten in medikamentöser Behandlung.

Tabelle 4- Multiple Sklerose- spezifische Charakteristika: SD=standard deviation (Standardabweichung), EDSS= extended disability status scale, ON= Opticus neuritis

	Mittelwert	SD	<i>n</i>	%
<i>EDSS</i>	2,6	1,4		
<i>Functional System score visual</i>	0,8	1,0		
<i>Dauer seit Symptombeginn (Jahre)</i>	8,3	8,3		
<i>Dauer seit Diagnose (Jahre)</i>	6,3	6,7		
<i>Immuntherapie jemals (n)</i>			40	52,6
<i>Immuntherapie aktuell (n)?</i>			14	18,0

Im MSFC, bestehend aus T25FW, TTW, NHPT und SDMT, schnitten Patienten wie folgt ab:

Tabelle 5: MSFC: T25FW= Timed 25 Foot walk, TTW= Timed Tandem walk, NHPT= Nine-Hole-peg-Test, SDMT= symbol digit modality test, sek= Sekunden; SD= Standardabweichung

	Mittelwert	SD
T25FW (sek)	4,9	1,6
TTW (sek)	10,0	4,7
NHPT	21,4	4,5
SDMT (korrigiert)	56,7	9,2

18,8% (n= 29) der MS Patienten gemessenen Augen hatten im Krankheitsverlauf mindestens eine Optikus Neuritis. Bei 18,2% (n=28) der Patientenaugen konnte eine interokuläre RNFL-Differenz von > 6µm gemessen werden. Bei diesen Patienten ist von einer subklinischen ON auszugehen. Bei 63% (n=97) der gemessenen Augen ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine vorangegangene ON. Unter den gesunden Probanden ließen sich 8 (4,7%) Augen identifizieren, welche die Kriterien einer subklinischen ON erfüllten.

Tabelle 6: Optikus Neuritis- Kohortenvergleich der untersuchten Augen

Variablen	Kontrollen n (%)	MS n (%)
Augen	172	154
diagnostizierte ON	0 (0%)	29 (18,8%)
Subklinische ON	8 (4,7%)	28 (18,2%)
Keine ON	164 (95,3%)	97 (63%)

## Abschneiden der Kohorten bei Sehtafeln, OCT, VEP und der Visus-bezogenen Lebensqualität

Im direkten Vergleich der beiden Kohorten beim Abschneiden der Sehtests, sowie OCT, VEP und der visusbezogenen Lebensqualität stellten sich signifikante Unterschiede dar.

Im Hochkontrastvisus auf 30cm (p= 0,443) und 5m (p= 0,130) unterschieden sich die Gruppen nicht. Die Sloan Tafeln mit drei Kontrastniveaus (100%; 2,5%; 1,25%) unterschieden sich zwischen den Kohorten signifikant. Median, Minimum und Maximum sind dabei in allen drei Kontraststufen unter den Kohorten ähnlich verteilt. Der Kohorten-Vergleich der AULCSF (p= 0,001) differenzierte signifikant. Die CSF-acuity (p= 0,076) zeigte keine signifikante Differenz, eine Tendenz konnte jedoch festgestellt werden.

RNFL-Dicke sowie die VEP 100 Latenz, waren als morphologisches Korrelat des anterioren visuellen Systems bei Patienten signifikant verändert. MS- Patienten hatten im Schnitt ein RNFL-Defizit von knapp 5,5 µm. Die VEP 100 Latenz war im Mittel um 7 ms verlängert.

*Tabelle 7: Kohortenvergleich der Sehtests; DptS = sphärische Dioptrien, DptC= cylindrische Dioptrien; SD= Standardabweichung, Min = Minimum, Max= Maximum, p< 0,05*

Variablen	Kontrollen	MS	P
	Mittelwert (SD), Median (Min- Max)	Mittelwert (SD), Median (Min- Max)	
DptS	-0,40 (1,84), -0,25 (-7 - 5,25)	-0,39 (2,66), 0 (-25 - 4)	0,997
DptC	-0,98 (5,93), -0,5 (-75 - 2)	-0,80 (2,27), -0,5 (-25 -1,75)	0,741
Augeninnendruck	14,76 (8,53), 14 (9,3 - 113)	13,56 (2,81), 13,4 (8,3 - 20)	0,157
VA30cm	0,95 (0,11), 0,95 (0,1 - 1)	0,94 (0,11), 0,95 (0,2 - 1)	0,443
VA5m	0,90 (0,25), 1 (0,2 - 1,25)	0,84 (0,27), 1 (0,2 - 1,25)	0,130
VASloan100	56,21 (5,11), 58 (26 - 60)	54,08 (9,38), 57 (0 - 60)	<b>0,025</b>
VASloan2.5	26,95 (8,42), 27 (0 - 59)	20,40 (10,98), 24 (0 - 58)	<b>&lt;0,001</b>
VASloan1.25	1,61 (4,08), 0 (0 - 26)	0,60 (2,36), 0 (0 - 21)	<b>0,021</b>

<i>AULCSF</i>	1,24 (0,21), 1,26 (0,33 – 1,64)	1,12 (0,29), 1,20 (0,06 - 1.6)	<b>0,001</b>
<i>CSF-acuity</i>	23,82 (6,62), 23,90 (1,47 – 40,6)	22,17 (6,96), 22,3 (1,29 – 37,4)	0,076
<i>vep100</i>	111,72 (5,45), 111,3 (99,6 – 126,3)	118,97 (9,85), 119,25 (99 – 143,4)	<b>&lt;0,001</b>
<i>RNFLring</i>	98,5 (8,9), 100,1 (70,3 – 120,2)	93,5 (15,6), 95,2 (46,9 – 133,0)	<b>0,009</b>

Im Folgenden werden die einzelnen visuellen Parameter der Kohorten in Boxplots gegenübergestellt.

Im Vergleich zeigte sich die AULCSF als Unterscheidungsmerkmal zwischen der Kontrollkohorte und MS Patienten mit einem p-Wert von 0,001 als signifikant.

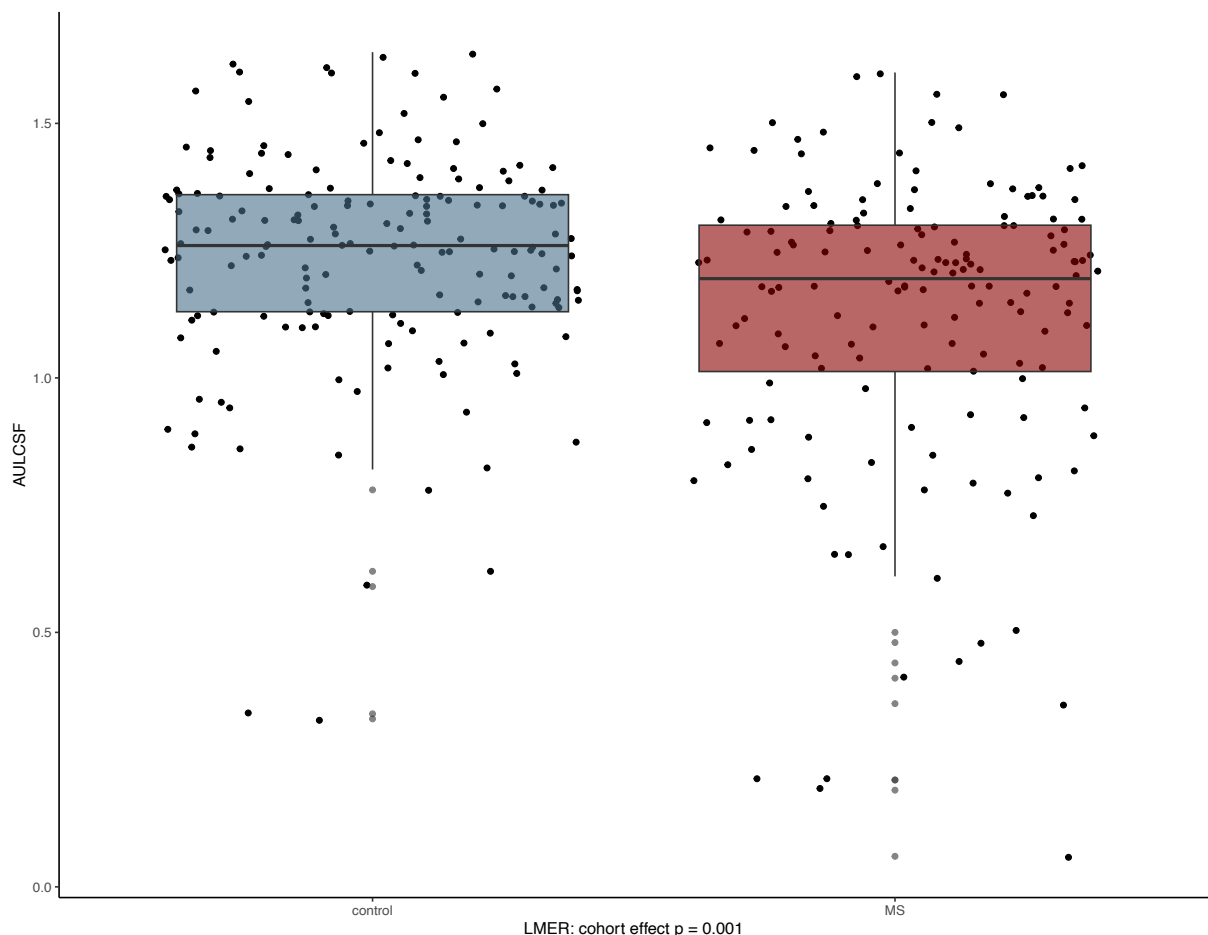


Abbildung 15: Boxplot: AULCSF bei Kontrollen und MS,  $p = 0,001$

Die CSF-acuity zeigte ebenfalls deutliche Unterschiede in den Vergleichskohorten (Abb. 17). Der p-Wert lag hier mit 0,076 knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05.

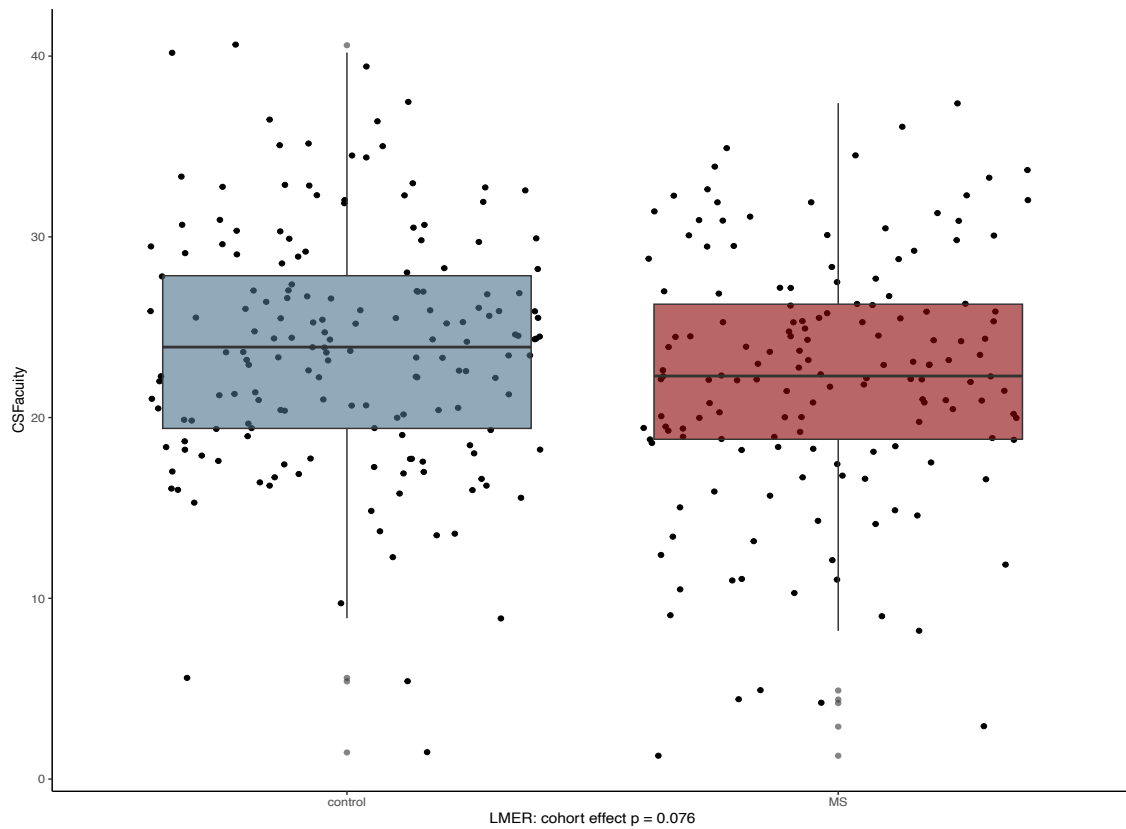


Abbildung 16: Boxplot: CSFacuity im Kohortenvergleich

Die RNFL differenzierte mit einem  $p = 0,009$  signifikant zwischen Gesunden und MS Patienten. Der Median der Kontrollgruppe lag bei  $100,1 \mu\text{m}$  mit einem Minimum bei  $70,3 \mu\text{m}$  und Maximum bei  $120,2 \mu\text{m}$ . Die MS Kohorte lag im Median bei  $95,2 \mu\text{m}$ , Minimum von  $46,9 \mu\text{m}$  bis zu einem Maximalwert von  $133,0 \mu\text{m}$ . (Abb. 18)

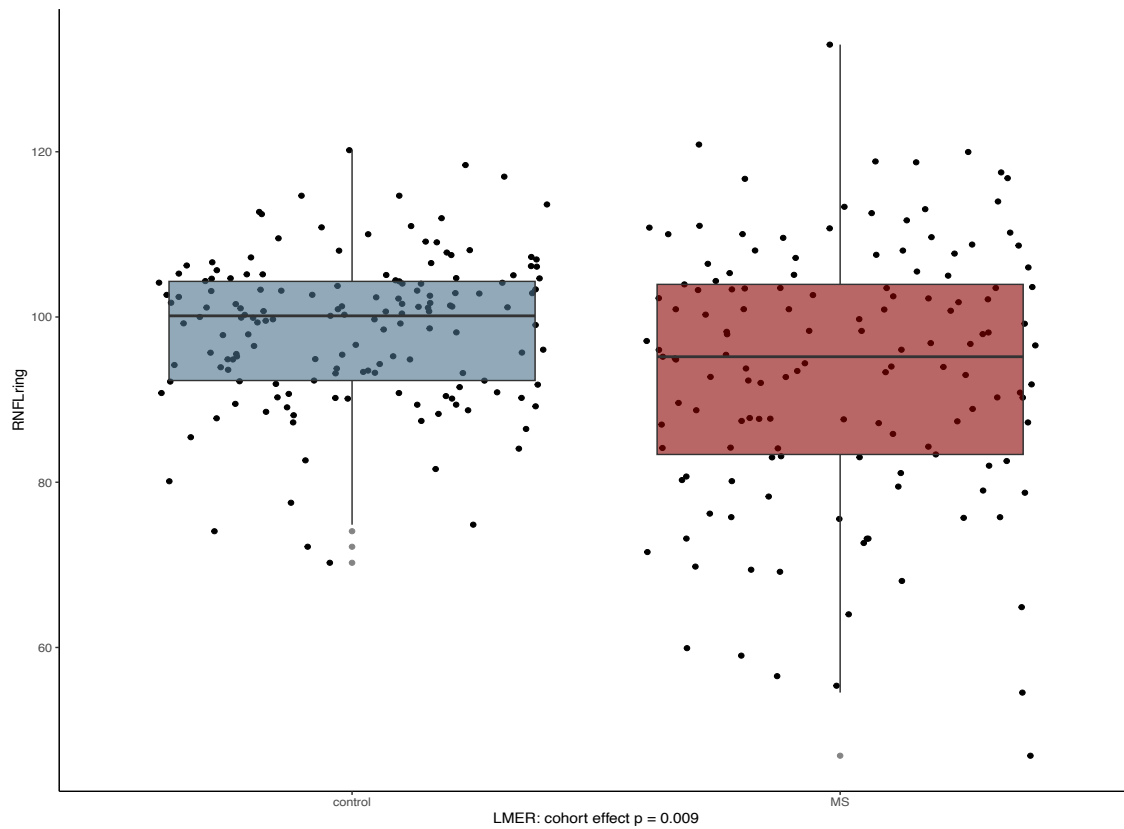


Abbildung 17: Boxplot: RNFL im Vergleich

Die Boxplots der Abbildungen 19 und 20 zeigen den Kohortenvergleich des Hochkontrastvisus. Beide Untersuchungen konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten darlegen (VA 5m p-Wert= 0,13; VA 30cm p-Wert= 0,443)

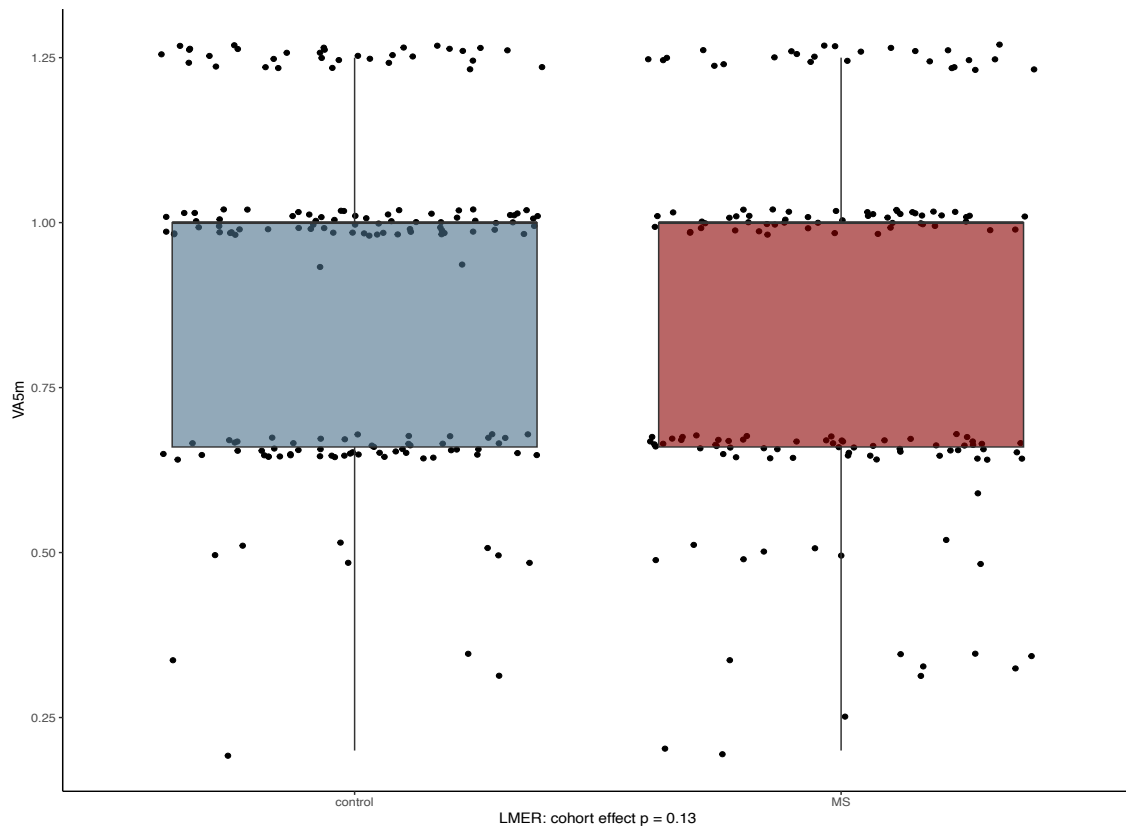


Abbildung 18: Boxplot: VA 5m im Vergleich

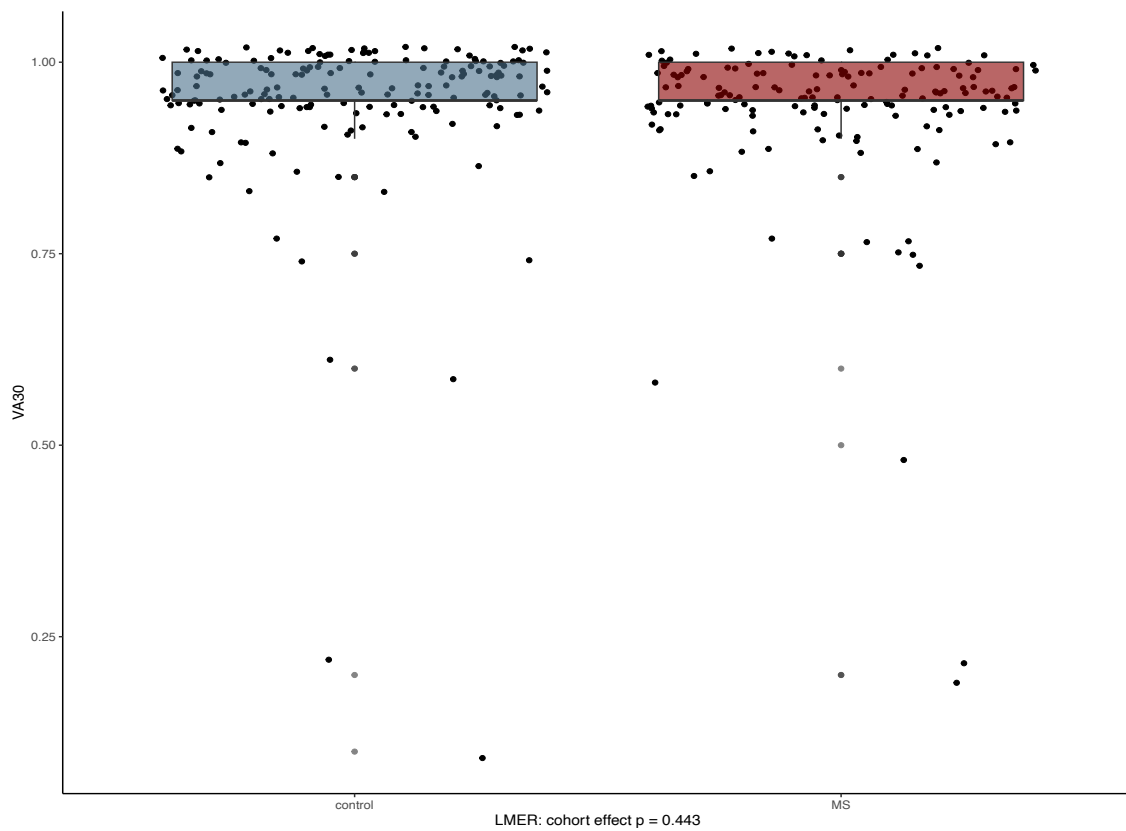


Abbildung 19: Boxplot: VA 30cm im Vergleich

Die Sloan Tafeln konnten in allen Kontraststufen signifikante Unterschiede der Stichproben darstellen. Am deutlichsten fielen die Unterschiede im mittleren Kontrastniveau von 2,5 aus mit  $p < 0,001$ . Der Median der Kontrollkohorte lag bei 26, der der MS Patienten bei 20.

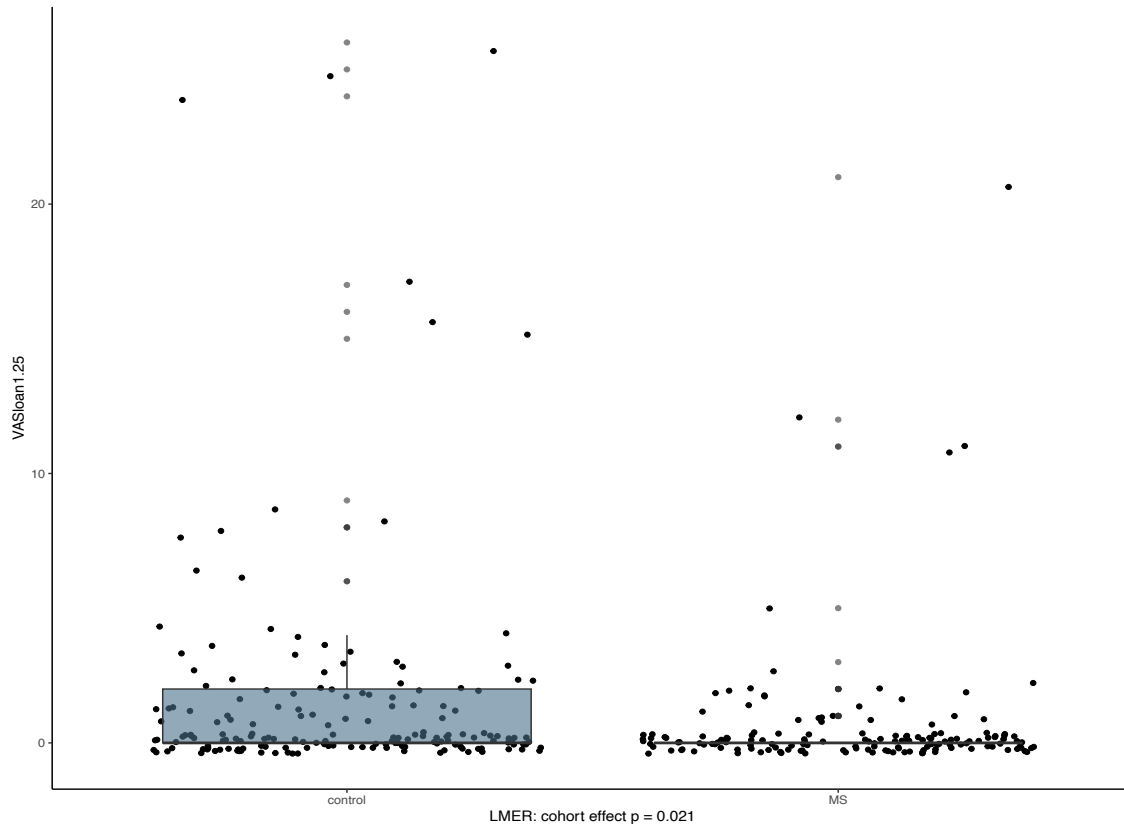


Abbildung 20: Boxplot: VA Sloan 1,25 im Vergleich

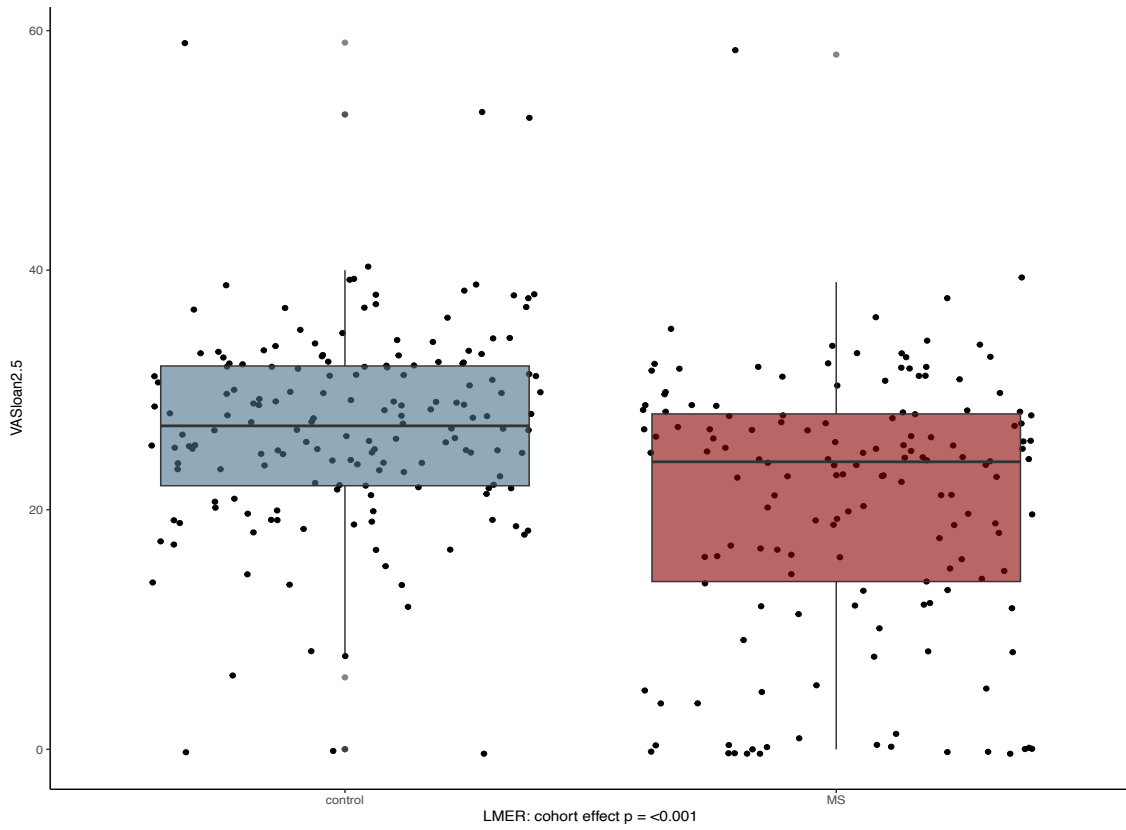


Abbildung 21: Boxplot: VA Sloan 2,5 im Vergleich

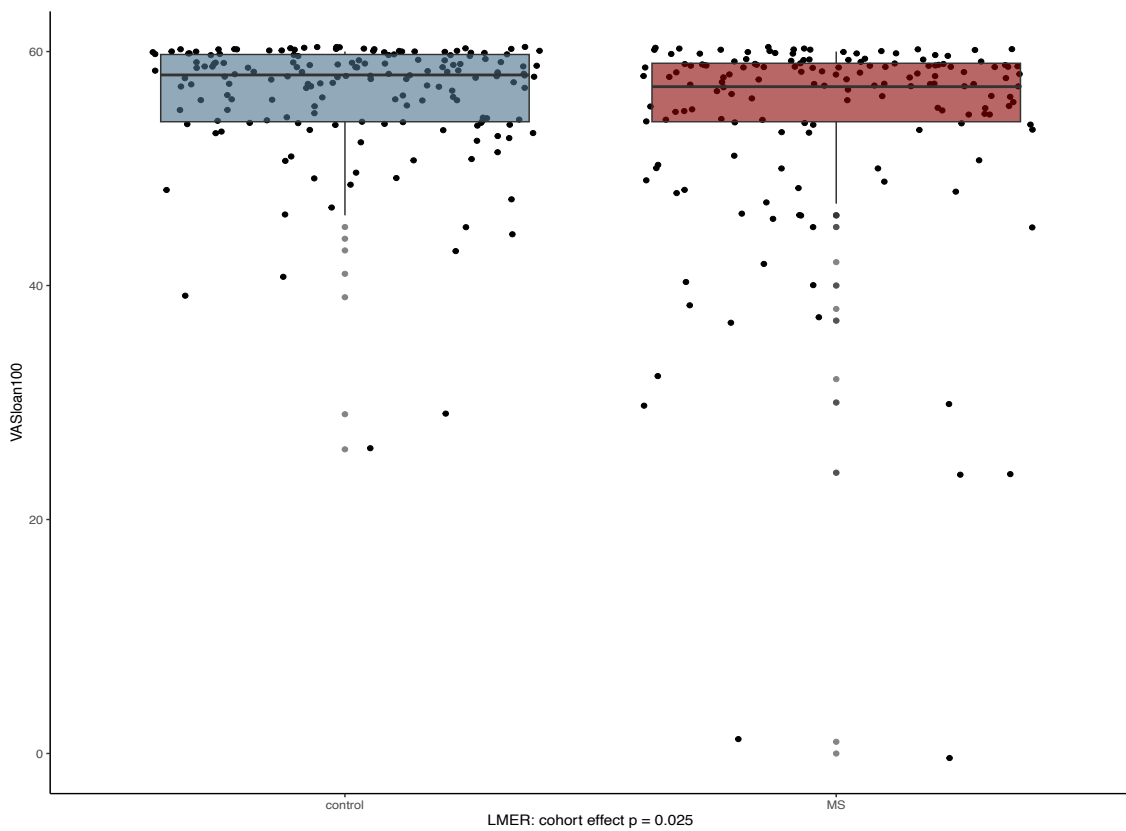


Abbildung 22: Boxplot: VA Sloan 100 im Vergleich

Die VEP100 zeigte signifikante Unterschiede der Stichproben mit einer Differenz der Mittelwerte von 7 ms, eine deutlich verlängerte Latenz der MS Kohorte. Die Patientenkohorte war breiter gestreut mit einem Minimum von 99 ms, einem Maximum bei 143,4 ms und einem Median bei 119,3 ms. Die Maximale VEP-Latenz der Kontrollkohorte lag dagegen bei 126,3ms bei einem Median von 111,3 ms.

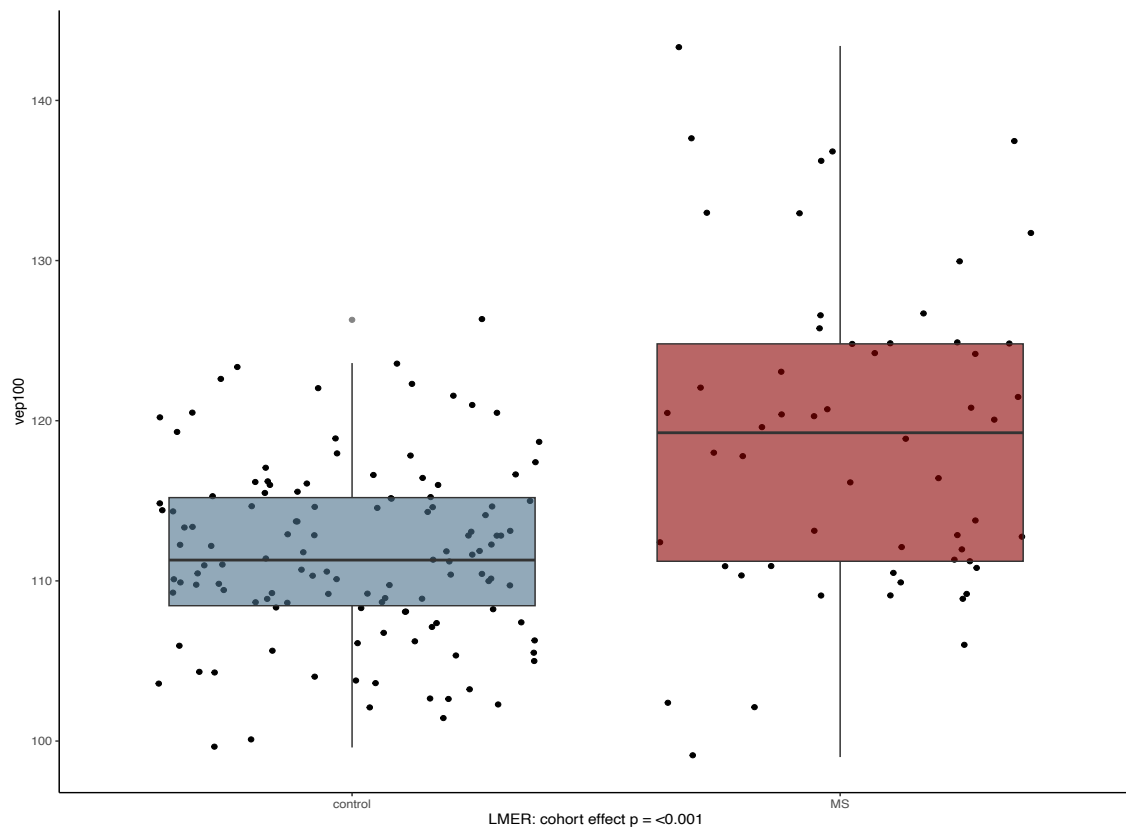


Abbildung 23: Boxplot: Vergleich VEP 100

Unterschied man die Probanden nach stattgehabter ON, so ließ sich ein signifikanter Einfluss erkrankter Augen auf die AULCSF mit sON  $p < 0,001$  und ON  $p = 0,043$  feststellen. Erkrankte Augen schnitten deutlich schlechter ab als gesunde.

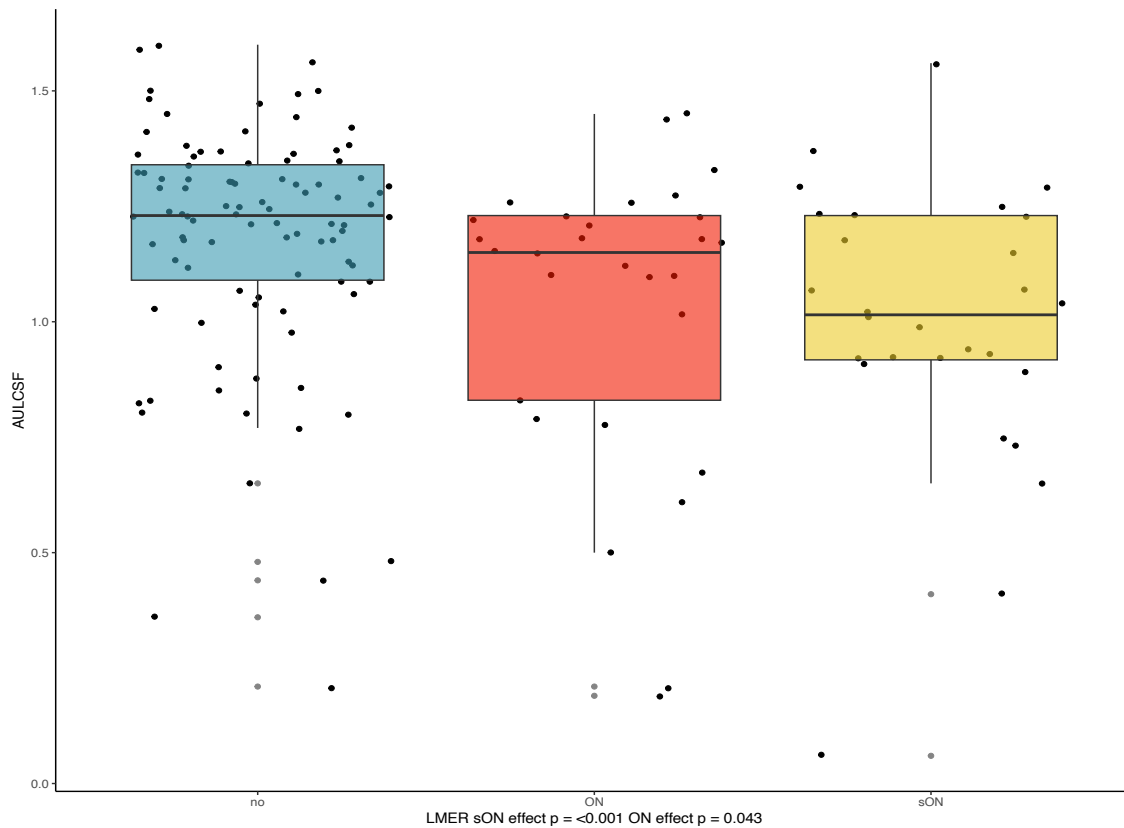


Abbildung 24: Barplot Einfluss einer bekannter Optic Neuritis (ON) oder subklinischer ON (sON) auf die AULCSF

In Bezug auf die Lebensqualität (NEIVFQ) ließen sich folgende Unterschiede feststellen: Patienten schnitten in allen, bis auf zwei Dimensionen, signifikant schlechter als die Kontrollkohorte ab. In den Elementen des Autofahrens, sowie des Farbsehens ließen sich keine Unterschiede in den beobachteten Gruppen erkennen.

Tabelle 8: NEIVFQ im Kohortenvergleich;  $p < 0,5$

	<i>Kontrolle</i> Mittelwert (SD) <i>n</i> = 86	<i>MS</i> Mittelwert (SD) <i>n</i> = 78	<i>p</i> -Wert
<i>Allgemeine Gesundheit</i>	78,3 (14,7)	57,2 (19,8)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Allgemeines Sehen</i>	79,5 (13,2)	67,8 (16,5)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Bulbus-schmerzen</i>	48,2 (9,6)	43,3 (13,4)	<b>0,011</b>
<i>Aktivitäten Nahbereich</i>	93,4 (8,3)	83,5 (14,8)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Aktivitäten Ferne</i>	95,8 (5,7)	88,3 (12,3)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Soziales</i>	98,6 (4,3)	94,5 (10,6)	<b>0,003</b>
<i>Mentale Gesundheit</i>	94,0 (5,4)	82,9 (15,1)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Schwierigkeiten Rollenbild</i>	91,0 (11,8)	76,5 (19,0)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Abhängigkeit</i>	99,9 (2,3)	93,1 (14,6)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Fahrtüchtigkeit</i>	81,8 (15,0)	76,0 (26,8)	0,121
<i>Farbsehen</i>	98,8 (5,4)	98,3 (6,4)	0,580
<i>Peripheres Sehen</i>	98,5 (9,0)	86,5 (18,7)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Neuroophthalmologie</i>	96,2 (4,1)	83,3 (16,3)	<b>&lt;0,001</b>

### qCSF korreliert nicht besser mit der retinalen Nervenfaserschichtdicke und der VEP als HCVA und LCVA:

Die mittels Regressionsanalysen ermittelten  $\beta$ -Koeffizienten zeigten eine kleine Effektstärke ( $\beta$ -Koeffizienten 0,1-0,3) der VA30 und der VASloan 1.25 auf die RNFL-Dicke. VA 5m, VASloan 100, VASloan 2.5, AULCSF und CSF-*acuity* standen in ähnlichem, mittlerem Ausmaß ( $\beta$ -Koeffizienten 0,3-0,5) im Zusammenhang mit der RNFL-Dicke. Als einziger Parameter mit großer Effektstärke bei einem  $\beta$ -Koeffizienten  $>0,5$  erwies sich die VEP100. (Abb. 26).

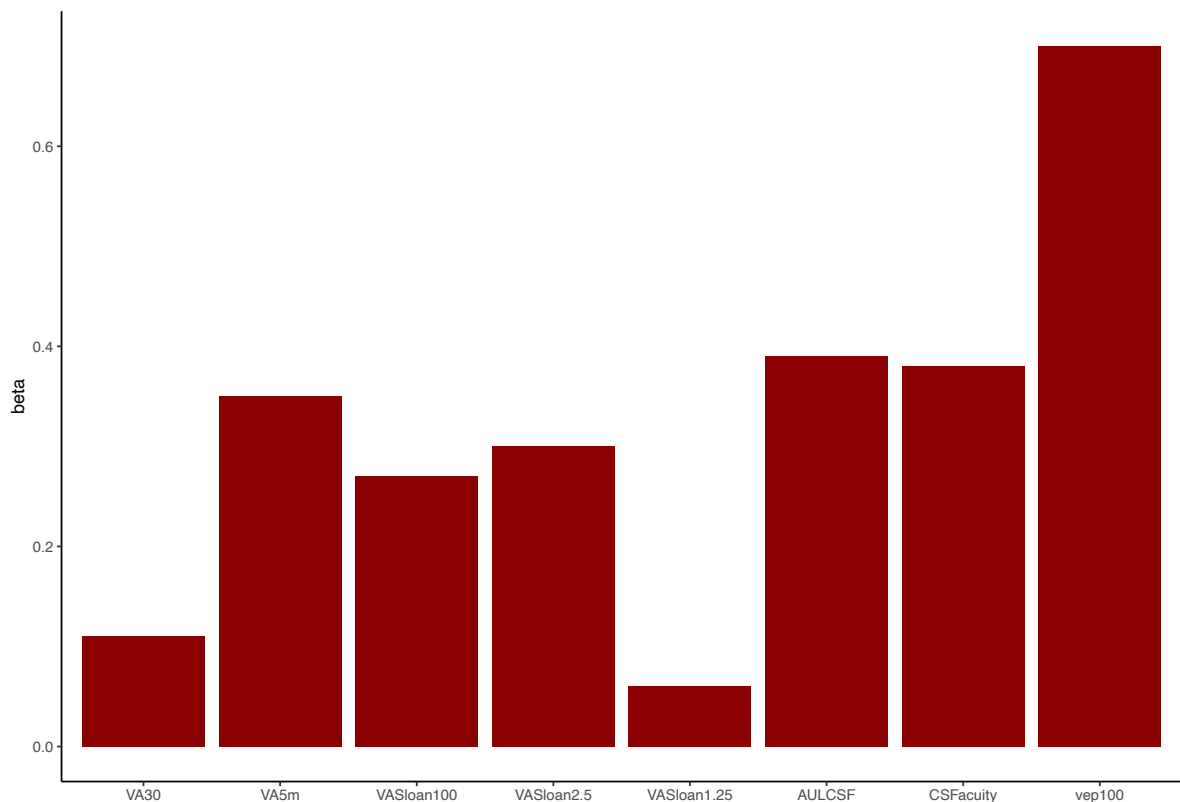


Abbildung 25: Barplot: Korrelation zwischen RNFL und anderen Outcomeparametern: beta-Koeffizienten aus linearen Modellen

Im Zusammenhang mit der VEP100 ließen sich nur zwei visuelle Parameter mit kleiner Effektstärke identifizieren: Die VASloan 2.5 und die RNFL (Abb. 27). AULCSF und CSF-*acuity* hatten keinen Effekt auf die VEP100.

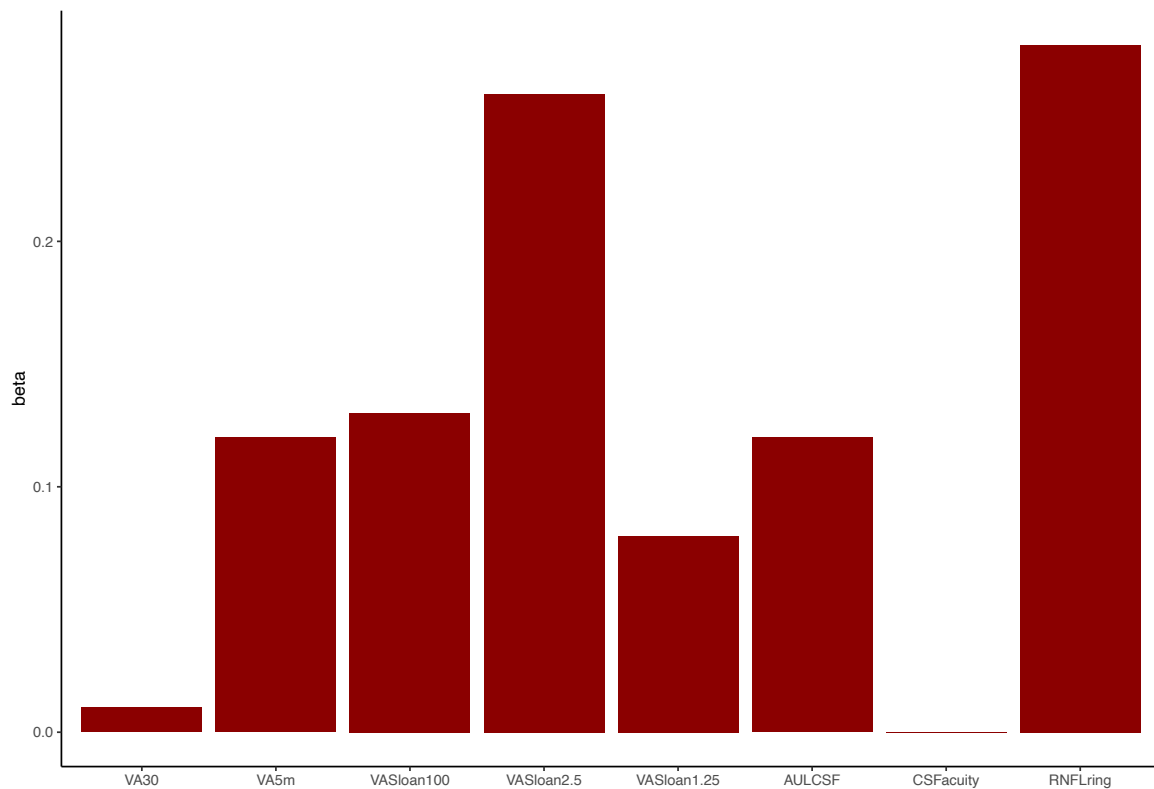


Abbildung 26: Barplot: Korrelation zwischen VEP und anderen Outcomeparametern: beta-Koeffizienten aus linearen Modellen.

## Visuelles Outcome der gesunden Kohorte

In der folgenden Abbildung werden die Betakoeffizienten der Kontrollkohorte dargestellt. Die Outcomes sind nach Alter, stattgehabter ON und der Nutzung einer Sehhilfe korrigiert. Da viele unabhängige Variablen gleichzeitig überprüft werden, ist der p-Wert mit der FDR-Methode korrigiert.

Es bestand ein Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen Sloan100 und Sloan 2,5 zu Va 5m bei mittlerer Effektstärke ( $\beta$ -Koeffizienten = 0,39/0,45). Die CSF-acuity wies einen signifikanten Zusammenhang zu Va 5m, VA Sloan 2,5% mit großer Effektstärke der CSF acuity als unabhängige Variable auf. Die AULCSF zeigte sowohl als abhängige, als auch als unabhängige Variable einen signifikanten Zusammenhang zu VA Sloan100 und VA Sloan 2,5 mit einer mittleren (bei VA Sloan100 negativen) Effektstärke. Eine Korrelation zur VA Sloan 1,25 konnte nicht festgestellt werden.

Eine technisch bedingte Korrelation konnte auch zur CSF-acuity gemessen werden, da die AULCSF aus der CSF berechnet wird. Weder mit der qCSF-Methode noch mit den Standardsehtests, konnte eine Korrelation zur RNFL-Dicke oder der VEP-Latenz bei gesunden Probanden gezeigt werden. Ein signifikanter Zusammenhang wurde zwischen der CSF-acuity und drei Dimensionen des NEIVFQ beschrieben: Mit einer kleinen Effektstärke

hatte die CSF-*acuity* als unabhängige variable einen Einfluss auf: *General Vision* ( $\beta = 0,29$ ), *Ocular Pain* ( $\beta = 0,21$ ), *Mental Health* ( $\beta = 0,21$ ). Die Dimensionen der NEIVFQ wiesen diverse Zusammenhänge untereinander auf. Die meisten signifikanten Korrelationen bestanden zu *mental health*, *Distance Activities*, *Near Activities*, und *General Vision*. Außerdem wiesen *Peripheral Vision* und *Color Vision* einen mittleren bzw starken negativen Effekt aufeinander auf.

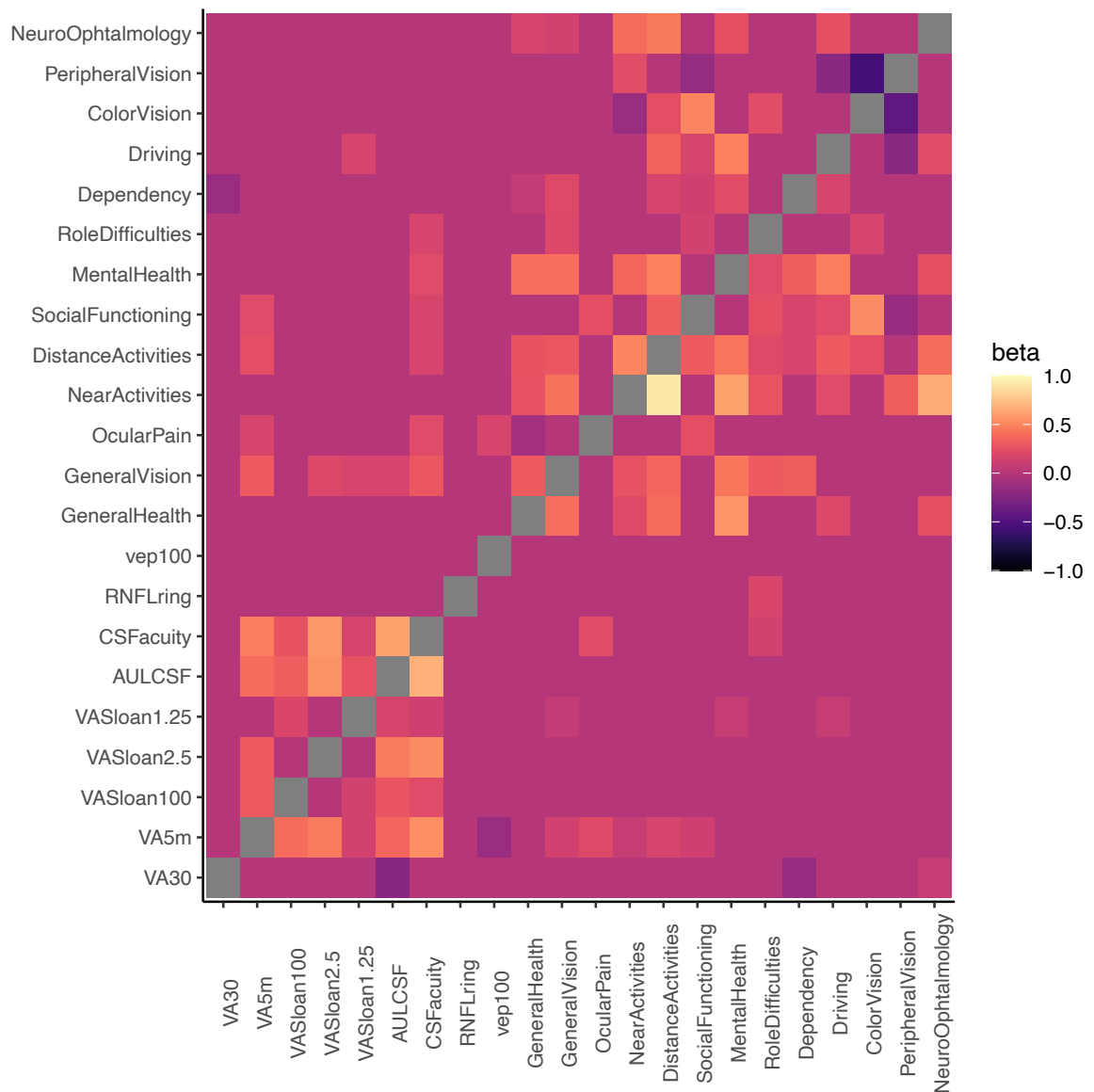


Abbildung 27: Korrelogramm: Outcome der Kontrollkohorte korrigiert nach Alter, ON und Sehhilfe, x-Achse: unabhängige Variablen, y-Achse: abhängige Variable, Kästchenfarbe nach Betakoeffizienten gefärbt

## Visuelles Outcome der Patienten Kohorte

Die durch LME berechneten Korrelationen und  $\beta$ -Koeffizienten ließen bei Patienten folgende Zusammenhänge erkennen: Mit AULCSF als unabhängiger Variable ließen sich Veränderungen in 7 Dimensionen des NEIVFQ feststellen. Der Zusammenhang bestand mit einer mittleren Effektstärke ( $\beta = 0,3 - 0,5$ ).

Auch umgekehrt konnten, zumindest mit einer kleinen Effektstärke, Veränderungen in den NEIVFQ Dimensionen *General Health*, *General Vision*, *Social Functioning* und *Mental Health* mit der AULCSF gemessen werden. Als einziger weiterer visueller outcome Parameter war der Hochkontrast Nahvisus VA30 cm mit einer ähnlichen Effektstärke auf 8 Dimensionen zu benennen.

Die Sloan 2,5% (als unabhängige und abhängige Variable) und die RNFL-Dicke (als unabhängige Variable) zeigten einen mittleren negativen Zusammenhang mit der VEP100. Keine der weiteren Untersuchungen korrelierte mit den VEP100 als abhängige Variable.

Die RNFL-Dicke korrelierte mit der AULCSF mit kleiner Effektstärke der RNFL, und mittlerer Effektstärke der AULCSF. Ähnlich verhielt sich der Zusammenhang der Sloan 100 und Sloan 2,5 zur RNFL bei einer vergleichbaren Effektstärke.

Die CSF acuity wies als unabhängige Variable eine Korrelation mit mittlerer Effektstärke zur RNFL-Dicke auf. Zur VEP100 bestand keinerlei statistischer Zusammenhang.

Als unabhängige Variable korrelierte der Hochkontrast Fernvisus Va 5m mit der RNFL-Dicke mit einem mittlerer Beta-Koeffizienten.

Die VEP100 als unabhängige Variable wies eine starke negative Korrelation zur RNFL-Dicke und eine mittlere negative Korrelation zur Sloan 2,5% auf.

Die Sloan 1.25% konnte als unabhängige und abhängige Variable in kleinem Ausmaß mit der Sloan 100% in Zusammenhang gebracht werden.

Die AULCSF konnte mit großer Effektstärke, Veränderungen in der VA5m, Sloan100, Sloan2,5 und die CSF-*acuity* abbilden. Der größte Zusammenhang bestand dabei technisch bedingt zur CSF-*acuity*, da die AULCSF aus der CSF abgeleitet wird.

Zu erkennen war ein starker Zusammenhang fast aller NEIVFQ Dimensionen untereinander, mit den Ausnahmen *Color Vision* und *Ocular Pain*. Diese korrelierten leicht negativ untereinander, hatten aber ansonsten kaum Effekt auf weitere Untersuchungen oder die visuelle Lebensqualität.

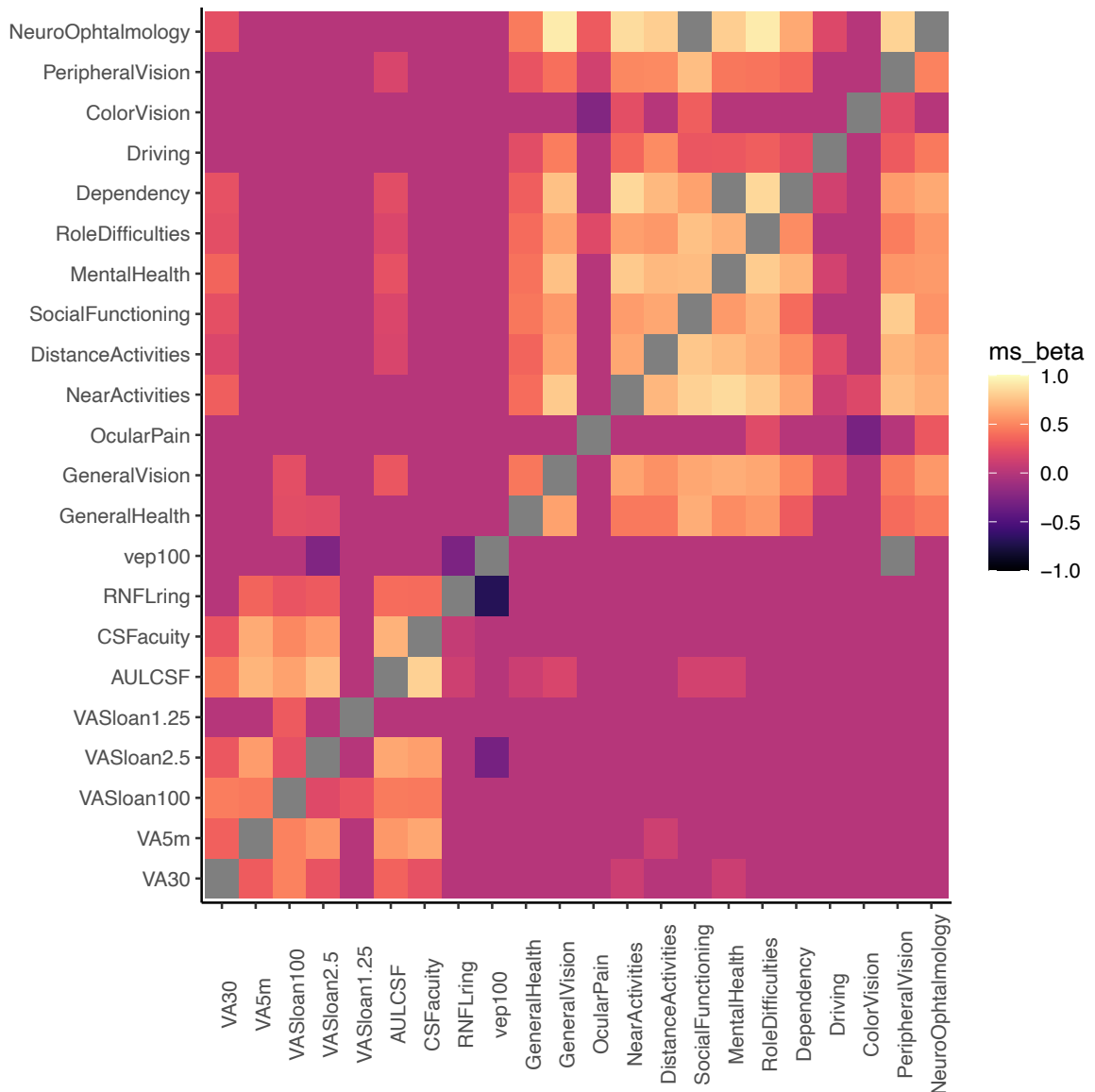


Abbildung 28: Korrelogramm: visuelles outcome bei MS-Patienten korrigiert für Alter, ON, und Sehhilfe. x-Achse: Unabhängige Variabel, y-Achse: abhängige Variable, markiert nach Beta-Koeffizienten

### Korrelation zwischen qCSF und visueller Lebensqualität lässt sich in einer unabhängigen Stichprobe bestätigen

Wie die vorausgehende Studie VICTOR bereits anzeigte, gab es einen besseren Zusammenhang zwischen der visuellen Lebensqualität und der qCSF, als zu den Standardsehtests bestehend aus dem HCVA und den Sloan Tafeln. (Stellmann et al., 2015) Die Ergebnisse konnten durch diese Stichprobe teilweise bestätigt werden. Betrachtet man den Zusammenhang der einzelnen Sehtests auf alle NEIVFQ-Dimensionen, so stellte der VA 30cm, den breitesten Einfluss dar, gefolgt von der AULCSF und der VEP100.

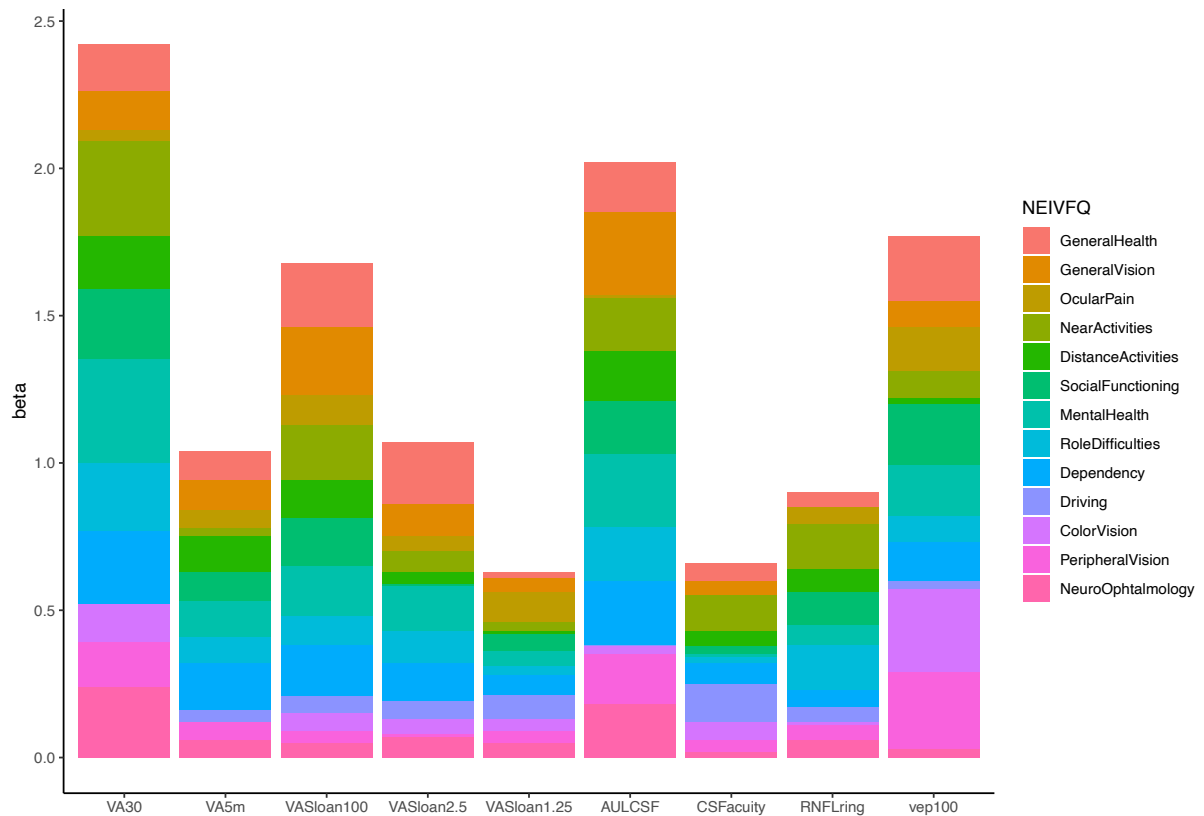


Abbildung 29: Barplot: NEIVFQ als abhängige Variable gegenüber visueller Tests alle Ergebnisse

Berücksichtigt man nur die signifikanten Effekte auf die NEIVFQ, so zeigt die VA 30 auf die Dimensionen *Dependency*, *Role Difficulties*, *Social Functioning*, *Distance* und *Near Activities* den größten Zusammenhang bei einer mittleren Effektstärke. Die AULCSF korrelierte dabei mit der *Dependency*, *Mental Health* und *General Vision* mit ebenfalls mittlerer Effektstärke. Im Hochkontrastspektrum zeigt weiterhin die Sloan 100 einen Zusammenhang zu *General Health* und *General Vision*. Als Niedrigkontrastuntersuchung zeigt die Sloan 2,5 lediglich einen Zusammenhang kleiner Effektstärke zur Dimension *General Health*.

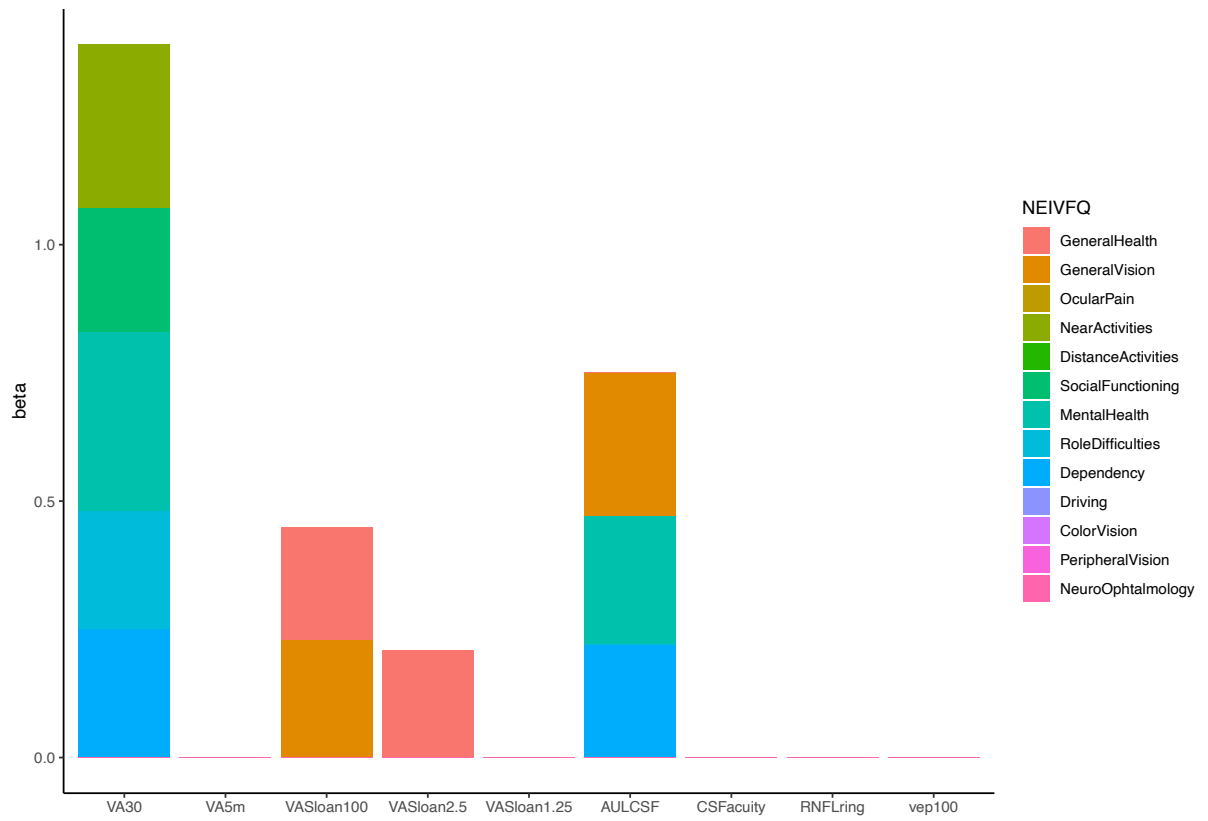


Abbildung 30: Barplot: Outcome NEIVFQ bei MS Patienten mit  $p$  (FDR) < 0,05

## Diskussion

Visuelle Einschränkungen spielen im Krankheitsverlauf der MS eine große Rolle (Jasse *et al.*, 2013). Bis zu 70% der MS Patienten erleiden im Laufe ihres Lebens eine ON, welche sich in 20-30% dieser Fälle als Erstsymptom der MS präsentiert (Martínez-Lapiscina *et al.*, 2014). Dabei werden visuelle Einschränkungen von den Patienten als am belastendsten wahrgenommen (Heesen *et al.*, 2018).

Zur Erfassung des funktionellen Visus können Sehtests angewandt werden. Die strukturelle Integrität wird mit instrumentellen Methoden gemessen. Häufig bestehen die Sehtests aus Hochkontrastvisus über Ferne und Nähe. Als struktureller Aktivitätsmesser und Integritätsmarker wird die RNFL via OCT-Messung genutzt. Auch die VEP ist zumindest in der Erstdiagnostik als Messinstrument des anterioren visuellen Systems etabliert. Der klare Zusammenhang zwischen den Standardsehtests und der Lebensqualität, sowie dem morphologischen Korrelat stellt noch eine Herausforderung dar (Balcer *et al.*, 2017). Insbesondere im longitudinalen Krankheitsverlauf sind strukturelle und funktionelle Veränderungen noch nicht voneinander ableitbar (ebd.). Die qCSF-Methode bietet hier einen neuen Ansatz, der nach unseren Ergebnissen weiter überprüft werden sollte. In dieser Querschnittsstudie sollte der überlegene Nutzen, sowie die bessere Aussagekraft in Bezug auf das morphologische Korrelat gezeigt werden. Wir konnten erstens zeigen, dass die qCSF-Methode mit der RNFL-Dicke korreliert, jedoch in ähnlichem Maße wie die Sloan Charts und der HCVA 5m. Mit der AULCSF konnten Patienten mit einer subklinischen ON (*Inter-Eye-Differenz* RNFL > 6  $\mu\text{m}$ ) in der Vorgeschichte erkannt werden. Weiterhin unterschied die mit der qCSF-Methode gemessenen AULCSF MS-Patienten und Gesunde gleich gut voneinander wie die Sloan Charts, aber besser als die HCVA 5m und 30cm. Ein Zusammenhang der qCSF-Methode mit der visuellen Lebensqualität konnte ebenfalls gemessen werden. Dieser war deutlich größer als mit den Sloan Charts. Die umfangreiche Korrelation der qCSF-Methode mit dem NEIVFQ aus der Vorstudie VICTOR von Stellmann *et al.* (2015) konnte jedoch nicht repliziert werden.

### Kohortenvergleich

Die Kontrollkohorte trug signifikant häufiger eine Sehhilfe, obwohl sie in der Optometrie nicht schlechter abschnitten als die Patientenkohorte (DptS  $p = 0.997$ , DptC  $p = 0.741$ ). Dieser Umstand könnte dadurch zustande kommen, dass die Genese der visuellen Einschränkungen der Patienten häufig durch die MS- Erkrankung erklärt wird. Eine weitere ophthalmologische Untersuchung hinsichtlich der Refraktion findet dann nicht statt und

eine adäquate Sehhilfe kann nicht etabliert werden. Hier könnte es einen einfachen Ansatzpunkt geben, die visuellen Einschränkungen von MS Patienten durch eine adäquate Versorgung mit Sehhilfen zu verbessern. Da sich im HCVA 5m und 30cm jedoch keine signifikanten Kohortenunterschiede zeigen, muss auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass der Mangel an Sehhilfen tatsächlich seinen Ursprung an der MS-spezifischen Einschränkungen liegt. Eine Korrektur der Optometrie führt dann nicht zur gewünschten Verbesserung des Visus und wird in Folge nicht weiterverwendet.

Die MS-Patienten schnitten in allen drei Kontraststufen der Sloan Tafeln und der AULCSF signifikant schlechter ab als die Kontrollkohorte. Damit bestätigen unsere Ergebnisse die bisherigen Erkenntnisse, dass der Kontrastvisus ein wichtiges Erkrankungsmerkmal der MS darstellt. Es deckt sich mit den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen (Balcer *et al.*, 2003, 2017; Schinzel *et al.*, 2014; Travis & Thompson, 1989).

Trotzdem schneiden sowohl die Kontrollkohorte, sowie die Patienten in den Sloan Tafeln aller Kontraststufen um ein Vielfaches schlechter ab als die Patientenkohorte von Balcer *et al.* (2012) und Schinzel *et al.* (2014). Die Placebogruppe in der AFFIRM Studie von Balcer *et al.* (2012) erreichte bereits bei der Sloan 2,5 % im Mittel 34,0 Buchstaben. In der Sloan 1,25% waren es noch 25,8 Buchstaben. Die Patientenkohorte von Schinzel *et al.* bei der Sloan 2,5% im Mittel 41 Buchstaben und bei der Sloan 1,25% 38 Buchstaben. Die Autoren beider Studien wählten jeweils eine binokuläre Messung der LCVA. Unsere Erhebung weicht hiervon deutlich ab. Mit einem Mittel von 27 Buchstaben bei Sloan 2,5% der Kontrollkohorte, und 1,6 Buchstaben bei Sloan 1,25%, erreicht noch nicht einmal unsere gesunde Stichprobe annähernd das Ergebnis dieser beider Studien. Longbrake *et al.* (2016) führten die visuellen Untersuchungen monokular durch und nur 50% (n=45/91) ihrer Patienten waren in der Lage, mindestens sieben Buchstaben der Sloan 2,5% zu erkennen (Longbrake *et al.*, 2016). Ähnlich verhielt es sich bei den Autoren um Saatarnezhad *et al.* (2017). Die monokular untersuchte Patientenkohorte schnitt mit etwa 25 erkannten Buchstaben auf der Sloan 2,5% Tafel ab. Es lässt sich ein massiver Unterschied der Ergebnisse abhängig vom Untersuchungsansatz (binokular/monokular) erkennen, was die Vergleichbarkeit der vielfältigen Untersuchungen zu den Sloan Tafeln zum Teil in Frage stellt. Als Argument für die binokulare Untersuchung der Augen wird die bessere Vergleichbarkeit der visuellen Funktion im Alltag angeführt (Balcer *et al.*, 2012). Allerdings kommt es bei binokularen Sehtests zu Summationseffekten und ermöglichen deshalb ein besseres Abschneiden der visuellen Untersuchungen (Pineles *et al.*, 2011). Weiterhin zeigt sich eine ähnlich starke Differenz der Sloan-Werte zwischen Maghzi *et al.*

(2014) und unseren Ergebnissen. Die Autoren wandten ebenfalls die monokulare Untersuchungsmethode an, und bildeten aus den Einzelwerten den Mittelwert für ein Augenpaar (Maghzi *et al.*, 2014).

Die AULCSF erweist sich zudem als suffizientes Messinstrument des Kontrastvisus und ist den Sloan Charts nicht unterlegen. Es zeigen sich auch die unzureichende Aussagekraft der Hochkontrast-Untersuchungen der VA 5m und VA 30cm (Balcer *et al.*, 2012). Diese messen keinen signifikanten Unterschied in den Kohorten. Damit bekräftigen unsere Ergebnisse die Notwendigkeit einer ergänzenden visuellen Niedrigkontrastuntersuchung die beispielsweise den MSFC ergänzt.

Die qCSF-Methode bietet sich als berechtigte Alternative zu den bisherigen Sehtafeln an. Insbesondere wenn ein longitudinaler Zusammenhang zu strukturellen Markern nachgewiesen werden sollte. Dieser Nachweis konnte für die Sehtafeln bisher nur schwach belegt werden (Talman *et al.*, 2010). Weitere Studien mit longitudinalem Ansatz führten zu keiner Publikation (Schinzel *et al.*, 2014) und lassen, gemessen an der Menge der Querschnitts-Studien zur Kontrastwahrnehmung, einen Publikations-Bias vermuten (Balcer *et al.*, 2017).

Die CSF-*acuity*, also die Ortsfrequenz der qCSF bei 100% Kontrast (Hochkontrastvisus), zeigte auch einen deutlichen Unterschied der Kohorten. Dieser blieb jedoch mit  $p = 0,076$  knapp unterhalb des Signifikanzniveaus von  $p < 0,05$ , legt einen Zusammenhang jedoch Nahe. Als Instrument zur Messung des Hochkontrastvisus scheint die CSF-*acuity* ein besserer Parameter zu sein als die VA 5m und VA 30cm.

In der Kontrollgruppe konnte kein Zusammenhang zwischen der qCSF-Methode zur RNFL-Dicke oder der VEP gezeigt werden. Die AULCSF zeigte einen Zusammenhang zu VA Sloan100 und VA Sloan 2,5%, und die CSF-*acuity* zu VA 5m und VA Sloan 2,5%. Eine Korrelation zur VA Sloan 1,25% konnte nicht festgestellt werden. Der Zusammenhang der Kontrastuntersuchungen untereinander war zu erwarten. Jedoch zeigt sich hier die Schwäche der SLOAN Charts. Die niedrigste Kontraststufe bei 1,25% kann zwar noch einen Unterschied zwischen MS Patienten und Gesunden messen. Aber innerhalb der Patientenkohorte verliert dieser seine Aussagekraft. Der *floor*-Effekt, der bei der zweiten Kontraststufe 1,25% eintritt, verhindert eine differenzierte Aussage über die Kontrastwahrnehmung, und es kann zu keinem weiteren Parameter ein relevanter Zusammenhang dargestellt werden (Henderson *et al.*, 2011). In dieser Kontraststufe erkennen die meisten Patienten keinen Buchstaben mehr, womit er seine Aussagekraft

verliert. Effektiv untersucht aus den Sloan Charts nur noch eine Tafel (2,5%) die reduzierte Kontrastwahrnehmung. Auch in anderen Studien stellte sich der *floor*-Effekt als problematisch heraus (Longbrake et al., 2016). Bei der Untersuchung des visuellen Systems bei Patienten mit unzureichend erhaltenen ON zeigte sich der *floor*-Effekt bereits bei der Sloan 2,5% Tafel (ebd.). Je nach Krankheitsverlauf müssten im klinischen Anwendungsfall bereits im Voraus passende Sloan Tafeln vom Untersucher ausgewählt werden, um im Einzelfall die Kontrastwahrnehmung suffizient messen zu können. Die unflexible Abfrage der Kontraststufen stellt den Untersucher somit vor zusätzliche Herausforderungen oder erfordert eine breitere Kontrastabfrage, was mit erheblichem Zeitaufwand verbunden ist.

### Korrelationen des visuellen Systems

Die Parameter der qCSF korrelieren bei Patienten gleich gut mit der retinalen Nervenfaserschichtdicke und der VEP wie die HCVA und die Sloan *Charts*. AULCSF, CSF-*acuity*, Sloan 100% und Sloan 2,5% hatten eine ähnliche mittlere Effektstärke auf die RNFL. Diese Beobachtung deckt sich grundsätzlich mit den bisherigen Erkenntnissen (Cohen et al., 2021; Schinzel et al., 2014). Die AULCSF ist als Kontrastmessinstrument den Standardsehtafeln somit nicht unterlegen.

Dafür bietet sie eine Reihe weiterer Informationen über das Kontrastspektrum des individuellen Patienten. Dadurch, dass mit der qCSF-Methode das gesamte Kontrastspektrum, und nicht nur einzelne Punkte der CSF dargestellt werden, lassen sich weitere Informationen aus ihr ableiten. Sogar fokale Kontrastwahrnehmungsdefizite einer Ortsfrequenz oder unterschiedliche Kurvenformen sind mögliche MS-spezifische Parameter. (Lesmes et al., 2010)

So konnten Rosenkranz et al. 2021 bei der Validierung der qCSF einen Parameter mit einer noch höheren Realibilität als der AULCSF ausmachen: die maximale Ortsfrequenz bei der Kontraststufe 25% (Rosenkranz et al., 2021). Das Potenzial der qCSF-Methode ist noch nicht ausgeschöpft und die Vielfalt der ableitbaren Parameter sollte in weiteren Studien untersucht werden. Durch die leichte Verfügbarkeit, gute Reproduzierbarkeit und schnelle Durchführung bietet die qCSF-Methode einen schnellen Informationsgewinn über das Kontrastspektrum von MS-Patienten.

Als einziger Parameter mit großer Effektstärke zeigte die VEP 100 Einfluss auf die RNFL-Dicke. Die Sloan 2,5% und die RNFL zeigten einen mittleren negativen Zusammenhang mit der VEP 100. Der inverse Zusammenhang der RNFL und der VEP 100 konnte auch in dieser Stichprobe gezeigt werden und deckt sich mit den bisherigen Erkenntnissen (Sriram

*et al.*, 2014; Behbehani *et al.*, 2017). Als Prädiktor für die VEP 100 erweist sich die Sloan 2,5% der qCSF-Methode als überlegen.

Zu dem Ergebnis, dass nur zwischen Kontrastparametern untereinander und der RNFL aber nicht zur VEP ein Zusammenhang besteht, kommen auch Longbrake *et al.* (2016). Die Autoren untersuchten das Verhältnis zwischen Sloan Charts in fünf Kontraststufen von 100% bis 2,5% zu RNFL und VEP im Vergleich zu Pelli Robson Charts (jeweils ein Buchstabe einer Kontraststärke, auf einem Chart bei gleicher Buchstabengröße fortlaufend kontrastärmer werdend) (ebd.). Es konnte ein deutlicher Zusammenhang beider Methoden zur RNFL-Dicke, aber nicht zur VEP100 gemessen werden (ebd.). Sie begründen dies damit, dass die RNFL die Axon-Dichte misst und die VEP100 die Demyelinisierung des Sehnervs (ebd.). Auch wenn eine verlängerte p100 Latenz nach ON ein prognostischer Marker für spätere axonale Verluste der RNFL seien (Henderson *et al.*, 2011), so könne eine isolierte p100 Verlängerung bei Aktivitätsstabilen MS Patienten keine weitere Aussage zur visuellen Leistung machen (Longbrake *et al.*, 2016).

Zum gegenteiligen Ergebnis kamen Schinzel *et al.* (2014): Die Autoren überprüften ebenfalls den Kontrastvisus von MS Patienten mit Sloan Charts 100%, 2,5%, und 1,25%. Sie konnten einen signifikanten Zusammenhang der Charts zur VEP100 sowie zur RNFL-Dicke herstellen. Die Studien von Schinzel *et al.* (2014) und Longbrake *et al.* (2016) unterscheiden sich deutlich im untersuchten Patientenkollektel. Die Patientenkohorte von Schinzel *et al.* (2014) war etwas jünger (41 Jahre), hatte einen niedrigeren EDSS (2,0), und eine längere Krankheitsdauer (96 Monate). Im Gegensatz dazu war die Patientenkohorte von Longbrake *et al.* (2016) mit durchschnittlich 47 Jahren älter, hatte einen mittleren EDSS von 3,75 und eine mittlere Krankheitsdauer von 11,5 Monaten. Hinzu kommt die explizite Auswahl an Patienten mit einer nicht vollständig remittierten ON (Longbrake *et al.*, 2016). Im Vergleich ist die Patientenkohorte bei Longbrake *et al.* (2016) in einem aktiveren Krankheitsstadium. Diese Kohorten-Unterschiede sind eine mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse des Zusammenhangs zwischen dem Kontrastvisus und der VEP 100. Insgesamt ist die Evidenz für den Zusammenhang zwischen der LCVA und der VEP p100 eher schwach. (Balcer *et al.*, 2017)

Die qCSF-Methode zeigte signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit einer Optikus Neuritis (ON) in der Vorgeschichte und Patienten ohne ON. Nach Analyse der RNFL-Dicke aller Patienten ohne diagnostizierter ON, ließen sich zusätzlich subklinische ON identifizieren. Die Augen nach einer subklinischen ON schnitten in der qCSF -Methode ähnlich schlecht ab, wie die Patienten mit diagnostizierter ON. Hiermit zeigt sich eine

weitere Stärke der qCSF-Methode. Sie kann innerhalb der Patientenkohorte eine stattgehabte ON, subklinisch oder akut, erkennen (Nolan *et al.*, 2018).

Eine Untersuchung von London *et al.* aus 2019 führte eine prospektive Studie mit Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (CIS) und einer angepassten Kontrollkohorte durch. Ziel war die Erfassung der asymptomatischen Sehnervdemyelinisierung bei Patienten mit CIS im Vergleich zum asymptomatischen Verlust der retinalen Axondichte. Sie führten ein MRT mit einer *3D-double inversion recovery* (DIR) Sequenz, ein OCT und eine visuelle Funktionsuntersuchung durch. Die Länge des DIR Hypersignals im Sehnerv stellte sich als wichtiger Biomarker heraus. Alle Patienten mit einer ON in der Vorgeschichte hatten ein DIR Hypersignal. Einige Patienten ohne symptomatische ON in der Vorgeschichte präsentierten ebenfalls ein DIR-Hypersignal, und hatten dann auch signifikant dünnere Nervenzellschichten im OCT, sowie einen schlechteren Niedrigkontrastvisus. All diese Ergebnisse waren unabhängig von Läsionen im MRT (beispielsweise in der radiatio optica). Es konnte der Zusammenhang der Länge des DIR Hypersignals im Sehnerv zum retinalen neuro-axonalen Verlust und zu visuellen Einschränkungen bei Patienten des CIS hergestellt werden. Daraus schließen die Autoren, dass Visuelle Einschränkungen beim CIS ohne entsprechendes Korrelat im MRT an den unentdeckten Läsionen des Sehnervs erklärt werden können. Somit stellt das OCT vielmehr ein direktes Messinstrument des Sehnervs als des Gehirns dar. (London *et al.*, 2019)

Zur Diagnostik asymptomatischer ON erwies sich die DIR-Hypersignallänge sogar als sensitiver, als die mit der OCT gemessenen RNFL-Schichtdickendifferenz beider Augen (Nolan *et al.*, 2018; Davion *et al.*, 2020).

Hier wäre die Rolle des CSF interessant, insbesondere für zukünftige Untersuchungen. Durch den guten Zusammenhang der Parameter der qCSF-Methode zur RNFL, sowie das zuverlässige Unterscheiden einer subklinischen ON wäre ein Zusammenhang zur Länge des DIR Hypersignals des Sehnervs denkbar.

### **Korrelationen Visuelles System und Lebensqualität**

Erwartungsgemäß schnitten die Patienten in der visuellen Lebensqualität wesentlich schlechter ab als die Kontrollgruppe (Noble *et al.*, 2006). Lediglich in der Fahrtüchtigkeit sowie im Farbsehen unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Die fehlende Beeinträchtigung des Farbsehens erscheint eher ungewöhnlich. Diese stellt häufig eine frühe Beeinträchtigung der Patienten im Rahmen einer ON dar (Talman *et al.*, 2010). Die Reduktion des Farbsehens hängt zudem stark mit der Kontrastsehschwäche zusammen

(Travis and Thompson, 1989; Longbrake *et al.*, 2016). Daher würde man in unserer Patientenkohorte, welche eine deutliche Einschränkung der Kontrastsehfähigkeit aufweist, eine stärkere subjektive Beeinträchtigung des Farbsehens erwarten. Da wir das Farbsehen nicht explizit getestet haben, kann man über die Gründe dieses Ergebnisses nur spekulieren. Eine Möglichkeit wäre, dass unsere Patientenkohorte in Bezug auf die Farbwahrnehmung weniger eingeschränkt ist. Mit einem durchschnittlichen EDSS von 2,6, einem Durchschnittsalter von 42 Jahren, und 27% ON in der Vorgeschichte ist unsere Patientenkohorte jünger und weniger eingeschränkt als die von Longbrake *et al.* (2016).

Die Zusammenhänge der Sehtests zum NEIVFQ bestätigten teilweise unsere Hypothese. Die VA 30cm korreliert mit den meisten NEIVFQ Dimensionen: *Dependency*, *Role Difficulties*, *social functioning*, *Distance* und *near activities*. Die VA 5m Messungen konnte diesen Zusammenhang dagegen nicht herstellen. Dieser Effekt wurde auch von Stellmann *et al.* (2015) gemessen und erklärt sich wahrscheinlich durch die gering eingeschränkte Patientenkohorte (EDSS 2,6) und die kleineren Abstufungen der Nahvisus Tafel von 1,0 bis 0,5 über 7 Stufen. Die Snellen Tafel 5m werden von 1,0 – 0,5 nur drei Stufen abgefragt (Stellmann *et al.*, 2015). Somit ermöglicht die Nahvisus Tafel eine genauere Messung (ebd.). Sanchez-Dalmau *et al.* (2018) stellten den Hochkontrastvisus sowie das Farbsehen als größten unabhängigen Faktor der visuellen Lebensqualität dar. Für den Nahvisus konnten wir diese Ergebnisse bestärken. Im Gegensatz dazu konnten Cohen *et al.* (2021) zwischen der HCVA und der Lebensqualität keinen Zusammenhang darstellen.

Eine mögliche Ursache für die gute Korrelation der VA 30cm mit dem NEIVFQ könnte der Einfluss des Nahvisus auf viele alltägliche Tätigkeiten sein. Durch einen eingeschränkten Nahvisus leidet die Fähigkeit zu lesen, zu schreiben, Gesichter zu erkennen und betrifft alle händischen, feinmotorischen Tätigkeiten. Dadurch entsteht leicht eine Form der Abhängigkeit (z.B. durch Vorlesen) oder eine Einschränkung der sozialen Funktion, wenn beispielsweise Gesichter schlechter erkannt werden oder das Schreiben schwerfällt.

Die mit Sloan Tafeln gemessene LCVA stellte lediglich einen schwachen Zusammenhang zu General Health her.

Mit der qCSF-Methode gemessenen AULCSF konnten wir jedoch einen Zusammenhang zu *Dependency*, *mental health* und *general vision* darstellen. Die Voruntersuchung zur qCSF-Methode von Stellmann *et al.* (2015) untersuchte an 131 MS Patienten deren Zusammenhang zur visuellen Lebensqualität. Die Demographie (Geschlecht, Alter) und

Krankheitslast (EDSS, *Disease duration*) der Patientenkohorten war vergleichbar. Die Autoren konnten eine breite Korrelation zum NEIVFQ feststellen mit einer besonders starken Assoziation zur *color vision*. Diese NEIVFQ Dimension wird als besonderer Marker der diffusen Neurodegeneration diskutiert (Martínez-Lapiscina et al., 2014). In dieser Untersuchung konnten wir weder diesen breiten Zusammenhang noch die starke Korrelation zur *color vision* erkennen.

Es bestätigen sich die Ergebnisse von Stellmann et al. (2015), dass obwohl als sensitiver Marker für die MS, die Sloan Charts nicht die subjektive visuelle Lebensqualität abbilden können. Auch wenn die Kontrastsehstärke immer wieder als wichtiger Parameter empfohlen wird, ist in dieser Stichprobe der Hochkontrastnahvisus, in Bezug auf die Lebensqualität aussagekräftiger als der Niedrigkontrastvisus gemessen mit Sloan Charts.

Die unterschiedlichen Zusammenhänge des Kontrastvisus zu den einzelnen Dimensionen des NEIVFQ sind ein wiederkehrendes Phänomen. Schinzel et al. (2014) untersuchten in einer Querschnittsstudie mit 92 MS Patienten den Zusammenhang des Kontrastvisus, zur visuellen Lebensqualität und zum MSFC. Schinzel et al. (2014) bemerkten in ihrer Untersuchung mit Sloan Charts, dass diese mit ganz unterschiedlichen Dimensionen korrelierten als eine vorangegangene Untersuchung von Mowry et al. (2009). Gemein haben die Untersuchungen, dass der Kontrastvisus die Dimension *general vision* beeinträchtigt. Für die Sloan Tafeln war dies bei Schinzel et al. (2014) *general vision* und *near activities*, im Vergleich zu Mowry et al. (2009) mit *general vision*, *near* und *distance activities*, *role difficulties* und *driving*. Stellmann et al. (2015) fanden zwischen den Sloan Tafeln und dem NEIVFQ gar keine korrelierende Dimension und unsere Untersuchung konnte ihn nur zur *general health* messen. Diskutabel sind Unterschiede im Studienaufbau, da Mowry et al. (2009) und Schinzel et al. (2014) die LCVA binokular erhoben haben. Dies führt zu besseren Ergebnissen der LCVA, und wäre als Ursache der unterschiedlichen Korrelationen zum NEIVFQ möglich (Pineles et al., 2011).

Für die Messung mit der qCSF-Methode ergeben sich zwischen unseren Ergebnissen und denen von Stellmann et al. (2015) ebenfalls Unterschiede. So konnten Stellmann et al. (2015) zwischen der AULCSF und allen NEIVFQ Dimensionen, ausgenommen *Dependency*, *general health* und *ocular pain*, einen Zusammenhang darstellen. Unsere Untersuchung bestätigte einen Zusammenhang zu *mental health*, *general vision* und *Dependency*.

Die Autoren um Schinzel *et al.* (2014) diskutieren, ob die *general vision* die sensitivste Dimension des NEIVFQ ist. Da jede visuelle Einschränkung am Ende die *general vision* beeinträchtigt, auch wenn die einzelnen Dimensionen nicht signifikant verschlechtert sind.

Unsere Untersuchung bestätigt die wichtige Rolle der Kontrastwahrnehmung in der visuellen Lebensqualität MS Erkrankter. Das heterogene, kohortenabhängige Abschneiden in den einzelnen NEIVFQ Dimensionen konnte durch die qCSF-Methode nicht ausgeräumt werden. Sie ermöglicht aber eine bessere Darstellung der subjektiven Einschränkungen als die Erhebung mittels Sloan *Charts*. Eine longitudinale Studie der qCSF-Methode könnte den prädiktiven Nutzen im Krankheitsverlauf überprüfen.

### Limitationen

Folgende Einschränkungen gilt es dabei zu benennen: Zunächst bleibt kritisch zu betrachten, dass aufgrund der Covid-19 Pandemie die vollständige Probandenzahl von insgesamt 200 Teilnehmern des Studienziels nicht erreicht werden konnte. Obwohl die Teilnehmerzahl doch sehr umfassend ist, ist eine geringere Aussagekraft der Ergebnisse möglich. Weiterhin erfolgte die Rekrutierung der Kontrollgruppe zu einem großen Teil über das Uniklinikum Eppendorf. Obwohl sich die Kohorten demographisch nicht signifikant voneinander unterscheiden, kann ein sozioökonomischer Bias nicht ausgeschlossen werden. Obwohl die Untersuchungen immer im selben Raum, sowie bei geschlossenen Rouleaus durchgeführt wurden, gab es variierende Untersuchungsbedingungen. Tages- und jahreszeitabhängig konnte unterschiedlich einfallendes Sonnenlicht nicht gänzlich verhindert werden. Dadurch können insbesondere die Kontrastabhängigen Sehtests bei helleren Untersuchungsbedingungen fälschlicherweise schlechter ausgefallen sein (Bühren *et al.*, 2006). Hier zeigt sich für die Entwicklung eines schnellen, zuverlässigen Tests der Krankheitsaktivität und Prognose eine Herausforderung. Auch wenn durch die digitale Präsentation der Kontraststufen ein mobiler, schneller Zugang zur Testung möglich wäre, so wären die Anforderungen an die Umgebung stets gleich: Ein stark verdunkelter Raum, der starke Schwankungen im Sehtest vermeidet. Dies müsste im klinischen Anwendungsfall berücksichtigt werden.

Die Erfassung der Farbwahrnehmung als guter Prädiktor für visuelle Einschränkungen hätte die Testbatterie unserer Untersuchung ergänzen können (Sanchez-Dalmau *et al.*, 2018). Die Beziehung zwischen der qCSF-Methode und der Farbwahrnehmung wäre insbesondere im Vergleich zu den Sloan *Charts* zur Einordnung als Messinstrument bereichernd gewesen.

In zukünftigen Untersuchungen sollte auch ein Zusammenhang zu DIR-Hypersignallänge des Sehnervs überprüft werden.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die qCSF-Methode ein vielversprechendes Messinstrument des anterioren visuellen Systems darstellt. In kurzer Untersuchungszeit können umfassende Informationen über die für MS Patienten wichtige visuelle Funktion im gesamten Kontrastpektrum erhoben werden. Diese stehen im Zusammenhang mit der Lebensqualität, der RNFL, und stattgehabten Sehnerventzündungen.

## Zusammenfassung

Multiple Sklerose ist eine chronisch entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (Compston and Coles, 2008). Mit 256.000 erkrankten Menschen in Deutschland sind die gesundheitlichen Folgen sowie der volkswirtschaftliche Schaden beachtenswert (Flachenecker *et al.*, 2020). Visuelle Einschränkungen sind häufig bereits von Krankheitsbeginn an präsent (Martínez-Lapiscina *et al.*, 2014). Sehnerventzündungen (ON) sowie eine retrograde transsynaptische Degeneration verschärfen die Symptomatik im Krankheitsverlauf (ebd.). Dabei bewerten MS Erkrankte ihre visuelle Funktion als eine der drei wichtigsten körperlichen Funktionen (Heesen *et al.*, 2018). Eine genaue Untersuchung des Visus ist somit von großer Wichtigkeit, wodurch die Morphologie sowie die subjektive Krankheitslast der Patienten abgebildet wird. Der Niedrigkontrastvisus hat sich hier als potenzieller Kandidat herauskristallisiert (Schinzel *et al.*, 2014). Die computer-adaptierte Messmethode qCSF sollte in dieser Untersuchung auf Ihren Zusammenhang mit dem anterioren visuellen System sowie der visuellen Lebensqualität überprüft werden. Es konnte gezeigt werden, dass die qCSF-Methode eine suffiziente Untersuchung der visuellen Kontrastwahrnehmung von MS Patienten darstellt. Durch den Zusammenhang zu objektiven Messungen des anterioren visuellen Systems kann die qCSF-Methode als Instrument zur Darstellung der subjektiven Einschränkungen als objektiver Parameter dienen. Patienten und Kontrollkohorte wurden sicher unterschieden. Innerhalb der Patientenkohorte konnte die Methode sogar subklinische ON darstellen. Der Zusammenhang zu retinalen Schichtdicken war signifikant, aber schwach, und zur VEP gar nicht nachzuweisen. Somit ist die Verbindung zum morphologischen Korrelat noch nicht eindeutig nachgewiesen. Hier könnte aber ein entscheidender Vorteil der qCSF-Methode genutzt werden. Da der Informationsgewinn durch die Funktion so groß ist, wären weitere ableitbare Parameter denkbar. Insbesondere im longitudinalen Verlauf könnten sich weitere Vorteile dieser Methode entfalten. Der breite Zusammenhang der vorangegangenen Studie VICTOR zu den einzelnen NEIVFQ Dimensionen konnte hier nicht repliziert werden. Trotzdem konnte die qCSF-Methode die subjektiven Einschränkungen der Patienten besser abbilden als die Standardsehtafeln.

## Summary

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. With 256,000 people affected in Germany, the health consequences and economic damage are considerable (Flachenecker *et al.*, 2020). Visual impairments are often present from the onset of the disease (Martínez-Lapiscina *et al.*, 2014). Optic neuritis (ON) and retrograde transsynaptic degeneration exacerbate the symptoms as the disease progresses (ebd.). People with MS rate their visual function as one of the three most important physical functions (Heesen *et al.*, 2018). A precise examination of the visual acuity is therefore of great importance, allowing the morphology and subjective disease burden of the patient to be mapped. Low-contrast visual acuity has emerged as a potential candidate here (Schinzel, *et al.*, 2014). In this study, the computer-adapted qCSF measurement method was to be tested for its correlation with the anterior visual system and visual quality of life. It could be shown that the qCSF method is a sufficient examination of the visual contrast perception of MS patients. Due to the relationship to objective measurements of the anterior visual system, the qCSF method can serve as an instrument to represent subjective limitations as objective parameter. Patients and control cohort were reliably differentiated. Within the patient cohort, the method was even able to depict subclinical ON. The connection to retinal layer thicknesses was significant but weak, and to the VEP not detectable at all. The link to the morphological correlate has therefore not yet been clearly established. However, a decisive advantage of the qCSF method could be utilized here. As the information gained from the function is so great, further derivable parameters would be conceivable. Further advantages of this method could unfold in the longitudinal course in particular. The broad correlation of the previous VICTOR study with the individual NEIVFQ dimensions could not be replicated here. Nevertheless, the qCSF method was better able to depict the subjective limitations of the patients than the standard vision charts.

## Literaturverzeichnis

Aktas, O. *et al.* (2018) ‘Diagnose der Multiplen Sklerose: Revision der McDonald-Kriterien 2017’, *Diagnosis of multiple sclerosis: revision of the McDonald criteria 2017*, *Der Nervenarzt* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0550-0>.

Balcer, L.J. *et al.* (2003) ‘Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite’, *Neurology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000094315.19931.90>.

Balcer, L.J. *et al.* (2007) ‘Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis’, *Neurology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259521.14704.a8>.

Balcer, L.J. *et al.* (2012) ‘Low-contrast acuity measures visual improvement in phase 3 trial of natalizumab in relapsing MS’, *Journal of the Neurological Sciences*, 318(1), pp. 119–124. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.03.009>.

Balcer, L.J. *et al.* (2015) ‘Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis’, *Brain*, 138(1), pp. 11–27. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awu335>.

Balcer, L.J. *et al.* (2017) ‘Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis’, *Multiple Sclerosis* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458517690822>.

Beck, R.W. and Cleary, P.A. (1993) ‘Recovery from severe visual loss in optic neuritis’, *Archives of Ophthalmology*, 111(3), p. 300.

Behbehani, R. *et al.* (2017) ‘Sensitivity of visual evoked potentials and spectral domain optical coherence tomography in early relapsing remitting multiple sclerosis’, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.12.005>.

Bendszus, M. *et al.* (2016) 'Apparative und laborchemische Diagnostik', in W. Hacke (ed.) *Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 119–164. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-46892-0\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-662-46892-0_3).

Britze, J., Pihl-Jensen, G. and Frederiksen, J.L. (2017) 'Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis', *Journal of neurology*, 264, pp. 1837–1853.

Bühren, J. *et al.* (2006) 'Measuring contrast sensitivity under different lighting conditions: comparison of three tests', *Optometry and Vision Science*, 83(5), pp. 290–298.

Coenen, M. *et al.* (2011) 'Functioning and disability in multiple sclerosis from the patient perspective', *Chronic illness*, 7(4), pp. 291–310.

Cohen, J.A. *et al.* (2012) 'Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: Current status and future prospects', *The Lancet Neurology*, 11(5), pp. 467–476. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70059-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70059-5).

Cohen, J.A. and Rae-Grant, A. (2010) *Handbook of multiple sclerosis*. Springer.

Cohen, L. *et al.* (2021) 'The Future of Neuro-ophthalmology in Multiple Sclerosis: Optical Coherence Tomography and unconventional neuro-ophthalmological evaluation of patients with multiple sclerosis (4276)'. AAN Enterprises.

Cohen, R.A., Kessler, H.R. and Fischer, M. (1993) 'The Extended Disability Status Scale (EDSS) as a predictor of impairments of functional activities of daily living in multiple sclerosis', *Journal of the neurological sciences*, 115(2), pp. 132–135.

Cole, S.R. *et al.* (2000) 'The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: Experience of the ONTT', *Investigative Ophthalmology and Visual Science* [Preprint].

Compston, A. *et al.* (2006) *McAlpine's Multiple Sclerosis, McAlpine's Multiple Sclerosis*. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-07271-0.X5001-0>.

Compston, A. and Coles, A. (2008) 'Multiple sclerosis', *The Lancet* [Preprint]. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7).

Costello, F. *et al.* (2015) 'The temporal evolution of structural and functional measures after acute optic neuritis', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 86(12), pp. 1369–1373. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309704>.

Cutter, G.R. *et al.* (1999) 'Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure', *Brain*, 122(5), pp. 871–882.

Davion, J.-B. *et al.* (2020a) 'Asymptomatic optic nerve lesions: an underestimated cause of silent retinal atrophy in MS', *Neurology*, 94(23), pp. e2468–e2478.

Dawson, G.D. (1954) 'A summation technique for the detection of small evoked potentials', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* [Preprint]. Available at: [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(54\)90007-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(54)90007-3).

Dooley, M.C. and Foroozan, R. (2010) 'Optic neuritis', *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, 5(3), p. 182.

Drexler, W. (2004) 'Methodische Weiterentwicklungen', *Der Ophthalmologe*, 101(8), pp. 804–812. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00347-004-1057-6>.

Fantoni-Quinton, S. *et al.* (2016) 'Impact of multiple sclerosis on employment and use of job-retention strategies: The situation in France in 2015.', *Journal of Rehabilitation Medicine*, 48(6), pp. 535–540.

Feys, P. *et al.* (2017) 'The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis Journal*, 23(5), pp. 711–720. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458517690824>.

Fisher, J.B. *et al.* (2006) 'Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis', *Ophthalmology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.10.040>.

Flachenecker, K. *et al.* (2020) ‘Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018 TT - Multiple sclerosis in Germany: updated analysis of the German MS Registry 2014–2018’, *Fortschr Neurol Psychiatr*, 88(07), pp. 436–450. Available at: <https://doi.org/10.1055/a-0985-4124>.

Franke, G. (1999) ‘Handbuch zum National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). [German psychometric and technical manual of the NEI-VFQ]’, (January 1999).

Friese, M.A., Schattling, B. and Fugger, L. (2014) ‘Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis’, *Nature Reviews Neurology*, 10(4), pp. 225–238. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.37>.

Gabilondo, I. *et al.* (2014) ‘Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis’, *Annals of Neurology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.24030>.

Galetta, K.M. *et al.* (2012) ‘Visual pathway axonal loss in benign multiple sclerosis: a longitudinal study’, *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 32(2), pp. 116–123.

Garcia-Martin, E. *et al.* (2013) ‘Neuro-ophthalmologic evaluation, quality of life, and functional disability in patients with MS’, *Neurology*, 81(1), pp. 76–83.

Gerloff, C. 1963-, Diener, H.-C. 1951- and Dieterich, M. (eds) (2018) *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. 7., erweit. W. Kohlhammer Verlag.

Green, A.J. *et al.* (2010) ‘Ocular pathology in multiple sclerosis: Retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration’, *Brain* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awq080>.

Hadhoum, N. *et al.* (2015) ‘Length of optic nerve double inversion recovery hypersignal is associated with retinal axonal loss’, *Multiple Sclerosis Journal*, 22(5), pp. 649–658. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458515598021>.

Hayashi, H. and Kawaguchi, M. (2017) ‘Intraoperative monitoring of flash visual evoked potential under general anesthesia’, *Korean Journal of Anesthesiology*, 70, p. 127. Available at: <https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.2.127>.

Heesen, C. *et al.* (2008) ‘Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: Gait and visual function are the most valuable’, *Multiple Sclerosis* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458508088916>.

Heesen, C. *et al.* (2018) ‘Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis’, *Acta Neurologica Scandinavica*, 137(3), pp. 356–362.

Henderson, A.P.D. *et al.* (2011) ‘Early factors associated with axonal loss after optic neuritis’, *Annals of neurology*, 70(6), pp. 955–963.

Holstiege, J. *et al.* (2017) ‘Epidemiologie der {Multiplen} {Sklerose} – {Eine} populationsbasierte deutschlandweite {Studie}’, *Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.20364/va-17.09>.

Hou, F. *et al.* (2016) ‘Evaluating the performance of the quick CSF method in detecting contrast sensitivity function changes’, *Journal of vision*, 16(6), p. 18.

Jasse, L. *et al.* (2013) ‘Persistent visual impairment in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms and resulting disability’, *Multiple Sclerosis Journal*, 19(12), pp. 1618–1626.

Kale, N. (2016) ‘Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis’, *Eye and brain*, 8, p. 195.

Kalia, A. *et al.* (2014) ‘Development of pattern vision following early and extended blindness’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1311041111>.

Kappos, Ludwig (2016) Neurostatus. [Online im Internet] URL: <http://neurostatus.net/index.php> [Stand: 24.11.2024, 20:13].

Kragt, J.J. *et al.* (2006) 'Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis', <http://dx.doi.org/10.1177/1352458506070768>, 12(5), pp. 594–598. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458506070768>.

Kurtzke, J.F. (1983) 'Rating neurologic impairment in multiple sclerosis', *Neurology*, 33(11), pp. 1444 LP – 1444. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>.

Lesmes, L.A. *et al.* (2010) 'Bayesian adaptive estimation of the contrast sensitivity function: The quick CSF method', *Journal of Vision* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1167/10.3.17>.

London, F. *et al.* (2019) 'Optical coherence tomography: a window to the optic nerve in clinically isolated syndrome', *Brain*, 142(4), pp. 903–915.

Longbrake, E.E. *et al.* (2016) 'Quantitative visual tests after poorly recovered optic neuritis due to multiple sclerosis', *Multiple sclerosis and related disorders*, 10, pp. 198–203.

Maghzi, A.-H. *et al.* (2014) 'Magnetic resonance imaging correlates of clinical outcomes in early multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 3(6), pp. 720–727. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.07.003>.

Mangione, C.M. *et al.* (1998) 'Identifying the content area for the 51-item national eye institute visual function questionnaire: Results from focus groups with visually impaired persons', *Archives of Ophthalmology* [Preprint].

Martínez-Lapiscina, E.H. *et al.* (2014) 'The visual pathway as a model to understand brain damage in multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis Journal* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458514542862>.

Meyer-Moock, S. *et al.* (2014) 'Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis', *BMC neurology*, 14(1), pp. 1–10.

Miller, D.H. and Leary, S.M. (2007) 'Primary-progressive multiple sclerosis', *Lancet Neurology* [Preprint]. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70243-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70243-0).

*Mobil bleiben: Was bedeutet der EDSS?* (no date) *MS Begleiter*, Sanofi. Available at: <https://www.ms-begleiter.de/leben/mobil-bleiben-was-bedeutet-der-edss>.

Motamedi, S. *et al.* (2019) 'Normative Data and Minimally Detectable Change for Inner Retinal Layer Thicknesses Using a Semi-automated OCT Image Segmentation Pipeline ', *Frontiers in Neurology* , p. 1117. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.01117>.

Motl, R.W. *et al.* (2017) 'Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis Journal*, 23(5), pp. 704–710. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458517690823>.

Mowry, E.M. *et al.* (2009) 'Vision related quality of life in multiple sclerosis: Correlation with new measures of low and high contrast letter acuity', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.165449>.

Noble, J. *et al.* (2006) 'Utility of the National Eye Institute VFQ-25 Questionnaire in a Heterogeneous Group of Multiple Sclerosis Patients', *American Journal of Ophthalmology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.04.051>.

Nolan, R.C. *et al.* (2018) 'Optimal inter-eye difference thresholds in retinal nerve fiber layer thickness for predicting a unilateral optic nerve lesion in multiple sclerosis', *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 38(4), p. 451.

Olerup, O. and Hillert, J. (1991) 'HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: A critical evaluation', *Tissue Antigens* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1991.tb02029.x>.

Ozakbas, S. *et al.* (2004) ‘Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis’, *Journal of the Neurological Sciences*, 218(1–2), pp. 3–7. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2003.09.015>.

Park, H.Y.L. *et al.* (2013) ‘Transneuronal retrograde degeneration of the retinal ganglion cells in patients with cerebral infarction’, *Ophthalmology*, 120(6), pp. 1292–1299. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.11.021>.

Parmenter, B.A. *et al.* (2007) ‘Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test’, *Multiple Sclerosis Journal*, 13(1), pp. 52–57. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458506070750>.

Pascual, A.M. *et al.* (2008) ‘Evaluation of response of multiple sclerosis (MS) relapse to oral high-dose methylprednisolone: usefulness of MS functional composite and Expanded Disability Status Scale’, *European Journal of Neurology*, 15(3), pp. 284–288. Available at: <https://doi.org/10.1111/J.1468-1331.2008.02061.X>.

Patzold, T. *et al.* (2002) ‘Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis’, *Acta Neurologica Scandinavica*, 105(3), pp. 164–168. Available at: <https://doi.org/10.1034/J.1600-0404.2002.1O135.X>.

Pelli, D., Robson, J. and Wilkins, A. (1988) ‘The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity’, *Clin Vis Sci*, 2, pp. 187–199.

Petzold, A. *et al.* (2010) ‘Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis’, *The Lancet Neurology* [Preprint]. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70168-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70168-X).

Petzold, A. *et al.* (2022) ‘Diagnosis and classification of optic neuritis’, *The Lancet Neurology*, 21(12), pp. 1120–1134. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00200-9/ATTACHMENT/2D7A3463-F7F5-4493-A9A3-3DE23F5043A3/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00200-9/ATTACHMENT/2D7A3463-F7F5-4493-A9A3-3DE23F5043A3/MMC1.PDF).

Pineles, S.L. *et al.* (2011) ‘One eye or two: a comparison of binocular and monocular low-contrast acuity testing in multiple sclerosis’, *American journal of ophthalmology*, 152(1), pp. 133–140.

Puthenparampil, M. *et al.* (2017) ‘Trans-synaptic degeneration in the optic pathway. A study in clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis with or without optic neuritis’, *PLoS One*, 12(8), p. e0183957.

Riederer, I. *et al.* (2019) ‘Detecting optic nerve lesions in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis: double-inversion recovery magnetic resonance imaging in comparison with visually evoked potentials’, *Journal of Neurology*, 266(1), pp. 148–156. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00415-018-9114-2/FIGURES/3>.

Rosche, B. *et al.* (2003) ‘Neue einblicke in die immunpathogenese der multiplen sklerose’, *Nervenarzt* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00115-003-1534-1>.

Rosenkranz, S.C. *et al.* (2021) ‘Validation of computer-adaptive contrast sensitivity as a tool to assess visual impairment in multiple sclerosis patients’, *Frontiers in Neuroscience*, 15, p. 591302.

Rubin, G.S. *et al.* (2000) ‘Monocular versus Binocular Visual Acuity as Measures of Vision Impairment and Predictors of Visual Disability’, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41(11), pp. 3327–3334.

Rudick, R. *et al.* (1997) ‘Recommendations from the national multiple sclerosis society clinical outcomes assessment task force’, *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 42(3), pp. 379–382.

Saidha, S. *et al.* (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 Journal* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458511418630>.

Sakai, R.E. *et al.* (2011) 'Vision in multiple sclerosis: The story, structure-function correlations, and models for neuroprotection', *Journal of Neuro-Ophthalmology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e318238937f>.

Sanchez-Dalmau, B. *et al.* (2018) 'Predictors of vision impairment in Multiple Sclerosis', *PLoS ONE* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195856>.

Schinzel, J., Zimmermann, H., Paul, F., Ruprecht, K., Hahn, K., Brandt, Alexander U., *et al.* (2014) 'Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: A cross-sectional analysis', *BMC Neurology*, 14(1), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-31>.

Schmidt, R.M. *et al.* (2018) 'Multiple Sklerose', in *Multiple Sklerose*. Available at: <https://doi.org/10.1016/b978-3-437-22084-5.05001-0>.

Serbecic, N. *et al.* (2010) 'Heterogeneous Pattern of Retinal Nerve Fiber Layer in Multiple Sclerosis. High Resolution Optical Coherence Tomography: Potential and Limitations', *PLoS ONE*, 5(11). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013877>.

Sriram, P. *et al.* (2014) 'Relationship between optical coherence tomography and electrophysiology of the visual pathway in non-optic neuritis eyes of multiple sclerosis patients', *PLoS One*, 9(8), p. e102546.

Stellmann, J. P. *et al.* (2017) 'Pattern of gray matter volumes related to retinal thickness and its association with cognitive function in relapsing–remitting MS', *Brain and behavior*, 7(2), p. e00614.

Stellmann, J.P. *et al.* (2014) 'A 3meter Timed Tandem Walk is an early marker of motor and cerebellar impairment in fully ambulatory MS patients', *Journal of the Neurological Sciences*, 346(1), pp. 99–106. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.08.001>.

Stellmann, J.-P. *et al.* (2015) 'Introducing a new method to assess vision: computer-adaptive contrast-sensitivity testing predicts visual functioning better than charts in multiple sclerosis

patients’, *Multiple Sclerosis Journal–Experimental, Translational and Clinical*, 1, p. 2055217315596184.

Talman, L.S. *et al.* (2010) ‘Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis’, *Annals of Neurology*, 67(6), pp. 749–760. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ana.22005>.

Tewarie, P. *et al.* (2012) ‘The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment’, *PLoS ONE*, 7(4), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034823>.

Thompson, A.J. *et al.* (2018) ‘Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria’, *The Lancet Neurology* [Preprint]. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).

Toledo, J. *et al.* (2008) ‘Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis’, *Multiple Sclerosis Journal*, 14(7), pp. 906–912.

Travis, D. and Thompson, P. (1989) ‘Spatiotemporal contrast sensitivity and colour vision in multiple sclerosis’, *Brain*, 112(2), pp. 283–303.

Trepel, M. 1967- (2017) *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. 7. Auflage. Elsevier, Urban & Fischer.

Wagenbreth, C. *et al.* (2011) ‘Das neuroophthalmologische Supplement des NEI-VFQ: Teststatistische Überprüfung und Validierung an einer Stichprobe prä- und postchiasmatisch geschädigter Patienten’, *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1246062>.

Wai, K.M. *et al.* (2022) ‘Contrast sensitivity function in patients with macular disease and good visual acuity’, *British Journal of Ophthalmology*, 106(6), pp. 839–844.

Walter, P. (2017) ‘Anamnese und Untersuchung’, in *Basiswissen Augenheilkunde*. Springer, pp. 3–21.

Waubant, E. *et al.* (2019) 'Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review', *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6(9), pp. 1905–1922. Available at: <https://doi.org/10.1002/acn3.50862>.

Weinshenker, B.G. *et al.* (1989) 'The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study: I. Clinical course and disability', *Brain* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/112.1.133>.

Wieder, L. *et al.* (2013) 'Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in multiple sclerosis: a cross-sectional pilot study', *BMC neurology*, 13(1), pp. 1–8.

Winkelmann, A. *et al.* (2011) 'Multiple Sklerose und Infektionskrankheiten', *Aktuelle Neurologie* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1291296>.

Wöhrle, J.C. (2017) *Evozierte Potentiale (EP)*, *Springer Medizin*. Available at: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/klinische-neurologie/evozierte-potentiale-ep?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-44768-0\\_13](https://www.springermedizin.de/emedpedia/klinische-neurologie/evozierte-potentiale-ep?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-44768-0_13).

Wu, G.F. *et al.* (2007) 'Relation of vision to global and regional brain MRI in multiple sclerosis', *Neurology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000278387.15090.5a>.

## Abkürzungsverzeichnis

AULCSF	Area under the log contrast sensitivity Function
BM	Basal membrane
CSI	Klinisch isoliertes Syndrom
CSF	Contrast sensitivity Function
3D-DIR	3- Dimensional double inversion recovery
EBV	Epstein-Barr Virus
EDSS	Extended disability status scale
GCC	Ganglion cell complex
GCIPL	Ganglion cell inner plexiform layer
HAPIMS	Hamburger Patienteninformationssystem Multiple Sklerose
HCVA	High contrast visual acuity
ILM	Inner limiting membrane
INL	Inner nuclear layer
IPL	Inner plexiform layer
LCVA	Low contrast visual acuity
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis functional composite
MRT	Magnetresonanztomographie
NEIVFQ	National Eye Institute visual function Questionnaire
NHPT	Nine- hole peg test
OCT	Optic coherence Tomography
ON	Optikus Neuritis
qCSF	Quick contrast sensitivity function
PPMS	Primär progrediente MS
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht
RRMS	Schubförmige MS
SDMT	Symbol digit modality test
SPMS	Sekundär Progrediente MS
T25FW	Timed 25 foot Walk

TTW

VEP

ZNS

Timed tandem Walk

Visuell evozierte Potenziale

Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: OCT-Bild mit typischer Schichtung einer gesunden Retina. Links im Bild ist die Makula sichtbar. RNFL ist die oberste Schicht mit roter Färbung. (Friese, Schattling and Fugger, 2014)	9
Abbildung 2: Aufbau der Retina (Trepel, 2017: 332) 1. Stäbchenzelle, 2. Zapfenzelle, 3. bipolare Zelle, 4. Multipolare Ganglienzelle, 5. Horizontalzelle, 6. amakrine Zelle, 7. Müller-Zelle, 8. Retinale Gefäße, 9. Kapillaren	9
Abbildung 3: Das visuelle System und Methoden zur Messung	10
Abbildung 4: SLOAN Tafel in 100% Kontraststärke und 2,5% Kontraststärke (Balcer et al., 2017)	14
Abbildung 5: Pelli Robson Tafel, alle Buchstaben haben die gleiche Größe, in dreier-Paaren werden abnehmende Kontraststufen abgefragt. (Balcer et al., 2017)	14
Abbildung 6: Parameter der quick contrast sensitivity function als vereinfachte Parabel mit spatial frequency (Ortsfrequenz/Buchstabengröße) auf der X-Achse, Kontrastsensitivität auf der y-Achse, der Modulation Amplitude als Kehrwert der Kontrastsensitivität, den Scheitelpunkt ( $f_{max}, \gamma_{max}$ ), Die Bandbreite $\beta$ bei halber $\gamma_{max}$ , $\delta$ als Differenz zwischen $\gamma_{max}$ und Kürzungsebene. (Lesmes et al., 2010)	16
Abbildung 7: Darstellung der qCSF- Methode (Stellmann et al., 2015) (a) So stellen sich die abgefragten Buchstabenfolgen auf dem Bildschirm dar. Der Abstand zum Probanden beträgt 4,5m. (b) generierte Contrast Sensitivity Function (CSF): die Buchstabengröße auf der x-Achse in cycles per degree (cpd) und das Kontrastlevel auf der y-Achse. Die blaue Fläche repräsentiert die Area under the log CSF (AULCSF) (c) eine gesunde AULCSF, richtig genannte Buchstaben sind grüne Dreiecke, falsche Antworten sind schwarze Kreuze, die schwarze Linie ergibt die wahrscheinlichste Grenze der visuellen Sensitivität (CSF) (d) pathologische AULCSF bei akuter Optikus Neuritis.	17
Abbildung 8: OCT eines gesunden rechten Auges, Schichtdicke im 3,5mm Durchmesser um den nervus opticus	18
Abbildung 9: VEP-Potenziale mit markierter p100 Latenz (Hayashi & Kawaguchi, 2017)	20
Abbildung 10: EDSS (Mobil bleiben: Was bedeutet der EDSS? (zuletzt aufgerufen 08.10.2024)	24
Abbildung 11: geplanter Studienablauf VICTOR 2	26
Abbildung 12: Transformation der Antwortmöglichkeiten in %. (Franke, 1999)	28
Abbildung 13: Segmentierung der retinalen Nervenfaserschichten über der Fovea mit dem Segmentierungsprogramm Samirix (Motamedi et al., 2019)	33
Abbildung 14: Visiten im Studienverlauf	36
Abbildung 15: Boxplot: AULCSF bei Kontrollen und MS, $p = 0,001$	40
Abbildung 16: Boxplot: CSFacity im Kohortenvergleich	41
Abbildung 17: Boxplot: RNFL im Vergleich	42
Abbildung 18: Boxplot: VA 5m im Vergleich	43
Abbildung 19: Boxplot: VA 30cm im Vergleich	43
Abbildung 20: Boxplot: VA Sloan 1,25 im Vergleich	44
Abbildung 21: Boxplot: VA Sloan 2,5 im Vergleich	45
Abbildung 22: Boxplot: VA Sloan 100 im Vergleich	45
Abbildung 23: Boxplot: Vergleich VEP 100	46
Abbildung 24: Barplot Einfluss einer bekannter Optic Neuritis (ON) oder subklinischer ON (sON) auf die AULCSF	47
Abbildung 25: Barplot: Korrelation zwischen RNFL und anderen Outcomeparametern: beta-Koeffizienten aus linearen Modellen	49
Abbildung 26: Barplot: Korrelation zwischen VEP und anderen Outcomeparametern: beta-Koeffizienten aus linearen Modellen.	50
Abbildung 27: Korrelogramm: Outcome der Kontrollkohorte korrigiert nach Alter, ON und Sehhilfe, x-Achse: unabhängige Variablen, y-Achse: abhängige Variable, Kästchenfarbe nach Betakoeffizienten gefärbt	51
Abbildung 28: Korrelogramm: visuelles outcome bei MS-Patienten korrigiert für Alter, ON, und Sehhilfe. x-Achse: Unabhängige Variabel, y-Achse: abhängige Variable, markiert nach Beta-Koeffizienten	53
Abbildung 29: Barplot: NEIVFQ als abhängige Variable gegenüber visueller Tests alle Ergebnisse	54
Abbildung 30: Barplot: Outcome NEIVFQ bei MS Patienten mit $p$ (FDR) < 0,05	55

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: T-Test für den Kohortenvergleich, SD= Standardabweichung, Geschlechterverteilung mittels <math>\chi^2</math></i>	35
<i>Tabelle 2: Kohortenspezifische Unterschiede der Refraktometrie sowie des Augeninnendruckes, gemessen an allen untersuchten Augen, DptS= sphärische Dioptrien, DptC= cylindrische Dioptrien, student's t-test für Kohortenvergleich</i>	36
<i>Tabelle 3 -Verteilung Krankheitsverlauf: RRMS= Relapsing remitting multiple sclerosis, PMS= Progrediente multiple sclerosis, SPMS= sekundär progrediente multiple sclerosis, PPMS= primär progrediente multiple sclerosis</i>	37
<i>Tabelle 4- Multiple Sklerose- spezifische Charakteristika: SD=standard deviation (Standardabweichung), EDSS= extended disability status scale, ON= Opticus neuritis</i>	37
<i>Tabelle 5: MSFC: T25FW= Timed 25 Foot walk, TTW= Timed Tandem walk, NHPT= Nine-Hole-peg-Test, SDMT= symbol digit modality test, sek= Sekunden; SD= Standardabweichung</i>	38
<i>Tabelle 6: Optikus Neuritis- Kohortenvergleich der untersuchten Augen</i>	38
<i>Tabelle 7:Kohortenvergleich der Sehtests; DptS = sphärische Dioptrien, DptC= cylindrische Dioptrien; SD= Standardabweichung, Min = Minimum, Max= Maximum, <math>p &lt; 0,05</math></i>	39
<i>Tabelle 8: NEIVFQ im Kohortenvergleich; <math>p &lt; 0,5</math></i>	48

## Erklärung des Eigenanteils

Diese Dissertation wurde am Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose des Universitätsklinikums Eppendorfs durchgeführt. Es bestand eine wissenschaftliche Betreuung durch Prof. Dr. med. Christoph Heesen sowie PD Dr. med. Stellmann.

Die Datenerhebung für diese Dissertation fand im Rahmen des VICTOR<sup>2</sup>-Projektes statt. Ich führte zusammen mit der Arbeitsgruppe die klinischen Untersuchungen mit den Studienteilnehmern durch. Weiterhin kontrollierte und korrigierte ich die semiautomatisch-generierten Segmentierungslinien der Retina aller untersuchten Augen. In dieser Monografie wurden ausschließlich die Querschnittsdaten der ersten Visite exklusive der MRT- Untersuchungen verwendet.

Die Erstellung der Hypothesen erfolgte gemeinsam mit meinem Betreuer PD Dr. med. Stellmann.

Die statistische Auswertung erfolgte gemeinsam mit meinem Betreuer PD Dr. med. Stellmann.

Die Interpretation der Daten erfolgte selbstständig und wurde in der Diskussion eigenständig ausgeführt. Die wissenschaftliche Recherche erfolgte selbstständig, wobei die Quellen nach korrekter Zitierweise kenntlich gemacht wurden.

Die Monografie wurde eigenständig erstellt und formuliert.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

18.3.25

Unterschrift



## Danksagung

An erster Stelle möchte ich Jan-Patrick Stellmann und Christoph Heesen für die Überlassung des spannenden Themas danken. Das klinisch forschende Arbeiten in der MS Ambulanz hat mir viel Freude bereitet und wurde fachlich wie menschlich stets bestens betreut.

Insbesondere möchte ich Jan-Patrick Stellmann für die konstruktive Beratung und schnelle Erreichbarkeit danken. Trotz der großen Entfernung gab es für alle Fragen ein offenes Ohr. Der Kontakt war unkompliziert und hilfreiche Tipps waren trotz hoher Arbeitsdichte eine Selbstverständlichkeit.

Weiterhin bedanke ich mich beim Team der MS-Ambulanz, die mir eine so schöne wie lehrreiche Zeit ermöglichten. Hier möchte ich besonders Andrea Mönch erwähnen die mich geduldig in die Untersuchungsmethoden eingearbeitet hat und bei technischen Problemen eine fachliche wie seelische Stütze war.

Den Teilnehmern der VICTOR 2- Studie möchte ich auch meinen größten Dank für ihre Zeit und Mühe aussprechen. Ohne die Beteiligung so vieler Freiwilliger wären die umfangreichen Ergebnisse nicht möglich gewesen.

Meinem Mann Felix Bode danke ich für die breite Unterstützung und unermüdliche Motivation. Geduldig half er durch manche Schreibblockade.

Zuletzt, und im besonderen Maß, gilt mein Dank meinen Eltern Klemens und Michaela Lüpke. Die mir nicht nur mein Studium, sondern auch die Forschungspause ermöglicht haben. Mit unendlicher Zuversicht begleiteten sie jede Phase meines Werdegangs bis hin zur Promotion. Dafür schafften sie mir immer wieder den nötigen Freiraum diese zu beenden und leisteten mir große Dienste beim Korrekturlesen.