

Untersuchungen des visuellen Systems in der Neurologie: aktuelle Forschung und klinische Relevanz

Investigation of the Visual System in Neurology: Current Research and Clinical Relevance

Autoren

Alexander U. Brandt¹, Hanna Zimmermann¹, Michael Scheel¹, Carsten Finke², Philipp Albrecht³, Friedemann Paul^{1,2,4}

Institute

- 1 NeuroCure Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- 2 Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- 3 Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 4 Experimental and Clinical Research Center, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin und Charité – Universitätsmedizin Berlin

Schlüsselwörter

visuelles System, optische Kohärenztomografie, Sehstörungen, Diffusions-gewichtete Bildgebung, VEP

Keywords

visual system, optical coherence tomography, visual dysfunction, diffusion tensor imaging, visual evoked potentials

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-124610>

Akt Neurol 2017; 44: 27–45

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York,

ISSN 0302-4350

Korrespondenzadresse

Prof. Friedemann Paul

NeuroCure Clinical Research Center and Experimental and Clinical Research Center

Charité-Universitätsmedizin, Berlin

Charitéplatz 1

10117 Berlin

friedemann.paul@charite.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die orientierende Darstellung des afferenten visuellen Systems ist integraler Bestandteil der neurologischen Anamnese und der klinisch neurologischen Untersuchung. Durch die anatomische Zugehörigkeit zum zentralen Nervensystem, das Auftreten von Sehverlust bei vielen neurologischen Erkrankungen, und durch die erhebliche Bedeutung eines Sehverlustes für die Lebensqualität von Betroffenen erfährt die Untersuchung des afferenten visuellen Systems durch moderne diagnostische

Verfahren zunehmende Bedeutung. Niedrigkontrast-Sehen oder Farbsehtests können klassische Visustests ergänzen. Mithilfe von multifokal visuell evozierten Potenzialen können einzelne Stränge der Sehbahn untersucht werden. Optische Kohärenztomografie erlaubt die hochauflösende Darstellung der Netzhaut mit ihren einzelnen Schichten. Diffusionsbildgebung und funktionelle Magnetresonanztomografie erlauben in der Forschung die mikrostrukturelle und funktionelle Untersuchung des visuellen Systems. Strukturierte Fragebögen können für das Screening auf Sehstörungen genutzt werden. Eine detaillierte Untersuchung des afferenten visuellen Systems gehört zunehmend zur erweiterten neurologischen Untersuchung bei neuroimmunologischen Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica, MOG-IgG assoziierter Enzephalomyelitis oder Susac-Syndrom, aber auch beim Parkinson Syndrom oder anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Dieser Übersichtsartikel skizziert die Prinzipien der wichtigsten Methoden zur strukturellen und funktionellen Untersuchung des visuellen Systems und fasst exemplarisch die Ergebnisse der Anwendung dieser Methoden bei relevanten neurologischen Erkrankungen zusammen.

ABSTRACT

A preliminary assessment of the afferent visual system is part of neurological history taking and the neurological examination. The afferent visual system including the retina is part of the central nervous system. Many neurological diseases can cause loss of visual function, which is an important determinant of loss of quality of life in affected patients. This has led to an increasing application of state-of-the-art diagnostic methods for investigating the afferent visual system in clinical neurology and neurological research. Low-contrast visual acuity tests and color vision tests can complement classic high-contrast visual testing. Multifocal visual evoked potentials allow assessment of axonal strands. Optical coherence tomography enables high-resolution imaging of the retina and intra-retinal layers. In clinical research, diffusion weighted imaging and functional magnetic resonance imaging can be used for microstructural and functional assessment of neuronal structures and white matter. Structured questionnaires are available to screen for visual function loss. A detailed assessment of the afferent visual system is increasingly part of neurological examinations not only in autoimmune neuroinflammatory disorders like multiple sclerosis, neuromyelitis optica, MOG-IgG associated encephalomyelitis or Susac syndrome, but also in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. This review outlines relevant methods for structural and functional assessment of the afferent visual system and summarizes showcases for application of these methods in neurological diseases.

Einleitung

Die Frage nach visuellen Störungen, die orientierende Untersuchung des Visus sowie des Gesichtsfeldes und die Prüfung der Okulomotorik sind integraler Bestandteil der neurologischen Anamnese und der klinisch neurologischen Untersuchung. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass eine Vielzahl neurologischer Erkrankungen zu Sehstörungen (reduzierte Sehschärfe, vermindertes Farb- oder Kontrastsehen, Störungen der Bewegungsperezeption, Gesichtsfeldeinschränkungen usw.) oder Störungen der Blickmotorik führen können. Die Bedeutung des visuellen Systems für die klinische Neurologie rührt daher, dass die Netzhaut während der Embryogenese aus dem Neuralrohr als Teil des zentralen Nervensystems entsteht, über den Nervus opticus mit dem Gehirn verbunden ist und dass die Verarbeitung visueller Informationen eine zentrale Rolle des menschlichen Gehirns ist. Zudem sind Sehstörungen ein relevanter Prädiktor für eine schlechte Lebensqualität. Neben vor allem entzündlich-autoimmunen neurologischen Erkrankungen wie Optikusneuritis, Multiple Sklerose (MS), Neuromyelitis optica Spektrumkrankungen (Neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) oder MOG (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein)-assoziierte Enzephalomyelitis, bei denen Störungen der Sehfähigkeit Kernsymptome sind [1–4], gibt es zahlreiche weitere, vor allem neurodegenerative oder neurogenetische Erkrankungen, bei denen es auch zu visuellen Problemen kommen kann, die aber hier oft gegenüber den anderen Kardinalsymptomen der Erkrankung in den Hintergrund treten [5, 6].

Fortschritte in der funktionellen und strukturellen Untersuchung des afferenten visuellen Systems inklusive der Netzhaut, des Sehnerven, der Sehstrahlung und des visuellen Kortex haben in den letzten Jahren wesentlich zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie visueller Störungen bei neurologischen Erkrankungen beigetragen. Aus Patientensicht wiederum von Bedeutung sind neue Erkenntnisse zu Struktur-Funktionsbeziehungen im visuellen System, d. h. die Frage in welchem Ausmaß strukturelle Schädigung an Netzhaut, Sehnerven usw. zu funktionellen, d. h. auch für den Patienten merkbaren Beeinträchtigungen der visuellen Funktionen (z. B. Niedrig-Kontrastsehen, visuelle Lebensqualität usw.) führen. Während einige dieser Methoden, etwa die optische Kohärenztomografie (optical coherence tomography, OCT) ihre klinische Relevanz unter Beweis stellen konnten und damit an der Schwelle zum Einsatz in der klinischen Routine stehen [7], sind andere Methoden (etwa die diffusions-gewichtete Bildgebung) nach wie vor primär für die Forschung von Interesse (ggf. auch als Surrogatparameter in klinischen Studien) und ein breiter Einsatz im klinischen Alltag noch nicht absehbar. Dieser Übersichtsartikel skizziert die Prinzipien der wichtigsten Methoden zur strukturellen und funktionellen Untersuchung des visuellen Systems und fasst exemplarisch Ergebnisse der Anwendung dieser Methoden bei relevanten neurologischen Erkrankungen zusammen.

Aufbau und Funktion des visuellen Systems

Die Anatomie des afferenten visuellen Systems kann hier nur grob umrissen werden. Für eine detaillierte und frei zugängliche Darstellung der Netzhaut und weiterer Komponenten des Systems emp-

fehlen wir das freie Online Buch Webvision der University of Utah [8]. Das afferente visuelle System besteht aus der Netzhaut des Auges, den Sehnerven (Nervus opticus), die im Chiasma opticum teilweise ihre axonalen Fasern kreuzen, den Tractus optici, die in den seitlichen Kniehöckern (Corpus geniculatum laterale) auf die linke und rechte Sehstrahlung (Radiatio optica) umschalten und dann im visuellen Kortex enden (► **Abb. 1**). In der Netzhaut nehmen Photorezeptoren bestehend aus Zapfen und Stäbchen die Lichtsignale auf. Diese Signale werden dann durch amakrine, bipolare und Horizontalzellen noch in der Netzhaut prozessiert und final durch retinale Ganglionzellen zum Gehirn weitergeleitet. Axone der Ganglionzellen sind in der Netzhaut unmyelinisiert und verlassen im Sehnervenkopf (Papille) das Auge. Direkt nach Austritt werden sie myelinisiert und formen die Nervi optici. Von der Netzhaut bis zum visuellen Kortex ist der gesamte Aufbau der Strukturen topografisch strukturiert, das heißt, dass einzelne Bereiche des Gesichtsfeldes bzw. der Netzhaut bis hin zum visuellen Kortex anatomisch zugehörig organisiert bleiben. Dieses erlaubt traditionell in der Neurologie die Zuordnung von Teilausfällen (z. B. bilaterale Hemianopsie des linken Gesichtsfeldes) zu spezifischen anatomischen Regionen.

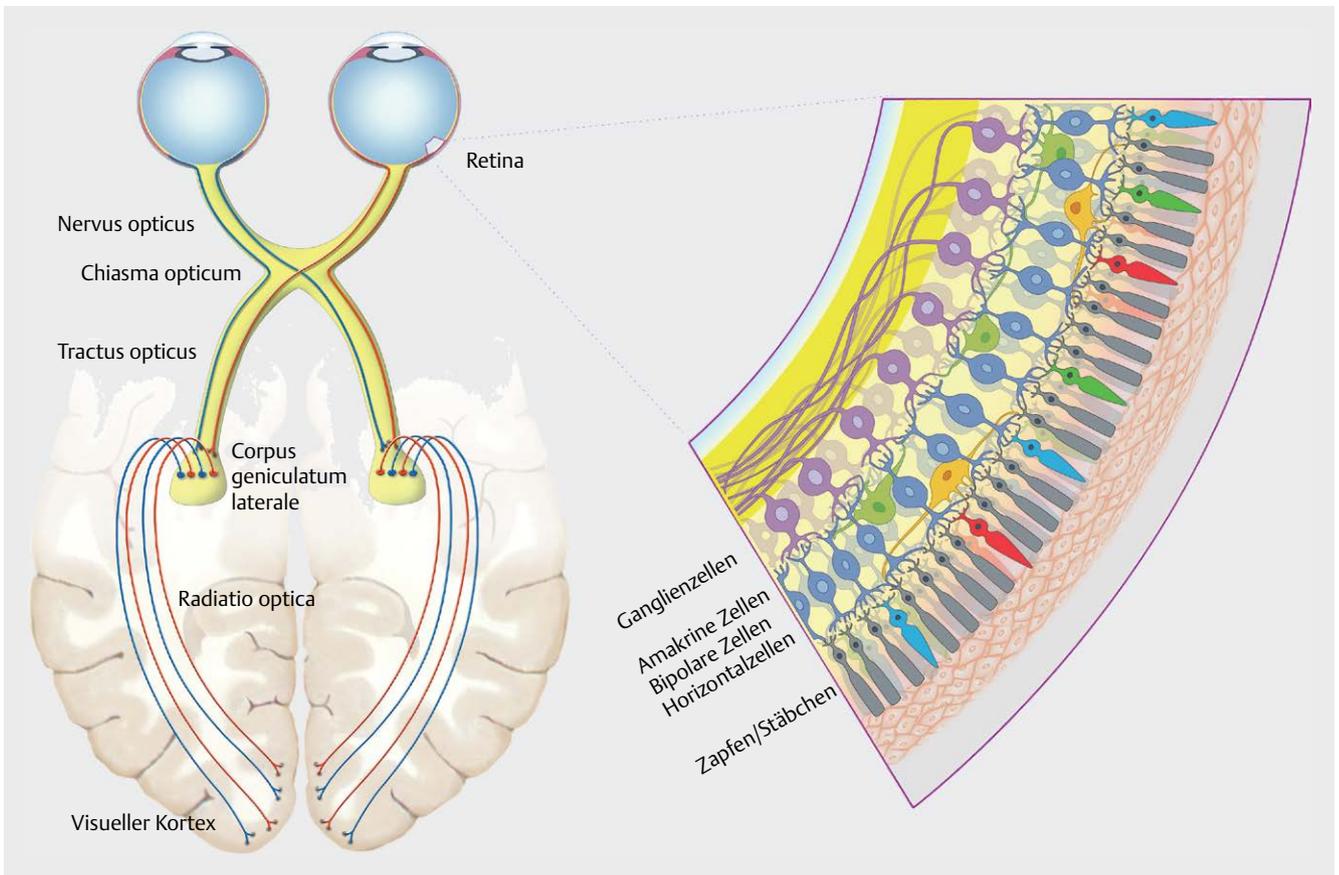
Methoden zur Untersuchung des visuellen Systems

Die wichtigsten Messparameter aller vorgestellten Methoden sind in ► **Tab. 1** zusammengefasst.

Visuelle Funktion

Eine orientierende Messung der Sehschärfe (Visus) gehört zu jeder klinisch-neurologischen Untersuchung. Hierbei werden die Messung der Sehschärfe meist unter vollem Kontrast (sog. Hochkontrast-Visus) und die Gesichtsfelduntersuchung fingerperimetrisch durchgeführt. Die weit verbreiteten Snellen-Tafeln ordnen zeilenweise kleiner werdende schwarze Buchstaben vor weißem Hintergrund an, die der Patient erkennen und vorlesen soll. Snellen-Tafeln gibt es sowohl im Taschenformat als auch als Wandtafel. Bei der Durchführung sollte darauf geachtet werden, dass der für die jeweilige Tafel geforderte Abstand konsequent eingehalten wird. Der Patient sollte seine übliche Korrekturhilfe tragen, und die Testung sollte monokular erfolgen. Ein akuter Visusverlust kann dazu führen, dass der Patient auch das größte alphanumerische Zeichen nicht mehr erkennt. In diesem Fall bietet es sich an, einen möglicherweise noch verbleibenden Restvisus zunächst durch das Zählen von nah vorgehaltenen Fingern (Finger zählen, counting fingers, CF) zu testen. Falls auch dies nicht mehr möglich ist, sollte zunächst geprüft werden, ob der Patient noch Bewegung erkennen kann (Handbewegung, hand motion, HM), und nachfolgend, ob noch Licht wahrgenommen wird, z. B. mit einer neurologischen Taschenlampe (Lichtwahrnehmung, light perception, LP). Erst wenn auch dieses fehlschlägt, sollte die Sehfunktion dann als nicht vorhanden dokumentiert werden.

In der augenärztlichen Praxis sind darüber hinaus etliche weitere Verfahren im Einsatz, von denen sich einige auch für die Neurologie anbieten und zunehmend Verbreitung erfahren. Verbreitet sind in der Neurologie vor allem die Sloan Tafeln, von denen verschiedene Ausführungen existieren, wie etwa die in der „Early



► **Abb. 1** Aufbau des visuellen Systems. Links: Afferentes visuelles System des Menschen. Rechts: Schematischer Aufbau der humanen Retina. Abbildung freundlich zur Verfügung gestellt von <http://www.neurodiol.de>.

Treatment Diabetic Retinopathy Study“ (ETDRS) entwickelten Tafeln (► **Abb. 2a**) [9]. Bei der Durchführung muss auf standardisierte Umgebungsbedingungen geachtet werden: Die Messung sollte stets in der gleichen definierten Entfernung durchgeführt werden, zudem ist auf eine konstante Beleuchtung zu achten (85 cd/m²). Am einfachsten wird dies über Retroillumination in Leuchtkästen erreicht. Falls möglich, sollte auch ein Refraktionsfehler z. B. mit Brillensetzkästen korrigiert werden, dieses ist aber meist nur in spezialisierten neurologischen Zentren möglich. Alternativ empfiehlt es sich, mögliche Refraktionsfehler durch einen Optiker oder Optometristen bestimmen zu lassen und ggf. Brillen oder Kontaktlinsen zu aktualisieren.

Die Sehschärfe wird definiert über den Sehwinkel, in dem 2 Objekte noch getrennt voneinander wahrgenommen werden können. In Deutschland wird die Sehschärfe zumeist dezimal angegeben (dec), international ist die Angabe in logMAR Einheiten verbreiteter (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution). Im amerikanischen Raum findet sich zudem oft die Angabe als Snellen Äquivalente (z. B. 20/20).

Für die Messung der Sehschärfe bei nur geringem Sehverlust bietet sich die Nutzung von Tafeln mit Niedrigkontrast an. Hierbei werden alphanumerische Zeichen in unterschiedlichen Grauwerten (Kontrasten) gegenüber dem weißen Hintergrund dargestellt, was die Schwierigkeit erhöht. Als sensitivere Varianten der ETDRS Tafeln sind verschiedene Niedrigkontrasttafeln, z. B. nach Sloan in

Graustufen von 25, 10, 5, 2,5 und 1,25% Kontrast erhältlich. In der Diagnostik von Sehstörungen bei MS wird z. B. häufig die 2,5% Kontrast Variante genutzt (► **Abb. 2b**) [10]. Die Niedrigkontrastsehschärfe kann ebenso wie die Hochkontrastsehschärfe in dezimal (dec) oder in logMAR angegeben werden. Zusätzlich hat sich die Angabe als „Low Contrast Letter Acuity“ (LCLA) bewährt, in der die Anzahl der korrekt erkannten Zeichen aufsummiert wird.

Es gibt aber auch Methoden, um die Kontrastsensitivität (contrast sensitivity, CS) eines Patienten als einen Wert anzugeben, der das komplette Kontrastspektrum widerspiegelt – beispielsweise mit Pelli-Robson Tafeln [11] oder MARS Tafeln [12], die wie die Sloan Tafeln auf Buchstaben basieren, die allerdings auf jeder Tafel nur eine Ortsfrequenz bei graduell reduziertem Kontrast überprüft (► **Abb. 2c**). Einen sehr elaborierten Test für die Kontrastsensitivität stellt FACT dar (functional acuity contrast test) (► **Abb. 2d**). Es handelt sich bei FACT um Felder mit Sinusgittern unterschiedlicher Breite und Kontrast. Die Kontrastsensitivität wird als Funktion der Ortsfrequenz dargestellt und die Fläche unter der Kurve (Area under the log Contrast sensitivity function, AULCSF) berechnet [13].

Für die Untersuchung des Farbsehens hat sich als schneller Screening Test der Hardy Rand and Rittler (HRR) Test etabliert, der vor allem Rot-Grün Störungen sowie den Blausinn untersucht [3, 14, 15]. Hier werden auf 24 Testfeldern (4 zu Demonstrationszwecken, 6 Screening Felder zur Prüfung der Farbachsen, und 14

► **Tab. 1** Übersicht der wichtigsten Messparameter aller vorgestellten Methoden.

Parameter	Abkürzung	Definition	Erhebung
Sehtests			
(High contrast) visual acuity	(HC) VA	(Hochkontrast-)Sehstärke	Mit Snellen, ETDRS, Landolt Tafeln
Low contrast visual acuity	LCVA	Niedrigkontrastsehschärfe	Mit Sloan Tafeln 1,25–25 % Kontrast)
Contrast sensitivity	CS	Kontrastsensitivität	FACT Tafeln, Pelli-Robson Tafeln, Mars Tafeln
Vollfeld VEP			
	P100 Lat.	Latenz der P100 Welle in ms	Occipitale Ableitung
	N75/P100 Amp.	Amplitude zwischen N75 und P100 oder P100 und N140 in μV	Occipitale Ableitung
Multifokales VEP			
Latency	Lat	Latenz des zweiten Peaks der Wellen mit der größten Peak zu Peak Amplitude für jedes Segment in ms	Occipitale Ableitung
Amplitude	Amp.	Amplitude der größten Peak zu Peak Amplitude für jedes Segment in nV	Occipitale Ableitung
OCT			
Peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL)	(p)RNFL	Peripapilläre Nervenfaserschichtdicke	Peripapillärer Ringscan mit 3,4 mm Durchmesser
Ganglion cell layer	GCL	Ganglienzellschicht	Makula Volumenscan, meist in 6 mm Durchmesser Zylinder
Inner nuclear layer	INL	Innere Körnerschicht	Makula Volumenscan, meist in 6 mm Durchmesser Zylinder
Combined ganglion cell and inner plexiform layer	GCIP/GCIPL	Kombinierte Ganglienzell- und innere Körnerschicht	Makula Volumenscan, meist in 6 mm Durchmesser Zylinder
DTI			
Axial diffusivity	PD/AD	Parallele/Aximale Diffusivität	Diffusion entlang der Tensorhauptachse L1
Radial diffusivity	RD	Radiale Diffusivität	Mittelwert der beiden Achsen L2 und L3
Mean diffusivity	MD	Mittlere Diffusivität	Mittelwert aller Eigenwerte
Fractional anisotropy	FA	Fraktionelle Anisotropie	Längenverhältnis der Tensorhauptachsen
Funktionelles MRT			
Functional Connectivity	FC	Funktionelle Konnektivität	Resting state fMRT mit independent component analysis
Fragebögen			
National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire	NEI-VFQ	Bestimmung der visuellen Lebensqualität	Fragebogen

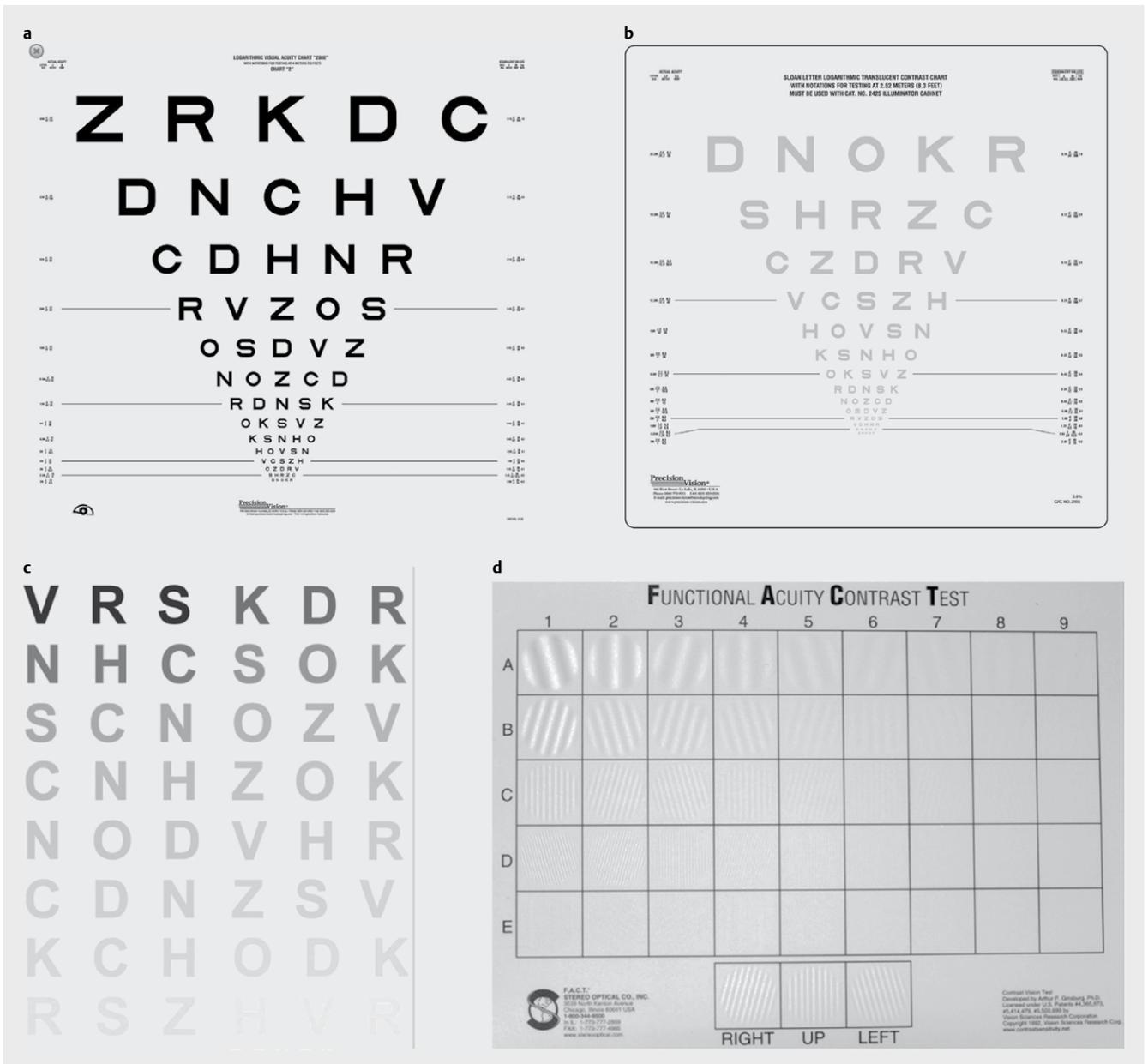
Feldern zur genaueren Diagnostik der Art des Farbsinndefektes und Ausprägung) verschiedene Symbole dargestellt, die sich farblich von Hintergrund abheben. Da es sich um einen reinen Screening Test handelt, eignet er sich nur begrenzt zur quantitativen Beurteilung von Farbsehstörungen. Eine akkurate Quantifizierung des Farbsehens bietet z. B. der Farnsworth-Munsell 100 Hue Test [16, 17]. Hier müssen Farbfelder in korrekter Reihenfolge angeordnet werden, aus falsch positionierten Feldern ergeben sich die Ergebnisse. Neben dem totalen Fehlerwert (total error score, TES) werden separate Fehlerwerte für die Rot-Grün Achse (partial error score Red-Green, PES-RG) und Blau-Gelb Achse (partial error score blue-yellow, PES-BY) ermittelt. In letzter Zeit spielen auch zunehmend computerbasierte Farbsehtests eine Rolle [18].

Zudem spielt die Quantifizierung von Gesichtsfeldausfällen in der Neurologie eine wichtige Rolle. Die fingerperimetrische Untersuchung ist lediglich in der Lage, große Gesichtsfeldausfälle zu er-

kennen (z. B. Heminanopsie, Quadrantenanopsie) und sollte daher bei entsprechender Indikation durch eine quantitative Gesichtsfeld-Untersuchung mit Goldmann-Perimetrie ergänzt werden. Deren Ergebnisse sind allerdings nur bei sehr guter Mitarbeit verwertbar, was bei neurologischen Defiziten häufig eine Herausforderung darstellt.

Visuell Evozierte Potenziale

Visuell evozierte Potenziale (VEPs) stellen eine hauptsächlich vom visuellen Kortex abgeleitete elektrische Antwort auf einen Licht-Stimulus dar, mit deren Hilfe sich die Funktion des gesamten visuellen Systems von der Retina bis zum visuellen Kortex objektiv untersuchen lässt. Seit ihrer Einführung in den 1930er Jahren [19] wurde die Methode stetig weiterentwickelt [20]. In der klinischen Routine wird in der Neurologie hauptsächlich die Vollfeld-Stimulation mittels Kontrastumkehr eines Schachbrettmusters mit



► **Abb. 2** Sehtafeln für visuelle Funktionstests. Gebräuchliche Sehtafeln für die erweiterte visuelle Funktionstestung in der Neurologie: **a** ETDRS, **b** Sloan, **c** Pelli-Robson, **d** FACT.

zentralem Fixierpunkt eingesetzt. Dies führt zu der charakteristischen, occipital elektrisch ableitbaren Welle mit prominentem positiven Peak bei ca. 100 ms (P100). Erste Berichte, dass es nach Optikusneuritis zu verzögerten VEP-Latenzen kommt, datieren auf die frühen 1970er Jahre [21] und konnten in einer Vielzahl von Studien bestätigt werden [22–24]. Die Methode besitzt eine hohe Sensitivität für die Detektion sowohl klinischer als auch subklinischer Demyelinisierung des Sehnerven, weshalb sie bereits als Ziel-Parameter in klinischen Studien eingesetzt wurde [25] bzw. Eingang in die Diagnosekriterien der primär progredienten MS gefunden hat [26]. Dem gegenüber weisen Vollfeld-VEPs eine erheblich geringere Sensitivität für Läsionen der retrochiasmalen Sehbahn auf. Die durch Vollfeld-Stimulation generierten Antwortpotenziale entsprechen im Wesentlichen dem zentralen unteren Gesichtsfeld. Dies liegt

zum einen an der kortikalen Überrepräsentation der Makula, zum anderen an der Tatsache, dass die Vollfeld-VEP Antwort die Summe aller kortikal generierten elektrischen Dipole darstellt und sich dabei gegeneinander gerichtete Dipole gegenseitig auslöschen. Daher wurden in den letzten Jahren zunehmend auch Methoden zur einzelnen bzw. sequenziellen Stimulation einzelner Bereiche des Gesichtsfelds entwickelt, um eine objektive topografische Untersuchung des gesamten Felds zu ermöglichen. Während die ersten Versuche aufgrund der sequenziellen Stimulation häufig sehr zeitaufwändig und kompliziert waren [27], konnte durch die Entwicklung neuer Stimulations-, Ableitungs- und Analysemethoden die Anwendung deutlich erleichtert und die Anwendbarkeit und Reliabilität erhöht werden [28]. Entsprechend konnte multifokales VEP (mfVEP) erstmals in einer klinisch-neurologischen Arzneimit-

telstudie eingesetzt werden [29, 30]. Die vereinfachte Anwendbarkeit der modernen mfVEP Geräte ermöglicht zunehmend auch den Einsatz in der klinischen Routine [31–34]. Mithilfe z. B. des Visionsearch® mfVEP Geräts kann die Funktion 58 verschiedener Sektoren der zentralen 24° des Gesichtsfelds separat untersucht werden. Dabei ist das stimulierende Schachbrett-Muster entsprechend der kortikalen Repräsentation skaliert, sodass z. B. die fovealen Sektoren 1° und die peripheren 7° des Gesichtsfelds ausmachen. Aufgrund dieser Skalierung werden in etwa gleich große kortikale Regionen stimuliert und die Problematik der makulären Überrepräsentation reduziert [28]. Die so für die 58 Gesichtsfeld-Sektoren generierten Antwort-Potenziale lassen sich hinsichtlich ihrer Amplitude und Latenz separat aber auch gruppiert untersuchen (z. B. Quadranten- oder Hemifelder). Da sich die Form der für die einzelnen Sektoren abgeleiteten Wellen untereinander und zwischen Individuen aufgrund der unterschiedlichen kortikalen Morphologie häufig erheblich unterscheidet, sind geeignete Algorithmen zur Definition und Identifikation der Latenzen und Amplituden notwendig. Ein etablierter Algorithmus definiert bei Mehrkanal-Ableitungen die Kurve mit der größten Peak-to-Peak Amplitude als relevant für die Analyse, wobei der jeweils zweite Peak zur Bestimmung der Latenz dient [35, 36]. Dieser Analyse-Algorithmus wird in der automatisierten Analyse-Software moderner mfVEP Geräte implementiert und mit Methoden der EEG-basierten Normalisierung kombiniert. So lässt sich eine gute Test-Retest Reproduzierbarkeit und Reliabilität erreichen [37] und die Sensitivität für die Detektion von Pathologien nach Optikusneuritis ist besser als für Vollfeld-VEPs [38]. Ein typischer mfVEP Befund eines Patienten mit retrogenikulärer Läsion ist in ► **Abb. 3** dargestellt.

Neben den genannten Vorteilen besitzt mfVEP auch verschiedene Nachteile. Allen voran stellen die langen Messzeiten von häufig bis zu 45 min und die mitunter komplexe Auswertung der Messergebnisse eine Herausforderung für den klinischen Routinebetrieb dar. Auch steht einem breiten Einsatz im klinischen Alltag bisher der hohe Preis der Geräte entgegen.

Optische Kohärenztomografie

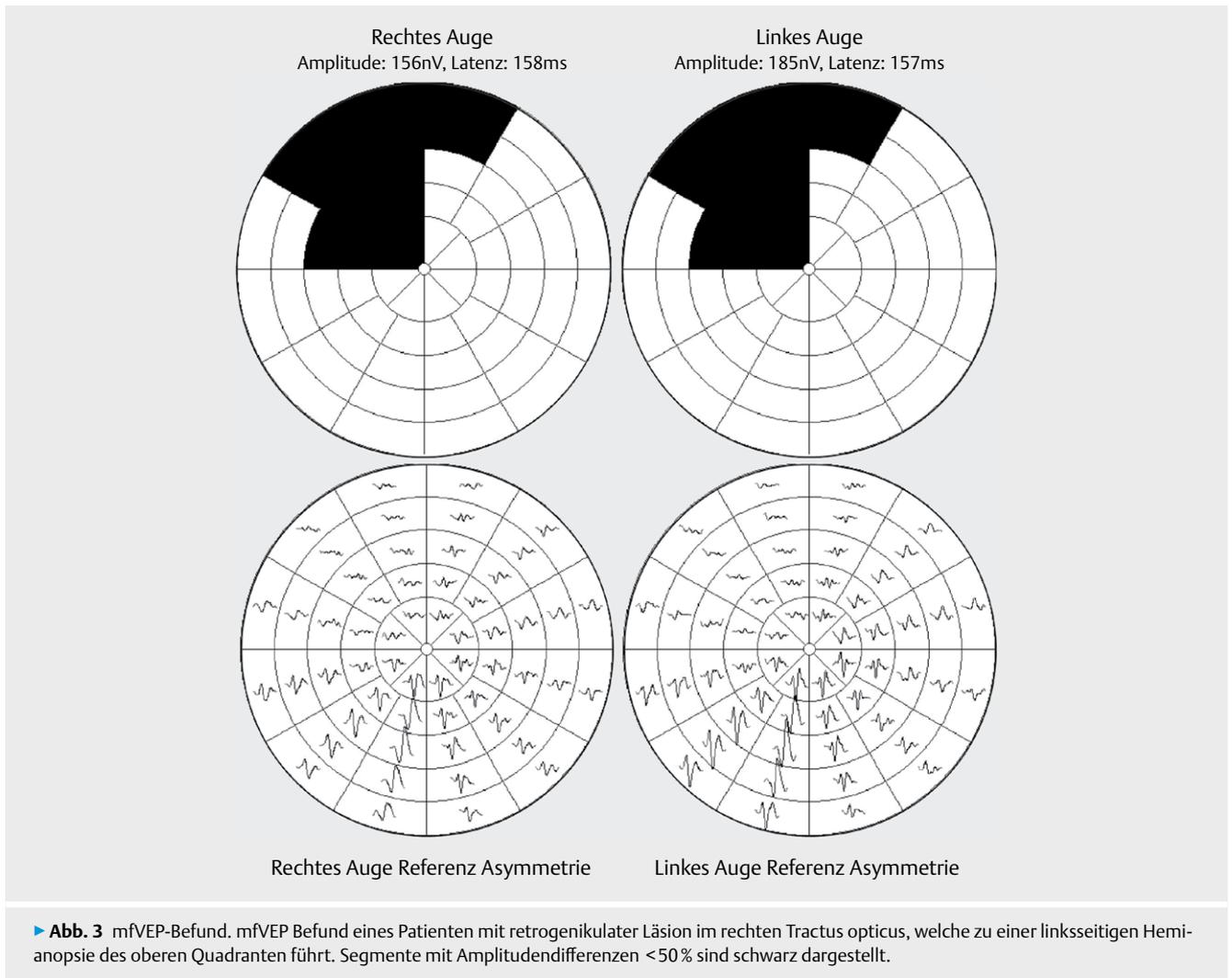
Die Anwendung von OCT an der Retina ist ein großer Durchbruch für die neuro-ophthalmologische Bildgebung [3, 39, 40]. OCT beruht auf spektraler Interferometrie: Kurzkohärentes Licht, zumeist von einer Superlumineszenzdiode, wird an einem Strahlteiler geteilt und sowohl auf das Patientenauge als auch auf einen Spiegel in einem Referenzarm gelenkt, entsprechend einem Michelson-Interferometer. Das Signal wird an den Schichten der Netzhaut aufgrund unterschiedlicher optischer Eigenschaften unterschiedlich gestreut und wird schließlich an einem Detektor wieder mit dem Signal aus dem Referenzarm überlagert. Durch die Streuung an der Retina entstehen Phasenverschiebungen und damit bestimmte Interferenzmuster, welche Rückschlüsse auf die Gewebeeigenschaften in einer bestimmten Tiefe zulassen (► **Abb. 4**) [41]. So erlangt man einen eindimensionalen Tiefenscan, analog der Ultraschall Technik auch A-Scan genannt. Mithilfe eines Galvoscaners wird die Netzhaut transversal gescannt, sodass Querschnittsaufnahmen (B-Scans) und auch Volumenaufnahmen erstellt werden können. Bei früheren Geräten war es notwendig, den Referenzspiegel zu bewegen und so für jede axiale Position ein Tiefenprofil zu erstellen (sogenannte Time-Domain OCT, TD-OCT). Im Gegensatz dazu arbei-

ten aktuelle Geräte der Spectral-Domain OCT (SD-OCT) Generation mit einem festen Referenzspiegel. Die so simultan erhobenen multiplen Interferenzmuster werden über ein Spektrometer mittels Fourier-Transformation ausgewertet. Spectral-Domain OCT ermöglicht daher etwa 100-mal schnellere Messgeschwindigkeiten [42]. Die Auflösung von OCT liegt bei etwa 1–15 µm und ist axial durch die Bandbreite (und somit der Kohärenzlänge) der Lichtquelle bestimmt, während die transversale Auflösung den Gesetzen der Beugung unterliegt und durch die Wellenlänge sowie durch den Scanner limitiert ist [43].

In der Praxis benötigt die OCT Untersuchung eines Patienten meist nur wenige Minuten. Patienten mit schweren Sehstörungen oder anderen neurologischen Problemen (z. B. starker Kopftremor) sind schwieriger zu untersuchen und die OCT Untersuchung kann hier durchaus 30–60 min in Anspruch nehmen. Der Patient legt seinen Kopf auf einer Kinnstütze auf und blickt auf einen Lichtpunkt im Objektiv des Gerätes. Dies hilft bei der Positionierung des Scans. Der Operator legt den zu scannenden Bereich auf einem simultan erhobenen Fundusbild (meist IR Kamera) fest.

Zwei Landmarken der Retina sind hierbei von besonderer Bedeutung: Zum einen die Makula, in der sich die größte Dichte an Fotorezeptoren, aber auch Ganglienzellen und anderer neuronaler Zellstruktur findet, zum anderen die Papille. Der bis heute meistverwendete OCT Parameter in der neuro-ophthalmologischen Anwendung ist die Dicke der peripapillären Nervenfaserschicht (peripapillary retinal nerve fiber layer, (p)RNFL). Hierfür wird im Scanwinkel von 12° (entspricht etwa 3,4 mm) ein Ringscan um die Papille aufgenommen. Aus diesem wird von den meisten Geräten die RNFL Dicke automatisch segmentiert und für verschiedene Bereiche ausgegeben (► **Abb. 5a**). Da der Ringscan alle Nervenfaserbündel der Netzhaut erfasst, ermöglicht er eine schnelle Einschätzung über einen möglicherweise vorliegenden axonalen Schaden. Für die Beurteilung tieferer retinaler Schichten und damit neuronaler Strukturen wird meist ein makulärer Volumenscan von mindestens 6 × 6 mm Größe, zentriert auf die Fovea centralis, erhoben. Aus diesem wird ein kreisförmiger Bereich mit 6 mm Durchmesser extrahiert, welcher durch die ETDRS festgelegt wurde. Aus diesem Kreis wird durch die meisten Geräte automatisch das totale Makulavolumen (TMV) bestimmt, welches alle Schichten von der inneren Grenzmembran bis zur Bruch'schen Membran umfasst. Neue Algorithmen, sowohl geräteinterne als auch unabhängige, erlauben eine differenzierte Betrachtung der intraretinalen Schichten (► **Abb. 5b**). In der neuro-ophthalmologischen Diagnostik ist vor allem die Segmentierung der Ganglienzellschicht (Ganglion cell layer, GCL) von Bedeutung. Da sich diese in OCT Aufnahmen nur schlecht von der darunter liegenden Schicht, der inneren plexiformen Schicht (IPL), welche vor allem die Dendriten der Ganglienzellen enthalten, unterscheidet, werden die beiden Schichten häufig zusammen erhoben (GCIP oder GC IPL). Auch die Beurteilung der GCL zusammen mit ihren zugehörigen axonalen und dendritischen Strukturen, also RNFL und IPL, findet Anwendung, hier spricht man vom sogenannten Ganglienzellkomplex (ganglion cell complex, GCC). Die darunter liegende innere Körnerschicht (inner nuclear layer, INL) und die folgenden Schichten werden von den meisten Programmen ebenfalls ausgegeben.

Die Messqualität von OCT Bildern hat relevante Auswirkungen auf die Schichtdickenmessungen. Aus diesem Grund wurden



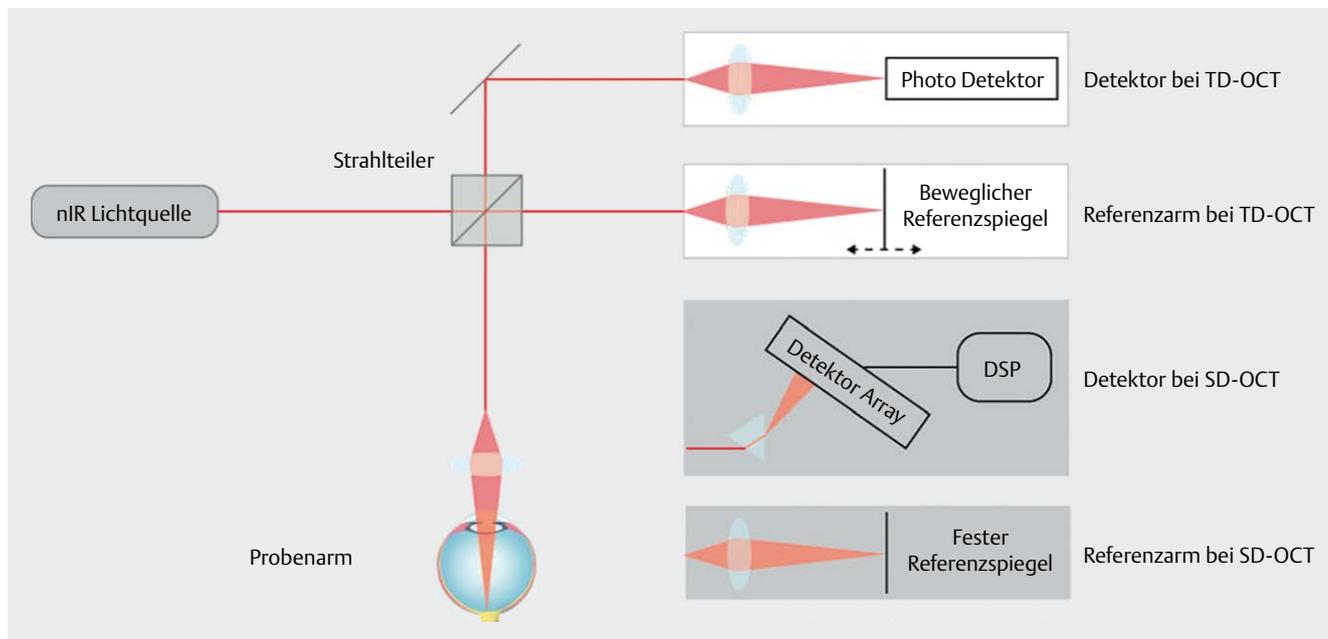
standardisierte Qualitätskriterien für die Überprüfung von OCT Scans ermittelt [44] und in einem multizentrischen Ansatz evaluiert [45]. Bei Volumenaufnahmen können sich auch die verwendeten Messparameter wie B-Scandichte, Ausrichtung und Feldgröße auf die Messungen und deren Reliabilität auswirken [46]. Daher sollten diese Parameter stets mitberichtet werden [47].

Diffusions-Tensor-Bildgebung

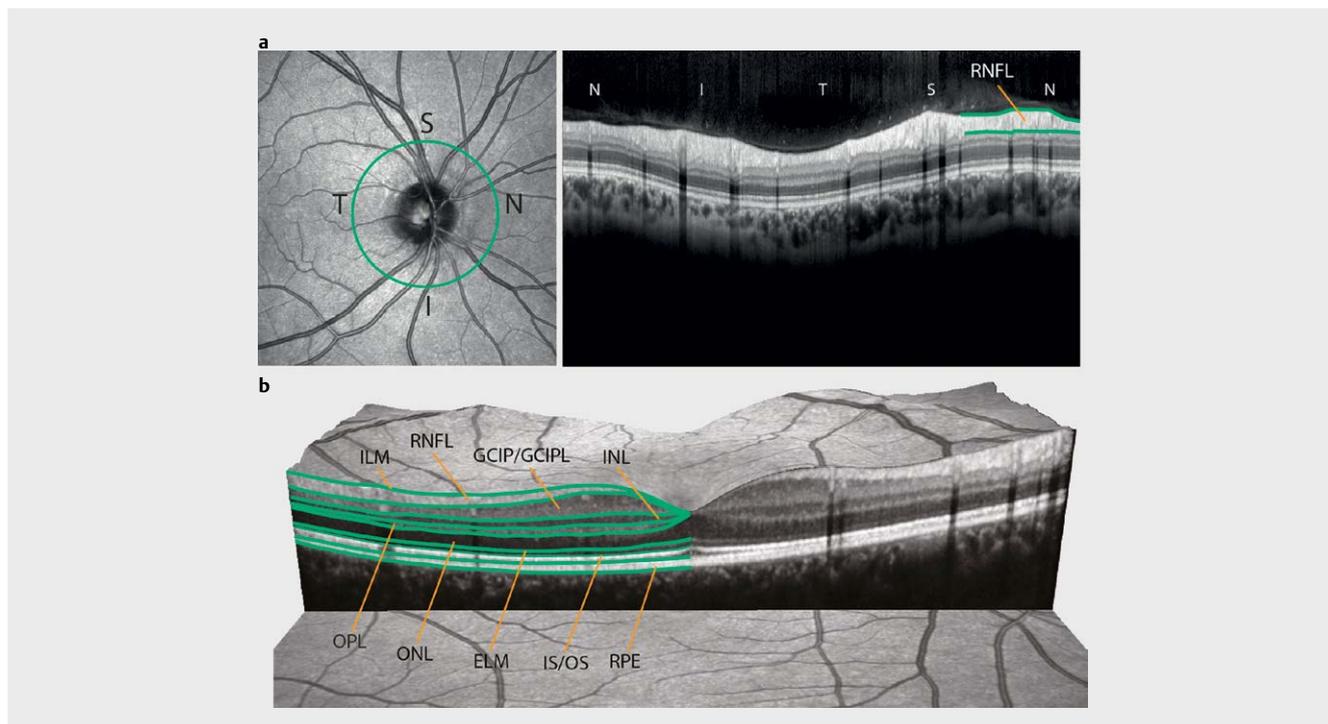
Die Untersuchung des visuellen Systems mit Magnetresonanztomografie geschieht aktuell vor allem im Rahmen der zerebralen Bildgebung mit klassischen T1w und T2w Sequenzen. Diese werden durch dedizierte Orbitasequenzen bei Verdacht auf Optikusneuritis ergänzt. Diese Methoden können allerdings subtile pathologische Veränderungen nicht erfassen. Eine MRT Methode, die genau dieses Potenzial bietet, ist die Untersuchung der visuellen Bahnen durch Diffusion Tensor Imaging (DTI) [48, 49]. DTI bietet zwei wesentliche Vorteile gegenüber anderen MRT Methoden. Zum einen kann der Verlauf der visuellen Faserverbindungen direkt dargestellt werden, zum anderen stellt DTI eine der sensitivsten Methoden dar, um mikrostrukturelle Schäden von Fasertrakten nicht-invasiv zu beurteilen.

DTI ist eine Weiterentwicklung des Diffusion Weighted Imaging (DWI) und beruht auf Messung der Brown'schen Molekularbewegung von Wassermolekülen [50]. Dafür werden im Sequenzablauf zusätzliche sogenannte Diffusionsgradienten geschaltet. Dies führt zu einer diffusionsabhängigen Signalminderung im MRT Bild und ermöglicht die Quantifizierung des Diffusionskoeffizienten. Bei der klassischen DWI Bildgebung werden Diffusionsgradienten in 3 verschiedenen Raumrichtungen (z. B. anterior-posterior (AP), links-rechts (LR), superior-inferior (SI)) verwendet. Das Signal im DWI Bild ist dabei zum einen abhängig von der eigentlichen Diffusivität vor Ort, zum anderen aber von der Interaktion zwischen Gradienten-Richtung und Faserrichtung in jedem Voxel. Für die Schlaganfall-Bildgebung stellt dieser Anisotropie-Effekt ein Problem dar. Je nach Richtung des Diffusionsgradienten stellen sich bestimmte Regionen hyperintens dar, auch wenn keine Ischämie vorliegt. Für eine diagnostische Anwendung im klinischen Alltag werden daher die Rohbilder (AP, LR, SI) durch Mittelwert-Berechnung in ein gemeinsames Bild überführt.

Das Phänomen der starken Interaktion von Faserrichtung und Gradientenrichtung wird im Rahmen der DTI verwendet, um ein räumliches Diffusionsprofil in jedem Voxel zu ermitteln. Verschiedene



► **Abb. 4** Funktionsprinzip der Optischen Kohärenztomografie. Eine Lichtquelle generiert kurzkohärentes Licht, das durch einen Strahlteiler auf einen Referenzarm und auf die Probe (die Netzhaut) geteilt wird. Bei der Time Domain OCT ist der Referenzarm beweglich, bei der Spectral Domain OCT fest. Das reflektierte Licht von Referenz- und Probenarm interferiert am Detektor, aus dem Interferenzsignal wird dann das OCT Bild aufgebaut. Bei der Time Domain OCT ist der Detektor fest, bei der Spectral Domain OCT wird das Signal z. B. über ein Prisma oder optisches Gitter aufgetrennt und dann auf ein Detektor Array projiziert. Das spektrale Signal kann durch Digitale Signal Prozessierung (DSP) weiter bearbeitet werden.



► **Abb. 5** OCT-Parameter für die Neurologie. a) Die peripapilläre Nervenfaserschicht (Peripapillary Retinal nerve fiber layer, (p)RNFL) wird mit einem auf der Papille zentrierten Ringscan um die Papille erhoben. Links: Fundusbild, grüner Kreis entspricht RNFL Scanbereich (ca. 3,4 mm Durchmesser Ringscan) mit Kennzeichnung der 4 Quadranten inferior (I), superior (S), nasal (N), temporal (T), rechts: Korrespondierender OCT Querschnittsscan mit Segmentierung der RNFL in grün. b) Die weiteren intraretinalen Schichten werden meist aus einem makulärem Volumenscan, zentriert auf die Fovea centralis, erhoben. Die grünen Linien entsprechen der Schichtensegmentierung. Abkürzungen: RNFL: retinal nerve fiber layer, GCIP/GCIPL: Ganglion cell and inner plexiform layer, INL: inner nuclear layer, OPL: outer plexiform layer, ONL: outer nuclear layer, ELM: external limiting membrane, IS/OS: inner/outer segments (der Photorezeptorschicht), RPE: Retinal pigment epithelium.

Ansätze können dabei für die Abschätzung des lokalen Diffusionsprofils verfolgt werden – im einfachsten Fall durch die Berechnung eines sogenannten Tensors [48]. Ein Tensor kann in diesem Zusammenhang als Ellipsoid verstanden werden. Jedes Ellipsoid ist in seiner räumlichen Lage und Form definiert durch die Richtung seiner 3 Hauptachsen (Eigenvektoren = V1, V2, V3) und die Länge dieser Hauptachsen (Eigenwerte = L1, L2, L3). Die Hauptachse V1 des Ellipsoids reflektiert dabei die räumliche Hauptrichtung der Nervenfasern in jedem Voxel. In der sogenannten Traktografie kann diese Richtungsinformation in jedem Voxel miteinander verknüpft werden und ein Weg zwischen einer Start- und einer Zielregion ermittelt und dann als virtueller Fasertrakt visualisiert werden.

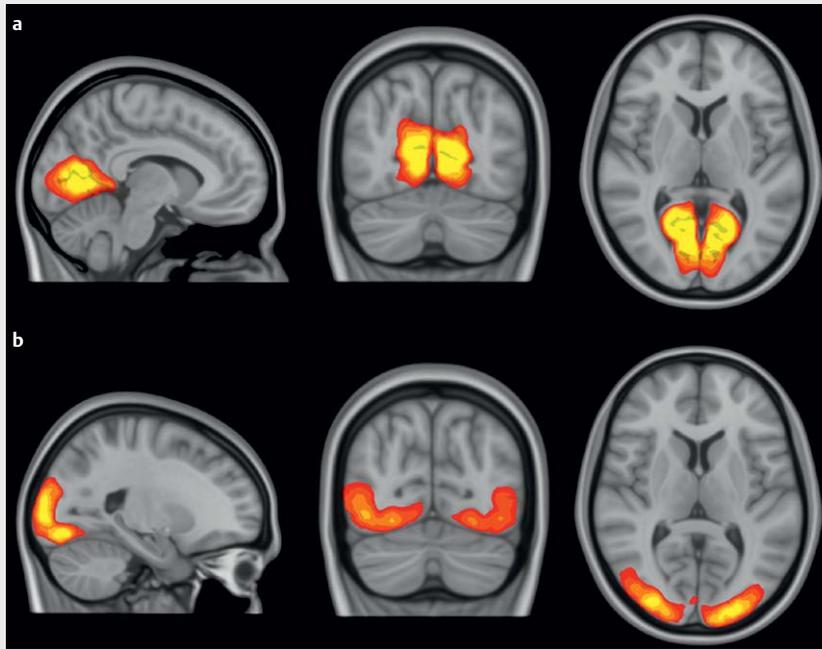
Neben der reinen Traktografie-Visualisierung hat sich DTI aber auch als sehr sensitiv für neurodegenerative Veränderungen gezeigt. Verändern sich zelluläre Diffusionsbarrieren, z. B. durch Zelluntergang oder Demyelinisierung, so verändert sich auch das Diffusionsprofil in einem Voxel. Ausgehend vom Tensor werden verschiedene DTI-Parameter abgeleitet, um die z. T. komplexen Veränderungen des Diffusionsprofils einfacher zu fassen. Die Parallele bzw. Axiale Diffusivität (AD), die der Diffusion entlang der Tensorhauptachse (L1) entspricht, die radiale Diffusivität (RD) als der Mittelwert der beiden anderen Achsen (L2 und L3) und die mittlere Diffusivität (MD) als Mittelwert aller Eigenwerte. Es gibt Hinweise darauf, dass AD als Marker für axonalen Schaden und RD als Marker für eine Demyelinisierung angesehen werden kann [51]. Als Marker für die allgemeine „mikrostrukturelle Integrität“ hat sich die sogenannte Fraktionelle Anisotropie (FA) besonders hilfreich gezeigt [52]. Die FA wird über das Längenverhältnis der Tensorhauptachsen bestimmt und kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Je niedriger die FA desto kugelförmiger ist der Tensor und je höher die FA desto langgestreckter ist dieser. Eine FA-Reduktion weist in der Regel auf einen neurodegenerativen Schaden hin.

Es gibt mehrere Gründe, die bisher eine Umsetzung von DTI in die klinische Routine-Bildgebung erschweren. Die diffusionsgewichtete Bildgebung ist durch ein relativ niedriges Signal-Rausch-Verhältnis gekennzeichnet, daher ist die Auflösung einer DTI-Sequenz noch unzureichend (aktuell bei 2–3 mm) und verhindert eine zuverlässige quantitative Beurteilung kleiner Strukturen wie z. B. des N. opticus. Ein weiterer Grund ist, dass die Visualisierung von Fasertrakten alleine keinen diagnostischen Zusatznutzen bietet. Ein wirklicher diagnostischer Zugewinn wird erst erreicht, wenn das Potenzial von DTI als quantitative Bildgebung ausgeschöpft wird. Dazu bedarf es aber des Vergleichs zu Normwerten, um individuelle Werte eines Patienten als normal oder pathologisch bewerten zu können. Diese Normwerte sind derzeit noch nicht in der Breite verfügbar, sondern müssen in jedem Zentrum erst etabliert werden. Ebenso müssen Methoden für die z. T. aufwändige Nachverarbeitung und Traktografie etabliert und standardisiert werden. Zusammengefasst hat DTI aber ein sehr großes Potenzial, die klassische strukturelle MRT-Bildgebung zu ergänzen und wichtige Zusatzinformationen nicht nur in der Forschung, sondern auch in der klinischen Diagnostik zu liefern.

Funktionelle Konnektivität

Mit resting state fMRT wird eine funktionelle MRT-Untersuchung im Ruhezustand bezeichnet. Diese basiert, ebenso wie die klassischen, aufgaben-basierten fMRT-Untersuchungen, auf dem blood

oxygen level dependent (BOLD)-Signal, d. h. auf einer indirekten Untersuchung neuronaler Aktivität durch Messung der Blutoxygenierung. Die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und nicht-oxygeniertem Blut bilden dabei die physikalische Grundlage der funktionellen MRT. In aufgaben-basierten fMRT-Studien wird die Aktivierung aufgabenspezifischer Hirnareale (z. B. des visuellen Kortex bei visueller Stimulierung [53]) durch eine Subtraktion der Hirnaktivität in Ruhe von der Hirnaktivität unter Stimulation nachgewiesen. Mit diesem Analyseschritt sollen neuronale Hintergrundaktivität und Störsignale gefiltert werden, mit dem Ziel, nur auf die jeweilige Aufgabe zurückzuführende Hirnaktivierung identifizieren zu können. Die relativ aufwändige Durchführung und Analyse solcher fMRT-Untersuchungen hat jedoch eine breite Anwendung in der klinischen Routine bisher verhindert. In den letzten Jahren hat sich daher resting state fMRT gerade auch für klinische Studienpopulation zu einer interessanten Alternative entwickelt. Für diese Untersuchung liegt der Proband lediglich für 5–10 min ruhig im MRT-Scanner. Analysiert werden anschließend spontane Fluktuationen des BOLD-Signals im Frequenzbereich von 0,01–0,1 Hz [54]. Untersuchungen aus den 1990er Jahren haben gezeigt, dass Hirnregionen zusammenhängender funktioneller Systeme auch unter Ruhebedingungen eine hochgradige Korrelation spontaner BOLD-Fluktuationen aufweisen (z. B. zwischen linksseitigem und rechtsseitigem primär motorischen Kortex sowie dem supplementär-motorischen Kortex). Eine solche Korrelation wird als funktionelle Konnektivität (functional connectivity, FC) bezeichnet, die also eine gleichsinnige Fluktuation von Hirnaktivität anzeigt, ohne direktionale Informationen zu enthalten. Durch eine systematische Analyse spontaner BOLD-Aktivität des gesamten Gehirns können funktionelle Netzwerke identifiziert werden, d. h. Hirnregionen, die funktionell mit einander verknüpft sind [55, 56]. Beispiele für funktionelle Netzwerke sind das sensomotorische, das auditorische und das visuelle Netzwerk (► **Abb. 6**), das Saliens-Netzwerk und das Default-Mode-Netzwerk. Die Analyse der funktionellen Konnektivität mittels resting state fMRT bietet im klinischen Kontext zahlreiche Vorteile gegenüber der aufgaben-basierten fMRT: (i) die Datenakquisition ist wesentlich kürzer und unaufwendiger, (ii) es können auch Patienten untersucht werden, die aufgrund kognitiver oder körperlicher Einschränkungen keine Aufgaben im MRT-Scanner bearbeiten können und (iii) die Analysen sind nicht durch Aufgabenschwere oder Bearbeitungsstrategien beeinflusst [57]. Die Analysemethoden unterliegen einer kontinuierlichen Weiterentwicklung, wobei ein Schwerpunkt auf der Elimination von Bewegungsartefakten liegt. Aus der Vielzahl existierender Auswertungsverfahren haben sich aktuell 3 Methoden etabliert. Bei der seed-based correlation analysis (SCA) wird a priori eine „Saatregion“ definiert (z. B. im motorischen Kortex) und die Korrelation des BOLD-Signales dieser Saatregion mit dem BOLD-Signal in allen anderen Hirnregionen untersucht [58]. Die Independent Component Analysis (ICA) erlaubt eine hypothesenfreie Analyse der Daten, d. h. es muss keine Saatregion definiert werden, sondern die Daten werden in Komponenten aufgegliedert, die sowohl Störsignale (z. B. Scannerartefakte, Bewegungsartefakte) also auch funktionelle Netzwerke darstellen können [59]. Damit können bei der ICA Störsignale leichter identifiziert und entfernt werden als bei der SCA [60]. Anschließend kann die funktionelle Konnektivität der mittels ICA identifizierten Netzwerke z. B. zwischen Patienten und



► **Abb. 6** Funktionelle Netzwerke. (a) Primär visuelles Netzwerk und (b) sekundär visuelles Netzwerk identifiziert mittels Independent Component Analysis. Nach der Identifikation der visuellen Netzwerke können in einem nächsten Schritt Gruppenunterschiede in der funktionellen Konnektivität dieser Netzwerke untersucht werden.

gesunden Kontrollprobanden verglichen werden. Zudem gewinnen Analysen an Bedeutung, die die Eigenschaften funktioneller Netzwerke mithilfe der Graphentheorie untersuchen [61]. In der Graphentheorie ist ein Netzwerk durch eine Anzahl an Knotenpunkten und Kanten, die die Knotenpunkte verbinden, definiert. Um die Netzwerkorganisation zu charakterisieren, können verschiedene graphentheoretische Maße, z. B. die Anzahl der Verbindungen eines Knotens (node degree) oder die minimale Anzahl an Kanten, die zwischen 2 Knoten liegt (path length) berechnet werden.

Fragebögen

Zunehmend Verbreitung findet der Fragebogen zur visuellen Lebensqualität des amerikanischen National Eye Institutes Verwendung (NEI-VFQ) [62]. Der Fragebogen ist in einer validierten deutschen Version erhältlich und umfasst 39 Fragen [63]. In einem Gesamtscore zwischen 0 (schlecht) und 100 (gut) wird die Relevanz eines Sehfunktionsverlustes für Aktivitäten des täglichen Lebens abgefragt. In mehreren Unterscores lassen sich detaillierte Aussagen treffen z.B für Farbsehen, Schmerzen oder Nah-Aktivitäten.

Befunde bei neurologischen Erkrankungen

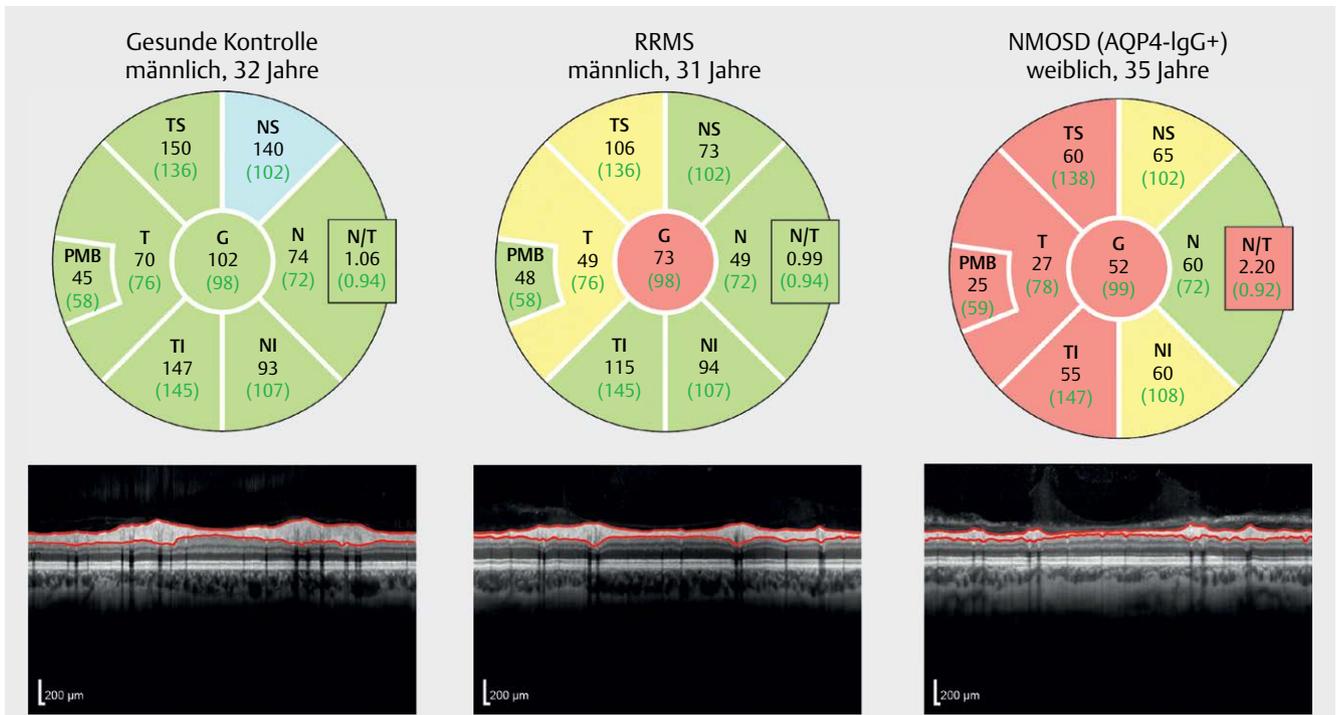
Neuroinflammatorische Erkrankungen

Sehnervenentzündung

Die akute Sehnervenentzündung (Optikusneuritis, ON) ist in vielen Fällen Erstsymptom einer autoimmunen Erkrankung des ZNS wie MS, NMOSD usw. [40], kann aber auch isoliert oder im Rahmen anderer systemischer oder immunologischer Erkrankungen (z. B.

Lupus erythematodes, Sarkoidose usw.) auftreten [64]. In jedem Fall ist bei erster Präsentation eine breite differenzialdiagnostische Abklärung entzündlicher, infektiöser, metabolischer, nutritiv-toxischer und ggf. auch paraneoplastischer und kompressiver Ätiologien erforderlich [3, 64].

Schon vor über 10 Jahren konnte mit wiederholten TD-OCT-Untersuchungen gezeigt werden, dass es nach einer akuten ON in einem Zeitfenster von 3 bis 6 Monaten zu einer Verdünnung der RNFL bei etwa $\frac{3}{4}$ der Patienten kommt und dass die visuelle Funktion vom Ausmaß der retinalen Schädigung bzw. Reduktion der RNFL-Dicke abhängt: bei einer RNFL-Dicke unter $75 \mu\text{m}$ als Folge der ON blieb die visuelle Funktion persistierend schlecht [65]. Diese Arbeit lässt zwei für die Klinik wesentliche Schlussfolgerungen zu: (i) es gibt ein relativ enges Zeitfenster für mögliche therapeutische Interventionen nach einer ON, wenn man annimmt, dass irreversibler retinaler Schaden innerhalb der ersten wenigen Monate auftritt, und (ii) das visuelle System ist offenbar in der Lage, strukturellen Schaden relativ lange zu kompensieren – messbare funktionelle Einbußen scheinen also erst aufzutreten, wenn erheblicher Gewebeschaden an der Netzhaut entstanden ist. Aus beiden Erkenntnissen ergibt sich, dass die Präservierung retinalen Gewebes nach einer akuten ON Ziel aller therapeutischer Bemühungen nach dem akuten Ereignis sein muss, etwa durch frühzeitige Therapieeskalation mit Plasmapherese im Falle eines ungenügenden Ansprechens auf intravenöses Methylprednisolon [66]. Eine neuere Arbeit zu frühen retinalen Veränderungen nach ON konnte mittels SD-OCT zeigen, dass der Verlust retinaler Ganglienzellen wahrscheinlich noch früher – innerhalb der ersten wenigen Wochen – auftritt [67]. Dies unterstreicht noch einmal die Notwendigkeit rascher Diagnostik und unverzüglicher Therapie („Time is retina“) [68],



► **Abb. 7** OCT Befunde aus der Neurologie. Beispiele für Beurteilung der retinalen peripapillären Nervenfaserschichtdicke mit Heidelberg Spectralis OCT. Oben: Dickenwerte des pRNFL entlang des Ringscans in Sektoren in schwarz, grün entspricht dem Mittelwert einer geräteinternen Referenzkohorte. Die farbliche Kodierung entspricht dem Vergleich zur Referenzkohorte: grün: innerhalb normaler Grenzen (5.–95. Perzentile), gelb: grenzwertig tief (<5. Perzentile), rot: unterhalb normaler Grenzen (<1. Perzentile), blau: grenzwertig erhöht (95.–99. Perzentile). Abkürzungen G: global, Durchschnittswert des gesamten Rings; T: temporal, TS: temporal-superior; NS: nasal-superior; N: nasal, NI: nasal-

inferior; TI: temporal-inferior; N/T: Nasal/Temporal Ratio; PMB: Papillomakuläres Bündel; Unten: Korrespondierende OCT Aufnahme mit Segmentierung der RNFL in rot. Dargestellt sind die Befunde eines gesunden Kontrollprobanden (links), eines Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RRMS) und vorangegangener Optikusneuritis (Mitte) bei grenzwertig bis deutlich reduzierter pRNFL, und rechts einer Patientin mit Optikusneuritis im Rahmen einer Neuromyelitis optica Spektrumerkrankung (NMOSD) bei positivem Anti-Aquaporin-4 Antikörperstatus (AQP4-IgG+) bei pRNFL Werten unterhalb normaler Grenzen.

zumal kürzlich eindrucksvoll gezeigt werden konnte, dass das Ausmaß des retinalen Ganglionzellverlustes mit der visuellen Lebensqualität korreliert [69, 70]. Ähnliche Ergebnisse konnten in einer Vielzahl weiterer Untersuchungen erzielt werden (siehe neuere Übersichtsarbeiten [3, 71, 72]).

Im Rahmen einer Optikusneuritis kommt es in annähernd allen Fällen zu einer Verzögerung der Latenzen und zu einer Reduktion der Amplituden im Vollfeld VEP und mit noch höherer Sensitivität im mfVEP [20, 33]. Insbesondere während der Akutphase kann es auch zum Ausfall des VEP kommen, hier sind dann keine Signale mehr ableitbar.

Bei Patienten mit Optikusneuritis sind DTI Parameter im Sehnerven deutlich verändert und dies auch weit über die akute Phase hinaus. Während sich die FA im longitudinalen Verlauf vermindert, steigen die initial pathologisch niedrigen AD-Werte innerhalb von 6 Monaten kontinuierlich an, als Ausdruck dynamischer Schadensmuster innerhalb des Sehnervens [73, 74]. Dabei korrelieren DTI Parameter wie FA und RD sowohl mit dem Schaden in der Retina bzw. N. optikus [75–79], als auch mit der visuellen Funktion (z. B. LCVA) und VEP [80, 81]. Die initial pathologischen AD-Werte korrelieren in einigen longitudinalen Studien sogar mit dem Grad der Schädigung im visuellen System, gemessen an OCT-RNFL, VEP-Latenzen und Visusminderung nach 6 Monaten [73, 74]. Diese Ergeb-

nisse lassen auf einen möglichen prädiktiven Wert von DTI-Messungen am Sehnerven für das visuelle Outcome schließen.

Multiple Sklerose

Störungen des Visus gehören zu den Kardinalsymptomen der MS, mehr als 70% der Patienten erleiden eine ON im Verlauf ihrer Erkrankung [72]. Bei etwa 25% der Patienten mit einer späteren MS-Diagnose ist die Optikusneuritis das präsentierende Symptom [72]. Jedoch können auch unabhängig von einer klinisch gesicherten ON visuelle Störungen bei MS auftreten [82, 83]. Aus Sicht von MS-Patienten ist die Sehfähigkeit neben der Gehfähigkeit die wichtigste körperliche Funktion [3, 84]. Eine Fülle von Arbeiten hat seit 2005 zeigen können, dass es bei MS nach einer ON zu einer Abnahme der RNFL und der GCL/GCIP in einer Größenordnung von im Mittel 15 bis 40 µm (RNFL) und von 12 bis 22 µm (GCL/GCIP) kommt, aber auch MS-Augen ohne vorherige ON eine – in der Regel weniger ausgeprägte Reduktion der RNFL und GCL/GCIP zeigen [85–89]. Retinale Schädigung lässt sich bei allen Verlaufsformen der MS nachweisen und ist besonders ausgeprägt bei progressiven Verlaufsformen auch nach Korrektur für Alter bzw. Krankheitsdauer [88, 90]. Die strukturelle retinale Schädigung ist bereits sehr früh im Verlauf der Erkrankung nachweisbar bei Patienten mit radiologisch-isoliertem oder klinisch-isoliertem Syndrom – hier auch unabhängig von einer klinisch apparenten ON [91, 92]. Zudem hat

sich auch in größeren MS-Kohorten die aus ON-Arbeiten bekannte Assoziation von strukturellem retinalen Schaden und funktioneller visueller Beeinträchtigung (Niedrigkontrastsehen, Farbsehen usw.) bestätigen lassen [13–15, 69].

Die Stärke der Assoziation von OCT-Markern der retinalen neuroaxonalen Schädigung mit dem klinischen Krankheitsverlauf der MS kann aktuell wegen weniger methodisch hochwertiger Studien noch nicht abgeschätzt werden. Es gibt Hinweise, dass der retinale Gewebeverlust bei sog. „benigner MS“ weniger ausgeprägt ist [93]. Bereits 2012 konnten Saidha und Kollegen in einer retrospektiven Arbeit zeigen, dass eine verdickte INL im OCT bei Baseline mit einer höheren Krankheitsaktivität (klinisch und radiologisch) über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 26 Monaten assoziiert war [94]. Jüngst konnte eine weitere retrospektive Arbeit einen prädiktiven Wert von RNFL-Verdünnung für die Behinderungsprogression in einer großen Kohorte von über 800 MS-Patienten nachweisen [95], und weitere Studien legen eine Relevanz der RNFL- und INL-Werte für den weiteren klinischen und paraklinischen Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf eine Immuntherapie nahe [91, 96].

Bislang liegen wenige längsschnittliche OCT-Untersuchungen bei Patienten mit MS vor. Mittels der älteren TD-OCT-Technologie konnte an einer Kohorte von knapp 300 MS-Patienten gezeigt werden, dass auch in Augen ohne Optikusneuritis eine progressive RNFL-Verdünnung über die Zeit auftritt und dass ein stärkerer Verlust retinaler Axone mit einer schlechteren Sehschärfe (Hochkontrast-Visus und LCLA) assoziiert war [97]. In einer longitudinalen Folgearbeit aus derselben Gruppe war klinische und radiologische Krankheitsaktivität mit einer beschleunigten GCIP-Verdünnung über eine mittlere Beobachtungsdauer von 21 Monaten vergesellschaftet [98]. Auch eine andere Gruppe konnte longitudinalen GCIP Verlust in Augen ohne Sehnervenentzündungen nachweisen [89]. Dieser scheint zu Beginn der Erkrankung am dynamischsten zu sein, sodass sich OCT vor allem in Frühstadium der Erkrankung zur Beobachtung anzubieten scheint [99].

Zahlreiche Arbeiten haben eine Korrelation von retinalem Gewebeverlust (RNFL und GCL/GCIP-Verdünnung) mit Hirnvolumina (Gesamthirnvolumen, Volumen der grauen und weißen Substanz) gezeigt, meist in querschnittlichen Studien, zuletzt aber auch in einer longitudinalen Untersuchung [100–104]. In dieser war fortschreitender Hirnvolumenverlust über 4 Jahre mit progressiver retinaler Atrophie assoziiert, besonders bei Patienten mit progressiver MS. Eine klinische Relevanz für den einzelnen Patienten kann aus diesen Daten gegenwärtig nicht hergeleitet werden, es ist weder möglich, vom OCT-Befund auf die MS-assoziierte Hirnatrophie zu schließen noch anhand der retinalen Atrophie den weiteren Verlauf der Hirnvolumenminderung zu präzisieren.

Der klinische Stellenwert sog. makulärer Mikrozysten, die vor allem in der INL bei diversen Erkrankungen (nicht nur entzündlichen) mittels OCT detektiert wurden, ist noch nicht abschließend beurteilbar [105–107]. Ebenso wird kontrovers diskutiert, ob es bei MS eine sog. primäre retinale Atrophie gibt, d. h. eine retinale Schädigung, die nicht Folge der Inflammation und axonalen Schädigung im N. optikus sowie andernorts im ZNS ist [108, 109].

Die regelmäßige Durchführung von Kontrollen des visuellen Systems ist bei immunmodulatorischer Therapie von Multipler Skle-

rose mit Fingolimod indiziert. Unter Therapie mit Fingolimod kann es zu Makulaödem und Gesichtsfelddefekten kommen, bei deren Auftreten die Therapie reevaluiert werden muss [110–113]. Die Therapiebeobachtung kann durch regelmäßige OCT Untersuchungen und Untersuchungen der visuellen Funktion durchgeführt werden. Ein einfaches Verfahren, das ergänzend durch den Patienten selbst durchgeführt werden kann, ist der Sehtest Mithilfe von Amsler Gittern [114].

Neben den oben erwähnten Veränderungen im Rahmen von Optikusneuritiden werden häufig Latenzverzögerungen und Amplitudenminderungen auch in Augen von MS Patienten ohne vorherige klinisch apparente Optikusneuritis beobachtet [32]. Dabei korrelieren die im Vollfeld- oder multifokalen-VEP gemessenen Latenzen mit der im OCT messbaren Atrophie der RNFL und GCL/GCIP [115, 116].

DTI-Parameter in der Radiatio optica zeigen sich bei Patienten mit Multipler Sklerose klar verändert [75, 117, 118] und können als Ausdruck schwerer Schäden innerhalb der normal erscheinenden weißen Substanz gewertet werden. Es finden sich zudem konsistente Korrelationen zwischen der FA in der Sehstrahlung mit RNFL-Minderung im OCT [75, 119] und VEP-Latenzverlängerungen [32, 120]. Diese Ergebnisse könnten eine potenzielle Rolle der DTI als Biomarker im visuellen System bei MS belegen.

Darüber hinaus bieten DTI-Messungen in der Radiatio optica die Möglichkeit, unser Verständnis vom pathophysiologischen Schädigungsmuster der MS zu erweitern. Veränderungen der DTI-Parameter nach Optikusneuritis bei MS [80, 121] sowie Korrelationen zwischen DTI und RNFL-Verlust in Augen mit stattgehabter Optikusneuritis [75] – im Vergleich zur RNFL in Augen ohne vorherige Optikusneuritis [80] – deuten auf eine trans-synaptischen Degeneration bei MS hin. Hier führt der Niedergang der Neurone im Sehnerven über das eigene Axon hinaus zu einer anterograden Destruktion von post-synaptisch verbundenen Axonen in der Sehstrahlung, was die pathologischen DTI-Parameter erklärt. Diese retrogenikulären, also hinter dem corpus geniculatum laterale gelegenen Veränderungen lassen sich auch noch im posterioren visuellen Kortex nachweisen [122, 123].

Durch DTI-basierte Traktografie (s. o.) wird die Sehstrahlung exakt rekonstruiert und in anatomische Beziehung zu T2w Läsionen gesetzt. So kann der Einfluss von T2w Läsionen innerhalb der Sehstrahlung auf die Schädigung und Funktion der Sehbahn selbst untersucht werden. Dabei zeigen sich deutliche Zusammenhänge zwischen T2w Läsionen innerhalb der Sehstrahlung und DTI-Alterationen der von der Läsion betroffenen Sehstrahlungsabschnitte [124]. Zudem zeigen Patienten ohne vorherige Optikusneuritis, jedoch mit Läsionen in der Sehstrahlung deutliche VEP-Latenzverlängerungen [32]. Entzündliche Läsionen in der mithilfe der Traktografie oder mittels Ultrahochfeld-MRT rekonstruierten Sehstrahlung führen darüber hinaus zu RNFL- und RNFL-Verlust in den betroffenen Arealen der Retina [125–129].

DTI ermöglicht es somit, den Schaden im visuellen System bei MS durch Sehnervenentzündung oder T2w entzündliche Läsionen in der Sehstrahlung zu quantifizieren. Ob DTI-Alterationen in der Radiatio optica durch weitere pathogenetische Prozesse der MS, wie z. B. die gesamte entzündliche Herdlast [125] oder eine diffuse Neurodegeneration zusätzlich beeinflusst werden, ist derzeit Gegenstand aktueller Forschung.

Erste Studien mit resting state fMRT haben bei MS-Patienten mit durch Optikusneuritiden verursachten Visusstörungen charakteristische Veränderungen der funktionellen Konnektivität im visuellen Kortex nachgewiesen. Im Vergleich zu MS-Patienten ohne Optikusneuritis (ON) fand sich bei MS-Patienten mit ON eine verstärkte funktionelle Konnektivität im extrastriären Kortex sowie eine verminderte funktionelle Konnektivität im peristriären Kortex, die mit der Anzahl stattgehabter ONs korrelierte [130]. Bei Patienten mit klinisch-isoliertem Syndrom und akuter ON fand sich eine reduzierte funktionelle Konnektivität im visuellen System [131].

Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen

Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen (NMOSD) wurden durch die Entdeckung eines hochspezifischen Serum-Biomarkers, Antikörper gegen den astrozytären Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4) bei etwa 70% der Patienten als eindeutig von der MS distinkte neuroimmunologische Erkrankung identifiziert, die in der Regel einer frühzeitigen und konsequenten Immunsuppression bedarf und die auf viele der gängigen MS-Immuntherapeutika nicht anspricht [4, 132–136]. Die klinisch oftmals schwere Affektion des Sehnerven mit im Vergleich zur MS meist schlechterer Remission und Ansprechen auf eine Schubtherapie mit Kortikosteroiden oder Plasmapherese ist eines der Kernsymptome bei NMOSD [137–140]. Korrespondierend hierzu findet sich im OCT eine in der Regel deutlich schwerere Verdünnung der pRNFL und der GCL/GCIP [141, 142]. Makuläre Mikrozysten scheinen bei der NMO häufiger aufzutreten als bei der MS [106, 142, 143]. Kürzlich konnte die Bedeutung des strukturellen retinalen Schadens für die erheblich reduzierte visuelle Lebensqualität bei NMOSD gezeigt werden [144]. Auch wenn das Schädigungsmuster im OCT oft anders ist als bei der MS (u. a. relativ stärkere Affektion des nasalen Sektors der pRNFL, weniger starke temporale Betonung [141, 142]), ist mit dem OCT-Befund allein keine sichere Differenzialdiagnose zwischen beiden Entitäten möglich, allerdings ist die OCT ein weiteres wertvolles diagnostisches Verfahren bei der Abklärung vor allem einer erstmaligen Optikusneuritis. Im Gegensatz zur MS ist ein progressiver Verlauf bei NMOSD extrem selten und die residuelle Behinderung resultiert im Wesentlichen aus der Akkumulation neurologischer Defizite infolge inkomplett remittierter Schübe; ob es dennoch möglicherweise wie bei MS subklinische schleichende retinale oder Hirnatrophie bei NMOSD gibt, wird gegenwärtig noch kontrovers diskutiert [145, 146]. Im Vollfeld VEP konnten verzögerte P100 Latenzen und reduzierte Amplituden auch in Augen ohne klinisch apparente Optikusneuritis in der Vorgeschichte nachgewiesen werden [24], was auf eine subklinische Krankheitsaktivität hinweisen, oder aber auf sich über das Chiasma ausdehnende kontralaterale Optikusneuritiden zurückgeführt werden könnte [147]. Im Hinblick auf therapeutische Interventionen deuten 2 neuere Arbeiten darauf hin, dass das Ausmaß des RNFL-Verlustes mit dem Zeitintervall zwischen Beginn der klinischen ON-Symptomatik und der Methylprednisolongabe assoziiert zu sein scheint und dass (add-on) Plasmapherese bei steroid-refraktären ON-Schüben möglicherweise weiteren retinalen Axonverlust verhindern kann [148, 149].

Auch bei Patienten mit NMOSD ermöglichen DTI-Verfahren die dezidierte Untersuchung der Pathophysiologie und – indirekt – der Funktion des visuellen Systems. Bei der NMO, die sich in Bezug auf

die Optikusneuritis von der MS durch einen deutlich stärkeren Schaden unterscheidet, sind die niedrigeren FA Werte in der Radiatio optica [150–154] möglicherweise als Zeichen einer transsynaptischen Degeneration zu werten. Dies wird durch Korrelationen zwischen FA in der Radiatio optica und RNFL-Schaden [154] unterstützt. Trotzdem ist die auch mithilfe von DTI-Verfahren untersuchte Frage nach möglichem diffusen neurodegenerativen Schaden innerhalb und außerhalb des visuellen Systems bei NMOSD nicht abschließend geklärt [155, 156]. So lassen zumindest Schädigungen der Sehstrahlung bei NMO-Patienten ohne stattgehabte Optikusneuritis auf eine zusätzliche diffuse Astrozytopathie – unabhängig von vorherigen Sehnervenentzündungen – schließen (eigene unveröffentlichte Daten).

Im Gegensatz zu reduzierter funktioneller Konnektivität bei Patienten mit klinisch-isoliertem Syndrom und ON wurde interessanterweise bei Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) ein gegensätzliches Befundmuster beobachtet, d. h. eine erhöhte funktionelle Konnektivität im visuellen Kortex, die zudem mit der Dauer der Erkrankung zunahm [157]. Dieser Befund ist im Einklang mit eigenen Beobachtungen bei Patienten mit NMOSD und deutlicher Visusminderung, die eine erhöhte Konnektivität im visuellen Netzwerk aufwiesen. Die erhöhte Konnektivität korrelierte dabei mit der Schwere der Sehstörung und dem Ausmaß der retinalen Schädigung. Die beobachteten Netzwerkveränderungen im visuellen Kortex scheinen daher dynamische Reorganisationsprozesse widerzuspiegeln, die von der Dauer der Erkrankung, dem Erkrankungsstadium und der Schwere der Visusstörung moduliert werden. Inwieweit es sich um kompensatorische oder maladaptive Prozesse handelt, muss durch longitudinale Untersuchungen geklärt werden [158].

MOG-IgG assoziierte Enzephalomyelitis

In den letzten Jahren wurden bei einem kleinen Anteil von Patienten mit einem NMOSD-Phänotyp, die seronegativ für AQP4-AK waren, sowie auch wenigen Patienten mit MS, Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) mittels spezifischer Immunoassays nachgewiesen [2, 159–166]. Ob MOG-IgG-assoziierte Enzephalomyelitiden längerfristig als eigenständige nosologische Entität eingeordnet werden oder weiter dem NMO-Spektrum zugerechnet werden, ist gegenwärtig noch nicht abzusehen [167, 168]. Im OCT findet sich auch bei vielen MOG-AK-assoziierten ON oftmals eine deutliche Reduktion der pRNFL-Dicke oder GCL/GCIP-Dicke, wobei die resultierende retinale Atrophie nach längerem Krankheitsverlauf im Gegensatz zur AQP4-positiven NMOSD eher durch eine höhere Schubfrequenz bedingt ist als durch eine massive retinale Schädigung einzelner ON-Schübe [162]. Einschränkend muss gesagt werden, dass diese Daten in einer kleinen retrospektiven Kohorte erhoben wurden und einer Bestätigung in größeren prospektiven Studien bedürfen.

Susac-Syndrom

Das Susac-Syndrom ist eine seltene, wahrscheinlich autoimmune Erkrankung des ZNS mit einer typischen klinischen Trias aus Enzephalopathie, Innenohrschwerhörigkeit und retinalen Gefäßverschlüssen [169–171]; bislang sind im medizinischen Schrifttum höchstens 500 Fälle weltweit publiziert. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und gewisser Ähnlichkeiten in der klinischen und

radiologischen Präsentation sind MS-Fehldiagnosen mutmaßlich häufig, was für die Betroffenen problematisch ist, da ähnlich wie bei NMO/DK klassische MS-Immunsuppressoren nicht zu wirken scheinen oder sogar zu einer Verschlechterung führen können [172]. Wichtigstes Zeichen des Susac-Syndroms sind Verschlüsse von Seitenarterien in der Netzhaut, sog. Branch Retinal Artery Occlusion (BRAO). Kürzlich wurden in mehreren Arbeiten die differenzialdiagnostische Wertigkeit der OCT beschrieben [173–175]. Auffallend ist ein sektoraler Schaden ausschließlich der inneren retinalen Schichten, der dem Versorgungsgebiet einer Seitenarterie entspricht. Während des akuten Stadiums kommt es zu einer Schwellung posterior des Verschlusses und zu einem anterograden Untergang der Axone der betroffenen Ganglionzellen [174].

NMDARE

Die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (NMDARE) ist eine autoimmune Erkrankung des ZNS, bei der visuelle Beschwerden nicht im Vordergrund stehen [176–180]. Allerdings konnte eine rezente Arbeit eine geringe Visusminderung bei allerdings unauffälligen OCT-Befunden bei Patienten mit NMDARE im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen [145]. Ob Patienten selbst visuelle Probleme beklagen, ist aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes im Akutstadium wahrscheinlich anamnestisch kaum zu erheben.

Neurodegenerative Erkrankungen

Obwohl nicht zu den klassischen klinischen Kardinalsymptomen gehörend, sind visuelle Störungen bei M. Parkinson sehr häufig, u. a. Farb- und Kontrastsehstörungen [5]. Eine gute Erklärung hierfür liegt in der dopaminergen Innervation der Retina, wo vor allem sog. amakrine Zellen (vor allem in der INL lokalisiert) über dopaminerge Synapsen mit Photorezeptoren verbunden sind [181] und hierüber an der Organisation der rezeptiven Felder der Photorezeptoren beteiligt sind. So führt auch die therapeutische Gabe von L-Dopa zu einer Verbesserung des Farbsehens [182]. OCT-Untersuchungen von Patienten mit M. Parkinson haben zu recht heterogenen Ergebnissen geführt, die zum größten Teil methodisch bedingt sein dürften [183]. Die meisten OCT-Studien haben keine rigorose ophthalmologische Abklärung komorbiter Pathologien vorgenommen, die in diesem älteren Kollektiv oft multimorbider Patienten häufig sind wie etwa Glaukom, hypertensive Retina-Veränderungen, andere Makula-Pathologien usw. Wir konnten kürzlich eine selektive Verdünnung der Photorezeptor-Schicht bei Patienten mit M. Parkinson zeigen, was mit der Affektion dopaminerg synaptischer Verbindungen zwischen amakrinen Zellen und den Photorezeptoren erklärt werden könnte [184].

In vielen weiteren neurodegenerativen Erkrankungen wie spinocerebellären Ataxien [6, 185], amyotropher Lateralsklerose [186, 187], aber auch Morbus Alzheimer [188] sind teils subtile neurodegenerative Veränderungen in der Netzhaut beschrieben. Hierbei handelt es sich bisher aber fast ausschließlich um einzelne querschnittliche Studien. Ein Nutzen oder eine Relevanz für die klinische Neurologie in Primär- und Sekundäragnostik ist hier noch unklar. Beim Morbus Alzheimer sind inzwischen zwar viele Studien veröffentlicht, das hohe Alter der Patienten, die herausfordernde Untersuchung, die zu oft unzureichender Messqualität führt, sowie eine hohe Komorbidität zwischen Glaukom und Alzheimer schränken jedoch die Beurteilbarkeit der bisherigen Studien ein [189].

Empfehlung für die Praxis

Die detaillierte Untersuchung des afferenten visuellen Systems wird sich in der Neurologie als wichtige Säule der klinischen Diagnostik und Differenzialdiagnostik neurologischer Erkrankungen weiter etablieren. Die in dieser Übersichtsarbeit vorgestellten Methoden bieten hierfür vielversprechende Möglichkeiten. Aktuell sind viele der Verfahren noch in einem frühen Stadium, eine enge Zusammenarbeit mit spezialisierten Zentren ist daher wichtig.

Von entscheidender Bedeutung ist nicht nur heute, sondern auch in Zukunft eine gute Zusammenarbeit mit der Augenheilkunde. Die Beurteilung von Befunden entfernt sich dabei zunehmend von einer systembezogenen Teilung hin zu einer krankheitsbezogenen Aufgabenteilung. Es deutet sich an, dass in Zukunft ein Neurologe die durch neurologische Erkrankungen am afferenten visuellen System verursachten Veränderungen erkennen und diagnostizieren muss, während sich die Augenheilkunde wie bisher auf Augenerkrankungen fokussiert. Relevante und funktionierende Schnittstellen in dieser Kooperation zu definieren und umzusetzen, wird kritisch die Qualität der Patientenversorgung bestimmen.

Aktuell sollte bei jeder spezielleren Fragestellung zur Diagnostik des afferenten visuellen Systems ein Augenarzt oder ein spezialisiertes neurologisches Zentrum (das eng mit Augenärzten zusammenarbeitet) zu Rate gezogen werden. Dieses betrifft vor allem die Geräte-intensiven oder Auswertungs-lastigen Verfahren wie OCT oder mfVEP. Ein echter Qualitätssprung in der Verlaufskontrolle von visuellen Störungen in der neurologischen Praxis lässt sich am einfachsten durch eine bessere Durchführung von visuellen Funktionstests erreichen, z. B. durch Einsatz von ETDRS/Sloan 100% und 2,5% Tafeln anstelle von Snellen Pocket Tafeln, zusammen mit den o.g. Durchführungshinweisen. Von der Gerätediagnostik ist die OCT auf dem Weg in die klinische Routine und könnte schon in naher Zukunft eine sinnvolle diagnostische Ergänzung in der neurologischen Praxis bei vielen (vor allem entzündlichen) Krankheitsbildern darstellen.

Interessenkonflikt

P. Albrecht hat Vortragshonorare erhalten von Novartis, Teva, Biogen, Bayer Vital, Ipsen, Allergan, Merz; Kongress- und Reisekostenunterstützung von Novartis, Teva, Ipsen, Merz und Unterstützung bei Forschungsvorhaben von Iselore Luckow Stiftung, Dr. Robert Pfleger Stiftung, Stiftung für Altersforschung, Novartis, Biogen und Merz.

F. Paul hat Unterstützung durch folgende Unternehmen erhalten: Bayer, Biogen, MerckSerono, Teva, Novartis, Genzyme, MedImmune, Chugai, Alexion. H. Zimmermann hat Vortragshonorare erhalten von Teva und Bayer Healthcare.

A. U. Brandt hat Vortragshonorare erhalten von: Biogen, Teva, Bayer. Kongress- und Reisekostenunterstützung von: Novartis, Biogen.

C. Finke und M. Scheel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

- [1] Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016; 3: e225
- [2] Kim S-M, Woodhall MR, Kim J-S et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015; 2: e163
- [3] Galetta SL, Villoslada P, Levin N et al. Acute optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015; 2: e135
- [4] Zekeridou A, Lennon VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015; 2: e110
- [5] Bioussé V, Skibell BC, Watts RL et al. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: 177–180
- [6] Stricker S, Oberwahrenbrock T, Zimmermann H et al. Temporal retinal nerve fiber loss in patients with spinocerebellar ataxia type 1. *PLoS ONE* 2011; 6: e23024
- [7] Bock M, Paul F, Dörr J. Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2013; 84: 483–492
- [8] Webvision [Internet]. [cited 2016 Dec 4]. Available from: <http://webvision.med.utah.edu/>
- [9] Ferris FL, Bailey I. Standardizing the measurement of visual acuity for clinical research studies. *Ophthalmology* 1996; 103: 181–182
- [10] Baier ML, Cutter GR, Rudick RA et al. Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: 992–995
- [11] Pelli DG, Robson JG. The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clin Vis Sci* 1988; 2: 187–199
- [12] Dougherty BE, Flom RE, Bullimore MA. An evaluation of the Mars letter contrast sensitivity test. *Optom Vis Sci* 2005; 82: 970–975
- [13] Bock M, Brandt AU, Kuchenbecker J et al. Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 62–67
- [14] Villoslada P, Cuneo A, Gelfand J et al. Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2012; 18: 991–999
- [15] Martínez-Lapiscina EH, Ortiz-Pérez S, Fraga-Pumar E et al. Colour vision impairment is associated with disease severity in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2014; 20: 1207–1216
- [16] Kolappan M, Henderson APD, Jenkins TM et al. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol* 2009; 256: 305–319
- [17] Kertelge L, Brüggemann N, Schmidt A et al. Impaired sense of smell and color discrimination in monogenic and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2665–2669
- [18] Kuchenbecker PDJ, Blum M, Paul F. Untersuchung des Farbsehens bei akuter einseitiger Neuritis nervi optici mittels eines webbasierten Farbsehtests. *Ophthalmol* 2016; 113: 223–229
- [19] Compston A. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man, by ED Adrian and BHC Matthews (From the Physiological Laboratory, Cambridge). *Brain* 1934; 57: 355–385 *Brain* 2010; 133: 3–6
- [20] Graham SL, Klistorner A. Afferent visual pathways in multiple sclerosis: a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2017; 45: 62–72
- [21] Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972; 1: 982–985
- [22] Brusa A, Jones SJ, Plant GT. Long-term remyelination after optic neuritis. *Brain* 2001; 124: 468–479
- [23] Hickman SJ, Toosy AT, Miszkiel KA et al. Visual recovery following acute optic neuritis – a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study. *J Neurol* 2004; 251: 996–1005
- [24] Ringelstein M, Kleiter I, Ayzenberg I et al. Visual evoked potentials in neuromyelitis optica and its spectrum disorders. *Mult Scler J* 2014; 20: 617–620
- [25] Cadavid D, Balcer L, Galetta S et al. Evidence of remyelination with the anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033 after acute optic neuritis. *AAN 67th Annu Meet Abstr* 2015
- [26] Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302
- [27] Brusa A, Mortimer C, Jones SJ. Clinical evaluation of VEPs to interleaved checkerboard reversal stimulation of central, hemi- and peripheral fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 96: 485–494
- [28] Klistorner AI, Graham SL, Grigg JR et al. Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 937–950
- [29] Klistorner A, Leocani L, Islam M et al. Analysis of efficacy by multifocal visual evoked potentials in subjects treated with the anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033 in acute optic neuritis: the RENEW trial (P7.208). *Neurology* 2015; 84: P7.208
- [30] Aktas O, Vanopdenbosch L, Comi G et al. Anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033 improves optic nerve latency in acute optic neuritis: primary efficacy analysis of the RENEW study. *Mult Scler J* 2015; 52–53
- [31] Hartmann CJ, Klistorner AI, Brandt AU et al. Axonal damage in papilledema linked to idiopathic intracranial hypertension as revealed by multifocal visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 2040–2041
- [32] Alshowaeir D, Yiannikas C, Garrick R et al. Latency of multifocal visual evoked potentials in nonoptic neuritis eyes of multiple sclerosis patients associated with optic radiation lesions. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 3758–3764
- [33] Alshowaeir D, Yiannikas C, Garrick R et al. Multifocal VEP assessment of optic neuritis evolution. *Clin. Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2015; 126: 1617–1623
- [34] Ziccardi L, Parisi V, Giannini D et al. Multifocal VEP provide electrophysiological evidence of predominant dysfunction of the optic nerve fibers derived from the central retina in Leber's hereditary optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 1591–1600
- [35] Klistorner A, Graham S, Fraser C et al. Electrophysiological evidence for heterogeneity of lesions in optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 4549–4556
- [36] Sriram P, Klistorner A, Arvind H et al. Reproducibility of multifocal VEP latency using different stimulus presentations. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 2012; 125: 43–49
- [37] Klistorner A, Graham SL. Objective perimetry in glaucoma. *Ophthalmology* 2000; 107: 2283–2299
- [38] Laron M, Cheng H, Zhang B et al. Comparison of multifocal visual evoked potential, standard automated perimetry and optical coherence tomography in assessing visual pathway in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2010; 16: 412–426
- [39] Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Brandt AU et al. Optical coherence tomography for retinal imaging in multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2014; 4: 153–162
- [40] Petzold A, Wattjes MP, Costello F et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 447–458

- [41] Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178–1181
- [42] Bock M, Brandt AU, Dörr J et al. Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study. *Mult Scler* 2010; 16: 893–896
- [43] Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 1361–1367
- [44] Tewarie P, Balk L, Costello F et al. The OSCAR-IB Consensus Criteria for Retinal OCT Quality Assessment. *PLoS ONE* 2012; 7: e34823
- [45] Schippling S, Balk LJ, Costello F et al. Quality control for retinal OCT in multiple sclerosis: validation of the OSCAR-IB criteria. *Mult Scler J* 2015; 21: 163–170
- [46] Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J et al. Reliability of intra-retinal layer thickness estimates. *PLoS ONE* 2015; 10: e0137316
- [47] Cruz-Herranz A, Balk LJ, Oberwahrenbrock T et al. The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. *Neurology* 2016; 86: 2303–2309
- [48] Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; 66: 259–267
- [49] Hagmann P, Jonasson L, Maeder P et al. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2006; 26: (Suppl 1): S205–S223
- [50] Roberts TPL, Rowley HA. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in stroke. *Eur J Radiol* 2003; 45: 185–194
- [51] Sun S-W, Liang H-F, Cross AH et al. Evolving wallerian degeneration after transient retinal ischemia in mice characterized by diffusion tensor imaging. *NeuroImage* 2008; 40: 1–10
- [52] Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996; 36: 893–906
- [53] Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 1991; 254: 716–719
- [54] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34: 537–541
- [55] Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 700–711
- [56] Grodd W, Beckmann CF. Funktionelle MRT des Gehirns im Ruhezustand. *Nervenarzt* 2014; 85: 690–700
- [57] Fox MD, Greicius M. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci* 2010; 4: 19
- [58] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 9673–9678
- [59] Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360: 1001–1013
- [60] Pruim RHR, Mennes M, van Rooij D et al. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *NeuroImage* 2015; 112: 267–277
- [61] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 186–198
- [62] Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR et al. Development of the 25-item National Eye Institute visual function questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1050–1058
- [63] Franke GH, Esser J, Voigtländer A et al. Der National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). Erste Ergebnisse zur psychometrischen Überprüfung eines Verfahrens zur Erfassung der Lebensqualität bei Sehbeeinträchtigten. *Z Med Psychol* 1998; 7: 178–184
- [64] Kidd DP, Burton BJ, Graham EM et al. Optic neuropathy associated with systemic sarcoidosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016; 3: e270
- [65] Costello F, Coupland S, Hodge W et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006; 59: 963–969
- [66] Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T et al. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 2004; 63: 1081–1083
- [67] Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E et al. Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Ann Neurol* 2015; 77: 517–528
- [68] Bennett JL, Nickerson M, Costello F et al. Re-evaluating the treatment of acute optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 799–808
- [69] Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2012; 119: 1250–1257
- [70] Schinzel J, Zimmermann H, Paul F et al. Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis. *BMC Neurol* 2014; 14: 1–8
- [71] Costello F. Evaluating the use of optical coherence tomography in optic neuritis. *Mult Scler Int* 2011; 2011: 148394
- [72] Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014; 13: 83–99
- [73] van der Walt A, Kolbe SC, Wang YE et al. Optic nerve diffusion tensor imaging after acute optic neuritis predicts axonal and visual outcomes. *PLoS One* 2013; 8: e83825
- [74] Naismith RT, Xu J, Tutlam NT et al. Diffusion tensor imaging in acute optic neuropathies: predictor of clinical outcomes. *Arch Neurol* 2012; 69: 65–71
- [75] Scheel M, Finke C, Oberwahrenbrock T et al. Retinal nerve fibre layer thickness correlates with brain white matter damage in multiple sclerosis: A combined optical coherence tomography and diffusion tensor imaging study. *Mult Scler J* 2014; 20: 1904–1907
- [76] Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci* 2009; 282: 96–105
- [77] Smith SA, Williams ZR, Ratchford JN et al. Diffusion tensor imaging of the optic nerve in multiple sclerosis: association with retinal damage and visual disability. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1662–1668
- [78] Naismith RT, Xu J, Tutlam NT et al. Disability in optic neuritis correlates with diffusion tensor-derived directional diffusivities. *Neurology* 2009; 72: 589–594
- [79] Raz N, Bick AS, Ben-Hur T et al. Focal demyelination damage and neighboring white matter integrity: an optic neuritis study. *Mult Scler J* 2015; 21: 562–571
- [80] Kolbe SC, Marriott M, Walt A et al. Diffusion tensor imaging correlates of visual impairment in multiple sclerosis and chronic optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 825–832
- [81] Lobsien D, Ettrich B, Sotiriou K et al. Whole-brain diffusion tensor imaging in correlation to visual-evoked potentials in multiple sclerosis: a tract-based spatial statistics analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 2076–2081
- [82] Frohman EM, Frohman TC, Zee DS et al. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 111–121
- [83] Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC et al. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 11–27
- [84] Heesen C, Böhm J, Reich C et al. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler* 2008; 14: 988–991

- [85] Petzold A, de Boer JF, Schippling S et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 921–932
- [86] Bock M, Brandt AU, Dörr J et al. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 647–652
- [87] Huhn K, Lämmer R, Oberwahrenbrock T et al. Optical coherence tomography in patients with a history of juvenile multiple sclerosis reveals early retinal damage. *Eur J Neurol* 2015; 22: 86–92
- [88] Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int* 2012; 2012: 530305
- [89] Narayanan D, Cheng H, Bonem KN et al. Tracking changes over time in retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2014; 20: 1331–1341
- [90] Petracca M, Cordano C, Cellerino M et al. Retinal degeneration in primary-progressive multiple sclerosis: A role for cortical lesions? *Mult Scler J* 2017; 23: 43–50
- [91] Knier B, Berthele A, Buck D et al. Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination. *Mult Scler J* 2016; 22: 893–900
- [92] Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult Scler J* 2013; 19: 1887–1895
- [93] Lange AP, Zhu F, Sayao A-L et al. Retinal nerve fiber layer thickness in benign multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2013; 19: 1275–1281
- [94] Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA et al. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 963–972
- [95] Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2016; 15: 574–584
- [96] Knier B, Schmidt P, Aly L et al. Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139: 2855–2863
- [97] Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 749–760
- [98] Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology* 2013; 80: 47–54
- [99] Balk LJ, Cruz-Herranz A, Albrecht P et al. Timing of retinal neuronal and axonal loss in MS: a longitudinal OCT study. *J Neurol* 2016; 263: 1323–1331
- [100] Dörr J, Wernecke KD, Bock M et al. Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One* 2011; 6: e18132
- [101] Zimmermann H, Freing A, Kaufhold F et al. Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Mult Scler J* 2013; 19: 443–450
- [102] Young KL, Brandt AU, Petzold A et al. Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates white but not grey matter damage in early multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2013; 20: 803–811
- [103] Saidha S, Sotirchos ES, Oh J et al. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013; 70: 34–43
- [104] Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann Neurol* 2015; 78: 801–813
- [105] Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM et al. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain* 2012; 135: 1786–1793
- [106] Kaufhold F, Zimmermann H, Schneider E et al. Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2013; 8: e71145
- [107] Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Kadas EM et al. Dynamic formation of macular microcysts independent of vitreous traction changes. *Neurology* 2014; 83: 73–77
- [108] Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain* 2011; 134: 518–533
- [109] Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Ringelstein M et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain* 2011; 134: e193–e193
- [110] Nolan R, Gelfand JM, Green AJ. Fingolimod treatment in multiple sclerosis leads to increased macular volume. *Neurology* 2013; 80: 139–144
- [111] Schröder K, Finis D, Harmel J et al. Acetazolamide therapy in a case of fingolimod-associated macular edema: early benefits and long-term limitations. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 406–408
- [112] Li V, Kane J, Chan HHL et al. Continuing fingolimod after development of macular edema: A case report. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2014; 1: e13
- [113] Dinkin M, Paul F. Higher macular volume in patients with MS receiving fingolimod Positive outcome or side effect? *Neurology* 2013; 80: 128–129
- [114] Marmor MF. A brief history of macular grids: from Thomas Reid to Edvard Munch and Marc Amsler. *Surv Ophthalmol* 2000; 44: 343–353
- [115] Sriram P, Wang C, Yiannikas C et al. Relationship between optical coherence tomography and electrophysiology of the visual pathway in non-optic neuritis eyes of multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2014; 9: e102546
- [116] Maggio GD, Santangelo R, Guerrieri S et al. Optical coherence tomography and visual evoked potentials: which is more sensitive in multiple sclerosis? *Mult Scler J* 2014; 20: 1342–1347
- [117] Rocca MA, Mesaros S, Preziosa P et al. Wallerian and trans-synaptic degeneration contribute to optic radiation damage in multiple sclerosis: a diffusion tensor MRI study. *Mult Scler J* 2013; 19: 1610–1617
- [118] Kolbe S, Bajraszewski C, Chapman C et al. Diffusion tensor imaging of the optic radiations after optic neuritis. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 2047–2061
- [119] Balk LJ, Steenwijk MD, Tewarie P et al. Bidirectional trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 419–424
- [120] Raz N, Chokron S, Ben-Hur T et al. Temporal reorganization to overcome monocular demyelination. *Neurology* 2013; 81: 702–709
- [121] Li M, Li J, He H et al. Directional diffusivity changes in the optic nerve and optic radiation in optic neuritis. *Br J Radiol* 2011; 84: 304–314
- [122] Pfueller CF, Brandt AU, Schubert F et al. Metabolic changes in the visual cortex are linked to retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis. *PLoS One* 2011; 6: e18019
- [123] Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Martínez-Heras E et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 75: 98–107
- [124] Harrison DM, Shiee N, Bazin P-L et al. Tract-specific quantitative MRI better correlates with disability than conventional MRI in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260: 397–406

- [125] Klistorner A, Sriram P, Vootakuru N et al. Axonal loss of retinal neurons in multiple sclerosis associated with optic radiation lesions. *Neurology* 2014; 82: 2165–2172
- [126] Reich DS, Smith SA, Gordon-Lipkin EM et al. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. *Arch Neurol* 2009; 66: 998–1006
- [127] Sinnecker T, Oberwahrenbrock T, Metz I et al. Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning – an ultrahigh-field MR pilot study. *Eur Radiol* 2014; 1–10
- [128] Sinnecker T, Kuchling J, Dusek P et al. Ultrahigh field MRI in clinical neuroimmunology: a potential contribution to improved diagnostics and personalised disease management. *EPMA J* 2015; 6: 16
- [129] Kuchling J, Sinnecker T, Bozin I et al. Ultrahochfeld-MRT im Kontext neurologischer Erkrankungen. *Nervenarzt* 2014; 85: 445–458
- [130] Gallo A, Esposito F, Sacco R et al. Visual resting-state network in relapsing-remitting MS with and without previous optic neuritis. *Neurology* 2012; 79: 1458–1465
- [131] Wu GF, Brier MR, Parks CA-L et al. An Eye on Brain Integrity: Acute Optic Neuritis Affects Resting State Functional Connectivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 2541–2546
- [132] Trebst C, Jarius S, Berthele A et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014; 261: 1–16
- [133] Metz I, Beißbarth T, Ellenberger D et al. Serum peptide reactivities may distinguish neuromyelitis optica subgroups and multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016; 3: e204
- [134] Melamed E, Levy M, Waters PJ et al. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015; 2: e134
- [135] Sinnecker T, Schumacher S, Mueller K et al. MRI phase changes in multiple sclerosis vs neuromyelitis optica lesions at 7T. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016; 3: e259
- [136] Chavarro VS, Mealy MA, Simpson A et al. Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016; 3: e286
- [137] Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 149–164
- [138] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177–189
- [139] Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler J* 2016; 22: 1337–1348
- [140] Kleiter I, Gahlen A, Borisov N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1 153 treatment courses. *Ann Neurol* 2016; 79: 206–216
- [141] Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler J* 2015; 21: 678–688
- [142] Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T et al. Optical coherence tomography reveals distinct patterns of retinal damage in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2013; 8: e66151
- [143] Sotirchos ES, Saidha S, Byraiah G et al. In vivo identification of morphologic retinal abnormalities in neuromyelitis optica. *Neurology* 2013; 80: 1406–1414
- [144] Schmidt F, Zimmermann H, Mikolajczak J et al. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 11: 45–50
- [145] Finke C, Heine J, Pache F et al. Normal volumes and microstructural integrity of deep gray matter structures in AQP4+ NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016; 3: e229
- [146] Ventura RE, Kister I, Chung S et al. Cervical spinal cord atrophy in NMOSD without a history of myelitis or MRI-visible lesions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016; 3: e224
- [147] Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2016; 22: 470–482
- [148] Nakamura M, Nakazawa T, Doi H et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1777–1785
- [149] Merle H, Olindo S, Jeannin S et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 858–862
- [150] Liu Y, Duan Y, He Y et al. A tract-based diffusion study of cerebral white matter in neuromyelitis optica reveals widespread pathological alterations. *Mult Scler J* 2012; 18: 1013–1021
- [151] Yu C, Lin F, Li K et al. Pathogenesis of normal-appearing white matter damage in neuromyelitis optica: diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2008; 246: 222–228
- [152] Yu CS, Lin FC, Li KC et al. Diffusion tensor imaging in the assessment of normal-appearing brain tissue damage in relapsing neuromyelitis optica. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1009–1015
- [153] Doring TM, Lopes FCR, Kubo TTA et al. Neuromyelitis optica: a diffusional kurtosis imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 2287–2292
- [154] Pache F, Zimmermann H, Finke C et al. Brain parenchymal damage in neuromyelitis optica spectrum disorder – A multimodal MRI study. *Eur Radiol* 2016; 1–10
- [155] Rueda Lopes FC, Doring T, Martins C et al. The role of demyelination in neuromyelitis optica damage: diffusion-tensor MR imaging study. *Radiology* 2012; 263: 235–242
- [156] Liu Y, Duan Y, He Y et al. Altered topological organization of white matter structural networks in patients with neuromyelitis optica. *PLoS One* 2012; 7: e48846
- [157] Rocca MA, Valsasina P, Pagani E et al. Extra-visual functional and structural connection abnormalities in Leber's hereditary optic neuropathy. *PLoS One* 2011; 6: e17081
- [158] Schoonheim MM, Filippi M. Functional plasticity in MS: friend or foe? *Neurology* 2012; 79: 1418–1419
- [159] Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 279
- [160] Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 280
- [161] Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement – frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 281
- [162] Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 282

- [163] Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S et al. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015; 2: e131
- [164] Waters P, Woodhall M, O'Connor KC et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015; 2: e89
- [165] Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2014; 1: e40
- [166] Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016; 3: e257
- [167] Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative optico-spinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015; 22: e62
- [168] Reindl M, Rostasy K. MOG antibody-associated diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015; 2: e60
- [169] Dörr J, Radbruch H, Bock M et al. Encephalopathy, visual disturbance and hearing loss – recognizing the symptoms of Susac syndrome. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 683–688
- [170] Dörr J, Krautwald S, Wildemann B et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 307–316
- [171] Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M et al. Diagnostic criteria for Susac syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1287–1295
- [172] Zhovtis Ryerson L, Kister I, Snuderl M et al. Incomplete Susac syndrome exacerbated after natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015; 2: e151
- [173] Brandt AU, Zimmermann H, Kaufhold F et al. Patterns of retinal damage facilitate differential diagnosis between susac syndrome and MS. *PLoS ONE* 2012; 7: e38741
- [174] Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Costello F et al. Retinal lesion evolution in susac syndrome. *Retina* 2016; 36: 366–374
- [175] Ringelstein M, Albrecht P, Kleffner I et al. Retinal pathology in Susac syndrome detected by spectral-domain optical coherence tomography. *Neurology* 2015; 85: 610–618
- [176] Heine J, Prüss H, Bartsch T et al. Imaging of autoimmune encephalitis – Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 2015; 309: 68–83
- [177] Finke C, Kopp UA, Pajkert A et al. Structural hippocampal damage following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 727–734
- [178] Finke C, Kopp UA, Scheel M et al. Functional and structural brain changes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2013; 74: 284–296
- [179] Kreye J, Wenke NK, Chayka M et al. Human cerebrospinal fluid monoclonal N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis. *Brain* 2016; 139: 2641–2652
- [180] Borisow N, Prüss H, Paul F. Therapieoptionen bei immunvermittelten Enzephalomyelitiden. *Nervenarzt* 2013; 84: 461–465
- [181] Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2009; 116: 1493–1501
- [182] Büttner T, Kuhn W, Patzold T et al. L-dopa improves colour vision in Parkinson's disease. *J Neural Transm – Park Dis Dement Sect* 1994; 7: 13–19
- [183] Yu J-G, Feng Y-F, Xiang Y et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e85718
- [184] Roth NM, Saidha S, Zimmermann H et al. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease: Photoreceptors in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2014; 29: 1163–1170
- [185] Pula JH, Towle VL, Staszak VM et al. Retinal nerve fibre layer and macular thinning in spinocerebellar ataxia and cerebellar multisystem atrophy. *Neuro-Ophthalmol* 2011; 35: 108–114
- [186] Roth NM, Saidha S, Zimmermann H et al. Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2013
- [187] Ringelstein M, Albrecht P, Südmeyer M et al. Subtle retinal pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 290–297
- [188] Berisha F, Feke GT, Trempe CL et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 2285–2289
- [189] Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2002; 47: 165–168