

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

DISSERTATION

Sehstörungen und Lebensqualität bei neuroimmunologischen
Erkrankungen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johann Thomas Schinzel

aus Hildesheim in Niedersachsen

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
ABSTRACT	5
ABSTRAKT	6
EINFÜHRUNG UND ZIELSTELLUNG	8
VISION.....	9
SLOAN.....	9
NEIVFQ IN NMOSD.....	9
METHODIK	10
VISION.....	10
SLOAN.....	12
NEIVFQ IN NMOSD.....	15
ERGEBNISSE	16
VISION.....	16
SLOAN.....	16
NEIVFQ IN NMOSD.....	20
DISKUSSION	21
VISION.....	21
SLOAN.....	22
NEIVFQ IN NMOSD.....	22
LITERATURVERZEICHNIS	23
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	30
ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	31
DRUCKEXEMPLARE DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATIONEN	32
LEBENS LAUF	53
KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE	54
DANKSAGUNG	55

Abkürzungsverzeichnis

AQP4-IgG – Aquaporin-4 Autoantikörper

CIS – Clinical Isolated Syndrome

ETDRS Charts – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Charts

GEE – Generalised Estimating Equations

HRP – High Resolution Perimetry

9HPT – 9-hole peg test (Teil des MSFC)

LCVA – Low Contrast Visual Acuity (Niedrigkontrastsehschärfe)

MCS – mental component summary (Teil des SF36)

MOG-IgG – Myelin-Oligodendrozytenglykoprotein

MS – Multiple Sklerose

MSFC – Multiple Sclerosis Functional Composite (TWT + 9HPT + PASAT)

NEIVFQ – National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire

NEIVFQ in NMOSD – Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (3. Publikation)

NMOSD – Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders

OCT – Optical Coherence Tomography (optische Kohärenztomographie)

ON – Optikusneuritis

PASAT – paced auditory serial addition test (Teil des MSFC)

PCS – physical component summary (Teil des SF36)

P100 Latenz – Messwert des VEP (in ms)

QoL – Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

RNFL Dicke – Retinal Nerve Fibre Layer Dicke (retinale Nervenfaserschichtdicke)

SE – Standard Error

SF36 – Short Form 36 (besteht aus MCS und PCS)

SLCLA – Sloan Low Contrast Letter Acuity

SLOAN – Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis (2. Publikation)

TMT – Trial Making Test

TWT – Timed Walk Test (Teil des MSFC)

VA – Visual Acuity (Sehschärfe)

VEP – visuell evozierte Potentiale

VISION – Efficacy of vision restoration therapy after optic neuritis (VISION study): study protocol for a randomized controlled trial (1. Publikation)

VRT – Visuelles Restitutionstraining

Abstract

Background:

VISION: Optic neuritis (ON) is a frequent manifestation of multiple sclerosis (MS). We aimed at evaluating whether visual deficits caused by ON can be reduced by vision restoration therapy (VRT).

SLOAN: Evaluation of relations between Sloan Low Contrast Letter Acuity (SLCLA), retinal integrity, Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) and quality of life (QoL) in MS patients.

NEIVFQ in NMOSD: We compared QoL in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) and MS patients and correlated it to structural retinal damage and visual function.

Methods:

VISION: Controlled, double-blinded pilot study. 80 Patients with ON were envisioned to complete a computer-based visual training (VRT) for approximately 30 minutes each day for a period of 6 months. Outcome parameters included the expansion of the visual field, visual acuity, visual evoked potentials (VEP), optical coherence tomography (OCT) and other function tests of the visual system.

SLOAN: Cross-sectional analysis from baseline data of 92 MS patients from an ongoing prospective longitudinal trial. Relations between RNFL Thickness or VEP and SLCLA were analyzed, moreover relations between SLCLA, MSFC, and QoL.

NEIVFQ in NMOSD: 31 NMOSD and 31 MS patients were included. QoL was assessed with NEIVFQ39. All patients underwent OCT, visual acuity and contrast sensitivity measurements.

Results:

VISION: The paper was submitted as a study protocol. No results have been achieved so far due to an insufficient number of included patients at that time.

SLOAN: SLCLA predicted RNFL Thickness and VEP and predicted vision-related QoL. SLCLA did not predict general QoL reflected by SF36. Implementing SLCLA into MSFC captured aspects of disability which were not captured by standard MSFC.

NEIVFQ in NMOSD: Vision-related QoL was reduced in NMOSD compared to MS patients. Retinal thinning and visual impairment were significantly greater in the NMOSD cohort. Lower vision-related QoL was associated with more retinal damage and reduced visual function.

Conclusions:

VISION: If VRT had been shown to improve visual function after ON, it might have been a first therapeutic option for patients with incomplete recovery.

SLOAN: SLCLA correlates with retinal morphology and VEP and predicts some aspects of vision-related QoL in MS. We provide evidence that extending the MSFC by SLCLA increases the performance of MSFC to capture MS-related disability.

NEIVFQ in NMOSD: NMOSD-related bilateral ON-attacks cause structural damage and visual impairment that lead to severe loss of vision-related QoL.

Abstrakt

Einleitung:

VISION: Die Optikusneuritis (ON) ist eine häufige Manifestation bei Multipler Sklerose (MS). Das Ziel war es zu evaluieren, ob visuelle Defizite aufgrund von ON durch Visuelle Restitutionstherapie (VRT) reduzierbar sind.

SLOAN: Evaluation der Beziehungen zwischen Sloan Low Contrast Letter Acuity (SLCLA), retinaler Unversehrtheit, dem Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) und quality of life (QoL) bei MS Patienten.

NEIVFQ in NMOSD: Wir verglichen QoL von Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) Patienten mit MS Patienten und korrelierten retinalen Schaden mit visuellen Funktionen.

Methodik:

VISION: Kontrollierte, doppelblinde Pilotstudie. Das Ziel war es 80 Patienten ein Computer-basiertes Trainingsprogramm ca. 30 Minuten pro Tag 6 Monate lang durchführen zu lassen. Ergebnisparameter beinhalteten die Expansion des

Gesichtsfelds, Sehschärfe, visuell evozierte Potentiale (VEP), optische Kohärenztomographie (OCT) und andere Funktionstests des visuellen Systems.

SLOAN: Querschnittsanalyse eines Basisdatensatzes von 92 MS Patienten einer prospektiven longitudinalen Studie. Beziehungen zwischen retinaler Nervenfaserschichtdicke oder VEP und SLCLA wurden berechnet, darüber hinaus Relationen zwischen SLCLA, MSFC und QoL.

NEIVFQ in NMOSD: 31 NMOSD und 31 MS Patienten wurden eingeschlossen. Es wurde ein retinales OCT durchgeführt; die QoL wurde mittels NEIVFQ39 sowie Sehschärfe und Kontrastsensitivität gemessen.

Ergebnisse:

VISION: Der Artikel wurde als Study Protocol verfasst, es liegen keine Ergebnisse vor.

SLOAN: SLCLA korrelierte signifikant mit der Nervenfaserschichtdicke und VEP und prognostizierte die QoL. SLCLA korrelierte nicht mit allgemeiner Lebensqualität, gemessen durch den SF36. Durch Implementierung der SLCLA in den MSFC konnten sehbezogene Behinderungsaspekte erfasst werden, die durch den herkömmlichen MSFC nicht abgebildet werden.

NEIVFQ in NMOSD: Die QoL war bei NMOSD im Vergleich zu MS Patienten reduziert. Retinale Dickenabnahme und visuelle Beeinträchtigungen waren signifikant größer in der NMOSD Kohorte. Niedrigere QoL war mit mehr retinalem Schaden und reduzierter visueller Funktion verbunden.

Schlussfolgerungen:

VISION: Wenn für die visuelle Restitutionstherapie gezeigt worden wäre, dass sie visuelle Funktionen nach ON verbessern kann, dann hätte diese Methode eine erste therapeutische Option darstellen können.

SLOAN: SLCLA, bei 2.5% und 1.25% Kontrastniveau, korrelierte mit der retinalen Morphologie und VEP und prognostizierte einige Aspekte der QoL bei MS. Insbesondere konnten wir nachweisen, dass der MSFC, mit SLCLA erweitert, eine Leistungsverbesserung hinsichtlich der Erfassung MS bezogener Beeinträchtigungen erhält.

NEIVFQ in NMOSD: NMOSD bedingtes bilaterales Auftreten von ON verursachen schwere strukturelle Schäden und visuelle Beeinträchtigungen und führen zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen der QoL.

Einführung und Zielstellung

Multiple Sklerose (MS) gehört zu den häufigsten chronisch-entzündlichen neurologischen Krankheitsbildern in den westlichen Staaten. Betroffen sind vorrangig junge Erwachsene (20-30 Jahre), wobei Frauen etwa doppelt so häufig erkranken. Die Optikusneuritis (ON) tritt in etwa 50% aller Patienten mit MS im Krankheitsverlauf auf und ist häufig (in 20-30% der Fälle) das erste Symptom einer sich entwickelnden MS (1–3). Leitsymptome der ON beinhalten eine Reduzierung der Sehschärfe, periokuläre Schmerzen (insbesondere bei Augenbewegungen), eine reduzierte Kontrastsehschärfe, Wahrnehmungsstörungen von Farben und das Auftreten von Gesichtsfelddefekten. Die ON tritt meistens subakut auf. Probleme beim Sehen entwickeln sich über mehrere Tage, wobei sich die Rekonvaleszenz häufig über Wochen hinzieht (1). Bei ca. 35% dieser Patienten bleiben Sehbeeinträchtigungen sogar 10 Jahre nach Auftritt der ON bestehen, wobei es quasi keine Therapie mehr gibt (4,5). Sehbeeinträchtigungen treten aber auch bei MS ohne ON, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) oder „clinically isolated syndrome“ (CIS) auf (6–8). Bei NMOSD, welche eine eigenständige Autoimmunkrankheit des zentralen Nervensystems darstellt, tritt eine ON sogar in ca. 80% der Fälle auf. Diese präsentieren sich in 20% bilateral. In bis zu 80% der Fälle sind Aquaporin-4 Autoantikörper (AQP4-IgG) nachweisbar. Inzwischen wurden aber auch andere Antikörper, gerichtet gegen das Myelin-Oligodendrozytenglykoprotein (MOG-IgG), bei AQP4-IgG negativen NMOSD Patienten gefunden (9–22).

In meiner Dissertation beschäftige ich mich in 3 Publikationen mit spezieller Diagnostik und Therapien von Sehverschlechterungen aufgrund dieser neuroimmunologischen Erkrankungen. Die Studien in der Reihenfolge ihrer Veröffentlichung lauten:

1. Efficacy of vision restoration therapy after optic neuritis (VISION study): study protocol for a randomized controlled trial (23),
2. Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis (SLOAN) (24) und
3. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders in comparison to patients with MS (NEIVFQ in NMOSD) (25).

Alle Studien wurden im NeuroCure Clinical Research Center (NCRC) der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt, von der lokalen Ethikkommission genehmigt und

im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung.

Statistische Signifikanz wurde jeweils bei $p < 0,05$ angesetzt.

VISION

Meine erste Studie, die sogenannte VISION-Studie, geht der Frage nach, ob es möglich ist, residuelle Visusminderungen und Gesichtsfeldeinschränkungen nach stattgehabter ON doch noch behandeln zu können und, wenn auch nicht eine vollständige, so doch wenigstens eine Teilremission zu erreichen. Aus Studien zum Visuellen Restitutionstraining (VRT) bei Patienten mit Sehstörungen bei postchiasmatischen Läsionen war bekannt, dass es wahrscheinlich möglich ist, partielle Sehverbesserungen herbeizuführen (26–29). Beim VRT wird dem Patienten ein Sehtraining angeboten, welches computerbasiert Übergangsregionen in der Retina von anopen zu intakten Bereichen mit Weißlicht-Stimuli beübt (30). Es liegt nahe anzunehmen, dass selbiger Effekt bei Patienten mit neuroimmunologischen Schäden eintreten kann. Dies stellte die Grundlage dar, auf der VISION aufbaute.

SLOAN

Die zweite Studie, die Beobachtungsstudie Sloan, beruht auf der Erkenntnis, dass Sehstörungen, seien sie auch nur subklinisch vorhanden, also mit gängigen Testverfahren nicht zu eruieren, als prognostischer Faktor dienen können, um den weiteren Verlauf mit einer etwaigen Progression zu einer manifesten MS abzuschätzen. Fände man also eine Methode, welche bereits geringe Beeinträchtigungen beim Sehen detektierte, könnte man frühzeitiger therapeutisch aktiv werden und so die Progression der Erkrankung insgesamt positiv beeinflussen. Als ein solches Testverfahren wurden die Sloan Low Contrast Letter Acuity Charts (SLCLA-Charts) diskutiert. Die Sloan-Studie geht den Fragen nach, ob sich diese in den etablierten Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) Test einbinden lassen, um seine Aussagekraft zu erhöhen und wie sich die Zusammenhänge zwischen SLOAN-Charts und retinaler Morphologie sowie Lebensqualität (Quality of Life, QoL) darstellen.

NEIVFQ in NMOSD

Die dritte Publikation stellt erste Ergebnisse einer Querschnittsanalyse von zwei longitudinalen Beobachtungsstudien dar, welche MS und NMOSD Patienten bezüglich

ihrer auf das Sehen bezogenen Lebensqualität, ihres strukturellen retinalen Schadens sowie ihrer Dysfunktion des visuellen Systems untersuchen. NMOSD Patienten leiden meist an umfangreicheren visuellen Beeinträchtigungen als MS Patienten (31). Die Lebensqualität dieser Patienten, vor allem bezogen auf das Sehen, wurde bisher noch nicht untersucht.

Methodik

VISION

Vision ist eine monozentrische, randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Pilotstudie. Die Rekrutierung der Patienten begann im Jahr 2011; die Studie wurde allerdings vor Erreichen einer ausreichenden Anzahl an Patienten wegen einer unzureichenden Compliance und methodischen Schwierigkeiten eingestellt. Ziel war es, 80 Patienten mit einer ON einzuschließen und dem zeitlichen Auftreten nach in 2 Gruppen aufzuteilen. Bei der Ersten musste die ON mindestens ein Jahr bei Einschlusszeitpunkt zurückgelegen haben, bei der Zweiten in einem Zeitraum zwischen 2 und 6 Monaten. Beide Gruppen wurden 1:1 randomisiert einer VRT Gruppe und einer Kontrollgruppe zugeteilt, wobei die Letztere ein Sakkadentraining (RehaCom, Hasomed GmbH, Magdeburg, Germany, (32)) erhielt.

Einschlusskriterien waren: Alter zwischen 18 und 55 Jahren, die Fähigkeit, in eine Einverständniserklärung einzuwilligen, Vorliegen einer ON, Sehschärfe zwischen 0,05 und 0,7 oder $> 0,7$ und einem Skotom, keine systemische Steroidbehandlung oder Plasmapherese innerhalb der letzten 60 Tage. Ausschlusskriterien waren das Auftreten einer ON innerhalb der letzten 60 Tage sowie das Vorliegen anderer Augenerkrankungen wie makuläre Degeneration, Katarakt, Glaukom, diabetische Retinopathie oder einem Nystagmus, Strabismus und einer Amblyopie. Randomisiert auf die beiden Studiengruppen VRT und Kontrolle wurden die Patienten durch ein frei erhältliches Software-Programm (33).

Das VRT ist ein kommerzielles computerbasiertes Sehtraining (NovaVision AG, Magdeburg, Germany), welches die Region zwischen einem Skotom und dem intakten Sehfeld bestimmt und spezifisch beübt. Hierbei werden bei jedem Sehtraining Weißlichtstimuli im Gesichtsfeld präsentiert, welche der Patient erkennen soll. Dies führt

er eine halbe Stunde pro Tag über einen Zeitraum von einem halben Jahr durch. Das Programm adaptiert sich an den Trainingsstand des Patienten (30).



Abbildung 1: Patient beim Visuellen Restitutions-training (VRT). Lichtreize, dargeboten auf dem Bildschirm, werden per Tastendruck bestätigt.

Die Kontrollgruppe absolvierte ein computergestütztes Training für schnelle Augenbewegungen (Sakkaden, rapid eye movements; RehaCom, Hasomed GmbH, Magdeburg, Germany). Hierbei fixiert der Patient einen zentralen Punkt auf dem Monitor und soll auf periphere Reize, welche sich zur Bildschirmmitte hinbewegen, reagieren. Die Beübungsdauer betrug, wie in der VRT Gruppe, eine halbe Stunde pro Tag für 6 Monate (34).

Primärer Endpunkt der Studie stellte das Ausmaß der Gesichtsfelderweiterung nach 3 und 6 Monaten Übungsdauer dar. Weitere sekundäre Endpunkte waren Kontrastsensitivität, Blendempfindlichkeit, Sehschärfe, visuell evozierte Potentiale (VEP), optische Kohärenztomographie (Optical Coherence Tomography (OCT)) sowie Farbwahrnehmung, binokuläres Sehen, Augenbewegungen, Lesegeschwindigkeit des führenden Auges, ein sogenannter Trial Making Test (TMT), welcher die visuelle Exploration und Aufmerksamkeit testet sowie generelle Aufmerksamkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Quality of Life, QoL).

Die Studie ist eine Pilotstudie. Ein ausreichender Datensatz, welcher eine a priori Berechnung der Fallzahlen ermöglicht hätte, war nicht gegeben. Alle Endpunkte wären analysiert und deskriptiv beschrieben worden. Die Nullhypothese lautete: VRT hat keinen Einfluss auf das Sehvermögen nach ON. Die Auswertung der Endpunkte wäre nach dem „intention-to-treat“ sowie durch das „per-protocol“ Prinzip durchgeführt worden; eine explorative Analyse war geplant.

SLOAN

Die Sloan Studie ist eine monozentrische, prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie. Die hier angeführte Veröffentlichung stellt eine erste Auswertung des Basisdatensatzes der Sloan-Patientenkohorte dar.

Erhoben wurden bei dieser Untersuchung folgende Parameter: Niedrigkontrastsehschärfe (Low Contrast visual acuity, LCVA), Grad der Beeinträchtigungen (MSFC), RNFL Dicke (OCT), VEP und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF36, NEIVFQ39).

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit einer ersten MS-verdächtigen klinischen Episode (CIS) oder mit einer definitiven MS, diagnostiziert nach den revidierten McDonald- Kriterien, welche entweder als eine schubförmig remittierende MS (relapsing remitting MS) oder eine sekundär progressive MS (secondary progressive MS) zu klassifizieren ist (35). Ausschlusskriterien beinhalteten MS-Schübe innerhalb des letzten Monats, Refraktionsfehler $> \pm 8$ dpt und Augenerkrankungen wie Glaukom oder diabetische Retinopathie. Daten von 92/100 eingeschlossenen Patienten konnten ausgewertet werden. 8 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da sich bei diesen Augenerkrankungen nach dem Einschluss in die Studie offenbarten (Glaukom, Netzhautablösung, starke Myopie, unklare retinale Pathologie). Ein Kohortenüberblick ist in Tabelle 1 ersichtlich.

Die Niedrigkontrastsehschärfe (LCVA) wurde durch die SLCLA Charts bei vier verschiedenen Kontrastniveaus (100%, 10%, 2,5%, 1,25%) geprüft, wobei das 100% Kontrastniveau die gängige Sehschärfe bei Hochkontrast abbildet. Die 10% Kontrastsehschärfe wurde verwendet, um den Patienten eine Adaptation an die niedrigeren Niveaustufen zu ermöglichen. Die SLCLA Charts waren standardisiert bezüglich der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Charts (Sehschärfen Charts) mit fünf Buchstaben pro Zeile (36). Die Testbedingungen wurden standardisiert bezüglich der Raumbelichtung des Untersuchungszimmers (80-100 cd/m^2), des Abstandes zwischen Patient und Chart (2 m), der Haltung des Patienten (sitzend), der Korrektur des Visus (bestmögliche Korrektur) und des Anleitungsprotokolls. Die Auswertung der Charts erfolgte basierend auf der Anzahl der korrekt identifizierten Buchstaben (Buchstabenanzahl (letter score), maximal erreichbare Punktzahl: 60) (37). Alle SLCLA Tests wurden beidäugig durchgeführt (beide Augen offen), da dieser Ansatz eventuell relevante binokuläre Summations-/Inhibitionseffekte beinhaltet und insofern

eher ein Maß für die globale Sehfunktion, also dem wirklichen Leben, darstellt als monokuläres Messen (38).

Der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) besteht in der derzeit gebräuchlichen Form (MSFC3) aus einer Testbatterie, welche den 25 foot timed walk test (TWT), den 9-hole peg test (9HPT) und den paced auditory serial addition test (PASAT) beinhaltet. Dieser wurde nach einer standardisierten Prozedur durchgeführt, berechnet gemäß der standardisierten Anleitung, und normalisiert bezüglich unserer Kohorte (39). Wir entwickelten einen neuen „MSFC4“, indem wir SLCLA Messungen, entweder bei 2,5% oder 1,25% Kontrastlevel, dem MSFC3 hinzufügten.

Tabelle 1: Demografische und klinische Daten der Sloan Kohorte

Probanden	n	92
Geschlecht (n / %)	weiblich	64 / 69,6
Alter (Jahre)	Durchschnitt \pm SD	41 \pm 11
	Bereich	19 - 64
Krankheitsdauer (Monate)	Durchschnitt \pm SD	96 \pm 70
	Bereich	2 - 295
Krankheitsverlauf (n / %)	RRMS	65 / 70,7
	CIS	21 / 22,8
	SPMS	6 / 6,5
EDSS	Median \pm SD	2,0 \pm 1,4
	Bereich	0 - 7,0
Augen mit Auftreten einer ON (n / %)	Nein	122 / 66,3
	Ja	62 / 33,7
RNFL Dicke (μ m) n=184 eyes	Durchschnitt \pm SD	87,3 \pm 15,1
	Bereich	40,6 - 122,5
P100 VEP Latenz (ms) n=184 eyes	Durchschnitt \pm SD	115 \pm 16,7
	Bereich	75 - 177

CIS: Clinical Isolated Syndrome; EDSS: expanded disability status scale; RNFL Dicke: Retinal Nerve Fibre Layer Dicke; RRMS: relapsing-remitting multiple sclerosis (schubförmig verlaufende Multiple Sklerose); SD: standard deviation (Standartabweichung); SPMS: secondary progressive multiple sclerosis (sekundär progredient verlaufende Multiple Sklerose); VEP: visuell evozierte Potentiale.

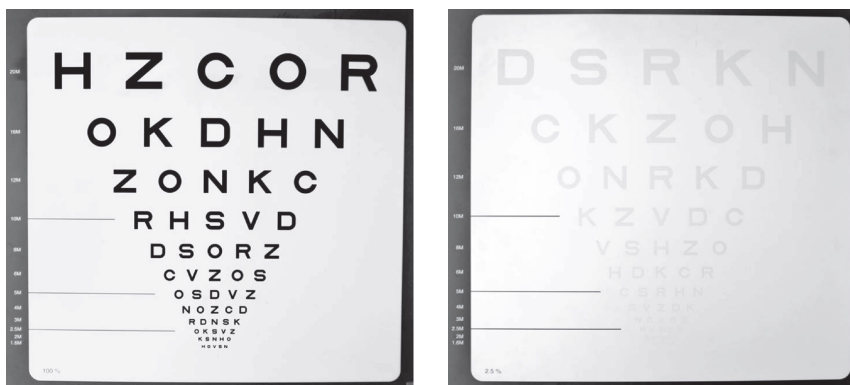


Abbildung 2: Sloan Charts bei 100% und 2,5% Kontrast

Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT, Spektrale Domänen Optische Kohärenztomographie) wurde verwendet, um die sogenannte retinale Nervenfaserschichtdicke (Retinal Nerve Fibre Layer (RNFL) Dicke) nach bekannten Scan-Protokollen zu vermessen (40).

Das Standard-Schachbrettmuster zur Stimulation der visuell evozierten Potentiale (VEP) wurde eingesetzt. Die Elektroden wurden gemäß dem „10-20 International System“ an den Punkten Oz und Fz platziert. Die gemessene Zeitspanne betrug 500 ms nach jedem Stimulus, wobei für unsere Zwecke die P100 Latenzzeit (in ms) protokolliert wurde.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) wurde gemessen, indem wir die validierten deutschen Fassungen des Short Form (SF) 36 und des National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEIVFQ) verwendeten. Der SF36 wurde nach normativen Daten und Skripten ausgewertet, welcher einen Gesamtsummenwert bezüglich der physischen Komponente (physical component summary, PCS) und einen solchen für die mentale Komponente (mental component summary, MCS) bereitstellt. Der NEIVFQ, welcher 1998 als ein 51-Item Fragebogen entwickelt wurde, besteht aus 12 individuell klassifizierten Subskalen und einem allumfassenden Kombinations-Score (Total-Score, Gesamtsummenwert). In unserer Studie benutzten wir die 39 Item Version, da zu Studienbeginn eine validierte deutsche Fassung nur für diese vorlag (41–45).

Die statistische Analyse wurde mit SPSS 21 (IBM, Somers, NY, USA) durchgeführt. Distributionsanalysen der quantitativen Messungen wurden durch den Gebrauch der Schiefe und Kurtosis der Verteilung sowie Kolmogorov-Smirnov Tests ausgeführt. Pearson Korrelationen wurden benutzt, um die Relationen zwischen MSFC, SLCLA und QoL zu berechnen. Die Leistungsstärke des MSFC4 wurde durch den Gebrauch von partiellen Korrelationen evaluiert. Relationen zwischen RNFL Dicke oder P100 Latenz und QoL wurden mittels verallgemeinerter Schätzungsgleichungen (Generalised Estimating Equations, GEE) untersucht, auch um den Abhängigkeiten zwischen den Augen einer Person Rechnung zu tragen. Jegliche Analysen sollen als explorativ angesehen werden, da keine vorherige Berechnung der Stichprobengröße oder eine Korrektur für multiples Testen stattfand.

NEIVFQ in NMOSD

In dieser Querschnittsanalyse aus Daten von zwei longitudinalen Beobachtungsstudien mit MS und NMOSD Patienten wurden jeweils 31 Patienten eingeschlossen. Einschlusskriterien waren die Diagnose einer NMOSD nach den aktuellen Diagnostikkriterien oder eine MOG-IgG assoziierte rezidivierende ON und Alter zwischen 18 und 70 Jahren (12). Die 31 MS und 31 NMOSD Patienten waren bezüglich des Alters ($p = 0,97$) und Geschlechts ($p = 0,51$) angepasst. Die Patienten verteilten sich 1:1 bezüglich des Auftretens einer ON (23 Patienten mit ON/ 8 Patienten ohne ON). Die Krankheitsdauer war bei den MS Patienten nicht signifikant länger.

Zur Untersuchung der auf das Sehen bezogenen QoL wurde wiederum der NEIVFQ39 eingesetzt. Dasselbe OCT Messgerät wie oben beschrieben wurde angewandt, um die RNFL Dicke sowie die Combined Ganglion Cell und Inner Plexiform Layer Dicke und Inner Nuclear Layer Dicke (bei NMOSD Patienten) zu messen. Die visuelle Funktion wurde monokular (und bestmöglich oder gewohnheitsmäßig korrigiert) mit dem Functional Vision Analyzer Optec 6500P system (Stereo Optical Co., Chicago, Illinois) getestet in einer simulierten Distanz von 20ft (ca. 61m). Die Hochkontrast-Sehschärfe wurde mit ETDRS Charts getestet. Die Kontrastsensitivität wurde mit dem Functional Acuity Contrast Test (FACT) unter photopischen Bedingungen (85 cd/m^2) getestet (46). Die statistischen Analysen wurden mit R Version 3.3.0 durchgeführt. Unterschiede in demografischen und klinischen Daten zwischen den Kohorten wurden getestet mit dem Pearson χ^2 Test bezüglich des Geschlechts und mit dem Mann-Whitney U Test bezüglich Alter, Krankheitsdauer und EDSS. Gruppenvergleiche der NEIVFQ Gruppenwerte zwischen der MS und NMOSD Kohorte wurden mit linearen Regressionsmodellen für eine einfache Gruppenanalyse vollzogen sowie mit multivariaten linearen Regressionsmodellen, welche den Einfluss von Diagnose (MS oder NMOSD), ON Status (keine ON, unilaterale ON, bilaterale ON) und einen Interaktionseffekt von Diagnose und ON Status berücksichtigen. NEIVFQ Gruppenwerte der NMOSD Patienten wurden zusätzlich mit publizierten Kontrolldaten verglichen (47). OCT, Sehschärfe und Kontrastsensitivität wurden zwischen den Gruppen verglichen mittels GEE. Diese Modelle wurden weiterhin angewandt, um Korrelationen zwischen dem NEIVFQ Gesamtsummenwert, den OCT Daten und den visuellen Messungen der NMOSD Kohorte zu untersuchen. Zusätzlich wurden hier lineare Regressionsmodelle angewandt, um die R^2 Werte der Korrelationen zu errechnen.

Ergebnisse

VISION

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Artikels reichte die Anzahl der Patienten (insgesamt 16) und ihre Trainingsdauer nicht aus, um mögliche signifikante Ergebnisse der Auswertungen zu erhalten. Ursachen hierfür waren insbesondere die schwierige Rekrutierung von passenden Patienten gemäß den Ein-/Ausschlusskriterien innerhalb des gesetzten Zeitraums, die Komplexität des Studienablaufs, eingeschränkte Compliance der Versuchsteilnehmer und neu aufgetretene Schübe bei MS/CIS. Die Rekrutierung wurde somit vorzeitig beendet und der Artikel als sogenanntes „study protocol“ verfasst, welcher den damaligen Stand der Studie abbildete.

SLOAN

92 Patienten wurden in die Querschnittsanalyse miteinbezogen. Die grundlegenden demografischen und klinischen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt, eine Zusammenfassung der Sehschärfe bei Hoch- und Niedrigkontrast sowie die Daten zu allgemeiner und der auf das Sehen bezogenen Lebensqualität (QoL) können in Tabelle 2 eingesehen werden. Wie erwartet, zeigten die Sehschärfemessungen bei 100% Kontrastniveau und 10% starke Ceiling-Effekte (Sättigungseffekte), wohingegen die Werte bei 2,5% und 1,25%, insbesondere 2,5%, eine annähernde Normalverteilung aufwiesen (Abbildung 3). Aus diesem Grund fokussierten wir uns auf das 2,5% Kontrastniveau.

Um unsere Kohorte näher zu charakterisieren, wurden die RNFL Dicke und die P100 Latenz gemessen. Da es verschiedene Studien gibt, welche den engen Zusammenhang zwischen retinaler Morphologie und Niedrigkontrastsehschärfe (LCVA) darstellen, haben wir als Erstes untersucht, ob SLCLA beim 2,5% Level durch die RNFL Dicke vorhergesagt werden kann und im zweiten Schritt, ob dies durch die P100 Latenz möglich ist (48).

Es waren auch hier schlechtere Messwerte der SLCLA bei 2,5% (sowie bei 1,25%) mit einem höhergradigen retinalen Schaden - also verdünnten RNFL - sowie einer prolongierten P100 Latenzzeit assoziiert.

Tabelle 2: Sehschärfe bei verschiedenen Kontrastniveaus und Daten über die Lebensqualität (Sloan Studie)

		Durchschnittswert	Standardabweichung	Maximum	Minimum
Sehschärfe bei verschiedenen Kontrast-Niveaus, (letter score)	100%	58,5	3,0	60	42
	10%	53,5	5,5	60	36
	2,5%	41	7,5	55	23
	1,25%	38	9,0	54	11
SF36	PCS	44,48	9,72	63,72	19,17
	MCS	46,37	10,67	67,14	19,98
NEIVFQ	Gesamtsummenwert	88,08	8,02	99,44	58,11
	Allgemeiner Gesundheitszustand	59,5	18,7	100	15
	Allgemeine Sehkraft	78,2	12,0	100	45
	Augenschmerzen	80,5	17,6	100	25
	Nahsicht	87,3	12,6	100	41,7
	Fernsicht	91,4	9,4	115	62,5
	Soziale Funktionsfähigkeit	96,2	7,3	100	66,7
	Psychisches Befinden	89,5	12,5	118,8	35
	Ausübung sozialer Rollen	78,5	17,9	100	31,3
	Abhängigkeit von anderen	96,5	13,7	100	12,5
	Probleme mit dem Autofahren	84,2	20,3	100	0
	Fernsehen	98	7	100	75
	Peripheres Sehen	88	15	100	50

MCS: mental component summary; NEIVFQ: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire; PCS: physical component summary; SF36: Short Form 36 Quality of Life Questionnaire

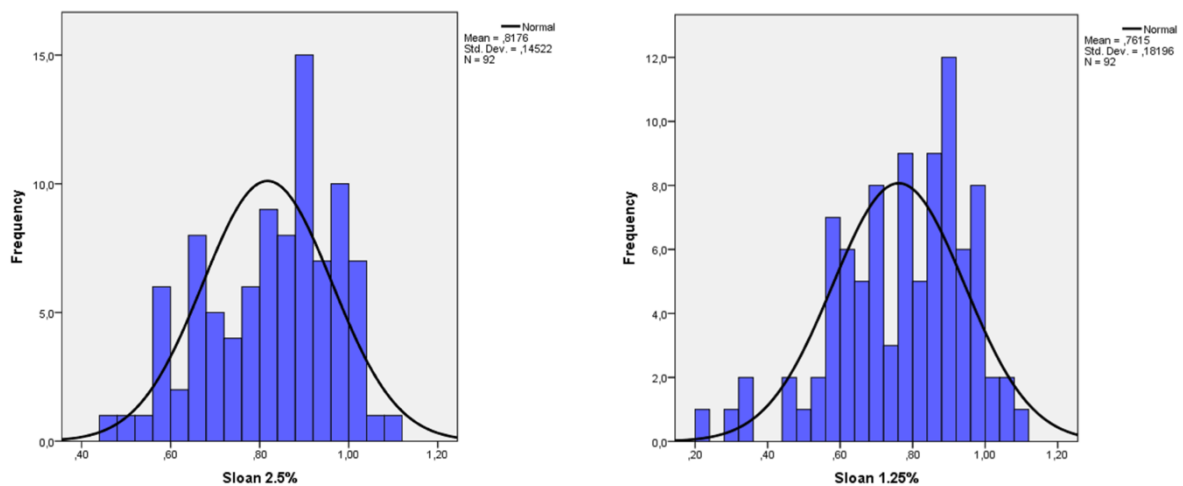


Abbildung 3: Verteilung der Messdaten von Sloan Charts bei 2,5% und 1,25% Kontrastniveau

Als Nächstes untersuchten wir, ob die SLCLA die selbstbeurteilte Lebensqualität (QoL) widerspiegelt. Im Unterschied zu vorherigen Veröffentlichungen war ein schlechteres Ergebnis der SLCLA bei 2,5% und 1,25% nicht mit einer verminderten, selbstbeurteilten Lebensqualität, gemessen anhand des physischen (PCS) oder mentalen (MCS) Komponenten Summenscores des SF36, assoziiert (Tabelle 3) (49). Durch den Umstand, dass der SF36 nicht speziell darauf zugeschnitten ist, die auf das Sehen bezogene Lebensqualität zu erfassen, haben wir zusätzlich den hierfür ausgerichteten NEIVFQ39 benutzt. Verminderte SLCLA Werte korrelierten nicht mit dem NEIVFQ39 Gesamtsummenwert. Ein moderater Zusammenhang konnte bei den NEIVFQ39 Untergruppen „Allgemeines Sehen“ und „Nahsicht“ (Tabelle 3) gefunden werden.

Eine zentrale Frage dieser Studie war, ob die Gesamtleistung des MSFC verbessert würde, wenn man die Niedrigkontrastsehschärfe (LCVA) in diesen implementierte. Wir fragten uns, ob SLCLA bei 2,5% Kontrastniveau den Vorhersagewert des MSFC hinsichtlich der Lebensqualität verbessern würde. Für diesen Zweck haben wir als Erstes die Korrelation des herkömmlichen MSFC3 mit der Lebensqualität durch den SF36 ermittelt (Tabelle 3). Es zeigte sich, dass ein schlechteres Abschneiden im MSFC3 mit einer niedrigeren physisch bedingten Lebensqualität – im Sinne von niedrigeren SF36 PCS Werten – einherging. Dieser Zusammenhang wurde hauptsächlich durch den Gehstest TWT (Teil des MSFC3) bedingt. Zwischen dem MSFC3 und der mental bedingten Lebensqualität – dem SF36 MCS – konnte kein solcher Zusammenhang ermittelt werden. Indem wir die SLCLA (2,5% und 1,25%) in den MSFC3 integrierten, also einen neuen MSFC4 bildeten, stellte sich heraus, dass der MSFC3 und MSFC4 die Lebensqualität – gemessen durch den SF36 – gleichermaßen gut abbildeten. Nachdem wir allerdings partielle Korrelationsanalysen durchführten, bei denen wir den alleinigen Einfluss des MSFC3 kontrollierten, sprich aus der Korrelation herausrechneten, war überhaupt kein solcher Zusammenhang mehr gegeben. Dies bedeutet, dass die Korrelation zwischen MSFC4 und SF36 vollständig erklärt werden kann durch Beeinträchtigungen, welche bereits durch den MSFC3 erfasst werden.

Wegen der bestehenden Limitationen des SF36 hinsichtlich der visuellen Aspekte haben wir weiterhin den NEIVFQ39 als Variable benutzt, welche auch die auf das Sehen bezogene Lebensqualität abbildet. Für beide, MSFC3 und MSFC4, wurde kein Zusammenhang mit den NEIVFQ39 Gesamtsummenwerten gefunden, allerdings konnten wiederum milde Korrelationen mit den Werten der Untergruppen „Nahsicht“ und

„Ausübung sozialer Rollen“ gefunden werden. Aufgrund der Tatsache, dass diese Korrelationen vor allem durch die 9-HPT Komponente des MSFC3 und der SLCLA und/oder des 9-HPT des MSFC4 (Tabelle 3) gegeben sind, haben wir zusätzlich partielle Korrelationsanalysen für den MSFC4 und NEIVFQ39 durchgeführt, wobei der Einfluss des MSFC3 wiederum kontrolliert, also herausgerechnet, wurde. Indem wir dieses Modell benutzten, offenbarten sich signifikante Assoziationen für die NEIVFQ39 Untergruppenwerte „Allgemeine Sehkraft“ und „Nahsicht“. Ähnlich verhielt es sich beim 1,25% Kontrastniveau, was vermuten lässt, dass der MSFC4 einige Aspekte der auf das Sehen bezogenen Lebensqualität erfasst, welche nicht vom herkömmlichen MSFC3 abgebildet werden.

Tabelle 3: Pearson Korrelationsanalysen der Lebensqualität, des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) und der Sloan Niedrigkontrastsehschärfe (SLCLA)

			TWT-z	9HPT-z	PASAT-z	MSFC3	SLCLA 2,5% z	SLCLA 1,25% z	MSFC4 (SLCLA 2,5%)	MSFC4 (SLCLA 1,25%)
SF36	PCS	r	0,369	0,324	-0,004	0,324	0,197	0,177	0,328	0,329
		p	0,001	0,004	0,97	0,004	0,078	0,114	0,003	0,003
	MCS	r	0,093	-0,015	-0,103	-0,013	-0,032	-0,016	-0,021	-0,016
		p	0,415	0,893	0,361	0,913	0,775	0,887	0,855	0,891
NEIVFQ 39	Gesamtsummenwert	r	0,043	0,215	0,055	0,145	0,178	0,123	0,182	0,164
		p	0,693	0,044	0,608	0,177	0,093	0,248	0,092	0,129
	Allgemeiner Gesundheitszustand	r	0,211	0,207	-0,007	0,197	0,082	0,072	0,191	0,194
		p	0,05	0,053	0,95	0,065	0,441	0,5	0,076	0,072
	Allgemeine Sehkraft	r	0,021	0,159	-0,081	0,049	0,279	0,274	0,149	0,149
		p	0,85	0,139	0,45	0,647	0,008	0,009	0,168	0,168
	Augenschmerzen	r	-0,09	-0,047	0,107	0,001	0,042	0,019	0,02	0,014
		p	0,409	0,661	0,315	0,992	0,698	0,859	0,851	0,899
	Nahsicht	r	0,177	0,259	0,046	0,213	0,348	0,317	0,302	0,295
		p	0,101	0,015	0,664	0,046	0,001	0,002	0,004	0,006
	Fernsicht	r	-0,015	0,124	-0,13	-0,014	0,105	0,084	0,027	0,019
		p	0,89	0,249	0,222	0,899	0,324	0,429	0,802	0,859
	Soziale Funktionsfähigkeit	r	-0,021	0,116	-0,087	-0,002	0,122	0,092	0,042	0,031
		p	0,846	0,28	0,413	0,988	0,252	0,387	0,696	0,774
	Psychisches Befinden	r	-0,031	0,158	-0,039	0,049	-0,082	-0,125	0,009	-0,007
		p	0,779	0,143	0,713	0,653	0,443	0,242	0,931	0,946

Fortsetzung Tabelle 3: Pearson Korrelationsanalysen der Lebensqualität, des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) und der Sloan Niedrigkontrastsehschärfe (SLCLA)

		TWT-z	9HPT-z	PASAT-z	MSFC3	SLCLA 2,5% z	SLCLA 1,25% z	MSFC4 (SLCLA 2,5%)	MSFC4 (SLCLA 1,25%)	
		NEIVFQ 39	Ausübung sozialer Rollen	r	0,091	0,239	0,199	0,264	0,032	-0,014
p	0,402			0,025	0,06	0,013	0,766	0,893	0,033	0,042
Abhängigkeit von anderen	r		0,043	0,129	-0,021	0,075	-0,048	-0,074	0,042	0,034
	p		0,692	0,23	0,846	0,486	0,653	0,489	0,697	0,757
Probleme mit dem Autofahren	r		0,289	0,175	0,078	0,128	0,229	0,2	0,185	0,169
	p		0,015	0,144	0,513	0,289	0,053	0,092	0,125	0,163
Fernsehen	r		0,019	0,066	0,006	0,048	0,062	0,022	0,065	0,05
	p		0,865	0,55	0,957	0,665	0,569	0,842	0,557	0,654
Peripheres Sehen	r		0,142	0,095	0,134	0,172	0,151	0,099	0,203	0,187
	p		0,199	0,391	0,217	0,117	0,165	0,366	0,065	0,09

9-HPT: 9-hole peg test (Teil des MSFC3); LCLA: Sloan low contrast letter acuity; MCS: mental component summary; MSFC3: Dreidimensionaler (konventioneller) multiple sclerosis functional composite; MSFC4: Vierdimensionaler multiple sclerosis functional composite, beinhaltet zusätzlich Sloan low contrast letter acuity; NEIVFQ: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (Fragebogen der Lebensqualität); PASAT: paced auditory serial addition test (3 Sek. Version, Teil des MSFC3); PCS: physical component summary; p: P-Wert; r: Pearson Korrelationseffizient; SF36: Short Form 36 (Fragebogen der Lebensqualität); TWT: timed walk test (Teil des MSFC3)

NEIVFQ in NMOSD

Die auf das Sehen bezogene QoL war in der NMOSD Kohorte geringer. Signifikant reduzierte Werte dieser Kohorte wurden im NEIVFQ Gesamtsummenwert und in den Untergruppen „Allgemeiner Gesundheitszustand“, „Allgemeine Sehkraft“, „Psychisches Befinden“, „Ausübung sozialer Rollen“, „Abhängigkeit von anderen“ und „Peripheres Sehen“ offenbar. Der Grad der Beeinträchtigung der auf das Sehen bezogenen QoL war durch ein bilaterales und schwerwiegenderes Auftreten der ON in der NMOSD Kohorte bestimmt. Patienten aus dieser Kohorte mit unilateraler ON zeigten eine höhere QoL im Vergleich zu Patienten mit bilateraler ON. Verglichen mit publizierten Daten gesunder Probanden stellten sich alle NEIVFQ Gruppenwerte, außer „Ausübung sozialer Rollen“, „Abhängigkeit von anderen“ und „Fernsehen“, signifikant reduziert dar. Fünfzehn (48,3%) der NMOSD Patienten hatten eine reduzierte QoL im Vergleich zu diesen normativen Daten. Die 16 Patienten im normalen Bereich beinhalteten sieben Patienten nur mit Auftreten einer Myelitis transversa und acht Patienten mit ausschließlichem Vorliegen einer unilateralen ON. Die NMOSD Patienten zeigten einen höhergradigen neuro-axonalen Schaden im OCT und eine stärkere Beeinträchtigung der visuellen Funktion als

MS Patienten. Dieser Schaden war vor allem durch das Vorliegen einer vorher stattgehabten ON bedingt. Ein reduzierter NEIVFQ Gesamtsammenwert war signifikant mit niedriger Sehschärfe und Kontrastsensitivität bei NMOSD Patienten assoziiert. Retinaler neuro-axonaler Schaden war mit niedrigeren NEIVFQ Werten bei NMOSD Patienten verbunden.

Diskussion

VISION

Mittels dieser Studie sollte evaluiert werden, ob die VRT wirksam ist bei Patienten mit reduzierter Sehfunktion nach stattgehabter ON. Es wurden verschiedene Mechanismen diskutiert, um die Wirkweise der VRT Stimulation zu erklären: Neuroplastizität führt zu einer Optimierung der synaptischen Verbindungen und kortikalen strukturellen Veränderungen, Aktivierung von teilweise geschädigten visuellen Einheiten, einem Anstieg der Geschwindigkeit der Verarbeitung der visuellen Informationen und einem Anstieg der allgemeinen visuellen Aufmerksamkeit (27,50,51). Abschließend kann gesagt werden, dass das VRT das Potential hat, eine erste effektive restaurative Behandlungsoption darzustellen für Patienten mit einem visuellen Defizit nach ON. Der Ansatz der VISION Studie zielte darauf ab, diese Hypothese zu verfestigen, bevor mit der Initiierung größerer bestätigender Studien begonnen würde. Sechzehn Patienten konnten bis zur Veröffentlichung des Papers randomisiert werden, wovon sechs die vollständige halbjährliche Behandlungsdauer durchlaufen hatten. Die Gründe, die zum vorzeitigen Abbruch der Studie führten, waren zum einen methodische Schwierigkeiten, wie die Dauer der Untersuchungen, komplizierte Handhabung des Übungsprogrammes und mangelnde Compliance bei der Durchführung des Trainings (unter anderem Nicht-Benutzung von Kinnstütze oder Augenklappe, Aussetzung von Übungstagen). Zum anderen stellte es sich als schwierig heraus, passende Studienteilnehmer innerhalb des gesetzten Zeitrahmens zu finden. Überdies führten zwischenzeitlich aufgetretene Vorkommnisse, wie beispielsweise eine erneute ON, zum nachträglichen Ausschluss von Patienten.

SLOAN

Indem wir den Basisdatensatz einer laufenden longitudinalen Studie auswerteten, welche sich auf die visuellen Parameter in MS/CIS Patienten konzentrierte, befassten wir uns mit den Zusammenhängen zwischen SLCLA, struktureller retinaler Schädigung, VEP, gesundheitsbezogener Lebensqualität und dem Grad der körperlichen Beeinträchtigung und Kognition (gemessen durch den MSFC). Unsere Hauptbefunde sind i) SLCLA, gemessen beim 2,5% Kontrastniveau, kann durch die RNFL Dicke und P100 Latenzzeit des VEP vorhergesagt werden; ii) QoL, gemessen anhand des SF36 physical component summary (PCS), gibt vor allem Behinderungen beim Gehen und, zu einem geringeren Maße, auch die Funktionalität der oberen Extremität wieder, allerdings nicht die visuelle Funktion, wie durch die SLCLA gemessen; iii) im Gegensatz dazu konnten die visuellen Beeinträchtigungen bei MS Patienten, gemessen durch SLCLA, durch die Untergruppen „Allgemeine Sehkraft“ und „Nahsicht“ des NEIVFQ39 erfasst werden; iv) die Implementierung der SLCLA als eine zusätzliche Komponente in den herkömmlichen MSFC könnte die Leistung des MSFC verbessern, da es scheint, dass SLCLA relevante, QoL beeinflussende visuelle Dysfunktionen erfasst, welche nicht vom herkömmlichen MSFC registriert werden. Im herkömmlichen MSFC erfolgt lediglich die quantitative Messung der Funktionalität der oberen und unteren Extremitäten und der Kognition. Es ist jedoch bekannt, dass aus Patientensicht die intakte visuelle Funktion neben der Gehfähigkeit die höchste Priorität besitzt und somit die Sehfunktion als wichtiger Aspekt im MSFC unterrepräsentiert ist (52).

NEIVFQ in NMOSD

Die Studie stellt den NEIVFQ als ein hilfreiches Instrument zur Erfassung der auf das Sehen bezogenen QoL dar. Das Auftreten einer ON bei NMOSD Patienten führt zu schwereren und persistierenden Sehbeeinträchtigungen und strukturellen Schäden, welche sich in größeren Beeinträchtigungen dieser QoL bemerkbar machen. Solch ein starker Zusammenhang wurde bereits für MS Patienten gezeigt. Hierbei war ein struktureller retinaler Schaden – gemessen durch OCT – mit einer reduzierten auf das Sehen bezogenen QoL verbunden (48). Frühe und effektive Therapiestrategien sind deshalb wichtig, um einen irreparablen strukturellen Schaden abzuwenden und die Lebensqualität der NMOSD Patienten zu erhalten.

Literaturverzeichnis

1. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1273–80.
2. Galetta SL, Villoslada P, Levin N, Shindler K, Ishikawa H, Parr E, Cadavid D, Balcer LJ. Acute optic neuritis: Unmet clinical needs and model for new therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Aug;2(4):e135.
3. Petzold A, Wattjes MP, Costello F, Flores-Rivera J, Fraser CL, Fujihara K, Leavitt J, Marignier R, Paul F, Schippling S, Sindic C, Villoslada P, Weinshenker B, Plant GT. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat Rev Neurol*. 2014 Aug;10(8):447–58.
4. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, Buckley EG, Corbett JJ, Kupersmith MJ, Miller NR. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Feb 27;326(9):581–8.
5. Beck RW, Gal RL, Bhatti MT, Brodsky MC, Buckley EG, Chrousos GA, Corbett J, Eggenberger E, Goodwin JA, Katz B, Kaufman DI, Keltner JL, Kupersmith MJ, Miller NR, Moke PS, Nazarian S, Orengo-Nania S, Savino PJ, Shults WT, Smith CH, Trobe JD, Wall M, Xing D. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jan;137(1):77–83.
6. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, Young KL, Harmel J, Hartung H-P, Martin R, Paul F, Aktas O, Brandt AU. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int*. 2012;2012:530305.
7. Dörr J, Wernecke KD, Bock M, Gaede G, Wuerfel JT, Pfueller CF, Bellmann-Strobl J, Freing A, Brandt AU, Friedemann P. Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 2011;6(4):e18132.
8. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, Deuschle K, Klumbies K, Bellmann-Strobl J, Harmel J, Ruprecht K, Schippling S, Hartung H-P, Aktas O, Brandt AU, Paul F. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2013 Dec;19(14):1887–95.
9. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke K-D, Wegner B, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Krumbholz M, Kümpfel T, Aktas O, Hartung H-P,

Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann J-P, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Winkelmann A, Marouf W, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C, Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206–16.

10. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*. 2014 May;176(2):149–64.

11. Zekeridou A, Lennon VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 May 21;2(4).

12. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG, International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177–89.

13. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, Pache F, Stich O, Beume L-A, Hümmert MW, Trebst C, Ringelstein M, Aktas O, Winkelmann A, Buttmann M, Schwarz A, Zimmermann H, Brandt AU, Franciotta D, Capobianco M, Kuchling J, Haas J, Korporal-Kuhnke M, Lillevang ST, Fechner K, Schanda K, Paul F, Wildemann B, Reindl M. 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 Sep 26;13.

14. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, Pache F, Stich O, Beume L-A, Hümmert MW, Ringelstein M, Trebst C, Winkelmann A, Schwarz A, Buttmann M, Zimmermann H, Kuchling J, Franciotta D, Capobianco M, Siebert E, Lukas C, Korporal-Kuhnke M, Haas J, Fechner K, Brandt AU, Schanda K, Aktas O, Paul F, Reindl M, Wildemann B, in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). 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 Sep 27;13(1):280.

15. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokoili K, Borisow N, Hümmert MW, Trebst C, Pache F, Winkelmann A, Beume L-A, Ringelstein M, Stich O, Aktas O, Korporal-

- Kuhnke M, Schwarz A, Lukas C, Haas J, Fechner K, Buttmann M, Bellmann-Strobl J, Zimmermann H, Brandt AU, Franciotta D, Schanda K, Paul F, Reindl M, Wildemann B, in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation*. 2016 Nov 1;13(1):281.
16. Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Schumacher S, Lacheta A, Oertel FC, Bellmann-Strobl J, Jarius S, Wildemann B, Reindl M, Waldman A, Soelberg K, Asgari N, Ringelstein M, Aktas O, Gross N, Buttmann M, Ach T, Ruprecht K, Paul F, Brandt AU, in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). 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 Nov 1;13(1):282.
17. Metz I, Beißbarth T, Ellenberger D, Pache F, Stork L, Ringelstein M, Aktas O, Jarius S, Wildemann B, Dihazi H, Friede T, Brück W, Ruprecht K, Paul F. Serum peptide reactivities may distinguish neuromyelitis optica subgroups and multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Apr;3(2):e204.
18. Melamed E, Levy M, Waters PJ, Sato DK, Bennett JL, John GR, Hooper DC, Saiz A, Bar-Or A, Kim HJ, Pandit L, Leite MI, Asgari N, Kissani N, Hintzen R, Marignier R, Jarius S, Marcelletti J, Smith TJ, Yeaman MR, Han MH, Aktas O, Apiwattanakul M, Banwell B, Bichuetti D, Broadley S, Cabre P, Chitnis T, De Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Hellwig K, Iorio R, Jarius S, Klawiter E, Kleiter I, Lana-Peixoto M, Nakashima null, O'Connor K, Palace J, Paul F, Prayoonwiwat N, Ruprecht K, Stuve O, Tedder T, Tenenbaum S, Garrahan JP, Aires B, van Herle K, van Pelt D, Villoslada P, Waubant E, Weinshenker B, Wingerchuk D, Würfel J, Zamvil S. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Aug;2(4):e134.
19. Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Feb;2(1):e62.
20. Kim S-M, Woodhall MR, Kim J-S, Kim S-J, Park KS, Vincent A, Lee K-W, Waters P. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Dec;2(6):e163.
21. Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, Reindl M, Dalakas MC. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic

- neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Aug;2(4):e131.
22. Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, Reindl M, Lang B, Sato DK, Juryńczyk M, Tackley G, Rocha J, Takahashi T, Misu T, Nakashima I, Palace J, Fujihara K, Leite MI, Vincent A. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Jun;2(3):e89.
23. Schinzel J, Schwarzlose L, Dietze H, Bartusch K, Weiss S, Ohlraun S, Paul F, Dörr J. Efficacy of vision restoration therapy after optic neuritis (VISION study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13:94.
24. Schinzel J, Zimmermann H, Paul F, Ruprecht K, Hahn K, Brandt AU, Dörr J. Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis. *BMC Neurol*. 2014;14:31.
25. Schmidt F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Oertel FC, Pache F, Weinhold M, Schinzel J, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Paul F, Brandt AU. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017 Jan;11:45–50.
26. Kasten E, Wüst S, Behrens-Baumann W, Sabel BA. Computer-based training for the treatment of partial blindness. *Nat Med*. 1998 Sep;4(9):1083–7.
27. Jung CS, Bruce B, Newman NJ, Biouesse V. Visual function in anterior ischemic optic neuropathy: effect of Vision Restoration Therapy--a pilot study. *J Neurol Sci*. 2008 May 15;268(1-2):145–9.
28. Jenkins T, Ciccarelli O, Toosy A, Miszkiel K, Wheeler-Kingshott C, Altmann D, Mancini L, Jones S, Plant G, Miller D, Thompson A. Dissecting structure-function interactions in acute optic neuritis to investigate neuroplasticity. *Hum Brain Mapp*. 2010 Feb;31(2):276–86.
29. Raz N, Dotan S, Benoliel T, Chokron S, Ben-Hur T, Levin N. Sustained motion perception deficit following optic neuritis: Behavioral and cortical evidence. *Neurology*. 2011 Jun 14;76(24):2103–11.
30. Visuelle Restitutionstherapie [Internet]. NovaVision. [cited 2016 Jul 1]. Available from: <http://novavision.de/visuelle-restitutionstherapie/>
31. Bennett J, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Schippling S, Tenenbaum S, Banwell B, Greenberg B, Levy M, Fujihara K, Chan K, Kim H, Asgari N, Sato D, Saiz A, Wuerfel J, Zimmermann H, Green A, Villoslada P, Paul F. Neuromyelitis

optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler*. 2015 May;21(6):678–88.

32. RehaCom Therapiemodule Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Gesichtsfeld, Berufliche Reha [Internet]. [cited 2016 Jul 1]. Available from: <https://www.hasomed.de/de/rehacom/therapiemodule.html>

33. RANDOM.ORG - True Random Number Service [Internet]. [cited 2016 Jul 1]. Available from: <https://www.random.org/>

34. Friedl-Francesconi H, Binder H. [Training in cognitive functions in neurologic rehabilitation of craniocerebral trauma]. *Z Exp Psychol*. 1996;43(1):1–21.

35. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840–6.

36. Told DR, Baratsits M, Garhöfer G, Schmetterer L. ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)-Visus. *Ophthalmologe*. 2013 Jun 20;110(10):960–5.

37. Balcer LJ, Baier ML, Pelak VS, Fox RJ, Shuwairi S, Galetta SL, Cutter GR, Maguire MG. New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2000 Jun;6(3):163–71.

38. Pineles SL, Birch EE, Talman LS, Sackel DJ, Frohman EM, Calabresi PA, Galetta SL, Maguire MG, Balcer LJ. One eye or two: a comparison of binocular and monocular low-contrast acuity testing in multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol*. 2011 Jul;152(1):133–40.

39. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler*. 1999 Aug;5(4):244–50.

40. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, Young KL, Harmel J, Hartung H-P, Martin R, Paul F, Aktas O, Brandt AU. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int*. 2012;2012:530305.

41. Bullinger M. [Assessment of health related quality of life with the SF-36 Health Survey]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 1996 Aug;35(3):XVII – XXVII; quiz XXVII – XXIX.

42. Cole SR, Beck RW, Moke PS, Gal RL, Long DT. The National Eye Institute Visual

Function Questionnaire: experience of the ONTT. Optic Neuritis Treatment Trial. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000 Apr;41(5):1017–21.

43. Mangione CM, Berry S, Spritzer K, Janz NK, Klein R, Owsley C, Lee PP. Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. Arch Ophthalmol. 1998 Feb;116(2):227–33.

44. Noble J, Forooghian F, Sproule M, Westall C, O'Connor P. Utility of the National Eye Institute VFQ-25 questionnaire in a heterogeneous group of multiple sclerosis patients. Am J Ophthalmol. 2006 Sep;142(3):464–8.

45. Ma S-L, Shea JA, Galetta SL, Jacobs DA, Markowitz CE, Maguire MG, Balcer LJ. Self-reported visual dysfunction in multiple sclerosis: new data from the VFQ-25 and development of an MS-specific vision questionnaire. Am J Ophthalmol. 2002 May;133(5):686–92.

46. Bock M, Brandt AU, Kuchenbecker J, Dörr J, Pfueller CF, Weinges-Evers N, Gaede G, Zimmermann H, Bellmann-Strobl J, Ohlraun S, Zipp F, Paul F. 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 Jan;96(1):62–7.

47. Franke GH, Esser J, Voigtländer A, Mähner N. Der National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) Erste Ergebnisse zur psychometrischen Ueberpruefung eines Verfahrens zur Erfassung der Lebensqualitaet bei Sehbeeintraechtigten. Zeitschrift für Medizinische Psychologie. 1998 Jan 1;7(4):178–84.

48. Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, Sakai RE, Feller DJ, Henderson SB, Wilson JA, Maguire MG, Galetta SL, Frohman E, Calabresi PA, Schuman JS, Balcer LJ. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. Ophthalmology. 2012 Jun;119(6):1250–7.

49. Mowry EM, Loguidice MJ, Daniels AB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Nano-Schiavi ML, Cutter GR, Maguire MG, Balcer LJ. Vision related quality of life in multiple sclerosis: correlation with new measures of low and high contrast letter acuity. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2009 Jul;80(7):767–72.

50. Kasten E, Wüst S, Behrens-Baumann W, Sabel BA. Computer-based training for the treatment of partial blindness. Nat Med. 1998 Sep;4(9):1083–7.

51. Mueller I, Mast H, Sabel BA. Recovery of visual field defects: a large clinical observational study using vision restoration therapy. Restor Neurol Neurosci. 2007;25(5-

6):563–72.

52. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler.* 2008 Aug;14(7):988–91.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johann Thomas Schinzel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Sehstörungen und Lebensqualität bei neuroimmunologischen Erkrankungen] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Ich, Johann Thomas Schinzel, hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Schinzel J, Schwarzlose L, Dietze H, Bartusch K, Weiss S, Ohlraun S, Paul F, Dörr J. Efficacy of vision restoration therapy after optic neuritis (VISION study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13:94.

Insgesamt ca. 70%

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung und –betreuung (u.a. Vorträge, Anschreiben, Flyer, Inserate, Hausbesuche, telefonische Betreuung, Koordinierung der Programmadaption, Anfertigung von Hilfsmitteln (Kinnstützen), Anschaffung von technischen Geräten), Datenacquire (u.a. klinische und apparative Untersuchungen, Datenextraktion aus technischen Messungen), Datenauswertung, Verfassen des Manuskriptes, Literaturrecherche.

Publikation 2: Schinzel J, Zimmermann H, Paul F, Ruprecht K, Hahn K, Brandt AU, Dörr J. Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis. *BMC Neurol*. 2014;14:31.

Insgesamt ca. 60%

Beitrag im Einzelnen: Datenacquire (u.a. Datenextraktion aus Messungen, Fragebögen), Datenauswertung, Statistik, Verfassen des Manuskriptes, Literaturrecherche.

Publikation 3: Schmidt F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Oertel FC, Pache F, Weinhold M, Schinzel J, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Paul F, Brandt AU. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017 Jan;11:45–50.

Insgesamt ca. 10%

Beitrag im Einzelnen: Datenacquire (u.a. apparative Untersuchungen, Datenextraktion aus technischen Messungen, Fragebögen), Revision des Manuskriptes.

Unterschrift des Doktoranden

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Diese sind auf den nachfolgenden Seiten aufgeführt.

STUDY PROTOCOL

Open Access

Efficacy of vision restoration therapy after optic neuritis (VISION study): study protocol for a randomized controlled trial

Johann Schinzel¹, Lina Schwarzlose¹, Holger Dietze², Karolina Bartusch^{1,2}, Susanne Weiss^{1,2}, Stephanie Ohlraun¹, Friedemann Paul^{1,3,4} and Jan Dörr^{1,3*}

Abstract

Background: Optic neuritis is a frequent manifestation of multiple sclerosis. Visual deficits range from a minor impairment of visual functions through to complete loss of vision. Although many patients recover almost completely, roughly 35% of patients remain visually impaired for years, and therapeutic options for those patients hardly exist. Vision restoration therapy is a software-based visual training program that has been shown to improve visual deficits after pre- and postchiasmatic injury. The aim of this pilot study is to evaluate whether residual visual deficits after past or recent optic neuritis can be reduced by means of vision restoration therapy.

Methods/design: A randomized, controlled, patient- and observer-blinded clinical pilot study (VISION study) was designed to evaluate the efficacy of vision restoration therapy in optic neuritis patients. Eighty patients with a residual visual deficit after optic neuritis (visual acuity ≤ 0.7 and/or scotoma) will be stratified according to the time of optic neuritis onset (manifestation more than 12 months ago (40 patients, fixed deficit) versus manifestation 2 to 6 months ago (40 patients, recent optic neuritis)), and randomized into vision restoration therapy arm or saccadic training arm (control intervention). Patients will be instructed to complete a computer-based visual training for approximately 30 minutes each day for a period of 6 months. Patients and evaluators remain blinded to the treatment allocation throughout the study. All endpoints will be analyzed and *P*-values < 0.05 will be considered statistically significant. The primary outcome parameter will be the expansion of the visual field after 3 and 6 months of treatment as determined by static visual field perimetry and high resolution perimetry. Secondary outcome variables will include visual acuity at both low and high contrast, glare contrast sensitivity, visually evoked potentials, optical coherence tomography and other functional tests of the visual system, alertness, health-related quality of life, fatigue, and depression.

Discussion: If vision restoration therapy is shown to improve visual function after optic neuritis, this method might be a first therapeutic option for patients with incomplete recovery from optic neuritis.

Trial registration: NCT01274702

Keywords: Multiple sclerosis, Neuroplasticity, Optic neuritis, Treatment, Vision restoration therapy, Visual function

* Correspondence: jan-markus.doerr@charite.de

¹NeuroCure Clinical Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²Clinical and Experimental Multiple Sclerosis Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article

Background

Multiple sclerosis (MS) is one of the most frequent chronic diseases of the central nervous system (CNS) in young adults in western countries. The underlying pathomechanism is considered to be an autoimmune mediated attack against CNS structures that leads to CNS demyelination and neuroaxonal degeneration, and ultimately results in CNS dysfunction [1]. The course of the disease is typically relapsing-remitting in the beginning, followed by a secondary chronically progressive phase that is characterized by the accumulation of persistent neurological deficits. The therapeutic options comprise high-dose glucocorticosteroids in the acute phase and long-term immunomodulation or -suppression depending on the course and the dynamics [2]. An optic neuritis (ON) is the first symptom in 20 to 30% of MS patients, and approximately 50% of MS patients develop an ON at some point [3-6]. Leading symptoms of ON are reduced visual acuity, periocular pain (especially during eye movements), reduced contrast sensitivity, dysfunction of color vision, and visual field defects. In the majority of cases the loss of vision develops subacutely over a few days, whereas the recovery of the visual functions usually takes some weeks [3]. Although many patients recover almost completely, roughly 35% of patients remain visually impaired even after 10 years of onset [7,8]. Importantly, incomplete recovery of vision often leads to a reduced quality of life [9], and therapeutic options for those patients hardly exist [10].

Previous studies suggest beneficial effects of neuroplastic approaches for the treatment of visual deficits of neurological etiology [8,9]. Based on experiments with repetitive measurements of incremental thresholds at the edges of absolute visual field defects, Kasten and colleagues developed a software-based training program which is referred to as "vision restoration therapy" (VRT) [11]. The program (NovaVision AG, Magdeburg, Germany) can be run on a standard personal computer, which makes it suitable for home-based training. In a randomized, placebo-controlled, double-blind study on patients with pre- and postchiasmatic injury, VRT treatment expanded the mean visual field in the postchiasmatic group by 4.9° (± 1.7) whereas the mean visual field of the placebo group was reduced by 0.9° (± 0.8). The subgroup of patients with optic nerve injuries showed a trend towards a visual field expansion of 5.8° (± 1.2) in the VRT group compared to 4.3° (± 0.7) in the placebo group [11]. In patients with anterior ischemic optic neuropathy (AION), VRT resulted in a significant improvement of binocular reading speed and revealed positive trends on improvement of visual acuity, foveal sensitivity, and high-resolution perimetry (HRP). Moreover, all patients reported a subjective improvement of

their visual function [12]. VRT is based on the hypothesis that visual units which are excluded from visual processing can be reintegrated by specific visual stimulation. Because of the diffuse nature of optic nerve lesions it is assumed that a smooth transition exists between severely and only moderately damaged retinal ganglion cells. Anope areas might, therefore, contain a number of capable but inhibited neurons. In fact, it has been demonstrated that even cortical blind patients have a residual visual sensitivity [13], and peripheral visual stimulation induced neural activity of central retinal ganglion cells in eyes with age-related macular degeneration [14]. It therefore appears likely that VRT stimulates residual retinal ganglion cells in visually impaired post-ON patients, and thus improves visual function [15-21].

Against this background, we introduce the protocol for a randomized, controlled clinical pilot study evaluating the efficacy of VRT in patients with incomplete visual recovery upon ON. We hypothesize that VRT is superior to saccadic training which is used here as a control intervention, with respect to i) restitution of residual visual field defects; ii) additional parameters of both visual function and integrity of the visual system including low contrast and color vision, conductivity, and retinal morphology; and iii) improvement in quality of life estimates.

Methods/design

Design and setting

The VISION study is a monocentric, randomized, controlled, and double-blind clinical trial conducted at the NeuroCure Clinical Research Center at the Charité - Universitaetsmedizin, Berlin, Germany. Recruitment started in 2011. Eighty patients with a diagnosis of past or recent ON will be stratified according to the onset of ON. The first group will comprise patients with ON manifestation at least 1 year in the past. The second group will comprise patients with ON onset between 2 and 6 months in the past. These two groups will be randomized 1:1 into the VRT group and the control intervention group, with the latter receiving a saccade training (RehaCom, Hasomed GmbH, Magdeburg, Germany). The detailed study design is provided below according to the revised CONSORT statement [22,23].

Study cohort

Inclusion criteria for participation are: age between 18 and 55 years, ability to provide written informed consent, definite history of ON (supported by objective criteria-like visual evoked potentials (VEP) and/or typical clinical presentation), visual acuity between 0.05 (20/400) and 0.7 (~20/29) or >0.7 and scotoma (a basic visual function must be present to perform the training), and no systemic steroid treatment or plasmapheresis

within the last 60 days. Exclusion criteria comprise occurrence of ON \leq 60 days to avoid confounding by spontaneous resolving optic nerve edema, any other potentially confounding eye diseases (for example, macular degeneration, cataract, glaucoma, diabetic retinopathy), nystagmus, strabismus and amblyopia to avoid fixation errors and impaired binocular function, and a history of epileptic seizures because of repeated presentation of bright light stimuli.

Randomization and blinding

A freeware program (www.random.org) is used to randomize subjects into VRT and control groups. Randomization is performed by an independent person otherwise not involved in the study. Access to the randomization lists is restricted to this person ensuring that the treatment allocation remains concealed to the recruiting and enrolling study personnel. Two members of the study team remain unblinded (KB, SW) in order to instruct and guide patients in all treatment-specific software issues. All information that could possibly reveal the study arm to both patients and blinded evaluators, such as the brand names or labels of the software or user manuals, are carefully avoided. All outcome parameters are determined in a blinded fashion. Patients asking for disclosure of treatment allocation will be put off until the end of the study.

Ethics

The VISION study has been approved by the local ethics committee (Charité Campus Mitte; Berlin/Germany; no. EA1/078/10) and the Data Protection Department of the Charité and is registered at Clinicaltrials.gov (NCT01274702). The study will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki in its current version, the guidelines of the International Conference on Harmonization of Good Clinical Practice (ICH-GCP), and the applicable German laws. All participants are required to give informed written consent. No patient will be deprived of receiving a standard therapy.

Treatment

Vision restoration therapy

VRT is a commercially distributed computer-based visual training program (NovaVison AG, Magdeburg, Germany). This software is based on the measurement of the visual field at baseline using HRP that detects the horizontal 43 degrees and vertical 32 degrees of the visual field like a common perimeter with supra-threshold stimuli and a higher resolution. The aim is to determine the border between a scotoma and normal areas of the visual field in a more precise way than standard automated perimetry does. The VRT software uses algorithms based on the HRP data to stimulate specifically

receptive fields close to scotoma borders. VRT is performed using a chin support placed in front of the monitor at a distance according to the size of the monitor to ensure that the light beam of the stimuli reaches the correct areas of the retina. Patients are instructed to exercise for 30 minutes every day over a total period of 6 months. During each training session, 400 white light supra-threshold stimuli are presented on a computer-screen (duration 2000 ms each) and have to be confirmed by the patients by pressing a key within 1000 ms. Central fixation is important and is facilitated by a central color-changing dot (31 pixels) on which the patient continuously has to fixate and confirm each color change by pressing a key. For a maximum training effect, stimulus parameters such as the areas of stimulus presentation, stimulus size, duration and brightness undergo monthly adaptation to any change in the visual field.

Control intervention

The control treatment is a computer-based training for rapid eye movements and is part of a comprehensive cognitive rehabilitation/brain performance training software suite (RehaCom, Hasomed GmbH, Magdeburg, Germany) [24]. The patient is asked fixate a central target and to respond to peripheral stimuli moving towards the center of the visual field. As in the VRT arm, a chin support is provided. Some guidance is given, for example a horizontal line that facilitates the differentiation between the fixation target and the moving object. The program has ascending levels of difficulty depending on the size, the contrast, and the velocity of the moving object. As in the VRT arm, patients are instructed to exercise for 30 minutes each day, for 6 months in total. The control treatment enables the patient to compensate loss of visual function by the use of saccadic eye movements [25] rather than inducing a true recovery of visual dysfunction.

Outcome parameters

The primary outcome parameter is the extend of the visual field after 3 and 6 months of training as determined by both HRP (see above) and threshold 30 degree automated perimetry (HFA 720, Zeiss Meditec AG, Germany). The secondary outcome parameters are outlined below and will be evaluated as displayed in Table 1. Visual acuity measurements are made using the Freiburg Visual Acuity and Contrast Test (FRACT): Landolt rings (ISO 8596) with a constant high contrast and decreasing size are presented at 4 m distance on a computer screen, and the patient is asked to report the perceived direction of the opening of each Landolt ring presented [26]. Contrast sensitivity is measured using FRACT with Landolt rings of equal size but decreasing contrast. Measurements of

Table 1 Visits and measurements

Measurements	Visit 0 (baseline visit)	Visit 1 (after 3 months)	Visit 2 (after 6 months)
Neurostatus	X		
Visual field	X	X	X
Contrast sensitivity	X	X	X
Glare sensitivity	X	X	X
Visual acuity	X	X	X
Visual evoked potentials	X	X	X
Optical coherence tomography	X	X	X
Color perception	X	X	X
Binocular vision	X	X	X
Eye movement/	X	X	X
Leading eye reading speed	X	X	X
Trial making test	X	X	X
Alertness	X	X	X
Health related quality of life	X	X	X

glare contrast sensitivity are made using the FRACT program as described above and a purpose built glare source (Beuth University of Applied Sciences, Berlin, Germany). The glare source consists of a white frame with eight white LEDs (approximately 8,500 LUX each) circularly arranged around the TFT-screen used for FRACT testing. Recording of VEP allows the conductance velocity and the amplitude of the visual signal evoked by stimulating the retina to be measured. In ON, both a delay of latency and lowered amplitude of this signal is typical. Spectral domain optical coherence tomography (OCT; Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany; software version 5.1) is used to measure the retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT) of the retina circularly around the optic nerve head and the volume of the macula, as both parameters are increasingly recognized as markers for neuroaxonal degeneration in MS [27]. Color perception is tested using pseudo-iso-chromatic plates (Ishihara, 14-plate version) and a Multi Color Anomaloscope (HMC, Oculus GmbH, Wetzlar, Germany), whereby the Ishihara test serves as a screening-test which is followed by an anomaloscope measurement in case of any abnormality [28]. The quality of stereoscopic vision is assessed using the stereo fly test (Titmus test). The patient wears polarized glasses and views a polarized fly. In normal stereoscopic vision a three-dimensional image of the fly is perceived. The cover/uncover test is performed to detect any strabismus or heterophoria. The International Reading Speed Texts (IReST) are used to measure the reading ability [29]. The Trail Making Test (TMT) is a popular

neuropsychological test that provides information on visual search, scanning, speed of processing, mental flexibility, and executive functions. The patient is asked to connect 25 randomly spread numbers on a sheet of paper, and the time required for this task is measured [30]. The Tests of Attentional Performance (TAP 1.7) measure alertness via reaction time and provide a global measure of processing speed of the brain [31]. Alertness is defined as a state of general wakefulness in which a person can quickly react to concrete requirements. The questionnaires that are used to evaluate the health-related quality of life (HRQL) with regard to vision are the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI-VFQ 39) [32], the Impact of Visual Impairment Scale (IVIS) (which is the visual subscale of the Multiple Sclerosis Questionnaire of Life Inventory (MSQLI)) and a Visual Analogue Scale (VAS). The Short Form 36 (SF-36) is a generic measurement of the HRQL [33,34], the Health 49 is a freely available questionnaire (www.hamburger-module.de) [35] and the Fatigue Severity Scale (FSS) is a self-rating, nine-item questionnaire which measures the severity of fatigue [36] which has been validated in a large sample of MS patients [37]. The Beck Depression Inventory (BDI) is used mainly to control for depression as a possible confounder [38]. Finally, the following demographic data will be collected: disease course (clinically isolated syndrome or relapsing-remitting MS or secondary-progressive MS [39], date of first manifestation, date of first diagnosis, side of ON, current treatment, expanded disability status scale [40]), and vital parameters (blood pressure, heart rate, weight, body height, age, and ethnicity).

Statistical analysis

This study is designed as a pilot study because sufficient data that would allow a reasonable *a priori* calculation of sample size are not yet available. All endpoints will be analyzed and described descriptively. The null hypothesis is as follows: VRT has no influence on the visual outcome after ON. Evaluation of endpoints will be carried out by both "intention-to-treat" and "per-protocol" analyses. Statistical tests and presentations will be appropriate to the category and distribution of the respective variables. All tests will be accomplished with a type one error ($\alpha = 0.05$; bilateral). All calculations will be performed using SPSS, Version 20 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Discussion

ON is among the most common manifestations of MS and, although the prognosis is usually quite good, a substantial number of patients retain some degree of visual dysfunction which often has a negative impact on their quality of life [3]. Currently, there are no established therapeutic options for a residual visual deficit after ON.

This study aims to evaluate whether VRT is effective in patients suffering from visual impairment after ON.

Some mechanisms have been discussed to explain the functionality of the VRT stimulations: neuroplasticity leading to an optimization of the synaptic connectivity and cortical changes of the structure, activation of partially damaged visual units, an increase in the velocity of the visual information processing, and an increase in the general visual attention [11,12,41]. However, since the efficacy of VRT for other neurological disorders has been repeatedly questioned [42] some important issues need to be addressed. For example, sufficient control of central fixation is crucial to rule out any eye movements during training sessions. Furthermore, the training effect needs to be robust enough to be of clinical relevance and should be detectable not only by HRP. Finally, a placebo effect needs to be sufficiently ruled out. Most of these points have been addressed in a study that confirmed the efficacy of VRT in 302 patients with visual deficits due to cerebral ischemia, hemorrhage, head trauma, tumor removal, and anterior ischemic optic neuropathy [41]. The treatment response was independent of eye movement and could be confirmed by conventional perimetry. Although the study protocol of the VISION study addresses these issues, some important limitations need to be considered. First, given the rather small sample size of 40 patients in each group with past and recent ON (20 patients per treatment arm) the study might be underpowered to detect small treatment effects. On the other hand, in the previous study by Kasten and colleagues [11], a treatment effect could be detected in an even smaller cohort. Moreover, since this is the first study that addresses a potential therapeutic effect of VRT in patients with incompletely recovered ON, the intention is rather to corroborate the hypothesis, which then clearly needs to be confirmed in a larger study with a statistically sound sample-size calculation. Second, one might argue that the saccadic training performed by the patients in the control arm is not an appropriate control intervention since one might suspect both an intrinsic therapeutic effect on some visual parameters and an unintentional unblinding. However, creating a real training placebo is methodologically difficult because it is likely that any stimulation may result in an activation of the neuronal network [12]. We chose the saccadic training because mechanisms other than neuroplasticity are considered as being crucial for a potential treatment effect. In saccadic training the patient learns to compensate the lost function by the use of saccadic movements of the eye. It is believed that patients disregard anope areas so that an increase of the amplitude of saccadic movements would help them to extend the affected search field [43]. Thus, saccadic training would not result in a real resolution of a visual field defect.

Furthermore, despite major efforts, the maintenance of patient blinding remains challenging since the procedures of VRT and control intervention are not exactly identical. Finally, vision in general is a complex process that is dependent on many factors (for example, daylight, fatigue, attention, etc.) that cannot be taken into consideration due to practicability and other unknown factors.

In conclusion, VRT has the potential to be the first effective restorative treatment option for patients suffering from persistent visual deficits after ON. The intention of the VISION study is to corroborate this hypothesis before the initiation of larger, confirmatory trials.

Trial status

The VISION study is currently recruiting patients. Sixteen patients have already been randomized, six of them have completed the 6 months of treatment.

Abbreviations

AION: Anterior ischemic optic neuropathy; BDI: Beck Depression Inventory; CIS: Clinically isolated syndrome; CNS: Central nervous system; FRACT: Freiburg Visual Acuity and Contrast Test; FSS: Fatigue Severity Scale; HRP: High-resolution perimetry; HRQL: Health-related quality of life; IReST: International Reading Speed Tests; IVIS: Impact of Visual Impairment Scale; MS: Multiple sclerosis; MSQI: Multiple Sclerosis Questionnaire of Life Inventory; NEI-VFQ: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire; OCT: Optical coherence tomography; ON: Optic neuritis; RNFLT: Retinal nerve fiber layer thickness; SF-36: Short Form 36; TAP: Tests of Attentional Performance; TMT: Trail Making Test; VAS: Visual Analogue Scale; VEP: Visual evoked potentials; VRT: Vision restoration therapy.

Competing interests

This project received support in the form of technical devices, software and helpful knowledge from NovaVision and Hasomed in Magdeburg, Germany. Both companies are neither involved in the study design nor the interpretation of data or publication of results.

Acknowledgements

This work was supported by the German Research Foundation (DFG Exc 257). We thank our study nurses Katharina Stoesslein and Gritt Stoffels for important and excellent logistic support.

Author details

¹NeuroCure Clinical Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. ²Beuth University of Applied Sciences, Berlin, Germany. ³Clinical and Experimental Multiple Sclerosis Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. ⁴Experimental and Clinical Research Center, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany.

Authors' contributions

JS: conceptualization and conductance of the study, recruitment and evaluation of patients, drafting of the manuscript. LS: recruitment and evaluation of patients, critical revision of the manuscript. HD: conceptualization of the study, provision of expert knowledge, critical revision of the manuscript. KB: instruction and guidance of patients, critical revision of the manuscript. SW: instruction and guidance of patients, critical revision of the manuscript. SO: conceptualization and administration of the study, critical revision of the manuscript. FP: conceptualization, conductance and supervision of the study, critical revision of the manuscript. JD: conceptualization, conductance and supervision of the study, drafting of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Received: 7 February 2012 Accepted: 28 June 2012

Published: 28 June 2012

References

1. Compston A, Coles A: **Multiple sclerosis.** *Lancet* 2008, **372**:1502–1517.
2. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R: **Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations.** *J Neurol* 2008, **255**:1449–1463.
3. Balcer LJ: **Optic neuritis.** *N Engl J Med* 2006, **354**:1273–1280.
4. Pirko I, Blauwet LA, Blauwet LK, Lesnick TG, Weinschenker BG: **The natural history of recurrent optic neuritis.** *Arch Neurol* 2004, **61**:1401–1405.
5. The Optic Neuritis Study Group: **Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up.** *Arch Neurol* 2008, **65**:727–732.
6. Optic Neuritis Study Group: **Long-term brain magnetic resonance imaging changes after optic neuritis in patients without clinically definite multiple sclerosis.** *Arch Neurol* 2004, **61**:1538–1541.
7. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, Buckley EG, Corbett JJ, Kupersmith MJ, Miller NR: **A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group.** *N Engl J Med* 1992, **326**:581–588.
8. Beck RW, Gal RL, Bhatti MT, Brodsky MC, Buckley EG, Chrousos GA, Corbett J, Eggenberger E, Goodwin JA, Katz B, Kaufman DI, Keltner JL, Kupersmith MJ, Miller NR, Moke PS, Nazzari S, Orengo-Nania S, Savino PJ, Shults WT, Smith CH, Trobe JD, Wall M, Xing D, Optic Neuritis Study Group: **Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial.** *Am J Ophthalmol* 2004, **137**:77–83.
9. Optic Neuritis Study Group: **Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial.** *Ophthalmology* 2008, **115**:1079–1082. e5.
10. Osborne BJ, Volpe NJ: **Optic neuritis and risk of MS: Differential diagnosis and management.** *Cleve Clin J Med* 2009, **76**:181–190.
11. Kasten E, Wüst S, Behrens-Baumann W, Sabel BA: **Computer-based training for the treatment of partial blindness.** *Nat Med* 1998, **4**:1083–1087.
12. Jung CS, Bruce B, Newman NJ, Blouise V: **Visual function in anterior ischemic optic neuropathy: effect of Vision Restoration Therapy - a pilot study.** *J Neurol Sci* 2008, **268**:145–149.
13. Sahaie A, Trevehan CT, MacLeod MJ, Murray AD, Olson JA, Weiskrantz L: **Increased sensitivity after repeated stimulation of residual spatial channels in blindsight.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, **103**:14971.
14. Schumacher EH, Jacko JA, Primo SA, Main KL, Moloney KP, Kinzel EN, Ginn J: **Reorganization of visual processing is related to eccentric viewing in patients with macular degeneration.** *Restor Neurol Neurosci* 2008, **26**:391–402.
15. Jenkins T, Ciccarelli O, Toosy A, Miszkil K, Wheeler-Kingshott C, Altmann D, Mancini L, Jones S, Plant G, Miller D, Thompson A: **Dissecting structure-function interactions in acute optic neuritis to investigate neuroplasticity.** *Hum Brain Mapp* 2010, **31**:276–286.
16. Raz N, Dotan S, Benoliel T, Chokron S, Ben-Hur T, Levin N: **Sustained motion perception deficit following optic neuritis: Behavioral and cortical evidence.** *Neurology* 2011, **76**:2103–2111.
17. Korsholm K, Madsen KH, Frederiksen JL, Rowe JB, Lund TE: **Cortical neuroplasticity in patients recovering from acute optic neuritis.** *NeuroImage* 2008, **42**:836–844.
18. Korsholm K, Madsen KH, Frederiksen JL, Skimminge A, Lund TE: **Recovery from optic neuritis: an ROI-based analysis of LGN and visual cortical areas.** *Brain* 2007, **130**:1244–1253.
19. Levin N, Orlov T, Dotan S, Zohary E: **Normal and abnormal fMRI activation patterns in the visual cortex after recovery from optic neuritis.** *NeuroImage* 2006, **33**:1161–1168.
20. Toosy AT, Hickman SJ, Miszkil KA, Jones SJ, Plant GT, Altmann DR, Barker GJ, Miller DH, Thompson AJ: **Adaptive cortical plasticity in higher visual areas after acute optic neuritis.** *Ann Neurol* 2005, **57**:622–633.
21. Jenkins TM, Toosy AT, Ciccarelli O, Miszkil KA, Wheeler-Kingshott CA, Henderson AP, Kallis C, Mancini L, Plant GT, Miller DH, Thompson AJ: **Neuroplasticity predicts outcome of optic neuritis independent of tissue damage.** *Ann Neurol* 2010, **67**:99–113.
22. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group: **CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.** *PLoS Med* 2010, **7**:e1000251.
23. Moher D, Schulz KF, Altman DG: **The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials.** *Lancet* 2001, **357**:1191–1194.
24. Friedl-Francesconi H, Binder H: **Training in cognitive functions in neurologic rehabilitation of craniocerebral trauma.** *Z Exp Psychol* 1996, **43**:1–21.
25. Hasomed GmbH Homepage: **Kompensatorisches Training.** <http://www.hasomed.de/de/produkte/rehacom-kognitive-therapie/therapieverfahren/gesichtsfeldtraining/kompensatorisches-training.htm>.
26. Bach M: **The Freiburg Visual Acuity Test-Variability unchanged by post-hoc reanalysis.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007, **245**:965–971.
27. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, Calabresi PA, Polman C: **Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Neurol* 2010, **9**:921–932.
28. **OCULUS - Products > Vision Test. Apparatus > Ishihara Tests.** http://www.oculus.de/en/sites/detail_ger.php?page=497.
29. **IReST - International Reading Speed Tests: vision-research.eu - The Gateway to European Vision Research.** <http://www.vision-research.eu/index.php?id=641>.
30. Tombaugh TN: **Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education.** *Arch Clin Neuropsychol* 2004, **19**:203–214.
31. **Psytest - TAP 2.2: Psytest - TAP 2.2.;** <http://www.psytest.net>.
32. Cole SR, Beck RW, Moke PS, Gal RL, Long DT, Optic Neuritis Study Group: **The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: experience of the ONTT.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, **41**:1017–1021.
33. Bullinger M: **Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36- Health Survey.** *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2000, **43**:190–197.
34. Gall C, Mueller I, Gudlin J, Lindig A, Schlueter D, Jobke S, Franke GH, Sabel BA: **Formatted: English (U.S.) Vision- and health-related quality of life before and after vision restoration training in cerebrally damaged patients.** *Restor Neurol Neurosci* 2008, **26**:341–353.
35. **Hamburger Module - HEALTH.** <http://www.hamburger-module.de/X>.
36. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD: **The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus.** *Arch Neurol* 1989, **46**:1121–1123.
37. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR: **Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss cohort.** *Sleep* 2008, **31**:1601–1607.
38. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H: **On the validity of the Beck Depression Inventory.** *Psychopathology* 1998, **31**:160–168.
39. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS: **Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria.** *Ann Neurol* 2011, **69**:292–302.
40. Kurtzke JF: **Rating neurologic impairment in multiple sclerosis.** *Neurology* 1983, **33**:1444.
41. Mueller I, Mast H, Sabel BA: **Recovery of visual field defects: a large clinical observational study using vision restoration therapy.** *Restor Neurol Neurosci* 2007, **25**:563–572.
42. Horton JC: **Disappointing results from Nova Vision's visual restoration therapy.** *Br J Ophthalmol* 2005, **89**:1–2.
43. Zihl J: **Neuropsychologische Rehabilitation. Grundlagen - Diagnostik, Zihl J. Behandlungsverfahren: Springer; 1988:105–131.**

doi:10.1186/1745-6215-13-94

Cite this article as: Schinzel et al.: Efficacy of vision restoration therapy after optic neuritis (VISION study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012 **13**:94.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis

Johann Schinzel¹, Hanna Zimmermann¹, Friedemann Paul^{1,2}, Klemens Ruprecht^{2,3}, Katrin Hahn³, Alexander U Brandt¹ and Jan Dörr^{1,2*}

Abstract

Background: Although common and often disabling in multiple sclerosis (MS), visual dysfunction is currently not adequately accounted for in both clinical routine and MS trials. Sloan low contrast letter acuity (SLCLA) is a standardised chart-based measure of visual function particular at low contrast and has been suggested as additional visual component to the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Here, we evaluate the relations between SLCLA, retinal integrity, MSFC, and quality of life (QoL) in MS patients.

Methods: Cross-sectional analysis of retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness, MSFC, SLCLA (2.5% and 1.25% contrast levels), visual evoked potentials, and QoL (Short Form (SF) 36, National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEIVFQ)) using baseline data of 92 MS patients from an ongoing prospective longitudinal trial. Relations between RNFL thickness or P100 latency and SLCLA were analysed using generalised estimating equations (GEE) accounting for intra-individual inter-eye dependencies and corrected for age, gender, and history of optic neuritis. Pearson's correlations were used to assess relations between SLCLA, MSFC, and QoL.

Results: SLCLA reflected RNFL thickness ($p = 0.021$) and P100 latency ($p = 0.004$) and predicted vision-related QoL, reflected by the NEIVFQ39 subscores "general vision" and "near activities" ($p < 0.008$ for both). SLCLA did not predict general QoL reflected by SF36. Implementing SLCLA into MSFC, thus creating a four-dimensional MSFC4, captured aspects of disability reflected by the NEIVFQ39 subscores "general vision" ($r = 0.42$, $p < 0.0001$) and "near activity" ($r = 0.3$, $p = 0.014$) which were not captured by standard MSFC3.

Conclusions: SLCLA at 2.5% and 1.25% contrast levels correlates with retinal morphology and P100 latency and predicts some aspects of vision-related QoL in MS. More importantly, using a prospective cross-sectional approach we provide evidence that extending the MSFC by SLCLA as an additional visual component increases the performance of MSFC to capture MS-related disability. Longitudinal data on the relation between SLCLA, MSFC, and QoL will be available in the near future.

Keywords: Multiple sclerosis, Low contrast visual acuity, Sloan low contrast letter acuity, Multiple sclerosis functional composite, Quality of life, Retinal nerve fibre layer thickness

* Correspondence: jan-markus.doerr@charite.de

¹NeuroCure Clinical Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

²Clinical and Experimental Multiple Sclerosis Research Center, Department of Neurology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Schinzel et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Afferent persistent visual dysfunction is frequent in multiple sclerosis (MS) [1] and is either due to incomplete recovery from optic neuritis (ON) or to rather diffuse damage of the optic pathway that may occur independent of ON [2-4]. According to a German study in which MS patients rated vision as the second most important physical function after ambulation, integrity of vision is of particular importance [5]. Likewise, several studies consistently showed that visual impairment compromises health related quality of life (QoL) [6,7]. Yet in clinical routine, the importance of visual function is not adequately accounted for, for a number of reasons: i) substantial vagueness exists concerning the morphological substrate of the visual deficit in patients without ON history; ii) bedside parameters for assessment of visual functions focus on high contrast (HC) visual acuity (VA) which is insensitive to change and to more diffuse and subtle visual dysfunction [8]; iii) potentially more sensitive measures like low contrast (LC) VA are rarely used in clinical routine; iv) patient-reported outcomes such as QoL that might disclose the impact of visual deficits on daily life are hardly addressed outside clinical trials; and v) most QoL questionnaires do not adequately capture vision-related aspects. Consequently, there is a need for better evaluation of more elaborate yet easy to perform measures of visual function and vision-related QoL assessment in MS patients.

The Sloan low contrast letter acuity (SLCLA) charts comprise a set of letter charts based on the standardised format of the HC VA charts used in the early treatment of diabetic retinopathy study (ETDRS), but with different levels of contrast between letters (ranging from black to light grey) on white background (Figure 1). LCVA testing using SLCLA charts has been validated in MS patients and has been shown to capture unique aspects of neurologic dysfunction that were not captured by standard disability rating scales [9-11]. Moreover, SLCLA correlated with health-related QoL in MS patients [12].

Since its introduction in the late 1990s the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) has been established as major secondary outcome parameter for determination of disability in clinical MS trials [13]. Importantly, the MSFC accounts for the variability in health-related QoL measures not reflected by the expanded disability status scale (EDSS) [14]. Given the major shortcoming of the MSFC that it completely disregards vision as frequently impaired dimension in MS [8] considerations exist to complement the original MSFC with a fourth, visual component [8,15]; and SLCLA testing is considered a promising candidate [10,15]. However, formal prospective evaluation whether addition of SLCLA performance improves MSFC information overall has not yet been performed [15].

Using the baseline data set of an ongoing trial on the course of visual system parameters in MS patients we here evaluated the relation of SLCLA, morphological

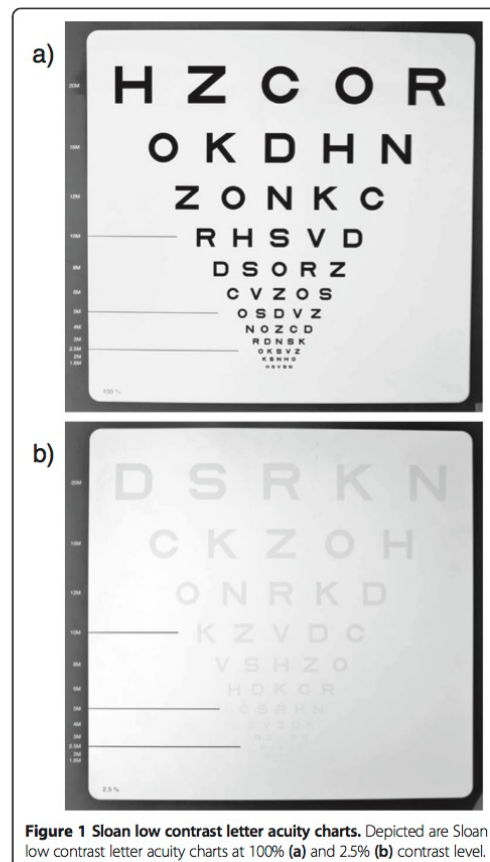


Figure 1 Sloan low contrast letter acuity charts. Depicted are Sloan low contrast letter acuity charts at 100% (a) and 2.5% (b) contrast level.

and functional visual system parameters, QoL, and MSFC in MS patients cross-sectionally. In particular we investigated whether implementation of SLCLA testing improves the performance of the MSFC.

Methods

Patients

We used the baseline data set of an ongoing, monocentric, longitudinal observational trial that evaluates changes of visual system parameters in MS patients over time (NCT01272596). Patients, aged 18 – 65 years, with a first episode of demyelinating CNS disease suggestive of MS (clinically isolated syndrome, CIS) and patients with definite MS according to the revised panel criteria [16] who had either relapsing remitting (RR) or secondary progressive (SP) disease course were eligible without restrictions regarding disease modifying treatments. Main exclusion criteria were MS relapses within the previous

month, refractive errors $> \pm 8$ dpt, and MS unrelated retinal pathologies, e.g. glaucoma or diabetic retinopathy. Of the 100 patients enrolled in the longitudinal trial, 92 patients were eligible for cross-sectional analysis. Eight patients had to be excluded because of exclusion criteria that became evident after enrolment or during the study (glaucoma, retinal ablation, severe myopia, unclear retinal pathology). A detailed cohort overview is given in Table 1.

Ethical statement

The study was approved by the local ethics committee and was conducted in accordance to the Declaration of Helsinki in its currently applicable version and the applicable German laws. All participants gave informed written consent.

Low contrast visual acuity

LCVA was tested using SLCLA charts at four different contrast levels (100%, 10%, 2.5%, and 1.25%), meaning that the 100% level represents VA at HC. The 10% level was used for adaptation. SLCLA charts were standardised according to the ETDRS VA charts with five letters per line (Figure 1). Testing conditions were standardised with respect to illumination of the examination room (80-100 cd/m²), distance between patient and chart (2 m), position of patients (sitting), correction of visus (best available correction), and instructions given. The charts were scored based on the number of letters identified correctly (letter score, maximum score 60) [9]. All SLCLA tests were conducted binocularly (both eyes open) as this

approach integrates possibly relevant binocular summation/inhibition effects [17], hence providing a measure of overall visual function closer to the “real life” situation than monocular testing. SLCLA per contrast level is given as number of letters identified correctly (max. 60).

Multiple sclerosis functional composite

The conventional MSFC battery (MSFC3), comprising the 25 foot timed walk test (TWT), 9-hole peg test (9HPT) and paced auditory serial addition test (PASAT) was performed according to standardised procedures, calculated according to the standard manual, and normalised to this cohort [13]. A new “MSFC4” was created which additionally included SLCLA testing at 2.5% or 1.25% contrast levels. The MSFC4 score was calculated using SLCLA z-scores according to the formula $(Z_{9HPT} + Z_{T25FW} + Z_{PASAT} + Z_{Sloan})/4$, as previously described [10].

Optical coherence tomography

Retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness was determined using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT; Heidelberg Engineering, Germany; software version 5.1) according to previously reported scanning protocols [2]. Briefly, RNFL thickness around the optic disc was acquired using the 3.4 mm circle scan with the eye tracker system activated, and the maximum number of averaging frames in ART MEAN mode was tried to be achieved. All scans were performed by trained operators and were reviewed for scan quality according to the OSCAR IB consensus criteria [18]. Only eyes that passed the quality review were included in the analysis.

Visual evoked potentials

Standard checkerboard stimulation was used for generation of visual evoked potentials (VEP). The electrodes were placed on Oz and Fz according to the “10-20 International System”. The analysed period was 500 ms following each visual stimulus; the P100 latency (ms) was recorded.

Quality of life questionnaires

For assessment of QoL both the validated German versions of the self-administered questionnaires Short Form (SF) 36 and the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEIVFQ) were used. SF36 was analysed according to normative data and scripts [19], providing the aggregate summary measures physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS). The NEIVFQ, introduced in 1998 as a 51-item questionnaire, consists of 12 individually rated subscales and an overall composite (total) score [20]. Two additional versions comprising 39 and 25 items and a neuro-ophthalmic supplement are now available which are increasingly used in clinical MS research to address vision-related QoL aspects

Table 1 Cohort demographic and clinical data

Subjects	n	92
Gender (n/%)	Female	64/69.6
Age (years)	Mean \pm SD	41 \pm 11
	Range	19-64
Disease duration (months)	Mean \pm SD	96 \pm 70
	Range	2-295
Disease course (n/%)	RRMS	65/70.7
	CIS	21/22.8
	SPMS	6/6.5
EDSS	Median \pm SD	2.0 \pm 1.4
	Range	0-7.0
Eyes with ON history (n/%)	No	122/66.3
	Yes	62/33.7
RNFLT (μ m)	Mean \pm SD	87.3 \pm 15.1
	n = 184 eyes Range	40.6 - 122.5
P100 VEP latency (ms)	Mean \pm SD	115 \pm 16.7
	n = 184 eyes Range	75 - 177

Abbreviations: EDSS expanded disability status scale, RNFLT retinal nerve fibre layer thickness, SD standard deviation, VEP visual evoked potentials.

[1,12,21,22]. Here, we used the 39 item version [23] as at study initiation a validated German translation was available only for this version.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 21 (IBM, Somers, NY, USA). Distribution analysis of quantitative measures was performed using skewness, kurtosis and Kolmogorov-Smirnov tests. Pearson's correlations were used to assess relations between MSFC, SLCLA, and QoL. Performance of MSFC4 was evaluated using partial correlations controlling for MSFC3. Relations between RNFL thickness or P100 latency and QoL were analysed using generalised estimating equations (GEE), a statistical model that accounts for intra-individual inter-eye dependencies. All GEE models were corrected for age, gender, and ON history. Statistical significance was established at $p < 0.05$. All analyses should be considered exploratory as no previous sample size calculation or adjustment for multiple testing was applied.

Results

92 patients were included in the cross-sectional analysis. Basic demographic and clinical data are provided in Table 1, a summary of VA at both HC and LC levels and data on both general and vision-related QoL are given in Table 2. While as expected, VA at 100% and 10% levels

showed strong ceiling effects, VA at 1.25% and particularly at 2.5% levels showed a near-normal distribution (Figure 2). Therefore, we focused on the 2.5% contrast level and provided additional data derived from 1.25% level where relevant.

Correlations of low contrast visual acuity with retinal morphology and visual pathway function

To further characterise our cohort, RNFL thickness and P100 latency were determined (Table 1). Given recent studies showing close relations between retinal morphology and LCVA [24,25] we first investigated, whether SLCLA at the 2.5% level is predicted by RNFL thickness and, in a next step, by P100 latency. Using GEE analyses, which account for inter-eye relations in statistical models factoring ON history, age, and gender we observed a significant correlation between SLCLA at 2.5% and RNFL thickness ($B = 4.562E-005$; Standard Error (SE) = $1.983E-005$; $p = 0.021$). Similar data were observed at the 1.25% level ($B = 6.598E-005$; SE = $2.468E-005$; $p = 0.008$). Likewise, SLCLA at 2.5% ($B = -4.013E-005$; SE = $1.508E-005$; $p = 0.008$) and SLCLA at 1.25% ($B = -5.555E-005$; SE = $1.920E-005$; $p = 0.004$) were inversely correlated with P100 latency.

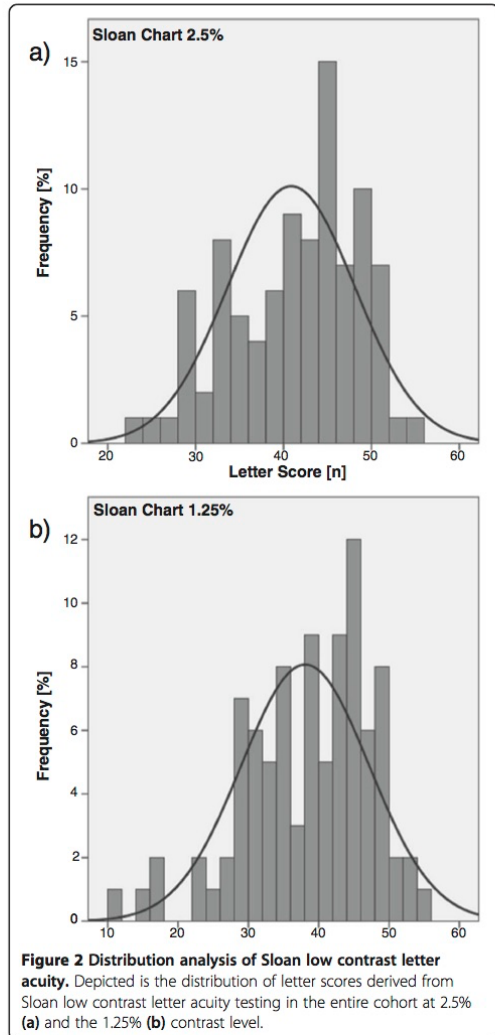
Correlation of low contrast visual acuity with quality of life

We next investigated whether SLCLA reflects self-administered QoL assessment in MS patients. In contrast

Table 2 Visual acuity at different contrasts and quality of life data

		Mean	Standard deviation	Maximum	Minimum
Visual acuity (letter score)	Contrast levels				
	100%	58.5	3.0	60	42
	10%	53.5	5.5	60	36
	2.5%	41	7.5	55	23
	1.25%	38	9.0	54	11
SF36	PCS	44.48	9.72	63.72	19.17
	MCS	46.37	10.67	67.14	19.98
	Total	88.08	8.02	99.44	58.11
	General health	59.5	18.7	100	15
	General vision	78.2	12.0	100	45
NEIVFQ	Eye pain	80.5	17.6	100	25
	Near activity	87.3	12.6	100	41.7
	Distance activity	91.4	9.4	115	62.5
	Social functioning	96.2	7.3	100	66.7
	Mental health	89.5	12.5	118.8	35
	Role difficulties	78.5	17.9	100	31.3
	Dependency	96.5	13.7	100	12.5
	Driving	84.2	20.3	100	0
	Color	98	7	100	75
	Peripheral vision	88	15	100	50

Abbreviations: SF36 Short Form 36 quality of life questionnaire, NEIVFQ National Eye Institute Visual Function Questionnaire, PCS physical component score, MCS mental component score.



to previous reports [12], we did not observe a correlation between SLCLA at 2.5% and 1.25% levels and both the physical (PCS) and mental (MCS) component summary scores of the SF36 (Table 3). Given that SF36 is not designed to specifically capture vision-related QoL, we additionally used the vision-specific NEIVFQ39 which revealed a moderate correlation between SLCLA at the 2.5% (and also 1.25%) level and the NEIVFQ39 subscores “general vision” and “near activities” (Table 3). SLCLA was not associated with the NEIVFQ39 total score, which also includes subscores that seem rather irrelevant to MS patients like

ocular pain or peripheral vision. Importantly, neither the total score nor any of the subscores was associated with VA determined at the 100% contrast level (not shown).

Implementation of low contrast visual acuity into MSFC

A key question of our still ongoing longitudinal study is whether the overall performance of MSFC would be improved by implementation of LCVA. Here, in this cross-sectional analysis of the baseline data of the longitudinal trial we thus asked whether SLCLA at 2.5% level improves the predictive value of MSFC with respect to QoL. Therefore, we first assessed the correlation of standard MSFC3 with QoL as determined by SF36 (Table 3). We found that the correlation of MSFC3 with the SF36 PCS ($r = 0.324$, $p = 0.004$) was mainly driven by TWT, whereas no correlation was observed between MSFC3 and the MCS. When implementing SLCLA (2.5% and 1.25%) into a four-dimensional MSFC4 we observed that MSFC3 and MSFC4 performed similar well (for MSFC4: $r = 0.328$, $p = 0.003$). This association was, however, completely lost in partial correlation analyses controlling for MSFC3, indicating that the correlation for MSFC4 and SLCLA can be completely explained by disabilities captured already by MSFC3.

Given the above described limitations of SF36 with respect to visual aspects we then used the NEIVFQ39 as a more vision-specific dependent variable. Both, MSFC3 and MSFC4 showed no correlation with total NEIVFQ39 scores but mild correlations with the subscores “near activities” and “role”. As these associations were mainly driven by the 9-HPT component in MSFC3 and by SLCLA and/or 9-HPT in MSFC4 (Table 3) we additionally performed partial correlations for MSFC4 and NEIVFQ39, controlling for MSFC3. Using this model revealed significant associations for the NEIVFQ39 subscores “general vision” ($r = 0.42$, $p < 0.0001$) and “near activities” ($r = 0.3$; $p = 0.014$). Similar results were found at the 1.25% level (“general vision”: $r = 0.41$; $p = 0.001$; “near activities”: $r = 0.27$; $p = 0.024$), suggesting that MSFC4 captures some aspects of vision-related QoL not covered by conventional MSFC3.

Discussion

Using the cross-sectional baseline data set of an ongoing longitudinal trial on visual parameters in MS/CIS patients we here addressed the relations between SLCLA, retinal integrity, VEP, health-related QoL, and disability. Our main findings are i) SLCLA determined at 2.5% contrast level is predicted by RNFL thickness and P100 latency; ii) QoL determined by SF36 PCS reflects predominantly ambulation and, to a lesser degree, upper extremity function but not visual function as assessed by SLCLA; iii) in contrast, visual dysfunction in MS patients, determined by SLCLA, is captured by the “general vision” and “near activities” subscores of the NEIVFQ39; and iv)

Table 3 Pearson correlation analyses of quality of life, multiple sclerosis functional composite, and Sloan low contrast letter acuity

			TWT-z	9HPT-z	PASAT-z	MSFC3	SLCLA 2.5% z	SLCLA 1.25% z	MSFC4 (SLCLA 2.5%)	MSFC4 (SLCLA 1.25%)
SF36	PCS	r	0.369	0.324	-0.004	0.324	0.197	0.177	0.328	0.329
		p	0.001	0.004	0.97	0.004	0.078	0.114	0.003	0.003
	MCS	r	0.093	-0.015	-0.103	-0.013	-0.032	-0.016	-0.021	-0.016
		p	0.415	0.893	0.361	0.913	0.775	0.887	0.855	0.891
NEIVFQ39	Total	r	0.043	0.215	0.055	0.145	0.178	0.123	0.182	0.164
		p	0.693	0.044	0.608	0.177	0.093	0.248	0.092	0.129
	General health	r	0.211	0.207	-0.007	0.197	0.082	0.072	0.191	0.194
		p	0.05	0.053	0.95	0.065	0.441	0.5	0.076	0.072
	General vision	r	0.021	0.159	-0.081	0.049	0.279	0.274	0.149	0.149
		p	0.85	0.139	0.45	0.647	0.008	0.009	0.168	0.168
	Eye pain	r	-0.09	-0.047	0.107	0.001	0.042	0.019	0.02	0.014
		p	0.409	0.661	0.315	0.992	0.698	0.859	0.851	0.899
	Near activities	r	0.177	0.259	0.046	0.213	0.348	0.317	0.302	0.295
		p	0.101	0.015	0.664	0.046	0.001	0.002	0.004	0.006
	Distant activities	r	-0.015	0.124	-0.13	-0.014	0.105	0.084	0.027	0.019
		p	0.89	0.249	0.222	0.899	0.324	0.429	0.802	0.859
	Social functioning	r	-0.021	0.116	-0.087	-0.002	0.122	0.092	0.042	0.031
		p	0.846	0.28	0.413	0.988	0.252	0.387	0.696	0.774
	Mental health	r	-0.031	0.158	-0.039	0.049	-0.082	-0.125	0.009	-0.007
		p	0.779	0.143	0.713	0.653	0.443	0.242	0.931	0.946
	Role difficulties	r	0.091	0.239	0.199	0.264	0.032	-0.014	0.229	0.219
		p	0.402	0.025	0.06	0.013	0.766	0.893	0.033	0.042
	Dependen-cy	r	0.043	0.129	-0.021	0.075	-0.048	-0.074	0.042	0.034
		p	0.692	0.23	0.846	0.486	0.653	0.489	0.697	0.757
	Driving	r	0.289	0.175	0.078	0.128	0.229	0.2	0.185	0.169
		p	0.015	0.144	0.513	0.289	0.053	0.092	0.125	0.163
	Color	r	0.019	0.066	0.006	0.048	0.062	0.022	0.065	0.05
		p	0.865	0.55	0.957	0.665	0.569	0.842	0.557	0.654
	Peripheral vision	r	0.142	0.095	0.134	0.172	0.151	0.099	0.203	0.187
		p	0.199	0.391	0.217	0.117	0.165	0.366	0.065	0.09

Abbreviations: SF36 Short Form 36 quality of life questionnaire, NEIVFQ National Eye Institute Visual Function Questionnaire, TWT timed walk test, 9-HPT 9-hole peg test, PASAT paced auditory serial addition test (3 sec. version), SLCLA Sloan low contrast letter acuity, MSFC3 three-dimensional (conventional) multiple sclerosis functional composite, MSFC4 four-dimensional multiple sclerosis functional composite including Sloan low contrast letter acuity, r Pearson correlation coefficient, p P-value, PCS physical health composite score, MCS mental health composite score. Data depicted in bold reflect statistically significant data (p < 0.05).

implementation of SLCLA as additional component might enhance the performance of the MSFC as it seems to capture visual dysfunction as QoL-relevant aspect of disability not covered by the conventional MSFC.

In line with recent studies on retinal morphology in relation to visual disability in MS [25,26] our data showing a significant association between SLCLA and retinal axonal integrity independent of a previous ON support the hypothesis that SLCLA reflects diffuse neurodegenerative processes in the retina, which could either be

due to primary degeneration, secondary to subclinical inflammation, or both. In addition to morphological aspects, SLCLA testing also seems to capture physiologic function of the visual system as indicated by the significant association with P100 latency. The ability of SLCLA testing to capture visual deficits that have a major impact on the QoL of MS patients but are not adequately captured by standard visual assessments has been addressed in another study by the same group [12]. When using the 25-item version of the NEIVFQ plus the 10-

item neuro-ophthalmic supplement in a cohort of 167 patients with RR or progressive MS, the authors observed significant correlations between both HCVA and LCVA with both total score and most of the subscores, with "near activities" "role difficulties" and "driving" subscores showing the strongest correlations. Notably, associations between SLCLA and QoL were reported to remain significant when controlling for HCVA. Interestingly, that study also revealed significant correlations between SLCLA and the PCS of SF36 in a sub-cohort of 115 patients. In contrast, in our cohort, LCVA was reflected only by the subscores "general vision" and "near activities", while HCVA was not related to QoL. Moreover, in our study, SLCLA did not predict QoL as determined by SF36, a difference that cannot be explained by different sample sizes. Our observation that only particular NEIVFQ subscores were correlated with SLCLA raises the question which aspects of visual demands in daily life are covered by the respective subscores. "General vision" can be considered a more common aspect that is important in daily life. Thus, already mild reduction of LCVA might easily interfere with the "general vision" aspect. The item "near activities" reflects all actions at near distance and is thus affected by tasks requiring accurate execution or ability to distinguish small or pale objects, e.g. reading, writing, or painting. Thus, correlation of this aspect with impairment of LCVA seems to be likely. In contrast, as ocular pain for example is not a typical feature in MS outside acute ON one would not expect interference with the "eye pain" subscore of the NEIVFQ. While in the study by Mowry et al. [12] a different measure of visual performance, a different version of NEIVFQ, and a larger sample size was used, which impedes a direct comparison with our data and may account for some of the observed discrepancies, the bottom line information of both studies are that in MS reduction of SLCLA negatively impacts QoL and that the NEIVFQ is a promising tool to capture vision-related QoL. Our data strengthen the roles of LCVA testing and NEIVFQ for evaluation of visual disability and its impact on QoL in MS.

Against this background SLCLA testing is a promising candidate to complement the current three-dimensional MSFC3 by a fourth visual component in order to compensate for its obvious limitation that it does not cover visual dysfunction. Earlier retrospective studies already suggested that such a four-dimensional MSFC4 would indeed capture relevant visual aspects of disability not covered by EDSS or standard MSFC [10]. A recent review on disability outcome parameters in MS deemed formal inclusion of SLCLA test in the MSFC appropriate, but demanded prospective testing to confirm whether such an extension improves MSFC performance overall [15]. Here, we evaluated the inclusion of SLCLA in the MSFC in a prospective approach. QoL was chosen as dependent variable as this parameter is increasingly

considered important when evaluating disease progression and treatment effects in MS. Despite the availability of more MS-specific QoL tools we opted for the SF36 as this tool has been used for the initial validation of the MSFC and in numerous other trials [12,14]. In keeping with the observation of Heesen et al. that in the self-concept of MS patients ambulation has the highest significance [5] the correlation between standard MSFC and the PCS of the SF36 in our cohort was mainly driven by TWT. Although vision was the second important function in the study by Heesen [5], in our cohort this observation was not reflected by SF36-determined QoL when SLCLA was included in a model controlling for MSFC3. The most likely explanation and the rationale for thereafter using the NEIVFQ is that SF36 is too insensitive a measure with respect to vision. Using NEIVFQ in the same model controlling for functions captured by standard MSFC3 revealed that the inclusion of SLCLA testing at the 2.5% (and 1.25%) level captured additional aspects of disability that affect at least some aspects of vision-related QoL, reflected by the "general vision" and "near activities" subscores. As a conclusion, these cross-sectional findings may cautiously suggest implementation of SLCLA testing in the MSFC as an option to increase the ability of the MSFC to capture MS-relevant disability.

Several limitations of our study need to be addressed. First, data are based on cross-sectional analyses of the baseline data set of an ongoing clinical trial. Whether MSFC4 is also superior to MSFC3 with respect to longitudinal intra-individual changes of LCVA remains to be evaluated; longitudinal data are underway. Second, the majority of included patients had either CIS or RRMS with a median EDSS of 2.0. Thus, our cohort represents rather mildly disabled MS patients, and more severely disabled patients or patients with progressive disease are certainly under-represented. Third, we observed a few outliers with rather unaffected SLCLA but low NEIVFQ39-scores. Having a closer look at these particular patients, mainly the NEIVFQ39 subscores "role", "peripheral vision", "mental health", "eye pain" and "dependency" were the worst rated. Although these aspects are probably not closely related to MS-specific aspects of visual disability we did not find any other relevant ocular disease in these patients. Hence, we refrained from excluding these patients from the analyses.

Conclusions

In accordance with previous data, SLCLA reflects both retinal morphology and (patho)physiologic function of the visual system and predicts vision-related QoL in MS as determined by NEIVFQ39. More importantly, we here showed in a prospective cross-sectional approach that SLCLA is a promising tool for extending the MSFC by a fourth visual component. Longitudinal data on the relation between SLCLA tests, MSFC and QoL will be available in 2014.

Competing interests

This work was supported by a limited research grant by Novartis Pharma to JD. The author(s) declare that they have no further competing interests.

Authors' contributions

JS evaluated the patients, analysed data and drafted the manuscript. HZ evaluated the patients and made substantial contributions to analysis and interpretation of data. FP made substantial contributions to conception and design of the study and interpretation of data. KR and KH made substantial contributions to acquisition and interpretation of data. AB supervised the analysis and interpretation of data. JD was in charge of study conception and design, supervised acquisition and interpretation of data and drafted the manuscript. All authors critically revised the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This work was supported by German Research Foundation grant Exc. 257. We thank our study nurse Katharina Stößlein for excellent assistance in managing and organising this study.

Author details

¹NeuroCure Clinical Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. ²Clinical and Experimental Multiple Sclerosis Research Center, Department of Neurology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. ³Department of Neurology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany.

Received: 27 September 2013 Accepted: 12 February 2014

Published: 20 February 2014

References

- Jasse L, Vukusic S, Durand-Dubief F, Vartin C, Piras C, Bernard M, Pellisson D, Confavreux C, Vighetto A, Tilikete C: **Persistent visual impairment in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms and resulting disability.** *Mult Scler* 2013, **19**:1618–1626.
- Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, Young KL, Harmel J, Hartung H-P, Martin R, Paul F, Aktas O, Brandt AU: **Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography.** *Mult Scler Int* 2012, **2012**:530305.
- Dörr J, Wernecke KD, Bock M, Gaede G, Wuerfel JT, Pfueller CF, Bellmann-Strobl J, Freig A, Brandt AU, Friedemann P: **Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis.** *PLoS ONE* 2011, **6**:e18132.
- Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, Deuschle K, Klumbies K, Bellmann-Strobl J, Harmel J, Ruprecht K, Schippling S, Hartung H-P, Aktas O, Brandt AU, Paul F: **Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome.** *Mult Scler* 2013, **19**:1887–1895.
- Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM: **Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable.** *Mult Scler* 2008, **14**:988–991.
- Balcer LJ, Baier ML, Kunkle AM, Rudick RA, Weinstock-Guttman B, Simonian N, Galetta SL, Cutter GR, Maguire MG: **Self-reported visual dysfunction in multiple sclerosis: results from the 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (VFQ-25).** *Mult Scler* 2000, **6**:382–385.
- Cole SR, Beck RW, Moke PS, Gal RL, Long DT: **The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: experience of the ONTT. Optic Neuritis Treatment Trial.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, **41**:1017–1021.
- Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, Lublin F, Miller A, Petkau J, Rao S, Reingold S, Synduiko K, Thompson A, Wallenberg J, Weinstock-Guttman B, Willoughby E: **Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force.** *Ann Neurol* 1997, **42**:379–382.
- Balcer LJ, Baier ML, Pelak VS, Fox RJ, Shuhairi S, Galetta SL, Cutter GR, Maguire MG: **New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2000, **6**:163–171.
- Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, Kooijmans MF, Sandroock AW, Nano-Schiavi ML, Pfohl DC, Mills M, Bowen J, Ford C, Heidenreich FR, Jacobs DA, Markowitz CE, Stuart WH, Ying G-S, Galetta SL, Maguire MG, Cutter GR: **Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite.** *Neurology* 2003, **61**:1367–1373.
- Baier ML, Cutter GR, Rudick RA, Miller D, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Mass M, Balcer LJ: **Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis.** *Neurology* 2005, **64**:992–995.
- Mowry EM, Loguidice MJ, Daniels AB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Nano-Schiavi ML, Cutter GR, Maguire MG, Balcer LJ: **Vision related quality of life in multiple sclerosis: correlation with new measures of low and high contrast letter acuity.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009, **80**:767–772.
- Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC: **The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment.** *National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force.* *Mult Scler* 1999, **5**:244–250.
- Miller DM, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fischer JS: **Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life.** *Arch Neurol* 2000, **57**:1319–1324.
- Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS: **Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects.** *Lancet Neurol* 2012, **11**:467–476.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinstock-Guttman B, Wolinsky JS: **Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria."** *Ann Neurol* 2005, **58**:840–846.
- Pineles SL, Birch EE, Talman LS, Sackel DJ, Frohman EM, Calabresi PA, Galetta SL, Maguire MG, Balcer LJ: **One eye or two: a comparison of binocular and monocular low-contrast acuity testing in multiple sclerosis.** *Am J Ophthalmol* 2011, **152**:133–140.
- Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, Petzold A: **The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment.** *PLoS ONE* 2012, **7**:e34823.
- Bullinger M, Kirchberger I: *Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36).* KG: Hogrefe-Verlag GmbH und Co; 1998.
- Mangione CM, Berry S, Spritzer K, Janz NK, Klein R, Owsley C, Lee PP: **Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons.** *Arch Ophthalmol* 1998, **116**:227–233.
- Noble J, Forooghian F, Sproule M, Westall C, O'Connor P: **Utility of the National Eye Institute VFQ-25 questionnaire in a heterogeneous group of multiple sclerosis patients.** *Am J Ophthalmol* 2006, **142**:464–468.
- Ma S-L, Shea JA, Galetta SL, Jacobs DA, Markowitz CE, Maguire MG, Balcer LJ: **Self-reported visual dysfunction in multiple sclerosis: new data from the VFQ-25 and development of an MS-specific vision questionnaire.** *Am J Ophthalmol* 2002, **133**:686–692.
- Franke G, Esser J, Voigtländer A, Mähner N: **Der National Eye Institute – Visual Function Questionnaire (NEIVFQ). Erste Ergebnisse zur psychometrischen Überprüfung eines Verfahrens zur Erfassung der Lebensqualität bei Sehbeeinträchtigten.** *Z Mal Psychol* 1998, **7**:178–184.
- Bock M, Brandt AU, Kuchenbecker J, Dörr J, Pfueller CF, Weinges-Evers N, Gaede G, Zimmermann H, Bellmann-Strobl J, Ohiraun S, Zipp F, Paul F: **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.
- Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, Sakai RE, Feller DJ, Henderson SB, Wilson JA, Maguire MG, Galetta SL, Frohman E, Calabresi PA, Schuman JS, Balcer LJ: **Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis.** *Ophthalmology* 2012, **119**:1250–1257.
- Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, Conger A, Frohman TC, Newsome S, Ratchford JN, Frohman EM, Calabresi PA: **Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness.** *Mult Scler* 2011, **17**:1449–1463.

doi:10.1186/1471-2377-14-31

Cite this article as: Schinzel et al.: Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis. *BMC Neurology* 2014 **14**:31.

Schmidt F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Oertel FC, Pache F, Weinhold M, Schinzel J, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Paul F, Brandt AU. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017 Jan;11:45–50

DOI-Verlinkung: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.11.008>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

1. Schinzel J, Schwarzlose L, Dietze H, Bartusch K, Weiss S, Ohlraun S, Paul F, Dörr J. Efficacy of vision restoration therapy after optic neuritis (VISION study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13:94.

(Impact Factor: 1,859)

2. Schinzel J, Zimmermann H, Paul F, Ruprecht K, Hahn K, Brandt AU, Dörr J. Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis. *BMC Neurol*. 2014;14:31.

(Impact Factor: 1,961)

3. Schmidt F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Oertel FC, Pache F, Weinhold M, Schinzel J, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Paul F, Brandt AU. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017 Jan;11:45–50.

(Impact Factor: 1,150)

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. Friedemann Paul, bedanken, welcher mich über den gesamten Zeitraum der Promotion begleitete und mir immer mit gutem Rat und guter Tat beiseite stand. Durch ihn habe ich die Möglichkeit erhalten, in dem interessanten und komplexen Fach der Neurologie/ Neuroimmunologie mitarbeiten und forschen zu können.

Ebenso möchte ich mich bei Dr. Jan-Markus Dörr bedanken, der mir ebenso eine Zeit lang als direkter Ansprechpartner zur Seite stand und dem gesamten Team der AG Klinische Neuroimmunologie des NCRC der Charité Berlin um Prof. Dr. Paul (insbesondere Katharina Stößlein, Grit Stoffels, Bettina Zwingenberger, Dr. Alexander Brandt) für deren Hilfe in der Phase des Patientenscreenings und der statistischen Auswertungen.

Für tatkräftige mentale Unterstützung möchte ich mich weiterhin bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken, die mit viel Geduld immer ein offenes Ohr hatten.

Letztendlich möchte ich mich auch bei all den Studienteilnehmer/innen bedanken, die die Mühen auf sich nahmen unsere teils sehr zeitintensiven Untersuchungen zu durchlaufen. Ohne diese Bereitschaft wäre unsere Forschungsarbeit nicht möglich.