

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN

**Visual Snow Syndrom - eine visuelle Störung aus dem
Formenkreis der Migräne**



Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi im Fach
Neurologie

vorgelegt von

Dr. med. Ozan Emre Eren
aus München

2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
2	Eigene Arbeiten zur Charakterisierung und Quantifizierung von Visual Snow und des Visual Snow Syndroms	10
2.1	Elektrophysiologie: Visuell evozierte Potentiale und transkranielle Magnetstimulation	10
2.2	Bildgebung: Pseudokontinuierliches Arterial Spin Labeling	16
2.3	Klinische Charakterisierung: Photophobie, Therapiemöglichkeiten, Symptomverlauf	18
2.4	Psychometrische Diagnostik: Dynamische Kontrastschwellenmessung	23
3	Zusammenfassung und Ausblick	28
4	Literaturverzeichnis	30
5	Abbildungsverzeichnis	34
6	Tabellenverzeichnis	34
7	Abkürzungsverzeichnis	35
8	Danksagung	36
9	Versicherung des Eides statt	38
10	Übersicht der eigenen relevanten Fachpublikationen	39
11	Übersicht der eigenen gesamten Fachpublikationen	40

1 Einleitung

Die verschiedenen Sinneseindrücke, vermittelt durch unsere Sinnesorgane, sind die Grundlage für die Entwicklung unseres Verständnisses der Umwelt und unserer Interaktion mit dieser. Dabei kann bereits eine passagere Änderung einer der Sinnesqualitäten einen enormen Einfluss hierauf haben. Die Bedeutung der einzelnen Sinnesmodalitäten ist situationsabhängig unterschiedlich, dennoch gilt vielen Menschen das Sehen als besonders wichtig. Gleichzeitig kann unser visuelles System durch vielerlei Ursachen gestört werden. Dabei ist eine Fehlsichtigkeit des Auges wie eine Kurz- oder Fernsichtigkeit mit Sehhilfen meist noch einfach zu beheben, ein monokularer Sehverlust, wie er beispielsweise beim Zentralarterienverschluss vorkommt, kann unter Verlust des binokularen Sehens durch das verbliebene Auge weitgehend kompensiert werden. Aber das visuelle System ist mehr als nur das Auge und Phänomene des visuellen Systems können daher deutlich komplexere, zentrale Ursachen haben.

Als klassisches Beispiel ist die visuelle Aura bei Migräne zu nennen, die 3,5-8% der Menschen mehr oder wenig regelmäßig betrifft [20, 32, 40]. Typischerweise kommt es über Minuten zu einem parazentralen, bogenförmigen Flimmerskotom, dass sich langsam von innen nach außen über das gesamte Gesichtsfeld ausdehnt und als klinische Erscheinung (siehe **Abbildung 1**) seit Jahrhunderten bekannt ist [13].

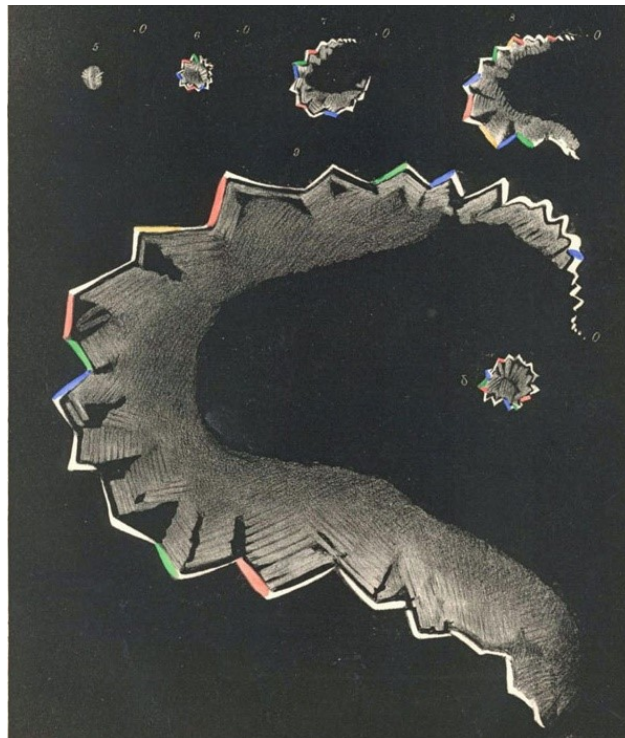


Abbildung 1 Typisches Flimmerskotom (mod. Illustration des engl. Arztes Hubert Airy von 1870 [19])

Die obere Reihe zeigt den Progress eines linksseitigen Flimmerskotoms. Der Buchstabe O markiert den Fixationspunkt. Zackenlinien im Zentrum des Gesichtsfeldes breiten sich langsam aus als Plussymptom (ein „Mehr“ an Sinneseindruck, teils farbig, teils schimmernd) gefolgt von einem Negativsymptom (ein „Weniger“ an Sinneseindruck) als Korrelat für die initiale kortikale Aktivierung mit folgender Inhibition, welche namensgebend für die Cortical Spreading Depression ist. Andere Bezeichnungen sind die Teichopsie (gr.) oder Fortifikationsfiguren (It.) (beides abgeleitet von Bezeichnungen für zackenförmig strukturiertes Mauerwerk von Städten oder Befestigungsanlagen).

Bildlizenz: Public Domain, Veröffentlichung vor Januar 1927.

Als neurophysiologisches Korrelat wird die „cortical spreading depression“ (CSD) angesehen, welche erstmals als kortikale Erregungsausbreitung 1944 tierexperimentell nachgewiesen [23] und später indirekt durch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) durch den Nachweis der Änderungen des BOLD-Signals bestätigt werden konnte. Dieses ca. 3,5mm/min schnelle und über den okzipitalen Kortex retinotop verlaufende Signal der Aktivierung, entsprach der gleichzeitig geäußerten subjektiven Patientenschilderung der sich ausbreitenden visuellen Aura und wurde gefolgt von einer konsekutiven Abnahme des BOLD-Signals [14]. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch die einjährige Selbststudie von Lashley, der seine eigenen Migräneanfälle typisierte und ebenfalls zur Annahme kam, dass eine Hemmung auf eine Erregung kortikaler Areale folgen müsse und sich diese ähnlich schnell mit ca. 3mm/min ausbreite [21].

Für gewöhnlich ist die visuelle Aura selbstlimitiert und hält nicht länger als 60 Minuten an, so dass wegen dieser allein selten eine vorbeugende Therapie begonnen wird (z.B. mit Flunarizin oder Lamotrigin). Eine wirksame Akuttherapie, die klinisch eingesetzt wird, ist nicht bekannt [3]. Tatsächlich sind aber auch Fälle beschrieben, in denen die klassische Aura länger als eine Woche anhält, ohne dass die Routinebildgebung (Computertomographie des Kopfes, idealerweise Magnetresonanztomographie) Auffälligkeiten zeigt. Dieses wird dann als anhaltende Aura ohne begleitenden Hirninfarkt klassifiziert und ist unter dem Punkt 1.4.2 der nunmehr in der dritten Version vorliegenden „Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen“ (ICHD-3) aufgeführt [15].

1995 untersuchte Liu zehn Patienten mit einer ebensolchen anhaltenden visuellen Aura, die er deskriptiv als „anhaltende positive visuelle Phänomene“ einordnete. Drei seiner Patienten schilderten jedoch nicht das klassische Erscheinungsbild der typischen Migräneaura, wie es eingangs beschrieben wurde, sondern ein stetiges „Schneien bzw. Fernsehrauschen“ [24]. 2005 nutzte Jäger erstmals hierfür den bildmalerischen Begriff des „Visual Snow“ [18]. Es dauerte weitere neun Jahre bis Visual Snow (VS) als das Hauptsymptom eines Syndroms erkannt wurde, das zwar mit der Migräne häufig vergesellschaftet ist (bis zu 72% mit komorbider Migräne, 37% gar mit Migräne mit begleitender Aura) [28], aber sich nicht nur klinisch von der Migräneaura unterscheidet, sondern auch von ca. 30% der Patienten ohne jegliche Migräneanamnese berichtet wird.

Schankin et al. führten daher 2014 den Begriff des „Visual Snow Syndrom“ (VSS) ein und schlugen entsprechende Kriterien vor, welche in dieser Form Einzug in den Appendix der ICHD-3 erhielten (siehe **Tabelle 1**).

Tabelle 1 Visual Snow und Visual Snow Syndrom Diagnosekriterien modifiziert nach ICHD-3 [15]

A	Dynamische, kontinuierliche winzige Punkte über das gesamte Gesichtsfeld für mehr als 3 Monate
B	Zusätzliche visuelle Symptome, mindestens 2 der folgenden 4 Typen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Palinopsie (Trugbilder meist in Form von Nachbildern) 2. verstärkte entoptische Phänomene („Scheerer Phänomen“: Helle Punkte, insbesondere beim Blick in den Himmel) 3. Photophobie (Lichtempfindlichkeit) 4. Nyktalopie (Nachtblindheit)
C	Die Symptome decken sich nicht mit denen einer typischen visuellen Migräneaura
D	Die Symptome lassen sich nicht besser durch eine andere Erkrankung erklären
<i>Alle Punkte mit Großbuchstaben müssen erfüllt sein, um das Visual Snow Syndrom zu vergeben</i>	

Tabellenlizenz: Rechte über das Copyright Clearance Center eingeholt.

Visual Snow und Visual Snow Syndrom werden nicht nur im klinischen Alltag, sondern häufig auch in der Forschung gleichgesetzt, was aber die Vergleichbarkeit der Studien etwas erschwert. Dabei versteht man unter Visual Snow allein lediglich die in der Tabelle unter Punkt A geforderten, kontinuierlich oszillierenden Punkte. Diese sind zwar meist, aber nicht immer schwarz/weiß bzw. hell/dunkel, sondern werden von Patienten auch als farbig, transparent oder weiß aufleuchtend beschrieben [33]. Schwieriger ist dabei schon eine Größeneinschätzung, tendenziell scheinen diese aber „pixelig“ bis punktförmig zu sein, wie man es auch von einem Schneegestöber erwarten würde (siehe **Abbildung 2**).



Abbildung 2 Bildliche Darstellung des Rauschens bei Visual Snow

Die linke Hälfte zeigt einen normalen visuellen Sinneseindruck. Die rechte Hälfte hingegen zeigt eine mögliche Konstellation bei Patienten mit Visual Snow mit schwarzen und weißen kleinen Punkten im gesamten Gesichtsfeld. Typischerweise werden dunkle Punkte auf hellen Flächen und helle Punkte auf dunklen Flächen deutlicher wahrgenommen.

Bildlizenz: Eigene nicht veröffentlichte Fotografie.

Unter dem Visual Snow Syndrom versteht man zusätzlich das Vorhandensein von mindestens zwei weiteren visuellen Symptomen. Dies ist dann auch eher die Regel, so dass in der ersten größeren Zusammenfassung von Schankin et al. 97% mindestens ein zusätzliches Symptom und 92% sogar mindestens drei weitere Symptome nannten (siehe **Tabelle 1** Punkte B1-4) [33]. Wichtig zum Erfassen der Symptome ist auch zu wissen, wie Patienten typische Symptome häufig subjektiv beschreiben (siehe **Tabelle 2**).

Tabelle 2 Visuelle Symptome, klinisches Bild und subjektive Patientenschilderung modifiziert nach [13 dt. Version]

Symptom	Klinisches Bild	Beschreibung, beispielhaft
Palinopsie	Trugbilder	Nachbilder: „Ich ziehe das Monitorbild mit“ Spuren: „ein schneller Ball hat einen Schweif“
Blue field entoptic phenomenon (Scheerer Phänomen)	Helle Punkte, die sich schnörkelig bewegen (Leukozyten in den Kapillaren)	„Ich sehe kleine, sich schnell schlängelnde Punkte beim Blick in den Himmel“
Floater (Mouches volantes/ Glaskörpertrübungen)	Dunkle oder transparente Strukturen	„Kleine Fäden schwingen entsprechend meiner Blickrichtung“
Photophobie	Lichtempfindlichkeit	„Ohne Sonnenbrille kann ich nicht aus dem Haus“
Nyktalopie	Nachtblindheit, leichter auch als gestörte Nachtsicht	„Ich muss mich bei einer Nachtwanderung noch nach 30 Minuten führen lassen.“
Zudem häufig genannt, aber nicht Teil der Diagnosekriterien		
Halo	Helle Lichtringe	„Um Straßenlichter scheint das Licht herum“
Phosphene	Lichtblitze	„Ich sehe Lichtblitze, die nur ganz kurz aufpoppen“

Tabellenlizenz: Eigene Arbeit, zudem Rechte über das Copyright Clearance Center eingeholt.

Angeregt durch die Zusammenarbeit mit dem Autor der ersten Zusammenfassung (C. Schankin) beschäftigte sich die Arbeitsgruppe unter anderem mit der Frage, inwieweit das erst 2014 definierte Krankheitsbild des Visual Snow Syndrom weiter charakterisiert und erfasst werden kann.

Ziel war es, diese neue Entität, welche primär ein ständiges Rauschen im gesamten Gesichtsfeld aufzeigt und dabei von weiteren visuellen (Nachbilder, Scheerer Phänomen, Lichtempfindlichkeit etc., siehe **oben**) und nicht visuellen Symptomen (Tinnitus, Konzentrationsstörungen, vermehrte Ermüdbarkeit etc.) begleitet wird, zu verstehen und idealerweise in der klinischen Routine objektivierbar zu machen. Es wurden deshalb vorwiegend in der Klinik bereits eingeführte Methoden genutzt bzw. ein neues psychometrisches Testverfahren entwickelt. Um mögliche Therapien zu identifizieren, wurde zudem die vorhandene Literatur systematisch nach medikamentösen Therapien gesichtet sowie betroffene Patienten nach ihren Therapieversuchen befragt.

Zusammenfassend konnten so wichtige, das Visual Snow Syndrom weiter eingrenzende, Erkenntnisse erlangt werden, die im Folgenden im Einzelnen diskutiert werden sollen.

2 Eigene Arbeiten zur Charakterisierung und Quantifizierung von Visual Snow und des Visual Snow Syndroms

Die Diskussion erfolgt als Fließtext, die einzelnen Absätze sind thematisch untergliedert, die jeweils relevanten Veröffentlichungen werden zu Beginn des entsprechenden Absatzes aufgeführt.

2.1 Elektrophysiologie: Visuell evozierte Potentiale und transkranielle Magnetstimulation

Eren O, Rauschel V, Ruscheweyh R, Straube A, Schankin CJ: Evidence of dysfunction in the visual association cortex in visual snow syndrome. *Ann Neurol* 2018; 84: 946–9.

Die Ursache für Visual Snow ist weiterhin unbekannt. Pathophysiologisch wurden und werden in der Literatur verschiedene Entstehungsmechanismen für Visual Snow bzw. das Visual Snow Syndrom diskutiert, dabei gilt eine kortikale Beteiligung seit der richtungsweisenden Arbeit von Schankin et al. aus dem Jahre 2014 als äußerst wahrscheinlich [35]. Diese konnten mittels ^{18}F -Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (^{18}F -FDG-PET) einen Hypermetabolismus v.a. im rechten Gyrus lingualis zeigen, welcher für die Postprozessierung visueller Signale verantwortlich ist [35] (siehe **Abbildung 3**).

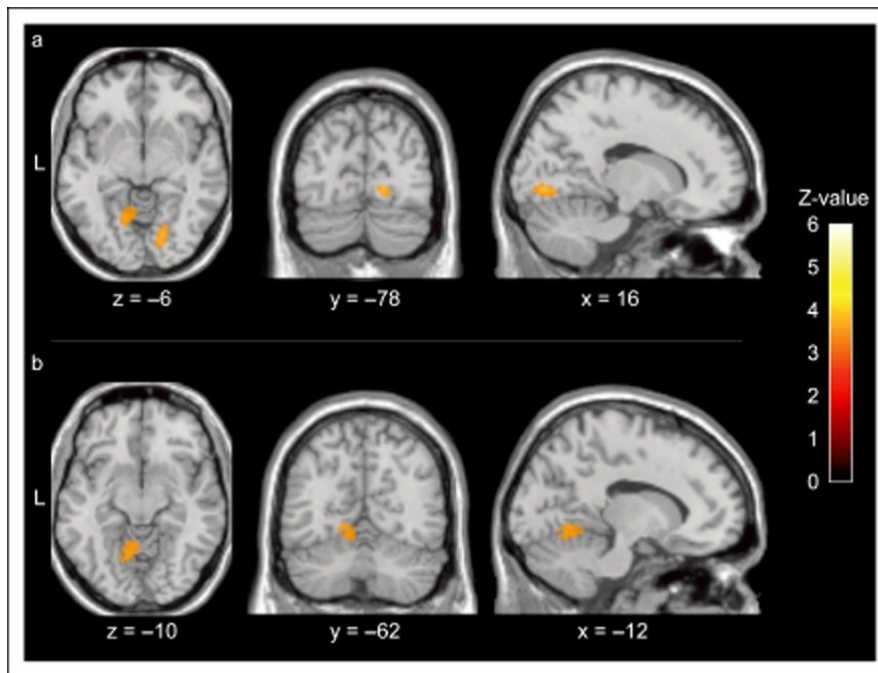


Abbildung 3 ^{18}F -FDG-PET [35]

Es zeigt sich ein signifikant erhöhter Metabolismus in Patienten mit Visual Snow verglichen mit gesunden Kontrollen vor allem (a) im rechten Gyrus lingualis aber auch (b) im Lobus anterior des Kleinhirns.

Bildlizenz: Rechte über das Copyright Clearance Center eingeholt.

Zur Überprüfung der Hypothese einer kortikalen Beteiligung und zum Verständnis der gestörten visuellen Prozesse konnten wir mittels, von der Routine-Messung leicht abgewandelter (6 konsekutive Blöcke mit je 75 Antworten), visuell evozierter Potentiale (VEP) zeigen, dass Patienten mit Visual Snow Syndrom zwar regelrechte P100 Potentiale haben, jedoch eine verzögerte Latenz des nachgeschalteten späteren N145 Potentials aufzeigen (siehe **Abbildung 4**), was einer Störung im visuellen Assoziationskortex entspricht.

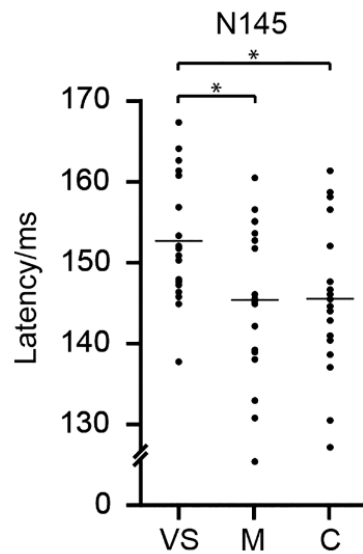


Abbildung 4 N145 Latenz visuell evozierter Potentiale [5]

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei Patienten mit Visual Snow (VS) bezüglich der N145 Latenz verglichen mit Kontrollen mit Migräne (M) sowie gesunden Kontrollen (C) ($p < 0.05$), jedoch kein Unterschied zwischen Kontrollen mit Migräne und gesunden Kontrollen.

Bildlizenz: Eigene Arbeit, zudem Rechte über das Copyright Clearance Center eingeholt.

Dieser elektrophysiologische Nachweis einer Störung in der späteren Verarbeitung von visuellen Signalen korreliert gut mit den oben gezeigten bildgebenden Befunden im ^{18}F -FDG-PET mit Auffälligkeiten im visuellen Assoziationskortex [5]. Später erhobene Daten einer Voxel-based Morphometry (VBM) im MRT von derselben Arbeitsgruppe bestätigten das Areal des visuellen Assoziationskortex, ergänzt um weitere Bereiche (siehe **Abbildung 5**) [34].

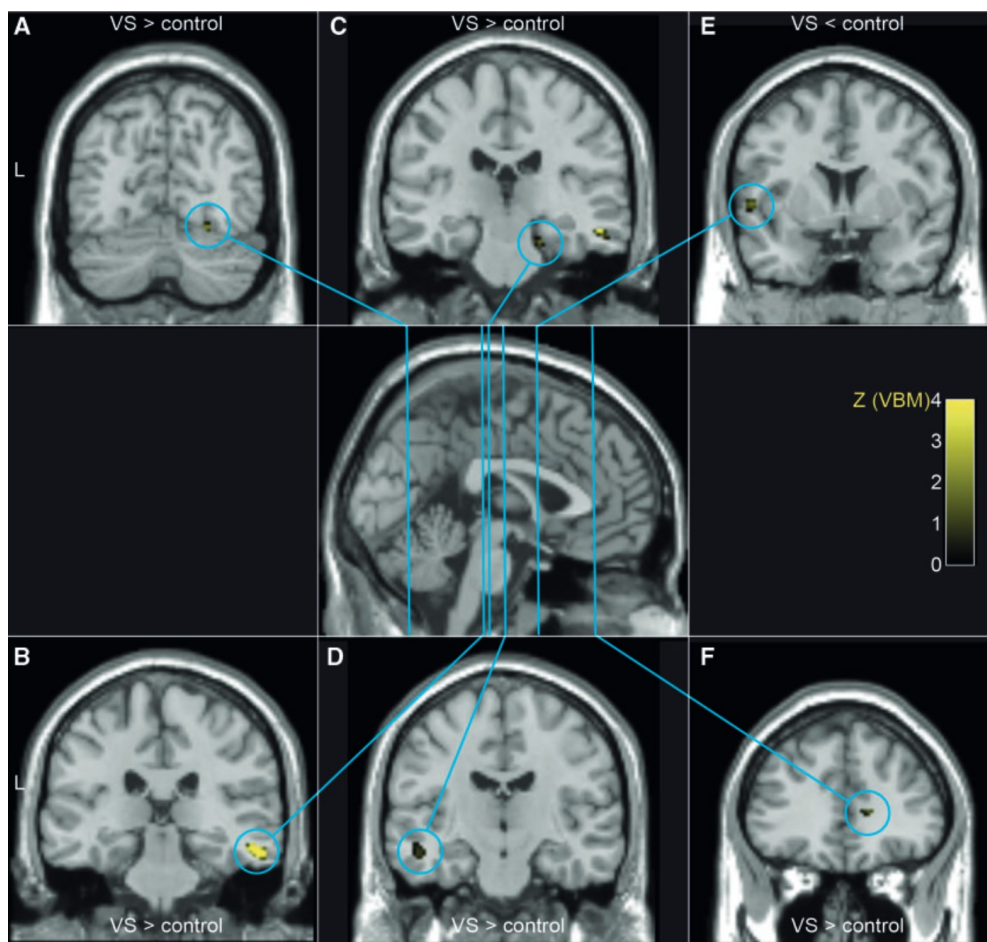


Abbildung 5 Voxel-based Morphometry [34]

Es zeigt sich eine signifikante ($p < 0,001$) Volumenzunahme der grauen Substanz bei Patienten mit Visual Snow (VS) verglichen mit Kontrollen (control) im rechten Gyrus fusiformis (A), im rechten Gyrus temporalis medius (B), im rechten Gyrus parahippocampalis (C), im linken Gyrus temporalis superior (D) sowie im rechten anterioren cingulären Cortex (F). Eine Verminderung der grauen Substanz zeigte sich im linken Gyrus temporalis superior (E). Bildlizenz: Rechte über das Copyright Clearance Center eingeholt.

Interessant hierbei zu wissen ist, dass sich eine vergleichbare Verzögerung der N145 Latenz auch nach extensiver körperlicher Anstrengung findet. Ursächlich hierfür wird eine Erhöhung des Blutlaktats diskutiert [2]. Ein fokal erhöhter Laktatspiegel könnte auch Folge des eingangs erwähnten fokalen Hypermetabolismus im ^{18}F -FDG-PET sein. Eine ähnliche Latenzverzögerung ist zudem bislang weder bei Patienten mit Migräne noch gesunden Kontrollen ohne Intervention beschrieben worden, so dass es als spezifische, wahrscheinliche Folge des Visual Snow Syndrom zu werten ist. Ein Problem, welches sich grundsätzlich bei allen Studien zu Visual Snow findet, ist die sorgfältige Auswahl des Kontrollkollektivs. Während einige Autoren stets den Vergleich mit gesunden Kontrollen präferierten, zogen wir ein Matching mit Probanden mit Migräne vor, da eben Patienten mit einem Visual Snow Syndrom häufig auch an einer

Migräne leiden. So sollte die Wahrscheinlichkeit minimiert werden Effekte zu messen, die möglicherweise auf den Einfluss einer begleitenden Migräne und nicht auf das Visual Snow Syndrom zurückzuführen sind. Abschließend soll nicht unerwähnt bleiben, dass sich in unserer VEP-Studie für Patienten mit Visual Snow tendenziell auch eine niedrigere N75-P100 (peak to peak) Amplitude zeigte ($p < 0.1$) [5]. Wir nehmen an, dass dies möglicherweise auf ein geringeres Kontrastsehen zurückzuführen ist, da das VEP-Potential durch den maximalen Kontrast beim Wechsel des Schwarz-/Weiß-Schachbrettmusters ausgelöst wird, welcher sowohl durch eine begleitende Palinopsie als auch durch ein vermehrtes Rauschen in der Intensität abgeschwächt sein sollte.

Eren OE, Ruscheweyh R, Rauschel V, Eggert T, Schankin CJ, Straube A: Magnetic Suppression of Perceptual Accuracy Is Not Reduced in Visual Snow Syndrome. *Front Neurol* 2021; 12.

In einer zweiten elektrophysiologischen Arbeit zur weiteren Lokalisierung der pathologischen Prozesse konnte mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) gezeigt werden, dass die Unterdrückbarkeit der Wahrnehmungsgenauigkeit beim Visual Snow Syndrom nicht reduziert ist [8]. Hierfür nutzten wir die Methode der „Magnetic Suppression of Perceptual Accuracy“ (MSPA). Bei dieser erscheint eine Abfolge von drei Buchstaben für die Dauer von 30ms auf einem Monitor und gleichzeitig wird ein TMS Puls über dem Okzipitalkortex appliziert. Dabei werden randomisiert die Latenzen zu der Monitor-Präsentation variiert (40, 100 und 190ms). Der Buchstabenkontrast wird zu Beginn so gewählt, dass auch ohne zusätzlichen TMS Puls nur ca. 80% der Buchstabensequenzen richtig erkannt werden. 40 und 190ms dienen als Kontrollbedingung, hier sollte ein TMS Puls über dem Okzipitalkortex zu keiner Unterdrückung der Erkennung führen, wohingegen 100ms, wie auch aus dem VEP bekannt (siehe **oben**), einen kritischen Zeitpunkt für die Entstehung des visuellen Sinneseindrucks darstellt und bei gleichzeitigem TMS Puls für gewöhnlich signifikant weniger Buchstabensequenzen erkannt werden, also eine Suppression der visuellen Verarbeitung erfolgt, was wir in unserer Studie zeigen konnten (siehe **Abbildung 6**).

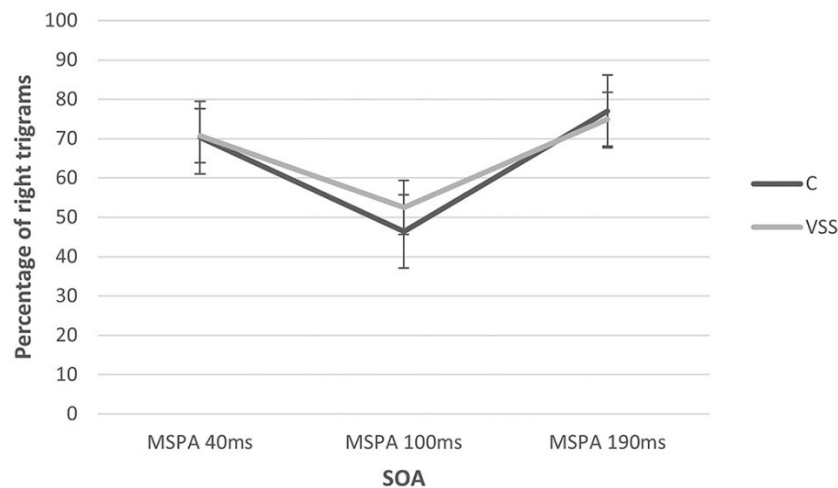


Abbildung 6 Magnetic Suppression of Perceptual Accuracy [8]

In der Studie fand sich ein signifikanter Effekt der Stimulus Onset Asynchrony (SOA), sprich der Unterdrückbarkeit der Erkennung der Buchstabenfolge durch den TMS Puls zum Zeitpunkt 100ms verglichen mit 40ms und 190ms, jedoch kein Unterschied in der Anzahl richtiger Buchstabensequenzen zwischen Patienten mit einem Visual Snow Syndrom (VSS) und für Migräne gematchten Kontrollen. In explorativen Subgruppenanalysen, die VSS Patienten ohne Aura mit Migräne gematchten Kontrollen sowie VSS Patienten mit Aura vs. VSS Patienten ohne Aura verglichen, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied bei weiterhin erhaltenem Effekt des TMS Impulses auf die MSPA bei 100ms.

Bildlizenz: Eigene Arbeit, zudem Open Access – Creative Commons.

Das ist insofern interessant, da eine reduzierte Unterdrückbarkeit der Wahrnehmungsgenauigkeit von der Migräneaura bekannt ist und eben diese Unterdrückbarkeit auf eine Störung im primären visuellen Kortex deuten würde, wie es die fMRT-Ergebnisse für die visuelle Aura nahelegen [14]. Der primäre visuelle Kortex wird von anderen Autoren ebenfalls als Möglichkeit für die Entstehung von Visual Snow diskutiert [39, 41], erscheint durch unser Ergebnis aber eher unwahrscheinlich. Diese Studie ist auch daher aufschlussreich, da eine Reduktion der Unterdrückbarkeit der visuellen Wahrnehmungsgenauigkeit aufgrund der fehlenden lokalen Inhibition im primären visuellen Kortex eine Besonderheit bei Patienten mit einer Migräneaura darstellt [31], und das Fehlen somit erneut aufzeigt, dass das Visual Snow Syndrom eine von der Migräneaura zu differenzierende Störung darstellt und sich nicht nur klinisch, sondern auch elektrophysiologisch von dieser unterscheidet.

Somit sind die mit verschiedenen Methoden erhobenen Befunde vereinbar mit der Idee einer kortikalen Störung außerhalb des primären visuellen Kortex, am wahrscheinlichsten im Bereich des visuellen Assoziationskortex, passend zu den vorbestehenden Daten des ^{18}F -FDG-PET und später ergänzten Daten der VBM (s.o.). Nachvollziehbar ist aber auch, dass trotz in sich stimmiger Ergebnisse der

verschiedenen Untersuchungsmodalitäten, der visuelle Assoziationskortex allein nicht die gesamte Bandbreite an Symptomen erklären kann, da zum Beispiel auch der Tinnitus ein häufig geklagtes weiteres Symptom darstellt.

2.2 Bildgebung: Pseudokontinuierliches Arterial Spin Labeling

Puledda F, Schankin CJ, O'Daly O, Ffytche D, **Eren O**, Karsan N, Williams SCR, Zelaya F, Goadsby PJ: Original research: Localised increase in regional cerebral perfusion in patients with visual snow syndrome: a pseudo-continuous arterial spin labelling study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 918

Wie eingangs erwähnt zeigt das Visual Snow Syndrom, neben der namensgebenden visuellen Beschwerden, auch eine Reihe von nicht visuellen Begleitsymptomen, was somit eine Beteiligung nicht visueller Areale wahrscheinlich macht. So konnten wir in internationaler Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Peter Goadsby und Francesca Puledda (London) sowie Christoph Schankin (Bern) in einer ergänzenden MRT-Studie eine spezifische Veränderung des zerebralen Blutflusses mittels pseudokontinuierlichem Arterial Spin Labeling (pASL) nachweisen. Dabei ermöglicht pASL die nicht-invasive Quantifizierung der zerebralen Perfusion, indem es das Blut selbst „magnetisch labelt“ ohne die Hinzunahme von zusätzlichem Kontrastmittel [17]. Dabei zeigte sich die Veränderung des zerebralen Blutflusses bei Patienten mit Visual Snow, verglichen mit gesunden Kontrollen, über verschiedene Bedingungen (Visual Snow ähnlicher visueller Stimulus sowie schwarze Leinwand im Wechsel) konstant. So war bei Patienten mit Visual Snow im Bereich des Cuneus, Precuneus, supplementär-motorischen Areals, prämotorischen Kortex und posterioren cingulären Kortex jeweils beidseits sowie im linken primär auditorischen Kortex, im Gyrus fusiformis und im Kleinhirn ein vermehrter Blutfluss nachweisbar. Somit scheint beim Visual Snow Syndrom eine größere Netzwerkstörung vorzuliegen, welche sich auch durch äußere visuelle Stimuli nicht verändern lässt [29] (siehe **Abbildung 7**).

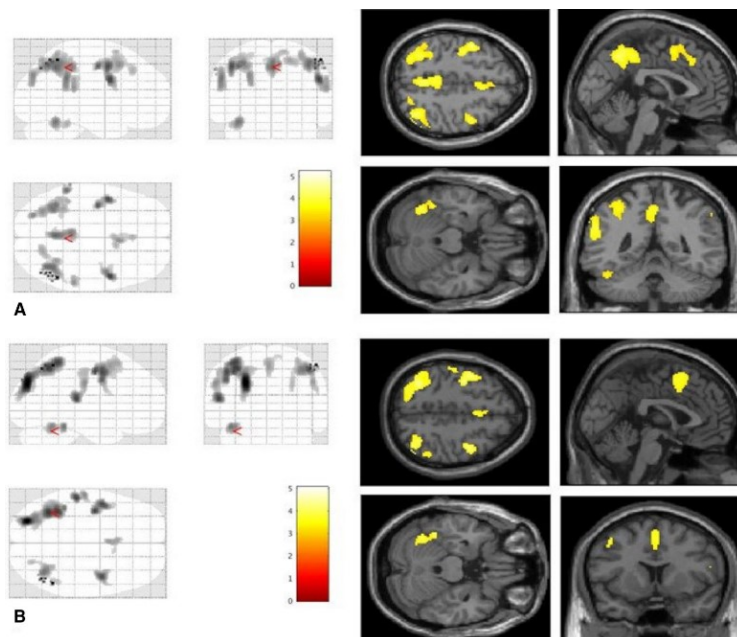


Abbildung 7 Regionen mit erhöhtem Blutfluss erfasst mittels pASL [29]

(A) Zeigt die signifikanten Areale beim Blick auf einen schwarzen Hintergrund, (B) bei Blick auf einen Visual Snow imitierenden visuellen Stimulus. Weitere Informationen können Referenz [29] entnommen werden.

Bildlizenz: Open Access – Creative Commons.

Das Muster der gesteigerten Perfusion betrifft vor allem Areale, die für die sensorische Verarbeitung von Bedeutung sind. Insbesondere interessant, im Hinblick auf nicht visuelle Symptome wie den Tinnitus, ist auch die Beteiligung des linken Gyrus temporalis superior, der ebenfalls Auffälligkeiten im VBM zeigte (siehe **Abbildung 5**). Die genannte fehlende Modulierbarkeit auf äußere Stimuli lässt zudem eine intrinsische neuronale Dysfunktion vermuten, welche möglicherweise spezifisch für die zu Grunde liegende Ursache bei Visual Snow sein könnte. Bei der Bewertung der Daten ist die hohe Komorbidität mit der Migräne (siehe **Einleitung**) stets eine besondere Herausforderung und erschwert die Bildung homogener Gruppen. In dieser Studie zeigte sich aber kein nennenswerter Unterschied, wenn man Visual Snow Patienten ohne Migräne gegenüber gesunden Kontrollen getrennt verglich und diese dann der Gesamtgruppe gegenüberstellte.

2.3 Klinische Charakterisierung: Photophobie, Therapiemöglichkeiten, Symptomverlauf

Eren OE, Ruscheweyh R, Straube A, Schankin CJ: Quantification of photophobia in visual snow syndrome: A case-control study. *Cephalalgia* 2019; 0333102419896780.

Zwar zeigen sich funktionelle bildmorphologische Daten gegenüber äußeren Stimuli bei Patienten mit Visual Snow konstant verändert, das heißt aber nicht, dass Patienten äußere Stimuli auch in gleicher Intensität erleben. Während der Studien mit Visual Snow Patienten zeigte sich, dass diese im Besonderen unter der in den Kriterien genannten Lichtempfindlichkeit (siehe **Tabelle 1**, Punkt B „Photophobie“) leiden und erfahrungsgemäß häufiger Sonnenbrillen oder Korrekturbrillen mit getönten Scheiben tragen. Lichtempfindlichkeit ist aber auch eines der Kardinalsymptome der Migräneattacke [15] und kann weit über diese hinaus anhalten [27]. Wir nutzten daher die Leiden Visual Sensitivity Scale [27], einen Screeningfragebogen, der ursprünglich zur Erfassung der Lichtempfindlichkeit von Migränepatienten konzipiert war und konnten zeigen, dass die Lichtempfindlichkeit von Patienten mit Visual Snow im Alltag ungefähr der von Patienten mit chronischer Migräne (Kopfschmerzen häufiger als an 15 Tagen im Monat auf dem Boden einer episodischen Migräne in der Vorgeschichte) während einer Kopfschmerzattacke entsprach, welche gemeinhin als stärkste von Photophobie betroffene Subgruppe unter den Migränepatienten gilt [10]. Dies verdeutlicht erneut das Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung bei Patienten mit Visual Snow und erklärt auch die erwähnte häufige Nutzung getönter Brillengläser. Letzteres wurde von den Kollegen um Lauschke et al. zudem als lindernde Therapieoption bei Patienten mit Visual Snow beschrieben, insbesondere durch Brillen, welche mit gelb-blau Farbfiltern ausgestattet waren [22]. Diese diskutierten daher auch einen möglichen Zusammenhang in der Aktivierung unterschiedlicher neuronaler Pathways (konio- vs. parvo-/magnozellulär) der Sehbahn durch verschiedene Wellenlängen und ein diesbezüglich bestehendes Ungleichgewicht als Ursache für Visual Snow. Die Kollegen schlussfolgerten, dass dieses Ungleichgewicht wiederum zu einer thalamo-kortikalen Rhythmusstörung führe und dieses Visual Snow als Folge auslöse [22]. Ähnliche Annahmen gibt es auch für Störungen anderer sensorischer Prozesse wie eben den Tinnitus [25], der ebenfalls häufig mit Visual

Snow vergesellschaftet ist [28]. Der Tinnitus wird dabei nicht lateralisiert, sondern als „mittig im Kopf“ wahrgenommen. 92% der Patienten in der Studie von Lauschke et al. gaben eine Besserung ihrer Symptome durch die Nutzung von Farbfilttern an, dabei präferierten 83% den eingangs erwähnten Filter aus dem gelb-blauen Farbspektrum. Unschlüssig blieb dabei jedoch, durch welche der drei Ganglienzelltypen die subjektive Verbesserung und somit Reduktion der vermuteten thalamo-kortikalen Rhythmusstörung erfolgt: 1. Koniozellulär, durch eine Aktivierung dieser Zellen im gelb-blauen Farbspektrum, 2. parvozellulär, durch eine Deaktivierung dieser Zellen durch das Blocken des roten Farbspektrums durch gelb-blaue Filter oder 3. magnozellanulär, weil schlicht die Domäne „Farbe“ der entscheidende Faktor sei und hier auf diesen Einfluss genommen wird [22]. Zukünftig könnte die Funktion des koniozellulären Pfades mittels des Lichtreflexes geprüft werden, da dieser vermutlich vor allem koniozellulär vermittelt wird [38]. Ein möglicher Unterschied hier, wie bereits von der Migräne bekannt [9], aber auch eine regelrechte Funktion, könnten somit pathophysiologische Zusatzinformationen liefern, zu der aktuell geführten Diskussion einer unterschiedlichen Beteiligung verschiedener visueller Ganglienzelltypen bei Visual Snow (siehe auch **2.4**).

Unabhängig von der Wirkweise gefärbter Brillengläser sind als Therapie des Visual Snow bislang aber vor allem medikamentöse Versuche beschrieben worden.

Eren O, Schankin CJ: Insights into pathophysiology and treatment of visual snow syndrome: A systematic review. Prog Brain Res 2020; 255: 311–26.

Um uns über die mögliche Effektivität bisher berichteter medikamentöser Therapieversuche ein Bild zu verschaffen, erstellten wir eine systematische Übersichtsarbeit, die alle in der Literatur bis Dezember 2020 veröffentlichten Fälle erfasste [6]. Wir zogen auch alle solche Reporte hinzu, bei denen Visual Snow als Begriff noch nicht bekannt war, aber die Patienten mit ihrer Fallvignette nach aktueller Definition die Kriterien erfüllten. Zusammenfassend war leider kein Medikament als sicher wirksam einzuordnen. Am häufigsten als möglicherweise wirksam zeigten sich Lamotrigin (in 8 von 36 Fällen mit undefinierter „Besserung“, einmalig Sistieren der Symptome) und Topiramate (in 2 von 13 Fällen mit undefinierter „Besserung“, einmalig Verschlechterung der Symptome). Interessant war, dass es lediglich unter einem anderen Medikament (Amitriptylin) jemals zu einer berichteten Verschlechterung in den bisher veröffentlichten Fällen gekommen war [6], was möglicherweise an einem Publikationsbias liegen kann und daher weitere Forschung rechtfertigt (s.u.). Andere als „wirksam“ genannte Medikamente waren zu dem Zeitpunkt der Erstellung der Übersichtsarbeit Valproat, Propranolol, Verapamil, Baclofen, Naproxen und Sertralin, was aber eher anekdotischen Charakter hat. Insgesamt waren 44 verschiedene Präparate in der Literatur beschrieben worden (siehe **Tabelle 3**).

Tabelle 3 Zusammenfassung aller in der Literatur bis 12/2020 erwähnter medikamentöser Therapieversuche bei Visual Snow [6]

Medication	Overall trials	Ineffective	Effective (total response)
Lamotrigine	36	28	8 (1)
Topiramate	13	11	2
Valproate	12	11	1 (1)
Propranolol	6	5	1
Sertraline	5	4	1
Verapamil	3	2	1
Naproxen	2	1	1
Baclofen	1	0	1

Ineffective were (sorted first in total numbers, second alphabetical): Amitriptyline n = 6, acetazolamide n = 5, flunarizine n = 5, fluoxetine n = 3, sumatriptan (all forms) n = 3, carbamazepine n = 2, magnesium n = 2, metoprolol n = 2, pizotifen n = 2; all following n = 1: aspirin, bupropion, clonazepam, Coenzyme Q10, cyproheptadine, dexlansoprazole, dicyclomine, dothiepin, duloxetine, esketamine, fexofenadine, flurbiprofen, gabapentin, ketamine, methimazole, methylphenidate, minocycline, nifedipine, nortriptyline, ONB (methylprednisolone and lidocaine), onabotulinumtoxinA, paroxetine, prednisolone, procaine 1% iv, riboflavin, thyroid, vitamin D, zolpidem.

Tabellenlizenz: Eigene Arbeit, zudem Rechte über das Copyright Clearance Center eingeholt.

In diesem Zusammenhang kann man festhalten, dass die meisten veröffentlichten medikamentösen Therapieversuche zumindest in keiner anhaltenden Verschlechterung der Symptomatik resultierten, aber im einzelnen Individuum möglicherweise die Chance für eine Linderung bestand. Aufgrund der eher dürftigen Datenlage waren Patienten mit Visual Snow einem medikamentösen Therapieversuch erfahrungsgemäß eher abgeneigt, falls nicht gleichzeitig auch eine weitere behandlungsbedürftige Komorbidität bestand, wie zum Beispiel eine hochfrequente Migräne, aufgrund derer eine Prophylaxe indiziert ist. Dabei könnten in Zukunft auch nichtmedikamentöse Verfahren wie z.B. in Form der Vagusnervstimulation zum Einsatz kommen, die man ebenfalls von der Migräne und anderen primären Kopfschmerzen kennt [4, 7, 37].

Eren OE, Schöberl F, Schankin CJ, Straube A: Visual snow syndrome after start of citalopram—novel insights into underlying pathophysiology. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77: 271–2.

Bezüglich der medikamentösen Therapien soll an dieser Stelle aber der veröffentlichte Fall einer Patientin Erwähnung finden, die kurz nach Beginn einer Therapie mit Citalopram über Visual Snow klagte, welches auch nach Auslass der Medikation weiter anhielt [11]. Der Fall wurde jüngst durch eine Studie bezüglich des Risikos der Entwicklung visueller Symptome in Zusammenhang mit der Einnahme von Antidepressiva, welche die Serotoninwiederaufnahme hemmen, bestätigt. Hier fanden sich bei 124 auswertbaren Patienten 11 mit einem Visual Snow Syndrom [16].

Diese möglicherweise medikamentös induzierten Fälle von Visual Snow zeigen aber auch Parallelen zu einer anderen, klinisch ähnlichen Erkrankung, der „Hallucinogen Persisting Perception Disorder“ (HPPD), für die nicht nur ähnliche Areale wie bei Visual Snow vermutet werden, sondern mit dem Untergang serotonerger inhibitorischer Interneurone nach dem Konsum halluzinogener Drogen (z.B. LSD) bereits eine Pathologie auf zellulärer Ebene diskutiert wird [11]. Die Kollegen aus London um Puledda et al. konnten in einer Studie mit über 1100 Visual Snow Patienten auch 70 Personen ausfindig machen, die vorausgehend einen Missbrauch mit halluzinogenen Drogen beschrieben, sich sonst aber klinisch in keinem Punkt zu „klassischen“ Patienten mit Visual Snow unterschieden.

Puledda F, Vandenbussche N, Moreno-Ajona D, **Eren O**, Schankin C, Goadsby PJ: Evaluation of treatment response and symptom progression in 400 patients with visual snow syndrome. Br J Ophthalmol 2021.

Mit den Kollegen versuchten wir aufgrund des enormen Datenpools herauszufinden, ob positive, aber auch negative Erfahrungen mit medikamentösen Therapieversuchen in der Vergangenheit gemacht wurden, welche bislang nicht veröffentlicht waren. Mittels eines Fragebogens konnten die Antworten von 380 Patienten mit gesichertem Visual Snow bezüglich bisheriger Therapieversuche ausgewertet werden, die sie aus einer Liste von Medikamenten mit einem „Plus“ für Besserung, einem „Minus“ für Verschlechterung sowie einer „Null“ für keinen Effekt bewerten konnten. Doch auch hier zeigten sich keine weiteren Hinweise, aus der sich hätte eine vielversprechende Therapieoption generieren lassen [30]. Lediglich neu war, dass von den medikamentösen Therapien, welche häufiger als zehnmal genannt worden waren, Benzodiazepine als einzige Gruppe in mehr als 20% Linderung verschaffen konnten. Konkret gaben 141 Patienten einen Therapieversuch mit Benzodiazepinen an, bei 51% gab es keinen Effekt, 31% gaben eine Besserung an, 19% aber auch eine Verschlechterung. Wichtig zu sehen war hier die Diskrepanz in den subjektiven und nicht veröffentlichten Daten der Patienten aus der hiesigen Studie, verglichen mit der eingangs erwähnten systematischen Übersichtsarbeit bezüglich negativer Erfahrungen mit medikamentösen Therapieversuchen. Die Patienten gaben beim Fragebogen vor allem bezogen auf Lamotrigin und Topiramate deutlich häufiger eine Verschlechterung der Symptome an (12 von 34 bei Lamotrigin und 11 von 40 bei Topiramate) als dies insgesamt bislang aus der Literatur bekannt war [30]. Somit scheint die Grundeinsicht der Patienten bezüglich medikamentöser Therapieversuche zumindest auf dem Boden der vorhandenen Evidenz gerechtfertigt und die Aufklärung über eine mögliche Verschlechterung sollte stets Bestandteil des off-label Therapieversuchs sein.

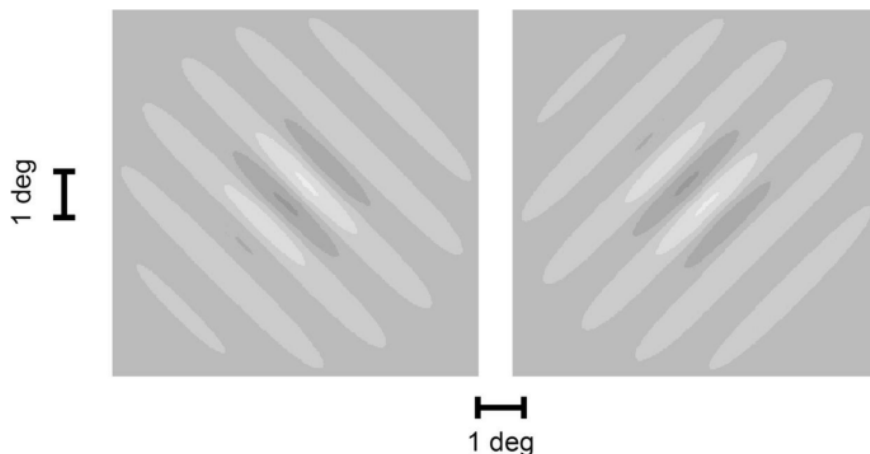
Die Fragebogenstudie beinhaltete aber einen weiteren Aspekt, der in der Studie selbst zu kurz kommt, für zukünftige Therapieversuche jedoch bedeutend sein wird. Die Patienten sollten obligat zusätzlich einen Symptomkalender über 30 Tage führen, um den natürlichen Verlauf des Visual Snow zu verstehen. Das Ergebnis war äußerst konstant für die Parameter Dichte, Geschwindigkeit, Oberflächenabhängigkeit,

Ablenkung, Tageszeitabhängigkeit, Farbe und Form der Punkte. Dies zeigt auf, dass das Rauschen bei Visual Snow über längere Zeit konstant ist und somit als Parameter für zukünftige Therapiestudien kontrolliert genutzt werden kann, da es typischerweise in einem Zeitraum von 30 Tagen zu keinen signifikanten spontanen Fluktuationen kommt. Trotz der anhaltenden und klar abgrenzbaren Symptome kann Visual Snow aber weiterhin nicht objektiv erfasst werden, ein Schicksal, dass es sich mit der Migräne bisweilen teilt.

2.4 Psychometrische Diagnostik: Dynamische Kontrastschwellenmessung

Eren OE, Straube A, Schöberl F, Ruscheweyh R, Eggert T, Schankin CJ: Age- and frequency-dependent changes in dynamic contrast perception in visual snow syndrome. *J Headache Pain* 2021; 22: 148.

Unser Ziel war es daher, Visual Snow im Individuum messbar zu machen. Mit den üblichen in der Neurologie bekannten klinischen Verfahren, wie den visuell evozierten Potentialen und der transkraniellen Magnetstimulation gelang der Nachweis eines Unterschiedes auf Gruppenebene (siehe **oben**). Dies leistete zwar einen Beitrag zum pathophysiologischen Verständnis der Erkrankung, ermöglichte jedoch keine Diagnosestellung im Einzelnen. Daher testeten wir ein, bislang in der neurologischen Routine noch nicht etabliertes, psychometrisches Messverfahren. Dieses orientierte sich an der klinischen Symptomatik und hatte zur Annahme, dass aufgrund des stetigen Rauschens, der subjektiv geschilderten gestörten Nachtsicht sowie häufigen Nachbildern möglicherweise ein reduziertes Kontrastsehen vorliegt. Hierzu wurde den Patienten und entsprechenden Kontrollen in randomisierter Abfolge ein nach links bzw. rechts gekipptes und in sechs verschiedenen Frequenzbereichen (15, 20, 25, 30, 35 und 40 Hz) flackerndes Barrenmuster gezeigt (Gabor Patch, siehe **Abbildung 8**). Dabei wurde dynamisch jene Kontrastschwelle nach Michelson bestimmt, bei der die Patienten zu 75% korrekte Antworten bezüglich der Kipprichtung machten [12].

**Abbildung 8 Visueller Stimulus zur Messung der Kontrastschwellen [12]**

Das Gabor Patch diente als Erkennungsreiz. Die Bildausrichtung (nach links gekippt/nach rechts gekippt), sollte von den Patienten erkannt werden. Die Fehlerquote steigt indirekt proportional zum Kontrast und proportional zur Frequenz. Für jede Frequenz sollte jene Kontrastschwelle ermittelt werden, bei der die Patienten die Richtung in 75% der Fälle richtig erraten konnten.

Bildlizenz: Eigene Arbeit, zudem Open Access – Creative Commons.

Vereinfacht gesagt, sahen die Patienten unterschiedlich schnell flackernde Balken. Die Diskriminierung, ob diese nach rechts oder links verkippt waren, war umso schwerer, umso geringer der Kontrast der Balken zueinander war und umso schneller diese flackerten. Bei einer falschen Antwort wurde bei gleichbleibender Frequenz der Kontrast erhöht, um bei der nächsten Einblendung die Chance auf eine richtige Antwort zu erhöhen, bis jener Kontrast gefunden wurde, bei der die Antworten der Patientin zu 75% richtig waren. Interessant war, dass sich der Nachweis einer Störung für Patienten mit Visual Snow speziell bei der niedrigsten von uns untersuchten Frequenz von 15 Hz fand, ohne signifikante Unterschiede in den höheren Frequenzbereichen (siehe **Abbildung 9**).

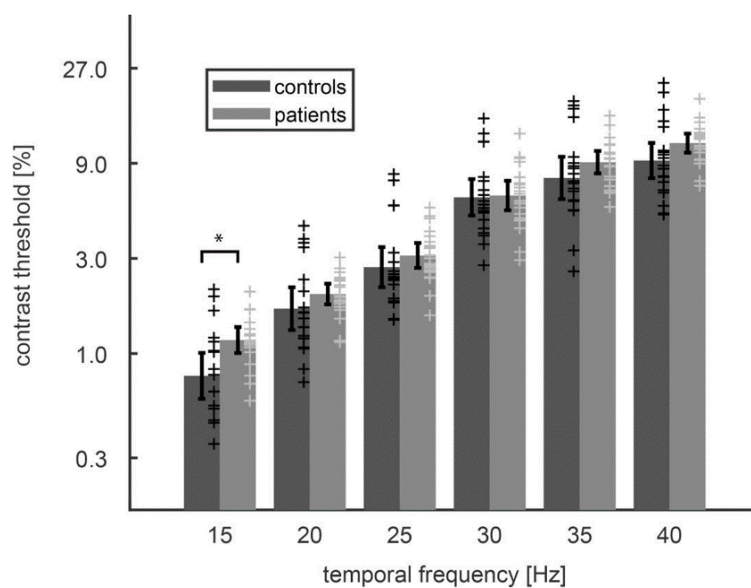


Abbildung 9 Dynamische Kontrastschwellen [12]

Die Balken sind als Mittelwert der \log_{10} der Kontrastschwelle nach Michelson dargestellt. Ein signifikanter Unterschied fand sich zwischen Patienten mit Visual Snow (patients) und Kontrollen (controls) lediglich bei 15 Hz, nicht jedoch bei höheren temporalen Frequenzen (20, 25, 30, 35 und 40 Hz).

Bildlizenz: Eigene Arbeit, zudem Open Access – Creative Commons.

Zellulär gesehen erfolgt die stärkste Aktivierung sowohl parvo- also auch magnozellular bei temporalen Frequenzen um die 10 Hz, weshalb angenommen werden kann, dass Frequenzen in diesem Bereich von besonderer Bedeutung für den visuellen Eindruck im Alltag sind und eine Störung hier weitreichendere Folgen haben könnte [12]. Als Randnotiz sei erwähnt, dass eine rein magnozellige Aktivierung bei temporalen Frequenzen von weit über 20 Hz stattfindet, also einem Bereich, in der sich Kontrollen und Patienten in der hiesigen Untersuchung nicht unterschiedlich verhielten, was den Schluss nahe legt, dass der im niedrigeren Bereich gemessene Unterschied eher durch einen Effekt im parvozellulären Verarbeitungsweg bedingt ist [36]. In einer etwas anderen Herangehensweise konnten auch die Kollegen um McKendrick eine Störung der Kontrastsensitivität nachweisen, wobei hier mit statischen Stimuli gearbeitet wurde [26].

Letztlich war ein Ziel der Studie die Bestimmung der dynamischen Kontrastschwelle im klinischen Alltag zur Diagnosestellung zu nutzen. Die Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse für eine geschätzte korrekte Entscheidungsrate von 0,725 zeigte bei einer maximalen Sensitivität von 1,0 lediglich eine Spezifität von 0,45 für 15 Hz. Dies verdeutlicht, dass die alleinige Kontrastschwellenmessung in ihrer

aktuellen Form lediglich unterstützenden Charakter hat, aber für eine Diagnosestellung nicht spezifisch genug ist. Sie sollte aber in Zukunft als Untersuchungsmodalität zur weiteren Eingrenzung visueller Symptome dienen. Möglicherweise könnte die Aussagekraft durch eine Messung in noch niedrigeren temporalen Frequenzbereichen weiter gesteigert werden. Dies bleibt aber vorerst Gegenstand zukünftiger Forschung. Für den Moment jedoch gibt es weiterhin keine Möglichkeit, Visual Snow im Individuum objektiv messbar zu machen, so dass weiterhin die genaue Anamneseerhebung die größte Bedeutung hat.

Auch aktuell wird die Diagnose von Patienten häufig als Eigendiagnose gestellt, was nicht nur der fehlenden Diagnostik, sondern vor allem der mangelnden Kenntnis von der Erkrankung selbst geschuldet ist. Wie wichtig also die Edukation der Kollegen ist, zeigt sich auch anhand einer Studie unter Neurologen in Norwegen zur Erhebung der Migräneprävalenz in genau diesem Kollektiv. Entgegen der eingangs genannten Daten, lag die Prävalenz nicht bei 3,5-8%, sondern bei 33,8% für die 1-Jahresprävalenz und bei gar 38,7% für die Lebenszeitprävalenz [1]. Eine Erkrankung zu kennen, heißt dementsprechend auch eine Erkrankung zu erkennen. Visual Snow hat als „Rauschen des visuellen Eindrucks“ aber bei weitem nicht die Akzeptanz wie der Tinnitus als das „Rauschen des auditiven Systems“, der im Volksmund dazu noch viele weitere Bezeichnungen kennt (Ohrensausen, Ohrklingeln etc.). Und obwohl man den Tinnitus in der überwiegenden Zahl der Fälle ebenfalls nicht objektivieren kann, erlebt der Patient hier keine Stigmatisierung als psychisch oder psychosomatisch krank wie bei Visual Snow, sondern stößt auf breites Verständnis, was am ehesten der Kenntnis der Erkrankung geschuldet ist [35].

Eren OE, Wilhelm H, Schankin CJ, Straube A: Visual Phenomena Associated With Migraine and Their Differential Diagnosis. Dtsch Arzteblatt Int 2021; arztebl.m2021.0287.

Das Ziel diese Sehstörung der breiten Ärzteschaft vorzustellen verfolgte 2021 eine narrative Übersichtsarbeit zum Thema Sehstörungen im Formenkreis der Migräne in interdisziplinärer Zusammenarbeit, die im Deutschen Ärzteblatt erschienen ist. Hier wurde ebenfalls das Visual Snow Syndrom vorgestellt. Hierdurch sollte sich die Versorgung verbessern sowie das Interesse anderer für zukünftige Projekte geweckt werden [13]. Dabei stellte sich auch die Frage nach der zielgerichteten Diagnostik, die sich wie im Falle der Migräne auch, häufig um einen Ausschluss sekundärer Ursachen bemüht, bei jedoch weiterhin fehlenden apparativen Möglichkeiten zur Objektivierung der Symptome des Visual Snow Syndroms.

3 Zusammenfassung und Ausblick

In Bezug auf das Visual Snow Syndrom hat sich in den letzten Jahren eine große Dynamik gezeigt. Insbesondere konnten neue Befunde bezüglich der Pathophysiologie erhoben werden, welche eine klare Abgrenzung zur Migräne mit Aura ermöglichen und das Visual Snow Syndrom als eigenständige Entität bestätigen. Weiterhin ist das Visual Snow Syndrom aber in der Ärzteschaft wenig bekannt, so dass der Aufklärung nicht nur der Patienten selbst, sondern auch der zahlreichen Kolleginnen und Kollegen anderer Fächer wie der Augenheilkunde und der Psychiatrie eine große Bedeutung zukommt, um auch hier die Sensibilität für das Visual Snow Syndrom (VSS) zu erhöhen. Zudem stellt sich in der Psychiatrie auch die Frage nach der Abgrenzung der Halluzinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) vom Visual Snow Syndrom. Aufgrund der klinischen Gemeinsamkeit besteht der Verdacht, dass es sich zumindest bei der anhaltenden HPPD um eine verwandte Krankheitsentität handelt, mit lediglich unterschiedlicher Anamnese bezüglich des auslösenden Faktors. Letztlich gibt es neben unserer Erstbeschreibung weitere, durch die Einnahme eines SSRI ausgelöste, Fälle eines Visual Snow Syndroms und bei HPPD sind Fälle bekannt, bei denen nicht halluzinogene Drogen dasselbe Beschwerdebild zur Folge haben, so dass die Trennung zwischen VSS und HPPD nach aktuellem Kenntnisstand nicht sicher gelingt.

Therapeutisch zeigt sich aktuell keine kausale Behandlungsmöglichkeit. Die Symptomatik lindernde erste Ansätze bestehen im Tragen gefärbter Brillengläser, deren Wirkweise ein hochinteressanter Ansatz für weitere Forschungsfragen darstellt. Medikamentöse Therapieerfolge sind bisher als anekdotisch zu werten, wobei systematische und kontrollierte Studien fehlen. Ein off-label Therapieversuch bietet sich aufgrund der Verträglichkeit noch am ehesten für Lamotrigin an. Zwar fehlen zum jetzigen Zeitpunkt in den publizierten Berichten Hinweise für eine anhaltende Verschlechterung unter Medikation, in unserer retrospektiven Erhebung wurde aber eine Symptomzunahme während der Einnahme deutlich häufiger berichtet, als dies von der systematischen Literaturrecherche zu erwarten war. Dies ist vermutlich am ehesten dem Publikationsbias geschuldet. Neben der Pharmakotherapie sind zukünftig auch neuromodulatorische Verfahren wie z.B. die Vagusnervstimulation, die kortikale Gleichstromstimulation oder die transkranielle Magnetstimulation als eine

therapeutische Option zu diskutieren. Bei Hinweisen auf eine Beteiligung des visuellen Assoziationskortex würde sich dieser aufgrund seiner oberflächlichen Lage und damit guten Erreichbarkeit sowohl für die transkranielle Gleichstromstimulation als auch die transkranielle Magnetstimulation anbieten. Bislang gibt es hierfür aber noch keine publizierten Studien. Eine weitere offene Frage ist, ob sich beim Visual Snow Syndrom, mit seinen oft unspezifischen Beschwerden wie vermehrter Ermüdbarkeit, Hinweise für eine autonome Beteiligung finden. Eine sich anbietende Untersuchungsmethode wäre hierfür die Pupillometrie, die mit der Erhebung des Pupillenreflexes gleichzeitig auch Informationen bezüglich einer unterschiedlichen Beteiligung visueller Ganglienzelltypen bei Visual Snow liefern könnte.

Solange wir aber keine anderen Möglichkeiten haben, scheint die Verbesserung der Copingstrategien ein wichtiger und auch Erfolg versprechender Ansatz zu sein, um zumindest die Lebensqualität bei dieser, in den allermeisten Fällen chronisch verlaufenden, Erkrankung zu verbessern. Dazu gehört vor allem nun die Möglichkeit den Patienten mit den 2014 eingeführten Kriterien eine Diagnose nennen zu können, um sie vom Stigma einer psychiatrischen oder psychosomatischen Erkrankung zu befreien, auch wenn es weiterhin kein objektives Messverfahren zur Diagnosestellung gibt.

Letztlich zeigt die bisherige Erfahrung mit dem Visual Snow Syndrom aber auch, dass sofern keine andere sekundäre Ursache vorliegt, ein Fortschreiten der Erkrankung bis zur Erblindung bislang nicht berichtet wurde und die Sehkraft somit auch langfristig erhalten bleibt, was als Information bereits eine häufig genannte Angst nimmt und Linderung verschafft. Dennoch steht die Forschung bei diesem Symptomkomplex noch am Anfang. Klar ist, dass sich beim Visual Snow Syndrom neben den visuellen Symptomen auch eine Reihe von weiteren Beschwerden finden lassen, die über das visuelle System hinausgehen. Unsere bildgebenden Befunde weisen auf eine Netzwerk-/Filterstörung hin, die in Zukunft einen generelleren Blick auf die Erkrankung erfordern wird.

4 Literaturverzeichnis

1. Alstadhaug KB, Hernandez A, Naess H, Stovner LJ (2012) Migraine among Norwegian neurologists. *Headache* 52:1369–1376. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02216.x
2. Coco M, Alagona G, Maria GD, Rapisarda G, Costanzo E, Perciavalle V, Perciavalle V (2015) Relationship of high blood lactate levels with latency of visual-evoked potentials. *Neurol Sci* 36:541–546. doi: 10.1007/s10072-014-2015-y
3. Diener H.-C., Gaul C., Kropp P., et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1- Leitlinie, 2018
4. Diener H-C, Goadsby PJ, Ashina M, Al-Karagholi MA-M, Sinclair A, Mitsikostas D, Magis D, Pozo-Rosich P, Irimia Sieira P, Làinez MJ, Gaul C, Silver N, Hoffmann J, Marin J, Liebler E, Ferrari MD (2019) Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia* 39:1475–1487. doi: 10.1177/0333102419876920
5. Eren O, Rauschel V, Ruscheweyh R, Straube A, Schankin CJ (2018) Evidence of dysfunction in the visual association cortex in visual snow syndrome. *Ann Neurol* 84:946–949. doi: 10.1002/ana.25372
6. Eren O, Schankin CJ (2020) Insights into pathophysiology and treatment of visual snow syndrome: A systematic review. *Prog Brain Res* 255:311–326. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.05.020
7. Eren O, Straube A, Schöberl F, Schankin C (2016) Hemicrania Continua: Beneficial Effect of Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation in a Patient With a Contraindication for Indomethacin. *Headache J Head Face Pain* n/a-n/a. doi: 10.1111/head.12977
8. Eren OE, Ruscheweyh R, Rauschel V, Eggert T, Schankin CJ, Straube A (2021) Magnetic Suppression of Perceptual Accuracy Is Not Reduced in Visual Snow Syndrome. *Front Neurol* 12. doi: 10.3389/fneur.2021.658857
9. Eren OE, Ruscheweyh R, Schankin C, Schöberl F, Straube A (2018) The cold pressor test in interictal migraine patients – different parasympathetic pupillary response indicates dysbalance of the cranial autonomic nervous system. *BMC Neurol* 18. doi: 10.1186/s12883-018-1043-2
10. Eren OE, Ruscheweyh R, Straube A, Schankin CJ (2019) Quantification of photophobia in visual snow syndrome: A case-control study. *Cephalalgia* 0333102419896780. doi: 10.1177/0333102419896780

11. Eren OE, Schöberl F, Schankin CJ, Straube A (2021) Visual snow syndrome after start of citalopram—novel insights into underlying pathophysiology. *Eur J Clin Pharmacol* 77:271–272. doi: 10.1007/s00228-020-02996-9
12. Eren OE, Straube A, Schöberl F, Ruscheweyh R, Eggert T, Schankin CJ (2021) Age- and frequency-dependent changes in dynamic contrast perception in visual snow syndrome. *J Headache Pain* 22:148. doi: 10.1186/s10194-021-01355-y
13. Eren OE, Wilhelm H, Schankin CJ, Straube A (2021) Visual Phenomena Associated With Migraine and Their Differential Diagnosis. *Dtsch Arzteblatt Int arztebl.m2021.0287*. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0287
14. Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RBH, Sorensen AG, Moskowitz MA (2001) Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:4687–4692. doi: 10.1073/pnas.071582498
15. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 38:1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
16. Healy D, Mangin D, Lochhead J (2022) Development and persistence of patient-reported visual problems associated with serotonin reuptake inhibiting antidepressants. *Int J Risk Saf Med* 33:37–47. doi: 10.3233/JRS-210018
17. Hernandez-Garcia L, Lahiri A, Schollenberger J (2019) Recent progress in ASL. *NeuroImage* 187:3–16. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.095
18. Jäger HR, Giffin NJ, Goadsby PJ (2005) Diffusion- and perfusion-weighted MR imaging in persistent migrainous visual disturbances. *Cephalalgia Int J Headache* 25:323–332. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00858.x
19. Jelliffe SE, White, William A., (1915) *Diseases of the nervous system: a text-book of neurology and psychiatry*. Lea & Febiger, Philadelphia
20. Kelman L (2004) The Aura: A Tertiary Care Study of 952 Migraine Patients. *Cephalalgia* 24:728–734. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00748.x
21. Lashley KS (1941) PATTERNS OF CEREBRAL INTEGRATION INDICATED BY THE SCOTOMAS OF MIGRAINE. *Arch Neurol Psychiatry* 46:331–339. doi: 10.1001/archneurpsyc.1941.02280200137007
22. Lauschke JL, Plant GT, Fraser CL (2016) Visual snow: A thalamocortical dysrhythmia of the visual pathway? *J Clin Neurosci* 28:123–127. doi: 10.1016/j.jocn.2015.12.001
23. Leao AAP (1944) Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7:359–390. doi: 10.1152/jn.1944.7.6.359

24. Liu GT, Schatz NJ, Galetta SL, Volpe NJ, Skobieranda F, Kosmorsky GS (1995) Persistent positive visual phenomena in migraine. *Neurology* 45:664–668
25. Llinás RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP (1999) Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:15222–15227
26. McKendrick AM, Chan YM, Tien M, Millist L, Clough M, Mack H, Fielding J, White OB (2017) Behavioral measures of cortical hyperexcitability assessed in people who experience visual snow. *Neurology* 88:1243. doi: 10.1212/WNL.0000000000003784
27. Perenboom MJL, Zamanipoor Najafabadi AH, Zielman R, Carpay JA, Ferrari MD (2018) Quantifying visual allodynia across migraine subtypes: the Leiden Visual Sensitivity Scale. *Pain* 159:2375–2382. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001343
28. Puledda F, Schankin C, Goadsby PJ (2020) Visual snow syndrome. *Neurology* 94:e564–e574. doi: 10.1212/WNL.0000000000008909
29. Puledda F, Schankin CJ, O’Daly O, Ffytche D, Eren O, Karsan N, Williams SCR, Zelaya F, Goadsby PJ (2021) Original research: Localised increase in regional cerebral perfusion in patients with visual snow syndrome: a pseudo-continuous arterial spin labelling study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 92:918. doi: 10.1136/jnnp-2020-325881
30. Puledda F, Vandebussche N, Moreno-Ajona D, Eren O, Schankin C, Goadsby PJ (2021) Evaluation of treatment response and symptom progression in 400 patients with visual snow syndrome. *Br J Ophthalmol*. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318653
31. Rauschel V, Ruscheweyh R, Eggert T, Straube A (2014) Magnetic suppression of perceptual accuracy is not reduced in episodic migraine without aura. *J Headache Pain* 15:83. doi: 10.1186/1129-2377-15-83
32. Russell MB, Olesen J (1996) A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 119:355–361. doi: 10.1093/brain/119.2.355
33. Schankin C, Maniyar FH, Digre KB, Goadsby PJ (2014) “Visual snow” - a disorder distinct from persistent migraine aura. *Brain* 137:1419–1428. doi: 10.1093/brain/awu050
34. Schankin CJ, Maniyar FH, Chou DE, Eller M, Sprenger T, Goadsby PJ (2020) Structural and functional footprint of visual snow syndrome. *Brain* 143:1106–1113. doi: 10.1093/brain/awaa053
35. Schankin CJ, Maniyar FH, Sprenger T, Chou DE, Eller M, Goadsby PJ (2014) The Relation Between Migraine, Typical Migraine Aura and “Visual Snow.” *Headache J Head Face Pain* 54:957–966. doi: 10.1111/head.12378

36. Skottun BC, Skoyles JR (2008) Temporal Frequency and the Magnocellular and Parvocellular Systems. *Neuro-Ophthalmol* 32:43–48. doi: 10.1080/01658100701555121
37. Straube A, Eren O (2021) tVNS in the management of headache and pain. *Auton Neurosci* 236:102875. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102875
38. Sun W, May PJ (2014) Central Pupillary Light Reflex Circuits in the Cat: I. The Olivary Pretectal Nucleus. *J Comp Neurol* 522:3960–3977. doi: 10.1002/cne.23602
39. Unal-Cevik I, Yildiz FG (2015) Visual Snow in Migraine With Aura: Further Characterization by Brain Imaging, Electrophysiology, and Treatment – Case Report. *Headache J Head Face Pain* 55:1436–1441. doi: 10.1111/head.12628
40. Viana M, Tronvik EA, Do TP, Zecca C, Hougaard A (2019) Clinical features of visual migraine aura: a systematic review. *J Headache Pain* 20:64. doi: 10.1186/s10194-019-1008-x
41. Yildiz FG, Turkyilmaz U, Unal-Cevik I (2019) The Clinical Characteristics and Neurophysiological Assessments of the Occipital Cortex in Visual Snow Syndrome With or Without Migraine. *Headache J Head Face Pain* 59:484–494. doi: 10.1111/head.13494

5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Typisches Flimmerskotom (mod. Illustration des engl. Arztes Hubert Airy von 1870 [19]).....	4
Abbildung 2 Bildliche Darstellung des Rauschens bei Visual Snow	7
Abbildung 3 ¹⁸ F-FDG-PET [35].....	11
Abbildung 4 N145 Latenz visuell evozierter Potentiale [5].....	12
Abbildung 5 Voxel-based Morphometry [34].....	13
Abbildung 6 Magnetic Suppression of Perceptual Accuracy [8].....	15
Abbildung 7 Regionen mit erhöhtem Blutfluss erfasst mittels pASL [29]	17
Abbildung 8 Visueller Stimulus zur Messung der Kontrastschwellen [12].....	24
Abbildung 9 Dynamische Kontrastschwellen [12].....	25

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Visual Snow und Visual Snow Syndrom Diagnosekriterien modifiziert nach ICHD-3 [15].....	6
Tabelle 2 Visuelle Symptome, klinisches Bild und subjektive Patientenschilderung modifiziert nach [13 dt. Version]	8
Tabelle 3 Zusammenfassung aller in der Literatur bis 12/2020 erwähnter medikamentöser Therapieversuche bei Visual Snow [6]	20

7 Abkürzungsverzeichnis

¹⁸ F-FDG-PET	¹⁸ F-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
ASL	Arterial Spin Labeling
BOLD	Blood oxygenation level dependent
CSD	Cortical Spreading Depression
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
Hz	Hertz
HPPD	Hallucinogen persisting perception disorder
ICHD-3	The International Classification of Headache Disorders 3 rd edition
LSD	Lysergsäurediethylamid
MRT	Magnetresonanztomographie
MSPA	Magnetic Suppression of Perceptual Accuracy
pASL	pseudokontinuierliches Arterial Spin Labeling
ROC	Receiver Operating Characteristic
SOA	Stimulus Onset Asynchrony
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VBM	Voxel-based Morphometry
VEP	Visuell evozierte Potentiale
VS	Visual Snow
VSS	Visual Snow Syndrom

8 Danksagung

Bei Frau Prof. Dr. med. Marianne Dieterich möchte ich mich für die Schaffung des wissenschaftlichen Umfelds, die stets rasche und unkomplizierte Unterstützung meiner Forschungsvorhaben sowie die Annahme als Habilitand bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Florian Heinen möchte ich mich für die freundliche Übernahme des Fachmentorats und seine Unterstützung bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Christoph Schankin möchte ich mich für seine Tätigkeit als Mentor, den Erstkontakt mit Visual Snow sowie sein Vertrauen in mich Bedanken, das über unsere gemeinsamen Forschungsaktivitäten hinausging.

Bei Herrn Dr. Dipl.-Ing. Thomas Eggert möchte ich mich für die jahrelange technische und statistische Unterstützung bedanken. Ohne seine Kenntnisse wäre vieles gar nicht erst realisierbar gewesen.

Bei Frau PD Dr. med. Ruth Ruscheweyh möchte ich mich für die Etablierung vieler Methoden und den eigentlichen Review-Prozess unserer gemeinsamen Arbeiten bedanken, der oft strenger war, als was von extern noch kam.

Bei Herrn PD Dr. med. Florian Schöberl möchte ich mich für seine stetigen kritischen Kommentare und den Blick auf das große Ganze bedanken.

Bei Herrn PD Dr. Philipp Moog möchte ich mich für die interdisziplinäre und kollegiale Zusammenarbeit bedanken.

Bei Herrn PD Dr. med. Konstantinos Dimitriadis und Herrn PD Dr. med. Roman Schniepp möchte ich mich für die Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Bei Herrn PD Dr. med. Charly Gaul möchte ich mich für die motivierenden Worte sowie den häufigen Perspektivwechsel bedanken.

Bei Herrn Dr. med. Filipp Filippopoulos möchte ich mich für seinen stets kritischen wissenschaftlichen Input und die gemeinsamen Kooperationen bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Peter Goadsby sowie Frau Dr. Francesca Puleda möchte ich mich für die kollegiale, fruchtbare und wertschätzende Zusammenarbeit bedanken.

Bei den Herren Dr. med. Julian Conrad, Dr. med. Maximilian Habs und Dr. med. Stefan Sonnenfeld sowie allen nicht namentlich genannten Kolleginnen und Kollegen, die mich während der Erstellung dieser Habilitationsarbeit klinisch, wissenschaftlich und

freundschaftlich begleitet haben, möchte ich mich für unsere gemeinsame Zeit bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas Straube werden Worte meinen Dank nicht verdeutlichen können. Er hat maßgeblich meine klinische Schwerpunktwahl sowie Forschung beeinflusst und damit nicht nur den Grundstein für die Neurologie gelegt, sondern war auch die treibende Kraft hinter allem was danach folgte.

Zuletzt danke ich meiner Familie, die mich stets unterstützt, motiviert und aufgefangen hat. Insbesondere meinen Eltern, Selma und Lütfi, sowie meiner Partnerin Elisa, deren Wert nicht aufgewogen werden kann.

9 Versicherung des Eides statt

Hiermit versichere ich, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst habe und das verwendete und zitierte Material ordnungsgemäß kenntlich gemacht worden ist.

Ich erkläre weiterhin, dass ich nicht schon einmal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe, mir kein akademischer Grad entzogen worden ist und auch kein Verfahren gegen mich anhängig ist, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, 23.04.2022

Ozan Emre Eren

10 Übersicht der eigenen relevanten Fachpublikationen

- **Eren O**, Rauschel V, Ruscheweyh R, Straube A, Schankin CJ (2018) Evidence of dysfunction in the visual association cortex in visual snow syndrome. *Ann Neurol* 84:946–949.
- **Eren O**, Schankin CJ (2020) Insights into pathophysiology and treatment of visual snow syndrome: A systematic review. *Prog Brain Res* 255:311–326.
- **Eren OE**, Ruscheweyh R, Rauschel V, Eggert T, Schankin CJ, Straube A (2021) Magnetic Suppression of Perceptual Accuracy Is Not Reduced in Visual Snow Syndrome. *Front Neurol* 12.
- **Eren OE**, Ruscheweyh R, Schankin C, Schöberl F, Straube A (2018) The cold pressor test in interictal migraine patients – different parasympathetic pupillary response indicates dysbalance of the cranial autonomic nervous system. *BMC Neurol* 18.
- **Eren OE**, Ruscheweyh R, Straube A, Schankin CJ (2019) Quantification of photophobia in visual snow syndrome: A case-control study. *Cephalalgia* 0333102419896780.
- **Eren OE**, Schöberl F, Schankin CJ, Straube A (2021) Visual snow syndrome after start of citalopram—novel insights into underlying pathophysiology. *Eur J Clin Pharmacol* 77:271–272.
- **Eren OE**, Straube A, Schöberl F, Ruscheweyh R, Eggert T, Schankin CJ (2021) Age- and frequency-dependent changes in dynamic contrast perception in visual snow syndrome. *J Headache Pain* 22:148.
- **Eren OE**, Wilhelm H, Schankin CJ, Straube A (2021) Visual Phenomena Associated With Migraine and Their Differential Diagnosis. *Dtsch Arzteblatt Int arztebl.m2021.0287*.
- Puledda F, Schankin CJ, O'Daly O, Ffytche D, **Eren O**, Karsan N, Williams SCR, Zelaya F, Goadsby PJ (2021) Original research: Localised increase in regional cerebral perfusion in patients with visual snow syndrome: a pseudo-continuous arterial spin labelling study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 92:918.
- Puledda F, Vandenbusche N, Moreno-Ajona D, **Eren O**, Schankin C, Goadsby PJ (2021) Evaluation of treatment response and symptom progression in 400 patients with visual snow syndrome. *Br J Ophthalmol*.
- Straube A, **Eren O** (2021) tVNS in the management of headache and pain. *Auton Neurosci* 236:102875.

11 Übersicht der eigenen gesamten Fachpublikationen

Originalarbeiten

Erst- oder Letztautorschaften:

1. **Eren OE**, Straube A, Schöberl F, Ruscheweyh R, Eggert T, Schankin CJ: Age- and frequency-dependent changes in dynamic contrast perception in visual snow syndrome. *The Journal of Headache and Pain* (2021): 22: 148.
IF 2020: 7.277
2. **Eren, Ozan E.**, Ruth Ruscheweyh, Veronika Rauschel, Thomas Eggert, Christoph J. Schankin, und Andreas Straube. „Magnetic Suppression of Perceptual Accuracy Is Not Reduced in Visual Snow Syndrome“. *Frontiers in Neurology* 12 (2021).
IF 2019: 2.889
3. **Eren, Ozan E.**, Charly Gaul, Andreas Peikert, Astrid Gendolla, Ruth Ruscheweyh, und Andreas Straube. „Triptan Efficacy Does Not Predict OnabotulinumtoxinA Efficacy but Improves with OnabotulinumtoxinA Response in Chronic Migraine Patients“. *Scientific Reports* 10, Nr. 1 (9. Juli 2020): 11382
IF 2019: 3.998
4. **Eren O**, Schankin CJ. “Insights into pathophysiology and treatment of visual snow syndrome: A systematic review.” *Prog Brain Res* (2020); 255:311–326.
IF 2020: 1.746
5. **Eren, Ozan E**, Ruth Ruscheweyh, Andreas Straube, und Christoph J Schankin. „Quantification of Photophobia in Visual Snow Syndrome: A Case-Control Study“. *Cephalalgia*, 22. Dezember 2019, 0333102419896780
IF 2019: 4.868
6. **Eren, Ozan**, Veronika Rauschel, Ruth Ruscheweyh, Andreas Straube, und Christoph J. Schankin. „Evidence of Dysfunction in the Visual Association Cortex in Visual Snow Syndrome“. *Annals of Neurology* 84, Nr. 6 (2018): 946–49.
IF 2018: 9.496
7. **Eren, Ozan E.**, Ruth Ruscheweyh, Christoph Schankin, Florian Schöberl, und Andreas Straube. „The cold pressor test in interictal migraine patients – different parasympathetic pupillary response indicates dysbalance of the cranial autonomic nervous system“. *BMC Neurology* 18 (16. April 2018).
IF 2018: 2.233
8. **Eren, Ozan E.**, Filipp Filippoulos, Kristina Sönmez, Ken Möhwald, Andreas Straube, und Florian Schöberl. „Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation Significantly Improves Quality of Life in Patients with Persistent Postural-Perceptual Dizziness“. *Journal of Neurology* 265, Nr. 1 (1. Oktober 2018): 63–69.
IF 2018: 4.204
9. Moog, Philipp*, **O. Eren***, S. Kossegg, K. Valda, A. Straube, M. Grünke, H. Schulze-Koops, und M. Witt. „Pupillary Autonomic Dysfunction in Patients with ANCA-Associated Vasculitis“. *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society* 27, Nr. 6 (Dezember 2017): 385–92.
IF 2017: 1.635
10. Moog, P.* , **O. Eren***, M. Witt, V. Rauschel, S. Kossegg, A. Straube, M. Grünke, und H. Schulze-Koops. „Assessment of Autonomic Function in a Cohort of Patients with ANCA-Associated Vasculitis“. *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society* 26, Nr. 4 (August 2016): 279–85.
IF 2016: 1.276
11. **Eren, O. E.**, A. Straube, J. C. Tonn, J. Ilmberger, und E. Kraft. „Cognitive Function in Patients Before and After Micro-neurosurgical Resection of Frontal Brain Tumors“. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie* 83, Nr. 11 (November 2015): 628–33
IF 2015: 0.803

*beide Autoren trugen zu gleichen Teilen zur Arbeit/Publikation bei.

Koautorschaften:

1. Conrad J, Habs M, Ruehl RM, Bögle R, Ertl M, Kirsch V, **Eren OE**, Becker-Bense S, Stephan T, Wollenweber FA, Duering M, zu Eulenburg P, Dieterich M: White matter volume loss drives cortical reshaping after thalamic infarcts. *NeuroImage: Clinical* 2022; 33: 102953.
IF 2021: 4.881
2. Conrad J, Habs M, Ruehl RM, Boegle R, Ertl M, Kirsch V, **Eren OE**, Becker-Bense S, Stephan T, Wollenweber FA, Duering M, Dieterich M, zu Eulenburg P: Reorganization of sensory networks after subcortical vestibular infarcts: A longitudinal symptom-related voxel-based morphometry study. *European Journal of Neurology* 2022
IF 2020: 6.089
3. Mayr A, Jahn P, Stankewitz A, Deak B, Winkler A, Witkovsky V, **Eren O**, Straube A, Schulz E: Patients with chronic pain exhibit individually unique cortical signatures of pain encoding. *Human Brain Mapping* 2022; 43: 1676–93.
IF 2021: 5.038
4. Puledda F, Vandenbussche N, Moreno-Ajona D, **Eren O**, Schankin C, Goadsby PJ: Evaluation of treatment response and symptom progression in 400 patients with visual snow syndrome. *British Journal of Ophthalmology* 2021
IF 2020: 4.19
5. Puledda F, Schankin CJ, O'Daly O, Ffytche D, **Eren O**, Karsan N, Williams SCR, Zelaya F, Goadsby PJ: Original research: Localised increase in regional cerebral perfusion in patients with visual snow syndrome: a pseudo-continuous arterial spin labelling study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2021; 92: 918.
IF 2021: 10.154
6. Patzig M, Forbrig R, Küpper C, **Eren O**, Saam T, Kellert L, Liebig T, Schöberl F: Diagnosis and follow-up evaluation of central nervous system vasculitis: an evaluation of vessel-wall MRI findings. *J Neurol* 2021;1–15.
IF 2021: 3.956
7. Filippopoulos, Philipp M., Christine Goeschy, Florian Schoeberl, **Ozan E. Eren**, Andreas Straube, und Thomas Eggert. „Reflexive and Intentional Saccadic Eye Movements in Migraineurs“. *Frontiers in Neurology* 12 (2021).
IF 2019 2.889
8. Conrad, Julian, Maximilian Habs, Maxine Ruehl, Rainer Boegle, Matthias Ertl, Valerie Kirsch, **Ozan Eren**, u. a. „Structural reorganization of the cerebral cortex after vestibulo-cerebellar stroke“. *NeuroImage : Clinical* 30 (23. Februar 2021)..
IF 2019: 4.35
9. Conrad, Julian, Maximilian Habs, Rainer Boegle, Matthias Ertl, Valerie Kirsch, Iskra Stefanova-Brostek, **Ozan Eren**, u. a. „Global Multisensory Reorganization after Vestibular Brain Stem Stroke“. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 7, Nr. 10 (2020): 1788–1801.
IF 2020: 3.66
10. Filippopoulos, Philipp M., Florian Schoeberl, Hans-Christoph Becker, Sandra Becker-Bense, **Ozan Eren**, Andreas Straube, und Alexander Becker. „Coronary artery calcification score in migraine patients“. *Scientific Reports* 9 (1. Oktober 2019).
IF 2019: 3.998, 5 Jahre: 4.576
11. Moog, Philipp, Katharina Valda, **Ozan E. Eren**, Veronika Rauschel, Sarina-Jean Kossegg, Quirin Bachmann, Christoph Schmaderer, Andreas Straube, Hendrik Schulze-Koops, und Matthias Witt. „A Complex Pattern of Autonomic Dysfunction in Familial Mediterranean Fever. Results from a Controlled Cross-Sectional Study“. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 18. März 2019.
IF 2019: 3.238
12. Schramm S, Uluduz D, Gouveia RG, Jensen R, Siva A, Uygunoglu U, Gvantsa G, Mania M, Braschinsky M, Filatova E, Latysheva N, Osipova V, Skorobogatykh K, Azimova J, Straube A, **Eren OE**, Martelletti P, De Angelis V, Negro A, Linde M, Hagen K, Radojicic A, Zidverc-Trajkovic J, Podgorac A, Paemeleire K, De Pue A, Lampl C, Steiner TJ, Katsarava Z: Headache service quality: evaluation of quality indicators in 14 specialist-care centres. *J Headache Pain* 2016; 17: 111.
IF 2015: 3.580
13. Feil K, Boettcher N, Lezius F, Habs M, Hoegen T, Huettemann K, Muth C, **Eren O**, Schoeberl F, Zwergal A, Bayer O, Strupp M: Clinical evaluation of the bed cycling test. *Brain Behav* 2016; 6.

IF 2017: 2.219

14. Gaul, Charly, Hans-Christoph Diener, Nicholas Silver, Delphine Magis, Uwe Reuter, Annelie Andersson, Eric J. Liebler, Andreas Straube, und **PREVA Study Group**. „Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for PREvention and Acute Treatment of Chronic Cluster Headache (PREVA): A Randomised Controlled Study“. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 21. September 2015.
IF 2015: 6.052
15. Straube A, Ellrich J, **Eren O**, Blum B, Ruscheweyh R: Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *The Journal of Headache and Pain* 2015; 16: 63.
IF 2015: 3.497

Case Reports

Erst- oder Letztautorschaften:

1. **Eren, Ozan E.***, **Matthias Tonon***, Florian Schöberl, Clemens Gießen-Jung, Andreas Moosmann, Alexandra Hollaus, Maximilian Muenchhoff, und Konstantinos Dimitriadis. „Coincidental SARS-CoV-2 Infection and mRNA Vaccination: A Case Report Addressing the Most Important Clinical Questions“. *Infection*, 7. Mai 2021.
IF 2019: 3.040
2. **Eren, Ozan E.**, Florian Schöberl, Christoph J. Schankin, und Andreas Straube. „Visual Snow Syndrome after Start of Citalopram—Novel Insights into Underlying Pathophysiology“. *European Journal of Clinical Pharmacology* 77, Nr. 2 (1. Februar 2021): 271–72.
IF 2020: 2.641
3. **Eren, Ozan E.**, Florian Schöberl, Mattia Campana, Maximilian Habs, und Julian Conrad. „A Unique MRI-Pattern in Alcohol-Associated Wernicke Encephalopathy“. *Acta Neurologica Belgica*, 10. August 2020.
IF 2019: 1.989
4. **Eren, Ozan**, Andreas Straube, Florian Schöberl, und Christoph Schankin. „Hemicrania Continua: Beneficial Effect of Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation in a Patient With a Contraindication for Indomethacin“. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 1. November 2016
IF 2015: 3.580

*beide Autoren trugen zu gleichen Teilen zur Arbeit/Publikation bei.

Koautorschaften:

1. Schöberl, Florian, Johannes Levin, Jan Remi, Nicolina Goldschagg, **Ozan Eren**, Nobuyuki Okamura, Marcus Unterrainer, Axel Rominger, Nathalie Albert, und Matthias Brendel. „IgLON5: A case with predominant cerebellar tau deposits and leptomeningeal inflammation“. *Neurology* 91, Nr. 4 (24. Juli 2018): 180.
IF 2018: 8.69
2. Schöberl, F., E. Csanadi, **O. Eren**, M. Dieterich, und T. Kümpfel. „NMOSD Triggered by Yellow Fever Vaccination - An Unusual Clinical Presentation with Segmental Painful Erythema“. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 11 (Januar 2017): 43–44
IF 2017: 3.26

Übersichtsartikel/Reviews

1. **Eren OE**, Wilhelm H, Schankin CJ, Straube A (2021) Visual Phenomena Associated With Migraine and Their Differential Diagnosis. *Dtsch Arztebl Int arztebl.m*2021.0287. IF 2020: 5.594
2. Straube A, **Eren O** (2021) tvNS in the management of headache and pain. *Autonomic Neuroscience* 236:102875. IF 2020: 3.145
3. Straube, Andreas, Stefanie Förderreuther, and **Ozan Emre Eren**. 2020. "Kopfschmerz vom Spannungstyp." *Der Schmerz* 34 (6): 464–75. IF 2019: 0.964.
4. Kamm K, Ruscheweyh R, **Eren O**, Straube A (2017) [The Classification of Headache: Important Aspects of Patient's History and Clinical Diagnostic]. *Dtsch Med Wochenschr* 142:409–417. IF: 0.472
5. Straube A, **Eren O**, Gaul C (2016) [Role of the vagal nerve in the pathophysiology and therapy of headache]. *MMW Fortschr Med* 158:74–76. IF: 0.523
6. Schöberl F, **Eren OE**, Wollenweber FA, et al (2016) [Sporadic Cerebral Amyloid Angiopathy: An Overview with Clinical Cases]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 84:534–541. IF: 0.833
7. **Eren, Ozan**, and Andreas Straube. 2014. "Pathophysiologie und Therapie der chronischen Migräne: Kopfschmerzerkrankungen." *NeuroTransmitter* 25 (10): 54–61.