

Aus der Neurologischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung

Quantifizierung retinaler Neurodegeneration mittels optischer
Kohärenztomographie bei Multipler Sklerose, Parkinson-
Syndromen und Morbus Wilson

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von Ann-Kristin Müller

2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Ann-Kristin Müller

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Philipp Albrecht

Zweitgutachter: Univ.- Prof. Dr. med. Rainer Guthoff

Meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

P. Albrecht, M. Ringelstein, **A.-K. Müller**, N. Keser, T. Dietlein, A. Lappas, A. Foerster, H. Hartung, O. Aktas, and A. Methner, *Mult. Scler. J.*, „Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography“, vol. 18, no. 10, pp. 1422–1429, Sep. 2012.

P. Albrecht, **A.-K. Müller**, M. Südmeyer, S. Ferrea, M. Ringelstein, E. Cohn, O. Aktas, T. Dietlein, Alex, A. Lappas, ra Lappas, A. Foerster, H.-P. Hartung, A. Schnitzler, and A. Methner, „Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes“, *PLoS One*, vol. 7, no. 4, p. e34891, Jan. 2012.

P. Albrecht, **A.-K. Müller**, M. Ringelstein, D. Finis, G. Geerling, E. Cohn, O. Aktas, H.-P. Hartung, H. Hefter, and A. Methner, „Retinal neurodegeneration in Wilson’s disease revealed by spectral domain optical coherence tomography“ *PLoS One*, vol. 7, no. 11, p. e49825, Jan. 2012.

A.-K. Müller*, C. Blasberg*, M. Südmeyer, O. Aktas, and P. Albrecht, „Photoreceptor layer thinning in parkinsonian syndromes“ *Mov. Disord*, vol. 29, no. 9, pp. 1222–3, Aug. 2014. (*gleichberechtigte Erstautorinnen)

Habilitationsschrift „Detektion und Charakterisierung neuronaler Degeneration und Untersuchung neuroprotektiver Mechanismen“ von Dr. med. Philipp Albrecht, Düsseldorf 2013, Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf

Vorträge auf nationalen Kongressen:

A.-K. Müller, P. Albrecht, M. Südmeyer, M. Ringelstein, E. Cohn, A. Lappas, T. Dietlein, A. Foerster, O. Aktas, H.-P. Hartung, A. Schnitzler, A. Methner (Düsseldorf, Köln), „Optical Coherence Tomography bei idiopathischen und atypischen Parkinson-Syndromen“, Vortrag 341, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Wiesbaden, 28.09.2011 - 01.10.2011

Posterpräsentationen auf nationalen Kongressen:

A.-K. Müller, P. Albrecht, M. Ringelstein, N. Keser, H.P. Hartung, A. Methner, O. Aktas (Düsseldorf) „Manuelle und automatisierte Segmentation retinaler Schichten in OCT-

Scans bei Multipler Sklerose und Parkinson-Syndromen“, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Hamburg, 26. – 29.9.2012

A.-K. Müller, C. Blasberg, M. Ringelstein, M. Südmeyer, A. Schnitzler, O. Aktas, A. Methner, D. Finis, H.P. Hartung, P. Albrecht (Düsseldorf), „Reduktion der Photorezeptorschicht bei Parkinson-Syndromen“, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, München 15.-19.9.2014

Zusammenfassung

Neurodegenerative Prozesse sind gekennzeichnet durch einen fortschreitenden Untergang von Nervenzellen und führen bei den Betroffenen häufig über kurz oder lang zu bleibenden Behinderungen. Mit der optischen Kohärenztomographie (OCT) steht ein kostengünstiges, nicht-invasives Verfahren zur Verfügung, mit dessen Hilfe hochauflösende Abbildungen der Retina generiert werden können. Die Retina, als Bestandteil des zentralen Nervensystems, stellt dabei mit ihren unmyelinisierten Axonen eine ideale Struktur zur Visualisierung von neurodegenerativen Prozessen dar. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 84 Patienten mit unterschiedlichen Parkinson-Syndromen (40 idiopathisches Parkinson-Syndrom, 19 Multisystematrophie, 10 korticobasales Syndrom, 15 progressive supranukleärer Blickparese), 95 Patienten mit Multipler Sklerose (42 schubförmig-remittierende Multiple Sklerose, 41 sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose, 12 primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose) und 42 Patienten mit Morbus Wilson auf retinale Veränderungen hin untersucht. Dafür verwendeten wir ein Spectral-Domain-OCT-Gerät der Firma Heidelberg Engineering[®]. Neben den automatisch vom OCT-Gerät generierten gängigen OCT-Parametern (mittlere Makuladicke und Dicke der retinalen Nervenfaserschicht) bestimmten wir zusätzlich die Dicken der einzelnen Retinaschichten in horizontalen transfovealen Scans. Bei unseren Patienten mit Multipler Sklerose fanden wir im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikante Reduktion der Dicke der mittleren retinalen Nervenfaserschicht und der retinalen Ganglienzell- und der inneren plexiformen Schicht, die auch bei alleiniger Betrachtung von Augen ohne stattgehabte Optikusneuritis signifikant reduziert blieb. Bei den Patienten mit einer primär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose beobachteten wir zudem eine reduzierte Dicke der inneren Körnerzellschicht, die sich nicht primär durch eine Optikusneuritis in der Vergangenheit erklären lässt. Bei unseren Patienten mit Parkinson-Syndromen konnten wir keine Dickenveränderungen innerhalb der Standard-OCT-Parameter objektivieren, was vermutlich auf die zu niedrige Stichprobengröße zurückzuführen ist. Die Segmentation der einzelnen Retinaschichten ergab ein unterschiedliches Muster retinaler Neurodegeneration. Insgesamt wiesen die Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese die deutlichsten retinalen Veränderungen auf. In einer Nachfolgestudie konnten wir mit Hilfe einer neuen semiautomatischen Segmentierungssoftware erstmals eine Reduktion der Dicke der Photorezeptorschicht sowohl bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom als auch bei Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen nachweisen. Die Untersuchungen unserer Morbus-Wilson-Patienten ergab eine Reduktion der Dicken der retinalen Nervenfaserschicht, der Makula, der retinalen Ganglienzell- und der inneren plexiformen Schicht sowie der inneren Körnerzellschicht. Die Veränderung der Dicken der retinalen Nervenfaserschicht und der retinalen Ganglienzell- und der inneren plexiformen Schicht könnte durch Kupfereinlagerungen entlang des Sehnervs bedingt sein. Zusammenfassend konnte im Rahmen der dargestellten Arbeit mit Hilfe der OCT retinale Neurodegeneration bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen objektiviert werden. Zur genaueren Evaluierung, inwieweit die OCT zur Beurteilung neuer neuroprotektiver Therapiestrategien beim Morbus Wilson und

bei den Parkinson-Syndromen herangezogen werden kann und ob ihr Zugang in den klinischen Alltag gewährt wird, bedarf es weiterer longitudinaler Studien. Bei der Multiplen Sklerose hingegen fungiert die OCT bereits als etablierter Readout-Parameter in medikamentösen Neuroprotektionsstudien (z.B. ARPEGGIO).

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer's disease (Morbus Alzheimer)
ART	Automatic Real Time
BAB	Bland Altman Bias
CBS	Corticobasal syndrome (kortikobasales Syndrom)
CIS	Clinically isolated syndrome (klinisch isoliertes Syndrom)
cMRT	cerebrale Magnetresonanztomographie
Ctrl	Kontrollen
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GEE	Generalized Estimating Equation Models
INL	Inner nuclear layer (innere Körnerzellschicht)
IPL	Inner plexiform layer (innere plexiforme Schicht)
ISOS	Inner Segment-Outer Segment
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	zerebellärer MSA-Typ
MSA-P	parkinsonistischer MSA-Typ
MT	Macular thickness (makuläre Dicke)
N.	Nervus
n.s.	nicht signifikant
no ON	keine stattgehabte Optikusneuritis
OCT	Optische Kohärenztomographie
ON	Optikusneuritis
ONL	Outer nuclear layer (äußere Körnerzellschicht)
OPL	Outer plexiform layer (äußere plexiforme Schicht)
OPT	Outer Photoreceptor Tips
PD	Parkinson's Disease (idiopathisches Parkinsonsyndrom)
PPMS	Primary-progressive multiple sclerosis (primär chronisch-progrediente

	Multiple Sklerose)
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
RGC	Retinal ganglion cells (retinale Ganglienzellen)
RNFL	Retinal nerve fiber layer (retinale Nervenfaserschicht)
RRMS	Relapsing-remitting multiple sclerosis (schubförmig-remittierende Multiple Sklerose)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SD-OCT	Spectral-Domain-OCT
SEM	Standard error of the mean (Standardfehler)
SPMS	Secondary-progressive multiple sclerosis (sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose)
TD-OCT	Time-Domain-OCT
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VEP	Visuell evozierte Potentiale
WD	Wilson's Disease (Morbus Wilson)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „Schematischer Schnitt durch die Retinaschichten“	3
Abbildung 2: „Schnitt durch die Fovea centralis der Makula lutea“	4
Abbildung 3: Spektral-Domain OCT-Gerät Heidelberg Engineering	6
Abbildung 4: Prinzip der OCT	7
Abbildung 5: Makuladicke	8
Abbildung 6: RNFL	9
Abbildung 7: Manuelle Segmentation der Retinaschichten	10
Abbildung 8: Standard-OCT-Parameter bei Multipler Sklerose	18
Abbildung 9: Manuelle Segmentation der Retinaschichten bei Multipler Sklerose	21
Abbildung 10: Der Effekt einer stattgehabten Optikusneuritis	22
Abbildung 11: Standard-OCT-Parameter bei Parkinson-Syndromen	31
Abbildung 12: Manuelle Segmentation der Retinaschichten bei Parkinson-Syndromen....	33
Abbildung 13: Photorezeptorschicht bei Parkinson-Syndromen.....	38

Abbildung 14: Standard-OCT-Parameter bei Morbus Wilson.....	42
Abbildung 15: Manuelle Segmentation der Retinaschichten bei Morbus Wilson	44
Abbildung 16: VEP-Ableitungen bei Morbus Wilson	45
Abbildung 17: Korrelationen bei Morbus Wilson.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: OCT-Parameter aller MS-Patienten	19
Tabelle 2: OCT-Parameter von Augen ohne stattgehabte Optikusneuritis (no ON).....	20
Tabelle 3: Vergleich von Augen mit (ON) und ohne stattgehabte Optikusneuritis (no ON)	20
Tabelle 4: OCT-Parameter aller Parkinson-Patienten	32
Tabelle 5: OCT-Parameter der WD-Patienten.....	43

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung.....	1
1.1	Zielsetzung der Arbeit	2
1.2	Aufbau der Arbeit	2
2	Aufbau der Retina	3
2.1	Makula	4
2.2	Papille	4
3	Zur Geschichte der optischen Kohärenztomographie	5
4	Funktionsprinzipien der optischen Kohärenztomographie	6
5	Methoden.....	7
5.1	OCT-Aufnahmen	7
5.2	Visuell evozierte Potentiale	11
5.3	Statistische Auswertung.....	11
6	Optische Kohärenztomographie bei Multipler Sklerose	13
6.1	Krankheitsbild.....	13
6.2	Forschungsstand.....	15
6.3	Patientenkollektiv	17
6.4	Ergebnisse	17
6.4.1	Standard-OCT Parameter	18
6.4.2	Segmentation der einzelnen Retinaschichten	21
6.4.3	Korrelationen	22
6.5	Diskussion.....	23
7	Optische Kohärenztomographie bei Parkinson-Syndromen	27
7.1	Krankheitsbild.....	27
7.2	Forschungsstand.....	29
7.3	Patientenkollektiv	30
7.4	Ergebnisse	31
7.4.1	Standard-OCT-Parameter	31
7.4.2	Segmentation der einzelnen Retinaschichten	33

7.4.3	Korrelationen	34
7.5	Diskussion.....	34
7.6	Zur Nachfolgestudie: Reduktion der Photorezeptorschicht bei Parkinson-Syndromen	37
7.6.1	Zielsetzung	37
7.6.2	Patientenkollektiv	37
7.6.3	Ergebnisse.....	38
7.6.4	Korrelationen	39
7.6.5	Diskussion	39
8	Optische Kohärenztomographie bei Morbus Wilson.....	39
8.1	Krankheitsbild.....	39
8.2	Forschungsstand.....	41
8.3	Patientenkollektiv	41
8.4	Ergebnisse	42
8.4.1	Standard OCT-Parameter	42
8.4.2	Segmentation der einzelnen Retinaschichten	44
8.4.3	VEP-Parameter	45
8.4.4	Subgruppenanalyse der einzelnen Behandlungsgruppen	46
8.4.5	Korrelationen	46
8.5	Diskussion.....	47
9	Zusammenfassung und Ausblick	49
10	Literaturverzeichnis	53

1 Einführung

Der Begriff der Neurodegeneration beschreibt den fortschreitenden Untergang von Nervenzellen. Die meisten Erkrankungen, die das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffen, führen über kurz oder lang zu neurodegenerativen Veränderungen, die häufig bleibende Behinderungen zur Folge haben. Dabei gibt es zum einen die klassischen primär neurodegenerativen Erkrankungen wie das idiopathische Parkinson-Syndrom (PD), den Morbus Alzheimer (AD) und die Amyotrophe Lateralsklerose und zum anderen Erkrankungen wie die Multiple Sklerose (MS), bei der initial autoimmune und inflammatorische Prozesse im Vordergrund stehen und die erst sekundär zu neurodegenerativen Veränderungen führen. Die Schwierigkeit, neurodegenerative Prozesse zu detektieren und zu analysieren, besteht darin, dass die ersten klinischen Symptome häufig erst dann auftreten, wenn es bereits zu einem 60-80%igen Neuronenverlust gekommen ist [1], [2]. Demzufolge werden im klinischen Alltag Verfahren benötigt, mithilfe derer Neurodegeneration schon in einem frühen Erkrankungsstadium erfasst und frühzeitig eine neuroprotektive Therapie eingeleitet werden kann. Auch für die Beurteilung neuer neuroprotektiver Therapiestrategien im Rahmen von klinischen Studien und für die Erfassung der Krankheitsprogression werden sensitive Parameter gebraucht, die eine Messung der Neurodegeneration auch in kurzen Intervallen erlauben. Eine Schlüsselstellung bei der Diagnosestellung und in der Verlaufskontrolle nimmt die Magnetresonanztomographie (MRT) ein, für die jedoch große und kostspielige Geräte notwendig sind.

So werden beispielsweise bei der MS im Rahmen der klinischen Routine bei der Diagnosestellung und in der Verlaufsbeurteilung regelmäßig kernspintomographische Aufnahmen zur Detektion von entzündlichen cerebralen Läsionen durchgeführt. Hier muss einschränkend angemerkt werden, dass die in der MRT gezeigte Läsionslast nicht immer mit dem Grad der Behinderung korreliert, was in der Literatur als „klinisch-radiologisches Paradoxon“ bezeichnet wird [2]. Infolgedessen kann sie nur eingeschränkte Informationen über einen möglichen Therapieerfolg oder eine Krankheitsprognose vermitteln. Ein weiterer Schwachpunkt der MRT liegt in ihrer mangelnden Diskriminationsfähigkeit zwischen Demyelinisierungsprozessen und wirklichen axonalen Schäden, die der Neurodegeneration zugrunde liegen.

Folglich werden zusätzliche Biomarker gesucht, die axonalen Schaden direkt messen und sowohl in Studien als auch im klinischen Alltag eingesetzt werden können. Die nicht-inva-

sive und kostengünstige OCT, die durch ihre hochauflösenden Echtzeitaufnahmen besticht, hat das Potential, ein Biomarker zur Detektion neuronaler Degeneration zu werden. Mit diesem Verfahren lässt sich unter anderem die retinale Nervenfaserschicht (RNFL), die aus den Axonen der retinalen Ganglienzellen (RGC) gebildet wird, in beinahe histologischer Auflösung schnell und reproduzierbar darstellen. Da die Axone innerhalb der Retina unmyelinisiert verlaufen, stellt die Retina eine ideale Struktur zur direkten Visualisierung von axonaler Neurodegeneration unabhängig von Demyelinisierung dar [3].

1.1 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit thematisiert nun Forschungsansätze unserer Arbeitsgruppe, in denen mit Hilfe der OCT retinale Neurodegeneration bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen untersucht wurde. In den Fokus unseres Interesses rückten neben der MS, auch primär neurodegenerative Erkrankungen wie das idiopathische Parkinson-Syndrom (PD), die Multisystematrophie (MSA), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und das kortikobasale Syndrom (CBS) sowie die Kupferstoffwechselstörung Morbus Wilson (WD). In unseren Studien maßen wir neben den gängigen OCT-Parametern (RNFL-Dicke, makuläre Dicke und makuläres Volumen) auch die Dicke aller relevanten paramakulären Retinaschichten (retinale Ganglienzellschicht (RGC-Schicht), innere plexiforme Schicht (IPL), innere nukleäre Schicht (INL), äußere plexiforme Schicht (OPL), äußere Körnerzellschicht (ONL)) in horizontalen transfovealen Scans.

1.2 Aufbau der Arbeit

Der traditionelle Aufbau (Einleitung, Material und Methoden, Ergebnisse, Diskussion, Zusammenfassung) wird für die vorgelegte Arbeit im Sinne der Übersichtlichkeit leicht modifiziert, da sich die vorgelegte Arbeit auf unterschiedliche Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe bezieht, deren Spezifika sowohl hinsichtlich der Krankheitsbilder als auch der Forschungsstände und daher der jeweiligen Diskussion eigenständige Darstellungen erfordern. Nach einer kurzen Beschreibung des für alle Teile der Arbeit relevanten physiologischen („Aufbau der Retina“, Kapitel: 2) und des technischen Referenzsystems („Zur Geschichte der optischen Kohärenztomographie“, Kapitel 3; „Funktionsprinzipien der optischen Kohärenztomographie“, Kapitel 4) erfolgen in Kapitel 5 Erläuterungen zu den von unserer Arbeitsgruppe eingesetzten Methoden.

In den Kapiteln 6, 7 und 8 werden dann die krankheitsspezifischen Untersuchungsansätze thematisiert.

Abschließend erfolgt in Kapitel 9 eine zusammenfassende Diskussion.

2 Aufbau der Retina

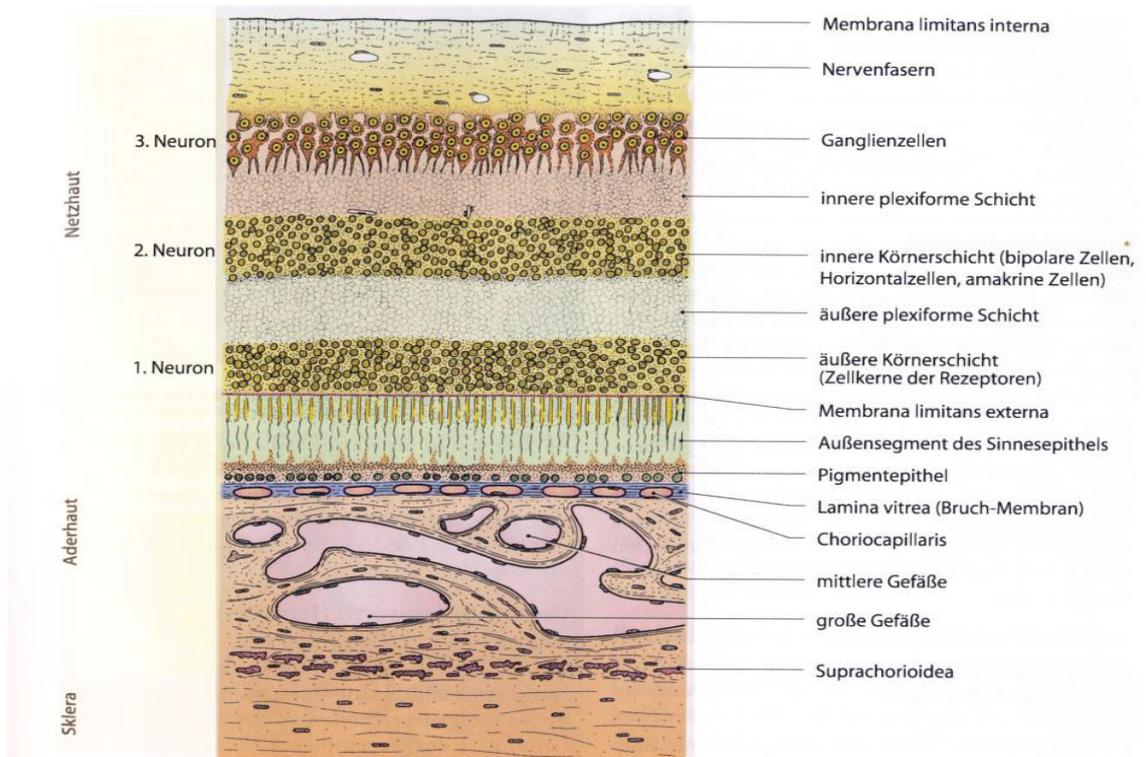


Abbildung 1: „Schematischer Schnitt durch die Retinaschichten“

(Grehn, Augenheilkunde, Springer 2012 [4])

Die Retina als nichtmyelinisierter, vorgeschobener Teil des Gehirns enthält drei hintereinander geschaltete Neurone: die Photorezeptoren, die Bipolarzellen und die RGC.

Dazwischen sind Interneurone geschaltet (Horizontalzellen, amakrine Zellen), die der horizontalen Informationsverarbeitung dienen. Das einfallende Licht durchdringt alle Retinaschichten, bevor es in der äußersten Retinaschicht auf das erste Neuron, die Photorezeptoren, trifft. [4] Diese lassen sich in Stäbchen und Zapfen differenzieren und bestehen jeweils aus einem Außen- und einem Innensegment. In Höhe des Übergangs zwischen Außen- und Innensegment befindet sich die Membrana limitans externa, in der die Photorezeptoren über Zonula adhaerentes mit den Müller-Glia-Zellen verbunden sind [5]. Die Zellkerne der Photorezeptoren bilden die darauffolgende ONL. Darüber folgt die OPL, die die Fortsätze der Photorezeptorzellen umfasst sowie deren synaptische Verbindungen mit den Dendriten der bipolaren Zellen, welche das zweite Neuron darstellen. Ihre Zellkerne

bilden neben den Kernen der Müller- und Glia-Zellen, der Horizontalzellen und der amakrinen Zellen den Hauptbestandteil der INL. Die darüber folgende Schicht ist die IPL, die die Synapsen zwischen den Axonen der Bipolarzellen und der amakrinen Zellen und den Dendriten der RGC beinhaltet. Es schließt sich die RGC-Schicht an, die aus den Zellkernen der RGC des dritten Neurons besteht. Ihre unmyelinisierten Axone bilden schließlich die RNFL. [6]

2.1 Makula

Einen bedeutenden Anteil der Netzhaut bildet die Makula lutea (gelber Fleck), die der Stelle des schärfsten Sehens entspricht. Sie befindet sich in der „Mitte des Augenhintergrundes, circa 4 mm lateral der Papilla n. optici“ [5]. Im Zentrum der Makula lutea befindet sich in einer Grube die Foveola. Sie enthält ausschließlich Zapfen, die hier vielfach 1:1:1 mit dem zweiten und dritten Neuron verknüpft sind, was wiederum die hohe Sehschärfe in diesem Bereich erklärt. Zudem sind die beiden nachgeschalteten Neurone in der Foveola zur Seite hin verlagert, so dass das eintreffende Licht nicht durch umliegende Zellen gestreut wird [4].

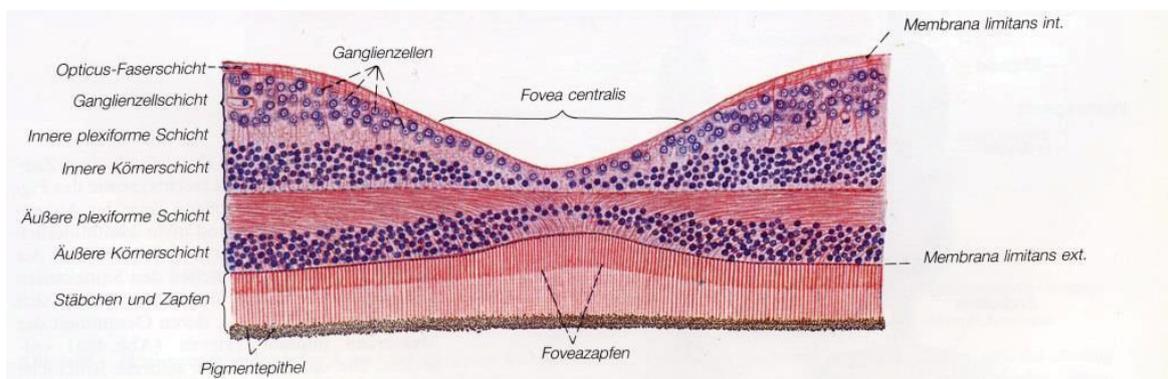


Abbildung 2: „Schnitt durch die Fovea centralis der Makula lutea“

(Welsch, Sobotta Atlas Histologie, 7. Auflage 2005 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München [141])

2.2 Papille

In der Papille laufen die bis dahin unmyelinisierten Axone der RGC zusammen und verlassen durch die Lamina cribrosa die Retina. Dahinter sind die Nervenfasern von einer Myelinscheide umgeben und bilden in ihrer Gesamtheit den Nervus opticus. In der Papille befinden sich weder Stäbchen noch Zapfen, weshalb sie in der klinischen Gesichtsfelduntersuchung als blinder Fleck imponiert. [5], [6]

3 Zur Geschichte der optischen Kohärenztomographie

Die Methode der OCT wurde erstmals im Jahr 1991 von Huang und Kollegen in Science beschrieben [7]. Es handelt sich dabei um ein nicht-invasives Verfahren, mit Hilfe dessen der strukturelle Aufbau der Netzhaut schnell, reproduzierbar und relativ kostengünstig untersucht werden kann. Die OCT generiert hochauflösende Abbildungen der einzelnen Zellschichten - ähnlich einem histologischen Schnitt -, die dem Untersuchenden einen präzisen Einblick in die Mikrostruktur der Netzhaut gewähren. Die ersten In-vivo- OCT-Studien an der menschlichen Retina wurden 1993 von den Arbeitsgruppen von Sattmann und Fujimoto veröffentlicht [8], [9]. Zwei Jahre später folgten dann zunächst in der Augenheilkunde erste Publikationen zum klinischen Einsatz der OCT. Dabei wurden mit Hilfe dieses Verfahrens Reduktionen der RNFL-Dicke bei Glaukom-Patienten beobachtet [10] bzw. strukturelle Läsionen in der Retina detektiert [11]–[13].

Im Laufe der Zeit erlangte die OCT auch eine zunehmend bedeutendere Rolle in der Neurologie. Dies ist nicht weiter verwunderlich, wenn man bedenkt, dass die Netzhaut durch ihre Abwesenheit von Myelin und ihre lediglich geringe Menge an Gliazellen ein einzigartiges Fenster für einen differenzierten Blick in das zentrale Nervensystem [14] eröffnet und deren Strukturen mittels OCT in Echtzeit und in beinahe histologischer Auflösung untersucht werden können [15]. Im Fachgebiet der Neurologie stellt die MS die bislang am intensivsten mittels OCT untersuchte Erkrankung dar. Passend dazu beschrieben Parisi und Kollegen 1991 in der zu dieser Zeit ersten Veröffentlichung zur OCT in der Neurologie eine reduzierte RNFL-Dicke bei Patienten mit MS [16]. In den darauffolgenden Jahren wurden Studien auf Basis der OCT bei MS-Patienten wiederholt reproduziert [17]–[20]. Im Zuge weiterer Untersuchungen konnte retinale Degeneration mittels OCT-Untersuchungen auch bei der ebenfalls chronisch-entzündlichen Neuromyelitis optica [21] sowie bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der AD [22], [23], der PD [24]–[26], der MSA [27] und der Friedreich Ataxie [28] nachgewiesen werden.

4 Funktionsprinzipien der optischen Kohärenztomographie

Die OCT basiert auf dem Prinzip der „Michelson-Interferometrie“ [29] (s. Abbildung 4). Von einer Superlumineszenzdiode generiertes breitbandiges Licht im nahen Infrarotbereich wird durch einen Strahlenteiler in zwei Teile gesplittet, von denen der eine Teil als Messstrahl dient und der andere als Referenzstrahl. Der Messstrahl wird direkt auf die Netzhaut projiziert und der Referenzarm auf einen entsprechenden Referenzspiegel innerhalb des Geräts. Der Messstrahl, der durch die Pupille auf die Netzhaut gelangt, wird resultierend



Abbildung 3: Spektral-Domain OCT-Gerät Heidelberg Engineering

1: externes Fixationslicht. 2: Stirnanlage. 3: Kinnstütze. 4: Kopfkamera. 5: Objektiv. 6: 7: Joystick. 8: Verstellungsschraube (SPECTRALIS® OCT/OCT BluePeak User Manual, Heidelberg Engineering® GmbH [142])

aus den unterschiedlichen retinalen Gewebeschichten mit unterschiedlichen Verzögerungen reflektiert. Anschließend erfolgt ein Vergleich von Mess- und Referenzstrahl durch einen Detektor, der Unterschiede in der Zeitverzögerung und der Amplitude detektiert. [30] Durch Überlagerung der Lichtwellen entsteht eine Phaseninterferenz. Durch Rekonstruktion der Interferenzsignale entsteht ein eindimensionales Reflektivitätsprofil der Lichtwellen, das einem sogenannten A-Scan ent-

spricht [15], einem Begriff der ursprünglich aus der Terminologie der Sonographie stammt. Die zweidimensionalen OCT-Bilder (B-Scans) entstehen durch Anreihung mehrerer benachbarter A-Scans in unterschiedlichen transversalen Positionen [31]. Dreidimensionale Volumenscans wiederum entstehen durch das Zusammenrechnen mehrerer B-Scans.

In der OCT werden zwei Funktionsprinzipien unterschieden. Bei der Time-Domain-OCT (TD-OCT), die noch in der dritten Gerätegeneration benutzt wurde, wird das für die Herstellung des Bildes benötigte Interferenzmuster über einen beweglichen, längenvariablen Referenzspiegel erzeugt [32], dessen Position dabei pro Messung kontinuierlich verändert wird. In mehreren Einzelmessungen wird dann die Intensität des Interferenzmusters gemessen. Bei der neueren Spektral-Domain-OCT (SD-OCT), die ausnahmslos in unseren Studien zum Einsatz kam, werden nicht mehr wie bei der TD-OCT die Laufzeiten des re-

flektierten Lichts durch einen mobilen Referenzspiegel gemessen, sondern die unterschiedlichen Frequenzen der reflektierten Lichtwellen [33]. Die Separierung der Lichtwellen in multiple Frequenzen geschieht durch ein Spektrometer mit Hilfe einer Fourier-Transformation. Vorteile der SD-OCT sind eine deutliche „Steigerung der Abtastrate von 400 A-Scans/s auf über 50000 A-Scans/s“ und die damit verbundene verbesserte Detektionssensitivität sowie eine deutliche Reduktion von Bewegungsartefakten [15].

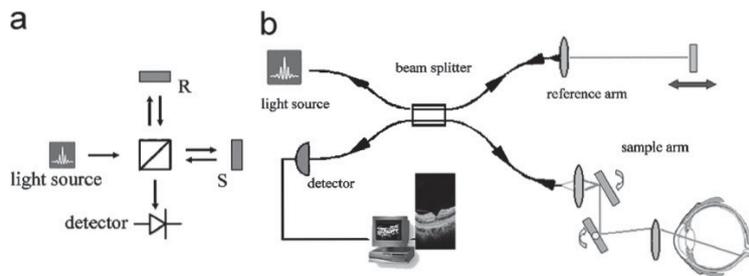


Abbildung 4: Prinzip der OCT

Schematische Abbildung eines Michelson Interferometers (a) und ein faserbasierter OCT-Aufbau (b) R = Referenzspiegel, S = Messarm (aus van Velthoven et al. 2007 [31])

5 Methoden

5.1 OCT-Aufnahmen

In unseren Studien benutzten wir ein SD-OCT-Gerät der Firma Heidelberg Engineering[®]. Die RNFL-Dicke und die makuläre Retinadicke konnten automatisch mit Hilfe der Software des OCT-Geräts gemessen werden. Für die Messung der makulären Retinadicke generiert die Software einen makulären Volumenscan, bestehend aus 25 einzelnen Horizontalscans. In diesem Scan wurde mithilfe eines auf die Fovea zentrierten Messrasters die durchschnittliche Retinadicke im Bereich des 1 mm Rings, des 3 mm Rings und 6 mm Rings gemessen. Gemessen wurde dabei zentral in der Mitte der Fovea sowie in jeweils zwei superioren, zwei inferioren, zwei temporalen und zwei nasalen Ringbereichen (s. Abbildung 5). Diese neun Messbereiche des Messrasters entsprachen denen des ETDRS-Rasters aus der „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ (ETDRS) [34].

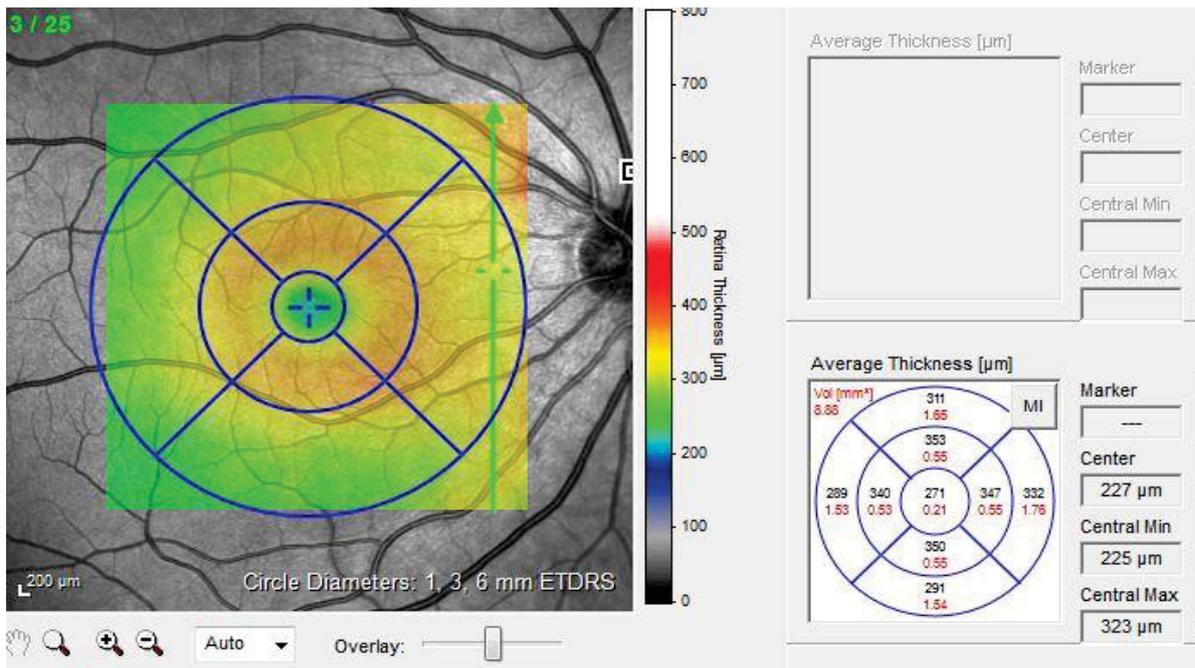


Abbildung 5: Makuladicke

Messung der durchschnittlichen retinalen Makuladicke in einzelnen Bereichen eines auf die Fovea zentrierten ETDRS-Rasters

Die Dicke der parapapillären RNFL wurde mit Hilfe eines zirkulären Scans um die Papille gemessen. Dieser entsprach einem Winkel von 12° entsprechend einem Durchmesser von circa 3.4 mm. Er setzte sich aus 1024 einzelnen A-Scans zusammen. Vor der Messung wurde der Ringscan manuell auf die Papille positioniert. Die Messung erfolgte dann analog in einem superioren, einem inferioren, einem nasalen und einem temporalen Ringbereich (s. Abbildung 6).

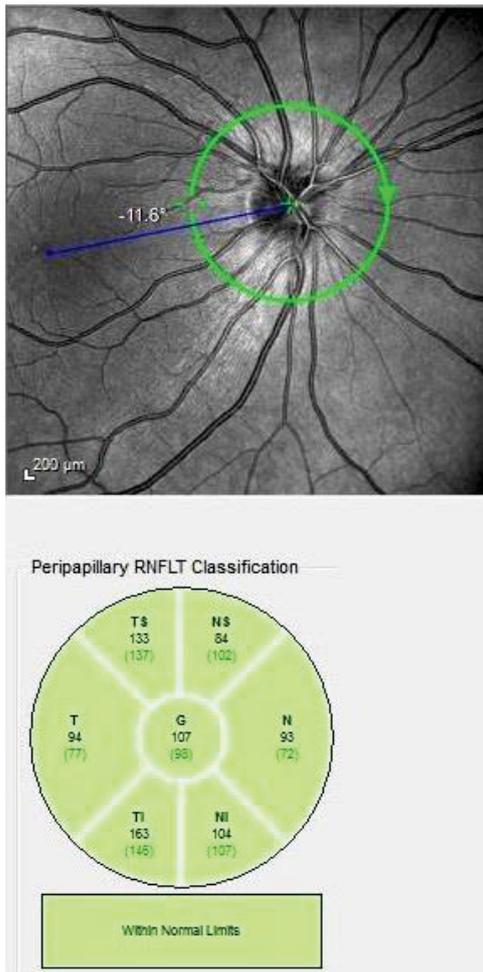


Abbildung 6: RNFL

Messung der parapapillären RNFL-Dicke in einzelnen Bereichen eines auf die Papille zentrierten ETDRS-Rings.

Der Ring-Scan für die Messung der RNFL-Dicke und die horizontalen Foveascans wurden aus jeweils 100 Scans und die Volumenscans für die makuläre Retinadicke aus jeweils 10 Scans gemittelt. Die zugrundeliegende „Automatic Real Time (ART)-Funktion“ ermöglicht durch die Mittelung mehrerer Einzel-Scans eine Reduktion von Artefakten sowie eine Verbesserung der Kontrastschärfe. Alle Scans wurden mit Hilfe einer „Eye-Tracking-Software“ (Tru Track, Heidelberg Engineering[®], Deutschland) durchgeführt, die auch bei Augenbewegungen eine kontinuierliche Messung ermöglicht und folglich zu einer Reduktion von Bewegungsartefakten führt. Zudem können anhand dieser Software aufeinanderfolgende Scans exakt am identischen Messpunkt erfasst werden, so dass sich Schnittführungen im Verlauf punktgenau reproduzieren lassen [32]. Scans mit einer schlechten Qualität (< 20 DB) wurden von den Analysen ausgeschlossen.

Neben den Dicken der makulären Retina und der RNFL haben wir die einzelnen Retinaschichten in einzelnen hochauflösenden Foveascans segmentiert. Wir maßen die Dicken

der RGC-Schicht, der IPL, der INL, der OPL und der ONL. Die Dicken der RGC-Schicht und der IPL waren abhängig von der Scanqualität nur sehr schwer voneinander zu differenzieren, so dass wir ihre Dicken als Schichtkomplex (RGC/IPL) gemeinsam gemessen haben.

Da die Software des SD-OCT-Geräts zum Zeitpunkt unserer ersten drei Studien [35]–[37] noch keine Messung der durchschnittlichen Schichtdicken nach der manuellen Segmentierung erlaubte, entwickelten wir einen eigenen Messalgorithmus, die sogenannte „*Point-Estimate-Methode*“, die auch von anderen Arbeitsgruppen wie der von Peter Calabresi (Johns Hopkins) übernommen wurde [38]. Zunächst wurden hochauflösende horizontale Foveascans durchgeführt. In diesen Scans zeigte die Software zwei horizontale Messlinien an. Die obere Messlinie verlief entlang der Membrana limitans interna und die äußere ent-

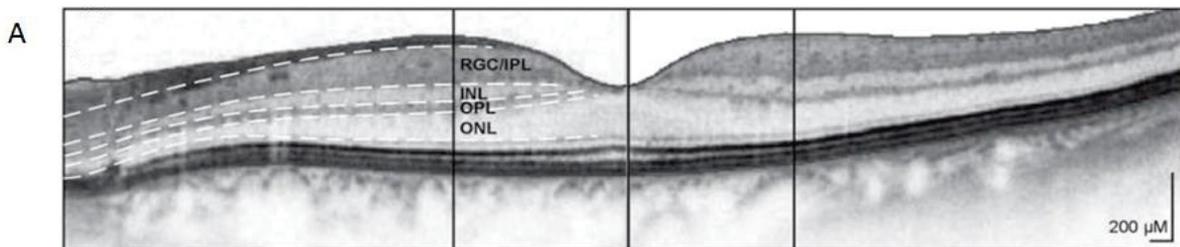


Abbildung 7: Manuelle Segmentierung der Retinaschichten

Die manuelle Segmentierung der einzelnen Retinaschichten erfolgte in paravofealen Scans entlang der weißen Messlinien. Die anschließende Messung der Schichtdicken erfolgte entlang der schwarzen senkrechten Linien (zentral bei der ONL bzw. nasal und temporal bei den anderen Schichten). RGC/IPL: Komplex aus retinaler Ganglienzellschicht und innerer plexiforme Schicht. INL: innere Körnerzellschicht. OPL: äußere plexiforme Schicht. ONL: äußere Körnerzellschicht (verändert nach Albrecht et al. 2012 [140]).

lang der Bruch Membran. Durch Verschiebung eines senkrechten Messschiebers konnte an der jeweiligen Stelle der Abstand zwischen beiden Linien in µm gemessen werden. Durch manuelle Positionierung beider Messlinien auf die Grenzen zwischen den unterschiedlichen Retinaschichten ließen sich die einzelnen Schichtdicken messen. Wir entschieden uns für Messungen an der jeweils dicksten Stelle der Retina nasal und temporal der Papille. Dies hat gegenüber einer Messung an einem zuvor definierten Abstand von der Fovea den Vorteil einer geringeren Variabilität, da die individuellen Größen des Bulbus weniger Einfluss auf den Messwert haben. Da bei den meisten Versuchspersonen die ONL anstelle von jeweils einem „Gipfel“ temporal und nasal nur einen zentralen dicksten Punkt aufwies, benutzten wir diesen für unsere Analyse. Bei den wenigen Versuchsteilnehmern, die zwei „Gipfel“ zeigten, verwendeten wir den jeweils höheren Wert.

Um eine Retest-Reliabilität der manuellen Segmentation sicherstellen zu können, erfolgte die Schichtensegmentation von 19 Scans zweifach. Im Anschluss daran wurden die Ergebnisse jeder einzelnen Schicht mit Hilfe der Bland-Altman-Methode miteinander verglichen. Wir fanden eine exzellente Retest-Reliabilität für die manuelle Segmentation der RGC/IPL und der ONL (Bland Altman Bias (BAB) $1.2 \pm 3.5 \%$ bzw. $0.2 \pm 5.9 \%$) und eine gute Retest-Reliabilität für die OPL und INL (BAB $-2.8 \pm -8.8 \%$ bzw. $0.007 \pm 7.7 \%$).

Im Jahr 2014 stand uns für eine neuere Untersuchung, in der wir die Dicke der Photorezeptorschicht mit Hilfe der OCT bei Parkinson-Syndromen analysierten [39], die Beta-version einer neuen semi-automatischen Segmentierungssoftware zur Verfügung (Heidelberg Eye Explorer Software 1.7.1.0). Im Gegensatz zu der Softwareversion, die wir davor genutzt hatten, konnten mit Hilfe dieser Software in transfovealen Scans Segmentationslinien zwischen allen Retinaschichten generiert werden, die nur einer minimalen manuellen Korrektur bedurften.

5.2 Visuell evozierte Potentiale

Im Rahmen unserer Studie zur OCT bei WD wurden OCT bei 27 unserer Patienten und 26 Kontrollpersonen durchgeführt und zugleich visuell evozierte Potentiale (VEP) abgeleitet. Die visuelle Reizung erfolgte mittels monookulärer Stimulation durch ein alternierendes Schachbrettmuster mit einer Kontrastumkehr von 3,1/s. Die Größe der Quadrate auf dem Schachbrettmuster betrug 12 mm. Die VEP wurden mithilfe von Oberflächenelektroden abgeleitet, die gemäß des internationalen 10/20 Systems über Oz und Fz angebracht wurden. Dabei wurde die differente Elektrode über Oz positioniert und die Referenzelektrode über Fz. Für jedes Auge wurden insgesamt zwei Messdurchgänge durchgeführt. Gemessen wurden die N75-, P100- und N140-Latenzen sowie die Amplitudendifferenz zwischen P100 und N140.

5.3 Statistische Auswertung

Für die Datenaufbereitung benutzten wir Microsoft Excel. Die anschließenden statistischen Auswertungen wurden in unseren Parkinson- und MS-Studien mit Hilfe von Prism 5.0 (Graphpad) durchgeführt. In unserer WD-Studie sowie in der Nachfolgestudie zur OCT bei Parkinson-Syndromen wurde darüber hinaus SPSS Statistics 20 (IBM) eingesetzt. Grup-

penvergleiche von mehr als zwei normalverteilten Gruppen wurden mittels ANOVA analysiert, wohingegen zwei normalverteilte Gruppen mittels eines t-Test verglichen wurden. Genauer gesagt wurden zur Untersuchung von Unterschieden der Dicken der einzelnen Retinaschichten in unserem MS- und Parkinson-Kollektiv Varianzanalysen (ANOVA) mit entsprechenden Post-Hoc-Tests (Dunnett's Post-hoc-Test beim Vergleich der einzelnen Patientengruppen mit der Kontrollgruppe und Tukey's Post-hoc-Test zum Vergleich aller Patientengruppen) durchgeführt.

Die Überprüfung von Schichtdickenunterschieden zwischen Patienten mit Optikusneuritis (ON) und ohne Optikusneuritis (no ON) in der Vergangenheit und zwischen WD-Patienten und Kontrollpersonen erfolgte über einen t-Test. Grundsätzlich galten alle p-Werte unter 0,05 als signifikant.

Im Rahmen der mit Prism 5.0 (Graphpad) durchgeführten Gruppenvergleiche wurden beide Augen von jeder Versuchsperson jeweils als statistisch abhängige Duplikate in die Analysen mit einbezogen. Bei dem Vergleich von Augen mit ON bzw. ohne ON in der Vergangenheit in unserem Kollektiv von MS-Patienten wurde ein Augenpaar dann als statistisch unabhängig voneinander betrachtet, wenn die entsprechende Versuchsperson in der Vergangenheit auf einem Auge eine ON erlitten hatte. Waren in der Vergangenheit beide Augen schon einmal von einer ON betroffen bzw. beide Auge noch nie betroffen, wurden sie wiederum als statistisch abhängige Duplikate gewertet.

Bei der Berechnung von Korrelationen zwischen klinischen Werten und OCT-Parametern benutzten wir den Mittelwert beider Augen. Die Korrelationen zwischen einzelnen OCT-Parametern erfolgten hingegen mit Werten des jeweils linken Auges der Patienten. Die Korrelationen zwischen den normalverteilten parametrischen Werten wurden mit Hilfe einer Korrelationsanalyse nach Pearson berechnet. Bei den nichtnormalverteilten oder nichtparametrischen Werten benutzen wir hingegen eine Korrelationsanalyse nach Spearman.

Mit Hilfe von spezifischen statistischen Modellen, GEE (Generalized Estimating Equation), können relevante Einflussfaktoren auf die retinalen Parameter korrigiert werden. So lässt sich mit Hilfe solcher Modelle die zwischen beiden Augen eines Individuums bestehende Korrelation herausrechnen; dies ermöglicht eine separate Einbeziehung beider Augen in die Analyse, wodurch die statistische Power des Tests erhöht wird. Außerdem kann

mit Hilfe dieses Modells auch der Einfluss des Alters und des Geschlechts auf das Ergebnis herausgerechnet werden.

In unserer rezenten OCT-Nachfolgestudie bei Parkinson-Syndromen verwendeten wir für den Vergleich der Photorezeptorschichtdicken zwischen den Parkinson-Syndromen und der Kontrollgruppe ein solches GEE-Modell. Um für den Vergleich multipler Gruppen zu korrigieren, führten wir post hoc eine Bonferroni-Korrektur durch.

Um auch bei den Korrelationsanalysen den Einfluss von Alter und Geschlecht herauszurechnen, nutzten wir die partielle bivariate Korrelationsanalyse-Funktion von SPSS und berücksichtigten nur die Werte der rechten Augen.

6 Optische Kohärenztomographie bei Multipler Sklerose

6.1 Krankheitsbild

Die MS ist eine immunvermittelte chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS, bei der sowohl die weiße als auch die graue Substanz betroffen sind. Das klassische pathologische Krankheitsmerkmal der MS bilden cerebrale und spinale Läsionen, die durch eine Störung der Blut-Hirnschranke, fokale entzündliche Demyelinisierungen, Gliose, axonale Degeneration und Neuronenverlust gekennzeichnet sind [20], [40]. Die Läsionen sind dabei bevorzugt im Bereich des Sehnervs, des periventrikulären Marklagers, des Hirnstamms und des Rückenmarks zu finden [41] und führen in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation zu klinisch-neurologischen Defiziten. In Nord-Amerika und Europa stellt die MS den häufigsten Grund für nicht-traumatische neurologische Behinderungen im jungen Erwachsenenalter dar [41]–[44].

In 85 % der Fälle beginnt die Erkrankung mit einem schubförmigen Verlauf (schubförmig-remittierende MS (RRMS)), bei denen sich die Symptome zwischen den Schüben weitgehend zurückbilden. Nach einigen Jahren kommt es bei mindestens 50 % der Patienten zu einer sekundären Progredienz der Erkrankung (sekundär chronisch-progrediente MS (SPMS)), d. h. zu einer schleichenden Zunahme klinischer Symptome und neurologischer Beeinträchtigungen, anfangs ggf. mit, später meist auch ohne zusätzliche Schübe. 15 % der Patienten weisen von Beginn an einen primär-progredienten Verlauf (primär chronisch-progrediente MS (PPMS)) auf, der durch eine schleichende und irreversible Zunahme der Behinderung gekennzeichnet ist. [45]

Klinisch beginnt die RRMS häufig mit Sensibilitätsstörungen, Paresen, ataktischen Gangstörungen oder neurogenen Blasen- und Mastdarmstörungen [41].

Viele MS-Patienten leiden zudem unter Sehstörungen, die zum Teil durch Demyelinisierungsläsionen im Bereich des afferenten Teils der Sehbahn (Retina, N. opticus, Chiasma opticum, Tractus opticus) hervorgerufen werden [46]. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die ON, die nicht nur in 15-20 % der Fälle das initiale Ereignis bei einer MS bildet, sondern auch bei fast 50 % aller MS-Patienten im Verlauf der Erkrankung auftritt [47]. Diese Zahlen verdeutlichen, dass der anteriore Teil der Sehbahn häufig eine Zielscheibe bei der MS darstellt. Dies belegen auch Post-mortem Analysen, die bei fast allen MS-Patienten Veränderungen im Bereich der Retina und des Sehnervs nachweisen konnten, und zwar unabhängig davon, ob sie jemals eine ON erlitten hatten oder nicht [48]. Klinisch steht bei der ON eine plötzliche Sehverschlechterung im Vordergrund, die von einem dumpfen Schmerz über oder hinter dem Auge begleitet und bei Augenbewegungen intensiviert wird. Viele Patienten beklagen zudem eine Störung des Farbsehens. [49] Der Sehverlust nimmt typischerweise über Tage bis Wochen zu und bildet sich im Anschluss über Wochen bis Monate meist langsam wieder zurück [50]. Die im Zuge einer ON auftretenden pathologischen Auswirkungen wie Demyelinisation, Umverteilung der Ionenkanäle und Axonverlust können allerdings zu bleibenden Sehbehinderungen führen [51].

Das Risiko, nach einer isolierten ON eine MS zu entwickeln, variiert zwischen 11,5 % und 85 % [47]. Zur genaueren Einschätzung des Risikos können cerebrale MRT-Aufnahmen herangezogen werden. Dabei gilt die Anzahl der Demyelinisierungsläsionen als wichtigster prognostischer Wert für die Entwicklung einer klinisch definitiven MS. In der ONTT-Studie (Optic Neuritis Treatment Trial) betrug das Risiko, bei einer unauffälligen cerebralen Magnetresonanztomographie (cMRT) (0 Läsionen) innerhalb von fünf Jahren eine klinisch definitive MS zu entwickeln, 16 %. Im Vergleich dazu lag das Risiko bei einem Vorliegen von drei oder mehr Läsionen in der cMRT schon bei 51 %. [47] Obwohl die MRT bei der MS in der Diagnosestellung und der Prognosebestimmung eine wichtige Rolle spielt [52], kann anhand der Läsionslast in der cMRT nicht auf den Grad der Behinderung geschlossen werden. Dies wird in der Literatur als „klinisch-radiologisches Paradoxon“ beschrieben [2].

6.2 Forschungsstand

Die erste OCT-Studie zur MS wurde 1999 von Parisi et al. veröffentlicht. Sie benutzten ein OCT-Gerät der ersten Generation und verglichen die durchschnittliche parapapilläre RNFL-Dicke von 14 MS-Patienten, die sich nach einer ON in der Vergangenheit wieder vollständig erholt hatten, mit 14 gesunden Kontrollen und fanden eine signifikante 46 %ige Reduktion der parapapillären RNFL-Dicke in den zuvor von einer ON betroffenen Augen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. [16] [53] Interessanterweise war auch die RNFL-Dicke des vermeintlich gesunden Auges der MS-Patienten, das zuvor nicht von einer ON betroffen war, im Vergleich zu den Augen der Kontrollen um durchschnittlich 26 % reduziert [16], [54] [35]. 2005 untersuchten Trip und Kollegen mit Hilfe eines OCT-Geräts der frühen Generation 11 Patienten mit MS und 14 Patienten mit einem klinisch-isolierten Syndrom (CIS), die allesamt in der Vergangenheit eine ON erfahren hatten. Ihre Ergebnisse bekräftigten die von Parisi et al., indem sie in den von einer ON-betroffenen Augen ebenfalls eine Reduktion der RNFL-Dicke von durchschnittlich 33 % im Vergleich zu den Kontrollaugen beschreiben konnten. Darüber hinaus berichteten sie erstmals von einer Abnahme des Makulavolumens um 11 % in den von einer ON betroffenen Augen, verglichen mit gesunden Kontrollaugen. [17] [54]

Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Studien waren, dass die Dicke der RNFL im augenscheinlich nicht betroffenen Auge der MS-Patienten im Vergleich zu der Dicke der RNFL in den Augen von gesunden Kontrollen signifikant verändert war. Allerdings fielen die Veränderungen der RNFL-Dicke in von einer ON betroffenen Augen stärker aus [3]. Diese Ergebnisse zeigen, dass Veränderungen der RNFL-Dicke bei der MS auch unabhängig von einer ON auftreten, diese im Vergleich allerdings nicht so schwerwiegend sind.

Die oben genannten Ergebnisse konnten in weiteren Studien reproduziert werden. 2010 präsentierten Axel Petzold et al. eine groß angelegte Metaanalyse für die damals aktuelle TD-OCT-Technologie. Ihre Ergebnisse zeigten eine Abnahme der RNFL-Dicke von $-20.38 \mu\text{m}$ nach einer ON im Rahmen einer MS. Der Vergleich von MS-Patienten ohne anamnestische ON mit Augen von gesunden Kontrollen ergab immerhin eine Reduktion der RNFL-Dicke von $-7.8 \mu\text{m}$. [51]

In der Regel kann die Abnahme der RNFL-Dicke ungefähr drei Monate nach einer akuten ON mit Hilfe des OCT nachgewiesen werden. Dabei ist es anfangs schwierig, zwischen einer Abnahme der RNFL-Dicke aufgrund der axonalen Atrophie und einer durch initial

vorhandenen Schwellung des Sehnervs bedingten Dicken-Reduktion zu unterscheiden, die im Rahmen einer akuten ON auftritt [51]. Fiona Costello et al. präsentierten 2009 longitudinale Daten bezüglich der RNFL-Dicken innerhalb der ersten 12 Monate nach einer akuten ON. Ihre Daten zeigten einen kontinuierlichen axonalen Verlust in dem betroffenen Auge für mindestens zwölf Monate. Die stärkste Dicken-Reduktion trat dabei nach sechs Monaten auf. [18], [51].

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung unserer Studie war über die Beziehung zwischen der MS und der Dicke der tieferen Retinaschichten, insbesondere der RGC-Schicht, der IPL, der INL, der OPL und der ONL, noch nicht viel bekannt. Die OCT hatte sich bislang vor allem auf die Veränderungen der RNFL-Dicke als die innerste aller Retinaschichten konzentriert [20].

Green et al. veröffentlichten 2010 ihre Ergebnisse der bis dato größten histologischen Untersuchung von Retinae von Patienten mit unterschiedlichen Verlaufsformen der MS. In 79 % der Retinae von MS-Patienten konnte in dieser Studie eine Dicken-Reduktion der RNFL und der RGC-Schicht nachgewiesen werden. Zusätzlich beobachteten sie bei 40 % der MS-Patienten, insbesondere bei Patienten mit einer langjährigen Erkrankung und/oder einer progressiven Verlaufsform, eine Atrophie der INL. Eine Abnahme der ONL-Dicke wurde nicht beobachtet. [55] Passend zu den Ergebnissen von Green et al. konnten Peter Calabresi und Kollegen 2011 mit einem Cirrus SD-OCT-Gerät (Zeiss[®], Deutschland) und einer passenden retinalen Segmentierungssoftware in einer Subgruppe von MS-Patienten, dessen OCT-Scans eine Reduktion der Makula bei gleichzeitiger normaler RNFL-Dicke gezeigt hatte, mit Hilfe der OCT eine signifikante Reduktion der INL-Dicke beschreiben. Außerdem wurde in der oben genannten Subgruppe zusätzlich eine signifikante Abnahme der ONL-Dicke bei gleichbleibender RGC-Schichtdicke beobachtet, was bisher in keiner anderen OCT Studie und auch nicht in der histologischen Untersuchung gezeigt wurde. [56] In einer Pilotstudie mit acht MS-Patienten und fünf gesunden Kontrollen fand die Gruppe um Laura Balcer 2011 in den Augen der MS-Patienten eine signifikant reduzierte RGC-Schichtdicke im Vergleich zu den Augen der Kontrollen. Bemerkenswerterweise war die Dicke der RGC-Schicht in den Augen von MS-Patienten ohne ON in der Vergangenheit wiederum dünner als die RGC-Schichtdicke der Kontrollen. [57]

In unserer Studie maßen wir neben den zu dieser Zeit üblichen OCT-Parametern (RNFL-Dicke, makuläre Dicke und Volumen) zum ersten Mal auch die Dicke aller relevanten pa-

ramakulären Retinaschichten (RGC-Schicht, IPL, INL, OPL, ONL) in horizontalen transfovealen Scans.

6.3 Patientenkollektiv

Wir untersuchten insgesamt 95 Patienten mit MS, die anhand der 2005 überarbeiteten McDonald-Diagnosekriterien diagnostiziert wurden [58]. Im Patientenkollektiv befanden sich 42 Patienten mit einer RRMS, 41 mit einer SPMS und 12 mit einer PPMS. Dazu untersuchten wir 91 alters- und geschlechtsangepasste Kontrollpersonen, ohne ophthalmologische, inflammatorische oder degenerative Erkrankungen. Alle Versuchspersonen gaben an, innerhalb der letzten drei Jahre ophthalmologisch untersucht worden zu sein. Ausgeschlossen von der Studie wurden Teilnehmer mit einer starken Myopie (>4 Dioptrien), einer Retinopathie oder einem Glaukom in der Vergangenheit sowie Patienten mit einer akuten ON oder einer ON innerhalb der letzten 12 Monate. Augen mit einer unklaren ON wurden bei dem Vergleich zwischen Augen mit stattgehabter ON und Augen ohne ON (no ON) in der Vergangenheit ausgeschlossen.

Die OCT-Daten unserer MS-Patienten wurden im Rahmen der klinischen Routine erhoben und retrospektiv ausgewertet. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für die „Untersuchung von axonalem und neuralem Zelluntergang der Retina bei neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Erkrankungen mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie“ liegt vor. (Aktenzeichen: 4389R)

6.4 Ergebnisse

Da der Altersdurchschnitt der RRMS-Patienten signifikant unter dem der SPMS- und PPMS-Patienten und der Kontrollgruppe lag, wurden bei dem Vergleich von RRMS-Patienten mit der Kontrollgruppe alle Kontrollen älter als 55 Jahre (insgesamt 30 Kontrollen) von der Analyse ausgeschlossen. Die Vergleiche zwischen den SPMS- und PPMS-Patienten hingegen erfolgte mit dem gesamten Kontrollkollektiv. Das durchschnittliche Alter der gesamten Kontrollkohorte lag bei 47,4 Jahren bzw. bei 38,2 Jahren innerhalb der Kontrollkohorte der RRMS-Patienten. Die RRMS-Patienten waren durchschnittlich 37,1 Jahre alt, die SPMS-Patienten 48,9 Jahre und die PPMS-Patienten 50,3 Jahre. Das durchschnittliche Geschlechterverhältnis der MS-Patienten und der Kontrollen war zu 65 % weiblich und unterschied sich nicht innerhalb der Patientengruppen und der Kontrollen.

6.4.1 Standard-OCT Parameter

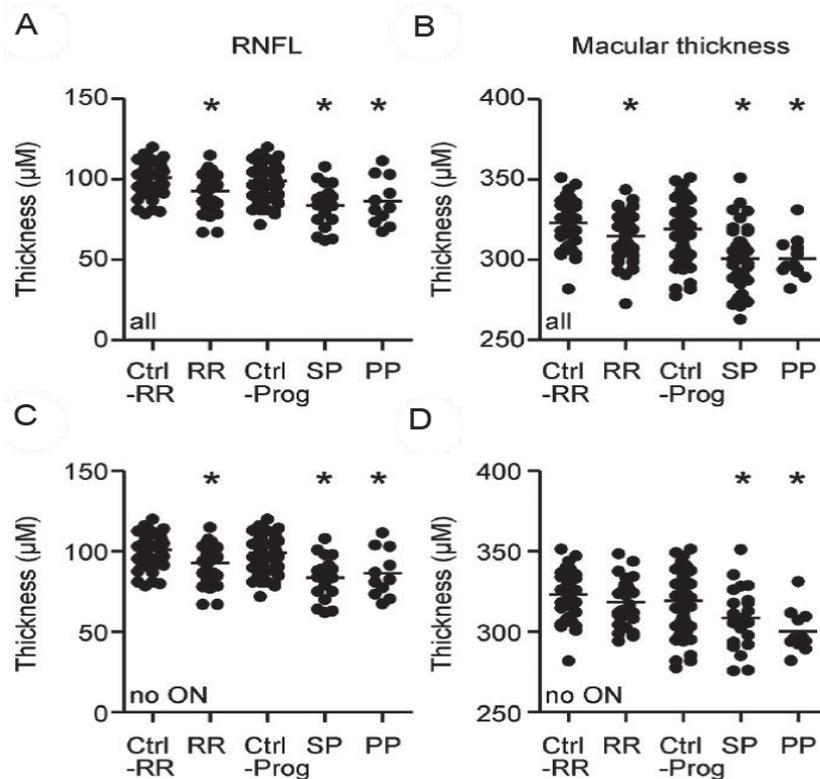


Abbildung 8: Standard-OCT-Parameter bei Multipler Sklerose

Punktdiagramme der mittleren RNFL-Dicke (A und C) und der mittleren makulären Dicke (B und D) untersucht für alle Augen (A und B) und beschränkt auf Augen ohne stattgehabte Optikusneuritis (no ON) (C und D). Jeder Punkt stellt den Mittelwert eines Augenpaares einer Versuchsperson dar. Statistisch signifikante Unterschiede zu der entsprechenden Kontrollgruppe sind mit Sternchen gekennzeichnet ($p < 0.05$, ANOVA mit Dunnett's Post-hoc-Test) und die Mittelwerte der einzelnen Gruppen durch einen horizontalen Balken (aus Albrecht et al. 2012 [140]).

Unsere Untersuchungen ergaben signifikante Reduktionen der mittleren parapapillären RNFL-Dicke ($M \pm SEM$: RRMS: $89 \pm 2,061 \mu\text{m}$, Ctrl. (RRMS): 100.9 ± 1.22 , SPMS: $79.9 \pm 1.966 \mu\text{m}$, PPMS: $86.88 \pm 4,066 \mu\text{m}$, Ctrl. (SPMS/PPMS): $99.01 \pm 1.065 \mu\text{m}$) und der mittleren makulären Dicke ($M \pm SEM$: RRMS: $314.7 \pm 2.278 \mu\text{m}$, Ctrl. (RRMS): $323.1 \pm 1.576 \mu\text{m}$), SPMS: $300.7 \pm 3.06 \mu\text{m}$, PPMS: 300.7 ± 3.754 , Ctrl. (SPMS/PPMS): $319.2 \pm 1.636 \mu\text{m}$) in allen MS-Subgruppen im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollgruppen (Abbildung 8; A+B). Auch bei alleiniger Betrachtung von Augen ohne stattgehabte ON (no ON) fanden wir eine Reduktion dieser beiden Parameter in beinahe allen Patientengruppen ($M \pm SEM$: RRMS: $92.79 \pm 2.251 \mu\text{m}$, Ctrl. (RRMS): $99.01 \pm 1,065 \mu\text{m}$, SPMS: $83.86 \pm 2.594 \mu\text{m}$, PPMS: $86.32 \pm 4.412 \mu\text{m}$ Ctrl. (SPMS/PPMS): $100.9 \pm 1.22 \mu\text{m}$) (Abbildung 8; C+D).

	Ctrl. (RRMS)	Ctrl. (RRMS)	Ctrl. (SP/ PPMS)	Ctrl. (SP/ PPMS)	RRMS	RRMS	SPMS	SPMS	PPMS	PPMS
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Mean RNFL	100.9	1.22	99.01	1.065	89*	2.061	79.49*	1.966	86.88*	4.066
Mean MT	323.1	1.576	319.2	1.636	314.7*	2.278	300.7*	3.06	300.7*	3.754
Mean RGC/ IPL	99.92	0.874	99.45	0.7774	87.84*	1.926	83.01*	2.339	83.11*	3.912
Mean INL	44.05	0.483	44.04	0.4226	43.93	0.546	42.39	0.769	40.98*	1.312
Mean OPL	32.64	0.78	33.93	0.7395	30.2	0.596	33.96	0.674	34.11	2.583
Mean ONL	105.8	1.2	107	1.427	109.2	1.663	106.5	2.277	106.4	5.083

Tabelle 1: OCT-Parameter aller MS-Patienten

Die Mittelwerte (Mean) und die Standardfehler (SEM) aller OCT-Parameter für alle Gruppen angegeben in μm . Abkürzungen: RRMS: schubförmig-remittierende MS, SPMS: sekundär chronisch-progrediente MS, PPMS: primär chronisch-progrediente MS, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, MT: makuläre Dicke, RGC/IPL: retinale Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht. INL: innere Körnerzellschicht, OPL: äußere plexiforme Schicht, ONL: äußere Körnerzellschicht. Da sich die RRMS-Patienten und die chronisch-progredienten MS-Patienten hinsichtlich des Alters unterschieden, wurden zwei entsprechend altersangepasste Kontrollgruppen gebildet (Ctrl. RRMS und Ctrl. SP/PPMS). Mittelwerte, die sich signifikant von denen der Kontrollgruppe unterschieden, sind fett markiert und mit einem Sternchen gekennzeichnet ($p < 0.05$, ANOVA mit Dunnett's Post-hoc-Test) (verändert nach Albrecht et al. 2012 [140]).

	Ctrl. (RRMS)	Ctrl. (RRMS)	Ctrl. (SP/ PPMS)	Ctrl. (SP/ PPMS)	RRMS	RRMS	SPMS	SPMS	PPMS	PPMS
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Mean RNFL	99.01	1.065	100.9	1.22	92.79*	2.251	83.86*	2.594	86.32*	4.412
Mean MT	319.2	1.636	323.1	1.576	318.4	2.651	308.7*	4.065	300.4*	4.101
Mean RGC/ IPL	99.45	0.777	100.1	0.7672	90.22*	2.28	91.01*	3.168	83.11*	3.912
Mean INL	44.04	0.423	43.91	0.4325	43.26	0.582	43.18	0.927	41.73	1.192
Mean OPL	33.93	0.74	32.64	0.7804	29.81	0.716	34.36	0.821	34.11	2.583
Mean ONL	105.8	1.2	107	1.427	109.3	2.035	110.8	3.565	104.8	5.385

Tabelle 2: OCT-Parameter von Augen ohne stattgehabte Optikusneuritis (no ON)

Mittelwerte, die sich signifikant von denen der Kontrollgruppe unterschieden, sind fett markiert und mit einem Sternchen gekennzeichnet ($p < 0.05$, ANOVA mit Dunnett's Post-hoc-Test) (verändert nach Albrecht et al. 2012 [140]).

	ON	ON	no ON	no ON
	Mean	SEM	Mean	SEM
Mean RNFL	79.51*	2.33	88.48*	1.66
Mean Macular	301.6*	3.06	311.8*	2.187
Mean RGC/IPL	80.65*	2.37	89.33*	1.714
Mean INL	43.61	0.92	42.95	0.4691
Mean OPL	32.18	0.701	32.13	0.7129
Mean ONL	106.7	2.135	109	1.796

Tabelle 3: Vergleich von Augen mit (ON) und ohne stattgehabte Optikusneuritis (no ON)

Parameter, die sich signifikant voneinander unterschieden, sind fett markiert und mit einem Sternchen gekennzeichnet ($p < 0.05$, t-Test) (verändert nach Albrecht et al. 2012 [140]).

6.4.2 Segmentation der einzelnen Retinaschichten

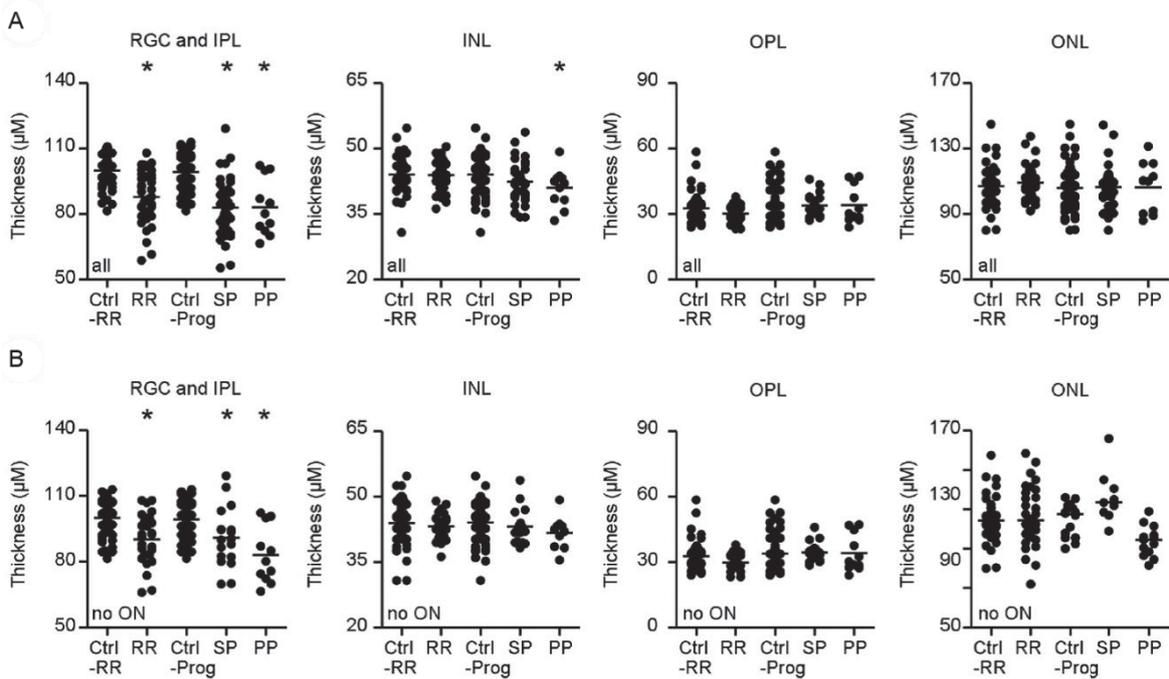


Abbildung 9: Manuelle Segmentation der Retinaschichten bei Multipler Sklerose

Punktdiagramme der mittleren Dicken der einzelnen Retinaschichten. Jeder Punkt stellt den Mittelwert eines Augenpaares einer Versuchsperson dar. Statistisch signifikante Unterschiede zu der entsprechenden Kontrollgruppe sind mit Sternchen gekennzeichnet ($p < 0.05$, ANOVA mit Dunnett's Post-hoc-Test) und die Mittelwerte der einzelnen Gruppen durch einen horizontalen Balken. (A) Ergebnisse der Analyse aller Augen (all). (B) Ergebnisse der Analyse von Augen ohne stattgehabte Optikusneuritis (no ON) (aus Albrecht et al. 2012 [140])

Die Untersuchung der einzelnen Retinaschichten ergab eine signifikante Reduktion der RGC/IPL-Dicke in allen MS-Subgruppen im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollen ($M \pm SEM$: RRMS: $87.84 \pm 1.926 \mu\text{m}$, Ctrl. (RRMS): $99.92 \pm 0.874 \mu\text{m}$), SPMS: $83.01 \pm 2.339 \mu\text{m}$, PPMS: $83.11 \pm 3.912 \mu\text{m}$, Ctrl. (SPMS/PPMS): $99.45 \pm 0.777 \mu\text{m}$) (Abbildung 9 A). Die Dicke der INL war lediglich bei den PPMS-Patienten signifikant reduziert ($M \pm SEM$: PPMS: $40.98 \pm 1.312 \mu\text{m}$, Ctrl. (SPMS/PPMS): 44.04 ± 0.4226) (Abbildung 9 A). Weiterhin fanden sich innerhalb der verschiedenen Patientengruppen weder in der OPL-Dicke noch in der ONL-Dicke signifikante Unterschiede (Abbildung 9; A). Bei alleiniger Betrachtung von Augen ohne stattgehabte ON ermittelten wir eine signifikante Reduktion der RGC/IPL-Dicke in allen MS-Subgruppen ($M \pm SEM$: RRMS: $90.22 \pm 2.28 \mu\text{m}$, Ctrl. (RRMS): $99.45 \pm 0.777 \mu\text{m}$, SPMS: $91.01 \pm 3.168 \mu\text{m}$, PPMS: $83.11 \pm 3.912 \mu\text{m}$, Ctrl. (SPMS/PPMS): $100.1 \pm 0.7672 \mu\text{m}$) (Abbildung 9; B). Die anderen Retinaschichten hingegen zeigten hinsichtlich ihrer Dicken keine Veränderungen. Der Vergleich von Augen mit stattgehabter ON mit Augen ohne ON ergab in den Augen mit stattgehabter ON signi-

signifikante Reduktionen der mittleren parapapillären RNFL-Dicke ($M \pm SEM$: ON: $79.51 \pm 2.33 \mu\text{m}$, no ON: $88.48 \pm 1.66 \mu\text{m}$), der Makuladicke ($M \pm SEM$: ON: $301.6 \pm 3.06 \mu\text{m}$, no ON: $311.8 \pm 2.187 \mu\text{m}$) und der RGC/IPL-Dicke ($M \pm SEM$: ON: $80.65 \pm 2.37 \mu\text{m}$), no ON: $89.33 \pm 1.714 \mu\text{m}$) in allen MS-Subgruppen (Abbildung 10 A-C). So war die RNFL-Dicke in diesen Augen im Vergleich zu Augen ohne ON durchschnittlich um $7.5 \mu\text{m}$, die mittlere makuläre Dicke um $9 \mu\text{m}$ und die Dicke der RGC/IPL um $7.5 \mu\text{m}$ reduziert. Auf die Dicken der INL, OPL und ONL hatte eine stattgehabte ON keinen Einfluss (Abbildung 10; D-F).

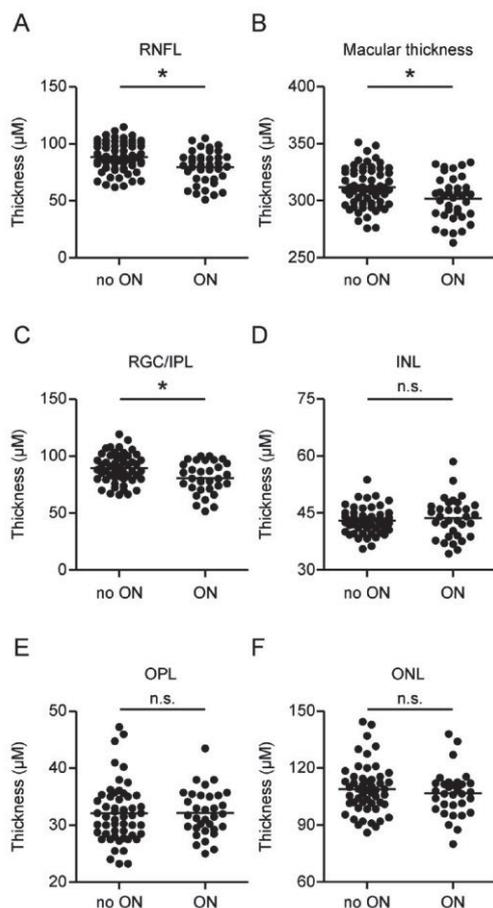


Abbildung 10: Der Effekt einer stattgehabten Optikusneuritis

Augen mit einer stattgehabten ON zeigten eine signifikant reduzierte mittlere RNFL-Dicke (A), mittlere makuläre Dicke (B) und RGC/IPL-Dicke (C). Statistisch signifikante Unterschiede zu der entsprechenden Kontrollgruppe sind mit Sternchen gekennzeichnet ($p < 0.05$, t-Test) und der Mittelwert der Gruppe mit einem horizontalen Balken (aus Albrecht et al. 2012 [140])

6.4.3 Korrelationen

Der mittels Expanded Disability Status Scale (EDSS) gemessene Schweregrad der Behinderung [59] korrelierte mit der mittleren parapapillären RNFL-, gesamtmakulären- und makulären OPL-Dicke ($r = -0.36$, $r = -0.35$ und $r = 0.33$, alle $p < 0.05$, Spearman). Diese Korrelationen blieben auch bei alleiniger Betrachtung von Augen ohne ON signifikant ($r = -0.36$, $r = -0.35$ und $r = 0.33$, alle $p < 0.05$, Spearman). Insgesamt waren dünnere Retina-

schichten mit höheren EDSS-Werten und damit mit einem schlechteren klinischen Status assoziiert. Im Gegensatz dazu korrelierte die Dicke der OPL positiv mit höheren EDSS-Werten.

6.5 Diskussion

Vor Beginn unserer Arbeit wurde mit Hilfe von verschiedenen Studien eine Reduktion der RNFL-Dicke und der makulären Dicke in den Augen von MS-Patienten beschrieben. In den Studien waren beide OCT-Parameter zwar in den Augen, die in der Vergangenheit von einer ON betroffen waren, am stärksten reduziert, aber auch die Augen, die nicht von einer ON betroffen waren, wiesen eine Reduktion der RNFL-Dicke und der makulären Dicke auf. [51] Mit den Ergebnissen unserer Studie konnten wir diese Ergebnisse reproduzieren. Auch wir fanden eine signifikante Reduktion der RNFL-Dicke und der mittleren makulären Dicke in den Augen unserer MS-Patienten, die auch bei alleiniger Betrachtung von Augen ohne stattgehabte ON signifikant reduziert blieben. Weiterhin waren auch die RNFL-Dicke und die makuläre Dicke in unseren Analysen in den Augen mit stattgehabter ON im Vergleich zu Augen ohne ON, als Folge der Entzündung des Sehnervs, mit 7,5 μm bzw. 9 μm zwar signifikant dünner, allerdings nicht in dem Ausmaß, wie in vorherigen Studien berichtet wurde [51]. Wir vermuten, dass dies auf die Zusammensetzung unseres Patientenkollektivs mit einem verhältnismäßig hohen Anteil an Patienten mit chronisch-progredienter MS zurückzuführen ist; diese Patienten weisen offensichtlich auch unabhängig von einer ON eine schwere retinale Degeneration auf. Die neue moderne SD-OCT Technologie ermöglichte uns mit ihrem hohen Auflösungsvermögen zudem eine Analyse der tieferen retinalen Schichten (RGC/IPL, INL, OPL und ONL).

Die Untersuchungen der von uns mithilfe eines manuellen Segmentierungsalgorithmus gemessenen Retinaschichten ergab eine signifikante Dickenreduktion der RGC/IPL in allen Subgruppen der MS. Es ist davon auszugehen, dass die Demyelinisierung des Sehnervs im Rahmen einer ON zu einer retrograden Degeneration der Nervenfasern und einem konsekutiven Untergang der RNFL führt. Die Degeneration der RNFL wiederum bedingt einen Untergang der RGC, also derjenigen Neuronen, deren Axonen in ihrer Gesamtheit den Sehnerven bilden [60], [61]. Unsere Ergebnisse konnten in einer Vielzahl von Studien reproduziert werden [60], [62], [63]. S.D. Walter und Kollegen beobachteten beispielsweise ebenfalls eine Reduktion der RGC/IPL-Dicke in ihrem Patientenkollektiv [64]. Im

Gegensatz zu ihnen war in unseren Analysen auch in den Augen ohne stattgehabte ON die Dicke der RGC/IPL in allen MS-Subgruppen signifikant reduziert. Die Reduktion der RNFL-Dicke, der gesamtmakulären Dicke und der RGC/IPL-Dicke in den Augen ohne ON im Vergleich zu Augen von gesunden Kontrollpatienten könnte auf eine subklinische Episode einer ON hinweisen, die von den Patienten nicht bemerkt wurde, oder auf eine primäre retinale Pathologie der RGC und ihrer Axone in Abwesenheit von einer Entzündung des Sehnerven. Ein weiterer Erklärungsansatz ist eine mögliche retrograde transsynaptische Degeneration der RGC und ihrer Axone aufgrund von entzündlichen Läsionen im Bereich des posterioren Teils der Sehbahn. Dieses Phänomen wurde erstmals bei Makaken beschrieben, bei denen Teile des visuellen Kortex chirurgisch entfernt wurden [65], [66]. Jindahra et al. berichteten 2014 von einer retrograden transsynaptischen Degeneration der RGC bei Patienten mit einer homonymen Hemianopsie aufgrund von retrogenikulären Läsionen. Dabei war die Dicke der RGC-Schicht sowohl in Fällen mit angeborenen Läsionen im retrogenikulären Teil der Sehbahn als auch in Fällen mit erworbenen Läsionen reduziert. [67] In ihrer 2014 erschienenen Studie konnte die Arbeitsgruppe um Pablo Villoslada bei MS-Patienten mithilfe von Voxel-basierten Morphometrieanalysen zeigen, dass eine Reduktion der RNFL-Dicke mit einer Atrophie des visuellen Kortex und Läsionen im Bereich der Sehstrahlung assoziiert ist [68]. In ihrer Nachfolgestudie berichteten sie von einer Reduktion der RGC-Schichtdicke in bestimmten Sektoren der Makula bei Patienten mit retrogenikulären Läsionen, aufgrund von Schlaganfällen, Tumoren oder einer toxischen Enzephalitis [69].

Da wir bei unseren RRMS- und PPMS-Patienten keine signifikanten Dickenveränderungen innerhalb der OPL und ONLs beobachteten, vermuten wir, dass die Reduktion der makulären Dicke, die wir bei diesen Patienten fanden, die Reduktionen der Dicken der RNFL und der RGC/IPL widerspiegelt.

Die Messung der RGC-Schicht bietet gegenüber der Messung der RNFL einige Vorzüge. Im Akutstadium einer ON kann es zu einer Schwellung des Sehnervenkopfs und der RNFL kommen. Diese initiale Schwellung kann möglicherweise im Frühstadium auftretende axonale neurodegenerativen Veränderungen maskieren. Weiterhin kann sie die Durchführung einer initialen akkuraten Ausgangsmessung verhindern, die für Langzeitmessungen im klinischen Alltag und im Rahmen von klinischen Studien bei der Beurteilung von potentiellen neuroprotektiven Substanzen essentiell ist. Vor diesem Hintergrund untersuchten Stephanie Syc und Kollegen 2011 20 Patienten mit einer akuten ON mit Hilfe der OCT. In

der Akutphase der ON war die durchschnittliche RNFL-Dicke durch die retinale Schwellung im Rahmen der Entzündung in dem betroffenen Auge signifikant dicker. Die RGC/IPL-Dicke hingegen war von dieser initialen Schwellung nicht betroffen. Sie war erst im weiteren Verlauf, als Zeichen retinaler Neurodegeneration, reduziert. [70] Ein weiterer Vorteil der RGC/IPL ist der fehlende Einfluss von retinalen Astrozyten, welche vorwiegend in der RNFL angesiedelt sind [55], [62], [71]. 2014 veröffentlichten Laura J. Frishman und Kollegen eine Studie, in der sie die Dicke der RNFL und der RGC/IPL bei MS-Patienten im Zeitverlauf maßen. Dabei zeigte sich die Dicke der RGC/IPL deutlich häufiger verändert als die der RNFL. [72] Die Tatsache, dass die Messung der RGC/IPL-Dicke sensitiver bei der Detektion von abnormalen Augen ist, ist auf ihre geringere normale Variation zurückzuführen. So weist die Verteilung der RGC/IPL-Dicke in der normalen Population einen geringeren Variationskoeffizienten (7,6 %) auf als die der Dicken der mittleren RNFL (10 %) und der temporalen RNFL (16 %) [72]–[74].

Der oben erwähnte Mechanismus der transsynaptischen Degeneration scheint bei den RRMS- und SPMS-Patienten innerhalb der einzelnen Retinaschichten keine Rolle zu spielen. Bei ihnen fanden wir zwar eine signifikant reduzierte Dicke der RNFL und RGC/IPL, doch die Dicke der INL, die u.a. die Zellkerne der bipolaren Nervenzellen enthält, welche wiederum in der IPL Synapsen mit den RGC bilden, zeigte sich unverändert. Interessanterweise beobachteten wir jedoch bei unseren Patienten mit einer PPMS zusätzlich zu der verdünnten RGC/IPL-Dicke eine signifikante Reduktion der INL-Dicke, welche sich nicht primär durch die Folgen einer ON erklären lässt. Möglicherweise ist diese Reduktion durch eine transsynaptische Degeneration zwischen den RGC und den bipolaren Zellen zu erklären oder es liegt hier eine primäre retinale Pathologie zugrunde. Eine Reduktion der INL-Dicke wurde 2011 auch von Saidha und Kollegen in einem bestimmten Subset von MS-Patienten beschrieben, die eine prädominante Verdünnung der Makuladicke bei gleichzeitiger normaler RNFL-Dicke aufwiesen. Gleichzeitig zeigten diese Patienten im Gegensatz zu unseren PPMS-Patienten eine Reduktion der INL-Dicke bei unveränderter RGC-Schichtdicke auf. Bei Patienten, die im OCT weder eine Reduktion der RNFL-Dicke noch der makulären Dicke gezeigt hatten, zeigten sich diese Veränderungen hingegen nicht. [72] Unsere Daten stehen im Einklang mit den Ergebnissen einer großen histopathologischen Studie von Green et al. aus dem Jahr 2010, die bei 79 % der untersuchten MS-Patienten eine Reduktion der Dicken der RNFL und der RGC-Schicht beobachteten [75].

Der EDSS korrelierte in unserer Studie invers mit der RNFL-Dicke und der Makuladicke, und zwar sowohl in bei der Analyse aller Augen als auch bei alleiniger Betrachtung von Augen ohne stattgehabte ON. Die bisherige Datenlage bezüglich der Ergebnisse der OCT und des zum Zeitpunkt der OCT-Untersuchung bestimmten EDSS-Grades ist heterogen. Petzold et al. berichteten 2010 in ihrem Review von zwölf Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Verlust der RNFL-Dicke und dem EDSS untersuchten. Acht Studien beschrieben ebenfalls eine inverse Korrelation zwischen dem EDSS und der RNFL-Dicke. Die restlichen vier Studien hingegen fanden keine Assoziation zwischen den OCT-Parametern. [51] In unserer Studien bildete die OPL, in der die Stäbchen und Zapfen synaptische Verbindungen mit den bipolaren und horizontalen Zellen bilden, eine interessante Ausnahme. Ihre Dicke korrelierte positiv mit dem EDSS-Grad. Genauer gesagt, waren dickere OPL-Schichten klinisch mit einem schweren Behinderungsgrad assoziiert. Vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen könnte man zunächst geneigt sein, die Verdickung dieser Schicht mithilfe eines Reorganisationsprozesses im Anschluss an eine Degeneration der anderen Retinaschichten zu erklären. Allerdings fanden wir in unseren Untersuchungen in keiner MS-Subgruppe eine dickere OPL-Dicke im Vergleich zu den Kontrollen, sodass wir lediglich festhalten können, dass in unserem Patientenkollektiv die RNFL-Dicke und die gesamtreinale Dicke den Schweregrad der Behinderung widerspiegelt, und zwar unabhängig von einer ON und dem zugrundeliegenden MS-Subtyp.

Zusammenfassend können wir mit den Ergebnissen unserer Studie die in der Vergangenheit bereits gut dokumentierte Reduktion der RNFL-Dicke und der makulären Dicke nach einer ON und in einem geringeren Ausmaß auch ohne stattgehabte ON in allen Verlaufsgruppen der MS reproduzieren. Die Analyse der einzelnen Retinaschichten ergab eine Reduktion der RGC/IPL-Dicke in allen MS-Subgruppen im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Auch bei alleiniger Betrachtung von Augen ohne stattgehabte ON zeigte sich eine reduzierte RGC/IPL-Dicke, die möglicherweise auf eine subklinische Episode einer ON oder eine retrograde transsynaptische Degeneration der RGC und ihrer Axone zurückzuführen ist. Der Reduktion der INL-Dicke, die wir bei unseren PPMS-Patienten fanden, scheint unter Berücksichtigung der histologischen Studien möglicherweise einen Hinweis auf eine primäre retinale Pathologie zu geben, da sie bei dieser Patientengruppe nicht als Folge einer ON zu erklären ist.

7 Optische Kohärenztomographie bei Parkinson-Syndromen

7.1 Krankheitsbild

Im Jahr 1817 veröffentlichte der Londoner Arzt James Parkinson „An essay on the shaking palsy“, in dem er erstmals den klinischen Symptomkomplex des Parkinson-Syndroms als eigenständiges Krankheitsbild beschrieb [76]. Im 19. Jahrhundert würdigte der französische Neurologe Jean Marie Charcot Parkinson, indem er die vormals als „Schüttellähmung“ bezeichnete Erkrankung in „maladie de parkinson“ bzw. Morbus Parkinson umbenannte [77]. Klinisch ist das Parkinson-Syndrom definiert durch das Vorliegen einer Hypokinese und eines der drei Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität. Es werden vier Gruppen von Parkinson-Syndromen unterschieden: die PD, die sekundären (erworbenen, symptomatischen) Parkinson-Syndrome, das familiäre Parkinson-Syndrom sowie die atypischen Parkinson-Syndrome (Parkinson-plus-Syndrome). Mit einer Prävalenz von bis zu 1500:100000 bei den über 60-Jährigen stellt die PD nicht nur das mit Abstand häufigste Parkinson-Syndrom dar [78], [79], sondern ist auch eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen in Deutschland. Rigor, Tremor und Akinese beginnen bei der PD typischerweise einseitig. Je nach Ausprägungsgrad dieser motorischen Kardinalsymptome wird zwischen dem Äquivalenztyp, dem Tremordominanz-Typ und dem akinetisch-rigiden-Typ unterschieden. Im Krankheitsverlauf treten häufig noch weitere motorische Symptome wie Mikrographie, Hypomimie, Hypophonie, Dysarthrophonie und Dysphagie auf. [79]

Die atypischen Parkinson-Syndrome umfassen eine heterogene Gruppe von verschiedenen Bewegungsstörungen, die alle durch ein klinisch im Vordergrund stehendes Parkinson-Syndrom mit einem häufig schwachen oder lediglich transienten Ansprechen auf L-Dopa gekennzeichnet sind und unterschiedliche weitere Symptome aufweisen [80], weshalb sie auch als Parkinson-Plus-Syndrome bezeichnet werden. Zu den atypischen Parkinson-Syndromen zählen die MSA, die PSP und das CBS. Mithilfe der revidierten Diagnosekriterien von Gilman et al. aus dem Jahr 2008 wird bei der MSA zwischen dem parkinsonistischen-Typ (MSA-P), welcher mit 80 % deutlich häufiger vorkommt, und dem zerebellären Typ (MSA-C) unterschieden [81]. Während beim parkinsonistischen-Typ eine progrediente Akinese und Rigidität im Vordergrund steht, ist der zerebelläre Typ durch eine Gangataxie, eine zerebelläre Dysarthrie und eine zerebelläre Okulomotoriusstörung gekennzeichnet [80]. Beiden Subtypen gemeinsam sind die frühzeitig auftretenden autonomen

Funktionsstörungen. Die PSP, die 1963 zuerst von Steele, Richardson und Olszewski beschrieben wurde, präsentiert sich klinisch mit der namensgebenden supranukleären vertikalen Blickparese in Verbindung mit einem nicht L-Dopa-responsiven akinetisch-rigiden Parkinson-Syndrom sowie häufig mit einer ausgeprägten posturalen Instabilität [79], [82]. Patienten mit einem CBS leiden häufig an einem akinetisch-rigiden Parkinson-Syndrom und zusätzlich an anderen Bewegungsstörungen wie Dystonien, Myoklonien sowie Apraxie und kortikalen Sensibilitätsstörungen mit „Alien limb“-Phänomen [80].

Die PD ist durch eine Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra und durch den Nachweis von intraneuronalen zytoplasmatischen Einschlusskörpern, den sog. Lewy-Körperchen, gekennzeichnet. Diese sind zwar typisch für die PD, aber nicht spezifisch. So sind sie u.a. auch bei der MSA und der Lewy-Körperchen-Demenz vorzufinden. [83] Sie alle werden daher zu der Gruppe der Synucleinopathien gezählt. Die PSP und das CBS lassen sich hingegen in die Gruppe der Tauopathien einordnen, die durch intrazelluläre Einschlüsse des hyperphosphorylierten Tau-Proteins gekennzeichnet sind. Die Tauopathien umfassen unter anderem die AD, den Morbus Pick und die frontotemporale Demenz. [84]

1982 konnten die in der INL der humanen Retina lokalisierten amakrinen Zellen als dopaminerg identifiziert werden [85]. Die Fortsätze dieser amakrinen Zellen erstrecken sich bis in die Sublamina 1 der IPL und in die OPL [86]. Zudem zeigten PD-Patienten, die bis dahin nie mit Levodopa behandelt wurden, in einer histopathologischen Post-mortem-Studie aus dem Jahr 1990 eine signifikant niedrigere retinale Dopaminkonzentration als Kontrollen und PD-Patienten, die vor ihrem Tod noch eine Levodopa-Medikation erhielten [87]. In der menschlichen Retina moduliert Dopamin durch sogenannte D1- und D2-Rezeptoren die Prozesse des Farbsehens und der Kontrastsensitivität. Ein kompletter Verlust der D1- und D2-Rezeptoraktivierung führt zu einer Lichtzerstreuung und demzufolge zu Veränderungen des Farbsehens und der Kontrastsensitivität. [86], [88]

Passend zu den oben genannten Forschungsergebnissen treten im Krankheitsverlauf der Parkinson-Syndrome häufig auch nichtmotorische Defizite wie Hyposmie, orthostatische Dysregulation, Urge-Inkontinenz und kognitive Defizite auf. Dazu gehören auch Beeinträchtigungen des visuellen Systems, die wiederum Auswirkungen auf den Gang und das Gleichgewicht haben können. [89] So wurden bei PD-Patienten verlängerte Latenzen in VEP [90] sowie eine verminderte Kontrastempfindlichkeit [91] und Störungen des Farbse-

hens beschrieben [92]. Den ersten direkten Hinweis auf eine retinale Beteiligung bei der PD lieferten veränderte Elektroretinogramme (ERG), die reduzierte Amplituden aufwiesen [93].

Zu visuellen Störungen bei atypischen Parkinson-Syndromen ist bisher nur wenig bekannt. Barnes et al. berichteten 2009 von einem negativem ERG bei einem MSA-Patienten [94] und Bak und Kollegen berichteten von visuell-räumlichen Defiziten bei Patienten mit CBS und PSP [95]. Mit Ausnahme der veränderten ERG können die oben genannten visuellen Defizite auch durch kortikale oder subkortikale Schäden hervorgerufen werden. Folglich werden Verfahren benötigt, die eine isolierte Untersuchung der Retina erlauben, um eine mögliche retinale Beteiligung an Sehstörungen frühzeitig zu erkennen [25].

7.2 Forschungsstand

Mit der OCT steht nun ein Verfahren zur Verfügung, mit dem die Retina von Parkinson-Patienten direkt auf morphologische Veränderungen hin untersucht werden kann. Die ersten Ergebnisse zur OCT bei der PD wurden 2004 von Inzelberg und Kollegen veröffentlicht. Sie beobachteten bei 10 PD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen im inferioren Quadranten der Retina eine signifikante Reduktion der RNFL-Dicke. [96] Die Arbeitsgruppe von Altintas und Kollegen, die ebenfalls ein TD-OCT Gerät benutzte, konnte die Ergebnisse von Inzelberg bestätigen und beschrieb ebenfalls eine Reduktion der RNFL-Dicke und der makulären Retinadicke bei 17 PD-Patienten. Zusätzlich beobachtete sie eine hochsignifikante inverse Korrelation zwischen der makulären Retinadicke und dem motorischen Teil des UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). [24] 2009 untersuchten Hajee und Kollegen mithilfe eines SD-OCT-Geräts erstmals auch weitere Retinaschichten. Zum einen maßen sie die Dicke der inneren Retinaschichten, die sich aus RNFL, der RGC-Schicht und der IPL zusammensetzen, und zum anderen die Dicke der äußeren Retinaschichten, die von der INL bis zum retinalen Pigmentepithel reichen. Als Ergebnis fanden sie bei ihren 24 PD-Patienten signifikant reduzierte Dicken der inneren Retinaschichten. [88] Im Gegensatz zu den oben genannten Ergebnissen konnten Aaker et al., die ein SD-OCT Gerät für ihre Messungen verwendeten, keine signifikante Reduktion der RNFL-Dicken oder der IPL-Dicke bei ihren PD-Patienten nachweisen [97]. Auch die Arbeitsgruppe um Archibald, die ein TD-OCT-Gerät verwendetet, detektierten keinerlei Veränderungen der retinalen Dicken (RNFL, Makuladicke, Foveadicke) [25]. Insgesamt liegt also eine heterogene Datenlage vor, bei der einige Forschungsgruppen Veränderungen der Dicken der retinalen Schichten beschreiben, andere hingegen nicht.

Zur OCT bei atypischen Parkinson-Syndromen wurde zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen nur wenig berichtet. Fischer et al. untersuchten im Rahmen einer kleinen Studie 10 MSA-Patienten und beobachteten eine signifikante Reduktion der RNFL-Dicke [27].

Im Rahmen unserer Studie maßen wir mithilfe eines SD-OCT Geräts nicht nur das bis dahin größte Patientenkollektiv mit PD, sondern untersuchten erstmals auch Patienten mit atypischen Parkinson-Syndrom (MSA, PSP und CBS). Neben der auch in anderen Studien gemessenen parapapillären RNFL-Dicke und der makulären Retinadicke segmentierten wir manuell die Dicken der einzelnen Retinaschichten in horizontalen fovealen Querschnittscans.

7.3 Patientenkollektiv

Unser Patientenkollektiv setzte sich aus 40 Patienten mit PD, 19 mit MSA, 15 mit PSP und 10 mit CBS zusammen. Unter den MSA-Patienten befanden sich vier vom cerebellären (MSA-C) und 16 vom parkinsonistischen (MSA-P) Subtyp. Zudem untersuchten wir 35 alters- und geschlechtsangepasste Kontrollen. Die Diagnosestellung wurde von drei unabhängigen Bewegungsstörungen spezialisten anhand der etablierten Diagnosekriterien für PD, MSA, PSP und CBS [98]–[101] vorgenommen. Bei der Diagnosestellung wurden die Ergebnisse der klinisch neurologischen Verlaufsuntersuchungen, das klinische Ansprechen auf die dopaminerge Medikation, die Ergebnisse der MRT und der in den meisten Fällen durchgeführten Szintigraphie (FP-CIT-, IBZM- und MIBG-SPECT) berücksichtigt.

Die Bestimmung des UPDRS-III im medikamentösen OFF erfolgte nach einer zwölfstündigen Pausierung der Anti-Parkinsonmedikation [102]. Die Sehkraft wurde anhand von Visustafeln bestimmt. Zusätzlich wurden alle Patienten funduskopiert und berichteten, innerhalb der letzten drei Jahre ophthalmologisch untersucht worden zu sein. Versuchspersonen mit einer starken Myopie (> -4 Dioptrien) oder einer Retinopathie bzw. einem Glaukom in der Vergangenheit wurden von der Studie ausgeschlossen. Diejenigen 10 % der Versuchspersonen, die in den OCT-Untersuchungen die dünnste makuläre Retinadicke sowie die dünnste RNFL-Dicke aufwiesen, wurden zum Ausschluss einer zugrundeliegenden Augenerkrankung ein zweites Mal mittels Spaltlampe, Visustafeln und Tonometrie formal ophthalmologisch untersucht, ohne dass pathologische Befunde erhoben werden konnten.

Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen einer Studie zur kernspintomographischen Morphometrie von Patienten mit Parkinson-Syndromen. Diese Zusatzuntersuchungen wur-

den von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf als positiv bewertet (Aktenzeichen: 2849).

7.4 Ergebnisse

Das Alter der Parkinson-Patienten unterschied sich nicht signifikant von dem der Kontrollpersonen. Abgesehen von den MSA- und PSP-Patienten zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses. Auch in Bezug auf den Schweregrad der Erkrankungen unterschieden sich die einzelnen Patientengruppen nicht voneinander (UPDRS-OFF). Die durchschnittliche Krankheitsdauer war bei den PD-Patienten etwas länger als bei denen mit atypischen Parkinson-Syndromen.

7.4.1 Standard-OCT-Parameter

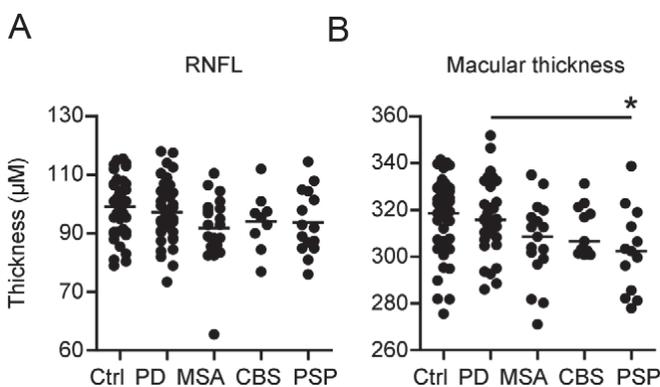


Abbildung 11: Standard-OCT-Parameter bei Parkinson-Syndromen

Punktdiagramme der mittleren RNFL-Dicke (A) und der mittleren makulären Dicke (B). Jeder Punkt stellt den Mittelwert eines Augenpaares einer Versuchsperson dar. Die kurzen horizontalen Balken kennzeichnen den Mittelwert. Statistisch signifikante Unterschiede zu der Kontrollgruppe ($p < 0.05$, ANOVA mit Dunett's Post-hoc-Test) sind mit einem Sternchen gekennzeichnet und signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Parkinson-Syndromen ($p < 0.05$, ANOVA mit Tukey's Post-hoc-Test) mit einem Balken (verändert nach Albrecht et al. 2012. [36]).

In unseren Messungen unterschied sich die Dicke der mittleren parapapillären RNFL nicht zwischen den einzelnen Gruppen (Abbildung 11; A). Wir beobachteten bei unseren PSP-Patienten eine signifikante Reduktion der mittleren Makuladicke im Vergleich zu den Kontrollen und PD-Patienten ($M \pm SEM$: PSP: $302.3 \pm 5.02 \mu\text{m}$, Ctrl $317.6 \pm 2.691 \mu\text{m}$, PD: $317.4 \pm 2.66 \mu\text{m}$) (Abbildung 11; B). Die Reduktion betraf dabei sowohl den peripheren als auch den zentralen Teil der Makula. Die MSA-Patienten hingegen zeigten

lediglich eine signifikante Reduktion des nasalen peripheren Teils der Makuladicke im Vergleich mit den Kontrollen ($M \pm SEM$: MSA: $299.4 \pm 4.06 \mu\text{m}$, Ctr. $312.1 \pm 2.941 \mu\text{m}$).

	Ctrl.	Ctrl.	PD	PD	MSA	MSA	PSP	PSP	CBS	CBS
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Mean RNFL	99.13	1.587	97.33	1.61	93.79	1.92	93.8	2.84	94.17	3.32
Mean MT	317.6	2.691	317.4	2.66	308.2	4.13	302.3*	5.02	311.5	3.30
Mean RGC/IPL	98.7	1.60	99.79	1.28	96.08	1.946	87.25*	2.74	94.42	1.75
Mean INL	42.79	0.69	46.8*	0.93	42.08	1.57	39.38	0.96	43.64	3.15
Mean OPL	34.59	1.03	33.74	0.73	34.38	1.36	38.21	1.66	38.36	2.71
Mean ONL	105.1	1.71	105.8	2.46	104	2.29	93.92*	2.17	116.3*	4.49

Tabelle 4: OCT-Parameter aller Parkinson-Patienten

Die Mittelwerte (Mean) und die Standardfehler (SEM) aller OCT-Parameter wurden für alle Gruppen in μm angegeben. Abkürzungen: PD: idiopathisches Parkinson-Syndrom, MSA: Multisystematrophie, PSP: progressive supranukleäre Blickparese, CBS: kortikobasales Syndrom, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, MT: makuläre Dicke, RGC/IPL: retinale Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht. INL: innere Körnerzellschicht, OPL: äußere plexiforme Schicht, ONL: äußere Körnerzellschicht. Mittelwerte, die sich signifikant von denen der Kontrollgruppe unterschieden, sind fett markiert und mit einem Sternchen gekennzeichnet ($p < 0.05$, ANOVA mit Dunnett's Post-hoc-Test) (verändert nach Albrecht et al. 2012. [36]).

7.4.2 Segmentation der einzelnen Retinaschichten

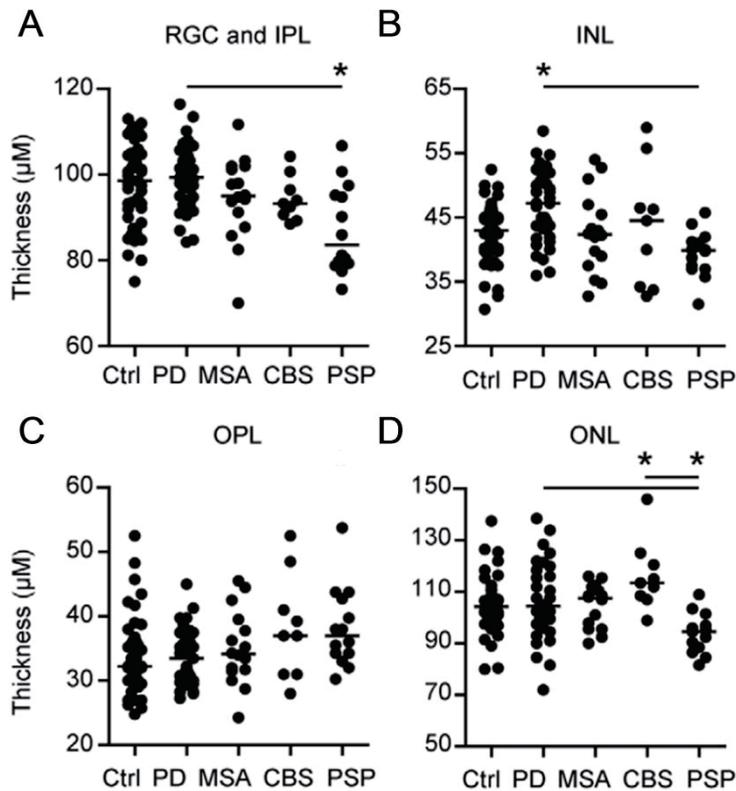


Abbildung 12: Manuelle Segmentation der Retinaschichten bei Parkinson-Syndromen

Punktdiagramme der mittleren Dicken der einzelnen Retinaschichten. Jeder Punkt stellt den Mittelwert eines Augenpaares einer Versuchsperson dar. Die kurzen horizontalen Balken kennzeichnen den Mittelwert. Statistisch signifikante Unterschiede zu der Kontrollgruppe ($p < 0.05$, ANOVA mit Dunett's Post-hoc-Test) sind mit einem Sternchen gekennzeichnet und signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Parkinson-Syndromen ($p < 0.05$, ANOVA mit Tukey's Post-hoc-Test) mit einem Balken (verändert nach Albrecht et al. 2012 [36]).

Die manuelle Segmentierung der einzelnen Retinaschichten in den transfovealen Scans ergab eine signifikante Reduktion der Dicke der RGC/IPL bei unseren PSP-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen und den PD-Patienten ($M \pm SEM$: PSP: $87.25 \pm 2.74 \mu\text{m}$, PD: $99.79 \pm 1.28 \mu\text{m}$, Ctrl: $98.7 \pm 1.60 \mu\text{m}$) (Abbildung 12; A) sowie eine signifikant dünnere ONL-Dicke im Vergleich mit den Kontrollen, den PD- und CBS-Patienten ($M \pm SEM$: PSP: $93.92 \pm 2.17 \mu\text{m}$, PD: $105.8 \pm 2.46 \mu\text{m}$, CBS: $116.3 \pm 4.49 \mu\text{m}$, Ctrl: $105.1 \pm 1.71 \mu\text{m}$) (Abbildung 12; D). Die Dicke der INL der PD-Patienten war interessanterweise signifikant dicker als die INL-Dicke der Kontrollen und der PSP- und MSA-Patienten ($M \pm$

SEM: PD: $46.8 \pm 0.93 \mu\text{m}$, PSP: $39.38 \pm 0.96 \mu\text{m}$, MSA: $42.08 \pm 1.57 \mu\text{m}$, Ctrl. 42.79 ± 0.69) (Abbildung 12; B). Abgesehen von einem signifikanten dickeren nasalen Teil der OPL-Dicke bei den PSP-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen fanden wir keine Unterschiede der Dicken der OPL zwischen den einzelnen Gruppen (Abbildung 12; C).

7.4.3 Korrelationen

Wir fanden keine Korrelationen zwischen der Sehkraft der Patienten, der Krankheitsdauer oder des UPDRS-III mit der mittleren parapapillären RNFL-Dicke, der makulären Retinadicke oder einer der Dicken der segmentierten Retinaschichten innerhalb der verschiedenen Parkinson-Syndrome (Spearman, Daten nicht gezeigt). Der UPDRS-III unserer PD-Patienten im medikamentösen OFF unterschied sich nicht von dem der MSA-, CBS- oder PSP-Patienten. Auch innerhalb der atypischen Parkinson-Syndrome fanden wir keine Unterschiede zwischen den ON-Werten des UPDRS-III.

7.5 Diskussion

In unserer Studie zur OCT bei Parkinson-Syndromen berichteten wir nicht nur über das bis dato größte Patientenkollektiv mit PD, sondern untersuchten erstmals auch Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen (MSA, PSP und CBS). Neben der routinemäßig gemessenen parapapillären RNFL-Dicke und der makulären Retinadicke segmentierten wir manuell die Dicken der einzelnen Retinaschichten in horizontalen fovealen Querschnittscans.

Zur OCT bei PD wurde in den letzten Jahren intensiv geforscht. Die Ergebnisse offenbaren jedoch ein uneinheitliches Bild. Während die einen eine Reduktion der RNFL-Dicke und der retinalen Makuladicke bei Patienten mit PD beschrieben [24], [26], [96], [103], fanden andere keine Veränderungen der beiden Parameter [25], [97], [104]. Auch wir konnten in unserer Studie keine signifikanten Reduktionen der parapapillären RNFL-Dicke und der makulären Retinadicke bei PD beschreiben. Im Januar 2014 veröffentlichten Yu et al. eine Metaanalyse über Veränderungen der RNFL-Dicke bei Parkinson-Syndromen. Es wurden insgesamt 13 Studien analysiert, die zwischen 2004 und 2013 publiziert worden waren und insgesamt 644 Patienten mit PD und 604 gesunde Kontrollpatienten umfassten. Das Ergebnis der Metaanalyse ergab bei den PD-Patienten im Vergleich mit den gesunden Kontrollen eine signifikante Reduktion der RNFL-Dicke in allen Quadranten. [105] Unter Be-

rücksichtigung der Ergebnisse dieser Metanalyse ist die fehlende Reduktion der RNFL-Dicke in unserer Studie am ehesten auf die zu niedrige Stichprobengröße zurückzuführen.

Neben den Routineparametern RNFL-Dicke und makuläre Retinadicke maßen wir auch die Dicken der einzelnen Retinaschichten. Als Ergebnis fanden wir bei unseren PD-Patienten eine signifikant dickere INL-Dicke bei ansonsten unauffälligen weiteren Schichtdicken. Im Gegensatz zu den vorherigen Studien haben wir nicht nur Patienten mit PD untersucht, sondern auch Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen. Hierbei zeigte sich bei unseren PSP-Patienten eine signifikante Reduktion der Makuladicke im Vergleich zu den Kontrollen und den PD-Patienten. Auch bei der Segmentierung der einzelnen Retinaschichten wiesen die PSP-Patienten die ausgeprägtesten retinalen Veränderungen auf. So beobachteten wir eine signifikante Reduktion der Dicken der RGC/IPL und der ONL. Zusätzlich zeigte sich auch der nasale Teil der OPL-Dicke signifikant verdickt. Bei unseren MSA-Patienten konnten wir - abgesehen von einem verdünnten nasalen peripheren Teil der Makuladicke - keine signifikanten Reduktionen beschreiben. Die zuvor von Fischer und Kollegen berichtete Reduktion der RNFL-Dicke bei MSA-Patienten [27] konnten wir zwar nicht bestätigen, jedoch lagen die durchschnittlichen RNFL-Dicken nah beieinander ($93.8 \pm 1.9 \mu\text{m}$ versus 91.9 ± 1.45). Schneider und Kollegen veröffentlichten 2014 ihre Daten zur retinalen Segmentation mittels OCT bei Parkinson-Syndromen. Wie in unserer Studie beobachteten sie bei ihren PD-Patienten keine Veränderungen der RNFL-Dicke oder RGC/IPL. Die stärksten retinalen Veränderungen fanden sie interessanterweise jedoch ebenfalls bei den PSP- und MSA-Patienten. Ihre PSP-Patienten zeigten zum einen eine signifikante Reduktion der INL-Dicke im Vergleich zu den Kontrollen und zum anderen eine signifikant dickere OPL-Dicke im Vergleich zu den MSA-Patienten. Bei ihren MSA-Patienten detektierten sie eine signifikante Zunahme der ONL-Dicke verglichen mit den PSP-Patienten. [104] Die von Fischer und uns beobachteten retinalen Veränderungen bei PSP- und MSA-Patienten passen zu den Ergebnissen von Messina et al., die mithilfe von volumetrischen MRT-Untersuchungen ausgeprägte cerebrale Atrophien bei Patienten mit MSA bzw. PSP im Vergleich zu Kontrollen und PD-Patienten nachweisen konnten [106]. In welchem Zusammenhang die retinalen Veränderungen und die Atrophien zueinander stehen, ist bislang allerdings unklar.

In zwei rezenten histopathologischen Studien konnte erstmals α -Synuclein in der inneren Retina von Parkinson-Patienten nachgewiesen werden [107] [108]. α -Synuclein bildet den Hauptbestandteil der für die PD und die MSA pathognomonischen Lewy-Körperchen

[109]. Bodis-Wollner und Kollegen detektierten in ihrer Arbeit α -Synuclein-Einschlüsse in der INL und der RGC/IPL [108].

Möglicherweise ist die in der Vergangenheit vielfach beschriebene mittels OCT detektierte Reduktion der RNFL-Dicke bei der PD zurückzuführen auf Atrophien einzelner Retinaschichten aufgrund von solchen α -Synuclein-Einschlüssen. Die oben beschriebenen histopathologischen Erkenntnisse erklären jedoch lediglich die retinalen Veränderungen bei der PD und bei der MSA, die zu der Gruppe der „Synucleinopathien“ gezählt werden und deren gemeinsames pathologisches Merkmal intrazelluläre Ablagerungen von unlöslichem, fehlgefaltetem α -Synuclein sind [110]. Die PSP hingegen ist histopathologisch gekennzeichnet durch Akkumulationen von Tau-Proteinen und ist damit Bestandteil der Gruppe der Tauopathien [111]. Ablagerungen von Tau-Proteinen wurden in der Vergangenheit bereits in der menschlichen Retina gefunden [112]. Hinweise auf retinale Ablagerungen von Tau-Proteinen bei PSP-Patienten, die die mittels OCT detektierten retinalen Veränderungen erklären könnten, sind bislang jedoch noch nicht beschrieben worden. In einem transgenen Mausmodell, welches humanes P301S-Tau-Protein exprimiert, konnte eine intrazelluläre Akkumulation von hyperphosphoryliertem Tau in der RGC nachgewiesen werden. Des Weiteren konnten die Autoren hyperphosphorylierte Tau-Einschlüsse, aber nicht fibrilläres Tau in der Retina von Patienten mit AD und PSP detektieren. [113]

Die im Rahmen unserer Studie detektierten OCT-Parameter korrelierten weder mit dem motorischen Teil des UDDRS noch mit der Krankheitsdauer. Sowohl in der vorherigen als auch in den nachfolgenden Publikationen zeigte sich jedoch, dass eine reduzierte Retinadicke bei PD sowohl mit einem steigenden UPDRS-Wert als Ausdruck der zunehmenden Krankheitsschwere assoziiert ist als auch mit der Krankheitsdauer [86], [114], [115].

In der Zusammenschau lässt sich festhalten, dass sich bei Parkinson-Syndromen mithilfe der OCT unterschiedliche Muster von retinalen Veränderungen nachweisen lassen, die möglicherweise die zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozesse widerspiegeln.

Für eine genauere Beurteilung, inwieweit die OCT bei der Diagnostik von Parkinson-Syndromen im klinischen Alltag Verwendung finden wird und ob es in der Zukunft gelingen wird, die OCT als In-Vivo-Marker der Neurodegeneration bei Parkinson-Syndromen zu etablieren, bedarf es noch größerer Patientenkohorten am besten in longitudinalen Studien. Eine solche longitudinale Studie ist bereits in Planung.

7.6 Zur Nachfolgestudie: Reduktion der Photorezeptorschicht bei Parkinson-Syndromen

7.6.1 Zielsetzung

Nachdem wir – wie oben beschrieben - 2010 neben den bekannten Standard-OCT-Parametern die einzelnen Retinaschichten oberhalb der Photorezeptorschicht bei idiopathischen und atypischen Parkinson-Syndromen manuell segmentiert hatten, analysierten wir 2014 im Rahmen einer erneuten Untersuchung unseres Datensatzes aus dem Jahr 2010 mit Hilfe einer neuen semi-automatischen Segmentierungssoftware erstmals die Dicke der Photorezeptorschicht. Diese unterteilten wir entsprechend der Nomenklatur der Segmentierungssoftware in die “inner segment-outer segment“ (ISOS)- Schicht und die “outer photoreceptor tips”(OPT)-Schicht.

7.6.2 Patientenkollektiv

Wir reanalysierten die SD-OCT-Daten unseren Parkinson-Patienten (39 Patienten mit PD, 19 mit MSA, 14 mit PSP, 9 mit CBS und 33 gesunden Kontrollen) aus dem Jahr 2010.

7.6.3 Ergebnisse

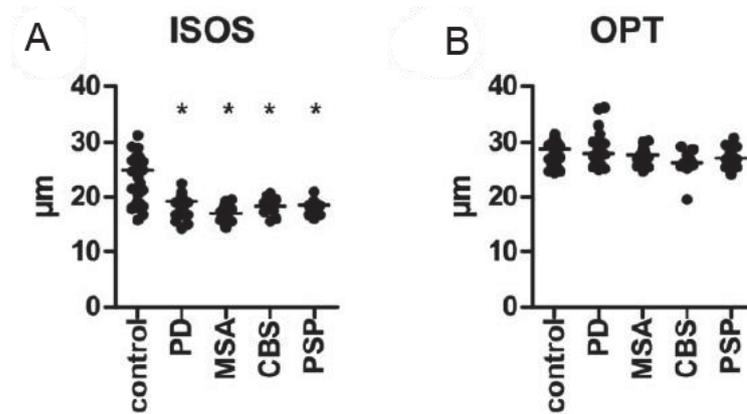


Abbildung 13: Photorezeptorschicht bei Parkinson-Syndromen

A und B: Punktdiagramme der mittleren ISOS-Schichtdicke („Inner Segment-Outer Segment“-Schicht) und der OPT-Schichtdicke („Outer Photoreceptor Tips“-Schicht). Jeder Punkt stellt den Mittelwert eines Augenpaares einer Versuchsperson dar. Die horizontalen Balken kennzeichnen die Mittelwerte. Statistisch signifikante Unterschiede zu der Kontrollgruppe sind mit Sternchen gekennzeichnet ($p > 0.05$, GEE mit Bonferroni-Korrektur) (aus Müller et al. 2014 [39]).

Wir fanden eine signifikante Reduktion der Dicke der ISOS-Schicht bei allen Parkinson-Syndromen im Vergleich zu den Kontrollen ($M \pm SD$: Ctrl. $23.7 \pm 4.3 \mu\text{m}$, PD: $18.9 \pm 1.9 \mu\text{m}$, $p < 0.0004$; MSA: $17.1 \pm 1.8 \mu\text{m}$, $p < 0.0004$; PSP: $18.0 \pm 1.8 \mu\text{m}$, $p < 0.0004$; CBS: $19.9 \pm 3.9 \mu\text{m}$, $p = 0.004$; alle p -Werte mit GEE und Bonferroni-Korrektur) (Abbildung 13; A). Da sich die Dicke der OPT-Schicht hingegen unveränderte zeigte ($M \pm SD$: Ctrl. $28.4 \pm 2.3 \mu\text{m}$; PD: $28.9 \pm 3.8 \mu\text{m}$, $p = 0.856$; MSA: $27.6 \pm 2.2 \mu\text{m}$, $p = 0.54$; PSP: $27.3 \pm 2.2 \mu\text{m}$, $p = 0.12$; CBS: $28.1 \pm 3.0 \mu\text{m}$, $p = 0.072$; alle P -Werte mit GEE und Bonferroni-Korrektur) (Abbildung 13; B), scheint die Reduktion der Dicke der Photorezeptorschicht nur innerhalb des inneren Segments dieser Schicht stattzufinden.

7.6.4 Korrelationen

Wir fanden innerhalb des gesamten Patientenkollektivs bzw. innerhalb der einzelnen Parkinson-Syndrome weder zwischen der ISOS-Schicht noch der OPT-Schicht, der Krankheitsdauer oder dem Teil III der UPDRS statistisch signifikante Korrelationen ($p > 0.05$).

7.6.5 Diskussion

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sowohl bei der PD als auch bei den atypischen Parkinson-Syndromen die Dicke der Photorezeptorschicht im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen reduziert ist. Bei unveränderter Dicke der OPT-Schicht beruht diese Reduktion auf einer verminderten Dicke der ISOS-Schicht. Unsere Ergebnisse passen zu denen von Roth und Kollegen, die 2014 ebenfalls eine reduzierte Dicke der Photorezeptorschicht bei Patienten mit PD beschrieben [116]. Wir konnten im Rahmen unserer Studie zusätzlich eine Reduktion der Dicke der Photorezeptorschicht bei Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen nachweisen. Letztendlich ist unklar, ob diese Beobachtungen mit dem bei den Erkrankungen im Fokus stehenden dopaminergen Defizit zusammenhängen.

Die Beobachtung, dass die Dicke der ISOS-Schicht weder mit dem UPDRS III noch der Krankheitsdauer korrelierte, könnte darauf hinweisen, dass die Reduktion der Schichtdicke im frühen Krankheitsverlauf auftritt und sich die Dicke der ISOS-Schicht möglicherweise nicht als Surrogat-Parameter für die Krankheitsschwere oder den Verlauf eignet.

8 Optische Kohärenztomographie bei Morbus Wilson

8.1 Krankheitsbild

Die WD, auch als progressive hepatolentikuläre Degeneration bezeichnet, ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Kupferspeichererkrankung, die nach ihrem Erstbeschreiber, dem britischen Neurologen Alexander Samuel Kinnier Wilson, benannt wurde [117], [118]. Ursächlich ist ein Defekt des ATP7B-Transporterproteins, welches auf dem Chromosom 13 lokalisiert ist [119], [120] und vorwiegend in der Leber exprimiert wird. Dort sorgt es für eine Aufrechterhaltung der Kupferhomöostase in der Zelle. Eine Mutation des ATP7B-Transporterproteins führt einerseits zu einem gestörten Einbau von Kupfer in

Coeruloplasmin und einem konsekutiv erniedrigten Coeruloplasminspiegel im Serum und andererseits zu einer verminderten Ausscheidung von Kupfer in die Gallenflüssigkeit und einer daraus resultierenden Kupferanreicherung in den Hepatozyten. Durch die Kupferüberladung werden die hepatozytären Mitochondrien geschädigt und es entsteht oxidativer Stress, der zu einer weiteren Schädigung der Hepatozyten führt und damit Kupferaustritt aus den Hepatozyten in die periphere Blutbahn begünstigt. [121] Die peripheren Kupfereinlagerungen sind vorwiegend in der Leber, dem Gehirn, der Kornea, den Nieren und dem Blut vorzufinden. Innerhalb des Gehirns ist zu Beginn der Erkrankung vor allem der Nucleus lentiformis, der neuroanatomisch das Putamen und den Globus pallidus umfasst, betroffen. Durch die Kupfereinlagerungen imponiert er makroskopisch braun. [121] Klinisch wird zwischen einer vorwiegend neurologischen und einer vorwiegend hepatischen Verlaufsform unterschieden [122]. Die neurologische Verlaufsform manifestiert sich in der Regel zwischen der zweiten bis dritten Lebensdekade [123] und ist bei 40-50 % der WD-Patienten vorzufinden [124]. Das Spektrum der neurologischen Störungen bei der WD umfasst u.a. extrapyramidale Symptome, cerebelläre Ataxie, Dysarthrie, Dystonien sowie psychiatrische Symptome wie Verhaltens- und Persönlichkeitsstörungen [125]. Der Kayser-Fleischer-Korneal-Ring und der Sonnenblumen-Katarakt bilden die ophthalmologischen Kennzeichen der WD [126]. Der Kayser-Fleischer-Kornealring befindet sich am Rand der Kornea in der Descemet-Membran und besteht aus granulären Kupfereinlagerungen. Während er bei der neurologischen Verlaufsform fast immer vorhanden ist, ist er bei der hepatischen Verlaufsform eher selten vorzufinden. [127] Nachdem zunächst angenommen wurde, dass der Kayser-Fleischer-Kornealring pathognomonisch für die Diagnose der WD sei, zeigten Fischer und Kollegen im Jahr 1975, dass korneale Kupfereinlagerungen auch bei Patienten mit primärer biliärer Zirrhose auftreten können [124], [128]. Zwei Jahre später gelang ihnen auch der Nachweis bei anderen Formen von chronischen Lebererkrankungen, insbesondere bei solchen, die mit langjähriger Cholestase assoziiert waren [124], [128]. Der Sonnenblumenkatarakt ist eine seltene okuläre Manifestation und entsteht durch eine Kupfereinlagerung in dem anterioren Teil der Linsenkapsel [129]. Sowohl der Kayser-Fleischer-Kornealring als auch der Sonnenblumenkatarakt beeinträchtigen nicht das Sehvermögen und sind mithilfe einer medikamentösen Therapie oder einer Lebertransplantation reversibel [127].

Kernspintomographisch können bei der WD häufig strukturelle cerebrale Veränderungen nachgewiesen werden. In ihrer 2006 veröffentlichten Studie mit 100 WD-Patienten fanden

Sinha und Kollegen Signalabnormalitäten im Bereich der Basalganglien, des Mittelhirns, der Pons und im Kleinhirn sowie Atrophien des Großhirns, des Hirnstamms und des Kleinhirns [130]. Diese strukturellen Schädigungen spiegeln sich auch in den elektrophysiologischen Untersuchungen wider. So beschreibt eine Reihe von Autoren Affektionen der mithilfe von evozierten Potentialen gemessenen akustischen, motorischen und visuellen Bahnsysteme [131]–[135].

8.2 Forschungsstand

Kaiser-Fleischer-Kornealring und Sonnenblumenkatarakt als typische okuläre Manifestationen der WD können die in der Literatur beschriebenen pathologischen VEP [131], [133], [135], [136] nicht erklären. Neben zerebralen Läsionen im Bereich des visuellen Trakts könnten auch strukturelle Retinaveränderungen die veränderten VEP bedingen. Passend zu dieser Annahme berichteten Satishchandra und Ravishankar Naik im Jahr 2000 von veränderten Blitz-Elektroretinogrammen bei ihren M. Wilson-Patienten [136].

Im Rahmen unserer Studie untersuchten wir erstmals 42 Patienten mit WD mithilfe eines SD-OCT-Geräts auf retinale Veränderungen hin. Darüber hinaus führten wir VEP durch und verglichen die Ergebnisse der beiden Untersuchungsmodalitäten miteinander.

8.3 Patientenkollektiv

Wir untersuchten 42 Patienten mit WD unter medikamentöser Langzeittherapie (D-Penicillamin, Trientine, Tetrathiomolybdat und/oder Zink) und 76 Kontrollpersonen ohne ophthalmologische, inflammatorische oder neurodegenerative Erkrankungen. Alle WD-Patienten wurden anhand der etablierten Diagnosekriterien diagnostiziert und unterzogen sich langjährigen Verlaufsuntersuchungen [137]. Die Schwere der klinischen Symptomatik wurde anhand eines etablierten klinischen Wilson-Scores bewertet [138]. Alle Patienten wurden mit Hilfe einer Spaltlampenuntersuchung und einer Fundoskopie formal augenärztlich untersucht. Drei Patienten wurden aufgrund zentraler seröser Retinopathie, vitreo-makulärer Traktion bzw. paramakulärer Narben ausgeschlossen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf positiv bewertet (Aktenzeichen 3780).

8.4 Ergebnisse

Das Alter und das Geschlecht der WD- Patienten und der Kontrollpersonen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

8.4.1 Standard OCT-Parameter

Die Dicke der parapapillären RNFL ($M \pm SD$: WD: $95.3 \pm 8.8 \mu\text{m}$, Ctrl. $99.6 \pm 10.4 \mu\text{m}$) und der mittleren makulären Retina ($M \pm SD$: WD: $311.3 \pm 15.8 \mu\text{m}$, Ctrl. $321 \pm 14.91 \mu\text{m}$), die automatisch vom OCT-Gerät gemessen wurden, waren bei unseren WD-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant reduziert (Abbildung 14; A+B).

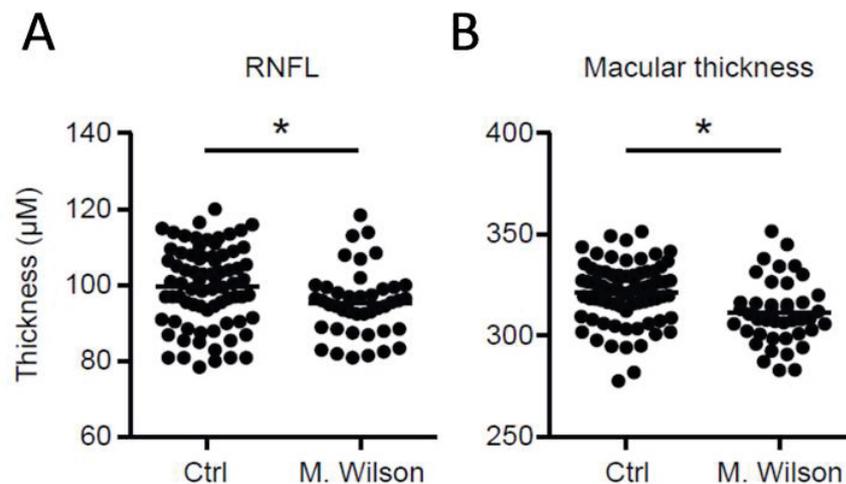


Abbildung 14: Standard-OCT-Parameter bei Morbus Wilson

Punktdiagramme der mittleren RNFL-Dicke (A) und der mittleren makulären Dicke (B). Jeder Punkt stellt den Mittelwert eines Augenpaares einer Versuchsperson dar. Statistisch signifikante Unterschiede zu der entsprechenden Kontrollgruppe sind mit Sternchen gekennzeichnet ($p < 0.05$, ANOVA mit Dunnett's Post-hoc-Test) und die Mittelwerte der einzelnen Gruppen durch einen horizontalen Balken (aus Albrecht et al. 2012 [37]).

	Ctrl.	Ctrl	M. Wilson	M. Wilson
	Mean	SD	Mean	SD
Mean RNFL	99.6	10.4	95.3*	8.8
Mean MT	321	14.81	311.3*	15.8
Mean RGC/IPL	99.8	7.1	95.6*	6.8
Mean INL	44.0	4.0	39.0*	3.7
Mean OPL	33.9	6.8	35.8	3.9
Mean ONL	106.0	11.3	107.0	10.6
VEP N75	74.0	5.5	80.3*	8.3
VEP P100	103.9	5.2	108.2*	6.8
VEP N140	141.5	10.1	142.0	7.9
VEP Amplitude	8.1	4.3	8.4	3.4
Wilson Score			4.5	3.5

Tabelle 5: OCT-Parameter der WD-Patienten

Die Mittelwerte (Mean) und die Standardabweichung (SD) aller OCT-Parameter wurden für alle Gruppen in μm angegeben. Abkürzungen: WD: Morbus Wilson, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, MT: makuläre Dicke, RGC/IPL: retinale Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht. INL: innere Körnerzellschicht, OPL: äußere plexiforme Schicht, ONL: äußere Körnerzellschicht. Mittelwerte, die sich signifikant von denen der Kontrollgruppe unterscheiden, sind fett markiert und mit einem Sternchen gekennzeichnet ($p < 0.05$, zweiseitiger t-Test) (verändert nach Albrecht et al. 2012 [37]).

8.4.2 Segmentierung der einzelnen Retinaschichten

Wie auch in den zuvor beschriebenen Studien zur OCT bei Parkinson-Syndromen und MS segmentierten wir die Dicken der unterschiedlichen Retinaschichten in den einzelnen transfovealen Scans. Dabei beobachteten wir eine signifikante Reduktion der RGC/IPL-Dicke ($M \pm SD$: RGC/IPL) ($M \pm SD$: M \pm SD: WD: $95.6 \pm 6.8 \mu\text{m}$, Ctrl. $99.8 \pm 7.1 \mu\text{m}$) und der INL-Dicke ($M \pm SD$: WD: $39.0 \pm 3.7 \mu\text{m}$, Ctrl. $44.0 \pm 4.0 \mu\text{m}$) bei unseren WD-Patienten verglichen mit den Kontrollen (Abbildung 15 A+B). Die Dicken der OPL und der ONL unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 15; C+D).

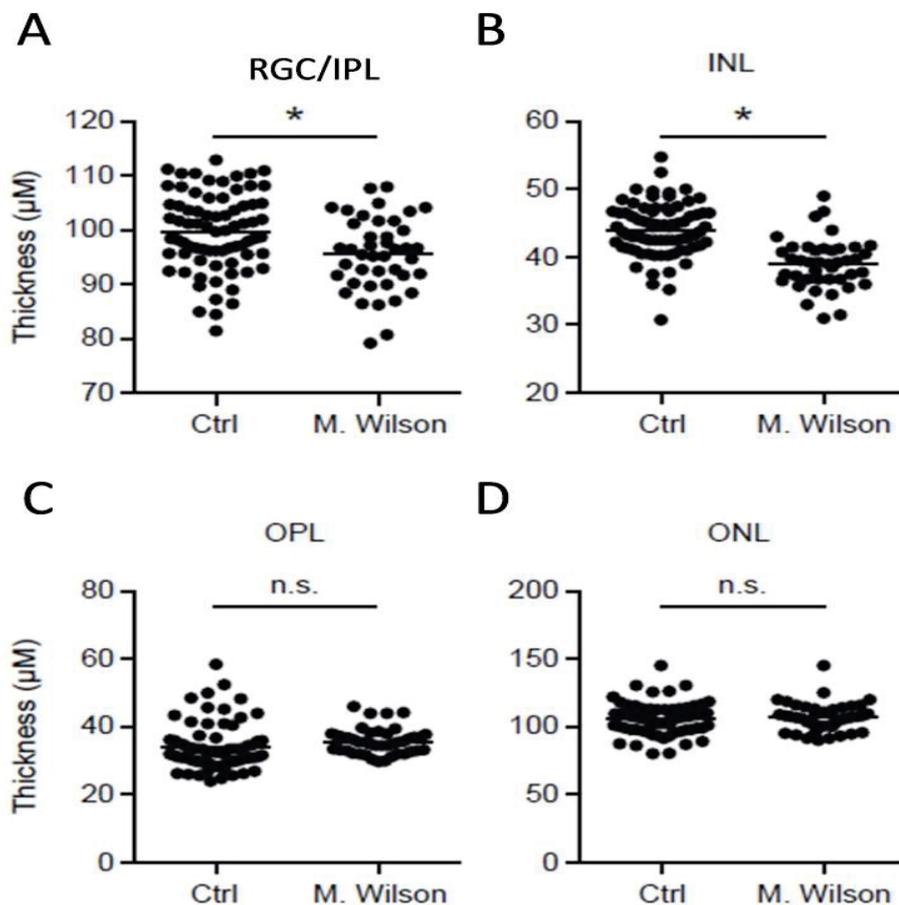


Abbildung 15: Manuelle Segmentierung der Retinaschichten bei Morbus Wilson

Punktdiagramme der mittleren Dicken der einzelnen Retinaschichten. Jeder Punkt stellt den Mittelwert eines Augenpaares einer Versuchsperson dar. Die kurzen horizontalen Balken kennzeichnen den Mittelwert. Statistisch signifikante Unterschiede zu der Kontrollgruppe ($p < 0.05$, zweiseitiger t-Test) sind mit einem Sternchen gekennzeichnet und nicht signifikante Unterschiede mit n.s. (nicht signifikant) (verändert nach Albrecht et al. 2012, [37]).

8.4.3 VEP-Parameter

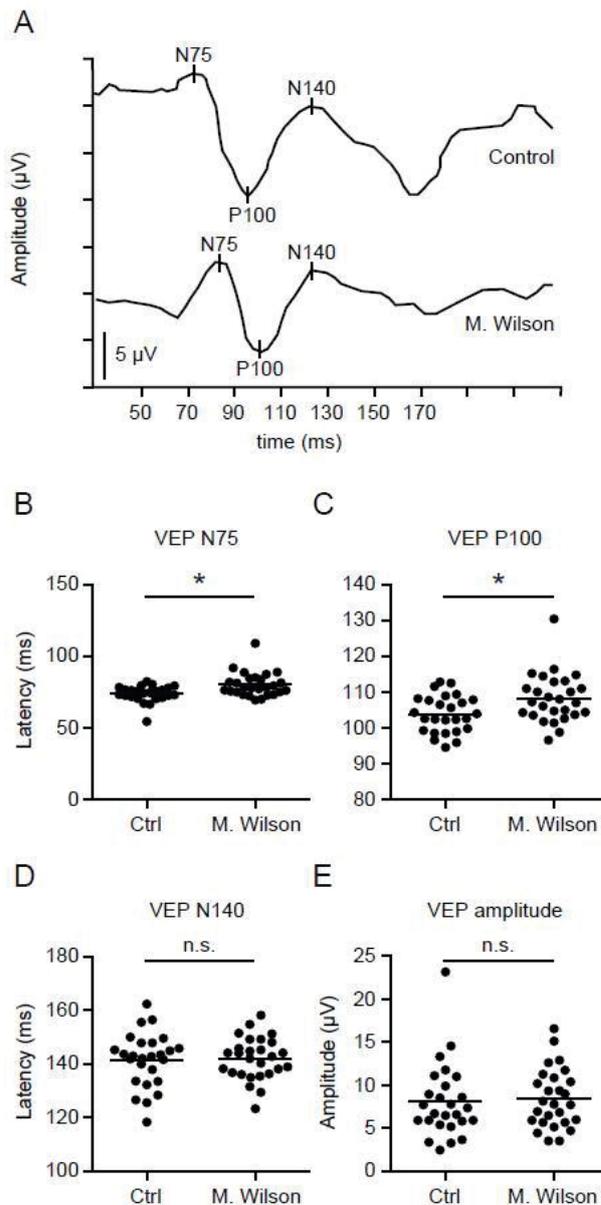


Abbildung 16: VEP-Ableitungen bei Morbus Wilson

(A): Darstellung von repräsentativen VEP-Kurven von WD-Patienten und Kontrollpersonen.
 (B-E): Punktdiagramme der N75- (B), P100- (C), N140 (D) VEP-Latenzen sowie der VEP-Amplituden. Jeder Punkt stellt den Mittelwert eines Augenpaares einer Versuchsperson dar. Die kurzen horizontalen Balken kennzeichnen den Mittelwert. Statistisch signifikante Unterschiede zu der Kontrollgruppe ($p < 0.05$, zweiseitiger t-Test) sind mit einem Sternchen gekennzeichnet und nicht signifikante Unterschiede mit n.s. (nicht signifikant) (aus Albrecht et al. 2012 [37]).

Die Analyse der VEP ergab bei den WD-Patienten signifikant verlängerte N75- ($M \pm SD$: WD: 80.3 ± 8.3 ms, Ctrl: 74.0 ± 5.5 ms) und P100-Latenzen ($M \pm SD$: WD: $108,2 \pm 6.8$ ms, Ctrl: 103.9 ± 5.2 ms) im Vergleich zu den Kontrollen. Da die P 140-Latenz und die Amplitude gleichzeitig unverändert blieben, erschien die VEP-Kurve der WD-Patienten komprimiert (Abbildung 16; A).

8.4.4 Subgruppenanalyse der einzelnen Behandlungsgruppen

Eine Subgruppenanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede der OCT- oder VEP-Parameter zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen (D-Penicillamin, Trientin, Tetrathiomolybdat und/oder Zink) (ANOVA, Tukey's post hoc Test).

8.4.5 Korrelationen

Die RNFL-Dicke der WD-Patienten korrelierte positiv mit der mittleren makulären Dicke ($p = 0.0031$, $r = 0.44$, Pearson, Abbildung 17; A) und der RGC/IPL-Dicke ($p = 0.0141$, $r = 0.35$, Pearson, Abbildung 17; B). Die mittlere Makuladicke korrelierte positiv mit den Dicken aller Retinaschichten mit Ausnahme der OPL-Dicke (alle $p < 0.05$, RGC/IPL: $p < 0.0001$, $r = 0.67$, INL: $p < 0.0008$, $r = 0.51$, ONL: $p = 0.0008$, $r = 0.47$, alle Pearson, Abbildungen 17; C-E). Innerhalb der manuell segmentierten Retinaschichten ermittelten wir schwache, aber dennoch signifikante Korrelationen zwischen den Dicken der RGC/IPL und der INL ($p = 0.0398$, $r = 0.32$, Pearson, Abbildung 17; F) und zwischen den Dicken der INL und der ONL ($p = 0.0389$, $r = 0.33$, Pearson, Abbildung 17; G).

Bei gleichzeitiger Betrachtung der OCT- und VEP-Parameter fiel auf, dass eine dünnere RNFL-Dicke, eine dünnere Makuladicke und eine dünnere RGC/IPL-Dicke mit längeren P100- und N75-Latenzen sowie mit niedrigeren VEP-Amplituden assoziiert schienen. Statistisch signifikant war jedoch nur die Korrelation zwischen der ONL-Dicke und der N75-Latenz ($p = 0.0073$, $r = 0.50$, Pearson, Abbildung 17; H). Dies war eine auffällige Beobachtung, da die ONL ja die einzige Retinaschicht in unseren Untersuchungen darstellte, die hinsichtlich ihrer Dicke unverändert war.

Wir konnten keine signifikante Korrelation zwischen dem klinischen Wilson Score oder der Zeit seit Diagnosestellung mit der Dicke einer Retinaschicht oder einem VEP Parameter beobachten. Auch der Wilson Score und die Zeit seit Diagnosestellung (Spearman) korrelierten nicht miteinander. Beide korrelierten zudem nicht mit der Dicke einer Retinaschicht oder einem der VEP-Parameter.

Um das durch die hohe Anzahl an Korrelationen bedingte erhöhte Risiko eines α -Fehlers zu korrigieren, führten wir eine Bonferroni-Korrektur durch, woraufhin lediglich die

Korrelationen zwischen der mittleren Makuladicke und den Dicken der RGC/IPL ($p < 0.0024$), INL ($p = 0.0192$) und ONL ($p = 0.0192$) signifikant blieb.

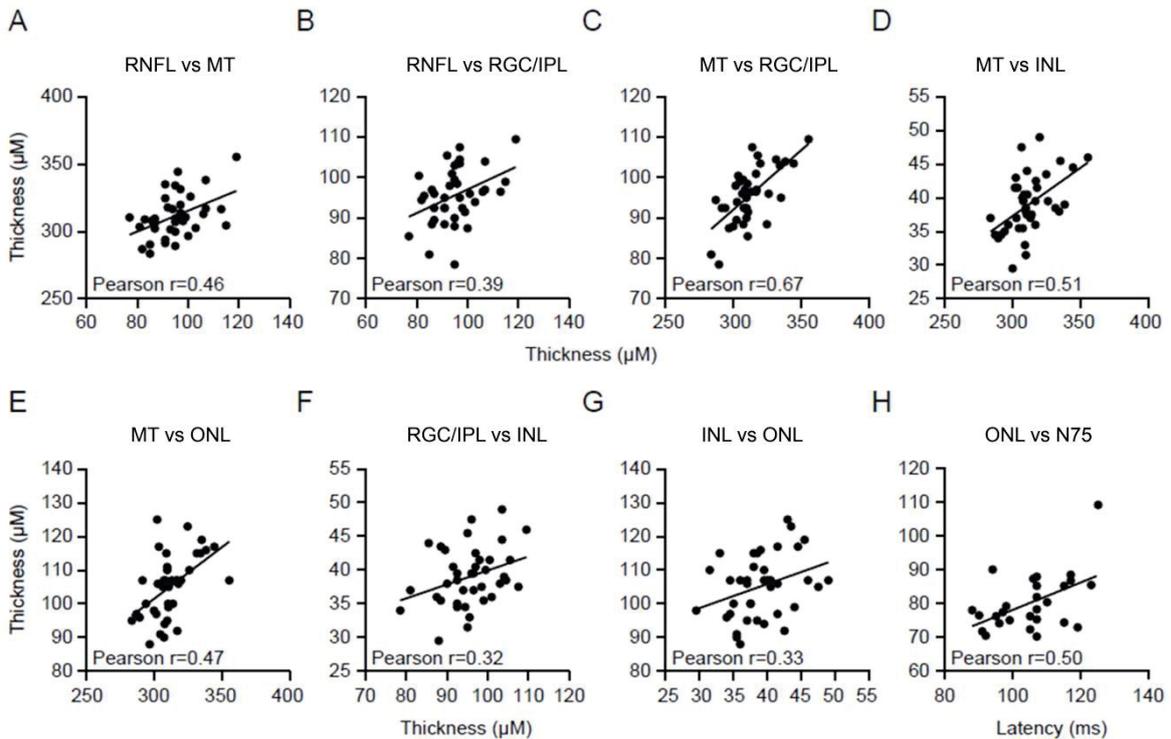


Abbildung 17: Korrelationen bei Morbus Wilson

A-E: Darstellung signifikanter linearer Regressionsanalysen ($p < 0.05$, Pearson) zwischen den einzelnen OCT- und VEP-Parametern. Für die Korrelationen wurden nur die Werte des linken Auges herangezogen. Jeder Punkt entspricht somit den Werten des linken Auges einer Versuchsperson (aus Albrecht et al. 2012 [37]).

8.5 Diskussion

Zum visuellen System bei der WD ist in der Vergangenheit schon einiges berichtet worden. Die Berichte konzentrierten sich dabei aber entweder auf den vorderen und mittleren Augenabschnitt, mit dem kornealen Kayser-Fleischer-Kornealring bzw. dem Sonnenblumenkatarakt in der Linse, oder auf den visuellen Trakt, dessen Funktion mithilfe von VEP untersucht wurde. Abnormale VEP wurden dabei bei etwa 50 % der symptomatischen WD-Patienten gefunden [131], [133], [136]. Die standardmäßig vom OCT-Gerät generierte RNFL- und mittlere Makuladicke sowie die manuell segmentierte Dicke der RGC/IPL waren bei unseren WD-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant reduziert. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass die RGC, die sich in der gleichnamigen RGC-Schicht befinden und mit ihren Axone die RNFL bilden, bei der WD pathologisch verändert sind. Möglicherweise handelt es sich um Kupferablagerungen entlang des

Sehnervs, die im ersten Schritt zu einer Degeneration der Axone und im zweiten Schritt zu einer Degeneration der RGC führen. Die signifikant dünnere mittlere makuläre Dicke wiederum spiegelt die Reduktion der RNFL-Dicke und RGC/IPL-Dicke wider. Denn diese Schichten bilden beinahe ein Drittel der gesamten Makuladicke.

In unserer Studie konnten wir die in der Vergangenheit beschriebenen verlängerten VEP-Latenzen bei Patienten mit WD [131], [133], [136] reproduzieren. Die verlängerten N75- und P100-Latenzen könnten dabei ebenfalls in einen Zusammenhang mit Kupferablagerungen entlang des visuellen Trakts gebracht werden.

Überraschend zeigten sich keine signifikante Korrelationen zwischen den VEP- und den OCT-Parametern, wenngleich die VEP-Amplituden unserer WD-Patienten mit einer dünneren RNFL-Dicke, RGC/IPL-Dicke und makulären Dicke assoziiert schienen. Interessanterweise korrelierte lediglich die ONL-Dicke, die als einzige der Retinaschichten keine Veränderungen ihrer Dicke aufwies, positiv mit der N75-Latenz.

Da die Durchführung von multiplen Korrelationen mit einem erhöhten Risiko eines Typ 1 Fehlers (falsch-positives Ergebnis) verbunden ist, führten wir eine Bonferroni-Korrektur durch, um ein konservativeres Ergebnis der Analyse zu erhalten, was wiederum ein Risiko für das Auftreten eines Typ 2 Fehlers (falsch-negatives Ergebnis) mit sich birgt. Nach dieser Methode blieben lediglich die Korrelationen zwischen der mittleren Makuladicke mit den Dicken der RGC/IPL, INL und ONL signifikant. Da die Makuladicke stark von den Dicken dieser Retinaschichten beeinflusst wird, ist dies nicht weiter verwunderlich.

Es ist nicht bekannt, ob die medikamentöse Langzeitbehandlung bei der WD Einflüsse auf das visuelle System oder die retinale Struktur hat. In einer Fallbeschreibung aus dem Jahr 1978 wurden Veränderungen des retinalen Pigmentepithels unter Penicillamin-Therapie beschrieben [139]. Letztendlich stellt Penicillamin jedoch eines der häufigsten Medikamente bei der Behandlung der WD dar und nach unserem Wissen gibt es keinen weiteren publizierten Fall einer durch Penicillamin oder durch einen anderen Chelatbildner hervorgerufenen Retinopathie. Wir nehmen daher nicht an, dass die von uns beobachteten veränderten OCT- und VEP-Parameter alleinig Folge der Medikation sind. Da wir dies letztlich jedoch nicht mit letzter Sicherheit ausschließen können, untersuchen wir unter anderem diesen Aspekt in einer aktuell laufenden longitudinalen OCT-Studie bei der WD.

Die im Rahmen der OCT-Untersuchungen beobachtete Reduktion der INL-Dicke lässt sich nicht primär durch Kupfereinlagerungen entlang der Sehbahn erklären. Eine mögliche Erklärung für die reduzierte INL-Dicke, die sich aus den Axonen der Bipolarzellen und den Dendriten der Amakrin-Zellen und RGC zusammensetzt, wäre eine primär retinale Pathologie, wie z.B. retinale Kupfereinlagerungen in Analogie zu den Kupfereinlagerungen in der Kornea bei dem Kayser-Fleischer-Kornealring oder in der Linsenkapsel wie beim Sonnenblumen-Katarakt. Eine andere Erklärung wäre, dass es sich um eine sekundäre Folge der oben beschriebenen Degeneration der RGC handelt; z.B. durch eine Degeneration der in der INL lokalisierten amakrinen Zellen durch verminderten Kontakt zu den RGC im Sinne einer retrograden transsynaptischen Degeneration, die bereits im Kapitel zur OCT bei MS näher erläutert wurde.

Da zu dem Zeitpunkt unserem Wissen nach keine histopathologischen Studien bezüglich der Retinae von WD-Patienten publiziert waren, bleiben die genauen Mechanismen der retinalen Degeneration bei WD bislang noch unklar. Es lässt sich zusammenfassend jedoch festhalten, dass wir mit den OCT-Untersuchungen bei unseren WD-Patienten interessante retinale Veränderungen beobachten konnten, die die neurodegenerativen Veränderungen bei dieser neurometabolischen Erkrankung widerspiegeln. Für die Zukunft bedarf es longitudinaler OCT-Untersuchungen zur längerfristigen Beobachtung des Krankheitsverlaufs und der Evaluierung der Effizienz einer medikamentösen Langzeitbehandlung. Eine solche longitudinale Studie haben wir bereits begonnen.

9 Zusammenfassung und Ausblick

Mit Hilfe der OCT ist es möglich, innerhalb von Sekunden ein In-vivo-Bild der retinalen Strukturen zu generieren. Das Verfahren erlaubt dem Untersucher einen einzigartigen Blick auf die unmyelinisierte Nervenfasern der Retina, die den periphersten Anteil der ZNS bildet. Nachdem die Methode der OCT zunächst vor allem in der Augenheilkunde zum Einsatz kam, haben sich in den letzten Jahren neue Anwendungsfelder im Bereich der Neurologie erschlossen. Dabei lag der Schwerpunkt zunächst auf der Detektion von Degeneration der RNFL nach einer ON im Rahmen der MS [16].

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Quantifizierung neurodegenerativer Prozesse mit Hilfe der OCT bei Parkinson-Syndromen, MS und WD.

Unsere der vorliegenden Arbeit zugrundeliegende Studie, die 2012 im *Multiple Sclerosis Journal* veröffentlicht wurde, war eine der ersten, die mit Hilfe der modernen SD-OCT-Technologie in den verschiedenen Subgruppen der MS neben den Standard-OCT-Parametern (mittlere parapapillären RNFL-Dicke und mittlere makuläre Dicke) auch die Dicken der tieferen Retinaschichten in transfovealen Scans analysierte. [140] Dabei ließ sich innerhalb aller MS-Subgruppen eine Reduktion der RGC/IPL-Dicke nachweisen, die in nachfolgenden Arbeiten bestätigt wurde [62], [64], [72]. In der Literatur wird zunehmend die höhere Aussagekraft der RGC/IPL- gegenüber den RNFL-Untersuchungen in Querschnitts- und Langzeitstudien postuliert. So ist die RGC/IPL im Akutstadium einer ON nicht von einer ödembedingten Schwellung des Sehnervs betroffen, die einen Störfaktor bei der Bestimmung eines Referenzwertes zu Beginn einer Studie darstellen kann [70]; und sie ist zudem im Gegensatz zur RNFL weitgehend befreit von astrozyären Einflüssen, da diese vorwiegend in der RNFL lokalisiert sind [71], [75].

Weiterhin gelang es uns erstmals bei Patienten mit einer PPMS eine signifikante Reduktion der INL-Dicke nachzuweisen. Dies ist insofern eine interessante Entdeckung, als dass eine Degeneration in dieser Schicht nicht als primäre Folge einer stattgehabten ON zu werten ist. Mögliche Ursachen könnten zum einen eine primäre retinale MS-Pathologie, wie es histologische Arbeiten nahelegen [75], sein oder die Auswirkungen einer retrograden transsynaptischen Degeneration [67], [69].

Unsere 2012 in *Plos One* veröffentlichte Studie zur OCT bei der WD war die erste, die neurodegenerative Prozesse mit Hilfe von OCT bei Patienten mit dieser Kupferspeichererkrankung detektierte [37]. Wie in der zuvor beschriebenen Studie konnten wir auch bei den WD-Patienten eine Reduktion der Dicken der RNFL, der Makula und der RGC/IPL beobachten. Wir vermuten, dass diesen Veränderungen die für diese Erkrankung pathognomonischen Kupfereinlagerungen im Bereich des Sehnervs zugrunde liegen, die im Sinne der oben beschriebenen retrograden Degeneration zu einem Untergang der RGC führen. Wie bei den PPMS-Patienten zeigte sich darüber hinaus eine signifikant dünnere INL-Dicke. Wir nehmen an, dass diese Reduktion entweder durch schädigende Wirkungen von Kupfereinlagerungen in der Retina selbst verursacht wurde oder ebenfalls durch eine transsynaptische Degeneration der INL durch verminderten Kontakt zu der zuvor geschädigten RGC.

In unserer Studie zur OCT bei Parkinson-Syndromen berichten wir nicht nur über ein im Vergleich zu vorherigen Studien großes Patientenkollektiv mit PD, sondern verglichen erstmals auch Patienten mit verschiedenen atypischen Parkinson-Syndromen [36]. Die Datenlage bezüglich der Standard-OCT-Parameter (RNFL, makuläre Retinadicke) war zum Zeitpunkt unserer Veröffentlichung heterogen. Im Gegensatz zu anderen Studien [24], [26], [96], [103] detektierten wir ebenso wie die Forschungsgruppen von Aaker, Archibald und Schneider [25], [97], [104] keine Veränderungen der RNFL-Dicke und Makuladicke. Eine rezent veröffentlichte große Metaanalyse von Yu und Kollegen ergab bei Patienten mit Parkinson-Syndromen im Vergleich mit den gesunden Kontrollen eine signifikante Reduktion der RNFL-Dicke in allen Quadranten [105]. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Metanalyse führen wir die fehlende Reduktion der RNFL-Dicke in unserer Studie auf eine zu niedrige Stichprobengröße zurück. Die Segmentation der verschiedenen Retinaschichten ergab ein unterschiedliches Muster an retinaler Degeneration. Insgesamt wiesen die PSP-Patienten die ausgeprägtesten retinalen Veränderungen auf. Die exakten Hintergründe der retinalen Degeneration bei Parkinson-Syndromen sind weiterhin unklar. Einen wichtigen Beitrag zur Klärung dieser Beobachtungen lieferten zwei wegweisende Publikationen aus dem Jahr 2014. Diese konnten in ihren histopathologischen Studien erstmals α -Synuclein, das den Hauptbestandteil der für die PD und die MSA pathognomonischen Lewy-Körperchen [109] bildet, in der inneren Retina von Parkinson-Patienten nachweisen [107][108]. Möglicherweise sind die mittels OCT detektierten retinalen Veränderungen bei Parkinson-Syndromen auf Atrophien einzelner Retinaschichten aufgrund von α -Synuclein-Einschlüssen bzw. Ablagerungen zurückzuführen. Diese Annahme erklärt allerdings lediglich die retinalen Veränderungen der PD und der MSA, die zu der Gruppe der Synucleinopathien gezählt werden, und nicht die der PSP und des CBS, die der Gruppe der Tauopathien angehören. Bei Patienten mit Tauopathien (AD, PSP) konnte jedoch hyperphosphoryliertes Tau in der Retina immunhistologisch detektiert werden [113].

In Rahmen einer Nachfolgestudie konnten wir mit Hilfe einer neuen semi-automatischen Segmentierungssoftware erstmals eine Reduktion der Dicke der Photorezeptorschicht bei der PD und bei atypischen Parkinson-Syndrom nachweisen [39].

In der Zusammenschau lässt sich festhalten, dass im Rahmen der dargestellten Arbeit mit Hilfe der OCT retinale Neurodegeneration bei unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen detektiert werden konnten. Zur Klärung der Frage, inwieweit die OCT bei der Beurteilung von neuen Therapiestrategien bei Parkinson-Syndromen oder bei der WD her-

angezogen werden kann und ob ihr Zugang in den klinischen Alltag gewährt wird, bedarf es weiterer größerer longitudinaler Studien. Bei der MS hingegen fungiert die OCT bereits als etablierter Readout-Parameter in medikamentösen Neuroprotektionsstudien und wird in Phase II- und III-Studien (RENEW, RESCON, TONE, BENEFIT, ARPEGGIO) zur Detektion von axonalem Schaden eingesetzt.

10 Literaturverzeichnis

- [1] W. Gibb, "Neuropathology of Parkinson's disease and related syndromes.," *Neurol. Clin.*, vol. 10, no. 2, pp. 361–376, May 1992.
- [2] F. Barkhof, "The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited," pp. 239–245, 2002.
- [3] K. Galetta, P. Calabresi, E. Frohman, and L. Balcer, "Optical Coherence Tomography (OCT): Imaging the Visual Pathway as a Model for Neurodegeneration," *Neurotherapeutics*, vol. 8, no. 1, pp. 117–132, Jan. 2011.
- [4] F. Grehn, "Augenheilkunde," in *31. Auflage, Springer*, 2012, pp. 215–217.
- [5] U. Welsch, "Sobotta, Lehrbuch Histologie," in *1. Auflage, Urban & Fischer*, 2003, pp. p. 528–529.
- [6] K. Wachtlin, "Retina, Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts," in *Thieme*, 2008, pp. 3–6.
- [7] D. Huang, E. Swanson, C. Lin, J. Schuman, W. Stinson, W. Chang, M. Hee, T. Flotte, K. Gregory, and C. Puliafito, "Optical coherence tomography.," *Science*, vol. 254, no. 5035, pp. 1178–1181, Nov. 1991.
- [8] A. Fercher, C. Hitzenberger, W. Drexler, G. Kamp, and H. Sattmann, "In vivo optical coherence tomography.," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 116, no. 1, pp. 113–114, Jul. 1993.
- [9] E. Swanson, J. Izatt, M. Hee, D. Huang, C. Lin, J. Schuman, C. Puliafito, and J. Fujimoto, "In vivo retinal imaging by optical coherence tomography.," *Opt. Lett.*, vol. 18, no. 21, pp. 1864–1866, Nov. 1993.
- [10] J. Schuman, M. Hee, C. Puliafito, C. Wong, T. Pedut-Kloizman, C. Lin, E. Hertzmark, J. Izatt, E. Swanson, and J. Fujimoto, "Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography.," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 113, no. 5, pp. 586–596, May 1995.
- [11] M. Hee, C. Puliafito, C. Wong, J. Duker, E. Reichel, J. Schuman, E. Swanson, and J. Fujimoto, "Optical coherence tomography of macular holes.," *Ophthalmology*, vol. 102, no. 5, pp. 748–756, May 1995.
- [12] M. Hee, C. Puliafito, C. Wong, E. Reichel, J. Duker, J. Schuman, E. Swanson, and J. Fujimoto, "Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathy.," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 120, no. 1, pp. 65–74, Jul. 1995.

- [13] M. Hee, C. Puliafito, C. Wong, J. Duker, E. Reichel, B. Rutledge, J. Schuman, E. Swanson, and J. Fujimoto, "Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 113, no. 8, pp. 1019–1029, Aug. 1995.
- [14] B. Greenberg and E. Frohman, "Optical coherence tomography as a potential readout in clinical trials," *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, vol. 3, no. 3, pp. 153–160, Jun. 2010.
- [15] M. Bock, F. Paul, and J. Dörr, "[Diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: the value of optical coherence tomography].," *Nervenarzt*, vol. 84, no. 4, pp. 483–92, Apr. 2013.
- [16] V. Parisi, G. Manni, M. Spadaro, G. Colacino, R. Restuccia, S. Marchi, M. Bucci, and F. Pierelli, "Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 40, no. 11, pp. 2520–2527, Oct. 1999.
- [17] S. Trip, P. Schlottmann, S. Jones, D. Altmann, D. Garway-Heath, A. Thompson, G. Plant, and D. Miller, "Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis.," *Ann. Neurol.*, vol. 58, no. 3, pp. 383–391, Sep. 2005.
- [18] F. Costello, W. Hodge, Y. Pan, E. Eggenberger, S. Coupland, and R. Kardon, "Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography.," *Mult. Scler.*, vol. 14, no. 7, pp. 893–905, Aug. 2008.
- [19] J. Fisher, D. Jacobs, C. Markowitz, S. Galetta, N. Volpe, M. Nano-Schiavi, M. Baier, E. Frohman, H. Winslow, T. Frohman, P. A. Calabresi, M. Maguire, G. Cutter, and L. Balcer, "Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis.," *Ophthalmology*, vol. 113, no. 2, pp. 324–332, Feb. 2006.
- [20] S. Saidha, S. Syc, M. Ibrahim, C. Eckstein, C. Warner, S. Farrell, J. Oakley, M. Durbin, S. Meyer, L. Balcer, E. Frohman, J. Rosenzweig, S. Newsome, J. Ratchford, Q. Nguyen, and P. Calabresi, "Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography," *Brain*, vol. 134, no. 2, pp. 518–533, Jan. 2011.
- [21] H. Merle, S. Olindo, A. Donnio, R. Richer, D. Smadja, and P. Cabre, "Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 49, no. 10, pp. 4412–4417, Oct. 2008.
- [22] D. Valenti, "Neuroimaging of retinal nerve fiber layer in AD using optical coherence tomography.," *Neurology*, vol. 69, no. 10, p. 1060, Sep. 2007.
- [23] C. Paquet, M. Boissonnot, F. Roger, P. Dighiero, R. Gil, and J. Hugon, "Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.," *Neurosci. Lett.*, vol. 420, no. 2, pp. 97–99, Jun. 2007.

- [24] O. Altıntaş, P. Işeri, B. Ozkan, and Y. Çağlar, “Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson’s disease.,” *Doc. Ophthalmol.*, vol. 116, no. 2, pp. 137–146, Mar. 2008.
- [25] N. Archibald, M. Clarke, U. Mosimann, and D. Burn, “Retinal thickness in Parkinson’s disease.,” *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 17, no. 6, pp. 431–436, Jul. 2011.
- [26] M. Satue, E. Garcia-Martin, I. Fuertes, S. Otin, R. Alarcia, R. Herrero, M. Bambo, L. Pablo, and F. Fernandez, “Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson’s disease patients.,” *Eye (Lond.)*, vol. 27, no. 4, pp. 507–514, Apr. 2013.
- [27] M. Fischer, M. Synofzik, R. Heidlauf, J. Schicks, K. Srulijes, C. Kernstock, D. Berg, L. Schöls, and U. Schiefer, “Retinal nerve fiber layer loss in multiple system atrophy.,” *Mov. Disord.*, vol. 26, no. 5, pp. 914–916, Apr. 2011.
- [28] F. Fortuna, P. Barboni, R. Liguori, M. Valentino, G. Savini, C. Gellera, C. Mariotti, G. Rizzo, C. Tonon, D. Manners, R. Lodi, A. Sadun, and V. Carelli, “Visual system involvement in patients with Friedreich’s ataxia.,” *Brain*, vol. 132, no. Pt 1, pp. 116–123, Jan. 2009.
- [29] N. Eter, “[Optical coherence tomography].,” *Ophthalmologe*, vol. 101, no. 8, pp. 775–6, Aug. 2004.
- [30] R. Sergott, E. Frohman, R. Glanzman, and A. Al-Sabbagh, “The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus.,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 263, no. 1–2, pp. 3–14, Dec. 2007.
- [31] M. Velthoven, D. Faber, F. Verbraak, T. Leeuwen, and M. Smet, “Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina.,” *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 26, no. 1, pp. 57–77, Jan. 2007.
- [32] M. A. Gamulescu and H. Helbig, “[OCT in macular diagnostics - possibilities and limitations].,” *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, vol. 228, no. 7, pp. 599–606, Jul. 2011.
- [33] S. Chaber, H. Helbig, and M. Gamulescu, “[Time domain OCT versus frequency domain OCT: measuring differences of macular thickness in healthy subjects].,” *Ophthalmologe*, vol. 107, no. 1, pp. 36–40, Jan. 2010.
- [34] “Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group.,” *Arch. Ophthalmol.*, vol. 103, no. 12, pp. 1796–806, Dec. 1985.
- [35] P. Albrecht, R. Fröhlich, H.-P. Hartung, B. Kieseier, and A. Methner, “Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis.,” *J. Neurol.*, vol. 254, no. 11, pp. 1595–1596, Nov. 2007.
- [36] P. Albrecht, A.-K. Müller, M. Südmeyer, S. Ferrea, M. Ringelstein, E. Cohn, O. Aktas, T. Dietlein, Alex, A. Lappas, ra Lappas, A. Foerster, H.-P. Hartung, A.

- Schnitzler, and A. Methner, “Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes.,” *PLoS One*, vol. 7, no. 4, p. e34891, Jan. 2012.
- [37] P. Albrecht, A.-K. Müller, M. Ringelstein, D. Finis, G. Geerling, E. Cohn, O. Aktas, H.-P. Hartung, H. Hefter, and A. Methner, “Retinal neurodegeneration in Wilson’s disease revealed by spectral domain optical coherence tomography.,” *PLoS One*, vol. 7, no. 11, p. e49825, Jan. 2012.
- [38] E. Sotirchos, M. Seigo, P. A. Calabresi, and S. Saidha, “Comparison of point estimates and average thicknesses of retinal layers measured using manual optical coherence tomography segmentation for quantification of retinal neurodegeneration in multiple sclerosis.,” *Curr. Eye Res.*, vol. 38, no. 1, pp. 224–228, Jan. 2013.
- [39] A.-K. Müller, C. Blasberg, M. Südmeyer, O. Aktas, and P. Albrecht, “Photoreceptor layer thinning in parkinsonian syndromes.,” *Mov. Disord.*, vol. 29, no. 9, pp. 1222–3, Aug. 2014.
- [40] E. Frohman, M. Racke, and C. Raine, “Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 9, pp. 942–955, Mar. 2006.
- [41] J. Noseworthy, C. Lucchinetti, M. Rodriguez, and B. Weinshenker, “Multiple sclerosis.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, no. 13, pp. 938–952, Sep. 2000.
- [42] B. Weinshenker, “Epidemiology of multiple sclerosis.,” *Neurol. Clin.*, vol. 14, no. 2, pp. 291–308, May 1996.
- [43] S. Hauser and J. Oksenberg, “The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration.,” *Neuron*, vol. 52, no. 1, pp. 61–76, Oct. 2006.
- [44] B. Trapp and K.-A. Nave, “Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder?,” *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 31, pp. 247–269, Jan. 2008.
- [45] D. H. Miller, “Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis.,” *NeuroRx*, vol. 1, no. 2, pp. 284–94, Apr. 2004.
- [46] J. Graves and L. Balcer, “Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management.,” *Clin. Ophthalmol.*, vol. 4, pp. 1409–1422, Jan. 2010.
- [47] A. Arnold, “Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis.,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 139, no. 6, pp. 1101–1108, Jun. 2005.
- [48] D. Toussaint, O. Périer, A. Verstappen, and S. Bervoets, “Clinicopathological study of the visual pathways, eyes, and cerebral hemispheres in 32 cases of disseminated sclerosis.,” *J. Clin. Neuroophthalmol.*, vol. 3, no. 3, pp. 211–220, Sep. 1983.
- [49] H. Steffen, “[Optic nerve neuritis: from an ophthalmological perspective].,” *Nervenarzt*, vol. 84, no. 12, Dec. 2013.

- [50] S. Hickman, C. Dalton, D. Miller, and G. Plant, "Management of acute optic neuritis.," *Lancet*, vol. 360, no. 9349, pp. 1953–1962, Dec. 2002.
- [51] A. Petzold, J. F. Boer, S. Schippling, P. Vermersch, R. y Kardon, A. Green, P. A. Calabresi, C. Polman, J. Boer, and R. Kardon, "Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 9, pp. 921–932, Sep. 2010.
- [52] W. McDonald, A. Compston, G. Edan, D. Goodkin, H. Hartung, F. Lublin, H. McFarland, D. Paty, C. Polman, S. Reingold, M. Sandberg-Wollheim, W. Sibley, A. Thompson, S. Noort, B. Weinshenker, and J. Wolinsky, "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis.," *Ann. Neurol.*, vol. 50, no. 1, pp. 121–127, Jul. 2001.
- [53] C. Lamirel, N. J. Newman, and V. Bioussé, "Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis.," *Rev. Neurol. (Paris).*, vol. 166, no. 12, pp. 978–86, Dec. 2010.
- [54] E. Frohman, J. Fujimoto, T. Frohman, P. A. Calabresi, G. Cutter, and L. Balcer, "Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis," *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, vol. 4, no. 12, pp. 664–675, Dec. 2008.
- [55] A. J. Green, S. McQuaid, S. L. Hauser, I. V Allen, and R. Lyness, "Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration.," *Brain*, vol. 133, no. Pt 6, pp. 1591–601, Jun. 2010.
- [56] S. Saidha, S. B. Syc, M. a Ibrahim, C. Eckstein, C. V Warner, S. K. Farrell, J. D. Oakley, M. K. Durbin, S. a Meyer, L. J. Balcer, E. M. Frohman, J. M. Rosenzweig, S. D. Newsome, J. N. Ratchford, Q. D. Nguyen, and P. a Calabresi, "Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography.," *Brain*, vol. 134, no. Pt 2, pp. 518–33, Feb. 2011.
- [57] E. Davies, K. Galetta, D. Sackel, L. Talman, E. Frohman, P. A. Calabresi, S. Galetta, and L. Balcer, "Retinal ganglion cell layer volumetric assessment by spectral-domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: application of a high-precision manual estimation technique.," *J. Neuroophthalmol.*, vol. 31, no. 3, pp. 260–264, Sep. 2011.
- [58] C. Polman, S. Reingold, G. Edan, M. Filippi, H.-P. Hartung, L. Kappos, F. Lublin, L. Metz, H. McFarl, H. McFarland, P. O'Connor, M. S, M. Sandberg-Wollheim, berg-Wollheim, A. Thompson, B. Weinshenker, and J. Wolinsky, "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'.," *Ann. Neurol.*, vol. 58, no. 6, pp. 840–846, Dec. 2005.
- [59] J. Kurtzke, "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).," *Neurology*, vol. 33, no. 11, pp. 1444–1452, Nov. 1983.

- [60] M. a Seigo, E. S. Sotirchos, S. Newsome, A. Babiarz, C. Eckstein, E. Ford, J. D. Oakley, S. B. Syc, T. C. Frohman, J. N. Ratchford, L. J. Balcer, E. M. Frohman, P. a Calabresi, and S. Saidha, “In vivo assessment of retinal neuronal layers in multiple sclerosis with manual and automated optical coherence tomography segmentation techniques.,” *J. Neurol.*, vol. 259, no. 10, pp. 2119–30, Oct. 2012.
- [61] K. Shindler, E. Ventura, M. Dutt, and A. Rostami, “Inflammatory demyelination induces axonal injury and retinal ganglion cell apoptosis in experimental optic neuritis,” *Exp. Eye Res.*, vol. 87, no. 3, pp. 208–213, Sep. 2008.
- [62] J. N. Ratchford, S. Saidha, E. S. Sotirchos, M. A. Seigo, C. Eckstein, M. K. Durbin, J. D. Oakley, S. A. Meyer, A. Conger, T. C. Frohman, and S. D. Newsome, “Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell / inner plexiform layer thinning,” 2012.
- [63] E. Schneider, H. Zimmermann, T. Oberwahrenbrock, F. Kaufhold, E. M. Kadas, A. Petzold, F. Bilger, N. Borisow, S. Jarius, B. Wildemann, K. Ruprecht, A. U. Brandt, and F. Paul, “Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis.,” *PLoS One*, vol. 8, no. 6, p. e66151, Jan. 2013.
- [64] S. D. Walter, S. Walter, H. Ishikawa, K. M. Galetta, R. E. Sakai, D. J. Feller, S. B. Henderson, J. A. Wilson, M. G. Maguire, S. L. Galetta, E. Frohman, P. Calabresi, J. S. Schuman, L. Balcer, H. Ishikawa, K. Galetta, R. Sakai, D. Feller, S. Henderson, J. Wilson, M. Maguire, S. Galetta, E. Frohman, P. Calabresi, J. Schuman, and L. Balcer, “Ganglion Cell Loss in Relation to Visual Disability in Multiple Sclerosis,” *Ophthalmology*, vol. 119, no. 6, pp. 1250–1257, Jun. 2012.
- [65] J. M. VANBUREN, “TRANS-SYNAPTIC RETROGRADE DEGENERATION IN THE VISUAL SYSTEM OF PRIMATES.,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 26, pp. 402–9, Oct. 1963.
- [66] H. Johnson and A. Cowey, “Transneuronal retrograde degeneration of retinal ganglion cells following restricted lesions of striate cortex in the monkey.,” *Exp. brain Res.*, vol. 132, no. 2, pp. 269–75, May 2000.
- [67] P. Jindahra, A. Petrie, and G. Plant, “Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography.,” *Brain*, vol. 132, no. Pt 3, pp. 628–634, Mar. 2009.
- [68] I. Gabilondo, E. H. Martínez-Lapiscina, E. Martínez-Heras, E. Fraga-Pumar, S. Llufríu, S. Ortiz, S. Bullich, M. Sepulveda, C. Falcon, J. Berenguer, A. Saiz, B. Sanchez-Dalmau, and P. Villoslada, “Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis.,” *Ann. Neurol.*, vol. 75, no. 1, pp. 98–107, Jan. 2014.
- [69] J. Keller, B. Sánchez-Dalmau, and P. Villoslada, “Lesions in the posterior visual pathway promote trans-synaptic degeneration of retinal ganglion cells.,” *PLoS One*, vol. 9, no. 5, p. e97444, Jan. 2014.

- [70] S. Syc, S. Saidha, S. Newsome, J. Ratchford, M. Levy, E. Ford, C. Crainiceanu, M. Durbin, J. Oakley, S. Meyer, E. Frohman, and P. Calabresi, "Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis," *Brain*, vol. 135, no. 2, pp. 521–533, Feb. 2012.
- [71] S. Saidha, S. B. Syc, M. K. Durbin, C. Eckstein, J. D. Oakley, S. A. Meyer, A. Conger, T. C. Frohman, S. Newsome, J. N. Ratchford, E. M. Frohman, and P. A. Calabresi, "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.*, vol. 17, no. 12, pp. 1449–63, Dec. 2011.
- [72] D. Narayanan, H. Cheng, K. N. Bonem, R. Saenz, R. a Tang, and L. J. Frishman, "Tracking changes over time in retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in multiple sclerosis.," *Mult. Scler.*, vol. 20, no. 10, pp. 1331–41, Sep. 2014.
- [73] J.-C. Mwanza, M. K. Durbin, D. L. Budenz, C. A. Girkin, C. K. Leung, J. M. Liebmann, J. H. Peace, J. S. Werner, and G. Wollstein, "Profile and predictors of normal ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 52, no. 11, pp. 7872–9, Oct. 2011.
- [74] O. J. Knight, C. A. Girkin, D. L. Budenz, M. K. Durbin, and W. J. Feuer, "Effect of race, age, and axial length on optic nerve head parameters and retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD-OCT.," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 130, no. 3, pp. 312–8, Mar. 2012.
- [75] A. Green, S. McQuaid, S. Hauser, I. Allen, and R. Lyness, "Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration," *Brain*, vol. 133, no. 6, pp. 1591–1601, May 2010.
- [76] P. A. Kempster, B. Hurwitz, and A. J. Lees, "A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy.," *Neurology*, vol. 69, no. 5, pp. 482–5, Jul. 2007.
- [77] J. Jankovic, "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, no. 4, pp. 368–376, Apr. 2008.
- [78] S. Campenhausen, B. Bornschein, R. Wick, K. Bötzel, C. Sampaio, W. Poewe, W. Oertel, U. Siebert, K. Berger, and R. Dodel, "Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe.," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 15, no. 4, pp. 473–490, Aug. 2005.
- [79] A. Strzelczyk, J. Möller, M. Stamelou, A. Matusch, and W. Oertel, "[Atypical Parkinson syndromes].," *Nervenarzt*, vol. 79, no. 10, Oct. 2008.
- [80] S. Duerr, G. Wenning, K. Seppi, and W. Poewe, "[Atypical Parkinson syndromes--recent advances in diagnosis and therapy].," *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, vol. 80, no. 9, pp. 492–500, Sep. 2012.

- [81] S. Gilman, G. Wenning, P. Low, D. Brooks, C. Mathias, J. Trojanowski, N. Wood, C. Colosimo, A. Dürr, C. Fowler, H. Kaufmann, T. Klockgether, A. Lees, W. Poewe, N. Quinn, T. Revesz, D. Robertson, P. Sandroni, K. Seppi, and M. Vidailhet, "Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy.," *Neurology*, vol. 71, no. 9, pp. 670–676, Aug. 2008.
- [82] J. STEELE, J. RICHARDSON, and J. OLSZEWSKI, "PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY. A HETEROGENEOUS DEGENERATION INVOLVING THE BRAIN STEM, BASAL GANGLIA AND CEREBELLUM WITH VERTICAL GAZE AND PSEUDOBULBAR PALSY, NUCHAL DYSTONIA AND DEMENTIA.," *Arch. Neurol.*, vol. 10, pp. 333–359, Apr. 1964.
- [83] W. Dauer and S. Przedborski, "Parkinson's disease: mechanisms and models.," *Neuron*, vol. 39, no. 6, pp. 889–909, Sep. 2003.
- [84] M. Goedert, "Tau protein and neurodegeneration," in *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2004, vol. 15, no. 1, pp. 45–49.
- [85] J. Frederick, M. Rayborn, A. Laties, D. Lam, and J. Hollyfield, "Dopaminergic neurons in the human retina.," *J. Comp. Neurol.*, vol. 210, no. 1, pp. 65–79, Sep. 1982.
- [86] M. Satue, M. Seral, S. Otin, R. Alarcia, R. Herrero, M. P. Bambo, M. I. Fuertes, L. E. Pablo, and E. Garcia-Martin, "Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease.," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 98, no. 3, pp. 350–5, Mar. 2014.
- [87] C. Harnois and T. Paolo, "Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 31, no. 11, pp. 2473–2475, Nov. 1990.
- [88] M. Hajee, W. March, D. Lazzaro, A. Wolintz, E. Shrier, S. Glazman, and I. Bodis-Wollner, "Inner retinal layer thinning in Parkinson disease.," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 127, no. 6, pp. 737–741, Jun. 2009.
- [89] W. M. PAULUS, A. STRAUBE, and T. BRANDT, "VISUAL STABILIZATION OF POSTURE," *Brain*, vol. 107, no. 4, pp. 1143–1163, Dec. 1984.
- [90] I. Bodis-Wollner and M. Yahr, "Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease.," *Brain*, vol. 101, no. 4, pp. 661–671, Dec. 1978.
- [91] D. Regan and D. Neima, "Low-contrast letter charts in early diabetic retinopathy, ocular hypertension, glaucoma, and Parkinson's disease.," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 68, no. 12, pp. 885–9, Dec. 1984.
- [92] M. Price, R. Feldman, D. Adelberg, and H. Kayne, "Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease.," *Neurology*, vol. 42, no. 4, pp. 887–890, Apr. 1992.

- [93] H. Ikeda, G. Head, and C. Ellis, “Electrophysiological signs of retinal dopamine deficiency in recently diagnosed Parkinson’s disease and a follow up study.,” *Vision Res.*, vol. 34, no. 19, pp. 2629–2638, Oct. 1994.
- [94] C. Barnes, J. Yan, and G. Wilmot, “A negative electroretinogram (ERG) in a case of probable multiple system atrophy (MSA).,” *Doc. Ophthalmol.*, vol. 118, no. 3, pp. 247–256, Jun. 2009.
- [95] T. Bak, D. Caine, V. Hearn, and J. Hodges, “Visuospatial functions in atypical parkinsonian syndromes.,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 77, no. 4, pp. 454–456, Apr. 2006.
- [96] R. Inzelberg, J. Ramirez, P. Nisipeanu, and A. Ophir, “Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease.,” *Vision Res.*, vol. 44, no. 24, pp. 2793–2797, Nov. 2004.
- [97] G. Aaker, J. Myung, J. Ehrlich, M. Mohammed, C. Henchcliffe, and S. Kiss, “Detection of retinal changes in Parkinson’s disease with spectral-domain optical coherence tomography.,” *Clin. Ophthalmol.*, vol. 4, pp. 1427–1432, Jan. 2010.
- [98] I. Litvan, Y. Agid, D. Calne, G. Campbell, B. Dubois, R. Duvoisin, C. Goetz, L. Golbe, J. Grafman, J. Growdon, M. Hallett, J. Jankovic, N. Quinn, E. Tolosa, and D. Zee, “Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop.,” *Neurology*, vol. 47, no. 1, pp. 1–9, Jul. 1996.
- [99] S. Gilman, P. Low, N. Quinn, A. Albanese, Y. Ben-Shlomo, C. Fowler, H. Kaufmann, T. Klockgether, A. Lang, P. Lantos, I. Litvan, C. Mathias, E. Oliver, D. Robertson, I. Schatz, and G. Wenning, “Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy.,” *J. Auton. Nerv. Syst.*, vol. 74, no. 2–3, pp. 189–192, Dec. 1998.
- [100] A. Hughes, S. Daniel, L. Kilford, and A. Lees, “Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson’s disease: a clinico-pathological study of 100 cases.,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 55, no. 3, pp. 181–184, Mar. 1992.
- [101] B. Boeve, A. Lang, and I. Litvan, “Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia.,” *Ann. Neurol.*, vol. 54 Suppl 5, pp. S15–9, Jan. 2003.
- [102] P. Martínez-Martín, A. Gil-Nagel, L. M. Gracia, J. B. Gómez, J. Martínez-Sarriés, and F. Bermejo, “Unified Parkinson’s Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group.,” *Mov. Disord.*, vol. 9, no. 1, pp. 76–83, Jan. 1994.
- [103] M. Moschos, G. Tagaris, I. Markopoulos, I. Margetis, S. Tsapakis, M. Kanakis, and C. Koutsandrea, “Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss.,” *Eur. J. Ophthalmol.*, vol. 21, no. 1, pp. 24–29, Jan. 2011.

- [104] M. Schneider, H.-P. Müller, F. Lauda, H. Tumani, A. C. Ludolph, J. Kassubek, and E. H. Pinkhardt, “Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study.,” *J. Neural Transm.*, vol. 121, no. 1, pp. 41–7, Jan. 2014.
- [105] J.-G. Yu, Y.-F. Feng, Y. Xiang, J.-H. Huang, G. Savini, V. Parisi, W.-J. Yang, and X.-A. Fu, “Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis.,” *PLoS One*, vol. 9, no. 1, p. e85718, Jan. 2014.
- [106] D. Messina, A. Cerasa, F. Condino, G. Arabia, F. Novellino, G. Nicoletti, M. Salsone, M. Morelli, P. L. Lanza, and A. Quattrone, “Patterns of brain atrophy in Parkinson’s disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy.,” *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 17, no. 3, pp. 172–6, Mar. 2011.
- [107] T. G. Beach, J. Carew, G. Serrano, C. H. Adler, H. A. Shill, L. I. Sue, M. N. Sabbagh, H. Akiyama, N. Cuenca, J. Caviness, E. Driver-Dunckley, S. Jacobson, C. Belden, and K. Davis, “Phosphorylated α -synuclein-immunoreactive retinal neuronal elements in Parkinson’s disease subjects,” *Neurosci. Lett.*, vol. 571, pp. 34–38, 2014.
- [108] I. Bodis-Wollner, P. Kozlowski, S. Glazman, and S. Miri, “ α -synuclein in the inner retina in parkinson disease.,” *Ann. Neurol.*, vol. 75, no. 6, pp. 964–966, Jun. 2014.
- [109] H. Braak, K. Del Tredici, U. Rüb, R. A. I. de Vos, E. N. H. Jansen Steur, and E. Braak, “Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease.,” *Neurobiol. Aging*, vol. 24, no. 2, pp. 197–211, Jan. .
- [110] M. G. Spillantini and M. Goedert, “The alpha-synucleinopathies: Parkinson’s disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy.,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 920, pp. 16–27, Jan. 2000.
- [111] H. R. Morris, A. J. Lees, and N. W. Wood, “Neurofibrillary tangle parkinsonian disorders--tau pathology and tau genetics.,” *Mov. Disord.*, vol. 14, no. 5, pp. 731–6, Sep. 1999.
- [112] W. Ho, Y. Leung, A. W. Tsang, K. So, K. Chiu, and R. Chuen-chung, “Review : Tauopathy in the retina and optic nerve : does it shadow pathological changes in the brain ?,” no. November, pp. 2700–2710, 2012.
- [113] C. Schön, N. A. Hoffmann, S. M. Ochs, S. Burgold, S. Filser, S. Steinbach, M. W. Seeliger, T. Arzberger, M. Goedert, H. A. Kretschmar, B. Schmidt, and J. Herms, “Long-term in vivo imaging of fibrillar tau in the retina of P301S transgenic mice.,” *PLoS One*, vol. 7, no. 12, p. e53547, Jan. 2012.
- [114] O. Altıntaş, P. Işeri, B. Ozkan, and Y. Çağlar, “Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson’s disease.,” *Doc. Ophthalmol.*, vol. 116, no. 2, pp. 137–46, Mar. 2008.

- [115] B. Jiménez, F. Ascaso, J. Cristóbal, and J. Val, “Development of a prediction formula of Parkinson disease severity by optical coherence tomography.,” *Mov. Disord.*, vol. 29, no. 1, pp. 68–74, Jan. 2014.
- [116] N. Roth, S. Saidha, H. Zimmermann, A. Brandt, J. Isensee, A. Benkhellouf-Rutkowska, M. Dornauer, A. Kühn, T. Müller, P. A. Calabresi, and F. Paul, “Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson’s disease.,” *Mov. Disord.*, vol. 29, no. 9, pp. 1163–1170, Aug. 2014.
- [117] A. Compston, “Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver, by S. A. Kinnier Wilson, (From the National Hospital, and the Laboratory of the National Hospital, Queen Square, London) *Brain* 1912: 34; 295-509.,” *Brain*, vol. 132, no. Pt 8, pp. 1997–2001, Aug. 2009.
- [118] J. Weiß, “Über den Tellerrand – Seltene Erkrankung: Morbus Wilson,” *Z. Gastroenterol.*, vol. 52, no. 02, pp. 174–174, Feb. 2014.
- [119] M. Frydman, B. Bonn -Tamir, L. Farrer, P. Conneally, A. Magazanik, S. Ashbel, and Z. Goldwicht, “Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 82, no. 6, pp. 1819–1821, Mar. 1985.
- [120] P. Bull, G. Thomas, J. Rommens, J. Forbes, and D. Cox, “The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene.,” *Nat. Genet.*, vol. 5, no. 4, pp. 327–337, Dec. 1993.
- [121] S. K and K. Ray, “Wilson’s disease: an update.,” *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, vol. 2, no. 9, pp. 482–493, Sep. 2006.
- [122] S. Riordan and R. Williams, “The Wilson’s disease gene and phenotypic diversity.,” *J. Hepatol.*, vol. 34, no. 1, pp. 165–171, Jan. 2001.
- [123] A. Ala, J. Borjigin, A. Rochwarger, and M. Schilsky, “Wilson disease in septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis.,” *Hepatology*, vol. 41, no. 3, pp. 668–670, Mar. 2005.
- [124] J. WALSHE, “Wilson’s disease. The presenting symptoms.,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 37, pp. 253–256, Jun. 1962.
- [125] R. Pfeiffer, “Wilson’s disease.,” *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 100, pp. 681–709, Jan. 2011.
- [126] D. Wiebers, R. Hollenhorst, and N. Goldstein, “The ophthalmologic manifestations of Wilson’s disease.,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 52, no. 7, pp. 409–416, Jul. 1977.
- [127] A. Ala, A. Walker, K. Ashkan, J. Dooley, and M. Schilsky, “Wilson’s disease.,” *Lancet*, vol. 369, no. 9559, pp. 397–408, Feb. 2007.

- [128] C. Fleming, E. Dickson, H. Wahner, R. Hollenhorst, and J. McCall, "Pigmented corneal rings in non-Wilsonian liver disease.," *Ann. Intern. Med.*, vol. 86, no. 3, pp. 285–288, Mar. 1977.
- [129] B. Herron, "Wilson's disease (hepatolenticular degeneration).," *Ophthalmic Semin.*, vol. 1, no. 1, pp. 63–69, Jan. 1976.
- [130] S. Sinha, A. Taly, S. Ravishankar, L. Prashanth, K. Venugopal, G. Arunodaya, M. Vasudev, and H. Swamy, "Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation.," *Neuroradiology*, vol. 48, no. 9, pp. 613–621, Sep. 2006.
- [131] G. Arendt, H. Hefter, W. Stremmel, and G. Strohmeyer, "The diagnostic value of multi-modality evoked potentials in Wilson's disease.," *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 34, no. 3, pp. 137–148, Apr. 1994.
- [132] G. Grimm, C. Madl, R. Katzenschlager, W. Oder, P. Ferenci, and A. Gangl, "Detailed evaluation of evoked potentials in Wilson's disease.," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 82, no. 2, pp. 119–124, Feb. 1992.
- [133] M. U. Misra, and J. Kalita, "A study of clinical, MRI and multimodality evoked potentials in neurologic Wilson disease.," *Eur. J. Neurol.*, vol. 14, no. 5, pp. 498–504, May 2007.
- [134] M. Topcu, M. Topcuoglu, G. Kose, G. Nurlu, and G. Turanli, "Evoked potentials in children with Wilson's disease.," *Brain Dev.*, vol. 24, no. 5, pp. 276–280, Aug. 2002.
- [135] T. Ilić, M. Svetl, S. Petković, and V. Kostić, "[Multimodal evoked potential abnormalities in patients with Wilson's disease].," *Srp. Arh. Celok. Lek.*, vol. 133, no. 7–8, pp. 331–337, Jul. 2005.
- [136] P. Satishchandra and K. Naik, "Visual pathway abnormalities Wilson's disease: an electrophysiological study using electroretinography and visual evoked potentials.," *J. Neurol. Sci.*, vol. 176, no. 1, pp. 13–20, May 2000.
- [137] E. Roberts and M. Schilsky, "Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update.," *Hepatology*, vol. 47, no. 6, pp. 2089–2111, Jun. 2008.
- [138] H. Hefter, G. Arendt, W. Stremmel, and H. Freund, "Motor impairment in Wilson's disease, I: Slowness of voluntary limb movements.," *Acta Neurol. Scand.*, vol. 87, no. 2, pp. 133–147, Feb. 1993.
- [139] J. Dingle and W. H. Havener, "Ophthalmoscopic changes in a patient with Wilson's disease during long-term penicillamine therapy.," *Ann. Ophthalmol.*, vol. 10, no. 9, pp. 1227–30, Sep. 1978.
- [140] P. Albrecht, M. Ringelstein, A. Muller, N. Keser, T. Dietlein, A. Lappas, A. Foerster, H. Hartung, O. Aktas, and A. Methner, "Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography," *Mult. Scler. J.*, vol. 18, no. 10, pp. 1422–1429, Sep. 2012.

- [141] U. Welsch, "Sobotta, Atlas Histologie," in *Urban & Fischer 7. Auflage*, 1993, p. 217.
- [142] Heidelberg Engineering, "SPECTRALIS OCT," in *User manual Software Version 5.4*, 2012, p. 23.

Lizenzen und Genehmigungen

P. Albrecht, M. Ringelstein, A. Müller, N. Keser, T. Dietlein, A. Lappas, A. Foerster, H. Hartung, O. Aktas, and A. Methner, “Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography,” *Mult. Scler. J.*, vol. 18, no. 10, pp. 1422–1429, Sep. 2012.: *Die Genehmigung für die Nutzung der Inhalte der o.g. Veröffentlichung wurde mir am 09.08.2016 per Mail durch SAGE Publishing erteilt.*

P. Albrecht, A.-K. Müller, M. Südmeyer, S. Ferrea, M. Ringelstein, E. Cohn, O. Aktas, T. Dietlein, Alex, A. Lappas, ra Lappas, A. Foerster, H.-P. Hartung, A. Schnitzler, and A. Methner, “Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes.,” *PLoS One*, vol. 7, no. 4, p. e34891, Jan. 2012.

PlosOne: „*No permission is required from the authors or the publishers to reuse or repurpose PLOS content provided the original article is cited.*“

A.-K. Müller, C. Blasberg, M. Südmeyer, O. Aktas, and P. Albrecht, “Photoreceptor layer thinning in parkinsonian syndromes.,” *Mov. Disord.*, vol. 29, no. 9, pp. 1222–3, Aug. 2014.

Lizenznummer: 3924870589703

P. Albrecht, A.-K. Müller, M. Ringelstein, D. Finis, G. Geerling, E. Cohn, O. Aktas, H.-P. Hartung, H. Hefter, and A. Methner, “Retinal neurodegeneration in Wilson’s disease revealed by spectral domain optical coherence tomography.,” *PLoS One*, vol. 7, no. 11, p. e49825, Jan. 2012.

PlosOne: „*No permission is required from the authors or the publishers to reuse or repurpose PLOS content provided the original article is cited.*“

F. Grehn, “Augenheilkunde,” in *31. Auflage, Springer*, 2012, pp. 215–217.

Lizenznummer: 3925500553180

M. Velthoven, D. Faber, F. Verbraak, T. Leeuwen, and M. Smet, “Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina.,” *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 26, no. 1, pp. 57–77, Jan. 2007.

Lizenznummer: 3924880561026

Welsch, Sobotta Atlas Histologie, p. 217, 7.Auflage 2005 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München: *Die Genehmigung für die Nutzung der o.g. Abbildung wurde mir am 10.08.2016 per Mail von Elsevier erteilt.*

Heidelberg Engineering, "SPECTRALIS OCT," in *User manual Software Version 5.4*, 2012, p. 23.: *Die Genehmigung für die Nutzung der o.g. Abbildung wurde mir am 10.08.2016 per Mail von der Heidelberg Engineering[®] GmbH erteilt.*

Anteilerklärung:

Ann-Kristin Müller hatte folgende Anteile an den vorgelegten Publikationen:

P. Albrecht, **A.-K. Müller**, M. Südmeyer, S. Ferrea, M. Ringelstein, E. Cohn, O. Aktas, T. Dietlein, Alex, A. Lappas, A. Foerster, H.-P. Hartung, A. Schnitzler, and A. Methner, „Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes“, PLoS One, vol. 7, no. 4, p. e34891, Jan. 2012.

Beiträge: Patientenrekrutierung. OCT-Messung mit Unterstützung von Eva Cohn und PD Dr. P. Albrecht. Segmentation der Retinaschichten in der OCT-Software. Statistische Analysen unter Anleitung von PD Dr. P. Albrecht. Erstellung der Graphen und Abbildungen. Mitarbeit bei der Interpretation und Dokumentation der Daten inklusive Mitarbeit beim Erstellen der Publikation in Zusammenarbeit mit den anderen Koautoren und unter Anleitung von PD Dr. P. Albrecht.

P. Albrecht, M. Ringelstein, **A.-K. Müller**, N. Keser, T. Dietlein, A. Lappas, A. Foerster, H. Hartung, O. Aktas, and A. Methner, Mult. Scler. J., „Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography“, vol. 18, no. 10, pp. 1422–1429, Sep. 2012.

Beiträge: Patientenrekrutierung. OCT-Messung mit Unterstützung von Eva Cohn, Nazmiye Keser und PD Dr. P. Albrecht. Segmentation der Retinaschichten in der OCT-Software mit Unterstützung von Nazmiye Keser. Statistische Analysen unter Anleitung von PD Dr. P. Albrecht. Erstellung der Graphen und Abbildungen. Mitarbeit bei der Interpretation und Dokumentation der Daten inklusive Mitarbeit beim Erstellen der Publikation in Zusammenarbeit mit den anderen Koautoren und unter Anleitung von PD Dr. P. Albrecht.

P. Albrecht, **A.-K. Müller**, M. Ringelstein, D. Finis, G. Geerling, E. Cohn, O. Aktas, H.-P. Hartung, H. Hefter, and A. Methner, „Retinal neurodegeneration in Wilson’s disease revealed by spectral domain optical coherence tomography“ PLoS One, vol. 7, no. 11, p. e49825, Jan. 2012.

Beiträge: Patientenrekrutierung. OCT-Messung mit Unterstützung von Eva Cohn und PD Dr. P. Albrecht. Segmentation der Retinaschichten in der OCT-Software. Statistische Analysen unter Anleitung von PD Dr. P. Albrecht. Erstellung der Graphen und Abbildungen. Mitarbeit bei der Interpretation und Dokumentation der Daten inklusive Mitarbeit beim Erstellen der Publikation in Zusammenarbeit mit den anderen Koautoren und unter Anleitung von PD Dr. P. Albrecht.

A.-K. Müller*, C. Blasberg*, M. Südmeyer, O. Aktas, and P. Albrecht, „Photoreceptor layer thinning in parkinsonian syndromes“ *Mov. Disord*, vol. 29, no. 9, pp. 1222–3, Aug. 2014. (*gleichberechtigte Erstautorinnen)

Beiträge: Verfassung der Publikation, Segmentierung der Retinaschichten in der OCT-Software, statistische Analyse der Daten und Erstellung der Graphen alles zu gleichen Teilen wie Christine Blasberg unter Anleitung von PD Dr. P. Albrecht.

PD Dr. Philipp Albrecht

Betreuer der Promotion

Ann-Kristin Müller

Promotionsanwärterin

Danksagung

Zuerst möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn PD Dr. Philipp Albrecht für die großartige Unterstützung bei meinem Promotionsvorhaben danken. Er hat mich stets bei meinem Vorhaben ermutigt und durch die spannende gemeinsame wissenschaftliche Arbeit auch mein Interesse am Fachgebiet der Neurologie erweckt. Auch nach dem Studium steht er mir im Klinikalltag und im Rahmen der wissenschaftlichen Arbeit fortwährend als Mentor zur Seite. Ein großer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Axel Methner, der mich vertrauensvoll in seine Arbeitsgruppe aufnahm und es mir ermöglichte, diese Dissertation zu erstellen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Hans-Peter Hartung für die Möglichkeit, die Arbeit an seiner Klinik anfertigen und mittlerweile dort selbst auch arbeiten zu dürfen.

Ein großer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Orhan Aktas, der immer ein offenes Ohr für mich hatte und mich beharrlich motivierte.

Ich danke weiterhin Herrn Prof. Dr. Alfons Schnitzler, Herrn PD Dr. Martin Südmeyer und Herrn Stefano Ferrea aus dem Zentrum für Bewegungsstörungen und Neuromodulation, die mir bei der Arbeit mit den Parkinson-Patienten stets helfend zur Seite standen. Herrn Prof. Dr. Dr. Harald Hefter danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Arbeit mit den Morbus-Wilson-Patienten.

Ich danke meinen Eltern und meinem Partner Dr. Martin Gramsch für ihre unablässige Motivation, Fürsorge, Liebe und Geduld.

Zuletzt möchte ich jenen Patienten und Patientinnen meinen Dank aussprechen, die durch ihre Teilnahme diese Studien erst möglich machten.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Ann-Kristin Müller

Düsseldorf, 26.07.2015