

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

**Quantifizierung retinaler Neurodegeneration mittels optischer
Kohärenztomographie bei idiopathischer Moyamoya-Erkrankung und
Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension**

Dissertation

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

vorgelegt von

Christine Blasberg

(2020)

Meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

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

P. Albrecht, **C. Blasberg**, S. Lukas, M. Ringelstein, A.-K. Müller, J. Harmel, E.-M. Kadas, D. Finis, R. Guthoff, O. Aktas, H.-P. Hartung, F. Paul, A. U. Brandt, P. Berlit, A. Methner, M. Kraemer, „Retinal pathology in idiopathic moyamoya angiopathy detected by optical coherence tomography“ *Neurology*, vol. 85, no. 6, pp 521-7, July 2015.

P. Albrecht, **C. Blasberg**, M. Ringelstein, A.-K. Müller, D. Finis, R. Guthoff, E.-M. Kadas, W. Lagreze, O. Aktas, H.-P. Hartung, F. Paul, A. U. Brandt, A. Methner, „Optical coherence tomography for the diagnosis and monitoring of idiopathic intracranial hypertension“, *Journal of Neurology*, vol. 264, no. 7, pp1270-80, July 2017.

Zusammenfassung

Verlieren Neurone aufgrund pathologischer Prozesse ihre Struktur und/oder Funktion spricht man von Neurodegeneration. Die betroffenen Patienten leiden in der Folge häufig an daraus resultierenden kognitiven oder funktionellen Einschränkungen. Es ist von großem Interesse Untersuchungsmethoden zu entwickeln, die degenerative Veränderungen quantifizieren, um möglichst früh neuroprotektive Therapien einleiten zu können. Die Retina stellt den embryologisch periphersten Teil des zentralen Nervensystems dar. Die hochauflösende, nicht-invasive optische Kohärenzthomographie (OCT) nutzt diese anatomische Besonderheit, sodass die Retina gewissermaßen als Fenster zum Gehirn dient, um, die dort in ähnlicher Weise ablaufenden neurodegenerativen Veränderungen, zu visualisieren. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir retinale Veränderungen 25 Patienten mit idiopathischer Moyamoya Angiopathie und 21 Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension. Mittels eines *Spectral Domain* OCT Geräts (*Heidelberg Engineering*®) vermaßen wir die einzelnen retinalen Schichtdicken in transfovealen Schnitten und peripapillären Ringscans. Wir ermittelten im Weiteren die makulären Volumina der einzelnen Schichten sowie das Volumen des Sehnervkopfes (*ONH*). Bei den Untersuchungen unserer Patienten mit idiopathischer Moyamoya Angiopathie konnten wir sowohl eine Reduktion des *ONH*-Volumens als auch eine Reduktion des Volumens der retinalen Nervenfaserschicht (*RNFL*) feststellen. Dies zeigte sich auch ohne das Vorliegen einer mit dieser Erkrankung häufig vergesellschafteten *Morning Glory Anomalie*. Bei unseren Patienten mit idiopathischer intrakraniellen Hypertension zeigte sich ein erhöhtes *ONH* Volumen zum Baselinezeitpunkt, das unter Therapie mit *Azetazolamid* und Lumbalpunktion rückläufig war. Zudem zeigte sich bei diesem Kollektiv auch das makuläre *RNFL* Volumen über die Zeit gemessen signifikant reduziert. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen, dass die OCT ein geeignetes Untersuchungsinstrument darstellt, um retinale Neurodegeneration bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen zu quantifizieren. Es bedarf allerdings weiterer longitudinaler Studien, um zu evaluieren inwieweit die OCT auch im klinischen Alltag zur Diagnostik oder zum Monitoring der Krankheitsprozesse der idiopathischen Moyamoya-Angiopathie und der idiopathischen intrakraniellen Hypertension genutzt werden kann und sollte.

Abstract

If pathological processes cause loss of structure and function of neurons it is called neurodegeneration. Subsequently the patients often suffer from resulting cognitive or functional limitations. It is of high interest to develop investigations, which are able to quantify degenerative changes in order to induce a neuroprotective therapy in early stages of the disease. The retina represents the embryologically peripheral part of the central nervous system. High-resolution, non-invasive optical coherence tomography (OCT) utilizes this anatomical peculiarity, so that the retina effectively serves as a window to the brain to visualize similar neurodegenerative changes that occur in the brain. In this study, we investigated retinal changes in 25 patients with idiopathic Moyamoya angiopathy and 21 patients with idiopathic intracranial hypertension. Using a Spectral Domain OCT device (Heidelberg Engineering®), we measured the individual retinal layer thicknesses in transfoveal sections and peripapillary ring scans. We determined the macular volumes of the individual layers as well as the volume of the optic nerve head (ONH). In our patients with idiopathic Moyamoya angiopathy, we found a reduction in ONH volume as well as a reduction in the volume of the retinal nerve fiber layer (RNFL). This was also evident without the presence of a Morning Glory anomaly often associated with this disease. In our patients with idiopathic intracranial hypertension, there was an increased ONH volume at baseline, which decreased due to treatment with acetazolamide and lumbar puncture. In addition, the macular RNFL volume was significantly reduced over time in this collective. The results of the present study show that OCT is a suitable examination tool to quantify retinal neurodegeneration in different neurological diseases. However, further longitudinal studies are needed to evaluate to what extent OCT can and should be used in everyday clinical practice to diagnose or monitor disease processes in idiopathic moyamoyan angiopathy and idiopathic intracranial hypertension.

Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i>
AION	Anteriore ischämische Optikusneuropathie
ART	<i>Automatic Real Time</i>
BMI	Body Maß Index
CBS	<i>Corticobasal syndrome</i> (kortikobasales Syndrom)
cCT	craniale Computertomographie
cMRT	cerebrale Magnetresonanztomographie
cSLO	<i>Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy</i>
CTA	computertomographische Angiographie
EEG	Elektroenzephalogramm
ELM	<i>External Limiting Membrane</i> (Äußere Gliagrenzmembran)
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
GCIP	<i>Ganglion cell / inner plexiform layer</i>
GCL	<i>Ganglion cell layer</i> (Ganglienzellschicht)
GEE	<i>Generalized Estimating Equation Models</i>
HC	<i>Healthy Controls</i> (gesunde Kontrollen)
IIH	idiopathische intrakranielle Hypertension
ILM	<i>Inner limiting membrane</i>
INL	<i>Inner nuclear layer</i> (innere Körnerzellschicht)
IPL	<i>Inner plexiform layer</i> (innere plexiforme Schicht)
ISOS	<i>Inner Segment – Outer Segment</i>
LP	Lumbalpunktion
Mac.	Makula
Mac. X	gemessen in transfovealen Kreuz-Scans
MGDA	<i>Morning Glory Disc Anomaly</i>
MMA	idiopathische Moyamoya Angiopathie

MRA	magnetresonanztomographische Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	zerebellärer MSA-TYP
MSA-P	parkinsonistischer Typ
MT	<i>Macular thickness</i> (makuläre Dicke)
N.	<i>Nervus</i>
n.s.	nicht signifikant
OCT	optische Kohärenztomographie
ON	<i>Optic nerve</i>
ONH	<i>Optic nerve head</i> (Sehnervkopf)
ONL	<i>Outer nuclear layer</i> (äußere Körnerzellschicht)
OPL	<i>Outer plexiform layer</i> (äußere plexiforme Schicht)
OPLONL	<i>Outer plexiform layer/ Outer nuclear layer</i> (äußere plexiforme und äußere Körnerschicht)
ONSD	<i>Optic nerve sheath diameter</i> (Durchmesser der Sehnervenscheide)
OPT	<i>Outer Photoreceptor Tips</i>
ORL	<i>Outer retinal layer</i> (Innere Körnerschicht bis Bruchmembran)
PD	<i>Parkinson's Disease</i> (idiopathisches Parkinsonsyndrom)
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
PPR	Peripapillärer Ringscan
RGC	<i>Retinal ganglion cells</i> (retinale Ganglienzellen)
RNFL	<i>Retinal nerve fiber layer</i> (retinale Nervenfaserschicht)
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
SD-OCT	<i>Spectral-Domain-OCT</i>
SLD	superluminiszenten Diode
TD-OCT	<i>Time-Domain-OCT</i>
TMV	totales makuläres Volumen
Th	<i>thickness</i> (Dicke)

TRT	<i>Total retinal thickness</i> (totale retinale Dicke)
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
US	Ultraschall
VEP	Visuell evozierte Potentiale
Vol.	Volumen
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der Retina	3
Abb. 2: Schnitt durch die Macula lutea mit zentral liegender Fovea centralis.....	4
Abb. 3: Schematische Darstellung der Time Domain OCT	8
Abb. 4: Schematische Darstellung der Spectral Domain OCT	9
Abb. 5: Makulärer Volumenscan	10
Abb. 6: Peripapillärer Ringscan	11
Abb. 7: ONH Volumen Scan.....	21
Abb. 8: Makulärer Volumenscan	22
Abb. 9: Peripapilläre Ringscans	23
Abb. 10: Transfoveale Kreuz-Scans.....	24
Abb. 11: Zusatzaufnahmen.....	26
Abb. 12: Flussdiagramm der Patientenrekrutierung.....	36
Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der Studie	37
Abb. 14: Regressionsanalyse zwischen Sehnervkopfvolumen und Liquordruck.....	39
Abb. 15: Retinale volumetrische Parameter zum Baselinezeitpunkt	40
Abb. 16: Visus zum Baselinezeitpunkt.....	41
Abb. 17: Retinale Veränderungen über die Zeit.....	43
Abb. 18: RNFL Änderungsraten und deren Korrelation.....	44
Abb. 19: Volumenänderung der retinalen Parameter über die Zeit.....	45
Abb. 20: Makuläre RNFL Volumenänderung der verschiedenen Quadranten	46
Abb. 21: Peripapilläre Ringscans	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: OCT-Parameter aller Moyamoya-Patienten.....	20
Tabelle 2: Diagnosekriterien der IIH nach Friedman et al (2)	31
Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Baselineparameter der HC und der IIH Patienten.....	38

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung.....	1
2. Aufbau der Arbeit.....	2
3. Die Retina - Anatomische Grundlagen	2
4. Methoden.....	5
4.1. Optische Kohärenztomographie (OCT).....	5
4.1.1 Zur Geschichte der optischen Kohärenztomographie	5
4.1.2 Funktionsprinzipien der optischen Kohärenztomographie.....	7
4.1.3 Die OCT in unseren Studien.....	10
4.2. Ultraschall Untersuchungen.....	13
4.3. Statistische Auswertung	13
5. Optische Kohärenztomographie bei idiopathischer Moyamoya-Angiopathie.....	14
5.1. Krankheitsbild.....	14
5.2. Forschungsstand.....	17
5.3. Patientenkollektiv	18
5.4. Ergebnisse.....	19
5.4.1 Klinische Parameter.....	19
5.4.2 OCT Parameter	20
5.4.3 Regressionsanalyse.....	25
5.4.4 Zusatzaufnahmen: <i>MultiColor–Scanning Laser Imaging</i> und <i>Spectralis Blue Peak Autofluoreszenz</i>	25
5.5. Diskussion.....	26
6. Optische Kohärenztomographie bei idiopathischer intrakranieller Hypertension.....	29
6.1. Krankheitsbild.....	29
6.2. Forschungsstand.....	32
6.3. Patientenkollektiv	34
6.4. Ergebnisse.....	36
6.4.1 Klinische Parameter und der zeitliche Verlauf.....	36
6.4.2 OCT Parameter zum Baseline-Zeitpunkt	38

6.4.3	Liquordruck und Sehnervkopfvolumen.....	38
6.4.4	Sehnervkopfvolumen und makuläre Volumina zum Baseline-Zeitpunkt	39
6.4.5	Retinale Veränderung im zeitlichen Verlauf.....	42
6.4.6	Peripapilläre Ringscans	47
6.5.	Diskussion.....	48
7.	Zusammenfassung und Ausblick	50
8.	Literaturverzeichnis.....	53

1. Einführung

Bei neurodegenerativen Erkrankungen kommt es zum Struktur- und Funktionsverlust von Nervenzellen. Auch wenn die genauen Ursachen der meisten neurodegenerativen Erkrankungen bisher nicht gänzlich erklärt sind (1), unterscheidet man primäre neurodegenerative Erkrankungen wie z.B. Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer, von sekundären neurodegenerativen Erkrankungen, deren Ursache z.B. inflammatorisch, vaskulär oder traumatisch bedingt sein können, wie z.B. bei der Multiplen Sklerose (MS), der Moyamoya-Erkrankung oder der idiopathischen intrakraniellen Hypertension. Wichtig ist, dass man frühzeitig das Vorliegen einer neurodegenerativen Erkrankung erkennt und, sofern möglich, therapiert, um Folgeschäden durch axonale Verluste vorzubeugen und wenn möglich zu verhindern.

Eine große Rolle bei der Diagnostik und dem Monitoring neurodegenerativer Erkrankungen spielt die Magnetresonanztomographie (MRT) (2–4). Allerdings konnte in einzelnen Studien gezeigt werden, dass zwar häufig das Vorliegen der Erkrankung mittels MRT nachgewiesen werden kann, die Ergebnisse aber nicht immer mit dem klinischen Verlauf korrelieren (5,6). Zudem stellt die MRT ein sehr aufwändiges, teures Verfahren dar, das im klinischen Alltag nicht ubiquitär zur Diagnostik und engmaschigen Kontrolluntersuchungen zur Verfügung steht. Daher ist es wichtig andere ergänzende Biomarker zur Detektion von Neurodegeneration zu finden, die schneller und einfacher in ihrer Anwendung sind und im besten Fall mit der Klinik des Patienten korrelieren.

Die optische Kohärenztomographie (OCT) stellt ein nicht-invasives Verfahren dar, das die anatomische Besonderheit der Retina nutzt. Sie gilt embryologisch als peripherster Anteil des zentralen Nervensystems (ZNS) und die Axone verlaufen hier unmyelinisiert (7). Die OCT generiert hochauflösende Bilder der Retina, sodass axonale Neurodegeneration direkt visualisiert werden kann. Die vorliegende Arbeit untersucht, inwieweit die Quantifizierung retinaler Neurodegeneration mittels der OCT bei idiopathischer Moyamoya-Erkrankung (MMA) und bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (IIH) möglich ist.

2. Aufbau der Arbeit

Da wir Studien zu unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen durchführten, macht dies eine genauere Betrachtung der jeweiligen Erkrankung und deren Forschungsstand sowie eine gesonderte Diskussion erforderlich. Da alle Studien retinale Veränderungen thematisieren, die durch die OCT gemessen wurden, erfolgt im Kapitel drei zunächst eine Beschreibung der Anatomie und Funktion der Retina („Die Retina – Anatomische Grundlagen“ Kapitel 3.). Kapitel vier enthält Erläuterungen zu den in unseren Studien verwandten technischen Geräten und deren Funktionsprinzipien, sowie zu den statistische Auswertungen („Methoden“, Kapitel 4.). In den Kapiteln fünf und sechs werden die einzelnen neurologischen Erkrankungen, sowie unsere Forschungsergebnisse dargelegt und diskutiert. Eine zusammenfassende Diskussion findet sich in Kapitel sieben („Zusammenfassung und Ausblick“, Kapitel 7.).

3. Die Retina - Anatomische Grundlagen

Die Retina lässt sich lichtmikroskopisch in 10 Schichten aufteilen, die alle ineinander greifen und eine komplexe Funktionseinheit darstellen (Abb. 1). Zunächst gilt das Augenmerk dem groben Aufbau, bevor kurz die einzelnen Schichten und ihre Funktionen erläutert werden. Direkt über der Bruch-Membran liegt die erste Schicht, das *Stratum Pigmentosum* (Pigmentepithel). Dieses wird nicht nur aufgrund seiner anatomischen Lage, sondern auch wegen seiner klar funktionellen Abgrenzbarkeit - es hat keine sinnesverarbeitende Funktion - als einzige Schicht dem äußeren Retinablatt zugeordnet. Die folgenden 9 Schichten sind dem inneren Retinablatt zugehörig, das auch als *Stratum nervosum* bezeichnet wird. Dem Pigmentepithel schließen sich nach anterior das *Stratum segmentorum* (Photorezeptorschicht,), das *Stratum limitans externa* (Äußere Gliagrenzmembran, *External Limiting Membrane, ELM*), das *Stratum nucleare externum* (äußere Körnerschicht, *Outer nuclear layer, ONL*) das *Stratum plexiforme externum* (äußere plexiforme Schicht, *Outer plexiform layer, OPL*), das *Stratum nucleare internum* (innere Körnerschicht, *Inner nuclear layer, INL*), das *Stratum plexiforme internum* (innere plexiforme Schicht, *Inner plexiform layer, IPL*), das *Stratum ganglionicum* (Ganglienzellschicht, *Ganglion Cell Layer, GCL*), das *Stratum neurofibrarum* (Nervenfaserschicht, *Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL*) sowie das *Stratum limitans internum* (Innere Grenzmembran, *Inner limiting membrane, ILM*) an (8,9).

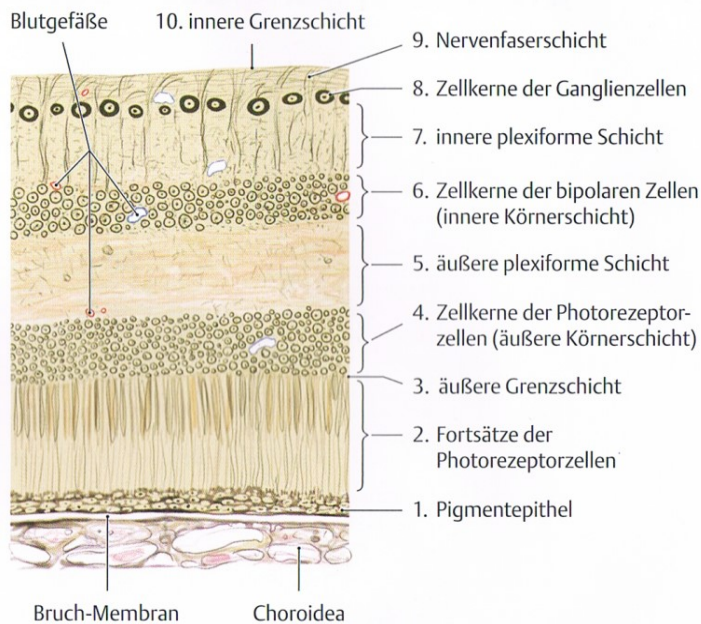


Abb. 1: Schematische Darstellung der Retina

Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., Wesker, K., 2006, Prometheus, LernAtlas der Anatomie, Kopf und Neuroanatomie, Thieme (10)

Das Licht durchdringt alle Netzhautschichten und erst durch die Photorezeptoren, den Stäbchen und Zapfen, deren Perikarya in der äußeren Körnerschicht liegen, wird der Lichtreiz in elektrische Potentiale umgewandelt. Sie stellen das erste Neuron dar. Diese Informationen werden nun über das zweite Neuron, die bipolaren Zellen, deren Perikarya in der inneren Körnerschicht liegen, und das dritte Neuron, die Ganglienzellen, mit ihren Zellkörpern in der Ganglienzellschicht, weitergeleitet. Die unmyelinisierten Axone der Ganglienzellen, die im Wesentlichen die Nervenfaserschicht bilden, ziehen zur Sehnervpapille (*Papilla n. optici*, *Discus n. optici*) und vereinigen sich zum *N. opticus*, der die Sinneswahrnehmung an verarbeitende Zentren im Hirn weiterleitet (8).

Zu den Photorezeptoren zählen die ca. 120 Millionen Stäbchen, die vor allem für das hell-dunkel sehen verantwortlich sind und die ca. 6 Millionen farbwahrnehmenden Zapfen. Dem Pigmentepithel liegt das sog. Außensegment der Photorezeptoren an. Dies ist der Teil der Zellen, in dem die Umwandlung des Lichtreizes in einen neuronalen Impuls stattfindet, und das sich stetig regeneriert. Die hierbei anfallenden Metaboliten werden vom Pigmentepithel phagozytiert (7). Am Übergang vom Außen- zum Innensegment der Sinneszellen befindet sich die äußere Gliagrenzmembran, eine Verbindung der Stäbchen und Zapfen über *Zonula*

adhaerentes mit Gliazellen, den Müller-Zellen. Ihre Perikarya liegen in der inneren Körnerschicht und mit ihren langen Fortsätzen bilden sie schließlich das *Stratum limitans internum*. In der inneren und äußeren plexiformen Schicht findet jeweils die Signalübertragung vom ersten auf das zweite Neuron bzw. vom zweiten auf das dritte Neuron statt. An diesem komplexen Prozess sind inhibitorische Interneurone, die amakrinen Zellen sowie Horizontalzellen, im Sinne der Kontrastverstärkung beteiligt. Ihre Perikarya liegen in der inneren Körnerschicht. In der äußeren plexiformen Schicht wirken die Horizontalzellen auf die Signalübertragung von den Photorezeptoren auf die bipolaren Zellen ein und in der inneren plexiformen Schicht sind die amakrinen Zellen als hemmende Interneurone bei dem Informationsfluss von bipolar Zellen auf die Ganglienzellen zwischen geschaltet (7).

In der Mitte des Augenhintergrundes befindet sich die *Macula lutea* (Gelber Fleck) mit einem Durchmesser von 5 mm, in dessen Zentrum die *Fovea centralis* liegt (Abb. 2) (9). Sie ist der tiefste Punkt der Makula und misst ca. 0.5 mm im Durchmesser (8). Hier befinden sich ausschließlich Zapfen, die monosynaptisch, also 1:1:1 mit den bipolaren Zellen und den Ganglienzellen verschaltet sind. Es kommt dementsprechend zu keiner Signalkonvergenz wie in den anderen Bereichen der Retina und damit zu einer deutlich höheren Auflösung. Hinzukommt, dass ein Großteil der Perikarya zur Seite hin verlagert ist, sodass die Reizrezeption auch hierdurch optimiert wird (11). Durch diesen besonderen anatomischen Aufbau spricht man von der *Fovea centralis* auch als Ort des schärfsten Sehens.

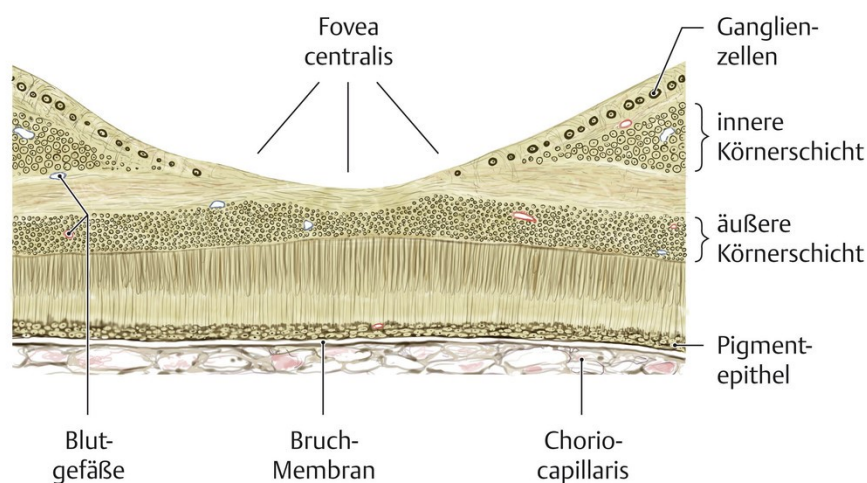


Abb. 2: Schnitt durch die Macula lutea mit zentral liegender Fovea centralis

Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., Wesker, K., 2006, Prometheus, LernAtlas der Anatomie, Kopf und Neuroanatomie, Thieme, (10)

Die *Papilla n. optici* liegt 3 mm nasal der Makula und wird lediglich durch die Nervenfaserschicht gebildet (7). Hier befinden sich also keine Photorezeptoren, weshalb dieser Retinaort auch als blinder Fleck bezeichnet wird. Die unmyelinisierten Axone der Ganglienzellen vereinigen sich an der Papille, durchziehen die *Lamina cribrosa sclerae* und verlaufen nun als myelinisierter *N. opticus* zentralwärts (7,9).

4. Methoden

4.1. Optische Kohärenztomographie (OCT)

4.1.1 Zur Geschichte der optischen Kohärenztomographie

Die OCT ist ein innovatives, nicht-invasives, reproduzierbares, sicheres bildgebendes Verfahren, das hochauflösende Querschnittsbilder der Netzhaut in Echtzeit und *in situ* generieren kann. Das erste Mal wurde die OCT 1991 in der *Science* von Huang und Kollegen vorgestellt (12). Durch die OCT erhält man retinale Aufnahmen im Mikrometerbereich. Die einzelnen Retinazellschichten werden in ihrer Gewebemikrostruktur visualisiert, sodass man sie leicht quantitativ untersuchen kann. So ist es naheliegend, dass die OCT als Erstes klinische Anwendung in der Ophthalmologie fand. 1995 wurden verschiedene Arbeiten mit dem Themenfokus auf Detektion struktureller retinaler Veränderungen veröffentlicht, so z.B. die Publikation zu dem Thema Reduktion der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) bei Glaukompatienten (13) und weiteren Arbeiten von Hee und Kollegen (14–16). 1996 untermauerte erneut der Ophthalmologe Schuhman, dass die OCT eine neue und wichtige Technologie darstellt, da die Testergebnisse reproduzierbar und somit reliabel sind (17).

Da die Retina aus dem Neuroektoderm hervorgeht und somit den periphersten Anteil des ZNS darstellt, gleichzeitig kein Myelin aufweist und nur wenig Gliazellen vorhanden sind, wird hier ein Blick auf das ZNS freigegeben wie sonst an keiner anderen Stelle des Körpers (7,18). So kam es, dass die OCT, die qualitativ vergleichbare Ergebnisse liefert wie die konventionelle Histopathologie, auch in der Neurologie an Bedeutung gewann (18). Gerade die Dickenbestimmung der RNFL ist zum Fokus vieler Untersuchungen geworden. Denn hier verlaufen die Axone der Ganglienzellschicht, die später den Sehnerv bilden, noch unmyelinisiert, d.h. eine Dickenabnahme der RNFL kann als direktes Maß axonalen Schadens verstanden werden (19). So wurde 1999 eine erste Studie in der Neurologie unter zu Hilfenahme der OCT zur Reduktion der Dicke der RNFL bei Patienten mit MS veröffentlicht

(20). In den folgenden Jahren wurden weitere Studien zur MS unter dem Einsatz der OCT wiederholt reproduziert (21–25). Es konnte in diesem Kontext gezeigt werden, dass die OCT als quantitative Messmethode kleinste retinaler Veränderungen detektieren kann und somit als Spiegel der Vorgänge im restlichen ZNS, als Marker für Neurodegeneration genutzt werden kann. Es folgten weitere Publikationen zu neurodegenerativen Erkrankungen, in denen die retinale Degeneration mittels OCT festgestellt wurde, so zu Morbus Alzheimer (26,27), Morbus Parkinson (28–34), der Multisystematrophie (35) und der Friedrich Ataxie (36), sowie zur chronisch-entzündlichen Neuromyelitis optica (37). Die OCT ist Bestandteil aktueller Forschung und findet nun auch immer mehr Anwendung in der Klinik. Hat seit Jahrzehnten die MRT zu Recht einen hohen Stellenwert in der neurologischen Diagnostik inne, stellt die OCT eine gute Ergänzung bei so mancher Fragestellung dar. Die großen Vorteile der non-invasiven OCT sind die bereits erwähnte gute Bildqualität bei extrem hoher Aufnahmegeschwindigkeit und, dass es gegenüber der MRT ein relativ kostengünstiges Verfahren darstellt. Aber vor allem hat es großes Potential pathologische Veränderungen am *Nervus opticus* und der Retina frühzeitig zu detektieren und somit zu einer früheren Diagnosestellung, sowie Einleitung einer neuroprotektiven Therapie beizutragen. Es ermöglicht ferner die Überwachung der Therapie, sowie die der Krankheitsprozesse und Dokumentation der Therapieerfolge (18). Die mit der OCT bisher am intensivsten untersuchte neurodegenerative Erkrankung ist die MS, sodass vor allem hier der Vergleich zwischen MRT und OCT angestellt wurde. In einer Studie von 2009 wird von der Arbeitsgruppe um Frohman die klare Empfehlung ausgesprochen, die *RNFL*-OCT Messung der MRT Messung des optischen Nervs vorzuziehen (38).

Auch in der Diagnostik und im Monitoring der Parkinson-Syndrome (PD) beispielsweise wird der Einsatz der OCT immer interessanter. So brachte bei PD Patienten die OCT den ersten direkten morphologischen Nachweis retinaler Veränderungen (28–33,39,40). Die erste Arbeit, die die retinalen Morphologien zwischen PD und den atypischen PD-Syndromen miteinander verglich, wurde 2012 von Albrecht et al. veröffentlicht (41). Anhand einer signifikanten Dickenreduktion der *ONL* bei Patienten der progressiven supranukleären Blickparese (PSP), die zu den atypischen Parkinson-Syndromen gezählt wird, und Dickenzunahme der *INL* bei PD Patienten, stets ins Verhältnis gesetzt zur *OPL*, konnten sie PD Patienten von PSP Patienten mithilfe der OCT unterscheiden (41). Unserer Nachfolgestudie Müller und Blasberg et al. (Daten in dieser Promotionsarbeit nicht präsentiert) war 2014 zu diesem Zeitpunkt die

Erste, die die Photorezeptorschicht sowohl bei PD Patienten als auch bei Patienten der atypischen Parkinson-Syndrome separat vermaß (*ISOS*, *OPT*) (42). Wir stellten eine signifikante Reduktion der *ISOS* bei allen Parkinsontypen fest. Wie auch Roth und Kollegen, die ebenfalls eine Reduktion von ONL und Photorezeptorschicht beschrieben (43), konnten wir keine Korrelation zwischen der Reduktion der *ISOS* und der Krankheitsdauer oder – schwere feststellen (42). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass diese retinalen Veränderungen bereits früh auftreten und sich daher nicht zum Monitoring des Krankheitsprozesses eignen. Fraglich bleibt, ob Veränderungen über die Zeit bei größeren Stichproben zu messen wären und es sich hier um eine fälschliche Annahme bei zu kleiner Stichprobengröße handelt. Es bedarf zwar nach wie vor größerer, longitudinaler Studien, die die einzelnen Syndrome untersuchen und erhobene Ergebnisse unterstützen oder korrigieren, um die OCT bei Diagnostik und Monitoring bei Parkinson-Syndromen nutzen zu können, doch festzuhalten bleibt bereits, dass sich retinaler Veränderungen gemessen in der OCT als potentielle Biomarker bei Parkinson Syndromen eignen können.

Dieses etwas vertiefte Beispiel soll zeigen, dass durch die Etablierung der OCT die Chance besteht durch Visualisierung und Quantifizierung intraretinaler morphologischer Veränderungen ein besseres Verständnis vieler verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen zu erhalten, um so letztendlich ein besseres Krankheitsmonitoring zu gewährleisten und bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen (44).

4.1.2 Funktionsprinzipien der optischen Kohärenztomographie

Bei der optischen Kohärenztomographie (Heidelberg Engineering, Deutschland) handelt es sich um eine innovative, nicht-invasive Technik, die Licht nah am Infrarotbereich (>820nm) nutzt, um die einzelnen Schichten der Retina darzustellen (45). Aktuell existieren zwei physikalisch leicht unterschiedliche Verfahren der optischen Kohärenztomographie, die *Time Domain* OCT (*TD*-OCT), erstmalig 1991 vorgestellt (12) und das daraus entwickelte *Spectral Domain* OCT (*SD*-OCT), erstmalig 2003 beschrieben (46). Beide Verfahren bedienen sich dem Grundprinzip der Michelson-Interferometrie, das im Folgenden der Übersicht halber am Beispiel der *TD*-OCT kurz erklärt werden soll (Abb.3). Das Licht wird von einer superluminiszenten Diode (SLD) emittiert, die aufgrund der hohen räumlichen Kohärenz und hohen spektralen Breite besonders für den Geräteaufbau geeignet

ist (47). Im Zentrum befindet sich ein halbdurchlässiger Spiegel, sodass zum einen Licht den Spiegel passiert, in das Auge gelangt und dort von den einzelnen Schichten der Retina reflektiert wird und zum anderen um 90° abgelenkt wird, dort auf einen beweglichen Referenzspiegel trifft und ebenso reflektiert wird. Ist der Abstand von Referenzspiegel und der zu messenden Retinaschicht optimal gewählt, d.h. im gleichen Abstand zum Splitter, befinden sich die reflektierten Wellen in Phase, können interferieren, sodass ein verstärktes, deutlicheres Signal am Detektor ankommt (47).

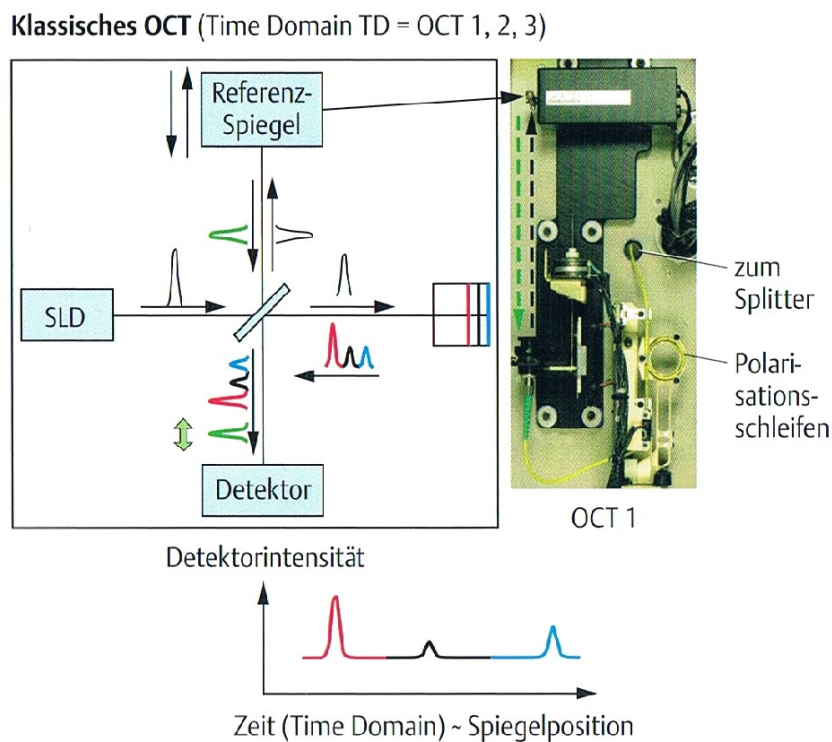


Abb. 3: Schematische Darstellung der Time Domaine OCT

Heimann H, Kellner U., 2010, *Atlas des Augenhintergrundes Angiographie, OCT, Autoluoreszenz und Ultraschall*, Thieme (48).

Der Vorteil der *SD-OCT* gegenüber dem *TD-OCT* besteht nun u.a. darin, dass der Referenzspiegel nicht beweglich ist (Abb. 4). Eine Neupositionierung des Spiegels für jede Retinaschicht ist aufgrund der Verwendung eines Gitters, auf das das interferierende Licht trifft, dass die Wellen nach ihren Frequenzen aufteilt, der CCD-Leiste, die die Signale registriert und des Analog-Digital-Wandlers sowie der Fourier-Transformation nicht mehr notwendig. Folglich arbeitet man durch die simultane Messung der Signale aus den verschiedenen retinalen Schichten zeitlich effizienter (*TD-OCT* 400 A-Scans/s, *SD-OCT* >50000 A-Scans/s) und erhält eine bessere Auflösung mit weniger Bewegungsartefakten (49).

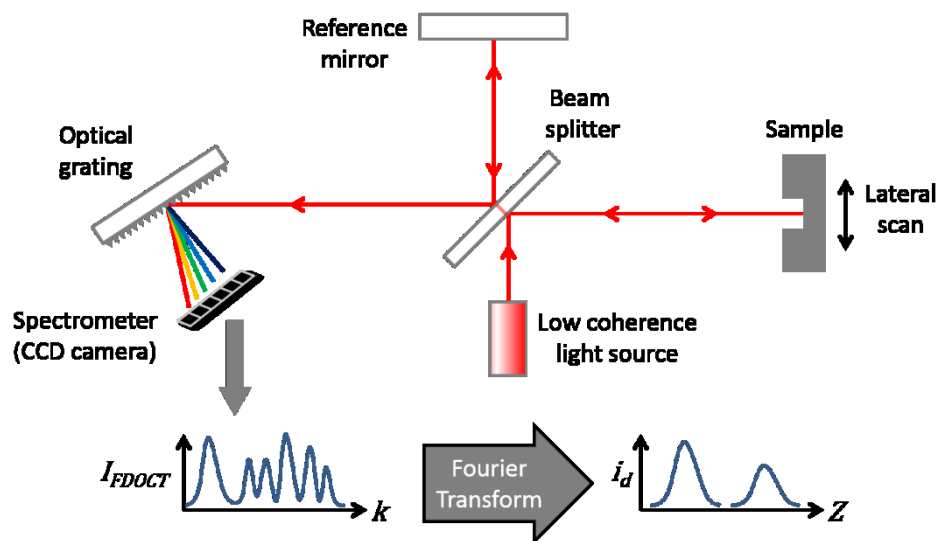


Abb. 4: Schematische Darstellung der Spectral Domain OCT

Su, R., Ekberg, P., Leitner, M., Mattsson, L., "Accurate and automated image segmentation of 3D optical coherence tomography data suffering from low signal-to-noise levels," J. Opt. Soc. Am. A 31, 2551-2560 (2014) (50).

Es gibt drei bildliche Grunddarstellungsweisen, den eindimensionalen A-Scan, also die Messung der retinalen Schichten an nur einem Punkt, den zweidimensionalen B-Scan, ein Querschnitt der Retina entlang einer Linie durch die Darstellung mehrere hintereinander geschalteter A-Scans und den dreidimensionalen C-Scan, den Volumenscan, der durch die Zusammensetzung mehrerer B-Scans generiert wird. (48).

4.1.3 Die OCT in unseren Studien

Für unsere Studien nutzen wir die Spectrails® *spectral domain* OCT der Firma Heidelberg Engineering, Deutschland. Die geräteigene Software macht eine direkte Messung des gesamten makulären retinalen Volumens und makulären Dicke sowie die Messung der *RNFL*-Dicke möglich.

Wir fertigten horizontale und vertikale Kreuz-Scans mit Zentrierung auf die *Fovea* an. Außerdem erhielten wir durch 25 vertikale Scans mit Zentrierung auf der *Fovea* ($20^\circ \times 20^\circ$) einen makulären Volumenscan (Abb. 5). Wir nutzten hierzu das ETDRS-Messraster der „*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*“ (51). So ermittelten wir das durchschnittliche makuläre Volumen in neun zentralen und peripheren Quadranten, definiert durch Ringe mit den Durchmessern von einem, drei und sechs Millimetern.

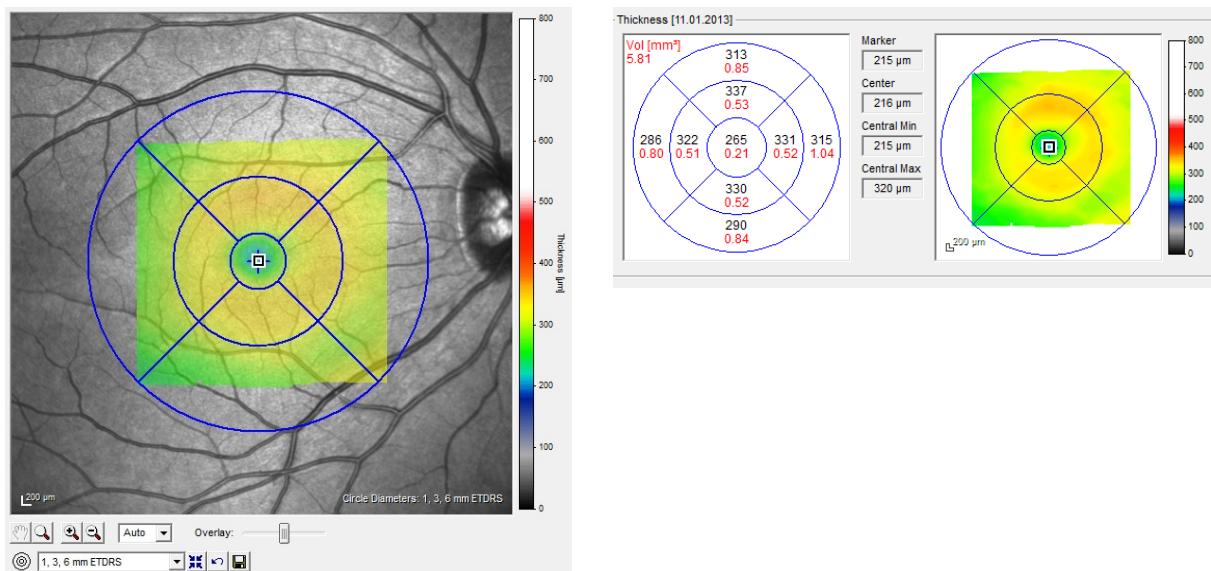


Abb. 5: Makulärer Volumenscan

Messung des durchschnittlichen makulären Volumens verschiedener Quadranten mithilfe eines auf die Fovea zentrierten *ETDRS* Messrasters.

Wir fertigten Volumenscans, bestehend aus 145 vertikalen Schnittbildern, zentriert auf den Sehnervkopf ($15^\circ \times 15^\circ$ bei MMA, $20^\circ \times 20^\circ$ bei IHH, Hochgeschwindigkeit), an. Wir bestimmten im Anschluss das Sehnervkopfvolumen (*Optic Nerve Head Volume, ONH Vol.*) durch einen individuellen *MATLAB*-basierten (*MathWorks, Natick, MA*) vollautomatischen Segmentationsalgorithmus (52).

In unseren peripapillären Ringscans wurde die peripapilläre Schichtdicke in 12° mittels eines Ringscans (\varnothing 3,45 mm), gemäß den OSCAR-IB Kriterien, gemessen und Qualitätskontrolliert (Abb. 6) (53). Dazu wurde der Ring vor der Messung manuell auf die Papille ausgerichtet. Die durchschnittliche Dicke der RNFL wurde in sieben verschiedenen Quadranten des Kreises bestimmt sowie ein Gesamtmittelwert errechnet.

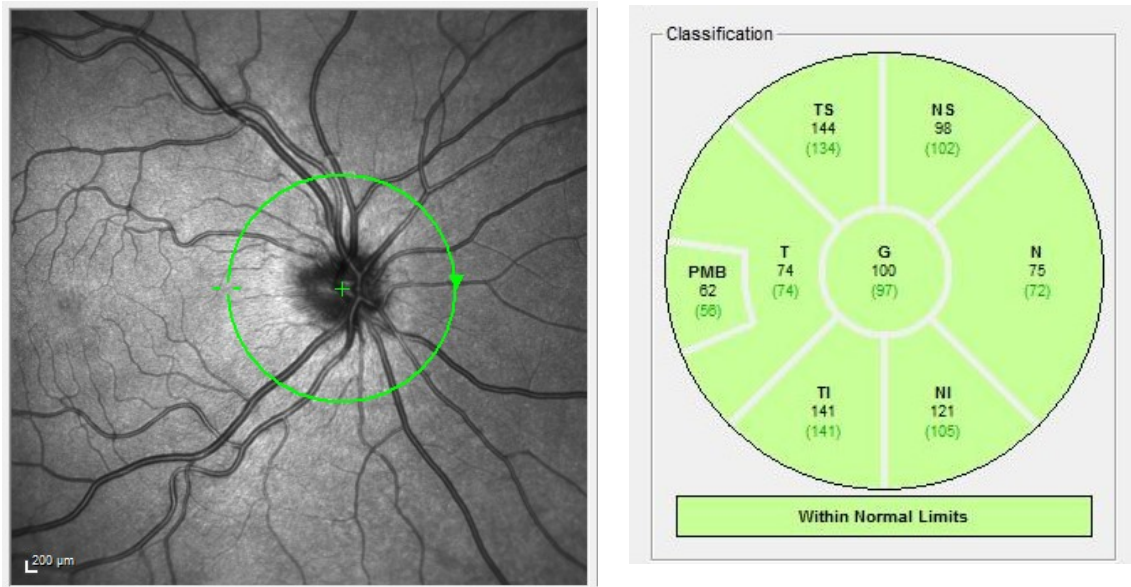


Abb. 6: Peripapillärer Ringscan

Messung der durchschnittlichen Dicke der RNFL in verschiedenen Bereichen eines auf die Papille zentrierten Rings.

Mehrere *Tools* des Spectrails® *spectral domain* OCT der Firma Heidelberg Engineering ermöglichen es, die Messqualität und damit unsere Rohdaten, die Grundlage der Studien, zu verbessern. Bei der „Automatic Real Time“ (ART) Funktion werden mehrere Bilder an der exakt gleichen Stelle aufgenommen und gemittelt. Dadurch wird das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert und somit eine höhere Kontrastschärfe erreicht. Die Messungen der Ringscans und die der hochauflösenden transfovealen Kreuz-Scans wurden aus 100 Bildern, die der Volumenscans aus neun Bildern, gemittelt. Die Bewegungsartefakte, die z.B. durch Augenbewegung entstehen, werden zusätzlich durch die Verwendung einer „Eye-Tracking-Software“ (TruTrack, Heidelberg Engineering) minimiert. Während der Messung wird von einem zweiten Strahl ein Fundusbild generiert, das stets mit der Messung abgeglichen wird,

sodass der Bildausschnitt ggf. korrigiert werden kann (54). Um aussagekräftige Aufnahmen bei den *follow-up* Untersuchungen zu gewährleisten, benutzten wir die Funktion des *AutoRescans* (Heidelberg Engineering). Unter Zuhilfenahme dieses *Tools* ist es möglich bei der Erstuntersuchung eine Aufnahme als Referenzaufnahme festzulegen, sodass das OCT-Gerät bei der Folgemessung exakt denselben Bildausschnitt wählt und so eine manuelle, subjektive Ausrichtung entfällt (55). Die Bildqualität all unserer Scans lag über 20 dB.

Zusätzlich zu der *RNFL* und der gesamten retinalen Dicke wurden mit der Heidelberg Eye Explorer Software (Version HEYEX 1.7.1.0, *Viewing Module* 5.7.0.10 (Moyamoya, Parkinson), Version HEYEX1.8.6.0, *Viewing Module* 5.8.3.0 (IIH)), weitere Retinaschichten automatisch segmentiert. Im Anschluss untersuchten wir alle Scans auf korrekte Segmentierung und besserten Fehler manuell aus.

In den Kreuz- und Ringscans unserer Moyamoya-Studie bestimmten wir die Dicke der *GCL* und *IPL*. Aufgrund der geringen Kontrastschärfe zwischen diesen beiden Schichten haben wir sie stets als „*ganglion cell / inner plexiform layer*“ (*GCIP*) zusammen gemessen. Die tieferen retinalen Schichten sind schwieriger zu differenzieren. Doch aufgrund der hohen *ART* von 100 Bildern bei diesen Messungen, war es möglich, die *INL* separat zu messen. Die Grenze zwischen der *OPL* und *ONL* ist aufgrund der Henle Fasern allerdings schlecht zu beurteilen (56), sodass wir die *OPL* und *ONL* zusammen auswerteten. Analog zu den Kreuz- und Ringscans ermittelten wir die *GCIP* auch in den makulären Volumenscans. Da bei dem makulären Volumenscan eine geringe *ART* von neun Bildern verwendet wurde, fassten wir hier allerdings die Schichten von der *INL* bis zur Bruchmembran als „*outer retinal layer*“ (*ORL*) bei der Moyamoya Studie zusammen.

Um noch genauere Aussagen über ggf. vorhandene Pathologien treffen zu können, machten wir bei der Moyamoya und IIH Studie zusätzliche Aufnahmen, die auf der *Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy (cSLO)* beruhen. Der Laser trifft hier auf die Netzhaut, wird von dieser reflektiert und passiert eine Lochblende, wodurch Streulicht abgefangen wird und ein kontrastreiches Bild entsteht (57). Das *Multi Color* Bild stellt eine Kombination von drei farbselektiven Laseraufnahmen dar. Durch die verschiedenen Wellenlängen (blau = 488 nm, grün = 515 nm und infrarot = 820 nm) können unterschiedlich tief liegende Netzhautstrukturen besser hervorgehoben werden. Es entsteht ein hoher Kontrast und somit eine gute Detailtreue (58). Bei den *Spectralis Blue Peak autofluorescence* Aufnahmen kann

man mithilfe eines Lasers mit der Wellenlänge von 488 nm das autofluoreszierende Lipofuszin, das natürlicher Weise als Stoffwechselmetabolit im Pigmentepithel vorkommt, darstellen. Ist dieses unregelmäßig verteilt kann dies z.B. für eine Atrophie in diesem Bereich sprechen (59,60).

4.2. Ultraschall Untersuchungen

Bei der Studie zur „Analyse der retinalen Morphologie bei idiopathischer intrakranieller Hypertension mittels optischer Kohärenztomographie“ führten wir neben den OCT Untersuchungen auch Ultraschalluntersuchungen durch. Wir nutzen dazu das Gerät *Xario XG* von *Toshiba* mit einem 7,5 Mhz Schallkopf. Wir maßen die *ONH* Prominenz sowie den Durchmesser der Sehnervenscheide, sowie es bereits Frisén als auch Bäuerle und Nedelmann beschrieben haben (61,62).

4.3. Statistische Auswertung

Für die Aufbereitung unserer Daten nutzten wir *Microsoft Excel*. Die statistischen Analysen führten wir mit *Prism 5.0 (GraphPad)* und *SPSS Statistics 20 (IBM)* durch.

Um herauszufinden, ob sich die OCT Parameter bei Patienten gegenüber Kontrollen unterscheiden, führten wir eine verallgemeinerte Schätzungsgleichung (*Generalized estimation equation, GEE*) mit der Arbeitskorrelationsmatrix „*exchangable*“, dem „*within subject inter-eye*“, korrigiert nach Alter und Geschlecht, durch. Auf diese Weise wird die Korrelation zwischen dem linken und rechten Auge eines jeden Patienten herausgerechnet. Andernfalls müsste man aufgrund der Abhängigkeit der beiden Augen eines Patienten zueinander, bsw. lediglich die linken Augen eines Patienten betrachten. Durch die *GEE* Analyse kann jedes Auge mit in die Berechnung eingehen, wir erhalten also eine höhere Anzahl an Daten und damit eine größere Testpower.

Um die Werte der 22 Patienten mit bilateraler Moyamoya Erkrankung mit denen der drei Patienten mit idiopathischer unilateraler Moyamoya Erkrankung zu vergleichen, führten wir unter Betrachtung lediglich der linken Augen den nicht-parametrischen *Mann-Whitney U Test* durch, da das *GEE*-Modell nicht für kleine Stichproben geeignet ist.

Um die Korrelation zwischen den OCT Parametern und den klinischen Daten zu untersuchen, führten wir eine *GEE*-basierte Regressionsanalyse mit der Arbeitskorrelationsmatrix „*exchangable*“, dem „*within subject inter-eye*“, korrigiert nach Alter und Geschlecht durch. Des Weiteren untersuchten wir mit der schrittweise multivariaten linearen Regressionsanalyse, welche klinischen Faktoren Einfluss auf unsere zentralen Ergebnisse, bei der Moyamoya-Studie das reduzierte ONH Volumen, bei der Studie zu der idiopathischen intrakraniellen Hypertension die Volumenabnahme der *RNFL*, haben. Um herauszufinden, ob sich bei unseren Patienten der IIIH die Änderungsraten der einzelnen retinalen Schichten über die Zeit von 0 unterscheiden, führten wir einen *one-sample T-Test* durch. Bei der linearen Regressionsanalyse und dem *one-sample T-Test* betrachteten wir lediglich die linken Augen der Patienten.

Um unsere Berechnungen bei dem Vergleich multipler Gruppen zu kontrollieren, führten wir *post-hoc* eine Bonferroni-Korrektur durch. Werte unter 0.05 wurden als signifikant angesehen. Patienten mit fehlenden Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die mittleren Standardabweichungen werden berichtet.

5. Optische Kohärenztomographie bei idiopathischer Moyamoya-Angiopathie

5.1. Krankheitsbild

Die Moyamoya-Angiopathie ist eine seltene, zerebrovaskuläre Erkrankung. Im Verlauf kommt es per Definition zu einer progredienten Stenose, beziehungsweise zu einer Okklusion des distalen Abschnitts der *Aa. Carotidae internae* und/oder der vorderen Hirngefäße (*A. cerebri anterior/media*) (63). Diese sogenannten primären Läsionen sind histopathologisch gekennzeichnet durch eine exzentrische fibromuskuläre Verdickung der *Intima* (64,65). Die daraus resultierende Einengung des Gefäßlumens führt überdies auch zu strukturellen Veränderungen der *Lamina elastica interna* und der *Tunica media* (4,65,66). Aufgrund der daraus resultierenden Minderperfusion des Parenchyms kommt es zur Ausbildung von intrazerebralen Neovaskularisationen, den sogenannten sekundären Moyamoya-Läsionen (64). So kam es, dass Suzuki J. 1969 Moyamoya als „*something hazy, like a puff of cigarette smoke*“ („etwas verschwommen, wie ein Hauch von Zigarettenrauch“) beschrieb (67). Denn das neugebildete Kollateralsystem imponiert diffus, netzartig und ist

namensgebend für die, v.a. im asiatischen Raum vorkommende Erkrankung Moyamoya (=Nebel [jap.]) (65). Die Moyamoya-Gefäße sind in der Regel dilatiert und weisen eine veränderte Gefäßwand mit Fibrineinlagerung, einer verjüngten *Media* und einer fragmentierten *Elastica interna* auf. Sie neigen zur Ausbildung von Mikroaneurysmen (4,68). Im weiteren Verlauf der Erkrankung bilden sich sehr langsam auch extra-intrakranielle Anastomosen aus (64).

Klinisch lässt sich die Erkrankung in eine juvenile (Altersgipfel bei 5 Jahren) und eine adulte Form (Altersgipfel zwischen 30 und 49 Jahren) einteilen. Bei Kindern steht die Stenosierung bzw. die Okklusion der Gefäße im Vordergrund (4,63). Die Erkrankung wird meist in Form von rezidivierenden ischämischen Episoden manifest, die zu fokalneurologischen Defiziten führen können. Vor allem bei Kindern kann es auch zu atypischen Symptomen wie zerebralen Krampfanfällen oder choreiformen Bewegungsmustern kommen. Nicht selten geht bei ihnen eine Phase der Hyperventilation voraus. Kopfschmerzattacken mit Übelkeit können in jedem Alter als Symptom auftreten (4,63). Der kindliche Perfusionsbedarf ist deutlich höher als der eines Erwachsenen. So kann sich die Klinik hier oft früher und schwerer präsentieren (69). Bei der adulten Form kann es auch zu ischämischen Attacken kommen, häufiger sind jedoch spontane intrazerebrale Blutungen v.a. im Bereich der Seitenventrikel oder intraventrikulär (70). Die neugebildeten Kollateralen weisen, wie oben beschrieben, pathologische, weniger stabile Gefäßwände auf und neigen zur Bildung von Mikroaneurysmen, sodass es leicht zur Ruptur kommen kann (4,63).

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen der Moyamoya-Erkrankung und dem Moyamoya-Syndrom, die beide unter dem Überbegriff „Moyamoya-Angiopathie“ zusammengefasst werden können. Jedoch bezieht sich die „idiopathische Moyamoya-Erkrankung“ allein auf die zerebrovaskulären, bilateralen Veränderungen. Während das Moyamoya-Syndrom mit zahlreichen systemischen Erkrankungen ursächlich assoziiert zu sein scheint. Häufig kommt es zum gleichzeitigen Auftreten von genetischen Erkrankungen wie z.B. dem Down-Syndrom, der Neurofibromatose vom Typ I, der Sichelzellanämie und dem autosomal-dominant vererbten thorakalen Aortenaneurysma (*Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection, TAAD*). Um die Diagnose idiopathische Moyamoya-Erkrankung stellen zu können, müssen diese Begleiterkrankungen ausgeschlossen werden (4,66,68,71–74). In Bezug auf unsere Studie werde ich den Begriff „idiopathische Moyamoya-Angiopathie“ (MMA) verwenden,

wenn ich von „bilateraler Moyamoya-Erkrankung“ bzw. „unilateraler idiopathischen Moyamoya-Angiopathie“ spreche.

Die seltene Moyamoya-Erkrankung kommt vor allem im asiatischen Raum vor. So betraf die Prävalenz in Japan laut Kuroda et al 0.35 und die Inzidenz 2008 3.16 pro 100000 Einwohnern, wobei v.a. Frauen betroffen sind (4). In Europa existieren wenig Daten, um wirklich genaue Aussagen über die Prävalenz treffen zu können (75). Aber man nimmt an, dass das Auftreten in Europa 10% des japanischen beträgt (4). Die Ätiologie der Moyamoya Angiopathie ist bis heute nicht geklärt. Viele Forschungsgruppen beschäftigen sich mit den Ursachen der Erkrankung, auf die im Kapitel „Forschungsstand“ näher eingegangen wird.

Goldstandard zur Diagnosestellung ist nach wie vor die zerebrale Angiographie. Okkludierte bzw. stenosierte Gefäße können so gut dargestellt werden. Anhand dessen wurde 1969 eine Einteilung der Moyamoya-Erkrankung von Suzuki und Takaku unternommen (67). Aber auch die kraniale Computertomographie (cCT) zur Darstellung hypointenser Infarktbereiche, stattgehabter Blutungen oder Hirnatrophie, sowie die computertomographische Angiographie (cTA) spielen eine Rolle in der Diagnostik. Immer mehr Bedeutung erlangt aber vor allem die MRT, sowie die magnetresonanztomographische Angiographie (MRA) (4,68). Die MRT eignet sich hier v.a. um akute von älteren Infarkten zu unterscheiden und stellt neben den verschlossenen Gefäßen auch die neuen Kollateralen dar. Differentialdiagnostische Abgrenzbarkeit zu entzündlichen Vorgängen ist möglich (76). Werden mit magnetresonanztomographischen Untersuchungen gewisse, vom „*Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis*“ formulierte Kriterien erfüllt, kann auf eine zerebrale Angiographie zur Diagnosestellung verzichtet werden (77). Des Weiteren kann bei Kindern das Elektroenzephalogramm (EEG) zur Diagnostik herangezogen werden. Auf eine Phase der Hyperventilation folgt ein sogenanntes „*rebuild-up-Phänomen*“, eine bestimmte, pathognomonische Frequenzverlangsamung bei Amplitudenerhöhung (78–80). Neben den bildgebenden Untersuchungen sind auch funktionelle Untersuchungen, wie z.B. die Positronenemissionstomographie oder die Xenonverstärkte craniale Computertomographie hinzuzuziehen, um den quantitativen Blutfluss zu messen und die Therapie zu monitoren (4,68).

Nach wie vor gibt es keine definitive konservative Therapiemöglichkeit, sodass eine chirurgische Revaskularisierung die einzig effektive Therapiemaßnahme darstellt. Die spontane Kollateralbildung von intra- zu extrakraniellen Gefäßen im Verlauf der Erkrankung, führte zur Entwicklung verschiedener chirurgischen Verfahren mit dem Ziel eben eine solche Anastomose frühzeitig künstlich zu schaffen. (4). Dabei ist das *Outcome* der Therapie maßgeblich vom Zeitpunkt der Diagnose abhängig (4).

5.2. Forschungsstand

Zwar ist die die Ätiologie der Moyamoya-Angiopathie nach wie vor weitestgehend unbekannt, aber gerade das gehäufte Auftreten der Erkrankung im asiatischen Raum legt eine genetische Disposition nahe. Zudem konnte man ein gehäuftes familiäres Auftreten beobachten (66,81,82). Die Diskussionen über assoziierte Chromosomenaberrationen bei Moyamoya-Erkrankten stützen die Überlegung der genetischen Genese (66,81).

Die molekularbiologischen Mechanismen sind bis heute nicht verstanden, aber einige Wissenschaftler sehen die Moyamoya Angiopathie vor allem als vaskuläre Erkrankung. Erhöhungen von Molekülen, die die Angiogenese stimulieren, konnten bei Moyamoya-Patienten nachgewiesen werden. (83–85). Es gibt Hinweise, dass auch äußere Faktoren die Entstehung beeinflussen können. So soll ein Zustand nach Bestrahlung bei zervikalen Tumorerkrankungen oder eine Infektion im Kopf- und Nackenbereich das Auftreten der Erkrankung begünstigen (66).

1991 veröffentlichte Ikeda eine Studie zur Fragestellung, ob die Moyamoya-Erkrankung nicht viel mehr eine systemische Krankheit sei, als lediglich auf die zerebralen Gefäße beschränkt zu sein. Das Ergebnis der Studie zeigte, dass genau die gleichen histologischen Gefäßveränderungen extrakranial vorzufinden sind, wie intrakranial. So ließen sich bei den Pulmonal- und Nierenarterien wie auch pankreatischen Arterien dieselbe Verdickung der Intima erkennen (86). Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, dass es sich bei der Moyamoya Erkrankung um eine systemische Erkrankung handeln kann.

1985 beschrieben Hanson et al als Erste das gemeinsame Auftreten einer speziellen Sehnervkopfveränderung, der *Morning Glory Papille* (*Morning Glory Disc Anomaly, MGDA*) und einer veränderten Durchblutung der Karotiden (87). Bei der *MGDA* handelt es sich um

eine seltene, angeborene Erkrankung des Sehnervkopfes, bei der es zu einer vergrößerten, trichterförmigen Exkavation der Papille kommt. Dem Zentrum der Papille liegt weißlich erscheinendes Gliagewebe auf. Um die Papille findet sich ein erhöhter Ring von choreoretinalem Pigmentepithel, sowie radial angeordnete, sehr schmale und gerade Blutgefäße. Das funduskopische Bild erinnerte den Erstbeschreiber Kindler an eine Kletterpflanze, die sog. *Morning Glory Flower*. Meistens kommt die *MGDA* isoliert vor, aber es wird auch von Assoziationen mit z.B. Mittelliniendefekten und Hypertelorismus berichtet (68,88–91). 1998 veröffentlichten Massaro und Kollegen einen weiteren Fallbericht zur Assoziation von *MGDA* und Moyamoya-Gefäßen und sprachen die Empfehlung aus, bei Patienten mit *MGDA* stets eine MRT-Aufnahme durchführen zu lassen, um die zerebrovaskulären Gefäßveränderungen früher zu erkennen und Infarkte bzw. Blutungen zu verhindern (90). Es folgten zahlreiche weitere Studien, die die Assoziation von *MGDA* und Moyamoya reproduzierten (90–93).

Fraglich blieb allerdings stets, ob retinale Veränderungen bei der MMA auch vorliegen, wenn die Patienten nicht unter der *MGDA* leiden. Lägen subklinische, mit der OCT detektierbare, retinale Veränderungen bei den Patienten mit MMA vor, könnte man vielleicht in Zukunft mithilfe der OCT die Erkrankung früher diagnostizieren, Komplikationen wie Blutungen oder Ischämien verhindern und den Verlauf der Erkrankung besser beurteilen. Die hochauflösende OCT stellt eine hervorragende Untersuchungstechnik dar, um die retinale Morphologie zu untersuchen und auch speziell Veränderungen des Sehnervkopfes, in Form von Reduktion oder Prominenz, festzustellen (41,42,52,94,95). So war die zentrale Frage unserer Studie, ob man mithilfe der OCT subklinische, retinale Veränderungen u.a. in Form von Pathologien des Sehnervkopfes, bei Patienten mit MMA nachweisen kann und dies auch ohne das Vorliegen einer *MGDA*.

5.3. Patientenkollektiv

Wir untersuchten insgesamt 25 Patienten (23 Kaukasier, 1 Afrikaner, 1 Asiate) mit diagnostizierter MMA. Drei Patienten waren an einer unilateralen idiopathischen Moyamoya Angiopathie erkrankt und 22 an einer bilateralen idiopathischen Moyamoya Angiopathie entsprechend den Diagnosekriterien (63). Die Diagnose der idiopathischen Moyamoya Angiopathie wurde via MRA gesichert. Liquor- und Blutuntersuchungen dienten dazu ein

sekundäres Moyamoya-Syndrom auszuschließen. Eine idiopathische Ätiologie wurde nur dann angenommen, wenn keine relevante Arteriosklerose, Vaskulitis, Neurofibromatose vom Typ Recklinghausen, Down Syndrom oder andere Moyamoya-Syndrom-definierenden Erkrankungen vorlagen. Wir rekrutierten die Patienten auf dem ersten deutschsprachigen Moyamoya-Patienten Tag im September 2012 im Alfried Krupp Krankenhaus in Essen. Zudem untersuchen wir 25 alters- und geschlechtsangepasste Kontrollpersonen. Alle Patienten durchliefen eine ophthalmologischen Untersuchung eingeschlossen einer Funduskopie, einer Augeninnendruckmessung, einer Spaltlampenuntersuchung, sowie einer Beurteilung des hoch- und niedrig (2.5%) Kontrastsehens (*Sloan Charts*). Außerdem wurde eine *BluePeak Autofluoreszenz* und *cSLO* durchgeführt. Des Weiteren haben alle Patienten ein cMRT inklusive MRA erhalten. Zu den Ausschlusskriterien aller Versuchspersonen gehörten ferner relevante ophthalmologische Erkrankungen in der Vorgeschichte, wie eine Retinopathie, ein Glaukom, eine starke Myo- oder Hyperopie (± 4 dpt), sowie inflammatorische oder degenerative neurologische Erkrankungen. Ein Patient wurde aufgrund eines Glaukoms ausgeschlossen, ein Auge eines anderen Patienten aufgrund eines Retinainfarktes. Bei keinem der Patienten gab es im MRT Hinweise auf pathologische Veränderungen der anterioren oder posterioren Sehbahn, weder in Form von moyamoya-typischen Gefäßveränderungen noch in Form eines Infarktes. Zum Zeitpunkt der OCT-Messungen waren 19 Patienten bereits mit einem extrakraniellen-intrakraniellen Bypass versorgt, 4 davon bilateral.

Alle Patienten erhielten eine schriftliche Einverständniserklärung in Zustimmung mit der Erklärung von Helsinki (96). Ein positives Ethikvotum der lokalen Ethikkommissionen der teilnehmenden Universitäten liegt vor (Studiennummer: 3905) (95).

5.4. Ergebnisse

5.4.1 Klinische Parameter

Das durchschnittliche Alter der Patienten und Kontrollen lag bei 40 Jahren und das durchschnittliche Geschlechtsverhältnis beider Gruppen war zu 78% weiblich. Die Krankheitsdauer, also das durchschnittliche Intervall zwischen der ersten klinischen Manifestation und unseren OCT-Messungen lag bei 6.3 ± 8.1 Jahren. Bei Patienten mit MMA lag die Sehschärfe bei hohem Kontrast bei 0.83 ± 0.26 . Bei niedrigem Kontrast von 2.5%

wurden 23.8 ± 6.6 Buchstaben richtig gelesen. Die durchschnittliche modifizierte *Ranking Scale* lag bei MMA-Patienten bei 1.04 ± 1.04 (Verteilung: Modifizierte Ranking Skala: 0 = 9, 1 = 7, 2 = 7 und 4 = 2) (95).

5.4.2 OCT Parameter

Die qualitativen Untersuchungen der unterschiedlichen OCT-Scans zeigten keine Unterbrechungen oder strukturelle Anomalien der retinalen Schichten oder des Pigmentepithels. Die einzelnen OCT Parameter werden im Folgenden näher besprochen und sind in der Tabelle dargestellt (Tabelle 2) (95).

Scan	Kontrollen (HC) (n = 50 Augen)	Patienten (MMA) (n = 47 Patienten)	p – Wert (GEE)
ONH Vol.	1.47 ± 0.50	0.76 ± 0.45	< 0.001
Mac. RNFL Vol.	1.10 ± 0.10	0.97 ± 0.11	< 0.001
Mac. GCIP Vol.	2.03 ± 0.10	2.08 ± 0.18	0.32
Mac. ORL Vol.	5.33 ± 0.26	5.38 ± 0.25	0.38
Mac. TMV Vol.	8.66 ± 0.28	8.43 ± 0.47	0.03
Mac. X RNFL	26.5 ± 1.2	25.6 ± 2.9	0.22
Mac. X GCIP	71.74 ± 5.50	69.36 ± 5.82	0.13
Mac. X INL	34.10 ± 2.33	32.93 ± 2.93	0.12
Mac. X OPLONL	96.03 ± 9.05	98.27 ± 6.71	0.24
PPR RNFL	105.68 ± 6.19	100.65 ± 10.33	0.10
PPR GCIP	45.88 ± 3.36	45.60 ± 4.88	0.86
PPR INL	18.84 ± 1.87	20.74 ± 2.55	0.03
PPR OPLONL	96.03 ± 9.05	98.36 ± 6.85	0.57
PPR TRT	318.6 ± 16.05	315.9 ± 21.66	0.58

Tabelle 1: OCT-Parameter aller Moyamoya-Patienten

Angegeben sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen OCT Messwerte der Patienten mit MMA sowie die der Kontrollen. Die Werte der Volumenscans sind in mm^3 angegeben, die verschiedenen Schichtdicken der Retina in μm .

Die Untersuchungen unserer *ONH* Volumen Scans ergaben eine hoch signifikante Reduktion des Volumens des Sehnervkopfes bei Patienten der MMA im Vergleich zu den Kontrollen (MMA = $0.76 \pm 0.45 \text{ mm}^3$, HC = 1.47 ± 0.50 , $p < 0.001$, GEE, Abb.8). Dies kann man an der großen Exkavation der Papille in Abbildung 10 erkennen (95).

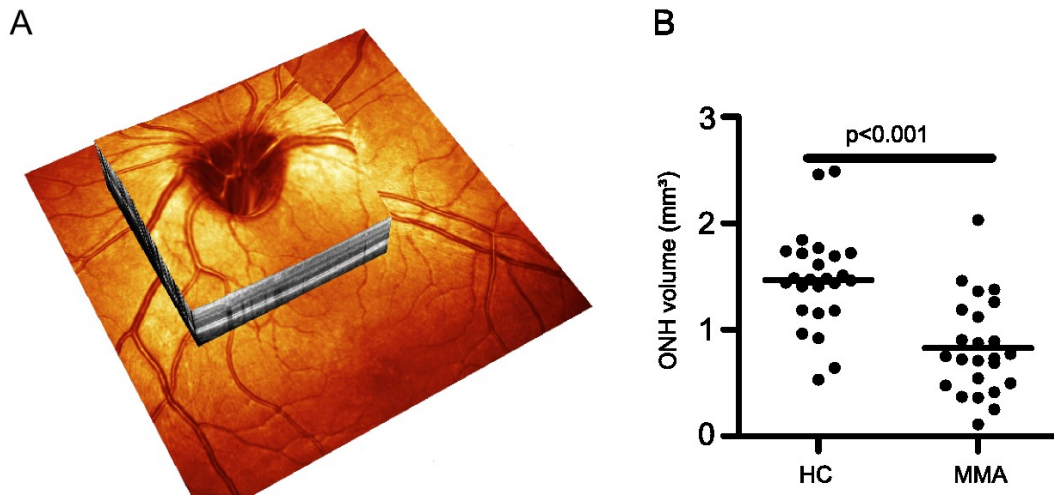


Abb. 7: ONH Volumen Scan

Für die Messung des durchschnittlichen Volumens des Sehnervkopfes fertigten wir Volumenscans mit Zentrierung auf der *Papilla nervi optici* an. A zeigt ein repräsentatives Bild eines Patienten mit idiopathischer Moyamoya Angiopathie mit einer sehr großen Exkavation der Papille. Die Analyse wurde mit einem individuellen *MATLAB*-basierten vollautomatischen Segmentationsalgorithmus durchgeführt. Wir erhielten eine hochsignifikante Reduktion des Sehnervkopfvolumens bei Patienten im Vergleich zu den Kontrollen (B). Jeder Punkt repräsentiert den Mittelwert beider Augen eines Patienten bzw. einer Kontrolle. Der signifikante p-Wert ist angezeigt (*GEE* Analyse) (aus Albrecht et al. 2015 (95)).

Bei den makulären Volumenscans zeigte sich ein geringeres mittleres makuläres Volumen bei den MMA-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen (MMA = $8.43 \pm 0.47 \text{ mm}^3$, HC = $8.66 \pm 0.28 \text{ mm}^3$, $p = 0.032$, *GEE*, Abb. 9.). Die Untersuchung der einzelnen Retinaschichten ergab zudem eine Reduktion der *RNFL* bei den an MMA- Erkrankten im Vergleich zu den Kontrollen (MMA = 0.97 ± 0.11 , HC = 1.10 ± 0.10 , $p < 0.001$, *GEE*). Bei der *GCIP* und *ORL* ließen sich keine Unterschiede feststellen (95).

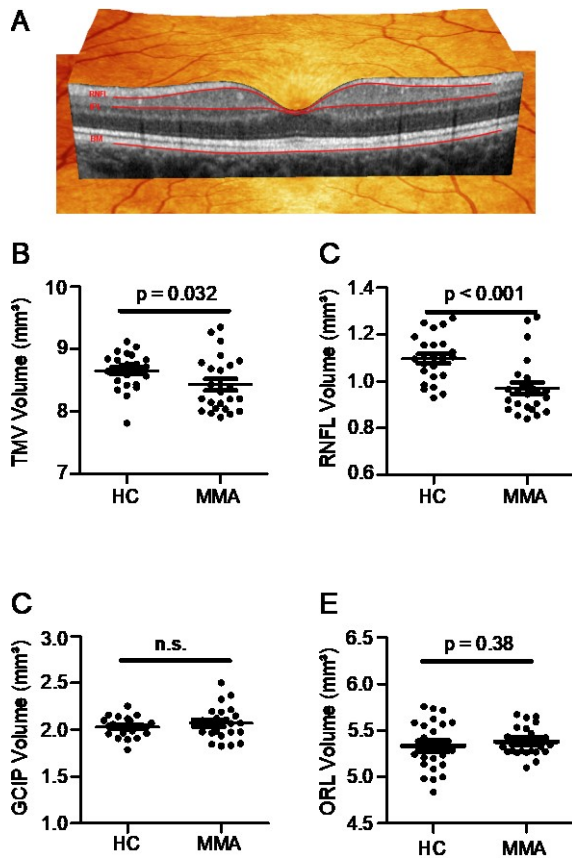


Abb. 8: Makulärer Volumenscan

Für die Messungen der durchschnittlichen Volumina der einzelnen Schichten im Bereich der Makula fertigten wir Volumenscans mit Zentrierung auf der Makula an. A zeigt ein repräsentatives Bild eines Patienten mit idiopathischer Moyamoya Angiopathie. Die semiautomatische Segmentierung der einzelnen Retinaschichten erfolgte entlang der roten Linien. Das totale retinale Volumen (B) und das Volumen der Nervenfaserschicht (C) waren signifikant reduziert bei Patienten der MMA, während das der GCIP (D) und der ORL (E) sich nicht unterschieden. Jeder Punkt repräsentiert den Mittelwert beider Augen eines Patienten bzw. einer Kontrolle. Der signifikante p-Wert ist angezeigt (*GEE* – Analyse) (aus Albrecht et al. 2015 (95)).

Die Analysen der peripapillären Schichtdicken, die in 12° mittels eines Ringscans (\varnothing 3,45 mm) gemessen wurden, ergaben eine geringe Dickenzunahme der *INL* bei Patienten mit MMA im Vergleich zu den Kontrollen (MMA = 20.74 ± 2.55 , HC = 18.84 ± 1.87 , p 0.03, *GEE*), während die anderen Schichten unverändert waren (Abb. 10) (95).

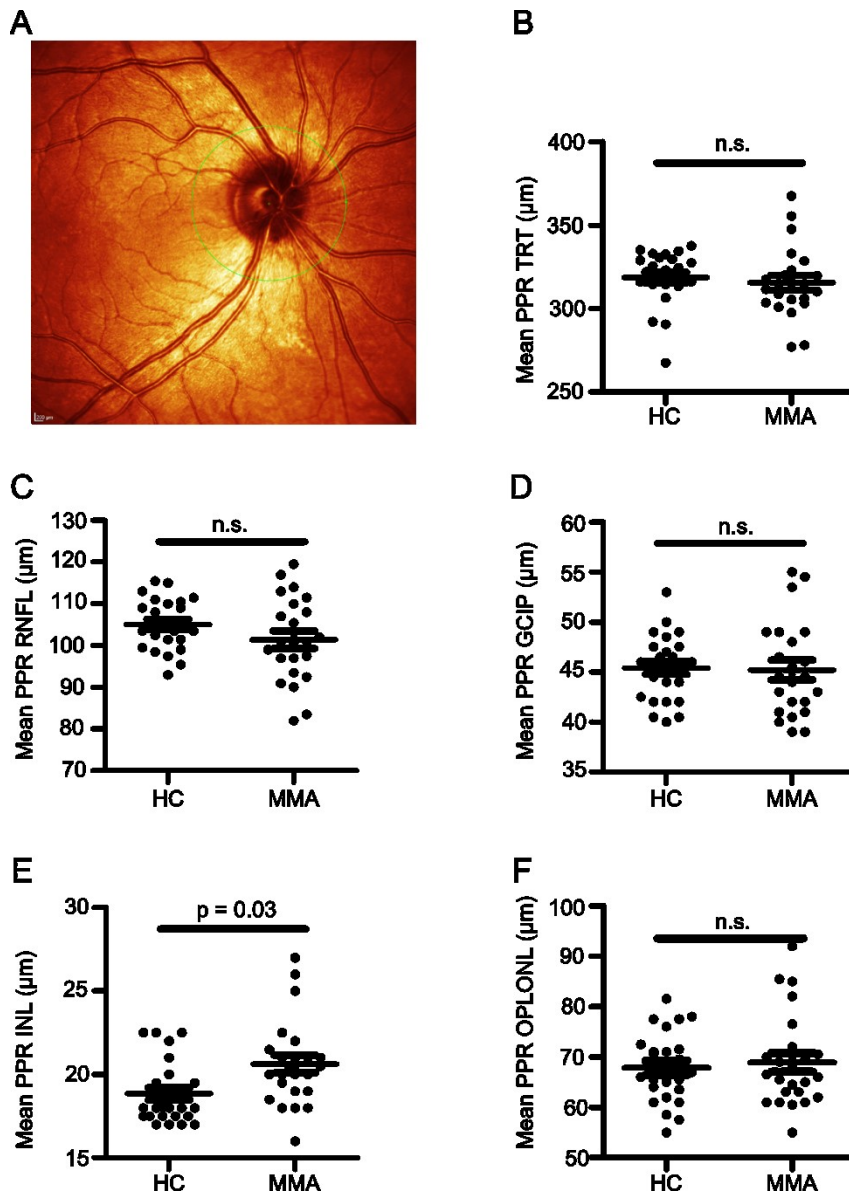


Abb. 9: Peripapilläre Ringscans

A zeigt ein *cSLO* Bild mit der Messungen im peripapillären Ringscan von 3,5 mm Durchmesser (A). Nach der automatischen Segmentierung der Retinaschichten entlang der horizontalen Linien, untersuchten wir alle Scans auf korrekte Segmentierung und besserten Fehler manuell aus. Es ergaben sich weder Unterschiede in der mittleren retinalen Dicke, noch in den Dicken der *RNFL*, *GCIP* oder *OPLONL*. Die Dicke der *INL* der MMA Patienten war im Bereich des 12° peripapillären Ring Scans im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erhöht. Jeder Punkt repräsentiert den Mittelwert beider Augen eines Patienten bzw. einer Kontrolle. Signifikante p-Werte sind angezeigt (*GEE* Analyse) (aus Albrecht et al. 2015 (95)).

Bei den hochauflösenden, transfovealen Kreuz-Scans konnten wir keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen nachweisen (Abb. 11).

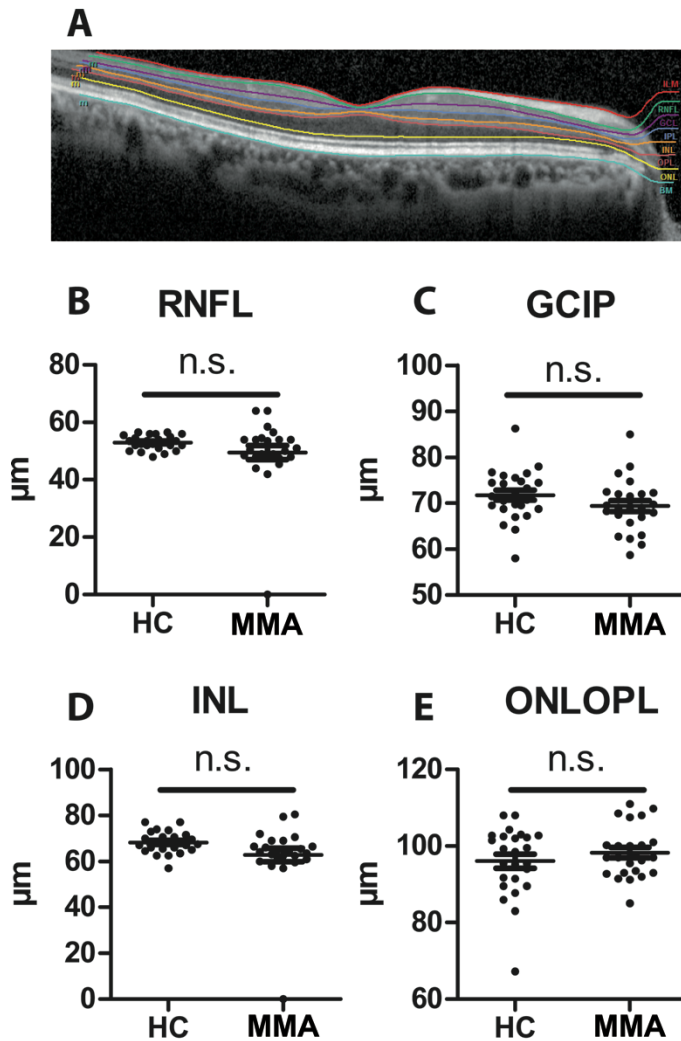


Abb. 10: Transfoveale Kreuz-Scans

Wir fertigten hochauflösende vertikale-/und horizontale Kreuz-Scans mit Zentrierung auf die Fovea und halbautomatischer Segmentierung, von der *RNFL*, *GCIP*, *INL* und *ONLOPL* an. A zeigt ein repräsentatives Bild eines Moyamoya-Patienten inkl. der Markierung der Segmentierungslinien. Wir konnten keine Dickenunterschiede in der *RNFL* (B), *GCIP* (C), *INL* (D) oder *ONLOPL* (E) feststellen. Jeder Punkt repräsentiert den Mittelwert beider Augen eines Patienten bzw. einer Kontrolle. Signifikante p-Werte sind angezeigt (*GEE* Analyse) (aus Albrecht et al. 2015 (95)).

Wie oben bereits erwähnt, fallen per Definition lediglich bilaterale zerebrovaskuläre Veränderungen unter die Diagnose „idiopathischen Moyamoya-Erkrankung“. Daher haben wir eine Subgruppenanalyse der 22 Patienten mit ausschließlich bilateraler idiopathischer Moyamoya Erkrankung durchgeführt und die 3 Patienten mit unilateraler idiopathischer Moyamoya Angiopathie ausgeschlossen. Unsere Berechnungen führten zu sehr ähnlichen Ergebnissen. So waren das *ONH* Volumen sowie das Volumen der *RNFL*, gemessen über der Makula, bei den Patienten mit idiopathischer bilateraler Moyamoya Erkrankung verringert im Vergleich zu den Kontrollen ($MMA_{ONH \text{ Vol.}} = 0.7908 \pm 0.452 \text{ mm}^3$, $HC_{ONH \text{ Vol.}} = 1.475 \pm 0.500$, $p < 0.001$, *GEE*, $MMA_{Mac. RNFL \text{ Vol.}} = 0.969 \pm 0.11 \text{ mm}^3$, $HC_{Mac. RNFL \text{ Vol.}} = 1.095 \pm 0.098 \text{ mm}^3$, $p < 0.001$, *GEE*) (95).

5.4.3 Regressionsanalyse

Die *GEE*-basierte Regressionsanalyse zeigte, dass keine Assoziationen zwischen der Krankheitsdauer, dem klinischen Status (beurteilt anhand der modifizierten *Ranking Scale*) oder der Sehschärfe und den signifikant veränderten OCT Messwerten bei den MMA-Patienten vorlagen. Des Weiteren untersuchten wir mit der schrittweise multivariaten linearen Regressionsanalyse, welche klinischen Faktoren Einfluss auf das reduzierte *ONH* Volumen haben. Wir stellten fest, dass weder die Krankheitsdauer, der klinische Status, ermittelt durch die *National Institutes of Health Stroke Scale* und die modifizierte *Ranking Scale*, noch das Alter, Geschlecht oder der Augeninnendruck Einfluss auf die *ONH* Volumen Werte haben (95).

5.4.4 Zusatzaufnahmen: *MultiColor–Scanning Laser Imaging* und *Spectralis Blue Peak Autofluoreszenz*

Mittels *Blue Peak Autofluoreszenz* und *cSLO* stellten wir einen retinalen Arterienastverschluss bei einem Auge eines Patienten fest (Abb. 12). Dieses Auge schlossen wir, wie bereits oben erwähnt, aus der Studie aus. Die Aufnahmen wurden von 2 erfahrenen Untersuchern durchgeführt. Darüber hinaus konnten sie keine atypischen Lipofuzineinlagerung oder weiteren pathologischen Veränderungen im Gefäßsystem, wie z.B. Stenosen erkennen. Das retinale Pigmentepithel erschien unverändert (95).

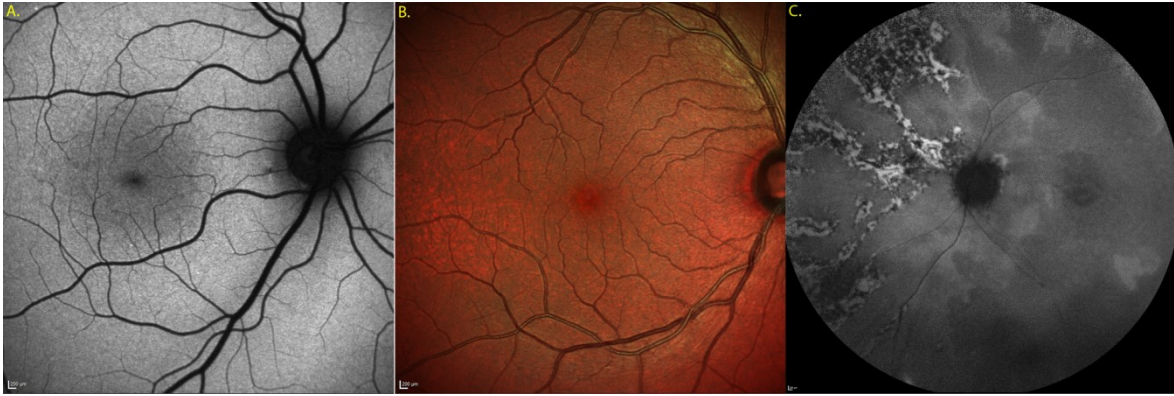


Abb. 11: Zusatzaufnahmen

Dargestellt sind eine *Blue Peak* Autofluoreszenzaufnahme (A) und ein *Multi Color* Bild (B), gemessen in 30°, die keine Pathologien aufweisen. C zeigt eine *Blue Peak* Autofluoreszenz Weitwinkelaufnahme (30°) mit einem Arterienastverschluss, der bei dem Patienten einen Monat vor unseren Untersuchungen auftrat. Das Infarktgebiet erscheint narbig mit Einlagerungen von autofluoreszierendem Material. Eine feine abgeschwächte Gefäßzeichnung sowie eine Atrophie des Sehnervkopfes sind erkennbar (aus Albrecht et al. 2015 (95)).

5.5. Diskussion

Mit unserer Studie konnten wir nachweisen, dass bei Patienten mit MMA subklinische, retinale Veränderungen vorhanden sind, und dies auch ohne das Vorliegen, der häufig mit der MMA assoziierten *MGDA* (95).

Vordringlich ist bei den retinalen Auffälligkeiten vor allem die Reduktion des *ONH* Volumens bei den MMA-Patienten gegenüber den Kontrollen zu nennen. Die Abnahme des Sehnervkopfvolumens ist ebenso bei der *MGDA* beschrieben (91–93). Wie unsere Studie aber zeigt, kann diese Veränderung bei den Patienten mit MMA auch isoliert von der *MGDA* beobachtet werden. Da nun aber beide Erkrankungen die gleichen retinalen Veränderungen aufweisen, legt dies die Vermutung nahe, dass der Reduktion des *ONH* Volumens bei der MMA der gleiche pathologische Mechanismus zugrunde liegen könnte, wie der der *MGDA*. Die *MGDA* tritt während der Embryogenese als primärer mesenchymaler Defekt oder als eine primäre neuroektodermale Fehlbildung mit folgender mesodermaler Veränderung auf (89,91,94). Dies lässt darauf schließen, dass es sich bei der idiopathischen Moyamoya Angiopathie ebenso um eine angeborene, anstatt um eine erworbene Anomalie handelt. Mesenchymale Fehlbildungen der zerebralen Gefäße könnten eine Verbindung zwischen den beobachteten Gefäßveränderungen und den retinalen Anomalien darstellen.

Ein Unterschied zwischen den retinalen Veränderungen bei der MMA und der *MGDA* ist, dass bei Patienten mit MMA die Funduskopie völlig unauffällig zu sein scheint. Mithilfe der OCT Aufnahmen, auch in Kombination mit der *cSLO*, wiesen wir nach, dass das Pigmentepithel bei Patienten mit MMA im Vergleich zu Patienten mit der *MGDA* keine Pathologien aufwies. Dies macht die MMA ohne offensichtliche funduskopisch feststellbare Veränderungen schwierig zu diagnostizieren.

Die Annahme, dass die Reduktion des *ONH* Volumens bereits von Geburt an vorliegen könnte und sich nicht erst im Laufe der Zeit entwickelt, wird durch die Ergebnisse unserer Korrelations- und Regressionsanalysen gestärkt, da sich keine Assoziation zwischen der Krankheitsdauer, der Klinik des Patienten und der Messwerte findet. Dass das Ausmaß der Reduktion des Sehnervkopfes unabhängig von der Krankheitsdauer zu sein scheint, spricht gegen einen progredienten, sich entwickelnden Krankheitsprozess und für eine angeborene Anomalie und könnte die Diagnostik erleichtern.

Wie bereits erwähnt, beschränkt sich die idiopathische Moyamoya Angiopathie per Definition auf intrakranielle Gefäßveränderungen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass darüber hinaus aber auch retinales Gewebe betroffen ist. Dies deutet darauf hin, dass sich pathologische Veränderungen in verschiedenen Geweben im gesamten Körper finden. Auch in Zusammenschau dessen, dass das Moyamoya Syndrom mit anderen Erkrankungen assoziiert ist und dass die MMA die Komponente einer genetischen Disposition aufweist, zeigt, dass die Erkrankung disseminierter zu sein scheint als angenommen. Unsere Ergebnisse könnten als weiterer Hinweis interpretiert werden, dass es sich auch bei der MMA und nicht nur bei dem Moyamoya Syndrom um eine systemische Erkrankung handelt (95).

Die Ursache der *ONH* Reduktion kann nur vermutet werden. Dass ophtalmologische Gefäßpathologien der Grund für die Abnahme des Sehnervkopfvolumens sind, ist auszuschließen, da wir außer bei einem Auge eines Patienten, das wir von der Studie ausschlossen, mittels retinaler Autofluoreszenzangiographie keine retinalen Gefäßverschlüsse nachweisen konnten. Die Mehrheit der Patienten in unserer Studie wurde mit einem extra- oder intrakraniellen Bypass versorgt. Dadurch wäre ein veränderter Blutfluss der retinalen Gefäße mit resultierender Veränderung des Sehnervkopfvolumens denkbar. Jedoch fanden wir keine Unterschiede in den OCT Messwerten bei Patienten, die chirurgisch mit einem Bypass versorgt wurden im Vergleich zu unoperierten Patienten (Daten nicht gezeigt).

Möglich wäre, dass ein direkter axonaler Schaden ursächlich für die Veränderungen ist. Denkbar ist auch eine retrograde transsynaptische Degeneration durch Läsionen im Verlauf der Sehbahn, die zu Atrophie und Reduktion des *ONH* Volumens und auch der *RNFL* geführt haben könnte. Allerdings zeigten sich in MRT-Voruntersuchungen weder pathologische Moyamoya-Gefäße, noch hämorrhagische oder postischämische Läsionen in diesen Regionen. Darüber hinaus stellten wir keine klinischen Symptome fest; Keiner der Patienten litt unter einer Hemianopsie oder wies in der Fingerperimetrie Gesichtsfelddefizite auf. Die Reduktion des Volumens der *RNFL* in unserer Studie bei Patienten der MMA im Vergleich zu den Kontrollen bleibt schwer nachzuvollziehen. Auch hier ist eine vaskuläre Ursache, aufgrund fehlender Pathologien in der Autofluoreszenzangiographie unwahrscheinlich. Denkbar ist, dass die Abnahme des *RNFL* Volumens ein Nebeneffekt der Abnahme des *ONH* Volumens ist. Denn die Reduktion der *RNFL* war im nasalen Quadranten am größten, und damit in dem Bereich, der die engste topographische Beziehung zum Sehnervkopf ausweist. Dass die Dickenreduktion der *RNFL* in den Kreuz- und peripapillären Ringscans keine Signifikanz erreicht hat, könnte in Zusammenhang mit der Reliabilität der verschiedenen Scans stehen (95). So zeigt eine neue Studie von Oberwahrenbrock et al, dass Kreuz- und peripapilläre Ringscans im Vergleich zum makulären Volumenscan eine höhere Variabilität aufweisen (97).

Unsere Arbeit ist eine der Ersten, die die retinalen Veränderungen bei Patienten mit MMA untersucht und schließt als explorative Studie eine beachtliche Anzahl an Patienten ein, wenn man bedenkt, wie selten diese Erkrankung vorkommt. Sie bildet einen repräsentativen, nichtsdestotrotz mit 25 Patienten relativ kleinen Querschnitt ab, um Aussagen über die klinische Relevanz unserer Ergebnisse zu treffen. Daher sollten die weniger eindeutigen Ergebnisse mit nur grenzwertiger Signifikanz, wie die Reduktion des totalen makulären Volumen bei dem makulären Volumenscan, sowie die verdickte *INL* bei den peripapillären Ringscans unter Vorbehalt interpretiert werden.

Die Stärke unserer Studie liegt darin, dass wir nur anhand der etablierten Kriterien diagnostizierte Patienten mit MMA eingeschlossen haben (63). Zusätzlich führten wir eine Subgruppenanalyse der 22 von 25 Patienten mit bilateraler idiopathischer Moyamoya Angiopathie durch und schlossen die Fälle mit unilateraler Pathologie aus. Diese Analyse ergab keine wesentlichen Unterschiede in den Ergebnissen im Vergleich zur Analyse der

Gesamtkohorte, was zeigt, dass ein Einschluss der Patienten mit einseitiger Moyamoya Angiopathie keine Fehlerquelle darstellte (95).

Es sollten weitere longitudinale Studien mit größeren, unabhängigen Kohorten durchgeführt werden, um unsere Ergebnisse zu stützen und um die klinische Relevanz dieser Daten zu evaluieren. Interessant wäre es auch herauszufinden, ob die beschriebenen retinalen Veränderungen bei dem Moyamoya Syndrom ebenfalls vorliegen. Zusätzliche Funktionsuntersuchungen wie das objektive multifokale Elektoretinogramm oder Gesichtsfeldtestungen wären wünschenswert, um zu klären, ob der morphologischen Veränderung ein funktionelles Korrelat entspricht. Leider war es uns im Rahmen unserer explorativen Studie aufgrund der begrenzten Zeit von einigen Stunden auf dem Patiententag nicht möglich, diese Untersuchungen selbst durchzuführen. Um herauszufinden, ob die retinalen Veränderungen der klinischen Manifestation der Moyamoya Angiopathie vorrausgehen, wäre ein Einschluss von direkten Familienmitgliedern sinnvoll. Die OCT könnte eine neue Methode zur Früherkennung der Krankheit darstellen, sodass schwerwiegende Folgen der Erkrankung wie Infarkte und Blutungen verhindert werden könnten.

6. Optische Kohärenztomographie bei idiopathischer intrakranieller Hypertension

6.1. Krankheitsbild

Unter der idiopathischen intrakraniellen Hypertension (IIH) versteht man eine Hirndrucksteigerung ohne erkennbare Ursache, gekennzeichnet durch chronische Kopfschmerzen und Sehstörungen (98). Die IIH tritt vor allem bei adipösen Frauen im gebärfähigen Alter (20-44 Jahre) auf und erreicht eine jährliche Inzidenz von 1-3 Fällen pro 100.000 je nach Region (99).

Die ersten Fälle wurden von Quincke unter dem Namen „*Meningitis serosa*“ beschrieben (100). Aufgrund weiterer Theorien zu Ursache und Verlauf, ergaben sich weitere Namensänderungen. 1904 prägte M. Nonne den Begriff „*Pseudotumor Cerebri*“, 1955 J. Foley die „benigne intrakranielle Hypertension“, bis schließlich James Corbett 1989 den bis heute gültigen Begriff der „idiopathischen intrakraniellen Hypertension“ einführte (101–103).

Die Diagnosekriterien der IIH basieren auf den *Dandy Kriterien* von 1937, die bis heute weiter modifiziert wurden (104). Zu den definitiven Diagnosekriterien gehören ein Papillenödem, ein regelrechtes zerebrales MRT, eine unauffällige neurologische Untersuchung mit Ausnahme einer eventuell auftretenden Abduzensparese, sowie ein erhöhter Liquordruck (>25 cm H₂O) gemessen via Lumbalpunktion (LP); Der Liquor selbst darf keinen pathologischen Befund aufweisen. Liegt der Liquoreröffnungsdruck zwischen 20 cm H₂O und 25 cm H₂O gilt die Diagnose als wahrscheinlich, wenn alle anderen Kriterien erfüllt sind. Bildgebungsbefunde, wie ein *Empty-Sella Zeichen*, ein verengter Subarachnoidalraum oder schlitzförmig verengte Ventrikel stützen die Diagnose (2,104–108) (Tabelle 3). Zur ophthalmologischen Abklärung gehören die Funduskopie, die Testung der Sehschärfe sowie die des Gesichtsfeldes. In der Regel kann man eine beidseitige Stauungspapille, sowie ggf. Gesichtsfelddefizite mit einem vergrößerten blinden Fleck in der Perimetrie, feststellen. Bei der IIH handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Es darf keine organische Ursache feststellbar sein, also keine sogenannte sekundäre intrakranielle Hypertension vorliegen. Daher müssen mittels Magnetresonanztomographie und -venographie strukturelle und vaskuläre Läsionen ausgeschlossen werden. Eine relevante Medikation oder eine mögliche endokrinologische oder metabolische Erkrankung (abgesehen von der Adipositas) dürfen nicht vorliegen (109,110). Die Symptome lassen sich auf den erhöhten intrakraniellen Druck zurückführen. So klagen die Patienten über meist täglich progrediente Kopfschmerzen, häufig in Kombination mit Photophobie und Übelkeit, sowie Sehstörungen und einem pulsatilen Tinnitus. Die IIH stellt insgesamt aber ein uneinheitliches Krankheitsbild dar und kann auch völlig asymptomatisch verlaufen. Vorübergehende Sehstörungen treten bei bis zu 70% der Patienten mit IIH auf, milde bis schwere Sehverluste bei bis zu 20 % (98,111).

1. Diagnosis of IIH is definite if the patient fulfils A-E

- A. Papilloedema.
- B. Normal neurological examination except for sixth cranial nerve abnormalities.
- C. Neuroimaging: Normal brain parenchyma without evidence of hydrocephalus, mass or structural lesion, and no abnormal meningeal enhancement on MRI, with and without gadolinium, for typical patients (female and obese), and MRI, with and without gadolinium, and magnetic resonance venography for others; if MRI is unavailable or contraindicated, contrast-enhanced CT may be used.
- D. Normal CSF composition.
- E. Elevated lumbar puncture opening pressure (≥ 250 mm CSF in adults) in a properly performed lumbar puncture.

The diagnosis of IIH is considered **probable** if A–D are met, but the cerebrospinal fluid pressure is below 250 mm.

2. Diagnosis of IIH without papilloedema

In the absence of papilloedema, a diagnosis of IIH can be made if B–E are satisfied, and in addition the patient has unilateral or bilateral abducens nerve palsy. In the absence of papilloedema or sixth nerve palsy, a diagnosis of IIH can be suggested but not made if B–E are satisfied, and in addition at least 3 of the following are present on neuroimaging:

- 1. Empty sella.
 - 2. Flattening of the posterior aspect of the globe.
 - 3. Distension of the perioptic subarachnoid space with or without a tortuous optic nerve.
 - 4. Transverse venous sinus stenosis.
-

Tabelle 2: Diagnosekriterien der IIH nach Friedman et al (2)

Die Pathologie der Erkrankung ist, wie ihr Name bereits verrät, bis dato unbekannt. Es gibt viele Theorien zur Ursache der Erkrankung, warum man sie auch als „*disease of theories*“ bezeichnet. Als mögliche Ursachen für den erhöhten Hirndruck werden Liquorzirkulationsstörungen, sowohl Abfluss- als auch Überproduktionsstörungen des Liquors (112), ein erhöhter venöser intrakranieller Druck z.B. durch Kompression der Jugularvenen bei Adipositas (113), Vitamin A bzw. das retinol-bindende Protein (RBP) als Störgröße auf molekularbiologischer Ebene, sowie hormonelle Effekte, kontrovers diskutiert (98,106,114–117).

Ziel jeder Therapiemaßnahme ist die akute und langfristige Reduktion des Liquordrucks, bzw. die Minimierung der Stauungspapille, um einen Visusverlust zu verhindern. Grundsätzlich wird zu einem gestuften Vorgehen, angepasst an die Symptome und die Dringlichkeit der Drucksenkung, geraten. Von großer Bedeutung ist für den langfristigen Therapieerfolg die Gewichtsreduktion (118). Als Medikamente stehen die *Carboanhydrasehemmer*

Acetazolamid und *Topiramate* zur Verfügung, wodurch die Liquorproduktion vermindert wird (119). Die Wirksamkeit von Acetazolamid konnte parallel in einer großen Multicenterstudie nachgewiesen werden (120). Die aus diagnostischen Gründen notwendige LP führt, zumindest kurzfristig, ebenfalls zu einer verbesserten Symptomatik und kann bei Toleranz des Patienten, wiederholt als therapeutisches Mittel angewandt werden (121). Bei Versagen der konservativen Therapiemaßnahmen kann man, v.a. wenn Kopfschmerzen das Hauptproblem darstellen, den Liquor z.B. über lumboperitoneale oder ventrikuloperitoneale Shunts ableiten (122–124). Steht der Visusverlust im Vordergrund wird häufig eine Optikuscheidenfensterung durchgeführt (106). Bei schwer übergewichtigen Patienten steht als Therapiemaßnahme auch die Adipositas-Chirurgie zur Wahl (125). Kann man eine Sinusverengung und damit Abflussstörung feststellen, ist ggf. eine endovaskuläre Stentangioplastie sinnvoll (126,127).

6.2. Forschungsstand

Vieles der IIH ist bis heute ungeklärt. Ohne die zugrundeliegende Ursache zu kennen, ist eine symptomatische Therapie die einzige Option der Behandlung. Neben der Testung der Sehschärfe, der Perimetrie und der Funduskopie fehlte es an Untersuchungsmöglichkeiten um Patienten, bei denen es zu schweren Sehverlusten kommt, rechtzeitig zu identifizieren, um mit aggressiveren therapeutischen Maßnahmen rechtzeitig entgegenwirken zu können. Ein Parameter, um die Krankheitsschwere einzustufen und den Effekt der Therapie bewerten und monitoren zu können, ist unverzichtbar.

Die klassische Methode zur Beurteilung der Papillenmorphologie ist die Funduskopie. So wurde 1982 die sog. *Frisén-Klassifikation* publiziert, anhand derer man die Stauungspapille in Schweregrade von 0 bis 5 einteilen kann (61). Allerdings weist dieses System nur eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit und eine geringe Sensitivität für Veränderungen über die Zeit auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass zwei Untersucher in der *Frisén-Klassifikation* übereinstimmen, liegt laut Sinclair et al. bei nur 36,1% (128). Daher suchte man nach weiteren Möglichkeiten, um die Schwere einer Stauungspapille und den Verlauf zu beurteilen. Bei der Vermessung des Sehnervs per Ultraschall kann man zum einen den Durchmesser der Sehnervenscheide (*optic nerve sheath diameter, ONSD*) und zum anderen die Papillenprominenz messen. Dass eine Korrelation zwischen dem *ONSD* und dem erhöhtem

intrakraniellern Druck besteht, beschreiben 2008 Geeraerts et al (129). Dies liegt darin begründet, dass der Sehnerv von Meningen und Liquor umgeben ist, der wiederum mit dem Liquorsystem des Gehirns kommuniziert(130). Sinclair et al. nutzen den *ONSD* erfolgreich in ihrer Studie, um den Erfolg einer Diättherapie bei IIIH Patienten zu monitoren (118). 2011 stellten Bäuerle und Kollegen fest, dass bei IIIH Patienten ein signifikant erhöhter *ONSD* vorliegt und dieser nach Lumbalpunktion sinkt, was man als Reaktion auf den sinkenden Liquordruck deuten und den *ONSD* zum Therapiemonitoring nutzen kann (131).

Auch die OCT hat bereits Einzug in die Beurteilung eines Papillenödems erhalten (132–135), vor allem auch für die Beurteilung von Patienten, die an der IIIH erkrankt sind (136–139). Scott und Kollegen stellten 2010 schließlich die modifizierte *Frisén-Klassifikation* vor und zeigten, wie auch Waisbourd et al, dass die *RNFL* Dicke gemessen in peripapillären OCT-Scans bzw. die gesamte retinale Dicke mit den Ergebnissen in der Funduskopie korreliert und somit ergänzend zur klinische Schweregradeinteilung anhand von Funduskopie und -photographie hinzugezogen werden kann und sollte (140,141). Auch in anderen Studien untersuchte man die *RNFL* Dicke bei IIIH Patienten. Man konnte wiederholt feststellen, dass die *RNFL* Dicke zum Zeitpunkt der Diagnose im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht war und nach Initiierung der Therapie abnahm (136,142–144). Batra und Kollegen geben zu bedenken, dass diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren seien, da die *RNFL*-Werte im peripapillären Bereich als zweidimensionale Größe gemessen würden und somit nicht den direkten pathologischen Prozess im Sehnervkopf selber repräsentieren könnten. Anhand der Schichtdickenmessung ist es lediglich möglich festzustellen, ob eine Schicht zu- oder abnimmt, aber ohne die Ursache dieser Veränderung zu messen. Es bleibt daher unklar, ob neuronale Degeneration oder Rückgang des Ödems der Grund für die Dickenreduktion der Nervenfaserschicht ist. Zudem bleibt es fraglich, gesetzt der Annahme, eine neuronale Degeneration trete ein, ob diese bereits vorhanden und detektierbar wäre, solange die Schwellung noch vorliegt (145,146).

Recht neu ist die dreidimensionale Darstellung des Sehnervkopfes mittels Volumenscan, wobei es eine Vielzahl an unterschiedlichen Algorithmen gibt, um das Papillenödem zu beurteilen (52,120,147). Kaufhold et al. entwickelten einen speziellen Algorithmus, um die via OCT gemessenen 3D Werte der Sehnervkopfstruktur zu berechnen und gaben an, dass das *ONH* Volumen den besten Parameter darstellt, um das Papillenödem bei IIIH Patienten zu untersuchen. Sie zeigten, dass das *ONH* Volumen sowohl bei Patienten mit IIIH im Vergleich

zu den gesunden Kontrollen erhöht ist, als auch bei unbehandelten Patienten im Vergleich zu mit *Azetazolamid* behandelten Patienten (52). Vor kurzem beschrieb eine große *Multi-Center-Studie*, dass das via OCT gemessene Sehnervkopfvolumen unter Behandlung mit *Azetazolamid* und Gewichtsreduktion bei IIH-Patienten abnimmt (120). Um Klarheit über die Wertigkeit und Ursache der quantitativen Änderungen der *RNFL*-Dicke zu erhalten, schlug Kardon vor, sowohl die *RNFL* als auch die *GCIP*, die Schicht in der die Somata der Ganglienzellen liegen, in makulären Volumenscans zu vermessen (146,148).

In unserer Studie gehen wir der Frage nach, ob das *ONH* Volumen ein geeigneter Parameter ist, um die Diagnosestellung der IIH zu erleichtern und um Veränderungen im Verlauf der Erkrankung mit IIH unter Therapie zu beurteilen, um so den Erfolg der Therapie messbar zu machen. Bisher blieb zudem die Frage nach der Ursache der Abnahme der *RNFL* ungeklärt. Handelt es sich hier nun lediglich um den Rückgang des Ödems oder führt eine chronische Stauungspapille zu axonalen Verlusten, zu Degeneration der makulären *RNFL* und der *GCIP*? Frühzeitig zu diagnostizieren, frühzeitig eine Neurodegeneration zu erkennen, bedeutet frühzeitig adäquat zu therapieren und dem Verlust der Sehkraft so rechtzeitig entgegenwirken zu können.

6.3. Patientenkollektiv

Für unsere prospektive, longitudinale Studie rekrutierten wir 55 Patienten aus dem stationären Bereich der neurologischen Klinik der Heinrich Heine Universität Düsseldorf. Die Diagnose der wahrscheinlichen beziehungsweise definitiven IIH wurde anhand eines erhöhten Eröffnungsdrucks bei der LP (>20 cmH₂O entsprach einem wahrscheinlichen und > 25 cm H₂O einem definitiven Vorliegen der IIH), einem cMRT und formal neurologischen und ophthalmologischen Untersuchungen, eingeschlossen einer Funduskopie, einer Augeninnendruckmessung, einer Spaltlampenuntersuchung sowie der Prüfung der bestkorrigierten Sehschärfe (*Sloan Tafel*), entsprechend den modifizierten *Dandy Kriterien*, gestellt (106). Die LP wurde nach der ophthalmologischen Untersuchung am gleichen Tag durchgeführt. Außerdem wurde eine *cSLO* Fundus Bildgebung durchgeführt. Alle IIH Patienten wiesen ein Papillenödem auf, das wir nach *Frisén* von 1 bis 5 einteilten. Bei der Patientengruppe mit einem Liquoreröffnungsdruck von < 25 cm H₂O handelte es sich bei allen neun um adipöse Patienten, wovon acht weiblich waren. Bei allen waren die

neurologische Untersuchung, sowie die Liquorzusammensetzung unauffällig. Bei zwei Patienten zeigte sich im MRT ein Ödem der Sehnervenscheide bei ansonsten regelrechtem Befund, sodass wir sie entsprechend der modifizierten *Dandy Kriterien* bei wahrscheinlich vorliegender IIH in unser Patientenkollektiv aufnahmen (149).

Die Ausschlusskriterien aller Versuchspersonen beinhalteten relevante ophthalmologische und systemische Erkrankungen mit potentielltem Einfluss auf die retinale Morphologie, definiert durch die *OSCAR-IB Kriterien* (53). Von den 55 rekrutierten Patienten wurden sieben aufgrund retinaler oder systemischer Pathologie ausgeschlossen; vier aufgrund von Veränderungen des Sehnervkopfes (zwei wegen einer *Papillitis*, einer wegen einer Sehnervkopfveränderung unklarer Ursache bei unauffälligem Liquordruck und einer wegen einer *anterioren ischämischen Optikusneuropathie (AION)*), sowie drei aufgrund von systemischen Erkrankungen (einer bei Vorliegen einer malignen Hypertension, einer bei einer akuten myeloischen Leukämie, ein anderer aufgrund von Multipler Sklerose). 22 der verbliebenden 48 Patienten waren gesunde Kontrollpersonen, bei denen sich keine Auffälligkeiten in einer kurzen neuroophthalmologischen Untersuchung, einschließlich Spaltlampenuntersuchung, Funduskopie und Augeninnendruckmessung, feststellen ließen. Fünf weitere Personen wurden in einem zweiten Schritt der Kontrollgruppe zugeordnet, nachdem sich der zunächst bestehende klinische Verdacht auf IIH aufgrund von normalem Liquordruck, sowie unauffälliger neurologischer, ophthalmologischer und bildgebender Untersuchung nicht bestätigte. Letztendlich setzte sich unser Kollektiv aus 21 IIH Patienten und 27 gesunden Kontrollen zusammen (Abb. 13) (149).

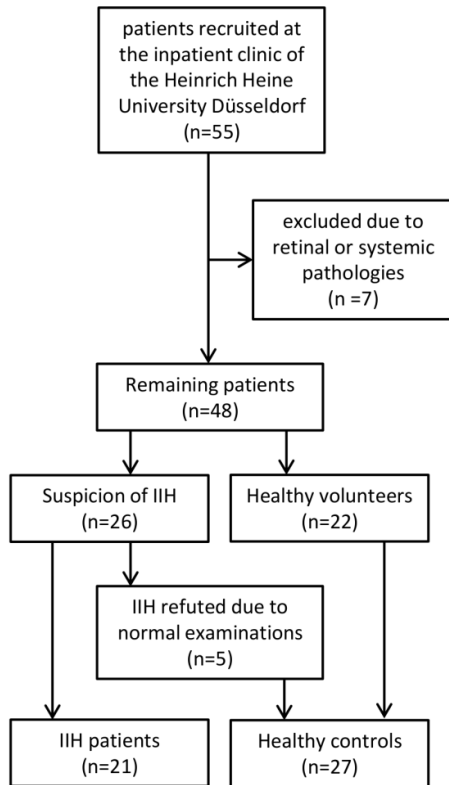


Abb. 12: Flussdiagramm der Patientenrekrutierung

Von den 55 an der Heinrich Heine Universität rekrutierten Personen, wurden 7 aufgrund von retinaler oder systemischer Pathologie ausgeschlossen. 22 der verbleibenden 48 waren gesunde Freiwillige. Weitere 5 Patienten mit ursprünglichem Verdacht auf IIH wurden der gesunden Kontrollgruppe nach unauffälliger Liquorpunktion, ophthalmologischer, sowie neurologischer Untersuchung und MRT zugeordnet. Unser Patientenkollektiv setzte sich so aus 21 IIH Patienten, diagnostiziert entsprechend der modifizierten *Dandy Kriterien* (106) und 27 gesunden Kontrollen zusammen (aus Albrecht et al. 2017 (149)).

Alle Patienten waren über 18 Jahre alt und erhielten eine schriftliche Einverständniserklärung in Zustimmung mit der Erklärung von Helsinki (96). Ein positives Ethikvotum der lokalen Ethikkommissionen der teilnehmenden Universitäten liegt vor (Aktenzeichen: Studiennummer: 3729).

6.4. Ergebnisse

6.4.1 Klinische Parameter und der zeitliche Verlauf

Bei den alterskorrelierten Studienteilnehmern (IIH-Patienten: 35.8 ± 10.8 Jahre, Kontrollen: 36.9 ± 14.2 Jahre, $p=0.918$ *Mann Whitney U Test*) handelte es sich sowohl bei der Patienten- als auch bei der Kontrollgruppe vorwiegend um Frauen (IIH-Patienten: 90.5%, Kontrollen: 92,6%, $p>0,99$ *Chi-Quadrat-Test*). Bei den IIH-Patienten betrug die Krankheitsdauer, also das mittlere Intervall zwischen der ersten klinischen Manifestation (z.B. in Form von Kopfschmerzen oder milden visuellen Symptomen beurteilt via Patienteninterview) und unserer ersten Messung 20.2 ± 37.6 Monate (Abb. 14). In Übereinstimmung mit den

Diagnosekriterien (106) war der Liquordruck bei den IIIH-Patienten zum *Baseline-Zeitpunkt* mit 32.6 ± 11.8 cm H₂O erhöht. Bei neun der Patienten lag mit einem Liquordruck zwischen 20 und 25 cm H₂O eine wahrscheinliche und bei 12 der Patienten mit einem Liquordruck von über 25 cm H₂O eine definitive IIIH vor. Die mittlere Papillenschwellung nach *Frisén* lag bei der Patientengruppe mit einem Liquordruck > 25 cm H₂O bei 3.06 ± 1.5 , bei der Patientengruppe mit einem Liquordruck zwischen 20 und 25 cm H₂O bei 1.9 ± 1.4 . Bei den IIIH Patienten betrug die bestmögliche Sehschärfe 0.81 ± 1.65 (dezimal). Ihr BMI lag bei 30.5 ± 7.3 kg/m² zum *Baseline-Zeitpunkt* und damit signifikant höher als bei den Kontrollen (25.7 ± 5.4 kg/m², $p=0.025$, *t-Test*; Tabelle 4) (149).

Alle mit IIIH diagnostizierten Patienten wurden mit 250-500 mg *Azetazolamid* zwei Mal täglich behandelt, zur Gewichtsreduktion angehalten und für Folgeuntersuchungen einbestellt. Zur ersten *follow up* Untersuchung präsentierten sich die Patienten mit einem leicht niedrigeren, aber nicht signifikant geringerem BMI (-0.44 ± 17.4 , $p=0.55$, zweiseitiger *t-Test*). Die mittlere Sehschärfe war zum Zeitpunkt der ersten *follow up Untersuchung* mit 0.75 ± 0.43 leicht, wenn auch nicht signifikant, erniedrigt ($p=0.227$, *GEE Analyse*). Bei fünf Patienten wurde eine zweite LP im Zeitraum von 94.6 ± 79.38 Tagen durchgeführt, wobei sich keine Änderung zwischen der ersten und zweiten Messung feststellen ließ ($p=0.961$, zweiseitiger *t-Test*) (149).

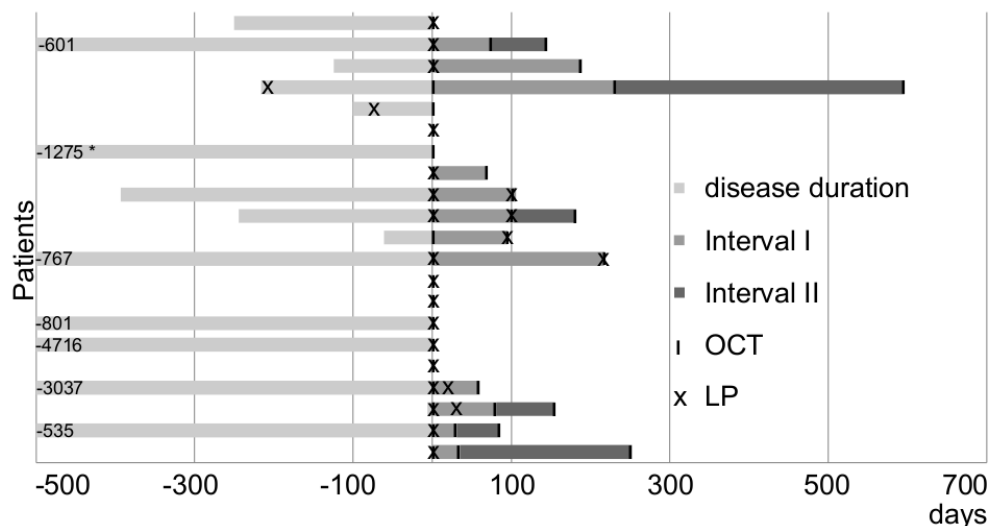


Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der Studie

Die Krankheitsdauer (*disease duration*), der Zeitraum von ersten Symptomen bis zu der *Baseline-Messung* zum Zeitpunkt 0, betrug im Mittel 20.17 ± 37.56 Monate für IIIH Patienten. Die erste OCT Follow Up Messung wurde im Intervall I zwischen einem und 7.56 Monaten nach der *Baseline-Messung* durchgeführt (Intervall I: $3.47 \pm$

2.19 Monate, $n_{\text{Augen}}=10$ für ONH Volumenscans, $n_{\text{Augen}}=19$ für makuläre Volumenscans), die zweite Follow Up Messung nach 2.77 bis 19.23 Monaten (Intervall II: 4.63 ± 4.00 Monate, $n_{\text{Augen}}=11$ für ONH Volumenscans, $n_{\text{Augen}}=8$ für makuläre Volumenscans). Eine LP wurde 625 Tage vor dem *Baseline-Messzeitpunkt* vorgenommen, liegt damit außerhalb der x-Achse und ist mit einem Stern markiert. Striche markieren den Zeitpunkt der OCT-Untersuchungen, Kreuze den der Lumbalpunktionen (aus Albrecht et al. 2017 (149)).

6.4.2 OCT Parameter zum Baseline-Zeitpunkt

Die qualitativen Untersuchungen der unterschiedlichen OCT-Scans zeigen keine Unterbrechungen oder strukturelle Anomalien der retinalen Schichten oder des Pigmentepithels. Die einzelnen OCT Parameter werden im Folgenden näher besprochen und sind in der Tabelle dargestellt (Tabelle 4) (149).

Scan	Kontrollen (HC)		Patienten (IIH)		p – Wert (GEE)
	n	Mean \pm Std. Deviation	n	Mean \pm Std. Deviation	
BMI	44	25.71 \pm 5.408	38	30.47 \pm 7.275	0.025 (T-Test)
CSF Pressure				32.56 \pm 11.82	
ONH Vol.	32	2.26 \pm 0.58	33	5.82 \pm 3.71	< 0.001
Mac. RNFL Vol.	54	1.01 \pm 0.10	40	1.03 \pm 0.13	0.557
Mac. GCIP Vol.	54	2.97 \pm 0.27	40	2.83 \pm 0.52	0.152
Mac. TMV	54	8.80 \pm 0.32	40	8.86 \pm 0.45	0.614
PPR-RNFL Th.	52	99.63 \pm 7.76	41	161.80 \pm 85.70	< 0.001
PPR - TRT	52	321.83 \pm 12.84	41	450.32 \pm 186.44	< 0.001

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Baselineparameter der HC und der IIH Patienten

Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Baselineparameter der gesunden Kontrollen und der IIH Patienten. Volumenwerte sind in mm^3 und Dicken in μm angegeben. Außer bei dem Vergleich der BMI Werte, bei denen wir einen zweiseitigen T-Test durchführten, wurden alle Vergleiche mit einer GEE Analyse berechnet.

6.4.3 Liquordruck und Sehnervkopfvolumen

Da die pathologischen Veränderungen bei der IIH durch den erhöhten Liquordruck bedingt sind, untersuchten wir zunächst mittels *GEE*-basierter Regressionsanalyse, welche retinalen Parameter zum *Baseline-Zeitpunkt* mit dem Liquordruck assoziiert waren. Es ergab sich, dass lediglich das Sehnervkopfvolumen und kein anderer retinaler Parameter zum *Baseline-Zeitpunkt* mit dem Liquordruck signifikant assoziiert war ($p=0.025$, *GEE* Analyse, Abb. 15 A). Betrachtet man sogar nur die Subgruppe mit definitiver IIH, also mit einem

Eröffnungsdurck von $> 25 \text{ cm H}_2\text{O}$, ist die Signifikanz dieses Zusammenhangs noch eindeutiger ($p < 0.001$, *GEE* Analyse, Abb. 15B) (149).

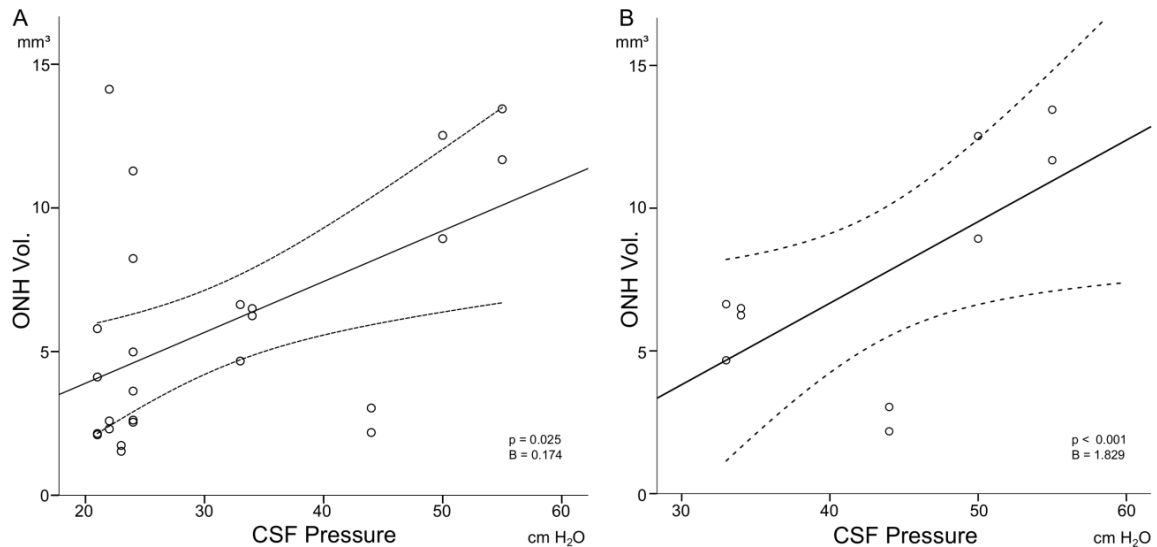


Abb. 14: Regressionsanalyse zwischen Sehnervkopfvolumen und Liquordruck

A stellt die positive Korrelation zwischen Sehnervkopfvolumen und Liquordruck aller IIH Patienten dar, Bild B nur die der Patienten mit einem Liquoreröffnungsdruck von über $25 \text{ cm H}_2\text{O}$. Jeder Kreis repräsentiert ein Auge eines IIH Patienten. Die Regressionsgerade zeigt das 95%-ige Konfidenzintervall an. P-Werte und der Regressionskoeffizient B sind angegeben (*GEE* Regressions Analyse) (aus Albrecht et al. 2017 (149)).

6.4.4 Sehnervkopfvolumen und makuläre Volumina zum Baseline-Zeitpunkt

Bei den IIH Patienten war das Sehnervkopfvolumen im Vergleich zu den Kontrollen erhöht ($p < 0.001$, *GEE* analysis, Tabelle 4, Abb. 17). Hingegen unterschieden sich das Volumen der makulären *RNFL*, der *GCIP*, sowie das mittlere totale makuläre Volumen nicht zwischen Patienten und Kontrollen. Dies gilt sowohl bei Betrachtung des Gesamtpatientenkollektivs als auch bei ausschließlicher Betrachtung der Subgruppe mit einem Eröffnungsdruck über $25 \text{ cm H}_2\text{O}$. ($p_{Mac. RNFL} = 0.55$, $p_{Mac. RNFL > 25 \text{ cm H}_2\text{O}} = 0.22$, $p_{Mac. GCIP} = 0.15$, $p_{Mac. GCIP > 25 \text{ cm H}_2\text{O}} = 0.68$, $p_{TMV} = 0.61$, $p_{TMV > 25 \text{ cm H}_2\text{O}} = 0.52$, *GEE* Analyse, Tabelle 4, Abb. 16) (149).

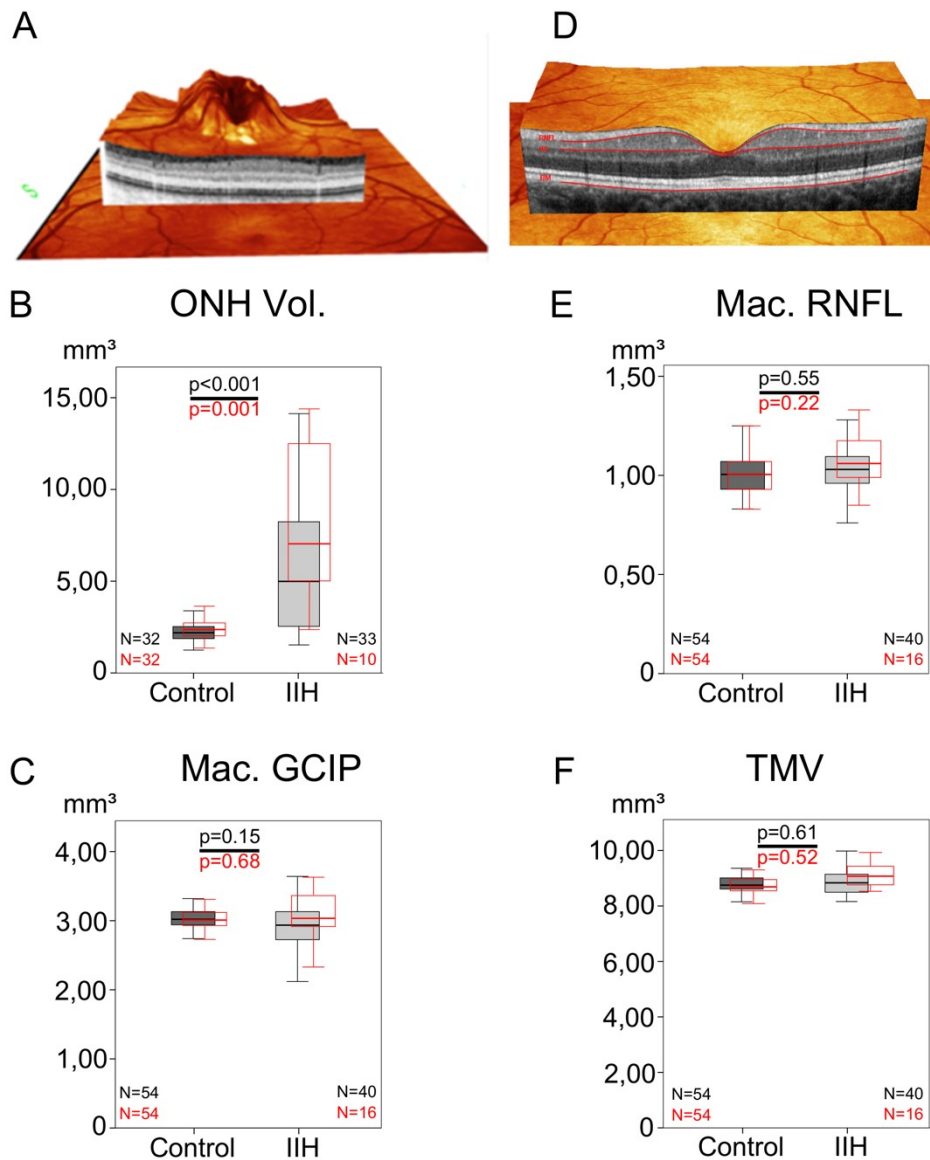


Abb. 15: Retinale volumetrische Parameter zum Baselinezeitpunkt

Retinale volumetrische Parameter zum Baselinezeitpunkt. Der Sehnervkopf wurde mittels papillär zentriertem Volumenscan bemessen (A,B). Die makulären Volumina wurden nach halbautomatischer und manuell überprüfter Segmentierung (rote Linien) mittels Volumenscans, die foveal zentriert waren, berechnet (C-F). *Box-Whisker-Plots* der Mittelwerte zum *Baseline-Zeitpunkt* sind für die einzelnen Parameter dargestellt (B,C,E,F). Die Mittellinien geben den Median an, die Boxen den Interquartilenabstand, die *Whiskers* das Minimum bzw. Maximum. Ausgefüllte *Boxplots* zeigen die Ergebnisse des Gesamtpatientenkollektivs, rot umrandete lediglich die der Patientengruppe mit einem Liquordruck > 25cmH₂O. A+D zeigen repräsentative Bilder eines IHH Patienten. Graphik B zeigt ein signifikant höheres Sehnervkopfvolumen bei IHH Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Bei den makulären Parametern *RNFL*, *GCIP* und *TMV* bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der IHH Gruppe. Anzahl der Augen, sowie die p-Werte zum

Vergleich der Kontroll- und Patientengruppe sind angegeben (*GEE* Analyse). N = Anzahl der Augen, (aus Albrecht et al. 2017 (149)).

Der Visus war bei den IIH Patienten im Vergleich zu unseren gesunden Kontrollen zum Zeitpunkt 0 reduziert ($p=0.05$, *GEE* Analyse, Abb. 17A). Es besteht eine negative Korrelation zwischen dem Visus und dem Sehnervkopfvolumen ($p=0.033$, *GEE* Regegressionsanalyse, Abbildung 17B) (149).

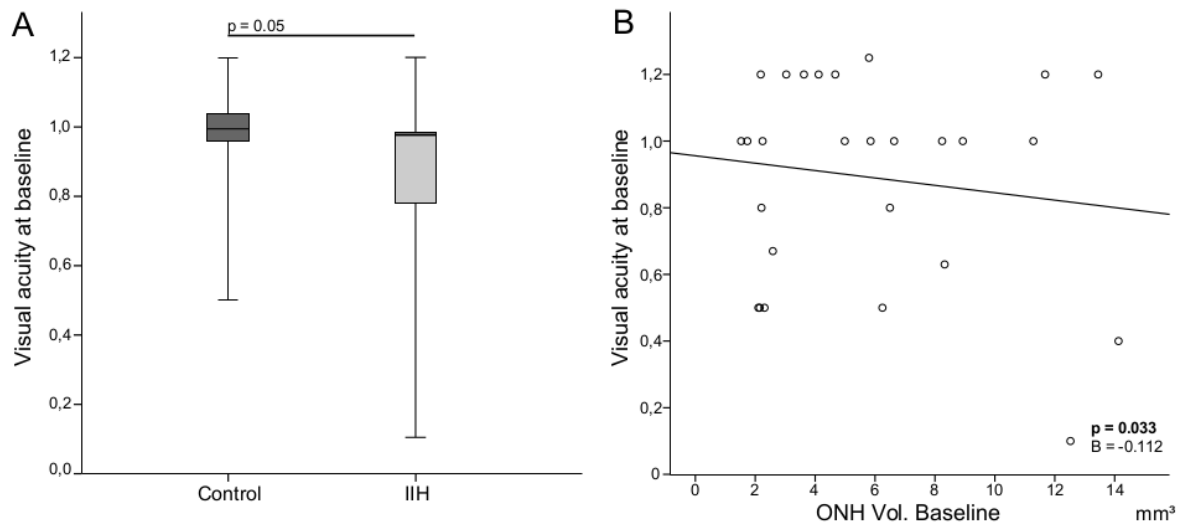


Abb. 16: Visus zum Baselinezeitpunkt

Visus zum *Baseline-Zeitpunkt*. In A sind *Box-Whisker-Plots* der Mittelwerte zum Baselinezeitpunkt für den Visus der beiden Kohorten angegeben. Die Mittellinien geben den Median an, die Boxen den Interquartilenabstand, die *Whiskers* das Minimum bzw. Maximum. IIH Patienten weisen einen geringeren Visus auf als das Kontrollkollektiv ($p=0.05$, *GEE* Analyse, A). Es besteht eine signifikante Assoziation zwischen Visus der Patienten und der Sehnervkopfschwellung ($p=0.033$, *GEE* Regressionsanalyse, B) (aus Albrecht et al. 2017 (149)).

Um herauszufinden, ob sich das Ödem am Sehnervkopf bis in den makulären Bereich unserer Messungen ausweitet, verglichen wir das Volumen der makulären *RNFL* zwischen Patienten und Kontrollen separat für die einzelnen Sektoren. Wir konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den makulären Quadranten finden ($p>0.05$, *GEE* Analyse) (149).

6.4.5 Retinale Veränderung im zeitlichen Verlauf

Die erste *follow up* Untersuchung (*Visit 1*) lag zwischen einem und 7.5 Monaten (3.5 ± 2.2 Monate, $n_{\text{Augen}} = 10$ bei *ONH* Vol. Scans, $n_{\text{Augen}} = 19$ bei makulären Vol. Scans), die zweite *follow up* Untersuchung (*Visit 2*) zwischen 2.8 und 19.2 Monaten nach der *Baseline-Messung* (4.6 ± 4.0 Monate, $n_{\text{Augen}} = 11$ bei *ONH* Vol. Scans, $n_{\text{Augen}} = 8$ bei makulären Vol. Scans). In der ersten *follow up* Messung, also nach Beginn der Therapie mit *Azetazolamid* und der Empfehlung zur Gewichtsreduktion, zeigte sich ein signifikant verringertes Sehnervkopfvolumen bei den IIIH Patienten (*Baseline* 5.83 ± 3.71 , *follow up* 4.55 ± 3.1 , $p = 0.033$, *GEE* Analyse, Abb. 18A). Auch das makuläre *RNFL* Volumen war bei den IIIH Patienten im zeitlichen Verlauf verringert ($p = 0.05$, *GEE* Analyse, Abb. 18B). Diese Reduktion erreicht deutlichere Signifikanz, betrachtet man nur die Patienten mit einem Liquoreröffnungsdruck >25 cm H₂O ($p = 0.02$, *GEE* Analyse, ebd.). Eine Patientin wies bereits zu Studienbeginn sehr niedrige *RNFL* Werte auf. Da sie aber weder Unterschiede in der Krankheitsdauer oder schwere noch andere dem zu Grunde liegende Pathologien aufwies, können wir die niedrigen *RNFL* Werte nicht erklären (149).

Auch in den *follow up* Messungen für das totale makuläre Volumen, sowie für das Volumen der *GCIP* zeigten sich, wenn auch nicht signifikant, geringere Werte im zeitlichen Verlauf verglichen mit den *Baseline-Werten*, sowohl für das Gesamtpatientenkollektiv wie auch für die IIIH Patienten mit definitiver Diagnose ($p > 0.05$, *GEE* Analyse Abb. 18C+D). In der Zusammenschau deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass es aufgrund des erhöhten Liquordrucks und der Sehnervkopfschwellung zur retinaler Neurodegeneration kommt. Zusätzlich zu den OCT Untersuchungen, führten wir Ultraschallmessungen durch, um die Sehnervkopfprominenz und den *ONSD* bei unseren IIIH Patienten zum Zeitpunkt *Baseline* und *Visit 1* zu messen. Zum *Baseline-Zeitpunkt* zeigte sich bei den Patienten eine *ONH* Prominenz von 0.88 ± 0.64 mm und ein Sehnervscheidendurchmesser von 4.8 ± 0.76 mm. Ähnliches wurde auch bereits in vorigen Studien beschrieben (150). Der Durchmesser der Sehnervscheide zeigte eine signifikante Reduktion im *follow up* verglichen zu der *Baseline-Messung* ($p < 0.001$, *GEE* Analyse, Abb. 18E), während die Papillenprominenz gemessen via Ultraschall im zeitlichen Verlauf nicht signifikant abnahm ($p > 0.05$, *GEE* Analyse, Abb. 18F) (149).

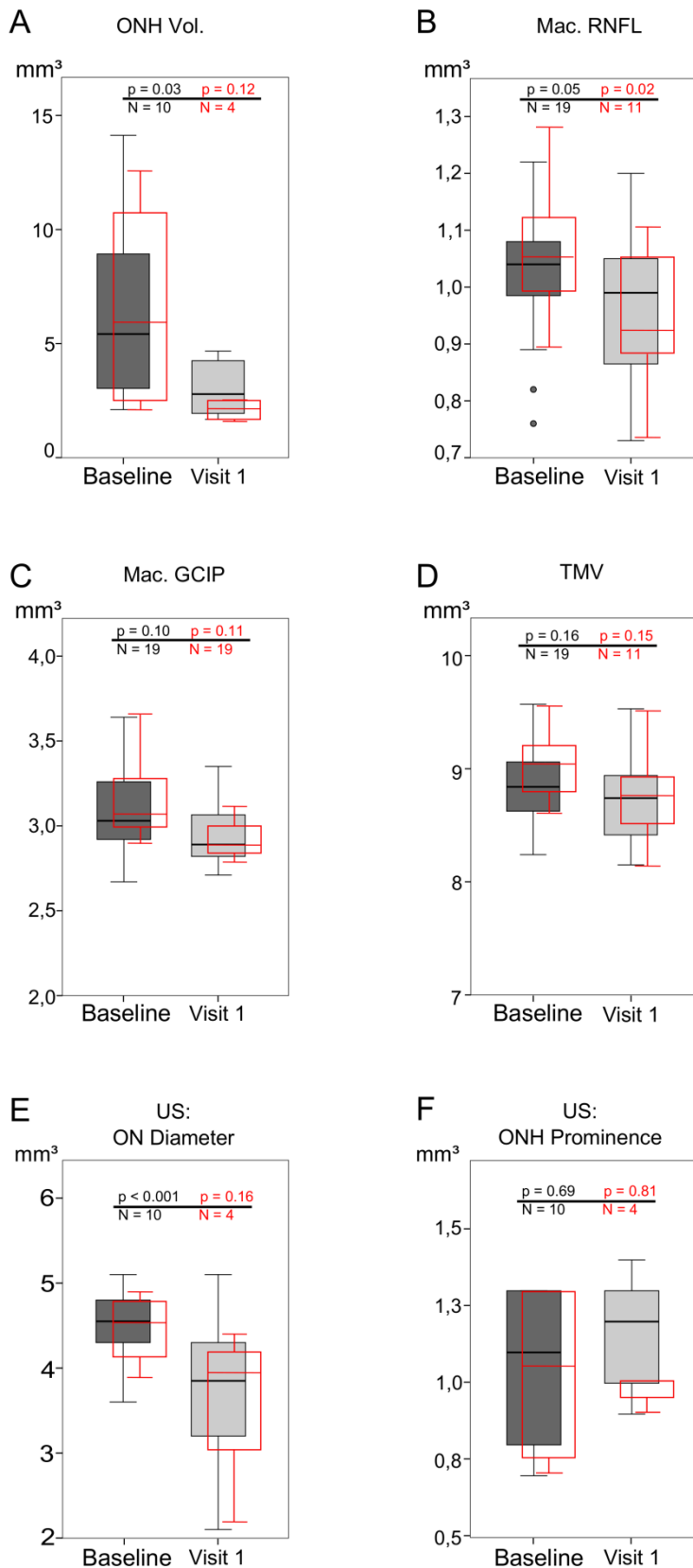


Abb. 17: Retinale Veränderungen über die Zeit

Box-Whisker-Plots der Mittelwerte zum Baselinezeitpunkt und erstem *follow up*. Anzahl der Augen (N), sowie p-Werte sind zum Vergleich angegeben. Die Mittellinien geben den Median an, die Boxen den Interquartilenabstand, die Whiskers das Minimum bzw. Maximum. Ausgefüllte Boxplots zeigen die Ergebnisse des Gesamtpatientenkollektivs, rot umrandete lediglich die der Patientengruppe mit einem Liquordruck $> 25\text{cmH}_2\text{O}$. Einbezogen in die Berechnung sind nur solche IHH Patient, von denen es Daten von ausreichender Messqualität zu beiden Zeitpunkten gibt. Das Sehnervkopfvolumen (ONH Vol.) sowie das Volumen der makulären retinalen Nervenfaserschicht (Mac. RNFL) zeigen eine signifikante Reduktion im zeitlichen Verlauf (A+B). Die Volumina der makulären Ganglienzell/inneren Plexiformenschicht (GCIP) und das totale makuläre Volumen (TMV) sind reduziert, aber nicht signifikant erniedrigt ($p > 0.05$, C+D). Der via Ultraschall (US) gemessene Durchmesser der Sehnervenscheide (ON) ist bei den Patienten im zeitlichen Verlauf signifikant reduziert, während die gemessene Papillenprominenz (ONH Prominence) keine signifikante Abnahme zeigt (E+F) (aus Albrecht et al. 2017(194)).

Im Folgenden konnten wir eine signifikante Assoziation zwischen der *RNFL*-Änderungsrate und der Sehnervkopfschwellung zum *Baseline-Zeitpunkt* feststellen ($p = 0.001$, *GEE* Regressionsanalyse, Abb. 19A). Eine starke Sehnervkopfschwellung korreliert mit größeren *RNFL* Verlusten. Weiter untersuchten wir den Einfluss der Reduktion des makulären *RNFL* Volumens auf die Sehschärfe der IHH Patienten; Hier zeigte sich eine positive Korrelation ($p < 0.001$, *GEE* Regressionsanalyse, Abb. 19B)(149).

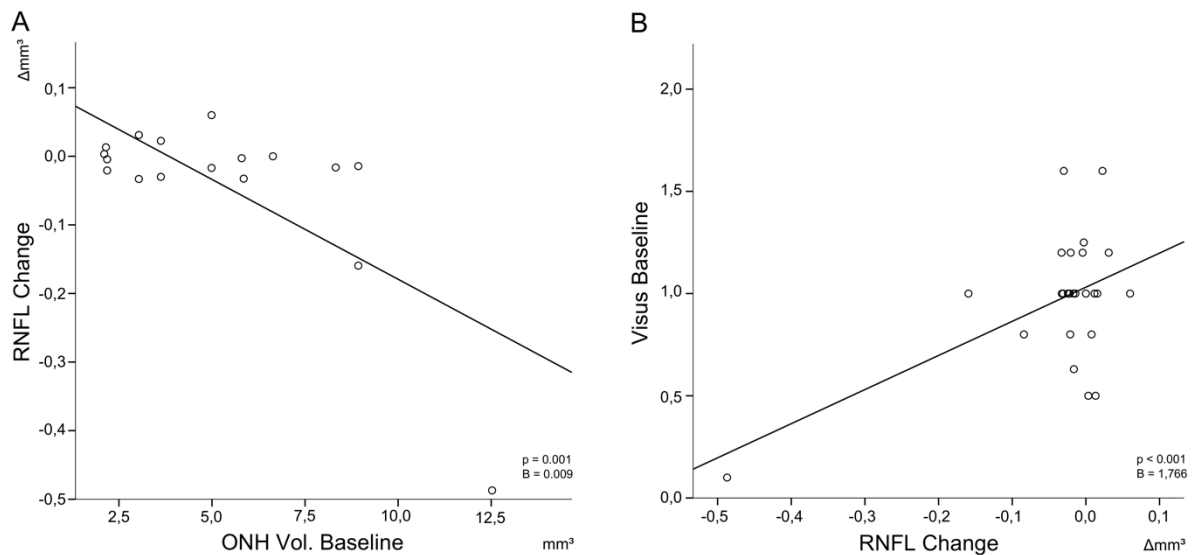


Abb. 18: RNFL Änderungsraten und deren Korrelation

Die mittlere *RNFL* Änderungsrate pro Monat zeigt eine signifikante Assoziation zu der Papillenschwellung zum *Baseline-Zeitpunkt* (A). Der Visus zum *Baseline-Zeitpunkt* korreliert signifikant mit der *RNFL* Änderungsrate pro Monat (B). p -Werte der *GEE* Regressionsanalyse sind angegeben (aus Albrecht et al. 2017 (149)).

Um die Dynamik der retinalen Veränderungen zu analysieren, berechneten wir die mittleren Volumenänderungen des Sehnervkopfes, sowie die der verschiedenen retinalen Schichten pro Monat für die aufeinander folgenden Untersuchungen (Abb.20). Die Änderungsrate (abnehmende $\Delta\text{mm}^3/\text{Monat}$) des *ONH* Volumens war bei Patienten mit IHH am stärksten in den ersten Monaten nach Beginn der Therapie (*Baseline* bis *Visit 1* 1-7.45 Monate) verglichen mit der längerfristigen Änderungsrate (*Visit 1* bis *Visit 2*, 2-19, 23 Monate). Im Intervall I lag die mittlere Abnahme bei -1.99 mm^3 pro Monat, im Intervall II bei -0.35 mm^3 pro Monat. Allerdings lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Änderungsraten vor ($p = 0.079$, *GEE* analysis). Bei keiner der vermessenen Strukturen unterschied sich die Änderungsrate signifikant von 0 (bei Intervall I: $p_{\text{ONHVol.}} = 0.24$, $p_{\text{Mac.RNFLVol.}} = 0.21$, $p_{\text{Mac.GCIPVol.}} = 0.28$,

$p_{TMV}=0.42p$; bei Intervall II $p_{ONHVol.}=0.49$, $p_{Mac.RNFLVol.}=0.10$, $p_{Mac.GCIP Vol.}=0.18$, $p_{TMV}=0.22$; *t-Test*) (149).

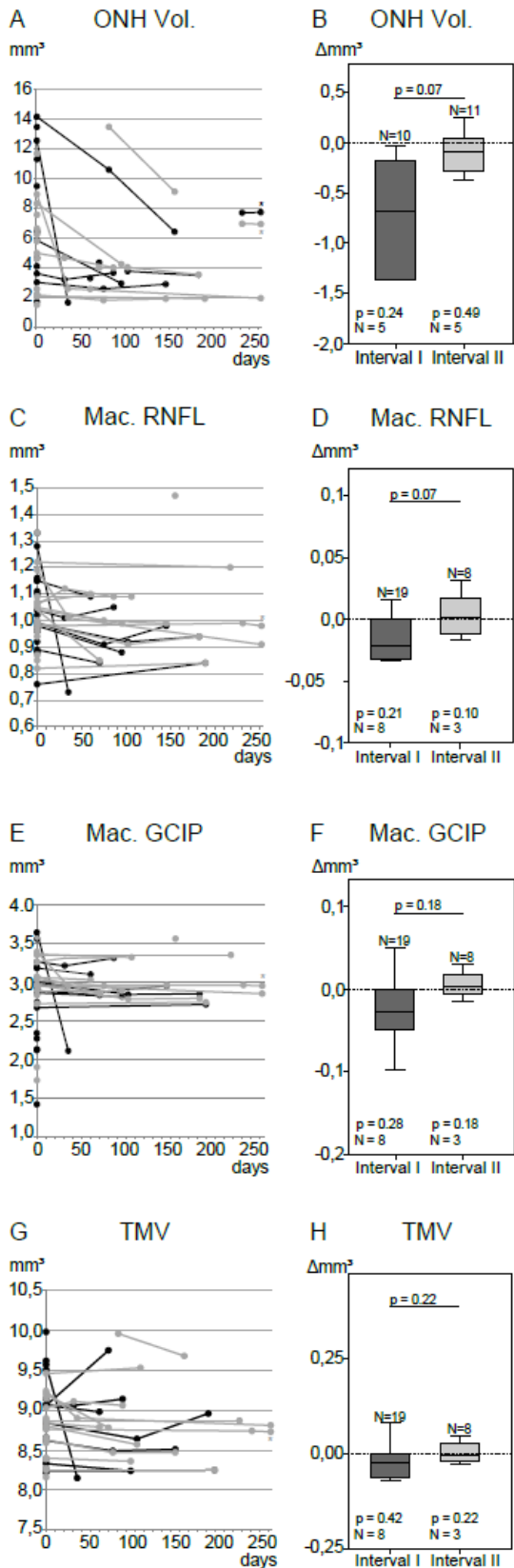


Abb. 19: Volumensänderung der retinalen Parameter über die Zeit

Überblick über die Rohdaten der verschiedenen retinalen Parameter im zeitlichen Verlauf von *Baseline* über Visit 1 und 2 (A, C, E, G). Jeder Punkt steht für ein Untersuchungsergebnis und ist mit dem Ergebnis der *follow up* Untersuchung, sofern diese erfolgte, mit einer Linie verbunden. Schwarze Linien markieren die Ergebnisse der jeweils rechten, graue die der jeweils linken Augen. Sterne markieren Augen, die am Tag 596 nach *Baseline* untersucht wurden (gemessene Werte an Tag 596: $ONH_{\text{linkes Auge}}: 8.33$, $ONH_{\text{rechtes Auge}}: 6.56$, $RNFL: 0.87$, $GCIP: 2.8$, $TMV: 8.65$).

Box-Whisker-Plots der mittleren Änderungsraten pro Monat ($\Delta\text{mm}^3/\text{Monat}$) für die unterschiedlichen Intervalle und retinalen Parameter (B, D, F, H). Die Mittellinien geben den Median an, die Boxen den Interquartilenabstand, die *Whiskers* das Minimum bzw. Maximum. Die Anzahl der Augen (N) sind angegeben. p-Werte für den Unterschied zu „null“ sind unter den Boxen angegeben (einseitiger t-Test der linken Augen), p-Werte zum Vergleich zwischen den Intervallen sind über dem Balken notiert (*GEE* Analyse) (aus Albrecht et al. 2017 (149)).

Ein Ziel unserer Studie war es herauszufinden, ob die Abnahme der *RNFL* durch axonale Degeneration oder durch eine Reduktion des Ödems, das sich von der Papille in den makulären Bereich ausweitet, herrührt. Wenn die Volumenabnahme aufgrund des Rückgangs des Ödems entstünde, würde man eine Abnahme vor allem im nasalen Teil der *RNFL* erwarten. Daher verglichen wir nicht nur, wie bereits oben beschrieben, das Volumen der makulären *RNFL* zwischen Patienten und Kontrollen separat für die einzelnen Sektoren zum *Baseline-Zeitpunkt*, sondern auch die mittleren Volumenänderungen pro Monat innerhalb der einzelnen Quadranten der *RNFL*. Auch hier konnten wir keine signifikanten Unterschiede innerhalb der unterschiedlichen Quadranten in Bezug auf die Änderungsraten feststellen ($p > 0.05$, *GEE* Analyse, Abb. 21). Dies deutet darauf hin, dass sich das Papillenödem nicht in den makulären Bereich unserer Messungen ausweitet und die Reduktion des *RNFL* Volumens vielmehr auf neuroaxonalen Schaden als auf Ödemrückgang hinweist (149).

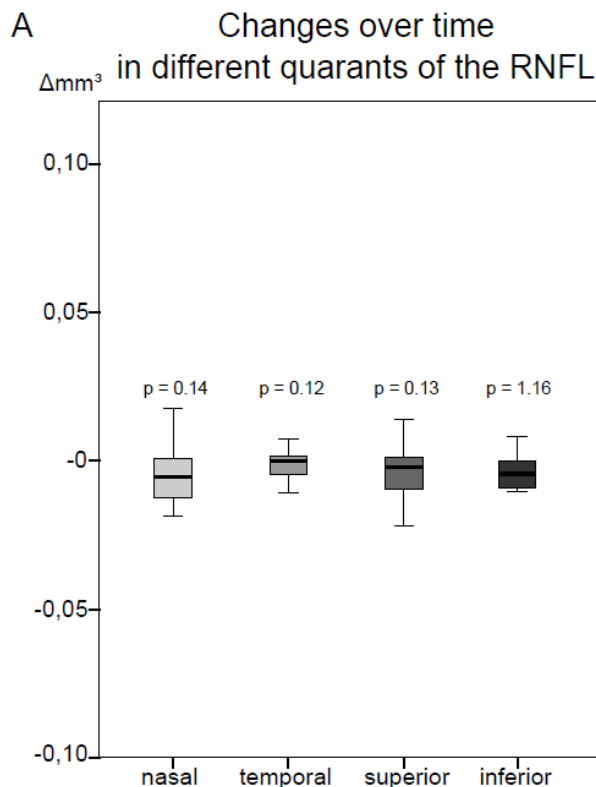


Abb. 20: Makuläre RNFL Volumenänderung der verschiedenen Quadranten

Box-Whisker-Plots der mittleren Änderungsraten pro Monat der retinalen Nervenfaserschicht ($\Delta\text{mm}^3/\text{Monat}$) im Intervall I für die verschiedenen Quadranten. Die Mittellinien geben den Median an, die Boxen den Interquartilenabstand, die *Whiskers* das Minimum bzw. Maximum. In die Analyse wurden nur IIIH Patienten eingeschlossen, bei denen eine *follow up* Untersuchung erfolgte (Anzahl der Augen = 19). Es zeigte sich kein

signifikanter Unterschied der Änderungsraten der verschiedenen Quadranten der *RNFL* im Vergleich zu der totalen *RNFL* Änderungsrate. P-Werte zum Vergleich sind angegeben (aus Albrecht et al. 2017 (149)).

6.4.6 Peripapilläre Ringscans

Zusätzlich zu den Volumenmessungen untersuchten wir ebenso die *RNFL* Dicke mittels 12° peripapillärer Ringscans. Bis in diesen Bereich weitet sich das Papillenödem typischerweise aus und ist hier daher gut messbar. Ähnlich wie bei unseren Ergebnissen bezüglich des Sehnervkopfvolumens, konnten wir auch hier zum *Baseline-Zeitpunkt* eine Erhöhung der peripapilläre *RNFL* Dicke, wie auch der totale retinale Dicke feststellen, sowie eine Abnahme nach Beginn der Therapie. Auch hier zeigten sich in den *long-term follow up* Untersuchungen weniger Veränderungen (Abb.22) (149).

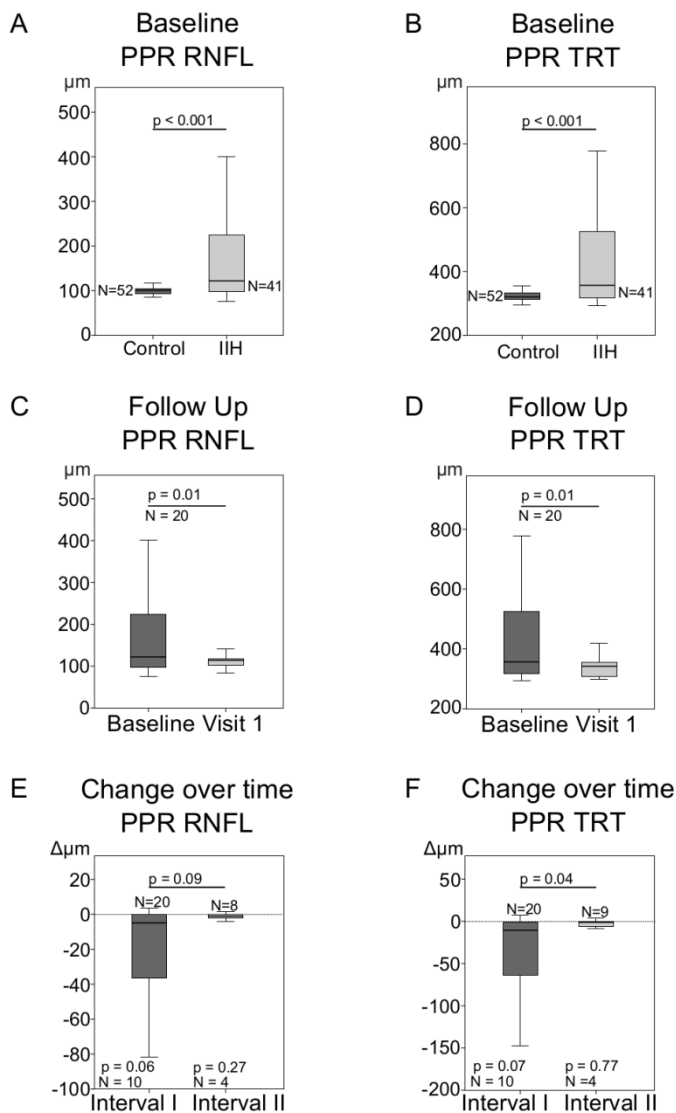


Abb. 21: Peripapilläre Ringscans

(A,B) *Box-Whisker-Plots* der Mittelwerte zum *Baseline-Zeitpunkt* der retinalen Nervenfaserschicht (*RNFL*) und der totalen retinalen Dicke (*TRT*) gemessen via peripapillärer Ringscans (*PPR*) mit Zentrierung auf den Sehnervkopf. Die *RNFL*- sowie die *TRT* bei Patienten mit IIH ist signifikant reduziert im Vergleich zu gesunden Kontrollen. (C,D) *Box-Whisker-Plots* der *Baseline*- und der ersten *follow up* Werte (visit 1) der *RNFL* und der *TRT*. Eingeschlossen in die Analyse wurden nur Patienten bei denen eine *follow up* Messung mit guter Qualität erfolgen konnte. Sowohl die *RNFL* Dicke als auch die *TRT* sind bei Visit 1 im Vergleich zum *Baseline-Zeitpunkt* signifikant reduziert. (E,F) *Box-Whisker-Plots* der mittleren Änderungsraten der *RNFL* Dicke sowie der *TRT* pro Monat ($\Delta\mu\text{m}/\text{Monat}$) in den jeweiligen Intervallen. Die Mittellinien geben den Median an, die Boxen den Interquartilenabstand, die *Whiskers* das Minimum bzw. Maximum. Anzahl

der Augen (N), sowie p-Werte zum Vergleich von IIH Patienten und gesunden Kontrollen (A,B), sowie zum Vergleich bei IIH Patienten von *Baseline*- und Visit 1 Werten (C,D) und monatlichen Änderungsraten (E,F) sind zum Vergleich angegeben (s. Balken, *GEE* Analyse). Zudem ist die Änderung zu Null in E und F dargestellt (unterhalb der Boxen, einfacher t-Test der linken Augen) (aus Albrecht et al. 2017 (149)).

6.5. Diskussion

In unserer Studie untersuchten wir, ob die OCT eine geeignete Messmethode ist, um die Papillenschwellung bei IIH Patienten zu detektieren und zu welchen, mit der OCT messbaren, retinalen Veränderungen es unter Therapie mit *Azetazolamid* und Lumbalpunktion kommt.

Zum *Baseline-Zeitpunkt* wiesen die IIH Patienten ein erhöhtes *ONH* Volumen verglichen mit unseren gesunden Kontrollen auf, wie es bereits in vorangegangenen Studien gezeigt werden konnte (145,149,151). Wie klinisch relevant dies ist, zeigt die Assoziation zwischen der Papillenschwellung der Patienten und dem signifikant reduzierten Visus im Vergleich zu unseren gesunden Kontrollen. Unter initialer Lumbalpunktion und Therapie mit *Azetazolamid* zeigen unsere longitudinalen Daten eine Abnahme der Schwellung des Sehnervkopfes der Patienten, passend zu den Ergebnissen einer großen *Multi-Center-Studie* der Nordic-Gruppe (120). Im Gegensatz zu der Studie der Nordic-Gruppe ist unsere Studie allerdings nicht kontrolliert, sodass der Zusammenhang zwischen Therapie durch LP und *Azetazolamid* und Rückgang der Sehnervkopfschwellung nur angenommen werden kann, da eine spontane Reduktion nicht ausgeschlossen werden kann. Auszuschließen ist jedoch, dass das Gewicht der Patienten die Messdaten beeinflusst hat, da, obwohl alle Patienten zur Gewichtsreduktion angehalten wurden, es zu keiner signifikanten Gewichtsabnahme in unserer *follow up* Messung kam ($p=0.96$, *t-test*) (149).

Die größte Stärke unserer Studie ist das longitudinale Design. So konnten wir die retinalen Veränderungen, die durch den erhöhten Liquordruck entstanden sind, über die Zeit hin messen. Zwar gibt es bereits eine kontrollierte Studie mit größerer Kohorte, wie bereits oben erwähnt, doch lag der Fokus hier auf dem Papillenvolumen (120); Sodass wir, nach unserem Wissen, die Ersten sind, die auch makuläre *RNFL* Volumenscans über die Zeit hin vermaßen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Volumen der *RNFL* in der ersten *follow up* Messung signifikant abgenommen hat. Die gleiche Reduktionstendenz, wenn auch nicht signifikant, stellten wir in der *GCIP* fest. Die Volumenabnahme der *RNFL* beträgt 0.05 mm^3 , was 5% des makulären *RNFL*-Volumens und damit einer Dickenreduktion von $1.4 \mu\text{m}$, gemessen in einem

6 mm *EDTRS* Ring, entspricht. Dass lediglich das makuläre *RNFL* Volumen abnahm, passt zu der Phase II Studie um Rhian Raftopoulos, in der die makuläre *RNFL* als retinaler Parameter mit der besten Effektstärke in Bezug auf Neurodegeneration und Neuroprotektion bei Optikusneuritis gilt (152). Zum *Baseline-Zeitpunkt* bestand kein signifikanter Unterschied des *RNFL* Volumens zwischen den IIIH Patienten und unseren gesunden Kontrollen. Zudem fand die Volumenabnahme der *RNFL* in allen Quadranten gleichermaßen statt und war im nasalen Quadranten nicht stärker ausgeprägt. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die Volumenabnahme Ausdruck von Neurodegeneration als Folge des axonalen Schadens durch die Schwellung des Sehnervkopfes ist und nicht Rückgang der Schwellung, die sich bis in diesen Messbereich (6 mm Radius um die *Foveola*) ausgeweitet hat. Auch die Tatsache, dass stärkere Volumenreduktion der *RNFL* mit schlechterem Visus assoziiert ist, spricht dafür, dass die Abnahme der *RNFL* den axonalen Schaden und damit Neurodegeneration widerspiegelt. Ursache der Degeneration könnten sowohl mechanischer Natur, i.S. von Druck auf den *N. opticus* oder aber auch eine gestörte Zirkulation, z.B. in Form von venöser Stase, sein. Anzumerken bleibt allerdings, dass die signifikante Abnahme des *RNFL* Volumens vor allem bei den Patienten mit definitiver IIIH deutlich war und bei der Gesamtkohorte etwas geringer ausfiel. Die Tatsachen, dass die Volumenreduktion aber auch in der *GCIP*, in der Schicht, in der die Perikarya und die Dendriten der Axone der *RNFL* liegen, zu beobachten ist (auch wenn die Ergebnisse nicht signifikant sind), und, dass die Volumenabnahme der *RNFL* mit dem herabgesetzten Visus assoziiert ist, sprechen für eine wirkliche Veränderung und gegen ein falsch-positives Ergebnis (149).

Eine weitere Stärke unserer Studie ist, dass wir den Großteil unserer Patienten (15 von 21) in unsere Studie einschließen konnten, als die Diagnose klinisch gerade gestellt und noch keine Therapie eingeleitet wurde. Außerdem war es uns möglich am selben Tag zunächst die OCT Untersuchung und im Anschluss die LP durchzuführen, sodass wir dadurch die retinalen Veränderungen durch erhöhten Liquoreröffnungsdruck und das Papillenödem bereits früh im Krankheitsverlauf analysieren und die Therapieeffekte im Verlauf verfolgen konnten. Dass zum *Baseline-Zeitpunkt* keine signifikanten Unterschiede im makulären *RNFL* Volumen zwischen IIIH Patienten und gesunden Kontrollen bestanden, spricht dafür, dass zu diesem Zeitpunkt keine signifikante Atrophie im Bereich der Makula vorlag (149).

Eine Limitation unserer Studie ist, wie bereits erwähnt, dass es keine randomisierte, kontrollierte Studie ist, sondern eine nicht-interventionelle Anwendungsbeobachtung mit

uneinheitlichen *follow up* Zeitpunkten ohne Placebogruppe. Gleichwohl stimmt unser Ergebnis, dass es zu einem Rückgang der Papillenschwellung unter Therapie mit *Azetazolamid* kommt, mit einer kontrollierten Studie, die 2015 veröffentlicht wurde, überein (120).

Neben der OCT nutzten wir in unserer Studie ebenfalls Ultraschallmessungen, um die Sehnervkopfprominenz und den Durchmesser der Sehnervscheide zu vermessen, was bereits durch Bäuerle et al. als hilfreich zur Diagnosestellung und Verlaufskontrolle des Papillenödems beschrieben wurden (131). Nach Initiierung der Therapie nahm der Durchmesser der Sehnervscheide in unseren Messungen ab, wohingegen die Sehnervkopfprominenz sich nicht veränderte. Dies legt nahe, dass die Vermessung des Durchmessers sensitiver ist und zum Monitoring genutzt werden kann. Die OCT hat den großen Vorteil - im Gegensatz zum Ultraschall - bei der Vermessung der Papillenschwellung untersucherunabhängiger zu sein und außerdem gleichzeitig die retinale Pathologie, nämlich die Papillenschwellung, sowie deren Langzeitschäden, nämlich die axonale Degeneration zu messen (149).

Unsere Daten unterstützen und erweitern die Ergebnisse der *Multi-Center-Studie*, dass die OCT ein geeignetes Messinstrument ist, um die Papillenschwellung bei IIH Patienten zu monitoren und dass die Papillenschwellung nach Therapiebeginn mit *Azetazolamid* zurückgeht (120). Außerdem nehmen wir an, dass makuläre Volumenscans geeignet sind, um chronische, strukturelle Schäden der makulären *RNFL*, die von der Papillenschwellung herrühren, zu messen. Diese Vermutung ist besonders herauszustellen, denn so können makuläre OCT-Scans nicht nur benutzt werden, um neuroaxonale Schäden zu monitoren, sondern vielleicht auch, um neue Therapeutika oder neuroprotektive Strategien zu evaluieren.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Durch die seit den 90ern bekannte OCT war es erstmalig möglich, die einzelnen retinalen Schichten *in vivo* und in Echtzeit zu vermessen. Dank immer neuerer Techniken und Softwarealgorithmen erreicht die Auflösungsqualität beinahe die eines niedrig auflösenden Mikroskops. Die OCT ermöglicht so einen detaillierten Blick auf die Retina, den periphersten Teil des ZNS. Neurodegenerative Prozesse, die im Gehirn stattfinden, lassen sich so in der

Retina abbilden und mit der OCT quantifizieren. Dies gibt die Möglichkeit Erkrankungen des ZNS frühzeitig zu erkennen und frühzeitig zu therapieren, sowie neuroprotektive Therapiestrategien leichter zu beurteilen.

Ziel dieser Arbeit war nun die Quantifizierung retinaler Neurodegeneration mittels der OCT bei der idiopathischer Moyamoya-Erkrankung und bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension.

Unsere 2015 in der *Neurology* veröffentlichte Arbeit zu retinologischen Pathologien bei MMA war eine der Ersten, die mit der OCT subklinische retinale Veränderungen bei MMA Patienten untersuchte ohne das gleichzeitige Vorliegen der häufig mit ihr assoziierten *MGDA* (95). Unser *Keyfinding* war, dass das *ONH* Volumen bei den Patienten mit MMA im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant reduziert war, ebenso wie das makuläre *RNFL* Volumen und das auch ohne das gleichzeitige Vorliegen einer *MGDA*.

Per Definition bezieht sich die idiopathische Moyamoya Angiopathie lediglich auf intrakranielle Gefäßveränderungen. In einer *Post-Mortem-Studie*, fand man histopathologische Gefäßwandveränderungen der Pulmonal- und Nierenarterien, die denen der zerebralen Gefäßveränderungen entsprachen (86). Dass bei unseren Patienten neben den zerebrovaskulären Veränderungen ebenfalls Veränderungen des retinalen Gewebes vorliegen, deutet darauf hin, dass es sich auch bei der Moyamoya Erkrankung um eine systemische Erkrankung handeln könnte.

Die Ursachen der retinalen Veränderungen bleiben bislang nur spekulativ. Gefäßpathologien oder veränderten Blutfluss durch bypasschirurgische Interventionen konnten wir in unserer Studie weitestgehend ausschließen. Ggf. führte ein direkter axonaler Schaden zu den Sehnervkopferänderungen. Möglich wäre auch eine Atrophie und Reduktion des *ONH* und *RNFL* Volumens aufgrund retrograder transsynaptischer Degeneration durch Läsionen im Verlauf der Sehbahn.

Bei der MMA ohne Vorliegen der *MGDA* stellt sich die Funduskopie völlig unauffällig dar, da hier anders als bei der *MGDA* das Pigmentepithel unverändert zu sein scheint. Sollten weitere longitudinale Studien mit größeren, unabhängigen Kohorten, unsere Ergebnisse stützen, könnte die OCT auch bei Patienten ohne *MGDA* als Methode zur Früherkennung der Erkrankung genutzt werden.

Unsere Studie zur OCT bei IIH zeigte ein erhöhtes *ONH* Volumen zum *Baseline-Zeitpunkt* assoziiert mit einem signifikant reduzierten Visus bei unseren IIH Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (149). Im zeitlichen Verlauf konnten wir eine Abnahme des Sehnervkopfvolumens unter Therapie mit *Azetazolamid* und LP feststellen, wie es auch in einer großen *Multi-Center-Studie* beobachtet werden konnte (120). Klinisch sind unsere Ergebnisse von besonderem Interesse, da sie die Wirksamkeit der Therapie mit *Azetazolamid* und LP zeigen, messbar gemacht durch Reduktion der Papillenschwellung in der OCT.

Die erstmalige volumetrische Messung der makulären *RNFL* in diesem Kontext zeigt, dass zum *Baseline-Zeitpunkt* kein Unterschied im Volumen der *RNFL* zwischen den IIH Patienten und den gesunden Kontrollen vorlag, es aber zu einer signifikanten Reduktion im zeitlichen Verlauf kommt. Da die Reduktion gleichmäßig in allen Quadranten stattfindet, deutet dies auf Verlust von Gewebe im Sinne von retinaler Neurodegeneration hin. Auch die Assoziation zwischen starker Volumenreduktion der *RNFL* und schlechter gemessenem Visus bei den Patienten stützt diese Annahme. Die Degeneration könnte z.B. mechanisch durch Schwellung des Sehnervkopfes und folgendem axonalen Schaden entstanden sein.

Abschließend zeigt diese Arbeit, dass die optische Kohärenztomographie ein nicht-invasives, reproduzierbares, hochauflösendes, bildgebendes Verfahren darstellt, das es ermöglicht bei unterschiedlichen Erkrankungen neurodegenerative Veränderungen der Retina als periphersten Teil des ZNS messbar zu machen. Die OCT hat bei den Parkinson-Syndromen, der Moyamoya-Erkrankung und bei der idiopathischen intrakraniellen Hypertension großes Potential auch im klinischen Alltag regelhaft genutzt zu werden. Um die endgültige Wertigkeit im klinischen Alltag zu benennen und zu entscheiden ob sie tatsächlich in der Klinik als diagnostisches *Tool* oder zur Evaluation neuroprotektiver Therapiestrategien genutzt werden sollte, bedarf es allerdings weiterer großer, longitudinaler Studien.

8. Literaturverzeichnis

1. Przedborski S, Vila M, Jackson-lewis V. Neurodegeneration : What is it and where are we ? J Clin Invest. 2003;111(1):3–10.
2. Friedman DI. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. Neurology. 2013;1159–65.
3. Blain CR V, Barker GJ, Jarosz JM, Coyle N a., Landau S, Brown RG, et al. Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI. Neurology. 2006;67(12):2199–205.
4. Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. Lancet Neurol. 2008;7(11):1056–66.
5. Saindane AM, Bruce BB, Riggeal BD, Newman NJ, Biousse V. Association of MRI Findings and Visual Outcome in Idiopathic Intracranial Hypertension. AJR Am Roentgenol. 2013;201(1):412–8.
6. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. Curr Opin Neurol. 2002 Jun;15(3):239–45.
7. Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. In: Elsevier, 4 Auflage. 2008. p. 20–1, 240–57, 344–9.
8. Welsch U. Sobotta, Atlas Histologie. In: Urban & Fischer, 7 Auflage. 7. Urban & Fischer; 1993. p. 591–8.
9. Kellner U, Joachim W. Retina, Diagnostik und Therapie der Erkrnkngen des hinteren Augenabschnitts. In: Thieme, 1 Auflage. 2008. p. 3–15.
10. Schünke M, Schulte E, Voll M, Wesker K. Prometheus, LernAtlas der Anatomie, Kopf und Neuroanatomie. In: Thieme, 3 Auflage. 2006. p. 131.
11. Grehn F. Augenheilkunde. In: 31 Auflage, Springer. 2012. p. 215–7.
12. Huang D, Swanson E.A, Lin C.P, Schuman J.S SWGCW. Optical coherence tomography. Science (80). 1991;1178–91.
13. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, et al.

- Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(5):586–96.
14. Hee MR. Quantitative Assessment of Macular Edema With Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol.* American Medical Association; 1995 Aug 1;113(8):1019.
 15. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Schuman JS, et al. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology.* 1995;102(5):748–56.
 16. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Reichel E, Duker JS, Schuman JS, et al. Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1995 Jul;120(1):65–74.
 17. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of Nerve Fiber Layer Thickness Measurements Using Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 1996;27(52):1889–98.
 18. Greenberg BM, Frohman E. Optical coherence tomography as a potential readout in clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(3):153–60.
 19. Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, Balcer LJ. Optical Coherence Tomography (OCT): Imaging the Visual Pathway as a Model for Neurodegeneration. *Neurotherapeutics.* 2011;8(1):117–32.
 20. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest OphthalmolVisSci.* 1999;40(11):2520–7.
 21. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2005 Sep;58(3):383–91.
 22. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler.* 2008 Aug;14(7):893–905.
 23. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al.

- Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006 Feb;113(2):324–32.
24. Saidha S, Syc SB, Ibrahim M a., Eckstein C, Warner C V., Farrell SK, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain*. 2011;134(2):518–33.
 25. Siger M, Dziegielewski K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol*. 2008 Oct;255(10):1555–60.
 26. Valenti DA. Neuroimaging of retinal nerve fiber layer in AD using optical coherence tomography. *Neurology*. 2007;69(10):1060.
 27. Paquet C, Boissonnot M, Roger F, Dighiero P, Gil R, Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Neurosci Lett*. 2007;420(2):97–9.
 28. Altıntaş Ö, Işeri P, Özkan B, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson’s disease. *Doc Ophthalmol*. 2008;116(2):137–46.
 29. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, et al. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson’s disease patients. *Eye (Lond)*. Nature Publishing Group; 2013;27(4):507–14.
 30. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, Wolintz AH, Shrier EM, Glazman S, et al. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(6):737–41.
 31. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res*. 2004;44(24):2793–7.
 32. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Retinal thickness in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Jul;17(6):431–6.
 33. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, Margetis I, Tsapakis S, Kanakis M, et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson

- disease without visual loss. *Eur J Ophthalmol.* Jan;21(1):24–9.
34. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, et al. Ability and reproducibility of Fourier-domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. *Ophthalmology.* Elsevier Inc.; 2012;119(10):2161–7.
 35. Fischer MD, Synofzik M, Heidlauf R, Schicks J, Srulijes K, Kernstock C, et al. Retinal nerve fiber layer loss in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2011;26(5):914–6.
 36. Fortuna F, Barboni P, Liguori R, Valentino ML, Savini G, Gellera C, et al. Visual system involvement in patients with Friedreich's ataxia. *Brain.* 2009 Jan;132(Pt 1):116–23.
 37. Merle H, Olindo S, Donnio A, Richer R, Smadja D, Cabre P. Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* The Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2008 Oct 1;49(10):4412–7.
 38. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, Cox JL, Salter A, Greenberg BM, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: A pilot study. *J Neurol Sci.* Elsevier B.V.; 2009;282(1–2):96–105.
 39. Yu J, Feng Y, Xiang Y, Huang J, Savini G, Parisi V, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e85718.
 40. Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henschcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:1427–32.
 41. Albrecht P, Muller AK, Sudmeyer M, Ferrea S, Ringelstein M, Cohn E, et al. Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PLoS One.* 2012;7(4):e34891.
 42. Müller A-K, Blasberg C, Südmeyer M, Aktas O, Albrecht P. Photoreceptor layer thinning in parkinsonian syndromes. *Mov Disord.* 2014;29(9).
 43. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Isensee J, Benkhellouf-Rutkowska

- A, et al. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(9):1163–70.
44. Chen J, Lee L. Clinical applications and new developments of optical coherence tomography: an evidence-based review. *Clin Exp Optom.* 2007;90(5):317–35.
 45. Gamulescu MA, Helbig H. OCT in der Makuladiagnostik Möglichkeiten und Grenzen. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2011;228(7):599–606.
 46. de Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ, Bouma BE. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett.* 2003;28(21):2067–9.
 47. Blazek M. Thermisch und kohärent : Erzeugung neuartiger Lichtzustände mittels Quantenpunkt- Superlumineszenzdioden. Technische Universität Darmstadt (Dissertation); 2012.
 48. Heimann H, Kellner U. Atlas des Augenhintergrundes Angiographie, OCT, Autoluoreszenz und Ultraschall. In: Thieme, 1 Auflage. 2010. p. 26–31.
 49. Bock M, Paul F, Dörr J. Diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: the value of optical coherence tomography. *Nervenarzt.* 2013 Apr;84(4):483–92.
 50. Su R, Ekberg P, Leitner M, Mattsson L. Accurate and automated image segmentation of 3D optical coherence tomography data suffering from low signal-to-noise levels. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* Optical Society of America; 2014 Dec 1;31(12):2551–60.
 51. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1985 Dec;103(12):1796–806.
 52. Kaufhold F, Kadas EM, Schmidt C, Kunte H, Hoffmann J, Zimmermann H, et al. Optic Nerve Head Quantification in Idiopathic Intracranial Hypertension by Spectral Domain OCT. *PLoS One.* 2012;7(5):e36965.
 53. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, et al. The OSCAR-IB Consensus Criteria for Retinal OCT Quality Assessment. *PLoS One.*

2012;7(4):e34823.

54. Heidelberg Engineering. TruTrack Active Eye Tracking. 2019. URL: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/gb/en/products/spectralis-spirit/spectralis-spirit/trutrack-active-eye-tracking/> [Datum des letzten Zugriffs: 24.05.2019]
55. Heidelberg Engineering. AutoRescan. 2019. URL: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/gb/en/products/spectralis-spirit/spectralis-spirit/retinal-recognition/#retinal-recognition> [Datum des letzten Zugriffs: 24.05.2019]
56. Lujan BJ, Roorda A, Knighton RW, Carroll J. Revealing Henle's fiber layer using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1486–92.
57. Heidelberg Engineering. Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy. 2019. Available from: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/gb/en/products/spectralis-spirit/spectralis-spirit/confocal-fundus-image/#confocal-fundus-image> [Datum des letzten Zugriffs: 24.05.2019]
58. Heidelberg Engineering. Multi Color. 2019. URL: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/gb/en/products/spectralis/multicolor-module/> [Datum des letzten Zugriffs: 24.05.2019]
59. Heidelberg Engineering. Blue Peak autofluorescence. 2019. URL: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/gb/en/products/spectralis/bluepeak-module/> [Datum des letzten Zugriffs: 24.05.2019]
60. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye (Lond)*. 1995;9:763–71.
61. Frisén L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(1):13–8.
62. Bäuerle J, Nedelmann M. Sonographic assessment of the optic nerve sheath in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol*. 2011 Nov;258(11):2014–9.
63. Fukui M. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis (“moyamoya” disease). *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99 Suppl 2:S238-

- 40.
64. Horn P, Vajkoczy P, Schmiedek P. Diagnostik und Therapie der Moyamoya-Erkrankung. 2002;1190–5.
65. Yamashita M, Oka K, Tanaka K. Histopathology of the brain vascular network in moyamoya disease. *Stroke*. 1983;14(1):50–8.
66. Ibrahimi DM, Tamargo RJ, Ahn ES. Moyamoya disease in children. *Child’s Nerv Syst*. 2010;26(10):1297–308.
67. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular “moyamoya” disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. - PubMed - NCBI. *Neurology*. 1969;
68. Scott R. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(1):98; author reply 98.
69. Ogawa A, Sakurai Y, Kayama T, Yoshimoto T. Regional cerebral blood flow with age: changes in rCBF in childhood. *Neurol Res*. 1989 Sep;11(3):173–6.
70. Fukui M, Kono S, Sueishi K, Ikezaki K. Moyamoya disease. *Neuropathology*. 2000 Sep;20 Suppl:S61-4.
71. Hoffman HJ. Moyamoya disease and syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99:S39–44.
72. Bober MB, Khan N, Kaplan J, Lewis K, Feinstein J a, Scott CI, et al. Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): expanding the vascular phenotype. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(4):960–5.
73. Miskinyte S, Butler MG, Hervé D, Sarret C, Nicolino M, Petralia JD, et al. Loss of BRCC3 Deubiquitinating Enzyme Leads to Abnormal Angiogenesis and Is Associated with Syndromic Moyamoya. *Am J Hum Genet*. 2011;88(6):718–28.
74. Hervé D, Touraine P, Verloes a., Miskinyte S, Krivosic V, Logeart D, et al. A hereditary moyamoya syndrome with multisystemic manifestations. *Neurology*. 2010;75(3):259–64.
75. Kraemer M, Heienbrok W, Berlitz P. Moyamoya disease in Europeans. *Stroke*.

- 2008;39(12):3193–200.
76. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis and moyamoya disease : similarities and differences. 2010;816–9.
 77. Hashimoto N, Tominaga T, Miyamoto S, Nagata I, Houkin K, Suzuki N, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(1):245–66.
 78. Kodama N, Aoki Y, Hiraga H, Suzuki J. Electroencephalographic findings in children with moyamoya disease. *Neurology*. 1979;36(1):16–9.
 79. Kuroda S, Houkin K, Hoshi Y, Tamura M, Kazumata K, Abe H. Cerebral hypoxia after hyperventilation causes “re-build-up” phenomenon and TIA in childhood moyamoya disease. A near-infrared spectroscopy study. *Childs Nerv Syst*. 1996 Aug;12(8):448–53.
 80. Kurlemann G, Fahrenndorf G. Charakteristischer EEG - Befund bei Moyamoya-Syndrom im Kindesalter: Einzelbericht und Überblick. *Klin Neurophysiol. Thieme*; 2008;21(03):134–6.
 81. Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T. Linkage Analysis of Moyamoya. 2015;(cM):179–82.
 82. Wang K, Kim S, Kim KJ. Familial occurrence of moyamoya disease : a clinical study. 2006;2:1143–8.
 83. Weinberg DG, Arnaout OM, Rahme RJ, Aoun SG, Batjer HH, Bendok BR. Moyamoya disease: a review of histopathology, biochemistry, and genetics. *Neurosurg Focus*. 2011;30(6):E20.
 84. Park YS, Jeon YJ, Kim HS, Chae KY, Oh S-H, Han IB, et al. The role of VEGF and KDR polymorphisms in moyamoya disease and collateral revascularization. *PLoS One*. 2012 Jan;7(10):e47158.
 85. Chmelova J, Kolar Z, Prochazka V, Curik R, Dvorackova J, Sirucek P, et al. Moyamoya disease is associated with endothelial activity detected by anti-nestin antibody. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký, Olomouc, Czechoslov*. 2010 Jun;154(2):159–62.

86. Ikeda E. Systemic vascular changes in spontaneous occlusion of the circle of Willis. *Stroke*. 1991;22(11):1358–62.
87. Hanson MR, Price RL, Rothner AD, Tomsak RL. Developmental anomalies of the optic disc and carotid circulation. A new association. *Journal of clinical neuro-ophthalmology*. 1985. p. 3–8.
88. Lenhart PD, Lambert SR, Newman NJ, Biousse V, Atkinson DS, Traboulsi EI, et al. Intracranial Vascular Anomalies in Patients With Morning Glory Disk Anomaly. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(4).
89. Ellika S, Robson CD, Heidary G, Paldino MJ. Morning glory disc anomaly: Characteristic MR imaging findings. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(10):2010–4.
90. Massaro M, Thorarensen O, Lio GT, Brodsky M. Morning Glory Disc Anomaly and Moyamoya Vessels. *Arch Ophthalmol*. 1998;118(C):1129–34.
91. Krishnan C, Roy A, Traboulsi E. Morning glory disk anomaly, choroidal coloboma, and congenital constrictive malformations of the internal carotid arteries (moyamoya disease). *Ophthalmic Genet*. 2000;21(May):21–4.
92. Bakri SJ, Siker D, Masaryk T, Luciano MG, Traboulsi EI. Ocular malformations, moyamoya disease, and midline cranial defects: A distinct syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(3):356–7.
93. Quah BL, Hamilton J, Blaser S, Hamilton E, Tehrani NN. Morning glory disc anomaly, midline cranial defects and abnormal carotid circulation: An association worth looking for. *Pediatr Radiol*. 2005;35(5):525–8.
94. Pollock S. The morning glory disc anomaly: Contractile movement, classification, and embryogenesis. *Doc Ophthalmol*. 1987;65(4):439–60.
95. Albrecht P, Blasberg C, Lukas S. Retinal pathology in idiopathic moyamoya angiopathy detected by optical coherence tomography. *Neurology*. 2015;85(January 2016):521–7.
96. WMA. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. WMA Declar Helsinki [Internet]. 2013;(June 1964):1–5. Available from:

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

97. Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J, Zimmermann H, Paul F, Beckers I, et al. Reliability of intra-retinal layer thickness estimates. *PLoS One*. 2015;10(9):1–16.
98. Kalyvas A, Liouta E. Idiopathic Intracranial Hypertension: Epidemiology, pathophysiology, clinical features and contemporary management. *Chronicles*. 2016;11(2):77–84.
99. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*. Elsevier Ltd; 2016;15(1):78–91.
100. Quincke H. Meningitis serosa. *Volkmanns Sammlung Klin Vor*. 1893;67:655.
101. Foley J. Benign forms of intracranial hypertension; toxic and otitic hydrocephalus. *Brain*. 1955;78(1):1–41.
102. Corbett JJ, Thompson S. The rational management of idiopathic intracranial hypertension. *Arch Neurol*. 1989;46:104–1051.
103. Nonne M. Über Falle vom Symptomkomplex “tumor cerebri” mit Ausgang in Heilung (pseudotumor cerebri). *Dtsch Z Nervenheil*. 1904;Vol. 27, p.
104. Dandy WE. Intracranial pressure without brain tumor. *Ann Surg*. 1937;106(4):492.
105. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1492–5.
106. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin*. 2010;28(3):593–617.
107. Wall M. Revidsed diagnostic criteria for the Pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2014;82(1):1192–3.
108. Mollan SP, Ali F, Hassan-smith G, Bot H, Friedman DI, Sinclair AJ. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension : pathophysiology and management. 2016;982–92.
109. Deutsche Gessellschaft für Neurolo. Idiopathische intrakranielle Hypertension.

2017;1(September 2012):1–7.

110. Chairman JO, Bousser M, Diener H, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al. The International Classification of Headache Disorders. 2004;(2988368).
111. Radhakrishnan K, Thacker AK, Bohlaga NH, Maloo JC, Gerryo SE. Epidemiology of idiopathic intracranial hypertension: a prospective and case-control study. *J Neurol Sci.* 1993 May;116(1):18–28.
112. Gjerris F, Soelberg Sørensen P, Vorstrup S, Paulson OB. Intracranial pressure, conductance to cerebrospinal fluid outflow, and cerebral blood flow in patients with benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Ann Neurol.* 1985;17(2):158–62.
113. Alperin N, Lee SH, Mazda M, Hushek SG, Roitberg B, Goddwin J, et al. Evidence for the importance of extracranial venous flow in patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH). *Acta Neurochir Suppl.* 2005;95:129–32.
114. Crosa R, Marabotto O, Meehroff G, Legnani C, Boschi J, Negrotto A, et al. Pseudotumor cerebri: a new door opens for treatment. *Interv Neuroradiol.* 2007;13(2):145–51.
115. Rosenfeld E, Kesler A. Pseudotumor Cerebri (Idiopathic Intracranial Hypertension). *Neurology.* 2012;921–4.
116. Chen J, Wall M. Epidemiology and Risk Factors for Idiopathic Intracranial Hypertension. 2015;19(2):161–9.
117. King JO, Mitchell PJ, Thomson KR, Tress BM. Cerebral venography and manometry in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 1995 Dec;45(12):2224–8.
118. Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, Ball AK, Good P, Matthews TD, et al. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *BMJ.* BMJ Group; 2010;341:c2701.
119. Çelebisoy N, Gökçay F, Şirin H, Akyürekli Ö. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: Topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand.* 2007;116(5):322–7.

120. The Optical Coherence Tomography Substudy Committee and the NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Papilledema Outcomes from the Optical Coherence Tomography Substudy of the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *Ophthalmology*. 2015 Sep;122(9):1939–45.e2.
121. Scoffings DJ, Pickard JD, Higgins JN. Resolution of transverse sinus stenoses immediately after CSF withdrawal in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:911–912.
122. McGirt MJ, Woodworth G, Thomas G, Miller N, Williams M, Rigamonti D. Cerebrospinal fluid shunt placement for pseudotumor cerebri-associated intractable headache: predictors of treatment response and an analysis of long-term outcomes. *J Neurosurg*. 2004;101(4):627–32.
123. Abubaker K, Ali Z, Raza K, Bolger C, Rawluk D, O'Brien D. Idiopathic intracranial hypertension: lumboperitoneal shunts versus ventriculoperitoneal shunts-case series and literature review. *Br J Neurosurg*. 2011 Feb;25(1):94–9.
124. Curry WT, Butler WE, Barker FG. Rapidly rising incidence of cerebrospinal fluid shunting procedures for idiopathic intracranial hypertension in the United States, 1988-2002. *Neurosurgery*. 2005 Jul;57(1):97–108.
125. Fridley J, Foroozan R, Sherman V, Brandt ML, Yoshor D. Bariatric surgery for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg*. 2011 Jan;114(1):34–9.
126. Rohra C, Riedel C, Fruehauf M-C, van Baalen A, Bartsch T, Hedderich J, et al. MR imaging findings in patients with secondary intracranial hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(6):1021–9.
127. Rohra A, Bindeballe J, Riedel C, Van Baalen A, Bartsch T, Doerner L, et al. The entire dural sinus tree is compressed in patients with idiopathic intracranial hypertension: A longitudinal, volumetric magnetic resonance imaging study. *Neuroradiology*. 2012;54(1):25–33.
128. Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, Matthews TD, Jacks A, Lawden M, et al. Rating papilloedema: An evaluation of the Frisén classification in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol*. 2012;259(7):1406–12.

129. Geeraerts T, Merceron S, Benhamou D, Vigué B, Duranteau J. Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive Care Med.* 2008 Nov;34(11):2062–7.
130. Bäuerle J, Nedelmann M. B-mode sonography of the optic nerve in neurological disorders with altered intracranial pressure. *Perspect Med. Elsevier;* 2012;1(1–12):404–7.
131. Bäuerle J, Nedelmann M. Sonographic assessment of the optic nerve sheath in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol.* 2011;258(11):2014–9.
132. Savini G, Bellusci C, Carbonelli M, Zanini M, Carelli V, Sadun AA, et al. Detection and quantification of retinal nerve fiber layer thickness in optic disc edema using stratus OCT. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 2006 Aug;124(8):1111–7.
133. Menke MN, Fekete GT, Trempe CL. OCT measurements in patients with optic disc edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Oct;46(10):3807–11.
134. Karam EZ, Hedges TR. Optical coherence tomography of the retinal nerve fibre layer in mild papilloedema and pseudopapilloedema. *Br J Ophthalmol.* 2005 Mar;89(3):294–8.
135. Choi SS, Zawadzki RJ, Keltner JL, Werner JS. Changes in cellular structures revealed by ultra-high resolution retinal imaging in optic neuropathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 May;49(5):2103–19.
136. Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Follow-up of mild papilledema in idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Nov;50(11):5197–200.
137. Sanchez-Tocino H, Bringas R, Iglesias D. Utility of optical coherence tomography (OCT) in the follow-up of idiopathic intracranial hypertension in childhood. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006;81:383–9.
138. El-Dairi M, Holgado S, O'Donnell T, Buckley E. Optical coherence tomography as a tool for monitoring pediatric pseudotumor cerebri. *AAPOS.* 2007;11:564–70.
139. Ophir A, Karatas M, Ramirez J, Inzelberg R. OCT and chronic papilledema.

- Ophthalmology. 2005;2238.
140. Scott CJ, Kardon RH, Lee AG, Frisén L, Wall M. Diagnosis and grading of papilledema in patients with raised intracranial pressure using optical coherence tomography vs clinical expert assessment using a clinical staging scale. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(6):705–11.
 141. Waisbourd M, Leibovitch I, Goldenberg D, Kesler A. OCT assessment of morphological changes of the optic nerve head and macula in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg. Elsevier B.V.;* 2011;113(10):839–43.
 142. Skau M, Milea D, Sander B, Wegener M, Jensen R. OCT for optic disc evaluation in idiopathic intracranial hypertension. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(5):723–30.
 143. Skau M, Sander B, Milea D, Jensen R. Disease activity in idiopathic intracranial hypertension: A 3-month follow-up study. *J Neurol.* 2011;258(2):277–83.
 144. Yri HM, Wegener M, Sander B, Jensen R. Idiopathic intracranial hypertension is not benign: A long-term outcome study. *J Neurol.* 2012;259(5):886–94.
 145. Batra R, Sinclair A. Idiopathic intracranial hypertension; Research progress and emerging themes. *J Neurol.* 2014;261(3):451–60.
 146. Kardon R. NIH Public Access. *Neuro-Ophthalmology.* 2011;31(4):353–361.
 147. Heidary G, Rizzo JF. Use of optical coherence tomography to evaluate papilledema and pseudopapilledema. *Seminars in Ophthalmology.* 2010. p. 198–205.
 148. Kardon R. Oct in Papilledema : What Am I Missing ? *J Neuroophthalmo.* 2014;34:437–45.
 149. Albrecht P, Blasberg C, Ringelstein M, Müller A-K, Finis D, Guthoff R, et al. Optical coherence tomography for the diagnosis and monitoring of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol.* 2017;264(7):1370–80.
 150. Lochner P, Brio F, Zedde ML, Sanguigni S, Coppo L, Nardone R, et al. Feasibility and usefulness of ultrasonography in idiopathic intracranial hypertension or secondary

- intracranial hypertension. *BMC Neurol. BMC Neurology*; 2016;16(1):85.
151. Hainline C, Rucker JC, Balcer LJ. Current concepts in pseudotumor cerebri. *Curr Opin Neurol.* 2015;29(1):1.
 152. Raftopoulos R, Hickman SJ, Toosy A, Sharrack B, Mallik S, Paling D, et al. Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol. Elsevier*; 2016 Mar 1;15(3):259–69.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. Philipp Albrecht für seine engagierte Betreuung und stetige Präsenz bedanken. Mit viel Enthusiasmus lehrte er mich wissenschaftlich zu denken, leitete mich durch die Datenerhebung, Einarbeitung, Statistik und Verfassung der Arbeit. Auch bei Vorträgen stand er mir stets zur Seite. Seine Ideen und Kompetenz zu jedem Zeitpunkt, das gemeinsame wissenschaftliche Arbeiten haben mich stets motiviert und werden mich immer positiv an diese Zeit erinnern.

Danken möchte ich an dieser Stelle auch besonders Frau Dr. Ann Kristin Müller für die tolle Zusammenarbeit, sowie Frau Eva Cohn für die Einarbeitung in die OCT-Untersuchung.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Hans-Peter Hartung, dem Direktor der Klinik für Neurologie und meinem Co-Betreuer Prof. Dr. Axel Methner bedanken.

Mein Dank gilt ebenso allen Patienten und Patientinnen, die an den Studien teilgenommen haben.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinen Eltern und Geschwistern für die fortwährende Unterstützung, Motivation und positive Energie zu jeder Zeit bedanken. Ebenso gilt ein großer Dank meinem Freund und engen Freunden, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.