Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Leitung: Prof. Dr. med. Dr. phil. M. Spitzer

Die Retina als Fenster zum Gehirn: Retinale Einzelschichtanalyse mittels Optischer Kohärenztomographie bei Patienten mit schizophrener Erkrankung

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Thomas Kregel, geb. in Heidenheim
vorgelegt 2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Carlos Schönfeldt-Lecuona

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Elmar Pinkhardt

Tag der Promotion: 24.05.2019

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgendem Fachartikel veröffentlicht:

Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Kassubek J, Dreyhaupt J, Freudenmann RW, Connemann BJ, Gahr M, Pinkhardt EH: Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. Schizophr Res (2019) [Epub ahead of print]
doi: 10.1016/j.schres.2019.03.022 [130]

© 2019 Published by Elsevier B.V.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis VI

1. Einleitung 1

1.1 Schizophrenie - ein Überblick 1

1.2 Schizophrenie - Neurodegenerative Aspekte 2

1.3 Schizophrenie und das Auge 5

1.4 Prinzip der Optischen Kohärenztomographie (OCT) 10

1.5 Fragestellung und Zielsetzung 15

2. Material und Methoden 16

2.1 Studienablauf 16

2.2 Ophthalmologische Voruntersuchung 18

2.3 Demographische Daten und klinische Parameter 20

2.4 Optische Kohärenztomographie 22

2.5 Bildakquisition mittels OCT 24

2.6 Statistische Auswertung 33

3. Ergebnisse 35

3.1 Deskriptive Beschreibung der Studiengruppen 35

3.2 Psychopharmakologische Medikation 37

3.3 Auswertung der OCT-Parameter 37

3.4 Zusammenhänge 44

4. Diskussion 47

4.1 Ergebnisdiskussion 47

4.2 Methodenkritik 58

4.3 Diskussion der einleitenden Hypothesen 65

4.4 Limitationen der Studie 67

5. Zusammenfassung 70

6. Literaturverzeichnis 71
7. Abbildungsverzeichnis 88
8. Tabellenverzeichnis 89
Anhang 92
I OCT-Studienergebnisse zur Schizophrenie 92
II Rohdaten OCT-Messwerte 94
Danksagung 129
Lebenslauf 130

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
µm	Mikrometer
AR	Außenring
ART	Automatic-Real-Time
Bax	Bcl-2-associated X protein
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar, 2. Version
BM	Basalmembran
BMI	Body-Mass-Index
C0	zentraler Sektor des ETDRS-Kreises
dpt	Dioptrien
engl.	englisch
ERG	Elektroretinogramm
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
G	Durchschnittswert der peripapillären RNFL-Dicke
GCIPL	kumulierte Schicht aus GCL und IPL
GCL	ganglion cell layer = Ganglienzellschicht
I	inferiorer Sektor
ICD-10	International Classfication of Diseases, Version 10
ILM	inner layer membrane = Membrana limitans interna, innere Grenzschicht
INL	inner nuclear layer = innere Körnerschicht
IPL	inner plexiform layer = innere plexiforme Schicht
IR	Innenring
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDD	Major Depressive Disorder
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose

MT	macular thickness = Makuladicke
MV	macular volume = Makulavolumen
MW	Mittelwert
N	nasaler Sektor
NI	nasal-inferiorer Sektor
nm	Nanometer
NS	nasal-superiorer Sektor
OCT	Optische Kohärenztomographie
ONL	outer nuclear layer = äußere Körnerschicht
OPL	outer plexiform layer = äußere plexiforme Schicht
p	Signifikanzniveau
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PANSS-P	Positive and Negative Syndrome Scale, Abschnitt Positivsymptomatik
PANSS-N	Positive and Negative Syndrome Scale, Abschnitt Negativsymptomatik
PPole	Posterior-Pole-Protokoll
PR	photoreceptor layer = Photorezeptor-Schicht
pRNFL	peripapillary retinal nerve fiber layer = peripapilläre retinale Nervenfaserschicht
RNFL	retinal nerve fiber layer = retinale Nervenfaserschicht
RPE	Retinales Pigmentepithel
S	superiorer Sektor
SD	standard deviation = Standardabweichung
SD-OCT	Spectral-Domain-OCT
SS-OCT	Swept-Source-OCT
T	temporaler Sektor
TD-OCT	Time-Domain-OCT
TI	temporoinferiorer Sektor
TS	temporosuperiorer Sektor
TV	total volume = Gesamtvolumen
VEP	Visuell Evozierte Potentiale
WHO	World Health Organization
YoE	Years of Education = Jahre in Ausbildung
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Schizophrenie - ein Überblick

Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, die im Allgemeinen durch Defizite des Denkens und der Wahrnehmung wie Wahn, Halluzinationen und Ich-Störungen charakterisiert ist [150]. Mit einer Prävalenz, die regional zwischen 1,4 und 4,6 Erkrankten pro 1000 Einwohner variiert, gehört sie zu den häufigsten Krankheitsbildern in der Psychiatrie [74]. Meist erkranken junge Menschen im Alter zwischen 20 und 35 Jahren, wobei der Verlauf der Erkrankung sehr variabel ist [64,78].

Betrachtet man die „Years Lived With Disability“, ein artifizielles Maß für die Lebensjahre, die mit einer krankheitsbedingten Einschränkung gelebt wurden, so belegt die Schizophrenie den 11. Platz [60]. Wirtschaftlich gesehen, konnte bezogen auf Deutschland gezeigt werden, dass durch die Krankheit jährlich Kosten in der Größenordnung von 10 Milliarden verursacht werden, wenn auch indirekte Kosten, wie der Ausfall der Arbeitskraft, einkalkuliert werden [51].

Die Ursache der Erkrankung ist bisher nicht bekannt, es wird davon ausgegangen, dass das Zusammenspiel von genetischem Risiko und Umweltfaktoren eine bedeutende Rolle bei der Schizophrenie spielt [139]. Die hohe Heritabilität von 81%, die in einer Meta-Analyse von Zwillingsstudien festgestellt werden konnte, bestärkt die genetische Komponente der Erkrankung [136].

Für die Diagnose einer Schizophrenie muss die Symptomatik nach der in Europa vorwiegend angewandten ICD-10-Klassifikation mindestens einen Monat bestehen, wobei Positivsymptome wie Ich-Erlebnisstörungen, Wahnwahrnehmungen und Halluzinationen, aber auch Negativsymptome mit inadäquatem Affekt oder sozialem Rückzug auftreten können [150].

In der ICD-10 werden „Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen“ unter den Kennziffern F20-29 gelistet [150]. In Bezug auf die Schizophrenie wird dabei unter anderem zwischen der paranoiden (F20.0), hebephrenen (F20.1), katatonen (F20.2) und undifferenzierten Schizophrenie (F20.3) sowie der selteneren Form der Schizophrenia simplex (F20.6) unterschieden. Weiterhin wird die schizoaffektive Störung (F25.X) in diesem Kapitel aufgelistet, bei der sowohl schizophrene, als auch affektive Symptome auftreten, die allerdings weder die Kriterien für eine

Schizophrenie noch die Kriterien für eine depressive oder manische Störung vollständig erfüllen.

1.2 Schizophrenie - Neurodegenerative Aspekte

Bei der Entstehung der Schizophrenie wird eine multifaktorielle Genese angenommen, wobei der genaue Pathomechanismus bisher unklar bleibt [139]. Emil Kraepelin beschrieb die Erkrankung als „Dementia praecox“, also als vorzeitig eintretende Demenz, da die Symptome der Erkrankten sich progredient zu verschlimmern schienen und damals eine Behandlung der Krankheit nicht möglich war [2].

Dass der Erkrankung Defizite in der neuronalen Entwicklung, die bereits früh entstehen und sich im Laufe des Lebens zu einem bestimmten Zeitpunkt als Schizophrenie manifestieren, zugrunde liegen (*neurodevelopmental model*), wurde häufig vorgeschlagen [116,149]. Allerdings implizieren insbesondere Studien, die mittels Magnetresonanztomographie (MRT) das Gehirn von Betroffenen untersuchten, dass die Erkrankung degenerative Aspekte aufweist, da das Volumen des Hirngewebes ähnlich wie bei klassischen neurodegenerativen Erkrankungen reduziert ist und diese Veränderungen progredient sind [45,58,65,108]. Eine Vereinheitlichung beider Ansätze im Sinne einer „*progressive neurodevelopmental theory*“ scheint bisher das vollständigste Bild der Ätiologie der Schizophrenie zu zeichnen [11,117,153].

Durch die Untersuchung der Retina von Schizophrenie-Patienten konnte festgestellt werden, dass auch dort strukturelle Anomalien im Vergleich zu gesunden Personen zu finden sind [129]. Da die Retina als „Fenster zum Gehirn“ fungieren kann und eine optimale Struktur darstellt, um Prozesse an unmyelinisierten Nervenzellen zu untersuchen, bietet sie das Potential, die mögliche neurodegenerative Komponente der Schizophrenie weiter zu evaluieren [55,99,134].

1.2.1 Bildgebende Untersuchungen

Seit 1976 eine Studie von Johnstone et al. erweitere Ventrikelräume bei Patienten mit einer Schizophrenie feststellen konnte, wurden zahlreiche bildgebende Studien mit unterschiedlichen Herangehensweisen durchgeführt [79].

Meta-Analysen von MRT-Studien zeigen, dass die Graue Substanz bei Schizophrenie-Patienten in bestimmten Hirnarealen, wie dem insulären Cortex, dem anterioren Cingulum, dem parahippokampalen, frontalen und postcentralen Gyrus sowie dem Thalamus im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv signifikant vermindert ist [45,58]. Anteile des Striatums zeigen hingegen bei Patienten mit Schizophrenie eine höhere Dichte an Grauer Substanz [58]. Die Autoren konstatierten, dass die dichtegeminderten Regionen vier unterschiedlichen Verarbeitungsnetzwerken zuzuordnen seien und die unterschiedlichen Pathologien bei der Schizophrenie auslösen könnten.

Haijma et al. publizierten 2013 eine weitere Meta-Analyse und schlossen 317 MRT-Studien ein, wovon 33 Studien Patienten mit Schizophrenie untersucht hatten, die noch nie Antipsychotika eingenommen hatten [65]. Das totale Hirnvolumen und das Volumen der Grauen Substanz waren sowohl bei antipsychotisch behandelten, als auch bei nicht vorbehandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt. Patienten, die keine Antipsychotika erhielten, zeigten aber einen kleineren Unterschied zur Kontrollgruppe, als antipsychotisch behandelte Patienten. Insgesamt zeigte sich zudem eine reziproke Korrelation des Gesamtvolumens der Grauen Substanz und der Krankheitsdauer.

Der progressive Aspekt der Volumenänderungen im Gehirn von Erkrankten konnte weiterhin in Meta-Analysen von longitudinalen Studien herausgearbeitet werden: Es wurde ein stärkerer Volumenverlust der Grauen Substanz in bestimmten Hirnarealen von Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden über die Zeit berechnet, zudem konnte ein ähnlicher Effekt für die Weiße Substanz gezeigt werden [108]. Auch das totale Hirnvolumen zeigte bei Patienten eine höhere jährliche Reduktion als bei Kontrollpersonen, zudem ergab sich eine stärkere Volumenzunahme der Seitenventrikel.

1.2.2 Degeneration und Neuropathologie

Was das mikroskopische Korrelat der in bildgebenden Verfahren beobachteten Volumendefizite im Gehirn von Schizophrenie-Patienten darstellt, wird bis heute diskutiert, da eindeutige Beweise für eine neurodegenerative Komponente bisher fehlen und die neuropathologischen Erkenntnisse heterogen sind [11,102].
Unter anderem wurde vorgeschlagen, dass das Neuropil bei Patienten reduziert und deshalb das Hirnvolumen gemindert sei [131]. Harrison et al. stellten in einer Übersichtsarbeit fest, dass die neuropathologischen Veränderungen bei der Schizophrenie moderat sind und sich keine deutlichen Zeichen für Neurodegeneration festhalten lassen. Es konnten in Studien beispielsweise aber häufig verkleinerte pyramidale Neurone oder verringerte Werte von synaptischen Markern festgehalten werden [68]. Bakhshi und Chance fassten ebenso zusammen, dass eine Reduktion der Größe von Neuronen sowie verminderte dendritische und axonale Verzweigungen die häufigsten Befunde in der Literatur zur Neuropathologie der Schizophrenie seien [11]. Weiterhin stellten sie fest, dass die Dichte inhibitorischer Neurone bei jungen Patienten größer als bei Gesunden ist, jedoch schon ab einem Alter von 40 Jahren von der Dichtezunahme im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses von Gesunden überholt wird. Dieses Defizit bezüglich der Dichte im Verlauf der Erkrankung könne dazu führen, dass diverse Schaltkreise des Hirns dysreguliert werden [98]. Auch eine generalisierte Neuroinflammation mit konsekutiver axonaler Degeneration konnte als möglicher pathophysiologischer Faktor erhoben werden [111].
Neurochemisch wurde unter anderem eine dysregulierte Apoptose bei Schizophrenie-Patienten beobachtet [59]. Die Autoren diskutierten, dass lokale apoptotische Mechanismen unter anderem für die Minderung der synaptischen Verbindungen zwischen Neuronen verantwortlich seien, was letztendlich als Grundlage der im MRT beobachteten Minderungen der Grauen Substanz dienen könnte. Im temporalen Cortex von Patienten konnte in post-mortem-Studien gezeigt werden, dass der Quotient von Bax (Bcl-2-associated X protein) und Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) im Gewebe erhöht ist, was auf eine verstärkte Vulnerabilität gegenüber apoptotischen Mechanismen hinweist [76]. Eine verstärkte Aktivität der proapoptotischen Caspase-3 und ein niedrigerer Bcl-2-Spiegel in Fibroblasten konnte im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber Apoptosemechanismen

auch bei Patienten im Rahmen einer Erstdiagnose festgehalten werden [57]. Es muss allerdings beachtet werden, dass die Apoptose in späteren Phasen der Erkrankung - möglicherweise kompensatorisch - insgesamt wieder herunterreguliert wird [75].

1.3 Schizophrenie und das Auge

1.3.1 Visuelle Defizite bei Schizophrenie

Die Evaluation der Retina ist bei Erkrankungen mit einer (neuro-)degenerativen Komponente wie Morbus Parkinson, Alzheimer-Demenz und Multipler Sklerose (MS) in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus gerückt, da diese Patienten häufig visuelle Defizite aufweisen [6,13,23,144].

Auch in Zusammenhang mit der Schizophrenie wurden visuelle Defizite häufig dokumentiert [28,62,133]. Mittels strukturiertem Interview konnte in einer Studie gezeigt werden, dass etwa ein Drittel der Patienten mit einer Schizophrenie von Beeinträchtigungen der visuellen Wahrnehmung berichteten und somit deutlich häufiger als gesunde Kontrollpersonen [27].

Philippson und Harris konstatierten, dass als häufigste sensorische Auffälligkeit Störungen der Wahrnehmung des Helligkeitskontrasts beschrieben wurden [115]. Häufig gaben die Patienten zudem an, dass die visuellen Defizite sich im Laufe einer Behandlung der Schizophrenie wieder verbesserten.

Klosterkötter et al. konnten zudem zeigen, dass Beeinträchtigungen der visuellen Wahrnehmung einen hohen positiven prädiktiven Voraussagewert für das Auftreten einer Schizophrenie haben [88].

Übersichtsarbeiten aus den vergangenen Jahren konnten subjektive Defizite des visuellen Systems bei Patienten mit Schizophrenie wiederholt objektivieren [28,62]. Hier konnten beispielsweise neben reduzierter Kontrastsensitivität und defizienter Bewegungswahrnehmung auch veränderte elektrophysiologische Parameter in der visuellen Bahn resümiert werden. Es wurde konstatiert, dass neben den bekannten Alterationen der höheren Hirnfunktionen demnach auch Defizite in den basalen sensorischen Verarbeitungsmechanismen bei Schizophrenie-Patienten bestehen [62]. Unklar ist, ob es sich bei den visuellen Defiziten um Symptome der Erkrankung,

komorbide Begleiterscheinungen oder Nebenwirkungen der Antipsychotika handelt [133].

Selbst für erstgradige Verwandte von Patienten mit einer Schizophrenie konnten objektivierbare Defizite in der Sehbahn festgestellt werden [18,85]. Weiterhin könnten auch neuroradiologisch beobachtete Integritätsverluste in der Weißen Substanz des Okzipitalhirns zur Dysfunktion der visuellen Verarbeitung beitragen [3,7,28].

Einen vielversprechenden Ansatz zur Evaluation visueller Prozessierung in der vorderen Sehbahn stellt das Elektroretinogramm (ERG) dar, bei dem elektrophysiologische Prozesse der Retina mittels kornealer Elektroden aufgezeichnet werden können [14]. Hierbei zeigt die sogenannte A-Welle die Aktivität der Photorezeptoren, die B-Welle die der Bipolar- und Müllerzellen an [133]. Warner et al. zeigten, dass bei Patienten mit einer Schizophrenie die Amplitude sowohl der A- als auch der B-Welle im Vergleich zu Gesunden vermindert ist [148]. Eine Spezifität der A-Wellen-Konfiguration bei der Schizophrenie erscheint möglich, da in einer Studie von Balogh et al. dadurch zuverlässig zwischen Bipolarer Störung und Schizophrenie unterschieden werden konnte [14]. In dieser Studie konnte mittels eines longitudinalen Ansatzes mit Abklingen der akuten psychotischen Symptomatik eine Annäherung der A-Wellen-Parameter der Schizophrenie-Patienten an die des gesunden Kollektivs beobachtet werden. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass insbesondere während der akuten Psychose die Photorezeptor-Funktion verändert ist [133]. Hébert et al. konnten weiterhin in einer großen Studie bei 105 Patienten mit Schizophrenie signifikante Amplitudenminderungen in der Zapfen-A-Welle, der gemischten Zapfen-Stäbchen-B-Welle, sowie der Stäbchen-B-Welle zeigen [70]. In einer vorangegangenen Arbeit konnte demonstriert werden, dass die verminderten Amplituden der B-Wellen sogar bei gesunden Kindern von Schizophrenie-Patienten festzustellen waren [69].

Auch weitere elektrophysiologische Untersuchungen, wie die Erhebung visuell evozierter Potentiale (VEP), zeigen Defizite in der frühen visuellen Verarbeitung bei Schizophrenie-Patienten an [126]. Dass eine Korrelation zwischen den elektrophysiologischen ERG- bzw. VEP-Parametern und strukturellen Parametern wie der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) besteht, konnte für verschiedene Erkrankungen gezeigt werden [110,142].

1.3.2 Dopamin als retinaler Neurotransmitter

Bei der Entstehung der schizophrenen Symptome spielt die Dysbalance des Dopaminhaushalts eine entscheidende Rolle [38,95].
Obwohl Glutamat den hauptsächlichen retinalen Neurotransmitter darstellt, um den vertikalen Informationsfluss von Photorezeptoren zu den Ganglienzellen zu gewährleisten [89], erscheint im Hinblick auf die visuellen Defizite bei Schizophrenie-Patienten interessant, dass auch Dopamin in der Retina eine bedeutende Rolle zukommt [42,151]. Für Subtypen amakriner Zellen von Säugetieren konnte gezeigt werden, dass sie Dopamin als Neurotransmitter nutzen [90]. Dopamin kann durch Diffusion und Modifizierung von Gap Junctions auf mehrere Zelltypen wirken [43,133]. Dopamin-Rezeptoren kommen in der gesamten Retina von Säugetieren vor, wobei diese in D1- und D2-ähnliche Rezeptoren eingeteilt werden [25,104].
Bodis-Wollner et al. hypothetisierten, dass die systemische Depletion von Dopamin bei Morbus Parkinson für die visuellen Defizite verantwortlich sei [22]. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Morbus Parkinson ein erniedrigter Dopamin-Spiegel auch in post-mortem-Analysen der Retina messbar ist [67]. Bestimmte visuelle Defizite sind zudem durch Gabe von L-Dopa reversibel [24,26]. Weiterhin weisen gesunde Probanden, die Dopaminantagonisten erhalten, elektrophysiologische Anomalien auf, die an Befunde von Parkinson-Patienten erinnern [25].
Für die Schizophrenie kann somit vermutet werden, dass die dopaminerge Dysregulation ebenfalls mit den beobachtbaren Beeinträchtigungen der visuellen Bahn in Zusammenhang steht [133].

1.3.3 Die Retina als „Fenster zum Gehirn“

Insgesamt implizieren die Studienergebnisse Anomalien der visuellen Verarbeitung bei Patienten mit einer Schizophrenie, die nicht nur in subkortikalen und kortikalen Bereichen, sondern schon in den ersten Neuronen der visuellen Bahn in der Retina festgestellt werden können [28,133]. In Zusammenschau erweist sich die Evaluation der Retina als vielversprechender Ansatz zur Untersuchung der pathophysiologischen Komponenten der Schizophrenie.
Die menschliche Retina entwickelt sich zusammen mit dem Nervus Opticus ontologisch aus dem Diencephalon und stellt somit eine „Ausstülpung“ des Gehirns

dar [99]. Aus diesem Grunde liegt es nahe, dass pathophysiologische Vorgänge, die das Gehirn betreffen, in ähnlicher Weise an diesen ersten Komponenten der Sehbahn beobachtbar sein müssen, sodass die Retina ein „Fenster zum Gehirn“ darstellt [99,129]. Galetta et al. interpretieren die retinale Nervenfaserschicht als ideales Modell für Neurodegeneration, da die Axone der retinalen Ganglienzellen unmyelinisiert sind, bis sie sich im Bereich der Lamina cribosa zum Nervus Opticus vereinigen [55].

Die Retina besteht je nach Definition aus acht bis zehn Einzelschichten und enthält mit den Photorezeptoren, den Bipolarzellen und den Ganglienzellen die ersten drei Neurone der Sehbahn. Die Ganglienzellen mit ihren Axonen bilden die innerste Zellschicht, wohingegen die Photorezeptoren eine der äußersten Zellschichten darstellen.

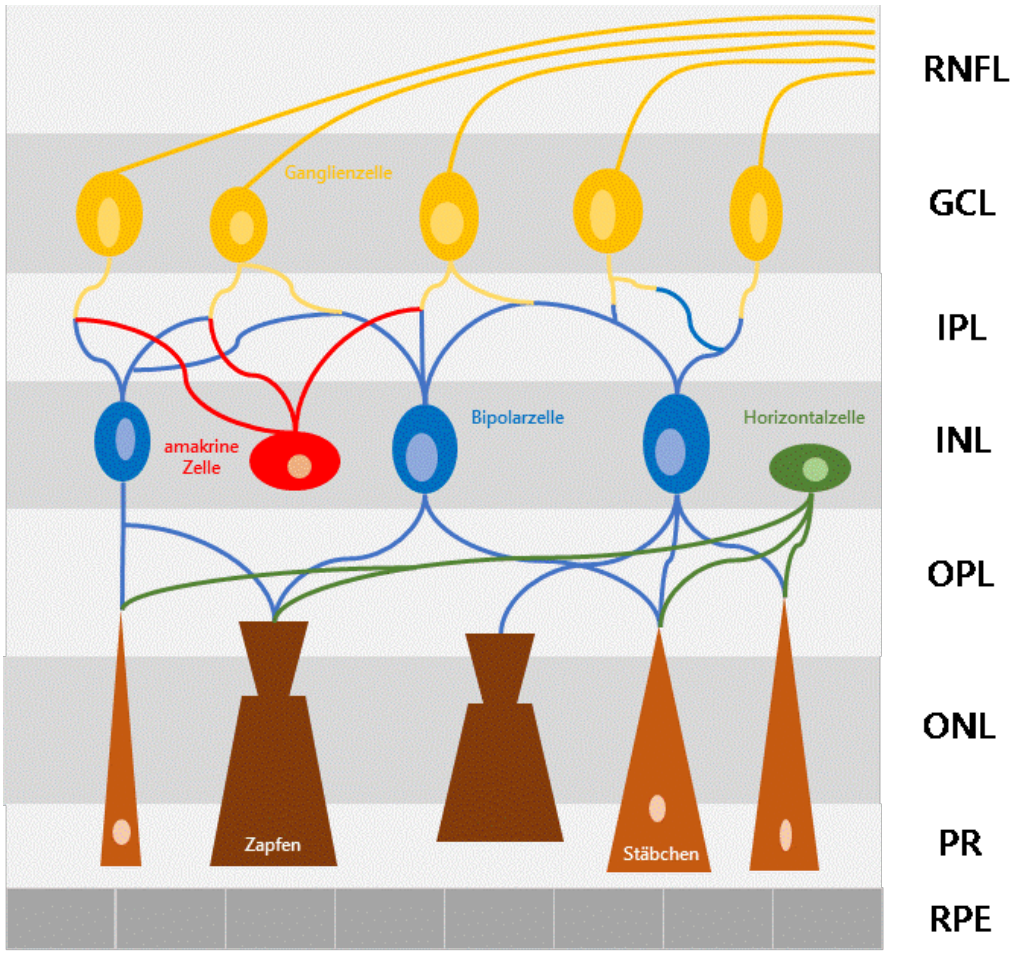

Abbildung 1: Schematische Darstellung der retinalen Einzelschichten und assoziierter Zelltypen.
RNFL = retinale Nervenfaserschicht, GCL = Ganglienzellschicht, IPL = innere plexiforme Schicht, INL = innere Körnerschicht, OPL = äußere plexiforme Schicht, ONL = äußere Körnerschicht, PR = Photorezeptor-Schicht, RPE = retinales Pigmentepithel.

Die Zellkörper der Ganglienzellen bilden die Ganglienzellschicht (GCL). Deren Axone konvergieren und bilden die retinale Nervenfaserschicht (engl. retinal nerve fiber layer = RNFL), die in ihrer Gesamtheit wiederum den Nervus Opticus bilden, der die elektrischen Signale an das Gehirn weiterleitet.
Die innere plexiforme Schicht (IPL) enthält Synapsen zwischen Bipolar- und Ganglienzellen, jedoch interagieren hier auch amakrine Zellen, die die übertragenen Signale modifizieren. Die innere Körnerschicht (INL) wird aus den Zellkörpern der Bipolar-, Horizontal- und amakrinen Zellen zusammengesetzt. Die äußere plexiforme Schicht (OPL) enthält Synapsen zwischen den Photorezeptoren, sowie Bipolar- und modifizierenden Horizontalzellen. Die Zellkörper der Photorezeptoren bilden die äußere Körnerschicht (ONL) [91].
Innerhalb der Fovea centralis sind außer den Photorezeptoren lediglich einzelne andere Zelltypen vorhanden, es existieren in diesem Bereich somit keine differenzierten retinalen Schichten. Die retinalen Schichten entwickeln sich radiär von der Fovea centralis ausgehend [91].
Es ist bekannt, dass zahlreiche Erkrankungen des zentralen Nervensystems mit einer Beeinträchtigung der Funktion des Auges einhergehen, wie beispielsweise bei der MS in Verbindung mit der Optikusneuritis oder bei Morbus Parkinson [12,41]. Strukturell konnten Minderungen von retinalen Schichtdicken und -volumina bei der MS [114], bei Morbus Parkinson [123,141] und der Alzheimer-Demenz [34] gefunden werden. In einer Studie von Talman et al. konnte zudem gezeigt werden, dass die Reduktion der RNFL-Dicke mit der Krankheitsdauer von Patienten mit MS in Zusammenhang steht [138]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass bei der MS die Minderung der RNFL-Dicke mit der Hirnatrophie der Patienten korreliert [61,63]. Auch bei gesunden Personen korrelieren die retinalen Parameter mit dem intrakraniellen Volumen, sodass der Zusammenhang zwischen beiden Kompartimenten plausibel erscheint [121].
Insgesamt ist festzuhalten, dass die beobachteten Volumenminderungen in MRT-Studien bei Patienten mit einer Schizophrenie sowie die beschriebenen visuellen Defizite an Ergebnisse von Studien erinnern, die klassische neurodegenerative Erkrankungen, wie Morbus Parkinson oder die Alzheimer-Demenz untersuchen. Da mit der Retina potentiell eine optimale anatomische Struktur als Modell für Neurodegeneration zur Verfügung steht und die Vermessung von retinalen Schichten bereits bei klassischen neurodegenerativen Krankheiten signifikante

Minderungen im Vergleich zu Gesunden zeigte, liegt die Evaluation der Retina von an Schizophrenie leidenden Patienten zur Untersuchung einer möglichen neurodegenerativen Komponente nahe [55,77].

1.4 Prinzip der Optischen Kohärenztomographie (OCT)

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine bildgebende Methode, die es erlaubt, biologisches Gewebe einfach, kontaktlos und ohne Strahlenbelastung zu untersuchen [52]. Die OCT basiert auf einem interferometrischen Messprinzip und arbeitet dabei mit Licht im infraroten Wellenlängenbereich [73]. Hierbei muss zwischen der älteren Time-Domain-OCT-Technik (TD-OCT) und der höherauflösenden Spectral-Domain-OCT-Technik (SD-OCT) unterschieden werden, denen eine unterschiedliche Prozessierung des interferometrischen Signals zugrunde liegt [155].
Mittels OCT ist es möglich, in-vivo-Bilder der Retina aufzunehmen und dabei anatomische Strukturen zu quantifizieren [137]. Durch die Möglichkeit der Messung von retinalen Schichtdicken und -volumina kann die OCT als eine Art „quantitatives Ophthalmoskop“ verstanden werden [30]. Sie liefert Bilder in mikroskopischer Größenordnung von wenigen Mikrometern Auflösung, sodass die OCT-Aufnahmen mit histologischen Schnitten vergleichbar sind [5,21]. Gängige kommerziell erhältliche Geräte sind in der Lage mit einer axialen Auflösung von 3-10 µm zu arbeiten [127].

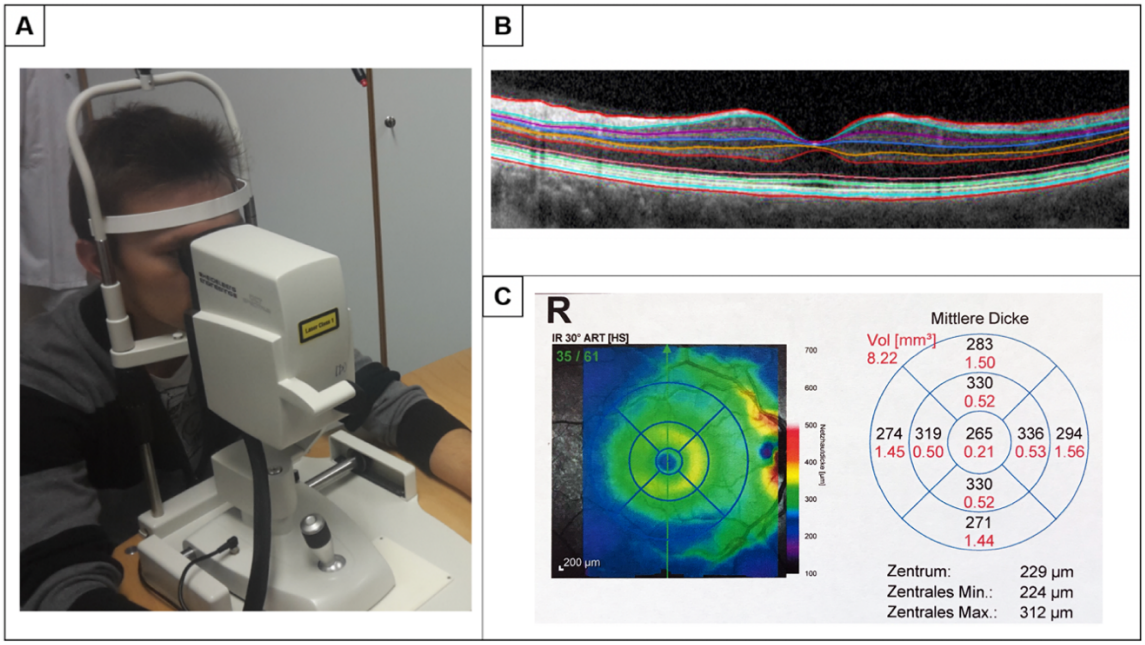

Abbildung 2: Quantitative Vermessung der retinalen Schichten mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT)**.** Bild A: Untersuchungssituation bei einem OCT-Scan mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von V. Marin. Modifiziert nach: Schmidt A: Die optische Kohärenztomographie – Ein nicht-invasives Bildgebungsverfahren zur Darstellung retinaler Veränderungen bei Patienten mit unipolarer Depression. Med Dissertation, Universität Ulm (2018). Bild B: B-Scan durch die Fovea centralis mit automatisch generierten Segmentationslinien zur Abgrenzung der Einzelschichten durch die geräteinterne Software. Bild C: Farbcodierte Schichtdickenkarte (Thickness Map) mit schematischer Darstellung der ermittelten Werte für jeden Sektor der jeweiligen Schicht auf Grundlage des ETDRS-Kreises (early treatment of diabetic retinopathy study), hier exemplarisch Werte für die Gesamtretina (Software: „Heidelberg EyeExplorer Passos“, Version 1.7.1.0).

Die Methode der OCT wurde 1991 erstmals von Huang et al. zur Evaluation der retinalen Nervenfaserschicht vorgestellt [73]. Obwohl die Augenheilkunde lange Zeit als Haupteinsatzgebiet galt, nahmen in den vergangenen beiden Jahrzehnten die Anwendungen der OCT in nicht-ophthalmologischen Fachgebieten stark zu, so unter anderem in der Kardiologie, Dermatologie und Gastroenterologie [20,56,71,143].

Bei Morbus Parkinson, der Alzheimer-Demenz und der MS wurden in den letzten Jahren mittels OCT Verminderungen der retinalen Schichtdicken im Vergleich zu Gesunden festgestellt [34,114,159]. Da den drei neurologischen Krankheitsbildern eine (neuro-)degenerative Komponente zugrunde liegt, kann vermutet werden, dass der strukturelle Verlust in der Retina die degenerativen Vorgänge im Gehirn von Patienten widerspiegelt [77]. Die Evaluation mittels OCT lässt somit in der Theorie zu, dass strukturelle Defizite, die im Gehirn vorhanden sind, ebenfalls in der vorderen Sehbahn beobachtbar sein können [99].

Die anatomischen und embryologischen Gegebenheiten, sowie der einfache Zugang zum menschlichen Auge, machen die Retina zu einem „Fenster zum Gehirn“, an dem mittels OCT strukturelle Alterationen abgebildet und quantifiziert werden können [99].

1.4.1 OCT-Studien in der Psychiatrie

Zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Arbeit existieren weltweit 13 Studien, die mithilfe von OCT im psychiatrischen Fachgebiet durchgeführt wurden [9,10,29,31,32,80,81,86,96,101,135,157,158].
Bei sieben davon wurde ein Patientenkollektiv mit Schizophrenie untersucht [9,10,29,31,32,96,158]. Es handelt sich dabei um Querschnittsstudien, die die Patientengruppe einer gesunden Kontrollgruppe gegenüberstellen. OCT-Studien zu anderen psychiatrischen Krankheiten sind bislang auf die Major Depression Disorder (MDD) und die bipolare Störung beschränkt [80,81,86,101,135,157].
Für die Schizophrenie wurde bisher vor allem die RNFL evaluiert, lediglich Celik et al. bezogen die GCL und IPL in die Betrachtungen mit ein – andere Schichten wurden bislang für diese Erkrankung nicht explizit mittels OCT untersucht [31].

1.4.2 OCT-Studien zur Schizophrenie

Die erste Studie dieser Art für die Schizophrenie wurde von Ascaso et al. im Jahre 2010 publiziert [9]. Bei dieser Pilotstudie mittels TD-OCT, die zehn Patienten mit zehn Kontrollpersonen verglich, konnte eine signifikant geringere durchschnittliche pRNFL-Dicke (peripapillary retinal nerve fiber layer = peripapilläre retinale Nervenfaserschicht) für die Schizophrenie-Gruppe festgestellt werden. Im Bezug auf eine Quadranteneinteilung der peripapillären Retina konnte der Unterschied nur für den nasalen Sektor festgehalten werden, während die anderen drei Quadranten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten. Auch bei der Makuladicke (MT) und dem Makulavolumen (MV) konnte kein Unterschied zwischen psychiatrischen Patienten und Kontrollgruppe konstatiert werden.
Im Jahr 2012 folgte eine Publikation derselben Arbeitsgruppe, die eine größere Stichprobe als die vorangegangene Arbeit berücksichtigte (30 Patienten, 30 Kontrollpersonen) [29]. Mittels TD-OCT wurde die Reduktion der durchschnittlichen

pRNFL-Dicke in der Schizophrenie-Gruppe bestätigt, es zeigte allerdings nun der superiore Sektor eine signifikant geringere pRNFL-Dicke.

Chu et al. vergrößerten die Stichprobe ein weiteres Mal (38 Patienten, 40 Kontrollpersonen) und schlossen zudem eine dritte Gruppe mit 11 Patienten, die die Kriterien einer schizoaffektiven Störung erfüllten, mit ein [32]. Es konnte mittels TD-OCT weder für die durchschnittliche pRNFL-Dicke, noch die pRNFL-Dicke der einzelnen Quadranten ein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. In einer Subanalyse zeigte die schizoaffektive Gruppe allerdings eine signifikante Reduktion der pRNFL-Dicke des nasalen Quadranten des rechten Auges im Vergleich zur Schizophrenie-Gruppe. Zudem korrelierte in der Schizophrenie-Gruppe die Symptomausprägung reziprok mit dem Makulavolumen.

2013 wurde von Lee et al. eine Studie mit 30 Patienten und 30 Kontrollpersonen publiziert, die bis zu diesem Zeitpunkt die einzige OCT-Studie mit Schizophrenie-Patienten darstellte, die sich der höherauflösenden SD-OCT-Technik bediente [96]. Die Arbeitsgruppe fand für durchschnittliche pRNFL-Dicke, Makuladicke und -volumen signifikant niedrigere Messwerte in der Patientengruppe. Lediglich der nasale Quadrant in der peripapillären Messung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Zudem wurde dargelegt, dass die geminderten Parameter invers mit der Krankheitsdauer korrelierten. Weiterhin wurde eine Subgruppen-Analyse durchgeführt, die zwischen „akuter“ (weniger als 2 Jahre Krankheitsdauer), „chronischer“ (2-10 Jahre) und „langanhaltend-chronischer“ (über 10 Jahre) Erkrankung unterschied. Diese Analyse zeigte, dass die signifikanten Unterschiede für pRNFL-Dicke, MT und MV lediglich in der „chronischen“ und „langanhaltend-chronischen“ Subgruppe vorlagen, also nur, wenn Patienten mit einer Erkrankungsdauer von über 2 Jahren mit einem gesunden Kollektiv verglichen wurden.

Ascaso et al. publizierten in der Folge eine weitere OCT-Studie, jedoch mit älterer TD-Technik, die eine signifikant geringere durchschnittliche pRNFL-Dicke der Patienten messen konnte – dieser Sachverhalt konnte auch für die Quadranten nasal, superior und inferior, sowie für die Makuladicke und das Makulavolumen gezeigt werden [10]. Bei Betrachtung von Subgruppen konnte festgestellt werden, dass lediglich Patienten, die im vorangegangenen halben Jahr klinisch stabil waren, im Vergleich zu Gesunden eine statistische Signifikanz der reduzierten Werte zeigten.

Yilmaz et al. konnten die Erkenntnisse einer signifikant geringeren durchschnittlichen und nasalen pRNFL-Dicke bei Patienten mit einer Schizophrenie mittels SD-OCT nochmals replizieren [158]. Auch die MT war im nasalen und inferioren äußeren Sektor signifikant vermindert.

Die zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenen Arbeit aktuellste Studie, die zudem den ersten Versuch einer Analyse von Einzelschichten mittels SD-OCT bei einem Patientenkollektiv mit Schizophrenie unternahm, lässt sich bei Celik et al. finden [31]. Die Arbeitsgruppe erstellte eine Analyse der pRNFL-, GCL- und IPL-Parameter bei 81 Patienten im Vergleich zu 41 Kontrollpersonen. Es konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche pRNFL-Dicke, sowie die GCL- und IPL-Volumen in der Krankheitsgruppe signifikant vermindert waren. Zudem waren in einer Subanalyse signifikant niedrigere Werte für die GCL- und IPL-Volumina bei therapierefraktären Patienten zu finden.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Die bestehende Literatur zu bildgebenden Verfahren, neuropathologischen und -biologischen Erkenntnissen sowie visuellen Defiziten bei der Schizophrenie lässt Parallelen zu klassischen neurodegenerativen Erkrankungen erkennen und legt somit eine degenerative Komponente auch für die Pathophysiologie der Schizophrenie nahe. Ebenso weisen die bisher publizierten OCT-Studien mit an Schizophrenie leidenden Patientenkollektiven auf strukturelle Veränderungen der retinalen Schichten hin, die auch schon bei Morbus Parkinson, MS und Alzheimer-Demenz in ähnlicher Weise beobachtet werden konnten. Da der Schizophrenie pathophysiologisch eine dopaminerge Dysbalance zugrunde liegt und Dopamin gleichzeitig einen wichtigen retinalen Neurotransmitter darstellt, könnte dieser Mechanismus die funktionellen und möglicherweise auch strukturellen Veränderungen in der Retina von Patienten erklären.

In einer explorativ angelegten, prospektiven kontrollierten Studie sollen mittels Spectral-Domain-OCT Dicke und Volumen der Gesamtretina sowie einzelner retinaler Schichten von Patienten mit schizophrener Erkrankung und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen werden, um die Hypothese von potentiell degenerativen Vorgängen im Sinne von Minderungen dieser Messparameter bei Erkrankten zu überprüfen.

Die vorliegende Arbeit ist bisher die erste, die eine erweiterte semiautomatische Einzelschichtanalyse der Retina bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung darlegt. Da in der menschlichen Retina jeweils unterschiedliche Zellpopulationen in den spezifischen Schichten vorkommen, liefert eine quantitative Einzelschichtanalyse möglicherweise Hinweise darauf, welche Zelltypen von den strukturellen Veränderungen bei Patienten betroffen sein könnten.

2. Material und Methoden

2.1 Studienablauf

Die Zustimmung zur Durchführung des Forschungsprojektes wurde vom Ethikkomitee des Universitätsklinikums Ulm erteilt (Antrag Nr. 59/14). Die Rekrutierung und Untersuchung der Studienteilnehmer fand zwischen August 2014 und November 2015 statt.

Potentielle Studienpatienten, die die Diagnose einer Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung aufwiesen (ICD-10: F20.X, F25.X), wurden aus den stationären, teilstationären und ambulanten Einrichtungen der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie III in Ulm rekrutiert. Probanden für die Kontrollgruppe wurden aus dem Umfeld und dem Bekanntenkreis der an der Studie beteiligten Personen rekrutiert.

Zunächst wurden potentielle Studienteilnehmer mithilfe eines Screeningbogens zum Vorhandensein von Ausschlusskriterien befragt. Bei Eignung zur Studienteilnahme wurde den Patienten und Kontrollpersonen nach mündlicher Aufklärung über Zweck, Studienablauf und geplante Untersuchungen ein Informationsschreiben mit Einverständniserklärung ausgehändigt. Nach ausreichender Bedenkzeit von mindestens 24 Stunden konnten sie in die Teilnahme an der Studie einwilligen oder sie ablehnen.

Nach schriftlicher Einwilligung zur Studienteilnahme wurde eine augenärztliche Untersuchung in einer ophthalmologischen Facharztpraxis zum Ausschluss von bestehenden pathologischen Veränderungen an jeweils beiden Augen durchgeführt. Direkt im Anschluss wurde eine OCT-Messung beider Augen in den Räumen der Neurophysiologie der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm durchgeführt, wobei Makulascans und peripapilläre Ringscans des Sehnervens zur Evaluation von Schichtdicken und -volumina angefertigt wurden. Nur Augen, die weder in der augenärztlichen Untersuchung, noch in der post-hoc-Analyse der OCT-Bilder Pathologien zeigten, wurden in die Auswertung miteinbezogen. Zudem wurden für die Patienten demographische Daten zur Person und die psychiatrische Anamnese erfragt, sowie klinische Parameter, wie der Mini-Mental-State-Test (MMST), das Beck-Depressions-Inventar (BDI) und die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) zur Quantifizierung schizophrenietypischer Symptome

erfasst. Für die Kontrollpersonen wurden ebenfalls demographische Daten sowie der MMST und das BDI erhoben.

2.1.1 Auswahl der Patienten

Für die Durchführung der vorliegenden Studie wurden 31 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie (ICD-10: F20.X) oder einer schizoaffektiven Störung (ICD-10: F25.X) von den offenen Stationen, sowie der Tagesklinik und Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie III, rekrutiert.

Mithilfe eines Screeningbogens wurden weitere definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie überprüft. Als Einschlusskriterien galten ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligung in die Studienteilnahme, sowie eine generelle Einwilligungsfähigkeit. Die psychiatrische Diagnose wurde von einem erfahrenen Psychiater gesichert.

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden Patienten mit relevanten psychiatrischen Komorbiditäten, für die ebenso eine Veränderung der OCT-Parameter angenommen werden muss (z.B. bipolare Störung, MDD). Auch das Vorhandensein von neurologischen Erkrankungen, die mit (neuro-)degenerativen Komponenten einhergehen, wie MS, Morbus Parkinson oder Alzheimer-Demenz, verhinderte die Studienteilnahme. Ebenso wurden das ZNS betreffende ischämische Ereignisse im vorangegangenen Jahr als Ausschlusskriterium gewertet. Weiterhin wurden potentielle Teilnehmer mit organisch bedingter Diagnose einer Schizophrenie, mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeitssyndromen, Cannabis-Konsum in den vergangenen 12 Monaten oder einer bestehenden Langzeittherapie mit Glucocorticoiden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Im Hinblick auf die Evaluation retinaler Parameter mittels OCT sollten bereits im Vorfeld der ophthalmologischen Untersuchung Krankheiten, die unmittelbar die Retina betreffen, ausgeschlossen werden. Somit wurden Personen, die eine diagnostizierte systemische Erkrankung mit retinaler Manifestation aufwiesen, nicht als Studienteilnehmer aufgenommen, da beispielsweise diabetische Folgeerscheinungen nachweislich die Schichtdicken der Retina verändern [39]. Ebenso wurden ein bekannter erhöhter Augeninnendruck, ein Glaukom sowie andere vorbekannte retinale Pathologien in der Anamnese, wie eine stattgehabte

Netzhautablösung oder vorangegangenene Operationen am Auge, als Ausschlusskriterien festgelegt.

2.1.2 Auswahl der Probanden

Die Probandenrekrutierung erfolgte aus dem Umfeld und Bekanntenkreis der an der Studie beteiligten Personen. Dabei wurden 23 Probanden in die Studie eingeschlossen, die jeweils nach Alter und Geschlecht zur Patientengruppe gematcht wurden.
Mithilfe des Screeningbogens wurden auch hier die Kriterien zur Aufnahme in die Studie geprüft. Ein Alter zwischen 18 und 65 zum Zeitpunkt der Einwilligung in die Studienteilnahme sowie eine generelle Einwilligungsfähigkeit waren grundlegend. Weiterhin wurde anamnestisch ausgeschlossen, dass psychiatrische Erkrankungen vorlagen. Die Ausschlusskriterien wurden analog zur Patientengruppe gewählt. Nach der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erfolgten ebenso alle weiteren Untersuchungen analog zur Patientengruppe.

2.2 Ophthalmologische Voruntersuchung

Die vollständige ophthalmologische Voruntersuchung wurde zur weiteren Identifizierung von bestehenden Pathologien, die die retinale Architektur beeinflussen könnten, in einer ophthalmologischen Facharztpraxis durchgeführt. Diese Untersuchung erfolgte für Patienten und Kontrollpersonen analog. Erst im Anschluss daran wurden Studienteilnehmer, die keine relevanten Pathologien aufwiesen, mittels OCT untersucht.
Die vollständige augenärztliche Untersuchung beinhaltete eine Non-Contact-Tonometrie, Refraktionsbestimmung, indirekte Ophthalmoskopie, Spaltlampenuntersuchung und die Bestimmung der Kontrastsensitivität sowie des Visus. Mithilfe dieser Untersuchungen konnten Erkrankungen des Auges, wie beispielsweise ein Glaukom oder eine altersbedingte Makuladegeneration, die für Veränderungen der retinalen Schichten verantwortlich sein können [47,48], ausgeschlossen werden.

2.2.1 Non-Contact-Tonometrie

Mittels Non-Contact-Tonometrie wurde bei den Studienteilnehmern der Augeninnendruck beidseits bestimmt. Ermittelt wird der Augendruck dabei mittels eines Luftimpulses, wobei der Normbereich zwischen 10 und 21 mmHg liegt [93].
In der vorliegenden Arbeit wurde ein Augeninnendruck von 21 mmHg als oberer Grenzwert gesetzt, Augen über diesem Grenzwert wurden aufgrund der potentiellen druckbedingten Minderung der retinalen Schichtdicken für die weitere Auswertung nicht berücksichtigt [82,105]. Es sollte somit kontrolliert werden, dass gemessene retinale Schichtdicken zum Zeitpunkt der OCT-Untersuchung nicht durch diesen Störfaktor beeinflusst waren.

2.2.2 Refraktionsbestimmung

Die Refraktionsbestimmung erfolgte zur Erfassung von Hyper- und Myopien. Werte außerhalb des Bereichs von ±6 Dioptrien (dpt) führten zum Ausschluss des untersuchten Auges, da bei Werten unter -6 dpt definitionsgemäß eine pathologische Myopie vorliegt [33]. Starke Myopien können zu strukturellen Veränderungen der Retina, wie zum Beispiel Netzhautablösungen oder zur Veränderungen am Sehnervenkopf führen [125]. Leung et al. konnten demonstrieren, dass die pRNFL-Dicke sich signifikant unterscheidet, wenn eine Gruppe mit hoher Myopie (< -6 dpt) mit einer Gruppe mit moderater Myopie (-0,5 bis -6 dpt) verglichen wird, wobei erstere Gruppe geringere pRNFL-Dicken aufweist [97]. Gemeinhin gilt der akzeptierte Bereich von ±6 dpt für OCT-Studien als üblich [36].

2.2.3 Indirekte Ophthalmoskopie

Mittels indirekter Ophthalmoskopie wurde der hintere Augenabschnitt gespiegelt. Durch die Ophthalmoskopie ist eine detaillierte morphologische Beurteilung der Retina und der Sehnervenpapille möglich. Gegebenenfalls erfolgte diese in Mydriasis, um eine vollständige Beurteilung des gesamten Fundus zu ermöglichen. Pathologische Befunde wie beispielsweise eine bestehende diabetische Retinopathie oder eine Stauungspapille führten zum Ausschluss der Studienteilnehmer, da diese Erkrankungen mit Veränderungen der retinalen

Strukturen einhergehen [39,124]. Zum Ausschluss beider Augen kam es auch beim pathologischen Befund nur eines Auges, da sich bei systemischen Krankheitsbildern wie beispielsweise Diabetes mellitus ein subklinischer kontralateraler Befall nicht ausschließen lässt.

2.2.4 Spaltlampenuntersuchung

Veränderungen der Hornhaut oder Linse, die mit einer verminderten Transparenz einhergehen (z.B. Katarakt), wurden mithilfe einer Spaltlampenuntersuchung ausgeschlossen. Ein manifester Katarakt wurde als Ausschlusskriterium gewertet, da eine minderwertige Bildqualität und in diesem Zuge eine Verfälschung der OCT-Messparameter durch Transparenzminderung vermieden werden sollte [146].

2.2.5 Kontrastsensitivität und Visus

Bei den Studienteilnehmern wurde die Kontrastsensitivität ermittelt und in die Kategorien „erniedrigt“, „normal“ und „erhöht“ eingeteilt. In vorangegangenen Arbeiten konnte ein Zusammenhang zwischen der Kontrastsensitivität und Messgrößen retinaler Schichten für gesunde Personen gefunden werden [1].
Durch Sehschärfebestimmung wurde für jedes Auge der entsprechende Visus festgestellt, wobei die Testperson Buchstaben aus einer genormten Entfernung erkennen muss [113]. Auch für die Sehschärfe konnten Zusammenhänge mit OCT-Parametern gezeigt werden [40].
Die hier ermittelten Werte für Kontrastsensitivität und Visus wurden erfasst, jedoch aus methodischen Gründen letztendlich nicht in die statistischen Analysen miteinbezogen.

2.3 Demographische Daten und klinische Parameter

2.3.1 Demographische Daten

Für alle Studienteilnehmer erfolgte die Erfassung der demographischen Daten sowie der psychiatrischen und ophthalmologischen Anamnese. Hierbei wurden neben Alter, Gewicht und Größe auch die Jahre in Ausbildung (Years of Education

= YoE) erhoben. Eine Sucht- und Medikamentenanamnese sowie eine Erfassung bestehender Erkrankungen zur Klärung von Ausschlusskriterien wurde ebenso durchgeführt.
Für die Patienten wurde darüber hinaus die psychiatrische Diagnose, Krankheitsdauer sowie die aktuelle psychiatrische Medikation erfasst.

2.3.2 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Aufgrund der bekannten retinalen Veränderungen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und sogar bereits bei Mild Cognitive Impairment (MCI) wurde bei allen Studienteilnehmern der MMST-Score zur Evaluation des kognitiven Status erfasst [34].
Der MMST stellt ein Screeninginstrument für kognitive Funktionsstörungen dar, der 1975 erstmals publiziert wurde [49]. Er besteht aus 20 Fragen mit einer maximal erreichbaren Gesamtpunktzahl von 30 und evaluiert beispielsweise die zeitliche und räumliche Orientierung sowie die Gedächtnisleistung und das Sprachverständnis.
Für die vorliegende Studie wurde ein Wert von unter 24 als Ausschlusskriterium gewertet, da ab diesem Wert von einer relevanten kognitiven Einschränkung auszugehen ist [35].

2.3.3 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Zum Ausschluss einer bestehenden depressiven Symptomatik, deren Einfluss auf neuronale Messparameter demonstriert werden konnte [8], wurde für alle Studienteilnehmer der BDI-Score erhoben. Das BDI stellt ein gängiges Instrument zur Erfassung der Schwere von depressiven Symptomen mittels Selbstbeurteilung dar und wurde 1961 erstmals vorgestellt [17]. In vorliegender Arbeit wurde das 1996 überarbeitete BDI-II genutzt [16]. Hierbei werden mithilfe von 21 Fragen depressive Symptome abgefragt, die vom Ausfüllenden jeweils mit 0-3 Punkten bewertet werden müssen, wobei 0 Punkte keiner Ausprägung und 3 Punkte einer starken Ausprägung des jeweiligen Symptoms entsprechen. Bei einer Gesamtpunktzahl von über 13 muss von einer leichten depressiven Symptomatik ausgegangen werden, was in der vorliegenden Studie zum Ausschluss von Kontrollpersonen geführt hätte [92].

Für die Patientengruppe wurde dieser Score ermittelt, allerdings nicht als Ausschlusskriterium gewertet, da bei schizophrenen Erkrankungen depressive Symptome häufig auftreten und somit als Teil des Krankheitsbildes verstanden werden können [160].

2.3.4 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Zur Evaluation der Ausprägung der schizophreniebedingten Positiv- und Negativsymptomatik wurde der PANSS nach Kay et al. erhoben [83]. Nach einem kurzen Interview mit dem Patienten werden bei diesem Instrument den abgefragten Symptomen Zahlenwerte von 1 bis 7 zugewiesen. Ein Wert von 1 gilt dabei als fehlende Symptomatik, wohingegen der Wert 7 eine starke Ausprägung des Symptoms angibt.
In der vorliegenden Studie wurde der Teil zur globalen Psychopathologie nicht berücksichtigt, sondern nur die Scores für Positiv- und Negativsymptomatik miteinbezogen. Der Score für die positive Symptomatik wurde hierbei als PANSS-P definiert, der Punktewert für die Negativsymptomatik ging als PANSS-N in die Analyse ein. Hiermit sollte eine Korrelation zwischen Schweregrad der schizophrenen Symptomatik und OCT-Parametern überprüft werden, die schon an anderer Stelle konstatiert werden konnte [32].

2.4 Optische Kohärenztomographie

2.4.1 Technisches Prinzip

Die optische Kohärenztomographie ist eine bildgebende ultraschallähnliche Methode, die es erlaubt, biologisches Gewebe dreidimensional, kontaktlos und ohne Strahlenbelastung zu untersuchen [52,127]. Kommerziell erhältliche OCT-Geräte sind aktuell in der Lage, eine axiale Auflösung von 3-10 µm zu erzielen [127], sodass eine Vergleichbarkeit mit histologischen Schnitten gegeben ist [5,21].
Das Funktionsprinzip der OCT basiert auf einem Niedrigkohärenz-Interferometer [53,54]. Eine Lichtquelle, meist in Form einer Superlumniszenzdiode, emittiert Licht im infraroten Wellenlängenbereich. Der Lichtstrahl trifft auf einen Strahlenteiler, sodass eine Hälfte des Lichts auf die Probe und die andere Hälfte auf einen

Referenzarm trifft. Dieser Referenzarm besteht aus einem Spiegel, dessen Distanz zum Strahlenteiler verstellbar ist. Ist die Distanz, die der Lichtstrahl jeweils zur Probe und zum Spiegel zurücklegen muss, gleich, so entsteht ein Interferenzmuster, das von einem Detektor registriert wird. Beim Abtasten der Probe kommt es nun durch deren Tiefenprofil zu unterschiedlichen Laufzeiten des Lichts, die durch die Verstellbarkeit des Spiegels ausgeglichen werden können. So kann das axiale Tiefenprofil der Probe, welches A-Scan genannt wird, indirekt abgelesen werden. Durch transversale Führung des Lichtstrahls entsteht durch das Zusammenfügen von A-Scans ein B-Scan, der einem zweidimensionalen Schnittbild des Gewebes entspricht.

Dieses Prinzip wird Time-Domain-OCT (TD-OCT) genannt und wurde in den letzten Jahren zunehmend modifiziert. In neueren Geräten kommt die Fourier-Domain-OCT zum Einsatz, die ohne verstellbaren Spiegel auskommt, indem sie die Interferenz von einzelnen spektralen Komponenten ermittelt.

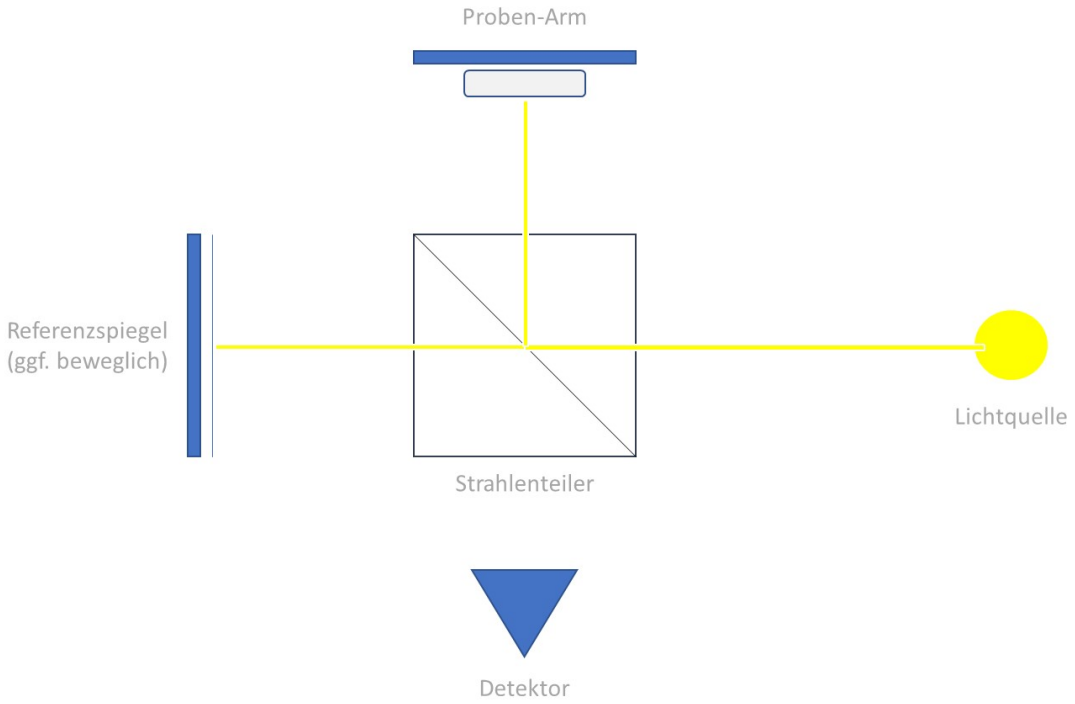

Abbildung 3: Technisches Prinzip der Optischen Kohärenztomographie (OCT).
Schematische Funktionsweise des Time-Domain-OCT (TD-OCT). Eine Lichtquelle emittiert Licht mit Wellenlängen im infraroten Bereich, das auf einen Strahlenteiler fällt. Ein Teil des Lichtstrahls fällt auf die Probe, während der andere Teil auf den Referenzarm trifft. Bei der TD-OCT ist der Referenzspiegel beweglich, bei den Fourier-Domain-basierten OCT-Techniken (Swept-Source- und Spectral-Domain-OCT) kann auf diesen beweglichen Spiegel verzichtet werden. Bei gleicher Laufzeit der Lichtstrahlen an beiden Armen, kommt es zu einem Interferenzmuster, dessen Intensitätsprofil von einem Detektor registriert wird, sodass in der Folge ein A-Scan entsteht.

Die Fourier-Domain-OCT wird je nach benutzter Lichtquelle in zwei Subtypen unterteilt: Bei der Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) wird die Interferenz der einzelnen spektralen Komponenten mittels Spektrometer wellenlängenabhängig aufgenommen, während bei der Swept-Source-OCT (SS-OCT) eine Lichtquelle zum Einsatz kommt, die die emittierte Wellenlänge periodisch verändern kann. Bei beiden Verfahren wird der Tiefenscan durch eine Fouriertransformation der Interferenzsignale erzeugt [54,152].
Mithilfe dieser neuen Techniken ist eine schnellere Bildakquisition von bis zu 40 000 A-Scans pro Sekunde möglich, im Gegensatz zu 400 A-Scans pro Sekunde bei der TD-OCT [54]. Somit wird auch das Auftreten von Artefakten durch Augenbewegungen minimiert [155]. Weiterhin ist die axiale Auflösung erheblich verbessert, was eine Analyse von einzelnen retinalen Schichten ermöglicht [30,155].

2.4.2 Heidelberg Spectralis-OCT

In der vorliegenden Arbeit wurde das Heidelberg Spectralis-OCT, ein SD-OCT der Firma Heidelberg Engineering, zur Bildakquisition verwendet.
Beim Spectralis-OCT wird eine Superlumniszenzdiode als Lichtquelle benutzt, die Licht im infraroten Bereich mit einer Wellenlänge von 870 nm emittiert. Das Gerät ist in der Lage, 40 000 A-Scans pro Sekunde mit einer axialen Auflösung von 7µm zu erstellen [127].

2.5 Bildakquisition mittels OCT

Im Zuge der Untersuchung wurden für jeden Teilnehmer für jeweils beide Augen Makulascans mit konsekutiver semiautomatischer Einzelschichtanalyse sowie peripapilläre Ringscans aufgezeichnet. Die gesamte Bildakquisition und die Auswertung der peripapillären Ringscans erfolgte mithilfe der Software „Heidelberg EyeExplorer Passos“ (Version 1.7.1.0). Für die weitere Einzelschichtanalyse der akquirierten Makulascans wurde der „Heidelberg EyeExplorer“ in der Version 1.9.10.0 verwendet, da mit dieser Softwareversion erstmals eine automatisierte Segmentation der retinalen Schichten mit manueller Nachkorrektur möglich wurde.

2.5.1 Untersuchungsablauf

Die zu untersuchende Person wird vor Beginn der Messung gebeten, vor dem OCT-Gerät auf einem Stuhl Platz zu nehmen und das Kinn auf ein Polsterkissen zu legen. Zudem wird die Stirn mit einer Halterung fixiert, um die Achse zwischen beiden Augen möglichst gerade zu halten und Bewegungen des Kopfes während der Bildakquisition zu minimieren, sodass eine ausreichende Bildqualität gewährleistet ist. Der Untersucher führt nun die Linse des OCT-Geräts bis auf wenige Zentimeter an das jeweils zu untersuchende Auge heran, bis für den Untersucher ein verwertbares, scharfes Bild auf dem Monitor zu sehen ist. Gegebenenfalls wird zum Ausgleich eines Refraktionsfehlers mithilfe einer Stellschraube nachjustiert, um eine scharfe Darstellung der Retina zu ermöglichen. Der Proband wird nun gebeten, einen in der Linse eingeblendeten Punkt zu fixieren, damit die Software die Fovea centralis korrekt detektieren kann. Der Untersucher erkennt auf dem Monitor die korrekte Ausrichtung der Retina und startet die automatischen Messalgorithmen.
In der vorliegenden Arbeit wurden für jedes Auge, wenn möglich, zwei Makulascans sowie drei peripapilläre Ringscans erstellt, von denen jeweils die Scans mit der höchsten Qualität in die Auswertung miteingingen. Die Untersuchungsdauer betrug dabei durchschnittlich 15-20 Minuten pro Proband. Nach Abschluss der Messung wurde dasselbe Procedere analog für das kontralaterale Auge angewandt. Die akquirierten Datensätze wurden pseudonymisiert abgespeichert.

2.5.2 Makulascan und Einzelschichtanalyse

Zur Bildakquisition wurde der „Heidelberg EyeExplorer Passos“ in der Version 1.7.1.0 der Firma Heidelberg Engineering und somit die geräteeigene Software verwendet. Die semiautomatische Einzelschichtanalyse erfolgte mit der neueren Version „Heidelberg EyeExplorer“ (Version: 1.9.10.0). Zur Erstellung des Makulascans wurde das PosteriorPole-Protokoll (PPole) gewählt. Dabei handelt es sich um einen Hochgeschwindigkeitsmodus, der in der Lage ist, 768 A-Scans zu einem B-Scan zusammenzufügen und dabei 48 B-Scans pro Sekunde erstellen kann.

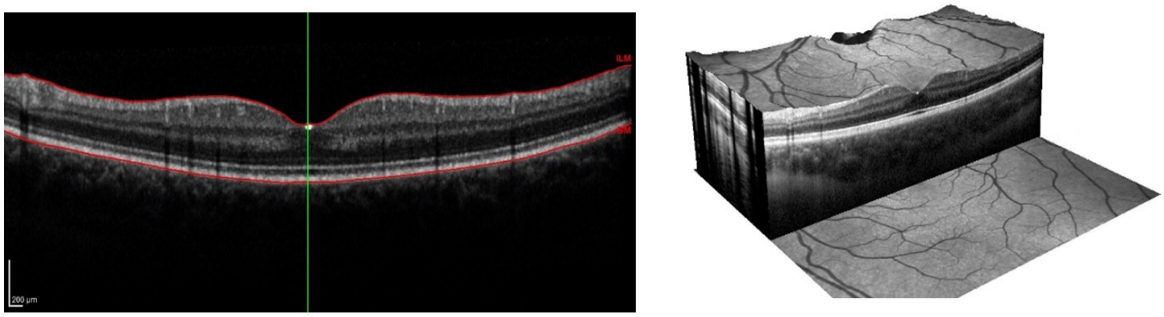

Abbildung 4: Darstellung eines Makulascans.
Linkes Bild: Makulärer B-Scan im Bereich der Fovea centralis (markiert durch die grüne Linie). Die roten Linien markieren die Grenzen der Messung der Retinadicke von der Membrana limitans interna (ILM = inner limiting membrane) bis zur Basalmembram (BM). Rechtes Bild: B-Scan im anatomischen Kontext am Beispiel einer dreidimensionalen Darstellung. Software: „Heidelberg EyeExplorer Passos“ (Version 1.7.1.0).

Zur Verbesserung der Qualität der Bilder wurde die Automatic-Real-Time-Funktion (ART) aktiviert. Hierbei werden mehrere B-Scans gemittelt, um das Signalrauschen gering zu halten. Durch die ART-Funktion und die geräteinterne TruTrack™-Technik, die Sakkaden der Augen während der Untersuchung ausgleicht, sind 1536 A-Scans pro B-Scan möglich.
Das PPole-Protokoll zeichnet 61 vertikale B-Scans pro Makulascan auf. Zwischen den einzelnen Bildern ergibt sich ein Abstand von 120µm, sodass die Software in diesen Bereichen interpoliert.
Nach der Akquisition der Bilder berechnet die geräteinterne Software eine sogenannte Thickness Map, eine virtuelle farbcodierte Karte des gemessenen Bereiches mit Angaben zur Durchschnittsdicke der jeweilig gewählten retinalen Schicht (siehe Abbildung 2, Bild C).
Der Thickness Map liegt die artifizielle anatomische Aufteilung nach dem ETDRS-Kreis (early treatment of diabetic retinopathy study) zugrunde [44]. Diese Einteilung wählt die Fovea centralis als Kreismittelpunkt und besteht aus drei ineinander liegenden Kreisen mit je 1, 3 und 6 mm Durchmesser. Die ETDRS-Kreise entsprechen anatomisch von innen nach außen in etwa der Fovea centralis, der parafovealen sowie der perifovealen Zone [118]. Diese drei Bereiche bilden zusammen die Macula lutea [91].
Da bei der automatischen Zentrierung des ETDRS-Kreises in der Fovea centralis während der Untersuchung häufiger Ungenauigkeiten auffielen, wurde der Kreismittelpunkt in der vorliegenden Arbeit manuell auf den Punkt der Thickness Map gelegt, der der geringsten retinalen Dicke entsprach.

Der ETDRS-Kreis unterscheidet die Sektoren C0 (entspricht 1mm-Kreis = Fovea centralis), Superior 1 und 2 (S1, S2), Temporal 1 und 2 (T1, T2), Inferior 1 und 2 (I1, I2) sowie Nasal 1 und 2 (N1, N2) [44]. Die Ziffer 1 bezieht sich hierbei immer auf den Sektor im inneren Ring, also zwischen dem 1mm- und dem 3mm-Kreis. Die Ziffer 2 bezieht sich auf den Sektor des äußeren Ringes, zwischen 3mm- und 6mm-Kreis (siehe Abbildung 5).
Die Software ermittelt für die jeweiligen Sektoren gemittelte Dickenwerte, sowie ein Gesamtvolumen für den kompletten ETDRS-Kreis.
Für die Analyse der OCT-Datensätze wurde post-hoc ein Innenring (IR), der den Durchschnitt der Werte S1 + N1 + I1 + T1 angibt, sowie ein Außenring (AR), der S2 + N2 + I2 + T2 mittelt, definiert. Diese Zusammenfassung dient der Minimierung der Effekte von Artefakten wie z.B. Gefäßen auf die gemessene Schichtdicke. Das automatisch ermittelte Gesamtvolumen der jeweiligen Schicht wurde übernommen.

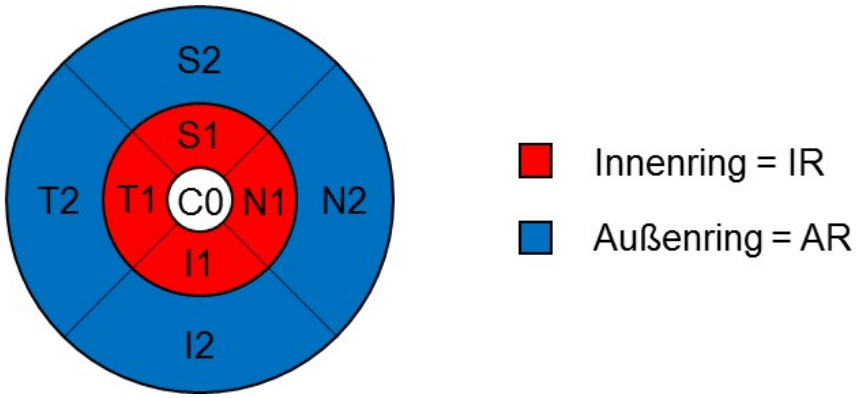

Abbildung 5: Darstellung der post-hoc-Zusammenführung der einzelnen Sektoren des ETDRS-Kreises (early treatment of diabetic retinopathy study) zu einem Innen- und Außenring.
Diese Herangehensweise führt zu einem Durchschnittswert der inneren und äußeren Sektoren, was den Einfluss lokaler Störfaktoren (z.B. Gefäße) mathematisch abschwächen soll.

Im Sinne einer Einzelschichtanalyse ist die Software nicht nur in der Lage diese sektorenbasierte Messung für die gesamte Retina durchzuführen, es können auf Grundlage einer automatischen Segmentierung Datensätze für einzelne retinale Schichten berechnet werden. Der „Heidelberg EyeExplorer“ kann dabei unter Zuhilfenahme von Graustufen grundsätzlich zwischen RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, zwei Photorezeptorschichten (PR1/2) und dem retinalem Pigmentepithel (RPE) unterscheiden. Weiterhin können Werte für die Schicht zwischen RPE und Basalmembran (BM) ermittelt werden.

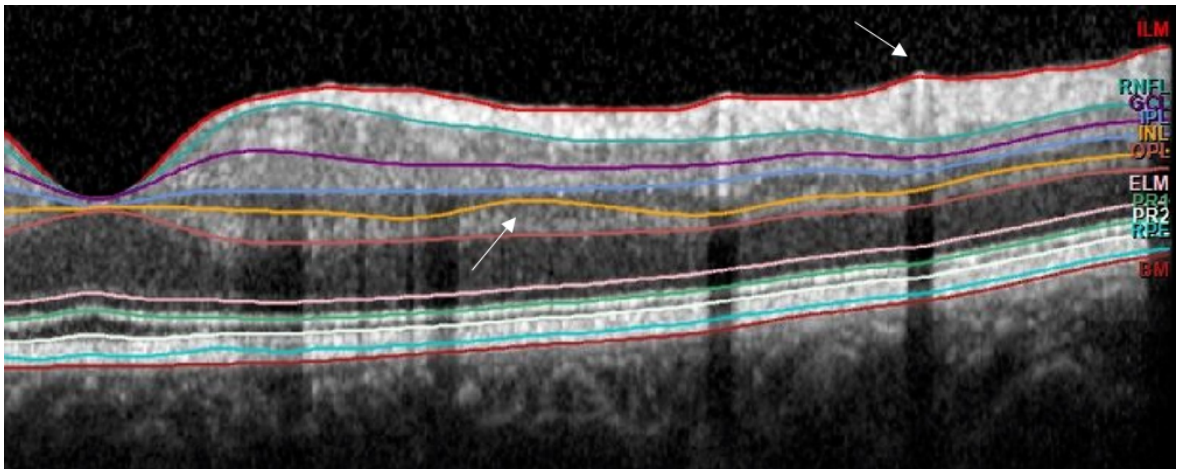

Abbildung 6: Makulärer B-Scan mit automatisch generierten Segmentationslinien.
Die beiden weißen Pfeile sollen die offensichtlichen Ungenauigkeiten der automatischen Segmentierungsfunktion im Bereich der INL/OPL-Grenze (innere Körnerschicht/äußere plexiforme Schicht, gelbe Linie) sowie bei Auftreten von Gefäßartefakten an der ILM-Grenze (Membrana limitans interna, rote Linie) verdeutlichen. Diese beiden Schwachstellen wurden bei allen Makulascans manuell für jeweils alle 61 B-Scans nachkorrigiert. Software: „Heidelberg EyeExplorer“ (Version 1.9.10.0).

Als Makulavolumen (engl. macular volume = MV) wurde das automatisch ermittelte Volumen der Gesamtretina für den kompletten ETDRS-Kreis definiert. Die Dickenwerte für die Gesamtretina für den Innen- bzw. Außenring wurden als jeweilige Makuladicke (engl. macular thickness = MT) für Innen- und Außenring festgelegt. Die foveale Dicke entspricht der Dicke des C0-Sektors der Gesamtretina. Für die Einzelschichten wurden jeweils ebenso die Messwerte für das Gesamtvolumen, sowie die durchschnittliche Dicke des Innen- und Außenrings erhoben.

Nach Akquirierung der Datensätze wurden alle Bilder und Messwerte mittels zufällig erstelltem Code für das weitere Procedere pseudonymisiert.

Bei Durchsicht der automatisch segmentierten Bilder ergaben sich allerdings häufiger Ungenauigkeiten, besonders bei Segmentation in Bereichen, in denen ein Blutgefäß enthalten war, sowie im Bereich der Fovea centralis (s. Abbildung 6). Mittels des implementierten Korrekturtools des „Heidelberg EyeExplorer“, Version 1.9.10.0, wurde eine verblindete manuelle Nachbearbeitung der Segmentationslinien aller akquirierten Datensätze durchgeführt. Dabei wurden Gefäßartefakte manuell ausgeglichen und unpräzise Segmentationslinien angepasst. Dies erfolgte in zwei Durchgängen durch zwei Untersucher.

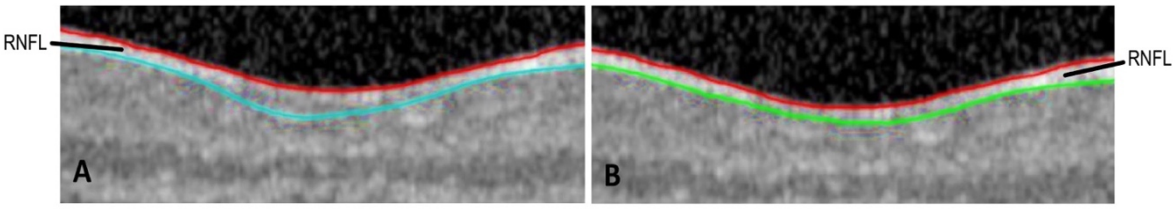

Abbildung 7: Manuelle Nachkorrektur am Beispiel der Segmentationslinien für die RNFL (retinale Nervenfaserschicht).
Bild A: Inadäquate Erkennung der Schichten RNFL und GCL (Ganglienzellschicht) durch die automatische Segmentationsfunktion (blaue Linie). Bild B: Manuell durchgeführte Nachkorrektur der Segmentationslinie. Software: „Heidelberg EyeExplorer" (Version 1.9.10.0).
Erstveröffentlichung in: Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Kassubek J, Dreyhaupt J, Freudenmann RW, Connemann BJ, Gahr M, Pinkhardt EH: Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. Schizophr Res (2019) [130]

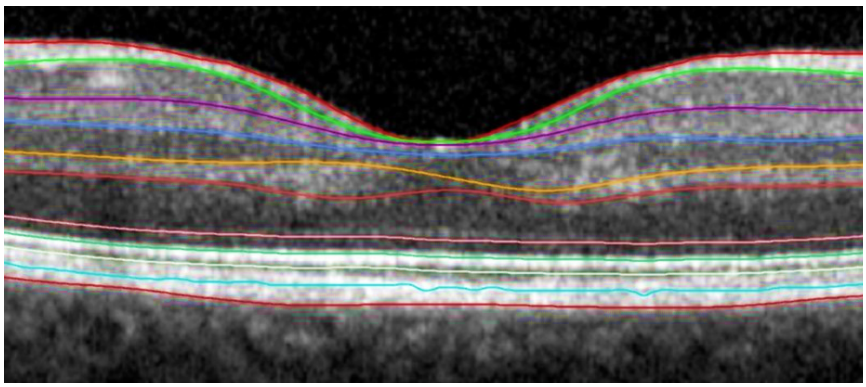

Abbildung 8: Automatische Segmentationslinien im Bereich der Fovea centralis.
Insbesondere die INL/OPL-Grenze (innere Körnerschicht/äußere plexiforme Schicht) wird im Bereich der Fovea centralis (mittlerer Bildbereich) nicht anatomisch korrekt segmentiert, sodass die Messwerte für den C0-Sektor des ETDRS-Kreises (early treatment of diabetic retinopathy study) für die Einzelschichten aus weiteren Betrachtungen entfernt wurden. Der C0-Messwert für die Gesamtretina ist jedoch von diesen Ungenauigkeiten nicht beeinflusst und wird als foveale Dicke angesehen. Software: „Heidelberg EyeExplorer" (Version 1.9.10.0).

Vor allem im Bereich der Fovea centralis war es weder der automatischen Segmentierungsfunktion noch in der manuellen Nachbearbeitung möglich, eine adäquate Trennung der Schichten zu erreichen. Aus diesem Grund wurden die Werte für den Sektor C0 für die Einzelschichten nicht in die Auswertung miteinbezogen – es muss jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse darauf

geachtet werden, dass das automatisch errechnete Gesamtvolumen der Schichten den Wert C0 notwendigerweise enthält. Aufgrund des geringen Gesamtvolumens von C0 wird davon ausgegangen, dass diese Ungenauigkeit in der Gesamtheit mathematisch vernachlässigbar ist.

Weiterhin wurde die OPL-Segmentationslinie nicht manuell nachkorrigiert. Hier konnte durch die Untersucher keine eindeutige Grenzlinie zwischen den betroffenen Schichten (OPL/ONL) ausgemacht werden. Die Problematik der Segmentation dieser Schichten ist bereits für OCT-Aufnahmen bei MS beschrieben [107]. Hier zeigte sich eine geringe Reliabilität der Erkennung der OPL in wiederholten Messungen. Somit sollte bei Interpretation der Ergebnisse darauf geachtet werden, dass es sich bei den Werten für die OPL und ONL um Ergebnisse der automatischen Segmentation handelt, die keiner manuellen Nachkorrektur unterzogen wurden.

Weiterhin wurde aufgrund mangelhafter automatischer Segmentation und schwieriger Trennbarkeit keine manuelle Nachkorrektur der Segmentationslinie zwischen GCL und IPL durchgeführt. Diese Problematik wurde umgangen, indem die Schichten GCL und IPL zur kumulativen GCIPL-Schicht zusammengefasst wurden. Auch dieses Vorgehen wurde in der Literatur bereits beschrieben und empfohlen (s. Abbildung 9) [36,107]. Messwerte für die Photorezeptor-Schicht, sowie RPE und BM wurden nicht in die Auswertung aufgenommen.

Insgesamt wurden somit mittels Makulascan OCT-Parameter für die Schichten RNFL, GCIPL, INL, OPL, ONL sowie die Gesamtretina ermittelt.

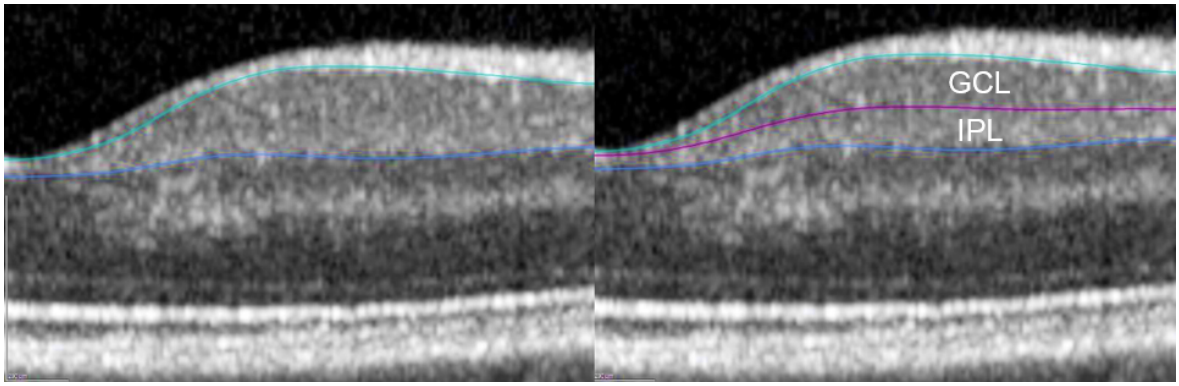

Abbildung 9: Segementationsproblematik von Ganglienzellschicht (GCL) und innerer plexiformer Schicht (IPL). Linkes Bild: Mit bloßem Auge ist kein Graustufen-Unterschied zu erkennen, der die Segmentationslinie (violette Linie) zwischen GCL und IPL im rechten Bild nachvollziehbar macht. Da daher keine manuelle Nachkorrektur oder Beurteilung der Segmentationslinie möglich ist, wurden die GCL und IPL zur kumulativen GCIPL zusammengefasst. Software: „Heidelberg EyeExplorer“ (Version 1.9.10.0).

2.5.3 Peripapillärer Ringscan

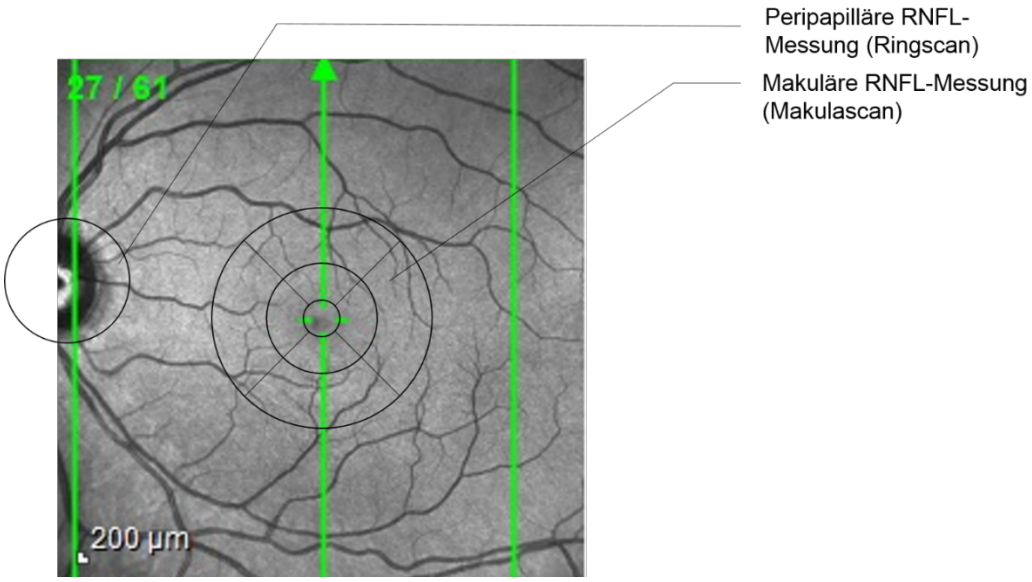

Abbildung 10: Peripapilläre und makuläre Messung der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL).
Mittels Ringscan wird die Schichtdicke der RNFL im Abstand von 3,4mm ausgehend vom Zentrum der Sehnervenpapille gemessen. Dies steht im Kontrast zur makulären RNFL-Messung, die auf Grundlage des ETDRS-Kreises (early treatment of diabetic retinopathy study) durch den Makulascan geschieht. Software: „Heidelberg EyeExplorer Passos“ (Version 1.7.1.0).

Für die Analyse der peripapillären RNFL (pRNFL) wurde ein Ringscan mit einem Durchmesser von 3,4mm ausgehend vom Mittelpunkt der Sehnervenpapille mittels des „Heidelberg EyeExplorers Passos“ in der Version 1.7.1.0 angefertigt.

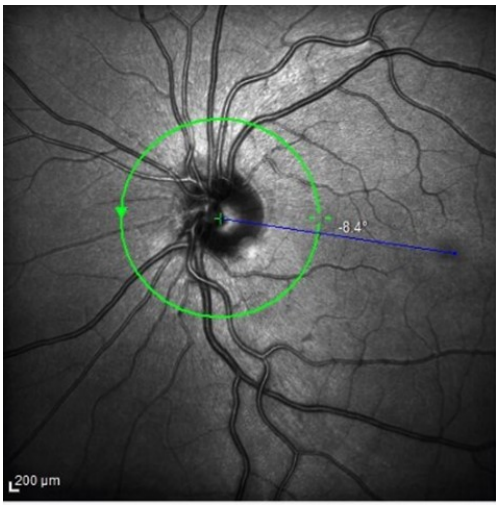

Abbildung 11: Peripapillärer 3,4mm-Ringscan.
Peripapillärer Ringscan im Abstand von 3,4mm ausgehend vom Zentrum des Sehnervenkopfes (grüner Kreis). Die blaue Linie markiert den Winkel zwischen Fovea centralis und Zentrum der Sehnervenpapille. Software: „Heidelberg EyeExplorer Passos“ (Version 1.7.1.0).

Hierbei wird aus 1536 A-Scans ein B-Scan erstellt, was eine erhöhte Scanrate im Gegensatz zum Makulascan darstellt (768 A- pro B-Scan). Der Mittelpunkt des Ringscans wurde zu Beginn der jeweiligen OCT-Untersuchung manuell ins Zentrum der Sehnervenpapille gesetzt (s. Abbildung 13). Die Software unterscheidet hier sechs Sektoren: nasal (N), temporal (T), nasal-superior (NS), temporosuperior (TS), nasal-inferior (NI) und temporoinferior (TI), sowie einen Durchschnittswert aller Sektoren (G).

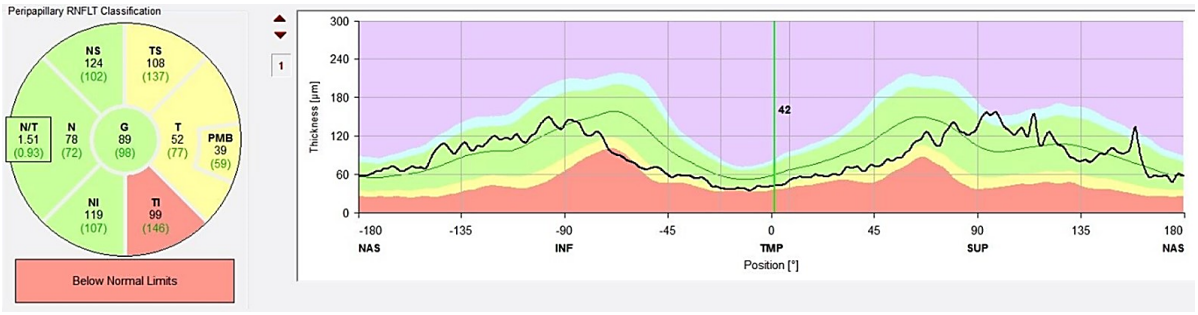

Abbildung 12: Ergebnisse eines peripapillären Ringscans.
Im linken Diagramm werden die gemessenen Werte für die unterschiedlichen Sektoren sowie die Werte der normativen Datenbank angegeben. Die Farbcodierung gibt an, inwiefern der gemessene Wert mit der normativen Datenbank übereinstimmt, wobei beispielsweise das rote Feld für den temporoinferioren Sektor hier „unterhalb der normalen Grenzen“ liegt. Das farbcodierte Diagramm leitet sich aus der Kurve auf der rechten Seite ab, wobei die schwarze Kurve dem gemessenen Dickenwert für die jeweilige Lokalisation innerhalb des Ringscans entspricht. Farbig hinterlegt sind die Normkurven im Hintergrund. Die temporosuperioren und -inferioren Maxima sind aufgrund der lokalen Bündelung der retinalen Nervenfaserschicht beim Eintritt in den Sehnervenkopf physiologisch. Software: „Heidelberg EyeExplorer Passos“ (Version 1.7.1.0).

Weiterhin vergleicht die Software die errechneten Dickenwerte in den jeweiligen Sektoren mit einer normativen Datenbank und kann so mittels Farbcodierung anzeigen, inwiefern ein gemessener Wert davon abweicht – diese Funktion wurde allerdings für die vorliegende Studie nicht verwendet.
Der von der Software ausgegebene Durchschnittswert aller Sektoren wurde in der vorliegenden Arbeit als pRNFL-Dicke definiert und zur weiteren Analyse verwendet. Der gemittelte Wert erscheint robuster gegenüber individuellen anatomischen Besonderheiten als eine Analyse der einzelnen Sektoren.

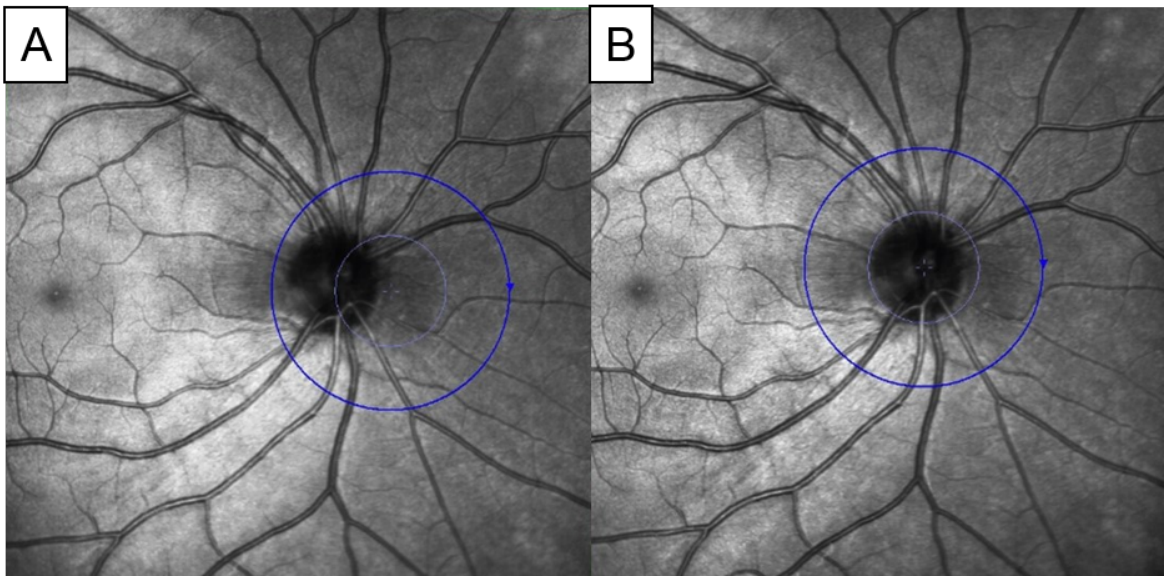

Abbildung 13: Manuelle Zentrierung des peripapillären Ringscans.
Bild A: Fehlerhafte automatische Zentrierung des 3,4mm-Kreises für den peripapillären Ringscan. Bild B: Manuelle Zentrierung auf dem Mittelpunkt des Sehnervenkopfes. Software: „Heidelberg EyeExplorer Passos“ (Version 1.7.1.0).

2.6 Statistische Auswertung

Durch die geringe Anzahl an vergleichbaren psychiatrischen Vorstudien zum Thema OCT zum Zeitpunkt der Durchführung der vorliegenden Arbeit konnte im Vorfeld keine aussagekräftige Poweranalyse durchführt werden. Die Planung der benötigten Fallzahlen beruhte auf Erfahrungen der wenigen Vorstudien zur Schizophrenie.

Die ermittelten OCT-Datensätze wurden durch den „Heidelberg EyeExplorer“ in Excel-Dateien für jede betrachtete Schicht getrennt exportiert. Diese Einzeltabellen wurden zusammen mit den erhobenen demographischen Daten und den weiteren klinischen Parametern in eine Gesamttabelle übertragen, welche mittels GraphPad Prism (Version 7.0) ausgewertet wurde.

Die Beschreibung der demographischen Daten sowie der klinisch erhobenen Parameter der Patienten und Kontrollpersonen erfolgte anhand des Mittelwertes, Minimums, Maximums, der Perzentilen und der Standardabweichung. In gleicher Weise wurden die OCT-Messwerte dargestellt.

Bei der statistischen Auswertung wurde von zwei unabhängigen Stichproben ausgegangen. Alle Parameter mit Ausnahme des Geschlechts wurden als stetig betrachtet. Für alle ermittelten Werte wurde eine Normalverteilung angenommen. Zur Überprüfung der unabhängigen Stichproben auf Unterschiede der stetigen Parameter wurde der unabhängige t-Test verwendet. Für die Auswertung der diskreten Variable „Geschlecht“ wurde der exakte Fisher-Test durchgeführt.

Als statistisch signifikant wurde vor Auswertung der Ergebnisse ein Signifikanzniveau von <5% gesetzt.

Zur Deskription der OCT-Messwerte wurden Boxplots erstellt. Vor Vergleich der OCT-Messwerte zwischen den Gruppen wurde ein Vergleich zwischen rechtem und linkem Auge durchgeführt, um die Sinnhaftigkeit einer seitengetrennten Auswertung zu untersuchen, wofür ein t-Test für abhängige Variablen durchgeführt wurde.

Um Zusammenhänge zwischen den klinischen Parametern und OCT-Größen zu ermitteln, wurden Punktewolken erstellt sowie paarweise Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet.

Auf die nötige Adjustierung für multiples Testen wurde aufgrund des explorativen Designs der Studie verzichtet.

Es gilt zu bedenken, dass die Ergebnisse nicht als konfirmatorisch angesehen werden können, jedoch im Sinne einer explorativen Untersuchung der Stichproben interpretierbar sind [19].

3. Ergebnisse

Für die Studie wurden 31 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung rekrutiert. Aufgrund von pathologischen Befunden bei der ophthalmologischen Voruntersuchung, die als Ausschlusskriterien galten, oder aufgrund schlechter Bildqualität der OCT-Scans schieden 5 Patienten per Protokoll aus, sodass letztendlich die Daten von insgesamt 26 Patienten (17 männlich, 9 weiblich, Mittelwert [MW] des Alters 37,0 Jahre; Standardabweichung [SD] ± 10,9 Jahre) in der Auswertung berücksichtigt wurden. Davon wiesen 17 Patienten die Diagnose "Schizophrenie" (F20.X) und 9 Patienten die Diagnose "schizoaffektive Störung" (F25.X) auf.

Die Kontrollgruppe bestand aus 23 alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Kontrollpersonen (12 männlich, 11 weiblich, Alter: MW 40,3 Jahre ; SD ± 11,6 Jahre).

Die Parameter der Einzelschichtanalyse der Makulascans wurden für beide Augen getrennt ausgewertet und zwischen den Gruppen verglichen. Es gilt zu beachten, dass für die Kontrollgruppe (n = 23) für alle gemessenen Parameter jeweils komplette Datensätze aller Probanden vorliegen. Für die Patientenkohorte konnten aufgrund mangelhafter oder unvollständiger Bildakquisition diverse OCT-Parameter für einzelne Patienten nicht erhoben werden. Die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten für die jeweiligen Parameter ist in den Spalten „n(Pat)“ in den Tabellen 2 und 3 gekennzeichnet. Für die neu zusammengesetzten Patientenkohorten wurden erneut Analysen für Alter und Geschlecht durchgeführt, um neu entstandene signifikante Unterschiede bezüglich dieser Merkmale auszuschließen.

Als Signifikanzniveau wurde für alle Analysen ein Wert von $p<0,05$ festgesetzt.

3.1 Deskriptive Beschreibung der Studiengruppen

Bezüglich der deskriptiven Daten der Studiengruppen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters (Patienten: 37,0 ± 10,9 Jahre, Kontrollpersonen: 40,3 ± 11,6 Jahre, $p=0,3140$) oder des Geschlechts (Patienten: 17 männlich, 9 weiblich, Kontrollpersonen: 12 männlich, 11 weiblich) zwischen den Gruppen

festgestellt werden. Bezüglich der YoE wurden für die Kontrollgruppe 13,9 ± 2,7 Jahre erhoben, sowie für die Patientengruppe 12,2 ± 2,1 Jahre festgehalten. Somit ergab sich ein signifikant niedrigerer Wert für die Patientengruppe (p=0,0184).
Bezüglich klinischer Parameter wurde für die Patientengruppe der PANSS-P und PANSS-N zur Evaluation des Schweregrades der Positiv- und Negativsymptomatik durchgeführt (MW PANSS-P-Score 14,85; SD ± 4,433; MW PANSS-N-Score 18,81; SD ± 4,427). Bezogen auf die jeweilige Minimal- bzw. Maximalpunktzahl für beide Scores von 7 bzw. 49 Punkten ist hierbei von im Durchschnitt mittelmäßiger schizophrener Symptomausprägung für das Patientenkollektiv auszugehen. Die Krankheitsdauer seit der Erstdiagnose betrug für die Patientengruppe im Mittel 10,2 Jahre (SD: ± 10,2 Jahre).
Ergänzend sind in der Tabelle Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) für beide Gruppen angegeben.

Tabelle 1: Deskriptive Daten der Studiengruppen.
Deskriptive Daten der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung sowie einer Kontrollgruppe, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.
Darstellung als Mittelwert ± Standardabweichung. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben (*). BMI = Body-Mass-Index, YoE = Years of Education (Jahre in Ausbildung).

	Patientengruppe	**Kontrollgruppe**	**p-Wert**
n	26	23	
Alter (Jahre)	37,0 ± 10,9	40,3 ± 11,6	0,3140
Größe (m)	1,72 ± 0,08	1,73 ± 0,09	0,6844
Gewicht (kg)	82,5 ± 17,8	76,6 ± 15,3	0,2234
BMI (kg/m²)	27,9 ± 5,0	25,6 ± 3,7	0,0709
YoE (Jahre)	12,2 ± 2,1	13,9 ± 2,7	**0,0184***
Krankheitsdauer (Jahre)	10,2 ± 10,2		

Wie oben aufgeführt, konnten aufgrund unvollständiger Datensätze für einige OCT-Parameter mussten einzelne Patienten aus der jeweiligen Analyse herausgenommen werden (siehe Tabelle 2 und 3). Hierbei wurden die deskriptiven Daten der modifizierten Patientengruppe jeweils nochmal bezüglich Alter und Geschlecht geprüft, wobei sich auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe finden ließen. Auf die Darstellung dieser deskriptiven Subanalysen wird aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

3.2 Psychopharmakologische Medikation

Für 22 der 26 Studienpatienten lagen vollständige Daten zur psychopharmakologischen Medikation vor. Davon nahmen alle bis auf einen Patienten zum Zeitpunkt der OCT-Messung ein Antipsychotikum ein. Alle medikamentös eingestellten Patienten erhielten dabei mindestens ein atypisches Antipsychotikum. 38% (n=8) der Patienten erhielten ein einzelnes Atypikum, 48% (n=10) erhielten eine Zweifach-Kombination und 14% (n=3) eine Dreifach-Kombination von Atypika. Nur ein Studienteilnehmer erhielt zusätzlich ein typisches Antipsychotikum. Das am häufigsten eingesetzte Atypikum war Quetiapin (n=10).

3.3 Auswertung der OCT-Parameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Analyse der erhobenen OCT-Parameter dargelegt. Da in der Literatur - nicht zuletzt aufgrund der Möglichkeit Einzelschichten detailliert auszumessen - eine heterogene Herangehensweise der Auswertung und eine uneinheitliche Nomenklatur der OCT-Parameter auffällt, sollen im Vorfeld einige Parameter definiert werden.
Bezüglich der Einteilung in Sektoren auf Grundlage des ETDRS-Kreises (siehe Material und Methoden) entspricht der Messwert *Retina_TV* dem Gesamtvolumen (TV = engl. total volume) der Retina innerhalb des Kreises mit 6 mm Durchmesser um die Fovea centralis und somit dem Makulavolumen (= MV). Die Werte *Retina_AR* und *Retina_IR* stellen die Makuladicke (MT = engl. macular thickness) für Außenring (AR) und Innenring (IR) dar. Weiterhin werden die Ergebnisse für den Messwert *Retina_C0* aufgeführt, der die durchschnittliche Gesamtdicke der Retina innerhalb des 1mm-Kreises des ETDRS-Kreises darstellt und somit der fovealen Dicke entspricht. Die statistische Auswertung der jeweiligen *C0*-Werte aller Einzelschichten wird aufgrund der Segmentationsproblematik im Bereich der Fovea centralis nicht als sinnvoll erachtet.

Zusammenfassend war das MV und die MT des Außenringes für jeweils beide Augen für die Patientengruppe signifikant geringer als für die Kontrollgruppe. Die Parameter *Retina_C0* (= foveale Dicke), RNFL-Volumen und -Dicke, INL-Volumen sowie die ONL-Dicke im Außenring waren für Patienten signifikant reduziert, dies

galt aber nur für jeweils eines der beiden Augen. Die pRNFL-Dicke zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.3.1 Vergleich der OCT-Messparameter des rechten Auges

Tabelle 2: Messwerte des Makulascans (rechtes Auge).
Ergebnisse der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung sowie der Kontrollgruppe, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde. Darstellung als Mittelwert ± Standardabweichung. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben (*). Werte für das Gesamtvolumen in mm³, alle anderen Werte sind in µm angegeben. Die Spalte n(Pat) gibt die Anzahl der in die Analyse der jeweiligen Schicht aufgenommenen Patienten an.
RNFL = Retinale Nervenfaserschicht, GCIPL = kumulierte Schicht aus Ganglienzellschicht und innerer plexiformer Schicht, INL = innere Körnerschicht, OPL = äußere plexiforme Schicht, ONL = äußere Körnerschicht, pRNFL = peripapilläre retinale Nervenfaserschicht, TV = Gesamtvolumen, C0 = Sektor C0, IR = Innenring, AR = Außenring.

	Patienten	Kontrollgruppe (n=23)	p-Wert	n(Pat)
Retina_TV [mm³]	8,43 ± 0,31	8,67 ± 0,42	**0,0291***	25
Retina_C0 [µm]	267 ± 19	280 ± 25	**0,0481***	26
Retina_IR [µm]	333,39 ± 12,79	340,80 ± 17,33	0,0927	26
Retina_AR [µm]	289,10 ± 11,06	297,52 ± 14,55	**0,028***	25
RNFL_TV [mm³]	0,87 ± 0,08	0,94 ± 0,10	**0,0132***	25
RNFL_IR [µm]	21,13 ± 1,58	22,36 ± 2,09	**0,0241***	26
RNFL_AR [µm]	34,25 ± 3,43	37,10 ± 4,05	**0,0114***	25
GCIPL_TV [mm³]	1,94 ± 0,12	1,98 ± 0,17	0,3816	25
GCIPL_IR [µm]	90,62 ± 5,92	93,10 ± 8,14	0,2246	26
GCIPL_AR [µm]	63,24 ± 4,34	64,25 ± 6,16	0,5117	25
INL_TV [mm³]	0,93 ± 0,06	0,97 ± 0,08	0,1066	25
INL_IR [µm]	39,13 ± 2,77	40,33 ± 4,36	0,2654	26
INL_AR [µm]	31,87 ± 1,92	32,87 ± 2,46	0,1218	25
OPL_TV [mm³]	0,78 ± 0,06	0,79 ± 0,07	0,8670	25
OPL_IR [µm]	31,94 ± 3,76	31,73 ± 3,79	0,8439	26
OPL_AR [µm]	26,57 ± 1,88	26,70 ± 2,27	0,835	25
ONL_TV [mm³]	1,70 ± 0,15	1,78 ± 0,18	0,0808	25
ONL_IR [µm]	70,37 ± 7,59	72,61 ± 8,58	0,3362	26
ONL_AR [µm]	55,87 ± 4,77	59,07 ± 5,87	**0,0434***	25
pRNFL [µm]	97 ± 10	99 ± 11	0,4313	24

Mit Ausnahme von *OPL_IR* ergaben sich im Mittel niedrigere OCT-Messwerte für die Patientengruppe.

Für das rechte Auge erreichte das reduzierte Makulavolumen sowie die erniedrigte Makuladicke im Bereich des äußeren Ringes (= *Retina_AR*) bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollenpersonen statistische Signifikanz.

Bezüglich der Einzelschichten war das Gesamtvolumen der RNFL mit 0,87 ± 0,08mm³ bei den Patienten (Kontrollgruppe: 0,94 ± 0,10mm³, p=0,0132) signifikant vermindert. Es ist anzumerken, dass dieser Messwert nicht dem peripapillären RNFL-Wert wie in anderen Studien entspricht, sondern dem Volumen der makulären RNFL entspricht.

Das erniedrigte RNFL-Gesamtvolumen ging mit einer jeweils signifikant erniedrigten Dicke der RNFL im inneren (21,13 ± 1,58µm vs. 22,36 ± 2,09µm, p= 0,0241) und äußeren Ring (34,25 ± 3,43µm vs. 37,10 ± 4,05µm, p= 0,0114) einher. Die kumulierte GCIPL-Schicht sowie die INL und OPL erscheinen deskriptiv vermindert, weisen allerdings keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf, die das Signifikanzniveau erreichen.

Für das rechte Auge konnte in der Patientengruppe eine signifikant erniedrigte ONL-Dicke gesehen werden – ein Ergebnis, das nur für den äußeren Ring (55,87 ± 4,77µm vs. 59,07 ± 5,87µm, p= 0,0434), nicht aber für den inneren Ring oder das ONL-Gesamtvolumen galt.

Die häufig beobachtete signifikante Verminderung der peripapillären RNFL-Schichtdicke bei Patienten kann in der vorliegenden Studie nicht repliziert werden.

Im Folgenden sind Boxplots der Parameter dargestellt, die statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen aufweisen. Auf die Darstellung anderer Parameter wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

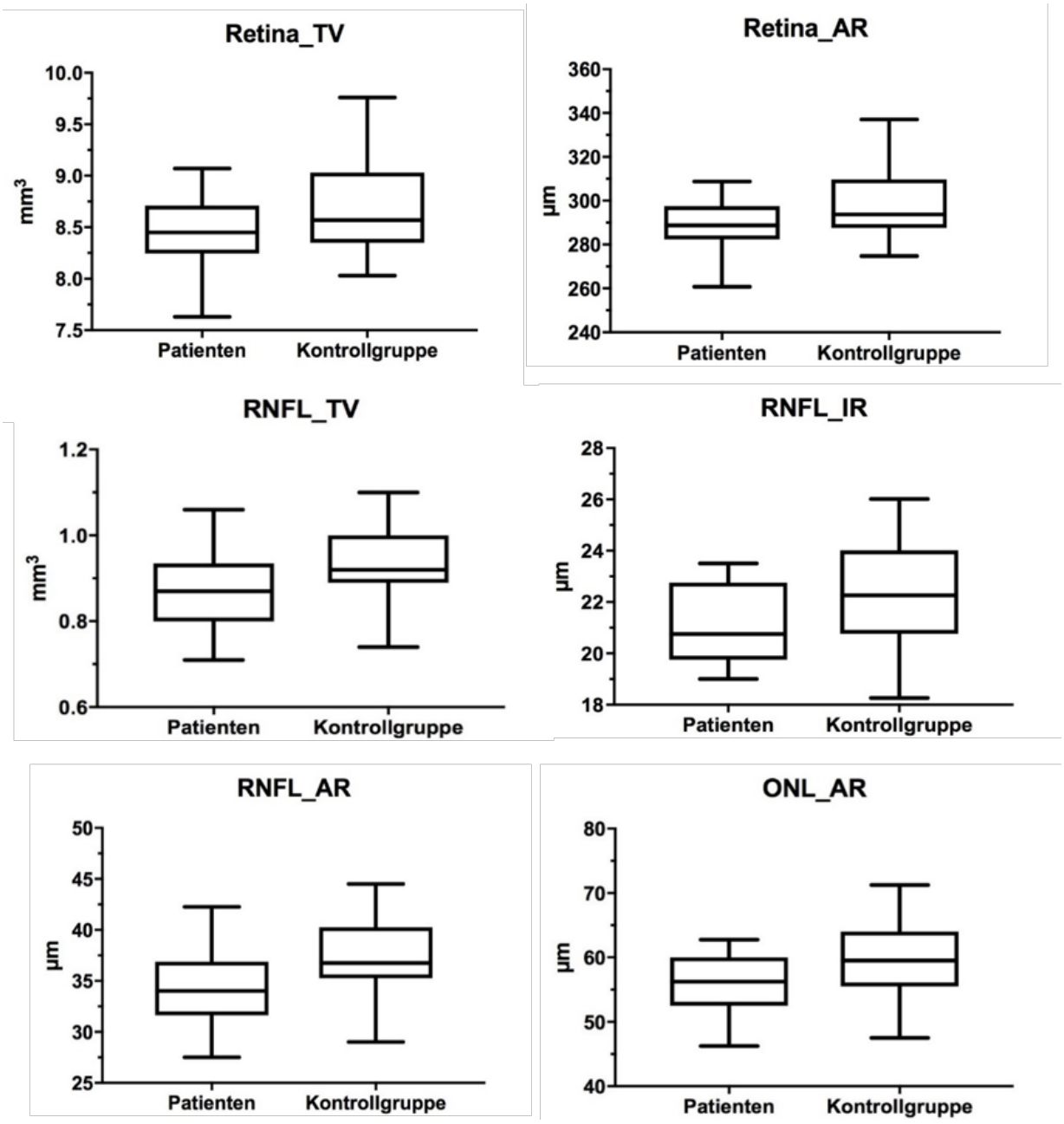

Abbildung 14: Boxplots der signifikant unterschiedlichen Parameter des rechten Auges.
Dargestellt sind die Boxplots des Makulavolumens (*Retina_TV*), der Makuladicke des Außenrings (*Retina_AR*), des Volumens der retinalen Nervenfaserschicht *(RNFL_TV*), der Dicke des Innen- und Außenrings der retinalen Nervenfaserschicht (*RNFL_IR, RNFL_AR*) und der Dicke des Außenringes der äußeren Körnerschicht (*ONL_AR*) für das rechte Auge der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung sowie der Kontrollgruppe, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.
Der Median wird durch den Querbalken innerhalb der Box gekennzeichnet. Innerhalb der Box liegen 50% der gemessenen Werte, wobei obere und untere Begrenzungen dem oberen und unteren Quartil entsprechen. Minimum und Maximum sind durch die beiden Querbalken außerhalb der Box gekennzeichnet.

3.3.2 Vergleich der OCT-Messparameter des linken Auges

Tabelle 3: Messwerte des Makulascans (linkes Auge).
Ergebnisse der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung sowie der Kontrollgruppe, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.
Darstellung als Mittelwert ± Standardabweichung. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben (*). Werte für das Gesamtvolumen in mm³, alle anderen Werte sind in µm angegeben. Die Spalte n(Pat) gibt die Anzahl der in die Analyse der jeweiligen Schicht aufgenommenen Patienten an.
RNFL = Retinale Nervenfaserschicht, GCIPL = kumulierte Schicht aus Ganglienzellschicht und innerer plexiformer Schicht, INL = innere Körnerschicht, OPL = äußere plexiforme Schicht, ONL = äußere Körnerschicht, pRNFL = peripapilläre retinale Nervenfaserschicht, TV = Gesamtvolumen, C0 = Sektor C0, IR = Innenring, AR = Außenring.

	Patienten	Kontrollgruppe (n=23)	p-Wert	n(Pat)
Retina_TV [mm³]	8,45 ± 0,31	8,69 ± 0,41	**0,0285***	25
Retina_C0 [µm]	267 ± 19	278 ± 24	0,0833	26
Retina_IR [µm]	334,09 ± 12,62	341,68 ± 18,31	0,0943	26
Retina_AR [µm]	289,62 ± 11,40	298,12 ± 14,26	**0,0267***	25
RNFL_TV [mm³]	0,87 ± 0,09	0,92 ± 0,10	0,0883	25
RNFL_IR [µm]	21,36 ± 1,88	22,00 ± 2,20	0,2738	26
RNFL_AR [µm]	34,47 ± 3,68	36,52 ± 4,36	0,0837	25
GCIPL_TV [mm³]	1,94 ± 0,12	1,98 ± 0,18	0,3156	25
GCIPL_IR [µm]	90,62 ± 6,18	93,29 ± 8,82	0,2202	26
GCIPL_AR [µm]	63,22 ± 4,59	64,48 ± 6,41	0,4357	25
INL_TV [mm³]	0,93 ± 0,06	0,97 ± 0,07	**0,0368***	25
INL_IR [µm]	38,93 ± 2,71	40,82 ± 4,32	0,0799	26
INL_AR [µm]	31,88 ± 2,09	33,13 ± 2,33	0,0561	25
OPL_TV [mm³]	0,78 ± 0,07	0,80 ± 0,06	0,2755	25
OPL_IR [µm]	31,63 ± 3,96	32,54 ± 3,99	0,4238	26
OPL_AR [µm]	26,50 ± 1,87	27,11 ± 1,97	0,2772	25
ONL_TV [mm³]	1,71 ± 0,15	1,77 ± 0,16	0,1568	25
ONL_IR [µm]	70,90 ± 7,26	71,85 ± 7,18	0,6501	26
ONL_AR [µm]	56,40 ± 4,80	58,78 ± 5,43	0,1136	25
pRNFL [µm]	97 ± 11	98 ± 13	0,7722	25

Die Auswertung des linken Auges ergab in der Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein signifikant reduziertes MV (8,45 ± 0,31mm³ vs. 8,69 ± 0,41mm³, p=0,0285). Die Messwerte der MT für den Außenring zeigten auch links signifikant niedrigere Werte für Patienten (289,62 ± 11,40µm vs. 298,12 ± 14,26µm, p=0,0267). Für die MT im Innenring ergaben sich hier keine signifikanten Unterschiede. Weiterhin konnte bei den Patienten links im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant erniedrigtes INL-Gesamtvolumen (0,93 ± 0,06mm³ vs. 0,97 ± 0,07mm³, p=0,0368) festgestellt werden, jedoch war die INL-Schichtdicke weder im Bezug auf den inneren noch den äußeren Ring signifikant vermindert. Für das linke Auge gab es im Gegensatz zu rechts keine signifikanten Unterschiede bezüglich des RNFL-Gesamtvolumens zwischen den Gruppen.

Analog zum rechten Auge waren zwischen den Gruppen keine Unterschiede für die kumulierte GCIPL und die OPL ermittelbar. Während für das rechte Auge der p-Wert der *ONL_AR*-Analyse signifikante Werte annimmt, kann links keinerlei Signifikanz der ONL-Werte errechnet werden.

Die pRNFL-Schichtdicke war ebenso wie rechts für das linke Auge statistisch nicht vermindert.

Die Darstellung der Boxplots der Parameter, die statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen aufweisen, erfolgt analog zu den Boxplots für das rechte Auge.

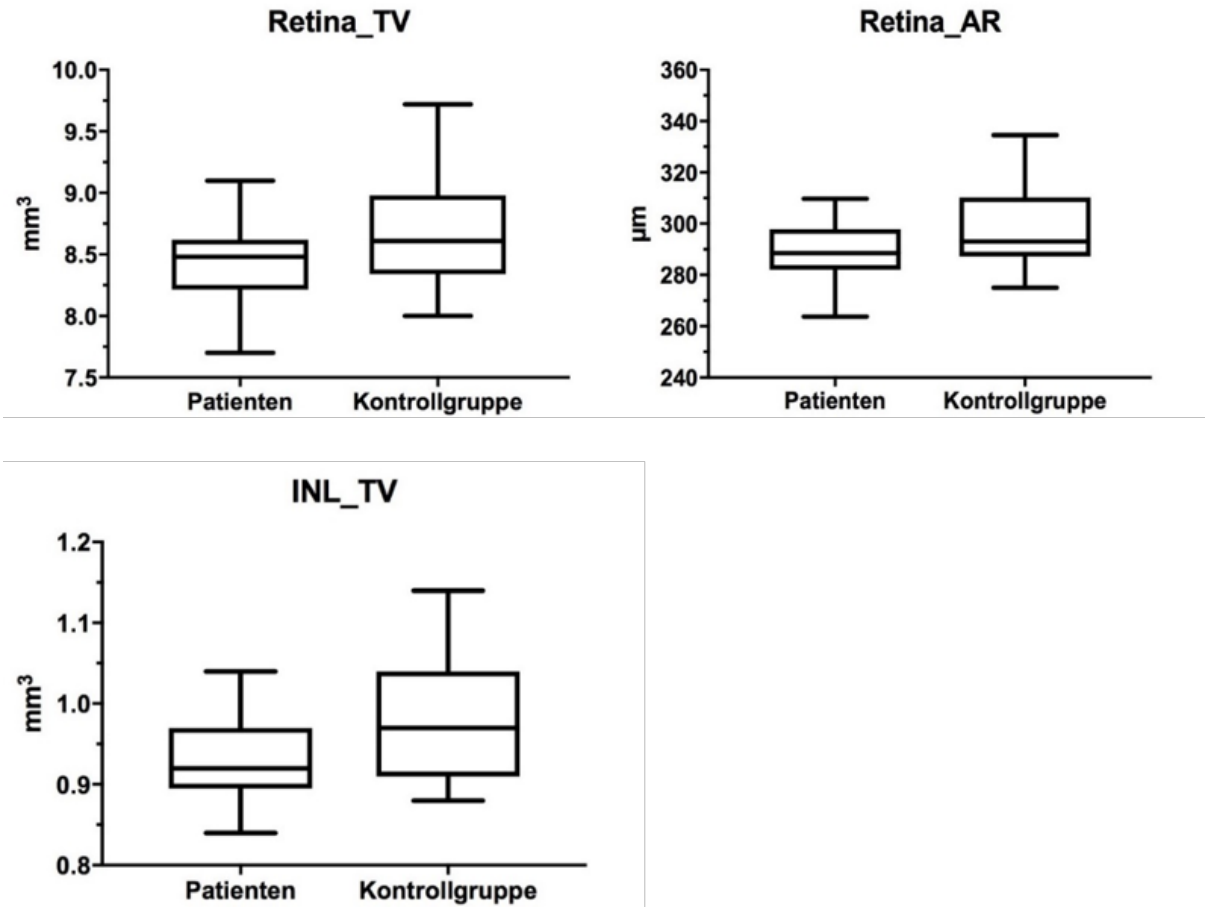

Abbildung 15: Boxplots der signifikant unterschiedlichen Parameter des linken Auges.
Dargestellt sind die Boxplots des Makulavolumens (*Retina_TV*), der Makuladicke des Außenrings (*Retina_AR*) und des Volumens der inneren Körnerschicht (*INL_TV*) für das linke Auge der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung sowie der Kontrollgruppe, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.
Der Median wird durch den Querbalken innerhalb der Box gekennzeichnet. Innerhalb der Box liegen 50% der gemessenen Werte, wobei obere und untere Begrenzungen dem oberen und unteren Quartil entsprechen. Minimum und Maximum sind durch die beiden Querbalken außerhalb der Box gekennzeichnet.

3.3.3 Vergleich von rechtem und linkem Auge

Ein Vergleich der OCT-Messwerte zwischen rechtem und linkem Auge erfolgte für Patienten- und Kontrollgruppe getrennt. Hierbei ergaben sich in beiden Gruppen für keinen der Messwerte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Augen. Exemplarisch sind die Vergleiche der Messwerte *Retina_TV*, *Retina_AR* und *pRNFL* für die Patientengruppe aufgeführt.

Tabelle 4: Vergleich der Parameter *Retina_TV, Retina_AR und pRNFL* zwischen rechtem und linkem Auge. Exemplarisch für die Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde. Darstellung als Mittelwert ± Standardabweichung.

	rechtes Auge	**linkes Auge**	**p-Wert**
Retina_TV [mm^3]	8,43 ± 0,31	8,45 ± 0,31	0,8623
Retina_AR [µm]	289,10 ± 11,06	289,62 ± 11,40	0,8707
pRNFL [µm]	97 ± 10	97 ± 11	0,8877

3.4 Zusammenhänge

3.4.1 Korrelationsanalysen

Die Messwerte *Retina_TV, Retina_C0, RNFL_TV* und *pRNFL* der Schizophrenie-Gruppe wurden zusammen mit deskriptiven und klinischen Parametern einer Korrelationsanalyse unterzogen.

Die Darstellung der Analyse wurde aus Praktikabilitätsgründen auf diese vier OCT-Parameter begrenzt, da in der Literatur für ebendiese Werte signifikante Korrelationen mit deskriptiven und klinischen Parametern gezeigt werden konnten. Die p-Werte sind im Folgenden der Übersicht halber auf zwei Dezimalstellen gerundet.

3.4.1.1 Korrelationsanalysen der OCT-Messgrößen des rechten Auges

Tabelle 5: Korrelationsanalysen der Messwerte des rechten Auges.
Korrelationsanalysen zwischen deskriptiven Variablen und Parametern der Optischen Kohärenztomographie (OCT) für das rechte Auge der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.
BMI = Body-Mass-Index, YoE = Jahre in Ausbildung, r = Pearson-Korrelationskoeffizient, p = p-Wert. Statistisch signifikante p-Werte sind fett und unterstrichen dargestellt. Zur Vereinfachung wurden hier nur Analysen der OCT-Parameter *Retina_TV*, *Retina_C0*, *RNFL_TV* und *pRNFL* aufgeführt. Alle anderen Schichten zeigten keine statistisch signifikanten Korrelationen.

	Retina_TV		**Retina_C0**		**RNFL_TV**		**pRNFL**	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Alter	-0,167	0,43	0,321	0,11	-0,298	0,15	-0,191	0,37
Größe	0,251	0,23	0,068	0,74	0,106	0,62	0,147	0,49
Gewicht	0,105	0,62	0,174	0,40	-0,069	0,74	0,027	0,90
BMI	0,015	0,94	0,143	0,49	-0,118	0,58	-0,033	0,88
YoE	0,392	0,05	0,397	**0,04**	0,056	0,79	0,150	0,48
Krankheitsdauer	-0,301	0,14	0,099	0,63	-0,493	**<0,01**	-0,135	0,53
PANSS-P	-0,127	0,55	-0,271	0,18	-0,043	0,84	0,303	0,15
PANSS-N	-0,095	0,65	-0,130	0,53	-0,158	0,45	0,049	0,82

Bei der Korrelationsanalyse der OCT-Parameter der Patienten für das rechte Auge konnten zwei statistisch signifikante Zusammenhänge gefunden werden. Einerseits wies die foveale Dicke (= *Retina_C0*) der an einer schizophrenen Erkrankung leidenden Studiengruppe eine positive Korrelation mit den YoE auf (Pearson-Korrelationskoeffizient r=0,397, p=0,04). Weiterhin konnte ein negativer Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und RNFL-Gesamtvolumen festgestellt werden (r= -0,493), der mit p=<0,01 statistische Signifikanz erreicht.
Dies legt nahe, dass im untersuchten Kollektiv eine längere psychiatrische Krankheitsdauer mit einer Minderung des Volumens der RNFL einhergeht.
Für die Parameter der Kontrollgruppe zeigten die Korrelationsanalysen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

3.4.1.2 Korrelationsanalysen der OCT-Messgrößen des linken Auges

Tabelle 6: Korrelationsanalysen der Messwerte des linken Auges.
Korrelationsanalysen zwischen deskriptiven und Parametern der Optischen Kohärenztomographie (OCT) für das linke Auge der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.
BMI = Body-Mass-Index, YoE = Jahre in Ausbildung, r = Pearson-Korrelationskoeffizient, p = p-Wert. Statistisch signifikante p-Wert sind fett und unterstrichen dargestellt. Zur Vereinfachung wurden hier nur Analysen der OCT-Parameter *Retina_TV*, *Retina_C0*, *RNFL_TV* und *pRNFL* aufgeführt. Alle anderen Schichten zeigten keine statistisch signifikanten Korrelationen.

	Retina_TV		**Retina_C0**		**RNFL_TV**		**pRNFL**	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Alter	-0,220	0,29	0,336	0,09	-0,300	0,15	-0,056	0,79
Größe	0,280	0,18	0,079	0,70	0,056	0,79	0,003	0,88
Gewicht	0,080	0,70	0,235	0,25	-0,221	0,29	-0,087	0,68
BMI	-0,028	0,90	0,208	0,31	-0,276	0,18	-0,126	0,55
YoE	0,385	0,06	0,427	**0,03**	0,103	0,63	0,230	0,27
Krankheitsdauer	-0,312	0,13	0,133	0,52	-0,515	**<0,01**	-0,034	0,87
PANSS-P	-0,071	0,74	-0,194	0,34	-0,021	0,92	0,352	0,08
PANSS-N	-0,040	0,85	-0,070	0,74	-0,150	0,47	0,003	0,99

Das linke Auge der Patientengruppe wies in der Korrelationsanalyse ähnliche Ergebnisse wie das rechte Auge auf. Die YoE (r=0,427, p=0,03) sowie die Krankheitsdauer (r= -0,515, p=<0,01) sind statistisch signifikant mit *Retina_C0* bzw. dem Gesamtvolumen der RNFL korreliert.
Auch hier impliziert der negative Koeffizient bei der Analyse von Krankheitsdauer und *RNFL_TV*, dass eine längere Krankheitsdauer im vorliegenden Kollektiv mit einem erniedrigten Volumen der Schicht einhergeht.
Für die Parameter der Kontrollgruppe zeigten die Korrelationsanalysen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

4. Diskussion

4.1 Ergebnisdiskussion

Bisherige OCT-Studien mit einem Patientenkollektiv mit der Diagnose einer Schizophrenie konnten signifikant verminderte Werte für die Parameter pRNFL-Dicke, MV, MT sowie das GCL- und IPL-Volumen im Vergleich zu Gesunden konstatieren [9,10,29,31,96,158].
In der vorliegenden Studie war das MV und die MT des Außenrings für jeweils beide Augen der Patientengruppe signifikant geringer als für die Kontrollgruppe. RNFL-Dicke und -volumen, sowie die ONL-Dicke im Außenring und das INL-Volumen waren für Patienten statistisch signifikant reduziert, dies galt aber nur für jeweils eines der beiden Augen. Für alle anderen gemessenen Parameter außer der Dicke des OPL-Innenrings des rechten Auges ergaben sich im Mittel deskriptiv niedrigere Werte für die Patientengruppe ohne Signifikanzniveau zu erreichen.
Obwohl bislang sechs Studien niedrigere Messwerte für die pRNFL-Dicke für Patientengruppen mit Schizophrenie im Vergleich zu Kontrollgruppen festhielten, konnten diese Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit nicht repliziert werden [9,10,29,31,96,158]. In Zusammenschau bekräftigen die gefundenen Unterschiede die Hypothese von mutmaßlich degenerativen Vorgängen in der Retina von Erkrankten.

4.1.1 Einzelschichtanalyse und peripapillärer Ringscan

Celik et al. publizierten zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Arbeit die bislang einzige OCT-Studie zur Schizophrenie, die ebenso eine Analyse einzelner retinaler Schichten vornahm und somit zum direkten Vergleich herangezogen werden kann [31]. In dieser Studie wurde zudem mit dem Heidelberg Spectralis-OCT dasselbe Gerät zur Bildakquisition benutzt wie in vorliegender Studie. Die Augen von 81 Patienten mit Schizophrenie wurden untersucht, wobei 41 Patienten als therapiesensitiv und 40 Patienten als -refraktär definiert wurden. Weiterhin wurde eine Kontrollgruppe mit 41 Gesunden untersucht.
In der Einzelschichtanalyse fand die Arbeitsgruppe eine signifikante Verminderung der GCL- und IPL-Volumina von Patienten gegenüber Gesunden. Für

therapierefraktäre Patienten konnte in einer Subgruppenanalyse sogar eine weitere signifikante Volumenminderung im Vergleich zu therapiesensitiven Patienten gezeigt werden. In vorliegender Arbeit wurden die Schichtdicken und -volumina der GCL und IPL aus methodischen Gründen kumuliert. Fasst man die Einzelvolumina der GCL und IPL der Arbeit von Celik et al. zusammen, erhält man einen Mittelwert von 2,02mm³ exemplarisch für die therapiesensitiven Patienten (Kontrollgruppe: 2,18mm³) – Ergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv werden in der Publikation nicht angegeben. Dieser Wert steht einem kumulierten GCIPL-Volumen von 1,94mm³ für Patienten (Kontrollgruppe: 1,98mm³) in vorliegender Studie gegenüber, sodass eine Diskrepanz insbesondere zwischen den Kontrollgruppen auffällig ist.

Geminderte GCL- bzw. GCIPL-Parameter konnten auch für die MS und Morbus Parkinson ausgemacht werden [37,122]. Potentiell könnte eine Minderung der GCL einen neurodegenerativ bedingten Verlust von Ganglienzellen widerspiegeln, die in der Folge eine Degeneration der Nervenfasern nach sich ziehen [81]. Die Messung von weiteren Einzelschichten erfolgte in der Arbeit von Celik et al. nicht.

Weiterhin konnten die Autoren feststellen, dass die durchschnittliche pRNFL-Dicke der Patienten statistisch signifikant vermindert war (Patienten: 101,37 ± 7,83µm, Kontrollen: 106,32 ± 7,84µm) – dieses Ergebnis konnte in vorliegender Studie ebenfalls nicht repliziert werden (Patienten: 97 ± 10µm, Kontrollen: 99 ± 11µm, p=0,4313). Allerdings erscheint der Mittelwert der pRNFL-Dicke bei Celik et al. für die Kontrollgruppe hoch. In einer SD-OCT-Publikation mit 190 gesunden Teilnehmern konnte eine durchschnittliche pRNFL-Dicke von 97,3µm ermittelt werden, sodass die gemessenen Werten für die Kontrollgruppe in vorliegender Studie repräsentativer erscheinen [4]. Ebenso ist in der normativen Datenbank der implementierten Software des Heidelberg Spectralis-OCT ein Wert von 97µm für ein gesundes Kollektiv zu finden.

Celik et al. weisen darauf hin, dass ihre Ergebnisse auf eine Ausdünnung der pRNFL insbesondere im temporalen Bereich hindeuten [31]. Diese temporalen pRNFL-Unterschiede zu Gesunden finden sich auch bei Lee et al. [96]. In vorliegender Studie wurde aus methodischen Gründen darauf verzichtet, eine sektorenweise Auswertung der pRNFL-Dicke vorzunehmen. Die Minderung von einzelnen Quadranten der pRNFL-Dicke konnte bisher auch in den anderen OCT-

Studien regelmäßig festgestellt werden, wobei die betroffenen Quadranten in den Subanalysen variierten [9,10,29,96,158].

Bei Betrachtung der Ergebnisse zur pRNFL-Dicke anderer Studien fällt auf, dass die in der vorliegenden Studie gemessene pRNFL-Dicke für Patienten mit 97 ± 10µm (exemplarisch rechtes Auge) nahe an dem Ergebnis der im Jahre 2010 veröffentlichten TD-OCT-Pilotstudie von Ascaso et al. liegt (Patienten: 95 ± 13µm, gemittelter Wert für beide Augen) [9]. Die Arbeitsgruppe errechnete hier signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe, die eine pRNFL-Dicke von 103 ± 8µm aufweist. Ascaso et al. fanden in einer Subanalyse einen statistischen Unterschied für den nasalen Sektor. In vorliegender Studie wurde keine statistische Signifikanz für pRNFL-Messparameter erreicht, wobei auch hier deskriptiv auffällt, dass die Differenz der mittleren Messwerte zwischen Patienten- und Kontrollgruppe kleiner wie in der Studie von Ascaso et al. ist.
Die Mittelwerte der 2013 von Lee et al. publizierten Studie, die ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen der pRNFL-Dicke von Schizophrenie-Patienten und Gesunden herausstellte, zeigen ebenfalls eine größere Differenz als die in dieser Arbeit ermittelten Werte (Patienten: 94,7 ± 9,88µm, Kontrollen: 103,53 ± 6,53µm), obwohl hier erstmals ein SD-OCT-Gerät zur Datenakquisition benutzt wurde [96].
In einer Folgearbeit mit größerem Patientenkollektiv konnten Ascaso et al. die Minderungen der pRNFL-Dicke zusätzlich für den superioren und inferioren Quadranten belegen [10]. Die Autoren führten eine akute Inflammation der neuronalen Strukturen als Argument dafür an, dass Patienten, die sich aktuell nicht in einer Krankheitsepisode befanden, geringere pRNFL-Schichtdicken aufwiesen, als Patienten mit einer erst kürzlich zurückliegenden Episode einer schizophrenen Psychose. Die Arbeitsgruppe argumentierte, dass diese neuroinflammatorischen Prozesse während der akuten Krankheitsepisode eine Verdickung der retinalen Nervenfasern verursachen könnten, die die beobachtete Verminderung der pRNFL-Messwerte bei Erkrankten maskiert.

Die Studie von Chu et al. stellt im Zusammenhang mit den in der vorliegenden Studie beschriebenen Ergebnissen eine Besonderheit dar, da sie als einzige OCT-Publikation ebenfalls Schizophrenie-Patienten und schizoaffektive Patienten in einer gemeinsamen Krankheitsgruppe Gesunden gegenüberstellte [32]. Die

Arbeitsgruppe fand für keinen der untersuchten Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, jedoch ergaben sich in einer Subgruppen-Analyse eine signifikant erniedrigte pRNFL-Dicke für den nasalen Quadranten bei schizoaffektiven Patienten (n=11) im Vergleich zu Schizophrenie-Patienten (n=38). In den anderen Sektoren ergaben sich Werte, die ähnlich oder sogar erhöht waren ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Aufgrund der geringen Fallzahl in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie war eine Subanalyse zwischen Schizophrenie-Gruppe und schizoaffektiver Gruppe nicht möglich.

Bis auf die Studie von Celik et al. aus dem Jahre 2016 leitete zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Arbeit keine OCT-Studie eine Analyse einzelner Schichten der Retina ab, jedoch wurden auch in jener Publikation lediglich Werte für die GCL und IPL erhoben [31]. Die Ergebnisse für die in vorliegender Studie gemessenen Parameter der Einzelschichten können somit nicht im unmittelbaren Vergleich mit anderen Arbeiten betrachtet werden.
Die ermittelten erniedrigten Dicken- und Volumenwerte der makulären RNFL können im Kontext der erwähnten Ergebnisse der Minderungen der pRNFL-Schichtdicken anderer Studien interpretiert werden [9,10,29,31,96,158]. Anatomisch gesehen, enthält die pRNFL auch die Axone von Ganglienzellen, die im Bereich der Makula bzw. des ETDRS-Kreises liegen. Diese makulären Axone, in ihrer Gesamtheit als makuläre RNFL definiert, werden durch die Messparameter *RNFL_TV, RNFL_IR* und *RNFL_AR* widergespiegelt. Erst nahe an der Sehnervenpapille ergibt sich durch den Zusammenschluss mit den Nervenfasern der extramakulären Bereiche die pRNFL. Dieser Sachverhalt wird anhand der absoluten Messwerte deutlich, da im makulären Bereich die RNFL-Dicke einen Wert von 34,25 ± 3,43µm (exemplarisch rechtes Auge der Patientengruppe, Außenring), die pRNFL-Dicke aber 97 ± 10µm beträgt, da diese die Gesamtheit der retinalen Nervenfasern bildet und somit auch den makulären RNFL-Anteil beinhaltet. Interessant erscheint hier, dass die pRNFL-Dicke keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufweist, wohingegen die makulären RNFL-Parameter für Volumen und Dicke auf dem rechten Auge der Patienten signifikant erniedrigt sind. Es könnte vermutet werden, dass Nervenfasern, die nicht im Areal des ETDRS-Kreises und somit außerhalb der Makula liegen, nicht von einer strukturellen

Veränderung betroffen sind und dadurch im peripapillären Wert die Minderung statistisch ausgleichen.

Das MV beträgt exemplarisch für das rechte Auge des gemessenen Patientenkollektivs 8,43 ± 0,31mm³ und 8,67 ± 0,42mm³ für die Kontrollgruppe (p=0,0291). Signifikante Minderungen des MV bei Schizophrenie konnten bereits in zwei anderen Studien ausgemacht werden [10,96]. Die Werte von Lee et al. (Patienten: 9,61 ± 0,45mm³, Kontrollen: 10,17 ± 0,35mm³) liegen für Patienten- und Kontrollgruppe deutlich über den in vorliegender Studie gemessenen Werten [96].
Für die Werte von Ascaso et al. aus dem Jahre 2015 können wiederum erheblich erniedrigte Werte abgelesen werden (rechtes Auge, Patienten: 6,78 ± 0,59mm³, Kontrollen: 6,94 ± 0,40mm³) [10]. Anhand dieser unterschiedlichen Ergebnisse wird die Problematik bezüglich der heterogenen Messansätze deutlich: Während Lee et al. wie in vorliegender Studie ein SD-OCT benutzten, griffen Ascaso et al. auf ein älteres TD-OCT zurück, zudem wurden für den Makulascan zwei unterschiedliche Messalgorithmen verwendet [10,96]. Oberwahrenbrock et al. konnten diesbezüglich zeigen, dass unterschiedliche Makulascan-Algorithmen selbst mit identischen OCT-Geräten eine variierende Reliabilität bei der Messung retinaler Strukturen aufweisen [107].

Auch bezüglich der MT konnten vorangegangene Studien signifikante Minderungen für Schizophrenie-Gruppen konstatieren [10,96,158]. In dieser Studie wurden Messwerte für die MT in einen Innen- und Außenring-Wert (*Retina_IR, Retina_AR*) aufgeteilt, wie auch für die einzelnen Schichten. Die Werte für den Innenring übersteigen die Werte für den Außenring aufgrund der erhöhten Dichte an Photorezeptoren und deren assoziierten Bipolar- und Ganglienzellen, die die Retina im zentralen Bereich dicker als peripher macht [91].
Ein signifikanter Unterschied ergab sich für die MT im Außenring des rechten Auges (Patienten: 289,10 ± 11,06µm, Kontrollen: 297,52 ± 14,55µm, p=0,028). Auch für das linke Auge war dieser Wert statistisch signifikant kleiner bei Patienten. Die Werte der MT des Innenrings zeigten auf keinem der Augen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.
Die signifikante MT-Verminderung im Außenring in vorliegender Studie steht insgesamt der von Ascaso et al. konstatierten MT-Verminderung im Innenring

gegenüber [10], die in vorliegender Arbeit zwar ebenso nachweisbar war, jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Lee et al. fanden sowohl für den Innen- als auch den Außenring signifikante MT-Minderungen bei Patienten [96].
Im Hinblick auf andere Studien, die Unterschiede bezüglich der MT fanden, variieren die Mittelwerte zwischen etwa 236µm bei Ascaso et al. und 265µm bei Lee et al., jeweils exemplarisch für den MT-Außenring der Patienten, ebenfalls auf Grundlage des ETDRS-Kreises [10,96]. Der in vorliegender Studie gemessene Wert von etwa 289µm liegt erheblich höher, was wiederum durch die unterschiedlichen Messalgorithmen erklärbar sein kann.
Auch für die MT des Innenrings rangieren die Mittelwerte von etwa 266µm bei Ascaso et al. bis 302µm bei Lee et al., wobei der in vorliegender Studie gemessene Wert diese mit rund 333µm deutlich übersteigt [10,96].
In vorangegangenen Studien wurde für den Messwert innerhalb des 1mm-ETDRS-Kreises der Begriff der fovealen Dicke eingeführt [9,10]. Dieser Wert entspricht dem Wert *Retina_C0* in vorliegenden Betrachtungen, welcher für das rechte Auge eine signifikant geringere Dicke für Patienten im Vergleich zu Kontrollen zeigte. Bei Ascaso et al. findet sich ein Wert von 203,89 ± 18,71µm für das rechte Auge von Schizophrenie-Patienten [10]. Dies stellt einen unerwartet niedrigen Wert dar, da in vorliegender Studie die foveale Dicke erheblich höher liegt (rechtes Auge, Patienten: 267 ± 19µm). Auch hier muss wiederum vom Einfluss der unterschiedlichen Messalgorithmen ausgegangen werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass SD-OCT-Geräte insbesondere auch für die foveale Dicke intraindividuell höhere Werte liefern als TD-OCT-Geräte [66].

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte in vorliegender Studie auch für die INL, die die Zellkörper der Horizontal- und Bipolarzellen enthält, ausgemacht werden [91]. Weiterhin besteht die INL aus den Zellkörpern der amakrinen Zellen, von denen einzelne Subtypen Dopamin als Neurotransmitter nutzen [90,91]. Dessen retinale Depletion wurde in der Literatur bereits mit den visuellen Defiziten bei Morbus Parkinson in Verbindung gebracht [22,67]. Das für das linke Auge beobachtete statistisch signifikant geminderte Volumen dieser Schicht bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung könnte einer Beeinträchtigung dieser amakrinen Zellen entsprechen. Ein gemindertes INL-

Volumen zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe allerdings auch für das rechte Auge, auch wenn dort keine statistische Signifikanz erreicht wurde.
Anatomisch gesehen, befinden sich die Zellkörper der amakrinen Zellen in der INL, wohingegen die (dopaminergen) Synapsen mit denen der Bipolar- und Ganglienzellen innerhalb der IPL interagieren [90]. Im Hinblick auf die zentrale dopaminerge Dysbalance bei der Schizophrenie erscheint möglich, dass ein Ungleichgewicht dieses Neurotransmitters in der Retina zu einer Beeinträchtigung der amakrinen Zellen führt und somit zu messbaren Veränderungen der INL. Auch der Einfluss der antidopaminergen/-psychotischen Medikation sollte als Einflussfaktor auf den retinalen Dopamin-Haushalt betrachtet werden [25]. Ob diese potentielle Beeinträchtigung nur die Zellkörper betrifft, wie es die geminderten INL-Parameter implizieren, oder ob auch das Neuropil pathologisch verändert ist, kann im Rahmen dieser Studie nicht geklärt werden. Nicht zuletzt müsste ebenso eine exakte Quantifizierung der die Synapsen enthaltenden IPL erfolgen, wobei aus methodischen Gründen in bisherigen Arbeiten meist eine Kumulation mit der GCL, wie in vorliegender Studie, erfolgte [106].
Die präzise histologische Entsprechung dieser Ergebnisse bleibt zu diskutieren, da Saidha et al. zeigen konnten, dass Veränderungen der INL ebenso bei der MS auftreten und mit der Krankheitsaktivität in Relation stehen, wobei dabei eine Verdickung der Schicht auftritt [120]. Insgesamt muss festgehalten werden, dass die Interpretation der beobachteten Minderungen von OCT-Messgrößen auf zellulärer Ebene momentan nur durch histologische Untersuchungen geschehen kann.

In vorliegender Arbeit war die Schichtdicke für den Außenring der ONL der Patienten signifikant niedriger als bei Gesunden, wobei dieser Effekt nur für das rechte Auge errechnet werden konnte. Vergleichswerte für die ONL liegen nicht vor, da diese Schicht in anderen Studien zur Schizophrenie bislang noch nicht untersucht wurde. Für die OPL-Werte ergaben sich in vorliegender Studie keine statistischen Signifikanzen.
Die ONL besteht vorwiegend aus den Zellkörpern der Photorezeptoren [91]. Die Ausdünnung der Zellschicht, die Photorezeptoren enthält, erinnert an die Ergebnisse des ERG, mithilfe dessen man die Aktivität von Photorezeptoren messen kann und das bei Patientenkollektiven mit einer Schizophrenie bereits

Amplitudenminderungen zeigte [14,70]. Ventura et al. konnten zeigen, dass ERG-Amplitude und RNFL-Dicke bei glaukomatösen Veränderungen korrelieren, sodass Zusammenhänge zwischen retinalen Strukturveränderungen und ERG-Amplitudenveränderungen zu bestehen scheinen [147]. Eine Arbeit über den Zusammenhang von OCT-morphologischen Veränderungen der ONL oder Photorezeptor-Schichten und ERG-Parametern liegt bisher nicht vor.
Die hier dargestellten Ergebnisse zur ONL und OPL sollten, wie im Methodenteil erwähnt, aufgrund der unpräzisen automatischen Segmentierungslinie zwischen beiden Schichten und der fehlenden Nachkorrektur mit Vorsicht interpretiert werden - die Problematik der mangelhaften Reliabilität bei Messung der OPL wurde zudem schon bei Oberwahrenbrock et al. beschrieben [107]. In der OPL befinden sich Synapsen der Photorezeptoren sowie die sogenannte Henle-Nervenfaserschicht, deren Erscheinung im OCT-Bild stark abhängig vom Winkel des Lichtstrahls und somit sehr variabel ist [109]. Oberwahrenbrock et al. konnten intraindividuell eine durchschnittliche Abweichung von 25µm bei der Evaluation der OPL-Schichtdicke ermitteln [107]. Die Autoren hielten fest, dass die Messwerte der OPL auch mittels Spectralis-OCT die geringste Reliabilität aller Schichten aufweisen und somit momentan nicht als verlässliche Parameter zur Verfügung stehen.

4.1.2 Korrelationsanalysen

Eine statistisch signifikante inverse Korrelation der Krankheitsdauer und des RNFL-Volumens konnte in vorliegender Studie gezeigt werden. Diese Korrelation war für beide Augen vorhanden.
Die vorangegangene Arbeit von Lee et al. konnte einen ähnlichen Zusammenhang aufstellen, wobei die pRNFL-Dicke den reziprok korrelierenden OCT-Parameter zur Krankheitsdauer darstellte [96]. Die Autoren zeigten weiter, dass die Parameter pRNFL-Dicke, MV und MT keinen signifikanten Unterschied zu Gesunden aufwiesen, wenn nur die Subgruppe der Patienten berücksichtigt wurde, bei denen die Erstdiagnose maximal zwei Jahre zurücklag. In der vorliegenden Studie konnte aufgrund der geringen Fallzahl keine aussagekräftige Subanalyse bezüglich der Krankheitsdauer durchgeführt werden. Jedoch implizieren die Ergebnisse der Korrelationsanalysen auch hier, dass ein Zusammenhang zwischen psychiatrischer Krankheitsdauer und RNFL-Parametern vorliegt. Diese Ergebnisse könnten in

Zusammenschau dafür sprechen, dass im Laufe der Erkrankung retinale Nervenfasern, also Axone der Ganglienzellen, progredient beeinträchtigt werden. Es bleibt zu klären, ob diese strukturellen Veränderungen nur die Axone oder ebenso die Zellkörper der Ganglienzellen, die die GCL bilden, affektieren. Die gemessene GCL-Volumenreduktion von Celik et al. könnte darauf hinweisen [31]. Über die genauen neuropathologischen Prozesse kann bei derzeitigem Wissensstand mittels OCT keine Aussage getroffen werden.
Die Korrelation der Jahre in Ausbildung und fovealer Dicke, die in der vorliegenden Studie ebenfalls für beide Augen errechnet werden konnte, wurde bisher in der Literatur noch nicht erhoben. Demographisch wurde zudem festgehalten, dass die Patientengruppe eine signifikant niedrigere schulische Ausbildungsdauer im Gegensatz zu Gesunden aufwies.

4.1.3 Heterogenität der Ergebnisse

Es stellt sich die Frage, wieso die ermittelten Werte in den verschiedenen Studien trotz des ETDRS-Kreises als gemeinsamem Raster zur Messung derart stark voneinander abweichen. Dies könnte, wie erwähnt, an den verwendeten OCT-Geräten oder den unterschiedlichen Messalgorithmen liegen [107]. Wiederum liefern Celik et al. die vergleichbarsten Ergebnisse, da die Arbeitsgruppe in der OCT-Studie zur Schizophrenie und zwei weiteren psychiatrischen Publikationen ebenfalls das Heidelberg Spectralis-OCT zur Datenakquisition verwendeten [31,80,81]. Hierbei wurde jeweils ein Kollektiv mit der Diagnose einer bipolaren Störung, MDD und Schizophrenie gesunden Probanden gegenübergestellt und für jede Erkrankung eine statistisch signifikante Verminderung der GCL-Volumina sowie der pRNFL-Dicke gemessen, wobei die automatisch ermittelten Werte des „Heidelberg EyeExplorers“ übernommen wurden. Ein Vergleich der Messwerte von MV und MT kann zwischen den Studien mit Heidelberg Spectralis-OCT nicht erfolgen, da diese Werte in den Studien nicht angegeben werden.
Die grundsätzliche Heterogenität von OCT-Ergebnissen findet sich in einer Studie von Han und Jaffe wieder, die 184 gesunde Augen und 106 Augen mit einer Pathologie des hinteren Augenabschnitts jeweils mittels Stratus-TD-OCT, Cirrus-SD-OCT und dem auch in vorliegender Studie verwendeten Spectralis-SD-OCT untersuchten [66]. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse für die

foveale Dicke (entsprechend *Retina_C0* in vorliegender Studie) der SD-OCT-Geräte höher waren als für das TD-OCT-Gerät. Auch zwischen den beiden SD-OCT-Geräten ergab sich für die foveale Dicke ein Messunterschied von 24,3µm. Die Autoren stellten somit fest, dass die absoluten Werte für die retinale Schichtdickenmessung vom verwendeten Gerät abhängig sind, auch wenn zwei Geräte mit selber Technik verglichen werden.

Beispielsweise sollte auch bezüglich der ophthalmologischen Ausschlusskriterien ein Standard eingeführt werden, da in longitudinalen Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass die pRNFL-Dicke nach einer Glaukom-Episode in der Frühphase zu- und danach abnimmt [47]. Es liegt somit nahe, dass der unterschiedliche Umgang mit Augeninnendruckwerten einen potentiellen Störfaktor für die Messung der retinalen Schichten darstellt. In vorliegender Studie wurde der obere Grenzwert auf 21mmHg, den oberen Grenzwert für einen normalen Augeninnendruck, gelegt [93]. Obwohl ein starker Refraktionsfehler ebenfalls einen Einfluss auf retinale Strukturen haben kann, bedienen sich die vorbestehenden Studien variierender Kriterien [33]. So wurden von Ascaso et al. nur Augen ausgewertet, die eine Refraktion im Bereich von ±2 Dioptrien aufwiesen, wohingegen Chu et al. Augen mit Refraktionsfehlern bis -6 Dioptrien in die Auswertung aufnahmen [9,32]. Vorliegende Studie schließt Refraktionsfehler ebenfalls unterhalb -6 Dioptrien aus, was einer pathologischen Myopie entsprechen würde, die mit einer erhöhten Rate an retinalen Anomalien einhergeht [33,125].

Insgesamt muss festgehalten werden, dass die bestehende Literatur zur OCT Hinweise auf strukturelle Anomalien bei Patienten mit einer Schizophrenie liefert. Jedoch bleibt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und die präzise Lokalisierung der Veränderungen durch die heterogene Herangehensweise von OCT-Studien schwierig. Insbesondere die präzise Bestimmung der Lokalisation veränderter Strukturen erscheint diffizil, da beispielsweise Schichten in den unterschiedlichen Studien auf unterschiedliche Weise zusammengefasst und Sektoren mathematisch verschieden verrechnet werden [36,107]. Auch die Ansätze zur Analyse von Einzelschichten reichen von manueller bis zur semi- und vollautomatischen Segmentation [107].

Da zudem unterschiedliche OCT-Geräte, Scanprotokolle und Nomenklaturen der retinalen Strukturen verwendet werden, sollte eine Vereinheitlichung, angelehnt an die OSCAR-B-Kriterien und die APOSTEL-Empfehlungen, angestrebt werden [36,140].

Die APOSTEL-Empfehlungen liefern einen Vorschlag zur Vereinheitlichung der Darstellung von OCT-Studienergebnissen und fordern die Standardisierung der Angaben unter anderem zu Studienprotokoll, OCT-Gerät, Geräteeinstellung, Scanprotokollen, Datenanalyse und Nomenklatur [36]. Die Arbeit konstatiert, dass die mittlerweile über 500 in der Neurologie publizierten Untersuchungen zur OCT durch die Heterogenität bezüglich Geräten und Protokollen keine Vergleichbarkeit gewährleisten. Allein für die MS konnten Oberwahrenbrock et al. zehn unterschiedliche Messansätze bei elf Studien ermitteln, obwohl alle Studien das Spectralis-OCT verwendeten [107]. Auch bezüglich der Segmentation der Einzelschichten wurden von den Herstellern der OCT-Softwares jeweils unabhängig voneinander Algorithmen entwickelt, deren Heterogenität die Vergleichbarkeit limitiert und es somit schwierig macht, allgemeingültige Ergebnisse festzuhalten [107].

Mittels der OSCAR-B-Empfehlungen, ein Akronym für sechs Kriterien, die für ein OCT-Bild ausreichender Qualität erfüllt sein sollten, konnte die Interrater-Übereinstimmung bei der Bewertung der Qualität von OCT-Bildern deutlich angehoben werden [140]. Die Kriterien wurden anhand von OCT-Bildern von MS-Patienten entwickelt und behandeln offensichtliche Probleme wie schwache Signalstärke, präzise Scan-Zentrierung, Algorithmusfehler, retinale Pathologien sowie Belichtung und Platzierung des Lichtstrahls.

Die OSCAR-B-Kriterien geben unter anderem auch eine Empfehlung bezüglich retinaler Pathologien, die bei OCT-Studienteilnehmern ausgeschlossen werden sollten. Keine der dort aufgeführten Pathologien konnte bei der ophthalmologischen Examination des in vorliegender Studie untersuchten Kollektivs festgestellt werden.

Zusammenfassend fällt auf, dass bezüglich der Einzelschichtanalysen sehr unterschiedlich verfahren wird und Ergebnisse mittels manueller, semiautomatischer und automatischer Segmentierung der Einzelschichten publiziert wurden [31,106,128]. Oberwahrenbrock et al. konstatierten, dass beispielsweise bei Studien, die sich einer semiautomatischen Segmentation

bedienen, weniger B-Scans in die Dickenberechnung eingehen, um den Arbeitsaufwand der manuellen Korrektur zu minimieren [107].
Auch bezüglich der Benennung retinaler Strukturen sind Unterschiede in der Literatur zu finden, sodass in zukünftigen Studien die APOSTEL-Empfehlungen bezüglich der Nomenklatur berücksichtigt werden sollten [36].

Ziel zukünftiger Studien sollte es sein, die Methodik für OCT-Studien zu homogenisieren und einheitliche Auswertealgorithmen zu schaffen. Diese Unstimmigkeiten und divergierenden Ansätze bei der Auswertung, sowie der Anwendung von manuellen und automatischen Segmentationen, stehen der wissenschaftlichen Vergleichbarkeit im Wege und sollten für zukünftige Arbeiten vereinheitlich werden - einen Vorschlag hierfür erbringen die OSCAR-B-Konsensuskriterien und die APOSTEL-Empfehlungen, deren Berücksichtigung in zukünftigen Studien ein höherer Stellenwert zukommen sollte [36,140].

4.2 Methodenkritik

4.2.1 Heidelberg Spectralis-OCT

In der vorliegenden Studie wurde mit dem Spectralis-OCT der Firma Heidelberg Engineering eines der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung fortschrittlichsten kommerziell verfügbaren SD-OCT-Geräte verwendet, sodass der Detailgrad der Aufnahmen höher als in TD-OCT-Vorarbeiten ist [127,155]. Somit kann eine höhere Sensitivität bezüglich der Messung retinaler Strukturen und eine höhere Reproduzierbarkeit erreicht werden [84,87].
In drei vorangegangenen OCT-Studien mit an Schizophrenie leidendem Patientenkollektiv war es allerdings auch mit TD-OCT möglich gewesen, signifikante Unterschiede zwischen Krankheits- und Kontrollgruppe festzustellen, jedoch entstammen alle drei Studien derselben Arbeitsgruppe und führen keine Analyse einzelner Schichten durch [9,10,29].
Chu et al., die ebenfalls ein TD-OCT benutzten, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Erkrankten und Gesunden feststellen [32]. Die Autoren argumentierten, dass die retinalen Veränderungen bei der Schizophrenie möglicherweise zu subtil seien, um mittels OCT wahrgenommen zu werden oder

unmyelinisierte Axone möglicherweise unbeeinträchtigt blieben. Es stellt sich die Frage, ob bei ebendieser Arbeit die Auflösung des TD-OCT eventuell nicht ausgereicht haben könnte, da in der Folge Studien anderer Arbeitsgruppen mit SD-OCT bislang stets signifikante Minderungen retinaler Parameter für die Krankheitsgruppe feststellen konnten [31,96,158].

4.2.2 Studienkollektiv

Probanden mit einer nach ICD-10 diagnostizierten Schizophrenie (F20.X) sowie einer schizoaffektiven Störung (F25.X) wurden in der Studie als Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises gemeinsam betrachtet. Da die Diagnose einer schizoaffektiven Störung nach ICD-10 die Diagnosekriterien einer Schizophrenie beinhaltet und darüber hinaus beide Störungsbilder aufgrund der Ähnlichkeiten der Symptomatik im gleichen Kapitel geführt werden, wurden beide Entitäten für die vorliegenden Untersuchungen zusammengefasst [150]. Ähnliche Vorgehensweisen wurden in der Literatur beispielsweise auch für MRT-Studien angewendet [15,156]. Affektive Erkrankungen, die formal einen Teil der schizoaffektiven Erkrankung darstellen, werden bisher in der Literatur nicht als klassisch neurodegenerativ angesehen, wobei auch hier MRT-Metaanalysen Volumenminderungen des Gehirns bei Patienten belegen [8].
Publizierte OCT-Studien zur MDD und bipolarer Störung zeichnen ein heterogenes Muster [80,81,86,101,135,157]. Yildiz et al. führten die erste OCT-Studie für die MDD mittels SD-OCT durch und konnten für die durchschnittliche pRNFL- und GCIPL-Dicke, sowie für die MT und das MV keine signifikanten Unterschiede zu Gesunden feststellen [157]. In einer weiteren SD-OCT-Studie zur MDD, in der 50 Patienten mit einmaliger depressiver Episode mit 50 Patienten mit rezidivierenden Episoden und 50 gesunden Kontrollen verglichen wurden, konnte ein signifikant vermindertes GCL- und IPL-Volumen für die gesamte MDD-Gruppe gemessen werden [80]. Auch der Durchschnittswert der pRNFL-Dicke war signifikant vermindert, in der Subanalyse erreichte hier der temporosuperiore Sektor Signifikanzniveau. In den Subgruppen-Analysen fanden sich für die genannten Parameter signifikant niedrigere Werte bei Patienten mit rezidivierenden Krankheitsepisoden im Vergleich zu Patienten nach erster Episode.

Für die bipolare Störung publizierten Mehraban et al. eine OCT-Studie, bei der die durchschnittliche pRNFL-Dicke für der Krankheitsgruppe signifikant geringer als bei der Kontrollgruppe war, zudem war diese von der Erkrankungsdauer abhängig [101]. In einer Subanalyse waren alle Quadranten, mit Ausnahme des temporalen, von diesem Sachverhalt statistisch signifikant betroffen.
Kalenderoglu et al. lieferten eine weitere OCT-Studie mit einem an bipolarer Störung erkrankten Patientenkollektiv [81]. Es konnten in allen Sektoren der pRNFL-Dickenmessung niedrigere Werte bei der Krankheitsgruppe bestimmt werden, jedoch war nur die durchschnittliche pRNFL-Dicke signifikant vermindert. Auch bezüglich des GCL-Volumens wies die Patientengruppe signifikant niedrigere Werte auf.
Die teilweise signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Gesunden in den OCT-Studien bei affektiven Störungen lassen somit zu, den Einschluss von Patienten mit einer schizoaffektiven Störung in die vorliegende Studie in Frage zu stellen, da ein Einfluss der affektiven Komponente auf die retinalen Messgrößen nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund der geringen Patientenanzahl bei Unterteilung in beide Diagnosegruppen (Schizophrenie: n=17, schizoaffektive Störung: n=9), konnte aus statistischen Gründen keine aussagekräftige Subgruppenanalyse durchgeführt werden. Lediglich Chu et al. konnten bisher in einer Subgruppenanalyse einen Unterschied zwischen Schizophrenie- und schizoaffektiven Patienten mittels OCT feststellen, wobei dieser auf einer signifikant geminderten nasalen pRNFL-Dicke der schizoaffektiven Patienten beruhte [32]. Alle anderen pRNFL-Sektoren waren bei Betrachtung der durchschnittlichen Dickenwerte ähnlich oder sogar erhöht, ohne Signifikanzniveau zu erreichen.
Zur Klärung der Sinnhaftigkeit einer Trennung beider Diagnosen sollten in zukünftigen OCT-Arbeiten weitere Vergleiche zwischen Schizophrenie-Patienten und Patienten mit schizoaffektiver Störung erstellt werden.

4.2.3 Ophthalmologische Voruntersuchung

Mittels vorangehender vollständiger ophthalmologischer Examination der untersuchten Augen wurden bestehende Erkrankungen der Retina evaluiert, um Störfaktoren bezüglich der OCT-Messgrößen auszuschließen. In vorliegender Studie wurde nur ein Patient durch die Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchung ausgeschlossen, da dieser eine bisher nicht bekannte

Stauungspapille aufwies. Dass nur ein Studienteilnehmer nach der ophthalmologischen Examination ausgeschlossen wurde, liegt auch an dem ausführlichen Screening im Vorfeld der Aufnahme in die Studie, bei dem bereits Erkrankungen des Auges anamnestisch ausgeschlossen wurden. Trotz des Aufwandes einer ophthalmologischen Untersuchung im Vorfeld der OCT-Aufnahmen erscheint dieses Vorgehen gerade bei kleinen Fallzahlen sinnvoll, da beispielsweise ein starker Refraktionsfehler oder ein unerkannter erhöhter Augeninnendruck die OCT-Messwerte beeinflussen [33,105]. Somit konnten in vorliegender Studie vorbestehende Erkrankungen des Auges, die mit strukturellen Veränderungen der Netzhaut einhergehen, als Störfaktoren minimiert werden. Die ophthalmologische Examination der untersuchten Augen erfolgt auch in anderen OCT-Studien standardmäßig, wobei, wie bereits dargelegt, inhomogene Kriterien angewendet werden [9,31,96].

4.2.4 Vergleich zwischen rechtem und linkem Auge

Hinsichtlich der fehlenden Unterschiede zwischen rechtem und linkem Auge in vorliegender Studie scheint es ausreichend und praktikabler zu sein, sich vor der Akquisition der OCT-Datensätze auf ein Auge festzulegen, da dies die Untersuchungszeit verkürzen und somit die Bildqualität verbessern könnte. Bisher gibt es keine allgemeine Empfehlung zur Auswahl eines der beiden Augen für die OCT-Messung [36,140]. Lee et al. sowie Celik et al. konnten in ihren Arbeiten keine signifikanten Unterschiede für die Werte zwischen linkem und rechtem Auge finden, wobei auf dieser Grundlage dann nur das rechte Auge ausgewertet wurde [31,96]. Chu et al. fanden Unterschiede für das MV zwischen den Augen und betrachteten die Ergebnisse in ihrer Publikation folglich seitengetrennt [32].
Es stellt sich die Frage, wieso statistische Signifikanzen für die ONL und INL lediglich für das rechte bzw. linke Auge errechnet werden konnten. Betrachtet man exemplarisch die absoluten Werte der INL deskriptiv, so ergeben sich bezüglich des INL-Volumens minimale Unterschiede (rechts: Patienten: 0,9348 ± 0,011mm³, Kontrollgruppe: 0,967 ± 0,0165mm³, p=0,1066; links: Patienten: 0,9336 ± 0,0114mm³, Kontrollgruppe: 0,9739 ± 0,0151mm³, p=0,0368). Trotz der geringen Unterschiede der absoluten Werte zwischen den Augen errechnet sich für das linke Auge eine größere Differenz zwischen den Mittelwerten beider Gruppen. Somit

erscheint die auf eine Seite beschränkte statistische Signifikanz des Messwertes plausibel.
Eine tiefergehende Diskussion der absoluten Werte der ONL wird aufgrund der angeführten methodischen Schwierigkeiten bei der Segmentation der ONL/OPL-Linie als nicht sinnhaft angesehen.

4.2.5 Peripapillärer Ringscan

Bei der Interpretation absoluter Messwerte kann für den peripapillären Ringscan auf die normative Datenbank zurückgegriffen werden, die softwareintern im „Heidelberg EyeExplorer“ integriert ist. Die in vorliegender Studie gemessenen peripapillären Parameter der Kontrollpersonen ähneln deskriptiv den Ergebnissen von Studien an gesunden Personen [4].
Manuelle Nachkorrekturen wurden zu besseren Vergleichbarkeit mit vorangegangenen Studien für den peripapillären Ringscan nicht durchgeführt. Bei der Interpretation der pRNFL-Dicke ist allerdings die Anatomie der Schicht zu beachten. Bei Betrachtung der implementierten pRNFL-Normkurve des Heidelberg Spectralis-OCT fallen lokale Maximalwerte für den temporosuperioren und -inferioren Sektor auf, deren anatomisches Korrelat eine Bündelung der Nervenfasern und deren Eintritt in den Nervus Opticus in diesem Bereich ist [72,100]. Hood et al. konnten ebenso zeigen, dass die großen retinalen Gefäße im temporosuperioren und -inferioren peripapillären Sektor eintreten und das Muster der Gefäßverteilung die Messwerte beeinflusst [72]. Der Eintritt der großen Gefäße sowie der Verlauf der RNFL-Bündel hin zur Sehnervenpapille kann individuell variieren [72,94], sodass eine sektorenbezogene Interpretation auch für die pRNFL-Werte wenig robust erscheint. Pereira et al. beschrieben, dass 70% der pRNFL-Messungen durch die individuelle Gefäßdichte beeinflusst und 7% der interindividuellen Variabilität der pRNFL-Werte auf eine unterschiedliche Gefäßverteilung zurückgeführt werden können [112]. Es zeigt sich, dass eine Unterteilung in zu kleine Flächen bzw. Sektoren zu einer geringeren Reliabilität der Messwerte führt [107].
Weiterhin fiel bei der Durchsicht der OCT-Bilder auf, dass der Abstand von Sehnervenpapille zur Fovea centralis individuell verschieden war. Da die RNFL in

Richtung des Sehnervenkopfes konvergiert und somit an Dicke zunimmt [145], führt ein geringerer Abstand der Fovea zur Papille beim peripapillären Ringscan zum Einbezug von makulären Bereichen, die näher an der Fovea centralis liegen und somit geringere Dicken aufweisen, was mathematisch den Durchschnittswert der pRNFL-Dicke verändern würde. In Studien konnte gezeigt werden, dass die individuelle anatomische Konstellation der Sehnervenpapille und der Fovea zueinander die Architektur der RNFL beeinflusst [93]. Auch weitere individuelle Faktoren, wie beispielsweise die Größe und der Neigungswinkel der Sehnervenpapille können die pRNFL-Messung modifizieren [154].
Durch die anatomische Variabilität kann teilweise erklärt werden, dass die pRNFL-Dickenwerte zwischen den Studien insbesondere bei kleinen Patientenzahlen eine große Schwankungsbreite aufweisen.
In diesem Zusammenhang wurde in vorliegender Studie das in der bisherigen Literatur übliche Vorgehen verlassen, die pRNFL-Dickenwerte sektorenweise zu analysieren. Es wurde deshalb der Durchschnittswert über alle Sektoren, entsprechend dem Messwert *pRNFL* eingeführt, der mathematisch robuster gegenüber der individuellen retinalen Anatomie erscheint.

4.2.6 Makulascan und Einzelschichtanalyse

Die vorliegende Arbeit ist bisher die erste, die eine manuell korrigierte OCT-Einzelschichtanalyse bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung durchführt. Bereits bei neurologischen Erkrankungen wie der MS oder Morbus Parkinson wurden semiautomatische, also manuell nachkorrigierte, Auswertealgorithmen für Einzelschichten beschrieben [106,128]. Die bereits erwähnte, bislang einzige Arbeit zur Schizophrenie, die einzelne Schichten betrachtete, ermittelte jedoch nur unkorrigierte Werte für die GCL und IPL [31].
In der Literatur finden sich keine normativen Datenbänke für OCT-Werte einzelner Schichten, sodass eine Interpretation absoluter Werte hier nicht sinnvoll möglich ist. Ebenso ist ein Vergleich der absoluten Messwerte mit denen anderer Studien aufgrund dargelegter methodischer Inhomogenitäten schwierig.
Die für den peripapillären Ringscan angewendeten Überlegungen zur anatomischen Variabilität der Retina sind für den Makulascan und die Einzelschichtanalyse ebenso anwendbar, da beispielsweise ein individueller

Gefäßverlauf auch die Messung der makulären ETDRS-Sektoren beeinflusst. Weiterhin variiert wie beschrieben der Verlauf der retinalen Nervenfaserbündel in Richtung der Sehnervenpapille [94]. Eine Unterteilung in Subsektoren erscheint auch für den Makulascan und die Einzelschichtanalyse daher nicht angemessen, weshalb die Auswertung der OCT-Parameter im Rahmen von Innen- und Außenringen und somit kumuliert bzw. gemittelt erfolgte.

Technisch stellt die unzureichende Erkennung von retinalen Gefäßen und bestimmten Schichtgrenzen durch die Software einen Störfaktor dar. In der vorliegenden Studie wurden diese Schwachstellen manuell nachkorrigiert, um eine möglichst geringe Verfälschung der Messparameter zu erreichen (siehe Material und Methoden). Ein Kritikpunkt der Studie muss sein, dass die Segmentationslinie, die ONL und OPL trennt, aufgrund der diffizilen Abgrenzung nicht manuell nachkorrigiert wurde, sodass bei der Interpretation der Ergebnisse für die OPL- und ONL-Parameter berücksichtigt werden muss, dass es sich um automatisch ermittelte Werte handelt. Auch die Segmentierung von GCL und IPL erfolgt unzureichend, sodass die in der Literatur empfohlene Kumulation beider Schichten durchgeführt wurde [36,106]. Mit steigender Auflösung zukünftiger OCT-Geräte und präziseren Segmentations- und Auswertealgorithmen sollte im Verlauf eine verbesserte Trennung dieser problematischen Schichten und eine Ermittlung der Einzelwerte angestrebt werden.
Neben der manuellen Korrektur der Segmentationslinien wurde das Vorgehen verfeinert, indem bei Makulascans, die pro ETDRS-Sektor mehr als ein unzureichend segmentiertes bzw. unkorrigierbares Einzelbild (bei 61 Einzelbildern pro Scan) enthielten, der entsprechende Sektor bzw. Ring nicht in die Auswertung aufgenommen wurde. Da die Werte zwischen den 61 vertikalen Einzelbildern des Makulascans mit einem Abstand von 120 µm ohnehin interpoliert werden, sollte somit verhindert werden, dass der Durchschnittswert des jeweiligen Sektors größtenteils durch Interpolation entsteht. Im Gegenzug bedeutete dies allerdings, dass nicht für alle untersuchten Patienten vollständige OCT-Datensätze vorlagen und für diverse Parameter einzelne Patienten aus der Auswertung des jeweiligen Messwertes ausgeschlossen wurden. Für jede neu zusammengestellte Konstellation erfolgte jeweils ein erneuter Vergleich der deskriptiven Parameter, um

signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen auszuschließen.

Retrospektiv stellt sich die Frage, inwiefern der potentielle Zugewinn an Präzision durch die manuell nachkorrigierte Einzelschichtanalyse den erheblichen Arbeitsaufwand aufwiegt. Alle Publikationen zum Thema OCT bei Schizophrenie beziehen sich zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit auf die Daten der automatisierten Auswertung [9,10,29,31,32,96,158]. In vorliegender Arbeit wurden die peripapillären Ringscans ebenfalls nicht nachkorrigiert, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien, insbesondere den Studien in der Psychiatrie, zu gewährleisten.
Studien, die den Mehrwert einer manuellen Nachkorrektur der Segmentationslinien bzw. die Vernachlässigbarkeit der Softwareimpräzisionen evaluieren, fehlen bisher. Manuelle Nachkorrekturen sind nur praktikabel, wenn der zeitliche Aufwand in Kauf genommen wird und wenn standardisierte Kriterien für die manuelle Nachkorrektur erarbeitet werden.
Insgesamt hängt die Notwendigkeit einer manuellen Korrektur von der Präzision der Segmentierung durch die Software ab. Mit höherer Auflösung der OCT-Geräte und verbesserten Algorithmen zur Unterscheidung einzelner Schichten sowie verbesserter Erkennung von Gefäßartefakten, könnte eine manuelle Nachkorrektur ohnehin überflüssig werden.

4.3 Diskussion der einleitenden Hypothesen

Die vorliegende Studie wurde unter der Annahme einer degenerativen Komponente bei der Genese schizophrener Erkrankungen durchgeführt. Bildgebende Studien zur Schizophrenie legen eine mögliche (neuro-)degenerative Komponente nahe und auch Studienergebnisse zur visuellen Verarbeitung erinnern an die Erkenntnisse neurologischer bzw. neurodegenerativer Erkrankungen [28,45,58,65,108,133].
Unter dem Aspekt der Retina als „Fenster zum Gehirn“, der sich aus embryologischen Gesichtspunkten erklärt, scheint allgemein auch ein Zusammenhang zwischen pathophysiologischen Prozessen an Gehirn und Auge

annehmbar [99]. Strukturelle OCT-Messungen stellen einen vielversprechenden Ansatzpunkt zur Evaluation mutmaßlich degenerativer Veränderungen dar, da hierbei unter anderem die Affektion von unmyelinisierten Nervenfasern untersucht werden kann [55].

Zahlreiche OCT-Studien bei klassischen neurodegenerativen und -inflammatorischen Erkrankungen, wie Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und der MS, belegen eine Minderung von retinalen Schichtdicken [34,114,159]. Letztendlich ermittelten OCT-Studien der vergangenen Jahre auch für die Schizophrenie Minderungen insbesondere der peripapillären Nervenfaserschicht [9,10,29,31,96,158].

Für MV, MT, sowie Parameter für die Schichten RNFL, INL und ONL konnten in vorliegender Arbeit signifikante Unterschiede zwischen Schizophrenie-Erkrankten und Gesunden gefunden werden, die eine degenerative Komponente nahelegen. Insbesondere bezüglich der signifikanten INL-Volumenminderung für das linke Auge muss diskutiert werden, ob diese möglicherweise das Korrelat einer Alteration bzw. Degeneration der dopaminergen amakrinen Zellen darstellt, deren Zellkörper in der INL liegen. Da eine dopaminerge Dysbalance bei der Pathophysiologie der Schizophrenie eine Rolle spielt [38,95], kann die Untersuchung der potentiellen Beeinträchtigung dieses Zelltyps der Retina bei der Klärung der Pathophysiologie hilfreich sein.

Inwiefern die in der Retina beobachteten Strukturveränderungen mit Veränderungen im Gehirn korrelieren, bleibt trotz erster Hinweise weiter zu untersuchen. Für die MS konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen den strukturellen Veränderungen in der Retina und denen im Gehirn besteht [61,119,132]. Saidha et al. legten in einer longitudinal angelegten MS-Studie dar, dass die Abnahme der Schichtdicke der kumulierten GCIPL-Schicht mit der Abnahme des Gesamthirnvolumens und der Volumina von Grauer und Weißer Substanz korreliert [119]. Für die Schizophrenie sind derartige Zusammenhänge mittels Studien noch nicht untersucht worden.

Es sollte ein Studiendesign für die Schizophrenie angestrebt werden, das untersucht, ob die Strukturänderungen in der Retina progressiven Charakter aufweisen und inwiefern sie mit den strukturellen Anomalien im Gehirn von Patienten über die Zeit korrelieren.

Weiterhin bleibt zu untersuchen, was das genaue anatomische Korrelat dieser gefundenen Schichtdicken- und Hirnvolumenminderungen darstellt und ob diese Prozesse tatsächlich auf Neurodegeneration zurückzuführen sind.
Mayer-Lindenberg schlägt für die Minderung des gemessenen Hirnvolumens anstatt neurodegenerativer Vorgänge ein mögliches Rearrangement von kortikalen Verbindungen vor [102]. Außerdem wird betont, dass auch sekundäre Faktoren, wie beispielsweise eine Dehydratation zu Volumenverlusten in neuronalem Gewebe führen können.
Obwohl Hinweise für degenerative Vorgänge in der Retina von Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung gegeben sind, muss in Zukunft gewährleistet werden, dass die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien vergleichbar sind, um letztendlich allgemeingültige Aussagen zu treffen. Weiterhin ist die Klärung der genauen Pathomechanismen, die eine messbare Minderung der retinalen Strukturen bei der Schizophrenie hervorrufen, aktuell nicht möglich. Mit steigender Auflösung der OCT-Geräte und optimierten Auswertealgorithmen kann eine Ermittlung der zugrunde liegenden Mechanismen, im besten Falle auf Zellebene, präzisiert werden.

4.4 Limitationen der Studie

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Schizophrenie bzw. schizoaffektiven Störung erniedrigte retinale Schichtdicken und -volumina im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe aufweisen.
Die geringe Fallzahl und der damit verbundene explorative Charakter der Studie müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Durch die schwache Studienlage zum Zeitpunkt des Beginns dieser Arbeit konnte keine aussagekräftige Poweranalyse durchgeführt werden, vielmehr bezog sich die Planung der Fallzahlen auf Erfahrungswerte anderer OCT-Studien mit an Schizophrenie erkranktem Patientenkollektiv. Da die Studie auf die Patientenfälle der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von August 2014 bis November 2015 begrenzt war, konnte keine höhere Teilnehmerzahl erreicht werden. Gescreent wurden in diesem Zeitraum in etwa 100 Patienten aus dem stationären, teilstationären und ambulanten Setting der Klinik.

Davon wurden nach Überprüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien 31 mittels OCT gemessen und nach Qualitätsprüfung 26 Patienten in die Auswertung eingeschlossen.

Für zukünftige Arbeiten wäre ein größeres Kollektiv notwendig, um auch kleinere strukturelle Veränderungen an der Retina zu erfassen und statistisch ausreichend beurteilen zu können. Gleichzeitig kann die geringe Probandenanzahl auch als Qualitätsmerkmal eines ausführlichen Screenings des zu Verfügung stehenden Patientenguts gesehen werden.

Die manuelle Nachkorrektur der Segmentation der Makulascans wurde von zwei Untersuchern in zwei Durchgängen verblindet nach bestem Gewissen durchgeführt – dennoch können Ungenauigkeiten und Unterschiede in der Bildqualität zu inkonsistenter Beurteilung von Segmentationslinien führen.

Das Querschnittsdesign der Untersuchungen limitiert zudem die Aussagekraft über den Verlauf der gezeigten Veränderungen. Longitudinale Untersuchungen müssen in Zukunft herausarbeiten, ob die beobachteten strukturellen Unterschiede bei Patienten einen progressiven Charakter haben.

Als weiterer Kritikpunkt gilt anzuführen, dass keine Korrektur für multiples Testen durchgeführt wurde, sodass die p-Werte unter Beachtung dieser Tatsache interpretiert werden müssen.

Zudem kann der in der Literatur häufig diskutierte potentielle Einfluss von Antipsychotika auf neuronale Strukturen - und somit möglicherweise auf OCT-Messgrößen - in der vorliegenden Studie nicht beurteilt werden [46,103]. Für 22 der 26 Studienpatienten konnte die psychopharmakologische Medikation erhoben werden. Davon nahm nur ein Studienpatient zum Zeitpunkt der OCT-Messung keine antipsychotische Medikation ein. Die übrigen Patienten erhielten alle mindestens ein atypisches Neuroleptikum.

Auf Grundlage von MRT-Studien muss angenommen werden, dass Antipsychotika strukturelle Veränderungen im Gehirn hervorrufen [46,103]. Da Antipsychotika antidopaminerg wirken, kann ein potentieller Effekt auf die Dopamin-Rezeptoren der Retina ebenfalls nicht ausgeschlossen werden [50]. Bisher gibt es jedoch keine Studien, die den Effekt von antipsychotischen Medikamenten auf retinale OCT-Parameter quantifizieren.

Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden die Effekte der antipsychotischen Medikation auf die OCT-Messgrößen nicht ermittelt. Optimalerweise sollte eine

präzise Erfassung der Dosis und des Applikationszeitraums der antipsychotischen Medikation erfolgen, sowie eine Korrektur der OCT-Messgrößen in Bezug auf diese Parameter.

5. Zusammenfassung

Ergebnisse bildgebender Studien sowie Studien zur Funktion und Struktur des visuellen Systems bei Patienten mit Schizophenie legen pathophysiologische Parallelen zur „klassischen“ neurodegenerativen Erkrankungen nahe, sodass eine (neuro-)degenerative Komponente bei dieser psychiatrischen Erkrankung ebenfalls angenommen werden kann. Da die Retina als „Fenster zum Gehirn“ angesehen werden kann, wurde in vorliegender Studie unter der Annahme einer degenerativen Komponente bei der Genese der Schizophrenie eine strukturelle Evaluation der Retina mittels Optischer Kohärenztomographie durchgeführt.

Für 26 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie bzw. schizoaffektiven Störung und 23 nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollpersonen wurde eine Untersuchung der Retina mittels Optischer Kohärenztomographie durchgeführt. Ein Makulascan und eine semiautomatische Einzelschichtanalyse mit manueller Nachbearbeitung wurde abgeleitet, ebenso erfolgte eine Vermessung der peripapillären Nervenfaserschicht.

Psychiatrische Patienten wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verminderte Messwerte für Parameter des Makulavolumens und der Makuladicke auf. Die in bisherigen Studien beobachteten Verminderungen der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke konnten nicht repliziert werden.

In der Einzelschichtanalyse konnten statistisch signifikant niedrigere Messwerte für die Dicke und das Volumen der retinalen Nervenfaserschicht, die Dicke der äußeren Körnerschicht und das Volumen der inneren Körnerschicht der Patienten ermittelt werden. Letztere Schicht enthält unter anderem dopaminerge Nervenzellen, sodass diskutiert werden kann, ob die dopaminerge Dysbalance im Gehirn von Patienten mit Schizophrenie ebenfalls in der Retina eine Rolle spielt.

In Anbetracht einer potentiellen degenerativen Komponente bei der Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen und der Rolle der Retina als „Fenster zum Gehirn“ weisen diese Ergebnisse auf Alterationen der neuroretinalen Strukturen bei betroffenen Patienten hin. Ob diese Veränderungen pathologische Vorgänge im Gehirn widerspiegeln und was das anatomische Korrelat der beobachteten strukturellen Alterationen auf Zellebene darstellt, muss in weiteren Studien herausgearbeitet werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Adam CR, Shrier E, Ding Y, Glazman S, Bodis-Wollner I: Correlation of inner retinal thickness evaluated by spectral-domain optical coherence tomography and contrast sensitivity in Parkinson disease. J Neuroophthalmol 33: 137–142 (2013)

2. Adityanjee, Aderibigbe YA, Theodoridis D, Vieweg VR: Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. Psychiatry Clin Neurosci 53: 437–448 (1999)

3. Agartz I, Andersson JL, Skare S: Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. Neuroreport 12: 2251–2254 (2001)

4. Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniasadi N, de Boer JF, Chen TC: Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. J Glaucoma 22: 532–541 (2013)

5. Anger EM, Unterhuber A, Hermann B, Sattmann H, Schubert C, Morgan JE, Cowey A, Ahnelt PK, Drexler W: Ultrahigh resolution optical coherence tomography of the monkey fovea. Identification of retinal sublayers by correlation with semithin histology sections. Exp Eye Res 78: 1117–1125 (2004)

6. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ: Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. Mov Disord 26: 2387–2395 (2011)

7. Ardekani BA, Nierenberg J, Hoptman MJ, Javitt DC, Lim KO: MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia. Neuroreport 14: 2025–2029 (2003)

8. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM: Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses. Eur Neuropsychopharmacol 22: 1–16 (2012)

9. Ascaso FJ, Laura C, Quintanilla MÁ, Gutiérrez Galve L, López-Antón R, Cristóbal JA, Lobo A: Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: A short report. Eur J Psychiatry 24: 227–235 (2010)

10. Ascaso FJ, Rodriguez-Jimenez R, Cabezón L, López-Antón R, Santabárbara J, De la Cámara C, Modrego PJ, Quintanilla MA, Bagney A, Gutierrez L, Cruz N, Cristóbal JA, Lobo A: Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes. Psychiatry Res 229: 230–236 (2015)

11. Bakhshi K, Chance SA: The neuropathology of schizophrenia: A selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. Neuroscience 303: 82–102 (2015)

12. Balcer LJ, Graves J: Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management. Clin Ophthalmol 4: 1409–1422 (2010)

13. Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC, Cohen JA: Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. Brain 138: 11–27 (2015)

14. Balogh Z, Benedek G, Kéri S: Retinal dysfunctions in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32: 297–300 (2008)

15. Barr WB, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lieberman JA: Brain morphometric comparison of first-episode schizophrenia and temporal lobe epilepsy. Br J Psychiatry 170: 515–519 (1997)

16. Beck AT, Steer RA, Brown GK: Manual for the Beck Depression Inventory-II. Psychological Corporation, San Antonio, TX, S. 490-498 (1996)

17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4: 561–571 (1961)

18. Bedwell JS, Miller LS, Brown JM, McDowell JE, Yanasak NE: Functional magnetic resonance imaging examination of the magnocellular visual pathway in nonpsychotic relatives of persons with schizophrenia. Schizophr Res 71: 509–510 (2004)

19. Bender R, Lange S, Ziegler A: Multiples Testen. Dtsch Med Wochenschr 132: e26–e29 (2007)

20. Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G, Rollins AM, Simon DI: Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review: clinical and research applications. JACC Cardiovasc Interv 2: 1035–1046 (2009)

21. Blumenthal EZ, Parikh RS, Pe'er J, Naik M, Kaliner E, Cohen MJ, Prabakaran S, Kogan M, Thomas R: Retinal nerve fibre layer imaging compared with histological measurements in a human eye. Eye (Lond) 23: 171–175 (2009)

22. Bodis-Wollner I: Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. Trends Neurosci 13: 296–302 (1990)

23. Bodis-Wollner I, Marx MS, Mitra S, Bobak P, Mylin L, Yahr M: Visual dysfunction in Parkinson's disease. Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. Brain 110: 1675–1698 (1987)

24. Bodis-Wollner I, Yahr MD: Measurements of Visual Evoked Potentials in Parkinson's Disease. Brain 101: 661–671 (1978)

25. Brandies R, Yehuda S: The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. Neurosci Biobehav Rev 32: 611–656 (2008)

26. Bulens C, Meerwaldt JD, Van der Wildt GJ, Van Deursen JB: Effect of levodopa treatment on contrast sensitivity in Parkinson's disease. Ann Neurol 22: 365–369 (1987)

27. Bunney WEJ, Hetrick WP, Bunney BG, Patterson JV, Jin Y, Potkin SG, Sandman CA: Structured Interview for Assessing Perceptual Anomalies (SIAPA). Schizophr Bull 25: 577–592 (1999)

28. Butler PD, Javitt DC: Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry 18: 151–157 (2005)

29. Cabezon L, Ascaso F, Ramiro P, Quintanilla M, Gutierrez L, Lobo A, Cristobal J: Optical coherence tomography: a window into the brain of schizophrenic patients. Acta Ophthalmol (Copenh) 90: 249 (2012)

30. Calabresi PA, Balcer LJ, Frohman EM: Introduction to optical coherence tomography in neurological diseases. In: Calabresi PA, Balcer LJ, Frohman EM

(Hrsg) Optical Coherence Tomography in Neurological Diseases, 1. Auflage, Cambridge University Press Cambridge, S. 1–3 (2015)

31. Celik M, Kalenderoglu A, Sevgi Karadag A, Bekir Egilmez O, Han-Almis B, Şimşek A: Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. Eur Psychiatry 32: 9–15 (2016)

32. Chu EM-Y, Kolappan M, Barnes TRE, Joyce EM, Ron MA: A window into the brain: an in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. Psychiatry Res 203: 89–94 (2012)

33. Cicinelli MV, Pierro L, Gagliardi M, Bandello F: Optical coherence tomography and pathological myopia: an update of the literature. Int Ophthalmol 35: 897–902 (2015)

34. Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, Martelli F, Fadda A, Manni G, Barboni P, Pierelli F, Sadun AA, Parisi V: Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. PloS One 10: e0134750 (2015)

35. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, Thom VM, Nash KJ, Elhamoui H, Milligan R, Patel AS, Tsivos DV, Wing T, Phillips E, Kellman SM, Shackleton HL, Singleton GF, Neale BE, Watton ME, Cullum S: Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. Cochrane Database Syst Rev 13: CD011145 (2016)

36. Cruz-Herranz A, Balk LJ, Oberwahrenbrock T, Saidha S, Martinez-Lapiscina EH, Lagreze WA, Schuman JS, Villoslada P, Calabresi P, Balcer L, Petzold A, Green AJ, Paul F, Brandt AU, Albrecht P: The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. Neurology 86: 2303–2309 (2016)

37. Davies EC, Galetta KM, Sackel DJ, Talman LS, Frohman EM, Calabresi PA, Galetta SL, Balcer LJ: Retinal Ganglion Cell Layer Volumetric Assessment by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis: Application

of a High-Precision Manual Estimation Technique. J Neuroophthalmol 31: 260–264 (2011)

38. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M: Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. Am J Psychiatry 148: 1474–1486 (1991)

39. Dhasmana R, Sah S, Gupta N: Study of Retinal Nerve Fibre Layer Thickness in Patients with Diabetes Mellitus Using Fourier Domain Optical Coherence Tomography. J Clin Diagn Res 10: NC05-9 (2016)

40. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network: Relationship between Optical Coherence Tomography - Measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 114: 525–536 (2007)

41. Diederich NJ, Stebbins G, Schiltz C, Goetz CG: Are patients with Parkinson's disease blind to blindsight? Brain 137: 1838–1849 (2014)

42. Djamgoz MBA, Hankins MW, Hirano J, Archer SN: Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. Vision Res 37: 3509–3529 (1997)

43. Djamgoz MBA, Wagner H-J: Localization and function of dopamine in the adult vertebrate retina. Neurochem Int 20: 139–191 (1992)

44. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol 103: 1796–1806 (1985)

45. Ellison-Wright I, Bullmore E: Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: A meta-analysis. Schizophr Res 117: 1–12 (2010)

46. Emsley R, Asmal L, du Plessis S, Chiliza B, Phahladira L, Kilian S: Brain volume changes over the first year of treatment in schizophrenia: relationships to antipsychotic treatment. Psychol Med 47: 2187–2196 (2017)

47. Fang A-W, Qu J, Li L-P, Ji B-L: Measurement of retinal nerve fiber layer in primary acute angle closure glaucoma by optical coherence tomography. J Glaucoma 16: 178–184 (2007)

48. Fleckenstein M, Charbel Issa P, Helb H-M, Schmitz-Valckenberg S, Finger RP, Scholl HP, Loeffler KU, Holz FG: High-resolution spectral domain-OCT imaging in geographic atrophy associated with age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 49: 4137–4144 (2008)

49. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12: 189–198 (1975)

50. Fornaro P, Calabria G, Corallo G, Picotti GB: Pathogenesis of degenerative retinopathies induced by thioridazine and other antipsychotics: a dopamine hypothesis. Doc Ophthalmol 105: 41–49 (2002)

51. Frey S: The economic burden of schizophrenia in Germany: a population-based retrospective cohort study using genetic matching. Eur Psychiatry 29: 479–489 (2014)

52. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Bouma B, Hee MR, Southern JF, Swanson EA: Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. Nat Med 1: 970–972 (1995)

53. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME: Optical Coherence Tomography: An Emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical Biopsy. Neoplasia 2: 9–25 (2000)

54. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, Schuman JS: Optical Coherence Tomography: History, Current Status, and Laboratory Work. Invest Ophthalmol Vis Sci 52: 2425–2436 (2011)

55. Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, Balcer LJ: Optical Coherence Tomography (OCT): Imaging the Visual Pathway as a Model for Neurodegeneration. Neurotherapeutics 8: 117–132 (2011)

56. Gambichler T, Moussa G, Sand M, Sand D, Altmeyer P, Hoffmann K: Applications of optical coherence tomography in dermatology. J Dermatol Sci 40: 85–94 (2005)

57. Gassó P, Mas S, Molina O, Lafuente A, Bernardo M, Parellada E: Increased susceptibility to apoptosis in cultured fibroblasts from antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients. J Psychiatr Res 48: 94–101 (2014)

58. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, Bullmore E, Fox PT: Meta-Analysis of Gray Matter Anomalies in Schizophrenia: Application of Anatomic Likelihood Estimation and Network Analysis. Biol Psychiatry 64: 774–781 (2008)

59. Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA, Jarskog LF: Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. Schizophr Res 81: 47–63 (2006)

60. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 386: 743–800 (2015)

61. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, Frohman EM, Cutter G, Calabresi PA: Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. Neurology 69: 1603–1609 (2007)

62. Gracitelli CPB, Abe RY, Diniz-Filho A, Vaz-de-Lima FB, Paranhos A, Medeiros FA: Ophthalmology Issues in Schizophrenia. Curr Psychiatry Rep 17: 28 (2015)

63. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, Baier M, Wong JR, Hussein S, Cox JL, Hojnacki D, Ramanathan M: Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. J Neurol Sci 268: 12–17 (2008)

64. Häfner H, an der Heiden W: Epidemiology of schizophrenia. Can J Psychiatry 42: 139–151 (1997)

65. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PCMP, Hulshoff Pol HE, Kahn RS: Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. Schizophr Bull 39: 1129–1138 (2013)

66. Han IC, Jaffe GJ: Comparison of Spectral- and Time-Domain Optical Coherence Tomography for Retinal Thickness Measurements in Healthy and Diseased Eyes. Am J Ophthalmol 147: 847–858.e1 (2009)

67. Harnois C, Di Paolo T: Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 31: 2473–2475 (1990)

68. Harrison PJ: Neuropathology of schizophrenia. Psychiatry 7: 421–424 (2008)

69. Hébert M, Gagné A-M, Paradis M-E, Jomphe V, Roy M-A, Mérette C, Maziade M: Retinal Response to Light in Young Nonaffected Offspring at High Genetic Risk of Neuropsychiatric Brain Disorders. Biol Psychiatry 67: 270–274 (2010)

70. Hébert M, Mérette C, Paccalet T, Émond C, Gagné A-M, Sasseville A, Maziade M: Light evoked potentials measured by electroretinogram may tap into the neurodevelopmental roots of schizophrenia. Schizophr Res 162: 294–295 (2015)

71. Holmes J: OCT technology development: Where are we now? A commercial perspective. J Biophotonics 2: 347–352 (2009)

72. Hood DC, Fortune B, Arthur SN, Xing D, Salant JA, Ritch R, Liebmann JM: Blood Vessel Contributions to Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Profiles Measured With Optical Coherence Tomography. J Glaucoma 17: 519–528 (2008)

73. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG: Optical coherence tomography. Science 254: 1178–1181 (1991)

74. Jablensky A: Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 250: 274–285 (2000)

75. Jarskog LF: Apoptosis in schizophrenia: pathophysiologic and therapeutic considerations. Curr Opin Psychiatry 19: 307–312 (2006)

76. Jarskog LF, Selinger ES, Lieberman JA, Gilmore JH: Apoptotic Proteins in the Temporal Cortex in Schizophrenia: High Bax/Bcl-2 Ratio Without Caspase-3 Activation. Am J Psychiatry 161: 109–115 (2004)

77. Jindahra P, Hedges TR, Mendoza-Santiesteban CE, Plant GT: Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. Curr Opin Neurol 23: 16–23 (2010)

78. Jobe TH, Harrow M: Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. Can J Psychiatry 50: 892–900 (2005)

79. Johnstone EC, Frith CD, Crow TJ, Husband J, Kreel L: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. Lancet 308: 924–926 (1976)

80. Kalenderoglu A, Çelik M, Sevgi-Karadag A, Egilmez OB: Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity. J Affect Disord 204: 159–165 (2016)

81. Kalenderoglu A, Sevgi-Karadag A, Celik M, Egilmez OB, Han-Almis B, Ozen ME: Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? Compr Psychiatry 67: 66–72 (2016)

82. Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, Seya R, Maeda H, Negi A: Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 135: 513–520 (2003)

83. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 13: 261–276 (1987)

84. Keane PA, Bhatti RA, Brubaker JW, Liakopoulos S, Sadda SR, Walsh AC: Comparison of Clinically Relevant Findings from High-Speed Fourier-Domain and Conventional Time-Domain Optical Coherence Tomography. Am J Ophthalmol 148: 242–248.e1 (2009)

85. Kéri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z: Vernier threshold in patients with schizophrenia and in their unaffected siblings. Neuropsychology 18: 537–542 (2004)

86. Khalil MA, Saleh AA, Gohar SM, Khalil DH, Said M: Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. J Affect Disord 218: 115–122 (2017)

87. Kim JS, Ishikawa H, Sung KR, Xu J, Wollstein G, Bilonick RA, Gabriele ML, Kagemann L, Duker JS, Fujimoto JG, Schuman JS: Retinal nerve fibre layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. Br J Ophthalmol 93: 1057–1063 (2009)

88. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F: Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. Arch Gen Psychiatry 58: 158–164 (2001)

89. Kolb H: Neurotransmitters in the Retina. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R (Hrsg) Webvision: The Organization of the Retina and Visual System, Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center, S. 473–511 (2005)

90. Kolb H: Roles of Amacrine Cells. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R (Hrsg) Webvision: The Organization of the Retina and Visual System, Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center, S. 345–390 (2005)

91. Kolb H: Simple Anatomy of the Eye. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R (Hrsg) Webvision: The Organization of the Retina and Visual System, Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center, S. 13–36 (2005)

92. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M: Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II): Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. Nervenarzt 78: 651–656 (2007)

93. Lamparter J, Hoffmann EM: Messung des Augeninnendrucks (Tonometrie) mit unterschiedlichen Verfahren. Der Ophthalmologe 106: 676–682 (2009)

94. Lamparter J, Russell RA, Zhu H, Asaoka R, Yamashita T, Ho T, Garway-Heath DF: The influence of intersubject variability in ocular anatomical variables on the mapping of retinal locations to the retinal nerve fiber layer and optic nerve head. Invest Ophthalmol Vis Sci 54: 6074–6082 (2013)

95. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R: Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. Biol Psychiatry 46: 56–72 (1999)

96. Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K, Peyman M, Subrayan V: Retinal Nerve Fiber Layer Structure Abnormalities in Schizophrenia and Its Relationship to Disease State: Evidence From Optical Coherence Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 54: 7785–7792 (2013)

97. Leung CK, Mohamed S, Leung KS, Cheung CY, Chan SL, Cheng DK, Lee AK, Leung GY, Rao SK, Lam DS: Retinal Nerve Fiber Layer Measurements in Myopia: An Optical Coherence Tomography Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 5171–5176 (2006)

98. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW: Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. Nat Rev Neurosci 6: 312–324 (2005)

99. London A, Benhar I, Schwartz M: The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. Nat Rev Neurol 9: 44–53 (2012)

100. Mackay DD, Galetta SL, Prasad S: Anatomy of the anterior visual pathway. In: Calabresi PA, Balcer LJ, Frohman EM (Hrsg) Optical Coherence Tomography in Neurological Diseases, Cambridge University Press S. 14–27 (2015)

101. Mehraban A, Samimi SM, Entezari M, Seifi MH, Nazari M, Yaseri M: Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 254: 365–371 (2016)

102. Meyer-Lindenberg A: Neuroimaging and the question of neurodegeneration in schizophrenia. Prog Neurobiol 95: 514–516 (2011)

103. Moncrieff J, Leo J: A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. Psychol Med 40: 1409–1422 (2010)

104. Nguyen-Legros J, Versaux-Botteri C, Vernier P: Dopamine receptor localization in the mammalian retina. Mol Neurobiol 19: 181–204 (1999)

105. Noguchi T, Shimazawa M, Hamaguchi K, Araki T, Horai N, Hara H: Relationship between Elevated Intraocular Pressure and Divided Peripapillary Sector Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a Cynomolgus Monkey Laser-Induced Ocular Hypertension Model. Ophthalmic Res 58: 99–106 (2017)

106. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, Deuschle K, Klumbies K, Bellmann-Strobl J, Harmel J, Ruprecht K, Schippling S, Hartung H-P, Aktas O, Brandt AU, Paul F: Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. Mult Scler 19: 1887–1895 (2013)

107. Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J, Zimmermann H, Paul F, Beckers I, Brandt AU: Reliability of Intra-Retinal Layer Thickness Estimates. PLoS One 10: e0137316 (2015)

108. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM: Are There Progressive Brain Changes in Schizophrenia? A Meta-Analysis of Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. Biol Psychiatry 70: 88–96 (2011)

109. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S: Improved visualization of Henle fiber layer by changing the measurement beam angle on optical coherence tomography. Retina 31: 497–501 (2011)

110. Parisi V: Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. Semin Ophthalmol 18: 50–57 (2003)

111. Pasternak O, Westin C-F, Bouix S, Seidman LJ, Goldstein JM, Woo T-UW, Petryshen TL, Mesholam-Gately RI, McCarley RW, Kikinis R, Shenton ME, Kubicki M: Excessive Extracellular Volume Reveals a Neurodegenerative Pattern in Schizophrenia Onset. J Neurosci 32: 17365–17372 (2012)

112. Pereira I, Weber S, Holzer S, Resch H, Kiss B, Fischer G, Vass C: Correlation between retinal vessel density profile and circumpapillary RNFL thickness measured with Fourier-domain optical coherence tomography. Br J Ophthalmol 98: 538–543 (2014)

113. Peters H: Vision screening with a snellen chart. Optom Vis Sci 38: 487–505 (1961)

114. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, Calabresi PA, Polman C: Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 9: 921–932 (2010)

115. Phillipson OT, Harris JP: Perceptual changes in schizophrenia: a questionnaire survey. Psychol Med 15: 859–866 (1985)

116. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N: Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. Mol Psychiatry 17: 1228–1238 (2012)

117. Rapoport JL, Gogtay N: Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. Int J Dev Neurosci 29: 251–258 (2011)

118. Richer S, Cho J, Stiles W, Levin M, Wrobel JS, Sinai M, Thomas C: Retinal spectral domain optical coherence tomography in early atrophic age-related macular degeneration (AMD) and a new metric for objective evaluation of the efficacy of ocular nutrition. Nutrients 4: 1812–1827 (2012)

119. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Bhargava P, Oh J, Newsome SD, Prince JL, Pham D, Roy S, van Zijl P, Balcer LJ, Frohman EM, Reich DS, Crainiceanu C, Calabresi PA: Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. Ann Neurol 78: 801–813 (2015)

120. Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, Crainiceanu CM, Gelfand JM, Sepah YJ, Ratchford JN, Oh J, Seigo MA, Newsome SD, Balcer LJ, Frohman EM, Green AJ, Nguyen QD, Calabresi PA: Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. Lancet Neurol 11: 963–972 (2012)

121. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, Syc SB, Seigo MA, Shiee N, Eckstein C, Durbin MK, Oakley JD, Meyer SA, Frohman TC, Newsome S, Ratchford JN, Balcer LJ, Pham DL, Crainiceanu CM, Frohman EM, Reich DS, Calabresi PA: Relationships Between Retinal Axonal and Neuronal Measures and Global Central Nervous System Pathology in Multiple Sclerosis. JAMA Neurol 70: 34–43 (2013)

122. Sari ES, Koc R, Yazici A, Sahin G, Ermis SS: Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Thickness in Patients With Parkinson Disease and Association With Disease Severity and Duration. J Neuroophthalmol 35: 117–121 (2015)

123. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, Pablo LE, Fernandez FJ: Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. Eye (Lond) 27: 507–514 (2013)

124. Savini G, Bellusci C, Carbonelli M, Zanini M, Carelli V, Sadun AA, Barboni P: Detection and Quantification of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Optic Disc Edema Using Stratus OCT. Arch Ophthalmol 124: 1111–1117 (2006)

125. Saw S-M, Gazzard G, Shih-Yen EC, Chua W-H: Myopia and associated pathological complications. Ophthalmic Physiol Opt 25: 381–391 (2005)

126. Schechter I, Butler PD, Zemon VM, Revheim N, Saperstein AM, Jalbrzikowski M, Pasternak R, Silipo G, Javitt DC: Impairments in generation of early-stage transient visual evoked potentials to magno- and parvocellular-selective stimuli in schizophrenia. Clin Neurophysiol 116: 2204–2215 (2005)

127. Schippling S: Basic principles of optical coherence tomography. In: Calabresi PA, Balcer LJ, Frohman EM (Hrsg) Optical Coherence Tomography in Neurological Diseases, Cambridge University Press S. 4–13 (2015)

128. Schneider M, Müller H-P, Lauda F, Tumani H, Ludolph AC, Kassubek J, Pinkhardt EH: Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study. J Neural Transm 121: 41–47 (2014)

129. Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Pinkhardt EH, Lauda F, Kassubek J, Connemann BJ, Freudenmann RW, Gahr M: From Imaging the Brain to Imaging the Retina: Optical Coherence Tomography (OCT) in Schizophrenia. Schizophr Bull 42: 9–14 (2016)

130. Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Kassubek J, Dreyhaupt J, Freudenmann RW, Connemann BJ, Gahr M, Pinkhardt EH: Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. Schizophr Res (2019) [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.schres.2019.03.022

131. Selemon LD, Goldman-Rakic PS: The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. Biol Psychiatry 45: 17–25 (1999)

132. Siger M, Dziegielewski K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, Selmaj K: 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 255: 1555–1560 (2008)

133. Silverstein SM, Rosen R: Schizophrenia and the eye. Schizophr Res Cogn 2: 46–55 (2015)

134. Simao LM: The contribution of optical coherence tomography in neurodegenerative diseases. Curr Opin Ophthalmol 24: 521–527 (2013)

135. Sönmez I, Kösger F, Aykan U: Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurement by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Patients with Major Depressive Disorder. Noro Psikiyatr Ars 54: 62–66 (2017)

136. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC: Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. Arch Gen Psychiatry 60: 1187–1192 (2003)

137. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG: In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. Opt Lett 18: 1864–1866 (1993)

138. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, Long DA, Galetta KM, Ratchford JN, Lile DJ, Farrell SK, Loguidice MJ, Remington G, Conger A, Frohman TC, Jacobs DA, Markowitz CE, Cutter GR, Ying G-S, Dai Y, Maguire MG, Galetta SL, Frohmann EM, Calabresi PA, Balcer LJ: Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. Ann Neurol 67: 749–760 (2010)

139. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA: Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophr Res 102: 1–18 (2008)

140. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, Petzold A: The OSCAR-IB Consensus Criteria for Retinal OCT Quality Assessment. PLoS One 7: e34823 (2012)

141. Tian T, Zhu X-H, Liu Y-H: Potential role of retina as a biomarker for progression of Parkinson’s disease. Int J Ophthalmol 4: 433–438 (2011)

142. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH: Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. Ann Neurol 58: 383–391 (2005)

143. Tsai T-H, Fujimoto JG, Mashimo H: Endoscopic Optical Coherence Tomography for Clinical Gastroenterology. Diagnostics (Basel) 4: 57–93 (2014)

144. Tzekov R, Mullan M: Vision function abnormalities in Alzheimer disease. Surv Ophthalmol 59: 414–433 (2014)

145. Varma R, Skaf M, Barron E: Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Normal Human Eyes. Ophthalmology 103: 2114–2119 (1996)

146. van Velthoven MEJ, van der Linden MH, de Smet MD, Faber DJ, Verbraak FD: Influence of cataract on optical coherence tomography image quality and retinal thickness. Br J Ophthalmol 90: 1259–1262 (2006)

147. Ventura LM, Sorokac N, De Los Santos R, Feuer WJ, Porciatti V: The Relationship between Retinal Ganglion Cell Function and Retinal Nerve Fiber Thickness in Early Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 3904–3911 (2006)

148. Warner R, Laugharne J, Peet M, Brown L, Rogers N: Retinal function as a marker for cell membrane omega–3 fatty acid depletion in schizophrenia: a pilot study. Biol Psychiatry 45: 1138–1142 (1999)

149. Weinberger DR: Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 44: 660–669 (1987)

150. Weltgesundheitsorganisation: F2: Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen. In: Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien, 10. Auflage, Hogrefe Bern, S. 125–155 (2015)

151. Witkovsky P: Dopamine and retinal function. Doc Ophthalmol 108: 17–40 (2004)

152. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF: In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. J Biomed Opt 7: 457–463 (2002)

153. Woods BT: Is Schizophrenia a Progressive Neurodevelopmental Disorder? Toward a Unitary Pathogenetic Mechanism. Am J Psychiatry 155: 1661–1670 (1998)

154. Yamashita T, Sakamoto T, Yoshihara N, Terasaki H, Tanaka M, Kii Y, Nakao K: Correlations Between Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Axial Length, Peripapillary Retinal Tilt, Optic Disc Size, and Retinal Artery Position in Healthy Eyes. J Glaucoma 26: 34–40 (2017)

155. Yaqoob Z, Wu J, Yang C: Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. BioTechniques 39: S6-13 (2005)

156. Yeo RA, Hodde-Vargas J, Hendren RL, Vargas LA, Brooks WM, Ford CC, Gangestad SW, Hart BL: Brain abnormalities in schizophrenia-spectrum children: implications for a neurodevelopmental perspective. Psychiatry Res 76: 1–13 (1997)

157. Yıldız M, Alim S, Batmaz S, Demir S, Songur E, Ortak H, Demirci K: Duration of the depressive episode is correlated with ganglion cell inner plexifrom layer and nasal retinal fiber layer thicknesses: Optical coherence tomography findings in major depression. Psychiatry Res 251: 60–66 (2016)

158. Yılmaz U, Küçük E, Ülgen A, Özköse A, Demircan S, Ulusoy DM, Zararsız G: Retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement in patients with schizophrenia. Eur J Ophthalmol 26: 375–378 (2016)

159. Yu JG, Feng YF, Xiang Y, Huang JH, Savini G, Parisi V, Yang WJ, Fu XA: Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in Parkinson Disease: A Meta-Analysis. PloS One 9: e85718 (2014)

160. Zisook S, McAdams LA, Kuck J, Harris MJ, Bailey A, Patterson TL, Judd LL, Jeste DV: Depressive symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry 156: 1736–1743 (1999)

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der retinalen Einzelschichten und assoziierter Zelltypen. 8
Abbildung 2: Quantitative Vermessung der retinalen Schichten mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT). *Modifiziert nach: Schmidt A: Die optische Kohärenztomographie – Ein nicht-invasives Bildgebungsverfahren zur Darstellung retinaler Veränderungen bei Patienten mit unipolarer Depression. Med Dissertation, Universität Ulm (2018)* 11
Abbildung 3: Technisches Prinzip der Optischen Kohärenztomographie (OCT). 23
Abbildung 4: Darstellung eines Makulascans..... 26
Abbildung 5: Darstellung der post-hoc-Zusammenführung der einzelnen Sektoren des ETDRS- Kreises (early treatment of diabetic retinopathy study) zu einem Innen- und Außenring. 27
Abbildung 6: Makulärer B-Scan mit automatisch generierten Segmentationslinien. 28
Abbildung 7: Manuelle Nachkorrektur am Beispiel der Segmentationslinien für die RNFL (retinale Nervenfaserschicht). *Erstveröffentlichung in: Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Kassubek J, Dreyhaupt J, Freudenmann RW, Connemann BJ, Gahr M, Pinkhardt EH: Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. Schizophr Res (2019)…*29
Abbildung 8: Automatische Segmentationslinien im Bereich der Fovea centralis. 29
Abbildung 9: Segementationsproblematik von Ganglienzellschicht (GCL) und innerer plexiformer Schicht (IPL)..... 30
Abbildung 10: Peripapilläre und makuläre Messung der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL)..... 31
Abbildung 11: Peripapillärer 3,4mm-Ringscan. 31
Abbildung 12: Ergebnisse eines peripapillären Ringscans..... 32
Abbildung 13: Manuelle Zentrierung des peripapillären Ringscans. 33
Abbildung 14: Boxplots der signifikant unterschiedlichen Parameter des rechten Auges..... 40
Abbildung 15: Boxplots der signifikant unterschiedlichen Parameter des linken Auges..... 43

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Daten der Studiengruppen. 36
Tabelle 2: Messwerte des Makulascans (rechtes Auge). 38
Tabelle 3: Messwerte des Makulascans (linkes Auge). 41
Tabelle 4: Vergleich der Parameter *Retina_TV, Retina_AR und pRNFL* zwischen rechtem und linkem Auge. 44
Tabelle 5: Korrelationsanalysen der Messwerte des rechten Auges. 45
Tabelle 6: Korrelationsanalysen der Messwerte des linken Auges. 46
Tabelle 7: OCT-Studienergebnisse bei Patientenkollektiven mit Schizophrenie. . 92
Tabelle 8: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte – Retina gesamt 94
Tabelle 9: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte – RNFL 97
Tabelle 10: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte – GCIPL 100
Tabelle 11: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte – INL 103
Tabelle 12: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte – OPL 106
Tabelle 13: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte – ONL 109
Tabelle 14: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte – pRNFL 112
Tabelle 15: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe – Retina gesamt 115
Tabelle 16: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe – RNFL 117
Tabelle 17: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe – GCIPL 119
Tabelle 18: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe – INL 121
Tabelle 19: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe – OPL 123

Tabelle 20: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe – ONL 125
Tabelle 21: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe – pRNFL 127

Anhang

I OCT-Studienergebnisse zur Schizophrenie

Tabelle 7: OCT-Studienergebnisse bei Patientenkollektiven mit Schizophrenie.
OCT = Optische Kohärenztomographie; pRNFLT = peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke; MT = macular thickness = Makuladicke; MV = macular volume = Makulavolumen; TD = Time-Domain-OCT; SD = Spectral-Domain-OCT; k.A.= keine Angabe; - = keine Unterschiede zwischen den Gruppen; GCL = Ganglienzellschicht; IPL = innere plexiforme Schicht; ↓ = signifikant erniedrigte Messwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe; ~ = statistisch signifikante Korrelation.

Studie (Publikationsjahr)	**Patienten/Kontrollen untersuchtes Auge**	**OCT-Technik**	**pRNFLT**	**Quadranten**	**MT**	**MV**	**sonstiges**
Ascaso et al. (2010) **[9]**	10/10 beide Augen	TD	↓	nasal ↓	-	-	
Cabezon et al. (2012) **[29]**	30/30 nur rechts	TD	↓	superior ↓	-	-	
Chu et al. (2012) **[32]**	38/40 + 11 schizoaffektiv beide Augen	TD	-	-	k.A.	-	schizoaffektive Subgruppe: pRNFL-Dicke ↓ im rechten nasalen Quadrant signifikant im Vergleich zur Schizophrenie-Subgruppe Schizophrenie-Subgruppe: Positivsymptomatik ~ 1/MV

Lee et al. (2013) **[96]**	30/30 rechtes Auge	SD	↓	superior, inferior, temporal ↓	↓	↓	inverse Korrelation zwischen gesamter/superiorer pRNFLT, MT, MV und Krankheitsdauer signifikante Unterschiede nur bei Patientengruppe mit Erkrankungsdauer über 2 Jahre vs. Kontrollen
Ascaso et al. (2015) **[10]**	30/30 beide Augen	TD	↓	superior, inferior, nasal ↓	↓	↓	signifikante Unterschiede meist jeweils nur für linkes oder rechtes Auge Unterschiede im Vergleich zur Gesunden erreichen statistische Signifikanz nur bei Patientengruppe, die seit 6 Monaten klinisch stabil war
Yilmaz et al. (2015) **[158]**	34/30 beide Augen	SD	↓	nasal ↓	↓	-	
Celik et al. (2016) **[31]**	81/41 rechtes Auge	SD	↓	temporosuperior, temporoinferior ↓	-	-	Einzelschichtanalyse: GCL- und IPL-Volumen ↓ für Patienten Korrelation von GCL-/IPL-Volumina mit diversen Krankheitsparametern therapierefraktäre Patienten (n=40) signifikant geringere GCL-/IPL-Volumen als therapiesensitive (n=41)

II Rohdaten OCT-Messwerte

Tabelle 8: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte – Retina gesamt

Ergebnisse der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, TV = Gesamtvolumen (engl. total volume), C0 = Sektor C0, N = nasal, S = superior, T = temporal, I = inferior, IR = Innenring, AR = Außenring.

Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des Makulascans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Angegeben sind auch die Rohdaten der einzelnen Sektoren des ETDRS-Kreises, die aus methodischen Gründen für diese Arbeit in einen Innen- und Außenring gemittelt wurden (letzte beiden Spalten). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben, Messwerte für Retina_TV in Kubikmillimeter.

	Auge	Retina_TV	Retina_C0	Retina_N1	Retina_N2	Retina_S1	Retina_S2	Retina_T1	Retina_T2	Retina_I1	Retina_I2	Retina_IR	Retina_AR
OCT-216939510	**rechts**	8,48	272	346	306	343	294	330	277	342	278	340,25	288,75
OCT-216939510	**links**	8,51	271	350	309	350	295	332	274	342	280	343,5	289,5
OCT-215767811	**rechts**	8,53	254	330	311	338	298	316	284	333	288	329,25	295,25
OCT-215767811	**links**	8,63	256	333	316	344	305	319	287	331	289	331,75	299,25
OCT-213567411	**rechts**	8,45	267	338	308	341	294	327	276	339	279	336,25	289,25
OCT-213567411	**links**	8,43	263	336	303	341	293	326	280	338	278	335,25	288,5
OCT-202473412	**rechts**	8,41	277	340	312	339	288	324	269	333	280	334	287,25
OCT-202473412	**links**	8,40	274	337	310	337	290	325	270	332	280	332,75	287,5
OCT-228454804	**rechts**	8,19	233	332	305	331	287	316	264	324	268	325,75	281
OCT-228454804	**links**	8,21	228	334	296	327	288	318	270	326	274	326,25	282
OCT-231990210	**rechts**	8,72	286	355	312	357	306	341	284	348	286	350,25	297
OCT-231990210	**links**	8,61	276	348	310	351	299	335	282	348	282	345,5	293,25
OCT-206384610	**rechts**	7,63	248	310	279	305	264	292	247	300	253	301,75	260,75
OCT-206384610	**links**	7,70	251	312	283	306	263	295	253	303	256	304	263,75
OCT-216808402	**rechts**	8,71	247	352	318	351	299	337	280	355	295	348,75	298
OCT-216808402	**links**	8,77	247	357	320	353	306	338	281	353	295	350,25	300,5

OCT-224899207	**rechts**	8,72	271	344	322	347	310	324	282	337	289	338	300,75
OCT-224899207	**links**	8,78	265	347	326	346	308	321	283	339	297	338,25	303,5
OCT-219627904	**rechts**	8,57	267	342	314	340	288	334	283	340	290	339	293,75
OCT-219627904	**links**	8,56	267	342	314	341	294	335	280	340	286	339,5	293,5
OCT-219202102	**rechts**	8,38	271	343	306	338	292	323	268	332	280	334	286,5
OCT-219202102	**links**	8,50	276	355	308	349	292	331	270	344	284	344,75	288,5
OCT-211474904	**rechts**	8,45	290	350	302	343	291	331	276	343	277	341,75	286,5
OCT-211474904	**links**	8,45	302	354	303	344	291	330	273	341	278	342,25	286,25
OCT-206384201	**rechts**	8,10	255	326	291	326	277	318	268	327	270	324,25	276,5
OCT-206384201	**links**	8,18	255	327	295	329	282	317	271	326	272	324,75	280
OCT-203828802	**rechts**	8,00	250	323	293	323	278	305	257	320	268	317,75	274
OCT-203828802	**links**	7,99	257	327	291	323	275	307	260	327	263	321	272,25
OCT-220211912	**rechts**	8,26	260	328	308	320	280	309	273	321	281	319,5	285,5
OCT-220211912	**links**	8,19	261	325	307	319	278	308	266	320	278	318	282,25
OCT-201515401	**rechts**	9,07	302	369	327	360	304	354	297	364	307	361,75	308,75
OCT-201515401	**links**	9,10	307	371	332	365	306	359	295	363	306	364,5	309,75
OCT-217747701	**rechts**	8,71	227	321	332	328	310	307	287	324	302	320	307,75
OCT-217747701	**links**	8,77	231	324	330	332	312	311	288	330	305	324,25	308,75
OCT-213010308	**rechts**	8,72	296	352	317	347	303	334	287	344	287	344,25	298,5
OCT-213010308	**links**	8,59	286	338	310	337	300	322	287	327	289	331	296,5
OCT-203020402	**rechts**	8,44	247	334	310	333	296	317	279	328	282	328	291,75
OCT-203020402	**links**	8,48	249	339	311	336	295	318	278	330	286	330,75	292,5
OCT-211101107	**rechts**	8,42	257	340	312	338	292	322	271	333	280	333,25	288,75
OCT-211101107	**links**	8,48	261	342	315	337	294	325	271	335	284	334,75	291
OCT-211010303	**rechts**		270	343		344		335		340		340,5	
OCT-211010303	**links**		271	349		347		339		341		344	
OCT-218616405	**rechts**	8,85	281	359	329	353	303	340	288	354	292	351,5	303
OCT-218616405	**links**	8,97	282	363	328	356	309	343	295	351	299	353,25	307,75
OCT-206656212	**rechts**	8,05	274	326	290	317	277	316	269	318	264	319,25	275

OCT-206656212	**links**	8,12	277	327	291	322	277	324	270	320	268	323,25	276,5
OCT-205393510	**rechts**	8,29	291	335	299	330	286	325	270	330	275	330	282,5
OCT-205393510	**links**	8,34	286	338	302	334	291	327	271	328	274	331,75	284,5
OCT-202565702	**rechts**	8,23	256	326	305	331	282	316	268	327	274	325	282,25
OCT-202565702	**links**	8,22	251	326	304	329	286	316	265	328	273	324,75	282
OCT-207223109	**rechts**	8,45	289	340	308	338	285	325	278	334	283	334,25	288,5
OCT-207223109	**links**	8,23	288	330	295	328	282	320	272	327	274	326,25	280,75

Tabelle 9: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte – RNFL

Ergebnisse der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, RNFL = retinal nerve fiber layer = retinale Nervenfaserschicht, TV = Gesamtvolumen (engl. total volume), N = nasal, S = superior, T = temporal, I = inferior, IR = Innenring, AR = Außenring.

Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des Makulascans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Angegeben sind auch die Rohdaten der einzelnen Sektoren des ETDRS-Kreises, die aus methodischen Gründen für diese Arbeit in einen Innen- und Außenring gemittelt wurden (letzte beiden Spalten). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben, Messwerte für RNFL_TV in Kubikmillimeter.

	Auge	RNFL_TV	RNFL_N1	RNFL_N2	RNFL_S1	RNFL_S2	RNFL_T1	RNFL_T2	RNFL_I1	RNFL_I2	RNFL_IR	RNFL_AR
OCT-216939510	**rechts**	0,89	22	46	26	38	19	19	27	36	23,5	34,75
OCT-216939510	**links**	0,92	24	49	29	39	18	17	28	38	24,75	35,75
OCT-215767811	**rechts**	0,87	19	47	24	36	15	17	24	37	20,5	34,25
OCT-215767811	**links**	0,89	19	48	27	39	16	18	24	37	21,5	35,5
OCT-213567411	**rechts**	0,87	22	46	26	37	18	18	26	34	23	33,75
OCT-213567411	**links**	0,82	21	41	24	35	19	18	25	32	22,25	31,5
OCT-202473412	**rechts**	0,96	20	53	25	39	16	17	25	44	21,5	38,25
OCT-202473412	**links**	0,93	20	49	25	39	15	17	24	43	21	37
OCT-228454804	**rechts**	0,75	19	39	22	32	15	16	22	31	19,5	29,5
OCT-228454804	**links**	0,8	21	38	24	36	17	17	25	34	21,75	31,25
OCT-231990210	**rechts**	0,93	22	47	26	43	17	18	25	38	22,5	36,5
OCT-231990210	**links**	0,89	21	44	27	42	16	18	24	35	22	34,75
OCT-206384610	**rechts**	0,71	20	38	21	27	16	16	22	29	19,75	27,5
OCT-206384610	**links**	0,73	21	40	21	27	15	16	22	30	19,75	28,25
OCT-216808402	**rechts**	0,78	19	41	22	30	15	15	23	36	19,75	30,5
OCT-216808402	**links**	0,81	20	43	22	35	16	16	23	34	20,25	32
OCT-224899207	**rechts**	0,84	20	47	22	37	16	17	22	32	20	33,25
OCT-224899207	**links**	0,83	19	47	21	35	15	17	22	34	19,25	33,25

OCT-219627904	**rechts**	0,89	23	47	25	35	18	17	27	39	23,25	34,5
OCT-219627904	**links**	0,88	22	47	26	35	18	17	28	38	23,5	34,25
OCT-219202102	**rechts**	0,95	22	53	26	40	18	17	25	41	22,75	37,75
OCT-219202102	**links**	1,01	24	57	27	40	17	17	27	45	23,75	39,75
OCT-211474904	**rechts**	0,77	19	41	20	32	15	16	22	32	19	30,25
OCT-211474904	**links**	0,76	20	43	19	29	14	16	21	31	18,5	29,75
OCT-206384201	**rechts**	0,87	22	46	25	34	16	17	26	39	22,25	34
OCT-206384201	**links**	0,89	22	49	27	36	16	17	26	37	22,75	34,75
OCT-203828802	**rechts**	0,83	19	45	23	34	14	16	23	36	19,75	32,75
OCT-203828802	**links**	0,87	21	47	23	38	16	17	25	35	21,25	34,25
OCT-220211912	**rechts**	0,8	19	40	21	30	15	17	22	39	19,25	31,5
OCT-220211912	**links**	0,81	18	41	19	29	16	17	23	40	19	31,75
OCT-201515401	**rechts**	1,06	23	61	26	38	17	19	28	51	23,5	42,25
OCT-201515401	**links**	1,13	25	71	28	41	18	19	30	51	25,25	45,5
OCT-217747701	**rechts**	0,96	18	51	24	43	15	18	23	43	20	38,75
OCT-217747701	**links**	0,91	17	48	21	39	16	18	23	42	19,25	36,75
OCT-213010308	**rechts**	0,9	20	45	24	41	16	19	24	37	21	35,5
OCT-213010308	**links**	0,91	21	41	27	40	17	23	23	40	22	36
OCT-203020402	**rechts**	0,77	19	39	23	32	17	17	22	32	20,25	30
OCT-203020402	**links**	0,75	18	39	22	32	16	17	20	31	19	29,75
OCT-211101107	**rechts**	0,94	23	53	25	41	17	17	25	38	22,5	37,25
OCT-211101107	**links**	0,9	22	50	23	37	17	18	23	39	21,25	36
OCT-211010303	**rechts**		19		21		15		21		19	
OCT-211010303	**links**		20		24		16		22		20,5	
OCT-218616405	**rechts**	0,85	20	47	25	32	18	18	28	37	22,75	33,5
OCT-218616405	**links**	0,84	21	47	23	32	15	17	23	36	20,5	33
OCT-206656212	**rechts**	0,8	19	40	20	35	16	17	23	35	19,5	31,75
OCT-206656212	**links**	0,82	19	41	22	35	16	17	21	35	19,5	32
OCT-205393510	**rechts**	0,92	21	51	25	39	15	17	26	39	21,75	36,5

OCT-205393510	**links**	0,95	24	54	25	40	16	17	27	40	23	37,75
OCT-202565702	**rechts**	0,96	21	52	26	40	19	19	26	41	23	38
OCT-202565702	**links**	0,98	22	53	29	43	17	18	27	40	23,75	38,5
OCT-207223109	**rechts**	0,85	19	47	23	33	16	17	22	38	20	33,75
OCT-207223109	**links**	0,84	20	45	21	33	16	17	23	36	20	32,75

Tabelle 10: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte – GCIPL

Ergebnisse der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, GCL = ganglion cell layer = Ganglienzellschicht, IPL = inner plexiform layer = innere plexiforme Schicht, GCIPL = kumulierte Schicht aus GCL und IPL, TV = Gesamtvolumen (engl. total volume), N = nasal, S = superior, T = temporal, I = inferior, IR = Innenring, AR = Außenring.

Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des Makulascans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Angegeben sind auch die Rohdaten der einzelnen Sektoren des ETDRS-Kreises, die aus methodischen Gründen für diese Arbeit in einen Innen- und Außenring gemittelt wurden (letzte beiden Spalten). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben, Messwerte für GCIPL_TV in Kubikmillimeter.

	Auge	GCIPL_TV	GCIPL_N1	GCIPL_N2	GCIPL_S1	GCIPL_S2	GCIPL_T1	GCIPL_T2	GCIPL_I1	GCIPL_I2	GCIPL_IR	GCIPL_AR
OCT-216939510	**rechts**	1,92	93	65	94	61	91	67	94	54	93	61,75
OCT-216939510	**links**	1,9	94	64	92	60	90	66	90	54	91,5	61
OCT-215767811	**rechts**	1,99	89	69	93	62	86	72	93	62	90,25	66,25
OCT-215767811	**links**	2,02	90	70	94	64	86	72	92	62	90,5	67
OCT-213567411	**rechts**	1,89	92	64	92	58	92	65	94	55	92,5	60,5
OCT-213567411	**links**	1,92	90	64	94	60	90	69	93	56	91,75	62,25
OCT-202473412	**rechts**	1,96	93	67	95	62	90	68	92	58	92,5	63,75
OCT-202473412	**links**	1,97	92	68	96	64	92	67	93	57	93,25	64
OCT-228454804	**rechts**	1,89	91	70	94	60	88	60	92	54	91,25	61
OCT-228454804	**links**	1,89	96	67	89	60	88	64	92	55	91,25	61,5
OCT-231990210	**rechts**	2,06	97	69	98	66	92	72	98	63	96,25	67,5
OCT-231990210	**links**	2	93	68	95	63	88	70	96	63	93	66
OCT-206384610	**rechts**	1,74	83	59	85	56	78	57	83	54	82,25	56,5
OCT-206384610	**links**	1,76	82	61	84	56	79	60	83	54	82	57,75
OCT-216808402	**rechts**	2,13	99	75	101	68	97	69	101	67	99,5	69,75
OCT-216808402	**links**	2,14	104	76	100	69	95	69	102	68	100,25	70,5
OCT-224899207	**rechts**	2	91	71	93	67	84	68	90	61	89,5	66,75
OCT-224899207	**links**	2,02	91	71	91	67	80	70	90	63	88	67,75

OCT-219627904	**rechts**	1,95	89	69	93	56	94	69	89	58	91,25	63
OCT-219627904	**links**	1,9	88	67	89	58	90	67	90	56	89,25	62
OCT-219202102	**rechts**	1,73	81	58	80	55	78	60	82	53	80,25	56,5
OCT-219202102	**links**	1,78	92	57	87	56	84	61	89	54	88	57
OCT-211474904	**rechts**	1,89	94	64	91	61	85	63	90	56	90	61
OCT-211474904	**links**	1,84	94	62	90	59	83	58	88	55	88,75	58,5
OCT-206384201	**rechts**	1,86	94	62	93	57	90	64	95	52	93	58,75
OCT-206384201	**links**	1,89	95	62	93	58	89	67	94	55	92,75	60,5
OCT-203828802	**rechts**	1,81	87	60	87	56	85	62	89	55	87	58,25
OCT-203828802	**links**	1,79	89	60	87	53	85	62	92	52	88,25	56,75
OCT-220211912	**rechts**	1,83	84	67	83	55	79	64	82	56	82	60,5
OCT-220211912	**links**	1,8	82	66	83	53	80	61	84	54	82,25	58,5
OCT-201515401	**rechts**	2,2	110	72	102	68	104	78	107	65	105,75	70,75
OCT-201515401	**links**	2,21	113	71	105	68	105	77	107	65	107,5	70,25
OCT-217747701	**rechts**	2,11	82	79	89	69	79	77	87	69	84,25	73,5
OCT-217747701	**links**	2,14	85	79	92	71	83	76	90	70	87,5	74
OCT-213010308	**rechts**	1,98	89	68	89	61	87	72	88	61	88,25	65,5
OCT-213010308	**links**	1,89	79	68	81	61	76	69	79	60	78,75	64,5
OCT-203020402	**rechts**	1,85	84	66	84	59	79	65	83	57	82,5	61,75
OCT-203020402	**links**	1,86	86	66	86	59	79	64	84	58	83,75	61,75
OCT-211101107	**rechts**	1,94	96	68	94	59	89	64	95	58	93,5	62,25
OCT-211101107	**links**	1,96	96	68	95	60	92	64	96	59	94,75	62,75
OCT-211010303	**rechts**		88		89		87		87		87,75	
OCT-211010303	**links**		91		90		91		88		90	
OCT-218616405	**rechts**	2,09	100	74	98	66	94	71	97	61	97,25	68
OCT-218616405	**links**	2,1	100	72	98	68	91	73	94	63	95,75	69
OCT-206656212	**rechts**	1,93	93	68	90	59	89	67	90	56	90,5	62,5
OCT-206656212	**links**	1,95	95	69	94	57	92	67	93	57	93,5	62,5
OCT-205393510	**rechts**	1,97	98	63	95	59	97	70	96	59	96,5	62,75

OCT-205393510	**links**	2,02	99	65	96	63	101	73	96	58	98	64,75
OCT-202565702	**rechts**	1,94	91	68	96	58	94	67	96	57	94,25	62,5
OCT-202565702	**links**	1,94	91	67	93	59	95	67	96	56	93,75	62,25
OCT-207223109	**rechts**	1,83	87	63	87	57	80	63	86	56	85	59,75
OCT-207223109	**links**	1,76	82	60	82	56	79	62	85	53	82	57,75

Tabelle 11: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte - INL

Ergebnisse der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, INL = inner nuclear layer = innere Körnerschicht, TV = Gesamtvolumen (engl. total volume), N = nasal, S = superior, T = temporal, I = inferior, IR = Innenring, AR = Außenring.

Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des Makulascans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Angegeben sind auch die Rohdaten der einzelnen Sektoren des ETDRS-Kreises, die aus methodischen Gründen für diese Arbeit in einen Innen- und Außenring gemittelt wurden (letzte beiden Spalten). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben, Messwerte für INL_TV in Kubikmillimeter.

	Auge	INL_TV	INL_N1	INL_N2	INL_S1	INL_S2	INL_T1	INL_T2	INL_I1	INL_I2	INL_IR	INL_AR
OCT-216939510	**rechts**	0,91	41	31	39	30	37	32	38	30	38,75	30,75
OCT-216939510	**links**	0,93	40	32	40	31	39	32	40	30	39,75	31,25
OCT-215767811	**rechts**	0,99	40	35	41	34	38	35	42	32	40,25	34
OCT-215767811	**links**	1	40	35	42	34	39	36	41	34	40,5	34,75
OCT-213567411	**rechts**	0,9	39	32	39	32	34	31	37	30	37,25	31,25
OCT-213567411	**links**	0,87	42	31	35	29	34	29	39	28	37,5	29,25
OCT-202473412	**rechts**	0,91	41	34	40	30	37	30	37	30	38,75	31
OCT-202473412	**links**	0,91	41	34	36	30	37	30	39	30	38,25	31
OCT-228454804	**rechts**	0,86	38	34	35	29	31	27	36	29	35	29,75
OCT-228454804	**links**	0,85	34	30	35	29	32	29	33	30	33,5	29,5
OCT-231990210	**rechts**	0,96	44	33	43	31	40	32	42	31	42,25	31,75
OCT-231990210	**links**	0,94	44	34	41	30	37	33	41	30	40,75	31,75
OCT-206384610	**rechts**	0,82	37	30	31	29	32	28	33	28	33,25	28,75
OCT-206384610	**links**	0,84	37	31	35	28	32	28	36	28	35	28,75
OCT-216808402	**rechts**	1,02	38	35	44	34	45	36	46	34	43,25	34,75
OCT-216808402	**links**	1,02	42	36	41	34	43	34	45	35	42,75	34,75
OCT-224899207	**rechts**	1,01	43	37	42	34	37	34	43	34	41,25	34,75
OCT-224899207	**links**	1,02	44	38	44	35	38	32	42	36	42	35,25

OCT-219627904	**rechts**	0,9	40	32	37	30	36	31	37	31	37,5	31
OCT-219627904	**links**	0,95	39	34	39	31	39	33	40	32	39,25	32,5
OCT-219202102	**rechts**	0,89	42	30	40	30	36	30	41	29	39,75	29,75
OCT-219202102	**links**	0,92	42	31	40	31	38	31	40	30	40	30,75
OCT-211474904	**rechts**	0,93	44	32	42	31	39	31	42	29	41,75	30,75
OCT-211474904	**links**	0,92	40	31	40	32	39	31	41	29	40	30,75
OCT-206384201	**rechts**	0,88	37	30	37	29	37	31	36	28	36,75	29,5
OCT-206384201	**links**	0,87	38	31	37	29	36	31	37	29	37	30
OCT-203828802	**rechts**	0,93	43	33	39	31	36	30	41	31	39,75	31,25
OCT-203828802	**links**	0,91	40	32	41	29	38	31	42	30	40,25	30,5
OCT-220211912	**rechts**	0,95	36	34	37	32	35	34	38	32	36,5	33
OCT-220211912	**links**	0,92	35	34	38	31	36	31	38	31	36,75	31,75
OCT-201515401	**rechts**	1,04	48	35	45	34	43	36	46	34	45,5	34,75
OCT-201515401	**links**	1,04	45	34	46	34	44	37	46	35	45,25	35
OCT-217747701	**rechts**	0,94	35	35	37	33	36	33	35	33	35,75	33,5
OCT-217747701	**links**	0,94	33	34	37	34	33	33	34	34	34,25	33,75
OCT-213010308	**rechts**	0,95	43	35	40	31	36	32	40	31	39,75	32,25
OCT-213010308	**links**	0,94	39	34	38	30	39	32	40	32	39	32
OCT-203020402	**rechts**	0,97	38	35	40	34	36	34	39	33	38,25	34
OCT-203020402	**links**	0,98	37	36	41	33	37	33	40	35	38,75	34,25
OCT-211101107	**rechts**	0,96	43	34	42	31	40	33	42	31	41,75	32,25
OCT-211101107	**links**	0,96	41	36	38	33	39	30	42	33	40	33
OCT-211010303	**rechts**		42		41		38		39		40	
OCT-211010303	**links**		38		39		37		38		38	
OCT-218616405	**rechts**	1,03	43	38	43	35	42	35	42	33	42,5	35,25
OCT-218616405	**links**	1,04	45	38	45	34	40	35	43	35	43,25	35,5
OCT-206656212	**rechts**	0,87	37	30	37	29	35	31	37	28	36,5	29,5
OCT-206656212	**links**	0,87	37	29	35	29	39	32	36	28	36,75	29,5
OCT-205393510	**rechts**	0,9	39	31	38	30	37	31	40	29	38,5	30,25

OCT-205393510	**links**	0,89	36	30	37	31	38	30	37	30	37	30,25
OCT-202565702	**rechts**	0,91	38	32	39	29	38	32	40	30	38,75	30,75
OCT-202565702	**links**	0,91	38	32	37	30	38	32	43	30	39	31
OCT-207223109	**rechts**	0,94	38	33	39	32	37	32	38	32	38	32,25
OCT-207223109	**links**	0,9	42	31	43	31	34	30	32	29	37,75	30,25

Tabelle 12: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte - OPL

Ergebnisse der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, OPL = outer plexiform layer = äußere plexiforme Schicht, TV = Gesamtvolumen (engl. total volume), N = nasal, S = superior, T = temporal, I = inferior, IR = Innenring, AR = Außenring.

Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des Makulascans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Angegeben sind auch die Rohdaten der einzelnen Sektoren des ETDRS-Kreises, die aus methodischen Gründen für diese Arbeit in einen Innen- und Außenring gemittelt wurden (letzte beiden Spalten). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben, Messwerte für OPL_TV in Kubikmillimeter.

	Auge	OPL_TV	OPL_N1	OPL_N2	OPL_S1	OPL_S2	OPL_T1	OPL_T2	OPL_I1	OPL_I2	OPL_IR	OPL_AR
OCT-216939510	**rechts**	0,73	31	28	29	25	26	24	29	24	28,75	25,25
OCT-216939510	**links**	0,72	29	26	28	24	28	25	30	25	28,75	25
OCT-215767811	**rechts**	0,72	26	25	28	26	27	26	27	25	27	25,5
OCT-215767811	**links**	0,73	28	26	27	26	26	25	28	26	27,25	25,75
OCT-213567411	**rechts**	0,74	31	28	29	25	26	24	30	26	29	25,75
OCT-213567411	**links**	0,77	29	31	31	25	26	25	30	27	29	27
OCT-202473412	**rechts**	0,72	31	28	28	23	25	24	29	24	28,25	24,75
OCT-202473412	**links**	0,74	32	29	29	24	25	24	28	25	28,5	25,5
OCT-228454804	**rechts**	0,94	65	42	35	29	27	25	37	29	41	31,25
OCT-228454804	**links**	0,81	33	33	31	27	28	26	34	27	31,5	28,25
OCT-231990210	**rechts**	0,8	40	32	31	26	25	25	29	27	31,25	27,5
OCT-231990210	**links**	0,79	35	31	31	26	27	24	31	27	31	27
OCT-206384610	**rechts**	0,72	37	25	27	24	25	23	32	25	30,25	24,25
OCT-206384610	**links**	0,71	37	27	26	23	24	23	29	24	29	24,25
OCT-216808402	**rechts**	0,86	28	26	34	27	56	33	34	28	38	28,5
OCT-216808402	**links**	0,8	30	29	32	27	33	27	32	28	31,75	27,75
OCT-224899207	**rechts**	0,78	39	31	31	28	25	24	28	25	30,75	27
OCT-224899207	**links**	0,81	44	31	32	29	26	25	29	26	32,75	27,75

OCT-219627904	**rechts**	0,73	28	25	31	24	31	25	30	25	30	24,75
OCT-219627904	**links**	0,71	29	24	30	24	30	24	30	24	29,75	24
OCT-219202102	**rechts**	0,72	32	28	29	23	27	23	28	24	29	24,5
OCT-219202102	**links**	0,7	26	24	28	24	30	24	30	24	28,5	24
OCT-211474904	**rechts**	0,79	53	33	29	23	26	22	31	25	34,75	25,75
OCT-211474904	**links**	0,83	29	24	32	25	52	32	34	27	36,75	27
OCT-206384201	**rechts**	0,75	26	24	31	25	37	27	32	25	31,5	25,25
OCT-206384201	**links**	0,75	33	27	30	24	28	25	35	26	31,5	25,5
OCT-203828802	**rechts**	0,87	50	36	35	27	26	24	36	29	36,75	29
OCT-203828802	**links**	0,76	27	26	30	27	29	26	31	27	29,25	26,5
OCT-220211912	**rechts**	0,77	32	28	31	26	28	25	33	27	31	26,5
OCT-220211912	**links**	0,79	29	27	33	26	33	27	35	27	32,5	26,75
OCT-201515401	**rechts**	0,76	30	28	29	26	26	25	29	27	28,5	26,5
OCT-201515401	**links**	0,73	28	26	31	26	27	24	26	25	28	25,25
OCT-217747701	**rechts**	0,78	28	29	32	27	29	27	30	27	29,75	27,5
OCT-217747701	**links**	0,81	27	27	31	28	36	29	33	28	31,75	28
OCT-213010308	**rechts**	0,8	44	30	33	24	27	25	35	27	34,75	26,5
OCT-213010308	**links**	0,75	32	27	31	24	29	26	32	25	31	25,5
OCT-203020402	**rechts**	0,77	26	26	30	26	36	28	33	26	31,25	26,5
OCT-203020402	**links**	0,75	27	25	29	25	36	27	33	27	31,25	26
OCT-211101107	**rechts**	0,79	26	28	29	26	29	31	29	27	28,25	28
OCT-211101107	**links**	0,79	32	28	29	26	27	28	31	28	29,75	27,5
OCT-211010303	**rechts**		37		31		28		32		32	
OCT-211010303	**links**		32		30		28		33		30,75	
OCT-218616405	**rechts**	0,74	29	25	28	25	28	26	30	25	28,75	25,25
OCT-218616405	**links**	0,9	56	35	36	29	28	27	36	29	39	30
OCT-206656212	**rechts**	0,83	55	32	36	25	26	24	33	25	37,5	26,5
OCT-206656212	**links**	0,85	24	24	35	26	56	31	40	28	38,75	27,25
OCT-205393510	**rechts**	0,8	48	30	32	24	28	24	34	26	35,5	26

OCT-205393510	**links**	0,75	36	26	31	25	28	25	32	25	31,75	25,25
OCT-202565702	**rechts**	0,72	27	25	31	24	30	26	30	24	29,5	24,75
OCT-202565702	**links**	0,7	28	24	29	24	27	24	29	24	28,25	24
OCT-207223109	**rechts**	0,92	44	36	38	30	30	28	38	31	37,5	31,25
OCT-207223109	**links**	0,98	59	37	48	32	33	29	37	29	44,25	31,75

Tabelle 13: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte - ONL

Ergebnisse der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, ONL = outer nuclear layer = äußere Körnerschicht, TV = Gesamtvolumen (engl. total volume), N = nasal, S = superior, T = temporal, I = inferior, IR = Innenring, AR = Außenring.

Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des Makulascans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Angegeben sind auch die Rohdaten der einzelnen Sektoren des ETDRS-Kreises, die aus methodischen Gründen für diese Arbeit in einen Innen- und Außenring gemittelt wurden (letzte beiden Spalten). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben, Messwerte für ONL_TV in Kubikmillimeter.

	Auge	ONL_TV	ONL_N1	ONL_N2	ONL_S1	ONL_S2	ONL_T1	ONL_T2	ONL_I1	ONL_I2	ONL_IR	ONL_AR
OCT-216939510	**rechts**	1,85	81	59	77	64	80	61	77	58	78,75	60,5
OCT-216939510	**links**	1,89	85	62	81	67	80	60	75	58	80,25	61,75
OCT-215767811	**rechts**	1,75	73	59	70	64	68	56	67	55	69,5	58,5
OCT-215767811	**links**	1,74	72	58	72	64	70	58	65	54	69,75	58,5
OCT-213567411	**rechts**	1,75	74	56	72	62	76	59	70	53	73	57,5
OCT-213567411	**links**	1,75	71	55	74	62	76	59	70	54	72,75	57,5
OCT-202473412	**rechts**	1,67	74	54	71	55	78	54	72	49	73,75	53
OCT-202473412	**links**	1,66	72	53	72	56	77	56	70	49	72,75	53,5
OCT-228454804	**rechts**	1,6	42	45	69	61	76	58	62	51	62,25	53,75
OCT-228454804	**links**	1,68	70	51	69	60	73	57	65	53	69,25	55,25
OCT-231990210	**rechts**	1,85	73	57	81	63	90	63	78	54	80,5	59,25
OCT-231990210	**links**	1,85	76	58	78	63	89	63	78	55	80,25	59,75
OCT-206384610	**rechts**	1,49	57	50	63	53	67	49	55	45	60,5	49,25
OCT-206384610	**links**	1,5	57	49	63	54	68	50	57	46	61,25	49,75
OCT-216808402	**rechts**	1,69	85	63	70	61	46	49	70	52	67,75	56,25
OCT-216808402	**links**	1,79	80	60	75	64	71	57	71	55	74,25	59
OCT-224899207	**rechts**	1,89	73	60	79	64	85	65	77	60	78,5	62,25
OCT-224899207	**links**	1,9	68	61	77	66	85	65	79	61	77,25	63,25

OCT-219627904	**rechts**	1,84	80	63	73	65	73	61	73	57	74,75	61,5
OCT-219627904	**links**	1,87	83	63	76	66	77	61	72	57	77	61,75
OCT-219202102	**rechts**	1,78	80	55	78	62	81	59	73	54	78	57,5
OCT-219202102	**links**	1,78	85	58	79	62	77	57	72	52	78,25	57,25
OCT-211474904	**rechts**	1,77	55	52	76	62	82	63	73	57	71,5	58,5
OCT-211474904	**links**	1,8	86	63	78	64	57	55	73	57	73,5	59,75
OCT-206384201	**rechts**	1,52	68	52	59	53	58	49	60	48	61,25	50,5
OCT-206384201	**links**	1,55	59	49	62	56	68	54	55	49	61	52
OCT-203828802	**rechts**	1,39	44	41	59	52	65	50	53	42	55,25	46,25
OCT-203828802	**links**	1,47	70	50	62	51	61	46	58	43	62,75	47,5
OCT-220211912	**rechts**	1,64	74	56	65	55	71	54	65	48	68,75	53,25
OCT-220211912	**links**	1,58	77	57	64	55	62	50	58	45	65,25	51,75
OCT-201515401	**rechts**	1,69	74	50	71	58	80	59	70	51	73,75	54,5
OCT-201515401	**links**	1,71	76	51	70	58	79	60	70	52	73,75	55,25
OCT-217747701	**rechts**	1,75	74	62	68	64	66	57	66	55	68,5	59,5
OCT-217747701	**links**	1,8	80	66	71	65	63	58	69	56	70,75	61,25
OCT-213010308	**rechts**	1,9	74	62	79	66	87	64	74	56	78,5	62
OCT-213010308	**links**	1,87	83	64	75	66	76	61	72	57	76,5	62
OCT-203020402	**rechts**	1,87	86	68	76	65	69	57	73	58	76	62
OCT-203020402	**links**	1,9	91	67	78	67	70	58	74	58	78,25	62,5
OCT-211101107	**rechts**	1,62	73	54	68	59	70	49	65	50	69	53
OCT-211101107	**links**	1,67	71	56	69	60	71	55	64	49	68,75	55
OCT-211010303	**rechts**		76		81		86		81		81	
OCT-211010303	**links**		85		83		87		79		83,5	
OCT-218616405	**rechts**	1,91	85	66	76	65	77	61	75	59	78,25	62,75
OCT-218616405	**links**	1,83	60	57	72	66	85	65	74	57	72,75	61,25
OCT-206656212	**rechts**	1,47	45	43	57	54	72	56	58	45	58	49,5
OCT-206656212	**links**	1,47	75	52	59	53	41	49	52	44	56,75	49,5
OCT-205393510	**rechts**	1,56	52	50	64	57	71	53	58	48	61,25	52

OCT-205393510	**links**	1,6	66	53	66	57	69	53	60	50	65,25	53,25
OCT-202565702	**rechts**	1,51	68	53	61	53	58	48	56	48	60,75	50,5
OCT-202565702	**links**	1,5	65	51	62	53	60	49	55	47	60,5	50
OCT-207223109	**rechts**	1,65	68	51	67	55	79	57	68	50	70,5	53,25
OCT-207223109	**links**	1,55	46	46	55	54	76	57	68	50	61,25	51,75

Tabelle 14: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patientenkohorte - pRNFL

Ergebnisse der Patientengruppe mit schizophrener Erkrankung, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, pRNFL = peripapillary retinal nerve fiber layer = peripapilläre Nervenfaserschicht.

Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des peripapillären Ringscans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben.

	Auge	pRNFL
OCT-216939510	**rechts**	93
OCT-216939510	**links**	94
OCT-215767811	**rechts**	102
OCT-215767811	**links**	104
OCT-213567411	**rechts**	93
OCT-213567411	**links**	98
OCT-202473412	**rechts**	106
OCT-202473412	**links**	104
OCT-228454804	**rechts**	83
OCT-228454804	**links**	86
OCT-231990210	**rechts**	
OCT-231990210	**links**	105
OCT-206384610	**rechts**	84
OCT-206384610	**links**	87
OCT-216808402	**rechts**	112
OCT-216808402	**links**	113
OCT-224899207	**rechts**	104
OCT-224899207	**links**	105
OCT-219627904	**rechts**	86
OCT-219627904	**links**	84
OCT-219202102	**rechts**	93

OCT-219202102	**links**	
OCT-211474904	**rechts**	91
OCT-211474904	**links**	100
OCT-206384201	**rechts**	93
OCT-206384201	**links**	95
OCT-203828802	**rechts**	90
OCT-203828802	**links**	89
OCT-220211912	**rechts**	99
OCT-220211912	**links**	96
OCT-201515401	**rechts**	118
OCT-201515401	**links**	120
OCT-217747701	**rechts**	113
OCT-217747701	**links**	115
OCT-213010308	**rechts**	105
OCT-213010308	**links**	108
OCT-203020402	**rechts**	103
OCT-203020402	**links**	97
OCT-211101107	**rechts**	93
OCT-211101107	**links**	96
OCT-211010303	**rechts**	
OCT-211010303	**links**	80
OCT-218616405	**rechts**	100
OCT-218616405	**links**	102
OCT-206656212	**rechts**	88
OCT-206656212	**links**	89
OCT-205393510	**rechts**	99
OCT-205393510	**links**	95
OCT-202565702	**rechts**	87
OCT-202565702	**links**	87

OCT-207223109	**rechts**	88
OCT-207223109	**links**	81

Tabelle 15: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe – Retina gesamt

Ergebnisse der Kontrollgruppe, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, TV = Gesamtvolumen (engl. total volume), C0 = Sektor C0, N = nasal, S = superior, T = temporal, I = inferior, IR = Innenring, AR = Außenring. Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des Makulascans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Angegeben sind auch die Rohdaten der einzelnen Sektoren des ETDRS-Kreises, die aus methodischen Gründen für diese Arbeit in einen Innen- und Außenring gemittelt wurden (letzte beiden Spalten). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben, Messwerte für Retina_TV in Kubikmillimeter.

	Auge	Retina_TV	Retina_C0	Retina_N1	Retina_N2	Retina_S1	Retina_S2	Retina_T1	Retina_T2	Retina_I1	Retina_I2	Retina_IR	Retina_AR
OCT-318667004	**rechts**	8,45	282	332	311	333	288	318	281	336	282	329,75	290,5
OCT-318667004	**links**	8,20	275	324	295	325	284	311	276	322	272	320,5	281,75
OCT-331151201	**rechts**	9,04	300	365	337	363	312	343	288	361	300	358	309,25
OCT-331151201	**links**	9,02	303	368	333	365	314	345	284	359	300	359,25	307,75
OCT-315000303	**rechts**	9,03	300	357	334	360	314	340	295	346	300	350,75	310,75
OCT-315000303	**links**	9,08	298	362	337	361	313	340	294	352	305	353,75	312,25
OCT-310222506	**rechts**	8,99	320	371	322	368	301	359	294	366	297	366	303,5
OCT-310222506	**links**	8,93	308	367	320	369	306	351	288	363	295	362,5	302,25
OCT-308434007	**rechts**	9,22	321	380	333	378	310	367	304	372	302	374,25	312,25
OCT-308434007	**links**	9,20	319	375	331	379	308	365	305	370	302	372,25	311,5
OCT-316052306	**rechts**	8,27	226	310	306	326	295	310	269	323	282	317,25	288
OCT-316052306	**links**	8,27	231	318	304	321	290	309	272	322	283	317,5	287,25
OCT-327263310	**rechts**	8,48	260	339	317	336	294	319	274	329	286	330,75	292,75
OCT-327263310	**links**	8,49	263	340	312	337	292	323	278	334	287	333,5	292,25
OCT-328172411	**rechts**	8,03	284	322	297	317	275	305	258	315	269	314,75	274,75
OCT-328172411	**links**	8,00	278	318	293	318	277	301	259	307	271	311	275
OCT-320919212	**rechts**	8,40	242	335	303	333	298	319	276	330	281	329,25	289,5
OCT-320919212	**links**	8,45	243	335	308	335	295	321	276	332	286	330,75	291,25

OCT-305838505	**rechts**	8,42	297	336	306	341	288	327	275	327	281	332,75	287,5
OCT-305838505	**links**	8,53	295	337	308	343	293	332	281	336	284	337	291,5
OCT-313606405	**rechts**	9,76	298	380	376	382	331	364	311	387	330	378,25	337
OCT-313606405	**links**	9,72	292	390	375	386	325	367	308	386	330	382,25	334,5
OCT-307616303	**rechts**	8,28	274	334	296	335	290	320	272	327	274	329	283
OCT-307616303	**links**	8,30	266	333	297	335	292	317	272	328	276	328,25	284,25
OCT-306313408	**rechts**	9,08	291	356	331	357	309	339	303	354	309	351,5	313
OCT-306313408	**links**	8,98	283	350	327	359	312	334	302	342	300	346,25	310,25
OCT-329555706	**rechts**	8,19	263	334	297	329	282	317	267	329	272	327,25	279,5
OCT-329555706	**links**	8,18	265	333	296	326	279	315	265	329	278	325,75	279,5
OCT-324121506	**rechts**	8,64	290	352	303	349	295	342	296	347	282	347,5	294
OCT-324121506	**links**	8,61	287	349	302	346	296	343	289	347	284	346,25	292,75
OCT-301697312	**rechts**	8,80	254	328	334	331	308	312	286	323	311	323,5	309,75
OCT-301697312	**links**	8,84	256	329	332	330	317	310	283	324	314	323,25	311,5
OCT-311959204	**rechts**	8,25	254	327	298	334	290	320	267	326	277	326,75	283
OCT-311959204	**links**	8,36	255	331	305	337	292	323	269	328	283	329,75	287,25
OCT-320786912	**rechts**	8,50	307	341	307	336	295	331	282	329	279	334,25	290,75
OCT-320786912	**links**	8,58	311	345	307	340	296	335	285	334	284	338,5	293
OCT-326172009	**rechts**	8,35	247	338	295	338	298	323	275	330	276	332,25	286
OCT-326172009	**links**	8,34	237	332	296	335	293	322	275	332	284	330,25	287
OCT-328111503	**rechts**	8,61	271	347	315	349	298	335	280	343	284	343,5	294,25
OCT-328111503	**links**	8,63	273	345	318	348	301	336	282	342	279	342,75	295
OCT-314060912	**rechts**	9,10	298	358	330	357	313	345	302	358	307	354,5	313
OCT-314060912	**links**	9,15	299	358	332	363	323	348	300	358	304	356,75	314,75
OCT-309990311	**rechts**	8,93	276	349	325	354	315	344	286	354	303	350,25	307,25
OCT-309990311	**links**	8,97	270	357	333	357	312	340	288	354	302	352	308,75
OCT-307949508	**rechts**	8,57	277	354	322	362	306	327	276	303	271	336,5	293,75
OCT-307949508	**links**	8,95	280	363	331	370	312	346	287	356	292	358,75	305,5

Tabelle 16: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe – RNFL

Ergebnisse der Kontrollgruppe, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, RNFL = retinal nerve fiber layer = retinale Nervenfaserschicht, TV = Gesamtvolumen (engl. total volume), N = nasal, S = superior, T = temporal, I = inferior, IR = Innenring, AR = Außenring.

Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des Makulascans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Angegeben sind auch die Rohdaten der einzelnen Sektoren des ETDRS-Kreises, die aus methodischen Gründen für diese Arbeit in einen Innen- und Außenring gemittelt wurden (letzte beiden Spalten). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben, Messwerte für RNFL_TV in Kubikmillimeter.

	Auge	RNFL_TV	RNFL_N1	RNFL_N2	RNFL_S1	RNFL_S2	RNFL_T1	RNFL_T2	RNFL_I1	RNFL_I2	RNFL_IR	RNFL_AR
OCT-318667004	**rechts**	0,89	19	47	24	35	16	18	24	41	20,75	35,25
OCT-318667004	**links**	0,7	16	36	18	29	15	16	19	30	17	27,75
OCT-331151201	**rechts**	1,08	23	59	28	46	18	20	30	48	24,75	43,25
OCT-331151201	**links**	0,98	21	54	24	40	16	18	27	45	22	39,25
OCT-315000303	**rechts**	1,02	23	58	30	42	17	19	27	42	24,25	40,25
OCT-315000303	**links**	1,01	22	57	28	37	16	18	27	48	23,25	40
OCT-310222506	**rechts**	0,94	22	52	28	38	16	18	28	41	23,5	37,25
OCT-310222506	**links**	0,91	22	49	28	39	17	18	27	37	23,5	35,75
OCT-308434007	**rechts**	1	25	55	30	39	19	19	30	42	26	38,75
OCT-308434007	**links**	0,95	21	53	28	34	19	19	29	44	24,25	37,5
OCT-316052306	**rechts**	0,82	17	41	23	36	17	18	23	36	20	32,75
OCT-316052306	**links**	0,85	20	44	22	36	17	19	23	36	20,5	33,75
OCT-327263310	**rechts**	0,8	19	44	22	30	16	16	23	35	20	31,25
OCT-327263310	**links**	0,82	20	44	22	29	16	18	24	38	20,5	32,25
OCT-328172411	**rechts**	0,74	18	39	21	29	15	16	19	32	18,25	29
OCT-328172411	**links**	0,75	19	37	20	31	15	16	20	33	18,5	29,25
OCT-320919212	**rechts**	0,79	18	41	23	35	15	15	22	33	19,5	31
OCT-320919212	**links**	0,82	18	44	21	34	16	17	22	34	19,25	32,25

OCT-305838505	**rechts**	0,92	20	51	23	37	16	16	22	42	20,25	36,5
OCT-305838505	**links**	0,97	21	52	23	39	16	20	26	44	21,5	38,75
OCT-313606405	**rechts**	1,1	23	67	26	42	16	18	29	51	23,5	44,5
OCT-313606405	**links**	1,15	23	75	28	39	18	18	27	55	24	46,75
OCT-307616303	**rechts**	0,89	21	46	26	40	18	18	24	37	22,25	35,25
OCT-307616303	**links**	0,88	21	46	26	37	18	17	26	38	22,75	34,5
OCT-306313408	**rechts**	0,98	22	52	28	40	18	19	28	44	24	38,75
OCT-306313408	**links**	0,89	22	47	27	38	16	17	24	37	22,25	34,75
OCT-329555706	**rechts**	0,89	22	51	26	37	16	17	24	36	22	35,25
OCT-329555706	**links**	0,86	20	47	23	34	15	17	23	38	20,25	34
OCT-324121506	**rechts**	0,89	24	44	25	37	18	19	27	38	23,5	34,5
OCT-324121506	**links**	0,91	24	45	28	40	18	19	27	36	24,25	35
OCT-301697312	**rechts**	0,99	19	52	23	41	18	19	23	50	20,75	40,5
OCT-301697312	**links**	1,02	18	52	21	42	16	20	23	52	19,5	41,5
OCT-311959204	**rechts**	0,92	21	50	24	40	15	17	24	40	21	36,75
OCT-311959204	**links**	0,99	21	53	27	40	17	19	25	47	22,5	39,75
OCT-320786912	**rechts**	0,92	22	48	24	39	16	17	24	41	21,5	36,25
OCT-320786912	**links**	0,88	21	46	23	37	16	17	23	38	20,75	34,5
OCT-326172009	**rechts**	1,04	24	56	27	47	18	18	29	45	24,5	41,5
OCT-326172009	**links**	1	23	52	27	40	17	18	31	48	24,5	39,5
OCT-328111503	**rechts**	0,95	21	52	28	38	18	19	29	42	24	37,75
OCT-328111503	**links**	0,92	20	51	24	35	19	20	28	40	22,75	36,5
OCT-314060912	**rechts**	1,1	24	56	30	44	18	19	30	56	25,5	43,75
OCT-314060912	**links**	1,1	25	55	30	51	19	19	31	49	26,25	43,5
OCT-309990311	**rechts**	0,89	21	46	23	40	17	18	25	38	21,5	35,5
OCT-309990311	**links**	0,94	22	50	26	39	18	18	26	41	23	37
OCT-307949508	**rechts**	0,95	22	55	29	38	17	18	24	40	23	37,75
OCT-307949508	**links**	0,92	22	53	27	38	18	17	25	37	23	36,25

Tabelle 17: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe - GCIPL

Ergebnisse der Kontrollgruppe, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, GCL = ganglion cell layer = Ganglienzellschicht, IPL = inner plexiform layer = innere plexiforme Schicht, GCIPL = kumulierte Schicht aus GCL und IPL, TV = Gesamtvolumen (engl. total volume), N = nasal, S = superior, T = temporal, I = inferior, IR = Innenring, AR = Außenring.

Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des Makulascans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Angegeben sind auch die Rohdaten der einzelnen Sektoren des ETDRS-Kreises, die aus methodischen Gründen für diese Arbeit in einen Innen- und Außenring gemittelt wurden (letzte beiden Spalten). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben, Messwerte für GCIPL_TV in Kubikmillimeter.

	Auge	GCIPL_TV	GCIPL_N1	GCIPL_N2	GCIPL_S1	GCIPL_S2	GCIPL_T1	GCIPL_T2	GCIPL_I1	GCIPL_I2	GCIPL_IR	GCIPL_AR
OCT-318667004	**rechts**	1,76	81	61	81	52	75	66	87	52	81	57,75
OCT-318667004	**links**	1,61	74	55	74	49	67	58	77	51	73	53,25
OCT-331151201	**rechts**	2,08	104	72	104	63	98	71	103	57	102,25	65,75
OCT-331151201	**links**	2,09	107	72	106	67	101	67	102	59	104	66,25
OCT-315000303	**rechts**	2,07	99	71	100	65	91	72	94	62	96	67,5
OCT-315000303	**links**	2,09	103	72	99	67	91	72	98	60	97,75	67,75
OCT-310222506	**rechts**	2,18	108	72	107	65	106	75	106	64	106,75	69
OCT-310222506	**links**	2,19	106	72	107	67	103	75	105	67	105,25	70,25
OCT-308434007	**rechts**	2,1	105	69	102	63	100	76	103	61	102,5	67,25
OCT-308434007	**links**	2,11	105	70	104	63	99	76	101	61	102,25	67,5
OCT-316052306	**rechts**	2,01	80	74	91	66	88	68	92	63	87,75	67,75
OCT-316052306	**links**	2	85	73	91	64	86	68	90	65	88	67,5
OCT-327263310	**rechts**	2,04	96	72	96	63	92	69	95	63	94,75	66,75
OCT-327263310	**links**	2,02	96	70	96	63	94	69	95	61	95,25	65,75
OCT-328172411	**rechts**	1,67	80	57	80	51	78	56	78	52	79	54
OCT-328172411	**links**	1,65	77	57	81	51	76	56	75	51	77,25	53,75
OCT-320919212	**rechts**	1,91	90	66	90	63	84	65	88	59	88	63,25
OCT-320919212	**links**	1,91	93	66	92	62	85	64	89	59	89,75	62,75

OCT-305838505	**rechts**	1,98	95	67	97	61	93	69	93	58	94,5	63,75
OCT-305838505	**links**	1,98	90	67	97	61	92	69	95	58	93,5	63,75
OCT-313606405	**rechts**	2,2	98	80	104	67	100	77	105	66	101,75	72,5
OCT-313606405	**links**	2,19	103	77	105	68	99	75	104	65	102,75	71,25
OCT-307616303	**rechts**	1,72	81	56	82	53	78	63	83	52	81	56
OCT-307616303	**links**	1,74	82	57	83	55	78	61	82	52	81,25	56,25
OCT-306313408	**rechts**	2,25	102	78	104	66	99	80	104	72	102,25	74
OCT-306313408	**links**	2,23	99	78	102	70	95	80	99	68	98,75	74
OCT-329555706	**rechts**	1,73	87	55	85	51	85	61	87	52	86	54,75
OCT-329555706	**links**	1,72	85	55	87	51	86	59	88	52	86,5	54,25
OCT-324121506	**rechts**	2,01	98	66	100	61	95	73	98	57	97,75	64,25
OCT-324121506	**links**	2,01	98	65	97	61	95	73	98	60	97	64,75
OCT-301697312	**rechts**	2,04	84	77	86	66	78	73	83	68	82,75	71
OCT-301697312	**links**	2,08	86	76	85	70	80	72	86	69	84,25	71,75
OCT-311959204	**rechts**	1,84	91	58	93	57	90	62	92	55	91,5	58
OCT-311959204	**links**	1,85	94	60	93	57	90	62	94	54	92,75	58,25
OCT-320786912	**rechts**	1,78	89	59	85	54	87	62	84	50	86,25	56,25
OCT-320786912	**links**	1,83	90	59	89	55	88	64	88	52	88,75	57,5
OCT-326172009	**rechts**	1,87	97	59	93	60	88	68	92	53	92,5	60
OCT-326172009	**links**	1,87	93	63	91	60	86	66	92	55	90,5	61
OCT-328111503	**rechts**	1,96	94	67	96	63	93	68	93	56	94	63,5
OCT-328111503	**links**	1,95	93	67	94	65	91	67	93	54	92,75	63,25
OCT-314060912	**rechts**	2,16	102	72	102	67	101	79	101	62	101,5	70
OCT-314060912	**links**	2,18	103	73	101	69	100	77	103	64	101,75	70,75
OCT-309990311	**rechts**	2,23	98	77	105	75	101	73	102	70	101,5	73,75
OCT-309990311	**links**	2,22	101	78	105	74	101	74	102	67	102,25	73,25
OCT-307949508	**rechts**	1,88	99	67	101	64	89	65	71	48	90	61
OCT-307949508	**links**	2,1	100	74	105	67	96	70	101	62	100,5	68,25

Tabelle 18: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe - INL

Ergebnisse der Kontrollgruppe, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, INL = inner nuclear layer = innere Körnerschicht, TV = Gesamtvolumen (engl. total volume), N = nasal, S = superior, T = temporal, I = inferior, IR = Innenring, AR = Außenring.

Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des Makulascans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Angegeben sind auch die Rohdaten der einzelnen Sektoren des ETDRS-Kreises, die aus methodischen Gründen für diese Arbeit in einen Innen- und Außenring gemittelt wurden (letzte beiden Spalten). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben, Messwerte für INL_TV in Kubikmillimeter.

	Auge	INL_TV	INL_N1	INL_N2	INL_S1	INL_S2	INL_T1	INL_T2	INL_I1	INL_I2	INL_IR	INL_AR
OCT-318667004	**rechts**	0,89	36	32	34	30	35	30	37	30	35,5	30,5
OCT-318667004	**links**	0,91	37	33	37	31	34	32	36	29	36	31,25
OCT-331151201	**rechts**	0,92	37	33	38	32	37	31	37	30	37,25	31,5
OCT-331151201	**links**	0,93	41	34	38	32	34	32	40	30	38,25	32
OCT-315000303	**rechts**	0,99	41	36	41	33	39	34	41	33	40,5	34
OCT-315000303	**links**	1,01	41	36	41	34	41	35	41	34	41	34,75
OCT-310222506	**rechts**	1,07	47	37	46	35	43	37	45	35	45,25	36
OCT-310222506	**links**	1,06	48	36	45	35	43	36	46	36	45,5	35,75
OCT-308434007	**rechts**	1,04	49	36	48	33	46	35	45	33	47	34,25
OCT-308434007	**links**	1,07	50	35	48	34	45	37	52	34	48,75	35
OCT-316052306	**rechts**	0,96	38	38	41	33	37	30	40	33	39	33,5
OCT-316052306	**links**	0,95	40	34	38	32	37	33	40	32	38,75	32,75
OCT-327263310	**rechts**	1	44	37	42	33	38	32	40	34	41	34
OCT-327263310	**links**	0,99	41	37	43	33	39	33	39	33	40,5	34
OCT-328172411	**rechts**	0,87	35	32	34	29	33	28	38	30	35	29,75
OCT-328172411	**links**	0,88	37	32	34	30	32	28	36	30	34,75	30
OCT-320919212	**rechts**	0,99	47	35	43	34	40	33	45	32	43,75	33,5
OCT-320919212	**links**	0,99	43	35	43	33	41	33	42	34	42,25	33,75

OCT-305838505	**rechts**	0,87	37	31	39	28	34	30	36	29	36,5	29,5
OCT-305838505	**links**	0,88	39	31	38	29	37	30	37	28	37,75	29,5
OCT-313606405	**rechts**	1,15	53	44	50	35	50	37	52	35	51,25	37,75
OCT-313606405	**links**	1,14	58	41	55	34	48	37	53	36	53,5	37
OCT-307616303	**rechts**	0,88	37	31	38	30	35	31	34	29	36	30,25
OCT-307616303	**links**	0,89	38	32	36	30	32	31	37	30	35,75	30,75
OCT-306313408	**rechts**	1,02	44	36	40	34	39	36	43	34	41,5	35
OCT-306313408	**links**	1,04	44	37	44	34	38	37	42	35	42	35,75
OCT-329555706	**rechts**	0,92	40	33	39	31	35	30	39	31	38,25	31,25
OCT-329555706	**links**	0,91	43	33	37	30	33	30	38	32	37,75	31,25
OCT-324121506	**rechts**	0,97	43	32	42	31	40	36	43	31	42	32,5
OCT-324121506	**links**	0,97	42	32	41	31	47	34	42	31	43	32
OCT-301697312	**rechts**	1,05	40	37	45	36	40	36	41	37	41,5	36,5
OCT-301697312	**links**	1,05	38	38	40	37	39	35	41	38	39,5	37
OCT-311959204	**rechts**	0,87	40	30	40	29	36	29	38	29	38,5	29,25
OCT-311959204	**links**	0,89	39	31	39	30	38	29	39	29	38,75	29,75
OCT-320786912	**rechts**	0,95	38	32	41	32	39	33	40	30	39,5	31,75
OCT-320786912	**links**	0,95	38	32	39	31	40	33	40	32	39,25	32
OCT-326172009	**rechts**	0,89	38	31	36	31	35	32	36	30	36,25	31
OCT-326172009	**links**	0,88	40	30	37	31	35	32	36	30	37	30,75
OCT-328111503	**rechts**	1	45	36	44	32	42	34	45	32	44	33,5
OCT-328111503	**links**	1	43	37	44	33	43	33	43	31	43,25	33,5
OCT-314060912	**rechts**	1,06	43	37	42	35	42	39	43	34	42,5	36,25
OCT-314060912	**links**	1,05	41	38	46	35	41	38	44	35	43	36,5
OCT-309990311	**rechts**	1,02	45	36	42	34	42	33	44	34	43,25	34,25
OCT-309990311	**links**	1	44	36	43	32	42	34	43	33	43	33,75
OCT-307949508	**rechts**	0,86	36	33	38	33	33	29	22	26	32,25	30,25
OCT-307949508	**links**	0,96	39	34	40	33	39	33	40	33	39,5	33,25

Tabelle 19: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe - OPL

Ergebnisse der Kontrollgruppe, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, OPL = outer plexiform layer = äußere plexiforme Schicht, TV = Gesamtvolumen (engl. total volume), N = nasal, S = superior, T = temporal, I = inferior, IR = Innenring, AR = Außenring.

Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des Makulascans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Angegeben sind auch die Rohdaten der einzelnen Sektoren des ETDRS-Kreises, die aus methodischen Gründen für diese Arbeit in einen Innen- und Außenring gemittelt wurden (letzte beiden Spalten). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben, Messwerte für OPL_TV in Kubikmillimeter.

	Auge	OPL_TV	OPL_N1	OPL_N2	OPL_S1	OPL_S2	OPL_T1	OPL_T2	OPL_I1	OPL_I2	OPL_IR	OPL_AR
OCT-318667004	**rechts**	0,75	28	27	29	25	27	25	33	26	29,25	25,75
OCT-318667004	**links**	0,89	70	37	33	26	25	24	41	27	42,25	28,5
OCT-331151201	**rechts**	0,75	30	26	30	25	30	26	32	25	30,5	25,5
OCT-331151201	**links**	0,81	52	31	30	25	28	25	31	26	35,25	26,75
OCT-315000303	**rechts**	0,73	30	25	27	24	29	25	30	25	29	24,75
OCT-315000303	**links**	0,73	30	26	29	25	26	24	31	24	29	24,75
OCT-310222506	**rechts**	0,76	31	27	30	26	29	27	30	25	30	26,25
OCT-310222506	**links**	0,79	41	30	30	25	29	26	31	26	32,75	26,75
OCT-308434007	**rechts**	0,79	35	30	32	25	27	26	34	26	32	26,75
OCT-308434007	**links**	0,8	37	29	31	26	28	27	32	27	32	27,25
OCT-316052306	**rechts**	0,9	61	40	32	27	24	25	39	30	39	30,5
OCT-316052306	**links**	0,9	52	30	34	28	29	31	40	31	38,75	30
OCT-327263310	**rechts**	0,99	61	46	38	31	27	25	38	32	41	33,5
OCT-327263310	**links**	0,91	38	34	40	31	32	29	35	31	36,25	31,25
OCT-328172411	**rechts**	0,77	28	28	30	27	29	24	32	28	29,75	26,75
OCT-328172411	**links**	0,77	27	29	30	26	29	25	31	27	29,25	26,75
OCT-320919212	**rechts**	0,7	30	26	26	24	26	23	28	24	27,5	24,25
OCT-320919212	**links**	0,69	27	24	26	24	27	24	27	24	26,75	24

OCT-305838505	**rechts**	0,81	46	30	29	25	27	25	36	26	34,5	26,5
OCT-305838505	**links**	0,75	27	26	27	25	30	26	30	26	28,5	25,75
OCT-313606405	**rechts**	0,83	30	34	34	27	28	26	33	29	31,25	29
OCT-313606405	**links**	0,88	52	37	31	27	29	25	34	30	36,5	29,75
OCT-307616303	**rechts**	0,76	31	28	29	25	27	25	33	26	30	26
OCT-307616303	**links**	0,77	35	28	31	26	29	25	34	26	32,25	26,25
OCT-306313408	**rechts**	0,74	27	26	28	25	29	26	28	26	28	25,75
OCT-306313408	**links**	0,81	40	33	29	26	27	25	33	27	32,25	27,75
OCT-329555706	**rechts**	0,74	33	27	28	24	26	24	32	25	29,75	25
OCT-329555706	**links**	0,8	45	33	31	24	27	24	35	27	34,5	27
OCT-324121506	**rechts**	0,76	32	28	29	25	28	26	31	25	30	26
OCT-324121506	**links**	0,76	32	28	30	25	26	25	32	26	30	26
OCT-301697312	**rechts**	0,82	27	28	43	28	34	28	28	28	33	28
OCT-301697312	**links**	0,82	26	27	33	28	45	28	31	28	33,75	27,75
OCT-311959204	**rechts**	0,74	35	27	27	25	27	24	31	25	30	25,25
OCT-311959204	**links**	0,75	35	29	27	25	26	24	31	25	29,75	25,75
OCT-320786912	**rechts**	0,77	31	25	33	25	32	25	35	26	32,75	25,25
OCT-320786912	**links**	0,8	31	26	38	27	33	26	32	28	33,5	26,75
OCT-326172009	**rechts**	0,74	31	26	33	25	27	25	31	24	30,5	25
OCT-326172009	**links**	0,73	27	26	33	25	26	25	29	24	28,75	25
OCT-328111503	**rechts**	0,68	25	24	26	24	24	24	25	24	25	24
OCT-328111503	**links**	0,7	26	25	25	24	26	25	27	24	26	24,5
OCT-314060912	**rechts**	0,89	29	27	35	28	54	36	32	27	37,5	29,5
OCT-314060912	**links**	0,91	31	34	37	27	47	35	32	29	36,75	31,25
OCT-309990311	**rechts**	0,86	54	37	32	27	26	25	31	27	35,75	29
OCT-309990311	**links**	0,77	27	27	30	27	33	26	28	27	29,5	26,75
OCT-307949508	**rechts**	0,78	34	27	31	26	27	25	43	25	33,75	25,75
OCT-307949508	**links**	0,81	36	28	34	28	29	26	38	27	34,25	27,25

Tabelle 20: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe - ONL

Ergebnisse der Kontrollgruppe, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, ONL = outer nuclear layer = äußere Körnerschicht, TV = Gesamtvolumen (engl. total volume), N = nasal, S = superior, T = temporal, I = inferior, IR = Innenring, AR = Außenring.

Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des Makulascans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Angegeben sind auch die Rohdaten der einzelnen Sektoren des ETDRS-Kreises, die aus methodischen Gründen für diese Arbeit in einen Innen- und Außenring gemittelt wurden (letzte beiden Spalten). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben, Messwerte für ONL_TV in Kubikmillimeter.

	Auge	ONL_TV	ONL_N1	ONL_N2	ONL_S1	ONL_S2	ONL_T1	ONL_T2	ONL_I1	ONL_I2	ONL_IR	ONL_AR
OCT-318667004	**rechts**	1,96	89	67	83	68	86	65	74	56	83	64
OCT-318667004	**links**	1,84	46	55	81	69	90	68	67	56	71	62
OCT-331151201	**rechts**	1,96	88	68	81	67	78	64	77	61	81	65
OCT-331151201	**links**	1,93	65	61	84	69	85	66	78	60	78	64
OCT-315000303	**rechts**	2,03	82	69	81	73	84	68	73	63	80	68,25
OCT-315000303	**links**	2,04	83	70	81	73	86	69	75	62	81,25	68,5
OCT-310222506	**rechts**	1,82	78	59	74	61	80	61	73	57	76,25	59,5
OCT-310222506	**links**	1,8	70	56	76	64	77	60	73	56	74	59
OCT-308434007	**rechts**	1,99	82	65	82	69	91	67	77	60	83	65,25
OCT-308434007	**links**	1,98	78	65	83	68	90	67	75	58	81,5	64,5
OCT-316052306	**rechts**	1,42	34	38	60	57	68	54	51	44	53,25	48,25
OCT-316052306	**links**	1,41	41	49	56	54	62	45	49	44	52	48
OCT-327263310	**rechts**	1,4	37	37	56	55	66	55	53	43	53	47,5
OCT-327263310	**links**	1,48	63	47	56	55	62	50	58	45	59,75	49,25
OCT-328172411	**rechts**	1,77	81	63	72	60	73	59	67	51	73,25	58,25
OCT-328172411	**links**	1,73	77	57	73	61	69	58	66	51	71,25	56,75
OCT-320919212	**rechts**	1,78	71	58	72	63	74	60	69	56	71,5	59,25
OCT-320919212	**links**	1,77	74	58	72	63	72	59	70	56	72	59

OCT-305838505	**rechts**	1,59	55	49	70	57	74	56	60	48	64,75	52,5
OCT-305838505	**links**	1,67	75	54	73	59	73	55	64	48	71,25	54
OCT-313606405	**rechts**	2,12	90	71	82	77	84	71	81	66	84,25	71,25
OCT-313606405	**links**	2,04	70	65	83	74	88	71	83	64	81	68,5
OCT-307616303	**rechts**	1,85	81	59	79	65	83	60	75	55	79,5	59,75
OCT-307616303	**links**	1,86	77	59	80	68	82	61	72	55	77,75	60,75
OCT-306313408	**rechts**	1,8	78	61	73	64	73	60	69	53	73,25	59,5
OCT-306313408	**links**	1,71	61	53	72	62	74	62	61	52	67	57,25
OCT-329555706	**rechts**	1,74	73	54	73	61	77	60	70	53	73,25	57
OCT-329555706	**links**	1,69	59	51	70	61	77	60	66	52	68	56
OCT-324121506	**rechts**	1,83	76	56	73	64	82	66	70	56	75,25	60,5
OCT-324121506	**links**	1,75	71	54	71	61	79	63	68	53	72,25	57,75
OCT-301697312	**rechts**	1,66	77	63	55	59	62	52	67	51	65,25	56,25
OCT-301697312	**links**	1,66	77	60	69	62	53	52	62	50	65,25	56
OCT-311959204	**rechts**	1,7	62	54	71	62	76	59	64	52	68,25	56,75
OCT-311959204	**links**	1,68	64	54	71	62	74	58	62	51	67,75	56,25
OCT-320786912	**rechts**	1,92	81	64	76	69	79	68	69	57	76,25	64,5
OCT-320786912	**links**	1,96	84	67	73	69	79	70	73	59	77,25	66,25
OCT-326172009	**rechts**	1,61	70	47	66	58	76	55	64	49	69	52,25
OCT-326172009	**links**	1,63	70	49	67	59	76	56	67	50	70	53,5
OCT-328111503	**rechts**	1,84	82	61	76	64	79	61	73	56	77,5	60,5
OCT-328111503	**links**	1,85	82	61	78	65	78	61	72	55	77,5	60,5
OCT-314060912	**rechts**	1,65	77	60	66	60	51	49	70	52	66	55,25
OCT-314060912	**links**	1,64	75	53	66	62	59	51	67	50	66,75	54
OCT-309990311	**rechts**	1,66	49	50	69	59	74	58	69	55	65,25	55,5
OCT-309990311	**links**	1,73	77	61	70	58	64	57	71	54	70,5	57,5
OCT-307949508	**rechts**	1,88	82	62	82	66	85	63	63	56	78	61,75
OCT-307949508	**links**	1,92	81	64	81	67	84	63	72	57	79,5	62,75

Tabelle 21: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Kontrollgruppe - pRNFL

Ergebnisse der Kontrollgruppe, für die im Zeitraum vom August 2014 bis zum November 2015 am Universitätsklinikum Ulm mittels Optischer Kohärenztomografie eine retinale Einzelschichtanalyse erhoben wurde.

OCT = Optische Kohärenztomographie, pRNFL = peripapillary retinal nerve fiber layer = peripapilläre Nervenfaserschicht.

Tabellarisch dargestellt sind die Rohdaten des peripapillären Ringscans mittels Heidelberg Spectralis-OCT. Jeder Proband erhielt einen pseudonymisierten Code (erste Spalte). Alle Messwerte sind in Mikrometern angegeben.

	Auge	pRNFL
OCT-318667004	**rechts**	97
OCT-318667004	**links**	75
OCT-331151201	**rechts**	105
OCT-331151201	**links**	106
OCT-315000303	**rechts**	97
OCT-315000303	**links**	96
OCT-310222506	**rechts**	100
OCT-310222506	**links**	99
OCT-308434007	**rechts**	99
OCT-308434007	**links**	98
OCT-316052306	**rechts**	113
OCT-316052306	**links**	115
OCT-327263310	**rechts**	99
OCT-327263310	**links**	97
OCT-328172411	**rechts**	87
OCT-328172411	**links**	89
OCT-320919212	**rechts**	92
OCT-320919212	**links**	89
OCT-305838505	**rechts**	100
OCT-305838505	**links**	97

OCT-313606405	**rechts**	100
OCT-313606405	**links**	104
OCT-307616303	**rechts**	86
OCT-307616303	**links**	87
OCT-306313408	**rechts**	109
OCT-306313408	**links**	109
OCT-329555706	**rechts**	91
OCT-329555706	**links**	95
OCT-324121506	**rechts**	97
OCT-324121506	**links**	101
OCT-301697312	**rechts**	103
OCT-301697312	**links**	106
OCT-311959204	**rechts**	100
OCT-311959204	**links**	98
OCT-320786912	**rechts**	74
OCT-320786912	**links**	66
OCT-326172009	**rechts**	107
OCT-326172009	**links**	100
OCT-328111503	**rechts**	91
OCT-328111503	**links**	92
OCT-314060912	**rechts**	123
OCT-314060912	**links**	122
OCT-309990311	**rechts**	117
OCT-309990311	**links**	119
OCT-307949508	**rechts**	93
OCT-307949508	**links**	98

Danksagung

Zahlreiche Personen waren an der Realisierung der vorliegenden Studie beteiligt.

Natürlich danke ich zuallererst sämtlichen Probanden herzlich für ihre Zeit und freundliche Kooperation. Ohne ihre Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen und einen Beitrag zur Wissenschaft zu leisten, wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Carlos Schönfeldt-Lecuona, ohne dessen Geduld und Kreativität dieses Projekt nicht realisierbar gewesen wäre. In jedem Stadium dieser Arbeit stand er mir mit seiner medizinisch-psychiatrischen Expertise, neuen Ideen und Kontakten sowie der notwendigen motivierenden Strenge zur Seite.

Danke an meinen Doktorandenkollegen Arno Schmidt für die jahrelange Freundschaft, die unzähligen Stunden in den OCT-Räumlichkeiten mit vielen Diskussionen und Meinungsverschiedenheiten sowie die Solidarität bei der gemeinsamen Durchführung dieses großen Projekts.
Gemeinsam sind wir in dieser Zeit, in denen viele Hindernisse und Zweifel zu überwinden waren, auf medizinischer, organisatorischer und menschlicher Ebene gewachsen.

Vielen Dank an alle beteiligten Mitarbeiter der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III der Universitätsklinik Ulm für ihre Unterstützung und Geduld, wenn unseretwegen der Ablauf auf Station einige Male verzögert wurde. Insbesondere vielen Dank an die Mitarbeiter des Sozialdienstes für die Hilfe bei zahlreichen koordinatorischen und logistischen Problemen.
Danke an Herrn Dr. Frieder Mall und seinem Team für die freundliche und unkomplizierte Kooperation, die die Durchführung dieser Studie ermöglichte.

Nicht zuletzt geht ein großer Dank an meine Familie und meine Freundin für die emotionale Unterstützung und die Ermutigung in schwierigen Situationen die Geduld nicht zu verlieren.

Lebenslauf

Diese Seite wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Diese Seite wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.