

Universität Ulm

Klinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph

Retinale Einzelschichtanalyse bei M. Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen: eine Studie mittels optischer Kohärenztomographie

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Max Schneider
aus Stuttgart

2018

Amtierender Dekan Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter Prof. Dr. med. Elmar Hans Pinkhardt

2. Berichterstatter Prof. Dr. med. Carlos Schönfeldt-Lecuona

Tag der Promotion 09.02.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iv
1 Einleitung	1
1.1 Parkinsonsyndrome (PS)	2
1.1.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS)	2
1.1.2 Multisystematrophie (MSA)	5
1.1.3 Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)	6
1.1.4 Klinische Diagnose-Scores	9
1.2 Auge und Retina	11
1.3 Visuelle und okuläre Symptome bei PS	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Patienten und Kontrollen	15
2.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)	16
2.2.1 Prinzip und Grundlagen	16
2.2.2 Übereinstimmung von OCT und Histologie	19
2.2.3 Verwendetes OCT	20
2.3 Bildakquisition	23
2.4 Verarbeitung der Schnittbilder	24
2.4.1 Verwendete Software	24
2.4.2 Kalibrierung der Software	24
2.4.3 Bildbearbeitung	27
2.4.4 Bildanalyse	29
2.5 Statistische Analyse	35
2.5.1 Varianzanalyse	35
2.5.2 Korrelationsanalyse	36

2.5.3	Grenzwertoptimierungskurve ONL/OPL	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Deskriptive Statistik	37
3.2	Ergebnisse der Varianzanalyse	38
3.2.1	Varianzanalyse Einzelschichten	38
3.2.2	Varianzanalyse Einzelschicht/Gesamte retinale Dicke	45
3.2.3	Varianzanalyse ONL/OPL	47
3.2.4	Varianzanalyse ETDRS-Felder	48
3.3	Ergebnisse der Korrelationsanalyse	49
3.3.1	Korrelation Einzelschichten mit Alter	49
3.3.2	Korrelation Einzelschichten mit Krankheitsdauer	50
3.3.3	Korrelation Einzelschichten mit klinischen Scores	50
3.4	Quotient ONL/OPL bei PSP und MSA	50
4	Diskussion	53
5	Zusammenfassung	69
6	Literaturverzeichnis	71
	Appendix	93
	Abbildungsverzeichnis	102
	Tabellenverzeichnis	104
	Danksagung	105
	Lebenslauf	106

Teile dieser Dissertation wurden bereits im folgenden Fachartikel veröffentlicht:

SCHNEIDER, M., MÜLLER, H.-P., LAUDA, F., TUMANI, H., LUDOLPH, A. C., KAS-SUBEK, J., & PINKHARDT, E. H. Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria), 121 (2014) 41–47.

Abkürzungsverzeichnis

µm	Mikrometer
AD	Alzheimer-Demenz
AUC	Area under the curve
BMP	Bitmap
CBS	Kortikobasales Syndrom
CCh	Choriocapillaris
CGL	Corpus geniculatum laterale
DLB	Demenz vom Lewy-Körper-Typ
ERG	Elektroretinogramm
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
ext.	externum
GCI	Glial cytoplasmatic inclusion
GCL	Ganglion cell layer
GRD	Gesamte retinale Dicke
H&Y	Hoehn & Yahr Score
HD	High Definition
IBAS	Intensity Based Analysis Software
INL	Inner nuclear layer
int.	internum
IPL	Inner plexiform layer
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
IS/OS	Inner segments/Outer segments
KI	Konfidenzintervall
L-Dopa	Levodopa
MAP	Microtubuli-assoziiertes Protein
MDS	Movement disorder society
mm	Millimeter
MPTP	Methylphenyltetrahydropyridin

MR, MRT	Magnetresonanz, Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
MSA-P, -C	Multisystematrophie vom Parkinson-, Zerebellären Typ
N., Nn.	Nervus, Nervi
NINDS-SPSP	National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society for PSP
NIPPS	Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syn- dromes
nm	Nanometer
OCT	Optische Kohärenztomographie
ONL	Outer nuclear layer
OPL	Outer plexiform layer
PARK	Parkinson disease protein
PPS	Parkinson Plus Scale
PS	Parkinsonsyndrom
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
PSP-P	Progressive supranukleäre Blickparese vom Parkinsontyp
RNFL	Retinal nerve fibre layer
ROC	Receiver operating characteristic
RPE	Retinal pigment epithelium
s.u.	Siehe unten
SD	Standardabweichung
SD-OCT	Spectral Domain OCT
SLD	Superlumineszenzdiode
SMDS	Short Motor Disability Scale
SNARE	Soluble NSF Attachment Protein Receptor
SPECT	Single photon emission computed tomography
Str.	Stratum
TD-OCT	Time Domain OCT
TH	Thyrosin-Hydroxylase
TIFT	Tensor Imaging and Fibre Tracking
UK	United Kingdom
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

1 Einleitung

Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP), die Multisystematrophie (MSA) sowie das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) sind neurodegenerative Erkrankungen, deren gemeinsames klinisches Merkmal der Parkinsonismus als Korrelat einer gestörten Funktion des Basalganglien-Netzwerks ist. Jedoch geht bei allen diesen Erkrankungen der neurodegenerative Prozess weit über die ausschließliche Affektion der extrapyramidal-motorischen Bahnen hinaus. So charakterisieren z.B. das Hinzutreten pyramidalen und zerebellärer Störungen aber auch die Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems (MSA) sowie frontotemporal kognitive Einschränkungen (PSP) die verschiedenen Krankheitsentitäten. Aus neuropathologischer Sicht lassen sich IPS, MSA und PSP einer jeweiligen Proteinopathie zuordnen, die im Verlauf der Erkrankung, einem bestimmten Muster folgend, verschiedene Regionen des zentralen und peripheren Nervensystems betrifft [166, 169]. Bei IPS steht die Ansammlung von α -Synuclein enthaltenden Lewy-Körperchen in Neuronen im Vordergrund [25]. Bei MSA besteht primär eine α -Synucleindeposition in Gliazellen [169]. Bei PSP kommt es zu einer Ablagerung von Tau-Protein in Neuronen und Gliazellen [169]. Somit sind die α -Synucleinopathien IPS und MSA wie auch die Tauopathie PSP multisystemische Erkrankungen des Nervensystems. Daraus ergibt sich der Ansatz zur Untersuchung der Retina bei diesen Erkrankungen: Sehnerv und Retina sind zentralnervösen Ursprungs und wachsen während der embryologischen Entwicklung als Fortsätze des Gehirns in den Augapfel ein [99]. Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche Veränderungen der einzelnen retinalen Zellschichten bei IPS, MSA und PSP in vivo mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) aufzuzeigen, die als Ausdruck der neurodegenerativen Prozesse dieser Erkrankungen gewertet werden können.

1.1 Parkinsonsyndrome (PS)

(PS) Der Begriff Parkinsonismus ist zunächst eine reine Beschreibung für ein Syndrom aus Hypokinese, Rigor und Ruhetremor als Zeichen einer gestörten Funktion der Basalganglien. Ursächlich können hierbei verschiedene Erkrankungen zugrunde liegen, die mit einer Funktionseinschränkung durch die genannten Symptomen einhergehen können [88].

Einerseits existieren symptomatische/sekundäre Auslöser für Parkinsonsymptome, deren häufigster Vertreter mit einem Anteil von 2,5 - 5 % an allen PS der vaskulär bedingte Parkinsonismus ist [64]. Weiter können die Symptome durch Medikamente/iatrogen (z.B. Neuroleptika), Noxen (z.B. Methylphenyltetrahydropyridin (MPTP), Kohlenmonoxid), Tumoren und Traumata ausgelöst werden [169].

Andererseits tritt Parkinsonismus als Symptomkomplex im Verlauf vieler neurodegenerativer Prozesse auf. Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten gehören dieser Gruppe der neurodegenerativ bedingten PS an. So liegt der beeinträchtigten Funktion von Neuronen, die in Regelkreise der Basalganglien verschaltet sind, im Falle von PSP eine entsprechende Tau-, bei IPS und MSA eine entsprechende α -Synucleinopathie zugrunde. Trotz des klinisch teilweise ähnlichen Bildes handelt es sich bei IPS, MSA und PSP um eigene Krankheitsentitäten.

1.1.1 IPS

Begriff & Epidemiologie Das IPS wurde erstmals 1817 durch James Parkinson als „Schüttellähmung“ (Shaking palsy) beschrieben [118]. Die Prävalenz steigt mit dem Alter exponentiell an [88]. In Europa wird insgesamt von einem Anteil von 0,1 - 0,3% Erkrankten an der Gesamtbevölkerung ausgegangen, womit das IPS eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen darstellt [38, 164]. Mit ca. 90% ist das IPS die häufigste Ursache für Parkinsonsymptome [37]. Daneben existieren erblich bedingte PS, die auf eine Mutation in einem der Parkinson disease protein (PARK)-Genloci zurückzuführen sind [5]. Der aktuelle Wissensstand lässt hier keine exakte Trennung zu. Manche der Mutatio-

nen werden sowohl mit dem regelmäßigen familiären Auftreten eines PS als auch mit dem Risiko für ein sporadisches/idiopathisches PS in Verbindung gebracht [13]. Monogenetische PS sind mit 5-10 % relativ selten [5].

Eine Assoziation mit einem der bekannten Genloci führt meist zu einem früheren Auftreten von Symptomen, Krankheitsbeginne unter 25 Jahren (juveniles PS) sind dabei äußerst selten aber möglich [80].

Während durch Hoehn und Yahr 1967 noch eine Erkrankungsdauer von 9,4 Jahren bis zum Tod ermittelt wurde, ist die Mortalität für Patienten mit IPS seit Einführung der symptomatischen Therapie gegenüber Gesunden nur gering erhöht [46, 161].

Pathologie Das IPS wird als neurodegenerative Erkrankung in die Gruppe der α -Synucleinopathien eingeordnet. Die Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB) ist eine verwandte, aus dem Spektrum der α -Synucleinopathien stammende Erkrankung. DLB und IPS werden dabei teilweise als unterschiedliche Ausprägung einer Krankheitsentität gesehen [2].

Charakteristisch für die Erkrankung ist die Lewy-Pathologie. Im Zytoplasma von Neuronen treten dabei globuläre Lewy-Einschlusskörperchen auf, in Dendriten und Axonen sind spindel- und fadenförmige „Lewy-Dendriten“ nachweisbar, welche zeitlich meist vor den Lewy-Körperchen auftreten [26, 27]. Hauptbestandteil beider pathologischer Erscheinungen ist fehlgefaltetes α -Synuclein [26, 42, 44]. Die Funktion dieses Proteins beim Gesunden ist noch nicht vollständig verstanden, fest scheint aber zu stehen, dass es u.a. präsynaptisch lokalisiert ist und über die Modulation von Soluble NSF Attachment Protein Receptor (SNARE)-Proteinen bei der Sekretion von Neurotransmittern eine Rolle spielt [26, 100]. Der Pathomechanismus der zellulären Schädigung konnte bislang nicht endgültig geklärt werden. Diskutiert werden lysosomale und proteosomale Dysfunktion, mitochondriale Dysfunktion und oxidativer Stress, sowie inflammatorische Prozesse durch eine Fehlregulation zentralnervöser Mikroglia [5]. Die von der Pathologie betroffenen Neurontypen haben teilweise Gemeinsamkeiten. Zellen mit einem langen, dünnen Axon und nur schwach ausgeprägter oder fehlender Myelinscheide scheinen besonders vulnerabel zu sein [24].

Die Lewy-Pathologie betrifft nur bestimmte Neuronenverbände und führt im Verlauf zu deren Degeneration. Der Fortschritt dieses Niedergangs an Neuronen geschieht in einer charakteristischen Reihenfolge von Prädilektionsstellen im Nervensystem. Aufgrund noch unbekannter Ursachen sind als erstes Bulbus olfactorius und enterisches Nervensystem betroffen [72]. Als möglicher Erklärungsansatz dient die „Dual-Hit“-Hypothese, gemäß derer von einem Pathogen ausgegangen wird, dass über die oberen Atemwege durch Verschlucken in das Verdauungssystem eindringt, wodurch die beiden genannten neuronalen Strukturen als erste exponiert werden [71]. Die Erkrankung schreitet vom Bulbus olfactorius auf direkt assoziierte Strukturen wie den entorhinalen Kortex fort, breitet sich von dort aber nicht weiter auf nicht-olfaktorische Rindengebiete aus [26]. Anzumerken ist hier, dass im Gegensatz zum Bulbus olfactorius im Riechepithel bislang keine IPS-typische α -Synuclein-Pathologie festgestellt werden konnte [45, 121]. Bislang konnte nicht geklärt werden, ob der Prozess, der letztendlich zur neuronalen Degeneration führt, allein über Bulbus olfactorius und assoziierte Strukturen, N. Vagus und assoziierte Strukturen oder über das sympathisch-autonome Nervensystem das Gehirn erreicht [39].

Die Ausbreitung der Neurodegeneration im ZNS geschieht nach Braak et al. in sechs Stadien, unterteilt in drei präsymptomatische und drei symptomatische Phasen [25, 26]: Die Erkrankung steigt demnach gemäß einem retrograden axonalen Transport aus dem Hirnstamm (Nuclei nervi vagi/glossopharyngei und Locus coeruleus) auf und erreicht in der dritten, noch präsymptomatischen Stadium, die Substantia nigra pars compacta der Stammganglien. Hier kommt es durch den Untergang dopaminergischer Neurone zum Übergang vom präsymptomatischen zum symptomatischen Stadium, die typischen motorischen Symptome treten auf [25]. Die Erkrankung schreitet weiter fort über Mesocortex und cholinerge Kerngebiete des Vorderhirns, Assoziationsgebiete des Neocortex, prämotorische Gebiete und schließlich primäre motorische und sensorische Gebiete [25, 26].

Symptomatik Klinisch wird der Ausbruch der Erkrankung typischerweise erst durch die Trias der motorischen Symptome Rigor, Tremor und Hypokinese apparent [88]. Gemäß dem Modell nach Braak besteht hier aber schon ein fortge-

schrittenes Krankheitsstadium. Durch das komplexe Läsionsmuster, welches vor, während und auch nach der nigrostriatalen Degeneration stattfindet, treten eine Reihe nicht-motorischer Symptome auf. Zu den wichtigsten zählen Störungen der Geruchswahrnehmung, des Schlafens, vegetativer und neuropsychiatrischer Funktionen sowie des Sehens (Abschnitt 1.3) [83]. Hyposmie (N. olfactorius), Beeinträchtigung von Blasen- und gastrointestinaler Funktion (N. vagus) sind die typischen präklinischen Symptome [83], welche den motorischen Symptomen teilweise um Jahre vorausgehen können. Das Riechvermögen wird in einer multizentrischen Studie mit 400 IPS-Patienten in nur 3,3 % der Fälle als nicht beeinträchtigt beschrieben [66].

1.1.2 MSA

Begriff & Epidemiologie Der Begriff der MSA besteht seit 1969 und umfasst einen Komplex aus Parkinson- plus autonomen und zerebellären Symptomen. Dazu kommt eine Beteiligung des pyramidal-motorischen Systems. Aufgrund der neuropathologischen Übereinstimmung werden ursprünglich verschiedene Krankheitsentitäten wie olivopontozerebelläre Atrophie, Shy-Drager-Syndrom und striatonigrale Degeneration als verschiedene Ausprägungen der selben Erkrankung zusammengefasst [61, 116]. Zur Prävalenz der MSA existieren relativ wenige Daten, die Erkrankung ist gegenüber der IPS relativ selten. Jedoch muss von einer gewissen Anzahl von MSA-Erkrankten ausgegangen werden, welche aufgrund teilweise uneindeutiger Symptome nie als solche diagnostiziert werden. Je nach Veröffentlichung wird von einer Prävalenz von 1,9 - 5 von 100.000 ausgegangen [16, 144, 156, 162]. Die Symptome der Krankheit treten durchschnittlich um das 60. Lebensjahr auf [16, 162], die Überlebenszeit ab Symptombeginn beträgt ca. 6 Jahre [14, 16, 162].

Pathologie Die MSA ist aus neuropathologischer Sicht eine α -Synucleinopathie. Entgegen der Lewy-Degeneration beim IPS sind „Glial cytoplasmatic inclusions“ oder „Papp-Lantos-Körperchen“ das Charakteristikum der MSA [116]. Diese Glia-Einschlüsse finden sich primär in Oligodendrozyten, in geringerem Ausmaß auch in Neuronen [117]. Sie bestehen zu einem Großteil aus

α -Synuclein [147, 160]. Die Proteinablagerungen führen im Verlauf der Erkrankung zum Neuronenverlust und Gliosen [117]. Wie beim IPS bestehen Prädilektionsstellen mit denen die klinische Ausprägung der Krankheit einhergeht. Für die sichere Diagnose einer MSA muss neben den Proteineinschlüssen neuropathologisch eine Degeneration striatonigraler oder olivopontocerebellärer Strukturen nachgewiesen sein [57]. Zu diesen Eckpfeilern kommen gemäß der „Atrophie multipler Systeme“ verschiedene weitere Läsionen auf Gehirn- aber auch Rückenmarksebene, welche die verschiedenen autonomen Symptome verursachen, aber auch an der posturalen Instabilität beteiligt sind [57, 116, 117, 168]. Die Sehbahn ist arm bis frei an GCIs [117], für das restliche Gehirn ist umstritten, ob eine Korrelation zwischen GCI-Dichte und Ausmaß der neuronalen Atrophie besteht [115, 117]

Symptomatik Aus den vorherrschenden klinischen Symptomen resultiert die Einteilung in die MSA vom Parkinson-Typ (MSA-P), oder die MSA vom zerebellären Typ (MSA-C), je nachdem ob Parkinson-Symptome oder eine zerebelläre Ataxie im Vordergrund stehen [57]. Dazu kommen in unterschiedlich ausgeprägtem Grad kortikospinale Symptome wie Pyramidenbahnzeichen und Hyperreflexie sowie Beeinträchtigung autonomer Funktionen wie orthostatische Dysfunktion, Blasenentleerungsstörungen und erektile Dysfunktion, letztere bei Männern häufig als erstes Symptom [57, 86, 158]. Die Überschneidung vieler Symptome der MSA-P mit der IPS macht besonders zu Beginn der Erkrankung die Unterscheidung kompliziert [168]. Die Symptome der MSA schreiten üblicherweise schneller fort als beim IPS. Anfänglich ist in einem Drittel der Fälle eine symptomatische Therapie mit Levodopa (L-Dopa) möglich [34].

1.1.3 PSP

Begriff & Epidemiologie Die PSP („Progressive Supranuclear Palsy“) wurde erstmals 1964 beschrieben [150]. Sie ist ebenfalls ein neurodegeneratives, sogenanntes atypisches Parkinson-Syndrom und tritt etwas häufiger als die MSA auf. So wird von einer Prävalenz von 6,4 von 100.000 ausgegangen [93, 144],

aufgrund schwieriger Diagnosestellung und häufiger Fehldiagnosen muss aber von einer höheren Prävalenz ausgegangen werden [93]. Mit dem Alter als Risikofaktor für die Erkrankung steigt die Inzidenz in höheren Altersgruppen steil an [23]. Mittleres Erkrankungsalter ist 63 Jahre, mittlere Überlebenszeit 2-7 Jahre [14].

Pathologie Die PSP gehört als neurodegenerative Erkrankung dem Spektrum der Tauopathien an. Das namensgebende Protein Tau kommt hauptsächlich im Gehirn, in Spuren aber auch in peripheren Organen vor. Es spielt als Microtubuli-Assoziiertes Protein (MAP) eine wichtige Rolle beim intraneuronalen Transport entlang der Mikrotubuli sowie beim Wachstum und Umbau des Zytoskeletts und dessen Interaktion mit anderen Zellorganellen. Es besitzt damit eine essentielle Funktion für die strukturelle Integrität und das Überleben der Zelle [155]. Beim Gesunden liegt Tau in löslicher Form vor und besitzt die Eigenschaft, reversibel an Mikrotubuli zu binden. Es unterliegt einem hohen Umsatz [155]. Innerhalb der Neurone kommt es hauptsächlich im Bereich der Axone und weniger in Dendriten oder Zellkörpern von Neuronen oder Glia vor [30].

Bei Tauopathien kommt es zu Fehlfunktionen im Metabolismus des Proteins, deren zugrundeliegende Ursachen bisher ungeklärt sind [155]. Es entstehen Ablagerungen von Tau-Bündeln, welche die ursprüngliche Affinität zu Mikrotubuli verloren haben und dem Abbau durch Proteolyse widerstehen [29]. Als einer der wichtigsten Faktoren für eine Änderung physiologischer Eigenschaften wird die Hyperphosphorylierung von Tau angesehen. Es scheinen aber noch weitere posttranslationale Prozesse bei der Bildung pathologischer Tau-Aggregate eine Rolle zu spielen, da aufgrund des Nachweises von Bündeln nicht-phosphorylierten Taus nicht auszuschließen ist, dass die Hyperphosphorylierung erst nach der Aggregation stattfindet [29, 155].

Durch die Zusammenlagerung bilden sich in Neuronen neurofibrilläre Bündel, auf Glia-Seite entstehen büschelartige Ablagerungen in Astrozyten und oligodendrogliale Einschlusskörper [169]. Die PSP unterscheidet sich hier von der Alzheimer-Demenz (AD), ebenfalls einer Tauopathie, durch das charakteristische Vorliegen gerader Filamente, bestehend aus zwei bestimmten Tau-

Isoformen (gegenüber helikalen Filamenten aus drei Tau-Isoformen bei AD) [29, 51]. Die PSP ist hierbei neuropathologisch verwandt mit anderen Tauopathien wie dem kortikobasalen Syndrom (CBS) [165].

Ursprünglich wurde die durch PSP bedingte Degeneration von Neuronen hauptsächlich im Hirnstamm sowie in den Basalganglien und zerebellär beschrieben [150]. Innerhalb der Basalganglien sind Nucleus subthalamicus, Substantia nigra und Globus pallidus betroffen [170]. Diese subkortikalen Läsionen führte zunächst zur Klassifizierung der PSP zu den subkorticalen Demenzen [36], später wurden jedoch auch neocorticale Degenerationen beschrieben [15, 170].

Symptomatik Die Verteilung der Last an Neurofibrillen unterliegt interindividuellen Schwankungen, was zu Beginn der Erkrankung eine uneinheitliche klinische Ausprägung bedingen kann. Meist kommt es im Verlauf jedoch zu einer Konvergenz der Symptome [149]. Als häufigste Ausprägungen wird das Richardson-Syndrom (oder PSP vom Richardson-Typ) von der PSP vom Parkinson-Typ (PSP-P) unterschieden. Während sich das Richardson-Syndrom in Stürzen unklarer Genese, posturaler Instabilität, Blickstörungen und kognitiver Dysfunktion äußert, stehen beim PSP-P zunächst asymmetrische Parkinsonsymptome (Rigor, Tremor, Bradykinese) im Vordergrund. Dabei besitzt PSP-P einen längeren Krankheitsverlauf, zu dessen Beginn Patienten, im Gegensatz zum Richardson Syndrom, meist auf eine L-Dopa-Therapie ansprechen [170]. Es existieren aber auch verschiedene atypische klinische Verlaufsformen einer später neuropathologisch als PSP diagnostizierten Erkrankung, in deren Verlauf Gangblockierungen ohne Ansprechen auf eine L-Dopa Therapie, eine langsame, angestrengte Sprachproduktion mit bucco-fazialer Apraxie, ein Verlust der fließenden Sprachproduktion mit Agrammatismus, ein „Alien limb“-Phänomen, eine frontotemporale Demenz, eine zerebelläre Ataxie oder Symptome einer Motoneuron-Erkrankung auftreten können [130].

1.1.4 Klinische Diagnose-Scores

Der klinischen Diagnosestellung aber auch der Beobachtung des Krankheitsverlaufs dienen verschiedene Score-Systeme. In dieser Arbeit werden zur statistischen Analyse folgende vier Scores verwendet.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) UPDRS ist der am weitesten verbreitete Score für das IPS. Er wurde 1980 entwickelt und seitdem mehrfach überarbeitet. Die aktuelle Version, der Movement disorder society (MDS)-UPDRS besteht aus den Teilen I - IV. Teil I erfragt nicht-motorische Symptome wie kognitive Einschränkungen, Halluzinationen, Stimmung, Schlafverhalten, Schmerzen und Probleme bei Stuhlgang und Miktion. Teil II betrifft motorische Einschränkungen des alltäglichen Lebens, wie Essen, Schreiben usw. Teil III besteht aus einer motorischen Untersuchung, in der Sprache und Gesichtsausdruck, Motorik der Extremitäten, Haltung und Gang getestet werden. Teil IV besteht wiederum aus Fragen zu Dyskinesien und motorischen Fluktuationen [60]. Allein Teil III findet Berücksichtigung in dieser Arbeit.

Short Motor Disability Scale (SMDS) Der Test beinhaltet ein System von null bis drei Punkten, welche z.B. bezogen auf motorische Fähigkeiten für Aktivitäten wie Sprache, Tremor, Haltungsstabilität, Rigor, Aufstehen von einem Stuhl oder Gangbild vergeben werden [129].

Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes - Parkinson Plus Scale (NNIPPS-PPS) Die NNIPPS-Kriterien leiten sich von den Konsensuskriterien für atypische PS „NINDS-SPSP“ ab (s.u.). Sie dienen bei Vorliegen eines atypischen PS zur Unterscheidung zwischen PSP und MSA. Ursprünglich wurden sie für eine Phase-III Medikamentenstudie entwickelt, in der gegenüber den Konsensuskriterien eine erhöhte Sensitivität gewünscht war. Das Vorliegen eines akinetisch-rigiden Syndroms, der Beginn der Symptome nach dem dreißigsten Lebensjahr sowie eine Krankheitsdauer zwischen zwölf Monaten und acht Jahren waren die Einschlusskriterien. Die Zuteilung zur PSP-Gruppe erfolgte, wenn zusätzlich zu den drei genannten Kriterien eine supranukleäre Ophthalmoplegie und eine posturale Instabilität oder Stürze innerhalb von drei Jahren nach Erkrankungsbeginn auftraten. Die Zuteilung

zur Gruppe MSA erfolgte, wenn zusätzlich zu den drei genannten Kriterien eine bzw. mehrere der folgenden Symptome auftraten: Symptomatische autonome Dysfunktion, Zerebelläre Ataxie und Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung. Ebenso waren hier posturale Instabilität sowie Stürze innerhalb von drei Jahren nach Erkrankungsbeginn Einschlusskriterien. Sensitivität und Spezifität der Diagnosen mittels dieser diagnostischen Kriterien werden in der Studie für MSA mit 0,96 und 0,91 sowie für PSP mit 0,95 und 0,84 angegeben. Die Berücksichtigung der Parkinson-Plus-Symptome lässt keine Anwendung beim IPS zu [14, 120].

Hoehn & Yahr (H&Y) Als weiterer, weit verbreiteter Score kommt die Skala nach Hoehn & Yahr zum Einsatz. Die ursprüngliche Version von 1967 beschreibt den Verlauf der Symptome der IPS über fünf Stufen beginnend bei einseitigen Symptomen mit minimaler oder fehlender funktioneller Beeinträchtigung über bilaterale Symptome, das Auftreten von posturaler Instabilität, das Eintreten zunehmender Gangunfähigkeit bis hin zu Bettlägerigkeit bzw. Rollstuhlbindung [76]. Im Laufe der Zeit wurde der Score angepasst und durch die Einführung von mehreren Zwischenschritten feiner aufgelöst. Er wird außerdem zunehmend über die IPS hinaus für verschiedene Bewegungsstörungen angewendet [59].

Für die PSP existieren vom „National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society for PSP, Inc.“ (NINDS-SPSP) publizierte Diagnosekriterien [94, 95]. Diese entsprechen den Konsensuskriterien für die PSP. Im klinischen Umfeld lässt sich je nach Symptomausprägung die Einteilung einer möglichen oder wahrscheinlichen Erkrankung zu, die definitive Diagnose einer PSP lässt sich erst per histopathologischer Untersuchung post-mortem stellen.

Für die klinische Diagnose einer MSA existieren ebenfalls Konsensuskriterien [57]. Auch hier wird nach Kriterien für eine mögliche oder wahrscheinliche MSA unterschieden. Je nach Zusatzsymptomen kann mitunter die Einteilung in MSA-C (Zerebelläre Ataxie dominierend) oder MSA-P (Parkinsonismus dominierend) erfolgen.

1.2 Auge und Retina

Wie Eingangs erwähnt entsteht die Retina durch eine Ausstülpung des zentralen Nervensystems während der embryonalen Entwicklung. Aus dem Diencephalon entspringt beidseits ein sogenanntes Augenbläschen, welches sich im Verlauf zum Augenbecher weiterbildet [99]. Durch die Becherbildung entstehen zwei Blätter aus denen sich die Retina entwickelt. Ein äußeres Blatt, welches sich zum retinalen Pigmentepithel (RPE; Stratum pigmentosum) differenziert sowie ein inneres Blatt, aus dem das Stratum nervosum (neuronale Retina) entsteht [99]. Es resultieren von innen (proximal/Glaskörper) nach außen (distal/Choriocapillaris) die in Tabelle 1 beschriebenen Schichten.

Tabelle 1: Retinale Schichten nach [99], [167] und [125]; Stratum (Str.), internum (int.), externum (ext.)

Lateinische Nomenklatur	Englische Nomenklatur	Englische Abkürzung
Str. limitans int.	Inner limiting membrane	ILM
Str. neurofibrarum	Retinal nerve fibre layer	RNFL
Str. ganglionicum	Ganglion cell layer	GCL
Str. plexiforme int.	Inner plexiform layer	IPL
Str. nucleare int.	Inner nuclear layer	INL
Str. plexiforme ext.	Outer plexiform layer	OPL
Str. nucleare ext.	Outer nuclear layer	ONL
Str. limitans ext.	Outer limiting membrane	OLM
	Inner/Outer segments	IS/OS
Str. pigmentosum	Retinal pigment epithelium	RPE
Choriocapillaris	Choriocapillaris	CCh

Aus Gründen der Übersicht werden im Weiteren die englischen Abkürzungen verwendet. Für die Schichten sind verschiedene Zelltypen charakteristisch. Die ILM stellt die Grenze zum Glaskörper dar. Die RNFL setzt sich zusammen aus Axonen der GCL, deren Ganglienzellen bilden in der IPL Synapsen mit Axonen von Zellen der INL. In der INL finden sich die Perikaria von bipolaren, horizontalen und amakrinen Zellen, diese sind in der OPL auf die Photorezeptoren der ONL verschaltet. Nach außen gehen die proximalen Anteile der Photorezeptoren (kernhaltiger Anteil) in der OLM in die Innensegmente über, welche proximal das „Myoid“ mit Golgi-

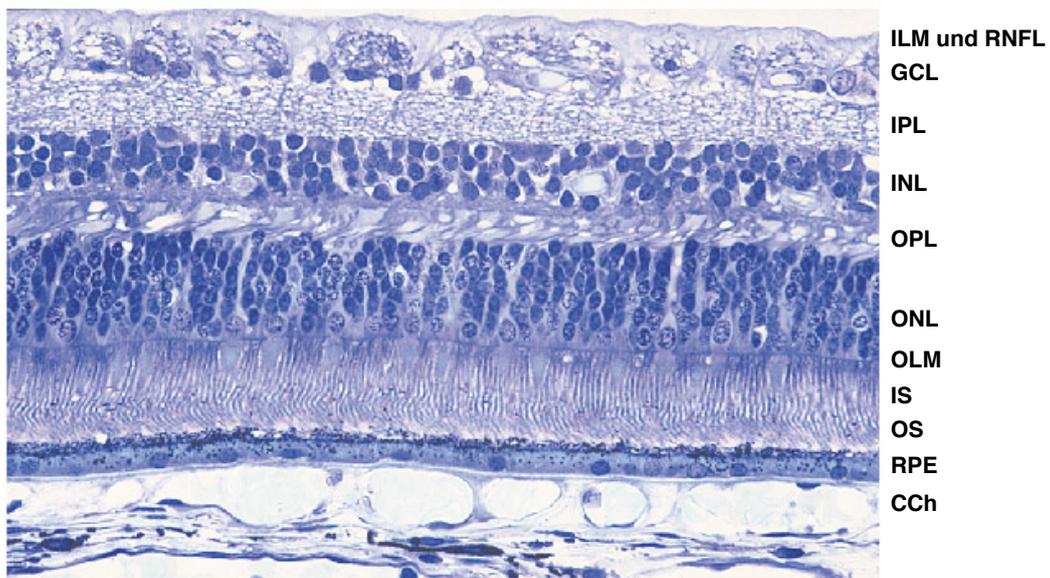


Abbildung 1: **Retinale Histologie** modifiziert nach [153]. Inner limiting membrane (ILM), Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer (GCL), Inner plexiform layer (IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL), Outer limiting membrane; Inner/Outer segments (IS, OS), Retinal pigment epithelium (RPE), Choriocapillaris (CCh).

This image has been derived from the original article „Transcriptome analysis of the retina“ by Swaroop, A., & Zack, D. J., *Genome Biology*, 3 (8), REVIEWS1022 (DOI: 10.1186/gb-2002-3-8-reviews1022 <http://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/gb-2002-3-8-reviews1022>). Modification: Replaced labels “a, b, c” on right hand side by anatomical abbreviations. The original article is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license (CC BY 4.0; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Apparat und Endoplasmatischem Retikulum, distal das „Ellipsoid“ mit Mitochondrien enthalten. Distal an die Innensegmente schließen sich die Außensegmente an, Membranstapel mit Sehfärbstoff, welche ins RPE ragen [167].

Von den Photorezeptoren (distal) richtung Sehnerv (proximal) wird der Aufbau im Kontext seiner synaptischen Verschaltung beschrieben. Die Verschaltung kann in der Retina in zwei Richtungen unterteilt werden.

Vertikal Die Photorezeptoren sind das erste Neuron der Sehbahn. Sie sind nach proximal mit Bipolarzellen, dem 2. Neuron der Sehbahn, verschaltet. Ganglienzellen stellen das 3. Neuron der Sehbahn dar, sie bilden in der IPL Synapsen mit den Bipolarzellen und organisieren diese in rezeptive Felder [167]. Die

Axone der Ganglienzellen bilden schließlich die RNFL und verlaufen bis zur Bildung des Sehnervs nicht-myelinisiert unter der ILM [131].

Im blinden Fleck lagern sie sich zum Sehnerv zusammen, der Großteil der Axone läuft zum Corpus geniculatum laterale (CGL) im Diencephalon, wo die Umschaltung auf das 4. Neuron der Sehbahn stattfindet. Diese 4. Neurone verbinden als Sehstrahlung CGL und primäre Sehrinde im Okzipitallappen.

Horizontal Die Signaltransduktion wird durch eine horizontale Verschaltung moduliert. In der INL befinden sich randständig zur OPL Horizontalzellen, welche durch Quervernetzung der Verbesserung des Kontrastsehens dienen [99]. Amakrine Zellen, eine weitere Untergruppe von Zellen der horizontalen Verschaltung, befinden sich im Bereich der IPL [163], sie interferieren mit Dendriten von Ganglienzellen und Axonen von Bipolarzellen [167] und beeinflussen Farb- und Kontrastwahrnehmung [140]. Des Weiteren modulieren interplexiforme Zellen, welche mit ihren Ausläufern OPL und IPL verbinden, die retinale Signalweiterleitung [111].

Die Netzhaut ist durch ihre Komplexe längs- und Querverschaltung wesentlich am Kontrastsehen beteiligt, wobei an der Kontrastwahrnehmung auch die primäre Sehrinde im Okzipitallappen sowie höhere Sehzentren beteiligt sind [6]. Verschiedene Typen dopaminergener Neurone konnten in der menschlichen Retina bislang nachgewiesen werden. Ein Subtyp der amakrinen Zellen mit Sitz des Zellkörpers in der INL an der Grenze zur IPL verbindet durch seine Ausläufer andere amakrine Zellen in der IPL. Weiter sind interplexiforme dopaminerge Zellen beschrieben, welche IPL und OPL verbinden [53, 171].

Gliazellen Müller-Zellen, eine Unterform der Astrozyten, bilden die Stützzellen der Retina und verbessern durch ihre optischen Eigenschaften die Lichttransduktion zu den Photorezeptoren [52]. Die Enden dieser radiär angeordneten Gliazellen bilden distal die OLM und proximal die ILM, ihre Perikaria liegen in der INL [99, 131]. Astrozyten befinden sich im Bereich der GCL, sie sind mit Ganglienzellen und oberflächliche Blutgefäßen assoziiert [125]. Oligodendrozyten bilden die Myelinscheide des N. opticus, innerhalb der Retina können sie ebenfalls vereinzelt in der GCL vorkommen [131, 163]. Das Vorkommen von Mikroglia ist ebenfalls in der menschlichen Retina nachgewiesen [125, 163].

1.3 Visuelle und okuläre Symptome bei PS

IPS Beim IPS kann es zu einer Reihe retinal bedingter, visueller Symptome kommen, unter anderem ist die Kontrastwahrnehmung vermindert [89]. Eine Störung des Transmittergleichgewichts führt hierbei zu einer Beeinträchtigung von rezeptiven Feldern der Ganglionzellen [17, 81]. Die Symptome sprechen auf eine Gabe von L-Dopa an [79]. Neuropsychologisch konnte gezeigt werden, dass das Farbsehen bei IPS reduziert ist [122]. Aber auch Untersuchungen mittels Elektretinogramm (ERG) konnten zeigen, dass die Verschaltung von Zapfen auf Ganglienzellen und damit das retinale Farbsehen kompromittiert ist [139].

MSA Bei der MSA konnte eine Beeinträchtigung des räumlich-visuellen Sehens wie beim IPS nicht gezeigt werden [9], die Kontrastwahrnehmung scheint ebenso nicht beeinträchtigt [40]. Ein Fallbericht über ein verändertes ERG und Papillenblässe weist jedoch auf die Möglichkeit einer Beeinträchtigung der Retina bei MSA hin [10].

PSP Das typische ophthalmologische Symptom der PSP ist die namensgebende Blickparese, die besonders Augenbewegungen in vertikaler Richtung betrifft [126]. Bak et al. konnten eine leichte Einschränkung räumlich-visueller Funktionen feststellen, die aber der allgemeinen kognitiven Beeinträchtigung zugeschrieben wurden [9]. Als Zeichen einer Beeinträchtigung der retinalen Physiologie konnte eine veränderte Kontrastwahrnehmung sowie veränderte Amplituden im ERG gezeigt werden [89]. Weitere visuelle Symptome bleiben mit Verschwommen- und Doppelsehen sowie Augenschmerzen aber eher unspezifisch [54]. Der Großteil der untersuchten und damit beschriebenen Symptome betrifft die Okulomotorik [8].

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Kontrollen

Zu der Teilnahme an der Studie erklärten sich 19 PSP-, elf MSA- und 71 IPS-Patienten aus der Hochschulambulanz für Bewegungsstörungen sowie dem stationären Bereich der neurologischen Universitätsklinik Ulm bereit. Von den Stationen der orthopädischen Universitätsklinik Ulm konnten 41 in Alter und Geschlecht passende Kontrollpersonen rekrutiert werden. Details sind in Tabelle 3 beschrieben.

Als Ausschlusskriterien aus der Studie wurde aufgrund einer (möglichen) Assoziation mit einer Veränderung der Retina das Vorliegen einer der folgenden Krankheiten gewertet: autoimmun-entzündliche neurologische Prozesse, andere als die untersuchten neurodegenerativen Erkrankungen, Glaukom, starke Kurzsichtigkeit, Diabetes mellitus und sonstige Retinopathien. Des Weiteren wurden OCT-Datensätze von Patienten ausgeschlossen, wenn diese aufgrund von Schwierigkeiten bei der Aufnahme nicht dem Analyseprotokoll folgend verwertbar waren (z.B. exzentrische Fovea aufgrund Unfähigkeit zu fixieren, Abschnitt 2.3).

Die OCT-Daten der Patienten wurden im Rahmen eines ihrer regelmäßigen Besuche in der Spezialambulanz für Bewegungsstörungen akquiriert.

Die klinische Diagnose einer PSP oder MSA wurde nach den „NNIPPS Parkinson plus disorders diagnosis criteria“ gestellt [14]. Die IPS-Diagnosen entsprachen den „United Kingdom (UK) Parkinson’s Disease Society Brain Bank criteria“ [56].

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Ulm geprüft und genehmigt (Antrag Nr. 130/12). Patienten und Kontrollen willigten schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein.

2.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)

2.2.1 Prinzip und Grundlagen

Die OCT ist eine bildgebende Methode, welche auf der Detektion reflektierten Lichts basiert. Ähnlich der Sonographie werden Wellen ins Gewebe gesendet und deren Reflektionen gemessen. Während die Sonographie auf einer direkten Detektion reflektierter Schallwellen basiert, ist dies bei der OCT aufgrund der Lichtgeschwindigkeit der verwendeten Wellen nicht ohne eine Hilfseinrichtung möglich. Der OCT liegt hierbei nicht die direkte Detektion des reflektierten Lichts, sondern eine Analyse von Interferenzmustern, welche aus dem rückgestrahlten Licht erzeugt werden, zugrunde [21, 62]. Technisch basiert die OCT auf dem Michelson-Interferometer. Dieses ist ein Spiegel-Interferometer [73] und besteht im Wesentlichen aus einer Lichtquelle, einem Strahlteiler, einem Referenzspiegel sowie einem zweiten Spiegel bzw. im Falle der OCT einer Probe/Netzhaut sowie einem Detektor. Diese werden wie in Abbildung 2 gezeigt angeordnet [73].

Für die OCT werden Lichtquellen mit sehr geringen Kohärenzlängen (von wenigen μm) verwendet, da die axiale Auflösung durch die Kohärenzlänge bestimmt wird [22]. Die Kohärenzlänge und damit Auflösung verhält sich umgekehrt proportional zur optischen Bandbreite der Lichtquelle [43]. Als breitbandige Lichtquelle dient der OCT eine Superlumineszenzdiode (SLD). Deren Lichtqualität minimiert die Absorption von Licht in dem zu untersuchenden Gewebe. Einerseits bestimmt die Absorption die Energieabgabe ins Gewebe, die es aufgrund des Risikos einer Schädigung insbesondere in der Retina gering zu halten gilt. Andererseits ist die Reflektion des Lichts wesentlich für die Entstehung eines Interferenzmusters und damit für das Bildsignal. Der Gallertkörper des Auges besteht hauptsächlich aus Wasser, dessen Absorptionsminimum bei einer Wellenlänge nahe dem infraroten Bereich zwischen 800 und 900 nm liegt [124]. Die SLD des in dieser Arbeit verwendeten Zeiss Cirrus HD-OCT erzeugt Licht einer mittleren Wellenlänge von 840 nm.

TD-OCT Die ersten in-vivo-Anwendungen der OCT an der menschlichen Retina wurden 1993 publiziert und basieren auf dem Time-Domain-Prinzip (TD-OCT) [48, 152]. Beim Untersuchen einer Probe wird der Referenzspiegel von ei-

ner Anfangsentfernung ausgehend sukzessive verlängert und die Probe damit an einer Stelle in die Tiefe gehend „abgetastet“. An dieser Stelle kann ein „longitudinales Reflektivitätsprofil“ erstellt werden. Dieses Reflektivitätsprofil, transformiert in eine Grauton- oder Falschfarbenskala, ergibt den sogenannten (axialen) A-Scan. Die Nomenklatur entspricht der der Sonographie.

SD-OCT Die moderne Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) ist eine technische Weiterentwicklung der TD-OCT. Über die 1995 vorgestellte Technik wurde 2002 erstmals zur in-vivo Bildgebung der menschlichen Retina publiziert [49, 172]. Auch bei der SD-OCT wird eine kurzkohärente/breitbandige Lichtquelle (SLD) verwendet. Der Referenzspiegel ist aber unbeweglich verbaut. Anders als bei der TD-OCT fällt das Licht zur Erzeugung eines Interferenzmusters nicht auf einen Photodetektor, sondern wird über ein Spektrometer („Spectral Domain“) detektiert, zur Aufnahme dient ein lichtsensibler Chip. Die auf diesem Wege aufgenommenen Daten erlauben eine mathematische Rekonstruktion (Fourier-Transformation) über die gesamte Tiefe des Scans [63]. Diese Technik bringt gegenüber der TD-OCT einen Geschwindigkeitsvorteil sowie ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis, da über den gesamten Messpfad in die Tiefe das reflektierte Licht verwendet, d.h. zur Interferenz gebracht wird. Der Anteil an nicht interferierender Streustrahlung auf dem Sensor ist relativ gering [63].

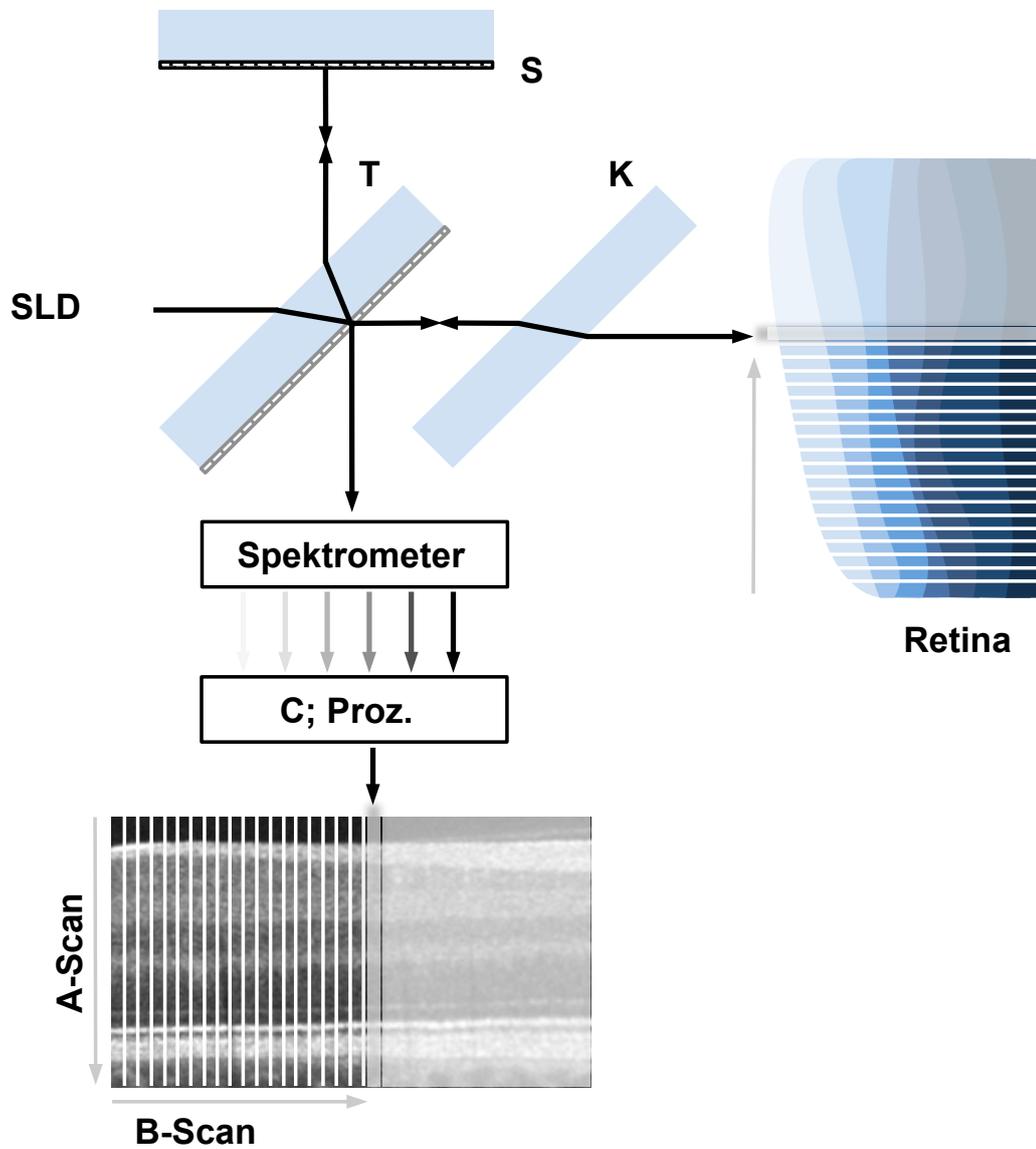


Abbildung 2: **Schematische Darstellung einer Spectral Domain Optische Kohärenztomographie (SD-OCT)** Superlumineszenzdiode (SLD), Strahlteiler (T), Referenzspiegel (S), unbeweglich im SD-OCT, Photochip (C), Prozessieren der Rohdaten (Proz.)

2.2.2 Übereinstimmung von OCT und Histologie

In der OCT entsteht das Bildsignal durch das unterschiedliche Reflektions-, Brech- und Streuverhalten der Gewebsschichten (gegenüber dem Mikroskopieren geschnittener und gefärbter Präparate). Huang et al. konnten 1991 bei der ersten Vorstellung der OCT korrespondierende Oberflächenstrukturen und Gefäßanschnitte demonstrieren [78]. 1997 wurde durch Toth et al. postuliert, dass die Innengrenze des ersten signalstarken Bands der ILM und die Innengrenze des vierten signalstarken Bands der Oberfläche des RPE entsprechen. Dazwischen stellen signalstarke Schichten horizontal gefaserte Schichten wie RNFL, IPL, OPL sowie die weiter außen gelegenen Schichten, RPE und CCh dar. Dagegen zeigen sich INL und ONL sowie Innen- und Außensegmente der Photorezeptoren signalschwach [157]. Dies wurde in TD-OCT-Studien mehrfach an tierischen [32, 77, 91] sowie menschlichen Augen [33] dargestellt. Die Einführung ultrahochoflösender OCT-Geräte ab 2003 bestätigte die bisherigen Ergebnisse von signalstarken Faser- und signalschwachen Kernschichten. Die bessere Auflösung lässt zudem die Identifikation der GCL zu [58]. Über die äußeren vier signalstarken Schichten herrschte lange Unklarheit. 2012 konnten Spaide et al. zeigen, dass die innerste dieser Schichten der ELM, das zweite signalstarke Band dem Ellipsoid der Innensegmente und das dritte signalstarke Band den „Kontakt-Zylindern“, einer Einscheidung äußerer Zapfenfortsätze an der apikalen Pigmentepithelzellenoberfläche entspricht. Das äußerste helle Band im OCT beinhaltet u.a. das RPE, wobei ein Großteil des Signals durch den hohen Melanin Gehalt im apikalen Anteil der Zellen entsteht. Die genaue Zusammensetzung bleibt aber ungewiss [146].

Die in der vorliegenden Arbeit behandelte Analyse der durchschnittlichen retinalen Schichtdicken befasst sich mit den inneren retinalen Schichten RNFL bis einschließlich ONL. Die genaue anatomische Zuordnung der äußeren signalgebenden Banden, nach aktuellem Stand der Forschung noch nicht endgültig geklärt, kann für die hier vorgenommene Analyse daher vernachlässigt werden. Die als ONL analysierte Schicht erstreckt sich vom distalen Ende der OPL bis ans RPE und wird, wie unter Unterabschnitt 2.4.4 beschrieben über die erste bis dritte Bande hinweg vermessen.

2.2.3 Verwendetes OCT

Zur Bildgebung wurde ein Zeiss Cirrus HD-OCT 4000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, Californien, U.S.; Software Version 5.1.1.6) verwendet.

Alle aufgenommenen Bilder lassen sich sowohl in Grautönen als auch nach einer Fehlfarben-Skala entsprechend den Reflektionsintensitäten darstellen. Für die Analyse der hochauflösenden, transfovealen Schnitte werden die Grauton-Bilder verwendet.

Horizontal 5-Line-HD-Images Diese Aufnahme routine erzeugt zwischen einem und fünf HD-Schnittbilder. Jedes der Schnittbilder besteht, vom Gerät fest vorgegeben, aus 4096 A-Scans mit einer axialen Auflösung von 5 μm und einer transversalen Auflösung von 15 μm (Benutzerhandbuch Zeiss Cirrus HD-OCT 4000). Position und Drehwinkel vor dem Augenhintergrund sind flexibel einstellbar.

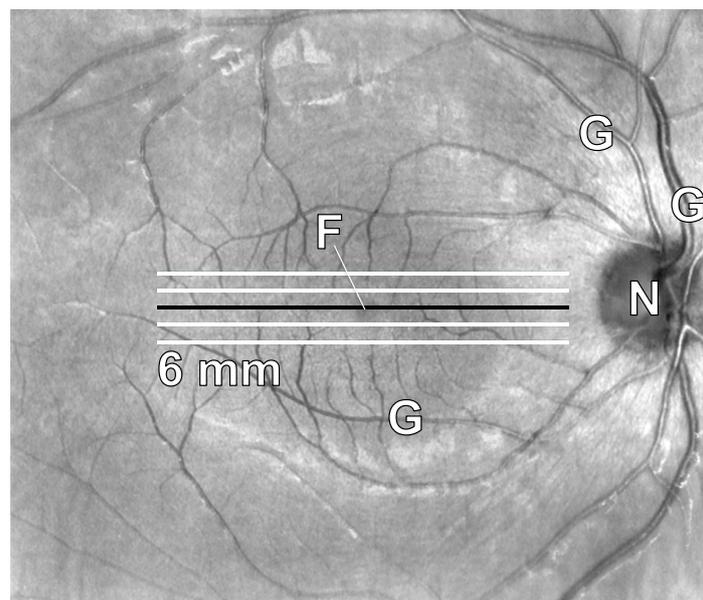


Abbildung 3: **Augenhintergrund** Länge der Marker in Millimeter (mm) für High Definition-Schnitte; Blutgefäße (G), Austritt des Nervus Opticus/Blinder Fleck (N), Fovea (F)

Macular Cube Die Würfel-Aufnahme der Macula existiert in den Auflösungen $200 \times 200 = 40.000$ A-Scans sowie $512 \times 128 = 65.536$ A-Scans. Die unterschiedlichen Auflösungen haben ihren Ursprung in der augenärztlichen Diagnostik

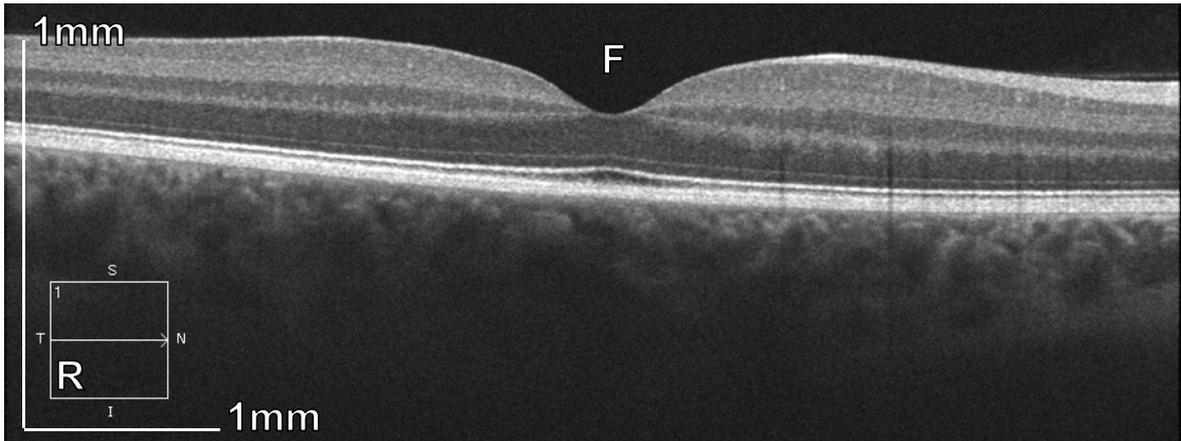


Abbildung 4: **Transfovealer High-Definition-Schnitt durch die Macula** Richtungsangaben (R), Superior (S), Nasal (N), Inferior (I), Temporal (T), Fovea (F). Längen in Millimetern (mm), Darstellung im 2:1-Verhältnis gestaucht (Unterabschnitt 2.4.2)

und liefern dabei in der hier verwendeten Dickenmessung dieselben Ergebnisse. Bei der Erwähnung der Macular-Cube-Messung wird daher im Folgenden nicht zwischen den beiden Routinen unterschieden. Mithilfe des Macular Cubes lässt sich in insgesamt neun sogenannte Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Feldern die retinale Gesamtdicke bestimmen.

Nerve Head Cube Die Würfel-Aufnahme über dem Eintrittspunkt des Nervus (N.) Opticus bzw. dem „blinden Fleck“ besteht aus 200×200 A-Scans und erlaubt die Quantifizierung der in dieser Region besonders ausgeprägten RNFL. Die Software ermöglicht die Darstellung eines Höhenreliefs entlang eines kreisförmigen Schnitts um die Papilla nervi Optici sowie die Unterteilung dieser Linie in Quadranten.

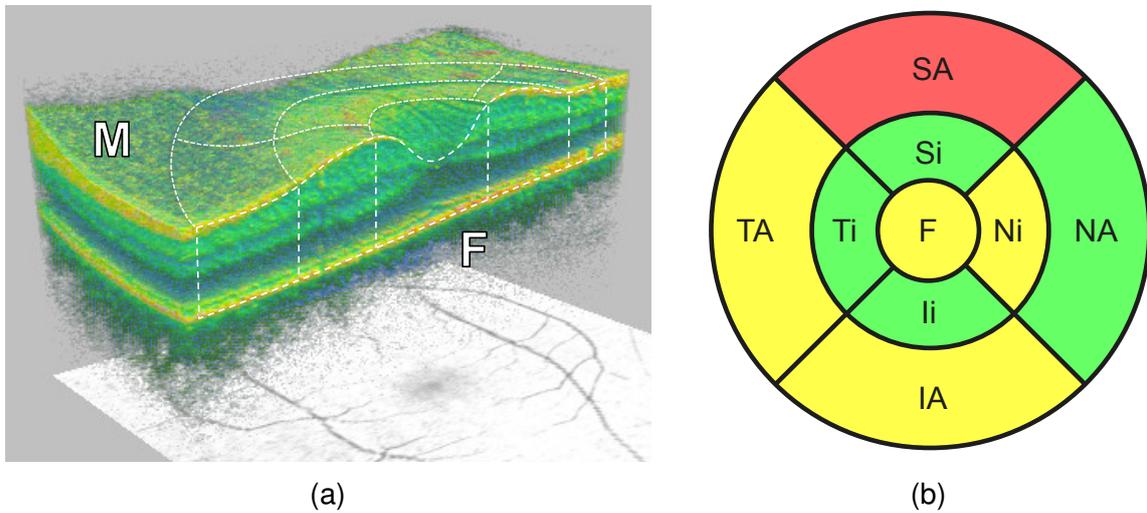


Abbildung 5: **Macular Cube 1** (a) Halbierter Macular Cube. Gestrichelt die Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Felder über der Macula (M), mittig die Fovea (F); (b) Schematische Darstellung der ETDRS-Felder; Superior (S), Inferior (I), Nasal (N), Temporal (T), Außen (A), Innen (i), Fovea (F). Aus Zeiss Cirrus Software Version 5.1.1.6

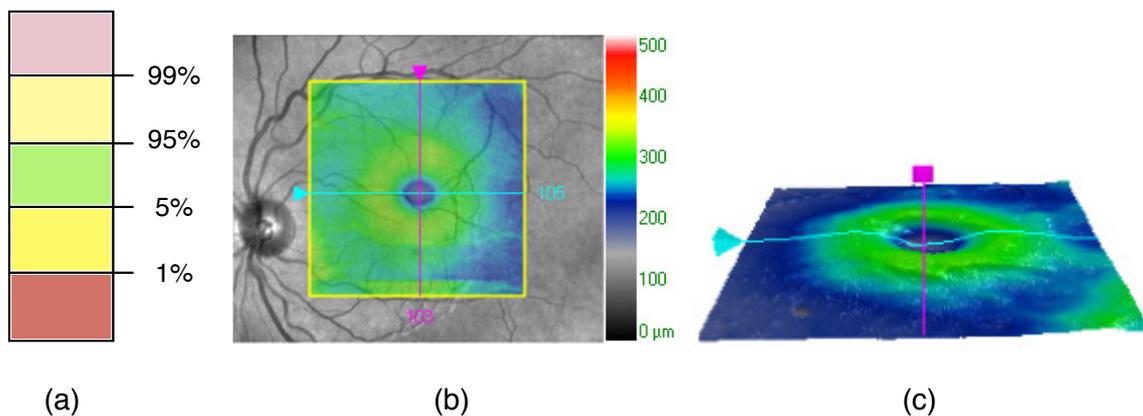


Abbildung 6: **Macular Cube 2** (a) Dicken der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Felder, Perzentilen grafisch kodiert; (b) Augenhintergrund mit darüber liegendem Höhenrelief aus der Dickenmessung; (c) Dreidimensionale Darstellung des Höhenreliefs. Aus Zeiss Cirrus Software Version 5.1.1.6

2.3 Bildakquisition

Horizontal 5-Line-HD-Images Die Grundeinstellung der Software auf fünf horizontale Schnitte von je 6 mm Länge wird in dieser Arbeit zur HD-Schnittbild-Aufnahme verwendet. So ergeben sich fünf Aufnahmen à 4096 A-Scans. Davon wird das transfoveal liegende Schnittbild aus dem rechten Auge zur Analyse in einem Rastergrafikformat (Bitmap, BMP) exportiert.

Macular Cube Die Aufnahme eines Macular Cubes gelingt bei 55 IPS- und allen MSA-Patienten, allerdings aufgrund von Beeinträchtigungen beim Befolgen der notwendigen Augenbewegung nur bei der Hälfte der PSP-Patienten. Eine statistische Analyse von Macular Cube-Daten wird deshalb nur zwischen IPS, MSA und Gesunden berechnet (s.u.).

Nerve Head Cube Nerve head Cubes werden, wenn möglich, routinemäßig mit akquiriert, was sich insbesondere bei Patienten mit atypischem PS als schwierig darstellt und nur bei drei Fällen von PSP und fünf Fällen von MSA gelingt. Da das Augenmerk der vorliegenden Arbeit auf einer speziellen Analyse im Bereich der Macula liegt, wird keine Auswertung der peripapillären RNFL vorgenommen.

Aufgrund geringer Bildqualität oder Schwierigkeiten bei der Aufnahme der OCT-Bilder, z.B. durch Tremor oder Blickparese, ist bei drei PSP- und sechs IPS-Patienten die Aufnahme von Horizontal 5-Line-HD-Images allgemein nicht möglich. Diese Patienten werden aus der Analyse ausgeschlossen.

Aufgrund der motorischen Beeinträchtigung in den Patientenkollektiven und der daraus resultierenden Schwierigkeit, das Fixierziel im OCT genau zu erfassen, kommt es trotz mehrfachen Aufnahmeversuchen auch bei den „schnellen“ HD-Aufnahmen immer wieder zu Abweichungen, bei einigen Patienten ist ein genaues Fixieren des Ziels im OCT nicht möglich. Das führt dazu, dass die Bilder zur Analyse nach dem Zentrieren der Fovea einheitlich zugeschnitten werden müssen.

2.4 Verarbeitung der Schnittbilder

2.4.1 Verwendete Software

Die experimentelle Analyse der aufgenommenen Schnittbilder wird mit der „Intensity Based Analysis Software“ (IBAS) durchgeführt, welche auf der „Tensor Imaging and Fibre Tracking“-Software (TIFT) basiert [107]. Die Software wurde hausintern entwickelt und betreut (PD Dr. rer. nat. H.-P. Müller). Ursprünglich wurde sie unabhängig vom OCT-Gerät entwickelt um MRT-Datensätze experimentell zu analysieren. Die im Folgenden beschriebenen, notwendigen Änderungen am Programmcode wurden mit Hilfe von Herrn PD Dr. Müller durchgeführt.

2.4.2 Kalibrierung der Software

Das grundlegende Prinzip von IBAS besteht darin, markierte Pixel in einem (Schnitt-) bild zu zählen. Da die Software ursprünglich zur Verarbeitung von MRT-Daten entwickelt wurde, war zunächst eine Umstellung und Kalibrierung notwendig, um verwertbare Ergebnisse aus den Retinaschnittbildern zu erhalten.

Die Zeiss-Software des OCT-Geräts stellt eine Messfunktion für Strecken bereit. Mit dieser werden in den Schnittbildern zunächst sowohl in vertikaler als auch horizontaler Richtung verschiedene Strecken bekannter Länge definiert (Abbildung 7).

Das entsprechend mit Messlinien markierte Bild wird anschließend exportiert. So können mittels eines Bildbetrachtungsprogramms (wie z.B. Preview.app für Apple Mac OS X) die Anzahl an Pixeln in den Messlinien abgezählt und damit deren reale Länge innerhalb der Retina errechnet werden (Tabelle 2).

Ein Pixel auf dem Bild hat eine vertikale Ausdehnung von $3,26 \mu\text{m}$ sowie eine horizontale Ausdehnung von $6,54 \mu\text{m}$, was $21,3 \mu\text{m}^2$ pro Pixel entspricht.

Mit diesen Werten kann der Programmcode in IBAS entsprechend angepasst werden. Dann wird folgende Gegenprobe durchgeführt: In der Zeiss-Software wird in einem OCT-Bild mit dem Messwerkzeug eine Fläche von $1000 \mu\text{m} \times 1000 \mu\text{m}$ eingezeichnet. Das Bild wird in der in Unterabschnitt 2.4.4 beschriebenen Weise als

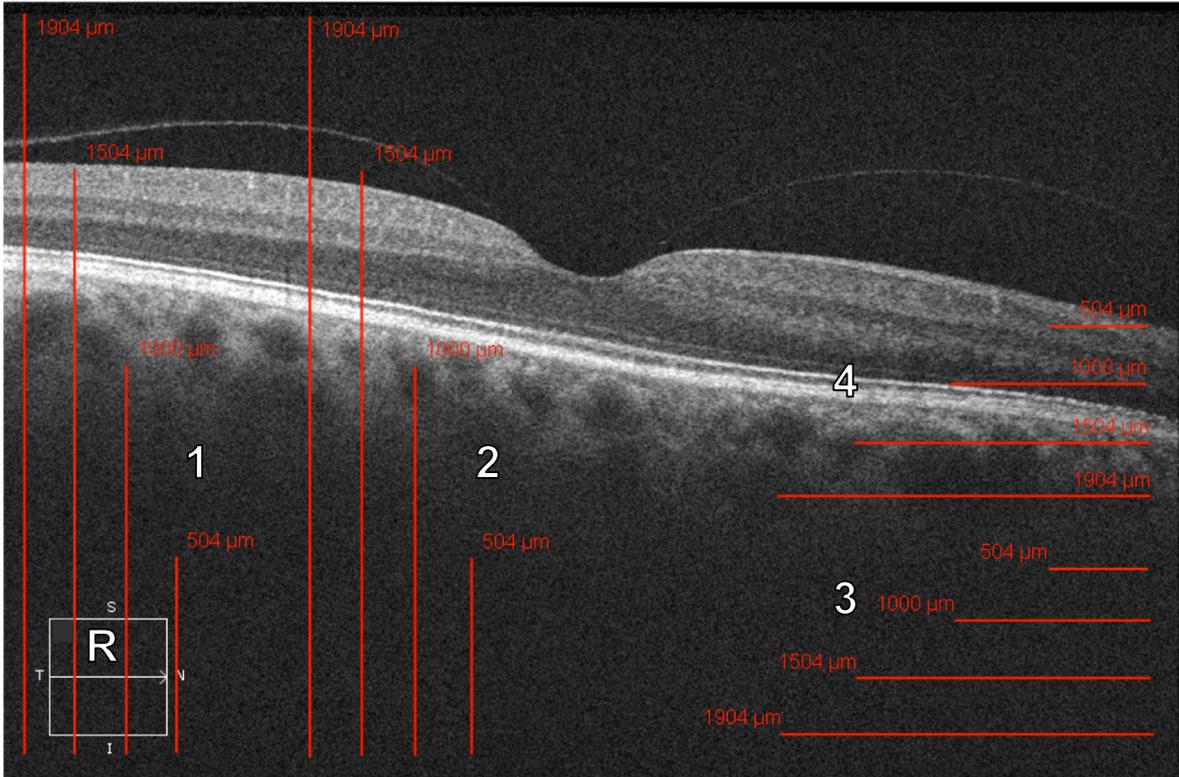


Abbildung 7: **Messreihen für Kalibrierung** Längenmessreihen 1 und 2 vertikal, 3 und 4 horizontal; Richtungsanzeiger (R)

BMP-Datei exportiert und die eingezeichnete Fläche in IBAS farblich markiert. Die Ausgabe des Programms entspricht der Fläche von von 1 mm², was die Korrektheit der Kalibrierung bestätigt.

Tabelle 2: **Werte zur Kalibrierung** Gruppen entsprechend Abbildung 7

Gruppe	Messwert [μm]	Pixel	Quotient [$\mu\text{m}/\text{Pixel}$]	Mittelwert
1 (vertikal)	1904	585	3,25	3,26
	1504	462	3,25	
	1000	307	3,25	
	504	154	3,27	
2 (vertikal)	1904	586	3,24	3,25
	1504	463	3,24	
	1000	306	3,26	
	504	154	3,27	
3 (horizontal)	1904	292	6,52	6,53
	1504	231	6,51	
	1000	154	6,49	
	504	76	6,63	
4 (horizontal)	1904	293	6,49	6,53
	1504	232	6,48	
	1000	153	6,53	
	504	76	6,63	

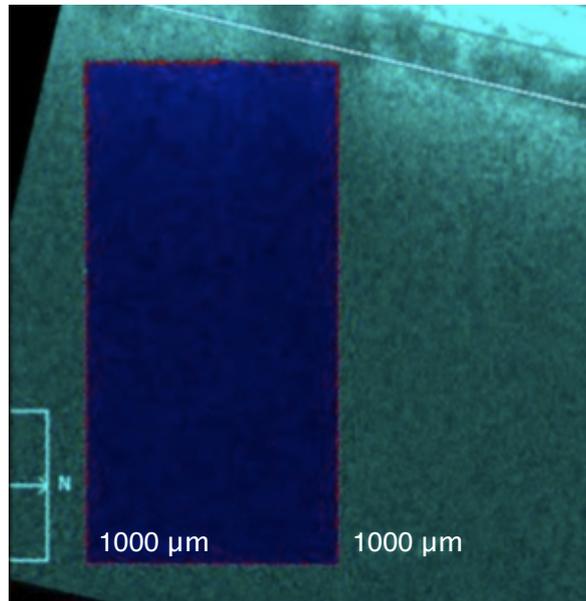


Abbildung 8: **Gegenprobe zur Messreihe** 1000 \times 1000 Mikrometer (μm), Abbildung verzerrt. Links unten Richtungsanzeiger der Zeiss-Software, rechts oben Anteile der Retina.

Im Folgenden dargestellt sind drei verschiedene theoretische Lagewinkel der Retina (0° , 8° und 18° Abweichung aus der Horizontalen) auf einem beliebig gewählten, zu analysierenden Bild, eingezeichnet durch je zwei 2,25 mm lange Messlinien. In der Horizontalen liegt die stärkste Stauchung des Bildes vor. Je weiter die Messlinien davon abweichen, desto länger werden die Messungen.

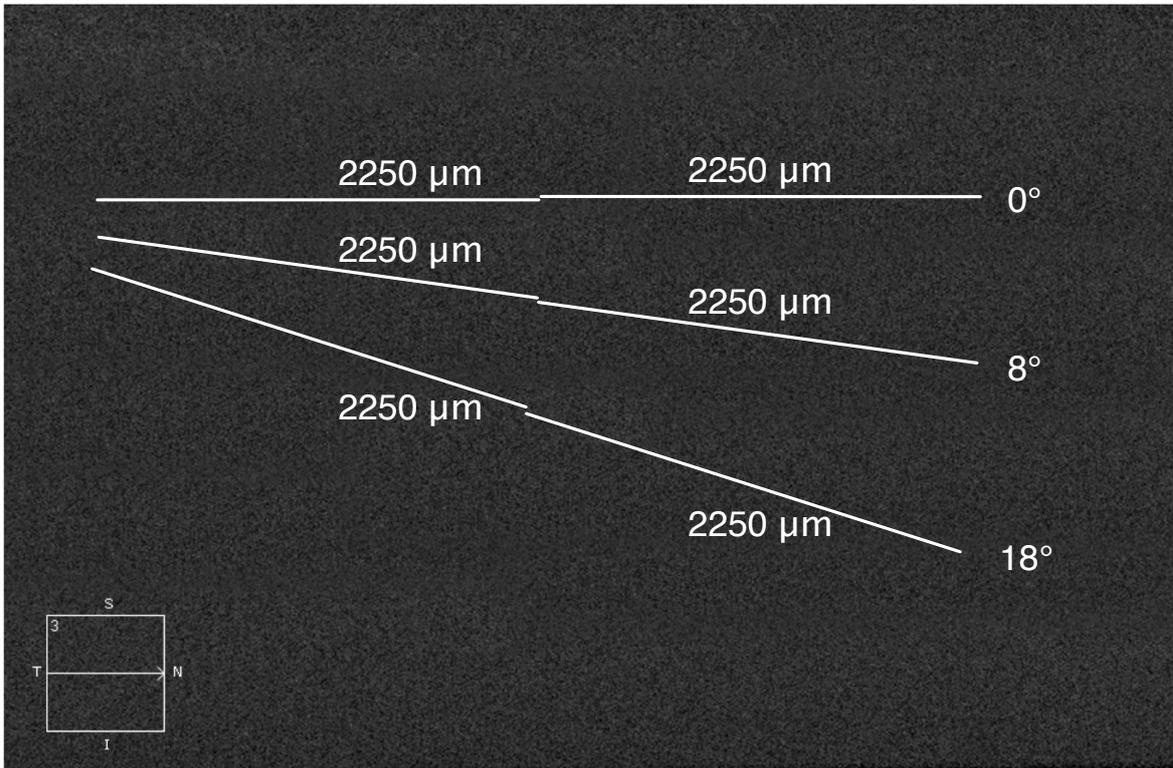


Abbildung 10: **Übersicht verschiedener Winkel** Strecken in Mikrometern (μm)

In IBAS wird das Bild auf die jeweilige Messlinie gerade gedreht. Durch die Dynamik der Länge mit abweichendem Winkel sind immer andere Zuschnitte notwendig.

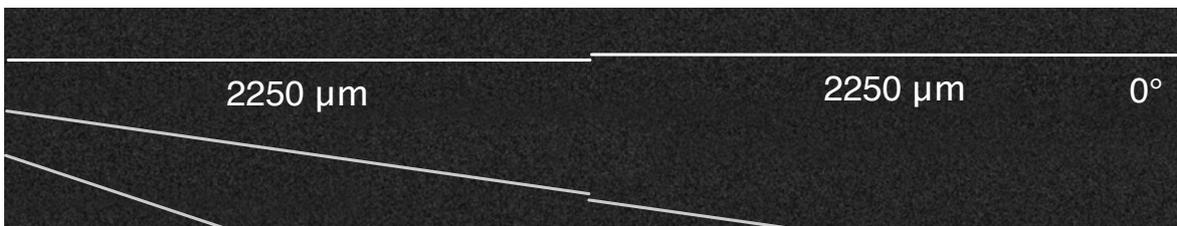


Abbildung 11: **Zuschnitt ohne Drehen** auf eine Waagerechte Messlinie bzw. Retina, Select region -25 % ergibt die gewünschte Breite von 2×2250 Mikrometer (μm)

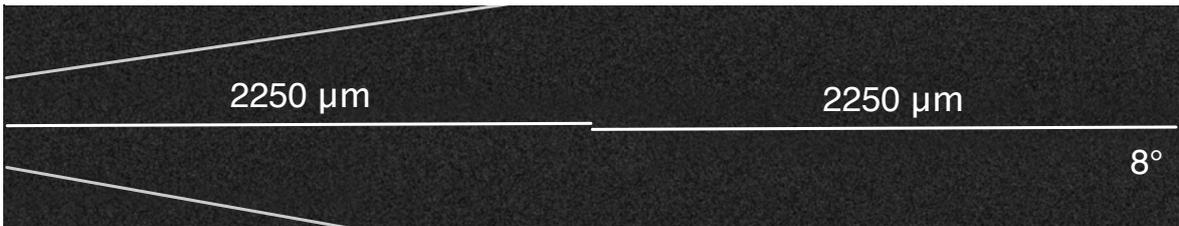


Abbildung 12: **Zuschnitt nach Drehen um 8°** Select region -24 %, d.h. es musste weniger abgeschnitten werden, um auf eine Bildbreite von 2×2250 Mikrometer (μm) zu kommen

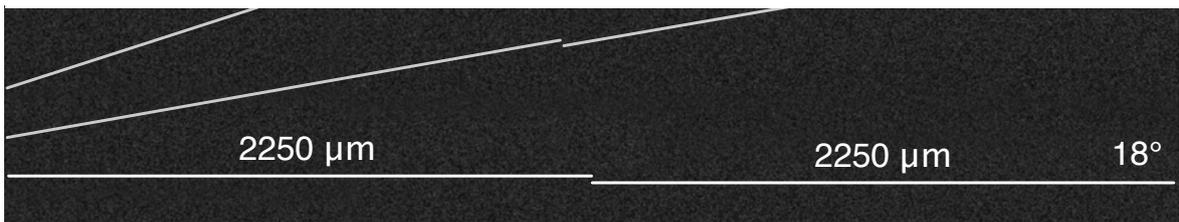


Abbildung 13: **Zuschnitt nach Drehen um 18°** Select region -23 %, d.h. es musste noch weniger abgeschnitten werden, um auf eine Bildbreite von 2×2250 Mikrometer (μm) zu kommen

Es wird ersichtlich, dass ein Zuschnitt um die immer gleiche Prozentzahl einen zur Schräge der Macula proportionalen Fehler erzeugen würde.

Unter der Vorgabe, die ursprünglichen Bilder vor der Analyse abgesehen vom Drehen und Zuschneiden nicht zu manipulieren, stellt sich die folgende Vorgehensweise als praktikabel heraus: Der Programmcode von IBAS wird so modifiziert, dass der für das jeweilige Schnittbild notwendige Drehwinkel mit einem Faktor für den Zuschnitt (Select region) verrechnet wird. Daraus resultiert eine relative Anpassung, d.h. je stärker die notwendige Drehung, desto geringer der Abschnitt. Die Ergebnisse der Gegenproben entsprechen Abbildung 11 bis Abbildung 13, nur dass jetzt keine Manipulation der Prozentzahlen mehr notwendig ist. Über alle auszuwertenden Datensätze ist ein präzises Zuschneiden auf 4,5 mm möglich.

2.4.4 Bildanalyse

Zur Analyse der Bilder wird zunächst der Retina-Abschnitt nasal, dann temporal koloriert um die Schnittfläche der jeweiligen Schicht zu bestimmen. Diese Kolorierung wird durch IBAS unterstützt. Die Software erkennt verschiedene Grauwerte

und überlässt immer nur das eingestellte Spektrum dieser Werte zum Einfärben (ersichtlich durch die grünen Flächen in den Abbildungen). So können die Schichten voneinander abgegrenzt und markiert werden (Abbildung 15 bis Abbildung 22). IBAS registriert die Anzahl der Pixel in der jeweiligen Farbe und gibt deren Summe, multipliziert mit den ermittelten $21,3 \mu\text{m}^2$ für die Fläche pro Pixel, aus. Zur Berechnung der durchschnittlichen Dicke der Schicht in μm wird diese Fläche durch ihre Breite (2,25 mm) geteilt.

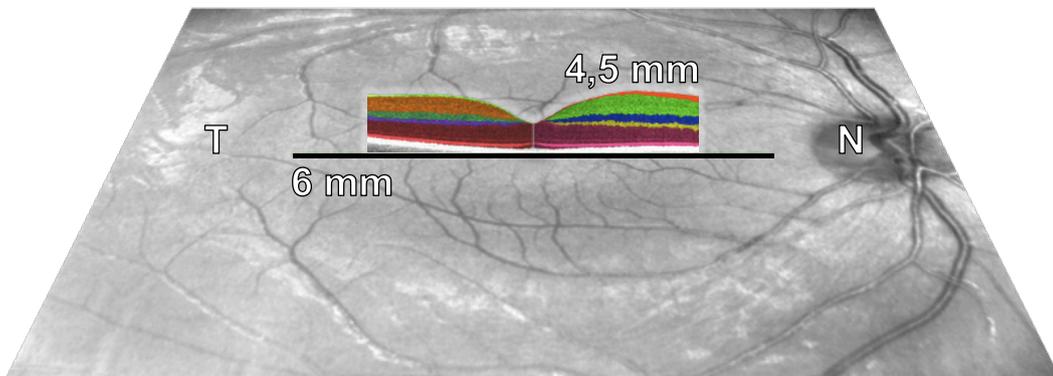


Abbildung 14: **Zuschnitt und Augenhintergrund** Durchmesser von Temporal (T) bis Nasal (N) 6 Millimeter (mm); gefärbte Einzelschicht 4,5 mm

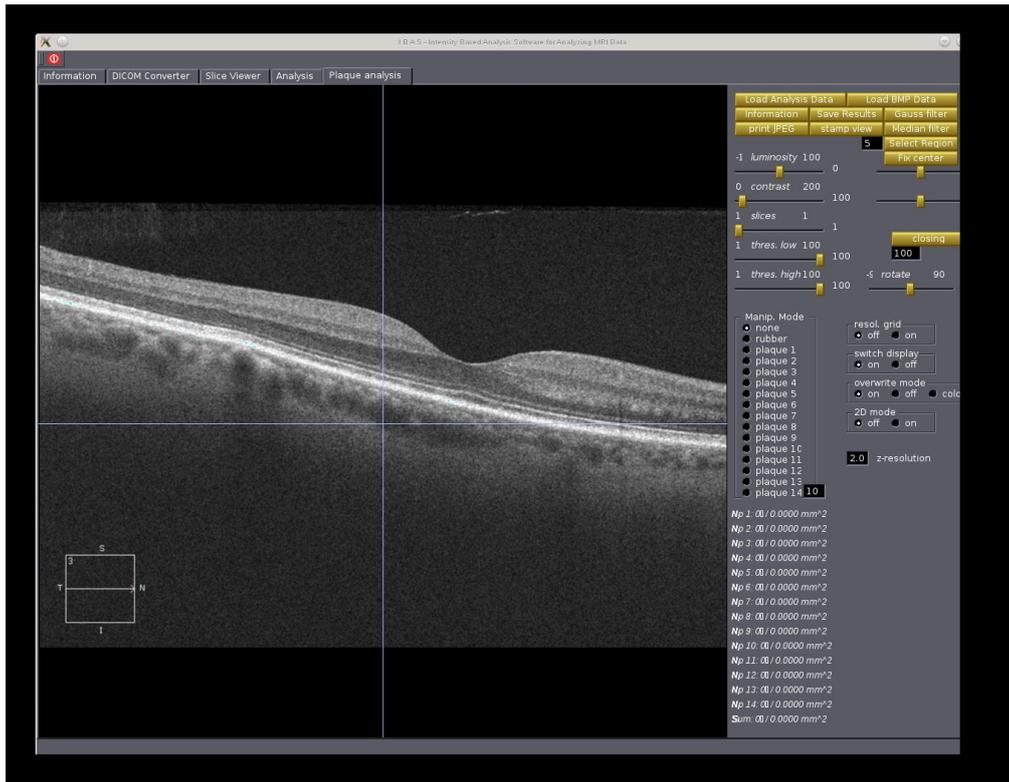


Abbildung 15: Import in die Intensity Based Analysis Software (IBAS)

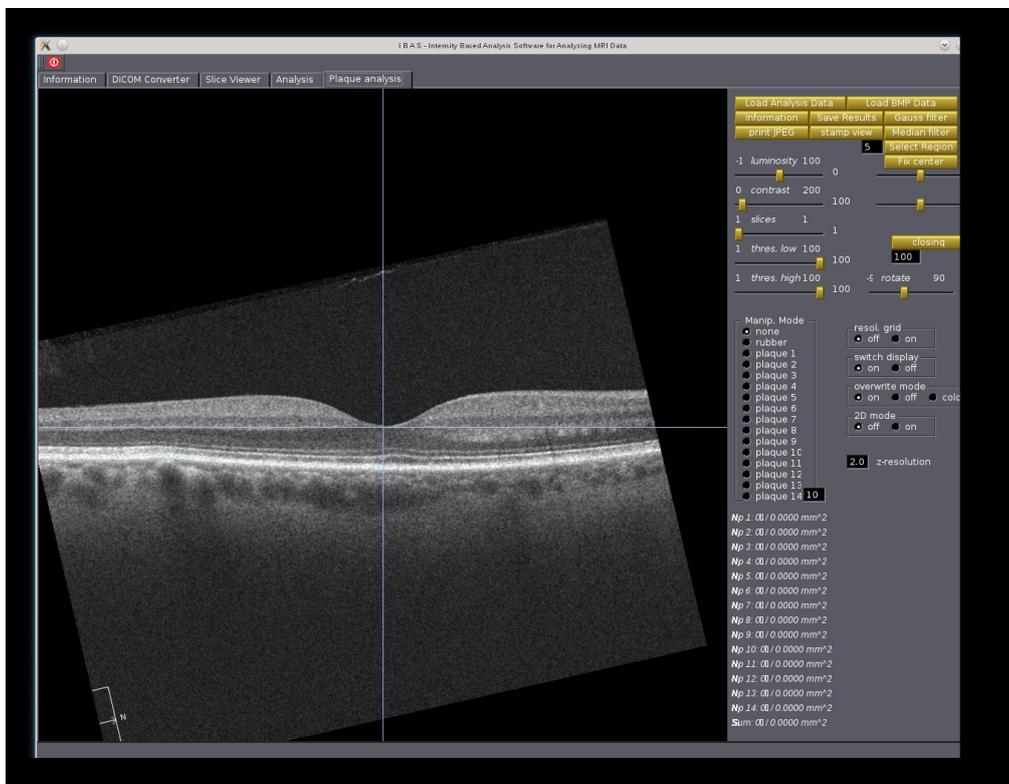


Abbildung 16: Zentrieren und Drehen in der Intensity Based Analysis Software (IBAS)

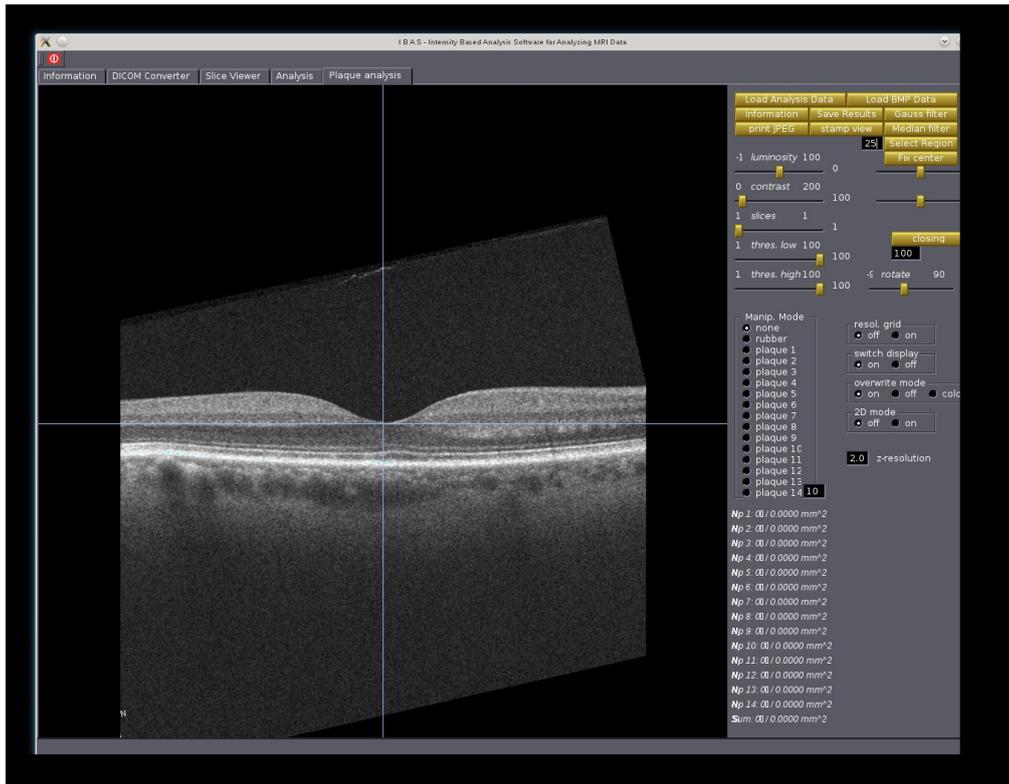


Abbildung 17: Zuschneiden auf 4,5 mm in der Intensity Based Analysis Software (IBAS)

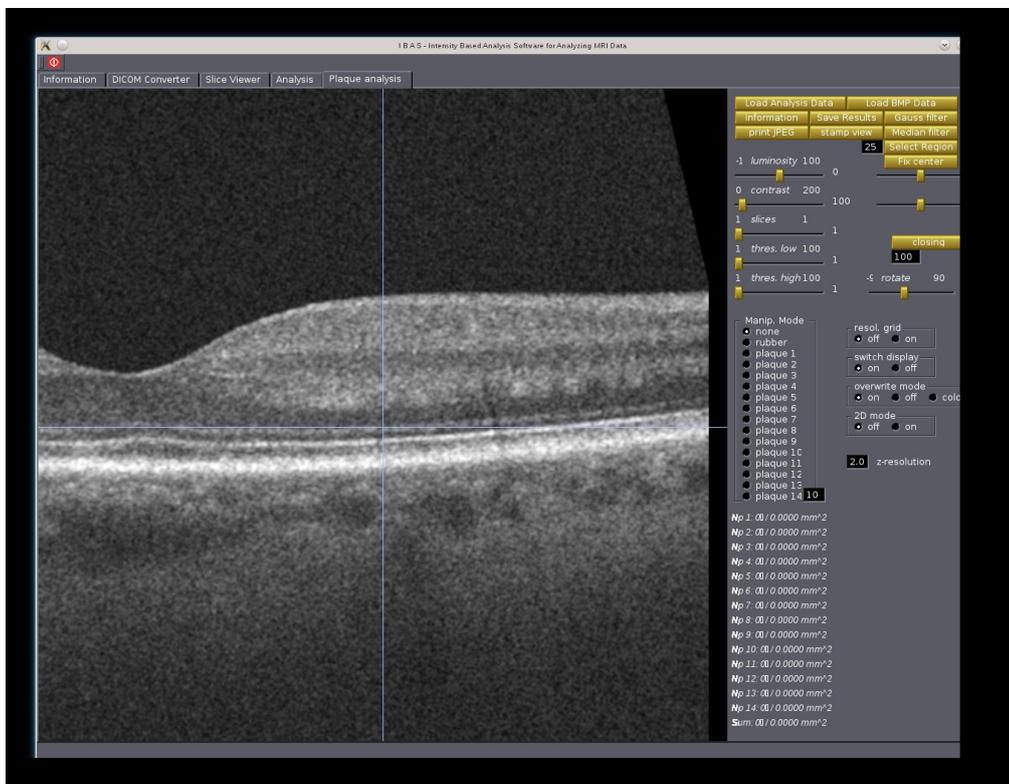


Abbildung 18: Zoom auf die nasale Hälfte in der Intensity Based Analysis Software (IBAS)

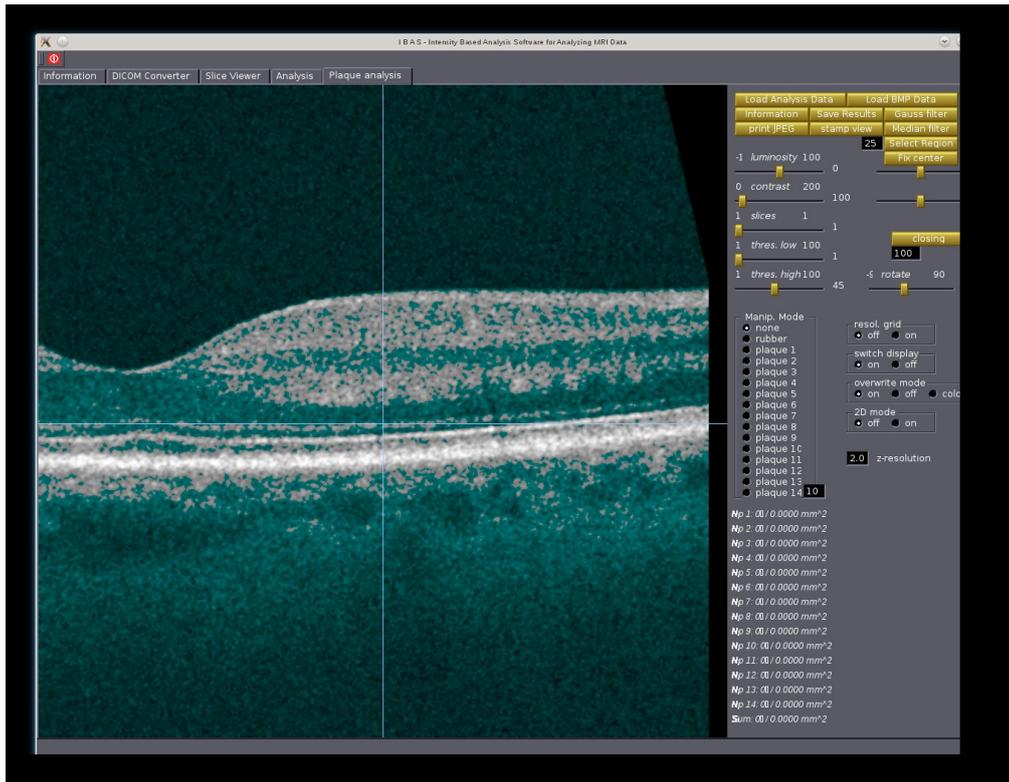


Abbildung 19: Graustufenerkennung in der Intensity Based Analysis Software (IBAS)

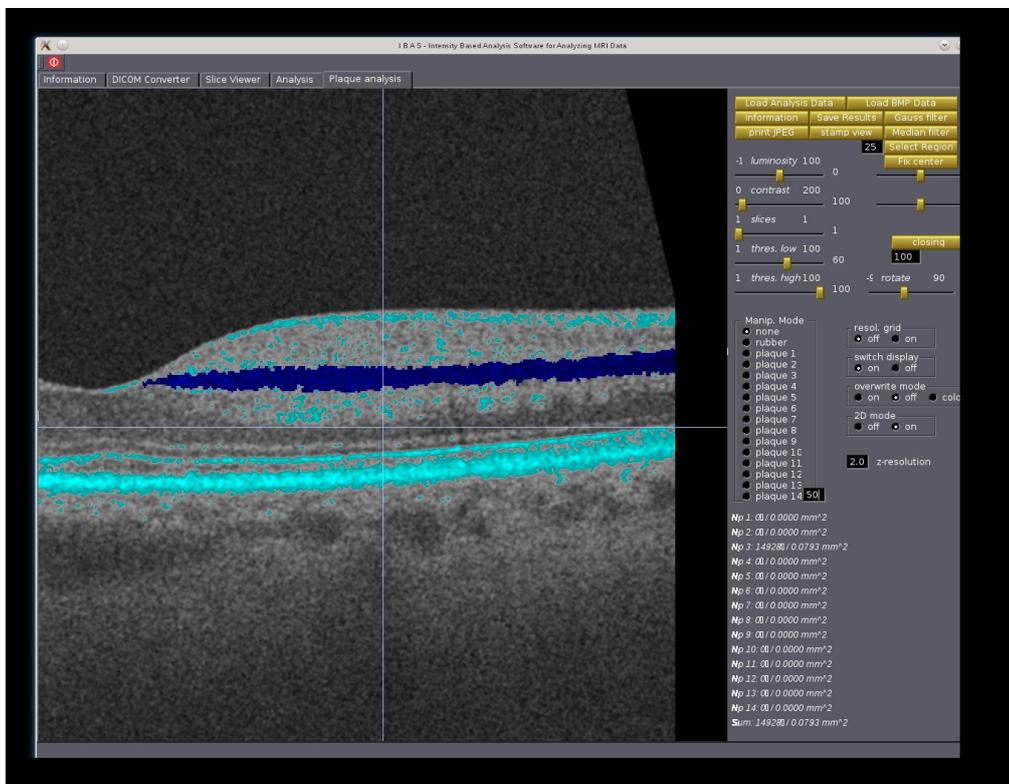


Abbildung 20: Graustufenerkennung und markierte Inner nuclear layer (INL) in der Intensity Based Analysis Software (IBAS)

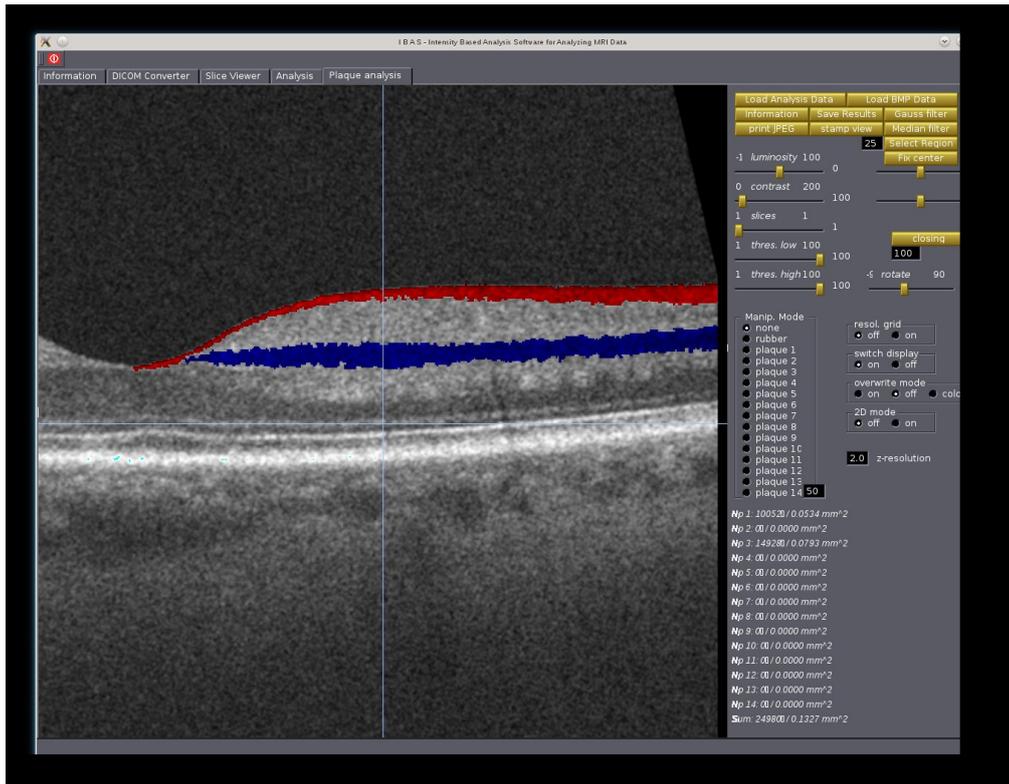


Abbildung 21: Markierte Retinal nerve fibre layer (RNFL) und Inner nuclear layer (INL) in der Intensity Based Analysis Software (IBAS)

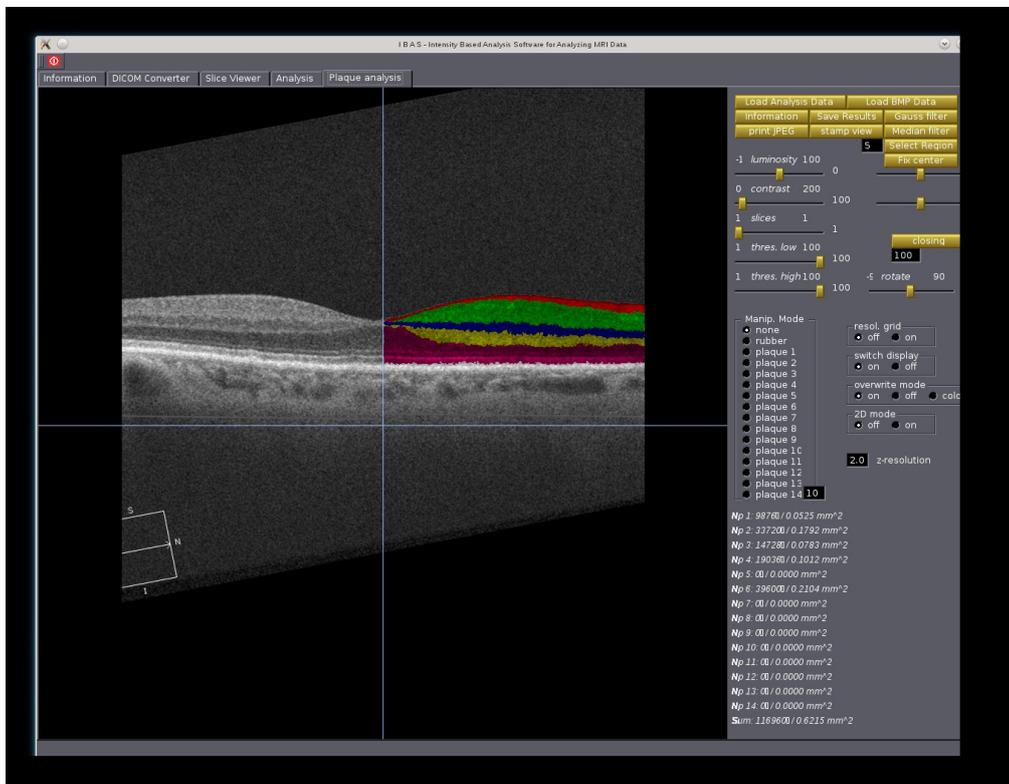


Abbildung 22: Vollständig markierte nasale Hälfte in der Intensity Based Analysis Software (IBAS)

2.5 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse werden, wenn möglich, die Daten aus den rechten Augen verwendet. Bei 13 Patienten lässt die Bildqualität ausschließlich eine Analyse des linken Auges zu, sodass diese Daten verwendet werden. Die Berechnung erfolgt mit Hilfe des „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS; IBM, Armonk, New York, U.S., Software Version 19.0). Scatterplots und Grafiken werden mit PRISM (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, U.S., Software Version 5.0) und Microsoft Excel und Powerpoint (Microsoft Corp., Redmond, WA, U.S., Software Version 14.0) erstellt.

2.5.1 Varianzanalyse

Zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe wird für die folgenden, aus HD-Schnittbildern analysierten Strukturen bzw. errechneten Quotienten eine ein-faktorielle Varianzanalyse mit multipltem Vergleichstest nach Dunnet T3 berechnet (One-way analysis of variance (ANOVA), Dunnett's T3 Post-hoc Test). In der Analyse werden (nach Anwendung der Ausschlusskriterien, Abschnitt 2.1) alle Patienten berücksichtigt, von denen ein horizontales HD-Schnittbild existiert.

- Durchschnittliche Dicken von RNFL, GCL+IPL, INL, OPL, ONL, GRD
- Relative Dicken RNFL/GRD, (GCL+IPL)/GRD, INL/GRD, OPL/GRD, ONL/GRD
- Quotient ONL/OPL

Bezüglich der Macular Cubes entfällt die Analyse der Daten von PSP-Patienten aufgrund der oben genannten Schwierigkeiten bei der Datenakquisition. Bei elf MSA- und 55 IPS-Patienten sowie 41 gesunden Kontrollen ist ein vollständiger Datensatz vorhanden, sodass von der

- Dicke der neun einzelnen ETDRS-Felder
- Mittleren retinalen Dicke über alle ETDRS-Felder

ebenfalls eine ein-faktorielle Varianzanalyse mit multipltem Vergleichstest nach Dunnet T3 berechnet werden kann.

2.5.2 Korrelationsanalyse

Von folgenden Parametern wird mittels Spearman-Rho Rangkorrelationskoeffizient eine Korrelationsanalyse durchgeführt:

- Einzelschichten und GRD aus HD-Bildern mit dem Alter
- Einzelschichten und GRD aus HD-Bildern mit der Krankheitsdauer
- Einzelschichten und GRD aus HD-Bildern mit den klinischen Scores

p-Werte $<0,05$ werden als statistisch signifikant betrachtet.

2.5.3 Grenzwertoptimierungskurve ONL/OPL

Bei gegenläufigen Dicken von ONL und OPL in der PSP- und MSA-Gruppe wird hier ein Quotient bestimmt und zur Unterscheidung der Gruppen Sensitivität und Spezifität berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien (Abschnitt 2.1) stehen die Datensätze von 65 IPS-, 16 PSP- und elf MSA-Patienten für die statistische Analyse zur Verfügung (sechs Ausschlüsse bei IPS (8,5 %), drei bei PSP (15,8 %), keine Ausschlüsse bei MSA).

Tabelle 3: **Deskriptive Statistik** Gruppe, Geschlecht (♀, ♂), Alter bei Scan (Jahre), Symptomdauer (Symp., Jahre), Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III (UPDRS-III), Hoehn & Yahr (H&Y), Short Motor Disability Scale (SMDS), Parkinson Plus Scale (PPS); Mittelwerte \pm Standardabweichung

Gruppe	♀	♂	Alter [J]	Sympt. [J]	UPDRS-III	H&Y	SMDS	PPS
PSP	10	6	68,5 \pm 6,7	3,8 \pm 3,1	44 \pm 12,7	3,6 \pm 1,3	7 \pm 4,2	31 \pm 15,8
MSA	7	4	65,9 \pm 6,5	4,9 \pm 4,7	45 \pm 17,4	3,9 \pm 1,4	9 \pm 4,7	33 \pm 18,9
IPS	26	39	66,1 \pm 10,2	8,9 \pm 6,3	29 \pm 16,3	2,8 \pm 1,2	3 \pm 3,2	
Kontr.	19	22	65,1 \pm 9,4					

3.2 Ergebnisse der Varianzanalyse

3.2.1 Varianzanalyse der Einzelschichten

RNFL Weder unter den Patientengruppen (Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) PSP $17,4 \pm 2,0 \mu\text{m}$; MSA $18,0 \pm 1,8 \mu\text{m}$; IPS $18,3 \pm 1,8 \mu\text{m}$) noch zwischen einer Patientengruppe und Gesunden ($18,8 \pm 1,4 \mu\text{m}$) zeigt sich ein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Dicke der RNFL (Abbildung 23).

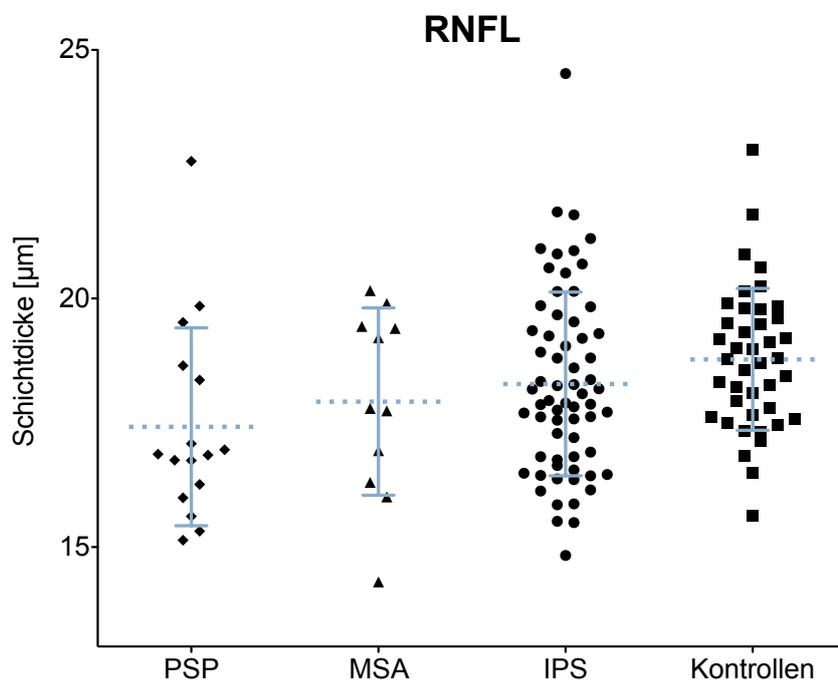


Abbildung 23: **Scatterplot Retinal nerve fibre layer (RNFL)** Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS); Mittelwert (Punktbaiken); Standardabweichung (kleine Balken); Schichtdicken in Mikrometern (μm)

[142] Fig. 2 © Springer-Verlag Wien 2013, with permission of Springer.

GCL+IPL Die durchschnittliche Dicke der GCL+IPL unterscheidet sich ebenfalls weder zwischen Erkrankten (PSP $67,4 \pm 6,6 \mu\text{m}$; MSA $66,7 \pm 7,4 \mu\text{m}$; IPS $71,7 \pm 8,0 \mu\text{m}$) noch in einer Gruppe Erkrankter gegenüber Gesunden ($72,4 \pm 6,7 \mu\text{m}$) statistisch signifikant (Abbildung 24).

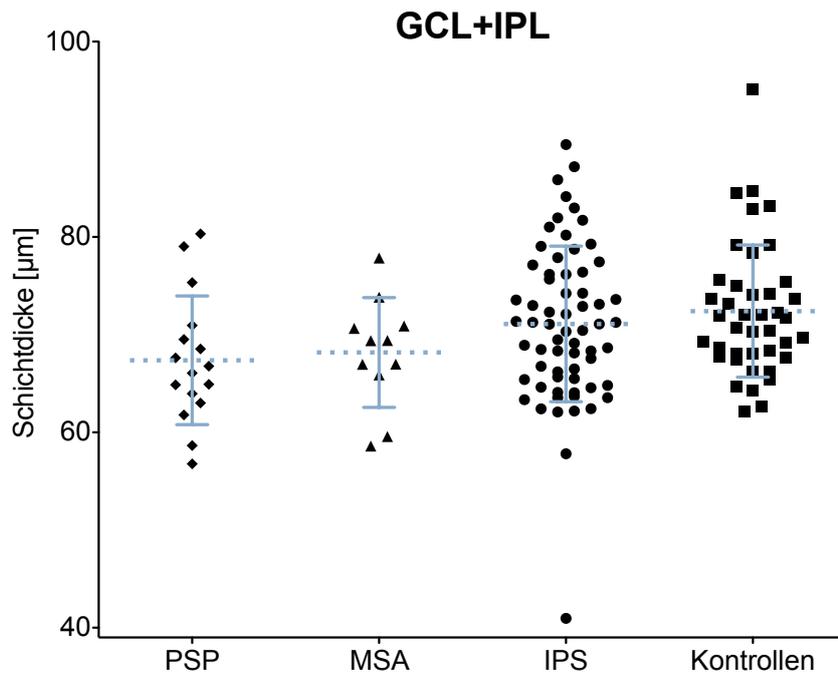


Abbildung 24: **Scatterplot Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL)** Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS); Mittelwert (Punktbalcken); Standardabweichung (kleine Balken); Schichtdicken in Mikrometern (μm)

[142] Fig. 2 © Springer-Verlag Wien 2013, with permission of Springer.

INL Die durchschnittliche Dicke der INL ist in der PSP-Gruppe ($34,8 \pm 2,2 \mu\text{m}$) signifikant geringer als in der Gruppe der Gesunden ($37,2 \pm 2,9 \mu\text{m}$; $p = 0,011$). Weder MSA ($34,6 \pm 3,1 \mu\text{m}$) noch IPS ($36,0 \pm 3,2 \mu\text{m}$) unterscheiden sich signifikant von anderen Gruppen (Abbildung 25).

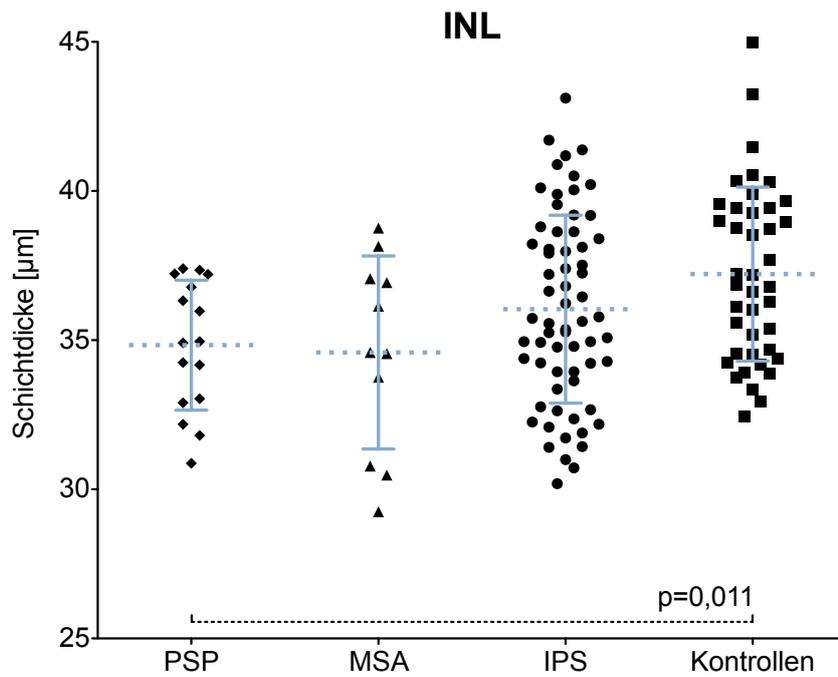


Abbildung 25: **Scatterplot Inner nuclear layer (INL)** Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS); Mittelwert (Punktbalken); Standardabweichung (kleine Balken); Schichtdicken in Mikrometern (μm)

[142] Fig. 2 © Springer-Verlag Wien 2013, with permission of Springer.

OPL Für die OPL ist auffällig, dass die PSP-Gruppe bei geringster GRD die ausgeprägteste OPL ($28,2 \pm 5,8 \mu\text{m}$) aller vier Gruppen zeigt. Der Unterschied ist gegenüber MSA ($21,1 \pm 2,8 \mu\text{m}$; $p = 0,003$) signifikant. Die MSA-Gruppe unterscheidet sich mit der dünnsten durchschnittlichen OPL des Weiteren signifikant von IPS-Patienten ($24,5 \pm 5,1 \mu\text{m}$; $p = 0,036$), wie auch von Gesunden ($25,0 \pm 3,5 \mu\text{m}$; $p = 0,011$). Die übrigen Unterschiede sind nicht signifikant (Abbildung 26).

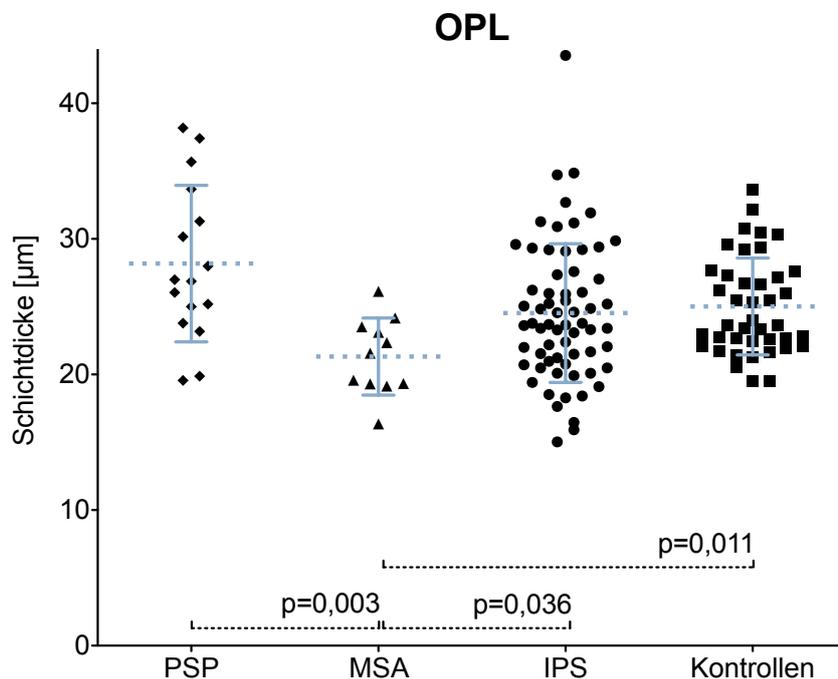


Abbildung 26: **Scatterplot Outer plexiform layer (OPL)** Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS); Mittelwert (Punktbaiken); Standardabweichung (kleine Balken); Schichtdicken in Mikrometern (μm)

[142] Fig. 2 © Springer-Verlag Wien 2013, with permission of Springer.

ONL Die Dicken der ONL verhalten sich bei PSP und MSA verglichen mit der OPL gegensinnig. Die dünnste ONL der vier Gruppen zeigt sich bei PSP ($118,1 \pm 7,1 \mu\text{m}$) wodurch sich der einzige signifikante Unterschied in dieser Schicht ($p = 0,014$) gegenüber MSA ($127,1 \pm 5,8 \mu\text{m}$) ergibt. Weder IPS ($121,2 \pm 9,6 \mu\text{m}$) noch gesunde Kontrollen ($124,1 \pm 10,2 \mu\text{m}$) unterscheiden sich signifikant von anderen Gruppen (Abbildung 27).

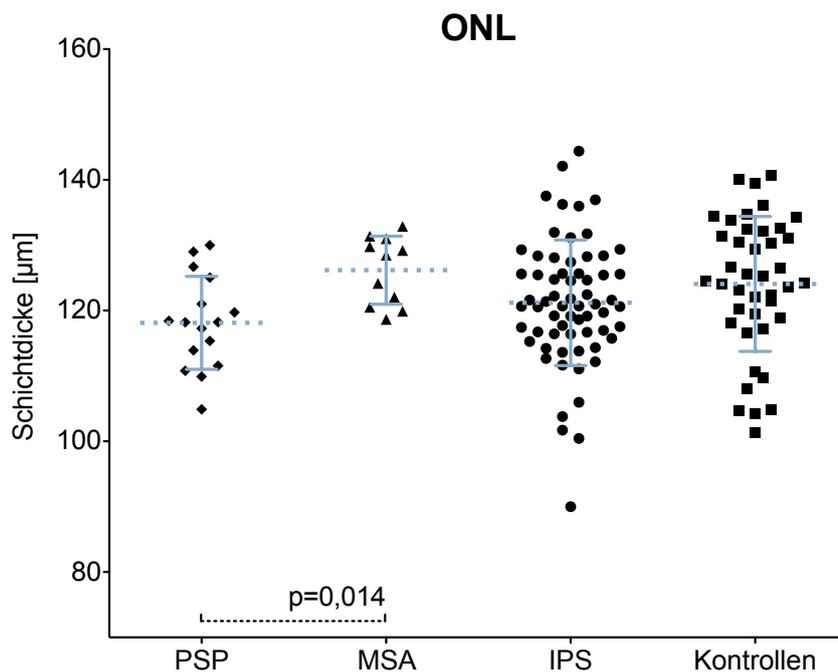


Abbildung 27: **Scatterplot Outer nuclear layer (ONL)** Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS); Mittelwert (Punktballen); Standardabweichung (kleine Balken); Schichtdicken in Mikrometern (μm)

[142] Fig. 2 © Springer-Verlag Wien 2013, with permission of Springer.

GRD Die durchschnittliche GRD stellt sich bei PSP ($266,0 \pm 10,3 \mu\text{m}$) signifikant dünner dar als bei Gesunden ($277,5 \pm 15,3 \mu\text{m}$; $p = 0,013$). Ähnlich der ONL sind die Abweichungen der GRD sowohl bei MSA ($267,5 \pm 9,4 \mu\text{m}$) als auch IPS ($271,2 \pm 15,9 \mu\text{m}$) nicht signifikant (Abbildung 28).

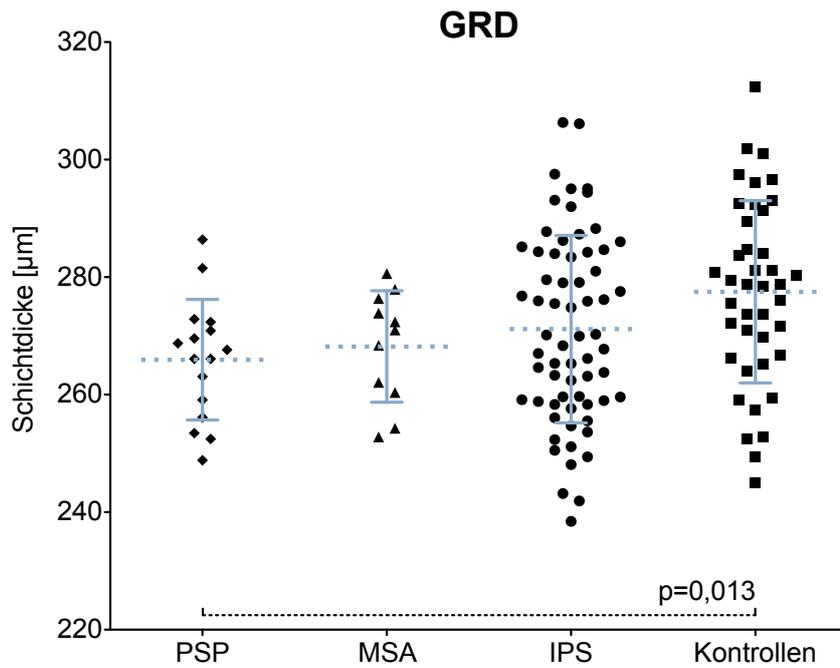


Abbildung 28: **Scatterplot gesamte retinale Dicke (GRD)** Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS); Mittelwert (Punktbalen); Standardabweichung (kleine Balen); Schichtdicken in Mikrometern (μm)

[142] Fig. 2 © Springer-Verlag Wien 2013, with permission of Springer.

In Tabelle 4 und Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Dickenmessung und die Varianzanalyse dieser Werte zusammengefasst.

Tabelle 4: **Einzelschichtdicken und gesamte retinale Dicke (GRD)** Mittelwert \pm Standardabweichung, Mikrometer (μm); Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS), Kontrollen (Kontr.); Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL)

	PSP	MSA	IPS	Kontr.
RNFL	17,4 \pm 2,0 μm	18,0 \pm 1,8 μm	18,3 \pm 1,8 μm	18,8 \pm 1,4 μm
GCL+IPL	67,4 \pm 6,6 μm	66,7 \pm 7,4 μm	71,7 \pm 8,0 μm	72,4 \pm 6,7 μm
INL	34,8 \pm 2,2 μm	34,6 \pm 3,1 μm	36,0 \pm 3,2 μm	37,2 \pm 2,9 μm
OPL	28,2 \pm 5,8 μm	21,1 \pm 2,8 μm	24,5 \pm 5,1 μm	25,0 \pm 3,5 μm
ONL	118,1 \pm 7,1 μm	127,1 \pm 5,8 μm	121,2 \pm 9,6 μm	124,1 \pm 10,2 μm
GRD	266,0 \pm 10,3 μm	267,5 \pm 9,4 μm	271,2 \pm 15,9 μm	277,5 \pm 15,3 μm

Tabelle 5: **ANOVA und Post-hoc-Test Dunnett T3 der Schichtdicken (absolut)** Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS), Kontrollen (Kontr.); Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL), gesamte retinale Dicke (GRD); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

	PSP-Kontr.	MSA-Kontr.	IPS-Kontr.	PSP-MSA	PSP-IPS	MSA-IPS
RNFL	0,115	0,667	0,548	0,983	0,540	0,991
GCL+IPL	0,087	0,236	0,932	0,988	0,309	0,598
INL	0,011*	0,144	0,278	1,000	0,385	0,672
OPL	0,266	0,011*	0,993	0,003**	0,161	0,036*
ONL	0,098	0,921	0,630	0,014*	0,631	0,103
GRD	0,013*	0,109	0,241	0,991	0,509	0,945

3.2.2 Varianzanalyse der relativen Einzelschichten (Einzelschicht/Gesamte retinale Dicke)

Die Quotienten bzw. Anteile an der gesamten retinalen Dicke (Dicke der Einzelschicht geteilt durch gesamte retinale Dicke) von RNFL, GCL+IPL sowie INL weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen auf. Der relative Retina-Anteil der GCL+IPL ist bei IPS-Patienten ($0,262 \pm 0,02$) marginal höher als bei gesunden Kontrollen ($0,261 \pm 0,015$). Für die relative Dicke der OPL zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen PSP ($0,106 \pm 0,019$) und MSA ($0,079 \pm 0,011$; $p = 0,001$). Des Weiteren bestehen signifikante Unterschiede zwischen den ONL-Anteilen von MSA ($0,475 \pm 0,022$) und PSP ($0,445 \pm 0,028$; $p = 0,038$), zwischen MSA und IPS ($0,447 \pm 0,030$; $p = 0,007$) sowie zwischen MSA und Kontrollen ($0,447 \pm 0,025$, $p = 0,007$). Abbildung 29 zeigt die Verteilungen.

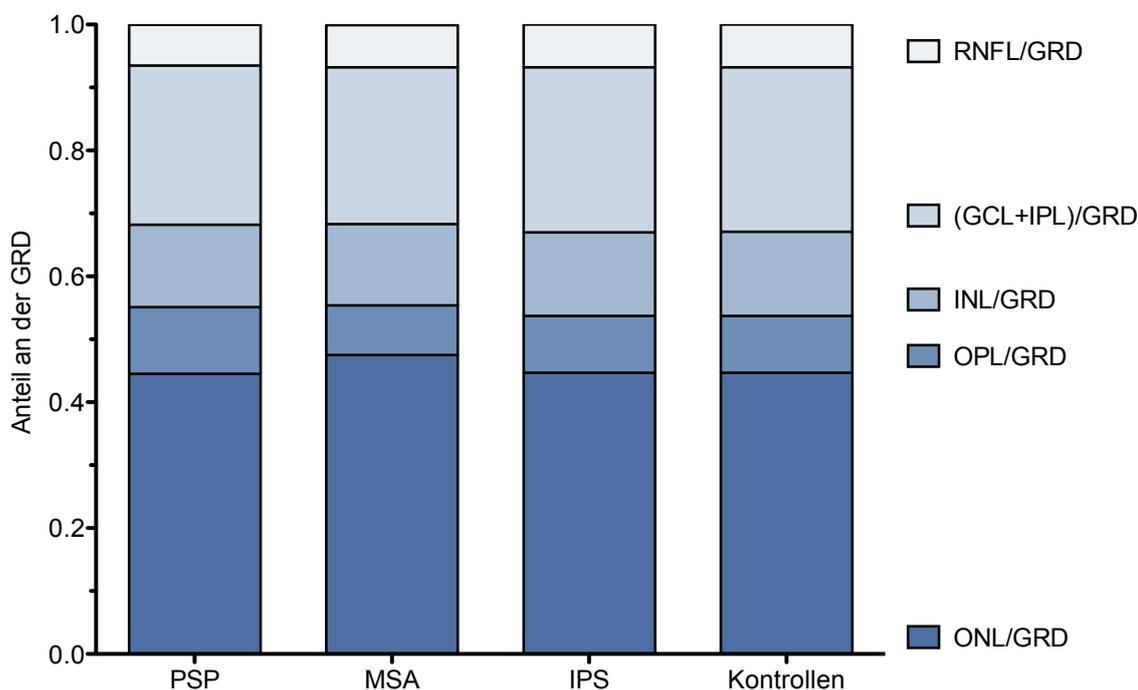


Abbildung 29: **Relative Anteile an der gesamten retinalen Dicke (GRD)** Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS); Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL)

In Tabelle 6 und Tabelle 7 sind die relative Anteile der Einzelschichten an der gesamten retinalen Dicke und die Varianzanalyse dieser Werte zusammengefasst.

Tabelle 6: **Relative Anteile an der gesamten retinalen Dicke** Mittelwert \pm Standardabweichung; Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS), Kontrollen (Kontr.); Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL)

	PSP	MSA	IPS	Kontr.
Relative RNFL	0,065 \pm 0,006	0,067 \pm 0,006	0,068 \pm 0,006	0,068 \pm 0,005
Relative GCL+IPL	0,253 \pm 0,021	0,249 \pm 0,024	0,262 \pm 0,020	0,261 \pm 0,015
Relative INL	0,131 \pm 0,007	0,129 \pm 0,009	0,133 \pm 0,009	0,134 \pm 0,008
Relative OPL	0,106 \pm 0,019	0,079 \pm 0,011	0,090 \pm 0,018	0,090 \pm 0,014
Relative ONL	0,445 \pm 0,028	0,475 \pm 0,022	0,447 \pm 0,030	0,447 \pm 0,025

Tabelle 7: **ANOVA und Post-hoc-Test Dunnett T3 der Schichtdicken (relativ)** Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS), Kontrollen (Kontr.); Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

	PSP-Kontr.	MSA-Kontr.	IPS-Kontr.	PSP-MSA	PSP-IPS	MSA-IPS
Relative RNFL	0,698	0,998	1,000	0,993	1,000	1,000
Relative GCL+IPL	0,719	0,796	1,000	1,000	0,605	0,691
Relative INL	0,662	0,104	0,981	0,981	0,939	0,651
Relative OPL	0,055	0,104	1,000	0,001**	0,055	0,104
Relative ONL	1,000	0,007**	1,000	0,038*	1,000	0,007**

3.2.3 Varianzanalyse der Quotienten ONL/OPL

Bei diesem Quotienten unterscheidet sich PSP ($4,4 \pm 1,0$; Mittelwert \pm SD) signifikant von MSA ($6,0 \pm 1,0$; $p = 0,002$). Zu IPS ($5,2 \pm 1,2$) und gesunden Kontrollen ($5,1 \pm 0,9$) bestehen keine signifikanten Differenzen. MSA unterscheidet sich weder von IPS noch von gesunden Kontrollen signifikant. Auch der Unterschied zwischen IPS und gesunden Kontrollen ist nicht signifikant (Abbildung 30).

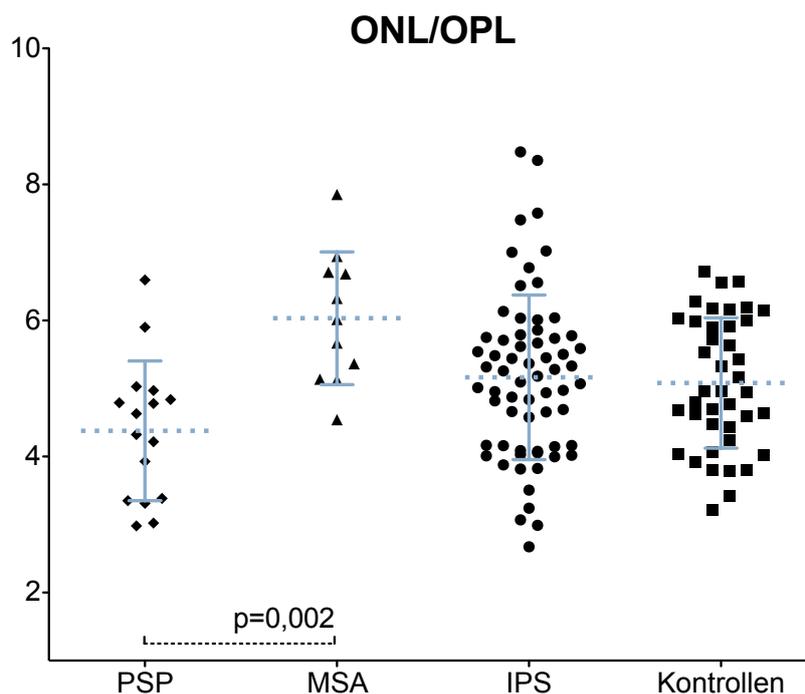


Abbildung 30: **Scatterplot Quotient Outer nuclear layer/Outer plexiform layer (ONL/O-PL)** Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS)

[142] Fig. 2 © Springer-Verlag Wien 2013, with permission of Springer.

In Tabelle 8 und Tabelle 9 die Quotienten ONL/OPL und die Varianzanalyse dieser Werte zusammengefasst.

Tabelle 8: **Übersicht der Quotienten Outer nuclear layer/Outer plexiform layer (ONL/O-PL)** Mittelwert \pm Standardabweichung, Mikrometer (μm); Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS), Kontrollen (Kontr.)

	PSP	MSA	IPS	Kontr.
ONL/OPL	4,38 \pm 1,03	6,03 \pm 0,98	5,17 \pm 1,21	5,08 \pm 0,96

Tabelle 9: **ANOVA und Post-hoc-Test Dunnett T3 Outer nuclear layer/Outer plexiform layer (ONL/OPL)** Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS), Kontrollen (Kontr.); ** $p < 0,01$

	PSP-Kontr.	MSA-Kontr.	IPS-Kontr.	PSP-MSA	PSP-IPS	MSA-IPS
ONL/OPL	0,138	0,061	0,999	0,002**	0,076	0,061

3.2.4 Varianzanalyse der ETDRS-Felder des Macular Cubes

Die Dicke des inneren temporalen Feldes erscheint bei MSA signifikant dünner gegenüber IPS.

Die Fovea, alle inneren sowie das temporale äußere Feld stellen sich in der MSA-Gruppe signifikant dünner dar als in der gesunden Kontrollgruppe.

Bei IPS sind nasales und superiores äußeres Feld sowie das superiore inneres Feld signifikant dünner als bei Gesunden.

Die mittlere Dicke über alle ETDRS-Felder unterscheidet sich signifikant zwischen MSA (285,5 \pm 8,2 μm) und gesunden Kontrollen (297,6 \pm 14,4 μm , $p = 0,003$). Die Differenz von IPS (290,9 \pm 15,4 μm) sowohl zu MSA als auch zu Gesunden ist nicht signifikant.

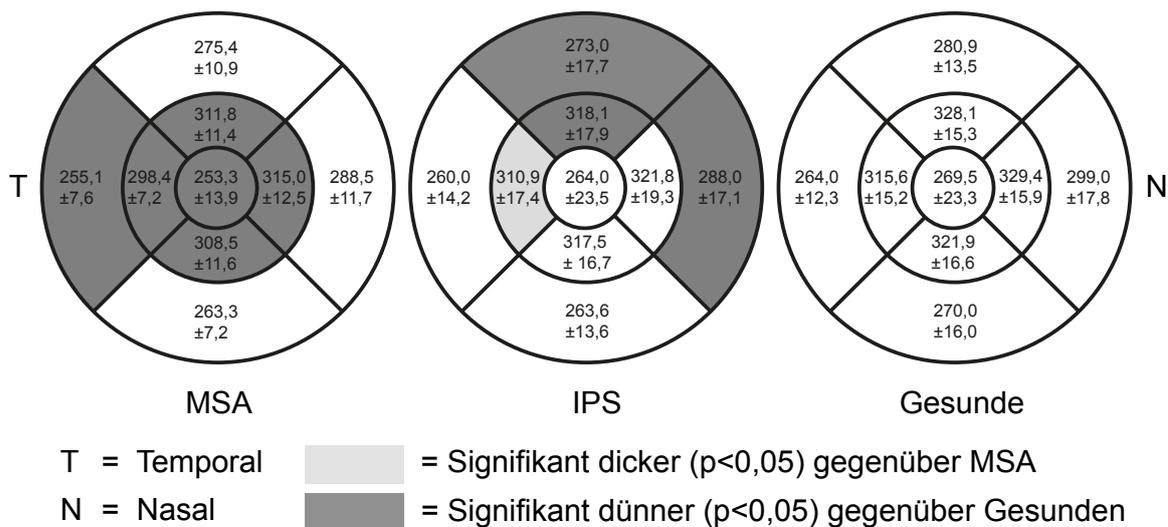


Abbildung 31: **Varianzanalyse Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Felder** Schematische Einteilung und Darstellung der Macula-Region in neun Felder, angegeben sind durchschnittliche Dicken und Abweichungen in Mikrometern. Vergleich der Subgruppen Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS), Ergebnisse der Varianzanalyse farbcodiert

3.3 Ergebnisse der Korrelationsanalyse

3.3.1 Korrelation einzelner Schichten und GRD aus HD-Bildern mit dem Alter

In allen vier Gruppen werden die Einzelschichten sowie die GRD mit dem Alter der Probanden korreliert.

In der PSP-Gruppe korreliert keine der Messgrößen signifikant mit dem Alter.

Bei MSA ist eine statistisch signifikante Korrelation der RNFL ($p = 0,008$) mit dem Alter sichtbar. In der IPS-Gruppe sowie bei Gesunden korreliert die GCL+IPL ($p = 0,005$ respektive $p = 0,001$) statistisch signifikant mit dem Alter.

Für die GRD zeigt sich sowohl bei MSA ($p = 0,03$) als auch IPS ($p = 0,02$) eine negativ signifikante Korrelation mit dem Alter. Eine negative, aber nicht signifikante Korrelation zwischen GRD und Alter ist in der Gruppe der Kontrollen zu beobachten (Appendix Tabelle 11; Abbildung 34 bis Abbildung 37).

3.3.2 Korrelation einzelner Schichten und GRD aus HD-Bildern mit der Krankheitsdauer

In keiner der drei Gruppen von Erkrankten zeigt sich eine signifikante Korrelation einer Einzelschicht mit der Dauer seit Beginn der Krankheitssymptome (Appendix Tabelle 12; Abbildung 38 bis Abbildung 40).

3.3.3 Korrelation einzelner Schichten und GRD aus HD-Bildern mit den klinischen Scores

Allein in der PSP-Gruppe zeigt sich eine statistisch signifikante (positive) Korrelation von GCL+IPL mit dem H&Y Score. Weder UPDRS-III Score noch SMDS korrelieren signifikant mit einem der Messwerte. Bei MSA wie auch IPS zeigt sich für keinen Messwert eine signifikante Korrelation zu einem der drei Scores.

In den beiden Gruppen atypischer Parkinsonpatienten wird weiterhin der PPS erhoben. Auch hier zeigt sich keine signifikante Korrelation mit einem der Messwerte (Appendix Tabelle 10).

3.4 Unterscheidung der PSP- und MSA-Gruppe anhand des Quotienten ONL/OPL

Aufgrund der deutlichen Unterscheidung des Quotienten ONL/OPL bei gegenläufigen Dicken von ONL und OPL in der PSP- und MSA-Gruppe, wird zur Unterscheidung dieser Gruppen die Sensitivität und Spezifität dieses Quotienten berechnet. Es zeigt sich, dass bei dem Schwellenwert von 5,03 eine Unterscheidung der beiden Gruppen mit einer Sensitivität von 88 % und einer Spezifität von 91 % möglich ist.

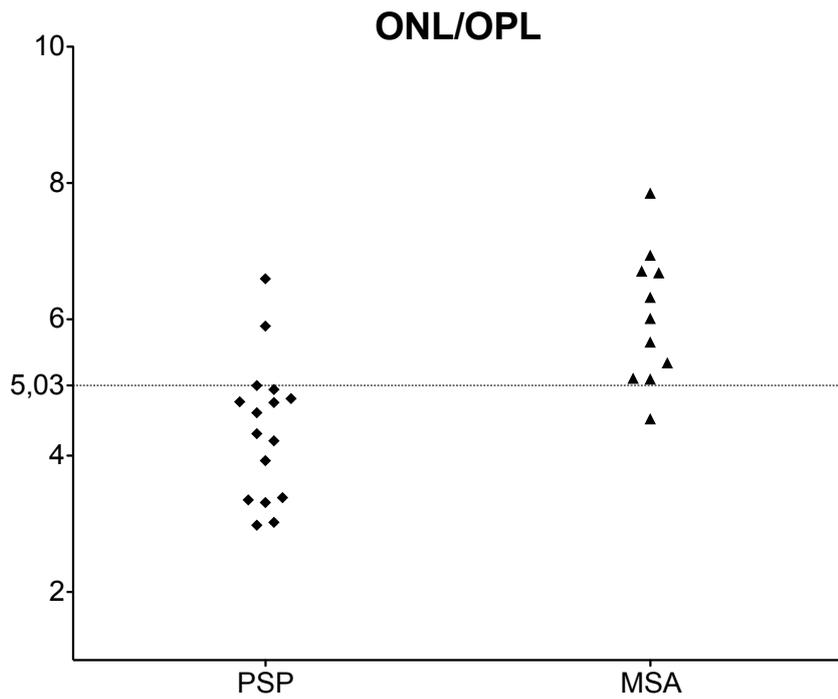
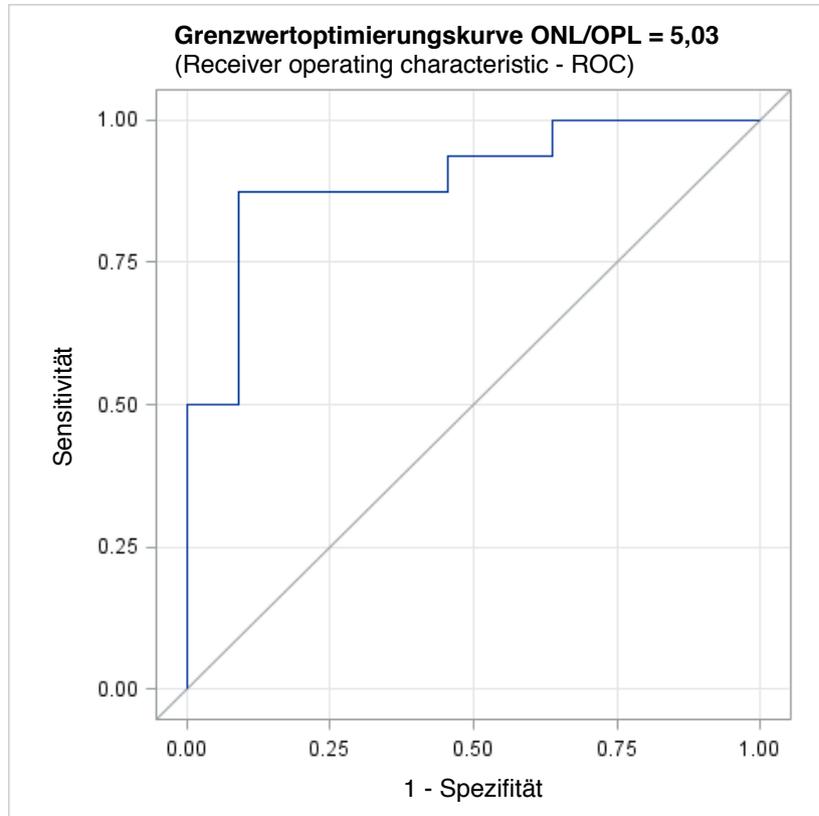


Abbildung 32: **Scatterplot Quotient Outer nuclear layer/Outer plexiform layer (ONL/O-PL)** Die Messwerte für ONL und OPL verhalten sich für Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und Multisystematrophie (MSA) gegenläufig. Der errechnete (einheitenlose) Quotient ONL/OPL für die einzelnen Patienten ist dargestellt. 5,03 entspricht dem in Abbildung 33 dargestellten Schwellenwert.

Die Grenzwertoptimierungskurve (Receiver operating characteristic (ROC)) zeigt bei dem Schwellenwert von 5,03 eine Fläche unter der Kurve (Area under the curve (AUC)) von 0,9.



Fläche unter der Kurve (Area under the curve – AUC):
0.90 (95% KI: 0.77-1.00)

Sensitivität: 0.88 (95% KI: 0.62-0.98)
Spezifität: 0.91 (95% KI: 0.59-1.00)

Abbildung 33: **Grenzwertoptimierungskurve Quotient Outer nuclear layer/Outer plexiform layer (ONL/OPL)** beim Schwellenwert 5,03; Receiver operating characteristic (ROC), Konfidenzintervall (KI); Richtig-positiv-Rate (Sensitivität), Falsch-positiv-Rate (1-Spezifität)

[142] Fig. 3 © Springer-Verlag Wien 2013, with permission of Springer.

4 Diskussion

In der vorliegenden klinischen Studie wurde die Retina von 19 PSP-, elf MSA- und 71 IPS-Patienten sowie 41 Gesunden mit einem Zeiss Cirrus HD-OCT 4000 abgebildet und hinsichtlich der Dicke einzelner retinaler Schichten experimentell ausgewertet. Bei den atypischen PS zeigte sich gegenüber IPS eine ausgeprägtere Tendenz hin zu dünneren Schichten. Dabei bestanden für RNFL und GCL+IPL keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen. Für die INL zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen PSP und Kontrollen. Die OPL stellte sich bei MSA signifikant dünner gegenüber den drei anderen Gruppen dar, die ONL signifikant dicker ausschließlich gegenüber PSP. In der GRD bestand einzig eine signifikante Differenz zwischen PSP und Kontrollen. Aufgrund der gegensinnigen Änderung der Dicken wurde ein Quotient ONL/OPL für MSA und PSP berechnet, welcher eine hochspezifische und hochsensitive Differenzierung zwischen diesen Gruppen ergab. Abschließend wurde eine statistische Auswertung von klinischen Scores und Krankheitsdauer durchgeführt, in der für IPS und MSA keine signifikante Korrelation mit einem der untersuchten H&Y, UPDRS-III, SMDS oder (bei MSA) PPS festgestellt werden konnte. Allein bei PSP zeigte sich eine signifikante, jedoch positive, Korrelation mit der GCL+IPL.

Die OCT entwickelte sich seit ihrer ersten in-vivo-Anwendung beim Menschen 1993 [152] zu einer immer populärerem diagnostischen Methode in der Neurologie. Initial bestand vor allem eine Verwendung bei neuroinflammatorischen Erkrankungen wie der multiplen Sklerose, wo sich axonale Schäden besonders als Substanzverlust der RNFL auswirken, einer signalstarken Schicht, deren Atrophie auch mit OCT-Geräten älterer Generationen zuverlässig dargestellt werden konnte. Die Verbesserung in Auflösung und Aufnahmegeschwindigkeit machte eine immer bessere Unterteilung einzelner retinaler Schichten möglich und führte so im Verlauf zur Anwendung bei

neurodegenerativen Krankheitsbildern. Seit der 2004 publizierte, initialen Arbeit zu OCT bei IPS durch Inzelberg et al. [82] wuchs das bezüglich der detektierten, signifikanten Unterschiede heterogene Feld an Studienergebnissen stetig.

Der Vergleich von Gesunden und IPS mittels der in den OCT-Geräten verschiedener Hersteller hinterlegten, ophthalmologischen Standardprotokollen, zeigte im Großteil der frühen Studien einen signifikanten Verlust der peripapillären Dicke der RNFL [82, 87, 133], wobei teilweise auch keine signifikante Differenz gefunden werden konnte [159]. Mitunter ließ sich ausschließlich ein signifikanter Substanzverlust in der Macula [1] oder im Bereich der Papilla nervi optici finden [4], andere Arbeiten beschrieben wiederum Kombinationen einer Atrophie in beiden Bereichen [140]. Gegensätzlich dazu stehen die Ergebnisse zweier neuerer Studien, welche weder in der peripapillären RNFL noch in der Dicke der Maculafelder einen Unterschied zu Gesunden feststellen konnten [3, 7].

Eine Vergleichsarbeit bezüglich bisheriger Publikationen zu OCT bei IPS (soweit diese bei unterschiedlichen verwendeten Geräten und Softwares möglich war) zeigte das heterogene Bild der aktuellen Studiensituation. Im Vergleich wiesen elf von 15 Arbeiten mindestens einen signifikant dünneren peripapillären RNFL-Sektor bei IPS gegenüber Gesunden auf. Auch im Bereich der Macula zeigten die meisten Studien zumindest eine partiell dünnere Retina bzw. zumindest ein dünneres ETDRS-Feld [20].

Mit Blick auf die Ergebnisse der Standardprotokolle im Bereich der Macula stimmen die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse einer nasal-superior lokalisierten Substanzminderungen bei IPS gegenüber Gesunden grundsätzlich mit der Gruppe von Studien überein, welche in einzelnen Feldern bei IPS signifikante Differenzen gegenüber Gesunden zeigen konnten.

Die Verwendung der Standard OCT-Protokolle beim Vergleich von MSA und Gesunden führte in der bisherigen Literatur ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen, wobei die Fallzahlen hier verglichen mit IPS sehr klein sind. In einer Studie konnte eine signifikant dünnere peripapilläre RNFL gezeigt werden [50], in einer anderen ein signifikanter Substanzverlust im Maculabereich [127].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, in der auf die peripapilläre RNFL nicht eingegangen wurde, bestätigen hier einen Substanzverlust der Macula. Demgegen-

über konnten in einer weiteren Arbeit weder für den peripapillären noch den Maculabereich signifikante Änderungen bei MSA-Patienten festgestellt werden [3].

Die bislang einzige veröffentlichte Studie mit Anwendung der Standard OCT-Protokolle bei PSP konnte in der peripapillären RNFL sowohl verglichen mit MSA und IPS als auch mit Gesunden keine signifikanten Dickenunterschiede feststellen. Für den Maculabereich zeigte sich eine Tendenz zu geringeren Werten bei PSP gegenüber IPS und Gesunden [3]. Aufgrund technischer Schwierigkeiten bei der Datenakquisition war in der vorliegenden Arbeit die Aufnahme von Macular Cubes bei PSP in keinem ausreichenden Maße möglich. Ein entsprechender Vergleich konnte nicht durchgeführt werden.

Die ursprünglich aus der Ophthalmologie stammenden Protokolle zur retinalen Analyse konnten durch Anwendung bei PS, insbesondere beim IPS, eine Reihe an Daten hervorbringen, wobei das Gros einen signifikanten Substanzverlust zeigte. Eindeutige Ergebnisse konnten jedoch nicht zuverlässig reproduziert werden. Erst die aktuelle OCT-Generation ließ aufgrund der höheren Auflösung eine Unterscheidung mehrerer retinaler Einzelschichten zu [154]. So erklärt sich, dass eine große Zahl bisheriger Studien zur Anwendung der OCT bei neurodegenerativen Erkrankungen keine genaue Untersuchung der einzelnen Schichten berücksichtigt. Aufgrund neuerer Ergebnisse ist jedoch davon auszugehen, dass pathologische Prozesse in der Retina Strukturen betreffen, welche in die Signalverarbeitung vor Erreichen des 3. Neurons (Ganglienzellen) involviert sind [148]. Umso interessanter ist hier die Auswertung einzelner retinaler Schichten, die über die Messung der gesamten Retinadicke in Maculasektoren oder die Dicke der peripapillären RNFL hinausgeht. Auch das durch bisherige Arbeiten entstandene, heterogene Feld an Ergebnissen lässt eine alternative Herangehensweisen gerechtfertigt und notwendig erscheinen.

Hersteller kommerzieller OCT-Geräte bieten vermehrt Software zur automatisierten Analyse von Einzelschichten an. Hierbei muss jedoch wie bei den Standardprotokollen der vorigen OCT-Generation sowohl der Vergleich der automatisch wie auch der manuell durchgeführter Einzelschichtanalysen zwischen den verschiedenen Geräten mit Vorsicht erfolgen, da in den Messergebnissen Differenzen zwischen verschiedenen Geräteherstellern liegen (s.u.) [137].

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Methode zur Analyse durchschnittlicher

Schichtdicken in HD-Datensätzen aus der Macula stellt eine neuartige, von den herstellerseitig zur Verfügung gestellten Protokollen unabhängige, bislang nicht publizierte Methodik dar. Das angewandte Vorgehen einer softwareassistierten, manuellen Analysemethode birgt hierbei das Risiko einer durch den Anwender verursachten Verzerrung der Messwerte. Bei Berechnung der relativen Werte zeigen sich jedoch den absoluten sehr nahe liegende Ergebnisse, sodass ein systematischer Fehler, falls vorhanden, bezogen auf die durchgeführte Auswertung irrelevant wäre. Trotzdem kann ein Messfehler hierdurch nicht ausgeschlossen werden. Eine Messung durch einen oder mehrere andere Untersucher hätte hier einen Vergleich ermöglicht, die Reliabilität der erhobenen Daten erhöht und somit gegebenenfalls deren Qualität verbessert.

Zum Vergleich einzelner Retinaschichten aus horizontalen, transfovealen Schnittbildern bei IPS *und* atypischen PS steht in der Literatur allein die Arbeit von Albrecht et al. zur Verfügung [3]. Bei PSP, MSA, IPS und gesunden Kontrollen wurden an zwei Punkten, den prominentesten Stellen der Macula, Einzelschichtdicken bestimmt. Hierbei zeigte sich analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit eine generelle Tendenz zu dünneren Schichten bei Erkrankten gegenüber der Kontrollgruppe. In RNFL und GCL+IPL wurden signifikante Unterschiede detektiert, welche in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden konnten [3]. Interessanterweise zeigte sich auch bei Albrecht et al. eine den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entsprechend prominentere OPL bei PSP gegenüber Gesunden. Für MSA konnte jedoch weder die signifikant dünnere OPL gegenüber Gesunden noch die signifikant dickere ONL gegenüber PSP festgestellt werden. Im Gegenteil, in einer Nachfolgearbeit wurden die OCT-Daten hinsichtlich der durchschnittlichen Dicke distaler/äußerer Schichten analysiert, wobei die ONL bei Gesunden nicht-signifikant dünner (gegenüber allen) Parkinsongruppen erschien [106]. Bei IPS wurde gegenüber Gesunden eine entgegen den Erwartungen einer Substanzminderung signifikant prominentere INL gefunden [3] – ein Ergebnis, welches in der vorliegenden Arbeit nicht reproduziert werden konnten. Gegenüber der vorliegenden Arbeit fallen die für alle vier untersuchten Gruppen leicht höheren Messwerte auf. Hier gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass nicht die gleichen OCT-Geräte verwendet wurden. Des Weiteren muss beachtet werden, dass sich die Analyse der vorliegenden Arbeit auf einen 4,5 mm

breiten, zentralen Abschnitt des Schnittbilds beschränkt. Sollte sich die von Müller et al. durchgeführte Auswertung über das gesamte abgebildete Ausmaß erstrecken, wären die berücksichtigten Abschnitte breiter. Da die ONL mit zunehmender Entfernung von der Fovea dünner wird, entstünde bei Verwendung eines breiteren Ausschnitts ein geringerer Durchschnittswert. In der deutlichen Differenz der Ergebnisse für die ONL der MSA-Gruppen, welche sowohl bei der „Zweipunkt-Messung“ [3] als auch den Durchschnittsdicken [106] gegenüber den Werten der vorliegenden Arbeit besteht, spiegelt sich die signifikante Differenz zwischen MSA und Gesunden in der vorliegenden Arbeit wider. Auf die „klassische“ OPL, z.B. zum Vergleich bei PSP, wie auch die proximalen Schichten wurde nicht eingegangen [106]. In einer weiteren, größeren Studie zu 24 MSA-Patienten fand die ONL aufgrund technischer Gegebenheiten leider keine Berücksichtigung [102], in älteren verfügbaren Arbeiten zu MSA wurden keine Einzelschichten untersucht [50, 127].

Zum IPS sind wenige weitere Arbeiten verfügbar, in denen Einzelschichten untersucht wurden. Bei Roth et al. wurde die durchschnittliche Dicke einer proximalen Schichtgruppe bei IPS und Gesunden erfasst, wobei hier analog zur vorliegenden Arbeit keine signifikante Differenz bestand [134]. Es wurde die These aufgestellt, dass der Anteil dopaminerger Neurone an der Gesamtzahl gering ist und folglich durch einen degenerativen Prozess dieser Zellen nur ein geringer Effekt an der Gesamtmasse entsteht [134]. Entgegen den Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestanden für IPS signifikant dünnere Schichten in der distalen Retina [134]. Aaker et al. beschrieben ebenso die Messung einer Schicht-Gruppe bei IPS und Gesunden, wobei sich entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit eine Tendenz zu dünneren Schichten bei IPS, jedoch keine signifikante Differenz ergab [1]. Dagegen stellten Hajee et al. zwischen Gesunden und IPS in einer proximalen Schichtgruppe eine signifikant geringere Dicke bei IPS fest [67].

Innerhalb der Grundtendenz hin zu dünneren Werten in den Patientengruppen in der vorliegenden Arbeit hoben sich einige signifikant substanzgemindert erscheinende Schichten ab. Im Gegensatz dazu bestand in der OPL bei PSP sowie der ONL bei MSA eine Schichtdickenzunahmen, welche sowohl entgegen den Erwartungen einer Atrophie im Rahmen eines Degenerationsprozesses als auch aufgrund der Ausprägtheit herausragten. Allein in der IPS-Gruppe bestanden keine statistisch

signifikanten Änderung verglichen mit Kontrollen. Unter der Annahme der retinalen Pathologie als Ausdruck einer degenerativen Erkrankung des ZNS stimmt die grundsätzliche Tendenz zu ausgeprägteren Befunden bei atypischen PS in gewisser Weise mit morphometrischen MRT-Untersuchungen in der Literatur zu PSP, MSA und IPS überein, wo ebenso ausgeprägtere Änderungen beschrieben sind [103, 119]. Aufgrund der gegensinnigen Änderung der ONL und OPL in der vorliegenden Arbeit, bei MSA zu Gunsten der ONL, bei PSP zu Gunsten der OPL, konnte hier ein Quotient errechnet werden, welcher bei einer Schwelle von 5,03 eine hochspezifische und hochsensitive Unterscheidung ermöglicht. Dieser Quotient ONL/OPL wurde auch schon bei Albrecht et al. angewandt, wo nur ein entsprechender Effekt bei PSP, nicht jedoch bei MSA festgestellt wurde [3]. So erfolgte dort eine gute Abgrenzung von PSP und IPS, nicht jedoch wie in der vorliegenden Arbeit zwischen den beiden atypischen PS. Über die Genese des durch Albrecht et al. gezeigten und in der vorliegenden Arbeit bestätigten Effekts einer Zunahme der OPL bei PSP sowie der in der vorliegenden Arbeit erstmalig gezeigten Zunahme der ONL bei MSA kann derzeit nur spekuliert werden. Das OCT-Bild als Produkt der Reflektivität retinaler Schichten kann von diversen Faktoren beeinflusst werden, wodurch gegebenenfalls nicht nur neuro-axonale Schäden sondern auch inflammatorische, ödematöse und Gliose-Reaktionen abgebildet werden [134]. Bei (gesunden) Mäusen konnte im Rahmen von altersbedingten, degenerativen Prozessen ein Aussprossen von Stäbchen-Bipolarzellendriten aus der OPL über ihre normale Grenze nach distal hinaus in die ONL gezeigt werden [92]. Ein solches Aussprossen könnte im Rückschluss auf das Signalverhalten im OCT zu einer Prominenz der OPL zu Ungunsten der ONL führen. Möglicherweise findet ein neuronales Wachstum innerhalb der OPL und ONL als Kompensationsmechanismus auf einen degenerativ bedingten Umbauprozess statt, aus welcher eine Beeinträchtigung der synaptischen Übertragung zwischen Stäbchen und Bipolarzellen resultiert [41].

Auch wenn die Ursachen noch nicht klar sind, erscheint es vielversprechend, den im OCT beobachteten Effekt und resultierenden Quotient als ergänzendes Diagnostikum bei der klinisch oft schwierigen Unterscheidung zwischen PSP und MSA als möglichen technischen Biomarker zu validieren.

Es ist davon auszugehen, dass der Verlust von Nervengewebe nicht nur ein Zeichen des Untergangs amakriner und interplexiformer dopaminerger Zellen ist, wie sie in der menschlichen Retina bei Gesunden in der INL an der Grenze zur IPL, teilweise auch weiter proximal in der IPL und GCL nachgewiesen sind [53, 135]. Vielmehr sprechen die retinalen Änderungen im Falle von IPS für eine übergreifende α -Synuclein-Pathologie [18]. Aus immunhistochemischen Untersuchungen geht hervor, dass die Retina bei Gesunden α -Synuclein enthält, wobei sich der Großteil hiervon im Bereich der IPL befindet [151]. Jedoch sind auch entlang des Übergangs von IPL zu INL einzelne, wahrscheinlich amakrine Zellen beschrieben, in welchen α -Synuclein nachgewiesen wurde [151]. Auch innerhalb der INL konnten Einschlüsse intrazytoplasmatischen α -Synucleins beschrieben werden, wobei hier ein exponentieller Zusammenhang zwischen der Anzahl der Einschlüsse und dem Alter zu bestehen scheint [90]. Damit einher geht eine signifikante Reduktion der Dichte an Tyrosin-Hydroxylase (TH) haltigen Neuronen bei Gesunden im Alter [135]. Histologische Arbeiten zur Retina bei Parkinson sind relativ rar. In einer Serie von sechs IPS-Fällen und Kontrollen konnte in einem Teil beider Gruppen eine diffuse, retinale α -Synuclein-Immunreaktivität nachgewiesen werden. Jedoch fanden sich keine typischen Lewy-Körperchen oder -Neuriten in den untersuchten Retinaschnitten. Das retinal nachgewiesene α -Synuclein korrelierte weder mit der bloßen Anwesenheit noch mit dem Ausmaß der zerebral nachgewiesenen Menge an α -Synuclein [75]. Damit entsprach das Färbeverhalten dem ubiquitären Vorkommen von α -Synuclein in Nervengewebe [101].

Eine diffuse α -Synuclein-Reaktivität in der IPL und wenigen Neuronen der INL konnten Bodis-Wollner et al. mit diesen Ergebnissen übereinstimmend bei Gesunden nachweisen [19]. Jedoch zeigten sich bei den drei untersuchten IPS-Patienten Ablagerungen von Lewy-Körperchen in den dopaminergen amakrinen Zellen am Rande der INL, α -Synuclein-Reaktivität sowie Lewy-Neuriten in Axonen und Dendriten innerhalb der IPL sowie extra- und intrazelluläre α -Synuclein-Einschlüsse in nicht-dopaminergen Ganglienzellen der GCL [19, 104]. Somit konnte hier eine der zerebralen α -Synucleinopathie entsprechende Pathologie der inneren retinalen Schichten gezeigt werden. Außerdem bestand histologisch ein Substanzverlust der inneren retinalen Schichten, akzentuiert der INL, welche Ho et al. nicht zeigen konn-

ten [19, 75].

Auch in einer weiteren Arbeit gelang der Nachweis von phosphoryliertem α -Synuclein in retinalen Ganglienzellen als spezifischem Marker einer α -Synucleinopathie [12]. Zusammenfassend zeigen zwei von drei derzeit verfügbaren histologischen Studien das Vorkommen IPS-typischer retinaler α -Synuclein-Ablagerungen, wobei Unterschiede in den verwendeten Methoden bestehen. Die Ergebnisse sprechen deutlich für eine Beteiligung der Retina am Prozess der α -Synucleinopathie, womit ein histologisches Korrelat für einen Substanzverlust besteht, wie er in der vorliegenden Arbeit als Tendenz zu sehen, aber auch in signifikantem Ausmaß mehrfach beschrieben ist [20]. Die von Bodis-Wollner nachgewiesene Affektion dopaminerg amakriner Zellen dient als Erklärung für den verminderten retinalen Dopamingehalt, wie er bei Parkinsonpatienten bereits nachgewiesen wurde [69, 112]. Verglichen mit der Substantia nigra scheinen retinale dopaminerge Zellen vom Degenerationsprozess jedoch weniger betroffen [112].

Auch für die atypischen PS erscheint es naheliegend, dass retinale Krankheitsprozesse mit der im ZNS zugrundeliegenden Pathologie einhergehen und damit Ausdruck der Pathologie durch Tau- (PSP) und α -Synuclein- (MSA) Protein sind. Bei Gesunden kommt nicht-phosphoryliertes Tau in der Netzhaut besonders in INL sowie IPL, in geringerem Ausmaß aber auch OPL, GCL, RNFL, nicht jedoch im Pigmentepithel vor [65, 97]. Phosphoryliertes Tau ist hingegen nicht nachweisbar [90]. Bezüglich einer altersabhängigen Zunahme des Gehalts an Tau bestehen bislang widersprüchliche Ergebnisse [65, 90, 97]. In der bislang einzigen verfügbaren histologischen Untersuchung an Retinaschnitten zweier PSP-Patienten konnten Schön et al. eine intensive Anfärbung von pathologisch phosphoryliertem Tau in Zellen der INL, weniger auch in der GCL, IPL und OPL zeigen, welche in Kontrollen nicht auftraten. Jedoch fanden sich keine Filamente oder Aggregate, wie sie bei der zerebralen Tauopathie beschrieben sind. Dicken einzelner retinaler Schichten, welche vergleichend mit Kontrollen oder OCT-Daten betrachtet werden könnten, wurden nicht bestimmt [143]. Somit besteht für PSP der immunhistochemische Nachweis einer retinalen Tauopathie verschiedener Schichten, welche sich von Gesunden unterscheidet und sowohl einen Umbauprozess mit konsekutiv geänderten Signalverhalten in der OCT als auch eine Atrophie bedingen könnte. Der besonders ausge-

prägen Tauopathie in der INL entsprechend konnte in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Differenz zwischen PSP und Kontrollen in dieser Schicht gezeigt werden. Jedoch bestand in den weiteren Einzelschichten keine signifikante Differenz zwischen PSP und Gesunden. Auch bieten die Funde keinen konkreten Erklärungsansatz für die detektierte Dickenzunahme der OPL in der vorliegenden Arbeit.

Interessanterweise scheint auch bei Glaucompatienten eine retinale Tauopathie und Umverteilung verglichen mit Gesunden aufzutreten. Hier zeigen sich retinale Ablagerungen phosphorylierten Taus, welche vermehrt am Außenrand der INL nachweisbar sind [65].

Für MSA finden sich in den einschlägigen Datenbanken bislang keine histologischen Untersuchungen der Retina.

Bezüglich einer Korrelation von Schichtdicken und klinischer Symptomausprägung bei IPS zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Effekt. Hierzu besteht in der aktuellen Studienlage kein Konsens. Den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entsprechend fanden Roth et al., neben dem Fehlen einer signifikanten Differenz retinaler Schichten, ebenfalls keine Korrelation zwischen dem erhobenen UPDRS-III Wert und OCT-Messergebnissen [134]. Auch weitere Studien fanden keine Korrelation von motorischen Scores und OCT-Messwerten bei IPS [35, 47, 85, 87]. Demgegenüber stehen die Befunde einer größeren Serie durch Satue et al., wo sich eine signifikante inverse Korrelation des H&Y mit OCT-Werten aus dem Macula- sowie dem Papillenbereich zeigte [140]. Auch weitere, kleinere Studien konnten hier eine inverse Korrelation und damit einen Zusammenhang von motorischen Symptomen und retinalem Substanzverlust feststellen [4, 11, 104, 138]. Daneben existieren Arbeiten, bei denen sich eine inverse Korrelation von OCT-Messwerten mit nur einem von verschiedenen untersuchten Scores zeigte [55, 128]. Hinsichtlich atypischer PS konnte in der vorliegenden Arbeit allein für GCL+IPL in der PSP-Gruppe eine signifikante Korrelation mit dem H&Y Score gefunden werden, diese zeigte sich jedoch entgegen der Erwartung einer Atrophie im Krankheitsverlauf positiv. Albrecht et al. wiesen bei PSP keine entsprechende signifikante Korrelation von OCT-Messwerten und klinischen Scores nach [3]. Die Nachuntersuchung der Daten auf durchschnittliche Schichtdicken erbrachte ebenso keine signifikante Korrelation [106]. Von den 16 in der vorliegenden Arbeit untersuchten PSP-Patienten

wiesen fünf den maximalen H&Y Score von fünf auf. Insbesondere bei diesen stark betroffenen Patienten zeigte sich eine ausgeprägtere Dicke der GCL+IPL. Die Ursache für die beobachtete Zunahme ist unklar.

Für MSA ergab sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Korrelation von OCT-Messwerten und klinischen Scores. Damit entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit denen der verfügbaren Literatur. Wie Mendoza-Santesteban in der bislang größten Serie von 24 MSA-Patienten konnten auch Albrecht respektive Müller et al. keine signifikante Korrelation bei MSA nachweisen [3, 102, 106].

Die Ergebnisse der Korrelation von klinischer Ausprägung und retinalem Substanzverlust stellen sich über die Studienlage ähnlich heterogen dar wie die Daten zum Substanzverlust selbst. Als Erklärung für eine fehlende Korrelation käme unter anderem eine vom Degenerationsprozess des ZNS entkoppelt verlaufende Pathologie in Frage, wobei in diesem Fall die Verwertbarkeit der retinalen Analyse als Marker für den klinischen Verlauf zumindest teilweise in Frage gestellt werden müsste. Interessanterweise konnte in einer Studie mittels Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT), welche sehr gut mit der motorischen Einschränkung der Patienten korreliert ist, keine Korrelation mit der visuellen Beeinträchtigung festgestellt werden [108], sodass eine Diskrepanz zwischen zerebraler Pathologie und retinal-funktionaler Einschränkungen zu bestehen scheint. Ein weiterer Erklärungsansatz wäre, dass die Retinopathie möglicherweise früh im Krankheitsprozess auftritt und sich dann verlangsamt oder endet, wobei der zerebrale neurodegenerative Prozess und die damit einhergehenden motorischen Symptome weiter fortschreiten [134]. Damit wäre die Retinopathie, ähnlich der bei IPS regelhaft und MSA teilweise vorhandenen Hyposmie [70, 110], Teil der prä-motorischen Krankheitsstadien. Gegen die These des endenden pathologischen Prozesses sprechen Erkenntnisse aus einer longitudinalen Studie bei MSA, wo sich ein Fortschreiten der retinalen Atrophie während der motorisch-symptomatischen Krankheitsphase zeigte [102]. Weiter ist zu berücksichtigen, dass die medikamentöse dopaminerge Therapie sowohl unerwünschte visuelle Wirkungen als auch möglicherweise Einfluss auf die strukturelle Integrität retinaler Neurone hat [109, 134]. Bei der Beurteilung des Grads der Beeinträchtigung ist zu beachten, dass die klinische Testung unter medikamentöser Therapie erfolgt, wobei individuell angepasste Schemata zum Einsatz kommen. Dies

betrifft teilweise auch die atypischen PS, wo im Anfangsstadium oft ein Benefit durch die symptomatische Therapie besteht [149]. Die unterschiedlich gute Einstellung bei IPS sowie die nur noch teilweise vorhandene Wirksamkeit bei den atypischen PS beeinflusst hier die Scores und erschwert die Vergleichbarkeit, auch wenn davon auszugehen ist, dass dieses Problem bei allen entsprechenden Studien besteht.

In keiner der Patientengruppen der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikante Korrelation von OCT-Ergebnissen mit der Dauer seit Beginn der Krankheitssymptome. Auch einige weitere Studien kamen zu diesem Ergebnis: Bei PSP, MSA und IPS konnten Albrecht bzw. Müller et al. keine Korrelation von OCT-Messwerten mit der Erkrankungsdauer feststellen [3, 106]. Mendoza-Santesteban et al. gelang bei MSA im Rahmen eines longitudinalen Studien-Designs jedoch der Nachweis eines signifikanten progredienten Verlusts an RNFL, in geringerem Ausmaße auch an GCL+IPL [102]. Bezüglich reiner IPS-Studien existiert eine Reihe von Arbeiten, in denen sich keine Korrelation von Erkrankungsdauer und OCT-Daten zeigte, wobei in keiner der Arbeiten ein longitudinales Studiendesign zur Anwendung kam [11, 35, 47, 67, 82, 85, 134, 138]. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer größeren Arbeit, in der die Erkrankungsdauer mit dünneren inneren Retinaschichten korreliert war [55]. Vier weitere kleinere Arbeiten zeigten eine signifikante Korrelation der Erkrankungsdauer mit geringeren OCT-Messwerten [84, 104, 128], in einer größeren Arbeit bestand eine Korrelation interessanterweise nur bei einem von zwei verwendeten OCT-Geräten [140].

Der Großteil der derzeit verfügbaren Arbeiten, die vorliegende eingeschlossen, zeigt somit keine signifikante Korrelation von Messwerten und Erkrankungsdauer, wobei gerade zwei größere Serien und die einzige Studie mit longitudinalem Design dem widersprechen. Eine Deutungsmöglichkeit hinsichtlich fehlender Korrelationen ist, analog zur motorischen Ausprägung, dass der degenerative Prozess im Bereich der Retina teilweise unabhängig verlaufen, oder ein retinaler Substanzverlust nur bis zu einem gewissen Grad fortschreiten könnte.

Bezüglich der Korrelation von Alter und OCT-Befunden zeigen Normativdaten bei Gesunden eine signifikante negative Korrelation der Maculadicke mit dem Alter, so wird zum Beispiel von 0,33 μm Abnahme pro Jahr berichtet [96]. Bei den gesunden Kontrollen der vorliegenden Arbeit zeigte die GRD eine negative Korrelation mit dem

Alter, welche jedoch knapp nicht signifikant war. Eine größere Zahl an Kontrollen hätte hier möglicherweise zu einer signifikanten Korrelation geführt und dem Verhalten der Normaldaten entsprochen – eine Schwäche der Arbeit. Bei PSP bestand keine Korrelation einer Einzelschicht oder der GRD mit dem Alter. Die vorliegenden degenerativen Prozesse scheinen den altersbedingt stattfindenden Substanzverlust zu beeinflussen, in den erhobenen OCT-Daten bestanden die ausgeprägtesten Abweichungen gegenüber Gesunden. Dagegen waren bei MSA und IPS GRD und Alter signifikant korreliert. Der Substanzverlust fiel bei IPS im Vergleich eher mild aus, was dadurch erklärt werden könnte, dass der normale altersbedingte Abbauprozess nicht in dem bei PSP vorhandenen Maße gestört wird. In der MSA-Gruppe bestand eine Zunahme der ONL gegenüber Gesunden bei insgesamt nicht so ausgeprägten Änderungen, sodass sich bezogen auf die gesamte retinale Dicke möglicherweise ein kompensierender Effekt einstellte.

Eine Auswertung der Ergebnisse hinsichtlich der vorwiegend betroffenen Körperseite wurde in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt. In der Literatur sind hier dünnere innere Schichten für die Macula auf der motorisch stärker beeinträchtigten Seite beschrieben [11]. In einer anderen Arbeit bestand dagegen ein Verlust an peripapillärer RNFL auf der motorisch weniger betroffenen Seite, was für einen degenerativen Prozess von Basalganglien und Retina auf derselben Seite sprechen und damit die These eines asymmetrischen verlaufenden pathologischen Prozesses stützen würde [87]. Bei Patienten mit Hemiparkinson konnte durch SPECT gezeigt werden, dass die striatale Tracerbindung ipsilateral zur (motorisch) weniger betroffenen Körperseite deutlicher vermindert ist [28]. Auch für den Maculabereich konnte eine Substanzminderung auf der weniger betroffenen Körperseite gefunden werden [132]. So scheint zusammenfassend bei IPS die kontralateral zur stärker beeinträchtigten Körperseite liegende Retina eine dünnere peripapilläre RNFL [28, 87] bzw. Macula [132] aufzuweisen, sodass die Berücksichtigung beider Augen in zukünftigen Studien zu einer feineren Einteilung beitragen könnte.

Bei der automatischen Erkennung und Analyse der peripapillären RNFL in den ophthalmologischen Standardprotokollen konnte der Großteil der bisher durchgeführten Studien einen statistisch signifikanten Substanzverlust bei IPS gegenüber Gesunden nachweisen, die Arbeit mit der bisher größten Teilnehmerzahl eingeschlos-

sen [140]. Dagegen bestand bezüglich der Macula sowohl für die automatische Auswertung der ETDRS-Felder als auch die automatische und manuelle Auswertung von Einzelschichten keine so ausgeprägte Tendenz. Interessante Ergebnisse entstammen hier einem alternativen Ansatz, die Form der Fovea (foveal slope) von IPS und Gesunden gegenüberzustellen, wobei in der Parkinsongruppe eine Abflachung und ein Substanzverlust gezeigt werden konnte [145, 148], welcher mit einer kapillären Remodellierung einherging [104]. Grundsätzlich besteht über eine dopaminerge Innervation der Fovea selbst eine gewisse Uneinigkeit, da bei Gesunden der Nachweis von fovealem Dopamin teilweise erbracht [135], teilweise nicht erbracht werden konnte [141]. In einer Vergleichsstudie wurde jedoch das Verschwinden der dopaminergen Innervation der Fovea bei IPS gezeigt [112], was als pathologisch-histologisches Korrelat für die im OCT gezeigten Änderungen der Fovea herangezogen wurde [145, 148]. Ein Substanzverlust bzw. eine hier lokalisierte Änderung scheint von der altersbedingt stattfindenden retinalen Atrophie ausgenommen zu sein [96].

Die Einteilung in klinische Untergruppen der IPS könnte als weiterer Ansatz zur detaillierteren Auswertung dienen, da in einer Arbeit beim akinetisch-rigiden IPS eine dünnere peripapilläre RNFL als beim Tremordominanz-Typ gefunden werden konnte [133]. Auch die Berücksichtigung weiterer klinischer Aspekte wie z.B. einer Parkinson-assoziierten Demenz zielt in diese Richtung [105].

Bezüglich der OCT-Datenauswertung und -Vergleichbarkeit bestehen Limitationen für die Auswertung von Daten aus den herstellerseitig verfügbaren, automatischen Analyseverfahren, welche in einem Großteil der Arbeiten zur Anwendung kommen. Ältere TD-OCT-Generationen ermitteln auflösungsbedingt die GRD im Bereich der Macula, welche dann weiter in ETDRS-Felder unterteilt wird. Bezüglich der Einzelschichten ist nur eine Abgrenzung der stark kontrastgebenden RNFL gut möglich. Generell ist hierbei ein qualitativer Vergleich von Ergebnissen zwischen den Arbeiten gut, ein genauer quantitativer Vergleich der ermittelten Werte aber nur eingeschränkt durchführbar. Zum einen liefern (ältere) TD-OCT- und (modernere) SD-OCT-Geräte voneinander abweichende Werte [31, 68]. Zum anderen konnte gezeigt werden, dass SD-OCT-Geräte verschiedener Hersteller auch bei der Untersuchung desselben Auges in den Standardprotokollen zu unterschiedlichen Ergeb-

nissen kommen [123]. Dies scheint hauptsächlich auf unterschiedliche Definitionen der äußeren Grenze für die Messung in den jeweiligen Algorithmen für die Schichterkennung zurückzuführen zu sein [173]. Dafür spricht auch, dass bei manueller Festlegung der äußeren Messgrenzen, d.h. einer Umgehung der automatischen Erkennung distaler retinaler Schichten durch die Gerätesoftware, fast keine Messunterschiede zwischen den Herstellern festzustellen waren [74].

Die Methodik der hier durchgeführten Studie unterliegt verschiedenen Einschränkungen. Da die Durchführung der OCT-Bildgebung auf eine gute Mitarbeit angewiesen ist, können bei der Bildakquisition hypokinetische Bewegungsstörungen, vor allem aber auch Tremor, ein Hindernis darstellen. Gerade die Exazerbation des Tremors bei erhöhter Konzentration oder dem Versuch „Still zu halten“ erschwerte bei Aufnahmen wie dem Macula- oder Optical nerve head cube, welche ca. 2 Sekunden dauern, regelmäßig die Durchführung. Eine Blickstarre, wie sie namensgebend bei der PSP auftritt, machte die Aufnahme teilweise unmöglich. Mehrmalige Aufnahmeversuche schafften hier nur teilweise Abhilfe, sodass in der vorliegenden Studie letztlich eine Ausfallrate von drei PSP- und sechs IPS-Patienten für die „schnelle“ Aufnahme der 5-Line-HD-Images bestand. Während in der statistischen Analyse die experimentell erhobenen Daten der PSP-, MSA- und IPS-Gruppe sowie gesunde Kontrollpersonen berücksichtigt werden konnten, mussten für die Analyse der automatisch erhobenen Daten aus der OCT-Software (ETDRS-Felder/„langsame“ Aufnahme) aufgrund der schlechten Performance die Gruppe der PSP-, sowie sechs IPS-Patienten ausgeschlossen werden. Generell ist aber davon auszugehen, dass alle OCT-Studien an Patienten mit Bewegungsstörungen mit diesem Problem konfrontiert sind. Die TruTrack™-Funktion, wie sie von Heidelberg Engineering seit einiger Zeit angeboten wird, kann hier bei Patienten, die nur für einen sehr kurzen Zeitraum in der Lage sind zu fixieren, eine Aufnahme ermöglichen. Anstatt die Aufnahme zu verwackeln wird der Scan automatisch pausiert, bis das Ziel im Gerät wieder fixiert ist. Eine derartige Funktion lag im hier verwendeten Gerät bzw. der verwendeten Software nicht vor, sodass im Falle eines Misserfolgs trotz wiederholter Versuche gegebenenfalls ein Ausschluss stattfinden musste.

Auch die Interaktion des OCT-Messstrahls und der histologischen Struktur der Retina selbst kann zu Einschränkungen führen. Im Bereich der Macula beinhaltet die

OPL im proximalen Drittel (in Richtung Bulbuszentrum) synaptische Verschaltungen der Photorezeptoren, die distalen zwei Drittel bestehen aus axonalen Fortsätzen der Photorezeptoren, eingehüllt von Müller'scher Glia. Dieser Anteil wird als Henle'sche Faserschicht bezeichnet [114]. Die eng gepackten Fasern ziehen schräg nach außen weg, was dazu führt, dass eine Verkippung der Retina relativ zum Messstrahl der OCT die Reflektivität beeinflusst, was Auswirkungen auf die Darstellung von ONL und OPL haben kann [98]. Daraus können Schwankungen in der per OCT gemessenen Dicke sowie eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit der OPL resultieren [113]. Dieser Faktor fand in der Methodik der vorliegenden Arbeit keine gesonderte Berücksichtigung.

Zukünftige OCT-Geräte werden potentiell eine zuverlässige Unterscheidung von GCL und IPL ermöglichen und so zu einer Verfeinerung der Befunde und damit der Studienlage beitragen. Longitudinale Studiendesigns mit OCT-Untersuchungen bei Patienten, deren Erkrankung zunächst als IPS diagnostiziert wird, sich dann aufgrund ihres atypischen Verlaufs aber als PSP oder MSA entpuppt, könnten dazu in der Lage sein, spezifische pathologische (OCT-) Befunde im Verlauf der drei Krankheitsentitäten aufzuzeigen.

Da schon während der präsymptomatischen Phase des IPS pathologische Prozesse zur Bildung von Einschlusskörperchen im Bulbus olfactorius führen [25] und hieraus regelhaft eine entsprechende Hyp- bzw. Anosmie resultiert [70], könnte ein Routine-OCT-Screening bei Patienten mit Einschränkung oder Ausfall des Geruchsinns dabei helfen, an Bildmaterial früher Stadien einer parkinsonassoziierten Retinopathie zu gelangen.

Hinsichtlich der Anwendbarkeit der OCT als frühen technischen Marker neurodegenerativer Erkrankungen, speziell im Bereich der PS, werden kommende Studien möglicherweise eine Aussage treffen können. Die derzeitige heterogene Studienlage lässt eine Empfehlung, die OCT als Progressions-Marker des bereits klinisch manifesten, d.h. symptomatischen IPS zu nutzen, noch nicht zu. Eine wiederholte OCT-Messung bei IPS, wie durch Mendoza-Santiesteban et al. bereits bei MSA durchgeführt [102], wäre hier sehr aufschlussreich. Bei atypischen PS existiert bislang, sicherlich mitbegründet durch die geringe Prävalenz der Erkrankungen, nur eine sehr begrenzte Anzahl an OCT-Studien. Es scheinen hierbei gegenüber IPS insbe-

sondere bei PSP ausgeprägtere retinale Änderungen aufzutreten. Histologische Befunde sind zu den atypischen PS noch rarer, sodass über die Genese der bislang detektierten Änderungen Unklarheit herrscht. Im klinischen Alltag sollte nichtsdestotrotz der Quotient ONL/OPL, welcher aufgrund der gegensinnigen Änderungen dieser beiden Schichten in der vorliegenden Arbeit eine gute Unterscheidung von PSP und MSA zuließ, weiter beobachtet werden.

Bei neuroinflammatorischen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose konnte bereits mehrfach eine direkte Korrelation von peripapillärer RNFL-Dicke und zerebraler Läsionslast im MRT gezeigt werden [136, 174]. Ein solcher Vergleich von per OCT gewonnenen Daten und MR-tomographisch ermittelter Volumina von Hirnregionen steht bei PS derzeit noch aus.

Gegenüber IPS sind die Fallzahlen in verfügbaren Studien zu atypischen PS derzeit immer noch sehr gering. Studienspezifische Methoden schränken zudem die Vergleichbarkeit ein. In Zukunft werden größere Patientenzahlen und longitudinale Studiendesigns, vorzugsweise in multizentrisch angelegten Untersuchungen, notwendig sein um die OCT in den Stand eines nützlichen Neurodegenerationsmarkers bei PS zu heben.

5 Zusammenfassung

Bei Progressiver supranukleärer Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA) und idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) tritt im Verlauf eine Neurodegeneration auf, die einem Muster folgend verschiedene Regionen des Nervensystems erfasst. Zur Prüfung der These, dass hierbei Änderungen der Retina, embryologisch eine Ausstülpung des Gehirns, in vivo detektierbar sind, wurden bei 19 PSP-, elf MSA-, 71 IPS-Patienten und 41 gesunden Kontrollen mittels optischer Kohärenztomographie (Zeiss Cirrus HD-OCT 4000) Retinaschnittbilder gefertigt und einzelne Schichten mittels einer eigens entwickelten, experimentellen, halb-manuellen Methode ausgewertet. Weiter wurden klinische Scores und Krankheitsdauern bestimmt.

Retinale Nervenfaserschicht (RNFL) und Ganglienzell- plus innere plexiforme Schicht (GCL+IPL) zeigten keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen. Die innere nukleäre Schicht (INL) erschien bei PSP gegenüber Kontrollen signifikant dünner. Die äußere plexiforme Schicht (OPL) stellte sich bei MSA signifikant dünner gegenüber den restlichen Gruppen dar, die äußere nukleäre Schicht (ONL) signifikant dicker ausschließlich gegenüber PSP. Kontrollen und PSP unterschieden sich signifikant in der GRD. Der Quotient ONL/OPL ergab eine hochspezifische und -sensitive Differenzierung zwischen MSA und PSP. Eine signifikante Korrelation von Schichtdicke und Lebensalter zeigte sich bei PSP nicht, bei MSA für RNFL und GRD, bei IPS für GCL+IPL und GRD, bei Gesunden ausschließlich für GCL+IPL. Krankheitsdauer und Schichtdicken korrelierten in keiner der Gruppen signifikant. Mit Ausnahme der GCL+IPL, bei der eine (positive) Korrelation mit dem Hoehn & Yahr Score bestand, war keine signifikante Korrelation zwischen klinische Scores und einem OCT-Messwert feststellbar.

Die bisherige Anwendung der ophthalmologischen OCT-Protokolle bei Parkinsonsyndromen (PS) führte zu heterogenen Ergebnissen, der Großteil der Arbeiten zeigte signifikante Substanzverluste im Macula- oder peripapillären Bereich. Die Zahl an

Arbeiten zur retinalen Einzelschichtanalyse ist noch gering, die Ergebnisse nicht eindeutig. Die vorliegende Arbeit zeigte einen nicht-signifikanten Substanzverlust bei IPS, welcher einen Teil der existierenden Literatur bestätigt. Hier konnte histologisch bereits eine dem zerebralen neurodegenerativen Prozess analoge α -Synuclein-Retinopathie gezeigt werden. Die geringeren Änderungen verglichen mit atypischen PS spiegeln hier in gewisser Weise Magnetresonanztomographie (MRT)-Befunde in der Literatur wider, wo sich das Ausmaß der zerebralen Atrophie bei IPS ebenfalls geringer darstellt. Studien mit longitudinalem Design sind bei IPS noch ausstehend, bei MSA gelang hier schon der Nachweis einer fortschreitenden Degeneration. Literatur zu OCT bei PSP ist rar, die beschriebene, auffällige Zunahme der OPL wird in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Erklärungsansätze für die Zunahme sind spekulativ, die Ursache ist bei noch nicht beschriebenem histologischem Korrelat derzeit unklar. Für MSA stellt die Abnahme der ONL einen neuen Befund dar, entsprechende histologische Arbeiten sind noch nicht verfügbar. Erstmals erlaubt die Berechnung des Quotienten ONL/OPL eine hochsensitive und -spezifische Trennung dieser beiden atypischen PS. Im klinischen Alltag sollte hier eine weitere Beobachtung erfolgen. Die fehlende signifikante Korrelation von Alter und Schichtdicke bei Gesunden steht im Widerspruch zu verfügbaren Normativdaten, eine Schwäche der Arbeit. Die vorhandene Korrelation bei MSA und IPS könnte durch einen kompensierenden Effekt der Zunahme der ONL bzw. eine generell mildere Degeneration bedingt sein. Bezüglich Schichtdicken und Erkrankungsdauer besteht im Großteil der Literatur keine signifikante Korrelation, was sich in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Zur Korrelation von klinischen Scores mit OCT-Messwerten besteht kein Konsens, abgesehen von einer einzelnen Signifikanz bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit den negativen Teil der verfügbaren Literatur.

Die Fallzahlen in Studien zu atypischen PS sind immer noch sehr gering, zudem besteht eine eingeschränkte Vergleichbarkeit aufgrund studienspezifischer Methoden. Größere Patientenzahlen und longitudinale Studiendesigns, vorzugsweise in multizentrisch angelegten Untersuchungen, werden notwendig sein um die OCT in den Stand eines nützlichen Neurodegenerationsmarkers bei PS zu heben.

6 Literaturverzeichnis

- [1] AAKER, G. D., MYUNG, J. S., EHRLICH, J. R., MOHAMMED, M., HENCHCLIFFE, C., AND KISS, S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clinical ophthalmology* 4 (2010), 1427–1432.
- [2] AARSLAND, D., BALLARD, C. G., AND HALLIDAY, G. Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity? *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 17 (2004), 137–145.
- [3] ALBRECHT, P., MÜLLER, A.-K., SÜDMEYER, M., FERREA, S., RINGELSTEIN, M., COHN, E., AKTAS, O., DIETLEIN, T., LAPPAS, A., FOERSTER, A., HARTUNG, H.-P., SCHNITZLER, A., AND METHNER, A. Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PloS one* 7 (2012), e34891.
- [4] ALTINTAŞ, O., IŞERI, P., OZKAN, B., AND CAĞLAR, Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology* 116 (2008), 137–146.
- [5] ANTONY, P. M. A., DIEDERICH, N. J., KRÜGER, R., AND BALLING, R. The hallmarks of Parkinson's disease. *The FEBS journal* 280 (2013), 5981–5993.
- [6] ARCHIBALD, N. K., CLARKE, M. P., MOSIMANN, U. P., AND BURN, D. J. The retina in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 132 (2009), 1128–1145.
- [7] ARCHIBALD, N. K., CLARKE, M. P., MOSIMANN, U. P., AND BURN, D. J. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 17 (2011), 431–436.

- [8] ARMSTRONG, R. A. Visual signs and symptoms of progressive supranuclear palsy. *Clinical & experimental optometry : journal of the Australian Optometrical Association* 94 (2011), 150–160.
- [9] BAK, T. H., CAINE, D., HEARN, V. C., AND HODGES, J. R. Visuospatial functions in atypical parkinsonian syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 77 (2006), 454–456.
- [10] BARNES, C. S., YAN, J., AND WILMOT, G. R. A negative electroretinogram (ERG) in a case of probable multiple system atrophy (MSA). *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology* 118 (2009), 247–256.
- [11] BAYHAN, H. A., ASLAN BAYHAN, S., TANIK, N., AND GÜRDAL, C. The association of spectral-domain optical coherence tomography determined ganglion cell complex parameters and disease severity in Parkinson’s disease. *Current eye research* 39 (2014), 1117–1122.
- [12] BEACH, T. G., CAREW, J., SERRANO, G., ADLER, C. H., SHILL, H. A., SUE, L. I., SABBAGH, M. N., AKIYAMA, H., CUENCA, N., AND ARIZONA PARKINSON’S DISEASE CONSORTIUM. Phosphorylated α -synuclein-immunoreactive retinal neuronal elements in Parkinson’s disease subjects. *Neuroscience Letters* 571 (2014), 34–38.
- [13] BELIN, A. C., AND WESTERLUND, M. Parkinson’s disease: a genetic perspective. *The FEBS journal* 275 (2008), 1377–1383.
- [14] BENSIMON, G., LUDOLPH, A., AGID, Y., VIDAILHET, M., PAYAN, C., LEIGH, P. N., AND NNIPPS STUDY GROUP. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain : a journal of neurology* 132 (2009), 156–171.
- [15] BIGIO, E. H., BROWN, D. F., AND WHITE, C. L. Progressive supranuclear palsy with dementia: cortical pathology. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 58 (1999), 359–364.
- [16] BJORNSDOTTIR, A., GUDMUNDSSON, G., BLONDAL, H., AND OLAFSSON, E. Incidence and prevalence of multiple system atrophy: a nationwide study in

- Iceland. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 84 (2013), 136–140.
- [17] BODIS-WOLLNER, I. Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends in neurosciences* 13 (1990), 296–302.
- [18] BODIS-WOLLNER, I. Foveal vision is impaired in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 19 (2013), 1–14.
- [19] BODIS-WOLLNER, I., KOZLOWSKI, P. B., GLAZMAN, S., AND MIRI, S. α -synuclein in the inner retina in parkinson disease. *Annals of neurology* 75 (2014), 964–966.
- [20] BODIS-WOLLNER, I., MIRI, S., AND GLAZMAN, S. Venturing into the no-man's land of the retina in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 29 (2014), 15–22.
- [21] BOPPART, S. A. Optical coherence tomography: technology and applications for neuroimaging. *Psychophysiology* 40 (2003), 529–541.
- [22] BOUMA, B. E., AND TEARNEY, G. J. *Optical Coherence Tomography, Kapitel 1, S. 6*. Informa Healthcare, New York, 2002.
- [23] BOWER, J. H., MARAGANORE, D. M., McDONNELL, S. K., AND ROCCA, W. A. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 49 (1997), 1284–1288.
- [24] BRAAK, H., AND DEL TREDICI, K. Poor and protracted myelination as a contributory factor to neurodegenerative disorders. *Neurobiology of aging* 25 (2004), 19–23.
- [25] BRAAK, H., DEL TREDICI, K., BRATZKE, H., HAMM-CLEMENT, J., SANDMANN-KEIL, D., AND RÜB, U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of neurology* 249 (2002), III1–III5.

- [26] BRAAK, H., DEL TREDICI, K., RÜB, U., DE VOS, R. A. I., JANSEN STEUR, E. N. H., AND BRAAK, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 24 (2003), 197–211.
- [27] BRAAK, H., SANDMANN-KEIL, D., GAI, W., AND BRAAK, E. Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha-synuclein immunocytochemistry. *Neuroscience Letters* 265 (1999), 67–69.
- [28] BRÜCKE, T., ASENBAUM, S., PIRKER, W., DJAMSHIDIAN, S., WENGER, S., WÖBER, C., MÜLLER, C., AND PODREKA, I. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [123I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Journal of neural transmission. Supplementum* 50 (1997), 9–24.
- [29] BUÉE, L., BUSSIÈRE, T., BUÉE-SCHERRER, V., DELACOURTE, A., AND HOF, P. R. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain research. Brain research reviews* 33 (2000), 95–130.
- [30] BUÉE, L., AND DELACOURTE, A. Comparative biochemistry of tau in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, FTDP-17 and Pick's disease. *Brain pathology* 9 (1999), 681–693.
- [31] CHABER, S., HELBIG, H., AND GAMULESCU, M. [Time domain OCT versus frequency domain OCT: measuring differences of macular thickness in healthy subjects]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 107 (2010), 36–40.
- [32] CHAUHAN, D. S., AND MARSHALL, J. The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 40 (1999), 2332–2342.
- [33] CHEN, T. C., CENSE, B., MILLER, J. W., RUBIN, P. A. D., DESCHLER, D. G., GRAGOUDAS, E. S., AND DE BOER, J. F. Histologic correlation of in vivo optical coherence tomography images of the human retina. *American journal of ophthalmology* 141 (2006), 1165–1168.

- [34] CONSTANTINESCU, R., RICHARD, I., AND KURLAN, R. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22 (2007), 2141–2148.
- [35] CUBO, E., LÓPEZ PEÑA, M. J., DIEZ-FEIJÓ VARELA, E., PÉREZ GIL, O., GARCIA GUTIERREZ, P., ARAUS GONZÁLEZ, E., PRIETO TEDEJO, R., MARRISCAL PÉREZ, N., AND ARMESTO, D. Lack of association of morphologic and functional retinal changes with motor and non-motor symptoms severity in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* 121 (2014), 139–145.
- [36] CUMMINGS, J. L., AND BENSON, D. F. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Archives of neurology* 41 (1984), 874–879.
- [37] DE LAU, L. M. L., AND BRETHER, M. M. B. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 5 (2006), 525–535.
- [38] DE RIJK, M. C., TZOURIO, C., BRETHER, M. M., DARTIGUES, J. F., AMADUCCI, L., LOPEZ-POUSA, S., MANUBENS-BERTRAN, J. M., ALPÉROVITCH, A., AND ROCCA, W. A. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 62 (1997), 10–15.
- [39] DEL TREDICI, K., AND BRAAK, H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27 (2012), 597–607.
- [40] DELALANDE, I., HACHE, J. C., FORZY, G., BUGHIN, M., BENHADJALI, J., AND DESTÉE, A. Do visual-evoked potentials and spatiotemporal contrast sensitivity help to distinguish idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society Abstract* 13 (1998), 446–452.
- [41] DICK, O., TOM DIECK, S., ALTROCK, W. D., AMMERMÜLLER, J., WEILER, R., GARNER, C. C., GUNDELFINGER, E. D., AND BRANDSTÄTTER, J. H. The presynaptic active zone protein bassoon is essential for photoreceptor ribbon synapse formation in the retina. *Neuron* 37 (2003), 775–786.

- [42] DICKSON, D. W., BRAAK, H., DUDA, J. E., DUYCKAERTS, C., GASSER, T., HALLIDAY, G. M., HARDY, J., LEVERENZ, J. B., DEL TREDICI, K., WSZOLEK, Z. K., AND LITVAN, I. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *The Lancet Neurology* 8 (2009), 1150–1157.
- [43] DREXLER, W., SATTMANN, H., HERMANN, B., KO, T. H., STUR, M., UNTERHUBER, A., SCHOLDA, C., FINDL, O., WIRTITSCH, M., FUJIMOTO, J. G., AND FERCHER, A. F. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology* 121 (2003), 695–706.
- [44] DUDA, J. E., LEE, V. M.-Y., AND TROJANOWSKI, J. Q. Neuropathology of synuclein aggregates. *Journal of Neuroscience Research* 61 (2000), 121–127.
- [45] DUDA, J. E., SHAH, U., ARNOLD, S. E., LEE, V. M., AND TROJANOWSKI, J. Q. The expression of alpha-, beta-, and gamma-synucleins in olfactory mucosa from patients with and without neurodegenerative diseases. *Experimental neurology* 160 (1999), 515–522.
- [46] ELBAZ, A., BOWER, J. H., PETERSON, B. J., MARAGANORE, D. M., McDONNELL, S. K., AHLSSKOG, J. E., SCHAID, D. J., AND ROCCA, W. A. Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Archives of neurology* 60 (2003), 91–96.
- [47] ERASLAN, M., BALCI, S. Y., CERMAN, E., TEMEL, A., SUER, D., AND ELMAÇI, N. T. Comparison of Optical Coherence Tomography Findings in Patients With Primary Open-angle Glaucoma and Parkinson Disease. *Journal of glaucoma* 25 (2015), 1–8.
- [48] FERCHER, A. F., HITZENBERGER, C. K., DREXLER, W., KAMP, G., AND SATTMANN, H. In vivo optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 116 (1993), 113–114.
- [49] FERCHER, A. F., HITZENBERGER, C. K., KAMP, G., AND EL-ZAIAT, S. Y. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. *Optics Communications* 117 (1995), 43–48.

- [50] FISCHER, M. D., SYNOFZIK, M., HEIDLAF, R., SCHICKS, J., SRULIJES, K., KERNSTOCK, C., BERG, D., SCHÖLS, L., AND SCHIEFER, U. Retinal nerve fiber layer loss in multiple system atrophy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26 (2011), 914–916.
- [51] FLAMENT, S., DELACOURTE, A., VERNY, M., HAUW, J. J., AND JAVOY-AGID, F. Abnormal Tau proteins in progressive supranuclear palsy. Similarities and differences with the neurofibrillary degeneration of the Alzheimer type. *Acta neuropathologica* 81 (1991), 591–596.
- [52] FRANZE, K., GROSCHE, J., SKATCHKOV, S. N., SCHINKINGER, S., FOJA, C., SCHILD, D., UCKERMANN, O., TRAVIS, K., REICHENBACH, A., AND GUCK, J. Muller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (2007), 8287–8292.
- [53] FREDERICK, J. M., RAYBORN, M. E., LATIES, A. M., LAM, D. M., AND HOLLYFIELD, J. G. Dopaminergic neurons in the human retina. *The Journal of comparative neurology* 210 (1982), 65–79.
- [54] FRIEDMAN, D. I., JANKOVIC, J., AND MCCRARY, J. A. Neuro-ophthalmic findings in progressive supranuclear palsy. *Journal of clinical neuro-ophthalmology* 12 (1992), 104–109.
- [55] GARCIA-MARTIN, E., LARROSA, J. M., POLO, V., SATUE, M., MARQUES, M. L., ALARCIA, R., SERAL, M., FUERTES, I., OTIN, S., AND PABLO, L. E. Distribution of Retinal Layer Atrophy in Patients With Parkinson Disease and Association With Disease Severity & Duration. *American journal of ophthalmology* 157 (2014), 470–478.
- [56] GIBB, W. R., AND LEES, A. J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 51 (1988), 745–752.
- [57] GILMAN, S., WENNING, G. K., LOW, P. A., BROOKS, D. J., MATHIAS, C. J., TROJANOWSKI, J. Q., WOOD, N. W., COLOSIMO, C., DÜRR, A., FOWLER, C. J., KAUFMANN, H., KLOCKGETHER, T., LEES, A., POEWE, W., QUINN,

- N., REVESZ, T., ROBERTSON, D., SANDRONI, P., SEPPI, K., AND VIDAILHET, M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71 (2008), 670–676.
- [58] GLOESMANN, M., HERMANN, B., SCHUBERT, C., SATTMANN, H., AHNELT, P. K., AND DREXLER, W. Histologic correlation of pig retina radial stratification with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 44 (2003), 1696–1703.
- [59] GOETZ, C. G., POEWE, W., RASCOL, O., SAMPAIO, C., STEBBINS, G. T., COUNSELL, C., GILADI, N., HOLLOWAY, R. G., MOORE, C. G., WENNING, G. K., YAHR, M. D., SEIDL, L., AND MOVEMENT DISORDER SOCIETY TASK FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S DISEASE. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 19 (2004), 1020–1028.
- [60] GOETZ, C. G., TILLEY, B. C., SHAFTMAN, S. R., STEBBINS, G. T., FAHN, S., MARTINEZ-MARTIN, P., POEWE, W., SAMPAIO, C., STERN, M. B., DODEL, R., DUBOIS, B., HOLLOWAY, R., JANKOVIC, J., KULISEVSKY, J., LANG, A. E., LEES, A., LEURGANS, S., LEWITT, P. A., NYENHUIS, D., OLANOW, C. W., RASCOL, O., SCHRAG, A., TERESI, J. A., VAN HILTEN, J. J., LAPELLE, N., AND MOVEMENT DISORDER SOCIETY UPDRS REVISION TASK FORCE. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 (2008), 2129–2170.
- [61] GRAHAM, J. G., AND OPPENHEIMER, D. R. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 32 (1969), 28–34.
- [62] GREENBAUM, E. *Optical Coherence Tomography: Technology and Applications, Kapitel 1, S. 1–40*. Springer, Berlin Heidelberg, 2008.
- [63] GREENBAUM, E. *Optical Coherence Tomography: Technology and Applications, Kapitel 5, S. 147–175*. Springer, Berlin Heidelberg, 2008.

- [64] GUPTA, D., AND KURUVILLA, A. Vascular parkinsonism: what makes it different? *Postgraduate medical journal* 87 (2011), 829–836.
- [65] GUPTA, N., FONG, J., ANG, L. C., AND YÜCEL, Y. H. Retinal tau pathology in human glaucomas. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie* 43 (2008), 53–60.
- [66] HAEHNER, A., BOESVELDT, S., BERENDSE, H. W., MACKAY-SIM, A., FLEISCHMANN, J., SILBURN, P. A., JOHNSTON, A. N., MELLICK, G. D., HERTING, B., REICHMANN, H., AND HUMMEL, T. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism & related disorders* 15 (2009), 490–494.
- [67] HAJEE, M. E., MARCH, W. F., LAZZARO, D. R., WOLINTZ, A. H., SHRIER, E. M., GLAZMAN, S., AND BODIS-WOLLNER, I. G. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Archives of ophthalmology* 127 (2009), 737–741.
- [68] HAN, I. C., AND JAFFE, G. J. Comparison of spectral- and time-domain optical coherence tomography for retinal thickness measurements in healthy and diseased eyes. *American journal of ophthalmology* 147 (2009), 847–858.
- [69] HARNOIS, C., AND DI PAOLO, T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 31 (1990), 2473–2475.
- [70] HAWKES, C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 18 (2003), 364–372.
- [71] HAWKES, C. H., DEL TREDICI, K., AND BRAAK, H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and applied neurobiology* 33 (2007), 599–614.
- [72] HAWKES, C. H., DEL TREDICI, K., AND BRAAK, H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1170 (2009), 615–622.
- [73] HECHT, E. *Optik, Kapitel 9, S. 627–711*. Oldenbourg, München, 2009.
- [74] HEUSSEN, F. M., OUYANG, Y., MCDONNELL, E. C., NARALA, R., RUIZ-GARCIA, H., WALSH, A. C., AND SADDA, S. R. Comparison of manually

corrected retinal thickness measurements from multiple spectral-domain optical coherence tomography instruments. *The British journal of ophthalmology* 96 (2012), 380–385.

- [75] HO, C.-Y., TRONCOSO, J. C., KNOX, D., STARK, W., AND EBERHART, C. G. Beta-amyloid, phospho-tau and alpha-synuclein deposits similar to those in the brain are not identified in the eyes of Alzheimer's and Parkinson's disease patients. *Brain pathology* 24 (2014), 25–32.
- [76] HOEHN, M. M., AND YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17 (1967), 427–442.
- [77] HORIO, N., KACHI, S., HORI, K., OKAMOTO, Y., YAMAMOTO, E., TERASAKI, H., AND MIYAKE, Y. Progressive change of optical coherence tomography scans in retinal degeneration slow mice. *Archives of ophthalmology* 119 (2001), 1329–1332.
- [78] HUANG, D., SWANSON, E., LIN, C., SCHUMAN, J., STINSON, W., CHANG, W., HEE, M. R., FLOTTE, T., GREGORY, K., AND PULIAFITO, C. Optical coherence tomography. *Science* 254 (1991), 1178–1181.
- [79] HUTTON, J. T., MORRIS, J. L., AND ELIAS, J. W. Levodopa improves spatial contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Archives of neurology* 50 (1993), 721–724.
- [80] HUYNH, D. P., SCOLES, D. R., NGUYEN, D., AND PULST, S. M. The autosomal recessive juvenile Parkinson disease gene product, parkin, interacts with and ubiquitinates synaptotagmin XI. *Human molecular genetics* 12 (2003), 2587–2597.
- [81] IKEDA, H., HEAD, G. M., AND ELLIS, C. J. Electrophysiological signs of retinal dopamine deficiency in recently diagnosed Parkinson's disease and a follow up study. *Vision research* 34 (1994), 2629–2638.
- [82] INZELBERG, R., RAMIREZ, J. A., NISIPEANU, P., AND OPHIR, A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision research* 44 (2004), 2793–2797.

- [83] JELLINGER, K. A. Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences* 310 (2011), 107–111.
- [84] JIMÉNEZ, B., ASCASO, F. J., CRISTÓBAL, J. A., AND LÓPEZ DEL VAL, J. Development of a prediction formula of Parkinson disease severity by optical coherence tomography. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 29 (2014), 68–74.
- [85] KAUR, M., SAXENA, R., SINGH, D., BEHARI, M., SHARMA, P., AND MENON, V. Correlation Between Structural and Functional Retinal Changes in Parkinson Disease. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 35 (2015), 254–258.
- [86] KIRCHHOF, K., APOSTOLIDIS, A. N., MATHIAS, C. J., AND FOWLER, C. J. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. *International Journal of Impotence Research* 15 (2003), 293–298.
- [87] LA MORGIA, C., BARBONI, P., RIZZO, G., CARBONELLI, M., SAVINI, G., SCAGLIONE, C., CAPELLARI, S., BONAZZA, S., GIANNOCCARO, M. P., CALANDRA-BUONAURA, G., LIGUORI, R., CORTELLI, P., MARTINELLI, P., BARUZZI, A., AND CARELLI, V. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern? *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 20 (2013), 198–201.
- [88] LANG, A., AND LOZANO, A. Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 339 (1998), 1044–1053.
- [89] LANGHEINRICH, T., TEBARTZ VAN ELST, L., LAGRÈZE, W. A., BACH, M., LÜCKING, C. H., AND GREENLEE, M. W. Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 111 (2000), 66–74.
- [90] LEGER, F., FERNAGUT, P.-O., CANRON, M.-H., LÉONI, S., VITAL, C., TISON, F., BEZARD, E., AND VITAL, A. Protein aggregation in the aging retina. *Journal*

of neuropathology and experimental neurology 70 (2011), 63–68.

- [91] LI, Q., TIMMERS, A. M., HUNTER, K., GONZALEZ-POLA, C., LEWIN, A. S., REITZE, D. H., AND HAUSWIRTH, W. W. Noninvasive imaging by optical coherence tomography to monitor retinal degeneration in the mouse. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 42 (2001), 2981–2989.
- [92] LIETS, L. C., ELIASIEH, K., VAN DER LIST, D. A., AND CHALUPA, L. M. Dendrites of rod bipolar cells sprout in normal aging retina. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (2006), 12156–12160.
- [93] LITVAN, I. Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 18 Suppl 6 (2003), 43–50.
- [94] LITVAN, I., AGID, Y., CALNE, D., CAMPBELL, G., DUBOIS, B., DUVOISIN, R. C., GOETZ, C. G., GOLBE, L. I., GRAFMAN, J., GROWDON, J. H., HALLETT, M., JANKOVIC, J., QUINN, N. P., TOLOSA, E., AND ZEE, D. S. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 47 (1996), 1–9.
- [95] LITVAN, I., BHATIA, K. P., BURN, D. J., GOETZ, C. G., LANG, A. E., MCKEITH, I., QUINN, N., SETHI, K. D., SHULTS, C., WENNING, G. K., AND MOVEMENT DISORDERS SOCIETY SCIENTIFIC ISSUES COMMITTEE. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* (2003), 467–486.
- [96] LIU, T., HU, A. Y., KAINES, A., YU, F., SCHWARTZ, S. D., AND HUBSCHMAN, J.-P. A pilot study of normative data for macular thickness and volume measurements using cirrus high-definition optical coherence tomography. *Retina* 31 (2011), 1944–1950.
- [97] LÖFFLER, K. U., EDWARD, D. P., AND TSO, M. O. Immunoreactivity against tau, amyloid precursor protein, and beta-amyloid in the human retina. *Investi-*

gative Ophthalmology & Visual Science 36 (1995), 24–31.

- [98] LUJAN, B. J., ROORDA, A., CROSKREY, J. A., DUBIS, A. M., COOPER, R. F., BAYABO, J.-K., DUNCAN, J. L., ANTONY, B. J., AND CARROLL, J. Directional optical coherence tomography provides accurate outer nuclear layer and Henle fiber layer measurements. *Retina* (2015), 1–10.
- [99] LÜLLMANN-RAUCH, R. *Taschenlehrbuch Histologie, Kapitel 26, S. 572–595*. Thieme, Stuttgart [u.a.], 2009.
- [100] MARQUES, O., AND OUTEIRO, T. F. Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death. *Cell Death and Disease* 3 (2012), 1–7.
- [101] MARTÍNEZ-NAVARRETE, G. C., MARTÍN-NIETO, J., ESTEVE-RUDD, J., ANGULO, A., AND CUENCA, N. Alpha synuclein gene expression profile in the retina of vertebrates. *Molecular vision* 13 (2007), 949–961.
- [102] MENDOZA-SANTIESTEBAN, C. E., PALMA, J.-A., MARTINEZ, J., NORCLIFFE-KAUFMANN, L., HEDGES, T. R., AND KAUFMANN, H. Progressive retinal structure abnormalities in multiple system atrophy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 30 (2015), 1944–1953.
- [103] MESSINA, D., CERASA, A., CONDINO, F., ARABIA, G., NOVELLINO, F., NICOLETTI, G., SALSONE, M., MORELLI, M., LANZA, P. L., AND QUATTRONE, A. Patterns of brain atrophy in Parkinson’s disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Parkinsonism & related disorders* 17 (2011), 172–176.
- [104] MIRI, S., SHRIER, E. M., GLAZMAN, S., DING, Y., SELESNICK, I., KOZLOWSKI, P. B., AND BODIS-WOLLNER, I. The avascular zone and neuronal remodeling of the fovea in Parkinson disease. *Annals of clinical and translational neurology* 2 (2015), 196–201.
- [105] MORENO-RAMOS, T., BENITO-LEÓN, J., VILLAREJO, A., AND BERMEJO-PAREJA, F. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with Parkinson’s disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer’s disease. *Journal of Alzheimer’s disease : JAD* 34 (2013), 659–664.

- [106] MÜLLER, A.-K., BLASBERG, C., SÜDMEYER, M., AKTAS, O., AND ALBRECHT, P. Photoreceptor layer thinning in parkinsonian syndromes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 29 (2014), 1222–1223.
- [107] MÜLLER, H.-P., UNRATH, A., LUDOLPH, A. C., AND KASSUBEK, J. Preservation of diffusion tensor properties during spatial normalization by use of tensor imaging and fibre tracking on a normal brain database. *Physics in medicine and biology* 52 (2007), 99–109.
- [108] MÜLLER, T., KUHN, W., BÜTTNER, T., EISING, E., COENEN, H., HAAS, M., AND PRZUNTEK, H. Colour vision abnormalities do not correlate with dopaminergic nigrostriatal degeneration in Parkinson’s disease. *Journal of neurology* 245 (1998), 659–664.
- [109] MÜLLER, T., PRZUNTEK, H., AND KUHLMANN, A. Loss of color vision during long-term treatment with pramipexole. *Journal of neurology* 250 (2003), 101–102.
- [110] NEE, L. E., SCOTT, J., AND POLINSKY, R. J. Olfactory dysfunction in the Shy-Drager syndrome. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 3 (1993), 281–282.
- [111] NGUYEN-LEGROS, J. Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson’s disease. *Surgical and Radiologic Anatomy* 10 (1988), 137–144.
- [112] NGUYEN-LEGROS, J., HARNOIS, C., DI PAOLO, T., AND SIMON, A. The retinal dopamine system in Parkinson’s disease. *Clinical vision sciences* 8 (1993), 1–12.
- [113] OBERWAHRENBROCK, T., WEINHOLD, M., MIKOLAJCZAK, J., ZIMMERMANN, H., PAUL, F., BECKERS, I., AND BRANDT, A. U. Reliability of Intra-Retinal Layer Thickness Estimates. *PloS one* 10 (2015), e0137316.
- [114] OTANI, T., YAMAGUCHI, Y., AND KISHI, S. Improved visualization of Henle fiber layer by changing the measurement beam angle on optical coherence tomography. *Retina* 31 (2011), 497–501.

- [115] OZAWA, T., PAVIOUR, D., QUINN, N. P., JOSEPHS, K. A., SANGHA, H., KILFORD, L., HEALY, D. G., WOOD, N. W., LEES, A. J., HOLTON, J. L., AND REVESZ, T. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain : a journal of neurology* 127 (2004), 2657–2671.
- [116] PAPP, M. I., KAHN, J. E., AND LANTOS, P. L. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *Journal of the neurological sciences* 94 (1989), 79–100.
- [117] PAPP, M. I., AND LANTOS, P. L. The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain : a journal of neurology* 117 (1994), 235–243.
- [118] PARKINSON, J. An essay on the shaking palsy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical Neurosciences* 14 (2002), 223–236.
- [119] PAVIOUR, D. C., PRICE, S. L., JAHANSHAHI, M., LEES, A. J., AND FOX, N. C. Regional brain volumes distinguish PSP, MSA-P, and PD: MRI-based clinicoradiological correlations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21 (2006), 989–996.
- [120] PAYAN, C. A. M., VIALLET, F., LANDWEHRMEYER, B. G., BONNET, A.-M., BORG, M., DURIF, F., LACOMBLEZ, L., BLOCH, F., VERNY, M., FERMANIAN, J., AGID, Y., LUDOLPH, A. C., LEIGH, P. N., BENSIMON, G., AND NNIPPS STUDY GROUP. Disease severity and progression in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: validation of the NNIPPS–Parkinson Plus Scale. *PloS one* 6 (2011), e22293.
- [121] PEARCE, R. K., HAWKES, C. H., AND DANIEL, S. E. The anterior olfactory nucleus in Parkinson’s disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 10 (1995), 283–287.
- [122] PIERI, V., DIEDERICH, N. J., RAMAN, R., AND GOETZ, C. G. Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson’s disease. *Journal of the neurological sciences* 172 (2000), 7–11.

- [123] PIERRO, L., GAGLIARDI, M., IULIANO, L., AMBROSI, A., AND BANDELLO, F. Retinal nerve fiber layer thickness reproducibility using seven different OCT instruments. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53 (2012), 5912–5920.
- [124] PODOLEANU, A. G. Optical coherence tomography. *Journal of Microscopy* 247 (2012), 209–219.
- [125] PROVIS, J. M., PENFOLD, P. L., CORNISH, E. E., SANDERCOE, T. M., AND MADIGAN, M. C. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clinical & experimental optometry : journal of the Australian Optometrical Association* 88 (2005), 269–281.
- [126] PULA, J. H., KIM, J., AND NICHOLS, J. Visual aspects of neurologic protein misfolding disorders. *Current opinion in ophthalmology* 20 (2009), 482–489.
- [127] PULA, J. H., TOWLE, V. L., STASZAK, V. M., CAO, D., BERNARD, J. T., AND GOMEZ, C. M. Retinal Nerve Fibre Layer and Macular Thinning in Spinocerebellar Ataxia and Cerebellar Multisystem Atrophy. *Neuro-ophthalmology* 35 (2011), 108–114.
- [128] QUAGLIATO, L. B., DOMINGUES, C., QUAGLIATO, E. M. A. B., ABREU, E. B. D., AND KARA-JUNIOR, N. Applications of visual evoked potentials and Fourier-domain optical coherence tomography in Parkinson’s disease: a controlled study. *Arquivos brasileiros de oftalmologia* 77 (2014), 238–242.
- [129] RABEY, J. M., BASS, H., BONUCCELLI, U., BROOKS, D., KLOTZ, P., KORCZYN, A. D., KRAUS, P., MARTÍNEZ-MARTÍN, P., MORRISH, P., VAN SAUTEN, W., AND VAN HILTEN, B. Evaluation of the Short Parkinson’s Evaluation Scale: a new friendly scale for the evaluation of Parkinson’s disease in clinical drug trials. *Clinical neuropharmacology* 20 (1997), 322–337.
- [130] RESPONDEK, G., AND HÖGLINGER, G. U. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism & related disorders* 22 Suppl. 1 (2016), 34–36.
- [131] REYNOLDS, J. D., AND OLITSKY, S. E. *Pediatric Retina, Kapitel 2, S. 39–65*. Springer, Berlin Heidelberg, 2010.

- [132] RODRIGUEZ MENDEZ, V., LÓPEZ PEÑA, M. J., AND TREJO GABRIEL Y GALÁN, J. M. Retina thickness in Parkinson's disease and essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25 (2010), 2461–2462.
- [133] ROHANI, M., LANGROODI, A. S., GHOURECHIAN, S., FALAVARJANI, K. G., SOUDI, R., AND SHAHIDI, G. Retinal nerve changes in patients with tremor dominant and akinetic rigid Parkinson's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 34 (2013), 689–693.
- [134] ROTH, N. M., SAIDHA, S., ZIMMERMANN, H., BRANDT, A. U., ISENSEE, J., BENKHELLOUF-RUTKOWSKA, A., DORNAUER, M., KÜHN, A. A., MÜLLER, T., CALABRESI, P. A., AND PAUL, F. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 29 (2014), 1163–1170.
- [135] ROUFAL, E., AND REES, S. Ageing has a differential effect on nitric oxide synthase-containing and catecholaminergic amacrine cells in the human and rat retina. *The Journal of comparative neurology* 389 (1997), 329–347.
- [136] SAIDHA, S., SOTIRCHOS, E. S., OH, J., SYC, S. B., SEIGO, M. A., SHIEE, N., ECKSTEIN, C., DURBIN, M. K., OAKLEY, J. D., MEYER, S. A., FROHMAN, T. C., NEWSOME, S., RATCHFORD, J. N., BALCER, L. J., PHAM, D. L., CRAI-NICEANU, C. M., FROHMAN, E. M., REICH, D. S., AND CALABRESI, P. A. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis. *JAMA neurology* 70 (2013), 34–43.
- [137] SANDER, B., AL-ABIJI, H. A., KOFOD, M., AND JØRGENSEN, T. M. Do different spectral domain OCT hardwares measure the same? Comparison of retinal thickness using third-party software. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 253 (2015), 1915–1921.
- [138] SARI, E. S., KOC, R., YAZICI, A., SAHIN, G., AND ERMIS, S. S. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Journal of neuro-ophthalmology*

: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society 35 (2015), 117–121.

- [139] SARTUCCI, F., ORLANDI, G., BONUCCELLI, U., BORGHETTI, D., MURRI, L., ORSINI, C., DOMENICI, L., AND PORCIATTI, V. Chromatic pattern-reversal electroretinograms (ChPERGs) are spared in multiple system atrophy compared with Parkinson's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 26 (2006), 395–401.
- [140] SATUE, M., SERAL, M., OTIN, S., ALARCIA, R., HERRERO, R., BAMBO, M. P., FUERTES, M. I., PABLO, L. E., AND GARCIA-MARTIN, E. Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *The British journal of ophthalmology* 98 (2014), 350–355.
- [141] SAVY, C., SIMON, A., AND NGUYEN-LEGROS, J. Spatial geometry of the dopamine innervation in the avascular area of the human fovea. *Visual neuroscience* 7 (1991), 487–498.
- [142] SCHNEIDER, M., MÜLLER, H.-P., LAUDA, F., TUMANI, H., LUDOLPH, A. C., KASSUBEK, J., AND PINKHARDT, E. H. Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study. *Journal of neural transmission* 121 (2014), 41–47.
- [143] SCHÖN, C., HOFFMANN, N. A., OCHS, S. M., BURGOLD, S., FILSER, S., STEINBACH, S., SEELIGER, M. W., ARZBERGER, T., GOEDERT, M., KRETZSCHMAR, H. A., SCHMIDT, B., AND HERMS, J. Long-term in vivo imaging of fibrillar tau in the retina of P301S transgenic mice. *PloS one* 7 (2012), e53547.
- [144] SCHRAG, A., BEN-SHLOMO, Y., AND QUINN, N. P. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 354 (1999), 1771–1775.
- [145] SLOTNICK, S., DING, Y., GLAZMAN, S., DURBIN, M., MIRI, S., SELESNICK, I., SHERMAN, J., AND BODIS-WOLLNER, I. A novel retinal biomarker for Parkinson's disease: Quantifying the foveal pit with optical coherence tomography.

Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 30 (2015), 1692–1695.

- [146] SPAIDE, R. F., AND CURCIO, C. A. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina* 31 (2011), 1609–1619.
- [147] SPILLANTINI, M. G., CROWTHER, R. A., JAKES, R., CAIRNS, N. J., LANTOS, P. L., AND GOEDERT, M. Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuroscience Letters* 251 (1998), 205–208.
- [148] SPUND, B., DING, Y., LIU, T., SELESNICK, I., GLAZMAN, S., SHRIER, E. M., AND BODIS-WOLLNER, I. Remodeling of the fovea in Parkinson disease. *Journal of neural transmission* 120 (2013), 745–753.
- [149] SRULIJES, K., MALLIEN, G., BAUER, S., DIETZEL, E., GRÖGER, A., EBERSBACH, G., BERG, D., AND MAETZLER, W. In vivo comparison of Richardson's syndrome and progressive supranuclear palsy-parkinsonism. *Journal of neural transmission* 118 (2011), 1191–1197.
- [150] STEELE, J. C., RICHARDSON, J. C., AND OLSZEWSKI, J. Progressive Supranuclear Palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Archives of neurology* 10 (1964), 333–359.
- [151] SURGUCHOV, A., MCMAHAN, B., MASLIAH, E., AND SURGUCHEVA, I. Synucleins in ocular tissues. *Journal of Neuroscience Research* 65 (2001), 68–77.
- [152] SWANSON, E., IZATT, J., HEE, M. R., HUANG, D., LIN, C., SCHUMAN, J., PULIAFITO, C., AND FUJIMOTO, J. G. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Optics letters* 18 (1993), 1864–1866.
- [153] SWAROOP, A., AND ZACK, D. J. Transcriptome analysis of the retina. *Genome Biology* 3 (2002), 1–4.
- [154] SYC, S. B., SAIDHA, S., NEWSOME, S. D., RATCHFORD, J. N., LEVY, M., FORD, E., GRAINICEANU, C. M., DURBIN, M. K., OAKLEY, J. D., MEYER,

- S. A., FROHMAN, E. M., AND CALABRESI, P. A. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain : a journal of neurology* 135 (2012), 521–533.
- [155] TAWANA, K., AND RAMSDEN, D. B. Progressive supranuclear palsy. *Molecular pathology : MP* 54 (2001), 427–434.
- [156] TISON, F., YEKHLEF, F., CHRYSOSTOME, V., AND SOURGEN, C. Prevalence of multiple system atrophy. *The Lancet* 355 (2000), 495–496.
- [157] TOTH, C. A., NARAYAN, D. G., BOPPART, S. A., HEE, M. R., FUJIMOTO, J. G., BIRNGRUBER, R., CAIN, C. P., DICARLO, C. D., AND ROACH, W. P. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Archives of ophthalmology* 115 (1997), 1425–1428.
- [158] TROJANOWSKI, J. Q., REVESZ, T., AND NEUROPATHOLOGY WORKING GROUP ON MSA. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 33 (2007), 615–620.
- [159] TSIRONI, E. E., DASTIRIDOU, A., KATSANOS, A., DARDIOTIS, E., VELIKI, S., PATRAMANI, G., ZACHARAKI, F., RALLI, S., AND HADJIGEORGIOU, G. M. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC ophthalmology* 12 (2012), 54–60.
- [160] TU, P. H., GALVIN, J. E., BABA, M., GIASSON, B., TOMITA, T., LEIGHT, S., NAKAJO, S., IWATSUBO, T., TROJANOWSKI, J. Q., AND LEE, V. M. Glial cytoplasmic inclusions in white matter oligodendrocytes of multiple system atrophy brains contain insoluble alpha-synuclein. *Annals of neurology* 44 (1998), 415–422.
- [161] UITTI, R. J., AHLKOG, J. E., MARAGANORE, D. M., MUENTER, M. D., ATKINSON, E. J., CHA, R. H., AND O'BRIEN, P. C. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County project. *Neurology* 43 (1993), 1918–1926.
- [162] VANACORE, N., BONIFATI, V., FABBRINI, G., COLOSIMO, C., DE MICHELE, G., MARCONI, R., NICHOLL, D., LOCURATOLO, N., TALARICO, G., ROMANO,

- S., STOCCHI, F., BONUCCELLI, U., DE MARI, M., VIeregge, P., MECO, G., AND EUROPEAN STUDY GROUP ON ATYPICAL PARKINSONISM (ESGAP). Epidemiology of multiple system atrophy. ESGAP Consortium. European Study Group on Atypical Parkinsonisms. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 22 (2001), 97–99.
- [163] VILLEGAS, G. M. Ultrastructure of the human retina. *Journal of anatomy* 98 (1964), 501–513.
- [164] VON CAMPENHAUSEN, S., BORNSCHEIN, B., WICK, R., BÖTZEL, K., SAMPAIO, C., POEWE, W., OERTEL, W., SIEBERT, U., BERGER, K., AND DODEL, R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 15 (2005), 473–490.
- [165] WADIA, P. M., AND LANG, A. E. The many faces of corticobasal degeneration. *Parkinsonism & related disorders* 13 Suppl. 3 (2007), 336–340.
- [166] WAKABAYASHI, K., MORI, F., TANJI, K., ORIMO, S., AND TAKAHASHI, H. Involvement of the peripheral nervous system in synucleinopathies, tauopathies and other neurodegenerative proteinopathies of the brain. *Acta neuropathologica* 120 (2010), 1–12.
- [167] WELSCH, U. *Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie; Kapitel 17, S. 569–616*. Elsevier, Urban & Fischer, München, 2006.
- [168] WENNING, G. K., COLOSIMO, C., GESER, F., AND POEWE, W. Multiple system atrophy. *The Lancet Neurology* 3 (2004), 93–103.
- [169] WENNING, G. K., LITVAN, I., AND TOLOSA, E. Milestones in atypical and secondary Parkinsonisms. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26 (2011), 1083–1095.
- [170] WILLIAMS, D. R., HOLTON, J. L., STRAND, C., PITTMAN, A., DE SILVA, R., LEES, A. J., AND REVESZ, T. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain : a journal of neurology* 130 (2007), 1566–1576.

- [171] WITKOVSKY, P. Dopamine and retinal function. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology* 108 (2004), 17–40.
- [172] WOJTKOWSKI, M., LEITGEB, R., KOWALCZYK, A., BAJRASZEWSKI, T., AND FERCHER, A. F. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *Journal of biomedical optics* 7 (2002), 457–463.
- [173] WOLF-SCHNURRBUSCH, U. E. K., CEKLIĆ, L., BRINKMANN, C. K., ILIEV, M. E., FREY, M., ROTHENBUEHLER, S. P., ENZMANN, V., AND WOLF, S. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 50 (2009), 3432–3437.
- [174] ZIMMERMANN, H., FREING, A., KAUFHOLD, F., GAEDE, G., BOHN, E., BOCK, M., OBERWAHRENBROCK, T., YOUNG, K.-L., DÖRR, J., WUERFEL, J. T., SCHIPPLING, S., PAUL, F., AND BRANDT, A. U. Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Multiple sclerosis* 19 (2013), 443–450.

Appendix

Tabelle 10: **Korrelation Einzelschichten und gesamte retinale Dicke (GRD) mit klinischen Scores** Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho (Korrelationsk.), Signifikanzen (Sign.); Short Motor Disability Scale (SMDS), Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III (UPDRS-III), Hoehn & Yahr (H&Y), Parkinson Plus Scale (PPS); Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS); Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL); * $p < 0,05$

Score Gruppe		RNFL	GCL+IPL	INL	OPL	ONL	GRD
SMDS PSP	Korrelationsk.	0,065	0,519	-0,078	0,129	-0,285	0,185
	Sign. (p)	0,826	0,057	0,791	0,66	0,323	0,527
UPDRS-III PSP	Korrelationsk.	-0,113	0,25	0,086	0,15	0,038	0,354
	Sign. (p)	0,701	0,389	0,769	0,608	0,898	0,214
H&Y PSP	Korrelationsk.	0,282	0,595	0,071	0,174	-0,176	0,410
	Sign. (p)	0,351	0,032*	0,817	0,57	0,564	0,164
PPS Total PSP	Korrelationsk.	0,285	0,318	0,017	0,251	-0,494	-0,067
	Sign. (p)	0,458	0,404	0,966	0,515	0,177	0,864
SMDS MSA	Korrelationsk.	0,080	-0,495	-0,141	-0,055	-0,122	-0,318
	Sign. (p)	0,827	0,145	0,698	0,88	0,736	0,37
UPDRS-III MSA	Korrelationsk.	0,421	-0,171	0,012	-0,201	-0,11	-0,03
	Sign. (p)	0,226	0,637	0,973	0,577	0,763	0,933
H&Y MSA	Korrelationsk.	0,295	-0,302	0,473	-0,452	0,391	0,178
	Sign. (p)	0,408	0,397	0,167	0,189	0,264	0,622
PPS Total MSA	Korrelationsk.	0,261	-0,630	0,042	-0,353	0,134	-0,252
	Sign. (p)	0,493	0,076	0,912	0,359	0,744	0,521
SMDS IPS	Korrelationsk.	-0,099	-0,038	-0,051	0,075	-0,082	-0,084
	Sign. (p)	0,483	0,79	0,718	0,595	0,562	0,555
UPDRS-III IPS	Korrelationsk.	-0,061	-0,104	-0,112	0,119	-0,135	-0,169
	Sign. (p)	0,668	0,464	0,431	0,399	0,34	0,230
H&Y IPS	Korrelationsk.	-0,135	-0,158	-0,022	0,155	-0,19	-0,194
	Sign. (p)	0,339	0,263	0,875	0,271	0,177	0,169

Tabelle 11: **Korrelation Einzelschichten und gesamte retinale Dicke (GRD) mit Alter** Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho (Korrelationsk.) und Signifikanzen (Sign.); Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS), Kontrollen (Kontr.); Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL); * p < 0,05

		RNFL	GCL+IPL	INL	OPL	ONL	GRD
PSP	Korrelationsk.	-0,089	0,068	-0,149	-0,326	0,427	-0,004
	Sign. (p)	0,744	0,803	0,582	0,218	0,099	0,987
MSA	Korrelationsk.	-0,752	-0,422	-0,321	-0,128	-0,073	-0,651
	Sign. (p)	0,008*	0,196	0,336	0,707	0,83	0,030*
IPS	Korrelationsk.	-0,069	-0,342	-0,078	-0,186	-0,034	-0,286
	Sign. (p)	0,585	0,005*	0,538	0,139	0,789	0,021*
Kontr.	Korrelationsk.	0,069	-0,490	0,026	0,080	-0,111	-0,283
	Sign. (p)	0,668	0,001*	0,873	0,619	0,489	0,073

Tabelle 12: **Korrelation Einzelschichten und gesamte retinale Dicke (GRD) mit Krankheitsdauer** Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho (Korrelationsk.), Signifikanzen (Sign.); Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS); Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL)

		RNFL	GCL+IPL	INL	OPL	ONL	GRD
PSP	Korrelationsk.	-0,094	-0,204	-0,217	-0,49	0,012	-0,488
	Sign. (p)	0,738	0,464	0,436	0,063	0,964	0,064
MSA	Korrelationsk.	-0,062	-0,148	-0,458	0,32	-0,425	-0,401
	Sign. (p)	0,855	0,663	0,155	0,337	0,192	0,221
IPS	Korrelationsk.	0,036	-0,168	0,07	0,129	-0,161	-0,192
	Sign. (p)	0,774	0,187	0,584	0,31	0,206	0,131

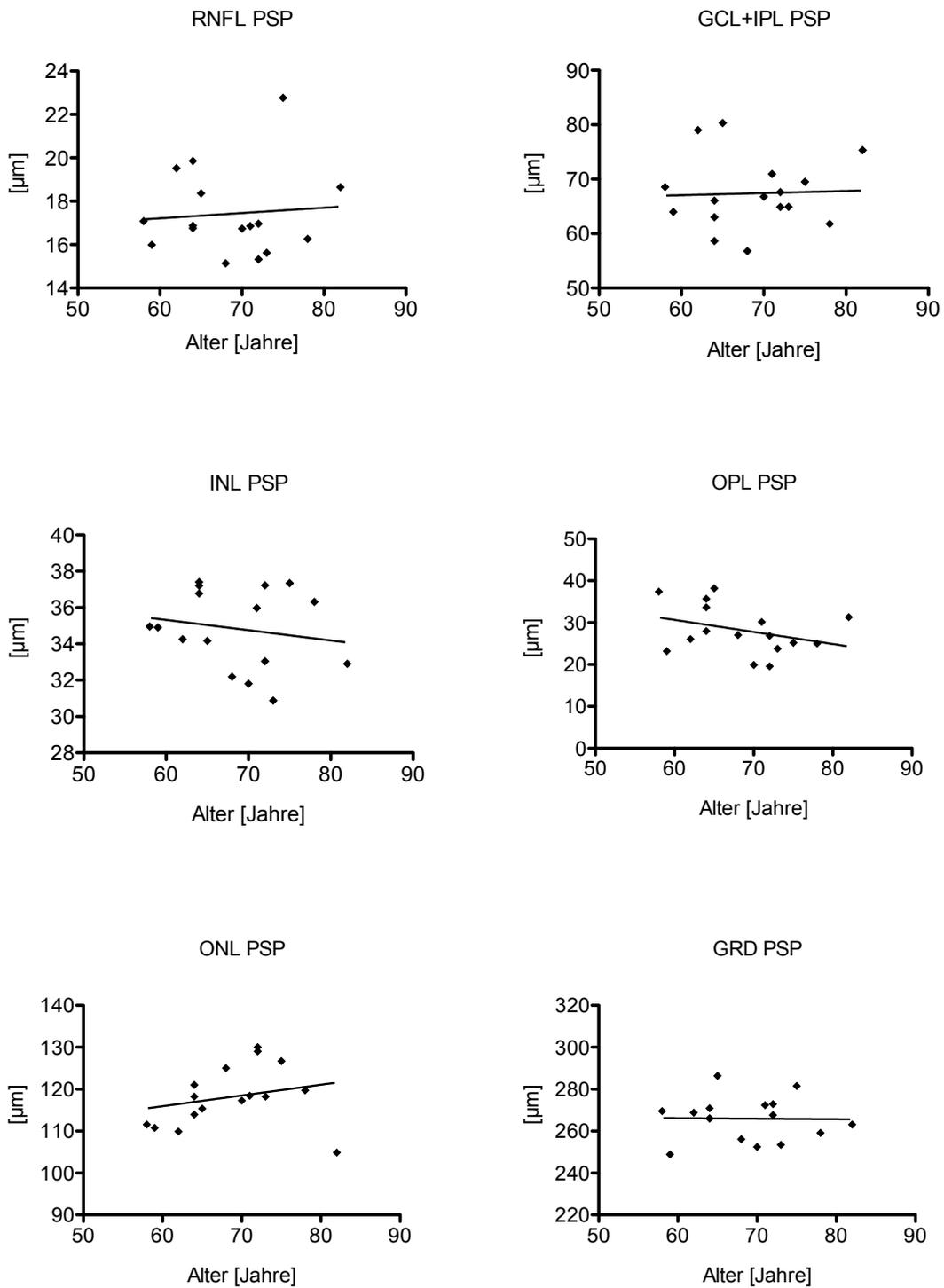


Abbildung 34: **Korrelation Schichtdicken mit Alter bei progressiver supranukleärer Blickparese (PSP)** Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL), Gesamte retinale Dicke (GRD); Mikrometer (μm)

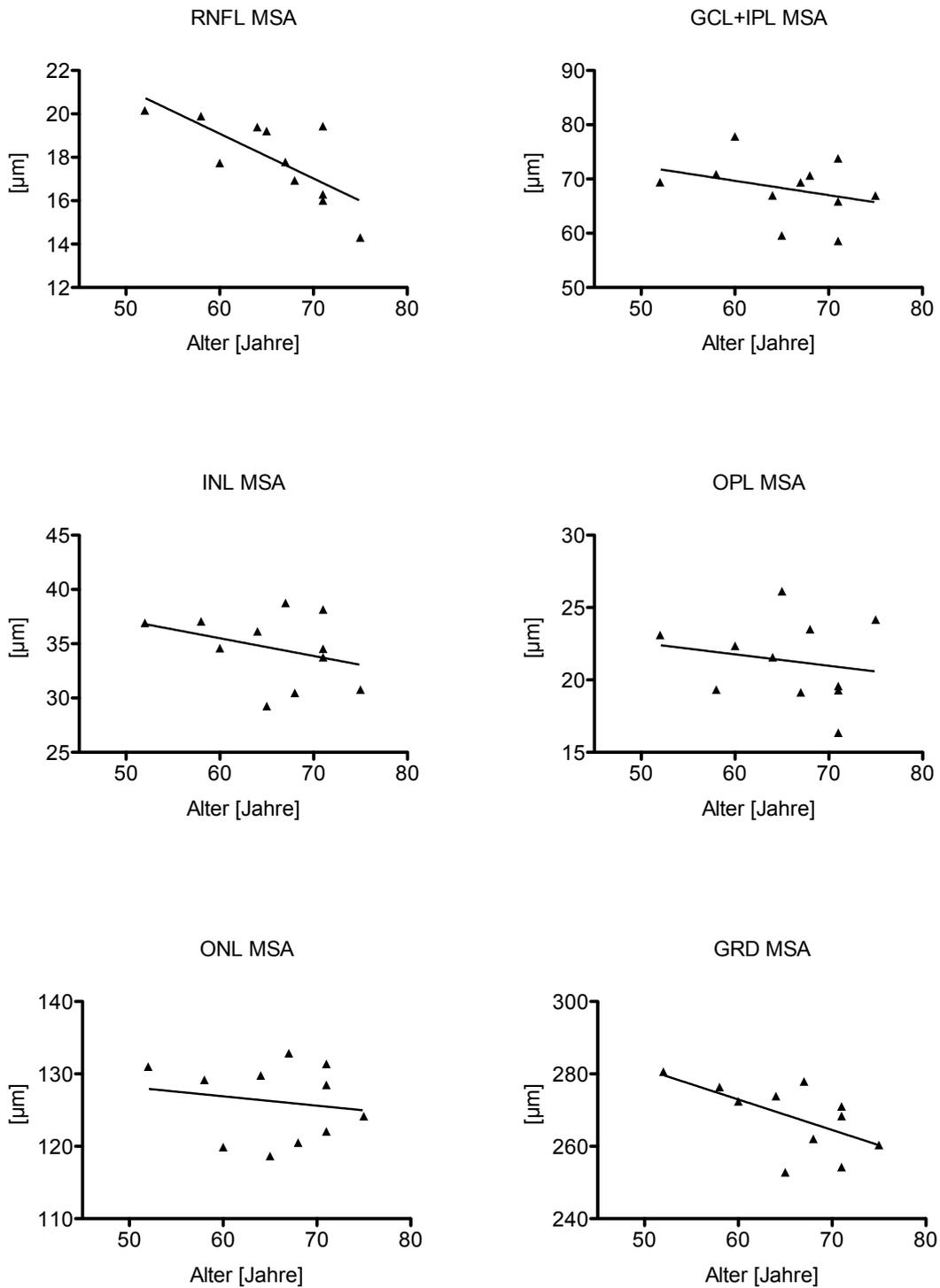


Abbildung 35: **Korrelation Schichtdicken mit Alter bei Multisystematrophie (MSA)** Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL), Gesamte retinale Dicke (GRD); Mikrometer (μm)

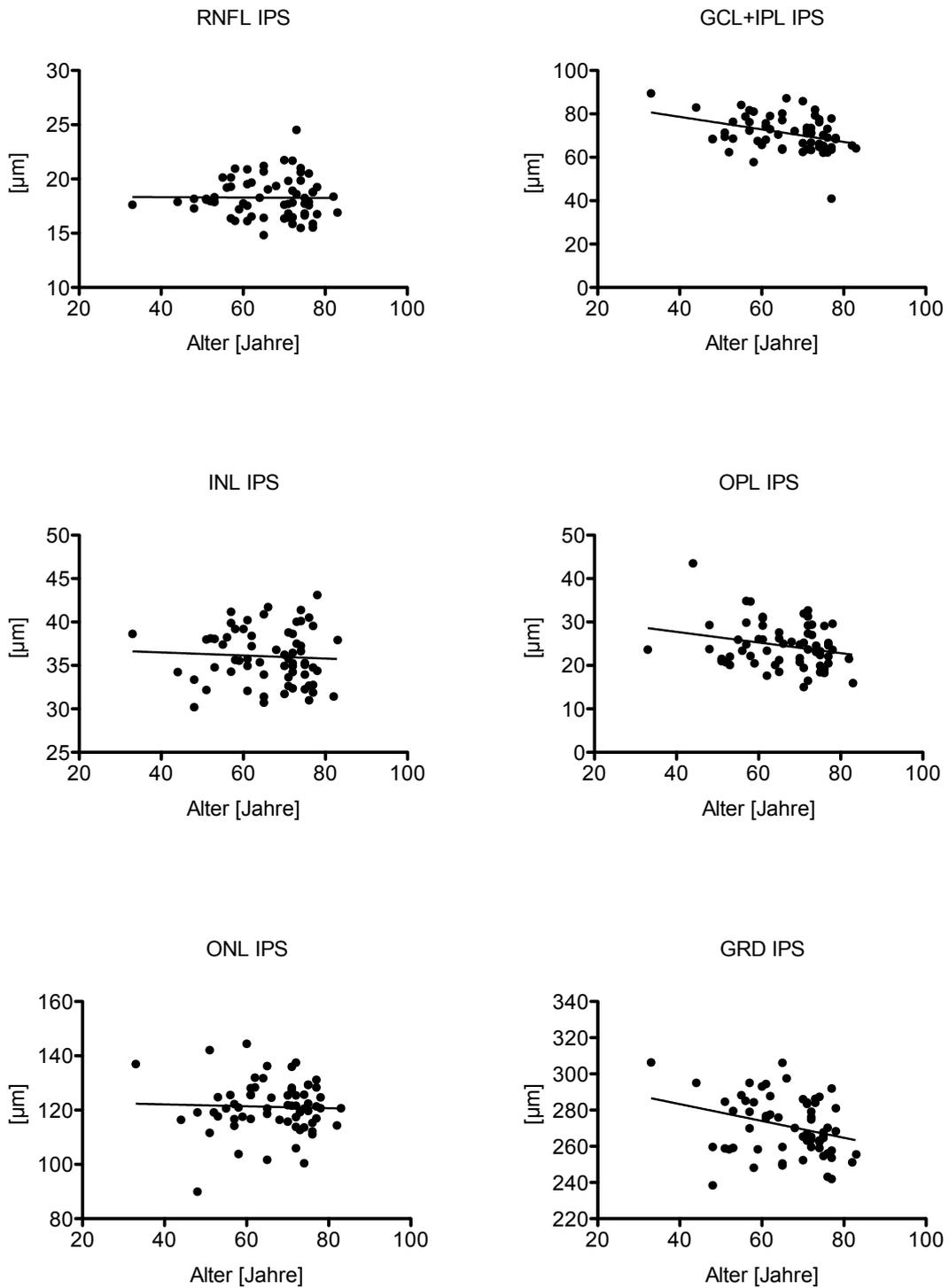


Abbildung 36: **Korrelation Schichtdicken mit Alter bei idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS)** Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL), Gesamte retinale Dicke (GRD); Mikrometer (μm)

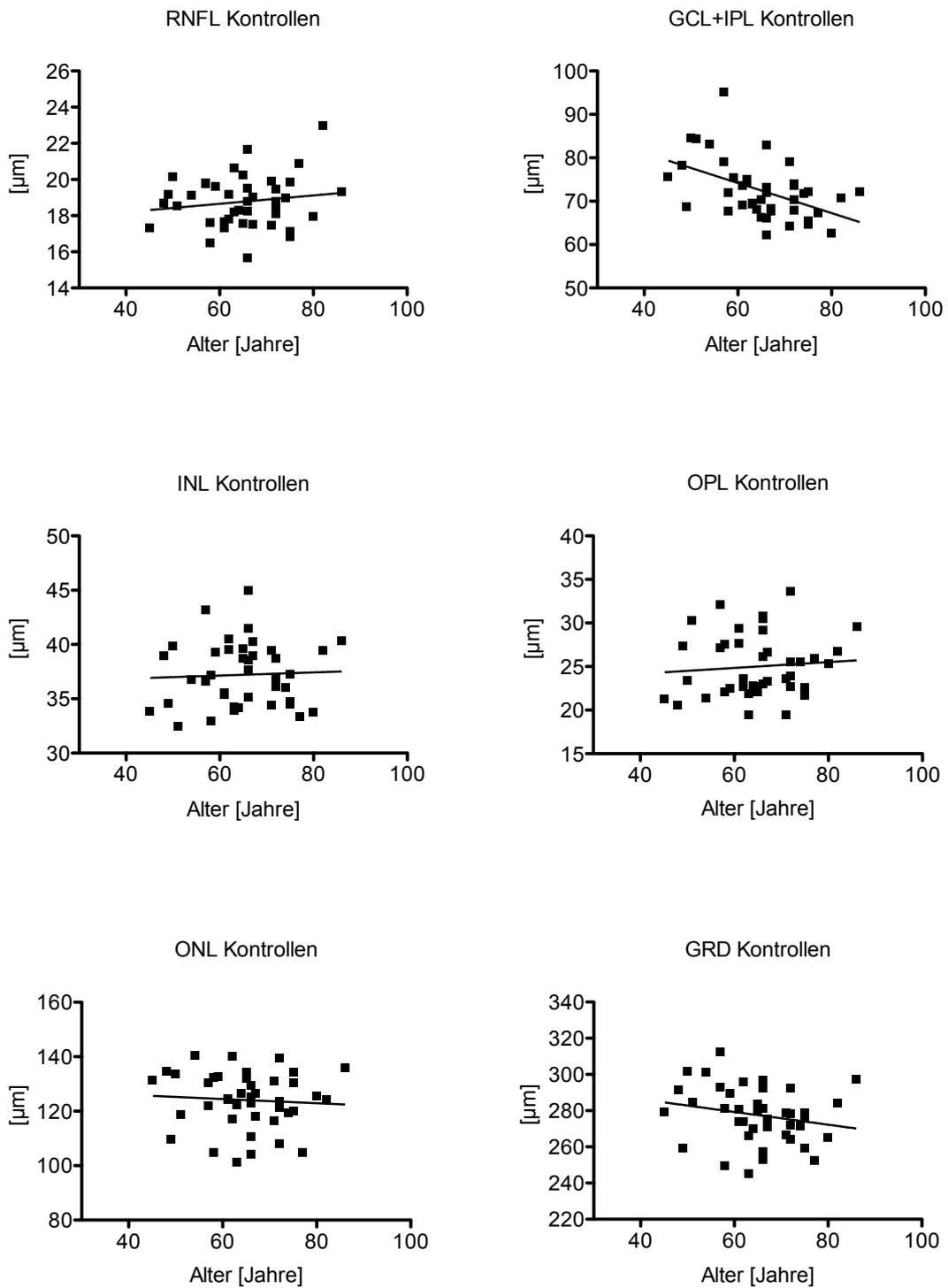


Abbildung 37: **Korrelation Schichtdicken mit Alter bei Kontrollen** Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL), Gesamte retinale Dicke (GRD); Mikrometer (μm)

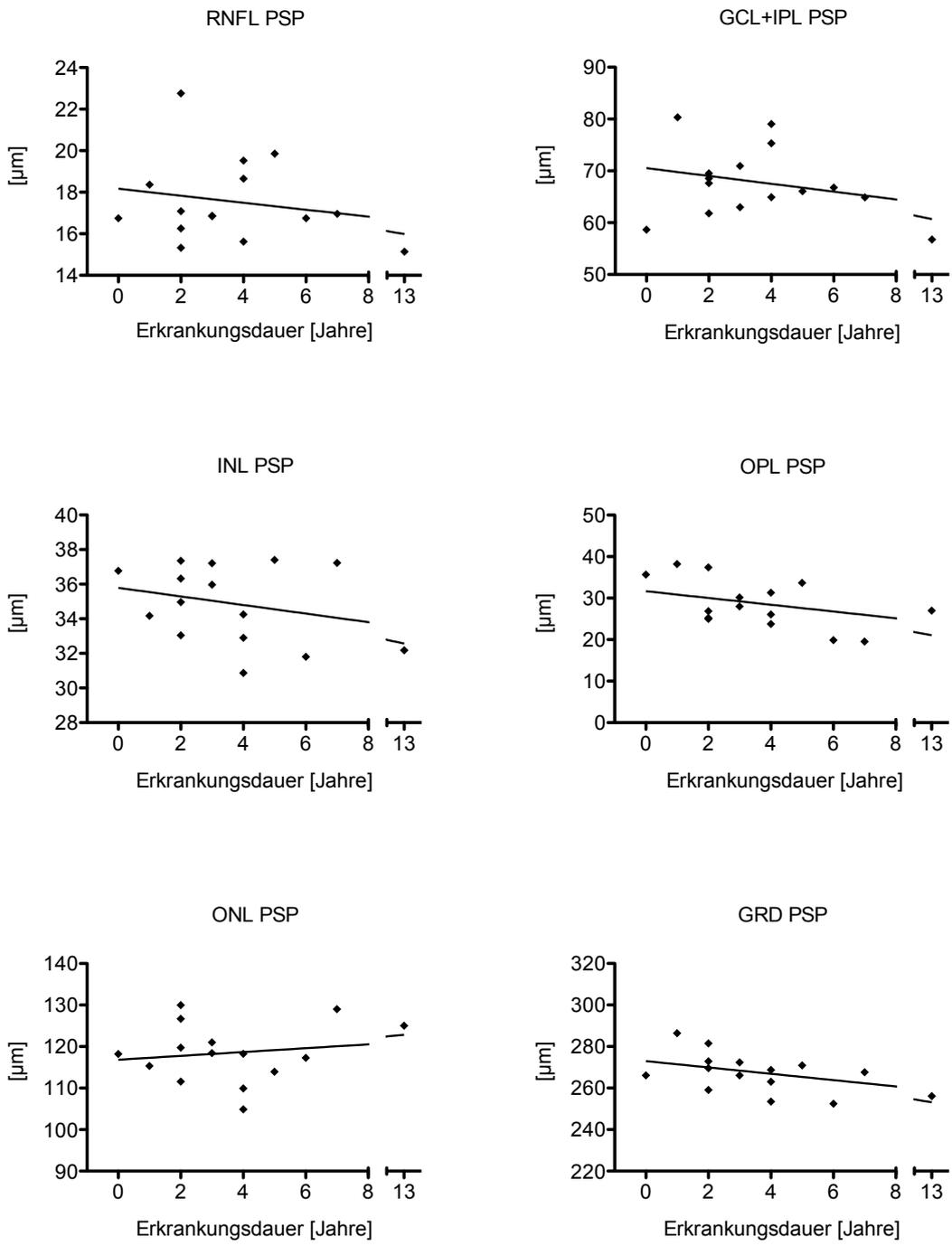


Abbildung 38: **Korrelation Schichtdicken mit Erkrankungsdauer bei progressiver supranukleärer Blickparese (PSP)** Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL), Gesamte retinale Dicke (GRD); Mikrometer (μm)

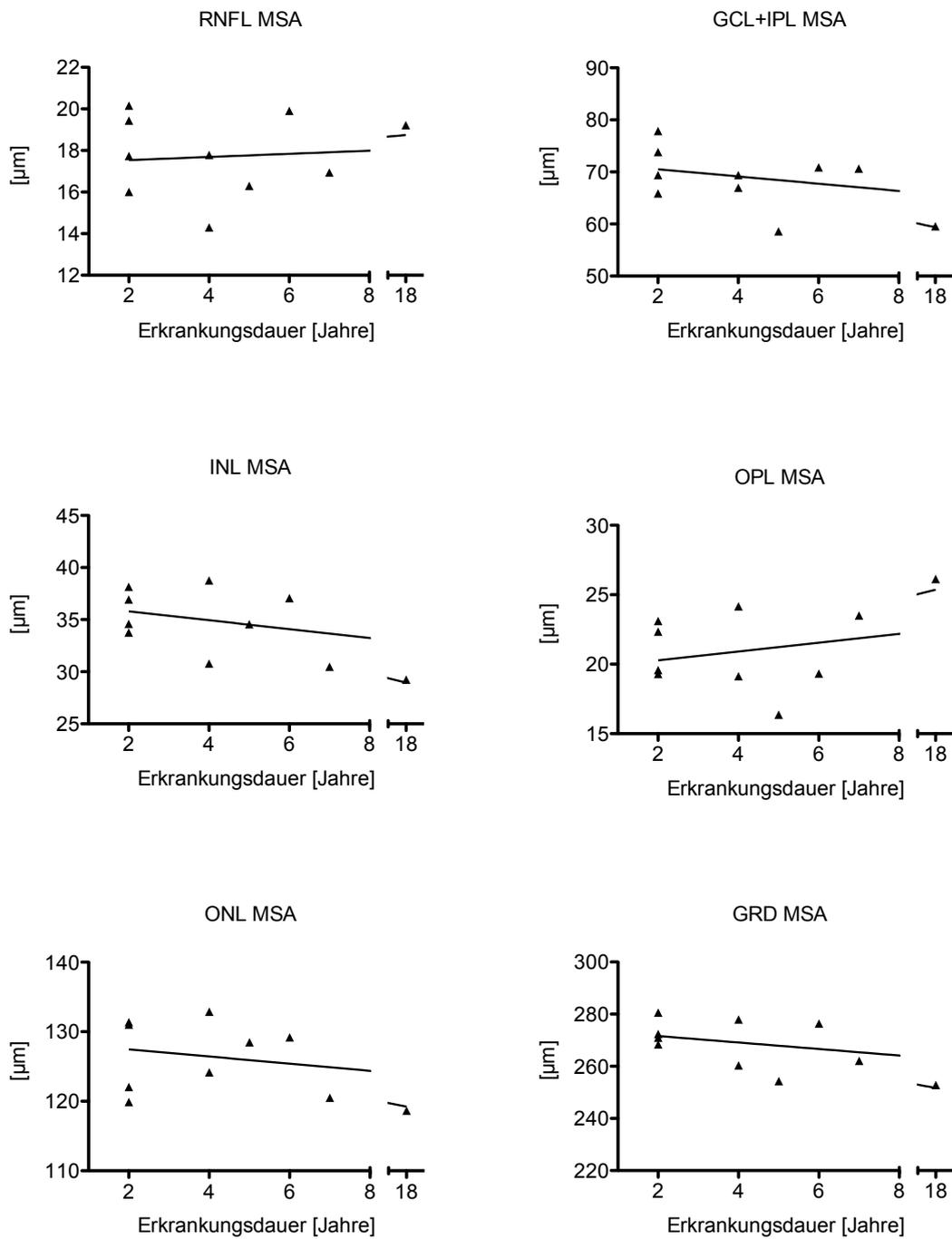


Abbildung 39: **Korrelation Schichtdicken mit Erkrankungsdauer bei Multisystematrophie (MSA)** Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL), Gesamte retinale Dicke (GRD); Mikrometer (μm)

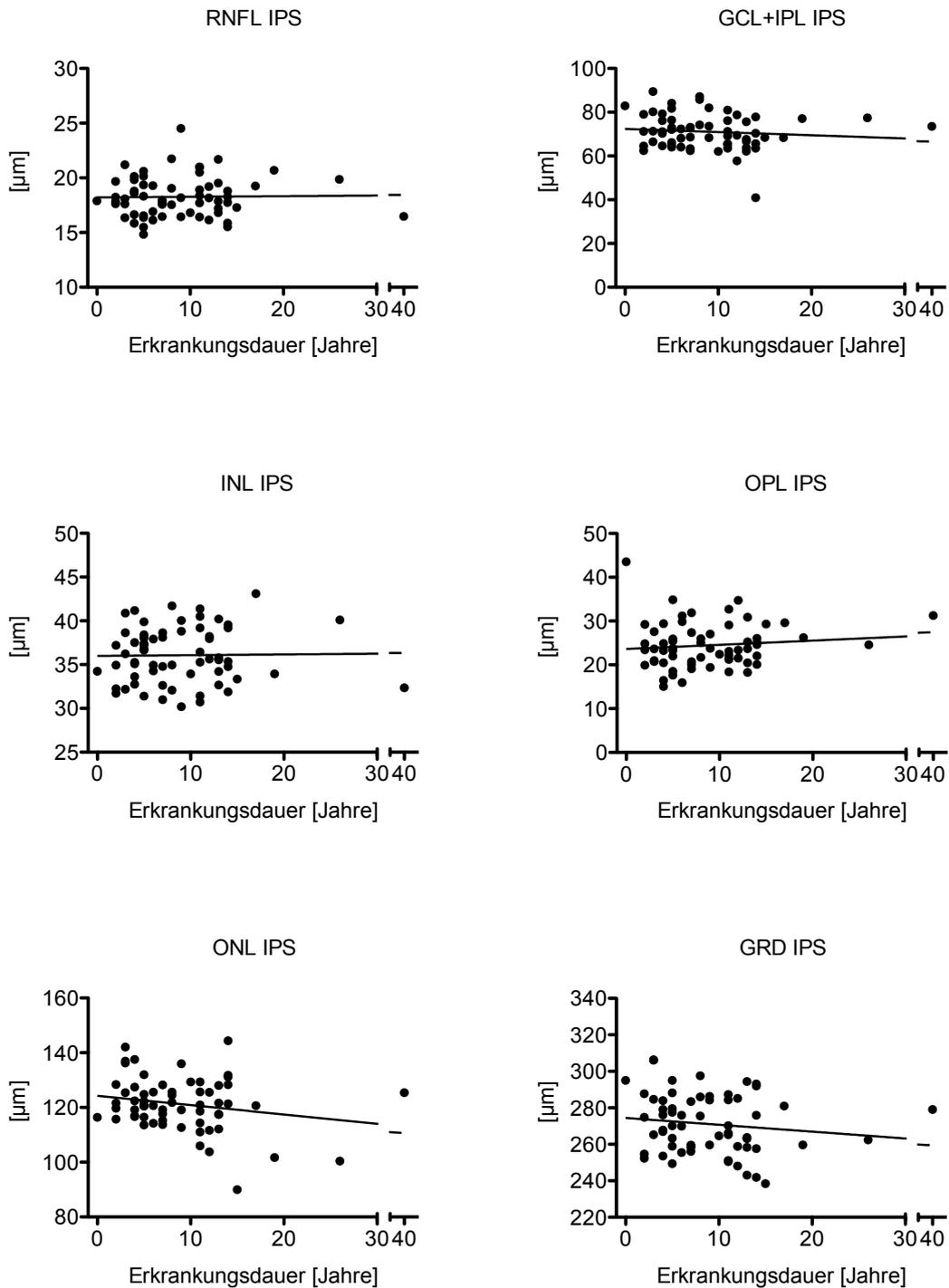


Abbildung 40: **Korrelation Schichtdicken mit Erkrankungsdauer bei idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS)** Retinal nerve fibre layer (RNFL), Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL), Inner nuclear layer (INL), Outer plexiform layer (OPL), Outer nuclear layer (ONL), Gesamte retinale Dicke (GRD); Mikrometer (μm)

Abbildungsverzeichnis

1	Retinale Histologie	12
2	Schematische Darstellung eines SD-OCT	18
3	Augenhintergrund	20
4	Transfovealer HD-Schnitt durch die Macula	21
5	Macular Cube 1	22
6	Macular Cube 2	22
7	Messreihen für Kalibrierung	25
8	Gegenprobe zur Messreihe	26
9	Zuschnitt der Bilder	27
10	Übersicht verschiedener Winkel	28
11	Zuschnitt ohne Drehen	28
12	Zuschnitt nach Drehen um 8°	29
13	Zuschnitt nach Drehen um 18°	29
14	Zuschnitt und Augenhintergrund	30
15	Import in IBAS	31
16	Zentrieren und Drehen in IBAS	31
17	Zuschneiden auf 4,5 mm in IBAS	32
18	Zoom auf die nasale Hälfte in IBAS	32
19	Graustufenerkennung in IBAS	33
20	Graustufenerkennung, markierte INL in IBAS	33
21	Markierte RNFL und INL in IBAS	34
22	Vollständig markierte nasale Hälfte in IBAS	34
23	Scatterplot Retinal nerve fibre layer (RNFL)	38
24	Scatterplot Ganglion cell layer + Inner plexiform layer (GCL+IPL)	39
25	Scatterplot Inner nuclear layer (INL)	40

26	Scatterplot Outer plexiform layer (OPL)	41
27	Scatterplot Outer nuclear layer (ONL)	42
28	Scatterplot gesamte retinale Dicke (GRD)	43
29	Relative Anteile an der gesamten retinalen Dicke (GRD)	45
30	Scatterplot Quotient ONL/OPL	47
31	Varianzanalyse ETDRS-Felder	49
32	Scatterplot Quotient ONL/OPL mit Schwellenwert	51
33	Grenzwertoptimierungskurve Quotient ONL/OPL	52
34	Korrelation Schichtdicken mit Alter bei PSP	95
35	Korrelation Schichtdicken mit Alter bei MSA	96
36	Korrelation Schichtdicken mit Alter bei IPS	97
37	Korrelation Schichtdicken mit Alter bei Kontrollen	98
38	Korrelation Schichtdicken mit Erkrankungsdauer bei PSP	99
39	Korrelation Schichtdicken mit Erkrankungsdauer bei MSA	100
40	Korrelation Schichtdicken mit Erkrankungsdauer bei IPS	101

Tabellenverzeichnis

1	Retinale Schichten	11
2	Werte zur Kalibrierung	26
3	Deskriptive Statistik	37
4	Einzelschichtdicken und gesamte retinale Dicke (GRD)	44
5	ANOVA und Post-hoc-Test Dunnett T3 der Schichtdicken (absolut) . .	44
6	Relative Anteile an der gesamten retinalen Dicke	46
7	ANOVA und Post-hoc-Test Dunnett T3 der Schichtdicken (relativ) . . .	46
8	Übersicht der Quotienten ONL/OPL	48
9	ANOVA und Post-hoc-Test Dunnett T3 ONL/OPL	48
10	Korrelation Einzelschichten und GRD mit klinischen Scores	93
11	Korrelation Einzelschichten und GRD mit Alter	94
12	Korrelation Einzelschichten und GRD mit Krankheitsdauer	94

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt (Seite 1).

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt (Seite 2).