

UNIVERSITÄTSKLINIKUM ULM  
KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE III  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil Manfred Spitzer

**Die optische Kohärenztomographie –  
Ein nicht-invasives Bildgebungsverfahren zur Darstellung  
retinaler Veränderungen bei Patienten mit unipolarer  
Depression**

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

vorgelegt von  
Arno Schmidt  
geboren in Eisenmarkt

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Orth

Tag der Promotion: 09.02.2018



*„Eine depressive Patientin malt, wie sie die Welt sieht“*

*Mit freundlicher Genehmigung aus der Sammlung von Prof. Dr. Gerd Laux*

*„Auf jeden Fall müssen die Menschen wissen, dass die einzige Quelle von Lust und Freude, Lachen und Scherzen sowie auch von Traurigkeit und Sorge, von Dysphorie und Weinen das Gehirn ist. Durch das Gehirn denken wir, sehen wir, hören wir und unterscheiden wir schön von unschön, gut von böse, angenehm von unangenehm ... Durch das Gehirn werden wir verrückt oder geraten in Rage, wir bekommen Ängste und Befürchtungen, die uns in der Nacht oder auch tagsüber befallen, und Schlaflosigkeit, oder wir machen Fehler, wir machen uns grundlose Sorgen, wir sind unfähig die Realität zu erkennen und stehen teilnahmslos dem gewöhnlichen Leben gegenüber. Alle diese Dinge erleiden wir durch das Gehirn, wenn es nicht gesund ist ...“*

*Hippokrates, „Über die heilige Krankheit“*

*Aus: „Das neue Handbuch der bipolaren und depressiven Erkrankungen“*

*Andreas Marneros, Thieme Verlag (2004).*

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Depressive Störung: Symptome und Bedeutung .....	1
1.2 Visuelle Defizite bei Patienten mit unipolarer Depression.....	2
1.3 Inflammatorische und degenerative Komponenten der Depression .....	4
1.4 Die Retina als Fenster zum Gehirn .....	7
1.5 Die optische Kohärenztomographie .....	9
1.6 Fragestellung und Zielsetzung .....	11
2. Material und Methoden.....	12
2.1 Patienten und Kontrollpersonen.....	12
2.2 Studienablauf.....	14
2.3 Diagnoseinstrumente und psychopathologische Skalen.....	16
2.3.1 Diagnostisches Interview für Psychische Störungen (DIPS) .....	16
2.3.2 Beck-Depressions-Inventar (BDI).....	16
2.3.3 Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) .....	17
2.3.4 Demenz-Screening.....	17
2.4 Ophthalmologische Voruntersuchung.....	18
2.5 Optische Kohärenztomographie .....	19
2.5.1 Technische Grundlagen .....	19
2.5.2 Technische Details des Spectralis-OCT .....	21
2.5.3 Untersuchungsablauf .....	21
2.5.4 Maculavolumenscan.....	22
2.5.5 peripapilläre RNFL-Messung.....	25
2.5.6 Mögliche Fehlerquellen der Bildaufnahme .....	26
2.5.7 Bildnachbearbeitung.....	29
2.6 Statistische Analysen.....	32

3. Ergebnisse .....	35
3.1 Deskriptive Beschreibung der Patienten- und Kontrollgruppe.....	35
3.2 Psychopharmakologische Medikation.....	37
3.3 Ergebnisse der OCT – Einzelschichtanalyse .....	38
3.3.1 Innergruppenvergleich des rechten und linken Auges.....	38
3.3.3 Vergleich der OCT-Messgrößen des linken Auges .....	41
3.3.4 Deskriptive Auswertung der OCT-Messgrößen des linken Auges.....	42
3.4 Zusammenhänge von OCT-Größen und Krankheitsparametern .....	46
3.4.1 Korrelationsanalysen.....	47
4 Diskussion.....	50
4.1 Methodenkritik .....	50
4.1.1 Auswahl des Auges.....	50
4.1.2 Maculavolumenscan und Einzelschichtanalyse .....	51
4.1.3 Individuelle Beurteilbarkeit der OCT-Messgrößen.....	53
4.2 OCT und neurodegenerative Erkrankungen .....	54
4.3 OCT und psychiatrische Erkrankungen .....	55
4.4 OCT und Major Depression .....	59
4.5 Diskussion der einleitenden Hypothesen .....	62
4.6 Limitationen der Studie .....	65
4.7 Schlussfolgerung .....	65
5. Zusammenfassung.....	67
6. Literaturverzeichnis .....	69
Abbildungsverzeichnis.....	79
Tabellenverzeichnis.....	81
Anhang.....	83
Danksagung .....	122
Lebenslauf.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ÄK	Äußerer Kreis
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
ART	Automatic-Real-Time
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BM	Basalmembran
BMI	Body-Mass-Index
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DemTect	Demenz-Detektions-Test
DIPS	Diagnostisches Interview für psychische Störungen
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
DMPFC	Dorsomedialer präfrontaler Cortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Version IV
EEG	Elektroenzephalographie
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G	Gesamter Durchschnittswert der peripapillären RNFL-Dicke
GCL	Ganglion Cell Layer
HAMD	Hamilton Depression Scale
I	Inferiorer Quadrant der peripapillären RNFL
ICD-10	International Classification of Diseases - Version 10
INL	Inner Nuclear Layer
IPL	Inner Plexiform Layer
KI	Konfidenzintervall
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MDD	Major Depressive Disorder
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nasaler Quadrant des Sehnervenkopfes
NI	Nasal-Inferiorer Sektor des Sehnervenkopfes
NS	Nasal-Superiorer Sektor des Sehnervenkopfes
OCT	Optische Kohärenztomographie (Optical Coherence Tomography)
ONL	Outer Nuclear Layer

---

OPL	Outer Plexiform Layer
PERG	pattern-electroretinogram
PFC	Präfrontaler Cortex
PPole-Modus	Posterior-Pole Modus
PR	Photorezeptoren
pRNFL	peripapilläre RNFL
QIDS	Quick-Inventory of Depressive Symptomatology
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht (Retinal Nerve Fibre Layer)
RPE	Retinales Pigmentepithel
S	Superiorer Quadrant des Sehnervenkopfes
SD-Technik	Spectral-Domain-Technik
SSRI	Selektive Serotonin-Rezeptor-Inhibitoren
T	Temporal Quadrant des Sehnervenkopfes
TD-Technik	Time-Domain-Technik
TI	Temporal-Inferiorer Sektor des Sehnervenkopfes
TS	Temporal-Superiorer Sektor des Sehnervenkopfes
TV	Totales Volumen
VEP	Visuell Evozierte Potentiale
WHO	World Health Organization
YoE	Years of Education

# 1. Einleitung

## 1.1 Depressive Störung: Symptome und Bedeutung

Die unipolare Depression, nach der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10), Kapitel V (F) auch depressive Störung (im Englischen „Major Depressive Disorder“ (MDD)) genannt, ist eine schwerwiegende psychische Erkrankung aus dem Bereich der affektiven Störungen. Charakterisiert wird sie durch eine Minderung des Antriebs, durch Interesse - und Freudlosigkeit sowie durch eine gedrückte Stimmung. Zu weiteren klassischen Symptomen zählen ein ausgeprägtes Morgentief, verminderter Appetit und Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Schuldgefühle, eine verminderte Konzentrationsfähigkeit sowie wiederkehrende Gedanken an den Tod. Voraussetzung zur Diagnosestellung ist eine über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen andauernde depressive Symptomatik sowie der Ausschluss einer organischen oder anderweitigen medizinischen Ursache [133]. Die International Classification of Diseases (ICD, aktuelle Version: ICD-10) unterscheidet zwischen „*rezidivierenden depressiven Störungen*“ und einer einfachen „*depressiven Episode*“. Den Schweregrad der Erkrankung unterteilt sie in „leicht“, „mittelgradig“ und „schwer“ [133].

In der deutschen Bevölkerung besitzt die depressive Erkrankung eine 12-Monatsprävalenz von 6,0% und eine Lebenszeitprävalenz von 11,6% [29]. Im hausärztlichen Bereich ist sie eine der am häufigsten diagnostizierten Erkrankungen [139]. Gemessen an der Anzahl an verbrachten Tagen in deutschen Krankenhäusern nimmt die rezidivierende depressive Störung Platz 1 und die depressive Episode Platz 2 ein [19]. Die große gesellschaftliche Relevanz der Erkrankung zeigt sich eindrücklich in einem Projekt der Weltgesundheitsorganisation WHO, der „Global Burden of Disease“. Die „Global Burden of Disease“ setzt sich die Quantifizierung von Krankheitslast und Todesfällen zum Ziel. Sie erfasst die sogenannten Disability-adjusted Life Years (DALYs). Diese sind die Summe von Lebensjahren, die bedingt durch einen frühzeitigen Tod verloren gehen und Lebensjahren, die mit der Erkrankung gelebt werden. Die MDD listet sie in diesem Zusammenhang für Westeuropa an vierter Stelle direkt hinter den zerebrovaskulären Erkrankungen und noch vor dem Lungenkrebs [91].

Viele der ursächlichen somatischen Faktoren der Erkrankung sind dennoch nicht vollständig verstanden. Zum Entstehungsmechanismus der unipolaren Depression existieren mehrere weitläufig diskutierte Hypothesen. Ein Mangel an verschiedenen monoaminergen Neurotransmittern wie Serotonin, Dopamin und Noradrenalin, sowie eine gestörte Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse scheinen allerdings bedeutende Rollen in der Pathophysiologie der Depression zu spielen [15].

## 1.2 Visuelle Defizite bei Patienten mit unipolarer Depression

Depressive Patienten berichten häufig über visuelle Veränderungen, z.B. „alles grau in grau“ zu sehen. In einem Bild, das dieser Arbeit vorangestellt wurde, wird dieser Ausdruck plastisch dargestellt. Eine Patientin, die unter jahrelangen wiederkehrenden Depressionen litt, malte die Welt aus ihrer Sicht. Insgesamt klagen viele depressive Patienten über eine geminderte Sehfähigkeit. Doch inwiefern lässt sich dies auch operationalisieren und quantifizieren?

10.480 Personen, die an der National Health and Nutrition Examination Survey in den USA teilnahmen, unterzogen sich einerseits einer Befragung zur subjektiv empfundene Beeinträchtigung der Sehfunktion und andererseits einer Messung der Sehschärfe. Probanden mit einer subjektiven Minderung der Sehfähigkeit zeigten dabei eine mit 11,3% mehr als doppelt so hohe Prävalenz depressiver Symptome im Vergleich zu Probanden ohne diese (4,8%). Objektiv messbare Parameter, wie bspw. die anhand einer Sehtafel gemessene Sehschärfe, standen allerdings in keiner Beziehung zu den Symptomen. Ob die depressive Symptome allerdings Folge oder Ursache dieser empfundenen visuellen Beeinträchtigung ist, lässt sich auf Grund des Querschnittsdesigns nicht sagen [140]. Auch ophthalmologische Erkrankungen wie die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) weisen einen Zusammenhang von depressiver Symptomatik und subjektiver Sehminderung auf. Die Prävalenz der Depression scheint bei diesen Patienten im Vergleich zur altersentsprechenden Normalpopulation verdoppelt zu sein und in etwa der Prävalenz der Depression bei lebensbedrohlichen Erkrankungen, wie verschiedenen Krebsarten, zu entsprechen [22]. Zusätzlich kann eine Zunahme der depressiven Symptomatik bei dieser Patientengruppe eine Verschlechterung des

subjektiven Sehvermögens bewirken. Sie führt jedoch nicht zu einer Abnahme der objektiv messbaren Sehschärfe [113].

Objektivierbare Defizite der visuellen Informationsverarbeitung depressiver Patienten finden sich im Muster-Elektroretinogramm, (im Englischen: *pattern-electroretinogram* genannt) und deshalb nachfolgend als PERG bezeichnet. Das PERG ermöglicht neben der Untersuchung der Funktion der retinalen Ganglienzellen eine gesamte Beurteilung der Funktion der Macula lutea, der Stelle des schärfsten Sehens [18,119].

Bubl et al. untersuchten mittels PERG 40 depressive Patienten, wovon 20 medikamentös behandelt wurden, sowie eine altersentsprechende Kontrollgruppe [25]. Die Gruppe der depressiven Patienten zeigte dabei eine erniedrigte Antwort des PERG, die in Korrelation zur Schwere der depressiven Symptomatik, gemessen anhand des Beck-Depressions-Inventar (BDI) und der Hamilton-Depression-Scale (HAMD), stand. Interpretieren lässt sich diese verminderte Antwort im Sinne einer reduzierten Ganglienzellantwort auf Reize, die das PERG setzt, und damit als Funktionseinschränkung der Ganglienzellen. Die Anzahl depressiver Episoden, die die Patienten bis zum Zeitpunkt der Untersuchung erlebt hatten, hatte ebenso wie die Zugehörigkeit zur medikamentös behandelten oder unbehandelten Gruppe keine Auswirkungen auf das Ergebnis. Vierzehn der zwanzig medikamentös behandelten Patienten wurden im weiteren Verlauf nochmals untersucht [24]. Patienten in Remission wiesen hier im Vergleich zu nicht-remittierten Patienten eine normalisierte Antwort des PERG auf. Nicht-remittierte hatten nach wie vor eine reduzierte Ganglienzellfunktion. Die starke Veränderung des PERG sehen die Autoren deshalb als Zustandsmarker der Depression an. Ihre Ursache könnte dabei Ausdruck eines gestörten Dopaminhaushaltes der Retina sein [24,27]. Passend dazu scheint die Kontrastempfindlichkeit bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden reduziert zu sein. Dies könnte gleichermaßen durch einen veränderten Dopaminstatus erklärt werden [27].

Elektrophysiologische Auffälligkeiten finden sich bei depressiven Patienten auch auf weiteren Ebenen der visuellen Informationsverarbeitung. Visuell evozierte Potentiale (VEP), die mittels Elektroenzephalographie (EEG) über dem visuellen Cortex abgeleitet werden, scheinen bei dieser Patientengruppe verändert zu sein. Insbesondere die VEP-Amplituden, die als Maß für die Funktionsfähigkeit der Axone des Sehnerven dienen können, sind hierbei reduziert [26,94]. Ähnlich wie das PERG

korrelieren die VEP-Amplituden mit den psychometrischen Skalen des HAMD und BDI [13]. Die dreiwöchige Behandlung mit Sertralin, einem Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (engl. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI) und damit einem medikamentösen Mittel der ersten Wahl zur Therapie der Depression, führte in diesem Zusammenhang interessanterweise bei gesunden Patienten zu einem Anstieg der VEP-Amplituden [94], was die Bedeutung eines veränderten Neurotransmitterhaushaltes auf die Elektrophysiologie des visuellen System hervorhebt.

### **1.3 Inflammatorische und degenerative Komponenten der Depression**

Metaanalysen zu strukturellen Veränderungen der grauen Substanz des Gehirns in magnetresonanztomographischen Bildern (MRT) zeigen, dass bestimmte Areale des Frontallappens sowie der Hippocampus bei depressiven Patienten eine Volumenminderung aufweisen. Der präfrontale Cortex (PFC), im Besonderen der dorsomediale (DMPFC) und dorsolaterale (DLPFC), der orbitofrontale (OFC) und der anteriore cinguläre Cortex (ACC), sowie der Hippocampus weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein reduziertes Volumen auf [6,21,69]. Veränderungen in diesen Teilen des Gehirns können unter anderem zu Antriebsstörungen, Apathie und Einschränkungen der Gedächtnisleistung führen [46]. Ähnliche Veränderungen hippocampaler Strukturen finden sich auch in frühen Stadien der Alzheimer-Demenz. Die Progression der hippocampalen Atrophie kann hier als Marker der Krankheitsprogression dienen, da sie eng mit dem Abbau der kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert [41].

Auf Grund des Querschnittsdesigns der in den Metaanalysen untersuchten Studien lassen sich die gefundenen Veränderungen nur als strukturelle Abnormitäten interpretieren. Thomas Frodl et al. demonstrierten in einer prospektiven, drei Jahre dauernden Studie, die jährliche MRT-Scans umfasste, dass die unipolare Depression auch mit einer stetigen Reduktion der Dichte der grauen Substanz einhergeht. Depressive Patienten zeigten progrediente Abnahmen der Dichte innerhalb des Hippocampus, des rechten DMPFC sowie des ACC und der linken Amygdala. Weiterhin wiesen nicht-remittierte Patienten im Vergleich zu remittierten eine verstärkte Volumenreduktion innerhalb des Hippocampus, des ACC, sowie des

DMPFC und DLPFC auf [42]. In einer postmortem-Studie, zeigte der DLPFC depressiver Patienten ferner einen Verlust von Synapsen sowie eine verminderte Expression von Genen, die mit synaptischen Funktionen verbunden sind. Im PFC der erkrankten Patienten war der sogenannte GATA1 überexprimiert. GATA 1 ist ein Transkriptionsrepressor, der in verschiedenen Mausmodellen zu depressivem Verhalten führt und zudem am Verlust von Dendriten und Spines beteiligt ist [67].

Der epidemiologische Zusammenhang von Demenz und Depression unterstreicht die Theorie einer degenerativen Komponente. Patienten, die in ihrer Krankheitsgeschichte eine Depression aufwiesen, hatten ein erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken [101]. Beeinflusst wird dieses durch die Schwere der depressiven Symptomatik [122] sowie der Anzahl depressiver Episoden, die zu Krankenhausaufenthalten führte. Jede neue Episode steigerte das Risiko an einer späteren Alzheimer-Demenz zu erkranken um 13% [70].

Im pathophysiologischen Prozess beider Erkrankungen finden sich Verbindungen, die als Modell zur Erklärung dieses Phänomens dienen können. Der Abfall neurotropher Faktoren wie des Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und der Anstieg pro-inflammatorischer Zytokine, wie des Interleukin-6 (IL-6) und des Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), spielen dabei zentrale Rollen [134]. Getriggert wird dies bei der MDD unter anderem durch eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Diese Dysregulation resultiert in einer erhöhten Ausschüttung von Glucocorticoiden durch eine erhöhte Freisetzung des Corticotropin Releasing Hormone [58], die wiederum eine Verminderung des BDNF zur Folge hat [124]. Zusätzlich schädigt der erhöhte Spiegel an Glucocorticoiden insbesondere Neurone des Hippocampus, aufgrund der dortigen hohen Dichte an Glucocorticoidrezeptoren [33]. Im Einklang steht dies mit den bereits zuvor beschriebenen progressiven Volumenreduktionen des Hippocampus bei Patienten mit Depression sowie Patienten mit Alzheimer-Demenz [41,42].

Der BDNF ist als neurotropher Faktor an der synaptischen Plastizität, also der Fähigkeit zur Anpassung von Nervenzellen an äußere Faktoren, beteiligt. Eine verminderte Fähigkeit zur Anpassung führt im Verlauf zu Konzentrations- und Gedächtnisproblemen [4]. Beides sind Symptome über die sowohl Patienten mit Demenz als auch depressive Patienten klagen. Insbesondere im Hippocampus ist der BDNF zusätzlich an der Bildung neuer Nervenzellen, der sogenannten

Neurogenese, beteiligt [81]. Bei beiden Krankheitsgruppen finden sich erniedrigte Serum-BDNF-Spiegel [88,130]. Diese korrelieren bei depressiven Patienten mit dem Schweregrad der Symptomatik, gemessen anhand des HAMD [120]. Erhöhte BDNF-Spiegel sind dagegen mit einem deutlich erniedrigten Risiko an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken assoziiert [132]. Anerkannte antidepressive Verfahren, wie die Elektrokrampftherapie, die repetitive transkranielle Magnetstimulation oder der Schlafentzug führen im Mausmodell zu einer Erhöhung der BDNF-Spiegel [3,55,90]. Auch eine pharmakologische antidepressive Behandlung erhöht die BDNF-Spiegel deutlich, woraus sich im Gesamten eine gewisse neuroplastische Veränderung durch eine Verbesserung der depressiven Symptomatik schließen lässt [23,110]. Umgekehrt wirken BDNF-Infusionen in die Hippocampi von Mäusen antidepressiv [121].

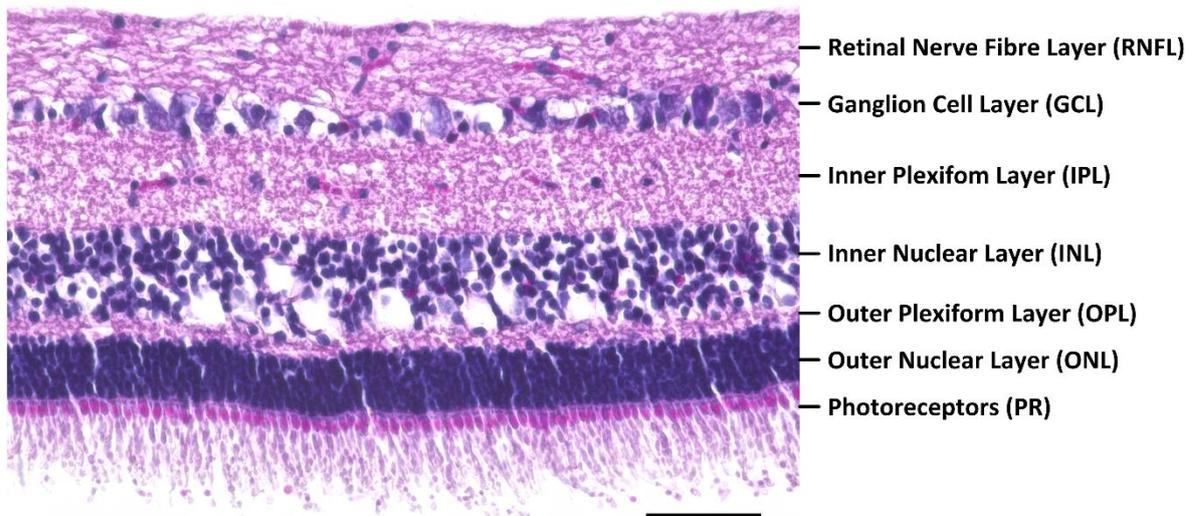
Zu den am häufigsten verschriebenen und nachweislich antidepressiven Medikamenten zählen SSRI sowie tri- und tetrazyklische Antidepressiva. Diese drei Substanzklassen wirken über eine Erhöhung des Serotonins im synaptischen Spalt. Tri- und tetrazyklische Antidepressiva erhöhen zusätzlich den Neurotransmitter Noradrenalin [35]. BDNF-Infusionen in das Mittelhirn von Mäusen induzieren einen deutlichen Anstieg der serotonergen Aktivität, die sich in erhöhten Konzentrationen von Serotonin und seinem Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure im ZNS äußert [123]. Ebenso ist der BDNF in der Lage serotonerge Axone vor einem toxischen Zellschaden und einer damit einhergehenden Degeneration zu bewahren und ihr Wachstum zu fördern [82]. Umgekehrt kann die Aktivierung von Serotonin-Rezeptoren die Transkription von BDNF-Genen induzieren [84].

Die bereits erwähnten inflammatorischen Prozesse, im Speziellen die Erhöhung des pro-inflammatorischen Zytokins Interleukin (IL)-1 $\beta$ , das sich bei beiden Erkrankungen findet [134], können mit dem BDNF-Signalweg interferieren und dessen Wirkung reduzieren [128]. Weiterhin sind sie an der Aktivierung bestimmter Enzyme des Tryptophan-Stoffwechsels beteiligt. IL-1, Interferon  $\gamma$  und TNF $\alpha$  induzieren dabei zwei Enzyme, die Tryptophan über seinen Metaboliten Kynurenin zur Quinolinsäure, einem NMDA-Agonisten mit neurotoxischen Effekten, abbauen, während sie gleichzeitig die Metabolisierung von Tryptophan zu Serotonin hemmen. Ein Hyperkortisolismus, wie er sowohl bei der Alzheimer-Demenz als auch bei der Depression auftreten kann, begünstigt zusätzlich den Tryptophan-Katabolismus über den Tryptophan-Kynurenin-Weg [79].

Die erhöhte Akkumulation von Plaques und Neurofibrillenbündeln im Hippocampus von Alzheimer-Patienten, die in ihrer Krankheitsgeschichte eine vergangene oder zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorliegende Depression aufwiesen, unterstreicht die Bedeutung des Hippocampus in der Verbindung beider Erkrankungen. In dieser Patientengruppe war eine komorbid vorliegende Depression mit einem rascheren Abbau kognitiver Funktionen verbunden [111]. Als Erklärung hierfür könnte die bereits erwähnte Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse dienen, die nicht zuletzt durch den Anstieg pro-inflammatorischer Zytokine bedingt sein kann [134]. Glucocorticoide führen im Mausmodell zu einer über eine Aktivierung des Amyloid-Precursor-Proteins zu einer erhöhten Amyloid-Beta Produktion und zum anderen zu einer vermehrten Akkumulation von Tau-Protein, wie sie bei der Alzheimer-Demenz zu finden sind [50].

## 1.4 Die Retina als Fenster zum Gehirn

Aus ektodermalen Zellen des ersten Keimblatts des Embryoblasten entwickelt sich während der Embryogenese die Retina zusammen mit dem optischen Nerven aus einem Teil des Gehirns, dem Diencephalon. Vereinfacht gesagt ist die Retina aus drei hintereinandergeschalteten Neuronen - den Photorezeptoren, den Bipolarzellen und den Ganglienzellen – aufgebaut. Moduliert wird die Interaktion der Neurone durch verschiedene andere Zelltypen wie Amakrine und Horizontalzellen, die sich jeweils in unterschiedlichen Schichten finden. Horizontalzellen modulieren insbesondere die synaptische Transmission von Photorezeptoren und Bipolarzellen, Amakrine Zellen die Interaktion von Bipolar- und Ganglienzellen. Vorherrschende Neurotransmitter der retinalen Nervenzellen sind Glutamat und Glycin, dennoch spielen auch andere Transmitter wie Dopamin wichtige Rollen in der visuellen Informationsverarbeitung [60]. Die Hintereinanderschaltung der Neurone führt zu einem mehrschichtigen Aufbau der Retina, der in Abbildung 1 dargestellt ist.



**Abbildung 1: Histologie der Retina**

Dargestellt ist die histologische Hämatoxylin-Eosin-Färbung einer porcinen Retina. Der Aufbau der porcinen Retina ist grundsätzlich mit der des Menschen vergleichbar [51]. Axone der Ganglienzellschicht („GCL“) bilden die retinale Nervenfaserschicht („RNFL“). In der inneren plexiformen Schicht („IPL“) finden sich die Synapsen zwischen Ganglienzellen und Bipolarzellen, Amakrinen Zellen sowie Horizontalzellen, deren Zellkörper sich in der inneren nukleären Schicht („INL“) befinden. Die äußere plexiforme Schicht enthält die Synapsen zwischen den Zellen der INL und der Photorezeptoren, deren Zellkörper sich in der äußeren nukleären Schicht („ONL“) befinden. Die Photorezeptorschicht beinhaltet die äußeren Segmente der Photorezeptoren. Der Maßstabsbalken entspricht 50µm. Die Histologie wurde mit freundlicher Unterstützung des Lehrstuhls für Tissue Engineering und regenerative Medizin der Universität Würzburg in Person von Dr. Iona Tarau und Freia Schmid (M.Sc.) angefertigt.

Die Retina ist nicht nur aus anatomischer und embryologischer Sicht ein Teil des Gehirns, es gibt auch weitere Aspekte, die die Retina als „Fenster zum Gehirn“ qualifizieren. So zeigen beispielsweise retinale Ganglienzellen typische strukturelle und morphologische Eigenschaften von ZNS-Neuronen. Ihre Axone, die letztlich den optischen Nerven und somit die Verbindung von Retina und Gehirn bilden, sind auf gleiche Weise wie typische ZNS-Neurone von Myelinscheiden und Meningen umhüllt [80]. Weiterhin können auch einige Erkrankungen des zentralen Nervensystems mit okulären Symptomen einhergehen, die mitunter sogar den neurologischen Symptomen vorangehen. So geht beispielsweise in vielen Fällen der Multiplen Sklerose der zentralen Manifestation eine okuläre Manifestation im Sinne einer Entzündung des optischen Nervens voraus [9]. Patienten, die unter einem Morbus Parkinson leiden, haben hingegen oft unter einer verminderten Sehschärfe, sowie einer Verschlechterung des Farben- und Kontrastsehens zu leiden [36]. Bei beiden Erkrankungen finden sich zudem, wie auch bei der Alzheimer-Demenz, Verminderungen der Dicke der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL), die aus Axonen der retinalen Ganglienzellen gebildet wird [56,107,137]. Der neuropathologische Mechanismus hinter dieser Reduktion

der pRNFL könnte zumindest bei der Alzheimer-Demenz die Akkumulation von Amyloid-beta-Plaques in der Retina sein. Gefunden wurde diese nicht nur in transgenetischen Alzheimer-Mausmodellen, sondern auch postmortem bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz, selbst in frühen Stadien [73,93,107]. Die Mausmodelle zeigen, dass die Amyloid-Plaques in der Retina früher als im Gehirn nachweisbar sind und mit dem Fortschreiten der Erkrankung akkumulieren [73].

Umgekehrt zeigen nicht nur neurodegenerative Erkrankungen okuläre Symptome, auch ophthalmologischen Erkrankungen wie der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) oder dem Glaukom liegen neurodegenerative Komponenten zu Grunde [53,64]. Beim Glaukom beispielsweise, dessen pathophysiologisches Korrelat in der Atrophie retinaler Ganglienzellen liegt, wird angenommen, dass diesem Zelluntergang zunächst eine retrograde axonale Degeneration vorausgehen könnte [28]. Auch transsynaptische Degenerationen, ähnlich denen der Alzheimer-Demenz [138] und veränderte Tau-Proteine, die sich insbesondere in Horizontalzellen finden [52], deuten darauf hin, dass in der Pathophysiologie der Glaukomerkrankung neurodegenerative Elemente zentrale Rollen spielen. Insgesamt lässt sich aus den hier beschriebenen Verbindungen von Retina und zentralem Nervensystem folgern, dass Veränderungen der retinalen Nervenzell- und Nervenfaserschichten häufig auf degenerative Prozesse des Gehirns rückschließen lassen und die Retina als „Fenster zum Gehirn“ angesehen werden kann [80]. Die Retina bietet den entscheidenden Vorteil, dass sie als einziger Teil des Gehirns direkt eingesehen werden kann. Ihre Darstellung ermöglicht die beschriebenen visuellen Defizite mit den erläuterten strukturellen und neuropathologischen Auffälligkeiten depressiver Patienten in Verbindung zu bringen. Ein neuronaler Zellverlust kann hier durch moderne bildgebende Verfahren wie der optischen Kohärenztomographie (OCT) unmittelbar, „in-vivo“ und nicht-invasiv quantifiziert werden.

## **1.5 Die optische Kohärenztomographie**

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nicht-invasives dreidimensionales bildgebendes Verfahren, das auf der interferometrischen Messung reflektierter Lichtstrahlen beruht. Sie ist schnell durchführbar, kontaktlos und nebenwirkungsfrei. Mit ihrem derzeitigen Auflösungsvermögen, das im Bereich

von 3-4  $\mu\text{m}$  liegt [71], sind innerhalb von Sekunden Aufnahmen des Augenhintergrundes möglich, die mit konventionellen histologischen Schnitten der Retina vergleichbar sind [20].

Die Entwicklung der OCT zur Anwendung als diagnostisches Mittel in der Medizin geht zurück auf Prof. James Fujimoto, der die Methode zum ersten Mal im Jahre 1991 beschrieb [61]. Fujimoto sah in der in-vivo-Darstellung und Messung tiefer Gewebsschichten die Chance eines großen Einsatzgebietes der neu entwickelten Technik. Die peripapilläre Messung retinaler Strukturen zur ophthalmologischen Glaukomdiagnostik sowie die endoskopische Beurteilung der Koronargefäße waren die von ihm zunächst vorgeschlagenen Einsatzgebiete. Aufgrund seines transparenten Mediums ist das Auge besonders gut zur Untersuchung geeignet. Eine exakte Darstellung der vorderen und hinteren Augenabschnitte insbesondere der Retina ist möglich, da der Glaskörper nahezu ohne Rückstreuung des Lichts passiert werden kann.

Weitere Anwendung findet die OCT in der Darstellung neoplastischer Veränderungen zur Minimierung von Stichprobenfehler bei Biopsien [43]. Die in-situ-Echtzeitdarstellung von Gewebe sowie die Vergleichbarkeit der OCT-Bildern mit konventionellen histologischen Schnitten schafft diese Möglichkeit [20,98]. Dank der Erweiterung katheter- und endoskopbasierter diagnostischer Verfahren mittels OCT-Technik kam die OCT in den letzten Jahren zunehmend auch in anderen Gebieten der Medizin zum Einsatz. Neben der Kardiologie und der Ophthalmologie wird sie vor allem im Bereich der Dermatologie, der Gastroenterologie und der Urologie verstärkt eingesetzt [44,57,98,125,129].

Wie bereits erwähnt, ist die Optische Kohärenztomographie in der Lage, hochauflösende Bilder des Augenhintergrundes, im Speziellen der Retina, zu erzeugen. Die unterschiedlichen Schichten sind in diesen Bildern klar voneinander abgrenzbar und mit Hilfe automatischer Algorithmen ausmessbar. Degenerative Prozesse der retinalen Nervenfaserschichten lassen sich so frühzeitig feststellen. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass die Dicke dieser Schichten in Zusammenhang mit Parametern der visuellen Informationsverarbeitung, wie Amplitudenveränderungen des PERG, stehen. Korrelationen von retinaler Nervenfaserschichtdicke und PERG-Amplituden finden sich beispielsweise bei Patienten im Frühstadium einer Glaukomerkrankung sowie bei Patienten mit Multipler Sklerose [103,104,131]. Ähnliche Assoziationen bestehen auch beim

Diabetes-Mellitus Typ II. PERG-Amplitudenveränderungen korrelieren hier mit der Dicke des Ganglion-Zell-Komplexes, den die Autoren als Addition der Dicken von RNFL, GCL und IPL definieren [141]. Weiterhin scheinen bestimmte OCT-Parameter in Beziehung zu MRT-Kenngrößen zu stehen, die als Maß für Volumenverluste der Gehirnschicht dienen [47,49]. Beschrieben wurde ein solcher Zusammenhang für die Multiple Sklerose und die Alzheimer-Demenz [47,49,99].

Auch bei psychiatrischen Patienten, insbesondere bei Patienten, die unter einer Schizophrenie leiden, fallen in verschiedenen Untersuchungen Veränderungen der retinalen Schichtdicken auf [7,78]. Zum Zeitpunkt des Beginns dieser Arbeit lagen noch keine Ergebnisse zur Messung retinaler Schichtdicken bei der Major Depression vor.

## **1.6 Fragestellung und Zielsetzung**

Progrediente volumetrische Veränderungen des Gehirns sowie visuelle Defizite lassen Veränderungen der retinalen Struktur bei depressiven Patienten vermuten. In einer ersten explorativen Studie sollen diese mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie, einem bildgebenden Verfahren, das in der Psychiatrie bislang kaum Anwendung fand, untersucht werden. Die über einen semiautomatischen Algorithmus erhaltenen OCT-Messgrößen der depressiven Patienten werden dabei mit denen einer im Alter und Geschlecht entsprechenden gesunden Kontrollgruppe verglichen. In einem weiteren Schritt soll untersucht werden, ob und inwieweit bestimmte Krankheitsparameter, wie die Dauer der Erkrankung oder die Schwere der Symptomatik, einen Zusammenhang zu bestimmten OCT-Messgrößen aufweisen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patienten und Kontrollpersonen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patienten mit unipolarer Depression, die sich in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III der Universitätsklinik Ulm befanden, sowie altersentsprechende gesunde Kontrollpersonen, mittels optischer Kohärenztomographie untersucht. Es handelt sich bei der vorliegenden Studie somit um eine prospektive kontrollierte Untersuchung, bei der ein Patientenkollektiv mit einem Normalkollektiv verglichen wurde.

#### Patienten:

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte auf den offenen Stationen (Station Jaspers und Station Beringer) der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von Juni 2014 bis Juli 2015. Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit der Diagnose einer depressiven Episode (F32.X-) bzw. einer rezidivierenden depressiven Störung (F33.X-) nach ICD-10. Die Diagnose der Depression wurde nach den klinischen ICD-10 Kriterien von einem erfahrenen oberärztlichen Psychiater gestellt. Eine organische oder sonstige medizinische Ursache für die depressive Symptome wurde ausgeschlossen. Zusätzlich wurde mit jedem Patienten ein standardisiertes diagnostisches Interview für psychische Störungen nach DSM-IV (DIPS) zur weiteren Diagnosesicherung durchgeführt. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, bei denen ophthalmologische Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die Netzhaut bekannt waren. Ermittelt wurden diese zum einen anhand einer ausführlichen ophthalmologischen Anamnese und zum anderen mittels detaillierter fachärztlicher ophthalmologischer Untersuchung. Weiterhin durften die Patienten keine schwerwiegenden systemischen Erkrankungen mit potentiellen Auswirkungen auf die Retina aufweisen. Insbesondere der Diabetes mellitus Typ II oder eine schwerwiegende arterielle Hypertonie wurden hier als Ausschlusskriterien definiert. Ebenfalls als Ausschlusskriterium definiert wurden Erkrankungen mit nachweislich neurodegenerativer Komponente sowie Erkrankungen, die das Hirngewebe beeinträchtigen können, wie z.B. eine frühere cerebrale Ischämie oder

ein schweres Schädel-Hirn-Trauma. Patienten mit schweren kognitiven Einschränkungen, die nicht in der Lage waren einzuwilligen, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Eine aktuelle Alkohol- oder Drogenabhängigkeit sowie eine schwerwiegende komorbide psychische Störung waren weitere Ausschlusskriterien.

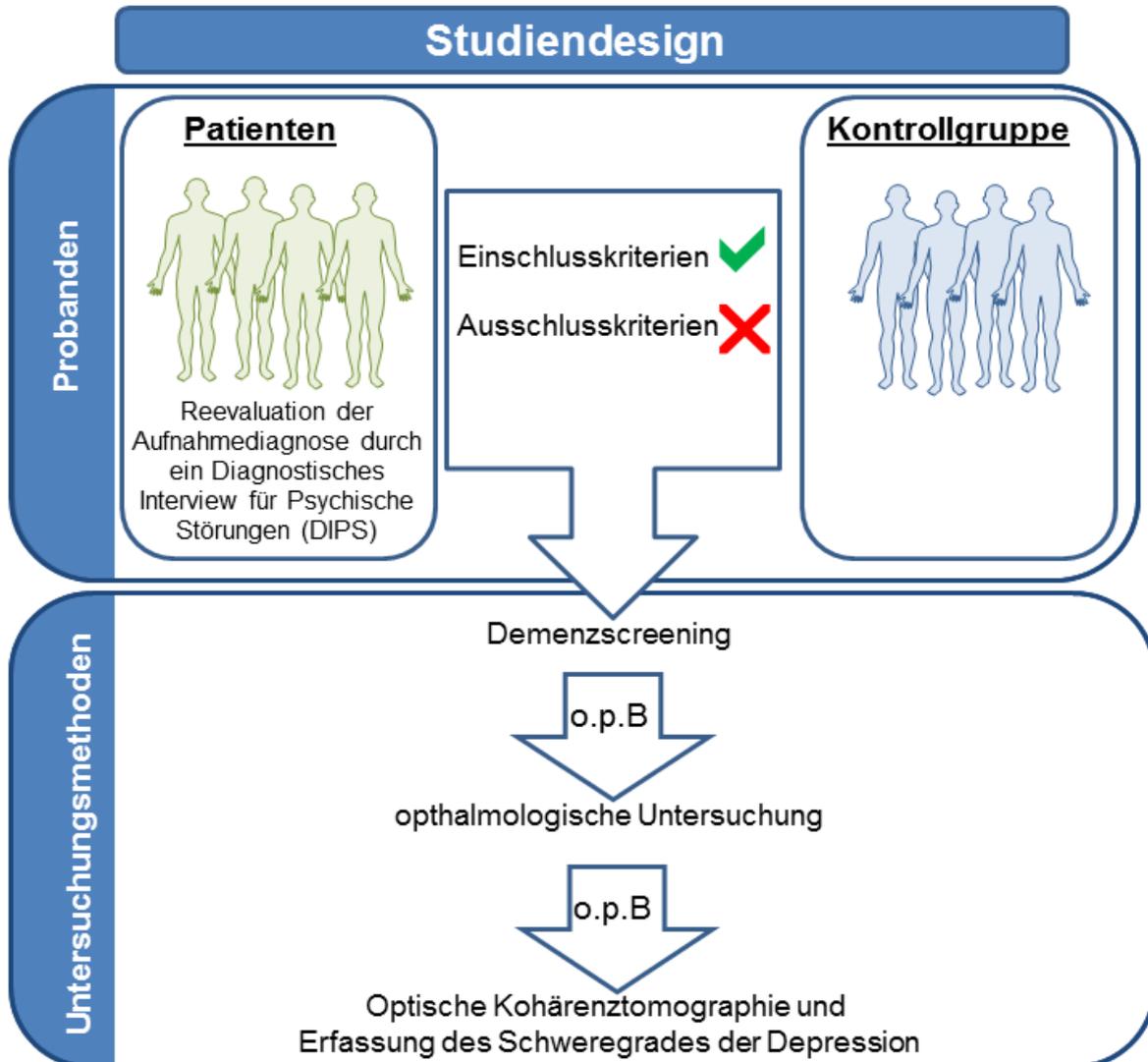
Kontrollprobanden:

Eine in Alter und Geschlecht entsprechende gesunde Kontrollgruppe wurde aus dem Umfeld, der an dieser Studie beteiligten Personen rekrutiert. Eine aktuelle oder in der Vergangenheit durchgemachte depressive Episode der Kontrollpersonen wurde anhand eines semistrukturierten Interviews zu ihrem aktuellen psychischen Befinden sowie durch eine Abfrage der klinischen Symptome einer depressiven Störung in der Vergangenheit ausgeschlossen. Drogen- und Alkoholabusus sowie zurückliegende psychiatrische Behandlungen wurden anamnestisch ausgeschlossen.

Weitere Parameter die bei Patienten und Kontrollen erhoben wurden waren das Körpergewicht, die Körpergröße, der Body-Maß-Index (BMI in  $\text{Kg/m}^2$ ) sowie der Ausbildungsstand als „Years of Education“ (YoE), also Jahren in schulischer oder beruflicher Ausbildung, erfasst. Bei Patienten zudem die Anzahl an Hospitalisierungen sowie die Krankheitsdauer (gemessen in Jahren seit Erstdiagnose in einer stationären Einrichtung) zur besseren Charakterisierung.

## 2.2 Studienablauf

Abbildung 2 gibt eine Übersicht über den Studienablauf:



**Abbildung 2: Studiendesign**

„O.p.B.“ = „ohne pathologischen Befund“

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die freiwillige schriftliche Zustimmung nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung der Patienten und Probanden (Beispiel einer Patienten/Probandeninformation siehe Anhang).

Zweimal wöchentlich wurde eine Durchsicht der Akten der stationär behandelten Patienten durchgeführt, um geeignete Kandidaten für die Studie zu rekrutieren. Allen Patienten, die den Ein- und Ausschlusskriterien gerecht wurden, wurde anschließend in einem persönlichen Gespräch der Studienablauf detailliert

vorgestellt. In diesem Aufklärungsgespräch wurden die Patienten und Probanden über mögliche Risiken der Untersuchung, bspw. eine mehrere Stunden andauernde Sehfunktionseinschränkung auf Grund der Verabreichung eines Mydriatikums zur besseren ophthalmologischen Untersuchung, aufgeklärt. Den Patienten und Probanden wurde nach dieser Aufklärung mindestens ein Tag Bedenkzeit eingeräumt. Die Teilnahme an der Untersuchung konnte zu jeder Zeit ohne weitere Konsequenzen für die Patienten abgesagt werden. Der Studie vorangegangen war das positive Votum der Ethikkommission der Universität Ulm nach Sichtung aller notwendigen Studienunterlagen unter dem Aktenzeichen 59/14 – Fa/Sta am 14.05.2014.

Auf die Erfassung der Absagen wurde verzichtet. Bei schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme wurde mit den Patienten ein Termin zur Reevaluation ihrer Aufnahmediagnose mithilfe des DIPS vereinbart. In diesem Rahmen erfolgte zusätzlich ein Screening zur Feststellung kognitiver Defizite mittels des Demenz-Detektions-Tests (DemTect) und des Mini-Mental-Status-Tests (MMST). Demenzielle Entwicklungen, die einen Einfluss auf die Dicke der retinalen Nervenfaserschichten haben können, sollten so ausgeschlossen werden. Nach bestätigter Diagnose der Depression sowie dem Ausschluss weiterer psychiatrischer Erkrankungen wurde eine detaillierte ophthalmologische Voruntersuchung durch einen niedergelassenen Augenarzt vorgenommen. Bei unauffälligem augenärztlichem Befund fand anschließend in den Räumen der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm die Untersuchung mittels Optischer Kohärenztomographie statt. Weiterhin wurde die aktuelle subjektive Krankheitslast der Patienten anhand des BDI bestimmt. Am Tag der OCT-Untersuchung erfolgte ebenfalls eine objektive Erfassung des Schweregrades der Depression durch einen erfahrenen Untersucher mittels des MADRS. Der Verlauf der Behandlung der Patienten wurde bis zu ihrer stationären Entlassung weiterverfolgt. Untersuchungen, die zum Zeitpunkt der OCT-Untersuchung noch ausstanden, aber zum Ausschluss der Patienten geführt hätten, wurden weiterhin berücksichtigt.

## **2.3 Diagnoseinstrumente und psychopathologische Skalen**

### **2.3.1 Diagnostisches Interview für Psychische Störungen (DIPS)**

Das DIPS ist ein strukturiertes klinisches Interview zur standardisierten Erfassung psychischer und somatischer Symptome, die zur Diagnosestellung einer psychischen Erkrankung nach den Diagnosekriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in der Version IV (DSM-IV) und der ICD-10 nötig sind [117]. Zur Diagnosesicherung wurde in dieser Studie das Interview auf den Bereich der affektiven Störungen reduziert. Weitere psychische Störungen, insbesondere Achse-I-Störungen nach DSM-IV, zu denen beispielsweise die Schizophrenie gehört, wurden anhand des Mini-DIPS [83], einer Kurzversion des ausführlichen Interviews, abgefragt. Patienten, die im Mini-Dips-Screening Auffälligkeiten zeigten, wurden anschließend in diesem Bereich mithilfe des DIPS reevaluiert. Das Interview wurde am Tag der OCT-Untersuchung durchgeführt, in Ausnahmefällen am Tag vor oder nach der Untersuchung. Die endgültige Diagnosestellung erfolgte in Zusammenschau der Ergebnisse des DIPS mit der ausführlichen Exploration der Patienten durch einen erfahrenen Oberarzt der Universitätsklinik für Psychiatrie.

### **2.3.2 Beck-Depressions-Inventar (BDI)**

Zur Erfassung des Schweregrades der Depression wurde im Rahmen dieser Studie das Beck-Depressions-Inventar verwendet. Das BDI aus dem Jahre 1961 geht zurück auf seinen Erstbeschreiber Aaron T. Beck [14]. Beim BDI handelt es sich um einen seit Jahrzehnten verwendeten, international anerkannten Selbstbeurteilungsfragebogen zur Klassifikation depressiver Symptomatik. In der hier beschriebenen Studie wurde die überarbeitete Version des deutschen BDI-II Fragebogen aus dem Jahre 1996 verwendet [13]. Mit seinen 21-Items deckt das BDI-II sowohl affektive, als auch kognitive und somatische Symptome der Depression ab. Zu jeder Frage wird dabei ein Punktwert von 0 - 3 vergeben, woraus sich eine Spanne von 0 - 63 Punkten ergibt. Ab einem Cut-off Wert von 14 Punkten wird dabei von einer „milden Depression“ gesprochen. Werte von über 20 Punkten werden als „moderate Depression“ und Werte über 29 als „schwere Depression“ gewertet.

### 2.3.3 Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

Da das BDI in erster Linie die subjektiv empfundene Krankheitslast widerspiegelt, sollte zur objektiven Beurteilung des aktuellen Schweregrades der Depression eine Fremdbeurteilungsskala zur Anwendung kommen. Hierfür ausgewählt wurde die Montgomery-Åsberg-Depression Rating Scale (MADRS). Das MADRS ist eine aus zehn Fragen bestehende Fremdbeurteilungsskala zur Klassifikation des Schweregrades der Depression. Konzipiert wurde die Skala im Jahre 1979 von Stuart Montgomery und Marie Åsberg [89]. Bewertet werden dabei ähnlich dem BDI affektive, kognitive und somatische Symptome. Zu jedem Item wird dabei vom Untersucher ein Wert von 0 - 6 Punkten vergeben, woraus sich eine Gesamtspanne von 0 - 60 Punkten ergibt. 7 - 19 Punkte entsprechen dabei einer „milden Depression“, 20 - 34 Punkte einer „moderaten Depression“ und Werte über 34 einer „schweren Depression“.

### 2.3.4 Demenz-Screening

Zur Abklärung kognitiver Defizite der teilnehmenden Patienten und gesunden Kontrollprobanden wurden zwei anerkannte Screening-Verfahren eingesetzt. Zum einen der Mini-Mental Status Test (MMST), der anhand von 30 Fragen und kleineren Aufgaben die kognitiven Fähigkeiten der Patienten in neun verschiedenen Themenfeldern wie bspw. Merkfähigkeit, Sprachverständnis und räumlicher Orientierung überprüft [40] und zum anderen der Demenz-Detektions-Test (DemTect), der insbesondere im Bereich beginnender dementieller Entwicklungen dem MMST überlegen sein soll [72]. Die Punkteskala des MMST reicht von 0 - 30 Punkte. Für jede richtig beantwortete Frage und durchgeführte Aufgabe erhält der Patient einen Punkt. Werte von unter 26 Punkten im MMST sprechen für eine „leichtgradige Demenz“, unter 19 für eine „mittelgradige“ und unter 10 für eine „schwere Demenz“. Beim DemTect werden die erzielten Ergebnisse in den einzelnen Aufgabenbereichen anhand einer vorgegeben altersangepassten Skala umgewandelt und ermöglichen so ein Testresultat, das vom Alter unabhängig ist. Die Punkteskala reicht hier von 0 - 18 Punkte. Testresultate von unter 12 Punkten entsprechen dabei einer milden kognitiven Beeinträchtigung, von unter 9 Punkten einer schweren.

Eine große Herausforderung in der Diagnostik dementieller Entwicklungen bei depressiven Patienten stellen die mitunter deutlich ausgeprägten Konzentrationsschwierigkeiten der Patienten dar, die so stark ausgeprägt sein können, dass sie dem Bild einer Pseudodemenz entsprechen. Im Rahmen unserer Studie zeigte sich bei fünf Patienten ein Ergebnis im DemTect, das einer milden kognitiven Beeinträchtigung entspricht. Bei vier von fünf dieser Patienten ergab sich aufgrund von unauffälligen neuropsychologischen Befunden sowie einer unauffälligen kranialen MRT-Bildgebung oder einer unauffälligen Liquorpunktion kein Anhalt für eine dementielle Komponente, weshalb keiner dieser Patienten ausgeschlossen wurde. Lediglich bei einer Patientin ergab sich im weiteren Verlauf auf Grund eines auffälligen Liquorbefundes der Verdacht auf ein organisch-affektives Syndrom, sodass diese Patientin im weiteren Verlauf ausgeschlossen wurde.

## **2.4 Ophthalmologische Voruntersuchung**

Nach Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurden sowohl die Patienten, als auch die Probanden anhand eines Screeningbogens zunächst systematisch zu vorbekannten ophthalmologischen Erkrankungen und Eingriffen befragt. Patienten, die keine dieser Ausschlusskriterien erfüllten, mussten sich anschließend einer ophthalmologischen Untersuchung zum Ausschluss von pathologischen Veränderungen- insbesondere der Retina - unterziehen. Es sollte gewährleistet werden, dass die gemessenen retinalen Schichtdicken nicht durch ophthalmologische Pathologien beeinflusst werden. Insbesondere die altersbedingte Maculadegeneration sowie das Glaukom führen zu deutlichen Veränderungen der retinalen Morphologie, was letztlich einen großen Einfluss auf die gemessenen Schichtdicken hat [62,63].

Die Untersuchung wurde im Vorfeld der OCT-Messung von Dr. med. Frieder Mall in seiner ambulanten augenärztlichen Praxis in Erbach vorgenommen und erfolgte für Patienten und Probanden analog. Bei jedem Teilnehmer wurde dabei eine tonometrische Untersuchung, eine Refraktionsbestimmung, eine Kontrastsensitivitäts- und Visusmessung, eine indirekte Ophthalmoskopie sowie eine Spaltlampenuntersuchung durchgeführt.

Mittels Non-Contact-Tonometer wurde bei den Studienteilnehmern der aktuelle Innendruck beider Augen bestimmt. Das Non-Contact-Tonometer ist ein Verfahren, das im Gegensatz zu den klassischen tonometrischen Verfahren wie der Applanationstonometrie nach Goldmann oder der Impressionstonometrie ohne Berührung des Auges auskommt. Berechnet wird der Augendruck dabei mittels eines pulsatilen Luftstoßes und somit ohne Hornhautkontakt, was die Infektionsgefahr deutlich herabsetzt [74]. Werte des Augeninnendrucks über der Norm des verwendeten Gerätes wurden aufgrund einer erhöhten Gefahr für eine spätere Entwicklung eines Glaukoms, das bereits im klinisch inapparenten Stadium mit einer Verletzung des Sehnervens einhergehen kann [63], als Ausschlusskriterium definiert.

Die Refraktionsbestimmung erfolgte zur Erfassung von Hyper- und Myopien. Werte von über +6 bzw. unter -6 Dioptrien wurden als Grenze der tolerierten Refraktion gesetzt, da insbesondere hohe Myopien über 6 dpt zu strukturellen Veränderungen der Retina, wie zum Beispiel Netzhautablösungen, oder zur Veränderungen am Sehnervenkopf führen [115].

Zur genaueren Untersuchung der Netzhaut, des Sehnervenkopfes, der Gefäße sowie der Macula lutea wurde mittels indirekter Ophthalmoskopie der Augenhintergrund gespiegelt. Gegebenenfalls erfolgte dies mithilfe einer medikamentös herbeigeführten Mydriasis, um eine vollständige Beurteilung des gesamten Fundus bis hin zur Peripherie zu ermöglichen. Pathologische Befunde, wie bspw. eine diabetische Retinopathie, konnten so ausgeschlossen werden.

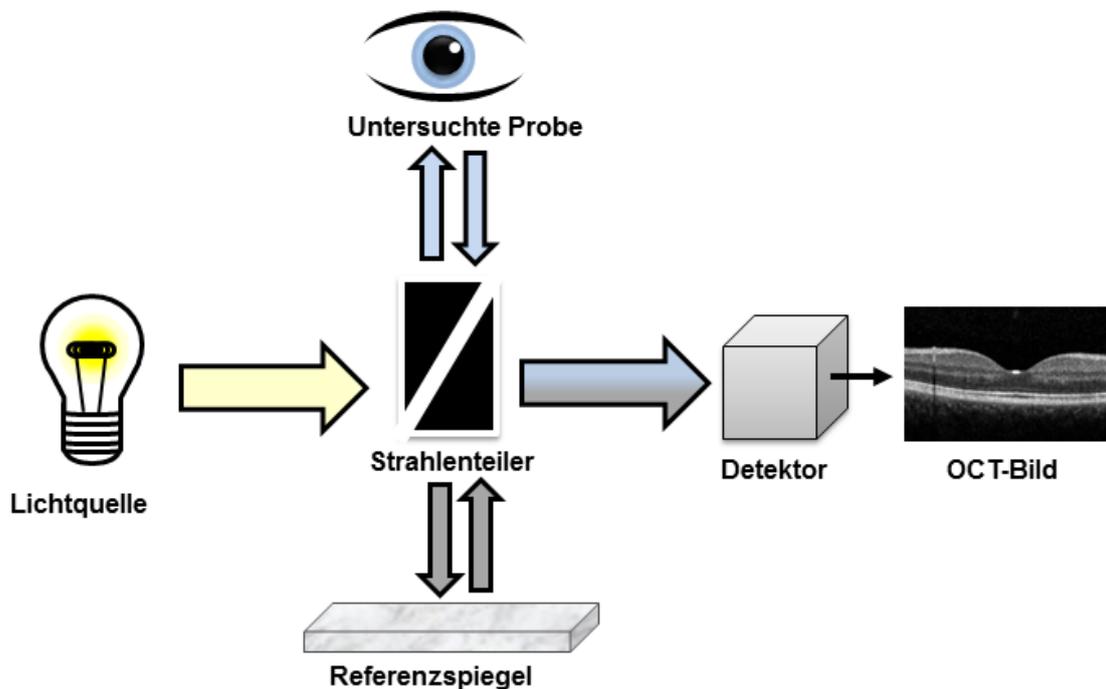
Veränderungen der Hornhaut oder der Linse, die mit einer Transparenzminderung einhergehen (z.B. Katarakt), wurden mithilfe der Spaltlampenuntersuchung evaluiert. Eine Verfälschung der OCT-Messparameter durch eine Transparenzminderung der optischen Medien, die bei einem manifesten Katarakt bestünde, wurde so ausgeschlossen.

## **2.5 Optische Kohärenztomographie**

### **2.5.1 Technische Grundlagen**

Das technische Prinzip der optischen Kohärenztomographie beruht auf der interferometrischen Messung rückgestreuten Lichts und ist vergleichbar mit der Technik des Ultraschalls.

Die wesentlichen Bestandteile der klassischen „Time-Domain“- (TD-)OCT stellen dabei eine niedrigkohärente Lichtquelle, ein Strahlenteiler, ein in der Länge variierbarer Referenzspiegel sowie ein Photodetektor dar. Von der Lichtquelle ausgehend wird das Licht zunächst durch den Strahlenteiler in zwei Strahlen aufgeteilt. Die Lichtreflexion von untersuchter Probe und Referenzspiegel führt bei gleicher Laufzeit anschließend zu einem Interferenzmuster, das durch den Photodetektor messbar ist. Einen Überblick über die grundlegenden Komponenten gibt Abbildung 3.



**Abbildung 3: Technische Grundlagen der Optischen Kohärenztomographie (OCT)**

Abbildung 3 gibt einen Überblick über die technischen Grundlagen der OCT. Der von der Lichtquelle ausgehende Lichtstrahl wird von einem Strahlenteiler in zwei Bündel gespalten. Die Lichtreflexion von untersuchter Probe und Referenzspiegel führt bei gleicher Laufzeit anschließend zu einem Interferenzmuster, das durch den Photodetektor messbar ist. Das entstehende OCT-Bild entspricht einem B-Scan.

Über die Amplitude des Interferenzsignals lässt sich ein axiales Tiefenprofil, der sogenannte A-Scan ableiten. Die Variation der Länge des Referenzspiegels in axialer Richtung erlaubt über die Veränderung der Lichtlaufzeiten eine Untersuchung unterschiedlicher Schichttiefen. Unter kontinuierlicher A-Scan-Aufnahme wird bei gleichzeitiger transversaler Führung des Lichtstrahls dann ein zweidimensionales Querschnittsbild, der sogenannte B-Scan erzeugt. Die neuere Technik der „Spectral-Domain“- (SD-)OCT verzichtet auf die Bewegung des

Referenzspiegels und erlaubt so eine deutlich höhere Bildaufnahmegeschwindigkeit [135]. Der Photodetektor wird bei dieser Technologie durch ein Spektrometer ersetzt, das mittels Fourier-Transformation einen A-Scan anhand der unterschiedlichen Wellenlängen der reflektierten Lichtstrahlen erzeugen kann. Da die Bilderzeugung hier unabhängig der Lichtlaufzeiten erfolgt und somit eine manuelle Längen Anpassung des Referenzspiegels nicht mehr nötig ist, sind bis zu 100-fach höhere Scanraten und eine deutlich erhöhte Auflösung im Vergleich zur Time-Domain-Technik möglich. Die hohen Scanraten ermöglichen eine Reduktion der Bildartefakte, die durch unwillkürliche Augenbewegungen der Versuchspersonen entstehen [135].

### **2.5.2 Technische Details des Spectralis-OCT**

Für die Untersuchung der Patienten und Probanden wurde das Spectralis-OCT der Firma Heidelberg Engineering verwendet. Mit seiner Spectral-Domain-Technik ist das Spectralis-OCT in der Lage mit einer Rate von 40 000 A-Scans pro Sekunde detaillierte hochauflösende Retinabilder zu erstellen. Die axiale Auflösung des Spectralis-OCT liegt dabei im Bereich von 7  $\mu\text{m}$ . Verwendet wird zur Aufnahme der Bilder eine Superlumineszenzdiode, die Licht im infraroten Wellenlängenbereich von 870nm aussendet.

### **2.5.3 Untersuchungsablauf**

Vor der Bildaufnahme werden die Patienten so positioniert, dass sie in aufrechter bequemer Position in die Linse des OCT-Gerätes blicken können. Die optimale Position des Patienten ist erreicht, wenn Stirn und Kinn in den dafür vorgesehenen Halterungen zum Liegen kommen. Eine schlechte Positionierung der Patienten führt auf Grund einer dadurch schlechten Beleuchtungsmöglichkeit des Augenhintergrundes zu einer deutlich verminderten Bildqualität. Die Refraktion der Patienten lässt sich am Gerät durch einen verstellbaren Drehknopf ausgleichen. Sie wurde nicht nach der beim Augenarzt gemessenen Refraktion eingestellt, sondern so gewählt, dass sich ein scharfes Bild einstellen ließ. Blinzeln ist während der Aufnahme ausdrücklich erlaubt, da ein ausreichender Tränenfilm zur besseren Bildqualität beiträgt. Pro Patient und Auge wurden im optimalen Fall zwei Maculavolumenscans und drei peripapilläre RNFL-Bilder aufgenommen. Bei

einzelnen Patienten war es nicht möglich mehrere Bilder aufzunehmen. Häufig konnten diese Patienten die Dauer der vollständigen Untersuchung nicht tolerieren, da diese je nach Mitarbeit des Patienten zwischen 10 und 20 Minuten beträgt. Die Aufnahme der Bilder erfolgte durch zwei erfahrene Untersucher. Nach Aufnahme der Bilder wurden die Patienten- und Probandendaten durch einen Code verschlüsselt, sodass eine verblindete Bildnachbearbeitung und Auswertung möglich war.



**Abbildung 4: Heidelberg Spectralis-Optische Kohärenztomographie (OCT):**

*Die Abbildung zeigt eine Untersuchung eines Probanden am Spectralis-OCT der Firma Heidelberg Engineering mit zugehöriger Workstation und Aufnahme-Software. Der Proband befindet sich in optimaler Aufnahme-Position. Zu sehen ist am Bildschirm die bildliche Darstellung der Retina in Form eines Maculavolumenscans im „PosteriorPole“ (PPole) – Modus. Bildabdruck mit freundlicher Genehmigung von Vlad Marin.*

#### 2.5.4 Maculavolumenscan

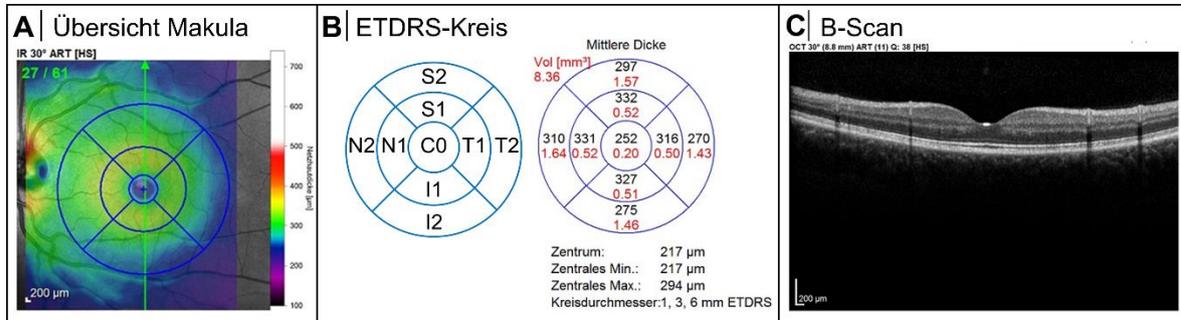
Zur Bildaufnahme wurde die von der Firma bereitgestellte „Heidelberg Eye Explorer“ – Software in der Version 1.7.1.0 verwendet. Mit Hilfe des „PosteriorPole“ (PPole)-Protokolls wurde der Volumenscan der Macula angefertigt. Der PPole-Modus entspricht einem Hochgeschwindigkeitsmodus. Pro B-Scan werden 768 A-Scans erstellt, sodass die Messzeit pro B-Scan 19 ms beträgt, was einer Rate von 48 B-Scans pro Sekunde entspricht. Zur Verbesserung der Bildqualität wurde im Spectralis-OCT die Automatic-Real-Time-Function (ART) implementiert. Die ART überlagert in Echtzeit mehrere B-Scans und mittelt diese, um so einen endgültigen

Scan zu erzeugen. Durch die Unterdrückung des Signalrauschens einzelner Bilder ist so eine deutlich höhere Auflösung des einzelnen Scans gegeben. Im Allgemeinen entspricht eine höhere ART-Rate dabei einer höheren Auflösung. Möglich sind durch das Spectralis-OCT eine ART-Rate von bis zu 100 Bildern pro Scan bei bis zu 1536 A-Scans pro B-Scan. Zu dieser hohen Rate an gemittelten B-Scans ist das Spectralis-OCT durch sein Blickverfolgungssystem (TruTrack™) befähigt. Das Tru-Track-System stabilisiert das aufgenommene Retinabild, indem es kleinste Augenbewegungen ausgleicht und die Aufnahme kontinuierlich neu positioniert.

Im PPole-Protokoll sind pro Maculascan 61 vertikale Aufnahmen vorgesehen. Da die Nutzung des maximalen Auflösungspotentials der OCT zu einer für den Patienten nicht mehr tolerierbaren Untersuchungszeit führen würde, liegt dem in dieser Arbeit verwendeten Protokoll eine ART-Rate von 13 Bildern pro Scan zu Grunde. Zwischen den 61 vertikalen Einzelaufnahmen des Maculascans liegt ein Abstand von 120 µm. In diesem Bereich werden die fehlenden Messwerte durch die Software automatisch interpoliert.

Nach Abschluss der Bildaufnahme berechnet die Software automatisiert für die unterschiedlichen retinalen Schichten jeweils eine Schichtdickenkarte (siehe Abbildung 5). Zur besseren Vergleichbarkeit und Standardisierung retinaler Pathologien hat sich im Rahmen der OCT-Diagnostik die Einteilung der Macularegion anhand eines Schemas etabliert, das auf die „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)“ zurückgeht [39]. Das von der ETDRS entwickelte Schema beinhaltet insgesamt neun Sektoren. Diese gehen im Abstand von einem, drei und neun Millimetern von der Fovea centralis ab. Aus anatomischer Sicht entsprechen die Kreise somit am ehesten der Fovea centralis, der parafovealen Zone sowie der perifovealen Zone [112]. Im Rahmen dieser Studie wurde die Fovea centralis als Ort der geringsten Dicke der Retina definiert. Da die Software nicht immer in der Lage war den ETDRS-Kreis in der Fovea zu zentrieren, musste dieser teilweise manuell nachkorrigiert werden. In der automatisch berechneten Schichtdickenkarte werden die Schichtdickenwerte pro Schicht für die neun Sektoren „Central (C0)“, „Temporal1 (T1)“, „Temporal2 (T2)“, „Nasal1 (N1)“, „Nasal2 (N2)“, „Superior1 (S1)“, „Superior2 (S2)“, „Inferior1 (I1)“, „Inferior2 (I2)“ berechnet. Die näheren Bezeichnungen „1“ und „2“ stehen dabei für Segment des inneren Kreises („1“) sowie des äußeren Kreises („2“) (siehe Abbildung 5). Für die

Berechnung der Parameter „innererKreis“ und „äußererKreis“ werden die jeweiligen Werte der vier Sektoren (T1+N1+S1+I1 bzw. T2+N2+S2+I2) gemittelt. Das Gesamtvolumen der jeweiligen Schicht wird von der Software automatisch berechnet.



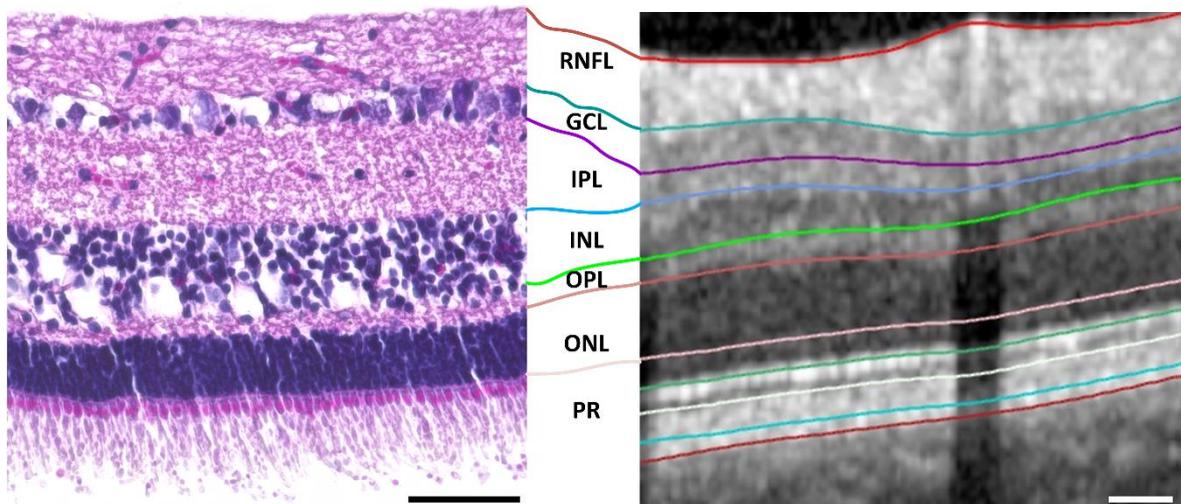
**Abbildung 5: Maculavolumenscan und Early-Treatment-of-Diabetic-Retinopathy Study (ETDRS)-Kreis**

A: Übersichtsaufnahme der Makula, generiert durch das PosteriorPole-Protokoll. Über die automatische Software wird anhand dieser Aufnahme die Schichtdickenkarte generiert. Berechnete Messgröße in diesem Fall ist die Gesamtdicke der Retina („Retina“). B: „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)“-Kreis mit Angaben der Sektoren (C0=Central, T=Temporal, S=Superior, I=Inferior, N=Nasal, 1=innerer Kreis, 2=äußerer Kreis, Vol = Volumen, Min = Minimum, Max = Maximum). C: Generierter B-Scan. Lage des B-Scans entspricht dem grünen Strich in A. Aus anatomischer Sicht handelt es sich um einen B-Scan der Fovea centralis.

Nicht immer war es aus verschiedenen, im weiteren Verlauf dieser Arbeit näher erklärten Gründen möglich, vollständige Datensätze für alle Schichten zu erhalten. Die fehlenden Werte wurden aus der Analyse der Stichproben ausgeschlossen. Die Bestimmung des Mittelwertes beruhte dementsprechend teilweise auf einer geringeren Fallzahl als im Gesamten untersucht wurde. Die Abweichungen von der Gesamtzahl sind im Ergebnisteil der Arbeit kenntlich gemacht. Die Vergleichbarkeit der Gruppen wurde durch einen erneuten Vergleich von Alter und Geschlecht beruhend auf der neuen Zusammensetzung der Stichproben gewährleistet.

Die Software der Firma Heidelberg Engineering ist in der Lage die Retina anhand von Graustufen in zehn unterschiedliche Schichten aufzuteilen: die retinale Nervenfaserschicht (RNFL), die Ganglienzellschicht (GCL), die innere plexiforme Schicht (IPL), die innere nukleäre Schicht (INL), die äußere plexiforme Schicht (OPL), die äußere nukleäre Schicht (ONL), die beiden Photorezeptorschichten (PR1 und PR2), das retinale Pigmentepithel (RPE) sowie eine nicht näher bezeichnete Schicht zwischen retinalem Pigmentepithel und Basalmembran (BM). Im Rahmen dieser Studie wurden die Dicken der Schichten RNFL, GCL+IPL, INL, OPL sowie der ONL ausgewertet. Die von der OCT-Software automatisch segmentierten

Schichten sind in Abbildung 6 im Vergleich zu einer konventionellen Histologie einer porcinen Retina dargestellt.



**Abbildung 6: Vergleich von Histologie und Optischer Kohärenztomographie (OCT)**

Abgebildet ist der histologische Schnitt einer porcinen Retina im Vergleich zu einem automatisch segmentierten OCT-B-Scan. Die OCT ist in der Lage die histologischen Schichten detailgetreu darzustellen. RNFL = retinale Nervenfaserschicht, GCL = Ganglionzellschicht, IPL = innere pexiforme Schicht, INL = innere nucleäre Schicht, OPL = äußere plexiforme Schicht, ONL = äußere nucleäre Schicht. Die im unteren Abschnitt des Bildes segmentierten Schichten haben kein direktes anatomisches Korrelat, weshalb auf die Auswertung dieser Schichten verzichtet wurde. Sie sind hier der Übersicht wegen mit „PR“ angegeben.

### 2.5.5 peripapilläre RNFL-Messung

Das peripapilläre RNFL-Scanprotokoll erstellt hochauflösende Kreisscans mit einem Kreisdurchmesser von 2,4 cm. Ein B-Scan wird in diesem Modus aus 1536 A-Scans und 100 ART-Bildern, was die Auflösung gegenüber dem Maculascan (768 A-Scans pro B-Scan und 13 ART-Bilder) deutlich erhöht. Während der Untersuchung muss der Messkreis durch den Untersucher manuell auf den Sehnerven platziert werden. Nach Bildaufnahme berechnet die Software automatisiert die peripapilläre RNFL. Die peripapilläre Retina wird dafür in sechs verschiedene Sektoren eingeteilt: „Nasal (N)“, „Temporal (T)“, „Nasal-Superior (NS)“, „Temporal-Superior (TS)“, „Nasal-Inferior (NI)“ sowie „Temporal-Inferior (TI)“. Aus den sechs durchschnittlichen Schichtdickenwerten der verschiedenen Sektoren wird zudem durch Bildung des Mittelwertes automatisiert die durchschnittliche Dicke „G“ der peripapillären RNFL berechnet. Die Durchschnittswerte der verschiedenen Schichtdicken sind im von der Software erstellten Kreisdiagramm schwarz dargestellt. Bei den in grüner Schrift sichtbaren Zahlen handelt es sich um die

Durchschnittswerte einer normativen Datenbank, die von der Firma Heidelberg Engineering erstellt wurde (siehe Abbildung 11). Die ermittelten Daten der Patienten und Probanden lassen sich so mit einer altersentsprechenden Normalgruppe vergleichen, woraus sich weiterhin die Farbcodierung des Kreisdiagrammes ergibt. Die Klassifizierung der Schichtdicken erfolgt dabei anhand der Prozentränge der normativen Datenbank. Grün und somit „innerhalb normaler Grenzen“ werden alle Werte angezeigt, die sich im Bereich der 5. - 95. Perzentile der Verteilung der retinalen Nervenfaserschichtdicke befinden. Werte, die sich im Bereich der 1. - 5. Perzentile über bzw. unterhalb der Normalverteilung befindet werden als „grenzwertig“ bezeichnet. „Grenzwertig tiefe“ Werte werden gelb markiert, „grenzwertig hohe“ Werte hellblau. Werte im Bereich unter bzw. über der 1. Perzentile werden als „außerhalb normaler Grenzen“ klassifiziert und rot (unterhalb) bzw. lila (überhalb) markiert. Das erstellte Kreisdiagramm kann so einen ersten Überblick über Pathologien des Sehnervens geben und diese frühzeitig detektieren. Zur Auswertung wurde im weiteren Verlauf nur die durchschnittliche peripapilläre RNFL, die über alle Sektoren gemittelt wurde, herangezogen.

### **2.5.6 Mögliche Fehlerquellen der Bildaufnahme**

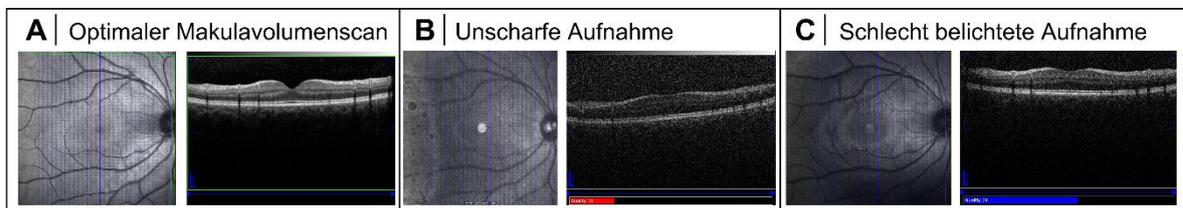
Die in dieser Studie angewandten Qualitätskriterien zur Aufnahme der OCT-Bilder orientieren sich an den allgemeinen OSCAR-IB-Konsensus-Kriterien für gute Qualität retinaler OCT-Bilder [126]. „OSCAR-IB“ steht dabei für ein Akronym, das in Tabelle 1 näher betrachtet wird.

**Tabelle 1: OSCAR-IB Qualitätskriterien für die Optische Kohärenztomographie (OCT)**

Dargestellt ist das Akronym „OSCAR-IB“ und die zugehörige Erläuterung der einzelnen Qualitätskriterien, die für peripapilläre OCT-Scans definiert wurden.

AKRONYM	QUALITÄTSKRITERIEN
<b>O = „OBVIOUS PROBLEMS“</b>	Sind Probleme, die nicht durch einen der unten angeführten Punkte abgedeckt werden, erfasst?
<b>S = „SIGNAL STRENGTH“</b>	Ist die Signalstärke ausreichend?
<b>C = „CENTERED CORRECTLY“</b>	Wurde der Messkreis korrekt positioniert?
<b>A = „ALGORITHM FAILURE“</b>	Wurden die retinalen Schichten korrekt abgegrenzt?
<b>R = „RETINAL PATHOLOGY“</b>	Sind Pathologien vorhanden?
<b>I = „ILLUMINATION“</b>	Ist das Bild gut ausgeleuchtet?
<b>B = „BEAM PLACEMENT“</b>	Ist die Outer nuclear layer (ONL) homogen ausgeleuchtet?

Die OSCAR-IB Kriterien dürfen nicht als harte Auswahlkriterien verstanden werden. Sie sollen dem Untersucher einen Leitfaden zur Erstellung qualitativ hochwertiger OCT-Bilder geben. Insbesondere die gute Ausleuchtung des Augenhintergrundes (Abbildung 7), die korrekte Zentrierung des Messkreises (Abbildungen 8-10), der Messalgorithmus (Abbildung 11) sowie die Signalstärke (Abbildung 8B) spielen zentrale Rollen bei der Bildqualität und diese wiederum bei der Genauigkeit der Schichtdickenmessungen [37]. Auch wenn die OSCAR-IB Kriterien für die peripapillären RNFL-Scans entwickelt wurden, sind sie in gleicher Weise auf maculäre Scans anzuwenden. Die Folgen einer unzureichenden Belichtung des Maculascans sowie einer ungenauen manuellen Korrektur der Sehschärfe auf die Bildqualität sind in Abbildung 7 dargestellt.



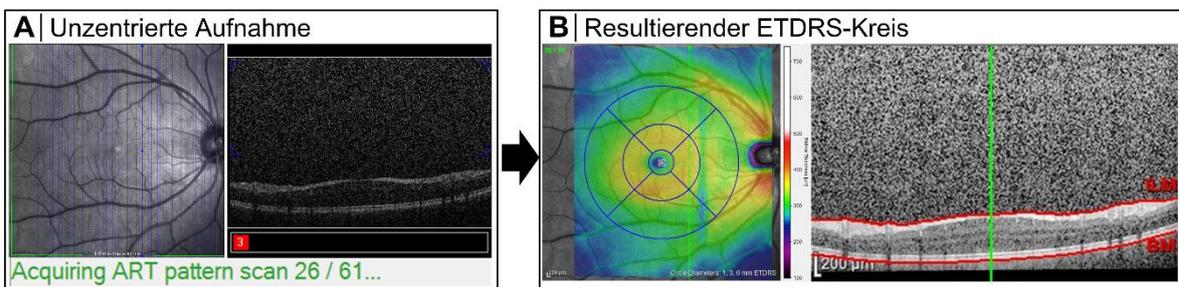
**Abbildung 7: Schärfeeinstellung des Maculascans**

Abgebildet sind ein optimaler Maculascan (A) und eine im Vergleich dazu unscharfe Aufnahme (B). Die unzureichende Korrektur der Sehschärfe führt zu einer deutlich verminderten Bildqualität (B). Einzelschichten lassen sich anhand dieser Aufnahme nicht mehr adäquat abgrenzen. In C ist ein ungenügend belichteter Maculascan abgebildet.



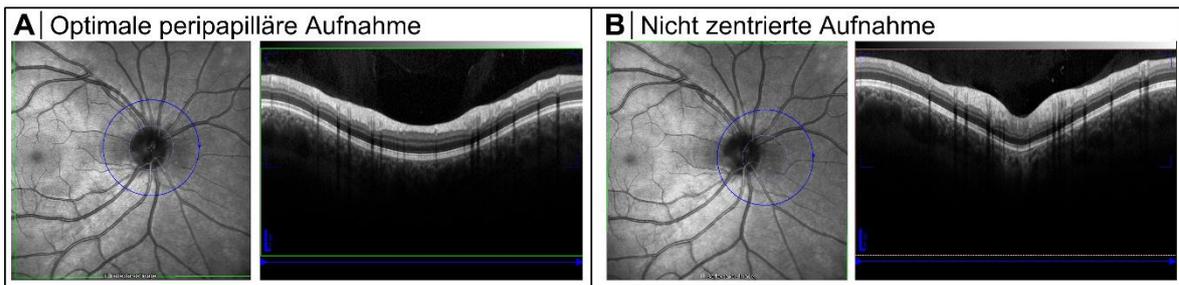
**Abbildung 8: Zentrierung des Maculavolumenscans**

A: Optimale Zentrierung des Maculascans im vorgegebenen Feld (blaue Begrenzungen) B: Schlechte Zentrierung mit Signalrauschen und einer deutlich verminderten Bildqualität (anhand des roten Balkens erkennbar) C: Geflipptes Bild, Bildqualität bleibt in einem guten Bereich, Auswertbarkeit geht allerdings dadurch verloren.



**Abbildung 9: Folgen der unzureichenden Zentrierung des Maculascans**

Dargestellt ist Aufnahme 26 von 61 Bildern im PosteriorPole-Modus der Aufnahmesoftware. Die unzureichende Zentrierung im Aufnahmegebiet, abgebildet in A, resultiert in einem Artefakt in der zugehörigen Schichtbildkarte (linkes Bild in B, sichtbar in der inhomogenen Farbstruktur). Ein solches Bild ist durch den Messalgorithmus nur mithilfe einer Interpolation auswertbar und wurde für unsere Zwecke nicht benutzt (rechter Abschnitt B).

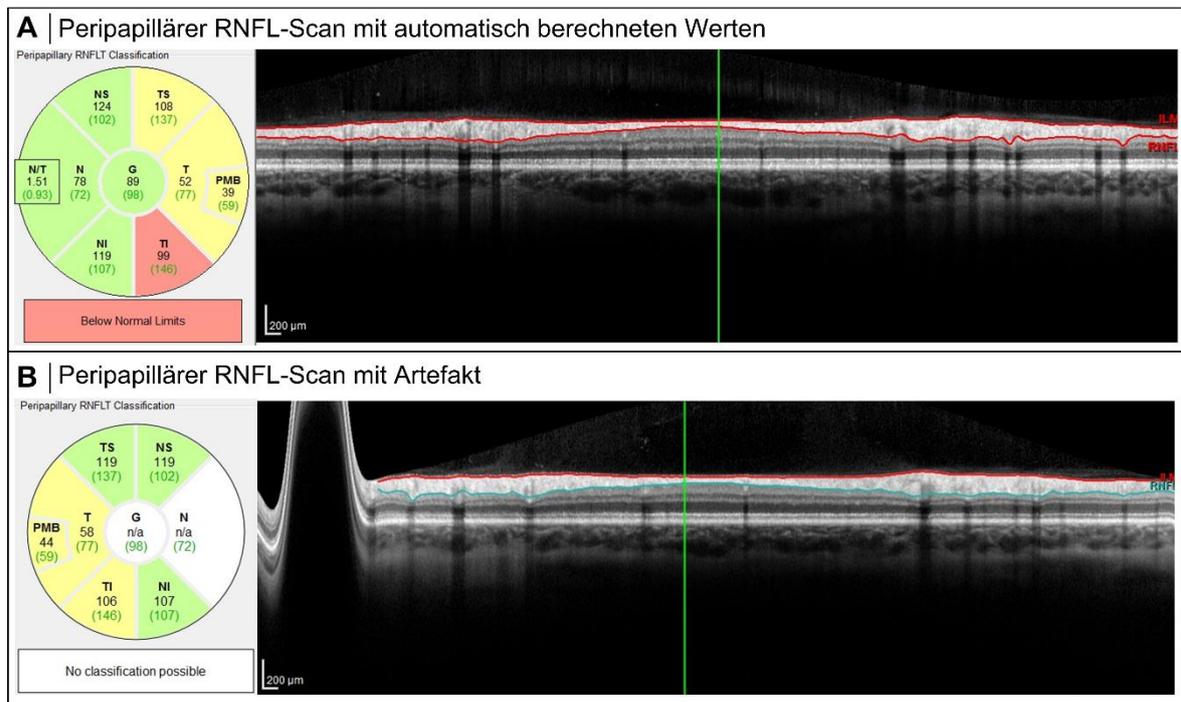


**Abbildung 10: Peripapilläre Zentrierung**

Abbildung A stellt die optimale manuelle Positionierung des Messkreises der peripapillären Aufnahme dar. Abbildung B verdeutlicht die Auswirkung einer ungenauen Zentrierung. Die gemessene retinale Nervenfaserschicht (RNFL) wird in diesem Bild fälschlicherweise zu dick sein, erkennbar an der Ausprägung der obersten Schicht im rechten Bild von B im Vergleich zum rechten Bild von A.

Artefakte, die durch einen fehlerhaften Messalgorithmus der Software entstehen, sind vom Untersucher nicht zu vermeiden. Eine wiederholte Messung ist deshalb empfehlenswert und wurde im Rahmen dieser Studie bei gegebener

Patientencompliance durchgeführt. Abbildung 11 illustriert einen fehlerhaften peripapillären Messalgorithmus im Vergleich zu einer ordnungsgemäßen Messung. Sichtbar wird anhand der automatisch erstellten Schichtdickenkarte im linken Bereich des Bildes, dass eine Klassifikation der Werte bei fehlerhaften Algorithmus nicht möglich ist.

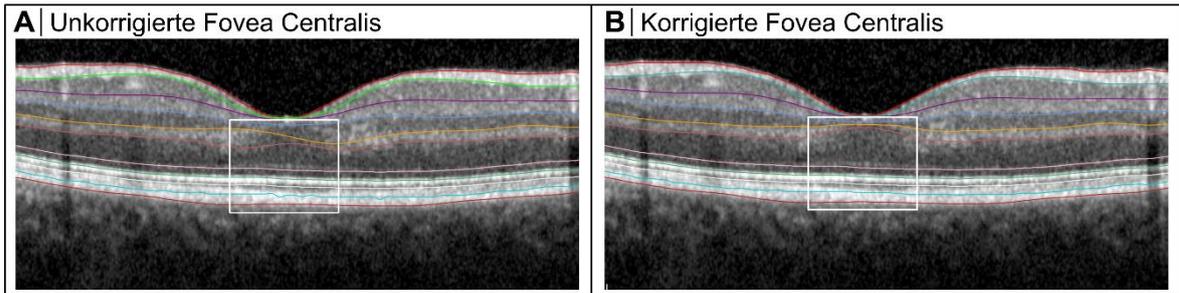


**Abbildung 11: Peripapilläre Aufnahmen der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL)**

Abgebildet sind zwei peripapilläre RNFL-Aufnahmen. Links im Bild finden sich jeweils die automatisch berechneten Schichtdickenkarten. Aufgrund des Artefaktes am linken Bildrand des Bildes B ist im nasalen Bereich (N) kein Messwert zu ermitteln. Durch den fehlenden nasalen Wert ist eine Ermittlung der durchschnittlichen Schichtdicke (G) nicht möglich.

## 2.5.7 Bildnachbearbeitung

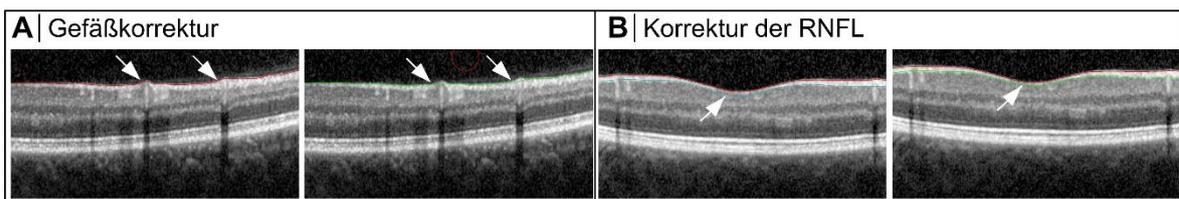
Wie oben beschrieben, ist die Software der Firma Heidelberg Engineering in der Lage die Retina anhand von Graustufen zu unterteilen. Es stellte sich allerdings heraus, dass die Einzelschichtanalyse oftmals zu ungenau war, weshalb alle Bilder manuell nachkorrigiert wurden. Die Korrektur erfolgte dabei verblindet mit Hilfe des in der Bearbeitungssoftware (Version 6.0) implementierten Korrekturtools. Abbildung 12 zeigt einen manuell korrigierten B-Scan im Vergleich zur automatisierten Bestimmung der Einzelschichten.



**Abbildung 12: Automatisch generierter und manuell korrigierter B-Scan**

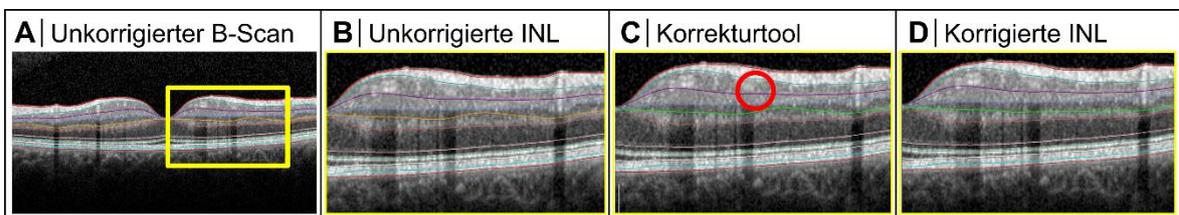
Abgebildet sind ein automatisch generierter B-Scan der Fovea centralis (A) sowie das manuell korrigierte Bild desselben Scans (B). Das weiße Quadrat umfasst den Bereich in dem nachkorrigiert wurde.

Häufigste Gründe für manuelle Korrekturen waren die mangelhafte Abgrenzung der RNFL und der INL (Abbildung 13 und Abbildung 14) sowie eine Verzerrung der Schichtdicken durch Gefäßartefakte (Abbildung 13). Der Ablauf der Korrektur ist in Abbildung 14 dargestellt.



**Abbildung 13: Korrektur der Gefäßartefakte und der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL)**

Links im Bild ist jeweils der automatisch generierte unkorrigierte B-Scan abgebildet. Die Pfeile deuten auf die Stellen, die korrigiert wurden. Grün markiert ist die jeweilige Schicht, die korrigiert werden soll. Im rechten Bild von Abbildung A ist das Korrekturtool als roter Kreis zu erkennen.

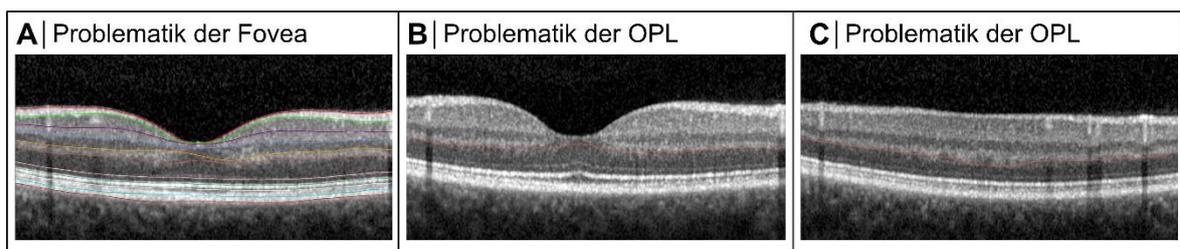


**Abbildung 14: Korrektur der inneren Körnerschicht (INL)**

Abgebildet ist der manuelle Korrekturablauf eines Scans am Beispiel der INL. In der Übersichtsaufnahme (A) ist ein Bereich zu sehen, in dem keine adäquate Trennung der Schichten erfolgt (gelbes Quadrat). In der Vergrößerung der Aufnahme (B) ist deutlich zu erkennen, dass die INL (gelbe Schicht) nicht korrekt abgegrenzt wurde. Mit Hilfe des Korrekturtools (C) wurde die INL anschließend manuell korrigiert (D).

Trotz Korrektur durch zwei Untersucher und mehrfache Korrekturdurchgänge war es nicht immer möglich, die Schichten angemessen voneinander zu trennen. Dargestellt ist diese Problematik in Abbildung 15 sowie Abbildung 16.

Abbildung 15 verdeutlicht die Problematik der Fovea centralis. In diesem Bereich beginnen sich die retinalen Schichten zu entwickeln, um dann im äußeren Bereich der Macula eine konstante Dicke aufzuweisen. Da eine adäquate Abgrenzung der Einzelschichten in diesem Bereich weder durch die Software, noch durch eine manuelle Korrektur möglich war, wurde dieser Bereich für die Analyse der Schichtdicken der Einzelschichten ausgespart. Die Gesamtvolumina der Einzelschichten beinhalten das Volumen des Sektors C0. Auf Grund des kleinen Anteils von C0 am Gesamtvolumen ist dieser Fehler jedoch vernachlässigbar klein, dennoch muss er bei Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

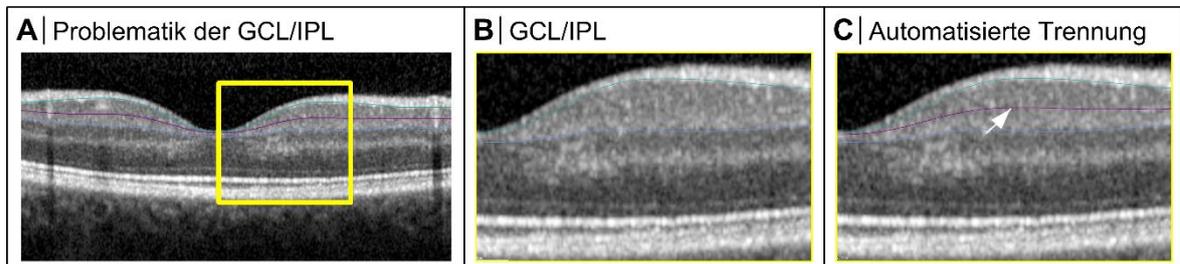


**Abbildung 15: Problematik der Einzelschichtanalyse der Fovea und der äußeren plexiformen Schicht (OPL)**

Abbildung A zeigt die ungenügende Abgrenzung der inneren Körnerschicht (INL) (gelbe Linie) und OPL (rote Linie) im Bereich der Fovea durch die Software des verwendeten Gerätes. Die im Allgemeinen schwierige Abgrenzung der OPL wird in den Bildern B und C deutlich. Den Untersuchern war es nicht möglich, adäquat über den Verlauf der OPL zu entscheiden.

Wie auf den Bildern B und C der Abbildung 15 deutlich ist, stellt die Abgrenzung der OPL ein weiteres Problem der Einzelschichtanalyse dar. Da es den Untersuchern nicht möglich war, adäquat über den Verlauf der OPL zu entscheiden, wurde diese Schicht nicht manuell nachkorrigiert. Da der Verlauf der von der Software generierten Linie die beiden Schichten OPL und ONL voneinander abgrenzt, sind beide Schichten davon betroffen. Bei der Interpretation dieser Werte muss in Betracht gezogen werden, dass hier keine manuelle Nachkorrektur erfolgte. In der Literatur wurde die geringe Reliabilität der OPL bereits für die Multiple Sklerose beschrieben [96]. Ebenfalls schwierig zu differenzieren sind die GCL und IPL (Abbildung 16). Als ein mögliches Vorgehen zur Erhöhung der Reliabilität wurde hierfür eine Zusammenfassung beider Schichten beschrieben [96]. Die Auswertung

dieser Schichten erfolgte im weiteren Verlauf als kumulativer Wert der beiden Schichten GCL und IPL.



**Abbildung 16: Problematik der Trennung von Ganglienzellschicht (GCL) und innerer plexiformer Schicht (IPL)**

Dargestellt ist eine Übersichtsaufnahme der Fovea centralis (A). Das gelbe Quadrat stellt den vergrößerten Abschnitt in Abbildung B dar. Bild C illustriert die automatische Trennung von GCL und IPL, obwohl diese visuell keine Grundlage im Sinne eines beobachtbaren Unterschieds der Graustufen besitzt (B).

## 2.6 Statistische Analysen

Die vom „Heidelberg Eye Explorer“ erstellten einzelnen Excel-Tabellen, die nach den verschiedenen retinalen Schichten sowie nach Patienten- und Probandengruppe und rechtem und linkem Auge aufgeteilt waren, mussten zunächst zur besseren Übersicht und zur statistischen Auswertbarkeit in eine einzelne Excel-Tabelle mit allen Messparameter transformiert werden. Ergänzt wurde diese Tabelle durch die demographischen sowie krankheitsbezogenen Variablen der Patienten- und Probandengruppe. Die so erzeugte Übersichtstabelle wurde anschließend zur Grundlage der Auswertung aller erhobenen und gemessenen Daten durch die Statistiksoftware GraphPad Prism in der Version 7.00 für Windows.

Die Beschreibung demographischer sowie krankheitsspezifischer Variablen der Patienten- und Kontrollgruppe erfolgte anhand des Mittelwertes, des Minimums und Maximums, der Perzentilen sowie der Standardabweichung. In gleicher Weise wurden die OCT-Messgrößen dargestellt.

Bei den zu untersuchenden Stichproben der depressiven Patienten und gesunden Probanden handelt es sich um zwei unabhängige Stichproben. OCT-Messgrößen sowie demographische und krankheitsspezifische Daten der Stichproben sind, mit Ausnahme der Variable „Geschlecht“, stetige Variablen. Die Normalverteilung der Werte wurde bei diesen Variablen angenommen. Zur Überprüfung der

unabhängigen Stichproben auf Unterschiede der stetigen Variablen wurde der unabhängige t-Test als statistisches Untersuchungsverfahren genutzt. Unterschiede der beiden Stichproben werden dabei anhand eines Erwartungswertes der Grundgesamtheit überprüft. Der Mittelwert der Stichprobe dient in diesem Zusammenhang als Schätzwert des Mittelwertes der Grundgesamtheit [76]. Überprüft wird so anhand der Mittelwerte der Stichproben die Nullhypothese  $H_0$  (= es gibt keinen Unterschied zwischen den zu untersuchenden Stichproben). Ergebnis eines statistischen Signifikanztestes ist der p-Wert. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, bei Annahme der geltenden Nullhypothese Ergebnisse zu erhalten, die den eigenen Ergebnissen entsprechen oder extremer ausfallen. Ein kleiner p-Wert zeigt an, dass statistische Evidenz für die Korrektheit der Alternativhypothese (=es gibt einen Unterschied zwischen den zu untersuchenden Stichproben) vorhanden ist und die Ergebnisse gegen die Nullhypothese sprechen. Bei der Interpretation des p-Wertes sollte zudem beachtet werden, dass dieser weder über die Effektstärke noch über die klinische Relevanz der Ergebnisse Aussagen treffen kann [8]. Als statistisch signifikant, d.h. als überzufällig, wurden im Rahmen dieser Studie vor Erhebung der Daten die Ergebnisse definiert, die unter einem Signifikanzniveau von 5% liegen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit einen Fehler der 1. Art zu begehen, also die Nullhypothese trotz ihrer Richtigkeit zu verwerfen, liegt dabei bei unter 5%.

Zur deskriptiven Beschreibung der OCT-Messgrößen wurden Box-Plots erstellt. Box-Plots sind Diagramme, die Aufschluss über die Streuung der Daten geben können. Sie umfassen den Median, Minimum und Maximum sowie das obere und untere Quartil. Oberes und unteres Quartil begrenzen dabei eine Box, die 50% aller gemessenen Werte enthält.

Vor Vergleich der OCT-Messgrößen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe wurden die OCT-Messgrößen der beiden Augen verglichen. Es sollte so ein Unterschied der beiden Augen und damit eine Verzerrung der Ergebnisse durch Festlegung auf nur ein Auge vermieden werden. Unterschiede der OCT-Messgrößen beider Augen hatten eine getrennte Auswertung dieser zur Folge. Die Stichproben „rechtes Auge“ und „linkes Auge“ wurden, da an denselben Personen gemessen, als abhängig definiert. Als statistischer Test wurde deshalb der t-Test für abhängige Werte ausgewählt. Dieser vergleicht nicht den Mittelwert der beiden

Stichproben, sondern die Differenzen der abhängigen Paare. Als Signifikanzniveau wurde auch hier 5% definiert.

Die nominale Variable „Geschlecht“ wurde mittels des exakten Fisher-Testes untersucht. Das Ergebnis des exakten Fisher-Testes ist wie beim t-Test der p-Wert. Zusammenhänge von OCT-Messgrößen und demographischen Daten sowie von OCT-Messgrößen und krankheitsspezifischen Variablen, wie Depressionsscores, wurden zunächst anhand von Punktwolken visuell untersucht. Unter der Annahme eines möglichen linearen Zusammenhanges dieser Variablen wurden anschließend zur genaueren Beschreibung die Korrelationskoeffizienten nach Pearson bestimmt. Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen „- 1“ und „+1“ annehmen. Werte Richtung „0“ deuten dabei auf niedrigen Zusammenhang, Werte Richtung „-1“ bzw. „+1“ auf einen hohen negativen bzw. positiven linearen Zusammenhang. Über Kausalität kann anhand des Korrelationskoeffizienten keine Aussage getroffen werden [77]. Aufgrund einer mangelnden Studienlage zur OCT-Einzelschichtanalyse mittels Spectralis-OCT im Allgemeinen und insbesondere im Bereich der affektiven Störungen wurde a priori keine Poweranalyse durchgeführt. Die Fallzahlplanung beruhte deshalb auf einer Abschätzung der nötigen Fallzahl anhand von Vorstudien zur peripapillären RNFL-Messung im Bereich der schizophrenen Erkrankungen [30,78]. Der Fehler 2. Art, die Nullhypothese anzunehmen, obwohl die Alternativhypothese korrekt ist, kann so nicht kontrolliert werden. Auf die grundsätzlich nötige Adjustierung für multiples Testen wurde im Rahmen des explorativen Charakters der Studie verzichtet. Die so erhaltenen Ergebnisse dürfen folglich nicht als confirmatorisch angesehen werden, haben dennoch ihre Berechtigung im Sinne einer explorativen Untersuchung der Stichproben [17]. Die statistische Auswertung der OCT-Daten erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm in Person von Dr. Jens Dreyhaupt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Beschreibung der Patienten- und Kontrollgruppe

Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten von 28 depressiven Patienten sowie 20 gesunden Kontrollprobanden ausgewertet. Insgesamt fünf Patienten mit der Aufnahmediagnose einer Depression mussten im Verlauf der Studie ausgeschlossen werden. Bei zwei Patienten konnte die Diagnose der Depression im DIPS nicht bestätigt werden. Ein Patient musste auf Grund des Verdachtes auf eine Demenz ausgeschlossen werden. Ein weiterer Patient musste ausgeschlossen werden, da sich im Verlauf seines Aufenthaltes eine Benzodiazepinabhängigkeit herausstellte. Die Qualität der Bilder eines weiteren Patienten reichte zur Auswertung nicht aus, sodass auch dieser ausgeschlossen werden musste. Fünf Bilder des rechten Auges von Patienten mussten insgesamt ausgeschlossen werden, wovon drei Bilder auf Grund mangelnder Qualität ausgeschlossen wurden. Ein Bild des rechten Auges wies ein Maculaforamen auf, bei einem weiteren konnte die Software auf Grund der ausgeprägten Konkavität der Retina keine Abgrenzung der Schichten berechnen. Ein Messfehler der Software führte dazu, dass für die Auswertung der Daten eines Patienten kein Wert für den Sektor T2 in beiden Augen ermittelt werden konnte, sodass für diese Patientin keine Werte für das gemittelte Volumen bzw. den äußeren Kreis berechnet werden konnten. Daraus resultierend ergeben sich für die Berechnung der Mittelwerte der Volumina eine Anzahl von  $n=22$  für das rechte Auge und  $n=27$  für das linke Auge. Werte für den äußeren Kreis konnten für  $n=23$  bzw.  $n=28$  (rechts/links) ermittelt werden. Aufgrund der Pathologie des rechten Auges im Bereich der Macula wurde das peripapilläre Bild dieses Patienten ebenfalls ausgeschlossen, sodass in die peripapilläre Auswertung 27 rechte Augen und 28 linke Augen von Patienten aufgenommen wurden. Bilder von gesunden Kontrollpersonen mussten nicht ausgeschlossen werden. Dem Anhang ist eine grafische Übersicht aller ausgeschlossenen Bilder zu entnehmen.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die erhobenen demographischen sowie krankheitsspezifischen Daten der Patienten- und Kontrollgruppe.

**Tabelle 2: Demographische und krankheitsspezifische Daten**

Dargestellt sind Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) von demographischen und Krankheitsspezifischen Daten von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden, sowie einer gesunden Kontrollgruppe, die im gleichen Zeitraum untersucht wurde. Bei allen nicht näher definierten Angaben handelt es sich um absolute Maßzahlen. <sup>t</sup> = Ergebnis des t-Tests. <sup>f</sup> = Ergebnis des exakten Fisher-Tests; M=männlich; W=weiblich; YOE=years of education. BDI=Beck Depressionsinventar; MADRS=Montgomery Asberg Depressionsskala.

	PATIENTEN	KONTROLLEN	P-WERT
<b>ANZAHL</b>	N=28 (F33, n=13)	N=20	
<b>ALTER (MW + SD)</b>	46,93 ± 9,17	43,05 ± 9,64	0,1640 <sup>t</sup>
<b>GESCHLECHT (M/W)</b>	11/17	9/11	0,7710 <sup>f</sup>
<b>GRÖÖE [IN METERN]</b>	1,73 ± 0,11	1,718 ± 0,09	0,7010 <sup>t</sup>
<b>GEWICHT [IN KG]</b>	76,82 ± 12,3	76,95 ± 16,32	0,9753 <sup>t</sup>
<b>BMI [KG/M<sup>2</sup>]</b>	25,68 ± 3,53	25,86 ± 3,90	0,8697 <sup>t</sup>
<b>YOE</b>	13,07 ± 2,51	13,65 ± 2,74	0,4521 <sup>t</sup>
<b>BDI</b>	25,85 ± 12,29	/	/
<b>MADRS</b>	24,64 ± 6,31	/	/
<b>HOSPITALISIERUNGEN [ANZAHL]</b>	2,18 ± 1,54	/	/
<b>DIAGNOSE (F32/F33)</b>	13/15	/	/
<b>KRANKHEITSDAUER [IN JAHREN]</b>	5,31 ± 4,01	/	/

Der Vergleich der Patienten und Probandengruppe in Bezug auf die Variablen „Geschlecht“ und „Alter“ mittels t-Test bzw. exaktem Fisher-Test ergab keinen Hinweis auf eine Verschiedenheit der Gruppen. Ebenso fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Gruppen in Bezug auf Größe, Gewicht, BMI sowie den Ausbildungsstand gemessen als „Years of Education/YOE“. Die durchschnittliche Schwere der depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt der OCT-Untersuchung - bestimmt durch den BDI und den MADRS - lässt sich gemessen an beiden Skalen als „moderat“ beschreiben. 15 Patienten mit der Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung standen 13 Patienten mit der erstmaligen Diagnose einer depressiven Episode gegenüber. Die durchschnittliche Krankheitsdauer seit Erstdiagnose der depressiven Erkrankung in einem stationären Umfeld betrug 5,3 Jahre. Erfasst wurde die Krankheitsdauer zur besseren Vergleichbarkeit ab einem Jahr, sodass die Werte zweier Patienten, die an einer rezidivierenden depressiven Störung von einer Dauer unter einem Jahr litten, nicht mit in die Analyse eingingen.

### 3.2 Psychopharmakologische Medikation

Zur Berücksichtigung möglicher Störfaktoren auf die OCT-Messgrößen wurde die psychopharmakologische Medikation der Patienten erfasst. Die Tabelle 3 und 4 geben eine Übersicht über verwendete Präparate sowie Kombinationen.

**Tabelle 3: Psychopharmakologische Therapie der Patientengruppe**

Dargestellt ist die Psychopharmakologische Therapie von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden. „Anzahl“ entspricht der absoluten Anzahl der Patienten, die das jeweilige Medikament erhält. Der Prozentsatz ist gemessen an der Gesamtgruppe der Patienten (n=28). AD = Antidepressiva; SD-Hormone = Schilddrüsenhormone; SSRI = englisch: Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, deutsch: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer; TZA = trizyklisches Antidepressivum. Mehrfachnennungen möglich.

PSYCHOPHARMAKOLOGISCHE MEDIKATION	ANZAHL	PROZENT (%)
SSRI	22	78,6
TZA	3	10,7
ALPHA2-ANTAGONISTEN (MIRTAZAPIN)	18	64,3
ATYPISCHE ANTIPSYCHOTIKA	9	32,1
LITHIUM	2	7,1
BENZODIAZEPINE	6	21,4
ANDERE AD	9	32,1
SD-HORMONE	5	17,9

Zu den am häufigsten verordneten Präparaten gehörten SSRI wie Sertralin und Escitalopram sowie der  $\alpha$ 2-Antagonist Mirtazapin. Alle Patienten erhielten eine psychopharmakologische Therapie. Lediglich 14,3% erhielten eine Monotherapie. Die restlichen 86,7% erhielten eine Kombinationstherapie aus mindestens zwei psychopharmakologisch wirksamen Medikamenten. 39,2% erhielten eine Kombination aus drei Präparaten. Die verschiedenen Kombinationstherapien lassen sich Tabelle 4 entnehmen.

**Tabelle 4: Kombinationen der psychopharmakologischen Medikation**

Dargestellt ist die Kombination der psychopharmakologischen Medikation von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden. Mehrfachnennungen waren möglich. Absolute Anzahl der Patienten die die jeweilige Kombination erhält, sowie Prozentsatz gemessen an der Gesamtgruppe der Patienten ( $n=28$ ). AD = Antidepressiva; SSRI = engl. Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, deutsch: Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer.

KOMBINATIONEN DER MEDIKATION	ANZAHL	PROZENT (%)
KEINE	4	14,3
ZWEI AD	19	67,9
- DAVON SSRI + MIRTAZAPIN	- 14	- 50
DREI AD	1	3,6
AD + ANTIPSYCHOTIKUM	3	10,7
ZWEI AD + ANTIPSYCHOTIKUM	5	17,9
ZWEI AD + BENZODIAZEPIN	5	17,9
AD + LITHIUM	2	7,1

Häufigste Kombinationstherapie der Patienten war die Kombination aus einem SSRI und Mirtazapin. Auf die Einzelaufistung der Medikamente wird aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

### 3.3 Ergebnisse der OCT – Einzelschichtanalyse

#### 3.3.1 Innergruppenvergleich des rechten und linken Auges

Der Vergleich von rechtem und linkem Auge in der Gruppe der depressiven Patienten zeigte im t-Test für verbundene Stichproben für die Parameter „Retina TV (R.TV)“ und „Retina äußerer Kreis (R.ÄK)“ signifikante Unterschiede in beiden Augen ( $p = 0,0310$  für „Retina TV“ und  $p = 0,0223$  für „Retina äußerer Kreis“). Da die Ähnlichkeit der beiden Augen so nicht gewährleistet werden konnte, erfolgte der Vergleich der OCT-Messgrößen von Patienten- und Kontrollgruppe für beide Augen getrennt. In der Kontrollgruppe ergaben sich keine Hinweise für eine Unterschiedlichkeit der beiden Augen (zum Vergleich  $p = 0,4258$  für „Retina TV“ und  $p = 0,4480$  für „Retina äußerer Kreis“). Tabelle 5 zeigt einen exemplarischen Ausschnitt aus dem Vergleich des rechten und linken Auges. Die Angabe des Konfidenzintervalls (KI-95%) und des Mittelwertes der Differenzen (MW(L-R)) veranschaulichen, dass die Größe des Unterschiedes zwischen rechtem und linkem Auge trotz statistischer Signifikanz sehr gering ist. So zeigt sich beispielsweise ein durchschnittlicher Unterschied von lediglich  $0,037 \text{ mm}^3$  im Bereich des

Gesamtvolumens der Retina der depressiven Patienten. Das 95%-Konfidenzintervall zum durchschnittlichen Mittelwert der Differenzen von rechtem und linkem Auge, das im Bereich von  $0,0037 \text{ mm}^3$  -  $0,07079 \text{ mm}^3$  liegt, unterstreicht diesen geringen Unterschied. Das Konfidenzintervall steht in diesem Fall für den Bereich, der den wahren Wert der Differenz mit einer 95% Wahrscheinlichkeit enthält. Analog zu verstehende Ergebnisse zeigt der Parameter „Retina äußerer Kreis“ der depressiven Patienten.

### **Tabelle 5: Vergleich des rechten und linken Auges**

*Exemplarisch dargestellt sind der Vergleich des rechten und linken Auges in der Gruppe der depressiven Patienten (DS), die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden sowie einer gesunden Kontrollgruppe, die im selben Zeitraum untersucht wurde. Angegeben sind die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Parameter „Retina Totales Volumen (R.TV)“ sowie „Retina äußerer Kreis (R.ÄK)“ des rechten (R) und linken (L) Auges. R.ÄK gibt dabei die mittlere Schichtdicke im äußeren Kreis der Messung der optischen Kohärenztomographie an. MW(L-R) bezeichnet den Mittelwert der Differenzen von linkem und rechtem Auge. Der p-Wert ist das Ergebnis des t-Tests für verbundene Stichproben. KI-95% gibt das 95% Konfidenzintervall des MW(L-R) an.*

	MW+SD(R)	MW+SD(L)	MW(L-R)	P-WERT	KI-95%
<b>R. TV (DS) [MM<sup>3</sup>]</b>	8,689 ± 0,3712	8,726 ± 0,3646	0,037	0,031	0,0037 - 0,07079
<b>R. ÄK (DS) [µM]</b>	297,8 ± 14,04	299,4 ± 13,88	1,591	0,0223	0,2496 - 2,932
<b>R. TV (K) [MM<sup>3</sup>]</b>	8,671 ± 0,4256	8,692 ± 0,4258	0,021	0,4258	- 0,022 – 0,075
<b>R. ÄK (K) [µM]</b>	297,5 ± 14,77	298,2 ± 14,38	0,663	0,448	- 1,127 – 2,452

### **3.2.2 Vergleich der OCT-Messgrößen des rechten Auges**

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die durchschnittlichen Volumina und Schichtdicken des rechten Auges der Patienten- und Kontrollgruppe. Berechnungsgrundlage waren die neun Sektoren des ETDRS-Kreises. Das totale Volumen „TV“ steht für das durchschnittliche Volumen aller neun Sektoren einer Schicht bzw. das Gesamtvolumen. „Äußerer Kreis“ und „innerer Kreis“ fassen die inneren bzw. äußeren Sektoren des ETDRS-Kreises zusammen. Der innerste Sektor „C0“ wurde aus weiter oben genannten Gründen nur für die Gesamtschichtdicke angegeben. Mit angeführt ist zusätzlich die Messung der peripapillären RNFL. Eine deskriptive Übersicht mit der Darstellung aller erhobenen Einzelparameter der unterschiedlichen Schichten des rechten und linken Auges der Patienten- und Kontrollgruppe lässt sich dem Anhang entnehmen. Vergleichende statistische Tests wurden nur für die in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellten Werte durchgeführt.

Da die berücksichtigte Anzahl der Patienten von  $n=22$  bzw.  $n=23$  nicht der oben beschriebenen Patientengruppe entsprach, wurde zur Vermeidung von Verzerrungen des Ergebnisses ein erneuter Vergleich der Alters- und Geschlechtsverteilung durchgeführt. Sowohl für die neue Gruppe mit  $n=22$  als auch für die Gruppe mit  $n=23$  ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung ( $n=22$ : Mittelwert des Alters: 46,05 ( $p=0,2997$ ), Geschlechtsverteilung m:w 8:14 ( $p=0,7538$ );  $n=23$ : Mittelwert des Alters: 46,3 ( $p=0,2519$ ), Geschlechtsverteilung m:w 8:15 ( $p=0,5450$ )).

**Tabelle 6: Durchschnittliche Volumina und Schichtdicken des rechten Auges**

Angegeben sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der durchschnittlichen Volumina und Schichtdicken der retinalen Schichten sowie der Gesamtschichtdicke und des Gesamtvolumens von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden sowie einer gesunden Kontrollgruppe, die im selben Zeitraum untersucht wurde. P-Werte sind Ergebnis des t-Tests zum Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe. Die Anzahl gibt Auskunft über die berücksichtigten Patienten, Anzahl der Kontrolle ist immer  $n=20$ . RNFL = retinale Nervenfaserschicht. GCL = Ganglienzellschicht. IPL = innere plexiforme Schicht. INL = innere nukleäre Schicht. OPL = äußere plexiforme Schicht. ONL = äußere nukleäre Schicht. PRNFL = peripapilläre retinale Nervenfaserschicht. TV = Gesamtvolumen der Retina. CO = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. Innerer Kreis = Messung der Schichtdicke im inneren Kreis des Standardkreises der optischen Kohärenztomographie. Äußerer Kreis = Schichtdicke im äußeren Kreis des Standardkreises der optischen Kohärenztomographie.

	PATIENTEN	KONTROLLE	P-WERT	ANZAHL
RETINA TV [MM <sup>3</sup> ]	8,69 ± 0,37	8,67 ± 0,43	0,8835	22
RETINA CO [µM]	276 ± 16	280 ± 24	0,5183	23
RETINA INNERER KREIS [µM]	342,89 ± 12,74	341,09 ± 16,99	0,6934	23
RETINA ÄUßERER KREIS [µM]	297,80 ± 14,04	297,51 ± 14,77	0,9496	22
RNFL TV [MM <sup>3</sup> ]	0,95 ± 0,11	0,93 ± 0,10	0,7527	22
RNFL INNERER KREIS [µM]	22,63 ± 1,94	22,40 ± 2,20	0,7172	23
RNFL ÄUßERER KREIS [µM]	37,33 ± 4,90	37,01 ± 4,26	0,8249	22
GCL/IPL TV [MM <sup>3</sup> ]	2,03 ± 0,12	1,98 ± 0,17	0,2458	22
GCL/IPL INNERER KREIS [µM]	95,39 ± 5,17	93,29 ± 7,65	0,2914	23
GCL/IPL ÄUßERER KREIS [µM]	66,13 ± 4,83	64,15 ± 5,96	0,2431	22
INL TV [MM <sup>3</sup> ]	0,98 ± 0,06	0,96 ± 0,08	0,3756	22
INL INNERER KREIS [µM]	41,36 ± 3,10	40,13 ± 4,52	0,2976	23
INL ÄUßERER KREIS [µM]	33,14 ± 2,04	32,61 ± 2,37	0,4450	22
OPL TV [MM <sup>3</sup> ]	0,82 ± 0,08	0,79 ± 0,07	0,1514	22
OPL INNERER KREIS [µM]	34,85 ± 5,98	31,85 ± 4,02	0,0648	23
OPL ÄUßERER KREIS [µM]	27,50 ± 2,14	26,74 ± 2,39	0,2818	22
ONL TV [MM <sup>3</sup> ]	1,70 ± 0,16	1,79 ± 0,19	0,1109	22
ONL INNERER KREIS [µM]	68,30 ± 5,43	72,76 ± 9,03	0,0636	23
ONL ÄUßERER KREIS [µM]	56,55 ± 5,84	59,29 ± 6,26	0,1497	22
PRNFL [µM]	103 ± 7	99 ± 11	0,1651	27

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ließen sich für keine der ermittelten OCT-Messgrößen des rechten Auges nachweisen.

### **3.3.3 Vergleich der OCT-Messgrößen des linken Auges**

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die durchschnittlichen Volumina und Schichtdicken des rechten Auges der Patienten- und Kontrollgruppe. Die Berechnungsgrundlage und Darstellung der Ergebnisse ist analog zur Berechnung der Unterschiede des rechten Auges. Da auch beim Vergleich des linken Auges, ähnlich dem Vergleich des rechten Auges, die tatsächlich einbezogenen Werte nicht immer der gesamten Patientengruppe entsprachen, wurde auch hier ein erneuter Vergleich der Alters- und Geschlechtsverteilung für die neue Gruppe (bestehend aus n=27 Patienten) durchgeführt. Der Vergleich der neuen Gruppe ergab keinen Anhalt für signifikante Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung der depressiven Patienten und der gesunden Kontrollgruppe (n=27: Mittelwert des Alters: 46,74 ( $p=0,1918$ ), Geschlechtsverteilung m:w 11:16 ( $p > 0,999$ )).

**Tabelle 7: Durchschnittliche Volumina und Schichtdicken des linken Auges**

Angegeben sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der durchschnittlichen Volumina und Schichtdicken der retinalen Schichten sowie der Gesamtschichtdicke und des Gesamtvolumens von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden sowie einer gesunden Kontrollgruppe, die im selben Zeitraum untersucht wurde. P-Werte sind Ergebnis des t-Tests zum Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe. Die Anzahl gibt Auskunft über die berücksichtigten Patienten, Anzahl der Kontrolle ist immer n=20. RNFL = retinale Nervenfaserschicht. GCL = Ganglienzellschicht. IPL = innere plexiforme Schicht. INL = innere nukleäre Schicht. OPL = äußere plexiforme Schicht. ONL = äußere nukleäre Schicht. PRNFL = peripapilläre retinale Nervenfaserschicht. TV = Gesamtvolumen der Retina. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. Innerer Kreis = Messung der Schichtdicke im inneren Kreis des Standardkreises der optischen Kohärenztomographie. Äußerer Kreis = Schichtdicke im äußeren Kreis des Standardkreises der optischen Kohärenztomographie.

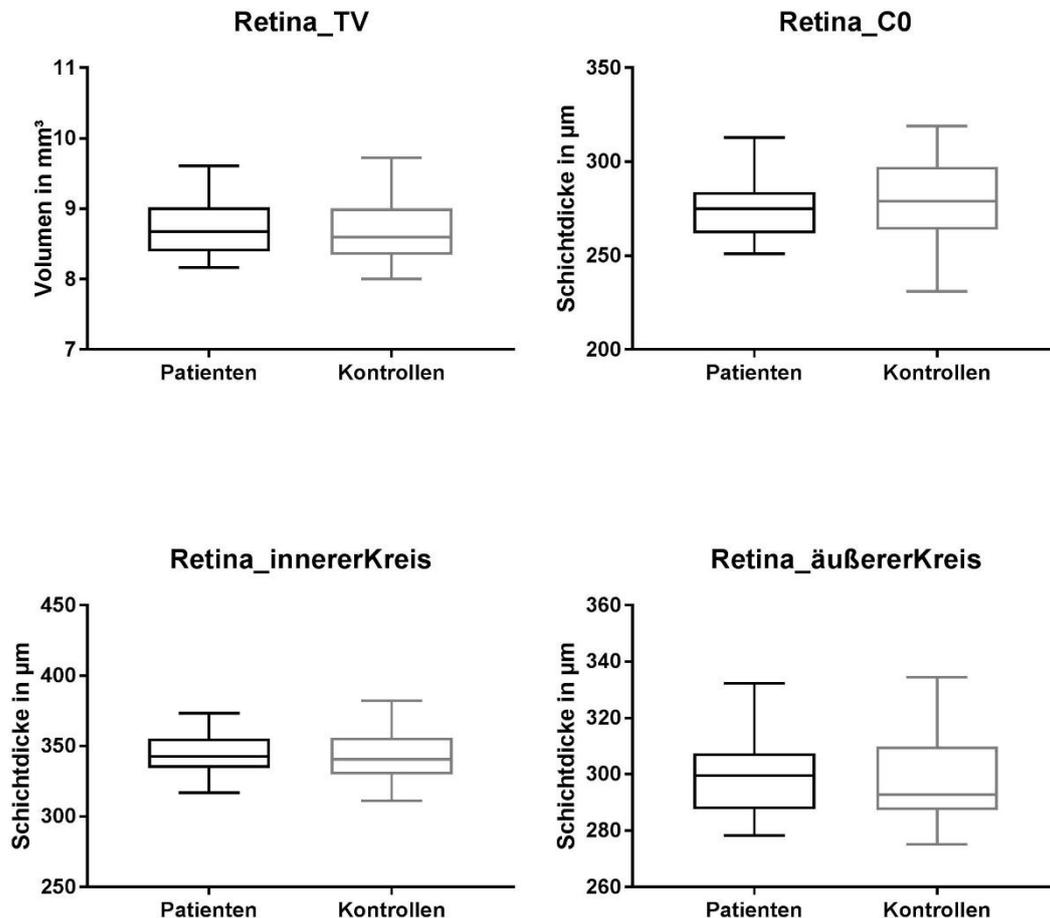
	PATIENTEN	KONTROLLE	P-WERT	ANZAHL
RETINA TV [MM <sup>3</sup> ]	8,72 ± 0,37	8,69 ± 0,43	0,8305	27
RETINA C0 [µM]	275 ± 15	278 ± 24	0,6617	28
RETINA INNERER KREIS [µM]	343,20 ± 13,56	342,36 ± 18,27	0,8566	28
RETINA ÄUßERER KREIS [µM]	299,03 ± 13,99	298,18 ± 14,38	0,8392	27
RNFL TV [MM <sup>3</sup> ]	0,95 ± 0,10	0,92 ± 0,11	0,2855	27
RNFL INNERER KREIS [µM]	22,85 ± 1,68	22,14 ± 2,23	0,2137	28
RNFL ÄUßERER KREIS [µM]	37,77 ± 4,15	36,44 ± 4,51	0,3004	27
GCL/IPL TV [MM <sup>3</sup> ]	2,04 ± 0,13	1,98 ± 0,18	0,2126	27
GCL/IPL INNERER KREIS [µM]	95,56 ± 5,16	93,49 ± 8,70	0,3484	28
GCL/IPL ÄUßERER KREIS [µM]	66,35 ± 4,83	64,34 ± 6,13	0,214	27
INL TV [MM <sup>3</sup> ]	0,98 ± 0,06	0,97 ± 0,07	0,6303	27
INL INNERER KREIS [µM]	40,96 ± 3,25	40,80 ± 4,45	0,8831	28
INL ÄUßERER KREIS [µM]	33,27 ± 2,10	32,9 ± 2,21	0,5641	27
OPL TV [MM <sup>3</sup> ]	0,78 ± 0,06	0,80 ± 0,07	0,5003	27
OPL INNERER KREIS [µM]	31,91 ± 3,84	32,38 ± 4,26	0,6952	28
OPL ÄUßERER KREIS [µM]	26,68 ± 1,81	27,10 ± 2,11	0,463	27
ONL TV [MM <sup>3</sup> ]	1,74 ± 0,18	1,78 ± 0,17	0,473	27
ONL INNERER KREIS [µM]	70,87 ± 7,20	72,26 ± 7,50	0,5182	28
ONL ÄUßERER KREIS [µM]	57,7 ± 6,48	59,05 ± 5,77	0,4649	27
PRNFL [µM]	103 ± 6	98 ± 13	0,1	28

Auch im Vergleich der OCT-Messgrößen des linken Auges ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe nachweisen.

### 3.3.4 Deskriptive Auswertung der OCT-Messgrößen des linken Auges

Die deskriptive Auswertung der OCT-Messgrößen erfolgte anhand von BoxPlots. Exemplarisch dargestellt sind auf Grund der hohen Anzahl an

vorhandenen Daten (mindestens  $n=27$ ) die Vergleiche der OCT-Messgrößen des linken Auges. Es wurde der Übersicht wegen auf eine komplette Darstellung aller BoxPlots verzichtet.



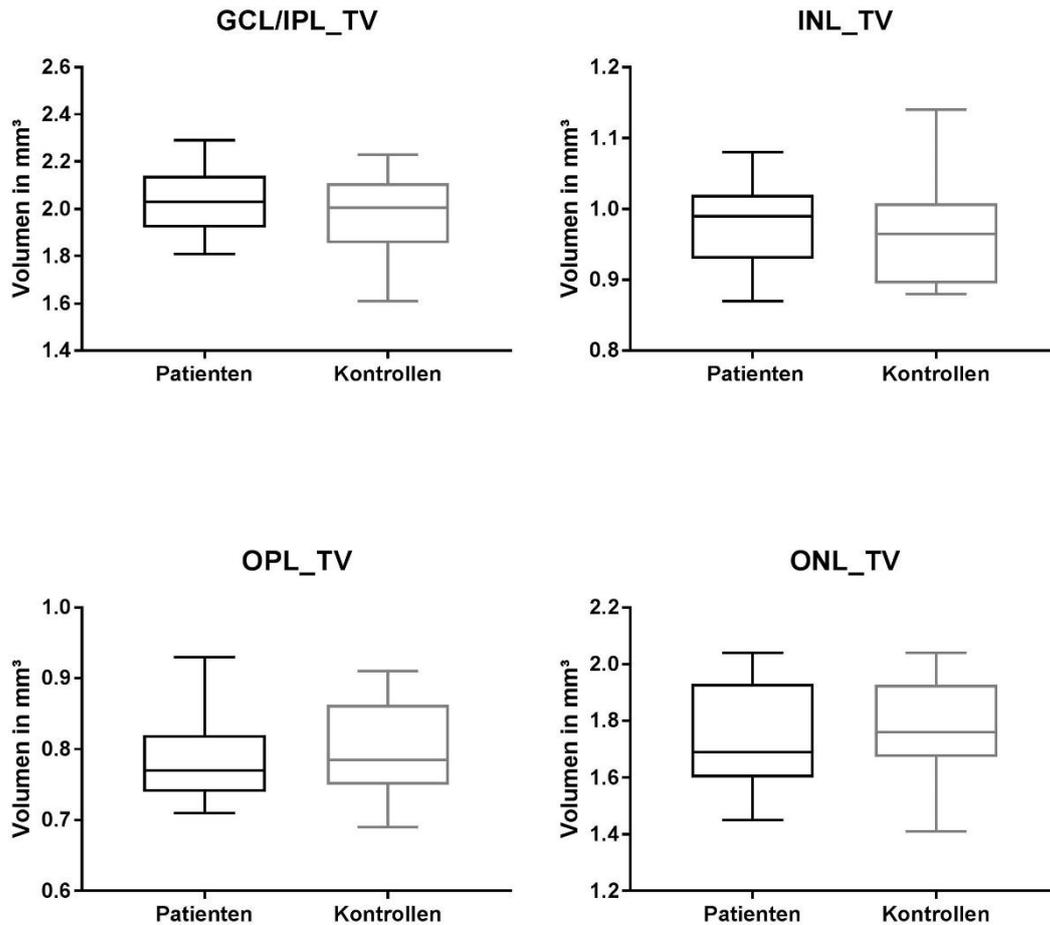
**Abbildung 17: BoxPlots der Parameter der Gesamtdicke der Retina**

Abgebildet sind vergleichende BoxPlots der retinalen Gesamtdicken von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden sowie einer gesunden Kontrollgruppe, die im selben Zeitraum untersucht wurde. TV = Gesamtvolumen der Retina. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. Innerer Kreis = Messung der Schichtdicke im inneren Kreis des Standardkreises der optischen Kohärenztomographie. Äußerer Kreis = Schichtdicke im äußeren Kreis des Standardkreises der optischen Kohärenztomographie. Die dargestellte Box wird abgegrenzt durch das obere und untere Quartil und enthält somit 50% aller Werte. Der in der Box enthaltene Querbalken stellt den Median dar. Minimum und Maximum sind durch die beiden oberen und unteren Querstriche gekennzeichnet. TV steht dabei für das Gesamtvolumen.

Im deskriptiven Vergleich der retinalen Gesamtdicke beider Gruppen zeigten sich keine auffälligen Unterschiede. Der Median des Gesamtvolumens liegt in der Gruppe der depressiven Patienten bei  $8,68 \text{ mm}^3$ , in der Kontrollgruppe bei  $8,595 \text{ mm}^3$ . Die dargestellte Box des Gesamtvolumens der Patienten umschließt

einen Bereich von  $8,39 \text{ mm}^3$  -  $9,02 \text{ mm}^3$ . Die Box der Kontrollen einen Bereich von  $8,34 \text{ mm}^3$  -  $9,01 \text{ mm}^3$ . Minimum und Maximum der Werte befinden sich ebenso in einem ähnlichen Bereich (Minimum: Depressive Patienten/Kontrollen:  $8,16 \text{ mm}^3/8 \text{ mm}^3$ ; Maximum:  $9,61 \text{ mm}^3/9,72 \text{ mm}^3$ ). Die 95%-Konfidenzintervalle des Mittelwertes des retinalen Gesamtvolumens, die in der Gruppe der depressiven Patienten einen Bereich von  $8,569 \text{ mm}^3$  -  $8,864 \text{ mm}^3$  und in der Kontrollgruppe einen Bereich von  $8,492 \text{ mm}^3$  -  $8,891 \text{ mm}^3$  umfassen, deuten ebenfalls darauf hin, dass der wahre Wert des Mittelwertes beider Gruppen in einem ähnlichen Bereich liegt. Wie aus der Abbildung 17 deutlich wird, trifft die Beschreibung der berechneten Größen auch für die weiteren OCT-Messgrößen der Gesamtdicke des linken Auges der Patienten- und Kontrollgruppe zu. Aus diesem Grund wird auf eine Beschreibung des deskriptiven Vergleichs der weiteren OCT-Messgrößen der Gesamtdicke verzichtet.

Wie im Bereich der Gesamtdicke der Retina finden sich auch im Bereich der Einzelschichten keine auffälligen Unterschiede. Dargestellt ist in Abbildung 18 der deskriptive Vergleich der Einzelschichtvolumina der Patienten- und Kontrollgruppe. Genauer betrachtet werden die GCL/IPL, INL, OPL und ONL. Der Median des Volumens der GCL/IPL in der Gruppe der depressiven Patienten liegt bei  $2,03 \text{ mm}^3$ , in der Kontrollgruppe bei  $2,005 \text{ mm}^3$ . Die Box der Gruppen umfasst dabei einen Bereich von  $1,92 \text{ mm}^3$  -  $2,03 \text{ mm}^3$  (depressive Patienten) und  $1,855 \text{ mm}^3$  -  $2,108 \text{ mm}^3$ . Lediglich das Minimum scheint in der Gruppe der Kontrollen etwas niedriger zu sein ( $1,81 \text{ mm}^3$  vs.  $1,61 \text{ mm}^3$ ), was auf einen Ausreißer in der Kontrollgruppe zurückzuführen ist. Analog zu den 95%-Konfidenzintervallen der OCT-Messgrößen der Gesamtdicke befinden sich auch die 95%-Konfidenzintervalle der OCT-Messgrößen der Einzelschichten der Patienten- und Kontrollgruppe in ähnlichen Bereichen. Das 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes des Gesamtvolumens der GCL/IPL der Patienten umfasst dabei einen Bereich  $1,988 \text{ mm}^3$  -  $2,088 \text{ mm}^3$ , das der Kontrollen einen Bereich von  $1,897 \text{ mm}^3$  -  $2,066 \text{ mm}^3$ . Da sich alle weiteren OCT-Messgrößen der Einzelschichten ähnlich verhalten, wird auf die weitergehende Beschreibung dieser verzichtet.



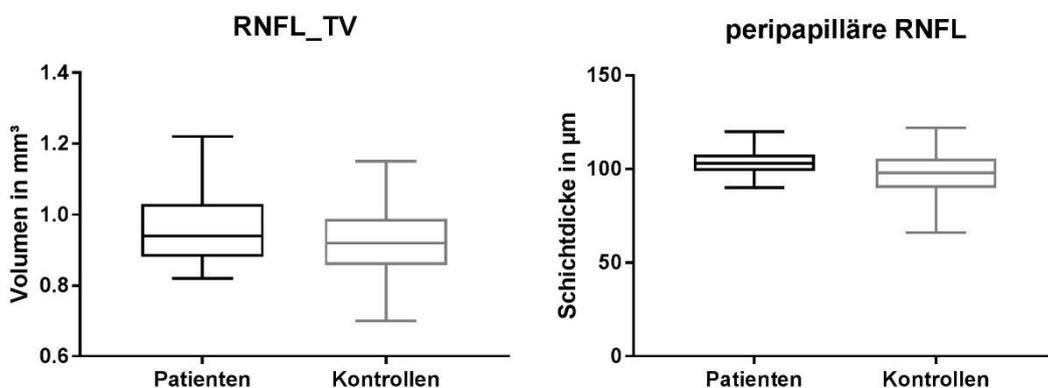
**Abbildung 18: BoxPlots der Einzelschichtvolumina**

Abgebildet sind vergleichende BoxPlots der Einzelschichtvolumina der Retina von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden sowie einer gesunden Kontrollgruppe, die im selben Zeitraum untersucht wurde. GCL = Ganglienzellschicht. IPL = innere plexiforme Schicht. INL = Innere nukleäre Schicht. OPL = äußere plexiforme Schicht. ONL = äußere nukleäre Schicht. TV = Gesamtvolumen der jeweiligen Schicht. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. Innerer Kreis = Messung der Schichtdicke im inneren Kreis des Standardkreises der optischen Kohärenztomographie. Äußerer Kreis = Schichtdicke im äußeren Kreis des Standardkreises der optischen Kohärenztomographie. GCL und IPL wurden zusammengefasst. Die dargestellte Box wird abgegrenzt durch das obere und untere Quartil und enthält somit 50% aller Werte. Der in der Box enthaltene Querbalken stellt den Median dar. Minimum und Maximum sind durch die beiden oberen und unteren Querstriche gekennzeichnet. TV steht dabei das Gesamtvolumen.

Der deskriptive Vergleich der retinalen Nervenfaserschicht der Patienten- und Kontrollgruppe ist in Abbildung 19 dargestellt. Entsprechend des Vergleichs der Volumina der anderen Einzelschichten finden sich auch im Bereich der maculären retinalen Nervenfaserschicht keine Auffälligkeiten.

Der deskriptive Vergleich der peripapillären RNFL deutet auf einen leichten Unterschied dieser Schichtdicke zwischen Patienten- und Kontrollgruppe hin. Der

Median der Patientengruppe liegt im Bereich von 103  $\mu\text{m}$ , der Median der Kontrollgruppe bei 98  $\mu\text{m}$ . Die Box der Patientengruppe umfasst einen Bereich von 99  $\mu\text{m}$  – 107,8  $\mu\text{m}$ , die Box der Probandengruppe einen Bereich von 89,8  $\mu\text{m}$  – 105,5  $\mu\text{m}$ . Insbesondere das Minimum der Werte scheint sich bei den Gruppen zu unterscheiden. Das Minimum der peripapillären RNFL der Patientengruppe beträgt 90  $\mu\text{m}$ , das der Kontrollgruppe 66  $\mu\text{m}$ . Auch hier könnte auf Grund der kleinen Stichprobe der Kontrollgruppe ein Ausreißer ursächlich für den scheinbaren Unterschied sein. Auffällig ist zudem ein großes 95%-Konfidenzintervall von 91,62  $\mu\text{m}$  - 104,2  $\mu\text{m}$  der Kontrollgruppe. Das 95%-Konfidenzintervall der Patientengruppe dagegen liegt im Bereich von 100,3  $\mu\text{m}$  - 105,2  $\mu\text{m}$ , umfasst somit ein deutlich kleineres Intervall, liegt aber dennoch in einem ähnlichen Bereich. Die kleinere Stichprobe der Probanden von  $n=20$  könnte ursächlich für das größere Konfidenzintervall sein. Statistische Signifikanz im Sinne des in dieser Studie bestimmten Signifikanzniveau von 5% erreicht der Unterschied der Mittelwerte der peripapillären RNFL von Patienten- und Kontrollgruppe allerdings nicht ( $p=0,1000$ ).



**Abbildung 19: BoxPlots der Retinalen Nervenfaserschicht (RNFL)**

Abgebildet sind vergleichende BoxPlots des Volumens der retinalen Nervenfaserschicht sowie der peripapillären Schichtdicken der RNFL von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden sowie einer gesunden Kontrollgruppe, die im selben Zeitraum untersucht wurde. Die dargestellte Box wird abgegrenzt durch das obere und untere Quartil und enthält somit 50% aller Werte. Der in der Box enthaltene Querbalken stellt den Median dar. Minimum und Maximum sind durch die beiden oberen und unteren Querstriche gekennzeichnet. TV steht dabei das Gesamtvolumen.

### 3.4 Zusammenhänge von OCT-Größen und Krankheitsparametern

Die Zusammenhänge der demographischen sowie krankheitsspezifischen Daten und der OCT-Messgrößen wurden zunächst anhand von deskriptiven

Punktwolken visualisiert. Da sich kein Anhalt für einen Zusammenhang der Daten im deskriptiven Vergleich ergab, wurde auf die Darstellung der Ergebnisse der Punktwolken verzichtet.

### 3.4.1 Korrelationsanalysen

Die Korrelationen zwischen den stetigen Variablen „Alter“, „Größe“, „Gewicht“, „BMI“, „Years of Education“ sowie den krankheitsspezifischen Parametern „Krankheitsdauer“, „BDI“, „Hospitalisierungen“ sowie „MADRS“ und den OCT-Messgrößen wurden für das rechte und linke Auge getrennt berechnet. Abgebildet sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 der Korrelationskoeffizient nach Pearson („r“) sowie das Ergebnis des Testes auf eine signifikante Unterscheidung des Korrelationskoeffizienten von 0, also einen signifikanten Zusammenhang, anhand des p-Wertes („p“).

#### 3.4.2.1 Korrelationsanalyse der OCT-Messgrößen des rechten Auges

**Tabelle 8: Korrelationen der patientenbezogenen Daten und der Messgrößen der optischen Kohärenztomographie (OCT) des rechten Auges**

Abgebildet sind exemplarisch die Ergebnisse der Korrelationsanalysen von OCT-Messgrößen des rechten Auges und patientenbezogenen Daten von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden, anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson („r“) sowie das Ergebnis des Testes auf Signifikanz anhand des p-Wertes („p“). Ausgewählt wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit mit anderen Studien die Werte des Gesamtvolumens der retinalen Schichten (Retina\_TV), der durchschnittlichen Dicke im Bereich der Fovea (Retina\_C0), des Volumens der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) und der Ganglienzellschicht (GCL) und inneren plexiformen Schicht (IPL), sowie der peripapillären RNFL (pRNFL). BMI = Body Mass Index. YOE = Years of Education. BDI = Beck Depressions Inventar. MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale.

	RETINA_TV		RETINA_C0		RNFL_TV		GCL_IPL_TV		PRNFL	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
ALTER	0,09	0,71	0,22	0,30	0,25	0,25	0,02	0,91	-0,18	0,37
GRÖßE	0,08	0,73	0,29	0,17	-0,05	0,84	-0,13	0,58	-0,19	0,34
GEWICHT	-0,05	0,82	0,23	0,30	-0,22	0,33	-0,11	0,62	-0,42	0,03
BMI	-0,14	0,53	-0,05	0,83	-0,21	0,35	-0,04	0,85	-0,34	0,08
YOE	-0,05	0,82	0,27	0,20	0,05	0,84	-0,14	0,53	0,30	0,13
KRANKHEITSDAUER	-0,18	0,63	0,05	0,89	-0,34	0,34	0,18	0,61	0,45	0,13
BDI	-0,03	0,88	-0,29	0,19	-0,29	0,21	-0,16	0,48	-0,19	0,35
HOSPITALISIERUNGEN	0,17	0,44	-0,23	0,29	0,14	0,53	0,14	0,54	0,05	0,82
MADRS	-0,13	0,58	-0,30	0,16	-0,16	0,48	-0,13	0,57	-0,26	0,18

Die Darstellung der Korrelationen zwischen den untersuchten Parameter „Retina\_TV“, „Retina\_C0“, „RNFL\_TV“, „GCL/IPL\_TV“ und „pRNFL“ erfolgte zur

besseren Übersicht und Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit Vorstudien zur OCT im Bereich der Psychiatrie. Tabelle 8 illustriert, dass sich keine starken Korrelationen zwischen den dargestellten OCT-Messgrößen und den patientenbezogenen Daten aufzeigen ließen. Der stärkste positive Zusammenhang fand sich für die Variable „Krankheitsdauer“ und OCT-Messgröße „peripapilläre RNFL“ ( $r=0,45$ ), ist aber dennoch als „mittelstark“ anzusehen und erreicht keine statistische Signifikanz ( $p=0,13$ ). Einziger statistisch signifikanter negativer Zusammenhang ist der Zusammenhang der Variablen „Gewicht“ und der „pRNFL“. Allerdings handelt es sich auch hier um eine eher mittelstarke Beziehung ( $r= -0,42$ ). Stärkere Zusammenhänge im Sinne eines Korrelationskoeffizienten größer oder kleiner 0,5 bzw. - 0,5 wurden für keine der berechneten OCT-Messgrößen des rechten Auges gefunden, weshalb auf eine komplette Darstellung aller Ergebnisse im Sinne der besseren Übersicht verzichtet wurde.

#### **3.4.2.2 Korrelationsanalyse der OCT-Messgrößen des linken Auges**

Analog zu den Ergebnissen des rechten Auges finden sich auch im Bereich des linken Auges keine starken Beziehungen von OCT-Messgrößen und patientenbezogenen Daten. Eine exemplarische Darstellung der Korrelationsanalyse des linken Auges gibt Tabelle 9. Auf die Beschreibung der übrigen Ergebnisse wurde auch hier verzichtet, da sich im Vergleich der Parameter des linken Auges keine starken Zusammenhänge von OCT-Messgrößen und patientenbezogenen Daten nach obiger Definition finden ließen.

**Tabelle 9: Korrelationen der patientenbezogenen Daten und der Messgrößen der optischen Kohärenztomographie des linken Auges**

Abgebildet sind exemplarisch die Ergebnisse der Korrelationsanalysen von OCT-Messgrößen des linken Auges und patientenbezogenen Daten von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden, anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson („r“) sowie das Ergebnis des Testes auf Signifikanz anhand des p-Wertes („p“). Ausgewählt wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit mit anderen Studien die Werte des Gesamtvolumens der retinalen Schichten (Retina\_TV), der durchschnittlichen Dicke im Bereich der Fovea (Retina\_C0), des Volumens der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) und der Ganglienzellschicht (GCL) und inneren plexiformen Schicht (IPL), sowie der peripapillären RNFL (pRNFL). BMI = Body Mass Index. YOE = Years of Education. BDI = Beck Depressions Inventar. MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale.

	RETINA_TV		RETINA_C0		RNFL_TV		GCL_IPL_TV		PRNFL	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>ALTER</b>	-0,16	0,44	0,10	0,61	0,12	0,54	-0,29	0,15	-0,34	0,08
<b>GRÖßE</b>	0,03	0,88	0,22	0,25	-0,08	0,69	-0,12	0,54	-0,07	0,73
<b>GEWICHT</b>	-0,17	0,40	0,11	0,57	-0,20	0,32	-0,21	0,30	-0,23	0,24
<b>BMI</b>	-0,23	0,25	-0,11	0,57	-0,15	0,44	-0,14	0,48	-0,22	0,26
<b>YOE</b>	-0,05	0,79	0,23	0,25	0,18	0,37	-0,18	0,37	0,27	0,16
<b>KRANKHEITSDAUER</b>	-0,07	0,82	0,06	0,84	-0,31	0,33	0,26	0,41	0,46	0,12
<b>BDI</b>	0,11	0,60	-0,24	0,23	-0,28	0,17	0,12	0,57	0,10	0,64
<b>HOSPITALISIERUNGEN</b>	0,18	0,36	-0,19	0,34	0,11	0,60	0,17	0,40	0,12	0,54
<b>MADRS</b>	-0,14	0,50	-0,34	0,07	-0,19	0,33	-0,10	0,60	-0,06	0,75

## 4 Diskussion

In einer ersten explorativen Studie wurden mögliche retinale Veränderungen bei depressiven Patienten mittels optischer Kohärenztomographie untersucht. Die in einer automatischen Messung mit anschließender manueller Korrektur erhaltenen OCT-Messgrößen der verschiedenen Einzelschichten der Retina wurden mit den Werten einer in Alter und Geschlecht entsprechenden gesunden Kontrollgruppe verglichen. In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob und inwieweit bestimmte Krankheitsparameter der depressiven Patienten, wie die Dauer der Erkrankung oder die Schwere der Symptomatik, einen Zusammenhang zu bestimmten OCT-Messgrößen aufweisen.

Der zu Beginn der Studie vorgenommene Vergleich der beiden Augen zeigte einen signifikanten Unterschied der retinalen Gesamtvolumina des rechten und linken Auges der depressiven Patienten. Ein Nachweis weiterer retinaler Veränderungen konnte im Rahmen dieser Studie nicht erbracht werden. Es zeigten sich keine Unterschiede der OCT-Messgrößen im Vergleich der depressiven Patienten und der gesunden Kontrollen. Weiterhin konnte kein Zusammenhang von Krankheitsparametern und OCT-Messgrößen gefunden werden.

### 4.1 Methodenkritik

#### 4.1.1 Auswahl des Auges

Der Vergleich des rechten und linken Auges der depressiven Patienten zeigte einen signifikanten Unterschied der retinalen Gesamtvolumina beider Augen. Das durchschnittliche Gesamtvolumen des rechten Auges betrug  $8,69\text{mm}^3$ , wohingegen das des linken Auges  $8,72\text{mm}^3$  betrug. Die geringe Größe des gemessenen Unterschieds wird zudem bei Betrachtung des 95%-Konfidenzintervalls des Unterschiedes der Mittelwerte der Differenzen von  $0,0037\text{mm}^3$  -  $0,0708\text{mm}^3$  deutlich. Da der ermittelte p-Wert nicht zuletzt von der Variabilität der Daten abhängig ist [16], ist er bei einer kleinen Stichprobe mit Vorbehalt zu betrachten. Er gibt lediglich darüber Auskunft, dass Anhaltspunkte für einen Unterschied der beiden Augen vorhanden sind, nicht aber, welcher Art und Größe dieser ist [16]. Im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe, bei der kein Unterschied beider Augen gefunden werden konnte, der kleinen

Stichprobe sowie des im Betrag sehr geringen Unterschiedes, sollte der gefundene Unterschied beider Augen als vernachlässigbar eingestuft werden. Unterschiede beider Augen in Bezug auf das Maculavolumen fanden sich überdies auch in einer vergleichenden Studie von schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen nicht [78].

Im Zuge der besseren Vergleichbarkeit von OCT – Ergebnissen stellt die Auswahl der untersuchten und ausgewerteten Augen ein nicht zu vernachlässigendes Kriterium dar. Unterschiedliche Vorgehensweisen finden sich in zahlreichen Studien. So werden zum Teil beide Augen getrennt untersucht [7] - wie es in dieser Studie der Fall war -, zum Teil wird eines von beiden Augen zufällig ausgewählt [1] oder die Auswertung lediglich auf das rechte Auge beschränkt [136]. Die Bildung von Mittelwerten beider Augen [102] oder die Betrachtung beider Augen als statistisch abhängige Kopien werden ebenfalls als Auswertemodelle genutzt [2]. Allgemeine Konsensus-Kriterien für die Auswahl der Augen existieren nicht und wurden auch im Rahmen der multizentrisch erstellten Konsensus-Kriterien für die Qualität von OCT-Bildern nicht gegeben [126]. In Anbetracht des kleinen Unterschieds beider Augen ist die praktischste Vorgehensweise die a priori-Auswahl eines Auges. Vorteil dieses Verfahrens ist die minimierte Untersuchungsbelastung des Patienten. Die individuelle Untersuchungsdauer auf Grund der langen Fixierung eines Punktes wird von Patienten häufig als belastend empfunden. Die durch die Auswahl eines Auges halbierte Untersuchungszeit könnte aufgrund einer möglichen Erhöhung der ART-Bildrate mit einer verbesserten Qualität der Maculavolumenscans und damit einer erhöhten Reliabilität des Untersuchungsverfahrens einhergehen.

#### **4.1.2 Maculavolumenscan und Einzelschichtanalyse**

Bei dem in dieser Studie angewandten Auswertungsalgorithmus handelt es sich um eine semiautomatische Auswertung basierend auf einer automatischen Einzelschichtanalyse der Retina durch die „Heidelberg Eye Explorer“-Software der Firma Heidelberg Engineering. Nach bestem Wissen ist dies der erste Versuch der manuellen Nachkorrektur der automatisch generierten Einzelschichten mit Hilfe des softwareeigenen Korrekturtools im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen. Semiautomatische Auswertungsalgorithmen der retinalen Einzelschichten wurden für Untersuchungen unterschiedlicher Erkrankungen beschrieben und sind im

Bereich der MS zum Standard geworden [96,116]. Da diese allerdings auf unterschiedlichsten Auswerteprotokollen beruhen, sind die in diesen Studien erhaltenen Daten bislang nicht miteinander vergleichbar. Problematisch wird aufgrund der mangelnden Normierung die Untersuchung von Patienten mit unterschiedlichen Geräten oder unterschiedlichen Messansätzen. Verlaufsbeurteilungen der Erkrankung sind so nur aussagekräftig, wenn die Untersuchungen auf demselben Gerät mit derselben Software durchgeführt werden. Oberwahrenbrook et al., die die Reliabilität der retinalen Einzelschichtdickenmessung mit unterschiedlichen Ansätzen der OCT-Messung an einem kleinen Patienten- und Kontrollkollektiv untersucht haben, berichten von zehn verschiedenen Ansätzen bei elf publizierten Studien zur retinalen Einzelschichtdickenmessung mittels Spectralis-OCT bei MS-Patienten [96]. Die Auswertungen ihrer eigenen Untersuchung erfolgten semiautomatisch mit manueller Korrektur. Messungen größerer Flächen zeigten dabei für alle retinalen Schichten mit Ausnahme der OPL eine höhere Reliabilität als die Messung kleinerer Bereiche. Die GCL und IPL wurden zu einer Schicht zusammengefasst.

Zur allgemeinen Verbesserung der Reliabilität von OCT-Studien sehen die Autoren insbesondere zwei Ansätze. Zum Einen, die Verbesserung der Algorithmen der Messsoftware und zum Anderen, die Standardisierung der Ansätze zur Schichtdickenmessung. Der Vorschlag der Autoren zur Standardisierung der Messmethoden ist die Bildung eines Durchschnittswertes der Schichtdicken aller aufgenommenen B-Scans in einem Umkreis von 6 mm mit Zentrierung des Messkreises in der Fovea [96]. Dieser Vorschlag ist prinzipiell vergleichbar mit dem in dieser Arbeit angewandten Ansatz der durchschnittlichen Schichtdickenbestimmung des äußeren und inneren Teils des ETDRS-Kreises, auch wenn kein einzelner Gesamtwert bestimmt wurde. In die Berechnung der Durchschnittswerte wurden auch hier alle vorhandenen B-Scans einbezogen.

Verbesserungen der Algorithmen der Einzelschichtanalysen sollten insbesondere zur besseren Abgrenzung der GCL und IPL beitragen. Probleme in der Differenzierung dieser Schichten traten nicht nur in der hier vorliegenden Studie zum Vorschein. Zur Umgehung der diffizilen Trennung der beiden Schichten ist bislang die Zusammenfassung von GCL und IPL eine weit verbreitete Praxis [95].

Als ursächlich für die problematische Abgrenzung und daraus resultierende erniedrigte Reliabilität der OPL dagegen wird die komplexe Anatomie der Schicht

angesehen. Eine Untersuchung im Abstand von 15 Minuten mit derselben Spectralis-OCT Software zeigte beim gleichen Patienten einen durchschnittlichen Unterschied der OPL-Messung von bis zu 25  $\mu\text{m}$  [96]. Durch eine adäquate Einstellung des Einstrahlwinkels des OCT-Lichtstrahls ist die verbesserte Darstellung der OPL möglich [100]. Gefordert wird diese korrekte Einstellung im Rahmen der OSCAR-IB Kriterien als Kriterium „B – Beam Placement“ [126]. Erreicht wird der korrekte Einstrahlwinkel durch die horizontale Einstellung des OCT-Scans, wie im Methodenteil dieser Arbeit beschrieben. Unterschiede in der Ausrichtung des Bildes können in Messungenauigkeiten von bis zu 40  $\mu\text{m}$  resultieren [11]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde wie beschrieben auf die manuelle Korrektur der OPL verzichtet. In Anbetracht der dargestellten Problematik sollten die erhaltenen Messwerte der OPL deshalb unter Berücksichtigung der beschriebenen Aspekte betrachtet werden. Ein weiterer Lösungsansatz zur Standardisierung könnte die Zusammenfassung der äußeren Schichten (ONL und OPL) zu einem gemeinsamen Parameter sein [10].

#### **4.1.3 Individuelle Beurteilbarkeit der OCT-Messgrößen**

Da sich aufgrund der fehlenden allgemeinen Normierung trotz ausführlicher Recherche keine Daten der OCT-Messgrößen der Einzelschichten für gesunde Kontrollpersonen finden ließen, die mit den in dieser Studie erhaltenen vergleichbar wären, können die erhaltenen Größen nur im Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe interpretiert werden. Eine normative Datenbank wie im Bereich der peripapillären RNFL existiert für die Messgrößen der Einzelschichten ebenfalls noch nicht.

Trotz normativer Datenbank sollten auch die absoluten Einzelwerte der peripapillären RNFL mit Vorsicht betrachtet werden. Im Allgemeinen treten die retinalen Nervenfasern in zwei größeren Bündeln im superioren sowie im inferioren Sektor in den optischen Nerven ein. Die peripapilläre RNFL erscheint in diesen Bereichen mit lokalen Maxima [59]. Da die Nervenfaserbündel allerdings interindividuell unterschiedlich in den Sehnerven eintreten können [75], sollte eine Klassifikation der Schichtdicken anhand von absoluten Einzelwerten der unterschiedlichen peripapillären Sektoren nicht überinterpretiert werden. Ein Durchschnittswert aller Sektoren, wie er in dieser Arbeit bestimmt wurde, erscheint in dieser Hinsicht als robuster. Ebenfalls zu berücksichtigen ist der Durchtrittspunkt

der retinalen Gefäße, da dieser in enger Verbindung zu den Maxima der peripapillären RNFL steht. Die Lokalisation der beiden großen temporalen Blutgefäße entspricht den Maxima der RNFL, die sich am häufigsten im Bereich der temporal-superioren und temporal-inferioren Quadranten befinden [59]. Schwankungen der Durchmesser der retinalen Gefäße scheinen eng mit Schwankungen der individuellen Dicke der peripapillären RNFL assoziiert zu sein [59,106]. Bis zu 7% der interindividuellen Variabilität der peripapillären RNFL könnten durch unterschiedliche Gefäßmorphologien erklärt werden [106].

Auch wenn Untersuchungen zu unterschiedlichen Verläufen der Nervenfaserbündel sowie Gefäßen und ihren Auswirkungen auf OCT-Messparameter der Einzelschichten bislang nicht durchgeführt wurden, ist interindividuell von unterschiedlichen Effekten auszugehen. Durchschnittswerte der Sektoren erscheinen deshalb auch in diesem Bereich als robuster und besser vergleichbar. Zudem sollte in die individuelle Beurteilung der Maculascans der Abstand der Fovea centralis zur Austrittsstelle des Sehnervens einbezogen werden. Mit steigender Entfernung vom Sehnervenaustritt nimmt die RNFL ab. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass eine Messung nahe am optischen Nerven zu größeren RNFL-Messwerten führt [75]. Individuell geringe Abstände von optischem Nerven zu Fovea centralis können so zu falsch-hohen Messungen der RNFL führen.

## 4.2 OCT und neurodegenerative Erkrankungen

Dank verbesserter Spectral-Domain-Technik und neuen Auswertalgorithmen fand die OCT in den letzten Jahren zunehmendes Interesse im Forschungsgebiet der neurologischen Erkrankungen. Metaanalysen im Bereich der Multiplen Sklerose, des Morbus Parkinson sowie der Alzheimer-Demenz zeigen das Potential der optischen Kohärenztomographie Veränderungen der retinalen Nervenfaserschicht im Mikrometerbereich zu detektieren. In die Analysen wurden allerdings hauptsächlich die peripapillären RNFL-Werte miteinbezogen, da maculäre Einzelschichtanalysen bislang noch nicht weit verbreitet sind. Bei allen Erkrankungen zeigten sich signifikante Verminderungen der peripapillären RNFL-Dicke [107,127,137]. Nicht nur peripapilläre OCT-Messgrößen, auch maculäre Parameter scheinen bei der Multiplen Sklerose und dem Morbus Parkinson betroffen zu sein. Bei beiden Erkrankungen zeigte sich mit zunehmender

Erkrankungsdauer eine Abnahme der Ganglienzellschicht, was eine mögliche Anwendung der OCT in der Überwachung der Krankheitsprogression impliziert [45,92].

Diagnostisches Potential zeigen die durch die Einzelschichtanalysen möglichen Berechnungen von Verhältnissen der retinalen Schichten zueinander. Beachtenswerte Resultate finden sich in der differentialdiagnostisch oft schweren Abgrenzung der atypischen Parkinsonsyndrome (im Genaueren: der progressiven supranukleären Paralyse (PSP) und der Multisystematrophie (MSA)) und des Morbus Parkinson. Albrecht et al. konnten durch Berechnung des Verhältnisses der Dicken von OPL und ONL sowie der Einbeziehung der Reduktion der INL zwischen PSP- und Morbus Parkinson-Patienten unterscheiden [2]. Mit einer Sensitivität von 88% und Spezifität von 91% war es einer weiteren Forschungsgruppe möglich, anhand des ONL/OPL-Verhältnisses MSA von PSP Patienten zu unterscheiden [116]. Auf eine Berechnung von Verhältnissen der retinalen Schichten wurde im Rahmen dieser Studie verzichtet, da sich keine auffälligen Unterschiede der OCT-Messgrößen zwischen depressiver Patienten- und gesunder Kontrollgruppe fanden.

### **4.3 OCT und psychiatrische Erkrankungen**

Basierend auf der Hypothese möglicher degenerativer Komponenten psychiatrischer Erkrankungen, findet sich auch in der Psychiatrie eine zunehmende Anzahl an Studien zur optischen Kohärenztomographie. Insbesondere die Schizophrenie rückte dabei zunehmend in den Fokus der Forschung [7,8,30–32,78,118]. Eine Übersicht zur OCT bei der Schizophrenie lässt sich einer Publikation entnehmen, die im Rahmen der Literaturrecherche für die hier dargelegte Arbeit entstanden ist [118].

Neben der Schizophrenie sind auch für die Bipolare Störung und die unipolare depressive Erkrankung jeweils zwei Studien zur OCT beschrieben, die vor Beginn der hier vorliegenden Arbeit noch nicht publiziert waren [65,66,86,136].

Progressive Volumenverluste der grauen Substanz des Gehirns, die sich in MRT-Studien bei Patienten mit Schizophrenie finden, waren der Anlass zu ersten OCT-Untersuchungen in der Psychiatrie [97]. Die erste kleine OCT-Studie zeigte mit Hilfe der Time-Domain Technik eine Verminderung der durchschnittlichen peripapillären RNFL bei zehn Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu einer gesunden,

altersentsprechenden Kontrollgruppe [7]. Repliziert wurden diese Ergebnisse durch die gleiche Forschungsgruppe in einer größeren Studie mit 30 Patienten [30]. Auch Lee et al. konnten eine Verminderung der peripapillären RNFLT bei schizophrenen Patienten nachweisen. Zusätzlich demonstrierten sie eine Verminderung des Maculavolumens sowie der durchschnittlichen Maculadicke. Die Einteilung der Macula in einen inneren, einen äußeren sowie einen zentralen Kreis war dabei ähnlich dem in dieser Arbeit zugrundeliegenden Prinzip der Maculaeinteilung. Signifikante Unterschiede fanden sich in allen drei Kreisen [78]. Da sich signifikante peripapilläre RNFL Dickenminderungen bei schizophrenen Patienten auch in zwei weiteren Studien finden, lässt sich diese OCT-Messgröße als konstantester Parameter bei einer insgesamt heterogenen Studienlage identifizieren. Dennoch war es Chu et al. nicht möglich eine Verminderung der peripapillären RNFL-Dicke bei Patienten mit Schizophrenie nachzuweisen [32]. Die Heterogenität der OCT-Studien zeigt sich insbesondere in der Betrachtung der verschiedenen peripapillären Quadranten. Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen in Bezug auf die verschiedenen Quadranten wurden zwar in nahezu allen Studien gefunden, waren allerdings inkonsistent. Ascaso et al. konnten Unterschiede im nasalen Quadranten aufzeigen, wohingegen Cabezon et al. Unterschiede nur im superioren Quadranten und Lee et al. Unterschiede im temporalen, superioren und inferioren Quadranten fanden. Durch eine weitere Unterteilung des superioren und inferioren Quadranten in einen temporal-superioren und einen temporal-inferioren Sektor konnten Celik et al. bei Patienten mit Schizophrenie Verminderungen in diesen Bereichen demonstrieren. Bei tatsächlich vorhandenen Verminderungen der retinalen Nervenfaserschicht ist am ehesten damit zu rechnen, Verminderungen in diesen Sektoren nachzuweisen, da die RNFL hier lokale Maxima besitzt [59]. Heterogene Ergebnisse bei Patienten mit Schizophrenie finden sich auch im Vergleich des Maculavolumens. Unterschiede konnten Lee et al. sowie Ascaso et al. in ihrer aktuellsten Studie nachweisen [8,78]. Allerdings konnten weder die ersten beiden Arbeiten der Forschungsgruppe um Ascaso, noch die Arbeit von Chu et al. ähnliche Ergebnisse demonstrieren [7,30,32]. Insbesondere die Nutzung unterschiedlicher OCT-Techniken und Geräte könnte eine Erklärung für die Heterogenität der OCT-Studien im Bereich der Schizophrenie sein. In Bezug auf die Sensitivität zur Detektion retinaler Veränderungen zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Spectral-Domain-Technik gegenüber der Time-

Domain-Technik [68]. Weiterhin zeigt die SD-Technik eine bessere Reproduzierbarkeit der peripapillären RNFL-Messung [71]. Dennoch finden sich unterschiedliche Ergebnisse bei Patienten mit Schizophrenie auch für Studien, die die SD-Technik nutzten [31,78]. Zwar zeigte sich bei beiden Studien eine Verminderung der gesamten peripapillären RNFL, Abweichungen fanden sich aber bei der genaueren Betrachtung der peripapillären Quadranten. Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass beide Forschungsgruppen unterschiedliche OCT-Geräte nutzten. Während Lee et al. das Cirrus-OCT der Firma Carl Zeiss Meditech nutzten, verwendeten Celik et al. das Spectralis-OCT der Firma Heidelberg Engineering. Aufgrund verschiedener Algorithmen zur RNFL-Messung besteht eine signifikante Differenz der peripapillären RNFL-Dicke zwischen beiden Geräten. Absolute Werte der RNFLT sind so nicht vergleichbar. Da sie aber dennoch korrelieren, ist grundsätzlich davon auszugehen, dass vorhandene Differenzen der OCT-Messgrößen von beiden Geräten detektiert werden können [105,109]. Die durch die Verwendung der Spectralis-Software mögliche Unterteilung des superioren und inferioren Quadranten in einen nasalen und einen temporalen Subsektor könnte eine Erklärung für die unterschiedlichen Resultate der Schichtdicken geben. Beide Gruppen fanden Unterschiede insbesondere im temporalen Bereich, in dem sich die Maxima der RNFL finden. Eine Unterteilung des superioren und inferioren Quadranten war Lee et al. allerdings bei Verwendung des Cirrus-OCT nicht möglich, sodass die genauere Lokalisierung der Verminderungen nicht weiter untersucht werden konnte.

Mehrere Untersuchungen bei Patienten mit Schizophrenie konnten negative Zusammenhänge der Krankheitsdauer und der Dicke der peripapillären RNFL aufzeigen [31,78]. Celik et al. demonstrierten signifikant verminderte GCL und IPL-Volumina bei therapierefraktären Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu therapiesensitiven [31]. Interessanterweise konnten Ascaso et al. signifikante Verminderungen der OCT-Messgrößen nur für schizophrene Patienten nachweisen, die aktuell unter keiner psychotischen Episode litten. Sie führen dies auf mögliche inflammatorische Prozesse mit konsekutiven ödematösen Verdickungen der Retina und einer damit einhergehenden Kaschierung der Minderung der OCT-Messgrößen zurück [8].

Wie bei der Schizophrenie finden sich auch bei Patienten mit Bipolarer Störung Veränderungen der durchschnittlichen peripapillären RNFL-Dicke [66,86]. Sowohl

Kalenderoglu et al. als auch Mehraban et al. konnten signifikante Verminderungen der peripapillären RNFLT im Vergleich von Patienten und Kontrollen nachweisen [66,86]. Durchgeführt wurden die OCT-Untersuchungen im Rahmen der Bipolaren Störung basierend auf der Hypothese einer degenerativen Komponente, die durch auffällige volumetrische MRT-Untersuchungen impliziert wird [5]. Beide Studien zeigten entsprechend den OCT-Studien bei Patienten mit Schizophrenie unterschiedliche absolute Messwerte in Bezug auf die verschiedenen peripapillären Quadranten. Erklärbar scheinen diese Unterschiede auch hier durch die Verwendung unterschiedlicher OCT-Geräte zu sein (Topcon-OCT der Firma Topcon Corporation vs. Spectralis-OCT der Firma Heidelberg Engineering). Angaben zum Maculavolumen oder zur durchschnittlichen Dicke der Macula fehlen bei beiden Studien. Sowohl Mehraban et al. als auch Kalenderoglu et al. demonstrierten eine negative Korrelation von Krankheitsdauer und peripapillärer RNFLT. Der gleiche Zusammenhang wurde für das GCL und IPL-Volumen gezeigt [66].

## 4.4 OCT und Major Depression

Im Bereich der unipolaren depressiven Erkrankung wurden bislang zwei Studien zur optischen Kohärenztomographie publiziert, die beide im Jahre 2016 veröffentlicht wurden. Kalenderoglu et al. untersuchten mit dem Spectralis-OCT 50 Patienten mit der ersten Episode einer depressiven Störung sowie 50 Patienten mit rezidivierender depressiver Störung und 50 alters- und geschlechtsentsprechende gesunde Kontrollpersonen [65]. Bestimmt wurde bei allen Teilnehmern die durchschnittliche peripapilläre RNFL-Dicke sowie das GCL- und IPL-Volumen. Depressive Patienten wiesen im Vergleich zu gesunden Kontrollen statistisch signifikant verminderte GCL- und IPL-Volumina auf. Weiterhin zeigte sich eine Verminderung der peripapillären RNFLT bei depressiven Patienten, die allerdings keine statistische Signifikanz erreichte. Im Vergleich der Patienten mit rezidivierender depressiver Störung und Patienten mit Erstdiagnose der Depression zeigten die rezidivierend Erkrankten niedrigere Volumina der GCL und IPL sowie eine verminderte peripapilläre RNFLT. Korrelationsanalysen von Krankheitsparametern und den bestimmten OCT-Messgrößen zeigten signifikante negative Korrelationen: sowohl die Schwere der depressiven Symptomatik gemessen anhand der HAMD, als auch die Krankheitsdauer standen in negativer Korrelation zu den gemessenen GCL- und IPL-Volumina.

Trotz gleichen Gerätes und gleicher Aufnahmesoftware (Spectralis-OCT, Softwareversion 6.0) war es im Rahmen unserer Arbeit nicht möglich die Ergebnisse von Kalenderoglu et al. zu replizieren. Es fanden sich weder Unterschiede der peripapillären RNFLT, noch Unterschiede des GCL- und IPL-Volumens zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen. Korrelationen von Krankheitsparametern und OCT-Messgrößen ließen sich nicht nachweisen.

Ein genauerer Vergleich der absoluten Werte der in dieser Arbeit gemessenen durchschnittlichen peripapillären RNFLT des rechten Auges mit der von Kalenderoglu et al. ermittelten, zeichnet ein interessantes Bild. Die Werte der depressiven Patienten unterscheiden sich kaum (MW: 103  $\mu\text{m}$  (SD:  $\pm 7 \mu\text{m}$ ); Kalenderoglu et al.: 104,7  $\mu\text{m}$  ( $\pm 10,8 \mu\text{m}$ )), wohingegen sich die Werte der Kontrollpersonen deutlich unterscheiden (99  $\mu\text{m}$  ( $\pm 11 \mu\text{m}$ ); Kalenderoglu et al.: 107,5  $\mu\text{m}$  ( $\pm 8,84 \mu\text{m}$ )). Erklärbar ist diese Diskrepanz der Kontrollgruppen nicht. Das Alter beider Kontrollgruppen ist nahezu identisch (43,05  $\pm$  9,638; Kalenderoglu

et al.:  $41,02 \pm 13,96$ ). Andere Studien, die sich des Spectralis-OCT bedienen, zeigen, dass die Durchschnittswerte gesunder Personen im Bereich von  $97 \mu\text{m} - 99 \mu\text{m}$  liegen [1,48]. Die normative Datenbank der Firma Heidelberg Engineering gibt für dieses Alter ebenfalls einen Wert an, der im Bereich des in dieser Arbeit gemessenen Wertes liegt ( $97 \mu\text{m}$ ).

Anders als bei der peripapillären RNFLT wurden das GCL- und IPL-Volumen im Rahmen der dieser Arbeit semiautomatisch mit manueller Korrektur sowie einer Zusammenfassung beider Volumina bestimmt. Kalenderoglu et al. nutzten die automatische Einzelschichtanalyse der Spectralis-Software. Ein semiautomatisches Vorgehen ist insbesondere aufgrund der höheren Genauigkeit der automatischen Analyse vorzuziehen. Dennoch verhält sich auch der Vergleich der gemessenen Volumina ähnlich wie die Werte der peripapillären RNFLT. Die Werte der depressiven Patienten unterscheiden sich kaum (MW:  $2,03 \text{ mm}^3$ ; Kalenderoglu et al.:  $2,05 \text{ mm}^3$ ) wohingegen sich die Werte der Kontrollpersonen deutlich unterscheiden (MW:  $1,98 \text{ mm}^3$ ; Kalenderoglu et al.:  $2,13 \text{ mm}^3$ ). Aufgrund der verschiedenen Vorgehensweisen lassen sich diese Werte allerdings nicht unmittelbar miteinander vergleichen. Normative Datenbanken sind für Einzelschichtanalysen noch nicht verfügbar. Auch in der Literatur ließen sich keine weiteren Vergleichswerte finden. Die drei in der Psychiatrie durchgeführten Untersuchungen zur GCL und IPL bei Patienten mit Schizophrenie, Bipolarer Erkrankung und depressiver Erkrankung wurden von derselben Forschungsgruppe um Kalenderoglu durchgeführt.

Obwohl die Autoren die Rolle des Dopamins in der retinalen Informationsverarbeitung mit der Rolle des Dopamins in der Pathophysiologie der Depression in Verbindung bringen, wurde darauf verzichtet die INL zu untersuchen, obwohl die Software dazu in der Lage wäre. Neben den Zellkörpern der Bipolar- und Horizontalzellen enthält die innere nukleäre Schicht auch die Zellkörper eines Untertyps der Amakrinen Zellen, der dopaminergen Amakrinen Zellen [38]. Die Untersuchung der INL im Rahmen dieser Arbeit erbrachte keine Unterschiede zwischen Patienten mit Depression und gesunden Kontrollen.

Ein strukturiertes klinisches Interview wurde von Kalenderoglu et al. nicht durchgeführt, sodass die Beeinflussung des Ergebnisses durch mögliche psychiatrische Komorbiditäten nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

Untersucht wurden 50 Patienten mit der Erstdiagnose einer Depression. Keiner dieser Patienten stand unter antidepressiver bzw. antipsychotischer Medikation. Ein statistischer Vergleich der Patienten mit Erstdiagnose und der Kontrollgruppe findet sich in der Veröffentlichung der Ergebnisse nicht. Es erfolgte lediglich ein statistischer Vergleich der Gesamtgruppe und der Kontrollgruppe bzw. ein Vergleich der rezidivierend Erkrankten und der Kontrollgruppe. Angegeben ist dennoch, dass Patienten mit Erstdiagnose ein erniedrigtes GCL- und IPL-Volumen im Vergleich zur Kontrollgruppe haben. Die Autoren unterstellen deshalb, dass die Medikation der rezidivierend Erkrankten nicht allein verantwortlich für ihre Ergebnisse sein kann. Es zeigte sich weiterhin, dass insbesondere Patienten, die unter einer antipsychotischen Medikation standen erniedrigte GCL- und IPL-Volumina haben. Zurückgeführt wird dies auf die Schwere der depressiven Symptomatik bzw. die längere Krankheitsdauer, die zu einer Therapie der Erkrankten mit antipsychotisch wirksamen Medikamenten führt.

Im Rahmen unserer Studie erhielten alle Patienten eine antidepressive bzw. antipsychotische Medikation. Am häufigsten eingesetzt wurden dabei SSRI sowie der  $\alpha$ 2-Antagonist Mirtazapin. Atypische Antipsychotika, insbesondere Quetiapin und Olanzapin erhielten 32% der Patienten. Da nur stationäre Patienten rekrutiert wurden war es nicht möglich Patienten aufgrund ihrer Medikation auszuschließen. Ebenso konnte keine Subgruppenanalyse von Patienten mit unterschiedlicher psychopharmakologischer Therapie aufgrund der zahlreichen Kombinationen durchgeführt werden. Weiterhin wurde auf einen Vergleich von rezidivierend Erkrankten und Patienten mit Erstdiagnose verzichtet, das sich kein Zusammenhang von Erkrankungsdauer und OCT-Messgrößen finden ließ. Effekte der psychopharmakologischen Therapie lassen sich mit dem in dieser Studie angewandten Studiendesign nicht ausschließen. Beachtet werden sollte hier, dass Patienten, die Benzodiazepine oder ein Therapie mit trizyklischen Antidepressiva erhielten eine erhöhte Vulnerabilität für phototoxische Schäden der Retina zeigen [85]. Eine Netzhauttoxizität ist weiterhin für die Gruppe der Phenothiazine beschrieben [34]. Phenothiazine sind klassische Antipsychotika, die insbesondere in der Therapie der Schizophrenie zum Einsatz kommen. Bislang finden sich allerdings keine Untersuchungen zu Auswirkungen einer psychopharmakologischen Medikation auf OCT-Messgrößen.

Die erhaltenen Ergebnisse des Vergleiches der OCT-Messgrößen von gesunden Kontrollen und depressiven Patienten stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Celik et al. Diese untersuchten mit dem Cirrus-HD-OCT 58 depressive Patienten sowie 57 alters- und geschlechtsentsprechende gesunde Kontrollpersonen. Unterschiede in Bezug auf das Maculavolumen und die Maculadicke sowie auf die peripapilläre RNFL-Dicke und die GCL/IPL-Dicke konnten nicht gefunden werden. Die Ergebnisse wurden mithilfe der geräteeigenen automatischen Software ermittelt. Ein Vergleich der absoluten Werte ist somit nicht unmittelbar möglich. Sowohl die GCL/IPL-Dicke als auch der nasale Quadrant der peripapillären RNFL-Dicke korrelierten negativ mit der Dauer der aktuellen depressiven Episode. Die Autoren spekulieren, dass eine längere Dauer der aktuellen Episode zu einer verstärkten retinalen Atrophie führt. Eine Begründung für diese Theorie konnte allerdings nicht erbracht werden. Die genauere Betrachtung des Korrelationskoeffizienten zeigt, dass die angegebene Korrelation zwar statistisch signifikant, aber gleichzeitig sehr schwach ist [ $r = -0,32$  (GCL/IPL-Dicke und Dauer der aktuellen Episode) bzw.  $r = -0,31$  (nasale RNFL und Dauer der aktuellen Episode)]. Da keine Angaben zur Korrektur für multiples Testen vorhanden sind, ist davon auszugehen, dass diese nicht durchgeführt wurde. Statistisch signifikante Ergebnisse sind aus diesem Grund mit Vorsicht zu betrachten. Eine genauere Klassifikation der Dauer der aktuellen Episode ist nicht gegeben. Im Rahmen der Studie, die dieser Arbeit zugrunde liegt, wurde dieser Parameter nicht miterfasst, da es depressiven Patienten häufig nicht möglich ist den Zeitraum ihrer Erkrankung exakt anzugeben. Wie Kalenderoglu et al. verzichteten auch Celik et al. auf die Durchführung eines strukturierten diagnostischen Interviews. Die im Durchschnitt milde Ausprägung der depressiven Symptomatik, gemessen am Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-) Score, sowie die geringe Anzahl an rezidivierend erkrankten Patienten (30%) sehen sie als weitere mögliche Einflussfaktoren ihrer Studie.

#### **4.5 Diskussion der einleitenden Hypothesen**

Die Frage nach dem Kontext degenerativer Komponenten und visueller Defizite bei depressiven Patienten führte zur Hypothesenstellung, dass sich bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen strukturelle

Veränderungen der Retina finden lassen könnten. Ein solcher Nachweis konnte mit der in dieser Arbeit angewandten Methodik jedoch nicht erbracht werden. Doch welche Gründe könnten dafür ausschlaggebend sein?

Die bei depressiven Patienten gefundenen objektiven visuellen Defizite implizieren insbesondere eine elektrophysiologische Funktionseinschränkung der Ganglienzellen sowie der Funktionsfähigkeit der Axone des Sehnerven [25,26]. Beide Befunde waren abhängig von der Schwere der depressiven Symptomatik der Patienten gemessen am BDI und HAM-D. Eine klinische Remission führte in der Messung des PERG zu einer Normalisierung der Befunde, während nicht-remittierte Patienten weiterhin eine reduzierte Ganglienzellfunktion zeigten [24]. Der durchschnittliche BDI-Score bei beiden Studien war ähnlich (25,6 vs. 26,2) und entsprach in etwa dem in unserer Arbeit ermittelten BDI von 25,85. Die Schwere der depressiven Symptomatik ist somit vergleichbar. Aufgrund der Normalisierung der Befunde bei Remission gehen die Autoren davon aus, dass die Ganglienzellantwort insbesondere vom aktuellen Status der Depression abhängig ist [24].

Bei Patienten im Frühstadium einer Glaukomerkrankung zeigte sich, dass der Betrag der reduzierten Ganglienzellantwort den im OCT gemessenen Verlust der Nervenzellen deutlich übersteigt [131]. Zwar korrelieren PERG-Amplitude und RNFL-Dicke, allerdings geht der Verlust der PERG-Amplitude dem Verlust der RNFL-Dicke um einige Zeit voraus. Der zeitliche Abstand, bei dem sich der Ausgangswert beider Parameter um 10% reduziert, lag in einer longitudinalen Untersuchung an Patienten mit Verdacht auf eine Glaukomerkrankung bei 8 Jahren [12]. Bei der in unserer Studie untersuchten Patientengruppe betrug die durchschnittliche Erkrankungsdauer 5,3 Jahre seit Diagnosezeitpunkt in einer stationären Einrichtung. Möglicherweise ist dieser Zeitraum der Erkrankung zu kurz um einen signifikanten Verlust der RNFL zu erfassen. Zielführender könnte deshalb eine Untersuchung an Patienten mit einer deutlich längeren Krankheitsdauer sowie einer höheren Anzahl an depressiven Episoden sein. Absolute Angaben zur Erkrankungsdauer der Patienten mit MDD, bei denen von Kalenderoglu et al. Verminderungen der RNFLT und der GCL- und IPL-Volumina nachgewiesen werden konnten, wurden nicht gemacht.

Nahezu alle Studien zur OCT in der Psychiatrie nehmen strukturelle MRT-Untersuchungen als Grundlage ihrer Hypothese einer neurodegenerativen Komponente der jeweiligen Erkrankung. Beachtet werden muss hierbei, dass die in

Meta-Analysen untersuchten Studien aufgrund ihres Querschnittsdesigns nur Aussagen über strukturelle Unterschiede zulassen. Anders als bei der Alzheimer-Demenz zeigen sich Volumenminderungen bei depressiven Patienten nicht für die gesamte Hirnsubstanz, sondern ausschließlich in bestimmten Bereichen [41,69]. Patienten mit Schizophrenie zeigen, ähnlich wie Patienten mit Alzheimer-Demenz, allerdings in deutlich reduziertem Umfang, eine Reduktion des gesamten Volumens des Gehirns [54]. Eine Begründung des gefundenen Unterschieds der OCT-Messgrößen zwischen Patienten mit Schizophrenie und Patienten mit Depression könnte hierin liegen. Zusätzlich scheinen sich die im MRT gemessenen Volumenverluste mit einer klinischen Remission der Patienten mit Depression zu normalisieren [108]. Wie Mayer-Lindenberg betont, sollte bei der Interpretation des MRT-Signals der grauen Substanz berücksichtigt werden, dass dieses nicht ausschließlich dem neuronalen Volumen entspricht. Deutlich wird dies insbesondere bei der Rehydrierung von Patienten, die unter einer akuten Intoxikation litten. Er geht davon aus, dass Veränderungen wie sie bei der Schizophrenie zu finden sind eher Ausdruck einer Neuordnung der Verbindungen von Hirnarealen sind [87]. Ähnliche Mechanismen könnten auch der depressiven Erkrankung zugrunde liegen. Eine voranschreitende Normalisierung des Hirnvolumens bei klinischer Remission könnte in diesem Fall Ausdruck der voranschreitenden Neuordnung sein. Progressive Volumenverluste, wie sie Frodl et al. demonstrierten, scheinen durch diese Hypothese ebenfalls erklärbar. Passend dazu zeigten nicht-remittierte Patienten einen stärkeren Substanzverlust als remittierte Patienten [42].

Lediglich der Vergleich beider Augen zeigte bei Patienten mit MDD; einen signifikanten Unterschied der retinalen Gesamtvolumina des rechten und linken Auges zugunsten des linken Auges. Da die Ausprägung dieser Unterschiede allerdings marginal war, kann sie nicht als Erklärung für die beschriebenen visuellen Auffälligkeiten bei depressiven Patienten dienen. Weiterhin zeigte insbesondere die Messung des PERG bei depressiven Patienten, dass sich Auffälligkeiten der retinalen Ganglienzellen in beiden Augen finden [25].

## 4.6 Limitationen der Studie

Aufgrund des explorativen Designs besitzt die dieser Arbeit zugrundeliegende klinische Studie mehrere Limitationen. Da Voranalysen zur OCT im Bereich der Depression zu Beginn der Durchführung meiner Arbeit (November 2013) fehlten, bezog sich die Fallzahlplanung auf OCT-Studien zur Schizophrenie. Eine Poweranalyse wurde in diesem Rahmen nicht durchgeführt, sodass mögliche vorhandene Effekte auf Grund einer zu geringen Fallzahl unter Umständen nicht nachweisbar waren. Auf die Korrektur für multiples Testen wurde aufgrund des explorativen Designs verzichtet. Angegebene p-Werte sollten deshalb überlegt interpretiert werden.

Bei der Vielzahl an korrigierten Bildern sind Fehler, die im Rahmen des semiautomatischen Auswertalgorithmus unterlaufen sind, grundsätzlich nicht auszuschließen. Durch die verblindete Auswertung sollte allerdings eine ungleiche Auswertung der Gruppen vermieden worden sein.

Effekte der psychopharmakologischen Behandlung auf OCT-Messgrößen können nicht ausgeschlossen werden. Die Rekrutierung der Patienten in einem natürlichen Setting ließ es allerdings nicht zu, diesen Störfaktor zu kontrollieren.

Das Querschnittsdesign der Studie stellt einen weiteren limitierenden Faktor dar. Mögliche progressive Verluste können mit dieser Art von Studie nicht untersucht werden. Hierfür wäre ein prospektives longitudinales Design der Studie nötig.

## 4.7 Schlussfolgerung

Die optische Kohärenztomographie ist ein schnell durchführbares nebenwirkungsfreies Untersuchungsverfahren zur Darstellung struktureller Veränderungen der Retina. Ihr Potential in der Verlaufsbeurteilung inflammatorischer Erkrankungen zeigt sie insbesondere im Rahmen der Multiplen Sklerose. Erste Untersuchungen bei Patienten mit Schizophrenie deuten auch bei psychiatrischen Erkrankungen auf mögliche strukturelle Veränderungen der Retina hin. Im Rahmen dieser Studie konnte abgesehen von einer Asymmetrie der retinalen Gesamtvolumina beider Augen kein Nachweis von Veränderungen der Retina bei Patienten mit Depression im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erbracht werden. Die bislang durchgeführten Untersuchungen zur OCT bei

Patienten mit Depression (n=2) zeichnen ein heterogenes Bild. Einheitliche Auswertalgorithmen sind zur besseren Vergleichbarkeit der Studienergebnisse im Bereich psychiatrischer Erkrankungen unabdinglich. Alle ermittelten OCT-Messgrößen sollten vollständig veröffentlicht werden.

Verbesserungen in der Aufnahmetechnik der OCT versprechen qualitativ hochwertigere Bilder, sodass strukturelle Veränderungen mit einer erhöhten Sensitivität erfasst werden können [114]. Veränderungen insbesondere der Ganglienzellschicht könnten so besser dargestellt werden. Bislang ist sinnvollerweise lediglich die Zusammenfassung der GCL und IPL möglich. Zukünftige Studien zur OCT bei Patienten mit Depression sollten Patienten mit längerer Erkrankungsdauer und mehreren Episoden einschließen. Ein Vergleich der retinalen Strukturen unterschiedlicher Patientengruppen, bspw. ein Vergleich von Patienten mit unipolarer Depression und Patienten mit bipolarer Störung, könnte neue Hinweise auf Differenzen in der Pathophysiologie beider Erkrankungen bringen.

## 5. Zusammenfassung

Die unipolare depressive Erkrankung ist nicht nur der Grund für die längsten stationären Aufenthalte in deutschen Krankenhäusern, auch die Weltgesundheitsorganisation listet sie als eine der führenden Ursachen für Morbidität weltweit. Mit einer Lebenszeitprävalenz von 12% besitzt sie eine ausgesprochen hohe gesellschaftliche Relevanz. Strukturelle MRT-Untersuchungen sowie epidemiologische und pathophysiologische Zusammenhänge zur Alzheimer-Demenz implizieren degenerative Komponenten in der Pathophysiologie der Depression. Elektroretinographische Untersuchungen zeigen weiterhin Veränderungen in der visuellen Informationsverarbeitung bei depressiven Patienten. Einen vielversprechenden Ansatz zur Verbindung der visuellen Defizite mit möglichen degenerativen Komponenten der Erkrankung bietet die in-vivo Darstellung der Retina, da diese aufgrund mehrerer Aspekte ein „Fenster zum Gehirn“ darstellt. Möglich ist die in-vivo Darstellung der Retina durch die optische Kohärenztomographie (OCT). Die optische Kohärenztomographie ist ein nicht-invasives schnell durchführbares dreidimensionales bildgebendes Verfahren, das ein Auflösungsvermögen im niedrigen Mikrometerbereich ermöglicht.

In einer ersten explorativen Untersuchung wurden die OCT-Messgrößen verschiedener retinaler Schichten von 28 Patienten mit Depression bestimmt und mit den Daten von 20 alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Kontrollprobanden verglichen. Vor der OCT-Untersuchung erhielten alle Teilnehmer eine vollständige augenärztliche Untersuchung um ophthalmologische Pathologien auszuschließen. Die OCT-Untersuchung erfolgte mit dem Spectralis-OCT der Firma Heidelberg Engineering, eines Spectral-Domain-OCT der neuesten Generation. Mit Hilfe der geräteigenen Software wurde anschließend eine semiautomatische Messung der retinalen Einzelschichten durchgeführt. In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob und inwieweit bestimmte Krankheitsparameter der depressiven Patienten, wie die Dauer der Erkrankung oder die Schwere der Symptomatik, einen Zusammenhang zu bestimmten OCT-Messgrößen aufweisen. Der Vergleich der OCT-Messgrößen wurde mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben durchgeführt. Die Analyse der Zusammenhänge von OCT-Messgrößen und Krankheitsparametern erfolgte über den Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

Abgesehen von einer Asymmetrie der retinalen Gesamtvolumina beider Augen konnte kein Nachweis von Veränderungen der Retina bei Patienten mit Depression im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erbracht werden. Es zeigten sich keine Unterschiede der OCT-Messgrößen im Vergleich der depressiven Patienten und der gesunden Kontrollen. Weiterhin konnte kein Zusammenhang von Krankheitsparametern und OCT-Messgrößen gefunden werden.

OCT-Studien in der Psychiatrie fanden bislang in erster Linie anhand Patienten mit Schizophrenie statt. Als konstanteste Veränderung bei einer insgesamt heterogenen Studienlage lässt sich eine Verminderung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht identifizieren. Im Bereich der unipolaren depressiven Erkrankung finden sich zwei OCT-Studien mit konträren Ergebnissen. Während Kalenderoglu et al. eine Verminderung der Ganglienzellschicht bei Patienten mit Depression feststellten, gelang Yildiz et al. kein Nachweis von Unterschieden zwischen depressiven Patienten und gesunder Kontrollgruppe.

Eine Begründung für die Abweichung der Studienergebnisse könnte die Nutzung unterschiedlicher OCT-Geräte und Auswertelgorithmen geben. Eine allgemeine Vergleichbarkeit von OCT-Studien wird dadurch bislang verhindert.

Limitationen der in dieser Arbeit vorgestellten Studie liegen in ihrer kleinen Patientenanzahl, die dazu führen könnte, dass vorhandene Effekte übersehen werden. Weiterhin konnte der Einfluss der psychopharmakologischen Medikation auf verschiedene OCT-Messgrößen nicht ausgeschlossen werden. Das Querschnittsdesign der Studie lässt zudem nur Schlüsse über zum Zeitpunkt der Untersuchung vorhandene Unterschiede zu. Progressive Veränderungen können so nicht erfasst werden.

Zukünftige OCT-Studien im Bereich der Psychiatrie sollten mit einheitlichen Auswertelgorithmen und verbesserter Auflösung unterschiedliche Patientengruppen untersuchen. Der Vergleich der retinalen Strukturen dieser Patienten könnte neue Anhaltspunkte auf Differenzen in den pathophysiologischen Prozessen von psychiatrischen Erkrankungen geben.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniyadi N, de Boer JF, Chen TC: Analysis of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness by Age, Sex, and Race Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography: *J. Glaucoma* 22: 532–541 (2013)
2. 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, Methner A: Optical Coherence Tomography in Parkinsonian Syndromes. *PLoS ONE* 7: e34891 (2012)
3. Angelucci F, Aloe L, Jiménez-Vasquez P, Mathé AA: Electroconvulsive stimuli alter the regional concentrations of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and glial cell line-derived neurotrophic factor in adult rat brain. *J. ECT* 18: 138–143 (2002)
4. Arancio O, Chao MV: Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 17: 325–330 (2007)
5. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM: Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 195: 194–201 (2009)
6. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM: Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 22: 1–16 (2012)
7. Ascaso FJ, Laura C, Quintanilla MÁ, Gutiérrez Galve L, López-Antón R, Cristóbal JA, Lobo A: Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: A short report. *Eur. J. Psychiatry* 24: 227–235 (2010)
8. Ascaso FJ, Rodríguez-Jimenez R, Cabezón L, López-Antón R, Santabárbara J, De la Cámara C, Modrego PJ, Quintanilla MA, Bagny A, Gutierrez L, Cruz N, Cristóbal JA, Lobo A: Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes. *Psychiatry Res.* 229: 230–236 (2015)
9. Balcer LJ: Optic Neuritis. *N. Engl. J. Med.* 354: 1273–1280 (2006)
10. Balk LJ, Tewarie P, Killestein J, Polman C, Uitdehaag B, Petzold A: Disease course heterogeneity and OCT in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 20: 1198–1206 (2014)
11. Balk LJ, de Vries-Knoppert WAEJ, Petzold A: A Simple Sign for Recognizing Off-Axis OCT Measurement Beam Placement in the Context of Multicentre Studies. *PLoS ONE* 7: e48222 (2012)
12. Banitt MR, Ventura LM, Feuer WJ, Savatovsky E, Luna G, Shif O, Bosse B, Porciatti V: Progressive Loss of Retinal Ganglion Cell Function Precedes Structural Loss by Several Years in Glaucoma Suspects. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 54: 2346–2352 (2013)
13. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF: Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in Psychiatric Outpatients. *J. Pers. Assess.* 67: 588–597 (1996)
14. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4: 561–571 (1961)
15. Belmaker RH, Agam G: Major Depressive Disorder. *N. Engl. J. Med.* 358: 55–68 (2008)

16. Bender R, Lange S: Was ist der  $p$ -Wert? *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* 132: 15–16 (2007)
17. Bender R, Lange S, Ziegler A: Multiples Testen. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* 132: 26–29 (2007)
18. Berninger TA, Arden GB: The pattern electroretinogram. *Eye* 2: 257–283 (1988)
19. Bitzer EM, Grobe TG, Neusser S, Lorenz C: BARMER GEK Report Krankenhaus 2013. <https://www.gesundheitkonkret.de/2013-3/files/barmergek-report-krankenhaus-2013.pdf> (30.06.2015)
20. Blumenthal EZ, Parikh RS, Pe'er J, Naik M, Kaliner E, Cohen MJ, Prabakaran S, Kogan M, Thomas R: Retinal nerve fibre layer imaging compared with histological measurements in a human eye. *Eye Lond. Engl.* 23: 171–175 (2009)
21. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M: Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J. Affect. Disord.* 138: 9–18 (2012)
22. Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, Rapaport MH, Kaplan RM, Brown SI: Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 108: 1893–1900 (2001)
23. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F: A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 11: 1169–1180 (2008)
24. Bubl E, Ebert D, Kern E, van Elst LT, Bach M: Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder. *Br. J. Psychiatry* 201: 151–158 (2012)
25. Bubl E, Kern E, Ebert D, Bach M, Tebartz van Elst L: Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biol. Psychiatry* 68: 205–208 (2010)
26. Bubl E, Kern E, Ebert D, Riedel A, Tebartz van Elst L, Bach M: Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 265: 343–350 (2015)
27. Bubl E, Tebartz Van Elst L, Gondan M, Ebert D, Greenlee MW: Vision in depressive disorder. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* 10: 377–384 (2009)
28. Buckingham BP, Inman DM, Lambert W, Oglesby E, Calkins DJ, Steele MR, Vetter ML, Marsh-Armstrong N, Horner PJ: Progressive Ganglion Cell Degeneration Precedes Neuronal Loss in a Mouse Model of Glaucoma. *J. Neurosci.* 28: 2735–2744 (2008)
29. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U: Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56: 733–739 (2013)
30. Cabezon L, Ascaso F, Ramiro P, Quintanilla M, Gutierrez L, Lobo A, Cristobal J: Optical coherence tomography: a window into the brain of schizophrenic patients. (Abstract). *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 90: 249 (2012)
31. Celik M, Kalenderoglu A, Sevgi Karadag A, Bekir Egilmez O, Han-Almis B, Şimşek A: Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal

- nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. *Eur. Psychiatry* 32: 9–15 (2016)
32. Chu EM-Y, Kolappan M, Barnes TRE, Joyce EM, Ron MA: A window into the brain: an in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. *Psychiatry Res.* 203: 89–94 (2012)
  33. Conrad CD: Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Rev. Neurosci.* 19: 395–411 (2008)
  34. Constable S, Pirmohamed M: Drugs and the retina. *Expert Opin. Drug Saf.* 3: 249–259 (2004)
  35. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW: S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage, Version 1. November 2015. [https://www.dgppn.de/fileadmin/user\\_upload/\\_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/S3-NVLdepression-lang\\_2015.pdf](https://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/S3-NVLdepression-lang_2015.pdf) (10.10.2016)
  36. Diederich NJ, Stebbins G, Schiltz C, Goetz CG: Are patients with Parkinson's disease blind to blindsight? *Brain* awu094 (2014)
  37. Domalpally A, Danis RP, Zhang B, Myers D, Kruse CN: Quality issues in interpretation of optical coherence tomograms in macular diseases. *Retina* 29: 775–781 (2009)
  38. Dumitrescu ON, Pucci FG, Wong KY, Berson DM: Ectopic retinal ON bipolar cell synapses in the OFF inner plexiform layer: Contacts with dopaminergic amacrine cells and melanopsin ganglion cells. *J. Comp. Neurol.* 517: 226–244 (2009)
  39. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group: Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960* 103: 1796–1806 (1985)
  40. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12: 189–198 (1975)
  41. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM: The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 6: 67–77 (2010)
  42. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I, Reiser M, Möller H-J, Meisenzahl EM: Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch. Gen. Psychiatry* 65: 1156–1165 (2008)
  43. Fujimoto JG: Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat. Biotechnol.* 21: 1361–1367 (2003)
  44. Gambichler T, Jaedicke V, Terras S: Optical coherence tomography in dermatology: technical and clinical aspects. *Arch. Dermatol. Res.* 303: 457–473 (2011)
  45. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M, Marques ML, Alarcia R, Seral M, Fuertes I, Otin S, Pablo LE: Distribution of Retinal Layer Atrophy in Patients With Parkinson Disease and Association With Disease Severity and Duration. *Am. J. Ophthalmol.* 157: 470–478 (2014)
  46. Göhringer T: Neuropsychologie des Frontalhirns. *Neuroreha* 5: 64–69 (2013)
  47. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, Frohman EM, Cutter G, Calabresi PA: Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 69: 1603–1609 (2007)
  48. Graham EC, You Y, Yiannikas C, Garrick R, Parratt J, Barnett MH, Klistorner A: Progressive Loss of Retinal Ganglion Cells and Axons in Nonoptic Neuritis Eyes in Multiple Sclerosis: A Longitudinal Optical Coherence Tomography Study. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 57: 2311–2317 (2016)

49. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, Baier M, Wong JR, Hussein S, Cox JL, Hojnacki D, Ramanathan M: Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 268: 12–17 (2008)
50. Green KN, Billings LM, Roozendaal B, McGaugh JL, LaFerla FM: Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26: 9047–9056 (2006)
51. Guduric-Fuchs J, Ringland LJ, Gu P, Dellett M, Archer DB, Cogliati T: Immunohistochemical study of pig retinal development. *Mol. Vis.* 15: 1915–1928 (2009)
52. Gupta N, Fong J, Ang LC, Yücel YH: Retinal tau pathology in human glaucomas. *Can. J. Ophthalmol. J. Can. Ophthalmol.* 43: 53–60 (2008)
53. Gupta N, Yücel YH: Glaucoma as a neurodegenerative disease: *Curr. Opin. Ophthalmol.* 18: 110–114 (2007)
54. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PCMP, Hulshoff Pol HE, Kahn RS: Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophr. Bull.* 39: 1129–1138 (2013)
55. Hairston IS, Peyron C, Denning DP, Ruby NF, Flores J, Sapolsky RM, Heller HC, O'Hara BF: Sleep deprivation effects on growth factor expression in neonatal rats: a potential role for BDNF in the mediation of delta power. *J. Neurophysiol.* 91: 1586–1595 (2004)
56. He X-F, Liu Y-T, Peng C, Zhang F, Zhuang S, Zhang J-S: Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int. J. Ophthalmol.* 5: 401–405 (2012)
57. Holmes J: OCT technology development: where are we now? A commercial perspective. *J. Biophotonics* 2: 347–352 (2009)
58. Holsboer F: The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* 23: 477–501 (2000)
59. Hood DC, Fortune B, Arthur SN, Xing D, Salant JA, Ritch R, Liebmann JM: Blood Vessel Contributions to Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Profiles Measured With Optical Coherence Tomography: *J. Glaucoma* 17: 519–528 (2008)
60. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL: Functional architecture of the retina: Development and disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 42: 44–84 (2014)
61. Huang D, Swanson E, Lin C, Schuman J, Stinson W, Chang W, Hee M, Flotte T, Gregory K, Puliafito C, et al.: Optical coherence tomography. *Science* 254: 1178–1181 (1991)
62. Jager RD, Mieler WF, Miller JW: Age-Related Macular Degeneration. *N. Engl. J. Med.* 358: 2606–2617 (2008)
63. Jonas JB, Naumann GO: Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 30: 919–926 (1989)
64. Kaarniranta K, Salminen A, Haapasalo A, Soininen H, Hiltunen M: Age-related macular degeneration (AMD): Alzheimer's disease in the eye? *J. Alzheimers Dis.* 24: 615–631 (2011)
65. Kalenderoglu A, Çelik M, Sevgi-Karadag A, Egilmez OB: Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity. *J. Affect. Disord.* 204: 159–165 (2016)

66. Kalenderoglu A, Sevgi-Karadag A, Celik M, Egilmez OB, Han-Almis B, Ozen ME: Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Compr. Psychiatry* 67: 66–72 (2016)
67. Kang HJ, Voleti B, Hajszan T, Rajkowska G, Stockmeier CA, Licznanski P, Lepack A, Majik MS, Jeong LS, Banasr M, Son H, Duman RS: Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat. Med.* 18: 1413–1417 (2012)
68. Keane PA, Bhatti RA, Brubaker JW, Liakopoulos S, Sadda SR, Walsh AC: Comparison of clinically relevant findings from high-speed fourier-domain and conventional time-domain optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 148: 242–248 (2009)
69. Kempton MJ: Structural Neuroimaging Studies in Major Depressive Disorder: Meta-analysis and Comparison With Bipolar Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 68: 675–690 (2011)
70. Kessing LV, Andersen PK: Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75: 1662–1666 (2004)
71. Kim JS, Ishikawa H, Sung KR, Xu J, Wollstein G, Bilonick RA, Gabriele ML, Kagemann L, Duker JS, Fujimoto JG, Schuman JS: Retinal nerve fibre layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmol.* 93: 1057–1063 (2009)
72. Kohn N, Kalbe E, Georg H, Kessler J: Vergleich MMST und DemTect: Spezifität und Sensitivität bei primär kognitiven Störungen. *Aktuelle Neurol.* 34: 672 (2007)
73. Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov AV, Miller CA, Ko MK, Black KL, Schwartz M, Farkas DL: Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *NeuroImage* 54: 204–217 (2011)
74. Lamparter J, Hoffmann EM: Messung des Augeninnendrucks (Tonometrie) mit unterschiedlichen Verfahren. *Ophthalmol.* 106: 676–682 (2009)
75. Lamparter J, Russell RA, Zhu H, Asaoka R, Yamashita T, Ho T, Garway-Heath DF: The Influence of Intersubject Variability in Ocular Anatomical Variables on the Mapping of Retinal Locations to the Retinal Nerve Fiber Layer and Optic Nerve Head. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 54: 6074–6082 (2013)
76. Lange S, Bender R: Was ist ein Signifikanztest? Allgemeine Aspekte. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* 132: 19–21 (2007)
77. Lange S, Bender R: Lineare Regression und Korrelation. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* 132: 9–11 (2007)
78. Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K, Peyman M, Subrayan V: Retinal Nerve Fiber Layer Structure Abnormalities in Schizophrenia and Its Relationship to Disease State: Evidence From Optical Coherence Tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54: 7785–7792 (2013)
79. Leonard BE, Myint A: Inflammation and depression: is there a causal connection with dementia? *Neurotox. Res.* 10: 149–160 (2006)
80. London A, Benhar I, Schwartz M: The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 9: 44–53 (2012)
81. Lu B: BDNF and Activity-Dependent Synaptic Modulation. *Learn. Mem.* 10: 86–98 (2003)
82. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA: Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 15: 7929–7939 (1995)

83. Margraf J: Mini-DIPS. Diagnostisches Kurz-Interview bei psychischen Störungen. Hrsg: Margraf J. *Springer*, Berlin Heidelberg: Teil B 2–27 (1994)
84. Mattson MP, Maudsley S, Martin B: BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 27: 589–594 (2004)
85. Mauget-Fayès M, Quaranta M, Francoz N, BenEzra D: Incidental retinal phototoxicity associated with ingestion of photosensitizing drugs. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 239: 501–508 (2001)
86. Mehraban A, Samimi SM, Entezari M, Seifi MH, Nazari M, Yaseri M: Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 254: 365–371 (2016)
87. Meyer-Lindenberg A: Neuroimaging and the question of neurodegeneration in schizophrenia. *Prog. Neurobiol.* 95: 514–516 (2011)
88. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH, Elzinga BM: Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol. Psychiatry* 19: 791–800 (2014)
89. Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 134: 382–389 (1979)
90. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME: Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystikinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology.* 23: 205–215 (2000)
91. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, AlMazroa MA, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez M-G, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Abdulhak AB, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT-A, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, Leo DD, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, *et al.*: Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 380: 2197–2223 (2012)
92. Narayanan D, Cheng H, Bonem KN, Saenz R, Tang RA, Frishman LJ: Tracking changes over time in retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 20: 1331–1341 (2014)
93. Ning A, Cui J, To E, Ashe KH, Matsubara J: Amyloid-beta deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49: 5136–5143 (2008)

94. Normann C, Schmitz D, Fürmaier A, Döing C, Bach M: Long-term plasticity of visually evoked potentials in humans is altered in major depression. *Biol. Psychiatry* 62: 373–380 (2007)
95. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, Deuschle K, Klumbies K, Bellmann-Strobl J, Harmel J, Ruprecht K, Schippling S, Hartung H-P, Aktas O, Brandt AU, Paul F: Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult. Scler. J.* 19: 1887–1895 (2013)
96. Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J, Zimmermann H, Paul F, Beckers I, Brandt AU: Reliability of Intra-Retinal Layer Thickness Estimates. *PLOS ONE* 10: e0137316 (2015)
97. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM: Are There Progressive Brain Changes in Schizophrenia? A Meta-Analysis of Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol. Psychiatry* 70: 88–96 (2011)
98. Olmedo JM, Warschaw KE, Schmitt JM, Swanson DL: Optical coherence tomography for the characterization of basal cell carcinoma in vivo: A pilot study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 55: 408–412 (2006)
99. Ong Y-T, Hilal S, Cheung CY, Venketasubramanian N, Niessen WJ, Vrooman H, Anuar AR, Chew M, Chen C, Wong TY, Ikram MK: Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neurosci. Lett.* 584: 12–16 (2015)
100. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S: Improved visualization of henle fiber layer by changing measurement beam angle on optical coherence tomography. *Retina* 31: 497–501 (2011)
101. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D: Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 63: 530–538 (2006)
102. Paquet C, Boissonnot M, Roger F, Dighiero P, Gil R, Hugon J: Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 420: 97–99 (2007)
103. Parisi V, Manni G, Centofanti M, Gandolfi SA, Olzi D, Bucci MG: Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology* 108: 905–912 (2001)
104. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG, Pierelli F: Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40: 2520–2527 (1999)
105. Patel NB, Wheat JL, Rodriguez A, Tran V, Harwerth RS: Agreement between Retinal Nerve Fiber Layer Measures from Spectralis and Cirrus Spectral Domain OCT: *Optom. Vis. Sci.* 89: 652–666 (2012)
106. Pereira I, Weber S, Holzer S, Resch H, Kiss B, Fischer G, Vass C: Correlation between retinal vessel density profile and circumpapillary RNFL thickness measured with Fourier-domain optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmol.* 98: 538–543 (2014)
107. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, Calabresi PA, Polman C: Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 9: 921–932 (2010)
108. Phillips JL, Batten LA, Aldosary F, Tremblay P, Blier P: Brain-Volume Increase With Sustained Remission in Patients With Treatment-Resistant Unipolar Depression. *J. Clin. Psychiatry* 73: 625–631 (2012)

109. Polo V, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Larrosa JM, Satue M, Otin S, Pablo LE: Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye* 28: 680–690 (2014)
110. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML: BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 174: 432–440 (2015)
111. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, Sano M, Perl DP, Purohit DP, Gorman JM, Haroutunian V: Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 63: 161–167 (2006)
112. Richer S, Cho J, Stiles W, Levin M, Wrobel J, Sinai M, Thomas C: Retinal Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Early Atrophic Age-Related Macular Degeneration (AMD) and a New Metric for Objective Evaluation of the Efficacy of Ocular Nutrition. *Nutrients* 4: 1812–1827 (2012)
113. Rovner BW: Effect of Depression on Vision Function in Age-Related Macular Degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 120: 1041–1044 (2002)
114. Salas M, Drexler W, Levecq X, Lamory B, Ritter M, Prager S, Hafner J, Schmidt-Erfurth U, Pircher M: Multi-modal adaptive optics system including fundus photography and optical coherence tomography for the clinical setting. *Biomed. Opt. Express* 7: 1783–1796 (2016)
115. Saw S-M, Gazzard G, Shih-Yen EC, Chua W-H: Myopia and associated pathological complications. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 25: 381–391 (2005)
116. Schneider M, Müller H-P, Lauda F, Tumani H, Ludolph AC, Kassubek J, Pinkhardt EH: Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study. *J. Neural Transm.* 121: 41–47 (2014)
117. Schneider S, Margraf J: DIPS: Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen. Hrsg: Schneider S, Margraf J. 4. Auflage. *Springer*, Heidelberg Berlin: 121–137 (2011)
118. Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Pinkhardt EH, Lauda F, Kassubek J, Connemann BJ, Freudenmann RW, Gahr M: From Imaging the Brain to Imaging the Retina: Optical Coherence Tomography (OCT) in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 42.1: 9–14 (2015)
119. Schwitzer T, Lavoie J, Giersch A, Schwan R, Laprevote V: The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* 70: 113–120 (2015)
120. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M: Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol. Psychiatry* 54: 70–75 (2003)
121. Shirayama Y, Chen AC-H, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS: Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22: 3251–3261 (2002)
122. da Silva J, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB: Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 202: 177–186 (2013)
123. Siuciak JA, Altar CA, Wiegand SJ, Lindsay RM: Antinociceptive effect of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Brain Res.* 633: 326–330 (1994)

124. Suri D, Vaidya VA: Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: Relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience* 239: 196–213 (2013)
125. Testoni P-A, Mangiavillano B: Optical coherence tomography in detection of dysplasia and cancer of the gastrointestinal tract and bilio-pancreatic ductal system. *World J. Gastroenterol. WJG* 14: 6444–6452 (2008)
126. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, Petzold A: The OSCAR-IB Consensus Criteria for Retinal OCT Quality Assessment. *PLoS ONE* 7: e34823 (2012)
127. Thomson KL, Yeo JM, Waddell B, Cameron JR, Pal S: A systematic review and meta-analysis of retinal nerve fiber layer change in dementia, using optical coherence tomography. *Alzheimers Dement. Diagn. Assess. Dis. Monit.* 1: 136–143 (2015)
128. Tong L, Balazs R, Soiapornkul R, Thangnipon W, Cotman CW: Interleukin-1 $\beta$  impairs brain derived neurotrophic factor-induced signal transduction. *Neurobiol. Aging* 29: 1380–1393 (2008)
129. Tsai T-H, Fujimoto J, Mashimo H: Endoscopic Optical Coherence Tomography for Clinical Gastroenterology. *Diagnostics* 4: 57–93 (2014)
130. Ventriglia M, Zanardini R, Bonomini C, Zanetti O, Volpe D, Pasqualetti P, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L: Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Different Neurological Diseases. *BioMed Res. Int.* 2013: 1–7 (2013)
131. Ventura LM, Sorokac N, Santos RDL, Feuer WJ, Porciatti V: The Relationship between Retinal Ganglion Cell Function and Retinal Nerve Fiber Thickness in Early Glaucoma. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 47: 3904–3911 (2006)
132. Weinstein G, Beiser AS, Choi SH, Preis SR, Chen TC, Vorgas D, Au R, Pikula A, Wolf PA, DeStefano AL, Vasan RS, Seshadri S: Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and the Risk for Dementia: The Framingham Heart Study. *JAMA Neurol.* 71: 55–61 (2014)
133. World Health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Hrsg: World Health Organization. *World Health Organization*, Geneva: 119–128 (1992)
134. Wuwongse S, Chang RC-C, Law ACK: The putative neurodegenerative links between depression and Alzheimer's disease. *Prog. Neurobiol.* 91: 362–375 (2010)
135. Yaqoob Z, Wu J, Yang C: Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *BioTechniques* 39: 6–13 (2005)
136. Yıldız M, Alim S, Batmaz S, Demir S, Songur E, Ortak H, Demirci K: Duration of the depressive episode is correlated with ganglion cell inner plexiform layer and nasal retinal fiber layer thicknesses: Optical coherence tomography findings in major depression. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 251: 60–66 (2016)
137. Yu J-G, Feng Y-F, Xiang Y, Huang J-H, Savini G, Parisi V, Yang W-J, Fu X-A: Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS One* 9: e85718 (2014)
138. Yücel Y, Gupta N: in *Prog. Brain Res.* 173: 465–478 (Elsevier, 2008)
139. Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland: Die 50 häufigsten ICD-10-Schlüsselnummern nach Fachgruppen. [http://www.zi.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs\\_alle/ICD\\_2012\\_Die\\_50\\_haeufigsten.pdf](http://www.zi.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/ICD_2012_Die_50_haeufigsten.pdf) (30.06.2016)
140. Zhang X, Bullard KM, Cotch MF, Wilson MR, Rovner BW, McGwin G, Owsley C, Barker L, Crews JE, Saaddine JB: Association Between Depression and

- Functional Vision Loss in Persons 20 Years of Age or Older in the United States, NHANES 2005-2008. *JAMA Ophthalmol.* 131: 573–581 (2013)
141. Zhu T, Ma J, Li Y, Zhang Z: Association between retinal neuronal degeneration and visual function impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *Sci. China Life Sci.* 58: 550–555 (2015)

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Histologie der Retina</i> .....	8
<i>Abbildung 2: Studiendesign</i> .....	14
<i>Abbildung 3: Technische Grundlagen der Optischen Kohärenztomographie (OCT)</i> .....	20
<i>Abbildung 4: Heidelberg Spectralis-Optische Kohärenztomographie (OCT):</i> .....	22
<i>Abbildung 5: Maculavolumenscan und Early-Treatment-of-Diabetic-Retinopathy Study (ETDRS)-Kreis</i> .....	24
<i>Abbildung 6: Vergleich von Histologie und Optischer Kohärenztomographie (OCT)</i> .....	25
<i>Abbildung 7: Schärfeeinstellung des Maculascans</i> .....	27
<i>Abbildung 8: Zentrierung des Maculavolumenscans</i> .....	28
<i>Abbildung 9: Folgen der unzureichenden Zentrierung des Maculascans</i> .....	28
<i>Abbildung 10: Peripapilläre Zentrierung</i> .....	28
<i>Abbildung 11: Peripapilläre Aufnahmen der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL)</i> .....	29
<i>Abbildung 12: Automatisch generierter und manuell korrigierter B-Scan</i> .....	30
<i>Abbildung 13: Korrektur der Gefäßartefakte und der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL)</i> .....	30
<i>Abbildung 14: Korrektur der inneren Körnerschicht (INL)</i> .....	30
<i>Abbildung 15: Problematik der Einzelschichtanalyse der Fovea und der äußeren plexiformen Schicht (OPL)</i> .....	31
<i>Abbildung 16: Problematik der Trennung von Ganglienzellschicht (GCL) und innerer plexiformen Schicht (IPL)</i> .....	32
<i>Abbildung 17: BoxPlots der Parameter der Gesamtdicke der Retina</i> .....	43
<i>Abbildung 18: BoxPlots der Einzelschichtvolumina</i> .....	45
<i>Abbildung 19: BoxPlots der Retinalen Nervenfaserschicht (RNFL)</i> .....	46
<i>Abbildung 20: Qualitativ minderwertige Bilder der optischen Kohärenztomographie (OCT)</i> .....	83
<i>Abbildung 21: Abgeschnittene Bilder der optischen Kohärenztomographie (OCT)</i> .....	84
<i>Abbildung 22: Maculaforamen</i> .....	84
<i>Abbildung 23: gebogene Retina</i> .....	84

*Abbildung 24: Publikation 1* ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**  
*Abbildung 25: Publikation 2* ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**  
*Abbildung 26: Posterbeitrag zum Kongress der DGPPN in Berlin 2016* ..... **Fehler!**  
**Textmarke nicht definiert.**

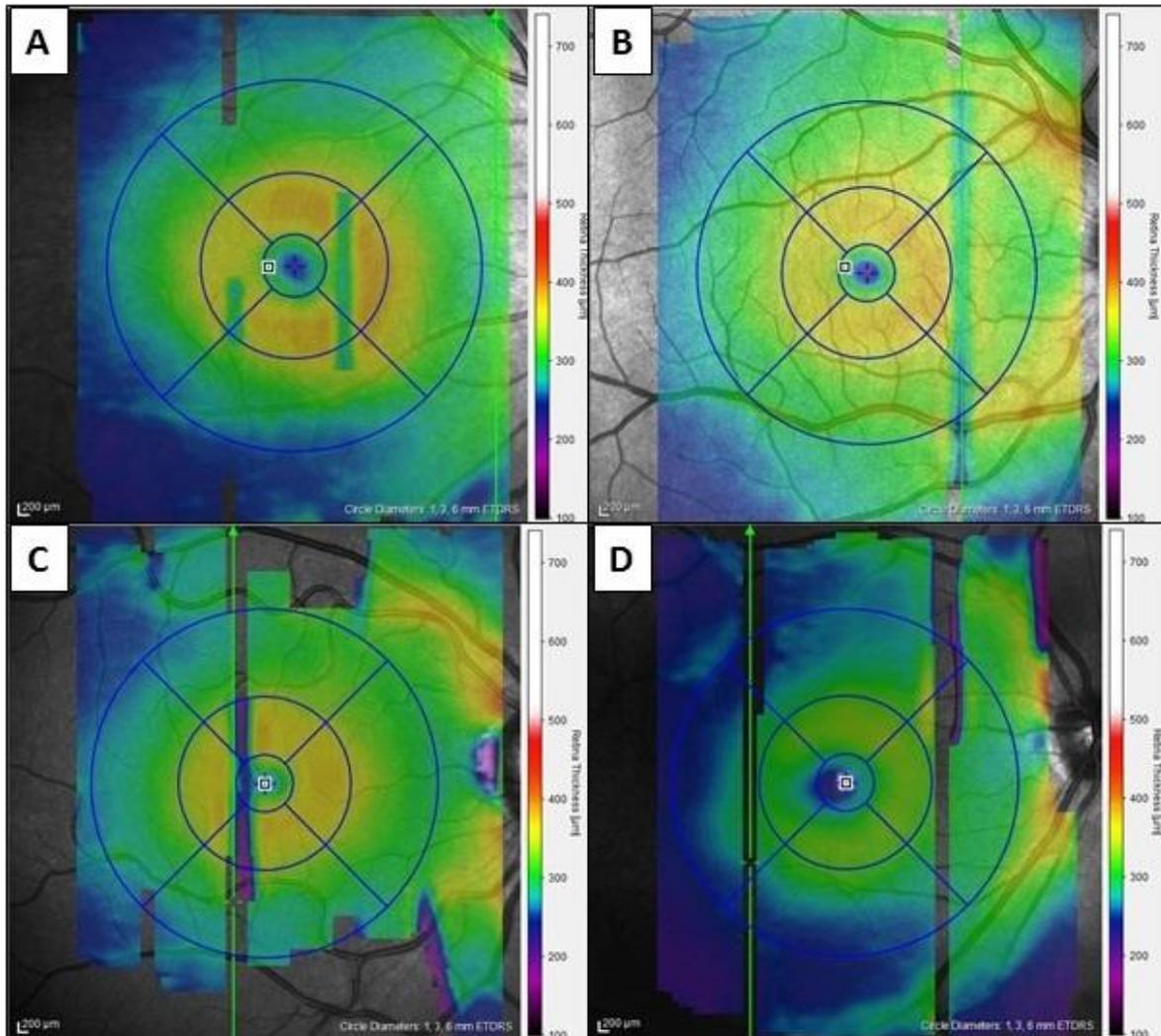
## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: OSCAR-IB Qualitätskriterien für die Optische Kohärenztomographie (OCT)</i> .....	27
<i>Tabelle 2: Demographische und krankheitsspezifische Daten</i> .....	36
<i>Tabelle 3: Psychopharmakologische Therapie der Patientengruppe</i> .....	37
<i>Tabelle 4: Kombinationen der psychopharmakologischen Medikation</i> .....	38
<i>Tabelle 5: Vergleich des rechten und linken Auges</i> .....	39
<i>Tabelle 6: Durchschnittliche Volumina und Schichtdicken des rechten Auges</i> .....	40
<i>Tabelle 7: Durchschnittliche Volumina und Schichtdicken des linken Auges</i> .....	42
<i>Tabelle 8: Korrelationen der patientenbezogenen Daten und der Messgrößen der optischen Kohärenztomographie (OCT) des rechten Auges</i> .....	47
<i>Tabelle 9: Korrelationen der patientenbezogenen Daten und der Messgrößen der optischen Kohärenztomographie des linken Auges</i> .....	49
<i>Tabelle 11: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie (OCT) des rechten und linken Auges der Patienten mit Depression – Gesamte Retina</i> .....	92
<i>Tabelle 12: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der Patienten mit Depression – retinale Nervenfaserschicht (RNFL)</i> .....	94
<i>Tabelle 13: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der Patienten mit Depression – Ganglienzell (GCL)- und innere plexiforme Schicht (IPL)</i> .....	97
<i>Tabelle 14: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der Patienten mit Depression – Innere nukleäre Schicht (INL)</i> .....	99

<i>Tabelle 15: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patienten mit Depression – äußere plexiforme Schicht (OPL).....</i>	<i>102</i>
<i>Tabelle 16: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der Patienten mit Depression – äußere nukleäre Schicht (ONL).....</i>	<i>104</i>
<i>Tabelle 17: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der gesunden Kontrollprobanden – Gesamte Retina .....</i>	<i>107</i>
<i>Tabelle 18: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der gesunden Kontrollprobanden – retinale Nervenfaserschicht (RNFL) .....</i>	<i>109</i>
<i>Tabelle 19: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der gesunden Kontrollprobanden – Ganglienzell (GCL)- und innere plexiforme Schicht (IPL) .....</i>	<i>111</i>
<i>Tabelle 20: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der gesunden Kontrollprobanden – innere nukleäre Schicht (INL) .....</i>	<i>113</i>
<i>Tabelle 21: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der gesunden Kontrollprobanden – äußere plexiforme Schicht (OPL).....</i>	<i>115</i>
<i>Tabelle 22: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie (OCT) des rechten und linken Auges der gesunden Kontrollprobanden – äußere nukleäre Schicht.....</i>	<i>117</i>

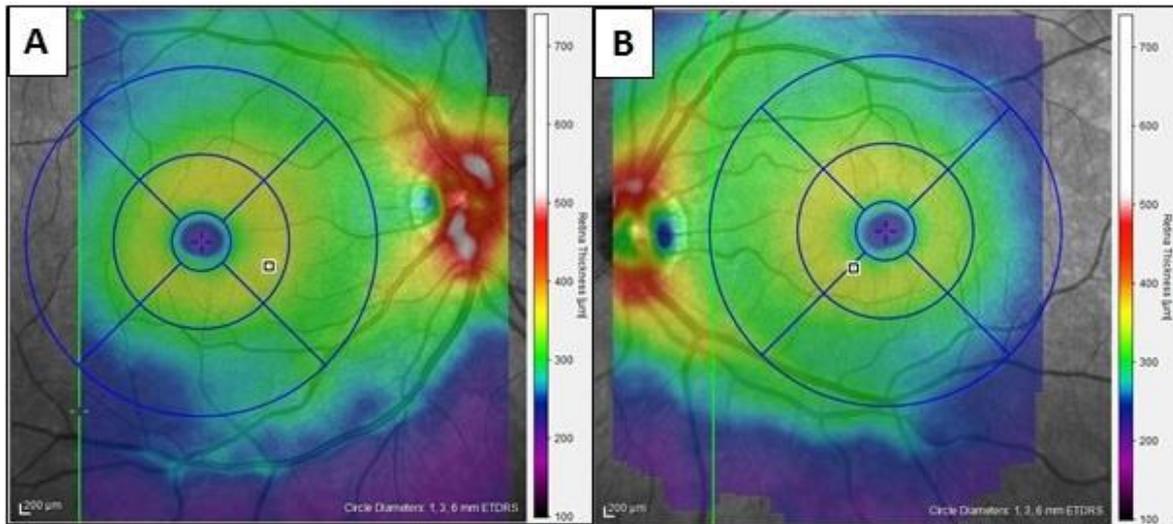
## Anhang

### Ausgeschlossene Bilder



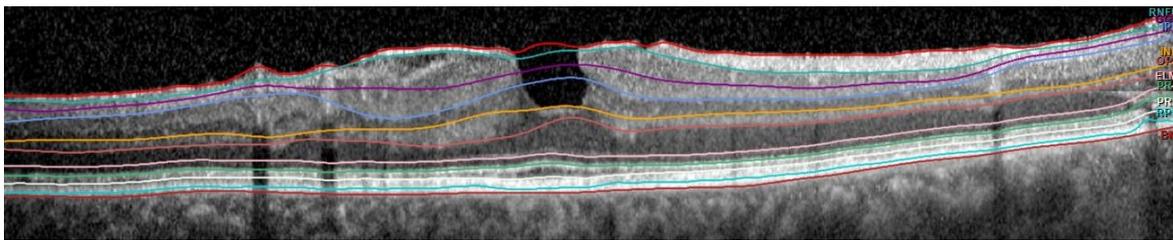
**Abbildung 20: Qualitativ minderwertige Bilder der optischen Kohärenztomographie (OCT)**

Die OCT-Bilder A-D mussten aufgrund mangelnder Qualität ausgeschlossen werden. A und B zeigen Bilder mit Bereichen, in denen die Schichtdicke falsch niedrig gemessen wurde. Bei korrekter Messung sollte sich ein homogenes Bild des Standardkreises darstellen. In den Bildern C und D stellen sich Bereiche dar, in denen es der Software nicht möglich war, Werte für alle vertikalen Scans zu ermitteln.



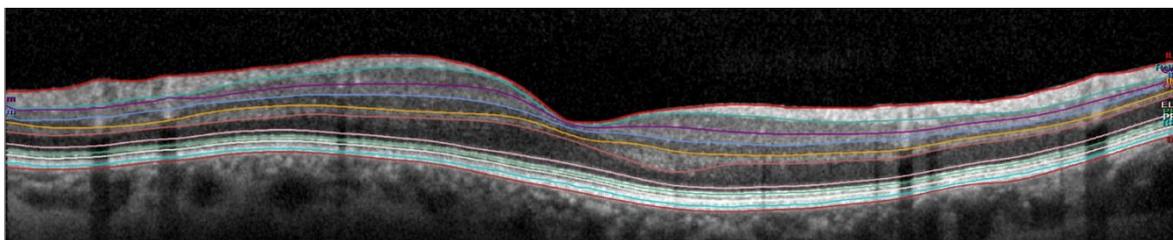
**Abbildung 21: Abgeschnittene Bilder der optischen Kohärenztomographie (OCT)**

In beiden OCT-Bildern A und B ist jeweils der temporale Sektor T2 von der Software nicht vollständig erfasst worden. Da so keine adäquaten Werte ermittelt werden konnten bzw. der Bereich der Interpolation zu groß wäre, wurden diese Bilder aus der Auswertung ausgeschlossen.



**Abbildung 22: Maculaforamen**

Abbildung 22 zeigt das Bild eines Maculaforamens. Diese Pathologie wurde durch die augenärztliche Untersuchung nicht festgestellt. Die Abbildung zeigt eindrücklich, dass die Software der optischen Kohärenztomographie insbesondere im Bereich der Fovea centralis nicht in der Lage ist die Schichten adäquat voneinander abzugrenzen, weshalb das Bild aus der Auswertung genommen wurde.



**Abbildung 23: gebogene Retina**

Abbildung 23 stellt die Aufnahme der Region der Fovea centralis einer gebogenen Retina dar. Dieses Bild wurde aus der Auswertung genommen, da eine Beeinflussung der Gesamtwerte aufgrund dieser Anomalie vermieden werden sollte.

## Anhang „Patienteninformation“ entfernt

## Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie aller Sektoren

**Tabelle 10: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie (OCT) des rechten und linken Auges der Patienten mit Depression – Gesamte Retina**

Dargestellt sind die Werte der einzelnen Standardsektoren nach der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) des Maculavolumenscans von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden. Jeder Patient erhielt eine individuelle Nummer zur Anonymisierung seiner Daten. Auge 1 entspricht dem rechten, Auge 2 dem linken Auge. „IK“ entspricht der durchschnittlichen Schichtdicke des inneren Kreises des Standardkreises, „ÄK“ der durchschnittlichen Schichtdicke des äußeren Sektors des Standardkreises. TV = Totales Volumen. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. N = Nasaler Sektor des Standardkreises. T = Temporaler Sektor des Standardkreises. S = Superior Sektor des Standardkreises. I = Inferiorer Sektor des Standardkreises. N1 = innerer nasaler Sektor. N2 = äußerer nasaler Sektor. Weitere Ziffergebung (T1, T2, S1, S2, I1, I2) analog zu N1 und N2.

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [µM]	N1 [µM]	N2 [µM]	S1 [µM]	S2 [µM]	T1 [µM]	T2 [µM]	I1 [µM]	I2 [µM]	IK[µM]	ÄK [µM]
105575801	1	8,85	260	342	326	352	315	332	294	343	290	342,25	306,25
105575801	2	8,85	251	336	327	348	309	334	297	344	297	340,5	307,5
114767707	1	8,46	267	335	305	338	289	321	281	334	288	332	290,75
114767707	2	8,55	269	339	304	339	292	326	290	338	289	335,5	293,75
105363704	1												
105363704	2	9,25	290	367	332	365	324	347	301	359	318	359,5	318,75
129131510	1	9,63	290	377	357	377	336	361	314	374	325	372,25	333
129131510	2	9,61	290	380	357	377	333	359	311	377	328	373,25	332,25
104414511	1	8,18	271	347	299	336	267	324	269	343	268	337,5	275,75
104414511	2	8,22	268	343	294	337	279	325	269	339	271	336	278,25
121989711	1												
121989711	2	8,95	279	362	324	363	310	350	297	359	292	358,5	305,75
111434409	1	9,16	300	371	338	366	317	351	291	366	306	363,5	313
111434409	2	9,10	292	370	334	363	312	352	294	366	303	362,75	310,75
117636408	1												
117636408	2	8,29	279	338	299	330	286	326	271	332	273	331,5	282,25
109333506	1	8,61	284	345	313	345	295	331	280	345	290	341,5	294,5

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [µM]	N1 [µM]	N2 [µM]	S1 [µM]	S2 [µM]	T1 [µM]	T2 [µM]	I1 [µM]	I2 [µM]	IK[µM]	ÄK [µM]
109333506	2	8,67	282	346	317	348	300	332	281	346	289	343	296,75
130101311	1	8,39	299	346	301	340	284	334	274	338	278	339,5	284,25
130101311	2	8,49	303	354	307	345	294	333	272	338	277	342,5	287,5
130273010	1	8,53	265	343	315	345	290	336	274	355	282	344,75	290,25
130273010	2	8,61	269	347	313	351	290	339	281	356	286	348,25	292,5
122787901	1	8,91	283	349	325	357	303	339	295	356	300	350,25	305,75
122787901	2	8,78	284	347	319	358	310	339	291	343	283	346,75	300,75
124868910	1		260	339	317	343	295	328		331	275	335,25	
124868910	2		258	338	315	341	293	327		331	287	334,25	
125293110	1	8,53	277	349	321	338	297	321	265	342	286	337,5	292,25
125293110	2	8,58	274	346	323	342	296	318	267	338	294	336	295
122657106	1	8,21	274	327	302	327	279	312	268	332	274	324,5	280,75
122657106	2	8,23	269	326	304	331	277	309	273	324	277	322,5	282,75
118555704	1	8,65	260	338	314	338	303	325	284	338	295	334,75	299
118555704	2	8,68	258	339	314	342	309	329	282	336	296	336,5	300,25
121637105	1	9,10	283	357	335	354	310	337	301	358	312	351,5	314,5
121637105	2	9,10	283	356	337	358	315	338	300	356	305	352	314,25
101091112	1	9,00	255	347	347	352	323	318	285	340	303	339,25	314,5
101091112	2	9,24	258	347	360	354	328	324	295	349	314	343,5	324,25
117909201	1	8,35	257	330	307	334	293	318	270	325	280	326,75	287,5
117909201	2	8,39	258	331	308	334	295	319	274	321	281	326,25	289,5
123192207	1	8,22	274	334	299	334	280	325	270	332	267	331,25	279
123192207	2	8,28	276	335	302	333	281	326	272	333	272	331,75	281,75
117080912	1												
117080912	2	8,73	279	347	322	352	304	331	278	349	294	344,75	299,5
113616402	1	8,77	315	368	319	358	303	342	280	350	285	354,5	296,75
113616402	2	8,91	313	375	323	358	303	345	284	356	298	358,5	302
113808212	1	9,05	290	367	327	367	312	352	295	365	299	362,75	308,25

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu\text{M}$ ]	N1 [ $\mu\text{M}$ ]	N2 [ $\mu\text{M}$ ]	S1 [ $\mu\text{M}$ ]	S2 [ $\mu\text{M}$ ]	T1 [ $\mu\text{M}$ ]	T2 [ $\mu\text{M}$ ]	I1 [ $\mu\text{M}$ ]	I2 [ $\mu\text{M}$ ]	IK[ $\mu\text{M}$ ]	ÄK [ $\mu\text{M}$ ]
113808212	2	9,02	290	369	331	369	312	348	289	359	297	361,25	307,25
131414210	1												
131414210	2	8,16	260	322	303	323	282	303	263	320	276	317	281
102353707	1	8,26	258	323	302	329	288	318	273	325	275	323,75	284,5
102353707	2	8,26	254	323	302	330	289	319	270	326	274	324,5	283,75
114535401	1	8,57	261	345	311	343	298	330	278	343	288	340,25	293,75
114535401	2	8,55	267	345	313	346	295	329	274	345	287	341,25	292,25
126545702	1	8,74	281	351	326	355	309	330	278	342	285	344,5	299,5
126545702	2	8,76	283	351	325	353	306	331	282	345	289	345	300,5
121303207	1	8,98	278	364	342	362	308	339	288	361	293	356,5	307,75
121303207	2	9,09	270	363	342	365	311	340	298	358	301	356,5	313

**Tabelle 11: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der Patienten mit Depression – retinale Nervenfaserschicht (RNFL)**

Dargestellt sind die Werte der einzelnen Standardsektoren nach der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) des Maculavolumenscans von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden. Jeder Patient erhielt eine individuelle Nummer zur Anonymisierung seiner Daten. Auge 1 entspricht dem rechten, Auge 2 dem linken Auge. „IK“ entspricht der durchschnittlichen Schichtdicke des inneren Kreises des Standardkreises, „ÄK“ der durchschnittlichen Schichtdicke des äußeren Sektors des Standardkreises. TV = Totales Volumen. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. N = Nasaler Sektor des Standardkreises. T = Temporaler Sektor des Standardkreises. S = Superior Sektor des Standardkreises. I = Inferiorer Sektor des Standardkreises. N1 = innerer nasaler Sektor. N2 = äußerer nasaler Sektor. Weitere Ziffergebung (T1, T2, S1, S2, I1, I2) analog zu N1 und N2.

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu\text{M}$ ]	N1 [ $\mu\text{M}$ ]	N2 [ $\mu\text{M}$ ]	S1 [ $\mu\text{M}$ ]	S2 [ $\mu\text{M}$ ]	T1 [ $\mu\text{M}$ ]	T2 [ $\mu\text{M}$ ]	I1 [ $\mu\text{M}$ ]	I2 [ $\mu\text{M}$ ]	IK[ $\mu\text{M}$ ]	ÄK [ $\mu\text{M}$ ]
105575801	1	1,06	10	21	63	26	45	16	19	27	44	22,5	42,75
105575801	2	1,05	11	20	61	26	41	18	19	29	47	23,25	42
114767707	1	0,78	11	17	42	21	31	16	17	19	34	18,25	31
114767707	2	0,82	11	19	43	23	33	17	18	22	36	20,25	32,5
105363704	1												
105363704	2	0,99	13	22	54	28	43	18	17	27	43	23,75	39,25

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 12

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [µM]	N1 [µM]	N2 [µM]	S1 [µM]	S2 [µM]	T1 [µM]	T2 [µM]	I1 [µM]	I2 [µM]	IK[µM]	ÄK [µM]
129131510	1	1,03	11	20	59	25	43	16	19	26	45	21,75	41,5
129131510	2	1,08	11	24	61	26	44	18	20	28	48	24	43,25
104414511	1	0,84	11	23	48	25	27	18	19	27	36	23,25	32,5
104414511	2	0,85	12	21	44	26	35	20	18	26	34	23,25	32,75
121989711	1												
121989711	2	0,87	11	19	47	23	36	17	17	26	37	21,25	34,25
111434409	1	0,9	15	22	51	25	37	16	17	26	36	22,25	35,25
111434409	2	0,95	13	25	53	27	37	19	19	28	39	24,75	37
117636408	1												
117636408	2	0,94	14	25	49	25	39	18	20	29	40	24,25	37
109333506	1	0,87	14	23	49	23	34	16	17	25	36	21,75	34
109333506	2	0,9	14	22	49	25	37	17	18	27	37	22,75	35,25
130101311	1	0,88	14	21	46	26	33	18	18	24	40	22,25	34,25
130101311	2	0,88	15	20	46	26	36	18	17	24	38	22	34,25
130273010	1	0,9	7	19	47	25	39	17	18	28	38	22,25	35,5
130273010	2	0,91	9	20	50	27	37	17	18	26	39	22,5	36
122787901	1	1,14	13	25	66	31	42	19	21	29	52	26	45,25
122787901	2	1,08	13	24	64	28	49	18	19	28	40	24,5	43
124868910	1		11	23	58	26	38	16		27	47	23	
124868910	2		10	21	54	25	37	17		26	52	22,25	
125293110	1	0,98	15	21	54	25	45	16	17	25	40	21,75	39
125293110	2	1,03	14	21	60	26	42	16	18	27	46	22,5	41,5
122657106	1	0,95	14	24	51	28	36	18	19	29	41	24,75	36,75
122657106	2	0,92	14	23	51	28	35	18	18	27	39	24	35,75
118555704	1	1,25	11	24	63	31	63	18	22	29	56	25,5	51

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 12

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu$ M]	N1 [ $\mu$ M]	N2 [ $\mu$ M]	S1 [ $\mu$ M]	S2 [ $\mu$ M]	T1 [ $\mu$ M]	T2 [ $\mu$ M]	I1 [ $\mu$ M]	I2 [ $\mu$ M]	IK[ $\mu$ M]	ÄK [ $\mu$ M]
11855704	2	1,22	11	23	63	28	60	19	22	29	53	24,75	49,5
121637105	1	0,92	13	19	53	22	35	15	16	24	43	20	36,75
121637105	2	0,94	13	19	56	23	38	15	18	24	40	20,25	38
101091112	1	1,06	12	22	59	30	49	17	18	29	44	24,5	42,5
101091112	2	0,97	11	20	53	26	41	18	19	26	41	22,5	38,5
117909201	1	0,88	11	19	44	23	39	15	17	23	40	20	35
117909201	2	0,9	12	19	46	23	39	17	18	22	40	20,25	35,75
123192207	1	0,86	13	23	47	25	33	19	19	31	33	24,5	33
123192207	2	0,87	12	21	48	24	36	17	18	26	35	22	34,25
117080912	1												
117080912	2	1,1	13	23	64	29	46	19	20	30	46	25,25	44
113616402	1	0,91	16	26	49	29	36	19	18	29	36	25,75	34,75
113616402	2	0,98	15	28	52	28	37	20	19	30	43	26,5	37,75
113808212	1	1,05	13	22	58	27	42	18	20	29	48	24	42
113808212	2	1,04	13	25	61	26	40	18	19	29	46	24,5	41,5
131414210	1												
131414210	2	0,82	13	19	44	23	32	17	16	24	36	20,75	32
102353707	1	0,91	11	20	48	24	42	17	18	25	37	21,5	36,25
102353707	2	0,95	12	22	48	25	39	19	20	28	44	23,5	37,75
114535401	1	0,88	11	20	47	24	37	17	17	26	37	21,75	34,5
114535401	2	0,85	12	21	48	22	35	15	16	24	36	20,5	33,75
126545702	1	0,88	14	20	47	24	35	17	18	25	37	21,5	34,25
126545702	2	0,88	14	20	48	22	35	16	18	26	39	21	35
121303207	1	0,86	12	21	53	25	37	16	16	25	28	21,75	33,5
121303207	2	0,96	10	22	54	26	37	17	20	26	42	22,75	38,25

**Tabelle 12: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der Patienten mit Depression – Ganglienzell (GCL)- und innere plexiforme Schicht (IPL)**

Dargestellt sind die Werte der einzelnen Standardsektoren nach der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) des Maculavolumenscans von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden. Jeder Patient erhielt eine individuelle Nummer zur Anonymisierung seiner Daten. Auge 1 entspricht dem rechten, Auge 2 dem linken Auge. „IK“ entspricht der durchschnittlichen Schichtdicke des inneren Kreises des Standardkreises, „ÄK“ der durchschnittlichen Schichtdicke des äußeren Sektors des Standardkreises. TV = Totales Volumen. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. N = Nasaler Sektor des Standardkreises. T = Temporaler Sektor des Standardkreises. S = Superior Sektor des Standardkreises. I = Inferiorer Sektor des Standardkreises. N1 = innerer nasaler Sektor. N2 = äußerer nasaler Sektor. Weitere Ziffergebung (T1,T2,S1,S2,I1,I2) analog zu N1 und N2.

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [µM]	N1 [µM]	N2 [µM]	S1 [µM]	S2 [µM]	T1 [µM]	T2 [µM]	I1 [µM]	I2 [µM]	IK[µM]	ÄK [µM]
105575801	1	2,19	34	96	75	101	71	95	81	99	65	97,75	73
105575801	2	2,19	30	93	75	101	69	95	83	100	66	97,25	73,25
114767707	1	1,86	30	80	66	86	59	75	66	83	59	81	62,5
114767707	2	1,89	32	83	66	86	58	78	69	86	61	83,25	63,5
105363704	1												
105363704	2	2,29	47	112	77	106	71	102	79	107	70	106,75	74,25
129131510	1	2,21	32	97	74	101	72	94	80	99	69	97,75	73,75
129131510	2	2,16	32	96	73	99	70	93	77	98	69	96,5	72,25
104414511	1	1,79	34	94	60	90	51	86	60	94	53	91	56
104414511	2	1,81	32	94	59	90	52	88	62	94	55	91,5	57
121989711	1												
121989711	2	2,12	32	99	74	103	68	98	74	102	61	100,5	69,25
111434409	1	2,13	42	100	75	102	68	99	69	102	66	100,75	69,5
111434409	2	2,11	44	98	72	99	66	98	71	101	64	99	68,25
117636408	1												
117636408	2	1,86	36	94	63	88	57	90	64	91	53	90,75	59,25
109333506	1	2,07	46	98	71	100	63	95	68	104	64	99,25	66,5
109333506	2	2,08	44	100	72	100	65	96	68	101	64	99,25	67,25
130101311	1	1,89	49	92	60	92	58	90	66	92	57	91,5	60,25



PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu\text{M}$ ]	N1 [ $\mu\text{M}$ ]	N2 [ $\mu\text{M}$ ]	S1 [ $\mu\text{M}$ ]	S2 [ $\mu\text{M}$ ]	T1 [ $\mu\text{M}$ ]	T2 [ $\mu\text{M}$ ]	I1 [ $\mu\text{M}$ ]	I2 [ $\mu\text{M}$ ]	IK[ $\mu\text{M}$ ]	ÄK [ $\mu\text{M}$ ]
131414210	2	1,9	39	89	68	89	60	84	63	91	59	88,25	62,5
102353707	1	1,94	35	90	69	93	61	86	69	90	56	89,75	63,75
102353707	2	1,92	34	87	70	93	62	88	66	90	54	89,5	63
114535401	1	2,11	36	100	73	99	69	95	72	99	65	98,25	69,75
114535401	2	2,11	37	96	75	102	67	96	69	98	65	98	69
126545702	1	2,12	42	98	74	101	69	94	70	98	64	97,75	69,25
126545702	2	2,12	39	101	74	102	69	91	70	102	62	99	68,75
121303207	1	2,07	34	99	75	104	65	86	66	101	63	97,5	67,25
121303207	2	2,14	36	100	76	104	66	89	76	102	63	98,75	70,25

**Tabelle 13: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der Patienten mit Depression – Innere nukleäre Schicht (INL)**

Dargestellt sind die Werte der einzelnen Standardsektoren nach der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) des Maculavolumenscans von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden. Jeder Patient erhielt eine individuelle Nummer zur Anonymisierung seiner Daten. Auge 1 entspricht dem rechten, Auge 2 dem linken Auge. „IK“ entspricht der durchschnittlichen Schichtdicke des inneren Kreises des Standardkreises, „ÄK“ der durchschnittlichen Schichtdicke des äußeren Sektors des Standardkreises. TV = Totales Volumen. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. N = Nasaler Sektor des Standardkreises. T = Temporaler Sektor des Standardkreises. S = Superior Sektor des Standardkreises. I = Inferiorer Sektor des Standardkreises. N1 = innerer nasaler Sektor. N2 = äußerer nasaler Sektor. Weitere Ziffergebung (T1, T2, S1, S2, I1, I2) analog zu N1 und N2.

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu\text{M}$ ]	N1 [ $\mu\text{M}$ ]	N2 [ $\mu\text{M}$ ]	S1 [ $\mu\text{M}$ ]	S2 [ $\mu\text{M}$ ]	T1 [ $\mu\text{M}$ ]	T2 [ $\mu\text{M}$ ]	I1 [ $\mu\text{M}$ ]	I2 [ $\mu\text{M}$ ]	IK[ $\mu\text{M}$ ]	ÄK [ $\mu\text{M}$ ]
105575801	1	1	17	42	35	41	35	36	36	42	33	40,25	34,75
105575801	2	1,02	15	40	36	43	35	39	37	42	34	41	35,5
114767707	1	1,01	17	41	37	43	33	38	33	45	35	41,75	34,5
114767707	2	0,99	14	43	34	41	32	39	35	42	34	41,25	33,75
105363704	1												
105363704	2	1,06	21	45	34	44	36	40	37	41	38	42,5	36,25
129131510	1	1,08	15	54	40	48	36	40	35	44	35	46,5	36,5
129131510	2	1,08	16	44	40	42	35	42	36	46	39	43,5	37,5

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 14

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu\text{M}$ ]	N1 [ $\mu\text{M}$ ]	N2 [ $\mu\text{M}$ ]	S1 [ $\mu\text{M}$ ]	S2 [ $\mu\text{M}$ ]	T1 [ $\mu\text{M}$ ]	T2 [ $\mu\text{M}$ ]	I1 [ $\mu\text{M}$ ]	I2 [ $\mu\text{M}$ ]	IK[ $\mu\text{M}$ ]	ÄK [ $\mu\text{M}$ ]
104414511	1	0,93	18	45	34	40	29	37	31	45	29	41,75	30,75
104414511	2	0,94	18	44	33	40	31	38	34	41	30	40,75	32
121989711	1												
121989711	2	0,99	19	42	34	45	32	44	35	43	31	43,5	33
111434409	1	1,06	23	50	38	48	35	43	34	48	34	47,25	35,25
111434409	2	1,04	22	51	36	47	33	43	34	49	33	47,5	34
117636408	1												
117636408	2	0,87	20	34	31	38	31	35	29	35	28	35,5	29,75
109333506	1	0,93	22	42	32	40	32	36	31	37	31	38,75	31,5
109333506	2	0,95	22	39	32	41	33	38	33	39	31	39,25	32,25
130101311	1	0,98	26	46	34	42	31	41	34	45	31	43,5	32,5
130101311	2	1,01	26	47	35	45	32	43	34	47	32	45,5	33,25
130273010	1	0,99	15	45	35	45	31	45	32	50	32	46,25	32,5
130273010	2	1,01	18	49	35	50	31	43	34	48	31	47,5	32,75
122787901	1	1,02	24	45	35	45	33	41	36	42	33	43,25	34,25
122787901	2	1,02	23	44	35	43	34	41	37	41	33	42,25	34,75
124868910	1		16	36	33	37	31	37		37	29	36,75	
124868910	2		14	38	33	38	32	37		35	30	37	
125293110	1	0,98	19	44	36	41	33	38	32	41	33	41	33,5
125293110	2	0,96	17	41	35	39	31	38	32	41	34	39,75	33
122657106	1	0,91	20	40	32	38	30	38	31	41	29	39,25	30,5
122657106	2	0,9	19	38	32	39	29	34	31	39	30	37,5	30,5
118555704	1	0,87	16	36	31	35	29	33	32	36	30	35	30,5
118555704	2	0,9	14	37	31	37	30	35	32	37	31	36,5	31
121637105	1	1,01	16	42	37	41	34	33	35	40	35	39	35,25

Fortsetzung |

Fortsetzung Tabelle 14

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu\text{M}$ ]	N1 [ $\mu\text{M}$ ]	N2 [ $\mu\text{M}$ ]	S1 [ $\mu\text{M}$ ]	S2 [ $\mu\text{M}$ ]	T1 [ $\mu\text{M}$ ]	T2 [ $\mu\text{M}$ ]	I1 [ $\mu\text{M}$ ]	I2 [ $\mu\text{M}$ ]	IK[ $\mu\text{M}$ ]	ÄK [ $\mu\text{M}$ ]
121637105	2	1,02	17	42	37	41	34	37	38	39	34	39,75	35,75
101091112	1	0,95	15	39	35	41	33	38	31	38	32	39	32,75
101091112	2	1	15	40	39	41	35	36	34	39	33	39	35,25
117909201	1	0,93	14	39	35	40	32	34	30	37	31	37,5	32
117909201	2	0,93	12	36	34	38	32	37	31	37	32	37	32,25
123192207	1	0,89	24	43	30	40	28	40	31	40	27	40,75	29
123192207	2	0,9	24	40	31	39	28	39	32	41	29	39,75	30
117080912	1												
117080912	2	0,91	19	41	32	42	30	39	29	41	30	40,75	30,25
113616402	1	0,94	29	44	33	41	30	39	30	42	30	41,5	30,75
113616402	2	0,96	28	45	34	42	31	42	31	40	32	42,25	32
113808212	1	1,04	20	44	36	45	35	43	36	45	34	44,25	35,25
113808212	2	1,06	21	43	36	45	36	47	36	46	36	45,25	36
131414210	1												
131414210	2	0,89	17	36	32	39	31	32	31	34	30	35,25	31
102353707	1	0,96	17	41	34	41	31	41	32	42	33	41,25	32,5
102353707	2	0,97	14	42	35	41	32	42	31	44	32	42,25	32,5
114535401	1	1	14	41	37	43	34	39	33	40	35	40,75	34,75
114535401	2	1	14	42	35	42	34	41	34	42	35	41,75	34,5
126545702	1	1,01	22	42	36	42	36	41	34	42	33	41,75	34,75
126545702	2	1,01	22	40	36	45	35	39	34	38	33	40,5	34,5
121303207	1	1,04	19	45	37	45	34	43	35	44	34	44,25	35
121303207	2	1,02	16	43	37	41	34	43	35	44	34	42,75	35

**Tabelle 14: OCT-Einzelwerte des rechten und linken Auges der Patienten mit Depression – äußere plexiforme Schicht (OPL)**

Dargestellt sind die Werte der einzelnen Standardsektoren nach der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) des Maculavolumenscans von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden. Jeder Patient erhielt eine individuelle Nummer zur Anonymisierung seiner Daten. Auge 1 entspricht dem rechten, Auge 2 dem linken Auge. „IK“ entspricht der durchschnittlichen Schichtdicke des inneren Kreises des Standardkreises, „ÄK“ der durchschnittlichen Schichtdicke des äußeren Sektors des Standardkreises. TV = Totales Volumen. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. N = Nasaler Sektor des Standardkreises. T = Temporaler Sektor des Standardkreises. S = Superior Sektor des Standardkreises. I = Inferiorer Sektor des Standardkreises. N1 = innerer nasaler Sektor. N2 = äußerer nasaler Sektor. Weitere Ziffergebung (T1, T2, S1, S2, I1, I2) analog zu N1 und N2.

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [µM]	N1 [µM]	N2 [µM]	S1 [µM]	S2 [µM]	T1 [µM]	T2 [µM]	I1 [µM]	I2 [µM]	IK[µM]	ÄK [µM]
105575801	1	0,84	24	44	29	40	27	28	27	36	28	37	27,75
105575801	2	0,82	23	35	30	33	27	30	27	34	27	33	27,75
114767707	1	0,92	26	76	41	33	26	25	24	37	28	42,75	29,75
114767707	2	0,79	21	32	30	31	27	27	26	28	28	29,5	27,75
105363704	1												
105363704	2	0,79	31	32	28	34	27	29	26	32	27	31,75	27
129131510	1	0,99	34	71	35	50	30	31	29	37	32	47,25	31,5
129131510	2	0,86	27	36	32	42	28	30	29	33	28	35,25	29,25
104414511	1	0,97	37	69	40	39	27	29	26	40	31	44,25	31
104414511	2	0,93	24	48	36	33	27	33	30	45	31	39,75	31
121989711	1												
121989711	2	0,78	36	28	25	35	26	40	27	28	25	32,75	25,75
111434409	1	0,88	28	66	41	28	25	24	23	34	28	38	29,25
111434409	2	0,72	24	28	26	27	25	25	23	28	26	27	25
117636408	1												
117636408	2	0,82	31	31	28	35	29	30	27	38	28	33,5	28
109333506	1	0,73	25	29	27	29	24	26	24	30	25	28,5	25
109333506	2	0,72	23	30	26	28	24	27	25	28	25	28,25	25
130101311	1	0,72	26	28	26	28	24	28	24	30	25	28,5	24,75
130101311	2	0,73	29	31	26	28	24	27	24	32	24	29,5	24,5
130273010	1	0,81	21	49	31	33	26	29	27	28	25	34,75	27,25
130273010	2	0,83	29	61	33	31	25	26	24	32	26	37,5	27

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu$ M]	N1 [ $\mu$ M]	N2 [ $\mu$ M]	S1 [ $\mu$ M]	S2 [ $\mu$ M]	T1 [ $\mu$ M]	T2 [ $\mu$ M]	I1 [ $\mu$ M]	I2 [ $\mu$ M]	IK[ $\mu$ M]	ÄK [ $\mu$ M]
122787901	1	0,72	25	27	26	27	24	26	25	31	25	27,75	25
122787901	2	0,75	28	29	26	34	25	30	27	28	24	30,25	25,5
124868910	1		33	26	25	38	27	52		34	26	37,5	
124868910	2		31	67	36	35	26	26		36	26	41	
125293110	1	0,75	25	30	32	28	24	26	23	29	25	28,25	26
125293110	2	0,74	27	26	25	29	25	30	26	29	26	28,5	25,5
122657106	1	0,7	22	26	25	27	24	25	25	27	25	26,25	24,75
122657106	2	0,71	26	28	26	27	23	25	24	27	25	26,75	24,5
118555704	1	0,78	25	30	27	33	26	30	26	33	26	31,5	26,25
118555704	2	0,77	24	30	27	31	26	30	26	32	27	30,75	26,5
121637105	1	0,93	38	72	41	41	26	26	25	35	27	43,5	29,75
121637105	2	0,73	23	26	25	30	24	28	26	29	25	28,25	25
101091112	1	0,74	22	28	27	28	25	25	25	31	25	28	25,5
101091112	2	0,8	22	30	29	31	28	27	26	34	28	30,5	27,75
117909201	1	0,83	30	61	35	33	24	24	22	34	25	38	26,5
117909201	2	0,75	29	25	24	30	24	38	27	31	25	31	25
123192207	1	0,8	27	38	30	33	26	29	26	32	25	33	26,75
123192207	2	0,85	37	52	33	36	26	30	26	32	26	37,5	27,75
117080912	1												
117080912	2	0,73	21	41	26	30	25	25	24	28	24	31	24,75
113616402	1	0,82	33	53	32	31	25	26	24	33	27	35,75	27
113616402	2	0,76	31	30	26	28	25	30	26	33	27	30,25	26
113808212	1	0,94	25	61	40	36	29	29	27	37	29	40,75	31,25
113808212	2	0,92	24	30	28	35	29	47	38	35	31	36,75	31,5
131414210	1												
131414210	2	0,74	21	30	27	27	25	29	25	29	26	28,75	25,75

Fortsetzung |

## Fortsetzung Tabelle 15

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu$ M]	N1 [ $\mu$ M]	N2 [ $\mu$ M]	S1 [ $\mu$ M]	S2 [ $\mu$ M]	T1 [ $\mu$ M]	T2 [ $\mu$ M]	I1 [ $\mu$ M]	I2 [ $\mu$ M]	IK[ $\mu$ M]	ÄK [ $\mu$ M]
102353707	1	0,85	29	42	38	35	27	26	25	29	26	33	29
102353707	2	0,77	23	27	26	33	26	28	28	28	26	29	26,5
114535401	1	0,79	24	34	30	33	25	28	25	33	27	32	26,75
114535401	2	0,82	27	27	26	34	25	48	29	34	28	35,75	27
126545702	1	0,81	33	27	26	30	27	42	27	40	27	34,75	26,75
126545702	2	0,76	25	27	26	30	27	30	27	30	25	29,25	26,25
121303207	1	0,79	21	31	29	32	27	28	27	31	27	30,5	27,5
121303207	2	0,79	20	29	29	32	26	28	26	33	27	30,5	27

**Tabelle 15: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der Patienten mit Depression – äußere nukleäre Schicht (ONL)**

Dargestellt sind die Werte der einzelnen Standardsektoren nach der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) des Maculavolumenscans von depressiven Patienten, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert wurden. Jeder Patient erhielt eine individuelle Nummer zur Anonymisierung seiner Daten. Auge 1 entspricht dem rechten, Auge 2 dem linken Auge. „IK“ entspricht der durchschnittlichen Schichtdicke des inneren Kreises des Standardkreises, „ÄK“ der durchschnittlichen Schichtdicke des äußeren Sektors des Standardkreises. TV = Totales Volumen. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. N = Nasaler Sektor des Standardkreises. T = Temporaler Sektor des Standardkreises. S = Superior Sektor des Standardkreises. I = Inferiorer Sektor des Standardkreises. N1 = innerer nasaler Sektor. N2 = äußerer nasaler Sektor. Weitere Ziffergebung (T1, T2, S1, S2, I1, I2) analog zu N1 und N2.

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu$ M]	N1 [ $\mu$ M]	N2 [ $\mu$ M]	S1 [ $\mu$ M]	S2 [ $\mu$ M]	T1 [ $\mu$ M]	T2 [ $\mu$ M]	I1 [ $\mu$ M]	I2 [ $\mu$ M]	IK[ $\mu$ M]	ÄK [ $\mu$ M]
105575801	1	1,62	88	59	51	67	62	79	57	60	46	66,25	54
105575801	2	1,65	86	70	51	68	61	76	56	63	48	69,25	54
114767707	1	1,68	99	41	42	75	62	88	64	70	53	68,5	55,25
114767707	2	1,79	102	79	53	77	61	82	62	76	53	78,5	57,25
105363704	1												
105363704	2	1,84	86	70	59	68	67	76	64	70	60	71	62,5
129131510	1	1,92	100	43	67	62	69	92	68	80	61	69,25	66,25

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu\text{M}$ ]	N1 [ $\mu\text{M}$ ]	N2 [ $\mu\text{M}$ ]	S1 [ $\mu\text{M}$ ]	S2 [ $\mu\text{M}$ ]	T1 [ $\mu\text{M}$ ]	T2 [ $\mu\text{M}$ ]	I1 [ $\mu\text{M}$ ]	I2 [ $\mu\text{M}$ ]	IK[ $\mu\text{M}$ ]	ÄK [ $\mu\text{M}$ ]
129131510	2	2,04	106	88	70	76	72	89	67	81	62	83,5	67,75
104414511	1	1,41	86	36	38	61	53	73	56	56	41	56,5	47
104414511	2	1,45	96	54	43	66	53	65	50	52	43	59,25	47,25
121989711	1												
121989711	2	1,93	96	91	64	75	69	69	64	79	59	78,5	64
111434409	1	1,9	102	50	53	80	72	89	70	76	62	73,75	64,25
111434409	2	2	99	84	66	79	70	85	67	78	63	81,5	66,5
117636408	1												
117636408	2	1,58	89	72	51	63	52	73	55	59	47	66,75	51,25
109333506	1	1,79	92	72	56	71	64	78	62	70	55	72,75	59,25
109333506	2	1,76	90	74	59	71	61	73	59	70	55	72	58,5
130101311	1	1,72	93	75	56	71	62	76	57	66	50	72	56,25
130101311	2	1,69	95	77	57	70	61	74	56	61	49	70,5	55,75
130273010	1	1,59	101	56	51	65	55	71	52	71	50	65,75	52
130273010	2	1,55	95	42	46	62	54	78	56	70	48	63	51
122787901	1	1,71	87	75	53	72	60	80	59	69	51	74	55,75
122787901	2	1,67	87	76	51	69	59	77	56	68	50	72,5	54
124868910	1		80	81	57	63	58	49		61	47	63,5	
124868910	2		85	40	47	63	57	74		59	47	59	
125293110	1	1,69	85	76	54	72	60	73	54	70	52	72,75	55
125293110	2	1,73	85	83	61	73	61	68	51	70	53	73,5	56,5
122657106	1	1,64	89	70	58	66	56	70	52	65	50	67,75	54
122657106	2	1,67	85	70	58	67	57	70	57	65	51	68	55,75
118555704	1	1,62	88	68	51	63	53	72	57	65	51	67	53
118555704	2	1,6	88	68	50	65	55	70	57	62	48	66,25	52,5
121637105	1	1,81	90	43	49	71	68	93	70	76	58	70,75	61,25
121637105	2	1,98	97	87	66	81	70	82	66	78	61	82	65,75

Fortsetzung

## Fortsetzung Tabelle 16

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu$ M]	N1 [ $\mu$ M]	N2 [ $\mu$ M]	S1 [ $\mu$ M]	S2 [ $\mu$ M]	T1 [ $\mu$ M]	T2 [ $\mu$ M]	I1 [ $\mu$ M]	I2 [ $\mu$ M]	IK[ $\mu$ M]	ÄK [ $\mu$ M]
101091112	1	1,89	82	78	70	73	70	70	60	67	59	72	64,75
101091112	2	2,04	82	80	76	76	75	77	68	71	65	76	71
117909201	1	1,5	82	39	45	64	55	75	55	59	46	59,25	50,25
117909201	2	1,62	84	78	56	69	57	62	53	62	48	67,75	53,5
123192207	1	1,55	88	55	49	61	55	68	52	61	50	61,25	51,5
123192207	2	1,55	78	45	48	59	55	71	56	62	51	59,25	52,5
117080912	1												
117080912	2	1,84	99	66	60	74	65	78	61	74	59	73	61,25
113616402	1	1,89	94	60	60	77	70	82	66	72	60	72,75	64
113616402	2	1,96	95	83	67	78	70	76	65	74	60	77,75	65,5
113808212	1	1,65	100	49	45	71	61	82	60	67	50	67,25	54
113808212	2	1,62	95	79	56	74	61	57	46	65	46	68,75	52,25
131414210	1												
131414210	2	1,67	85	68	56	66	60	66	55	64	52	66	55,75
102353707	1	1,47	75	53	40	58	52	71	54	63	48	61,25	48,5
102353707	2	1,49	81	65	49	59	53	64	49	60	45	62	49
114535401	1	1,58	90	69	49	62	55	71	53	64	49	66,5	51,5
114535401	2	1,53	86	77	53	63	55	48	46	64	47	63	50,25
126545702	1	1,78	85	84	65	77	66	62	56	60	53	70,75	60
126545702	2	1,88	96	85	66	75	65	78	60	72	58	77,5	62,25
121303207	1	1,99	103	83	69	73	66	84	67	78	63	79,5	66,25
121303207	2	1,94	101	85	69	77	68	80	64	71	57	78,25	64,5

**Tabelle 16: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der gesunden Kontrollprobanden – Gesamte Retina**

Dargestellt sind die Werte der einzelnen Standardsektoren nach der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) des Maculavolumenscans von gesunden Kontrollprobanden, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 untersucht wurden. Jeder Proband erhielt eine individuelle Nummer zur Anonymisierung seiner Daten. Auge 1 entspricht dem rechten, Auge 2 dem linken Auge. „IK“ entspricht der durchschnittlichen Schichtdicke des inneren Kreises des Standardkreises, „ÄK“ der durchschnittlichen Schichtdicke des äußeren Sektors des Standardkreises. TV = Totales Volumen. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. N = Nasaler Sektor des Standardkreises. T = Temporaler Sektor des Standardkreises. S = Superior Sektor des Standardkreises. I = Inferiorer Sektor des Standardkreises. N1 = innerer nasaler Sektor. N2 = äußerer nasaler Sektor. Weitere Ziffergebung (T1, T2, S1, S2, I1, I2) analog zu N1 und N2.

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [µM]	N1 [µM]	N2 [µM]	S1 [µM]	S2 [µM]	T1 [µM]	T2 [µM]	I1 [µM]	I2 [µM]	IK[µM]	ÄK [µM]
318667004	1	8,45	282	332	311	333	288	318	281	336	282	329,75	290,5
318667004	2	8,20	275	324	295	325	284	311	276	322	272	320,5	281,75
331151201	1	9,04	300	365	337	363	312	343	288	361	300	358	309,25
331151201	2	9,02	303	368	333	365	314	345	284	359	300	359,25	307,75
315000303	1	9,03	300	357	334	360	314	340	295	346	300	350,75	310,75
315000303	2	9,08	298	362	337	361	313	340	294	352	305	353,75	312,25
308434007	1	9,22	321	380	333	378	310	367	304	372	302	374,25	312,25
308434007	2	9,20	319	375	331	379	308	365	305	370	302	372,25	311,5
316052306	1	8,27	226	310	306	326	295	310	269	323	282	317,25	288
316052306	2	8,27	231	318	304	321	290	309	272	322	283	317,5	287,25
327263310	1	8,48	260	339	317	336	294	319	274	329	286	330,75	292,75
327263310	2	8,49	263	340	312	337	292	323	278	334	287	333,5	292,25
328172411	1	8,03	284	322	297	317	275	305	258	315	269	314,75	274,75
328172411	2	8,00	278	318	293	318	277	301	259	307	271	311	275
320919212	1	8,40	242	335	303	333	298	319	276	330	281	329,25	289,5
320919212	2	8,45	243	335	308	335	295	321	276	332	286	330,75	291,25
305838505	1	8,42	297	336	306	341	288	327	275	327	281	332,75	287,5
305838505	2	8,53	295	337	308	343	293	332	281	336	284	337	291,5
313606405	1	9,76	298	380	376	382	331	364	311	387	330	378,25	337
313606405	2	9,72	292	390	375	386	325	367	308	386	330	382,25	334,5
307616303	1	8,28	274	334	296	335	290	320	272	327	274	329	283

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu$ M]	N1 [ $\mu$ M]	N2 [ $\mu$ M]	S1 [ $\mu$ M]	S2 [ $\mu$ M]	T1 [ $\mu$ M]	T2 [ $\mu$ M]	I1 [ $\mu$ M]	I2 [ $\mu$ M]	IK[ $\mu$ M]	ÄK [ $\mu$ M]
307616303	2	8,30	266	333	297	335	292	317	272	328	276	328,25	284,25
306313408	1	9,08	291	356	331	357	309	339	303	354	309	351,5	313
306313408	2	8,98	283	350	327	359	312	334	302	342	300	346,25	310,25
324121506	1	8,64	290	352	303	349	295	342	296	347	282	347,5	294
324121506	2	8,61	287	349	302	346	296	343	289	347	284	346,25	292,75
311959204	1	8,25	254	327	298	334	290	320	267	326	277	326,75	283
311959204	2	8,36	255	331	305	337	292	323	269	328	283	329,75	287,25
320786912	1	8,50	307	341	307	336	295	331	282	329	279	334,25	290,75
320786912	2	8,58	311	345	307	340	296	335	285	334	284	338,5	293
326172009	1	8,35	247	338	295	338	298	323	275	330	276	332,25	286
326172009	2	8,34	237	332	296	335	293	322	275	332	284	330,25	287
328111503	1	8,61	271	347	315	349	298	335	280	343	284	343,5	294,25
328111503	2	8,63	273	345	318	348	301	336	282	342	279	342,75	295
314060912	1	9,10	298	358	330	357	313	345	302	358	307	354,5	313
314060912	2	9,15	299	358	332	363	323	348	300	358	304	356,75	314,75
309990311	1	8,93	276	349	325	354	315	344	286	354	303	350,25	307,25
309990311	2	8,97	270	357	333	357	312	340	288	354	302	352	308,75
307949508	1	8,57	277	354	322	362	306	327	276	303	271	336,5	293,75
307949508	2	8,95	280	363	331	370	312	346	287	356	292	358,75	305,5

**Tabelle 17: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der gesunden Kontrollprobanden – retinale Nervenfaserschicht (RNFL)**

Dargestellt sind die Werte der einzelnen Standardsektoren nach der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) des Maculavolumenscans von gesunden Kontrollprobanden, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 untersucht wurden. Jeder Proband erhielt eine individuelle Nummer zur Anonymisierung seiner Daten. Auge 1 entspricht dem rechten, Auge 2 dem linken Auge. „IK“ entspricht der durchschnittlichen Schichtdicke des inneren Kreises des Standardkreises, „ÄK“ der durchschnittlichen Schichtdicke des äußeren Sektors des Standardkreises. TV = Totales Volumen. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. N = Nasaler Sektor des Standardkreises. T = Temporaler Sektor des Standardkreises. S = Superior Sektor des Standardkreises. I = Inferiorer Sektor des Standardkreises. N1 = innerer nasaler Sektor. N2 = äußerer nasaler Sektor. Weitere Ziffergebung (T1, T2, S1, S2, I1, I2) analog zu N1 und N2.

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [µM]	N1 [µM]	N2 [µM]	S1 [µM]	S2 [µM]	T1 [µM]	T2 [µM]	I1 [µM]	I2 [µM]	IK[µM]	ÄK [µM]
318667004	1	0,89	13	19	47	24	35	16	18	24	41	20,75	35,25
318667004	2	0,7	11	16	36	18	29	15	16	19	30	17	27,75
331151201	1	1,08	14	23	59	28	46	18	20	30	48	24,75	43,25
331151201	2	0,98	14	21	54	24	40	16	18	27	45	22	39,25
315000303	1	1,02	14	23	58	30	42	17	19	27	42	24,25	40,25
315000303	2	1,01	14	22	57	28	37	16	18	27	48	23,25	40
308434007	1	1	14	25	55	30	39	19	19	30	42	26	38,75
308434007	2	0,95	14	21	53	28	34	19	19	29	44	24,25	37,5
316052306	1	0,82	6	17	41	23	36	17	18	23	36	20	32,75
316052306	2	0,85	6	20	44	22	36	17	19	23	36	20,5	33,75
327263310	1	0,8	13	19	44	22	30	16	16	23	35	20	31,25
327263310	2	0,82	12	20	44	22	29	16	18	24	38	20,5	32,25
328172411	1	0,74	13	18	39	21	29	15	16	19	32	18,25	29
328172411	2	0,75	12	19	37	20	31	15	16	20	33	18,5	29,25
320919212	1	0,79	7	18	41	23	35	15	15	22	33	19,5	31
320919212	2	0,82	8	18	44	21	34	16	17	22	34	19,25	32,25
305838505	1	0,92	14	20	51	23	37	16	16	22	42	20,25	36,5
305838505	2	0,97	13	21	52	23	39	16	20	26	44	21,5	38,75
313606405	1	1,1	14	23	67	26	42	16	18	29	51	23,5	44,5
313606405	2	1,15	14	23	75	28	39	18	18	27	55	24	46,75
307616303	1	0,89	11	21	46	26	40	18	18	24	37	22,25	35,25

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu$ M]	N1 [ $\mu$ M]	N2 [ $\mu$ M]	S1 [ $\mu$ M]	S2 [ $\mu$ M]	T1 [ $\mu$ M]	T2 [ $\mu$ M]	I1 [ $\mu$ M]	I2 [ $\mu$ M]	IK[ $\mu$ M]	ÄK [ $\mu$ M]
307616303	2	0,88	10	21	46	26	37	18	17	26	38	22,75	34,5
306313408	1	0,98	14	22	52	28	40	18	19	28	44	24	38,75
306313408	2	0,89	13	22	47	27	38	16	17	24	37	22,25	34,75
324121506	1	0,89	14	24	44	25	37	18	19	27	38	23,5	34,5
324121506	2	0,91	13	24	45	28	40	18	19	27	36	24,25	35
311959204	1	0,92	10	21	50	24	40	15	17	24	40	21	36,75
311959204	2	0,99	12	21	53	27	40	17	19	25	47	22,5	39,75
320786912	1	0,92	14	22	48	24	39	16	17	24	41	21,5	36,25
320786912	2	0,88	14	21	46	23	37	16	17	23	38	20,75	34,5
326172009	1	1,04	9	24	56	27	47	18	18	29	45	24,5	41,5
326172009	2	1	8	23	52	27	40	17	18	31	48	24,5	39,5
328111503	1	0,95	10	21	52	28	38	18	19	29	42	24	37,75
328111503	2	0,92	11	20	51	24	35	19	20	28	40	22,75	36,5
314060912	1	1,1	14	24	56	30	44	18	19	30	56	25,5	43,75
314060912	2	1,1	15	25	55	30	51	19	19	31	49	26,25	43,5
309990311	1	0,89	12	21	46	23	40	17	18	25	38	21,5	35,5
309990311	2	0,94	12	22	50	26	39	18	18	26	41	23	37
307949508	1	0,95	11	22	55	29	38	17	18	24	40	23	37,75
307949508	2	0,92	10	22	53	27	38	18	17	25	37	23	36,25

**Tabelle 18: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der gesunden Kontrollprobanden – Ganglienzell (GCL)- und innere plexiforme Schicht (IPL)**

Dargestellt sind die Werte der einzelnen Standardsektoren nach der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) des Maculavolumenscans von gesunden Kontrollprobanden, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 untersucht wurden. Jeder Proband erhielt eine individuelle Nummer zur Anonymisierung seiner Daten. Auge 1 entspricht dem rechten, Auge 2 dem linken Auge. „IK“ entspricht der durchschnittlichen Schichtdicke des inneren Kreises des Standardkreises, „ÄK“ der durchschnittlichen Schichtdicke des äußeren Sektors des Standardkreises. TV = Totales Volumen. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. N = Nasaler Sektor des Standardkreises. T = Temporaler Sektor des Standardkreises. S = Superior Sektor des Standardkreises. I = Inferiorer Sektor des Standardkreises. N1 = innerer nasaler Sektor. N2 = äußerer nasaler Sektor. Weitere Ziffergebung (T1, T2, S1, S2, I1, I2) analog zu N1 und N2.

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [µM]	N1 [µM]	N2 [µM]	S1 [µM]	S2 [µM]	T1 [µM]	T2 [µM]	I1 [µM]	I2 [µM]	IK[µM]	ÄK [µM]
318667004	1	1,76	36	81	61	81	52	75	66	87	52	81	57,75
318667004	2	1,61	30	74	55	74	49	67	58	77	51	73	53,25
331151201	1	2,08	49	104	72	104	63	98	71	103	57	102,25	65,75
331151201	2	2,09	52	107	72	106	67	101	67	102	59	104	66,25
315000303	1	2,07	49	99	71	100	65	91	72	94	62	96	67,5
315000303	2	2,09	48	103	72	99	67	91	72	98	60	97,75	67,75
308434007	1	2,1	47	105	69	102	63	100	76	103	61	102,5	67,25
308434007	2	2,11	47	105	70	104	63	99	76	101	61	102,25	67,5
316052306	1	2,01	21	80	74	91	66	88	68	92	63	87,75	67,75
316052306	2	2	23	85	73	91	64	86	68	90	65	88	67,5
327263310	1	2,04	37	96	72	96	63	92	69	95	63	94,75	66,75
327263310	2	2,02	40	96	70	96	63	94	69	95	61	95,25	65,75
328172411	1	1,67	43	80	57	80	51	78	56	78	52	79	54
328172411	2	1,65	41	77	57	81	51	76	56	75	51	77,25	53,75
320919212	1	1,91	23	90	66	90	63	84	65	88	59	88	63,25
320919212	2	1,91	25	93	66	92	62	85	64	89	59	89,75	62,75
305838505	1	1,98	45	95	67	97	61	93	69	93	58	94,5	63,75
305838505	2	1,98	41	90	67	97	61	92	69	95	58	93,5	63,75
313606405	1	2,2	41	98	80	104	67	100	77	105	66	101,75	72,5
313606405	2	2,19	40	103	77	105	68	99	75	104	65	102,75	71,25
307616303	1	1,72	31	81	56	82	53	78	63	83	52	81	56

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu$ M]	N1 [ $\mu$ M]	N2 [ $\mu$ M]	S1 [ $\mu$ M]	S2 [ $\mu$ M]	T1 [ $\mu$ M]	T2 [ $\mu$ M]	I1 [ $\mu$ M]	I2 [ $\mu$ M]	IK[ $\mu$ M]	ÄK [ $\mu$ M]
307616303	2	1,74	31	82	57	83	55	78	61	82	52	81,25	56,25
306313408	1	2,25	46	102	78	104	66	99	80	104	72	102,25	74
306313408	2	2,23	41	99	78	102	70	95	80	99	68	98,75	74
324121506	1	2,01	42	98	66	100	61	95	73	98	57	97,75	64,25
324121506	2	2,01	41	98	65	97	61	95	73	98	60	97	64,75
311959204	1	1,84	33	91	58	93	57	90	62	92	55	91,5	58
311959204	2	1,85	31	94	60	93	57	90	62	94	54	92,75	58,25
320786912	1	1,78	55	89	59	85	54	87	62	84	50	86,25	56,25
320786912	2	1,83	55	90	59	89	55	88	64	88	52	88,75	57,5
326172009	1	1,87	28	97	59	93	60	88	68	92	53	92,5	60
326172009	2	1,87	24	93	63	91	60	86	66	92	55	90,5	61
328111503	1	1,96	34	94	67	96	63	93	68	93	56	94	63,5
328111503	2	1,95	31	93	67	94	65	91	67	93	54	92,75	63,25
314060912	1	2,16	53	102	72	102	67	101	79	101	62	101,5	70
314060912	2	2,18	53	103	73	101	69	100	77	103	64	101,75	70,75
309990311	1	2,23	38	98	77	105	75	101	73	102	70	101,5	73,75
309990311	2	2,22	33	101	78	105	74	101	74	102	67	102,25	73,25
307949508	1	1,88	35	99	67	101	64	89	65	71	48	90	61
307949508	2	2,1	36	100	74	105	67	96	70	101	62	100,5	68,25

**Tabelle 19: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der gesunden Kontrollprobanden – innere nukleäre Schicht (INL)**

Dargestellt sind die Werte der einzelnen Standardsektoren nach der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) des Maculavolumenscans von gesunden Kontrollprobanden, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 untersucht wurden. Jeder Proband erhielt eine individuelle Nummer zur Anonymisierung seiner Daten. Auge 1 entspricht dem rechten, Auge 2 dem linken Auge. „IK“ entspricht der durchschnittlichen Schichtdicke des inneren Kreises des Standardkreises, „ÄK“ der durchschnittlichen Schichtdicke des äußeren Sektors des Standardkreises. TV = Totales Volumen. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. N = Nasaler Sektor des Standardkreises. T = Temporaler Sektor des Standardkreises. S = Superior Sektor des Standardkreises. I = Inferiorer Sektor des Standardkreises. N1 = innerer nasaler Sektor. N2 = äußerer nasaler Sektor. Weitere Ziffergebung (T1, T2, S1, S2, I1, I2) analog zu N1 und N2.

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [µM]	N1 [µM]	N2 [µM]	S1 [µM]	S2 [µM]	T1 [µM]	T2 [µM]	I1 [µM]	I2 [µM]	IK[µM]	ÄK [µM]
318667004	1	0,89	19	36	32	34	30	35	30	37	30	35,5	30,5
318667004	2	0,91	18	37	33	37	31	34	32	36	29	36	31,25
331151201	1	0,92	22	37	33	38	32	37	31	37	30	37,25	31,5
331151201	2	0,93	20	41	34	38	32	34	32	40	30	38,25	32
315000303	1	0,99	22	41	36	41	33	39	34	41	33	40,5	34
315000303	2	1,01	21	41	36	41	34	41	35	41	34	41	34,75
308434007	1	1,04	29	49	36	48	33	46	35	45	33	47	34,25
308434007	2	1,07	27	50	35	48	34	45	37	52	34	48,75	35
316052306	1	0,96	9	38	38	41	33	37	30	40	33	39	33,5
316052306	2	0,95	11	40	34	38	32	37	33	40	32	38,75	32,75
327263310	1	1	20	44	37	42	33	38	32	40	34	41	34
327263310	2	0,99	21	41	37	43	33	39	33	39	33	40,5	34
328172411	1	0,87	20	35	32	34	29	33	28	38	30	35	29,75
328172411	2	0,88	20	37	32	34	30	32	28	36	30	34,75	30
320919212	1	0,99	15	47	35	43	34	40	33	45	32	43,75	33,5
320919212	2	0,99	15	43	35	43	33	41	33	42	34	42,25	33,75
305838505	1	0,87	20	37	31	39	28	34	30	36	29	36,5	29,5
305838505	2	0,88	23	39	31	38	29	37	30	37	28	37,75	29,5
313606405	1	1,15	25	53	44	50	35	50	37	52	35	51,25	37,75
313606405	2	1,14	24	58	41	55	34	48	37	53	36	53,5	37
307616303	1	0,88	15	37	31	38	30	35	31	34	29	36	30,25

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu$ M]	N1 [ $\mu$ M]	N2 [ $\mu$ M]	S1 [ $\mu$ M]	S2 [ $\mu$ M]	T1 [ $\mu$ M]	T2 [ $\mu$ M]	I1 [ $\mu$ M]	I2 [ $\mu$ M]	IK[ $\mu$ M]	ÄK [ $\mu$ M]
307616303	2	0,89	12	38	32	36	30	32	31	37	30	35,75	30,75
306313408	1	1,02	20	44	36	40	34	39	36	43	34	41,5	35
306313408	2	1,04	19	44	37	44	34	38	37	42	35	42	35,75
324121506	1	0,97	22	43	32	42	31	40	36	43	31	42	32,5
324121506	2	0,97	22	42	32	41	31	47	34	42	31	43	32
311959204	1	0,87	19	40	30	40	29	36	29	38	29	38,5	29,25
311959204	2	0,89	20	39	31	39	30	38	29	39	29	38,75	29,75
320786912	1	0,95	26	38	32	41	32	39	33	40	30	39,5	31,75
320786912	2	0,95	26	38	32	39	31	40	33	40	32	39,25	32
326172009	1	0,89	12	38	31	36	31	35	32	36	30	36,25	31
326172009	2	0,88	10	40	30	37	31	35	32	36	30	37	30,75
328111503	1	1	17	45	36	44	32	42	34	45	32	44	33,5
328111503	2	1	21	43	37	44	33	43	33	43	31	43,25	33,5
314060912	1	1,06	21	43	37	42	35	42	39	43	34	42,5	36,25
314060912	2	1,05	20	41	38	46	35	41	38	44	35	43	36,5
309990311	1	1,02	23	45	36	42	34	42	33	44	34	43,25	34,25
309990311	2	1	22	44	36	43	32	42	34	43	33	43	33,75
307949508	1	0,86	17	36	33	38	33	33	29	22	26	32,25	30,25
307949508	2	0,96	16	39	34	40	33	39	33	40	33	39,5	33,25

**Tabelle 20: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie des rechten und linken Auges der gesunden Kontrollprobanden – äußere plexiforme Schicht (OPL)**

Dargestellt sind die Werte der einzelnen Standardsektoren nach der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) des Maculavolumenscans von gesunden Kontrollprobanden, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 untersucht wurden. Jeder Proband erhielt eine individuelle Nummer zur Anonymisierung seiner Daten. Auge 1 entspricht dem rechten, Auge 2 dem linken Auge. „IK“ entspricht der durchschnittlichen Schichtdicke des inneren Kreises des Standardkreises, „ÄK“ der durchschnittlichen Schichtdicke des äußeren Sektors des Standardkreises. TV = Totales Volumen. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. N = Nasaler Sektor des Standardkreises. T = Temporaler Sektor des Standardkreises. S = Superior Sektor des Standardkreises. I = Inferiorer Sektor des Standardkreises. N1 = innerer nasaler Sektor. N2 = äußerer nasaler Sektor. Weitere Ziffergebung (T1,T2,S1,S2,I1,I2) analog zu N1 und N2.

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [µM]	N1 [µM]	N2 [µM]	S1 [µM]	S2 [µM]	T1 [µM]	T2 [µM]	I1 [µM]	I2 [µM]	IK[µM]	ÄK [µM]
318667004	1	0,75	24	28	27	29	25	27	25	33	26	29,25	25,75
318667004	2	0,89	29	70	37	33	26	25	24	41	27	42,25	28,5
331151201	1	0,75	24	30	26	30	25	30	26	32	25	30,5	25,5
331151201	2	0,81	27	52	31	30	25	28	25	31	26	35,25	26,75
315000303	1	0,73	26	30	25	27	24	29	25	30	25	29	24,75
315000303	2	0,73	29	30	26	29	25	26	24	31	24	29	24,75
308434007	1	0,79	27	35	30	32	25	27	26	34	26	32	26,75
308434007	2	0,8	29	37	29	31	26	28	27	32	27	32	27,25
316052306	1	0,9	20	61	40	32	27	24	25	39	30	39	30,5
316052306	2	0,9	27	52	30	34	28	29	31	40	31	38,75	30
327263310	1	0,99	28	61	46	38	31	27	25	38	32	41	33,5
327263310	2	0,91	23	38	34	40	31	32	29	35	31	36,25	31,25
328172411	1	0,77	28	28	28	30	27	29	24	32	28	29,75	26,75
328172411	2	0,77	26	27	29	30	26	29	25	31	27	29,25	26,75
320919212	1	0,7	19	30	26	26	24	26	23	28	24	27,5	24,25
320919212	2	0,69	17	27	24	26	24	27	24	27	24	26,75	24
305838505	1	0,81	32	46	30	29	25	27	25	36	26	34,5	26,5
305838505	2	0,75	27	27	26	27	25	30	26	30	26	28,5	25,75
313606405	1	0,83	21	30	34	34	27	28	26	33	29	31,25	29
313606405	2	0,88	22	52	37	31	27	29	25	34	30	36,5	29,75
307616303	1	0,76	21	31	28	29	25	27	25	33	26	30	26

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu$ M]	N1 [ $\mu$ M]	N2 [ $\mu$ M]	S1 [ $\mu$ M]	S2 [ $\mu$ M]	T1 [ $\mu$ M]	T2 [ $\mu$ M]	I1 [ $\mu$ M]	I2 [ $\mu$ M]	IK[ $\mu$ M]	ÄK [ $\mu$ M]
307616303	2	0,77	22	35	28	31	26	29	25	34	26	32,25	26,25
306313408	1	0,74	23	27	26	28	25	29	26	28	26	28	25,75
306313408	2	0,81	30	40	33	29	26	27	25	33	27	32,25	27,75
324121506	1	0,76	26	32	28	29	25	28	26	31	25	30	26
324121506	2	0,76	26	32	28	30	25	26	25	32	26	30	26
311959204	1	0,74	23	35	27	27	25	27	24	31	25	30	25,25
311959204	2	0,75	23	35	29	27	25	26	24	31	25	29,75	25,75
320786912	1	0,77	31	31	25	33	25	32	25	35	26	32,75	25,25
320786912	2	0,8	34	31	26	38	27	33	26	32	28	33,5	26,75
326172009	1	0,74	23	31	26	33	25	27	25	31	24	30,5	25
326172009	2	0,73	19	27	26	33	25	26	25	29	24	28,75	25
328111503	1	0,68	20	25	24	26	24	24	24	25	24	25	24
328111503	2	0,7	23	26	25	25	24	26	25	27	24	26	24,5
314060912	1	0,89	30	29	27	35	28	54	36	32	27	37,5	29,5
314060912	2	0,91	29	31	34	37	27	47	35	32	29	36,75	31,25
309990311	1	0,86	22	54	37	32	27	26	25	31	27	35,75	29
309990311	2	0,77	22	27	27	30	27	33	26	28	27	29,5	26,75
307949508	1	0,78	25	34	27	31	26	27	25	43	25	33,75	25,75
307949508	2	0,81	22	36	28	34	28	29	26	38	27	34,25	27,25

**Tabelle 21: Einzelwerte der optischen Kohärenztomographie (OCT) des rechten und linken Auges der gesunden Kontrollprobanden – äußere nukleäre Schicht**

Dargestellt sind die Werte der einzelnen Standardsektoren nach der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) des Maculavolumenscans von gesunden Kontrollprobanden, die im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 untersucht wurden. Jeder Proband erhielt eine individuelle Nummer zur Anonymisierung seiner Daten. Auge 1 entspricht dem rechten, Auge 2 dem linken Auge. „IK“ entspricht der durchschnittlichen Schichtdicke des inneren Kreises des Standardkreises, „ÄK“ der durchschnittlichen Schichtdicke des äußeren Sektors des Standardkreises. TV = Totales Volumen. C0 = Schichtdicke im Bereich der Fovea Centralis. N = Nasaler Sektor des Standardkreises. T = Temporaler Sektor des Standardkreises. S = Superior Sektor des Standardkreises. I = Inferiorer Sektor des Standardkreises. N1 = innerer nasaler Sektor. N2 = äußerer nasaler Sektor. Weitere Ziffergebung (T1, T2, S1, S2, I1, I2) analog zu N1 und N2.

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [µM]	N1 [µM]	N2 [µM]	S1 [µM]	S2 [µM]	T1 [µM]	T2 [µM]	I1 [µM]	I2 [µM]	IK[µM]	ÄK [µM]
318667004	1	1,96	102	89	67	83	68	86	65	74	56	83	64
318667004	2	1,84	98	46	55	81	69	90	68	67	56	71	62
331151201	1	1,96	102	88	68	81	67	78	64	77	61	81	65
331151201	2	1,93	106	65	61	84	69	85	66	78	60	78	64
315000303	1	2,03	99	82	69	81	73	84	68	73	63	80	68,25
315000303	2	2,04	97	83	70	81	73	86	69	75	62	81,25	68,5
308434007	1	1,99	116	82	65	82	69	91	67	77	60	83	65,25
308434007	2	1,98	114	78	65	83	68	90	67	75	58	81,5	64,5
316052306	1	1,42	83	34	38	60	57	68	54	51	44	53,25	48,25
316052306	2	1,41	79	41	49	56	54	62	45	49	44	52	48
327263310	1	1,4	77	37	37	56	55	66	55	53	43	53	47,5
327263310	2	1,48	81	63	47	56	55	62	50	58	45	59,75	49,25
328172411	1	1,77	91	81	63	72	60	73	59	67	51	73,25	58,25
328172411	2	1,73	93	77	57	73	61	69	58	66	51	71,25	56,75
320919212	1	1,78	91	71	58	72	63	74	60	69	56	71,5	59,25
320919212	2	1,77	94	74	58	72	63	72	59	70	56	72	59
305838505	1	1,59	95	55	49	70	57	74	56	60	48	64,75	52,5
305838505	2	1,67	100	75	54	73	59	73	55	64	48	71,25	54
313606405	1	2,12	103	90	71	82	77	84	71	81	66	84,25	71,25
313606405	2	2,04	102	70	65	83	74	88	71	83	64	81	68,5
307616303	1	1,85	106	81	59	79	65	83	60	75	55	79,5	59,75

PATIENT	AUGE	TV[MM]	C0 [ $\mu$ M]	N1 [ $\mu$ M]	N2 [ $\mu$ M]	S1 [ $\mu$ M]	S2 [ $\mu$ M]	T1 [ $\mu$ M]	T2 [ $\mu$ M]	I1 [ $\mu$ M]	I2 [ $\mu$ M]	IK[ $\mu$ M]	ÄK [ $\mu$ M]
307616303	2	1,86	101	77	59	80	68	82	61	72	55	77,75	60,75
306313408	1	1,8	99	78	61	73	64	73	60	69	53	73,25	59,5
306313408	2	1,71	90	61	53	72	62	74	62	61	52	67	57,25
324121506	1	1,83	94	76	56	73	64	82	66	70	56	75,25	60,5
324121506	2	1,75	93	71	54	71	61	79	63	68	53	72,25	57,75
311959204	1	1,7	84	62	54	71	62	76	59	64	52	68,25	56,75
311959204	2	1,68	84	64	54	71	62	74	58	62	51	67,75	56,25
320786912	1	1,92	96	81	64	76	69	79	68	69	57	76,25	64,5
320786912	2	1,96	98	84	67	73	69	79	70	73	59	77,25	66,25
326172009	1	1,61	87	70	47	66	58	76	55	64	49	69	52,25
326172009	2	1,63	80	70	49	67	59	76	56	67	50	70	53,5
328111503	1	1,84	100	82	61	76	64	79	61	73	56	77,5	60,5
328111503	2	1,85	99	82	61	78	65	78	61	72	55	77,5	60,5
314060912	1	1,65	87	77	60	66	60	51	49	70	52	66	55,25
314060912	2	1,64	93	75	53	66	62	59	51	67	50	66,75	54
309990311	1	1,66	91	49	50	69	59	74	58	69	55	65,25	55,5
309990311	2	1,73	91	77	61	70	58	64	57	71	54	70,5	57,5
307949508	1	1,88	102	82	62	82	66	85	63	63	56	78	61,75
307949508	2	1,92	108	81	64	81	67	84	63	72	57	79,5	62,75

Anhang „Publikation 1“ entfernt

Anhang „Publikation 2“ entfernt

Anhang „Posterbeitrag zum Kongress der DGPPN in Berlin 2016“ entfernt.

## Danksagung

In besonderem Maße möchte ich Prof. Dr. Carlos Schönfeldt-Lecuona, stellvertretendem Leitenden Oberarzt an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III des Universitätsklinikum Ulm, für die Möglichkeit zur Promotion unter seiner Leitung danken. Vom ersten Moment bis zur Ausarbeitung der letzten Version war er ein unermüdlicher Ansprechpartner, der mich mit größter Hilfsbereitschaft ununterbrochen unterstützte. Knapp 1000 eMails, die sowohl an seine als auch an meine Adresse gingen, zahlreiche persönliche Treffen, sowie zwei Publikationen und ein wissenschaftliches Poster, die im Rahmen dieser Arbeit entstanden sind, zeugen von seiner außerordentlichen Motivation für dieses Projekt.

Ein großer Dank gilt auch meinem Freund und Kommilitonen Thomas Kregel, der mit mir zusammen für das Projekt der optischen Kohärenztomographie in der Psychiatrie zuständig war. Ohne seine akribische Arbeit wäre ein Erfolg nicht denkbar gewesen. Nur durch seine Liebe zum Detail war es möglich in unzähligen Stunden über 10.000 OCT-Bilder in dieser Art zu korrigieren. Ich danke ihm auch für seine außerordentlich detaillierte Korrektur der Endfassung dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin Freia Schmid. Ihre wissenschaftliche Expertise und ihre Unterstützung in der graphischen Ausarbeitung der Abbildungen verhalfen dieser Arbeit zur ihrer endgültigen Fassung. Ich danke ihr für ihre endlose Motivation und Fröhlichkeit mit der sie mich in dieser Zeit unterstützt hat.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Elmar Pinkhardt für die Bereitstellung des OCT-Gerätes und seine Unterstützung in der Auswertung bedanken. Herrn Dr. Jens Dreyhaupt danke ich für seine Hilfestellung in der statistischen Auswertung der Daten.

Nicht zuletzt gebührt auch meiner Familie und in besonderem Maße meinen Eltern ein großer Dank. Ohne ihre Unterstützung wäre nicht nur diese Arbeit, sondern die gesamte Ausbildung zum Arzt, die ich genießen durfte, nicht möglich gewesen.

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt.