

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. med. G. Richard

Analyse von morphologischen Netzhautveränderungen bei Patienten mit Idiopathischem Parkinsonsyndrom mit Hilfe der Optischen Kohärenztomographie und Heidelberg Retina Tomographie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Diana Bittersohl
aus Rodewisch

Hamburg 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 09.12.2015**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Andrea Hassenstein

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Dr. Alexander Gröbe

Inhaltsverzeichnis

1. Publikationsschrift.....	4
2. Zusammenfassung	11
2.1 Einführung	11
2.2 Material und Methoden	12
2.2.1 Studiendesign.....	12
2.2.2 Studienpopulation.....	12
2.2.3 Spektral-Domain Optische Kohärenztomographie	13
2.2.4 Heidelberg Retina Tomographie	13
2.3 Ergebnisse	14
2.3.1 Optische Kohärenztomographie	14
2.3.2 Heidelberg Retina Tomographie	15
2.4 Diskussion	15
2.5 Literaturverzeichnis	18
3. Erklärung des Eigenanteils.....	20
4. Danksagung	21
5. Lebenslauf.....	22
6. Eidesstattliche Versicherung.....	23

Detection of retinal changes in idiopathic Parkinson's disease using high-resolution optical coherence tomography and heidelberg retina tomography

Diana Bittersohl,^{1,*} Birthe Stemplewitz,^{1,*} Matthias Keserü,¹ Carsten Buhmann,² Gisbert Richard¹ and Andrea Hassenstein¹

¹Department of Ophthalmology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

²Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

ABSTRACT.

Purpose: The study was performed to analyse the retina of patients with Parkinson's disease (PD) for morphological changes compared to healthy controls (HC) using spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) and confocal scanning laser ophthalmoscopy.

Methods: We enrolled 108 patients with idiopathic PD and 165 HC. All study participants underwent an ophthalmological examination to exclude ophthalmological disorder potentially interfering with the retinal analyses. Peripapillary retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness and macular thickness and volume were measured by a SD-OCT device (Heidelberg Spectralis®). Stereometric parameters of the optic disc were acquired by Heidelberg Retina Tomograph (HRT III). **Results:** The RNFL thickness did not significantly differ between patients with PD and HC. The thickness of the central minimum and the centre of the macular area were significantly reduced in patients with PD, while the total macular volume did not significantly differ between the groups. Furthermore, we noted an inverse correlation between the central minimum thickness and the disease severity (assessed by the Hoehn and Yahr scale). HRT data showed no significant differences.

Conclusion: The HRT device and the RNFL measurements of the SD-OCT did not prove to be a clinically valid diagnostic tool to distinguish eyes of patients with PD and HC. However, the macular region and especially the foveola (central minimum) with the highest density of photoreceptor cells seem to be more sensitive and might be potential biomarkers.

Key words: Heidelberg retina tomography – Parkinson's disease – retinal nerve fibre layer – Spectral-domain optical coherence tomography

Acta Ophthalmol.

© 2015 Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd

doi: 10.1111/aos.12757

*Contributed equally and should both be considered first authors.

Introduction

Retinal imaging devices were primarily developed for the detection of retinal

disorders in ophthalmology (Puliafito et al. 1995; Jaffe & Caprioli 2004). However, with the increasing number of observations of retinal changes in

patients with neuroinflammatory and neurodegenerative diseases (Alvarez et al. 2013; Lange et al. 2013; Marziani et al. 2013; Simao 2013), such devices have also gained importance for neurological diseases (Ziemssen & Ziemssen 2013).

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder that is characterized by the loss of dopaminergic neurons, which leads to a deficiency of dopamine in the central nervous system (Beitz 2014). According to the United Kingdom Brain Bank criteria, idiopathic PD is mainly a clinical diagnosis drawn from evidence of motor symptoms such as bradykinesia, tremor, rigidity and postural instability (Reichmann 2010). However, non-motor deficits, such as cognitive and depressive symptoms, sleep disorders, impulse control dysfunction, hyposmia and vision abnormalities (e.g. reading difficulties, decreased contrast and colour sensitivity), are increasingly being recognized by clinicians and scientists. Notably, these symptoms can sometimes occur several years before the first motor deficits appear (Chaudhuri et al. 2006; Sauerbier & Ray Chaudhuri 2014).

Previous studies revealed a reduced dopamine concentration in the retina of patients with PD (Harnois & Di Paolo 1990). Furthermore, patients with PD who underwent a dopamine replacement therapy demonstrated improved contrast sensitivity and colour vision (Price et al. 1992).

Our goal in this prospective, cross-sectional study was to analyse the retina of patients with PD for morphological changes that may or may not correlate with the disease severity and that might explain the vision-related symptoms. We used two methods for retinal imaging: (1) spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), which is a non-invasive and reproducible interferometry *in vivo* imaging technique generating cross-sectional images of the retina in high resolution, and referred to as optical biopsy (Huang et al. 1991), and (2) Heidelberg retina tomography (HRT), which uses a confocal scanning laser device commonly applied in the diagnostics of glaucoma to analyse the retinal nerve fibre layer (RNFL) and the optic disc (Zangwill et al. 2001). We expected to observe morphological changes in patients with PD, similar to the RNFL thinning seen in glaucoma (Quigley et al. 1982), which could explain the above-mentioned symptoms. The HRT was used to exclude differences in the optic discs between the groups that could interfere with our results.

Materials and Methods

Study design

The approval of the local ethics committee of the Hamburg Medical Council was obtained, and all subjects (patients and volunteers) provided written informed consent. The study protocol was designed and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Guidelines of the International Conference on Harmonization of Good Clinical Practice (ICH-GCP).

Study population

A total of 108 patients with idiopathic PD (mean age: 64.3 ± 10.2 years, range: 30–80 years) were enrolled in the study. All patients were prospectively recruited from the local neurological department over a period of 10 months (November 2011 to September 2012). The diagnosis of idiopathic PD was confirmed by the treating neurologist based on the United Kingdom Brain Bank criteria for the clinical diagnosis of idiopathic PD. Disease severity was assessed according to the most commonly used score on the

Hoehn and Yahr scale (Hoehn & Yahr 1967), and the dominant side of disease symptoms was documented. The median disease duration was 6.2 ± 4.5 years (1–19 years).

Healthy controls ($n = 165$; mean age: 56.9 ± 13.0 years, range: 21–79 years) with no history of a neurological disease, confirmed from personal anamnesis, were recruited (volunteers).

Patients' history was obtained, and all study participants (patients and controls) underwent an ophthalmological examination, including measurement of visual acuity, non-contact intraocular pressure (IOP) and objective refraction, to exclude preexisting ophthalmological or neurological conditions. Both patients and healthy volunteers with an ophthalmological disorder potentially interfering with the retinal analyses, such as glaucoma, age-related macular degeneration, diabetic or hypertensive retinopathy, or a history of ocular inflammation or retinal surgery, were excluded. As a unilateral onset and persistent asymmetry are typical for PD, when possible, we analysed both eyes (ipsilateral and contralateral to the most and first affected body side) (Zucco et al. 2001; Cubo et al. 2010; Shrier et al. 2012).

We used two methods for retinal imaging: spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) and Heidelberg retina tomography (HRT). All subjects underwent the HRT examination; 82 patients with PD and 109 healthy controls were additionally examined by SD-OCT. The HRT was included in the analysis to check for differences of the optic nerve head structure and to compare its RNFL measurements with the more detailed ones obtained using the OCT.

Retinal imaging

Spectral-domain optical coherence tomography

A dedicated SD-OCT device (Heidelberg Spectralis® SD-OCT; 4th Generation, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), which combines the SD-OCT technology with a confocal scanning laser ophthalmoscopy (cSLO), was used. This allows the simultaneous scanning of a fundus image and an OCT scan. Furthermore, when compared to the prior generation, this device provides images with superior resolution and shorter scanning time (40 000

A scans per s, axial resolution $<5 \mu\text{m}$). The technical details and principles of this OCT device were published previously (Nassif et al. 2004).

All scans were performed, verified and checked for scan quality and segmentation by one of the authors (D.B.). The pupils did not have to be pharmacologically dilated.

Optical coherence tomography scans of poor quality, defined by low signal strength ($<15 \text{ dB}$) or the detection of any retinal pathology that might impair the retinal analysis (e.g. macular oedema, epiretinal gliosis), were excluded. An internal fixation target was used, which was reported to give the highest reproducibility (Schuman et al. 1996).

Each participant underwent three OCT scans: one single high-resolution horizontal fovea scan for retinal layer segmentation, a peripapillary circle scan using the RNFL-N software and a perifoveal volumetric macula scan consisting of 61 vertical images. Illustrative examples and a detailed scan protocol are provided in Fig. 1A–C and Table 1.

Optical coherence tomography analysis

Retinal nerve fibre layer thickness was measured with a 3.4-mm ring scan around the optic disc head using a defined protocol (RNFL-N, see Figs 1B and 2B, Table 1).

The average thickness of the peripapillary RNFL was automatically calculated by the OCT software (software version 5.4.6, Heidelberg Engineering) and divided into 8 defined sectors: (1) temporal quadrant, (2) superior temporal quadrant, (3) superior quadrant, (4) superior nasal quadrant, (5) nasal quadrant, (6) inferior nasal quadrant, (7) inferior quadrant, and (8) inferior temporal quadrant. The software also computes the RNFL thickness of the papillomacular bundle (PMB) and the ratio of the nasal versus temporal RNFL thickness (N/T ratio, see Fig. 2B and Table 1).

The PMB is defined as the 30° sector of the peripapillary RNFL scan inside the temporal region, which focuses on the nervous fibres transferring mainly information from the macula. The N/T ratio parameter is primarily classified as 'outside normal limits' if the device detects a thinning of the RNFL in the temporal sector, but not in the nasal quadrant, as shown in several previous

Table 1. Scan details and measured parameters of spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT).

SD-OCT	Scan software version 1.7.0.0	Analysis software version: 5.4.6
Macula	Single horizontal fovea scan ART (automatic real time)=100 768 A scan a line	
Macula	Macula volume scan 30° × 25° scanning angle 61 vertical B scans ART (automatic real time) = 15 768 A scans a line	Total macular volume (μm ³) Circle centre thickness (μm) Inner superior thickness (μm) Inner nasal thickness (μm) Inner inferior thickness (μm) Inner temporal thickness (μm) Outer superior thickness (μm) Outer nasal thickness (μm) Outer inferior thickness (μm) Outer temporal thickness (μm)
Optic disc	Ring scan RNFL-N 3.4 mm diameter ART (automatic real time) =100 1536 A scans a line	Average thickness (μm) Temporal thickness (μm) Nasal thickness (μm) Nasal superior thickness (μm) Nasal inferior thickness (μm) Temporal inferior thickness (μm) Temporal superior thickness (μm) Papillomacular bundle thickness (μm) Nasal-to-temporal ratio (y)

multiple sclerosis studies (Costello et al. 2009). To assess the total macular volume (TMV), we obtained a standard scan comprising 61 vertical scans (scanning angle of 30 × 25°, 768 A scans per s, automatic real time (ART) = 15) (see Fig. 1C).

Regions of interest defined by a circle of 6 mm diameter were centred at the fovea, including a central 1-mm disc and inner and outer rings of 3 and 6 mm. The inner and outer rings were divided into four quadrants (see Fig. 3). The mean retinal thickness and the mean retinal volume were assessed for each of the nine regions (for details, see Fig. 2A and Table 1).

All parameters were automatically compared with a normative database provided by the device software and classified into: below normal limits (red), borderline low (yellow), within

normal limits (green), borderline high (blue) and above normal limits (purple) (see Fig. 2B).

Heidelberg retina tomography (HRT III)
A Heidelberg Retina Tomograph® (HRT III) with a fast diode laser of 670 nm and an axial resolution of 10 μm was utilized. The laser light captures two-dimensional parallel images of the retina starting on the retinal surface to the depth of the optic disc. The new HRT generation is capable of capturing 16–64 parallel images, each consisting of 384 × 384 pixels with a depth of 4 mm; the number of images is related to the scan depth (increasing depth = increasing number of images needed). The series of images provides a three-dimensional (3D) topographic image of the optic disc head and of the peripapillary retina.

Three laser scans of each eye were taken without pupillary dilation and with astigmatism correction greater than 1.0 dioptre using an additional cylindrical lens. The device automatically generated a final composite image from the set of three consecutive scans.

Eyes with optic disc disorders, such as glaucomatous excavated disc, optic disc oedema or atrophy, were excluded from the analysis. Image quality evaluation was automatically performed by the device (Automatic Quality Control function, Auto QC). Images with a topography standard deviation above 30 μm were excluded.

A contour line outlining the optic disc margin was drawn manually by a trained medical assistant with several years of experience and one of the authors (D.B.). The correct placement of the contour line on the disc margin was verified by one of the authors (D.B.) using the 3D image.

Heidelberg retina tomography analysis

The software (software version: 3.1.2, Heidelberg Engineering) automatically calculates stereometric parameters of the optic disc that include the Moorfields analyses. Four parameters were statistically analysed: disc area, rim area, rim volume and RNFL thickness.

For assessing the RNFL thickness, the device's software automatically places a reference line parallel to the peripapillary retinal surface that is located 50 μm below the retinal surface. The area above the reference line is defined as rim and the area below as cup. The RNFL thickness is defined as the difference between the average retinal height of the contour plane and the average retinal height of the reference plane (Fig. 4).

Statistical analyses

Descriptive statistical evaluation was performed using spss software (version 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Mixed models were calculated, and all parameters were corrected for differences in age and sex between the patients PD and the control groups. p-values of 0.05 and smaller were considered to be of statistical significance. As matching of the groups did not lead to different statistical results, we preferred mixed models with adjustment for age and sex differences.

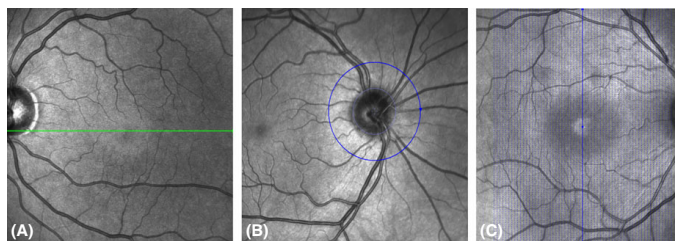


Fig. 1. (A) cSLO image showing single horizontal fovea scan (B) cSLO image showing the peripapillary ring scan (C) cSLO image showing the volumetric macula scan with 61 vertical scans.

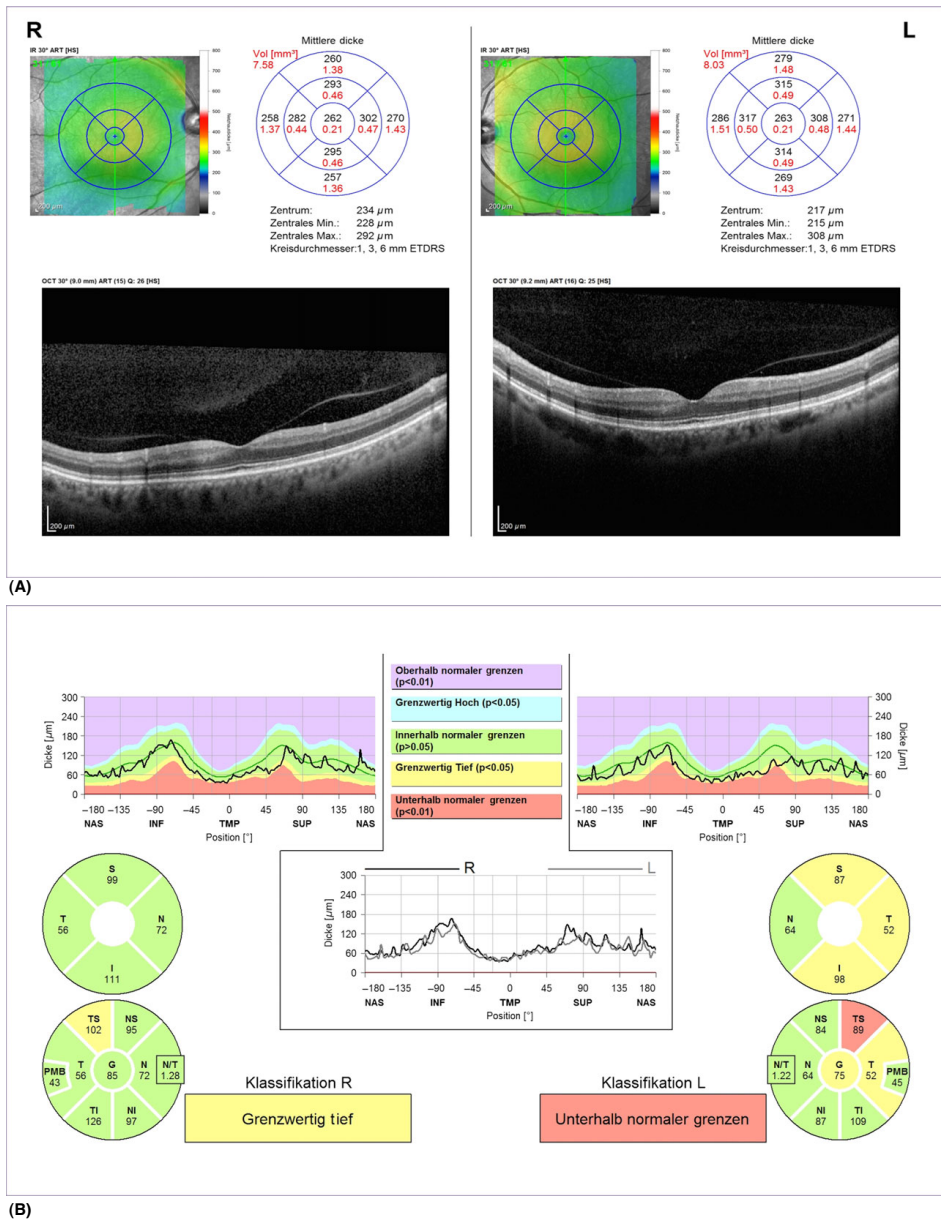


Fig. 2. (A) Retinal thickness map of the macula, including the total macular volume and average thickness and volume of each sector of the macula (right and left eye). (B) RNFL thickness map with the global (G) average thickness and mean thickness of each sector including PMB and N/T ratio.

In addition, we separated the measurements for eyes into two groups: eyes on the side of the body that was first affected during the course of PD and eyes on the con-

tralateral side. A matched-pair analysis of patients with PD and controls ($n = 99$ in both groups) was used for the side-dependent calculations.

Results

The IOP (average \pm standard error: 15.5 ± 0.2 PD vs. 15.0 ± 0.3 mmHg controls) and visual acuity (0.9 ± 0.01 ,

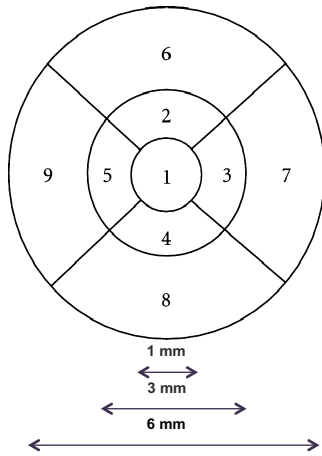


Fig. 3. Macular sectors measured by SD-OCT: 1. Circle centre thickness (μm) 2. Inner superior thickness (μm) 3. Inner nasal thickness (μm) 4. Inner inferior thickness (μm) 5. Inner temporal thickness (μm) 6. Outer superior thickness (μm) 7. Outer nasal thickness (μm) 8. Outer inferior thickness (μm) 9. Outer temporal thickness (μm).

Snellen equivalent, both groups) did not differ significantly between the groups.

Optical coherence tomography

The RNFL thickness measured by SD-OCT did not significantly differ between patients with PD and healthy controls. The mean global thickness (RNFL mean_G) was $95.7 \pm 0.9 \mu\text{m}$ (average \pm standard error) in patients with PD and $96.1 \pm 0.8 \mu\text{m}$ in controls. None of the other RNFL values for the nasal, inferonasal, superonasal, temporal, inferotemporal and superotemporal retinal areas or the PMB revealed any significant differences (for detailed results, see Table 2). When eyes were separated according to the first and secondly affected body side, again no differences between the groups were seen and no dependence of the disease duration or the Hoehn and Yahr scale was detectable (see Table 2A).

The TMV was 8.5 mm^3 in both the groups (± 0.4 PD, ± 0.3 controls), although the macular volume was dependent on the Hoehn and Yahr scale in patients with PD ($p = 0.05$). The device calculates the central minimum and central maximum within the macular cube. The central maximum was similar in both the groups ($328.8 \pm 2.1 \mu\text{m}$ PD, $329.8 \pm 1.7 \mu\text{m}$

controls), but we found a significant reduction of the central minimum in PD patients with $226.7 \pm 2.1 \mu\text{m}$ versus $233.1 \pm 1.8 \mu\text{m}$ in controls ($p = 0.03$). This was again connected to the Hoehn and Yahr scale in the patients with PD ($p = 0.01$).

The centre of the macular area (fovea) was also significantly thinner in patients with PD ($230.8 \pm 2.2 \mu\text{m}$ PD, $237.5 \pm 1.8 \mu\text{m}$ controls, $p = 0.02$), but no correlation with the Hoehn and Yahr scale or the duration of the disease was measurable. By contrast, no differences were seen in the region 1 mm around the foveal pit (circle centre) adjacent to the centre between patients with PD and controls ($279.9 \pm 2.2 \mu\text{m}$ PD, $279.9 \pm 1.8 \mu\text{m}$ controls). The other eight macular sectors, which are 1–3 mm (inner sectors: nasal, superior, temporal and inferior) or 3–6 mm (outer sectors: nasal, superior, temporal and inferior) away from the centre, showed no significant differences, although on average patients with PD had thinner macular sectors (see Table 2). No correlation of these other macular sectors to the duration of PD was found. The superior macular sectors (inner and

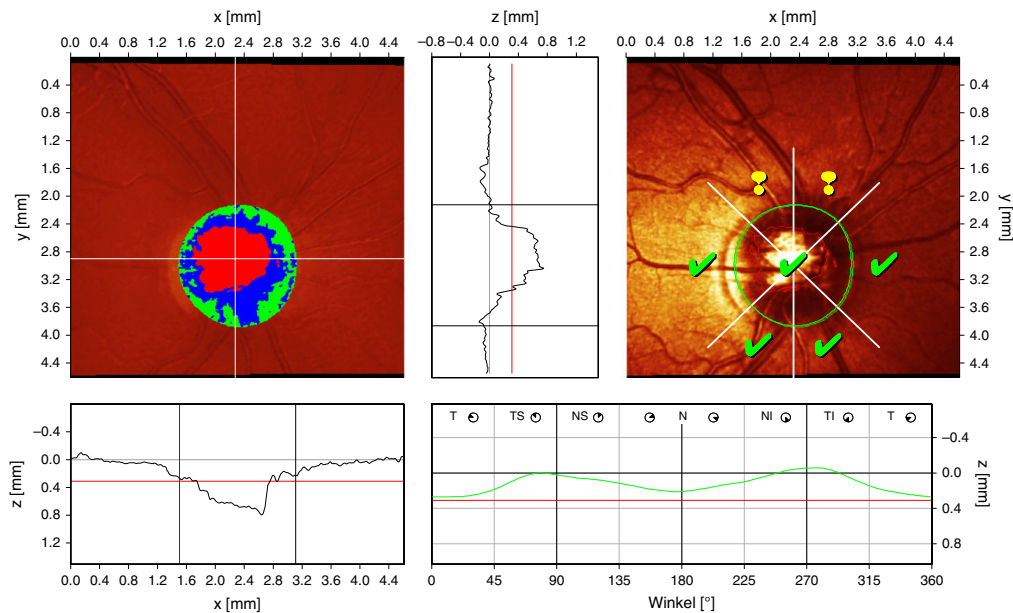


Fig. 4. (Top left) topographic image in false colour (Top right) reflectance image with green contour line in the disc margin and Moorfields analysis of each disc sector (Bottom right) green contour line with the typically double peak above the red reference plane.

Table 2. (A) Optic disc retinal nerve fibre layer data measured by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) (B) Macular thickness and volume data measured by SD-OCT.

(A)			
RNFL data	PD	HC	p-value
Average RNFL thickness (μm)	95.7 \pm 0.9	96.1 \pm 0.8	0.80
Papillomacular bundle thickness (μm)	53.3 \pm 0.9	53.4 \pm 0.7	0.96
Nasal thickness (μm)	74.1 \pm 1.4	74.0 \pm 1.2	0.94
Nasal superior thickness (μm)	100.2 \pm 1.9	99.1 \pm 1.6	0.66
Nasal inferior thickness (μm)	109.1 \pm 2.3	107.9 \pm 1.9	0.70
Temporal thickness (μm)	66.8 \pm 1.2	67.8 \pm 1.0	0.50
Temporal superior thickness (μm)	130.1 \pm 1.9	131.8 \pm 1.6	0.50
Temporal inferior thickness (μm)	137.2 \pm 2.0	140.5 \pm 1.7	0.23
Nasal-to-temporal ratio (no unit)	1.1 \pm 0.03	1.0 \pm 0.02	0.67

(B)			
Macula data	PD	HC	p-values
Total macular volume (mm^3)	8.5 \pm 0.03	8.5 \pm 0.04	0.31
Circle centre thickness (μm)	279.9 \pm 2.2	283.5 \pm 1.8	0.22
Centre thickness (μm)	230.8 \pm 1.2	237.5 \pm 1.8	0.02
Central minimum (μm)	226.7 \pm 2.1	233.1 \pm 1.8	0.03
Central maximum (μm)	328.8 \pm 2.1	329.8 \pm 1.7	0.72
Inner nasal thickness (μm)	333.5 \pm 1.6	333.3 \pm 1.3	0.94
Outer nasal thickness (μm)	285.5 \pm 1.4	288.0 \pm 1.2	0.20
Inner superior thickness (μm)	341.9 \pm 1.6	343.5 \pm 1.2	0.45
Outer superior thickness (μm)	292.1 \pm 1.4	293.8 \pm 1.3	0.17
Inner temporal thickness (μm)	333.8 \pm 1.5	335.0 \pm 1.3	0.59
Outer temporal thickness (μm)	280.6 \pm 1.4	283.7 \pm 1.1	0.10
Inner inferior thickness (μm)	340.2 \pm 1.6	339.5 \pm 1.6	0.76
Outer inferior thickness (μm)	282.3 \pm 1.4	284.3 \pm 1.2	0.38

outer superior sector) did show a correlation to the Hoehn and Yahr scale ($p = 0.05$) (see Table 2B).

Considering the ipsilateral (first affected) and contralateral sides, we found a more pronounced and significant reduction of the central minimum (all other parameters revealed no significant difference) on the contralateral side ($227.0 \pm 2.2 \mu\text{m}$ contralateral, $229.4 \pm 2.2 \mu\text{m}$ ipsilateral, $p = 0.03$). None of the parameters was dependent on the duration of disease.

Heidelberg retina tomography

The size of the optic disc area was identical for both patients and controls: average 1.9 mm^2 (± 0.04 PD, ± 0.03 controls). The rim area ($1.4 \pm 0.02 \text{ mm}^2$ PD vs. $1.5 \pm 0.01 \text{ mm}^2$ controls) and rim volume ($0.39 \pm 0.02 \text{ mm}^3$ PD vs. $0.38 \pm 0.01 \text{ mm}^3$ controls) revealed no significant difference, reflecting comparable optic discs in both groups.

The mean RNFL thickness around the optic nerve head was $244.7 \pm 5.4 \mu\text{m}$ in patients with PD and $242.8 \pm 4.3 \mu\text{m}$ in healthy controls; this difference was not significant. None of the parameters showed dependence on

the duration of the disease or the Hoehn and Yahr scale. The HRT measurements were the same for eyes on the dominant, first affected side and the contralateral side.

Discussion

The aim of this study was to analyse the retina of patients with PD for morphological changes and, if found, whether these changes correlated with the disease severity or could explain vision-related symptoms. To answer these questions, we assessed the retina of patients with PD and healthy controls using SD-OCT and HRT.

Compared with previous publications, our study is the second largest ($n = 108$) (Bodis-Wollner et al. 2014). As far as we know, the presented study is the first to examine PD patients with an HRT device and to combine HRT and OCT measurements. Moreover, our PD and the healthy control groups did not differ in visual acuity, IOP or the configuration of the optic disc, so that the effect of other retinal disorders on the results can be excluded, making the values more comparable.

In this study, we noted a significant reduction in the thickness of the central minimum and the centre in patients with PD and an inverse correlation between central minimum thickness and disease severity (represented by the Hoehn and Yahr scale). Furthermore, we found a more pronounced reduction of the central minimum in the retina contralateral to the first and most affected body side.

All other OCT parameters, in particular RNFL, TMV and macular sector data, showed no significant differences between the groups. The HRT also showed no relevant deviations.

The results of this study differ in part from previously reported data demonstrating an RNFL thinning and TMV reduction in patients with compared to healthy controls, in particular those of Inzelberg et al. (2004). However, our data were collected from a much larger group of patients and with a superior OCT device. Interestingly, although no significant difference in the TMV was seen between patient and control groups, we detected a significant reduction of the central minimum thickness in patients with PD. This might indicate a slight involvement of the photoreceptor layer, which is not detectable in the whole TMV. This assumption is supported by the findings of Albrecht et al. (2012), who observed that the inner nuclear layer in patients with PD was significantly thicker compared to controls, although a reduction in the thickness of the outer nuclear layer was not detectable. According to the macular configuration, the inner nuclear layer is less represented in the foveola compared to perifoveal regions. This could explain why the reduction within the foveal pit may be attributed to a decrease in the photoreceptor layer, which is perifoveal covered by an increasing inner nuclear layer thickness.

Previous publications have suggested that the correlation of retinal changes to the most and initially affected body side seems to play a role in PD (La Morgia et al. 2013). Similar asymmetry effects were found in the substantia nigra, with greater neuronal loss found contralaterally to the first affected body side (Zucco et al. 2001). Although a reduced central thickness was found in our study and was more

pronounced on the contralateral side, it is not clear whether this is due to degeneration within the retina or whether central degenerative processes with downstream effects play a bigger role.

In contrast to our expectation, we did not find significant differences in any of the HRT parameters. Possible reasons may be the technical limitations of the HRT device. For assessing the RNFL thickness, the HRT software automatically places a horizontal reference line 50 μm below the retinal surface, assuming that this plane is located approximately at the base of the nerve fibre layer. This plane is not validated by a cross-sectional retinal image. In consequence, RNFL thickness measurements obtained with HRT have been shown to have less diagnostic validity compared to OCT measurements (Leung et al. 2010).

None of the parameters showed a correlation to disease duration. This goes along with the findings of Albrecht et al. (2012) and might be caused by early retinal changes in the course of the disease. Nevertheless, it might also be a result of the cohort size, that no correlation could be found.

In conclusion, our results obtained with the HRT device and the RNFL measurements of the SD-OCT did not prove to be a clinically valid diagnostic tool to distinguish eyes of patients with PD and healthy controls. However, the macular region and especially the foveola (central minimum) with the highest density of photoreceptor cells seem to be more sensitive and might be potential biomarkers.

Future studies with segmentation of the retinal layers and longitudinal approaches are necessary to reveal important information on the retinal pathophysiology in PD.

References

- Albrecht P, Muller AK, Sudmeyer M et al. (2012): Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PLoS ONE* **7**: e34891.
- Alvarez G, Rey A, Sanchez-Dalmau FB, Munoz E, Rios J & Adan A (2013): Optical coherence tomography findings in spinocerebellar ataxia-3. *Eye (Lond)* **27**: 1376–1381.
- Beitz JM (2014): Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)* **6**: 65–74.
- Bodis-Wollner I, Miri S & Glazman S (2014): Venturing into the no-man's land of the retina in Parkinson's disease. *Mov Disord* **29**: 15–22.
- Chaudhuri KR, Healy DG & Schapira AH (2006): Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis & management. *Neurol Lancet* **5**: 235–245.
- Costello F, Hodge W, Pan YI, Freedman M & DeMeulemeester C (2009): Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *Neurol Sci J* **281**: 74–79.
- Cubo E, Tedejo RP, Rodriguez Mendez V, Lopez Pena MJ & Trejo Gabriel YGJM (2010): Retina thickness in Parkinson's disease & essential tremor. *Disord Mov* **25**: 2461–2462.
- Harnois C & Di Paolo T (1990): Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Vis Invest Ophthalmol Sci* **31**: 2473–2475.
- Hoehn MM & Yahr MD (1967): Parkinsonism: onset, progression & mortality. *Neurology* **17**: 427–442.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. (1991): Optical coherence tomography. *Science* **254**: 1178–1181.
- Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P & Ophir A (2004): Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Res Vision* **44**: 2793–2797.
- Jaffe GJ & Caprioli J (2004): Optical coherence tomography to detect & manage retinal disease & glaucoma. *Am Ophthalmol J* **137**: 156–169.
- La Morgia C, Barboni P, Rizzo G et al. (2013): Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern? *Eur Neurol J* **20**: 198–201.
- Lange AP, Sadjadi R, Zhu F, Alkabi S, Costello F & Traboulsi AL (2013): Spectral-domain optical coherence tomography of retinal nerve fiber layer thickness in NMO patients. *Neuroophthalmol J* **33**: 213–219.
- Leung CK, Ye C, Weinreb RN, Cheung CY, Qiu Q, Liu S, Xu G & Lam DS (2010): Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a study on diagnostic agreement with Tomograph Heidelberg Retinal. *Ophthalmology* **117**: 267–274.
- Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, Cigada M, Giani A, Mariani C & Staurenghi G (2013): Evaluation of retinal nerve fiber layer & ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Vis Invest Ophthalmol Sci* **54**: 5953–5958.
- Nassif N, Cense B, Park BH, Yun SH, Chen TC, Bouma BE, Tearney GJ & de Boer JF (2004): In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. *Lett Opt* **29**: 480–482.
- Price MJ, Feldman RG, Adelberg D & Kayne H (1992): Abnormalities in color vision & contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology* **42**: 887–890.
- Puliafito CA, Hee MR, Lin CP et al. (1995): Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* **102**: 217–229.
- Quigley HA, Addicks EM & Green WR (1982): Optic nerve damage in human glaucoma. I. Quantitative II. correlation of nerve fiber loss & visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema & toxic neuropathy. *Ophthalmol Arch* **100**: 135–146.
- Reichmann H (2010): [Future standards in diagnosing Parkinson syndrome]. *Psychiatr Fortschr Neurol* **78**(Suppl 1): S5–S7.
- Sauerbier A & Ray Chaudhuri K (2014): Non-motor symptoms: the core of multi-morbid Parkinson's disease. *Br Hosp Med J (Lond)* **75**: 18–24.
- Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E et al. (1996): Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* **103**: 1889–1898.
- Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S & Bodis-Wollner I (2012): Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *Ophthalmol J* **2012**: 728457.
- Simao LM (2013): The contribution of optical coherence tomography in neurodegenerative diseases. *Ophthalmol Curr Opin* **24**: 521–527.
- Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sanchez-Galeana CA, Vasile C & Weinreb RN (2001): Discriminating between normal & glaucomatous eyes using the Tomograph Heidelberg Retina, Fiber GDx Nerve Analyzer & Tomograph Optical Coherence. *Ophthalmol Arch* **119**: 985–993.
- Ziemssen T & Ziemssen F (2013): Perspectives of an innovative ophthalmological technology: optical coherence tomography (OCT) – What should be of interest to the neurologist? *Neurosurg Clin Neurol* **115**(Suppl 1): S55–S59.
- Zucco G, Zeni MT, Perrone A & Piccolo I (2001): Olfactory sensitivity in early-stage Parkinson patients affected by more marked unilateral disorder. *Skills Percept Mot* **92**: 894–898.

Received on October 15th, 2014.

Accepted on April 6th, 2015.

Correspondence:

Diana Bittersohl
Department of Ophthalmology
University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, D-20246 Hamburg, Germany
Tel: +49 40 7410 52301
Fax: +49 40 7410 54906
Email: d.bittersohl@uke.de

2. Zusammenfassung

2.1 Einführung

Die Entwicklung der retinalen Bildgebung der letzten 20 Jahre bietet uns die einmalige Möglichkeit einer präzisen Darstellung der Netzhaut. Diese Untersuchungsverfahren wurden ursprünglich entwickelt, Netzhautpathologien in der Augenheilkunde zu detektieren (Puliafito et al. 1995; Jaffe & Caprioli 2004). Nichtsdestotrotz gewann mit dem Nachweis von Netzhautveränderungen bei Patienten mit neuroentzündlichen und neurodegenerativen Erkrankungen (Alvarez et al. 2013; Lange et al. 2013; Marziani et al. 2013; Simao 2013), die Netzhautbildgebung zunehmend Bedeutung in der Erforschung von neurologischen Erkrankungen (Ziemssen & Ziemssen 2013).

Die Parkinson-Erkrankung gehört zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, die durch das Absterben von dopaminergen Neuronen und folglich einem Mangel an zentralnervösem Dopamin gekennzeichnet ist (Beitz 2014). Entsprechend der British Brain Bank Kriterien erfolgt die Diagnose eines Morbus Parkinson überwiegend klinisch durch Nachweis motorischer Leitsymptome: Rigor, Bradykinese, Ruhetremor und posturale Instabilität (Reichmann 2010). Nicht-motorische Begleitsymptome, wie kognitive und psychische Veränderungen, Schlafstörungen, Hyposmie und Sehstörungen (reduzierter Farb- und Kontrastwahrnehmung) erlangen zunehmend Interesse bei Klinikern und Wissenschaftler gleichermaßen. Insbesondere, da diese Symptome nicht selten viele Jahre vor den ersten motorischen Symptomen auftreten (Chaudhuri et al. 2006; Sauerbier & Ray Chaudhuri 2014).

Frühere Studien konnten eine reduzierte Dopamin-Konzentration in der Netzhaut von Parkinson Patienten nachweisen (Harnois & Di Paolo 1990). Des Weiteren zeigten Parkinson Patienten, die sich einer Dopamin-Ersatztherapie unterzogen eine Verbesserung ihrer Kontrast- und Farbwahrnehmung (Price et al. 1992).

Das Ziel dieser prospektiven Querschnittstudie ist, die Netzhaut von Parkinson Patienten auf morphologische Veränderungen hin zu untersuchen, ob diese gegebenenfalls mit der Schwere der Erkrankung korrelieren oder die visuellen

Begleitsymptome erklären. Dazu nutzten wir zwei Bildgebungsverfahren:

- 1) Spektral-Domain Optische Kohärenztomographie (SD-OCT)
- 2) Heidelberg Retina Tomographie (HRT)

2.2 Material und Methoden

2.2.1 Studiendesign

Das Studienprotokoll wurde in Anlehnung an der Deklaration von Helsinki und der ICH- Leitlinie für Gute Klinische Praxis (GCP) konzipiert und durchgeführt. Die Zustimmung der lokalen Ethik-Kommission wurde eingeholt und alle Studienteilnehmer erhielten eine schriftliche Studieninformation und erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme.

2.2.2 Studienpopulation

Die Studie umfasst 108 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS). Die Patienten wurden prospektiv über einen Zeitraum von 10 Monaten rekrutiert. Die Diagnose IPS wurde basierend auf den United Kingdom Brain Bank Kriterien vom behandelnden Neurologen vor Ort gestellt. Die Krankheitsdauer, die Schwere der Erkrankung, klassifiziert anhand der Skala von Hoehn und Yahr (Hoehn & Yahr 1967), und die symptomdominierende Körperseite wurden erfasst.

Als Kontrollgruppe wurden gesunde Freiwillige ohne Hinweis auf neurologische oder ophthalmologische Erkrankung in die Studie eingeschlossen.

Alle Studienteilnehmer (Patienten und Kontrollen) unterzogen sich einer ärztlichen Anamnese und ophthalmologischen Voruntersuchung, darunter die Messung der objektiven Refraktion und Sehschärfe, sowie eine kontaktfreie Augeninnendruckmessung. Patienten und Kontrollen mit einer ophthalmologischen Erkrankung, die potentiell mit der retinalen Vermessung interferiert, wie z.B. Glaukom, altersbedingter Makuladegeneration, diabetischer oder hypertensiver Retinopathie, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Da ein unilateraler Beginn und eine persistierende Asymmetrie der Krankheitssymptome für das IPS typisch sind, wurden beiden Augen untersucht (Zucco et al. 2001; Cubo et al. 2010; Shrier et al. 2012).

2.2.3 Spektral-Domain Optische Kohärenztomographie

Das OCT ist eine kontaktlose und reproduzierbare in vivo Bildgebungstechnik, welche hochauflösende, zweidimensionale Schnittbilder der Netzhaut generiert (Huang et al. 1991). Die Kombination mit einem konfokalen Scanning Laser Ophthalmoskop ermöglicht die gleichzeitige Aufnahme eines Fundusbildes und eines OCT Tiefenscans.

Pro Teilnehmer wurden 3 Aufnahmen durchgeführt: 1) Hochauflösender Einzel Scan durch die Foveola 2) peripapillärer Kreisscan und 3) Makula Volumenscan.

OCT Scans mit einer schlechten Bildqualität von unter 15dB Signalstärke wurden ausgeschlossen.

In die statische Auswertung wurden folgende Parameter eingeschlossen:

RNFL-G (Durchschnittswert der peripapillären Nervenfaserschichtdicke), die Unterteilung in 8 Kreissektoren (temporal, superiortemporal, superior, superiornasal, nasal, nasalinferior, inferior, inferiortemporal) und die Nervenfaserschichtdicke im Bereich des Papillomakulären Bündel (PMB).

Das totale Makulavolumen wird mit Hilfe des Makula Volumenscans bestimmt und schließt eine Kreisfläche von 6mm Durchmesser um die Fovea ein.

Alle Parameter werden automatisch von der Software am Ende der Aufnahme generiert, so auch das zentrale Minimum und zentrale Maximum der Makula.

2.2.4 Heidelberg Retina Tomographie

Die Heidelberg Retina Tomographie (HRT) ist ein konfokales Scanning Laser Ophthalmoskop und gilt in der Augenheilkunde als Goldstandard zum Nachweis von glaukomatösen Veränderungen der peripapillären Nervenfaserschicht und des Sehnervenkopfes (Zangwill et al. 2001). Der Laser generiert mehrere übereinander gelagerte zwei-dimensionale Bilder vom Sehnervenkopf, beginnend von der Netzhautoberfläche. Die neue Generation des HRT ist in der Lage 16-64 Bildebenen bis zur einer Tiefe von 4mm aufzunehmen.

Pro Auge werden 3 Bilder aufgenommen, die von der HRT Software zu einem

Topographiebild gemittelt werden

Die Konturlinie entlang des Papillenrandes wird manuell durch den Untersucher festgelegt.

Um die peripapilläre Nervenfaserschichtdicke zu ermitteln, platziert die HRT Software 50 µm unterhalb und parallel zur Papillomakulären Netzhautoberfläche eine Referenzebene. Der Differenzhöhenwert zwischen Konturlinie und Referenzlinie definiert die Nervenfaserschichtdicke

Bilder mit ungenügender Qualität (Standardabweichung über 30 µm) wurden ausgeschlossen.

In die statische Auswertung gingen folgende Parameter:

1) Sehnervenkopffläche 2) Randsaumfläche 3) Randsaumvolumen und 4) mittlere peripapilläre Nervenfaserschichtdicke

2.3 Ergebnisse

Der Intraokulare Druck (Mittelwert ± Standardfehler: 15,5 ± 0,2 mmHg IPS vs. 15,0 ± 0,2 mmHg Kontrollen) und die Sehschärfe (0,9 ± 0,01 Snellen Äquivalent, IPS und Kontrollen) unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

2.3.1 Optische Kohärenztomographie

Die durchschnittliche Gesamt-Nervenfaserschichtdicke (RNFL-G) war 95,7 ± 0,9 µm (Mittelwert ± Standardfehler) bei IPS Patienten und 96,1 ± 0,8 µm in der Kontrollgruppe. Damit unterschied sich die Nervenfaserschichtdicke nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Für keine der anderen RNFL Werte (nasalen, inferonasalen, superonasalen, temporalen, inferotemporalen, superotemporalen Sektoren, PMB) ließen sich signifikante Differenzen zwischen beiden Gruppen finden ($p > 0,05$). Des Weiteren zeigte sich keine Korrelation zur Erkrankungsdauer oder Erkrankungsschwere.

Das totale Makulavolumen (TMV) lag in beiden Studiengruppen bei 8,5 mm³ (± 0,4

IPS, $\pm 0,3$ Kontrolle). Während das zentrale Maximum innerhalb der Makula in beiden Gruppen annähernd gleich war ($328,8 \pm 2,1 \mu\text{m}$ IPS, $329,8 \pm 1,7 \mu\text{m}$ Kontrolle) zeigte das zentrale Minimum eine signifikante Abnahme in der Patientengruppe mit $226,7 \pm 2,1 \mu\text{m}$ IPS vs. $233,1 \pm 1,8 \mu\text{m}$ Kontrolle ($p=0,03$). Darüber hinaus korrelierte die Abnahme signifikant mit der Hoehn und Yahr Skala ($p=0,01$). Unter Berücksichtigung der parkinsontypischen Asymmetrie der Krankheitssymptome fand sich eine signifikant stärkere Abnahme des zentralen Minimums kontralateral zu der erst bzw. stärker betroffenen Körperseite ($227,0 \pm 2,2 \mu\text{m}$ kontralateral, $229,4 \pm 2,2 \mu\text{m}$ ipsilateral; $p=0,03$). Die anderen 8 Makula Sektoren hingegen zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$).

2.3.2 Heidelberg Retina Tomographie

Die Fläche des Sehnervenkopfes war in beiden Gruppen identisch ($1,9 \text{ mm}^2 \pm 0,04$ IPS, $\pm 0,03$ Kontrolle). Die Auswertung der Randsaumfläche ($1,4 \pm 0,02 \text{ mm}^2$ IPS vs. $1,5 \pm 0,01 \text{ mm}^2$ Kontrolle) und Randsaumvolumen ($0,39 \pm 0,02 \text{ mm}^3$ IPS vs. $0,38 \pm 0,01 \text{ mm}^3$ Kontrolle) ergaben keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$).

Die durchschnittliche Nervenfaserschichtdicke war $244,7 \pm 5,4 \mu\text{m}$ in der Patientengruppe und $242,8 \pm 4,3 \mu\text{m}$ in der gesunden Kontrollgruppe. Keiner der Parameter zeigte eine Korrelation zur Krankheitsdauer oder Krankheitsschwere.

2.4 Diskussion

Das Ziel der Studie war, die Netzhaut von Parkinson-Patienten auf morphologische Veränderungen hin zu untersuchen, welche gegebenenfalls mit der Schwere der Erkrankung korrelieren oder die visuellen Begleitsymptome erklären. Dazu untersuchten wir die Netzhaut von Parkinson-Patienten und gesunde Kontrollen mit zwei Bildgebungsverfahren.

Verglichen mit früheren Studien zur Netzhautmorphologie bei IPS, ist diese die zweitgrößte mit einem Patientenkollektiv von 108 Patienten (Bodis-Wollner et al. 2013). Nach unserem Kenntnisstand ist die präsentierte Studie die erste, die

Parkinson Patienten mit dem HRT untersuchte und die Ergebnisse mit OCT Messungen verglich. Da sich beide Studiengruppen weder in Sehschärfe, Augeninnendruck noch in der Konfiguration des Sehnervenkopfes unterschieden, ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse nicht durch konkomitierende Fremdpathologien verfälscht worden sind.

Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Abnahme des zentralen Minimums. Diese korreliert invers mit der Schwere der Krankheit, gemessen an der Hoehn und Yahr Skala. Patienten mit hohem Schweregrad zeigen somit eine stärkere Ausdünnung als Patienten mit einem geringeren Schweregrad. Vergleichbar mit der krankheitstypischen Seitenasymmetrie zeigt sich die Abnahme deutlicher auf dem Auge, kontralateral zur dominierenden Körperseite.

Alle anderen OCT Parameter, im Speziellen RNFL und TMV erwiesen sich als nicht signifikant verändert. Auch die HRT zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten.

Unsere Ergebnisse unterscheiden sich von anderen Studien, bei denen eine Ausdünnung der RNFL und des TMV bei Parkinson Patienten gefunden wurde, allen voran die Studie von Inzelberg (Inzelberg et al. 2004). Im Gegensatz zu dieser konnten wir ein weit größeres Patientenkollektiv einschließen und verwendeten die neueste und höher auflösende OCT Generation.

Interessanterweise fanden wir eine Abnahme des zentralen Minimums der Makula in unserem Patientenkollektiv, aber keinen Unterschied im totalen Makulavolumen zwischen beiden Studiengruppen (Patienten und Kontrollen). Dies scheint eine isolierte Beteiligung der Photorezeptorenschicht nahezulegen, die nur im zentralen Minimum aber nicht im totalen Makulavolumen nachzuweisen ist. Diese These wird unterstützt durch die publizierten Ergebnisse von Albrecht et al. (Albrecht et al. 2012), die zeigen, dass die innere Körnerschicht in Parkinson Patienten signifikant dicker ist im Vergleich zu gesunden Kontrollen, auch wenn Albrecht et al. keine signifikante Verdünnung der äußeren Körnerschicht fanden. Entsprechend der histologischen Makula-Konfiguration, ist die innere Körnerschicht in der Foveola (zentrales Minimum) dünner, im Vergleich zur peripapillären Region. Dies könnte erklären, warum eine Verdünnung der Photorezeptorenschicht sich nur in einer Abnahme im zentralen Minimum widerspiegelt, während sie außerhalb der Foveola

(TMV) durch eine Verdickung der inneren Körnerschicht maskiert wird.

Frühere Studien belegen eine Korrelation zwischen den Netzhautveränderung am Auge und der erst bzw. stärker betroffenen Körperseite von Parkinsonpatienten (La Morgia et al. 2013). Ähnliche Asymmetrie-Effekte konnten in der Substantia nigra gefunden werden, mit stärkeren Neuronenverlust kontralateral zur symptomdominierenden Körperseite (Zucco et al. 2001). Auch in unsere Studie zeigte sich die Abnahme des zentralen Minimums größer am Auge kontralateral zur symptomstärkeren Körperseite. Ob dies als „zentral absteigender degenerativer Prozess“ zu werten ist, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Entgegen unserer Erwartung fanden wir keine signifikanten Unterschiede im HRT. Eine mögliche Ursache liegt ggf. in den technischen Grenzen der HRT Softwareanalyse. Um die RNFL-Dicke zu bestimmen, legt die Gerätesoftware automatisch eine Referenzlinie 50 µm unterhalb der Netzhautoberfläche, in Annahme, dass dort die Nervenfaserschicht endet. Dies wird jedoch mit keinem Segmentierungsbild der Netzhaut verifiziert. Folglich ist die RNFL- Messung mit dem HRT weniger valide, als mit der OCT (Leung et al. 2010).

Zusammenfassend zeigen sich weder HRT noch RNFL-Messung in unserer Studie als valides Diagnostikkriterium, um Augen von Parkinson Patienten von gesunden Kontrollen zu unterscheiden. Hingegen erweist sich die Makula und im Speziellen die Foveola (Zentrales Minimum) mit der höchsten Zelldichte an Photorezeptoren als sensitiver und potenzieller Biomarker.

Weiterführende Studien, insbesondere die Netzhaut-Segmentierung und longitudinale Verlaufsstudien sind notwendig, um weitere Kenntnisse über die Pathophysiologie der retinalen Veränderungen durch Parkinson zu erlangen.

2.5 Literaturverzeichnis

- Albrecht P, AK Muller, M Sudmeyer, S Ferrea, M Ringelstein, E Cohn, O Aktas, T Dietlein, A Lappas, A Foerster, HP Hartung, A Schnitzler & A Methner (2012): Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PLoS One* **7**: e34891.
- Alvarez G, A Rey, FB Sanchez-Dalmau, E Munoz, J Rios & A Adan (2013): Optical coherence tomography findings in spinocerebellar ataxia-3. *Eye (Lond)* **27**: 1376-1381.
- Beitz JM (2014): Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)* **6**: 65-74.
- Bodis-Wollner I, S Miri & S Glazman (2013): Venturing into the no-man's land of the retina in Parkinson's disease. *Mov Disord*.
- Chaudhuri KR, DG Healy & AH Schapira (2006): Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* **5**: 235-245.
- Cubo E, RP Tedejo, V Rodriguez Mendez, MJ Lopez Pena & YGJM Trejo Gabriel (2010): Retina thickness in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* **25**: 2461-2462.
- Harnois C & T Di Paolo (1990): Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **31**: 2473-2475.
- Hoehn MM & MD Yahr (1967): Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* **17**: 427-442.
- Huang D, EA Swanson, CP Lin, JS Schuman, WG Stinson, W Chang, MR Hee, T Flotte, K Gregory, CA Puliafito & et al. (1991): Optical coherence tomography. *Science* **254**: 1178-1181.
- Inzelberg R, JA Ramirez, P Nisipeanu & A Ophir (2004): Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res* **44**: 2793-2797.
- Jaffe GJ & J Caprioli (2004): Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* **137**: 156-169.
- La Morgia C, P Barboni, G Rizzo, M Carbonelli, G Savini, C Scaglione, S Capellari, S Bonazza, MP Giannoccaro, G Calandra-Buonaura, R Liguori, P Cortelli, P Martinelli, A Baruzzi & V Carelli (2013): Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern? *Eur J Neurol* **20**: 198-201.
- Lange AP, R Sadjadi, F Zhu, S Alkabie, F Costello & AL Traboulsee (2013): Spectral-domain optical coherence tomography of retinal nerve fiber layer thickness in NMO patients. *J Neuroophthalmol* **33**: 213-219.
- Leung CK, C Ye, RN Weinreb, CY Cheung, Q Qiu, S Liu, G Xu & DS Lam (2010): Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology* **117**: 267-274.
- Marziani E, S Pomati, P Ramolfo, M Cigada, A Giani, C Mariani & G Staurengi (2013): Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **54**: 5953-5958.
- Price MJ, RG Feldman, D Adelberg & H Kayne (1992): Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology* **42**: 887-890.
- Puliafito CA, MR Hee, CP Lin, E Reichel, JS Schuman, JS Duker, JA Izatt, EA Swanson & JG Fujimoto (1995): Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* **102**: 217-229.
- Reichmann H (2010): [Future standards in diagnosing Parkinson syndrome]. *Fortschr Neurol Psychiatr* **78 Suppl 1**: S5-7.

- Sauerbier A & K Ray Chaudhuri (2014): Non-motor symptoms: the core of multi-morbid Parkinson's disease. *Br J Hosp Med (Lond)* **75**: 18-24.
- Shrier EM, CR Adam, B Spund, S Glazman & I Bodis-Wollner (2012): Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *J Ophthalmol* **2012**: 728457.
- Simao LM (2013): The contribution of optical coherence tomography in neurodegenerative diseases. *Curr Opin Ophthalmol* **24**: 521-527.
- Zangwill LM, C Bowd, CC Berry, J Williams, EZ Blumenthal, CA Sanchez-Galeana, C Vasile & RN Weinreb (2011): Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol* **119**: 985-993.
- Ziemssen T & F Ziemssen (2013): Perspectives of an innovative ophthalmological technology: Optical coherence tomography (OCT) - What should be of interest to the neurologist? *Clin Neurol Neurosurg* **115 Suppl 1**: S55-59.
- Zucco G, MT Zeni, A Perrone & I Piccolo (2001): Olfactory sensitivity in early-stage Parkinson patients affected by more marked unilateral disorder. *Percept Mot Skills* **92**: 894-898.

3. Erklärung des Eigenanteils

Die Doktorarbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf unter der Leitung von Prof. Dr. Gisbert Richard durchgeführt. Studienleiterin und Doktormutter war hierbei Frau PD Dr. Andrea Hassenstein.

Die Patienten wurden mit Unterstützung der Neurologischen Abteilung des UKE (PD Dr. Carsten Buhmann) rekrutiert.

Frau Dr. Birthe Stemplewitz verfasste das Kapitel Ergebnisse und half bei der Datenauswertung und –analyse.

Herr Dr. Matthias Keserü half bei der Datenauswertung sowie bei der Korrektur der Arbeit.

Die statische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Die Konzeption der Studie, Literaturrecherche, Entwurf aller Dokumente (Patienteninformation, Einverständniserklärung, Ethikantrag), Antragsstellung bei der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg wurde von mir durchgeführt.

Des Weiteren war ich eigenständig für die Untersuchung der Patienten und Datenerhebung zuständig.

Das Manuskript wurde bis auf das Kapitel Ergebnisse (s.o.) ebenso eigenständig durch mich geschrieben.

4. Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Doktormutter für die professionelle und zielgerichtete Betreuung dieser Dissertation.

Vielen Dank für die motivierenden Worte.

Des Weiteren gebührt großer Dank PD Dr. Buhmann, der mich ausdauernd bei der Patientenrekrutierung unterstützt hat, als auch allen Studienteilnehmern, die mit Glauben an diese Arbeit bereit waren, an der Studie teilzunehmen.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie, meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Lebensgefährten danken. Ohne Sie wäre das alles nicht möglich gewesen.

Auch wenn mein Sohn noch klein ist, gebührt auch ihm Dank, da ich durch ihn den entscheidenden Anreiz hatte, meine Doktorarbeit erfolgreich zu beenden.

5. Lebenslauf

LEBENS LAUF DIANA BITTERS OHL

Kontakt:

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
E-Mail: d.bittersohl@uke.de

Beruflicher Werdegang

seit 06/2011	Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, UKE
07/2010	Ärztliche Approbation
06/2010	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note: „sehr gut“
03/2006	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note: „sehr gut“
2004-2010	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

Mitgliedschaften in Fachgesellschaften

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Publikationen

Sühs KW, Hein K, Sättler MB, Görlitz A, Ciupka C, Scholz K, Käsmann-Kellner B, Papanagiotou P, Schäffler N, Restemeyer C, **Bittersohl D**, Hassenstein A, Seitz B, Reith W, Fassbender K, Hilgers R, Heesen C, Bähr M, Diem R [A randomized, double-blind, phase 2 study of erythropoietin in optic neuritis.] *Ann Neurol.* 2012 Aug;72(2):199-210. doi: 10.1002/ana.23573.

Stemplewitz B, Keserü M, **Bittersohl D**, Buhmann C, Skevas C, Richard G, Hassenstein A. [Scanning laser polarimetry and spectral domain optical coherence tomography for the detection of retinal changes in Parkinson's disease] *Acta Ophthalmol.* 2015 Jun 10. doi: 10.1111/aos.12764.

Vorträge

D. Bittersohl, A. Hassenstein, B. Stemplewitz, M. Keserü, G. Richard
Update Neuro-Imaging- Hilft die ophthalmologische Diagnostik dem Neurologen?
Norddeutsche Augenärzte 2014, Rostock-Warnemünde – Sitzung Vortragspreis

6. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: