

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Department für Neurologie
Klinik für Allgemeine Neurologie
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Heinz Wiendl -

**Etablierung der Segmentierung von Schichten der Retina
mittels optischer Kohärenztomographie (OCT)
bei Patienten mit Multipler Sklerose und Clusterkopfschmerzen**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Haşal-Yürük, Nazmiye
aus Orhaneli-Bursa/Türkei

2017

Gedruckt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Herrmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Marziniak

2. Berichterstatter: OÄ Priv.-Doz. Dr. med. dent. Anne Wolowski

Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2017

*Aus dem Universitätsklinikum Münster
Department für Neurologie
Klinik für Allgemeine Neurologie
- Leiter: Prof. Dr. med. Heinz Wiendl -
Referrent: Prof. Dr. med. Martin Marziniak
Koreferentin: OÄ Priv.-Doz. Dr. med. dent. Anne Wolowski*

ZUSAMMENFASSUNG

Etablierung der Segmentierung von Schichten der Retina mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) bei Patienten mit Multipler Sklerose und Clusterkopfschmerzen

Nazmiye Haşal-Yürük

Die Segmentierung der Retina mittels der hochauflösenden Spektral-Domänen optischen Kohärenztomographie (OCT) liefert einen detaillierten Einblick in die Retinaschichten. Das Ziel der vorliegenden wissenschaftlichen Studie war, anhand der manuellen Segmentierung der Retina mittels SD-OCT-Technik, die Reproduzierbarkeit der bisher zahlreich nachgewiesenen OCT-Ergebnisse bei Multipler Sklerose (MS) und zum ersten Mal bei Clusterkopfschmerzen (CK) auf krankheitsbedingte signifikante strukturelle Retinaveränderung (RV) zu untersuchen.

Die vorliegende Arbeit wurde als doppelt-verblindete randomisierte Fall-Kontroll-Studie durchgeführt an OCT-Scans von 38 CK-Patienten (30 episodischer und 8 chronischer CK) und 25 MS-Patienten (17 MS-Augen mit und 33 ohne Opticus neuritis (ON)). An diesen OCT-Scans wurde die Retina in 9 Schichten manuell segmentiert und jeweils mit dem alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollkollektiv (GK, n=38) verglichen.

Die Reproduzierbarkeit der bilateralen signifikanten strukturellen RV bei MS wurde in dieser Studie mittels OCT-Segmentierung nachgewiesen. Die Retinaatrophie betraf bei MS die innersten drei Schichten, Ganglienzellkomplex (GCC), und fiel am stärksten bei MS mit ON aus. Das gesamte CK-Kollektiv zeigte ebenfalls bilateral strukturelle RV. Unter den beiden CK-Subgruppen war die chronische Form von einer Reduktion der inneren plexiformen und nukleären Schichten (IPL und INL) der Retina am meisten betroffen.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen Retinaschichten von zwei neurologischen Erkrankungen unterschiedlich beeinflusst werden. Bei MS könnten die makuläre GCC und bei CK die Schichten IPL und INL ideale Marker der neuroaxonalen Strukturveränderungen sein.

Um nähere Einsicht in den Retinaschichtveränderungen bei MS und bei CK gewinnen und treffende Aussagen liefern zu können, werden größere Studien mit einem prospektiven Design unter Verwendung von neueren automatischen Segmentierungsprogrammen der OCT benötigt. Eine Etablierung der Segmentierung von Schichten der Retina mittels einer OCT bei neurologischen Erkrankungen wird zukünftig zum besseren Verständnis deren Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie beitragen.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2017

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Etablierung der Segmentierung von Schichten der Retina mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) bei Patienten mit Multipler Sklerose und Clusterkopfschmerzen,,

in der Klinik für Allgemeine Neurologie des
Universitätsklinikum Münster

unter der Anleitung von: Herrn Prof. Dr. med. Martin Marziniak

1. Selbständig angefertigt,
2. Nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. Keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. Sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den 16.06.2016

Nazmiye Haşal-Yürük

به

*...Meinen einzigartigen und großartigen Eltern Siddika und Yüksel Haşal;
meinen wunderbaren Geschwistern Şule Haşal, Feyza Haşal-Oğraş, Adnan Haşal und M.
Ali Haşal;
und
meinen lieben „Adoptiveltern“ Barbara und Gerd Lindner
gewidmet,
durch deren unermüdliche und tatkräftige Unterstützung und Liebe alles möglich war...*

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Medizinische Grundlagen	3
2.1 Das menschliche Auge	3
2.1.1 Retina	4
2.1.1.1 Anatomischer Aufbau	4
2.1.1.2 Histologischer Aufbau	4
2.1.1.3 Informationsverarbeitung und –weiterleitung in der Retina	7
2.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)	8
2.2.1 Einleitung	8
2.2.2 Physikalisch-technische Grundlagen	8
2.2.3 Bildgebung der Retinaschichten	10
2.3 Multiple Sklerose (MS)	11
2.3.1 Definition	12
2.3.2 Epidemiologie und Genetik	12
2.3.3 Ätiopathogenese	12
2.3.4 Klinik und Verlauf	13
2.3.5 Diagnose und Differentialdiagnose	14
2.3.6 Therapie	16
2.3.7 OCT in MS	17
2.4 Clusterkopfschmerzen (CK)	18
2.4.1 Definition und Klassifikation	19
2.4.2 Epidemiologie und Genetik	19
2.4.3 Ätiopathogenese	20
2.4.4 Klinik und Verlauf	20
2.4.5 Diagnose und Differentialdiagnose	21
2.4.6 Therapie	22
3. Material und Methodik	23
3.1 Untersuchungsansatz und –gebiet	23

3.2	Untersuchter Personenkreis	24
3.2.1	Multiple-Sklerose-Patienten (MS-Patienten)	24
3.2.2	Clusterkopfschmerz-Patienten (CK-Patienten)	25
3.2.3	Gesundes Kontrollkollektiv (GK)	25
3.2.4	Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.3	Fragebögen	27
3.4	Psychophysikalische Tests in der Klinik für Neurologie	28
3.5	Augenuntersuchung in der Augenklinik	28
3.6	Untersuchung mit der OCT	28
3.7	Manuelle Segmentierung der Retinaschichten mit dem HEYEX	29
3.8	Parameter und Datenerhebung	33
3.9	Statistische Analyse	35
4.	Ergebnisse	37
4.1	Beschreibung des gesamten Studienkollektivs	37
4.2	Beschreibung des MS-Patientenkollektivs vs. GK	39
4.2.1	MS-Patienten und MS-Subgruppen	39
4.2.2	Geschlechtsverteilung	40
4.2.3	Altersverteilung	40
4.2.4	Erkrankungsdauer	41
4.2.5	EDSS-Werte	41
4.2.6	Manuelle Segmentierung der Retinaschichten bei MS-Patienten	42
4.3	Beschreibung des CK-Patientenkollektivs vs. GK	47
4.3.1	CK-Patienten und CK-Verlaufsform	47
4.3.2	Geschlechtsverteilung	47
4.3.3	Altersverteilung	48
4.3.4	Erkrankungsdauer	48
4.3.5	Medikation	49
4.3.6	Manuelle Segmentierung der Retinaschichten bei CK-Patienten	50
5.	Diskussion	56
5.1	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	56
5.1.1	Multiple Sklerose	56

5.1.2 Clusterkopfschmerzen	57
5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse und Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang	60
5.2.1 Multiple Sklerose	60
5.2.2 Clusterkopfschmerzen	66
5.3 Kritische Aspekte	72
5.4 Implikationen für die Forschung, Diagnostik und Therapie	74
6. Zusammenfassung	77
7. Abkürzungsverzeichnis	80
8. Abbildungsverzeichnis	83
9. Tabellenverzeichnis	84
10. Literaturverzeichnis	86
11. Danksagung	98
12. Lebenslauf	100
13. Anhang	I

„Die Augen sind Fenster zur Seele...“

Leonardo Da Vinci

1 Einleitung

Das Auge ist ein besonderes Sinnesorgan, über dessen Schönheit, Bedeutung und Wichtigkeit für den Menschen Sprachwissenschaftler, Lyriker, Philosophen und Religionswissenschaftler unterschiedlicher Kulturen über Jahrhunderte geschrieben haben. Es gibt kein anderes Organ, mit dem die Umwelt in einer solchen Vielfalt wahrgenommen wird, denn durch dieses Organ kann vieles zum Ausdruck gebracht werden. Die äußere Welt wurde stets durch die Augen mit der inneren Welt des Menschen in Verbindung gesetzt und beschrieben, was Leonardo Da Vinci schon zu seiner Zeit mit dem Satz „Die Augen sind Fenster zur Seele“ bestätigte.

In den Naturwissenschaften und in der Medizin nimmt die Untersuchung und Darstellung der Augen ständig an Bedeutung zu. Die Ophthalmologie stellt eine Besonderheit dar, sowohl wegen ihrer diagnostischen und therapeutischen Vielfalt als auch als Schnittpunkt vieler medizinischer Fachgebiete. Durch die moderne Ophthalmologie werden heute zahlreiche Untersuchungen des Auges und Augenhintergrundes ermöglicht. Es gibt unterschiedliche Verfahren, die Retina zu untersuchen. Zu einer der modernsten Untersuchungen zählt die optische Kohärenztomographie (engl. Optical coherence tomography, OCT). Die OCT ist eine einfache Untersuchungsmethode, mit deren Hilfe die Dicke der Retina des Auges nicht-invasiv und schmerzfrei innerhalb von kurzer Zeit durch eine schnelle Bildgebung und hohe Auflösung untersucht, vermessen und ausgewertet werden kann. In der Augenheilkunde konnte bis heute sehr viel Erfahrung mit dieser Untersuchungstechnik gesammelt werden. Ein Zusammenhang zwischen Aufnahmestelle (Auge) und Verarbeitungsstelle (Gehirn) wurde erforscht. Seit der Feststellung eines Zusammenhanges zwischen der Retinaschichtdicke und den neurodegenerativen Erkrankungen des Gehirns durch zahlreiche Studien, wie z.B. bei Multipler Sklerose (MS) [88], findet eine standardisierte Verwendung der OCT auch in den Kliniken für Neurologie zu Forschungs- und Untersuchungszwecken statt. Hier erschließen sich zurzeit neue Anwendungsgebiete, da Retina und Sehnerv (Nervus opticus), entwicklungsgeschichtlich ein vorgeschobener Teil des Zwischenhirns sind und sechs der zwölf Hirnnerven (II-VII) das Auge und seine Anhangsorgane innervieren. In dieser Hinsicht ist die Fragestellung, ob degenerative Veränderungen des Gehirns sich in den

Retinaschichten des Auges widerspiegeln, interessant. Das Auge stellt eine Verbindung zwischen der Außenwelt und der Innenwelt, dem Gesehenen und dem Empfundene, dar. Die OCT erlaubt durch das Auge einen (in-)direkten Blick auf die Nervenfasern des Gehirns und kann in der Beurteilung der Neurodegeneration zu einer früheren Diagnostik und Therapie wertvolle Beiträge leisten.

Aufgrund der durch die oben genannten Überlegungen entstandenen Fragestellungen untersucht die vorliegende wissenschaftliche Arbeit den Zusammenhang zwischen der möglichen Dickenveränderung in den einzelnen Retinaschichten des Auges und der beiden neurologischen Erkrankungen: Multiple-Sklerose und Clusterkopfschmerz jeweils im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Die personen- und krankheitsbezogenen Daten der Multiple-Sklerose- und Clusterkopfschmerz-Patienten werden anhand dieser Studie ebenfalls überprüft und auf einen möglichen Zusammenhang mit der vermutlichen strukturellen Veränderung der Retina untersucht. Erste neurodegenerative Aspekte im temporalen und temporal-inferioren Bereich der Retina bei Clusterkopfschmerz-Patienten wurden von der Arbeitsgruppe Ewering et al. (2015) [28] berichtet.

Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist es, mittels manueller Segmentierung einzelner Retinaschichten mit der modernen OCT-Technik zu untersuchen:

- 1) welche Retinaschichten die größte Atrophie bei MS aufweisen,
- 2) ob, insbesondere bei Clusterkopfschmerz-Patienten, eine strukturelle Veränderung in den einzelnen untersuchten Schichten der Retina im Vergleich zu gesunden alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollen nachgewiesen werden kann,
- 3) ob bestimmte anatomische Bereiche der Retina (total, makulär, foveal) eine signifikante strukturelle Veränderung aufweisen.

2 Medizinische Grundlagen

2.1 Das menschliche Auge

Das menschliche Auge wird als bedeutendstes und wichtigstes Sinnesorgan empfunden, das dem Menschen ermöglicht Informationen über die Umwelt aufzunehmen, weiterzuleiten und wahrzunehmen. Damit ist das Auge eine Verbindung vom Gesehenen zum Empfundenen, das heißt, dass das menschliche Auge eine Öffnung und Verbindung zum zentralen Nervensystem, dem Gehirn, besitzt.

Das Sehen beinhaltet drei Schritte:

1. Aufnahme/Wahrnehmung (Auge - Retina)
2. Weiterleitung (Nervus opticus)
3. Zentrale Weiterverarbeitung (Gehirn)

Die mit dem Auge aufgenommenen Informationen werden durch den Nervus opticus (N.opticus) zum Gehirn weitergeleitet und dort verarbeitet.

Das menschliche Auge besitzt einen fast kugelförmigen, vom Querdurchmesser etwa 24 mm und vom Längendurchmesser 21 mm langen Bulbus oculi (Augapfel) und wird in der Orbita hauptsächlich von dem Sehnerv N. opticus sowie von zwei schrägen und vier geraden äußeren Augenmuskeln und der Bindehaut beweglich gelagert [115]. Von außen nach innen besteht die Wand des Bulbus oculi aus drei Schichten: Sklera (Lederhaut), Choroidea (Aderhaut) und Retina (Netzhaut).

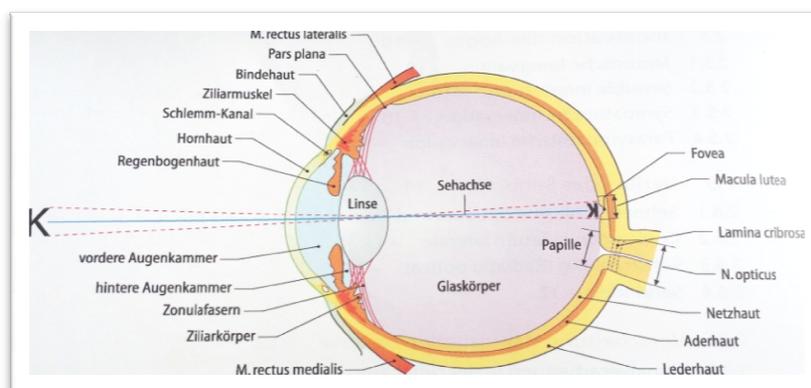


Abb. 2.1: Waagrechtlicher schematischer Schnitt durch den rechten Augapfel [46]

2.1.1 Retina (Netzhaut)

2.1.1.1 Anatomischer Aufbau

Die Retina (Netzhaut) ist die innerste Schicht des Auges. Als entwicklungsgeschichtlich gesehen vorgeschobener Gehirnteil kleidet sie das Innere des Augapfels aus und gehört zu dessen lichtwahrnehmendem Teil. Außen liegt die Choroidea, die für die ausreichende Blutversorgung der äußeren Netzhaut zuständig ist, und innen liegt das Corpus vitreum der Retina auf. Als lichtempfindliche Innenauskleidung des Auges erstreckt sie sich von der Papille bis zur Ora serrata, wo sie in die Pars plana des Ziliarkörpers übergeht [19].

In der Retina als Stelle der Sinnesfunktion finden die Aufnahme und die Umwandlung der visuellen Informationen in elektrische Signale statt, bevor diese über den N. opticus an die Sehzentren des Gehirnes weitergeleitet werden [115]. Die Retina setzt sich vor allem aus der lichtempfindlichen Pars optica retinae und zu einem kleineren Teil aus der lichtunempfindlichen Pars caeca retinae zusammen, die an einer gezackten Linie, Ora serrata, kurz hinter dem Ziliarkörper ineinander übergehen [100].

2.1.1.2 Histologischer Aufbau

Histologisch betrachtet besteht der lichtwahrnehmende Bereich der Retina (Pars optica retinae), der von außen nach innen in das Stratum pigmentosum und das Stratum nervosum unterschieden wird, aus zehn aufeinander liegenden Schichten, wie die Ringe einer Zwiebel (Abb. 2.2) [15]. Eine Schicht, das Pigmentepithel, entfällt auf das Stratum pigmentosum und die restlichen neun Schichten gehören zu dem Stratum nervosum.

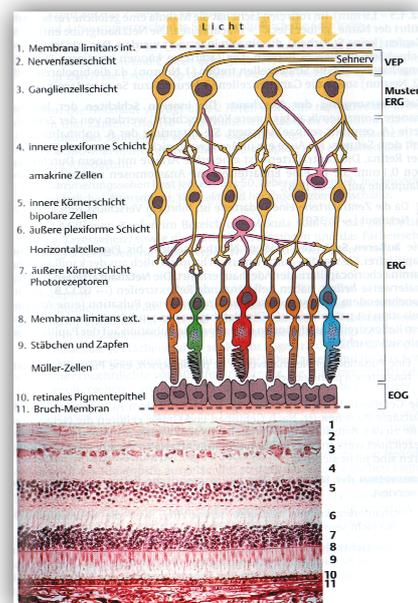


Abb. 2.2: Histologischer Aufbau der Retina [65]

- **Stratum pigmentosum (Retinales Pigmentepithel, RPE):**

Die äußere Schicht der Retina bildet das Stratum pigmentosum (Pigmentepithel). Es ist zwischen der Retina und der Choroidea lokalisiert und einer dünnen membranartigen Verdickung der Choroidea, der Bruch-Membran, gelegen. Aufgebaut ist das RPE aus einem flachen einschichtigen Epithel. Die RPE-Zellen sind kuboid-hexagonal und ihre Durchmesser variieren zwischen 10 µm und 60 µm [19]. Das RPE enthält melaninhaltige Pigmentgranula in seinen Zellen und dadurch erscheint es braun bis schwarz gefärbt. Zu einer seiner diversen wichtigen Aufgaben gehört die Herstellung der adhärennten Verbindung zwischen Retina und Choroidea, die außerdem für den Stoffwechsel der Retina und die Phagozytose der abgestorbenen Fotorezeptoraußensegmente zuständig ist. Durch Melanin schwarz gefärbte Melanosomen absorbieren sie das Streulicht und dadurch erfolgt die Anpassung des Auges an die Lichtverhältnisse [19].

- **Stratum nervosum (SN) :**

Der für die Sinnesfunktion des Auges zuständige Bereich, die äußere neurosensorische Retina, Stratum nervosum genannt, befindet sich zwischen dem Corpus vitreum und dem Stratum pigmentosum der Retina. Das SN enthält lichtwahrnehmende Sinnes- und Nervenzellen und besteht aus drei von außen nach innen hintereinander geschalteten Neuronen [46, 57, 115]:

1. Die lichtempfindlichen Zellen: Fotorezeptoren (1. Neuron), die für die Umwandlung des einfallenden Lichtes in neuronale Impulse zuständig sind.
2. Die zwischengeschalteten Zellen und retinale Interneurone: Sie sind für die Weiterleitung der Informationen von den Fotorezeptoren zu den Ganglienzellen zuständig. Dazu zählen die bipolaren Zellen (2. Neuron). Zu den für die horizontale intraretinale Informationsverarbeitung zuständigen zusätzlichen Interneuronen gehören die Horizontal- und Amakrinzellen. Darüber hinaus befinden sich dort die Müller-Zellen, die differenzierten Gliazellen der Retina.
3. Ganglienzellen: Sie bilden das 3. Neuron und mit ihren 1.1 Mio. Axonen an der Papille den N. opticus (Sehnerven), der zum Corpus geniculatum laterale (4. Neuron) zieht.

Histologisch zeigt sich in dem SN von außen nach innen ein neun-schichtiger Aufbau. Die äußerste Schicht des SN, die an das RPE grenzt, bildet die **Fotorezeptorenschicht** und enthält die **Außen- (OS)** und **Innensegmente (IS)** der Sinneszellen (1. Neuron), Stäbchen und Zapfen, die lichtempfindlich sind. 110 – 125 Millionen Stäbchen, die vorwiegend in der Netzhautperipherie vorkommen, sind für das Dämmerungs- und Nachtsehen zuständig. Für das Tag- und Farbsehen sind 6 – 7 Millionen Zapfen verantwortlich [65]. Die Außen- und Innensegmente der Fotorezeptoren werden durch die äußere Grenzmembran, **Membrana limitans externa** von ihren Zellkernen getrennt. Diese Trennschicht wird durch die Lage verbindender Komplexe, Zonulae adherentes, meistens zwischen Innensegmenten der Fotorezeptoren und Müller-Zellen gebildet [19]. Die Zellkerne der Fotorezeptoren bilden die sogenannte **äußere Körnerschicht (ONL)**. Der äußeren Körnerschicht liegt glaskörperwärts die **äußere plexiforme Schicht (OPL)** an, die nach außen zum größten Teil aus den Axonen der Fotorezeptoren besteht. Zum kleineren Teil befinden sich nach innen Synapsen zwischen den Fotorezeptoraxonen und den Axonen der Horizontal- und Bipolarzellen. Der äußeren plexiformen Schicht schließt sich die **innere Körnerschicht (INL)** an, an deren Bildung die Zellkerne der Bipolar-, Horizontal-, Amakrin- und Müllerzellen beteiligt sind. Nach außen kommen die Zellkerne der Horizontalzellen, zentral die Zellkerne der Bipolar- und Müller-Zellen und nach innen die Zellkerne der Amakrinzellen. Die der inneren Körnerschicht anschließende **innere plexiforme Schicht (IPL)** wird durch die Synapsen zwischen den Axonen der Bipolar- und Amakrinzellen und den Dendriten der Ganglienzellen gebildet. Die von Fotorezeptoren durch die Bipolarzellen empfangenen Signale werden über synaptische Verbindungen innerhalb der inneren plexiformen Schicht an die Ganglienzellen (3. Neuron), die die **Ganglienzellschicht (GCL)** formen, weitergegeben. Glaskörperwärts entspringen aus den Ganglienzellen nichtmyelinisierte Axone, durch deren Bündelung die **Nervenfaserschicht (RNFL)** entsteht. Die zuletzt genannten drei innersten Retinaschichten bilden den sog. **Ganglienzellkomplex (GCC)** [112]. Zum Glaskörper hin wird die Retina durch die **Membrana limitans interna**, eine Basalmembran bestehend aus Müller-Zellen, begrenzt [46, 65].

Die Ausnahmen sind in der Dicke und im Schichtaufbau der Retina an drei folgenden Stellen mit unterschiedlichen Besonderheiten zu beobachten.

Am hinteren Augenpol, temporal der Papilla nervi optici gelegen, befindet sich zentral der Retina ein ovaler, gut abgrenzbarer, gelb pigmentierter Fleck mit einem Durchmesser von etwa 5 mm, die **Macula lutea (gelber Fleck)**. Sie ist das einzige Areal, das aufgrund des Vorhandenseins des Makulapigmentes „Xanthophyll“ (Lutein) gelb-orange wirkt, woher auch der Begriff „gelber Fleck“ (=Macula lutea) stammt [19]. In diesem gefäßfreien Zentrum der Macula lutea befindet sich eine trichterförmige Vertiefung mit einem Durchmesser von etwa 1,5 mm, die **Fovea centralis retinae**, die Retinastelle des schärfsten Sehens. Diese Netzhautgrube ist 3-4 mm temporal und etwas kaudal der Papilla nervi optici lokalisiert [65]. Die Retinadicke ist in der Mitte der Fovea centralis am dünnsten (0,1 mm). In der Fovea centralis gibt es ausschliesslich Zapfen als Fotorezeptoren, deren hohe Dichte auf eine hohe Sehschärfe im Zentrum der Macula lutea hindeutet [19, 46]. Etwa 3 mm nasal der Fovea centralis befindet sich die **Papilla nervi optici** (Sehnervpapille) mit einer Retinadicke von 56 mm. Sie enthält keine Fotorezeptoren und ist damit unempfindlich für Licht, so dass sie auch als „blinder Fleck“ bezeichnet wird. Sie bildet den Anfang des N. opticus [19, 115].

2.1.1.3 Informationsverarbeitung und -weiterleitung in der Retina

Der höchst komplizierte neuronale Vorgang der retinalen Aufnahme und Verarbeitung wird hier vereinfacht dargestellt. Wenn das sichtbare Licht mit einer Wellenlänge von 380-760 nm auf die Retina einfällt, durchläuft es zunächst alle Retinaschichten bis zur Fotorezeptorenschicht, wo es von den Pigmenten der Außensegmente der Fotorezeptoren absorbiert wird. Nach photochemischen Reaktionen werden elektrische Signale, die als Aktionspotenziale zunächst die Synapsen der Fotorezeptoren erreichen, weitergeleitet. Diese Aktionspotenziale werden auf die Bipolarzellen (2. Neuron) weitergeleitet, die sie dann an die Ganglienzellen (3. Neuron) weitergeben. Die Axone der Ganglienzellen zusammen bilden aus der Nervenfaserschicht (NFS) der Retina den N. opticus. Die weitere Informationsweiterleitung erfolgt somit über den N. opticus zunächst an das Corpus geniculatum laterale (4. Neuron), in dem die Signale noch einmal verschaltet und gefiltert werden. Von dort gelangt das Signal über die Radiatio optica zur primären Sehrinde (primärer visueller Cortex) [46, 65, 115].

2.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)

2.2.1 Einleitung

In der Ophthalmologie gibt es etliche Methoden zur Untersuchung der Retina und eine dieser Methoden stellt das bildgebende Verfahren dar. Als ein modernes bildgebendes Verfahren zur Analyse der Retina, zur detaillierten Untersuchung der Retinastrukturen mit Schichtdarstellungen und zur Messung der Retinaschichtendicken nimmt die optische Kohärenztomographie (engl. Optical coherence tomography, OCT) eine immer bedeutendere Stellung in der Routineuntersuchung ein [32].

Die OCT ist ein bildgebendes Messverfahren zur Untersuchung des Augenhintergrundes, mit deren Hilfe der Glaskörper, die Retina und der Sehnerv einfach, schnell, nicht invasiv, berührungs- und schmerzfrei untersucht, vermessen und ausgewertet werden können. Die OCT, deren Anfänge in den 80er-Jahren liegen, wurde 1996 durch die Carl Zeiss Meditec AG Jena in die Ophthalmologie eingeführt [52, 98, 99]. Seit ihrer Erfindung und Einführung in die Medizin findet die OCT in klinischen Fragestellungen der unterschiedlichen Fachbereiche, wie z.B. an erster Stelle in der Ophthalmologie, Dermatologie, Onkologie, Kardiologie, Urologie, Gynäkologie und auch in der Neurologie Anwendung [45, 64, 99]. Zu den bisherigen Indikationen in der Neurologie zählen die Analyse des N. opticus und der RNFL-Dicke bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen und Dokumentation der Folgeuntersuchungen bei progressiven neuro-degenerativen Erkrankungen (z.B. Parisi et al. 1999 bei MS [84]).

2.2.2 Physikalisch-technische Grundlagen

Die OCT ist ein Meßverfahren zur Schichtdarstellung der Netzhaut und ihr Prinzip ist einer „Ultraschallsonographie“ sehr ähnlich unter Verwendung eines kurzkohärenten Lichtes als Quelle anstatt Ultraschall [49]. Die Michelson-Interferometrie bildet die Basis der OCT. Die im Gerät befindliche Superlumineszenzdiode (SLD) emittiert einen breitbandigen, zeitlich kurzkohärenten Lichtstrahl im Infrarotbereich (780-1400 nm), der durch einen Strahlenteiler (ST) aufgeteilt und gleichmäßig auf einen

Referenzspiegel (RS) und die Retina projiziert wird. Der erste Strahl wird am RS reflektiert, gelangt wieder zum ST und wird von dort aus als Referenzstrahl zum Detektor geleitet und bleibt im Gerät. Der zweite Strahl erreicht die Retina. Da aber die Retina einen heterogenen Aufbau zeigt, finden dementsprechend verschiedene Lichtreflektionen mit unterschiedlichen Reflektionszeiten statt. Diese Lichtreflektionen erreichen den ST und werden von dort zum Detektor reflektiert. Bei einem möglichen Zusammenkommen der reflektierten Lichtwellen der Retina und des RS entsteht ihre Überlagerung (Interferenz). Das daraus entstandene Interferenzmuster wird durch den Detektor festgestellt, gemessen und ausgewertet. Hierbei wird durch Interferometrie die Reflexionszeit der Retina mit der des Reflexionsstrahls verglichen. Durch die Summe ihrer Unterschiede über den gesamten Wellenlängenbereich entsteht an einem einzigen Messpunkt ein A-Scan. Die Zusammensetzung der kontinuierlich linienförmigen, parallelen und vertikalen A-Scans ergibt den B-Scan. Durch die Darstellung mehrerer B-Scans in horizontaler Ebene wird ein C-Scan berechnet [57, 64]. Als Aufnahmetechniken der OCT kommen Einzelscans mit hoher Auflösung zur genaueren Detaildarstellung und Volumenscans zur räumlichen Oberflächendarstellung vor.

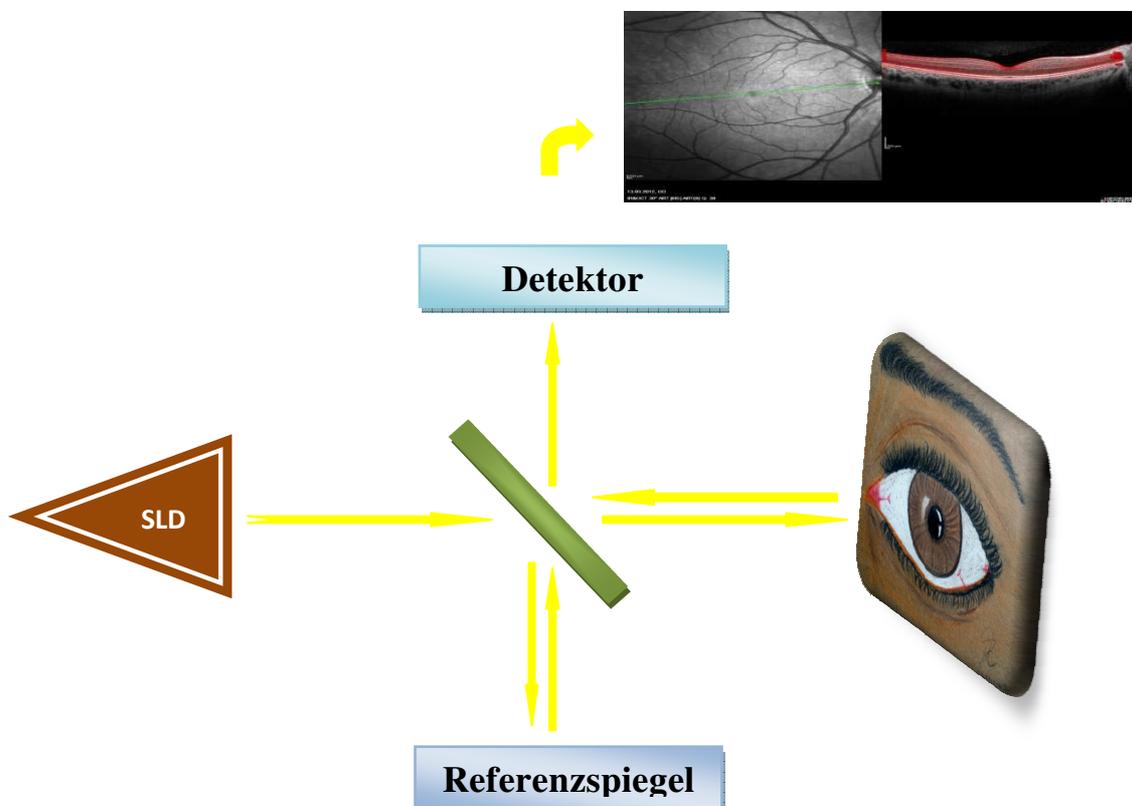


Abb. 2.3: Vereinfachte Skizze zur Funktion der OCT [45]

Bei der OCT sind zwei Systeme zu unterscheiden: die herkömmliche ältere Zeit-Domänen OCT (engl. Time-Domain: TD-OCT) und die weiterentwickelte Spektral-Domänen OCT (engl. Spectral-Domain: SD-OCT). Sie werden durch die Beweglichkeit des RS und des Vorhandenseins eines Spektrometers voneinander unterschieden. Bei der TD-OCT als 3. Gerätegeneration ist der RS mechanisch beweglich, was zu unterschiedlichen Referenzarmlängen führt. Hierbei wird die Intensität der Interferenz gemessen [58]. Bei dieser Generation werden 400 A-Scans pro Sekunde mit einer axialen Auflösung von 10 μm gemessen [45]. Der RS ist bei der SD-OCT als 4. Gerätegeneration ortsfest unter Verwendung der Fourier-Transformation. Anstatt eines Detektors gibt es ein Spektrometer, das spektrale Veränderungen zwischen dem reflektierten Licht und dem Referenzsignal misst. Durch die Fourier-Transformation kommt es zur Zerlegung in die einzelnen spektralen Anteile des vom Spektrometer aufgenommenen Interferenzsignals. Das hat zur Folge, dass die Interferenzen der einzelnen spektralen Anteile gemessen werden [52]. Mit der Unbeweglichkeit des RS erreicht die SD-OCT deutlich höhere Aufnahmegeschwindigkeiten. Bei einer SD-OCT sind zwischen 20.000 und 40.000 A-Scans pro Sekunde mit einer hohen axialen Auflösung von ca. 3-7 μm möglich, was zu einer besseren Unterscheidung, Abgrenzung und Beurteilung der unterschiedlich feinen Retinastrukturen führt [45, 52].

2.2.3 Bildgebung der Retinaschichten:

Aufgrund ihres histologischen Aufbaus besitzt die Retina, wie auch oben erwähnt, unterschiedliche Reflektivitäten des Lichtes, was sich auch in der Bildgebung der Retinaschichten zeigt. Die einzelnen Retinaschichten mit unterschiedlich hoher Reflektivität werden unterschiedlich farbkodiert bzw. graukodiert dargestellt:

- hohe Reflektivität (z.B. Nervenfaserschicht oder RPE): rot bzw. weiß
- schwache Reflektivität (z.B. innere und äußere plexiforme Schichten) hell grün bzw. hell grau
- ohne Reflektivität/Absorption (z.B. innere und äußere nukleare Schichten) dunkelgrau bis schwarz

2.3 Multiple Sklerose (MS)

„Positiv denken trotz MS / Leben statt Leiden

Im Frühjahr 1999 hatte ich über einen langen Zeitraum hin das unbändige Gefühl, dass sich Veränderungen in meinem Leben einschleichen würden. Über den warmen Sommer hin ging es mir schleichend immer schlechter und ich wusste nicht, woran es liegen könnte. Frieren, Kreislaufbeschwerden, Konzentrationsstörungen, Drehschwindel, leichte Kribbelgefühle in meinen Füßen und Händen usw. Aber alles konnte auch eine normale Ursache aufgrund des Wetters haben. Drei Tage vor der Sonnenfinsternis stellte sich ein dauerhaftes Kribbelgefühl, gepaart mit einer Taubheit und starkem Schmerz bei Berührung und Kälte in der rechten Hand ein, dass sich im Laufe des Tages den gesamten Arm hocharbeitete. Am nächsten Tag begann das kribbelige Taubheitsgefühl im rechten Fuß und kroch langsam aber stetig das gesamte Bein hoch. Kurz und gut, am Tag der Sonnenfinsternis war meine gesamte rechte Körperseite taub, ich lief wie auf der Watte, hatte erheblich Schmerzen beim Sockenanziehen, mir fehlte jede Konzentration und ich fühlte mich einfach nur komisch. Also bemühte ich mich doch zum Arzt, was ich eigentlich vermeiden wollte, da ich ebenfalls Arzhelferin bin [...] Mein Hausarzt faselte was, ob in meiner Familie MS existiere und schickte mich sofort zum Neurologen, der mir ebenfalls das Wort „Multiple Sklerose“ an den Kopf warf und schickte mich sofort für die MRT, Lumbalpunktion und Cortisontherapie ins Krankenhaus. Ich staunte nur noch und war wirklich gespannt, was für ein Abenteuer das Leben noch für mich bereithält, denn das Wort „Multiple Sklerose“ hatte ich bis heute nur selten gehört. Im Krankenhaus wurde dann ebenfalls nach unendlich vielen Untersuchungen die Diagnose: MS gestellt.

Meine Familie verfiel in ein Schock-Koma und ich suchte mir in aller Seelenruhe Informationsmaterial über dieses Krankheitsbild. Alle unterstellten mir, nachdem meine linke Körperseite ebenfalls taub wurde und ich weder richtig Urin- noch Stuhl lassen konnte, ich würde noch aufwachen und dann in ein tiefes Loch fallen. Aber leider musste ich meine Familie enttäuschen, denn bis heute (es ist drei Jahre her) komme ich trotz Schmerzen und gemeinen Symptomen der Krankheit wunderbar zurecht und ich kann nur jedem raten: Nehmt eure Krankheit an, egal, um welche es sich handelt; verlernt niemals das Lachen, das Lächeln und das positive Denken! Denn ganz gleich, was das Schicksal uns beschert, es liegt alleine an unserer inneren Einstellung, was wir daraus machen!

[...]Lacht einfach über alles und sagt: „OK, packen wir’s! Ändern können wir es nicht.“ Habt Kraft und Mut!

In Liebe an alle MS-Kollegen/-innen

Eure Stefanie Eichler¹“

¹ Betroffenenbericht zur Illustration der MS mit der freundlichen Genehmigung von Stefanie Eichler

2.3.1 Definition

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündlich Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) [20, 22, 62, 71, 120].

2.3.2 Epidemiologie und Genetik

Weltweit sind schätzungsweise 2,5 Millionen Menschen an MS erkrankt. Die Prävalenz der MS steigt mit dem zunehmenden Abstand zum Äquator an [91]. Deutschland in Zentraleuropa gilt als risikoreiches Gebiet. Nach der neuesten Berechnung des Bundesversicherungsamtes lag die Prävalenz der MS in 2010 bundesweit über der bisherigen Schätzung von 122.000 [51] oder 130.000 [23] bei bis zu 200.000 [24, 87] MS-Betroffenen. Bei der MS sind Frauen mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger betroffen als Männer [91, 120]. Das häufigste Alter der Erkrankung an MS bei beiden Geschlechtern wird zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr beobachtet [93, 120]. Selten manifestiert sich die MS in höheren Lebensjahren (>60. Lj.) und eine Diagnose bereits bei Kindern und Jugendlichen [12] nimmt immer häufiger zu [20, 120]. Durch Familienstudien wurde eine familiäre Häufung der MS bei den Verwandten ersten Grades der MS-Betroffenen nachgewiesen. Außerdem wurde eine Assoziation der MS mit bestimmten genetischen Merkmalen, z.B. mit humanem Leukozyten-Antigen (HLA) DR2b, festgestellt [120, 124].

2.3.3 Ätiopathogenese

Die Ätiologie der MS bleibt bis heute immer noch unbekannt und pathogenetisch existieren viel diskutierte Hypothesen [38]. Es wird heute vermutet, dass es sich bei der MS um eine multifaktorielle Pathogenese handelt, bei der eine Kombination aus genetischen Merkmalen und langjährig einwirkenden Umwelteinflüssen eine immunvermittelte Erkrankung auslöst [8, 38, 71]. Das Abwehrsystem des Körpers, das Immunsystem, spielt dabei eine zentrale Rolle.

Neuropathologisch wird die MS mit herdförmigen entzündlich-entmarkenden Läsionen im ZNS beschrieben. Diese Läsionen entstehen durch eine Fehlfunktion des Immunsystems. Die fehlprogrammierten körpereigenen Zellen, die sog. T-Lymphozyten, die normalerweise körperfremde Eindringlinge bekämpfen, penetrieren durch die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS und greifen selbst das die Nervenfasern schützende gesunde Myelin (Nervenscheide) der Nervenfasern und/oder die Axonen an [71]. Als Folge des körpereigenen Angriffs auf das Myelin und die Neuronen bilden sich entzündliche Läsionen (Plaques), die dann vernarben. Durch diese Zerstörung der Myelinscheiden und durch die aufgrund der entzündlichen Läsionen entstandenen multiplen Läsionen wird die Weiterleitung der elektrischen Signale entlang den Nervenfasern verzögert, und damit kann die Ausführung der Befehle in den gewünschten Organen nur teilweise funktionieren oder ganz ausfallen.

2.3.4 Klinik und Verlauf

Der Beginn, das klinische Bild und der Krankheitsverlauf der MS sind vielfältig, da es unvorhersagbar ist, welche Strukturen des ZNS genau zu Beginn und im Verlauf dieser entzündlichen Erkrankung betroffen sind. Aus diesem Grund trägt die MS auch den Namen „Krankheit mit 1000 Gesichtern“. Die möglichen Symptome dieser komplexen Erkrankung durch eine Entmarkung der Myelinscheide oder einen axonalen Schaden sind daher sehr unterschiedlich. Die häufigsten Initialsymptome sind Sehstörungen (z.B. Sehnerventzündung/Opticusneuritis), Gefühlsstörungen und Muskellähmungen.

Bei jedem Patienten ist eine Variabilität des Krankheitsverlaufes in der Häufigkeit, Dauer und Schwere der Schübe festzustellen. Zu Beginn werden zwei Verlaufsformen der Erkrankung unterschieden: schubförmig remittierende (RRMS) und primär chronisch-progrediente (PPMS) MS. Bei 85-90% der MS-Betroffenen fängt die MS mit einer schubförmig-remittierenden Verlaufsform an, bei der ca. die Hälfte aller Betroffenen nach 10-15 Jahren in die sekundär chronisch-progrediente MS (SPMS) übergeht. Bei den restlichen 10-15% der MS-Betroffenen beginnt die MS mit der primär chronisch-progredienten Verlaufsform [93, 120, 124].



Abb. 2.4: Klinische Verlaufsformen der Multiplen Sklerose

2.3.5 Diagnose und Differentialdiagnose

Aufgrund der Komplexität der MS sind für die Diagnosestellung der MS eine ausführliche Anamnese, regelrechte klinisch-neurologische und paraklinisch-technische Untersuchungsbefunde und deren Gesamtbewertung von Bedeutung. Bei der klinisch-neurologischen Untersuchung wird zur Einstufung des Schweregrades des neurologischen Defizits standardgemäß der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS, Abb. 2.5) nach Kurtzke gewählt [120]. Eine gesicherte MS-Diagnose basierend auf räumlicher und zeitlicher Dissemination kann allein durch die Anamnese und den gründlichen klinisch-neurologischen Befund nicht gestellt werden, so dass bei Verdacht auf MS und im Verlauf der Erkrankung zusätzliche paraklinisch-technische Untersuchungen des Betroffenen, wie bildgebende Verfahren, Laboruntersuchungen und elektrophysiologische Untersuchungen, durchgeführt werden müssen [124]. Der Magnetresonanztomographie (MRT) wird dabei eine besondere Stellung zugeordnet [107]. Auch die Laboruntersuchungen (Serum, Liquor) sind bei der Diagnosestellung und beim Ausschluss anderer möglicher Erkrankungen sehr bedeutsam. Evozierte Potenziale sind empfehlenswert als Zusatzdiagnostik der MS zur Untersuchung der Erregungsleitung der Nerven [120]. Die sog. revidierten McDonald-Kriterien 2010 (Abb. 2.6) tragen heute international zu einer vereinfachten, sicheren und frühen Diagnosestellung der MS bei [38, 42, 62, 71, 89, 120]. Als Differentialdiagnose (DD) sind erregerbedingte, chronisch-entzündliche, entzündlich-demyelinisierende, stoffwechselbedingte, myelopathische, vaskuläre oder psychiatrische Erkrankungen, die aufgrund der Beteiligung des ZNS eine MS-ähnliche Symptomatik zeigen, zu erwähnen.



Abb. 2.5: Behinderungsskala der MS (EDSS) nach Kurtzke [120]

Klinische Präsentation	Zur MS-Diagnostik benötigte zusätzliche Parameter
<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 Schübe - klinisch objektivierbarer Nachweis ≥ 2 Läsionen <p style="text-align: center;"><u>ODER</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Objektivierbarer Nachweis 1 Läsion - anamnestische Evidenz für stattgehabtes Schubereignis 	Keine
<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 Schübe - klinisch objektivierbarer Nachweis von 1 Läsion 	Nachweis der örtlichen Dissemination durch: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 T2-Läsion in ≥ 2 MS-typischen Regionen (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, spinal) <p style="text-align: center;"><u>ODER</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation in einer anderen Lokalisation
<ul style="list-style-type: none"> - 1 Schub - Klinisch objektivierbarer Nachweis von ≥ 2 Läsionen 	Nachweis der zeitlichen Dissemination durch: <ul style="list-style-type: none"> - Gleichzeitigen Nachweis asymptomatischer Gadolinium-anreichernder und nichtanreichernder Läsionen <p style="text-align: center;"><u>ODER</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine neue T2 und/oder Gadolinium-anreichernde Läsion im follow-up MRT <p style="text-align: center;"><u>ODER</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zweites klinisches Ereignis
<ul style="list-style-type: none"> - 1 Schub - Klinisch objektivierbarer Nachweis von 1 Läsion (klinisch-isoliertes Syndrom) 	Nachweis der örtlichen <u>UND</u> zeitlichen Dissemination (siehe oben)
schleichende neurologische Progression mit Verdacht auf primär chronisch progrediente MS (PPMS)	<ul style="list-style-type: none"> - Progression der Erkrankung über 1 Jahr (retrospektiv oder prospektiv bestimmt) - 2 von 3 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ➔ Positive MRT des Gehirns (≥ 1 T2 Läsion in den charakteristischen MS-Regionen (periventrikulär, juxtakortikal oder infratentoriell)) ➔ Positive MRT des Rückenmarks (≥ 2 T2 spinale Läsionen) ➔ Positiver Liquorbefund (Nachweis von isolierten oligoklonalen Banden im Liquor und/oder vom erhöhten IgG-Index).

Tab. 2.1: McDonald Kriterien 2010 für die Diagnose der MS [62, 89, 120]

2.3.6 Therapie

MS ist keine heilbare Erkrankung. Es gibt jedoch therapeutische Möglichkeiten einer Schubtherapie, einer verlaufsmodifizierenden Langzeittherapie und der symptomatischen Therapien [22]. Die Auswahl der Therapie ist individuell unterschiedlich. Vielfältige und patientenbezogenere Therapiestrategien werden noch zukünftig intensiv erforscht [71].

Indikation	CIS ¹		RRMS ¹			SPMS ¹	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ⁴	3. Wahl - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform	- Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - PEG-IFN-β 1a sc - Teriflunomid (- Azathioprin) ² (- IVIg) ³				- Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ⁴
Schubtherapie			2. Wahl			- Plasmaseparation	
			1. Wahl			- Methylprednisolonpuls	

Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt.

¹ Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens)

² zugelassen wenn Interferon-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht

³ Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

⁴ zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren

Tab. 2.2: Leitlinie für Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie - Stufentherapie der Multiplen Sklerose [22]

2.3.7 OCT in MS

Auch in den wissenschaftlichen OCT-Studien, bei denen ein Zusammenhang zwischen der neuroaxonalen Veränderung der Retina, einzige direkte Verbindungsstelle zwischen dem Auge und dem Gehirn, und der cerebralen Neurodegeneration recherchiert wurde und wird, scheint MS in der Hinsicht die am intensivsten untersuchte neurologische Erkrankung zu sein [84]. Schon 1974 beobachteten Frisén und Hyot die ersten neuroaxonalen Veränderungen in der Nervenfaserschichtdicke (NFS-Dicke) der Retina bei MS-Betroffenen [33]. Nach der Einführung der OCT in die Ophthalmologie wurden die ersten OCT-Ergebnisse bei MS-Patienten mit einer Opticusneuritis (ON) 1999 von Parisi et al. in Form einer signifikanten Verdünnung der NFS-Dicke der betroffenen Augen beschrieben [84]. Seitdem wurde der Zusammenhang zwischen der NFS-Dicke und der Gehirnatrophie bei MS in etlichen Studien erforscht. Durch die neueste Entwicklung der OCT können aufgrund ihrer hohen Auflösung und Aufnahmegeschwindigkeit durch den Eye Tracker und gute Reproduzierbarkeit die einzelnen Schichten der Retina bei MS sehr ausführlich analysiert und beurteilt werden. Die jüngsten Studien begrenzen sich nicht nur auf die Untersuchung der NFS-Dicke, sondern bezwecken detaillierte Evaluation der einzelnen Schichten bei der MS.

2.4 Clusterkopfschmerz (CK)

*„Klopf, klopf, da war es wieder, ich will es nicht wahrhaben, doch Er ist wieder da!
Ein leichtes Pochen in der Schläfe, beim zweiten Mal war es stärker und von mal zu mal
wird es stärker werden. Nach einer Zeit fängt mein rechtes Nasenloch an zu
verschnupfen, der Schmerz in der rechten Schläfe wird stärker und ein Druck auf dem
rechten Auge ist nun da!*

Nun bin ich sicher, der Cluster ist wieder da!

*In Wellen nimmt der Schmerz zu, wird stärker und stärker, klingt nach einer Zeit ab, ist
fast weg um noch stärker wiederkommen. Wir sind bei Freunden, eine gemütliche
Runde, ein paar Bier, gute Gespräche. Ich versuche mich zusammenzunehmen so lange
es geht, doch nach einer Zeit muss ich heraus, muss weg. Keiner soll mitbekommen, wie
ich es vor Schmerzen nicht mehr aushalte, stöhne, wimmere, mich vor Schmerz
zusammen krümme, meine Hände auf die Schläfe und das Auge drücke. Ich muss weg
vom Licht, von den Geräuschen, weg in die Dunkelheit. [...]*

*Seit Jahrzehnten leide ich nun, (erst vor drei Jahren wurde Er bei mir diagnostiziert)
ein Mal im Jahr kommt Er, bleibt eins bis zwei Monate, manchmal täglich, dann wieder
zwei bis drei Tage nicht, nur der Gedanke, dass es irgendwann vorbei ist, hält mich
aufrecht.*

*[...]Mittlerweile habe ich von meinem Arzt verschiedene Mittel erhalten, die mir helfen
über die Anfälle hinwegzukommen! (Keiner muss das ertragen!) Maxalt, AscoTop Nasal
als Nasenspray, Maxalt lingua Schmerztabletten. Des Weiteren haben wir über
Sauerstoff gesprochen, das ich in der nächsten Saison ausprobieren werde. Die
Tabletten und Sprays haben zwar während den Anfällen geholfen, doch diese Chemie
mit all ihren Nebenwirkungen ist nicht das Wahre.“*

Hr. D. Harling²



Abb. 2.6: „Schmerzende Seele“

² Betroffenenbericht zur Illustration des Clusterkopfschmerzen aus der Internetseite des Clusterkopfschmerz e.V.

2.4.1 Definition und Klassifikation

Der Clusterkopfschmerz (engl.: „Gruppe, Haufen“) zählt nach der zweiten Auflage der 2003 überarbeiteten Klassifikation der International Headache Society (IHS) zu den primären Kopfschmerzerkrankungen [48], gilt als häufigster der trigeminoautonomen KS (TAK) und lässt sich in eine episodische (80-90%) und eine chronische (10-20%) Form unterteilen [37, 80], die sich in der Dauer der Schmerzattacken und Remissionsphasen unterscheiden [48]. Die Kriterien der IHS zur Diagnostik des Clusterkopfschmerzes werden im folgenden dargestellt [48]:

A	Wenigstens 5 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
B	Starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15 bis 180 Minuten anhalten Begleitend tritt wenigstens eines der nachfolgend angeführten Charakteristika auf: - ipsilaterale konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation - ipsilaterale nasale Kongestion und/oder Rhinorrhö
C	- ipsilaterales Lidödem - ipsilaterales Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes - ipsilaterale Miosis und/oder Ptosis - körperliche Unruhe oder Agitiertheit
D	Die Attackenfrequenz liegt zwischen einer Attacke jeden zweiten Tag und acht pro Tag
E	Der Kopfschmerz ist nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Tab. 2.3: Diagnosekriterien des Clusterkopfschmerzen der IHS 2003 [48]

2.4.2 Epidemiologie

In einer von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) durchgeführten epidemiologischen Studie werden deutschlandweit circa 120 000 CK-Betroffene angegeben [26]. Nach Fischera et al. (2008) leidet einer von 1000 unter CK [29]. Männer sind im Gegensatz zu Frauen in einem Verhältnis von 3:1 häufiger betroffen [3, 8, 22, 73, 95]. Eine familiäre Häufung des CK wird angegeben [95]. Die Erstmanifestation liegt häufig zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr, ist aber in jedem Alter und sogar auch im Kindesalter möglich [3, 27, 72, 79].

2.4.3 Ätiopathogenese

Die genaue Ursache für die Entstehung des CK ist noch nicht geklärt. Es gibt aber dafür verschiedene Hypothesen: Die Entzündungs- und Gefäßdurchmesserveränderungen im Bereich des Sinus cavernosus [47] oder die Veränderungen der Dichte der grauen Substanz im Bereich des Hypothalamus [66, 74-77, 80] zählen zu den bekannten Hypothesen der Pathogenese dieser Erkrankung.

Zu den bekannten Triggerfaktoren zählen nach der IHS-Klassifikation während einer Clusterperiode (CP) und bei der chronischen Verlaufsform Alkohol (insbes. Rotwein), Histamin und Nitroglyzerin [48].

2.4.4 Klinik und Verlauf

Die Kopfschmerzattacken beim CK sind kurz andauernd, streng einseitig und sehr stark mit mindestens einem der charakteristischen ipsilateral auftretenden Begleitsymptome definiert, dessen Punctum maximum im retroorbitalen Bereich liegt. Die Diagnosekriterien für CK sind durch die IHS-Klassifikation (Tab. 2.3) festgelegt [48]. Die Schmerzen treten meistens aus dem Schlaf heraus und zur gleichen Zeit auf. Die Lokalisation der Schmerzen ist orbital, supraorbital oder temporal. Von einer untypischen Schmerzlokalisierung im Gesicht oder im zahntragenden Bereich wird berichtet [7, 36]. Die Dauer der Attacken beträgt 15-180 Minuten und sie kommen in einer Häufigkeit von einer Attacke jeden zweiten Tag bis zu 8 Attacken pro Tag vor. Die schweren KS werden mindestens von einem der autonomen Symptomen begleitet (Abb. 2.7): Lakrimation, konjunktivale Injektion, nasale Kongestion, Rhinorrhoe, Lidödem, Hyperhidrose der Stirn oder des Gesichtes, Horner-Syndrom (Trias aus Miosis, Ptosis und Enophthalmus). Die für eine Migräne typischen Symptome, wie z.B. Photophobie, können untypischerweise auftreten [3]. Im Gegensatz zu Patienten mit einer Migräne, bei deren Attacken eine Bettruhe im Dunkeln bevorzugt wird, wird bei 90% der CK-Patienten eine psychische und körperliche Unruhe, wie Bewegungsdrang oder Schaukeln mit dem Oberkörper, bis hin zu einem tragischen Suizid festgestellt [3, 37, 72].



Abb. 2.7: Begleitsymptome trigeminoautonomer Kopfschmerzen [8]

2.4.5 Diagnose und Differentialdiagnose

Für die Diagnosestellung des CK sind die Anamnese, ein regelrechter klinisch-neurologischer und allgemeiner Untersuchungsbefund von Bedeutung. Durch die typische Symptomatik des CK kann er rein klinisch auf Basis der aufgetretenen Beschwerden nach den Kriterien der IHS diagnostiziert werden [37, 48]. Außerdem ist ein Nachweis der CK-Diagnose durch eine Anfallsauslösung mit einer Nitrokapsel während einer CP bei einem Teil der Patienten ebenfalls möglich [4]. Paraklinische Untersuchungsmethoden sind alleine nicht hilfreich. Die apparativen und bildgebenden Untersuchungsverfahren, wie kranielle Computertomographie (CT) oder MRT, haben einen Beitrag beim Ausschluss anderer Erkrankungen als Ursache des KS, wie z.B. beim Ausschluss eines Hirntumors [68], eines Hirninfarktes, einer arteriovenösen Malformation oder eines Entzündungsherdens [117]. Beim häufiger symptomatischen CK ist daher zur primären Diagnosestellung eine MRT obligat und der Liquor kann ggf. ebenfalls zusätzlich untersucht werden. Als DD sind Migräne, Spannungskopfschmerzen, paroxysmale Hemikranie, Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache with Conjunctival injection and Tearing-Syndrom (SUNCT-Syndrom), Hemicrania continua, Raeder-Syndrom, Hypnic Headache und Trigemineusneuralgie aufzuführen.

2.4.6 Therapie

Bei den primären KS-Erkrankungen mit einer unklaren Ursache ist eine gezielte Behandlung der KS nicht möglich. Grundsätzlich wird zwischen einer Akuttherapie (AT) zur Kupierung der CK-Attacken und einer prophylaktischen Therapie (PT) (Tab.2.4), auch als Dauertherapie bezeichnet, zur Vermeidung und Reduktion der Attackenzahl, Verkürzung einer CP und damit zur Beendigung des Clusters unterschieden [7,37, 72,73, 78-81].

Aufgrund der Schwierigkeit der Behandlung, insbesondere des chronischen CK, sollte eine Kombination der oben aufgezählten Arzneimittel nur unter Kontrolle eines spezialisierten Kopfschmerzexperten in Frage kommen. Erst wenn alle möglichen medikamentösen Therapien ausgeschöpft sind und eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten vorliegt, kann in seltenen Ausnahmefällen zusätzlich eine Stimulationsbehandlung des CK gewählt werden.

Therapeutische Maßnahmen bei Clusterkopfschmerzen

I. Vermeidung der Triggerfaktoren	
II. Akuttherapie (AT)	III. Prophylaktische Therapie (PT)
<u>Wirksamste AT:</u>	1. Wahl:
100%iger Sauerstoff (7-15 ml/min) ca. 15-20 Min. über eine Mund-oder Gesichtsmaske	- Calciumantagonist: Verapamil (3-4x 80 mg/d) - Glukokortikoide: Prednisolon (100 mg/>5 d)
<u>Alternativ zu Sauerstoff:</u>	→ zur Behandlung kurzer CE oder Überbrückungstherapie zur Wirkungseinsetzung von Verapamil
Lidocain 4% (intranasal)	2. Wahl:
medikamentös: Triptane	beim Versagen von Verapamil: Ergotamin, Lithiumkarbonat, Valproinsäure, Methysergid, Topiramat, Pizotifen (in Deutschland nicht erhältlich)
- subkutan: Sumatriptan 6 mg	
- nasal: Zolmitriptan 5-10 mg	

Tab. 2.4: Therapeutische Maßnahmen bei Clusterkopfschmerzen

3 Material und Methodik

3.1 Untersuchungsansatz und -gebiet

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine verblindete randomisierte Fall-Kontroll-Studie, in die Patienten der Kopfschmerz- und Multiple-Sklerose-Ambulanzen der Klinik für Allgemeine Neurologie des Universitätsklinikums Münster (UKM) aufgenommen wurden.

Es wurden der Augenhintergrund der Patienten mit dem OCT-Gerät (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland, Software Version 5.5.0.5) untersucht und deren Augentomogramme mit der Eingabe der Erkrankungsart in einer Patientendatenbank gespeichert. Nach der Festsetzung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die vorliegende Arbeit wurden 38 Patienten mit nach den Diagnosekriterien der IHS klinisch gesichert diagnostizierten Clusterkopfschmerzen und 25 klinisch gesicherte MS-Patienten aus der Patientendatenbank des Heidelberg Eye Explorers (HEYEX, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland, Software Version 1.7.0.0) ausgewählt und deren OCT-Aufnahmen in die vorliegende Studie verblindet für die Untersucherin eingeschlossen. Als alleiniges Kontrollkollektiv dienten OCT-Aufnahmen von 38 Probanden, die anamnestisch weder neurologische noch ophthalmologische Erkrankungen aufwiesen. Die Kontrollgruppe wurde zu den beiden Erkrankungsgruppen nach dem Alter und dem Geschlecht gematcht.

Nachdem die OCT-Aufnahmen des Studienkollektivs von einem Beauftragten der Klinik für Allgemeine Neurologie des UKM aus dem Archiv der Patientendatenbank des HEYEX zusammengestellt, anonymisiert, randomisiert und auf eine externe Festplatte (WD Seriennummer: WCAW31300762) gespeichert wurden, erfolgte anschließend verblindet die Segmentierung der Retinaschichten der einzelnen Augen des Studienkollektivs mit Hilfe des HEYEX durch die Doktorandin (N.H.). Nach Abschluss der Segmentierung und dem Export der Ergebnisse in eine Excel-Tabelle wurde N.H. zur erforderlichen klinischen Datenerhebung des Studienkollektivs entblindet.

3.2 Untersucher Personenkreis

Das Studienkollektiv bestand aus 101 Probanden: 25 MS-Patienten, 38 CK-Patienten und 38 gesunden Kontrollprobanden. Insgesamt wurden zur Segmentierung der Retinaschichten 164 Augen, bestehend aus beiden Augen der MS- und CK-Patienten und einem randomisiert ausgewählten Auge jedes einzelnen gesunden Kontrollprobanden, in die Analyse einbezogen und deren OCT-Aufnahmen ausgewertet. Die Zusammensetzung der Augen wird in folgender Tabelle dargestellt:

<u>Studienkollektiv</u>		<u>Häufigkeit</u>		<u>Untersuchte Augen</u>	
		Anzahl	In %	Anzahl	In %
CK	einseitig krank	38	37,6	38	23,2
	einseitig gesund			38	23,2
MS		25	24,8	50	30,4
GK		38	37,6	38	23,2
Total		101	100	164	100

Tab. 3.1: Zusammensetzung des Studienkollektivs und der untersuchten Augen

3.2.1 Multiple-Sklerose-Patienten (MS-Patienten)

Es wurden 25 nach McDonald-Kriterien klinisch gesichert diagnostizierte MS-Patienten aufgenommen. Zur Segmentierung der Retinaschichten mit Hilfe der OCT-Aufnahmen aus der Patientendatenbank des HEYEX und deren Auswertung wurden beide Augen der 25 MS-Patienten undifferenziert gepoolt in die vorliegende Studie aufgenommen, da der Vergleich des rechten mit dem linken Auge bei MS-Patienten keine signifikanten Unterschiede zeigte. Die 50 Augen der 25 MS-Patienten wurden zur genaueren Untersuchung in zwei Subgruppen unterteilt: Augen von MS-Patienten mit und ohne ON.

3.2.2 Clusterkopfschmerz-Patienten (CK-Patienten)

Insgesamt wurden von 110 CK-Patienten die OCT-Aufnahmen in der Patientendatenbank des HEYEX gespeichert; davon wurden per Zufallsprinzip für die zweite Erkrankungsgruppe 38 CK-Patienten aus beiden Geschlechtern, die nach den Diagnosekriterien der IHS einen klinisch gesicherten CK aufwiesen, in die Studie eingeschlossen. 30 CK-Patienten hatten einen episodischen und acht einen chronischen CK. Alle CK-Patienten wurden vorher ausführlich ophthalmologisch untersucht. Zur Segmentierung und detaillierten Untersuchung der Retinaschichten mit Hilfe der OCT-Aufnahmen und deren Auswertung wurden ebenfalls beide Augen der 38 CK-Patienten in die Studie aufgenommen. Aufgrund der Feststellung einer Signifikanz der Mittelwerte der Retinaschichtdicken zwischen den beiden Augen wurden sie nicht gepoolt, sondern zur genaueren Untersuchung der einzelnen Augen der CK-Patienten in „einseitig krank“ für das zum Kopfschmerz ipsilateral gelegene Auge (n=38) und in „einseitig gesund“ für das zum Kopfschmerz kontralateral gelegene Auge (n=38) differenziert in die vorliegende Studie einbezogen.

3.2.3 Gesundes Kontrollkollektiv (GK)

Für die Zusammenstellung des zu den beiden Erkrankungsgruppen 1:1 nach dem Alter und dem Geschlecht gematchten gesunden Kontrollkollektives wurden OCT-Aufnahmen der 38 gesunden Probanden aus der Patientendatenbank des HEYEX eingeschlossen. Jeweils nur ein Auge einer jeden gesunden Kontrolle durch Blockbildung wurde randomisiert ausgewählt und segmentiert, um den Einfluss der Verbindung der Augen untereinander bei den einzelnen Teilnehmer zu vermeiden.

3.2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- CK: einen nach den Diagnosekriterien der IHS klinisch gesicherten einseitigen CK aufweisen;
- MS: nach McDonald-Kriterien klinisch gesicherte MS mit einem EDSS-Wert zwischen 1 und 6,5;
- Bereitschaft zur Teilnahme an der augenärztlichen Untersuchung in der Augenklinik des UKM

Ausschlusskriterien:

- Augenerkrankungen (z.B. Makulaödem, retinale Degeneration, diabetische Retinopathie);
- Frühere Operationen am Augenhintergrund;
- Weitere neurologische und neurodegenerative Erkrankungen
- Tumorerkrankungen

3.3 Fragebögen (FB)

Der Anamnesefragebogen (s. Anhang) wurde bereits vor der OCT-Untersuchung von jedem CK-Patienten bzw. gesunden Kontrollprobanden ausgefüllt. Erfasst wurden der Allgemeinzustand der Beteiligten, die demografischen und klinischen Daten und ein Gesamtbild der Erkrankung bei den CK-Patienten.

Für die beiden Gruppen, CK-Patientenkollektiv und gesundes Kontrollkollektiv, gab es in der Archivdokumentation zwei verschiedene standardisierte FB zur Erhebung der Kopfschmerz-, Augen- und Medikamentenanamnese:

1. Fragebogen für Kopfschmerzpatienten:

Dieser FB bestand aus zwei Teilen: Allgemein- und Spezialanamnese. In dem ersten Teil wurde nach den allgemeinen internistischen und augenärztlichen Vorerkrankungen, Kopfverletzungen, Operationen am Kopf, und der Bildgebung des Kopfes gefragt. Die spezielle Anamnese umfasste Fragen über die CK- und Medikamentenanamnese. Bis auf die Angaben (2.7-2.13) über die Dauer, Häufigkeit der Attacken, CK-Episoden und CK-freie Episoden bestand der FB ausschließlich aus geschlossenen Fragen.

2. Fragebogen für Kontrollprobanden:

Dieser FB umfasste allgemeine Fragen nach den internistischen und augenärztlichen Vorerkrankungen, der Medikamenteneinnahme und den Lebensgewohnheiten des Kontrollprobanden.

Die Beteiligten brauchten zum Ausfüllen dieser Fragebögen eine Zeit zwischen 5 und 30 Minuten.

3.4 Psychophysische Tests in der Klinik für Neurologie

Durch die Prüfung des Visus mit der Bayley-Lovie-Tafel, der Kontrastempfindlichkeit Pelli-Robinson-Tafel und des Farbsehens unter Verwendung des Ishihara-Testes mit den pseudoisochromatischen Tafeln wurden bereits vor der OCT-Untersuchung in der Klinik für Neurologie die Augen der CK-Patienten und der gesunden Kontrollprobanden schnell und einfach geprüft, um eine visuelle Funktionsstörung oder eine Erkrankung, wie Makulaerkrankungen, der Augen auszuschließen. Bei Brillenträgern wurden die Visus- und Kontrastempfindlichkeit einmal mit und einmal ohne Brille geprüft. Die Untersuchungsdauer betrug insgesamt 10-15 Minuten.

3.5 Augenuntersuchung in der Augenklinik

In der Augenklinik wurden Untersuchungen der objektiven Refraktion, des Fernvisus und des Gesichtsfeldes mit einem abschließenden augenärztlichen Gespräch zum Ausschluss einer ophthalmologischen Erkrankung durchgeführt.

3.6 Untersuchung mit der Optischen Kohärenztomographie (OCT)

Alle OCT-Untersuchungen fanden in der Klinik für Neurologie des UKM statt. Das für diese Studie verwendete OCT-Gerät ist das zur vierten Generation [110, 119] gehörende Heidelberg Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland, Software Version 5.5.0.5) mit einer TruTrack Doppelstrahl-Technologie. Charakteristisch für diese OCT sind die hohe Auflösung (axial 3,9 μm , transversal 14 μm), hohe Aufnahmegeschwindigkeiten (40.000 A-scans/Sek.) unter Verwendung einer breitbandigen Superlumineszenzdiode von 870 nm und die Reproduzierbarkeit der Untersuchung mit einer geringeren Strahlenbelastung [49]. Das Sichtfeld dieser OCT ist ca. 36x30° und der Pupillendurchmesser beträgt $\geq 2,5$ mm. Die Aufnahmen sind sowohl in Farb- als auch in Graudarstellung, als Dickenkarten oder

Dickengrafiken möglich. Die Untersuchungsdauer mit der OCT betrug maximal 10 Minuten pro Auge ohne pupillenerweiternde Augentropfen.

Alle dort durchgeführten OCT-Aufnahmen befanden sich in der Patientendatenbank des Programmes Heidelberg Eye Explorer (HEYEX, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland, Software Version 1.7.0.0) mit Namen, Geburtsdatum, Identifikationsnummer und Untersuchungsgruppe. Zur Beurteilung der Strukturen im hinteren Augenpol und der Retinadicke pro Auge gab es in der Datenbank drei Scanmuster: RNFL-Kreisscan, Volumenscan des Sehnervkopfes (ONH) und Volumenscan des hinteren Augenpols (P.Pole). Bei dieser vorliegenden Arbeit wurde zum Segmentieren der einzelnen Retinaschichten pro Auge folgendes Scanmuster mit dem High-Resolution (HR)-Modus für die hohe Auflösung der Tomogramme gewählt:

→ **Volumenscan des hinteren Augenpols (Posterior Pole/P.Pole):**

768 A-Scans, ART: 9 frames, Scanwinkel 30°x25°, Scan-Richtung: 7 Grad, Scangeschwindigkeit: 8,8/Sek., 61 Schnittbilder, 120 µm Abstand zwischen den Schnittbildern.

3.7 Manuelle Segmentierung der Retinaschichten mit dem HEYEX

Die in dieser Studie ausgewerteten OCTs wurden von einem Beauftragten der Klinik für Neurologie zusammengestellt, auf die Qualität der Bilder geprüft, anonymisiert, randomisiert und für die Segmentierung unter anonymen Festplattennummern auf eine externe Platte (WD Seriennummer: WCAW31300762) gespeichert. Die Segmentierung der Scans und deren Auswertungen erfolgten verblindet und die Auswerterin (N.H.) erhielt 101 Daten ohne die Diagnose (CK, MS, GK) zu kennen.

Erst nach persönlicher Einarbeitung in den HEYEX durch Herrn Dr. T. Oberwahrenbrock von der Berliner Arbeitsgruppe der Klinik für Neurologie der Charité wurde mit der manuellen Segmentierung begonnen. Die Segmentierung der beiden Augen des Studienkollektivs wurde in einem anderen Raum der Klinik für Neurologie

und an einem anderen für den HEYEX lizenzierten Computer durchgeführt. Zunächst wurde eine Segmentierungsliste (s. Anhang) mit den anonymisierten Festplattennummern für die Erleichterung der Wiederfindung der segmentierten Scans pro Auge erstellt. Die weitere Prozedur der verblindeten manuellen Segmentierung fand wie im folgenden statt:

Von der externen Festplatte wurde täglich eine neue Festplattennummer auf den HEYEX hochgeladen, worunter nur die P.Pole-Aufnahmen der beiden Augen des entsprechenden Teilnehmers gespeichert waren. Zur Segmentierung der Retinaschichten wurden die B-Scans der P.Pole-Aufnahmen mit einer Graukodierung zur besseren Darstellung und leichteren Segmentierung gewählt, die aus den einzelnen 768 A-Scans zusammengesetzt werden. Insgesamt wurden fünf einzelne B-Scans, bei der tiefsten Stelle der Fovea (Zentralscan) beginnend und noch zwei weitere B-Scans jeweils nach oben und nach unten in Vierer-B-Scan-Abständen, zur Segmentierung herangezogen (s. Abb. 3.2). Diese einzelnen ausgewählten B-Scans wurden aus dem Analysenfenster herausexportiert und auf die manuelle Segmentierung vorbereitet. Die manuelle Segmentierung erfolgte unter der Registerkartei „Thickness Profile“ (Dickenprofil). Die Segmentierung erfolgte Schicht für Schicht durch die Auswahl der zu segmentierenden Retinaschicht im Drop-Down-Menü (DDM), das sich unter dem Segmentierungsbild befand. Insgesamt wurden neun retinale Schichten unterschiedlicher Dicken und Graufarbkodierung untersucht, deren Bezeichnung im DDM folgendermaßen war:

Abkürzung im DDM	Englisch	Deutsch
RNFL	<u>R</u> etinal Nerve <u>F</u> iber <u>L</u> ayer	(Retinale) Nervenfaserschicht
GCL	<u>G</u> anglion <u>C</u> ell <u>L</u> ayer	Ganglionzellschicht
IPL	<u>I</u> nnere <u>P</u> lexiform <u>L</u> ayer	Innere plexiforme Schicht
INL	<u>I</u> nnere <u>N</u> uclear <u>L</u> ayer	Innere Körnerschicht
OPL	<u>O</u> utere <u>P</u> lexiform <u>L</u> ayer	Äußere plexiforme Schicht
ONL	<u>O</u> utere <u>N</u> uclear <u>L</u> ayer	Äußere Körnerschicht
IS	<u>I</u> nnere <u>P</u> hotoreceptor <u>S</u> egment	Innere Segmente der Fotorezeptoren
OS	<u>O</u> utere <u>P</u> hotoreceptor <u>S</u> egment	Außensegmente der Fotorezeptoren
RPE	<u>R</u> etinal <u>P</u> igment <u>E</u> pithelium	Retinales Pigmentepithel

Tab. 3.2: Bezeichnung der Retinaschichten im Drop-Down-Menü

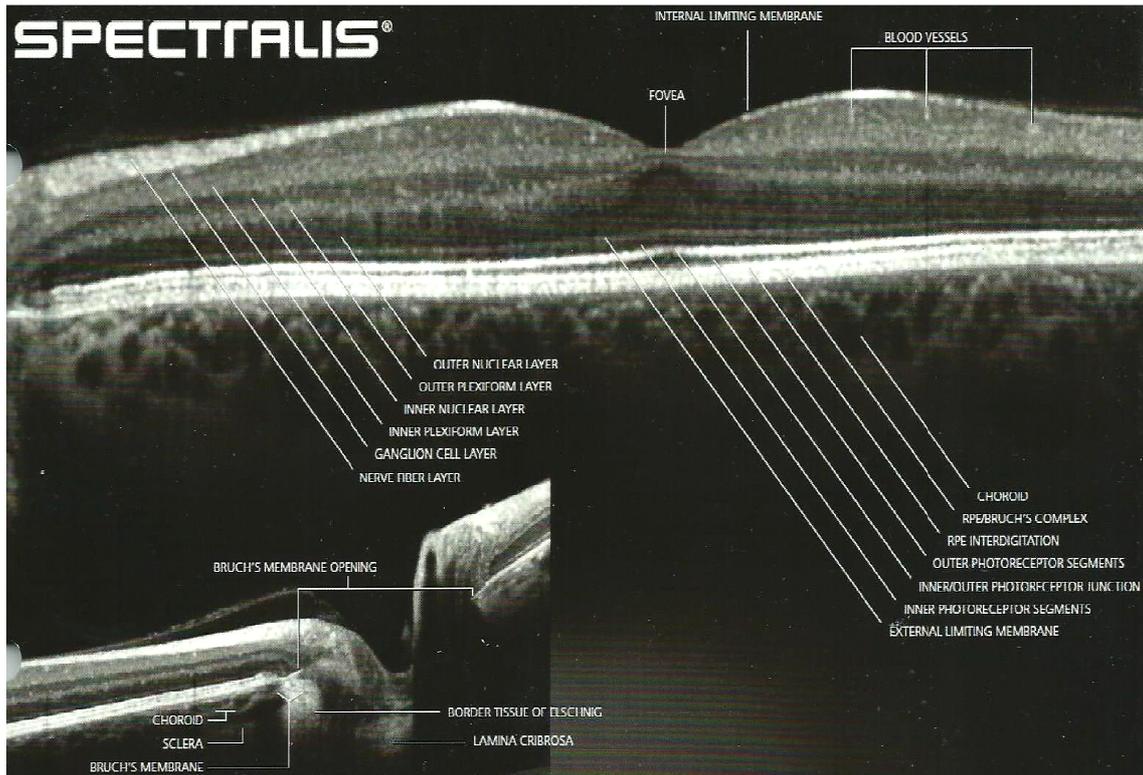


Abb. 3.1: B-Scan in grauwertkodierter Darstellung der Retinaschichten mit SD-OCT [50]

Im DDM wurde eine Schicht ausgewählt und gleichzeitig wurde im Bild automatisch eine rote Segmentierungslinie (SL), die aus vielen kleinen Punkten besteht, vom Programm zur Kennzeichnung dieser Schicht angezeigt. Diese wurde zunächst überprüft und nach dem Betätigen der Schaltfläche „SL“ manuell segmentiert. Entweder wurde die Linie neu angelegt, neu platziert oder neue Punkte wurden hinzugefügt oder entfernt. Die korrigierte Linie musste immer nach Beendigung der Korrektur gespeichert werden. Nach Abschluss der Korrektur aller neun Schichten konnte in der Registerkartei „Display“ die fertige manuelle Segmentation kontrolliert werden und ggf. erneut korrigiert werden. Dabei sollte genau und gezielt darauf geachtet werden, dass erstens pro SL mindestens drei Punkte vorhanden sind, zweitens die segmentierten Linien der neun Schichten sich nie berühren oder überschneiden und drittens, dass die Segmentierungslinie eine gerade homogene Linie bildet. Die Segmentierungsdauer eines einzelnen Scans betrug eine Stunde, eines Auges 5 Stunden und der beiden Augen 10 Stunden pro Tag. Insgesamt wurden Retinaschichten von 164 Augen segmentiert.

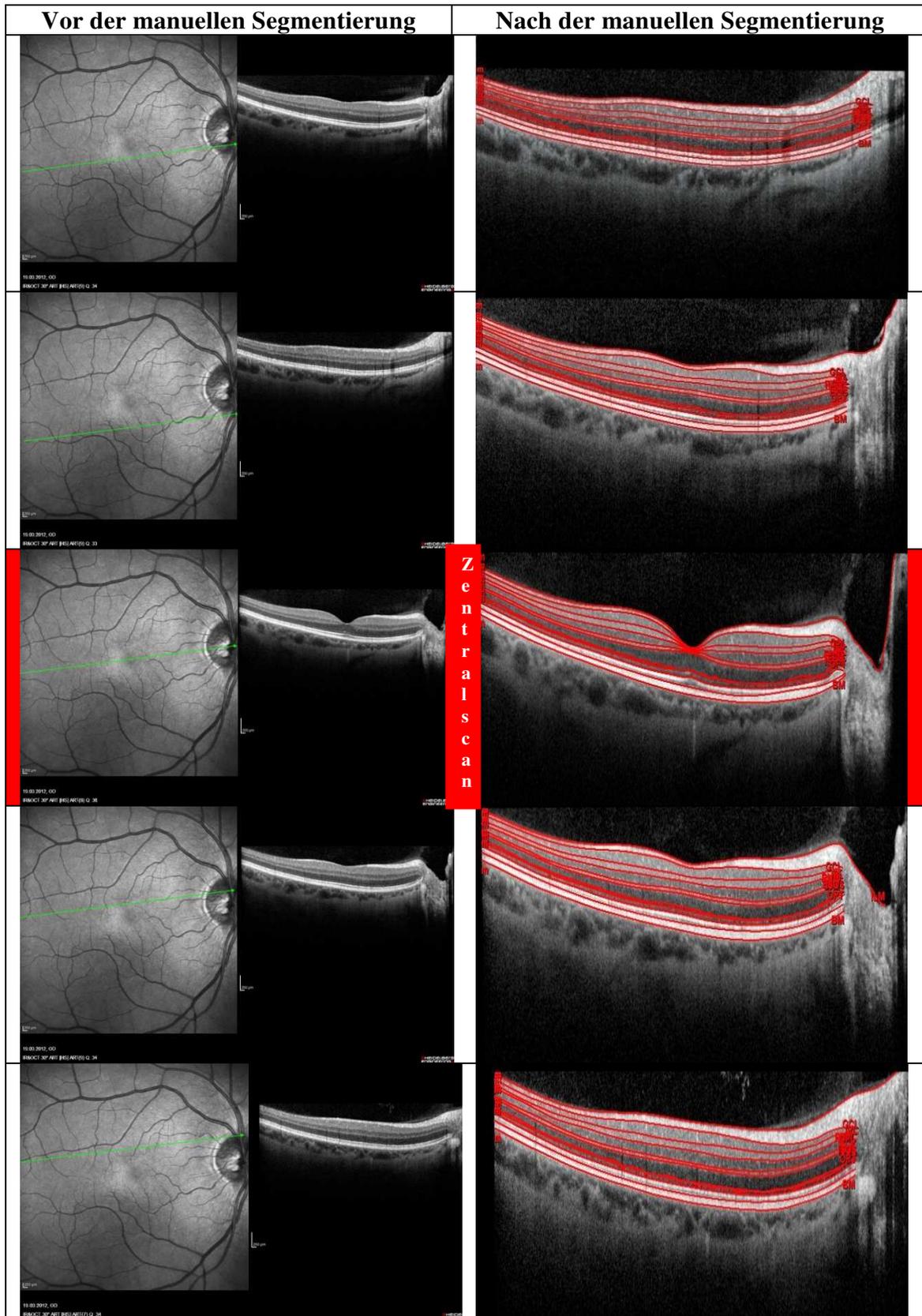


Abb. 3.2: Darstellung der 5 B-Scans der SD-OCT (Heidelberg Engineering) vor und nach der manuellen Segmentierung der Retinaschichten

3.8 Parameter der Datenerhebung

Nach der verblindeten Segmentierung der Retinaschichten ausgewählter Augen wurden diese segmentierten fünf B-Scans pro Auge markiert und durch Auswahl „Export in Excel“ mit der rechten Maustaste automatisch in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2010) mit den einzelnen durch die Software berechneten Dickenmessungen der Retinaschichten exportiert und als „Segmentierungsergebnisse“ gespeichert. Darauffolgend konnten pro Auge die Durchschnittswerte der einzelnen Retinaschichten in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. T. Oberwahrenbrock (Berlin) mit dem von ihm selbst formatierten Programm berechnet werden, da es sich in dieser Untersuchung um rahmensprengende Dateigrößen (μm) handelt, was zu einer detaillierten Darstellung und leichten Unterscheidung der Zellschichten beiträgt [45, 64].

Die tabellarische Darstellung zeigt die nach der Durchschnittsberechnung der exportierten Ergebnisse enthaltenen 27 Parameter:

Messbereich (Mb)	Retinaschichten
total (t)	RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, IS, OS, RPE
macular (m)	RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, IS, OS, RPE
foveal (f)	RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, IS, OS, RPE

Tab. 3.3: Messbereiche und Retinaschichten

Bei der Benennung der Retinaschichten mit „total“(t), „macular“(m) oder „foveal“(f) handelte es sich um die Einteilung der Retina in drei unterschiedlich große Messbereiche (Mb, Tabelle 3.3). Bei „total“ werden die Ergebnisse der Dickenmessungen der Retinaschichten in einem größeren Bereich dargestellt und „total“ umfasst einen Bereich, der auch die Bereiche der Makula und Fovea enthält. Bei „macular“ werden die Dicken der einzelnen Retinaschichten nur im Bereich der Makula, die auch die Fovea enthält, und bei „foveal“ im kleineren Bereich der Fovea gemessen. Diese Einteilung der Retina in drei Messbereiche wird zum besseren Verständnis in der folgenden Abbildung dargestellt.

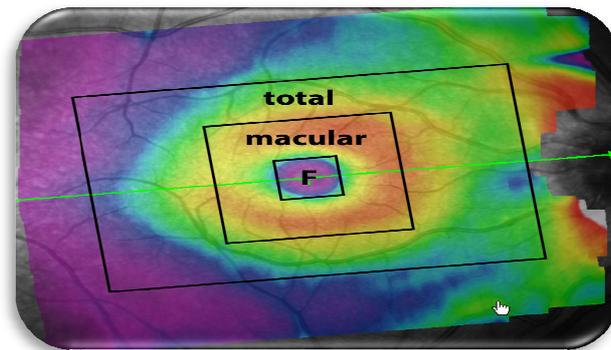


Abb. 3.3: Darstellung der drei Retinamessbereiche

mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. T. Oberwahrenbrock, M.Sc. Daten- und Bildanalyse, NeuroCure Clinical Research Center Charité – Universitätsmedizin Berlin

Nach dem Export der Ergebnisse der Schichtdicken der Retina in eine Excel-Tabelle erfolgte vor den statistischen Auswertungen die standardisierte Erhebung folgender gezielt zuvor festgelegten patientenbezogenen Parameter aus dem Orbis-System der Klinik für Neurologie (Arzt- und Entlassungsbriefe) bzw. aus den Fragebögen (außer bei MS-Patienten) bezüglich der Kopfschmerz-, Augen- und Medikamentenanamnese aus dem Archiv:

- Geschlecht, Gruppe, Alter zum Zeitpunkt der Segmentierung (2012)
- Jahre seit Diagnose bei CK und MS
- Bei MS-Patienten: EDSS und Vorhandensein von Opticus neuritis (ON)
- Bei CK-Patienten: CK-Subgruppen, Verwendung vom Sauerstoff (O₂) und/oder Verapamil

Diese ermittelten personen- bzw. krankheitsbezogenen Daten wurden in die oben erwähnte Excel-Tabelle der Segmentierungsergebnissen entsprechend der anonymisierten Festplattennummer hinzugefügt. Nach Abschluss der Datenerhebung und –zusammenfassung durch die Doktorandin N.H. fand die statistische Auswertung der Segmentierungsergebnisse der Retina und der gesamten gewonnenen demographischen und klinischen Informationen in Zusammenarbeit mit der Statistikerin Frau Dr. N. Osada statt.

3.9 Statistische Analyse

Die statistischen Auswertungen wurden mithilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics Software Release 20.0 (2011, SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) durchgeführt, das für den Gebrauch an dem Universitätsklinikum Münster lizenziert ist. Dazu wurden zunächst Patientenmerkmale und jeweils die Mittelwerte der Retinaschichtdicken der drei Bereiche aus der Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2010) einmalig in eine SPSS-Tabelle übernommen. Die kategorialen (qualitativen) und diskreten Patientenmerkmale wurden in Häufigkeiten und Prozentsätzen ausgedrückt, während die quantitativen und kontinuierlichen Merkmale als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt wurden.

Zunächst wurden mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben die Durchschnittswerte der retinalen Dickenparameter des rechten Auges mit dem linken Auge bzw. des zum Kopfschmerz ipsilateral gelegenen Auges mit dem gesunden kontralateralen Auge jeweils innerhalb der einzelnen Studiengruppen und deren Subgruppen statistisch verglichen.

Zum statistischen Vergleich und zur Überprüfung auf Homogenität und Signifikanz der Übereinstimmung zweier unabhängiger stetiger Variablen, wie z.B. Mittelwertunterschiede der retinalen Dicken von zwei Studiengruppen, wie z.B. CK vs. GK oder MS vs. GK, wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet. Auch der Vergleich in der Altersverteilung, Erkrankungsjahren und EDSS-Verteilung wurde mittels dieses Testverfahrens analysiert.

Häufigkeiten wurden berechnet und diese zwischen den CK-Patienten vs. GK bzw. MS-Patienten vs. GK verglichen. Zur Überprüfung der Zusammenhänge und der Homogenität bei der Geschlechtsverteilung zwischen den Studiengruppen wurden der Chi-Quadrat-Tests (nach Pearson) und bei einem Erwartungswert < 5 der Exakte Test nach Fischer unter Verwendung von Kreuztabellen eingesetzt.

Ein multiples Testen der Dateien wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt, da das lokale Signifikanzniveau (Signifikanz am meisten an der zweiten Dezimalstelle) eingehalten werden konnte und die Ergebnisse der o.g. Tests aussagekräftig waren. Bei

mehrmaligem Testen hätte der α -Fehler enorm steigen und weniger Signifikanzen erreicht werden können.

Bei allen statistischen Tests dieser wissenschaftlichen Arbeit war das statische Signifikanzniveau α zweiseitig und wurde als $p=0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des gesamten Studienkollektivs

Das Studienkollektiv umfasst 101 untersuchte Personen, die in zwei unterschiedliche Erkrankungsgruppen und eine gesunde Kontrollgruppe, mit der jeweils beide Erkrankungsgruppen einzeln verglichen wurden, unterteilt sind. Von 101 Beteiligten bilden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien 25 (24,8%) MS-Patienten die erste und 38 (37,6%) CK-Patienten die zweite Erkrankungsgruppe. Die restlichen 38 Beteiligten (37,6%) stellen das gesunde Kontrollkollektiv dar, das zu den zwei Erkrankungsgruppen 1:1 alters- und geschlechtsspezifisch gematcht ist

Graphisch stellt sich der beschriebene Sachverhalt wie folgt dar:

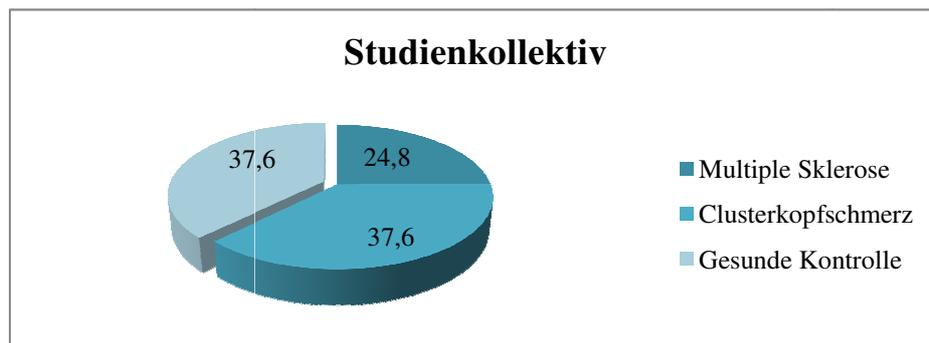


Abb. 4.1: Verteilung des Studienkollektivs in %

Die Abbildung 4.2 zeigt die Altersverteilung bezogen auf die gesamte Studienpopulation im Untersuchungsjahr 2012. Insgesamt lag das Durchschnittsalter bei $47,6 \pm 11$ Jahren mit einem Minimum von 23 Jahren und einem Maximum von 70 Jahren. Bezüglich des durchschnittlichen Alters waren die Studiengruppen homogen und es gab keinen signifikanten Unterschied.

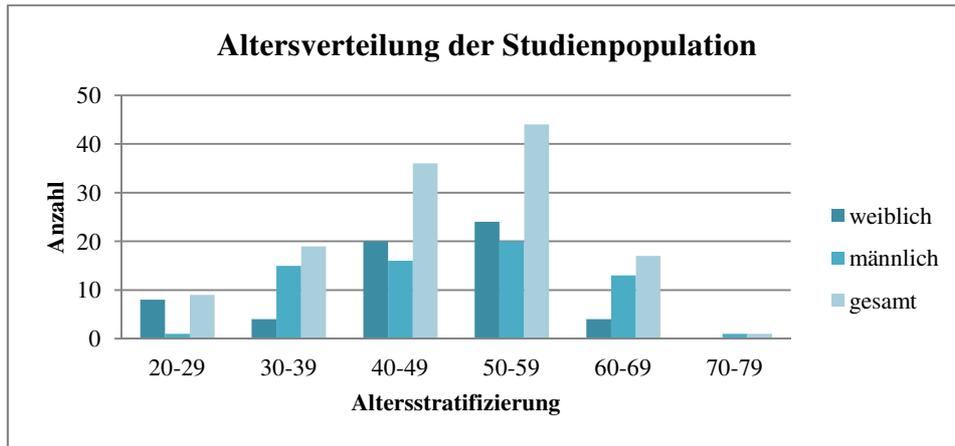


Abb. 4.2: Altersverteilung der gesamten Studienpopulation (in Anzahl)

4.2 Beschreibung des MS-Patientenkollektivs vs. GK

4.2.1 MS-Patienten und MS-Subgruppen

Das gepoolte MS-Patientenkollektiv setzte sich aus 50 Augen der 25 MS-Patienten zusammen, deren MS-Verlaufsformen sich in RRMS (32%), PPMS (40%) und SPMS (28%) unterschieden. Zusätzlich fand eine Unterteilung des MS-Kollektivs in zwei Subgruppen statt: MS-Patienten mit (MS-ON) und ohne ON (MS-NON). Anamnestisch waren 17 Augen der MS-Patienten (34%) von einer ON betroffen und bei 33 Augen (66%) wurde noch keine ON diagnostiziert. Alle Analysen wurden immer einmal als gesamte MS-Gruppe und einmal als Subgruppen versus zum CK- und MS-Kollektiv alters- und geschlechtsgematchten GK durchgeführt. Einen Überblick der demographischen und klinischen Basisdaten, einschließlich MS-Subgruppen, stellt die Tabelle 4.1 dar:

		Häufigkeit	Geschlecht (weibl./ männl.)		Alter (Jahre)	Jahre seit Diagnose	EDSS
GK	Anzahl (%)	38 (43)	17 / 21 (44,7 / 55,3)		47,4 ±11,3		
MS-Total	Anzahl (%)	50 (50)	32 / 18 (64 / 36)		47,1 ±11,3	11,5 ±8,9	4,4 ±1,8
MS-ON	Anzahl (%)	17 (19,3)	12 / 5 (70,6 / 29,4)	($\mu\pm\sigma$)	41,6 ±13,7	12,7 ±10,7	3,7 ±1,7
MS-NON	Anzahl (%)	33 (37,5)	20 / 13 (60,6 / 39,4)		49,7 ±9,0	10,8 ±7,9	4,8 ±1,7
Signifikanz	MS mit ON vs. MS ohne ON		0,548		0,021	0,617	0,016
	MS mit ON vs. GK	P < 0,001	0,089	P < 0,001	0,106		
	MS ohne ON vs. GK		0,236		0,359		

($\mu\pm\sigma$): Mittelwert±Standardabweichung; signifikant: $p < 0,05$

Tab. 4.1: Demographische und klinische Daten der MS-Patienten, einschließlich MS-Subgruppen, und des GK.

4.2.2 Geschlechtsverteilung

16 (64%) weibliche und 9 (36%) männliche MS-Patienten wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Das gesunde Kontrollkollektiv bestand aus 17 Frauen (44,7%) und 21 Männer (55,3%), das zu dem Gesamtkollektiv der Patienten (CK + MS) gematcht wurde. Die Unterschiede in der Geschlechterverteilung MS vs. GK waren nicht signifikant ($p=0,86$).

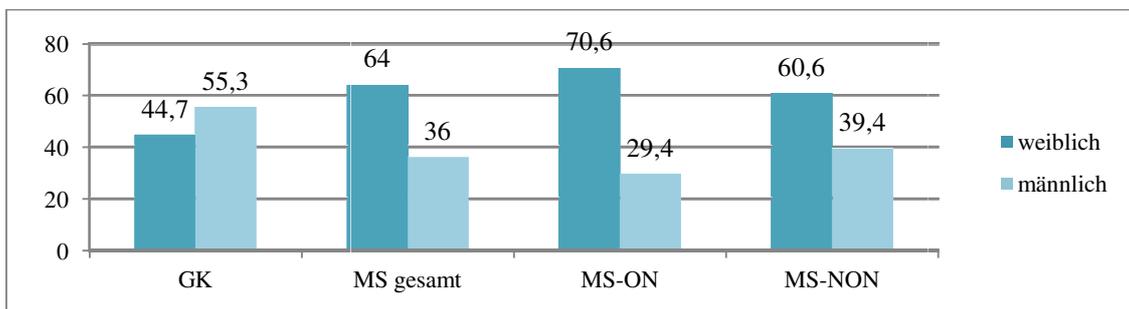


Abb. 4.3: Vergleich der Geschlechtsverteilung der MS-Gruppe in %

4.2.3 Altersverteilung

Der jüngste MS-Patient war 24 und der älteste MS-Patient 65 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der gesamten untersuchten MS-Patienten lag bei $47,0 \pm 11,4$ Jahren (Median: 49 Jahre) und bei dem GK bei $47,4 \pm 11,3$ Jahren (Median: 49,50 Jahre), sodass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen war. Wenn eine Unterteilung des MS-Patientenkollektivs in seine Subgruppen stattfand, ließ sich beobachten, dass das durchschnittliche Alter bei MS-ON $41,6 \pm 13,7$ Jahre (Median: 40 Jahre) und bei MS-NON $49,7 \pm 9,0$ Jahre (Median: 52 Jahre) betrug. Im Vergleich hatten jüngere MS-Patienten eher eine ON erlitten. Bei näherer Betrachtung der beiden Subgruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte gezeigt werden, dass dieser Unterschied des Durchschnittsalters zwischen den Subgruppen statistisch signifikant war ($p=0,021$).

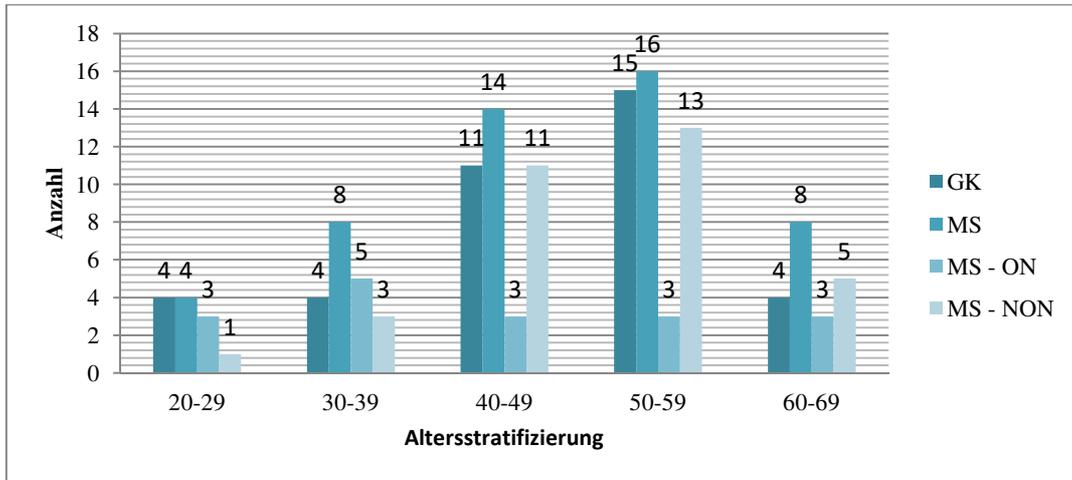


Abb. 4.4: Altersstratifizierung des MS-Patientenkollektivs

4.2.4 Erkrankungsdauer

Die MS-Patienten litten durchschnittlich seit $11,5 \pm 8,9$ Jahren an MS. Maximal waren die Patienten seit 29 Jahren und minimal seit einem Jahr von MS betroffen. Beim Vergleich der Erkrankungsdauer der MS bei den MS-Subgruppen wurde beobachtet, dass die Erkrankung bei MS-ON seit $12,7 \pm 10,7$ Jahren und bei MS-NON seit $10,8 \pm 7,9$ Jahren bestand. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,617$).

4.2.5 EDSS-Werte

Der durchschnittliche EDSS-Wert der gesamten MS-Gruppe betrug $4,4 \pm 1,8$. Bei MS-Patienten mit einer ON-Anamnese wurde ein EDSS-Durchschnittswert von $3,6 \pm 1,7$ beobachtet, während dieser bei MS Patienten ohne ON bei $4,8 \pm 1,7$ lag. Beim Vergleich dieser beiden Subgruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test ließ sich hier ein signifikanter Unterschied ($p=0,016$) feststellen.

4.2.6 Manuelle Segmentation der Retinaschichten bei den MS - Patienten

Die hier verwendete SD-OCT ermöglichte aufgrund ihrer hohen axialen Auflösung eine genaue Unterscheidung und Abgrenzung der unterschiedlichen Retinastrukturen, sodass die Retinaschichten der MS-Patienten mithilfe der HEYEX einzeln manuell segmentiert und deren Dicken gemessen werden konnten.

Den Mittelwertvergleich der totalen, makulären und fovealen Dickenparameter der Retina der rechten und linken Augen der 25 MS-Patienten zeigt die Tabelle 4.2. Bei dem Vergleich der beiden Augen der MS-Patienten mittels Wilcoxon-Test konnten keine signifikanten Unterschiede der reduktiven strukturellen RV nachgewiesen werden. Deshalb wurden sie gepoolt in die Studie aufgenommen.

Die Tabelle 4.3 fasst die Mittelwerte der totalen, makulären und fovealen Dickenparameter der Retina der gepoolten 25 MS-Patienten und des GK zusammen. Bei dem Vergleich der beiden Gruppen untereinander zeigten sich im Mann-Whitney-U-Test signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der Retinaschichtdicken. Bei der Analyse der Ergebnisse konnte eine signifikante retinale Verdünnung des **Ganglienzellkomplexes (GCC)**, der die Retinaschichten **RNFL**, **GCL** und **IPL** umfasst, und **OS** in den totalen und in den makulären Messbereichen (Mb) nachgewiesen werden, wobei der makuläre Mb eine deutliche Reduktion des **GCL** aufwies. Bei den Ergebnissen war insbesondere bemerkenswert, dass bei dem fovealen Mb nur eine einzelne signifikante Verdünnung des **ONL** festzustellen war. Während sich eine signifikante Verdickung in **t-OPL** und in allen Mb des **RPE** feststellen ließ, wurden in den Retinaschichten **INL** und **IS** keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

Desweiteren fand ein Vergleich der Mittelwerte der Retinaschichtdicken der MS-Subgruppen untereinander und jeweils einzeln mit dem GK statt. Einen Überblick über den Vergleich und die Ergebnisse zeigt die Tabelle 4.3. Bei einer näheren Analyse der Ergebnisse der beiden MS-Subgruppen untereinander konnte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test signifikante retinale Verdünnungen des **GCC**, **INL**, **IS**, **OS** und **RPE** festgestellt werden, von denen die in der Subgruppe MS-ON am meisten reduktiv

betroffen waren. Auch hier richtete sich das Hauptaugenmerk auf die Verdünnung im makulären Mb und besonders auf den signifikanten Unterschied der **GCL** zwischen MS-ON und MS-NON. Der Vergleich MS-ON mit MS-NON einerseits und mit dem GK andererseits ließ erkennen, dass es ebenfalls in den totalen und makulären Mb signifikante Verdünnungen nur in den innersten drei Schichten (**GCC**) gab, von denen die Dickenreduktion der makulären **GCL** am markantesten war. Zusätzlich ließ sich eine signifikante Verdünnung der Schicht **f-ONL** verglichen mit dem GK beobachten. Hier stellte sich heraus, dass die oben genannten Retinaschichten bei MS-ON dünner als bei MS-NON sind und im Vergleich mit dem GK noch stärker von der Reduktion betroffen waren (Retinaatrophie: **MS-ON > MS-NON > GK**). Beim Vergleich der MS-NON mit dem GK ließen sich zusätzlich auch signifikante reduktive Unterschiede der äußeren Schichten **ONL** im fovealen Mb und **OS** in allen Mb nachweisen. Eine signifikante Verdickung des **OPL**, **IS** und **RPE** bei letzterem Vergleich war zu erkennen.

Retinaschicht		Mittelwert der Retinaschichten ($\mu\text{m}\pm\sigma$) [°]		Signifikanz	
		Rechtes Auge (n=25)	Linkes Auge (n=25)	Rechtes Auge vs. Linkes Auge	
				Diff.	p-Wert
RNFL	t	26,1 ±4,3	26,9 ±4,3	0,9	0,916
	m	18,7 ±2,3	18,9 ±2,3	0,2	0,751
	f	9,9 ±2,8	9,6 ±2,1	-0,3	0,692
GCL	t	36,8 ±8,9	41,0 ±9,3	4,1	0,101
	m	30,3 ±10,1	33,6 ±10,0	3,3	0,148
	f	8,6 ±3,8	8,4 ±2,8	-0,2	0,474
IPL	t	27,2 ±6,7	28,5 ±5,8	1,3	0,252
	m	21,2 ±6,4	21,8 ±5,9	0,7	0,711
	f	7,1 ±2,0	6,6 ±1,4	-0,5	0,191
INL	t	45,9 ±3,5	46,0 ±3,5	0,1	0,874
	m	39,2 ±4,7	39,9 ±4,5	0,8	0,474
	f	12,8 ±4,3	13,6 ±6,7	0,8	0,853
OPL	t	25,0 ±3,0	24,7 ±3,4	-0,3	0,958
	m	23,9 ±4,6	25,1 ±4,6	1,2	0,474
	f	9,2 ±3,5	7,8 ±2,9	-1,5	0,200
ONL	t	62,3 ±8,5	62,0 ±8,4	-0,3	0,615
	m	72,7 ±9,1	71,1 ±10,0	-1,6	0,353
	f	87,8 ±7,3	88,5 ±9,4	0,7	0,895
IS	t	27,3 ±2,8	27,2 ±2,7	-0,1	0,895
	m	29,0 ±3,0	28,4 ±3,0	-0,6	1,000
	f	30,0 ±4,2	30,7 ±5,8	0,6	0,771
OS	t	29,4 ±3,2	29,3 ±3,2	0,0	0,692
	m	31,4 ±4,1	31,1 ±4,2	-0,2	0,979
	f	38,2 ±5,8	36,4 ±9,4	-1,8	0,634
t-RPE	t	35,2 ±3,3	35,7 ±3,5	0,5	0,353
	m	37,4 ±4,1	38,1 ±4,7	0,7	0,411
	f	37,7 ±5,2	40,2 ±10,2	2,5	0,230

°: ($\mu\text{m}\pm\sigma$) Mittelwert±Standardabweichung;

signifikant= $p<0,05$

t= total, m= makulär, f= foveolär;

RNFL= retinal nerve fiber layer, GCL= ganglion cell layer, IPL= inner plexiform layer, INL= inner nuclear layer,

OPL= outer plexiform layer, ONL= outer nuclear layer, IS= inner photoreceptor segment, OS= outer photoreceptor

segment, RPE= retinal pigment epithelium

Tab. 4.2: Vergleich der Mittelwerte der totalen, makulären und fovealen Dicken der neun Retinaschichten beider Augen bei MS-Patienten.

Retinaschicht		Mittelwert der Retinaschichten ($\mu\text{m}\pm\sigma$) ^o		Signifikanz	
		Gesunde Kontrolle (n=38)	MS-Patient (n=50)	MS-Patient vs. Gesunde Kontrolle	
				Diff.	p-Wert
RNFL	t	31,0 ±2,4	26,5 ±4,2	4,5	<0,001*
	m	19,9 ±1,6	18,8 ±2,3	1,2	0,016*
	f	9,6 ±2,2	9,7 ±2,4	-0,1	0,589
GCL	t	50,5 ±6,1	38,9 ±9,3	11,6	<0,001*
	m	43,6 ±6,1	31,9 ±10,1	11,7	<0,001*
	f	9,5 ±5,0	8,5 ±3,3	1,0	0,394
IPL	t	33,3 ±4,1	27,8 ±6,2	5,5	<0,001*
	m	25,5 ±4,4	21,5 ±6,1	4,0	0,001*
	f	7,4 ±2,7	6,9 ±1,7	0,5	0,494
INL	t	45,9±3,6	46,0±3,4	-0,1	0,950
	m	40,0 ±5,4	39,6 ±4,5	0,4	0,844
	f	13,7 ±5,6	13,2 ±5,6	0,5	0,612
OPL	t	23,1±3,8	24,8±3,2	-1,8	0,013[^]
	m	23,7 ±5,9	24,5 ±4,6	-0,8	0,527
	f	10,3 ±5,1	8,5 ±3,3	1,8	0,167
ONL	t	64,4±9,7	62,2±8,4	2,3	0,404
	m	74,2 ±10,6	71,9 ±9,5	2,3	0,296
	f	94,0 ±13,1	88,2 ±8,3	5,9	0,008*
IS	t	26,3±3,1	27,2±2,7	-0,9	0,140
	m	28,3 ±3,9	28,8 ±2,9	-0,6	0,532
	f	28,9 ±4,7	30,4 ±5,1	-1,4	0,381
OS	t	31,4±2,7	29,4±3,2	2,1	0,003*
	m	33,5 ±3,6	31,3 ±4,1	2,2	0,008*
	f	40,6 ±5,8	37,3 ±7,8	3,3	0,091
RPE	t	33,5±2,2	35,4±3,4	-1,9	0,002[^]
	m	35,2 ±3,0	37,7 ±4,4	-2,5	0,002[^]
	f	35,7 ±5,3	39,0 ±8,1	-3,3	0,026[^]

^o: ($\mu\text{m}\pm\sigma$): Mittelwert±Standardabweichung;

*: signifikant verdünnt ($p<0,05$); [^]: signifikant verdickt ($p<0,05$)

t= total, m= makulär, f= foveolär;

RNFL= retinal nerve fiber layer, GCL= ganglion cell layer, IPL= inner plexiform layer, INL= inner nuclear layer, OPL= outer plexiform layer, ONL= outer nuclear layer, IS= inner photoreceptor segment, OS= outer photoreceptor segment, RPE= retinal pigment epithelium

Tab. 4.3: Vergleich der Mittelwerte der totalen, makulären und fovealen Dicken der neun Retinaschichtdicken zwischen den gepoolten Augen bei MS-Patienten und den gesunden Kontrollen.

Retinaschicht	Mittelwerte der Retinaschichten ($\bar{x} \pm \sigma$)'			Signifikanz						
		Gesunde Kontrolle (n=38)	MS mit ON (n=17)	MS ohne ON (n=33)	Gesunde Kontrolle vs. MS mit ON		Gesunde Kontrolle vs. MS ohne ON		MS mit ON vs. MS ohne ON	
					Diff.	p-Wert	Diff.	p-Wert	Diff.	p-Wert
RNFL	t	31,0±2,4	24,2±4,5	27,7±3,7	6,8	<0,001*	3,3	<0,001*	-3,5	0,013*
	m	19,9±1,6	18,0±2,6	19,2±2,1	2,0	0,004*	0,8	0,133	-1,2	0,106
	f	9,6±2,2	10,0±2,6	9,6±2,4	-0,4	0,633	0,0	0,66	0,4	0,952
GCL	t	50,5±6,1	33,7±9,4	41,6±8,1	16,8	<0,001*	9,0	<0,001*	-7,9	0,006*
	m	43,6±6,1	26,8±10,2	34,5±9,0	16,8	<0,001*	9,0	<0,001*	-7,8	0,017*
	f	9,5±5,0	9,1±4,6	8,2±2,5	0,4	0,582	1,3	0,419	0,4	0,871
IPL	t	33,3±4,1	23,6±6,3	30,0±5,1	9,7	<0,001*	3,3	0,004*	-6,4	0,001*
	m	25,5±4,4	19,0±7,1	22,8±5,2	6,5	<0,001*	2,7	0,018*	-3,8	0,044*
	f	7,4±2,7	7,0±2,2	6,8±1,4	0,3	0,685	0,6	0,5	0,2	0,984
INL	t	45,9±3,6	47,7±4,2	45,1±2,6	-1,8	0,089	0,8	0,326	2,6	0,021^
	m	40,0±5,4	40,5±5,2	39,1±4,2	-0,5	0,864	0,9	0,701	1,5	0,405
	f	13,7±5,6	14,0±7,7	12,9±4,2	-0,2	0,522	0,8	0,779	1,1	0,761
OPL	t	23,1±3,8	23,8±3,4	25,3±3,0	-0,8	0,432	-2,3	0,003^	-1,5	0,153
	m	23,7±5,9	22,8±4,8	25,4±4,3	0,9	0,645	-1,7	0,244	-2,6	0,093
	f	10,3±5,1	8,9±3,8	8,3±3,0	1,4	0,411	1,9	0,17	0,5	0,700
ONL	t	64,4±9,7	64,6±9,2	60,9±7,7	-0,1	0,752	3,5	0,177	3,6	0,065
	m	74,2±10,6	74,5±10,7	70,6±8,7	-0,2	0,850	3,6	0,119	3,9	0,178
	f	94,0±13,1	87,4±7,7	88,6±8,7	6,7	0,014*	5,5	0,037*	-1,2	0,730
IS	t	26,3±3,1	26,0±3,0	27,9±2,4	0,3	0,712	-1,6	0,023^	-1,9	0,032*
	m	28,3±3,9	27,0±3,3	29,8±2,2	1,2	0,273	-1,5	0,119	-2,8	0,007*
	f	29,0±4,7	29,4±4,7	30,9±5,2	-0,4	0,950	-1,9	0,248	-1,5	0,329
OS	t	31,4±2,7	31,2±3,2	28,4±2,7	0,2	0,950	3,0	<0,001*	2,8	0,002^
	m	33,5±3,6	33,2±3,6	30,2±4,0	0,2	0,794	3,2	<0,001*	3,0	0,009^
	f	40,6±5,8	39,2±6,0	36,3±8,5	1,4	0,752	4,3	0,035*	2,9	0,136
RPE	t	33,5±2,2	34,2±3,7	36,0±3,0	-0,7	0,498	-2,5	<0,001^	-1,8	0,082
	m	35,2±3,0	36,0±4,4	38,6±4,2	-0,8	0,361	-3,4	<0,001^	-2,6	0,049*
	f	35,7±5,3	35,8±6,7	40,6±8,4	-0,1	0,907	-5,0	0,003^	-4,8	0,054

°: ($\mu \pm \sigma$): Mittelwert±Standardabweichung;

*: signifikant verdünnt ($p < 0,05$); ^: signifikant verdickt ($p < 0,05$)

t= total, m= makulär, f= foveolär;

RNFL= retinal nerve fiber layer, GCL= ganglion cell layer, IPL= inner plexiform layer, INL= inner nuclear layer, OPL= outer plexiform layer, ONL= outer nuclear layer, IS= inner photoreceptor segment, OS= outer photoreceptor segment, RPE= retinal pigment epithelium

Tab. 4.4: Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Retinaschichten in drei unterschiedlich aufgeteilten Bereichen bei MS-Patienten mit/ohne ON und des gesunden Kontrollkollektivs.

4.3 Beschreibung des CK-Patientenkollektivs vs. GK

4.3.1 Clusterkopfschmerz-Patienten und CK-Verlaufsformen

38 CK-Patienten wurden untersucht. Bei 30 Patienten wurde eine episodische und bei acht Patienten eine chronische CK-Verlaufsform diagnostiziert. Einen Überblick der demographischen und klinischen Basisdaten des CK-Patientenkollektivs, einschließlich CK-Subgruppen, und des gesunden Kontrollkollektivs (GK) stellt die Tabelle 4.5 dar:

	GK	CK	Episodischer CK	Chronischer CK
Anzahl	38	38	30	8
Geschlecht weibl./männl. (%)	17 (44,7%) / 21 (55,3%)	11 (28,9%) / 27 (71,1%)	7 (23,3%) / 23 (76,7%)	4 (50%) / 4 (50%)
Alter	47,4 ±11,3	48,3±10,2	46,6±9,3	54,4±12,1
Erkrankungsdauer	-	11,9±7,8	11,3±7,2	14,4±9,7

Tab. 4.5: Demographische und klinische Daten bei Clusterkopfschmerzen

4.3.2 Geschlechtsverteilung

Die Tabelle 4.5 gibt die Geschlechtsverteilung zwischen den CK-Patienten und dem GK wieder. Das CK-Patientenkollektiv umfasste 27 (71,1%) männliche und 11 (28,9%) weibliche Patienten. Die Geschlechtsverteilung zwischen dem CK-Patientenkollektiv bzw. der beiden CK-Subgruppen vs. GK zeigte keinen signifikanten Unterschied (Gesamt: $p=0,154$, Episodiker: $p=0,079$, Chroniker: $p=1,000$).

4.3.3 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter des CK-Patientenkollektivs lag im Mittel bei $48,3 \pm 10,2$ und im Median bei 49,5 Jahren. Bei der episodischen CK-Verlaufsform war das Durchschnittsalter $46,6 \pm 9,3$ Jahre und bei der chronischen CK-Verlaufsform $54,4 \pm 12,1$ Jahre. Der jüngste CK-Patient war 29 Jahre, während der älteste 70 Jahre alt war. Im Vergleich mit dem gesunden Kontrollkollektiv zeigte das Durchschnittsalter des CK-Patientenkollektiv bzw. der CK-Subgruppen keinen signifikanten Unterschied (CK gesamt: $p=0,731$, Episodiker: $p=0,715$ und Chroniker: $p=0,068$).

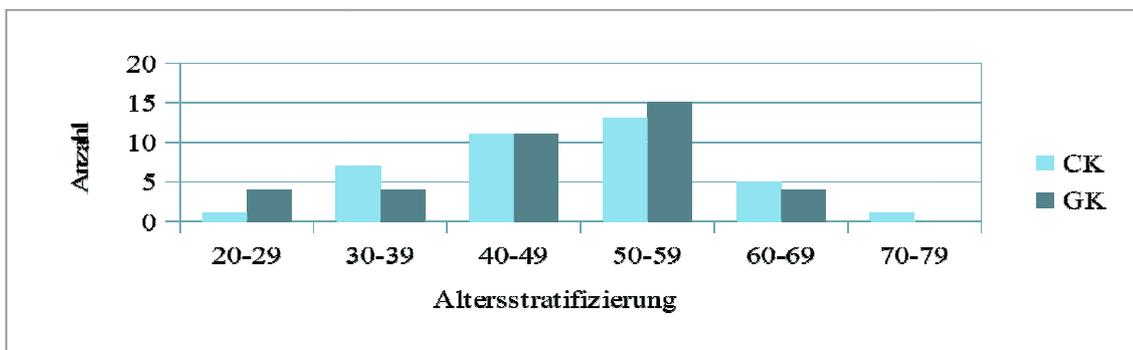


Abb. 4.5: Altersstratifizierung der CK-Patienten und des GK

4.3.4 Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer des CK-Patientenkollektivs lag zwischen einem Jahr und 27 Jahren und durchschnittlich betrug sie bei dem CK-Kollektiv $11,9 \pm 7,8$ Jahre. Während die durchschnittliche Erkrankungsdauer der episodischen CK-Patienten $11,3 \pm 7,2$ Jahre war, litten die chronischen CK-Patienten durchschnittlich seit $14,4 \pm 9,7$ Jahren an CK. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,454$).

4.3.5 Medikation

Von den untersuchten 38 CK-Patienten wurden 34 Patienten medikamentös behandelt und vier Patienten gaben an, bislang keine medikamentöse Therapie erhalten zu haben. Mehr als die Hälfte der CK-Patienten (52,6%) hatte sowohl Verapamil zur Prophylaxe als auch O2 zur Akuttherapie bekommen, während 15,8% nur prophylaktisch mit Verapamil und 21,1% nur mit O2 akut therapiert wurden.

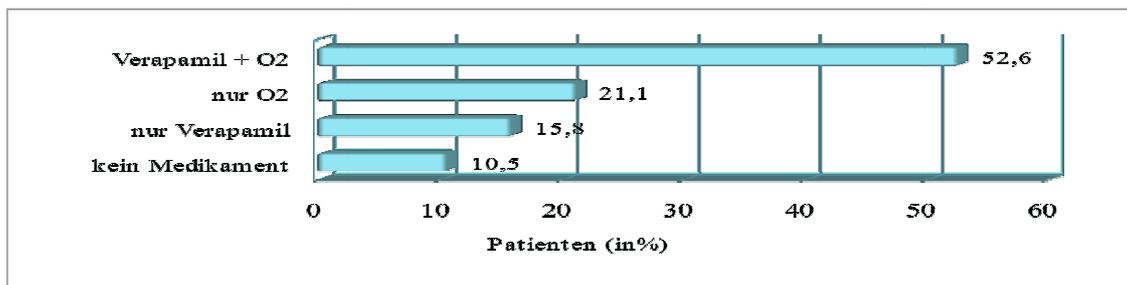


Abb. 4.6: Medikamentöse Therapie der CK-Patienten in %

Die Häufigkeiten der medikamentösen Therapie bei den episodischen und chronischen CK-Verlaufsformen wird in der Abbildung 4.7 dargestellt. 86,7% der Episodiker und alle Chroniker standen unter medikamentöser Behandlung. Während 100% der Chroniker mit O2 akut und davon 75% zusätzlich mit Verapamil prophylaktisch behandelt wurden, lag die Gesamthäufigkeit der O2- bzw. Verapamiltherapie bei den Episodikern jeweils bei 66,7% und davon war bei 46,7 % eine Kombinationstherapie aus O2 und Verapamil angesetzt worden.

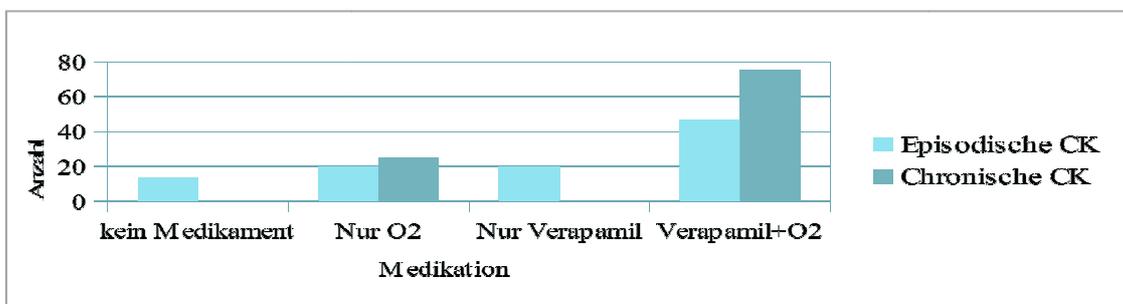


Abb. 4.7: Medikamentöse Therapie der episodischen und chronischen CK-Patienten

4.3.6 Manuelle Segmentation der Retinaschichten bei dem CK-Patientenkollektiv

Fünf hoch auflösende Einzel-B-Scans der Retinaschichten der beiden Augen der CK-Patienten (n=38) wurden mit dem HEYEX manuell segmentiert, gemessen und deren Mittelwerte ausgerechnet.

Die Tabelle 4.6 stellt die Zusammenfassung der Mittelweltergebnisse der totalen, makulären und fovealen Dickenparameter der neun Retinaschichten und den Vergleich dieser Messergebnisse untereinander zwischen den „einseitig-kranken“, den „einseitig-gesunden“ Augen der CK-Patienten und dem GK dar. Während bei dem Vergleich zwischen den „einseitig-kranken“ und den „einseitig-gesunden“ Augen der CK-Patienten keine signifikante strukturelle RV in auch nur einer der neun Retinaschichten und in keinem der drei Mb zeigte, ließen sich bei dem Vergleich der einzelnen Augen der CK-Patienten mit dem GK durch den Mann-Whitney-U-Test signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der Retinaschichtdicken feststellen. Eine strukturelle Verdickung der makulären Retinaschichten **IPL** und **RPE**, war beim Vergleich der einseitig-kranken Augen der CK-Patienten mit dem GK nachzuweisen. Bei den Ergebnissen war insbesondere bemerkenswert, dass eine reduktive strukturelle Veränderung der **INL**-Schicht, als einzige Schicht, in dem totalen Mb beim Vergleich des einseitig-gesunden Auges der CK-Patienten mit dem GK zu beobachten war. Die Parameter der restlichen sechs Retinaschichten zeigten keine relevanten Dickenunterschiede in den oben genannten Vergleichen.

Darüber hinaus wurde der CK zur detaillierten Untersuchung in seine Subgruppen, den episodischen (n=30) und chronischen CK (n=8), unterteilt und zunächst getrennt voneinander analysiert. Hierbei fand jeweils der Vergleich der beiden Augen der episodischen bzw. chronischen CK-Patienten untereinander und mit dem GK statt. Einen Überblick über die Vergleiche und die Ergebnisse vermitteln diesbezüglich die Tabellen 4.7 und 4.8. Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes konnten signifikante Verdickungen der Retinaschichten beim Vergleich des einseitig-kranken episodischen CK vs. GK in der Retinaschicht **IPL** im totalen und makulären Mb und beim Vergleich des einseitig-gesunden episodischen CK vs. GK in den Schichten **m-IPL** und **t-RPE**

festgestellt werden. Der Vergleich der einseitig-gesunden und einseitig-kranken Augen der episodischen CK-Patienten untereinander zeigte keine relevanten strukturellen RV in keiner Schicht und in keinem Mb.

Im Gegensatz zu der episodischen CK-Subgruppe wurden bei der chronischen CK-Subgruppe durch den Mann-Whitney-U-Test signifikante Verdünnungen der Retinaschichten **IPL** und **INL** der beiden Augen im Vergleich zum GK festgestellt. Die signifikante Verdünnung der makulären **INL** schien sowohl beim einseitig-kranken als auch beim einseitig-gesunden Auge verglichen zum GK prominent zu sein, da die Differenzen in diesem Mb im Vergleich zu den anderen Mb am höchsten waren. Außerdem ließen sich beim Vergleich der beiden Augen der Chroniker untereinander signifikante Dickenunterschiede auch in den Schichten **f-INL**, **ONL** und **IS** im totalen und makulären Mb erkennen, bei dem einzelne Vergleiche der **ONL** und **IS** zum GK aber nicht signifikant waren.

Vergleicht man die Mittelwerte der einseitig-kranken, zum Kopfschmerz ipsilateral gelegenen Augen der Episodiker und der Chroniker zunächst mit dem GK, stellt sich heraus, dass signifikante Reduktionen der Retinaschichten verglichen mit dem GK besonders bei den Chronikern in den Schichten **f-IPL** und **INL** in allen Mb mit der höchsten makulären Differenz zu beobachten sind, während die Episodiker nur in der Retinaschicht **IPL** eine signifikante Verdickung aufweisen. Bei dem anschließenden Vergleich der totalen, makulären und fovealen Dickenparameter der Augen der Kopfschmerzseite zwischen den episodischen und chronischen CK-Patienten gab es signifikante Unterschiede. Eine signifikante Reduktion der Dickenparameter der einseitig-kranken Augen der chronischen CK-Patienten im Vergleich zu den episodischen CK-Patienten lag in den Retinaschichten **IPL**, **INL**, **OPL** und **ONL**, wobei das Hauptaugenmerk sich auf die strukturelle Verdünnung der Schichten **IPL**, **ONL** und besonders **INL** richtete, bei denen der foveale Mb von der Verdünnung am meisten betroffen war. Von den signifikanten Strukturveränderungen waren chronische CK-Patienten am meisten betroffen (RV: **Chroniker>Episodiker**). Die restlichen sechs Retinaschichten zeigten keine signifikanten Strukturveränderungen. Die Tabelle 4.9 vermittelt einen Überblick über die o.g. Vergleiche und Ergebnisse.

Retinaschicht		Mittelwerte der Retinaschichten ($\bar{x} \pm \sigma$) ^o			Signifikanz					
		Gesunde Kontrolle (n=38)	Einseitig krank (n=38)	Einseitig gesund (n=38)	Gesunde Kontrolle vs. Einseitig krank		Gesunde Kontrolle vs. Einseitig gesund		Einseitig krank vs. Einseitig gesund	
					Diff.	P	Diff.	P	Diff.	P
RNFL	t	31,0±2,4	30,3±2,2	30,0±2,4	0,7	0,436	1,0	0,339	0,3	0,519
	m	19,9±1,6	20,2±2,1	19,9±1,8	-0,3	0,486	0,0	0,914	0,3	0,473
	f	9,6±2,2	9,3±2,9	9,2±2,6	0,3	0,533	0,4	0,800	0,1	0,833
GCL	t	50,5±6,1	49,0±6,2	49,5±6,0	1,5	0,289	1,0	0,505	-0,5	0,162
	m	43,6±6,1	41,7±6,0	42,7±6,1	1,9	0,158	0,9	0,559	-1,0	0,073
	f	9,5±5,0	8,8±2,7	8,9±3,3	0,7	0,324	0,6	0,394	-0,1	0,597
IPL	t	33,3±4,1	35,0±3,7	34,6±4,1	-1,7	0,024 [^]	-1,3	0,068	0,4	0,112
	m	25,5±4,4	26,9±4,0	26,1±3,6	-1,4	0,028 [^]	-0,6	0,089	0,8	0,210
	f	7,4±2,7	7,1±2,3	7,1±2,2	0,3	0,383	0,3	0,377	0,0	0,690
INL	t	45,9±3,6	44,6±3,1	44,5±2,7	1,3	0,103	1,4	0,043 [*]	0,1	0,755
	m	40,0±5,4	38,7±4,3	38,8±3,8	1,3	0,533	1,2	0,638	-0,1	0,648
	f	13,7±5,6	13,3±4,3	13,2±3,9	0,4	0,436	0,5	0,518	0,1	0,822
OPL	t	23,1±3,8	24,3±4,8	24,6±4,6	-1,2	0,540	-1,5	0,382	-0,3	0,446
	m	23,7±5,9	24,6±6,4	25,1±6,0	-0,9	0,992	-1,4	0,631	-0,5	0,473
	f	10,3±5,1	9,5±4,0	9,9±4,0	0,8	0,129	0,4	0,131	-0,4	0,788
ONL	t	64,4±9,7	66,8±8,9	66,2±7,1	-2,4	0,216	-1,8	0,232	0,6	0,627
	m	74,2±10,6	76,6±10,7	76,2±8,0	-2,4	0,350	-2,0	0,333	0,4	0,994
	f	94,0±13,1	96,6±15,0	96,5±15,0	-2,6	0,655	-2,5	0,661	0,1	0,335
IS	t	26,3±3,1	27,3±4,1	27,4±3,7	-1,0	0,146	-1,1	0,173	-0,1	0,879
	m	28,3±3,9	29,2±4,0	28,6±3,8	-0,9	0,448	-0,3	0,714	0,6	0,473
	f	29,0±4,7	30,6±4,6	29,3±6,1	-1,6	0,122	-0,3	0,123	1,3	0,342
OS	t	31,4±2,7	30,3±4,1	29,8±3,4	1,2	0,271	1,6	0,118	0,5	0,137
	m	33,5±3,6	32,4±5,0	33,1±3,9	1,1	0,191	0,4	0,429	-0,7	0,237
	f	40,6±5,8	37,6±7,2	38,4±7,4	3,0	0,299	2,2	0,303	-0,8	0,712
RPE	t	33,5±2,2	34,7±3,1	34,7±3,0	-1,2	0,107	-1,2	0,116	0,0	0,597
	m	35,2±3,0	36,7±3,9	35,7±3,2	-1,5	0,050 [^]	-0,5	0,170	1,0	0,081
	f	35,7±5,3	37,8±5,3	36,5±5,0	-2,1	0,184	-0,8	0,661	1,3	0,175

^o: ($\mu \pm \sigma$): Mittelwert±Standardabweichung;

*: signifikant verdünnt (p<0,05); ^: signifikant verdickt (p<0,05)

t= total, m= makulär, f= foveolär;

RNFL= retinal nerve fiber layer, GCL= ganglion cell layer, IPL= inner plexiform layer, INL= inner nuclear layer, OPL= outer plexiform layer, ONL= outer nuclear layer, IS= inner photoreceptor segment, OS= outer photoreceptor segment, RPE= retinal pigment epithelium

Tab. 4.6: Vergleich der Mittelwerte der totalen, makulären und fovealen Dicken der neun Retinaschichten zwischen den „einseitig kranken“, den „einseitig gesunden“ CK-Patienten und dem gesunden Kontrollkollektiv.

Retina- schicht		Mittelwerte der Retinaschichten ($\bar{x} \pm \sigma$)°			Signifikanz					
		Gesunde Kontrolle (n=38)	Einseitig krank (n=30)	Einseitig gesund (n=30)	Gesunde Kontrolle vs. Einseitig krank		Gesunde Kontrolle vs. Einseitig gesund		Einseitig krank vs. Einseitig gesund	
					Diff.	P	Diff.	P	Diff.	P
RNFL	t	31,0±2,4	30,3±2,2	30,2±2,3	0,7	0,457	0,8	0,421	0,1	0,792
	m	19,9±1,6	20,3±2,1	20,1±1,7	-0,4	0,366	-0,2	0,457	0,2	0,968
	f	9,6±2,2	9,4±3,2	9,6±2,3	0,2	0,511	0,0	0,859	-0,2	0,490
GCL	t	50,5±6,1	49,5±5,9	50,1±5,9	1,0	0,480	0,4	0,792	-0,6	0,213
	m	43,6±6,1	42,2±5,9	43,4±5,8	1,4	0,341	0,2	0,917	-1,2	0,055
	f	9,5±5,0	8,9±2,9	8,6±2,7	0,6	0,373	0,9	0,282	0,3	0,935
IPL	t	33,3±4,1	35,7±3,7	35,2±3,9	-2,4	0,004 [^]	-1,9	0,015	0,5	0,191
	m	25,5±4,4	27,5±3,9	26,7±3,2	-2,0	0,008 [^]	-1,2	0,022 [^]	0,8	0,299
	f	7,4±2,7	7,5±2,5	7,3±1,9	-0,1	0,985	0,1	0,898	0,2	0,777
INL	t	45,9±3,6	45,1±2,9	45,1±2,6	0,8	0,366	0,8	0,293	0,0	0,984
	m	40,0±5,4	39,6±3,9	39,7±3,5	0,4	0,907	0,3	0,764	-0,1	0,808
	f	13,7±5,6	14,2±4,1	13,4±3,9	-0,5	0,078	0,3	0,299	0,8	0,221
OPL	t	23,1±3,8	25,1±4,9	25,3±4,6	-2,0	0,158	-2,2	0,125	-0,2	0,584
	m	23,7±5,9	25,5±6,6	26,2±5,9	-1,8	0,511	-2,5	0,255	-0,7	0,477
	f	10,3±5,1	9,8±4,2	10,7±4,0	0,5	0,235	-0,4	0,235	-0,9	0,339
ONL	t	64,4±9,7	68,0±9,3	66,5±7,4	-3,6	0,105	-2,1	0,221	1,5	0,146
	m	74,2±10,6	78,4±11,1	76,8±8,5	-4,2	0,092	-2,6	0,276	1,6	0,360
	f	94,0±13,1	99,8±14,3	99,1±14,1	-5,8	0,198	-5,1	0,198	0,7	0,404
IS	t	26,3±3,1	26,9±4,2	27,9±3,5	-0,6	0,287	-1,6	0,063	-1,0	0,146
	m	28,3±3,9	28,8±4,0	29,2±3,6	-0,5	0,764	-0,9	0,260	-0,4	0,584
	f	29,0±4,7	30,3±4,5	29,7±6,5	-1,3	0,221	-0,7	0,221	0,6	0,952
OS	t	31,4±2,7	30,3±4,2	29,5±3,5	1,1	0,347	1,9	0,061	0,8	0,064
	m	33,5±3,6	32,5±4,9	32,7±3,7	1,0	0,211	0,8	0,276	-0,2	0,428
	f	40,6±5,8	37,7±6,9	37,9±6,8	2,9	0,245	2,7	0,245	-0,2	0,477
RPE	t	33,5±2,2	34,5±3,0	35,0±3,0	-1,0	0,170	-1,5	0,050 [^]	-0,5	0,096
	m	35,2±3,0	36,4±3,4	36,0±3,1	-1,2	0,090	-0,8	0,090	0,4	0,529
	f	35,7±5,3	37,4±4,8	36,7±4,8	-1,7	0,271	-1	0,543	0,7	0,280

°: ($\mu \pm \sigma$): Mittelwert±Standardabweichung;

*: signifikant verdünnt ($p < 0,05$); ^: signifikant verdickt ($p < 0,05$)

t= total, m= makulär, f= foveolär;

RNFL= retinal nerve fiber layer, GCL= ganglion cell layer, IPL= inner plexiform layer, INL= inner nuclear layer, OPL= outer plexiform layer, ONL= outer nuclear layer, IS= inner photoreceptor segment, OS= outer photoreceptor segment, RPE= retinal pigment epithelium

Tab. 4.7: Vergleich der retinalen Dicken beider Augen bei den episodischen Clusterkopfschmerz-Patienten untereinander und mit dem gesunden Kontrollkollektiv.

Retina- schicht		Mittelwerte der Retinaschichten ($\bar{x} \pm \sigma$)°			Signifikanz					
		Gesunde Kontrolle (n=38)	Einseitig krank (n=8)	Einseitig gesund (n=8)	Gesunde Kontrolle vs. Einseitig krank		Gesunde Kontrolle vs. Einseitig gesund		Einseitig krank vs. Einseitig gesund	
					Diff.	P	Diff.	p	Diff.	P
RNFL	t	31,0±2,4	30,1±2,8	29,5±2,6	0,9	0,701	1,5	0,450	0,6	0,641
	m	19,9±1,6	19,5±2,1	18,8±1,9	0,4	0,853	1,1	0,154	0,7	0,195
	f	9,6±2,2	9,0±1,9	7,8±3,5	0,6	0,876	1,8	0,258	1,2	0,313
GCL	t	50,5±6,1	47,0±7,3	47,3±6,4	3,5	0,212	3,2	0,223	-0,3	0,64
	m	43,6±6,1	39,8±6,3	39,9±7,0	3,8	0,096	3,7	0,172	-0,1	1,000
	f	9,5±5,0	8,3±1,9	9,9±4,9	1,2	0,540	-0,4	0,898	-1,6	0,461
IPL	t	33,3±4,1	32,4±2,1	32,4±4,4	0,9	0,765	0,9	0,579	0	0,383
	m	25,5±4,4	24,7±3,5	24,1±4,7	0,8	0,966	1,4	0,559	0,6	0,641
	f	7,4±2,7	5,8±0,8	6,1±3,2	1,6	0,011*	1,3	0,029*	-0,3	0,641
INL	t	45,9±3,6	42,4±3,0	42,0±1,6	3,5	0,015*	3,9	0,001*	0,4	0,641
	m	40,0±5,4	35,5±4,2	35,6±3,5	4,5	0,042*	4,4	0,039*	-0,1	0,844
	f	13,7±5,6	9,8±3,3	12,5±4,1	3,9	0,049*	1,2	0,540	-2,7	0,039*
OPL	t	23,1±3,8	21,2±3,0	21,8±3,7	1,9	0,109	1,3	0,258	-0,6	0,461
	m	23,7±5,9	21,3±4,9	21,2±4,8	2,4	0,116	2,5	0,191	0,1	1,000
	f	10,3±5,1	8,6±2,7	6,8±1,3	1,7	0,163	3,5	0,163	1,8	0,055
ONL	t	64,4±9,7	62,3±5,8	64,9±6,3	2,1	0,722	-0,5	0,659	-2,6	0,008*
	m	74,2±10,6	69,7±4,7	74,2±5,8	4,5	0,181	0,0	0,898	-4,5	0,023*
	f	94,0±13,1	84,9±11,5	87,0±15,2	9,1	0,074	7	0,074	-2,1	0,641
IS	t	26,3±3,1	28,5±3,6	25,5±4,3	-2,2	0,130	0,8	0,599	3,0	0,008^
	m	28,3±3,9	30,5±3,7	26,0±3,4	-2,2	0,172	2,3	0,109	4,5	0,016^
	f	29,0±4,7	31,8±5,0	27,5±4,2	-2,8	0,163	1,5	0,163	4,3	0,109
OS	t	31,4±2,7	30,1±3,6	31,1±2,9	1,3	0,416	0,3	0,989	-1,0	0,742
	m	33,5±3,6	31,9±5,5	34,5±4,7	1,6	0,503	-1	0,744	-2,6	0,313
	f	40,6±5,8	37,3±8,7	40,1±9,6	3,3	0,898	0,5	0,898	-2,8	0,844
RPE	t	33,5±2,2	35,4±3,8	33,4±3,0	-1,9	0,223	0,1	0,853	2,0	0,109
	m	35,2±3,0	38,1±5,6	34,4±3,2	-2,9	0,146	0,8	0,898	3,7	0,055
	f	35,7±5,3	39,1±7,2	36,0±6,0	-3,4	0,283	-0,3	0,853	3,1	0,641

°: ($\mu \pm \sigma$): Mittelwert±Standardabweichung;

*: signifikant verdünnt ($p < 0,05$); ^: signifikant verdickt ($p < 0,05$)

t= total, m= makulär, f= foveolär;

RNFL= retinal nerve fiber layer, GCL= ganglion cell layer, IPL= inner plexiform layer, INL= inner nuclear layer,

OPL= outer plexiform layer, ONL= outer nuclear layer, IS= inner photoreceptor segment, OS= outer photoreceptor

segment, RPE= retinal pigment epithelium

Tab. 4.8: Vergleich der retinalen Dicken beider Augen bei den chronischen Clusterkopfschmerz-Patienten untereinander und mit dem gesunden Kontrollkollektiv.

Retina- schicht		Mittelwerte der Retinaschichten ($\bar{x} \pm \sigma$) ^o			Signifikanz					
		Gesunde Kontrolle (n=38)	Episodischer CKP (n=30)	Chronischer CKP (n=8)	Gesunde Kontrolle vs. Episodischer CKP		Gesunde Kontrolle vs. Chronischer CKP		Episodischer CKP vs. Chronischer CKP	
					Diff.	P	Diff.	P	Diff.	P
RNFL	t	31,0±2,4	30,3±2,1	30,1±2,8	0,7	0,457	0,9	0,701	0,2	0,902
	m	19,9±1,6	20,3±2,1	19,5±2,1	-0,4	0,366	0,4	0,853	0,8	0,428
	f	9,6±2,2	9,4±3,2	9,0±1,9	0,2	0,511	0,6	0,876	0,4	0,820
GCL	t	50,5±6,1	49,5±5,9	47,0±7,3	1,0	0,480	3,5	0,212	2,5	0,610
	m	43,6±6,1	42,2±5,9	39,8±6,3	1,4	0,341	3,8	0,096	2,4	0,195
	f	9,5±5,0	8,9±2,9	8,3±1,9	0,6	0,373	1,2	0,540	-0,6	0,958
IPL	t	33,3±4,1	35,7±3,7	32,4±2,1	-2,4	0,004 [^]	0,9	0,765	3,3	0,003 [*]
	m	25,5±4,4	27,5±3,9	24,7±3,5	-2,0	0,008 [^]	0,8	0,966	2,8	0,070
	f	7,4±2,7	7,5±2,5	5,8±0,8	-0,1	0,985	1,6	0,011 [*]	1,7	0,034 [*]
INL	t	45,9±3,6	45,1±2,9	42,4±3,0	0,8	0,366	3,5	0,015 [*]	2,7	0,026 [*]
	m	40,0±5,4	39,6±3,9	35,5±4,2	0,4	0,907	4,5	0,042 [*]	4,1	0,028 [*]
	f	13,7±5,6	14,2±4,1	9,8±3,3	-0,5	0,078	3,9	0,049 [*]	4,4	0,004 [*]
OPL	t	23,1±3,8	25,1±4,9	21,2±3,0	-2,0	0,158	1,9	0,109	3,9	0,034 [*]
	m	23,7±5,9	25,5±6,6	21,3±4,9	-1,8	0,511	2,4	0,116	4,2	0,096
	f	10,3±5,1	9,8±4,2	8,6±2,7	0,5	0,235	1,7	0,163	1,2	0,388
ONL	t	64,4±9,7	68,0±9,3	62,3±5,8	-3,6	0,105	2,1	0,722	5,7	0,089
	m	74,2±10,6	78,4±11,1	69,7±4,7	-4,2	0,092	4,5	0,181	8,7	0,011 [*]
	f	94,0±13,1	99,8±14,3	84,9±11,5	-5,8	0,198	9,1	0,074	14,9	0,008 [*]
IS	t	26,3±3,1	26,9±4,2	28,5±3,6	-0,6	0,287	-2,2	0,130	-1,6	0,368
	m	28,3±3,9	28,8±4,0	30,5±3,7	-0,5	0,764	-2,2	0,172	-1,7	0,368
	f	29,0±4,7	30,3±4,5	31,8±5,0	-1,3	0,221	-2,8	0,163	1,5	0,388
OS	t	31,4±2,7	30,3±4,2	30,1±3,6	1,1	0,347	1,3	0,416	0,2	0,902
	m	33,5±3,6	32,5±4,9	31,9±5,5	1,0	0,211	1,6	0,503	0,6	0,986
	f	40,6±5,8	37,7±6,9	37,3±8,7	2,9	0,245	3,3	0,898	0,4	0,765
RPE	t	33,5±2,2	34,5±3,0	35,4±3,8	-1,0	0,170	-1,9	0,223	-0,9	0,586
	m	35,2±3,0	36,4±3,4	38,1±5,6	-1,2	0,090	-2,9	0,146	-1,7	0,712
	f	35,7±5,3	37,4±4,8	39,1±7,2	-1,7	0,271	-3,4	0,283	-1,7	0,792

^o: ($\mu \pm \sigma$): Mittelwert±Standardabweichung;

*: signifikant verdünnt (p<0,05); ^: signifikant verdickt (p<0,05)

t= total, m= makulär, f= foveolär;

RNFL= retinal nerve fiber layer, GCL= ganglion cell layer, IPL= inner plexiform layer, INL= inner nuclear layer,

OPL= outer plexiform layer, ONL= outer nuclear layer, IS= inner photoreceptor segment, OS= outer photoreceptor segment, RPE= retinal pigment epithelium

Tab. 4.9: Vergleich der totalen, makulären und fovealen Dickenparameter der Kopfschmerzseite zwischen den episodischen CK-Patienten, chronischen CK-Patienten und gesunden Kontrollen.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

In der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wurden 164 OCT-Aufnahmen aus der Patientendatenbank des HEYEX von 101 Personen segmentiert und auf strukturelle RV untersucht. Das Studienkollektiv bestand aus 25 MS-Patienten, 38 CK-Patienten und 38 gesunden Kontrollprobanden. Die einzelnen Erkrankungen wurden jeweils mit dem GK verglichen.

5.1.1 Multiple Sklerose

Das MS-Patientenkollektiv bestand aus 25 nach den McDonald-Kriterien diagnostizierten MS-Patienten, deren beide Augen (n=50) gepoolt ausgewertet und zur Segmentierung aufgenommen wurden. In der MS-Gruppe litten 32% an einer RRMS, 40% an einer PPMS und 28% an einer SPMS. 34% der untersuchten Augen der MS-Patienten waren von einer ON betroffen. Die Kollektive der MS-Patienten und der gesunden Probanden unterschieden sich nicht signifikant in Alter und Geschlecht.

Die Ergebnisse der manuellen Segmentation der MS-Patienten verglichen mit dem GK wiesen eine retinale Dickenreduktion des GCC und OS in den totalen und makulären Mb auf. Die Schicht GCL war im makulären Mb deutlich reduziert. Bei dem fovealen Mb war nur eine einzelne signifikante Verdünnung des ONL zu beobachten. In t-OPL und in allen Mb des RPE gab es eine signifikante Verdickung der Retina. Bei den Retinaschichten INL und IS wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Retinaschicht		RNFL	GCL	IPL	GCC	INL	OPL	ONL	IS	OS	RPE
Verdünnung (Mb)	MS vs. GK	t,m	t,m	t,m	t,m			f		t,m	
Verdickung (Mb)	MS vs. GK						t				t,m,f

Tab. 5.1: Vereinfachte Darstellung der Ergebnisse des Vergleiches MS vs. GK

Als weiteres Ergebnis der manuellen Segmentation der Retinaschichten zeigte der Vergleich der beiden MS-Subgruppen untereinander signifikante retinale Verdünnungen in GCC, IS und RPE, bei dem sich das Hauptaugenmerk auf die signifikante Verdünnung der GCL im makulären Mb richtete. Der Vergleich der Retinaschichten der MS-ON sowohl mit MS-NON als auch mit dem GK ergab in den totalen und makulären Mb signifikante Verdünnungen des GCC (**MS-ON > MS-NON > GK**). Beim Vergleich der MS-ON mit dem GK gab es auch zusätzlich signifikante reduktive Unterschiede in der Schicht OS in allen Mb und im fovealen Mb der Schicht ONL. In diesem Vergleich war RPE signifikant verdickt.

Retinaschicht		RNFL	GCL	IPL	GCC	INL	OPL	ONL	IS	OS	RPE
Verdünnung (Mb)	MS-ON vs. GK	t,m	t,m	t,m	t,m			f			
	MS-NON vs. GK	t	t,m	t,m	t,m			f		t,m,f	
	MS-ON vs. MS-NON	t	t,m	t,m	t,m				t, m		m
Verdickung (Mb)	MS-ON vs. GK										
	MS-NON vs. GK						t		t		t,m,f
	MS-ON vs. MS-NON					t				t,m	

Tab. 5.2: Vereinfachte Darstellung der Ergebnisse der Vergleiche der MS-Subgruppen

5.1.2 Clusterkopfschmerzen

Das CK-Patientenkollektiv bestand aus 38 nach den Kriterien der IHS klinisch diagnostizierten CK-Patienten, deren betroffene (n=38) und nicht betroffene Augen (n=38) zur Segmentierung aufgenommen wurden. 78,9% der CK-Patienten hatten eine episodische und 21,1% eine chronische Verlaufsform. Das CK-Patientenkollektiv und das GK unterschieden sich nicht signifikant in Alter und Geschlecht.

In der manuellen Segmentation der Retinaschichten der CK-Patienten liess sich beim Vergleich der „einseitig-kranken“ mit den „einseitig-gesunden“ Augen der CK-Patienten keine signifikante strukturelle Veränderung in einer der neun Retinaschichten feststellen. Jedoch wurde eine Schichtdickenzunahme der Retinaschichten IPL (t/m) und RPE (m) beim Vergleich der einseitig-kranken Augen vs. GK und eine Abnahme der

INL-Schicht im totalen Mb beim Vergleich der einseitig-gesunden Augen vs. GK beobachtet.

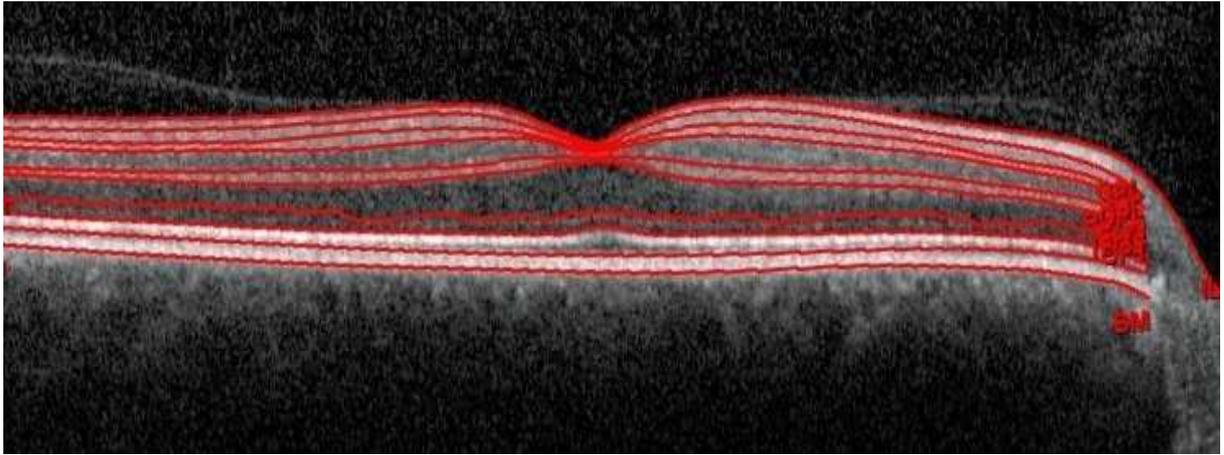
Außerdem wurde der CK in seinen episodischen und chronischen Subgruppen untersucht. Während der Vergleich der beiden Augen der **episodischen** CK-Patienten keine relevanten Strukturveränderungen in keiner Retinaschicht zeigte, konnten signifikante Verdickungen der Retinaschichten IPL im totalen und makulären Mb beim Vergleich der einseitig-kranken Augen vs. GK und in den Schichten m-IPL und t-RPE beim Vergleich der einseitig-gesunden Augen vs. GK nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu der episodischen CK-Subgruppe wurden bei dem **chronischen** CK signifikante Verdünnungen der Retinaschichten IPL und INL der beiden Augen im Vergleich zum GK beobachtet, bei dem INL prominent war. Der Vergleich der einseitig-kranken und einseitig-gesunden Augen untereinander ließ signifikante Dickenunterschiede in INL, ONL und IS erkennen, wobei die Vergleiche ONL und IS zum GK nicht signifikant waren. Bei den Vergleichen der einseitig-kranken Augen der Episodiker bzw. der Chroniker vs. GK stellte sich heraus, dass von der signifikanten Reduktion der Retinaschichten besonders die Chroniker betroffen waren. Als weiteres Ergebnis zeigte sich, dass eine signifikante strukturelle Reduktion bei den einseitig-kranken Augen der chronischen CK-Patienten im Vergleich zu denen der episodischen CK-Patienten in den Retinaschichten IPL, INL, OPL und ONL lagen, unter denen IPL, ONL und INL am prominentesten im fovealen Mb waren. Die restlichen sechs Retinaschichten zeigten keine signifikanten Strukturveränderungen.

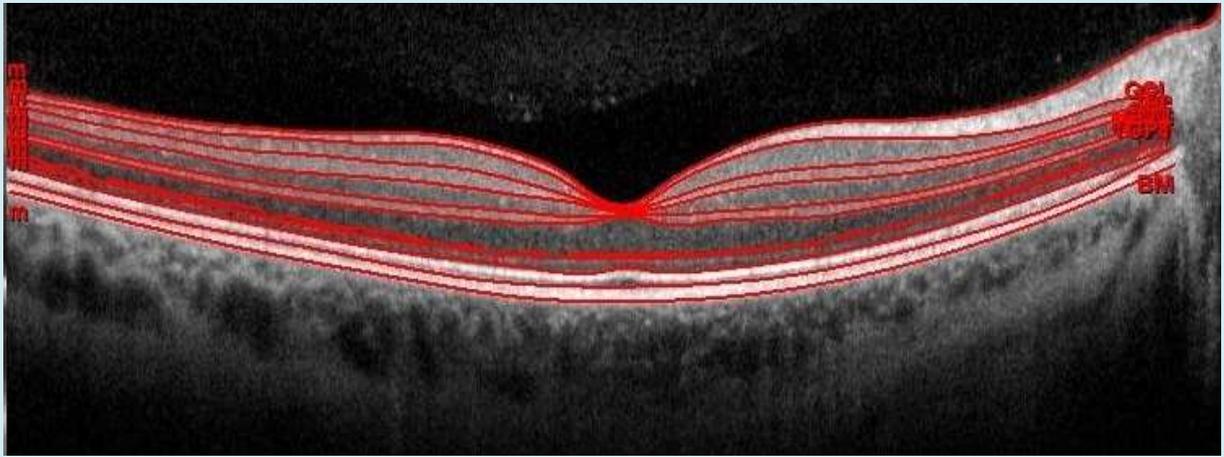
Vergleich	Retinaschicht	Mb	strukturelle RV
Episodischer CK vs. GK	IPL	t,m	Verdickung
Chronischer CK vs. GK	IPL	f	Verdünnung
	INL	t,m,f	Verdünnung
Episodischer CK vs. Chronischer CK	IPL	t,f	Chroniker < Episodiker
	INL	t,m,f	Chroniker < Episodiker
	OPL	t	Chroniker < Episodiker
	ONL	m,f	Chroniker < Episodiker

Tab. 5.3: Vereinfachte Darstellung der Ergebnisse beim Vergleich zwischen einseitig kranken Augen der CK-Subgruppen und GK

MS



GK



CK

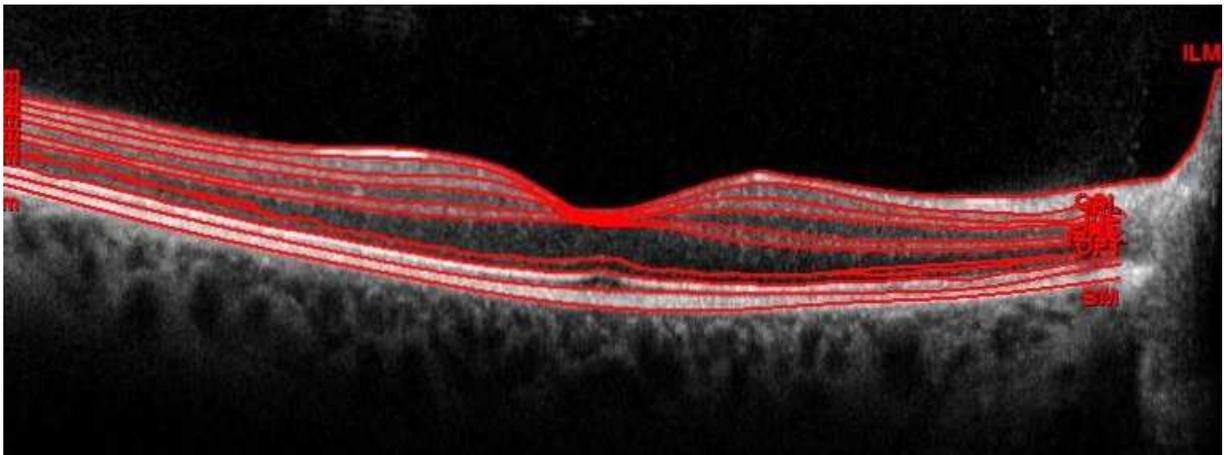


Abb. 5.1-3: Manuell segmentierte B-Scans durch die Fovea centralis der rechten Augen der GK, der MS- und CK-Patienten. Eine Reduktion der Retinaschichten lässt sich bei MS und CK im Vergleich zu GK erkennen.

5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse und Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang

5.2.1 Multiple Sklerose

Ziel der Untersuchung des MS-Kollektivs war es bei 25 MS-Patienten eine manuelle Segmentierung der Retinaschichten mittels OCT-Technik zu etablieren.

Im Vergleich mit früheren OCT-Studien, die entweder rein homogene (meistens nur RRMS) [11, 13, 25, 31, 43, 105, 113] oder heterogene [18, 30, 39, 53, 82, 90, 102, 103, 106, 114, 118, 122] MS-Gruppen bildeten, stellt diese vorliegende Studie mit den 50 Augen der 25 MS-Patienten eine relativ kleine MS-Untersuchungsgruppe, bestehend aus RRMS (32%), PPMS (40%) und SPMS (28%), dar. Allerdings wurde in wenigen der o.g. Studien [31, 43, 82, 103] eine Segmentierung durchgeführt. Die hauptsächliche Unterteilung des MS-Patientenkollektivs in MS-ON (19,3%) und MS-NON (37,5%) scheint schon seit der ersten Beschreibung der RNFL-Verdünnungen bei MS-ON von der Arbeitsgruppe Parisi et al. in 1999 sinnvoll zu sein. Das anteriore visuelle System ist ein möglicher Zielort bei MS, da eine Neuritis N. optici die häufigste Frühmanifestation der MS, besonders bei jüngeren Patienten (36%) [120] darstellt, und bei 30-70% der MS-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung auftritt [5, 34]. Diese MS-Patienten zeigen progressive RNFL-Verdünnung, die auf eine wiederkehrende, schwere, subklinische ON zurückzuführen ist [17]. Deshalb gilt die ON in zahlreichen Studien als klinisches Modell [17, 30, 53, 82, 84, 113, 116, u.a.] zur Untersuchung des Zusammenhanges der klinischen visuellen Funktion mit den bewiesenen strukturellen RV bei MS [5].

Hinsichtlich der homogenen Geschlechtsverteilung bei dem MS-Patientenkollektiv dieser vorliegenden Studie gibt es keinerlei signifikante Unterschiede. Von 25 Patienten (50 Augen) waren 64% (32 Augen) weiblichen und 36% (18 Augen) männlichen Geschlechts. Dies entspricht einem Verhältnis von 1,8 zu 1. Das in dieser Studie beschriebene Erkrankungsrisiko liegt somit für das weibliche Geschlecht bei fast dem 2-fachen des männlichen Geschlechts. Ebenfalls bei den MS-Subgruppen war die

weibliche Dominanz um das 2-fache zu beobachten. Dieses Verhältnis stimmt mit den Literaturangaben überein, und unterstreicht die Repräsentativität der Studie.

Die Altersverteilung der gesamten untersuchten MS-Patienten lag zwischen 24 und 65 Jahren mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 40 und 59 Jahren und das Durchschnittsalter betrug in dieser Studie $47,0 \pm 11,4$ Jahre mit einem medianen Alter von 49 Jahren, was mit bisher veröffentlichten Studien [6, 16, 30, 31, 41, 43, 82, 110, 118, 122] zwischen dem 35. und 64. Lj. [91] für beide Geschlechter und für alle Länder übereinstimmt. Die Höhe des durchschnittlichen Alters dieser Studie könnte von der heterogenen Patientenzusammensetzung mit den vorwiegenden progressiven MS-Patienten abhängen [39, 82, 118], da der Erkrankungsbeginn der PPMS in der Literatur ab dem 40. Lj. angegeben wird [6, 73, 93]. Außerdem lag das durchschnittliche Alter der MS-ON bei $41,6 \pm 13,7$ Jahren (Median= 40 Jahren) und MS-NON bei $49,7 \pm 9,0$ (Median= 52 Jahren) mit einer statistischen Signifikanz untereinander ($p=0,021$). Im Vergleich waren meistens jüngere MS-Patienten mit einer typischen Häufigkeit zwischen 18. und 45. Lj. von einer ON betroffen [92]. Bei 20% der MS-Patienten [5], meist bei jüngeren MS-Patienten, beginnt die RRMS am häufigsten monosymptomatisch mit einer ON (36%) [120]. Darüber hinaus sind bei 50% der älteren MS-Patienten Paresen oder sensible Ausfälle häufiger als ON vorzufinden [120]. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen diese Aussagen.

Als weiteres Ergebnis dieser vorliegenden Studie zählt die allgemeine durchschnittliche Erkrankungsdauer von $11,5 \pm 8,9$ Jahren der MS-Patienten. Diese betrug bei den MS-ON $12,7 \pm 10,7$ Jahre und bei MS-NON $10,8 \pm 7,9$ Jahre, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Die Erkrankungsdauer ist in den früheren Studien, die in dieser Arbeit zum Vergleich herangezogen sind, je nach Studiendesign, Zielen und Zusammensetzung der MS-Patienten bzw. Subgruppen sehr unterschiedlich und variiert zwischen <3 Jahren [13] und $12,4 \pm 8,6$ Jahren [110].

Der durchschnittliche EDSS-Wert als Maß des Behinderungsgrads für MS-Patienten war in dieser vorliegenden Studie allgemein $4,4 \pm 1,8$ und im Vergleich mit den vorhandenen Studien lag er deutlich über den durchschnittlich von allen Studien angegebenen EDSS-Werten. Dieser Unterschied könnte durch die Auswahl des MS-

Patientenkollektivs mit PPMS-Patienten, bei der mit einer höheren Behinderung der MS-Patienten zu rechnen ist, erklärt werden. In früheren Studien wurde bei einer rein oder überwiegenden homogenen MS-Verlaufsform (RRMS) des MS-Patientenkollektivs ein durchschnittlicher EDSS-Wert von 2 festgestellt und bei den heterogenen MS-Verlaufsformen ein durchschnittlicher EDSS-Wert von ca. 3,6 [9, 13, 25, 30, 105], wobei dieser Wert bei Betrachtung der einzelnen Verlaufsformen stark variierte (CIS: 1,5, RRMS: 2, SPMS: 5,5 und PPMS: 5,5) [39]. Die MS-ON weisen einen EDSS-Wert von $3,6 \pm 1,7$ und die MS-NON $4,8 \pm 1,7$ auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,016$). Die älteren MS-NON-Patienten dieser Studie sind mehr von der fortgeschrittenen Behinderung betroffen und zeigen einen höheren EDSS-Wert als die jüngeren MS-ON-Patienten.

Die Überprüfung der Reproduzierbarkeit der bestimmten strukturellen RV bei den MS-Patienten, bei denen meistens die vordere Sehbahn pathologisch betroffen ist, bildete den Schwerpunkt dieser Untersuchung anhand der manuellen Segmentierung der einzelnen Retinaschichten mittels OCT als starker und vielversprechender Biomarker für neurodegenerative und neuroinflammatorische Prozesse in MS [30, 83].

Es existieren zahlreiche Studien, die sich mit den möglichen Strukturveränderungen in der Retina bei den MS-Betroffenen beschäftigten. Einen „diffusen schleichenden axonalen Abrieb“ der Retina in MS beobachteten durch Retinauntersuchung mittels Handophthalmoskop zum ersten Mal Frisén und Hoyt in 1974 [33]. Den ersten Nachweis der relevanten signifikanten RNFL-Reduktion bei MS-Patienten ($n=14$), MS-ON und MS-NON, verglichen jeweils mit dem altersgematchten GK ($n=14$) mittels TD-OCT führte Parisi et al. in 1999 durch [84]. Während eine signifikante Reduktion der RNFL-Schicht der MS-ON verglichen mit dem GK absolut beobachtet wurde, war die Retinareduktion der MS-NON im Vergleich mit dem GK relativ geringer. In zwei weiteren Studien im Jahr 2006 untersuchten die Arbeitsgruppen Fisher et al. [30] und Trip et al. [116], ebenfalls mittels TD-OCT, den RNFL-Dickenverlust der betroffenen Augen der MS-ON verglichen mit den nicht betroffenen kontralateralen Augen dieser MS-Patienten und mit einem GK. Beide Arbeitsgruppen stellten einerseits eine deutliche signifikante RNFL-Reduktion der von ON betroffenen Augen fest, am höchsten im temporalen Quadranten, verglichen sowohl mit den kontralateralen Augen

derselben Patienten als auch mit dem GK, und andererseits eine nicht signifikante bzw. weniger signifikante RNFL-Reduktion der kontralateralen Augen derselben Patienten verglichen mit dem GK [30, 116]. Zusätzlich beobachtete Fisher et al. eine Ähnlichkeit beim Vergleich der RNFL-Dicken zwischen den beiden Augen der MS-NON und den nicht betroffenen kontralateralen Augen der MS-ON [30]. Hingegen zeigten die betroffenen Augen der MS-ON signifikante RNFL-Verdünnung im Vergleich mit den beiden Augen der MS-NON [9, 30, 105].

In früheren Studien wurde immer TD-OCT mit einer 2-dimensionalen Retinabildgebung [82] meistens fokussiert zur Analyse der retinalen NFL-Schicht als wichtiger struktureller Marker der axonalen Retinadegeneration in den MS-Augen [43] verwendet. Mit der neuesten hochauflösenden SD-OCT wurden schnellere, verbesserte und 3-dimensionale Bildaufnahmen erreicht, durch deren technologische Fortschritte die Analyse und Unterscheidung der einzelnen Retinaschichten (=Segmentierung) ermöglicht wurde [34, 45, 109]. Während einige neuere Studien [31, 60, 82, 103] die Reproduzierbarkeit der reduzierten RNFL-Ergebnisse in der MS der früheren TD-OCT-Studien unter Verwendung von SD-OCT überprüften und deren Ergebnisse bestätigten, beschäftigten sich die ersten Arbeitsgruppen mit der automatischen [43, 96, 110] bzw. manuellen [2, 21, 86] Segmentierung der einzelnen intraretinalen Schichten, da ein histologischer Nachweis darlegte, dass MS nicht nur RNFL, sondern auch zelluläre Schichten beeinflusste [44, 58, 88].

Diese vorliegende Studie bestätigte die demographischen und klinischen Daten der MS-Patienten und zeigte die Reproduzierbarkeit der signifikanten strukturellen RV durch die manuelle Segmentierung der Retina in einzelnen Schichten unter Verwendung von SD-OCT. Die früheren Studien unterteilten die Retina in unterschiedliche Schichtanzahl, da einige Schichten, wie vor allem GCL+IPL [2, 86, 96, 110, 113], nicht klar differenzierbar waren. Unter anderem untersuchten Syc et al. [110] insgesamt vier, Tátrai et al. [113] sechs und Park et al. [86] acht Retinaschichten. Eine abwechselnde Änderung der Kontrastfarben und der Helligkeit der Scans erlaubte in der vorliegenden Studie eine Segmentierung von GCL und IPL ebenfalls als einzelne Schichten, sodass die Retina in neun einzelne Schichten zerlegt werden konnte. Neueren Studien war es

sogar möglich, 11 Retinaschichten sowohl manuell als auch automatisch zu segmentieren [54].

Ein Vergleich der Mittelwerte der segmentierten rechten und linken Augen der 25 MS-Patienten untereinander zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Augen. Der Vergleich der gepoolten 50 Augen des MS-Patientenkollektivs mit dem GK zeigte eine retinale Atrophie der GCC (RNFL+GCL+IPL), ONL und OS, wobei darunter eine markante GCL-Reduktion im makulären Mb ($p < 0,001$, Diff.= 11,7 μm) zu beobachten war. Die vorliegende Studie bestätigte eine ausgeprägte GCL-Atrophie zusätzlich zu dem RNFL-Verlust, was schon vor der Einführung der Segmentierung mittels SD-OCT in den Post-mortem-Untersuchungen histopathologisch bei $\geq 73\%$ der MS-Augen festgestellt wurde [44, 58]. Mit der Einführung der Segmentierung der Retinaschichten mittels OCT postulierten die früheren in vivo Segmentierungsstudien [2, 21, 43, 86, 96, 110, 113] eine signifikante Verdünnung von GCL+IPL. Sowohl histopathologische Studien [44, 58] als auch frühere OCT-Segmentierungsstudien [2, 113] legten ebenfalls eine Verdünnung der inneren Körnerschicht (INL) dar, während keine Atrophie der äußeren Körnerschicht (ONL) gezeigt wurde. Syc et al. konnten keine Pathologie der beiden Schichten beobachten [110]. Ähnlich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie beobachtete Saidha et al. zusätzlich zu der Verdünnung des GCC eine Atrophie der tieferen Schichten INL und ebenfalls ONL [96, 97], bei der dieser Zellverlust entweder ein Vorbote einer aggressiven MS-Form [2, 97] oder die Folge einer Reihe von verschiedenen pathologischen Mechanismen [44] sein könnte, z.B. könnte es sekundär zur ON auftreten [110]. Eine Atrophie der ONL-Schicht in der vorliegenden Studie erscheint diese beiden Überlegungen mit einem Vorhandensein einer Mehrheit der progressiven MS-Form (68%) und 36% MS-Patienten mit ON zu bestätigen. MS-Studien, die sich näher mit strukturellen Veränderungen der äußeren Retinaschichten bei MS beschäftigen, existieren bislang nicht.

Die weiteren Ergebnisse der vorliegenden Studie nach der Unterteilung des MS-Kollektivs in MS-ON und MS-NON ähneln den Ergebnissen des gesamten MS-Kollektivs und bestätigen die früheren Studien [30, 84, 105, 116, u.a.]. In dem Vergleich der Subgruppen untereinander und jeweils mit dem GK zeigte sich eine signifikante Verdünnung des GCC, wobei die Verdünnung der makulären GCL sehr

ausgeprägt war (Atrophie: **GCL>IPL>RNFL**). MS-ON war im Vergleich zu MS-NON von der Reduktion der Retinaschichten stark und im Vergleich zum GK noch stärker betroffen (Atrophie: **MS-ON>MS-NON>GK**). Während die foveale ONL-Dicke in den beiden Subgruppen verglichen mit dem GK signifikant verdünnt war, zeigte sich eine signifikante Reduktion der OS-Schicht nur bei MS-NON in allen Mb im Vergleich zum GK.

Interessant ist, dass auch signifikante Verdickungen der äußeren Retinaschichten OPL, IS und RPE in der vorgelegten Studie aufgeführt werden. Eine signifikante Verdickung der OPL und RPE im Vergleich des MS-Kollektivs vs. GK und der OPL, IS und RPE im Vergleich von MS-NON vs. GK war zu erkennen. Der Grund hierfür ist noch unklar, aber könnte durch die verdickten Blutgefäße der Choroidea, die über das RPE die äußeren Retinaschichten versorgen, besonders durch die drei am meisten Sauerstoff verbrauchenden Retinaschichten (tiefere Regionen von IPL, OPL und IS) [123], erklärt werden.

Anhand der MS-Ergebnisse der vorliegenden Studie lässt sich feststellen, dass:

- die Retinaatrophie besonders in den innersten drei Schichten (GCC) der MS-Patienten durch die manuelle Segmentierung der einzelnen Schichten mittels OCT reproduzierbar ist.
- MS höchstwahrscheinlich aufgrund eines papillo-makulären Nervenbündelverlustes zu einem horizontalen GCC-Verlust führt.
- hauptsächlich die makuläre GCL von der Atrophie betroffen ist.
- eine retinale Atrophie ebenfalls MS-NON betrifft, aber MS-ON am stärksten.
- auch die äußeren Retinaschichten signifikante Strukturveränderungen zeigen.
- die RNFL-Dicke allein kein ausreichend guter Marker der neuroaxonalen Strukturveränderungen ist, sondern als Einheit würde die makuläre GCC-Dicke ein idealer Marker der neuroaxonalen Strukturveränderungen bei der MS sein [113], weil MS am meisten die innersten Schichten beeinflusst, die die Axonen, die Zellkörper und die Dendriten enthalten [112].

5.2.2 Clusterkopfschmerzen

Nur eine Studie existiert bislang, die CK-Betroffene auf mögliche strukturelle RV untersucht [28]. Die vorliegende Studie untersuchte erstmals die neun Retinaschichten der CK-Patienten nach den vermutlichen Strukturveränderungen mittels manueller Segmentierung der OCT-Scans. Dem Untersuchungsziel dieser Studie nahezu entsprechende, verfügbare, wissenschaftliche Untersuchungen und deren Ergebnisse werden zum Vergleich und zur Diskussion mit dieser vorliegenden Studie herangezogen.

Im Vergleich mit früheren Studien untersucht die vorliegende Studie 38 CK-Patienten, bestehend aus 30 (79%) episodischen und acht (21%) chronischen CK-Formen. Diese Verteilung der CK-Subgruppen entspricht der Erfahrung und vergleichbaren Literaturangaben [37, 80].

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung bei dem CK-Patientenkollektiv bzw. den CK-Subgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Von 38 Patienten waren 27 (71,1%) männl. und 11 (28,9%) weibl. Geschlechts. Dies entspricht einem Verhältnis von 2,5 zu 1 bei dem allgemeinen CK-Patientenkollektiv. Das in dieser Studie ermittelte Erkrankungsrisiko liegt somit für das männl. Geschlecht um fast das 3-fache höher als bei dem weibl. Geschlecht. Dieses Verhältnis stimmt mit den bisher verfügbaren Literaturangaben [3, 8, 22, 72, 73, 95, 101, u.a.] im Wesentlichen überein. Nach einer Metaanalyse liegt das Geschlechtsverhältnis bei CK international zwischen 1,3 und 14,0 bei männl. Prädomination [29].

Die Altersverteilung der gesamten untersuchten CK-Patienten lag zwischen 29 und 70 Jahren mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 40 und 59 Jahren und das Durchschnittsalter betrug $48,3 \pm 10,2$ Jahre (Median= 49,5 Jahre). Damit findet die vorliegende Studie mit der überwiegend vorherrschenden Meinung zum häufigsten Erkrankungsalter zwischen 30. und 40. Lj. [3, 27] eine Übereinstimmung und hat ein vergleichbares Durchschnittsalter von $48,2 \pm 9,9$ Jahren mit der Untersuchung von 107 CK-Patienten [28]. Das durchschnittliche Alter war bei Episodikern $46,6 \pm 9,3$ Jahre und bei Chronikern $54,4 \pm 12,1$ Jahre. Das höhere Durchschnittsalter bei Chronikern erklärt sich durch das lange Bestehen der Erkrankung ($14,4 \pm 9,7$ Jahre), da sich ein chronischer

CK häufig sekundär aus einem episodischen CK und sehr selten primär chronisch entwickelt [37].

In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass alle Chroniker und 66,7% der Episodiker mit der O₂-Inhalation therapiert wurden. Daraus resultiert, dass Chroniker häufiger als Episodiker eine O₂-Therapie nutzen. Auf einer Seite wird die O₂-Therapie als nebenwirkungsfreie und effiziente Kupierung der akuten CK-Attacken durch die verfügbaren Literaturangaben bestätigt [14, 79, 80]. Auf der anderen Seite wird die beobachtete vaskonstriktorische Wirkung dieser Therapie, die den Blutdurchfluss und die Blutversorgung der Augen reduktiv beeinflusst [94, 108, 119, 121], und deren vermutliche mikrovaskuläre und strukturelle Nebenwirkungen auf die Retina beim häufigen Vorkommen der CK mit den häufig auftretenden CK-Attacken diskutiert [28, 121], weil die Retina als am meisten durchblutetes Gewebe des menschlichen Körpers die höchste Sensitivität gegenüber der reduzierten O₂-Versorgung, vor allem in der Retinaperipherie, zeigt [121].

Seit der Einführung der OCT wurden vielfältige Erkrankungen des ZNS [63], wie MS (s. Kapitel 2.3.7), Migräne [70], Parkinson [1, 35], Alzheimer [55, 59, 85] und deren Subgruppen, nach den morphologischen RV mit oder ohne Segmentierung der Retinaschichten recherchiert. Soweit bekannt, ist diese vorliegende wissenschaftliche Arbeit die erste, die CK, deren Punctum maximum am häufigsten im retroorbitalen Bereich liegt, nach den strukturellen RV mittels manueller Segmentierung der OCT-Scans untersucht. Darüber hinaus liefert diese vorliegende Studie eine detaillierte Analyse der Retina in ihre einzelnen unterschiedlichen neun Schichten bei einem CK-Patientenkollektiv (n=38), das außerdem noch einzeln in seinen episodischen (n=30) und chronischen (n=8) CK-Verlaufsformen näher untersucht wurde.

Die Ergebnisse dieser vorliegenden Studie zeigen, dass beide Augen des CK-Kollektivs verglichen mit dem geschlechts- und altersgematchten GK signifikant von einer strukturellen RV betroffen sind, trotz der streng einseitig auftretenden Kopfschmerzen mit den CK typischen ipsilateralen Begleitsymptomen. Die mittleren Retinaschichtdicken der kranken ipsilateralen Augen unterschieden sich von den gesunden kontralateralen Augen nicht signifikant. Außerdem waren in

Subgruppenanalyse in dieser Studie von den signifikanten reduktiven Strukturveränderungen in den Retinaschichten **IPL** und besonders **INL** chronische CK-Patienten am meisten betroffen (RV: **Chroniker** > **Episodiker**). Von einem besonderen Interesse sind in der vorliegenden Studie die signifikant reduzierten Retinaschichten IPL und INL als mögliche Marker für die CK und die Unterscheidung ihrer episodischen und chronischen Subgruppen. Die Datenlage auf diesem Gebiet ist noch unbefriedigend und es besteht weiterer Forschungsbedarf.

Bisher existiert, soweit bekannt, nur eine einzige publizierte Studie unserer Arbeitsgruppe, die die RNFL-Dicke bei der selten vorkommenden CK-Erkrankung evaluiert und von einer signifikanten Reduktion der temporalen RNFL-Dicke der beiden Augen der CK-Patienten berichtet [28]. Im Einklang bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie eine mögliche Ausdehnung des pathologischen Prozesses des CK bis zu den Augen der Betroffenen [28] und zeigen eine Betroffenheit der beiden Augen von einer strukturellen RV. Diesbezüglich postuliert Ewering et al. einen systemischen Effekt als Ursache der beidseitigen strukturellen RV [28]. Jedoch zeigte sich in der vorliegenden Studie in keinem der durchgeführten Vergleiche der CK-Augen eine signifikante reduktive RNFL-Dickenveränderung, sondern verglichen mit dem geschlechts- und altersgematchten GK waren von einer signifikanten retinalen Strukturveränderung die Retinaschichten **IPL** und **INL** bei CK-Patienten bzw. deren Subgruppen am meisten betroffen. Nicht signifikante, aber deutliche Reduktion der Retinaschichten RNFL und GCL der beiden Augen mit dem Fokus auf dem kranken Auge war zu beobachten. Diese Diskrepanz zwischen der vorliegenden Studie und der von Ewering et al. könnte durch die unterschiedlich große Stichprobe, den Schweregrad der CK und unterschiedliche Untersuchungsmethodik erklärt werden. Im Gegensatz zu einzelnen oberflächlichen peripapillären RNFL-Dickenmessungen ermöglicht die Segmentierung der einzelnen Retinaschichten eine detaillierte Untersuchung der tiefer liegenden Retinaschichten. Als Erklärung lässt sich folgern, dass die reduzierte RNFL-Dicke in der peripapillären RNFL-Dickenmessung den neuronalen Zelltod und den axonalen Verlust der tieferen inneren Retinaschichten, IPL und INL, reflektieren könnte [59].

Obwohl die Pathophysiologie des CK bis jetzt ungeklärt bleibt, wird eine neurovaskuläre Ursache, eine Interaktion zwischen dem ZNS und dem intrakraniellen Gefäßsystem, vermutet [76, 77], wobei die bei CK während der akuten CK-Attacken beobachteten vaskulären und hämodynamischen Änderungen sekundär zur hypothalamischen Dysfunktion [69, 74] entstehen könnten. Diesbezüglich wurde in einer Studie der Arbeitsgruppe von May et al. durch die Anwendung von Positron-Emission-Tomographie und Magnet-Resonanz-Angiographie eine bilaterale Dilatation von Arteria basilaris und Arteria carotis interna während CK-Attacken nachgewiesen, die durch einen unspezifischen, Schmerz-induzierten, trigemino-autonomen, neurogenen, gefäßerweiternden Mechanismus erklärt wurde [76, 77]. Daraus lässt sich auch der mögliche bilaterale Einfluss der trigeminovaskulären Aktivierung auf die Blutversorgung der Augen folgern [28]. Darauf folgend könnte die signifikante Verdickung der Retinaschichten IPL und RPE im Vergleich der „einseitig kranken“ Augen des CK-Kollektivs mit dem GK und im Vergleich der beiden Augen der episodischen CK-Subgruppe mit dem GK auf eine durch eine CK-Attacke bedingte Vasodilatation der in den inneren Retinaschichten eingebetteten Kapillaren der Zentralarterie (IPL) und des choroidalen Gefäßsystems (RPE) zurückgeführt werden.

Während Episodiker keine weiteren signifikanten strukturellen RV aufwiesen, waren zwei Retinaschichten der beiden Augen (krankes > gesundes), IPL und INL mit einer makulären Betonung, bei den Chronikern atroph. Diese beträchtliche signifikante Reduktion der o.g. Retinaschichten der Chroniker im Vergleich zu den Episodikern und dem GK muss auf der anderen Seite mit einem Vorbehalt aufgrund der kleinen Anzahl der Chroniker betrachtet werden.

Gleichzeitig zeigte sich, dass chronische häufiger als die episodischen CK-Patienten eine O₂-Therapie gebrauchten. Es lässt sich auf einen Zusammenhang schließen, dass eine dauerhafte hyperbare O₂-Inhalationstherapie mit einer vaskonstriktorischen Wirkung einen Einfluss auf die Retinaschichten haben und eine reduktive Strukturveränderung der Retina der beiden Augen bei den Chronikern verursachen könnte, da die Retina als stoffwechselreiches Gewebe sehr empfindlich auf eine Reduktion der O₂-Versorgung reagiert [121]. Die vaskonstriktorische Wirkung dieser Therapie, die den Gefäßdurchmesser, den Blutfluss, die Blutflussgeschwindigkeit und

die Blutversorgung der Retina reduktiv beeinflusst [94, 108, 119, 121], wurde im Fall einer 100%-igen O₂-Inhalation von den Arbeitsgruppen Riva et al. (1983) und Strenn et al. (1997) beschrieben [94, 108]. Eine Reduktion des retinalen Blutflusses wurde zwischen 29% [108] und 64,4% [94] beobachtet. Die Reaktion der retinalen und choroidalen Gefäße auf Hyperoxie ist unterschiedlich. Während eine 100%-ige O₂-Inhalation die retinalen Gefäße stark verengt, sind die choroidalen Gefäße nur sehr wenig oder gar nicht von einer Vasokonstriktion betroffen [121]. Dementsprechend kann die O₂-Versorgung der innersten Retinaschichten (RNFL, GCL, IPL und INL) durch retinale Gefäße nicht ausreichend sein, verglichen mit den äußeren Schichten, die durch choroidale Gefäße versorgt werden. Zudem werden auch regionale Reaktionen der Retina auf eine Hyperoxie unterschieden. Während die Gefäße in der Peripherie bzw. temporale Gefäße auf eine Hyperoxie stark vasokonstriktiv reagieren, sind die größeren retinalen Gefäße im Bereich der Papille bzw. nasaler Gefäße von der Vasokonstriktion sehr schwach oder kaum betroffen [28, 121].

Diesbezüglich hat Ewering et al. (2015) den Einfluss von häufigen O₂-Inhalationen auf die Retina in der episodischen CK-Subgruppe untersucht und postuliert, dass der 100% O₂-Verbrauch mit einer signifikanten RNFL-Verdünnung in drei temporalen Bereichen des RNFL in beiden Augen der O₂-Benutzer einhergeht [28], was mit der vorliegenden Studie allgemein zwei Gemeinsamkeiten feststellen lässt: (1) Betroffenheit der inneren Retinaschichten von einer Reduktion, die von (2) retinalen Blutgefäßen versorgt werden. Zudem waren die äußeren Retinaschichten der CK-Patienten mit einer choroidalen Blutversorgung verglichen mit dem GK von einer signifikanten strukturellen Veränderung nicht betroffen.

Insgesamt lässt sich daraus also folgern, dass die abwechselnde, durch die CK-Attacken verursachte Vasodilatation (Hyperperfusion des retinalen Gewebes) und durch die AT bzw. PT verursachte Vasokonstriktion der retinalen Gefäße mit der Trigeminnervation (Hypofusion des retinalen Gewebes) zwar ein Übergangsphänomen darstellen, aber dass die chronische Natur der CK ein Risikofaktor [111] für die mikrovaskulären und strukturellen Veränderungen der Retina [28] sein könnte, da ein dauerhaftes Unterschreiten einer kritischen ischämischen Schwelle einen Zelltod verursachen würde [40].

Anhand der CK-Ergebnisse der vorgelegten Studie lässt sich feststellen, dass:

- die Datenlage auf diesem Gebiet insgesamt noch lückenhaft ist und ein weiterer Forschungsbedarf des Zusammenhanges der CK und retinalen Veränderungen besteht.
- der pathologische Prozess des CK bis zu den Augen der Betroffenen sich ausdehnt und die strukturelle RV bilateral betrifft.
- die bilaterale Retinaatrophie die innersten Schichten RNFL und GCL nicht signifikant, aber deutlich ist und besonders in den Retinaschichten IPL und INL der Chroniker sich eine signifikante Reduktion beobachten lässt, deren Möglichkeit als Marker für CK noch weiter erforscht werden müsste.
- CK höchstwahrscheinlich aufgrund des neurovaskulären Systems durch die häufigen, alternierenden Veränderungen (Hyper- und Hypoperfusion der retinalen Schichten) der retinalen Gefäße mit der trigeminalen Innervation eine microvaskuläre und strukturelle Atrophie der Retinaschichten erfährt.

5.3 Kritische Aspekte

Die vorliegende wissenschaftliche Studie enthält eine Reihe von kritischen Aspekten und Einschränkungen, die an dieser Stelle näher betrachtet werden müssen.

An erster Stelle ist zu erwähnen, dass es sich um ein retrospektives Studiendesign handelt, bei dem das Datenmaterial des Studienkollektivs aus der Archivdokumentation der Klinik für Allgemeine Neurologie des UKM gewonnen wurde. Es konnten keine progressiven Dickenveränderungen über die Zeit (Follow-up) durch Segmentierung mittels OCT aufgrund des retrospektiven Designs überprüft werden.

Desweiteren wurden zur Zusammenstellung des Studienkollektivs ausschließlich nur Patienten der Kopfschmerz- und Multiple-Sklerose-Ambulanzen, d.h. zwei Spezialambulanzen, der Klinik für Allgemeine Neurologie des UKM aufgenommen. Hier geht es um ein tertiäres Überweisungs-Zentrum. Meistens sind diese Patienten schon vorbehandelt und werden aufgrund der schwerwiegenden Leiden an das UKM überwiesen. Der Stichprobenumfang ist in jeder zu untersuchenden Erkrankungsgruppe (MS: n=25, CK: n=38) und auch in deren Subgruppen klein, aber das untersuchte MS- bzw. CK-Patientenkollektiv kann normale MS- bzw. CK-Population repräsentieren und ist der Aufwendigkeit der noch nicht automatisierten Segmentierung geschuldet. Die möglichen Einflüsse (Korrelation) der demographischen und klinischen Merkmale auf die OCT-Ergebnisse konnten aufgrund der niedrigen Patientenzahl sowohl bei MS- als auch bei CK-Patienten nicht getestet werden. Es muss auch erwähnt werden, dass, während die beiden Erkrankungsgruppen und das GK sehr gut altersgematcht waren, es ein Ungleichgewicht im Geschlecht gab, obwohl die Geschlechtsverteilung der beiden Erkrankungsgruppen im Vergleich zum GK homogen waren. Der Grund lag in den Krankheiten, bei denen das Geschlechtsvorkommen vollkommen entgegengesetzt war. Daher erscheinen große Multicenterstudien mit einem prospektiven Design, bei denen einzelne Erkrankungen ein eigenes Kontrollkollektiv bekommen und das alters- und geschlechtsspezifische Matchen der einzelnen Erkrankungstypen mit dem GK 1:1 erfolgt, unserer Studie überlegen.

Zuletzt sollte hier daran erinnert werden, dass verschiedene OCT-Geräte zur Beurteilung der Retinaschichtdicken in Abhängigkeit von den Segmentierungstechniken unterschiedliche Werte liefern [10, 13, 34, 118], z.B. SD-OCT zeigte in den Studien eine bessere Reproduzierbarkeit als TD-OCT [10, 61, 104]. In der vorliegenden Studie wurde die neueste hochauflösende SD-OCT zur räumlichen Darstellung der Retina verwendet. Einzelne Retinaschichten wurden nicht automatisch, sondern manuell durch die Doktorandin (N.H.) mit einer Version von HEYEX Schicht für Schicht segmentiert, sodass ein Fehlerpotenzial der Einzelmessungen existieren könnte. Insgesamt wurden die Retinaschichten der 164 Augen segmentiert. Die Segmentierungsdauer eines einzelnen Scans betrug eine Stunde, eines Auges 5 Stunden und der beiden Augen 10 Stunden pro Tag. Die manuelle Segmentierung der B-Scans ist mit Schwierigkeiten und einigem Zeitaufwand verbunden. Eine genaue Abgrenzung der einzelnen Retinaschichten war aufwendig und nur näherungsweise möglich [99]. Z.B. erst nach mehrmaligen abwechselnden Änderungen der Kontrastfarben und der Helligkeit der B-Scan war in der vorliegenden Studie auch eine Segmentierung von nicht deutlich erkennbaren und voneinander trennbaren Retinaschichten GCL und IPL ebenfalls als einzelne Schichten möglich, sodass die Retina in neun einzelne Schichten zerlegt werden konnte. Noch schwieriger und zeitaufwendiger ist die manuelle Segmentierung bei suboptimaler Qualität der B-Scans und der Graufarbkodierung. Demzufolge könnten die Ergebnisse der manuellen Segmentierung negativ beeinflusst werden. Auch die Bildartefakte und Gefäße in den B-Scans stellen einen negativen Einflussfaktor auf die Ergebnisse dar. Aufgrund der beiden o.g. Gründe ist eine manuelle Segmentierung der Retinaschichten im klinischen Alltag schwer möglich.

5.4 Implikationen für die Forschung, Diagnostik und Therapie

Die vorliegende Studie ermöglichte einen Einblick in die einzelnen neun Schichten der Retina mittels manueller Segmentierung der OCT-Scans bei zwei unterschiedlichen Erkrankungen, zum einen bei der MS-Erkrankung und zum anderen erstmals bei der CK-Erkrankung, jeweils verglichen mit dem GK. Durch die näherungsweise Abgrenzung der Schichten GCL und IPL war eine einzelne Segmentierung und detaillierte Untersuchung dieser Schichten mittels SD-OCT in der vorliegenden Studie möglich, welche frühere Studien als nicht abgrenzbare Schichten bezeichneten und kombiniert untersuchten.

Die Ergebnisse der Segmentierung bei dem MS-Kollektiv zeigten, dass die innersten drei Schichten (GCC) und hauptsächlich makuläre Ganglienzellen der beiden Augen allgemein bei MS betroffen sind und sowohl in MS-ON als auch in MS-NON Augen strukturelle RV festgestellt werden kann. Das bedeutet, dass die Ergebnisse dieser vorliegenden Arbeit die Reproduzierbarkeit der früheren Daten über die neuroaxonalen Retinastrukturveränderungen bei MS bestätigen. Außerdem wird hiermit die klinische Nützlichkeit der Segmentierung der Retinaschichten zur besseren Einsicht in die strukturelle Retinaveränderungen und -pathologie, und die Quantifizierung der makulären GCC-Dicke als idealer Marker mittels OCT unterstützt [113]. Die Ergebnisse der MS-Patienten der vorliegenden Arbeit tragen ebenfalls dazu bei, für die Zukunft die äußeren Schichten der Retina bei MS näher und detaillierter zu analysieren.

Soweit bekannt, ist diese Arbeit die erste, die die seltene CK-Erkrankung nach den strukturellen RV mittels manueller Segmentierung der OCT-Scans untersucht. Die Ergebnisse der manuellen Segmentierung bei dem CK-Kollektiv allgemein zeigten keine relevanten Dickenunterschiede der Retinaschichten beim Vergleich der beiden Augen untereinander. Jedoch bei der genaueren Untersuchung der episodischen und chronischen CK-Subgruppen ließ sich erkennen, dass die Chroniker von einer signifikanten reduktiven Strukturveränderung der Retinaschichten am meisten betroffen waren. Außerdem richtete sich das Hauptaugenmerk hierbei auf die Schichten f-IPL und m-INL der „einseitig-kranken“ und „einseitig-gesunden“ Augen der chronischen CK verglichen mit dem GK, während die Episodiker von einer Verdünnung der

Retinaschichten nicht betroffen waren. Die vorliegende Arbeit bestätigt mittels manueller Segmentierung der OCT-B-Scans eine mögliche Ausdehnung des pathologischen Prozesses des CK bis zu den Augen der Betroffenen [28], die als ein Bereich des Punctum Maximums gelten. Die Studie postuliert, dass die Retinaschichten IPL und INL von einem besonderen Interesse der Pathologie der CK sein könnten, aber die Bedeutung dieser Befunde bleibt noch unklar. Aufgrund dessen werden weitere In-vivo-Langzeitsegmentierungsstudien mit einer Etablierung der Elektroretinogramme (ERG) zur Messung der Zellen (Bipolar-, Amakrin- und Ganglienzellen) [57], des visuell evozierten Potenzials (VEP) und besonders der Doppler FD-OCT zur genaueren Messung und Beobachtung der orbitalen hämodynamischen Veränderungen in den retrobulbären Arterien während den CK-Attacken benötigt, die bei den Patienten der auch zu den primären KS zählenden Migräne während KS-freier Perioden, mittels Color-Doppler-Sonographie gemessen wurden und signifikante reduktive Veränderungen zeigten [56]. Auch histopathologische Post-Mortem-Studien, wie bei MS [44, 58], sollten bei der seltenen Erkrankung CK zur detaillierten Untersuchung der Retina eingeführt werden.

Die Untersuchung der Retina mittels OCT könnte zur Früherkennung und dem Follow-up der neuroaxonalen Degeneration als ein Teil der Routinetests bei MS und CK durchgeführt werden, weil sie eine leichte, nicht-invasive, kostengünstige und reproduzierbare Untersuchungsmethode darstellt. Die Segmentierung der Retinaschichten mittels OCT wird in der Zukunft eine sehr wichtige Rolle bei der Diagnose, und der Beurteilung der neuroprotektiven und neuroregenerativen Therapien der neurologischen Erkrankungen, besonders bei MS spielen. Um sichere Aussagen treffen und nähere Einsicht in den Zusammenhang der Retinastrukturveränderungen und der Pathologie der einzelnen Erkrankungen gewinnen zu können, müssen dementsprechend weitere große internationale Multicenterstudien mit einem prospektiven Design geplant und mit neueren automatischen Segmentierungsprogrammen der neueren OCT-Generationen durchgeführt werden, die ausreichende Anzahl von Verlaufsformen bzw. Subgruppen beinhalten und mit diesen Korrelationen der klinischen Merkmale in einer größeren Stichprobe untersucht werden können. Außerdem ist es für die Zukunft wünschenswert, die OCT-

Segmentierungsstudien nicht nur bei MS, sondern auch bei CK während CK-Attacken, mit der MRT zu kombinieren. Hiermit wären eine Untersuchung und ein Vergleich der mikrostrukturellen Veränderungen der Retina als zum Gehirn gehörende Struktur und der Strukturen des Gehirnes gleichzeitig möglich.

Die SD-OCT ist eine nützliche, vielversprechende [83, 88, 104], neuroophthalmologische Methode [109], welche die Retina der Augen als das einzigartige Fenster in das ZNS [45] zu untersuchen ermöglicht. Die Segmentierung der OCT-B-Scans schafft bessere und detaillierte Einblicke in die Retinaschichten und in deren Pathologien. Mit der vorliegenden Arbeit konnte ein relevanter Beitrag zum besseren Verständnis der strukturellen RV bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen durch die manuelle Segmentierung mittels SD-OCT geleistet werden. Aufgrund dessen könnte eine Etablierung der Segmentierung der Retinaschichten mittels OCT-Scans in die Neurologie und damit nähere Untersuchung dieser Schichten dazu beitragen, in Zukunft weitere „Fenster“ in der internationalen Forschung bezüglich der Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der MS und CK zu öffnen.

6 Zusammenfassung

Die OCT ermöglicht durch das Auge einen (in-) direkten Einblick auf die Morphologie und Architektur der Retina mit unmyelinisierten Axonen als vorgeschobener Teil des Gehirns und die Beurteilung einer retinalen Degeneration bei neurologischen Erkrankungen. Die neueren hochauflösenden und hervorragend reproduzierbaren SD-OCT erlauben die Segmentierung der Retina in ihre einzelnen Schichten und die Messung ihrer Schichtdicken [54].

Das Ziel der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit war, anhand der manuellen Segmentierung der einzelnen Retinaschichten mit der modernen OCT-Technik die Reproduzierbarkeit der bisher zahlreich nachgewiesenen OCT-Ergebnisse bei der MS zu überprüfen und signifikante strukturelle Veränderungen der Retinaschichten bei den noch nicht untersuchten CK zum ersten Mal nachzuweisen und nach einem möglichen Zusammenhang mit den vermutlichen strukturellen Veränderungen der Retina zu suchen.

Es wurde eine verblindete randomisierte Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, in die 164 OCT-Aufnahmen aus der Patientendatenbank des HEYEX von 101 Personen eingeschlossen wurden, bei denen die Retina in 9 Schichten manuell segmentiert, ausgewertet und auf strukturelle Veränderungen untersucht wurden. Das Studienkollektiv rekrutierte sich aus 38 CK-Patienten und 25 MS-Patienten, die jeweils mit dem alters- und geschlechtsgematchten GK (n=38) ohne neurologische und ophthalmologische Vorerkrankungen verglichen wurden.

Zunächst wurden die demographischen und klinischen Daten der MS-Patienten in der vorliegenden Arbeit bestätigt und die Reproduzierbarkeit der signifikanten strukturellen RV durch die manuelle Segmentierung der Retina in einzelnen Schichten unter Verwendung von SD-OCT bewiesen. Die Retinaatrophie betraf bei allen Vergleichen besonders die innersten drei Schichten der beiden MS-Augen (GCC), wobei die makuläre GCL am markantesten reduziert war. Bei dem Vergleich der MS-Subgruppen

(MS-ON und MS-NON) untereinander und jeweils mit dem GK, stellte sich heraus, dass die retinale Atrophie bei MS-ON am stärksten ausfiel.

Eines der wichtigsten Resultate dieser Studie im Bezug auf MS war, dass die RNFL-Dicke alleine kein ausreichend guter Marker sein kann. Die makuläre GCC-Dicke könnte ein idealerer Marker der neuroaxonalen Strukturveränderungen bei der MS sein, da bei dieser Erkrankung am meisten die innersten drei Schichten beeinflusst werden, die die Axone, die Zellkörper und die Dendriten enthalten [113, 114].

Weiterhin wurden in der Studie die demographischen und die klinischen Daten der CK-Patienten, auch ihre episodischen und chronischen Subgruppen, präsentiert und zum ersten Mal die neun Retinaschichten nach den vermutlichen Strukturveränderungen mittels manueller Segmentierung der OCT-Scans verglichen mit dem GK untersucht. Bisher ist die Datenlage auf diesem Gebiet insgesamt noch schwach. Es gibt lediglich eine OCT-Studie von Ewering et al. [28] zur Untersuchung der RNFL-Dickenveränderung bei den CK-Patienten. Während die vorliegende Studie die Bilateralität der strukturellen RV bei CK bestätigte, konnte im Gegensatz zur o.g. Studie keine signifikante RNFL-Reduktion festgestellt werden. Interessanterweise waren nur die Chroniker am meisten von einer reduktiven retinalen Strukturveränderung, signifikant in den Schichten IPL und INL, bilateral mit der Betonung des kranken Auges betroffen. Hiermit lässt sich postulieren, dass die Dickenabnahme der Retinaschichten IPL und INL von einem besonderen Interesse bei CK ist und könnte als Marker für die CK gelten. Über die Möglichkeit der o.g. Retinaschichten als Marker für die CK existieren noch keine weiteren Daten, und es besteht weiterhin Forschungsbedarf.

Zudem zeigte sich, dass chronische häufiger als episodische CK-Patienten die vaskonstriktorisch wirkende hyperbare O₂-Therapie benutzten. Hier lässt sich diskutieren, dass CK-Patienten möglicherweise aufgrund des neurovaskulären Systems durch die häufigen alternierenden Veränderungen (Hyper- und Hypoperfusion der retinalen Schichten) der retinalen Gefäße eine microvaskuläre und strukturelle Atrophie der Retinaschichten erfahren.

Ferner bestätigt diese wissenschaftliche Arbeit, dass die verschiedenen Retinaschichten von zwei unabhängigen neurologischen Erkrankungen, der neurodegenerativen MS und der neurovaskulären CK, unterschiedlich beeinflusst werden.

Um sichere Aussagen treffen und nähere Einsicht in den Zusammenhang der RV bei MS und besonders bei CK gewinnen zu können, müssen zukünftig weitere große internationale Multicenterstudien mit einem prospektiven Design mittels neuerer automatischer Segmentierungsprogramme der neueren OCT-Generationen durchgeführt werden. Eine Etablierung der Segmentierung der Retinaschichten mittels OCT-Scans in die Neurologie wird dazu beitragen, in Zukunft weitere „Fenster“ in der internationalen Forschung bezüglich der Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der neurologischen Erkrankungen, besonders MS und CK, zu öffnen.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ART	Automatic Real Time
AT	Akuttherapie
bzw.	beziehungsweise
CE/-P	Clusterepisode/-periode
CK	Clusterkopfschmerz
CT	Computertomographie
DD	Differentialdiagnose
DDM	Drop-Down-Menü
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
EDSS	Expanded Disability Status Scale
f	foveal
f-IPL	foveal- Inner plexiform layer (engl.)/Innere plexiforme Schicht
f-ONL	foveal-Outer nuclear layer (engl.)/Äußere Körnerschicht
FB	Fragebögen
GCL	Ganglion cell layer (engl.)/Ganglienzellschicht
GCC	Ganglion cell complex (engl.)/Ganglienzellkomplex
GK	Gesundes Kontrollkollektiv
HEYEX	Heidelberg Eye Explorer
HR	High-Resolution
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
IHS	International Headache Society
INL	Inner nuclear layer (engl.)/Innere Körnerschicht

IPL	Inner plexiform layer (engl.)/Innere plexiforme Schicht
IS	Inner segment (engl.)/Innensegment
KS	Kopfschmerz
Lj.	Lebensjahre/-n
m	makulär
m-IPL	macular- Inner plexiform layer (engl.)/Innere plexiforme Schicht
männl.	männlich
Mb	Messbereich/-e
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MS-ON	Multiple Sklerose mit Optikus neuritis
MS-NON	Multiple Sklerose ohne Opticus neuritis
N.	Nervus
NFL/NFS	Nerve fiber layer (engl.)/Nervenfaserschicht
N.H.	Nazmiye Haşal-Yürük
OCT	Optische Kohärenztomographie
ONH	Optical nerve head (engl.)/Sehnervkopf
o.g.	obengenannt
ON	Opticus neuritis
ONL	Outer nuclear layer (engl.)/Äußere Körnerschicht
OPL	Outer plexiform layer (engl.)/Äußere plexiforme Schicht
OS	Outer segment (engl.)/Außensegment
P. Pole	Posterior Pole/Volumenscan des hinteren Augenpols
PPMS	primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose

PT	Prophylaktische Therapie
RNFL	Retinal nerve fiber layer
RPE	Retinal pigment epithelium (engl.)/Retinales Pigmentepithel
RRMS	schubförmig remittierende MS
RS	Referenzspiegel
RV	Retinaveränderung/-en
SD-OCT	Spectral-Domain OCT (engl.)/Spektral-Domäne OCT
s.	siehe
SL	Segmentierungslinie
SLD	Superlumineszenzdiode
SN	Stratum nervosum
sog.	sogenannt
SPMS	sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose
ST	Strahlenleiter
t	total
t-OPL	total-Outer plexiform layer (engl.)/total-Äußere plexiforme Schicht
t-RPE	total- Retinal pigment epithelium (engl.)/total-Retinales Pigmentepithel
TAK	Trigeminoautonome Kopfschmerzen
TD-OCT	Time-Domain OCT (engl.)/Zeit-Domäne OCT
UKM	Universitätsklinikum Münster
weibl.	weiblich
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 2.1	Waagrechtter schematischer Schnitt durch den rechten Augapfel [46]	3
Abb. 2.2	Histologischer Aufbau der Retina [65]	4
Abb. 2.3	Vereinfachte Skizze zur Funktion der OCT [45]	9
Abb. 2.4	Klinische Verlaufsformen der Multiplen Sklerose	14
Abb. 2.5	Behinderungsskala der MS (EDSS= Expanded Disability Status Scale) [120]	15
Abb. 2.6	„Schmerzende Seele“	18
Abb. 2.7	Begleitsymptome trigeminoautonomer Kopfschmerzen [8]	21
Abb. 3.1	B-Scan in grauwertkodierter Darstellung der Retinaschichten mit OCT [50]	31
Abb. 3.2	Darstellung der 5 B-Scans der SD-OCT (Heidelberg Engineering) vor und nach der manuellen Segmentierung der Retinaschichten	32
Abb. 3.3	Darstellung der drei Messbereiche	34
Abb. 4.1	Verteilung des Studienkollektivs	37
Abb. 4.2	Altersverteilung der gesamten Studienpopulation	38
Abb. 4.3	Vergleich der Geschlechtsverteilung der MS-Gruppe	40
Abb. 4.4	Altersstratifizierung des MS-Patientenkollektiv	41
Abb. 4.5	Altersstratifizierung der CK-Patienten und des GK	48
Abb. 4.6	Medikamentöse Therapie der CK-Patienten	49
Abb. 4.7	Medikamentöse Therapie der episodischen und chronischen CK-Patienten	49
Abb. 5.1-3	manuell segmentierte B-Scans durch die Fovea centralis der rechten Augen der alters- und geschlechtsgematchten GK, der MS- und CK-Patienten	59

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1	McDonald Kriterien 2010 für die MS-Diagnose [89]	15
Tab. 2.2	Leitlinie für Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie - Stufentherapie der Multiplen Sklerose [22]	16
Tab. 2.3	Diagnosekriterien der Clusterkopfschmerzen der IHS 2003 [48]	19
Tab. 2.4	Therapeutische Maßnahmen bei Clusterkopfschmerzen	22
Tab. 3.1	Zusammensetzung des Studienkollektivs und der untersuchten Augen	24
Tab. 3.2	Bezeichnung der Retinaschichten im Drop-Down-Menü	30
Tab. 3.3	Messbereiche und Retinaschichten	33
Tab. 4.1	Demographische und klinische Daten der MS-Patienten (MS), einschließlich MS-Subgruppen, und des gesunden Kontrollkollektivs (GK)	39
Tab. 4.2	Vergleich der Mittelwerte der totalen, makulären und fovealen Dicken der neun Retinaschichten beider Augen bei MS-Patienten	44
Tab. 4.3	Vergleich der Mittelwerte der totalen, makulären und fovealen Dicken der neun Retinaschichten zwischen den gepoolten Augen der MS-Patienten und des GK	45
Tab. 4.4	Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Retinaschichten in drei unterschiedlich aufgeteilten Bereichen bei MS-Patienten mit/ohne ON und des GK	46
Tab. 4.5	Demographische und klinische Daten bei Clusterkopfschmerzen	47
Tab. 4.6	Vergleich der Mittelwerte der totalen, makulären und fovealen Dicken der neun Retinaschichten zwischen den „einseitig kranken“, den „einseitig gesunden“ CK-Patienten und dem GK	52
Tab. 4.7	Vergleich der retinalen Dicken beider Augen bei den episodischen CK-Patienten untereinander und mit dem GK	53
Tab. 4.8	Vergleich der retinalen Dicken beider Augen bei den chronischen CK-Patienten untereinander und mit dem GK	54
Tab. 4.9	Vergleich der totalen, makulären und fovealen Dickenparameter	

	der Kopfschmerzseite zwischen den episodischen CK-Patienten, chronischen CK-Patienten und dem GK	55
Tab. 5.1	Vereinfachte Darstellung der Ergebnisse der Vergleiche MS vs. GK	56
Tab. 5.2	Vereinfachte Darstellung der Ergebnisse der Vergleiche der MS-Subgruppen untereinander und jeweils mit dem GK	57
Tab. 5.3	Vereinfachte Darstellung der Ergebnisse beim Vergleich zwischen einseitig kranken Augen der CK-Subgruppen untereinander und mit dem GK	58

10 Literaturverzeichnis

- (1) Albrecht P, Müller AK, Südmeyer M, et al. (2012) Optical coherence tomography in Parkinsonian syndromes. *PLoS ONE*; 7(4): e34891.
- (2) Albrecht P, Ringelstein M, Müller AK, et al. (2012) Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography. *Mult Scler*; 18(10): 1422-1429.
- (3) Bahra A, May A, Goadsby PJ (2002) Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology*; 58(3): 354-361.
- (4) Bahra A, Goadsby PJ (2004) Diagnostic delays and mis-management in cluster headache. *Acta Neurol Scand*; 109(3): 175-179.
- (5) Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, et al. (2003) Contrast letter acuity as a visual component for the multiple sclerosis functional composite. *Neurology*; 61(10): 1367-1373.
- (6) Baumgardt YK (2008) Dissertation: Multiple Sklerose – Die Aussagekraft anamnestischer, klinischer und neurophysiologischer Parameter zur Diagnose der Multiplen Sklerose und Therapiemöglichkeiten. Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.
- (7) Beck E, Sieber WJ, Trejo R (2005) Management of cluster headache. *Am Fam Physician*; 71(4): 717-724.
- (8) Berlit P (2014) Kopfschmerzsyndrome. In: *Basiswissen Neurologie*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 6. Aufl. S. 309-320.
- (9) Bock M, Brandt AU, Dörr J, et al. (2010) Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosurg*; 112(8): 647-652.
- (10) Bock M, Brandt AU, Dörr J, et al. (2010) Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study. *Mult Scler*; 16(7): 893-896.
- (11) Bock M, Brandt AU, Kuchenbecker J (2012) Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*; 96(1): 62-67.

- (12) Chabas D, Green AJ, Waubant E (2006) Pediatric Multiple Sclerosis. *NeuroRx*; 3(2): 264–275.
- (13) Chard DT, Griffin CM, Parker GJM, et al. (2002) Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*; 125(2): 327-337.
- (14) Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ (2009) High-flow oxygen for treatment of Cluster Headache: A randomized trial. *JAMA*; 302(22): 2451-2457.
- (15) Coscas G (2010) Normal Anatomy In: *Optical coherence tomography in age-related macular degeneration (OCT in AMD)*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2. Aufl. S.56.
- (16) Costello F, Coupland S, Hodge W, et al. (2006) Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol*; 59(6): 963-969.
- (17) Costello F, Hodge W, Pan YI, et al. (2008) Retinal nerve fiber layer and future risk of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*; 35: 482-487.
- (18) Costello F, Hodge W, Pan YI, et al. (2009) Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *J Neurol Sci*; 281: 74-79.
- (19) Coupland SE, Bechrakis NE (2008) Anatomie von Netzhaut, Aderhaut und Glaskörper. In: Kellner U, JWH (Hrsg) *Retina*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1. Aufl. S. 3-8.
- (20) Curtze E, Reinhold A (2010) *Multiple Sklerose – Sozialratgeber von A bis Z*. Springer Medizin © Urban & Vogel GmbH, München, 1. Aufl. S. 9-11.
- (21) Davies EC, Galetta KM, Sackel DJ et al. (2011) Retinal ganglion cell layer volumetric assessment by spectral domain OCT in MS: application of high precision manual estimation technique. *J Neuroophthalmol*; 31(3): 260-264.
- (22) Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Was gibt es Neues – Ergänzung 2014 In: *DGN/KKNMS Leitlinien zur Diagnose und Therapie der MS – Online-Version* (http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf), Stand: 21.08.2015. Herausgegeben von der Leitliniengruppe aus Vertretern der deutschen Neurologie mit universitärer oder regionaler Allokation. [Hrsg.] Gold R, Hanschke S, Hemmer B und Wiendl H, abgerufen am 28.09.2015.

- (23) Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. Was ist Multiple Sklerose? Häufigkeit der MS. <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/index.php?w3pid=ms>. zitiert am 15.04.2013, abgerufen am 20.03.2015.
- (24) Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. Muss die Zahl der MS-Erkrankten in Deutschland nach oben korrigiert werden? <https://dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&kategorie=forschung&anr=4776>. Zitiert am 16.04.2013, abgerufen am 20.03.2015.
- (25) Dörr J, Bock M, Gaede G, et al. (2011) Association of Retinal and Macular Damage with Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *PloS ONE*; 6(4): e18132.
- (26) Evers S, Fischera M, May A, et al. (2007) Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 78(11): 1289.
- (27) Evers S, Frese A, Majewski A, et al. (2002) Age of onset in cluster headache: the clinical spectrum (three case reports). *Cephalalgia*; 22: 160-2.
- (28) Ewering C, Haşal N, Alten F, et al. (2015) Temporal retinal nerve fibre layer thinning in cluster headache patients detected by optical coherence tomography. *Cephalalgia*; 35(11): 946-958.
- (29) Fischera M, Marziniak M, Gralow I, et al. (2008) The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*; 28(6): 614-618.
- (30) Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. (2006) Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*; 113(2): 324-332.
- (31) Fjeldstad C, Bembem M, Pardo G, et al. (2011) Reduced retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with multiple sclerosis with no history of optic neuritis identified by the use of spectral domain high-definition optical coherence tomography. *J Clin Neurosci*; 18: 1469-1472.
- (32) Foerster MH (2008) Diagnostik In: *Retina - Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnittes*. [Hrsg.] Joachim Wachtlin Ulrich Kellner. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1. Aufl. S. 21-75.

- (33) Friesén L, Hyot WF (1974) Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis – Funduscopy identification in patients with and without visual complaints. *Arch Ophthalmol*; 92: 91-97.
- (34) Frohman E, Fujimoto JG, Frohman T, et al. (2008) Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neuro*; 4(12): 664-674.
- (35) Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, et al. (2014) Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol*; 157(2): 470-478.
- (36) Gaul C, Gantenbein AR, Buettner UW, et al. (2008) Orofacial cluster headache. *Cephalalgia*; 28(8): 903-905.
- (37) Gaul C, Diener HC, Müller OM (2011) Cluster headache – clinical features and therapeutic options. *Dtsch Arztebl Int*; 108 (33): 543-549.
- (38) Gehlen W, Delank HW (2010) Multiple Sklerose In: *Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 12. Aufl. S-271-278.
- (39) Gelfrand JM, Goodin DS, Boscardin WJ, et al. (2012) Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes. *PLoS ONE*; 7(5): e36847.
- (40) Gipponi S, Scaroni N, Venturelli E, et al. (2013) Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in migraine patients. *Neurol Sci*; 34(6): 841-845.
- (41) Glas M (2003) Dissertation: Mutationsanalyse im p53 Gen bei Patienten mit Multipler Sklerose. Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität Berlin, Berlin.
- (42) Gómez-Moreno M, Díaz-Sánchez M, Ramos-González A, et al. (2012) Application of the 2010 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in a Spanish cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler*; 18(1): 39-44.
- (43) Gonzáles-López JJ, Rebolleda G, Leal M, et al. (2014) Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus and Spectralis Optical Coherence Tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BioMed Research Int*; Article ID 128517.

- (44) Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, et al. (2010) Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain*; 133(6): 1591-1601.
- (45) Greenberg BM, Frohman E (2010) Optical coherence tomography as a potential readout in clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord*; 3(3): 153-160.
- (46) Grehn F (2012) Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges, Untersuchungsmethoden des Ophthalmologen, Netzhaut: Anatomische und funktionelle Grundlagen, Sehbahn. In: *Augenheilkunde*. Springer Medizin Verlag, Berlin Heidelberg New York, 31. Aufl. S. 3-313.
- (47) Hardebo JE (1991) Activation of pain fibers to the internal carotid artery intracranially may cause the pain and local signs of reduced sympathetic and enhanced parasympathetic activity in cluster headache. *Headache*; 31(5): 314-320.
- (48) Headache Classification Committee of International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl. 1): 1-160.
- (49) Heidelberg Engineering.
<http://www.heidelbergengineering.com/germany/produkte/spectralis/bildgebungsverfahren/spektral-domanen-oct/>. Abgerufen am 13.12.2015.
- (50) Heidelberg Engineering.
<http://www.heidelbergengineering.com/international/products/spectralis/technology/heidelberg-noise-reduction/>. Abgerufen am 13.12.2015.
- (51) Hein T, Hopfenmüller W (2000) Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt*; 71: 288-294.
- (52) Helb HM, Stanzel VB, Eter N (2010) Erhebung und Auswertung von OCT-Befunden bei Makulaerkrankungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*; 227: R 107-R 127.
- (53) Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, et al. (2008) An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain*; 131 (1): 277-287.

- (54) Hu Z, Wu X, Hariri A, et al. (2013) Multiple layer segmentation and analysis in three-dimensional spectral-domain optical coherence tomography volume scans. *J Biomed Opt*; 18(7): 76006.
- (55) Iseri PK, Altınış Ö, Tokay T, et al. (2006) Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer Disease. *J Neuroophthalmol*; 26(1): 18-24.
- (56) Kara SA, Erdemoğlu AK, Karadeniz MY, et al. (2003) Color doppler sonography of orbital and vertebral arteries in migraineurs without aura. *J Clin Ultrasound*; 31(6): 308-314.
- (57) Kellner, U (2008) *Retina - Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnittes*. 1. Auflage. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, S. 9-75.
- (58) Kerrison JB, Flynn T, Green WR (1994) Retinal pathologic changes in multiple sclerosis. *Retina*; 14(5): 445-451.
- (59) Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, et al. (2011) Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*; 113(7): 523-526.
- (60) Khanifar AA, Parlitsis G, Ehrich J, et al. (2010) Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol*; 4: 1007-1013.
- (61) Kim JS, Ishikawa H, Sung KR, et al. (2009) Retinal nerve fibre layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*; 93(8): 1057-1063.
- (62) Klotz L, Gold R, Hemmer B, et al. (2011) Diagnostik der Multiplen Sklerose 2010 Revision der McDonald-Kriterien. *Nervenarzt*; 82: 1302-1309.
- (63) Lamirel C, Newman NJ und Biousse V (2010) Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*; 166 (12): 978-986.
- (64) Lang A, Carass A, Hauser M, et al. (2013) Retinal layer segmentation of macular OCT images using boundary classification. *Biomed Opt Express*; 4(7): 1133-1152.

- (65) Lang, GK (2014) Lederhaut (Sklera), Netzhaut (Retina) und Sehbahn. In: Lang G (Hrsg) Augenheilkunde. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 5. Aufl. S. 122-295.
- (66) Leone M, Bussone G (1993) A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia*; 13(5): 309-317.
- (67) Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. (2008) Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. *IOVS*; 49(11): 4893-4897.
- (68) Levy MJ, Robertson I, Howlett TA (2012) Case Report: Cluster headache secondary to macroprolactinoma with ipsilateral cavernous sinus invasion. *Case Reports in Neurological Medicine*; 830469.
- (69) Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, et al. (2006) Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology*; 66(8): 1264-1266.
- (70) Martinez A, Proupim N, Sanchez M (2008) Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. *Br J Ophthalmol*; 92(8): 1069-1075.
- (71) Marziniak, M (2014) Multiple Sklerose – Neue Therapieoptionen. *MMW-Forschr. Med.*; 156 (Sonderheft 1), S.1-7.
- (72) Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M (2013) Hirn- und Rückenmarkerkrankungen: Multiple Sklerose, Clusterkopfschmerzen. In: *Duale Reihe Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 7. Aufl. S. 295-428.
- (73) Mattle H, Mumenthaler M (2013) Demyelinisierende Erkrankungen: MS, Kopf- und Gesichtsschmerzen: Clusterkopfschmerzen In: *Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 13. Aufl. S. 351-603.
- (74) May A, Bahara A, Büchel C, et al. (1998) Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*; 352: 275-278.
- (75) May A, Ashburner J, Büchel C, et al. (1999) Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med*; 5(7): 836 – 838.

- (76) May A, Büchel C, Bahra A, et al. (1999) Intracranial vessels in trigeminal transmitted pain: A PET Study. *NeuroImage*; 9: 453-460.
- (77) May A, Bahra A, Büchel C, et al. (2000) PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology*; 55: 1328-1335.
- (78) May A, Leone M (2003) Update on cluster headache. *Curr Opin Neurol*; 16(3): 333-340.
- (79) May A, Evers S, Straube A, et al. (2005) Therapie und Prophylaxe von Cluster Kopfschmerzen und anderen Trigemino-Autonomen Kopfschmerzen. Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz*; 19(3): 225-241.
- (80) May A (2005) Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*; 366(9488): 843-855.
- (81) May A (2011) Kopfschmerzerkrankungen. In: *Lehrbuch Neurologie*. [Hrsg.] Helmuth Steinmetz Matthias Sitzer. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 1. Aufl. S. 59-74.
- (82) Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, et al. (2012) Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int*; 2012: 530305.
- (83) Oberwahrenbrock T (2014) Dissertation: Charakterisierung retinaler Veränderungen bei Patienten mit Multipler Sklerose mittels Optischer Kohärenztomographie. Aus dem NeuroCure Clinical Research Center der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, Datum der Promotion: 05.12.2014.
- (84) Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. (1999) Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *IOVS*; 40(11): 2520-2527.
- (85) Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, et al. (2001) Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol*; 112(10): 1860-1867.
- (86) Park KA, Kim J, Oh SY (2014) Analysis of spectral domain optical coherence tomography measurements in optic neuritis: differences in

- neuromyelitis optica, multiple sclerosis isolated optic neuritis and normal healthy controls. *Acta Ophthalmol*; 92: e57–e65.
- (87) Petersen G, Wittmann R, Arndt V, et al. (2014) Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland – Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. *Nervenarzt*; 85(8): 990-998.
- (88) Petzold A, De Boer JF, Schippling S, et al. (2010) Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta analysis. *Lancet Neurol*; 9: 921-932.
- (89) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*; 69(2): 292-302.
- (90) Publicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, et al. (2007) Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology*; 69: 2085-2092.
- (91) Pugliatti M, Rosatti G, Carton H, et al. (2006) The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*; 13: 700-722.
- (92) Ramdohr J (2009) Dissertation: Neuritis nervi optici (NNO) und Multiple Sklerose (MS) – Untersuchungen zu Verlauf und Prognose der NNO an einem Thüringer Inzidenzkollektiv. Medizinische Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena.
- (93) Rauer S, Kaiser R (2013) Demyelinisierende Erkrankungen: Multiple Sklerose. In: *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis*. [Hrsg.] Hufschmidt A, Lücking CH und Rauer S. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 6. Aufl. S. 227-240.
- (94) Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH (1983) Laser Doppler Velocimetry Study of the Effect of Pure Oxygen Breathing on Retinal Blood Flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 24: 47-51.
- (95) Russel MB (2004) Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol*; 3: 279-283.
- (96) Saidha S, Syc S, Durbin MK, et al. (2011) Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates

- of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler*; 17(12): 1449-1463.
- (97) Saidha S, Syc S, Ibrahim MA, et al. (2011) Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain*; 134: 518-533.
- (98) Saleh EAB, Teich MC (2007) *Fundamentals of Photonics* (Wiley Series in Pure and Applied Optics), Wiley. In Vorlesung 8: Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnose am Auge. [Hrsg.] Prof. Dr. Michael Kaschke (Carl ZeissAG); KIT Karlsruhe Institut für Technologie.
- (99) Schaudig U (2001) Optische Kohärenztomographie. *Der Ophthalmologe*; 98: 26-34.
- (100) Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2012) Kopf und Hals - Organe und ihre Leitungsbahnen: Auge. In: *Prometheus - Lernetlas der Anatomie / Kopf-, Hals- und Neuroanatomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 3. Aufl. S. 152-171.
- (101) Schürks M, Kurth T, de Jesus J, et al. (2006) Cluster Headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache*; 46: 1246-1254.
- (102) Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, et al. (2007) Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology*; 68(18): 1488-1494.
- (103) Serbecic N, Aboul-Enein F, Beutelspacher SC, et al. (2010) Heterogeneous pattern of retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis. High resolution optical coherence tomography: potential and limitations. *PLoS ONE*; 5(11): e13877.
- (104) Serbecic N, Beutelspacher SC, Aboul-Enein FC, et al. (2011) Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography measurements of the nerve fibre layer with the new Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*; 95(6): 804-810.
- (105) Sieger M, Dziegielewska K, Jasek L, et al. (2008) Optical coherence tomography in multiple sclerosis: Thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol*; 255: 1555-1560.

- (106) Siepmann TA, Bettink-Remeijer MW, Hintzenn RQ (2010) Retinal nerve fiber layer thickness in subgroups of multiple sclerosis, measured by optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *J Neurol*; 257(10): 1654-1660.
- (107) Söderström M (2001) Optic neuritis and multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol Scand*; 79: 223-227.
- (108) Strenn K, Menapace R, Rainer G, et al. (1997) Reproducibility and sensitivity of scanning laser Doppler flowmetry during graded changes in PO₂. *Br J Ophthalmol*; 81: 360-364.
- (109) Subei AM, Eggenberger ER (2009) Optical coherence tomography: another useful tool in neuro-ophthalmologist's armamentarium. *Curr Opin Ophthalmol*; 20: 462-466.
- (110) Syc SB, Saidha S, Newsome SD, et al. (2011) Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain*; 135: 521-533.
- (111) Tan FU, Akarsu C, Güllü R (2005) Retinal nerve fiber layer thickness is unaffected in migraine patients. *Acta Neurol Scand*; 112: 19-23.
- (112) Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. (2009) Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*; 116(12): 2305-2314.
- (113) Tátrai E, Simó M, Iljicsov A, et al. (2012) In vivo evaluation of retinal neurodegeneration in patients with multiple sclerosis. *PLoS ONE*; 7(1): e30922.
- (114) Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, et al. (2008) Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*; 14(7): 906-912.
- (115) Trepel M (2012) *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 5. Aufl. S. 2-415.
- (116) Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. (2005) Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol*; 58(3): 383-391.

- (117) Vetter C (2014) Repetitorium Clusterkopfschmerz: Einseitig und wie mit dem Hammer. In: zm - Zahnärztliche Mitteilungen. 104, Nr. 5A, 1.3.2014 (500-504).
- (118) Warner CV, Syc SB, Stankiewicz AM, et al. (2011) The Impact of Utilizing Different Optical Coherence Tomography Devices for Clinical Purposes and in Multiple Sclerosis Trials. PLoS ONE; 6(8): e22947.
- (119) Werkmeister RM, Palkovits S, Told R, et al. (2012) Response of retinal blood flow to systemic hyperoxia as measured with dual-beam bidirectional Doppler Fourier-domain optical coherence tomography. PLoS One; 7: e45876.
- (120) Wiendl H, Kieseier BC (2010) Multiple Sklerose – Klinik, Diagnostik und Therapie. [Hrsg.] Brandt TH, Hohlfeld R, Noth J, Reichmann H. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, 1. Aufl. S. 13-218.
- (121) Xu QG, Chen QH, Xian JF, et al. (2010) Detection of 100% oxygen induced changes in retina using magnetic resonance imaging: A human study. Chin Med J; 123(22): 3277-3281.
- (122) Young KL, Brandt AU, Petzold A (2013) Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates white but not grey matter damage in early multiple sclerosis. Eur J Neurol; 20: 803-811.
- (123) Yu DY, Cringle SJ (2001) Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. Prog Retin Eye Res; 20(2): 175-208.
- (124) Zipp F, Dörr J (2011) Immunvermittelte Erkrankungen des Zentralnervensystems. In: Lehrbuch Neurologie. [Hrsg.] M. Sitzer, H. Steinmetz. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 1. Aufl. S. 197-221.

11 DANKSAGUNG

An dieser Stelle bin ich vielen Menschen zu einem herzlichen Dank verpflichtet, ohne deren Motivation und Unterstützung diese Promotionsarbeit in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.

Für die Bereitstellung des Themas, intensive Betreuung und hilfreiche Beratung mit großer Geduld möchte ich mich bei Herrn **Prof. Dr. med. M. Marziniak** besonders herzlich bedanken. Bei der Erstellung dieser Arbeit haben mir sein Engagement, seine kontinuierliche Unterstützung und seine Hilfsbereitschaft sehr geholfen.

Herrn **Prof. Dr. med. E.B. Ringelstein**, Herrn **Prof. Dr. med. H. Wiendl** und Frau **Prof. Dr. med. N. Eter** bin ich für die Ermöglichung der Untersuchungen in den Kliniken des Universitätsklinikum Münster zu einem besonderen Dank verpflichtet.

Mein besonderer Dank gilt ebenfalls der Doktorandin in der Neurologie, **Dr. med. C. Ewering**, einer ehemaligen Mitarbeiterin, **R. Schlüter**, der Klinik für Neurologie, dem Doktoranden in der Herzchirurgie, **Dr. med. dent. M. Göneş**, ohne deren Hilfsbereitschaft, Motivation, Unterstützung und Geduld diese Arbeit schwer möglich gewesen wäre.

Für die Unterstützung und liebevolle Motivation möchte ich mich bei den MitarbeiterInnen der Klinik für Neurologie, **K. Musiolik**, **D. Putzer**, **A. Schwabe** und **S. Spielmann**, und des neurohistologischen Labors des UKM, **Dr. J.K. Strecker**, **M. Hoppe** und **B. Geng**, für die schöne Zeit im UKM bedanken.

Desweiteren danke ich den MitarbeiterInnen der Klinik für Augenheilkunde für die für diese wissenschaftliche Arbeit benötigten Archivdokumentation der Augenuntersuchungsergebnisse und dabei besonders Herrn **Dr. med. C.R. Clemens** und Herrn **Dr. med. F. Alten**.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn **S. Lukas** von Heidelberg Engineering und dem **IT-Service des UKM** für die technische Unterstützung und bei Herrn **Prof. Dr. med. F. Paul** und Herrn **Dr. T. Oberwahrenbrock** (M.Sc. Daten und Bildanalyse) von der Universitätsklinik Charité Berlin und Frau **Dr. rer. medic. N. Osada** für die sehr hilfreiche Unterstützung bei den statistischen Auswertungen.

Für die Hilfe und Unterstützung bei der Wahl der Neurologie als Dissertationfach bedanke ich mich bei der **Familie Lindner** und Herrn **Prof. Dr. med. S. Flacke** herzlich.

Mein besonderer Dank gebührt meinen Freunden **S. Şanlıtürk** und **R. Märker** für ihre unendlichen Motivationen und die grammatikalische und sprachliche Hilfe.

Auch nicht zu vergessen sind meine seelischen Unterstützer Frau **K. Hagemann**, Frau **R. Olgun**, Frau **B. Tehrani**, Frau **Dr. med. dent. R. Bacak-Tekin** und Herr **L. Iheme**. Ich danke ihnen für ihren freundschaftlichen Beistand.

Für ihre sehr freundliche Unterstützung danke ich meiner früheren Chefin Frau **Dr. med. C. Sneathlage** und meinen früheren Chefs, Herrn **Dr. med. dent. I. Rabenstein** und Herrn **M. Çetin**.

Allen meinen Freunden, besonders **E. Güven**, **N. Abu-Mustafa** und **Z. Kökçe**, und meinem Ehemann, **S. Yürük**, die es an manchen Tagen während der Entstehung dieser Promotionsarbeit mit mir nicht einfach hatten, danke ich ebenfalls für Unterstützung, Liebe, ihren Beistand und ihr Durchhaltevermögen.

Abschließend bedanke ich mich nochmals bei **meiner großartigen Familie** für die ständige Unterstützung während meines gesamten Werdegangs.

12 Lebenslauf

13 Anhang

I Fragebogen für Clusterkopfschmerzen

Untersuchung der Sehfunktion und Nervenfaserschichtdicke der Netzhaut des Auges
bei Kopfschmerzpatienten unter Verwendung der optischen Kohärenztomographie

Fragebogen für Kopfschmerzpatienten (Cluster)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

*im Rahmen unserer Untersuchung zur Ausprägung der retinalen Nervenfaserschichtdicke und Sehfunktion bei Kopfschmerz-Erkrankungen wie der Migräne und dem Cluster-Kopfschmerz möchten wir Erkenntnisse über den Zusammenhang der Art und des Ausprägungsgrades Ihrer Kopfschmerz-Erkrankung sowie den von Ihnen eingenommenen Medikamenten und den Schichtdicken Ihrer Netzhautareale gewinnen.
Dazu bitten wir Sie um Ihre Mithilfe und Beantwortung der folgenden Fragen.*

Persönliche Daten:

Patienten-Nummer:
(vom Personal einzutragen)

Vorname:.....

Nachname:.....

Geschlecht: weiblich männlich

Geburtsdatum:.....

Patienten-Nr.: _____

Teil 1 des Fragebogens zur OCT-Studie bei Kopfschmerz-Patienten:1.1) Welche der folgenden **internistischen Erkrankungen** ist bei Ihnen diagnostiziert worden?

- Diabetes mellitus Wenn ja, seit _____ Jahren
 arterielle Hypertonie (Bluthochdruck), seit _____ Jahren

Augenerkrankungen:

- Glaukom (grüner Star) seit _____ Jahren
 Katarakt (grauer Star, Linsentrübung) seit _____ Jahren
 Erfolgte hierbei eine Operation der betroffenen Linse? Ja Nein
 Makuladegeneration seit _____ Jahren

1.2) Tragen Sie eine **Brille oder Kontaktlinsen**? Ja NeinWenn Ja, geben Sie bitte Ihre **Sehschärfe** beider Augen an:

Linkes Auge: _____ Dpt
 Rechtes Auge: _____ Dpt

1.3) Hatten Sie in Ihrem Leben schon einmal **Sehstörungen**?
(z.B. plötzliche zeitweilige Erblindung; Sehfeldausfälle; ...) Ja Nein

Wenn Ja, in welcher Form? _____

Wann und wie oft? _____

1.4) Hatten Sie vor Beginn Ihrer Kopfschmerzkrankung eine **Kopfverletzung oder Operation** am Kopf? Ja Nein

Wenn Ja, welche Verletzung oder Operation hatten Sie?

1.5) Wurde bei Ihnen eine Bildgebung vom Kopf durchgeführt?

- Ja, ein CT vom Kopf Wann? _____
 Ja, ein MRT vom Kopf Wann? _____
 Nein

Patienten-Nr.: _____

Teil 2: Fragebogen für Clusterkopfschmerz-Patienten

2.1) Welche Diagnose wurde bei Ihnen gestellt?

- | | |
|------------------------|-----------------------|
| Clusterkopfschmerz | <input type="radio"/> |
| Hemicrania continua | <input type="radio"/> |
| SUNCT | <input type="radio"/> |
| paroxysmale Hemikranie | <input type="radio"/> |

2.2) Welche Verlaufsform hat Ihre Erkrankung?

- | | |
|---------------------------------------|-----------------------|
| primär episodisch | <input type="radio"/> |
| primär chronisch | <input type="radio"/> |
| episodisch, früher auch mal chronisch | <input type="radio"/> |
| chronisch, früher auch mal episodisch | <input type="radio"/> |

2.3) Auf welcher Seite sind die Schmerzen lokalisiert?

- | | |
|-----------|-----------------------|
| links | <input type="radio"/> |
| rechts | <input type="radio"/> |
| beidseits | <input type="radio"/> |

2.4) Gab es im Verlauf der Beschwerden eine Seitenänderung?

- | | |
|------|-----------------------|
| Ja | <input type="radio"/> |
| Nein | <input type="radio"/> |

2.5) Wie alt waren Sie, als eine der Diagnosen Clusterkopfschmerz, Hemicrania continua, SUNCT oder paroxysmale Hemikranie das erste Mal gestellt wurde?

Beginn der Cluster-Ks-Erkrankung: _____ Diagnosestellung: _____

2.6) Wie stark empfinden Sie die Kopfschmerzintensität?

(1=leichter Schmerz; 10=stärkster vorstellbarer Schmerz;

bitte Kreuzen Sie die Zahl an, die der Stärke Ihres durchschnittlichen Kopfschmerzes während der Attacken entspricht)

- | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ | ⑩ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

2.7) Wie lange dauern die einzelnen Attacken im Durchschnitt an?

Patienten-Nr.: _____

2.8) Wie oft innerhalb von 24 Stunden haben Sie eine Attacke?

2.9) Sind Sie zwischen den einzelnen Attacken kopfschmerzfrei? Ja
Nein

2.10) Falls Sie an einer episodischen Verlaufsform leiden: Wie lange dauern die
Episoden an?

_____ Wochen

2.11) Wie lang sind durchschnittlich Ihre Cluster-freien Perioden?

2.12) Wie viele solcher Episoden haben Sie durchschnittlich innerhalb eines
Jahres?

2.13) Wann hatten Sie die letzte Cluster-Periode?

2.14) Wo ist der Schmerz lokalisiert? *Mehrfache Antworten möglich.*

um das Auge herum auch hinter dem Auge (periorbital)	<input type="radio"/>
temporal (an den Schläfen)	<input type="radio"/>
Oberkiefer	<input type="radio"/>
Unterkiefer	<input type="radio"/>
an der Stirn (frontal)	<input type="radio"/>

2.15) Folgenden Fragen beziehen sich auf Symptome, die mit den Kopfschmerzen
auftreten. Wichtig ist hierbei, dass nur einseitige Symptome gemeint sind.

a) Gibt es auslösende Faktoren für die Kopfschmerzen?

Ja	<input type="radio"/>
Nein	<input type="radio"/>
Weiß nicht	<input type="radio"/>

Wenn ja: Um was für Faktoren handelt es sich dabei?

b) Tränt das Auge oder ist es gerötet?

Ja	<input type="radio"/>
Nein	<input type="radio"/>
Weiß nicht	<input type="radio"/>

Patienten-Nr.: _____

c) Ist die Nase verstopft oder läuft sie?

- Ja
- Nein
- Weiß nicht

d) Ist die Pupille verkleinert?

- Ja
- Nein
- Weiß nicht

e) Ist das Augenlid angeschwollen?

- Ja
- Nein
- Weiß nicht

f) Schwitzen Sie im Gesicht?

- Ja
- Nein
- Weiß nicht

g) Sind Sie unruhig, laufen Sie umher?

- Ja
- Nein
- Weiß nicht

h) Verspüren Sie Übelkeit?

- Ja
- Nein
- Weiß nicht

i) Müssen Sie sich übergeben?

- Ja
- Nein
- Weiß nicht

2.16) Treten diese Symptome auch unabhängig von Kopfschmerzen auf der Seite, auf der Sie sonst Kopfschmerzen haben, auf?

- Ja, oft
- Ja, manchmal
- Nein

2.17) Haben Sie Aurasymptome, bevor/ während die Beschwerden auftreten? Zu diesen Symptomen zählen z.B. Sehstörungen, Sprach- und Gefühlsstörungen, Orientierungsprobleme, Schwindel, Kribbeln und/oder Schwäche und/oder Lähmungen in Arm oder Bein.

- Ja
- Nein
- Weiß nicht

Wenn ja, welche genauen Aura-Symptome haben Sie?

Patienten-Nr.: _____

- 2.18) Sind diese Aura-Symptome einseitig lokalisiert? Ja Nein

Wenn Ja, welche Seite ist betroffen?

- 2.19) Wie häufig treten diese Aura-Symptome im Zusammenhang mit Ihren Kopfschmerzen auf?

Immer
Manchmal
Nie

- 2.20) Haben Sie zusätzlich einen anderen der folgenden Kopfschmerzen?

Migräne ohne Aura
Migräne mit Aura
Spannungskopfschmerz
Sonstige

- 2.21) Wurde bei Ihren Blutsverwandten schon einmal ein Clusterkopfschmerz diagnostiziert?

Ja
Nein
Weiß nicht

Wenn ja: Bei wem wurde dieser Clusterkopfschmerz diagnostiziert?:

- 2.22) Rauchen Sie?

Ja
Nein

Wenn ja:

Wie viele Zigaretten rauchen Sie am Tag? _____

Seit wie vielen Jahren rauchen Sie? _____

Kommt es zu einer Reduzierung der Attacken, wenn Sie rauchen?

Ja
Nein

Wie stark reduziert sich dann die Attackendauer? (Angabe in min) _____

- 2.23) Wieviel Alkohol trinken Sie in der Woche? Bitte in sog. Trinkeinheiten angeben

Patienten-Nr.: _____

(eine Trinkeinheit entspricht einem Glas Bier, einem Glas Wein oder einem Glas Schnaps): _____

2.24) Bitte geben Sie an, welche der folgenden **Medikamente** Sie einnehmen und wie sie die Wirksamkeit in Bezug auf Schmerzlinderung empfinden:

a) Medikamente in der **Akutphase des Schmerzes**:

Medikament	bisher eingenommen	Dauer der Einnahme	Wirksamkeit
Sauerstoff	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> Flow: _____ l/min	<input type="radio"/> Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine
Sumatriptan als Spritze	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	<input type="radio"/> Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine
Sumatriptan als Tablette	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	<input type="radio"/> Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine
Sumatriptan als Nasenspray	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	<input type="radio"/> Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine
Zolmitriptan als Tablette	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	<input type="radio"/> Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine
Zolmitriptan als Nasenspray	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	<input type="radio"/> Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine
Lidocain	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	<input type="radio"/> Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine
Ergotamin	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	<input type="radio"/> Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine

Patienten-Nr.: _____

b) Medikamente zur Prophylaxe:

Medikament	bisher eingenommen	Dauer der Einnahme	Wirksamkeit
Cortison	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	<input type="radio"/>Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine
Verapamil	ja <input type="radio"/> Dosierung tgl: _____ nein <input type="radio"/>	<input type="radio"/>Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine
Lithium	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	<input type="radio"/>Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine
Topiramal	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	<input type="radio"/>Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine
Valproinsäure	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	<input type="radio"/>Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine
Methysergid	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	<input type="radio"/>Monate <input type="radio"/> abgebrochen wegen Nebenwirkungen	<input type="radio"/> Gut <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Keine

c) Welche der oben nicht aufgezählten Medikamente nehmen Sie zudem noch in der Akutphase?

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!

II Fragebogen für Kontrollprobanden

Untersuchung der Sehfunktion und Nervenfaserschichtdicke der Netzhaut des Auges
bei freiwilligen Probanden unter Verwendung der optischen Kohärenztomographie

Fragebogen für Kontrollprobanden

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

*im Rahmen unserer Untersuchung zur Ausprägung der retinalen Nervenfaserschichtdicke und Sehfunktion bei gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Kopfschmerzpatienten benötigen wir zur Auswertung Ihrer Untersuchungsergebnisse einige Informationen bzgl. Ihrer Vorerkrankungen und den von Ihnen eingenommenen Medikamenten.
Dazu bitten wir Sie um Ihre Mithilfe und Beantwortung der folgenden Fragen.*

Persönliche Daten:

Patienten-Nummer:
(vom Personal einzutragen)

Vorname:.....

Nachname:.....

Geschlecht: weiblich männlich

Geburtsdatum:.....

1.4) **Kopfschmerzanamnese:**

Wurde bei Ihnen eine der folgenden Kopfschmerzarten Diagnostiziert?

- Migräne
- Cluster-Kopfschmerz

Leiden Sie besonders häufig an Kopfschmerzen? Ja Nein

Falls **Ja**, geben Sie bitte an, wie häufig pro Monat Sie Kopfschmerzen empfinden

Und wo die Schmerzen lokalisiert sind

2.) **Medikamenteneinnahme:**

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Ja Nein

Wenn **JA**: bitte ausfüllen:

Medikament	Dosierung täglich	Zugrundeliegende Erkrankung

3.) **Lebensgewohnheiten:**

Rauchen Sie?

- Ja
- Nein

Wenn ja:

Wie viele Zigaretten rauchen Sie am Tag? _____

Seit wie vielen Jahren rauchen Sie? _____

Wieviel Alkohol trinken Sie in der Woche? Bitte in sog. Trinkeinheiten angeben
(eine Trinkeinheit entspricht einem Glas Bier, einem Glas Wein oder einem Glas Schnaps):

Vielen Dank für die Beantwortung unserer Fragen!

III Beispiel aus dem Segmentierungsprotokoll

Tabelle1

Nummer	Festplatte	rechts	links	
1	SEG_402S.E2E	23	23	
		27	27	
		31	Zentralscan	31
		35		35
		39		39
2	SEG4612S.E2E	25	27	
		29	31	
		33	Zentralscan	35
		37		39
3	SEG_401S.E2E	41	43	
		24	24	
		28	28	
		32	Zentralscan	32
4	SEG4508S.E2E	36	36	
		40	40	
		23	23	
		27	27	
5	SEG4601S.E2E	31	Zentralscan	31
		35		35
		39		39
		24	24	
6	SEG4506S.E2E	28	28	
		32	Zentralscan	32
		36		36
		40		40