

Aus dem Klinischen Forschungszentrum des Exzellenzclusters NeuroCure  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss von Levodopa-Therapie, Netzhautveränderungen und klinischer  
Schwere auf die Farbsehfähigkeit beim Morbus Parkinson**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Justine Johanna Isensee**

aus Braunschweig

Datum der Promotion: 09.09.2016

## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildungsverzeichnis .....  | 3  |
| Tabellenverzeichnis.....   | 4  |
| Abkürzungsverzeichnis .....  | 5  |
| Abstract .....   | 6  |
| 1. Einleitung.....   | 8  |
| 1.1. Epidemiologie der Parkinson Krankheit.....                                    | 8  |
| 1.2. Farbsehstörung bei Parkinson Patienten.....                                   | 10 |
| 1.3. Rolle der dopaminergen Neurone in der Retina .....                            | 13 |
| 1.4. Morphologie der Retina bei Parkinson Patienten .....                          | 15 |
| 1.5. Bedeutung von Levodopa und seinen Äquivalentpräparaten .....                  | 19 |
| 1.6. Effekte von Levodopa und Dopaminagonisten auf die Retina.....                 | 23 |
| 1.7. Herleitung der Aufgabenstellung und Zielsetzung der Arbeit.....               | 26 |
| 2. Methodik .....  | 27 |
| 2.1. Studienpopulation und Studienkriterien .....                                  | 27 |
| 2.2. Studienprotokoll .....  | 28 |
| 2.3. Bedeutung und Berechnung der Levodopa Äquivalenzdosis.....                    | 29 |
| 2.4. Klinische Untersuchungen und Fragebogen zur visuellen Lebensqualität.....     | 30 |
| 2.5. Optische Kohärenztomographie .....  | 34 |
| 2.6. Farnsworth-Munsell 100 Hue Test .....   | 39 |
| 2.7. Statistik .....   | 42 |
| 3. Ergebnisse .....  | 45 |
| 3.1. Kohortenübersicht .....   | 45 |
| 3.2. NEI-VFQ Ergebnisse.....   | 47 |
| 3.3. FMT Ergebnisse .....  | 48 |
| 3.4. OCT Ergebnisse.....   | 56 |
| 4. Diskussion.....   | 58 |
| 4.1. Interpretation der eigenen Daten in Bezug auf vorausgegangene Literatur ..... | 58 |
| 4.2. Limitationen der Arbeit .....   | 65 |
| 4.3. Schlussfolgerung und Ausblick .....   | 66 |
| 5. Literaturverzeichnis .....  | 68 |
| 6. Anhang.....   | 75 |

|   |    |
|---|----|
| 6.1. Eidesstattliche Versicherung ..... | 75 |
| 6.2. Anteilserklärung .....             | 76 |
| 6.3. Lebenslauf .....                   | 77 |
| 6.4. Publikationsliste.....             | 78 |
| 6.5. Danksagung .....                   | 79 |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abb. 1: Schichtaufbau der Retina .....  | 17 |
| Abb. 2: Sehprobentafel „Sloan-Letter-Chart“ .....   | 31 |
| Abb. 3: ETDRS-Ring gesunder Proband (links) vs. Patient (rechts) .....                    | 35 |
| Abb. 4: Darstellung RNFL-Dicke, RNFL-Quadranten und RNFL-12-Stunden-Einteilung .....      | 36 |
| Abb. 5: Durch die Software generierte Grenzen bei der intraretinalen Segmentation.....    | 38 |
| Abb. 6: Korrelation TES und 95% Konfidenzintervall - Alter .....                          | 40 |
| Abb. 7: Korrelation TES/ Rot-Grüne (RG)/ Blau-Gelbe (BY) Farbachse – Alter.....           | 41 |
| Abb. 8: Korrelation TES – Alter der Patienten (PP) und gesunden Kontrollen (GK) .....     | 49 |
| Abb. 9: Korrelation PES-BY – Alter der Patienten (PP) und gesunden Kontrollen (GK) .....  | 49 |
| Abb. 10: Korrelation PES-RG – Alter der Patienten (PP) und gesunden Kontrollen (GK) ..... | 50 |
| Abb. 11: Korrelation TES – LED.....   | 51 |
| Abb. 12: Korrelation PES-BY – LED .....   | 52 |
| Abb. 13: Korrelation PES-RG - LED.....  | 52 |
| Abb. 14: Korrelation TES – GCIPL.....   | 54 |
| Abb. 15: Korrelation PES-BY - GCIPL.....  | 54 |
| Abb. 16: Korrelation PES-RG – GCIPL .....   | 55 |
| Abb. 17: Makulascans eines gesunden Probanden.....  | 57 |
| Abb. 18: Makulascans eines Levodopa-behandelten Patienten mit verdünnter PRL+ONL.....     | 57 |

## **Tabellenverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Kohortenübersicht .....   | 46 |
| Tabelle 2: NEI-VFQ Ergebnisse .....  | 47 |
| Tabelle 3: Einfluss verschiedener Parameter auf TES nach Korrektur gegen LED ..... | 53 |

## Abkürzungsverzeichnis

|         |   |
|---------|---|
| ANCOVA  | Analysis of Covariance  |
| ANOVA   | Analysis of Variance  |
| COMT    | Catechol-O-Methyltransferase  |
| ERG     | Elektroretinogramm  |
| ETDRS   | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study                                |
| FMT     | Farnsworth-Munsell 100 Hue Test   |
| GCIPL   | Ganglienzellschicht + Innere Plexiforme Schicht                           |
| GCL     | Ganglion Cell Layer, Ganglienzellschicht                                  |
| GEE     | Generalized Estimating Equation, Verallgemeinerte Schätzungsgleichung     |
| HWZ     | Halbwertszeit   |
| ILM     | Inner Limiting Membrane, Innere Grenzmembran                              |
| INL     | Inner Nuclear Layer, Innere Körnerschicht                                 |
| IPL     | Inner Plexiform Layer, Innere Plexiforme Schicht                          |
| IRL     | Inner Retinal Layer, Innere Retinale Schicht                              |
| IVIS    | Impact of Visual Impairment Scale   |
| LED     | Levodopa Equivalent Dose, Levodopa Äquivalenzdosis                        |
| MAOB    | Monoaminoxidase-Enzym vom Typ B   |
| MWU     | Mann-Whitney U Test   |
| NEI-VFQ | National Eye Institute Visual Function Questionnaire                      |
| NMDA    | N-Methyl-D-Aspartat   |
| OCT     | Optische Kohärenztomographie  |
| ONL     | Outer Nuclear Layer, Äußere Körnerschicht                                 |
| OPL     | Outer Plexiform Layer, Äußere Plexiforme Schicht                          |
| ORL     | Outer Retinal Layer, Äußere Retinale Schicht                              |
| PES-BY  | Partieller Fehlerwert der blau-gelben Farbachse                           |
| PES-RG  | Partieller Fehlerwert der rot-grünen Farbachse                            |
| PRL     | Photoreceptor Layer, Photorezeptorschicht                                 |
| pRNFL   | peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer, peripapilläre Nervenfaserschicht |
| RNFL    | Retinal Nerve Fiber Layer, Retinale Nervenfaserschicht                    |
| ROI     | Region of Interest  |
| RPE     | Retinal Pigment Epithelium, Retinales Pigmentepithel                      |
| TES     | Total Error Score, Totaler Fehlerwert                                     |
| TMV     | Total Macular Volume, Totales Makulavolumen                               |
| UPDRS   | Unified Parkinson´s Disease Rating Scale                                  |
| VEP     | Visuell-evozierten Potentiale   |

## **Abstract**

**Einleitung:** Die Parkinson Erkrankung basiert auf einem Verlust des Neurotransmitters Dopamin und geht neben der motorischen Symptomatik häufig mit einer Verschlechterung der Farbsehfähigkeit einher. Auch in der Netzhaut können dopaminerge Neurone nachgewiesen werden. Deren Bedeutung in Bezug auf die Farbsehfähigkeit konnte jedoch noch nicht hinreichend geklärt werden. Zudem scheint Levodopa, eine Vorstufe des Dopamins und Goldstandard in der Therapie des Morbus Parkinson, positiven Einfluss auf das Farbsehen zu nehmen. Weiterhin wird die Ausdünnung der Netzhaut für die visuellen Dysfunktionen verantwortlich gemacht. In unserer Studie untersuchten wir das Zusammenspiel retinaler, klinischer und therapeutischer Faktoren auf die Farbsehfähigkeit bei Parkinson-Patienten.

**Methodik:** 30 Patienten mit der Diagnose Morbus Parkinson partizipierten an unserer Studie. Deren Farbsehfähigkeit bestimmten wir mithilfe eines Farbsehtests, dem Farnsworth-Munsell 100 Hue Test, kurz FMT. Die Morphologie der Netzhaut wurde mithilfe der Optischen Kohärenztomographie (OCT) untersucht. Weitere visuelle Parameter wurden mit dem Visus-Test und einem Fragebogen zur visuellen Lebensqualität (NEI-VFQ-39) erfasst. Die Erfassung des klinischen Schweregrads basiert auf der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Im statistischen Teil gruppieren wir unsere Patienten entsprechend ihrer Levodopa-Substitution in eine Levodopa-und-Äquivalentpräparat Gruppe und eine non-Levodopa-Äquivalentpräparat Gruppe. Alle Präparate wurden mithilfe eines Umrechnungsfaktors aufgeschlüsselt und als Levodopa Äquivalenzdosis (LED) zusammengefasst.

**Ergebnisse:** Die eingeschränkte Farbsehfähigkeit der Patienten wird durch die schlechten Ergebnisse des Farbsehtests bestätigt. Die blau-gelbe Farbachse ist deutlich stärker betroffen als die rot-grüne. Beide Ergebnisse korrelieren signifikant mit dem Alter der Patienten. Beide Gruppen erzielten ähnliche Ergebnisse im FMT, wobei eine höhere LED mit besseren Ergebnissen einhergeht. Interessanterweise bemerken nur zwei Patienten (7%) ihre Farbsehprobleme im Fragebogen zur visuellen Lebensqualität. Die Patienten unter Levodopa-Therapie sind signifikant älter und weisen eine dünnere Photorezeptorschicht auf als jene ohne Levodopa-Substitution. Alle weiteren OCT-Daten unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

**Schlussfolgerung:** Unsere Studie macht deutlich, dass Farbsehprobleme häufig nicht wahrgenommen und/oder durch den schlechten Allgemeinzustand und das Alter verschleiert werden. Weiterhin gibt sie Hinweise, dass Netzhautveränderungen weniger der Erkrankung als

vielmehr dem Alter und der Medikation geschuldet sind. Levodopa beeinflusst sowohl die Funktionen der Netzhaut als auch des Farbsehens, wobei die besseren Ergebnisse im FMT unter anderem auf einer Verbesserung der motorischen und kognitiven Leistung basieren.

**Introduction:** Parkinson's Disease (PD) is based on a loss of dopamine and often correlates with color vision impairment besides the motoric symptoms. Dopaminergic neurons can also be found in the human retina. Their relevance for color vision is not yet clarified. Levodopa, a precursor of dopamine and gold standard in the treatment of PD seems to have positive influence on color vision. Moreover, retinal thinning is blamed for the visual dysfunction. Thus, our objective of the current study was to analyze determinants of color vision in PD as interplay between retinal, clinical and therapeutic factors.

**Methods:** 30 patients with the diagnosis of Parkinson's Disease participated in our study. Color vision was tested with the Farnsworth-Munsell 100 Hue test, FMT. The morphology of the retina was investigated with optical coherence tomography, OCT. Further parameters were gathered by using a visual acuity test und a questionnaire of visual quality of life (NEI-VFQ-39). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) was used for clinical assessment. In statistics we divided our patients in two groups, a Levodopa-treated and a non-Levodopa-treated-group. Dopaminergic treatment was calculated as levodopa equivalent dose (LED), which allows combining different drugs into one single dose equivalent.

**Results:** The impaired color vision of our patients is confirmed by their bad performance in the FMT. The blue-yellow color axis is more affected than the red-green one. These findings correlate significantly with age. Both groups achieve similar results in FMT, whereas better results are associated with higher LED. Surprisingly, only two patients (7%) realize their color vision impairment in the questionnaire of visual quality. The Levodopa-treated group is significantly older and has a thinner photoreceptor layer than the non-Levodopa-treated group. All further OCT-data show no significant difference between the two groups.

**Conclusion:** This study shows that most patients are not aware of their color vision deficits or consider them not relevant as age und bad constitution hide this problem. Furthermore, it provides evidence that retinal changes might be mainly due to age and treatment rather than the disease. Levodopa affects retinal function and color vision, whereas better results of FMT include better motoric and cognitive performance under treatment.

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie der Parkinson Krankheit

Der Morbus Parkinson ist nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste chronisch-degenerative Erkrankung weltweit.(1,2) Nur in etwa 10% der Fälle lässt sich eine genetische Veränderung nachweisen, in etwa 90% hingegen tritt die Krankheit sporadisch auf. Vermutet werden mitochondriale Dysfunktionen und die Formation freier Radikale durch oxidativen Stress ohne genetischen Hintergrund.(3,4)

Die Namensgebung erfolgte zu Ehren James Parkinson. Dessen Monographie “An Essay on the Shaking Palsy”, was so viel bedeutet wie “Ein Aufsatz über die Schüttellähmung” aus dem Jahr 1817 beinhaltet eine fortwährende Beschreibung der klinischen Merkmale dieser Erkrankung.(5)

Die Diagnose erfolgt meist basierend auf klinischen Symptomen, wobei neben der Bradykinese (verlangsamte Bewegungen) mindestens eines der folgenden Kardinalsymptome feststellbar sein muss: Ruhetremor (Ruhezittern der Muskulatur), Rigor (Muskelstarre/-steifheit) und/oder posturale Instabilität (Haltungsinstabilität, Gleichgewichtsstörungen). Auch das einseitige asymmetrische Auftreten der Krankheit und das gute Ansprechen der Symptome auf Levodopa, sprechen für die Diagnose des Morbus Parkinson. Letztlich kann jedoch nur die postmortale Autopsie eine eindeutige Diagnose liefern.(6,7)

M. Parkinson ist eine altersspezifische Krankheit, welche sich äußerst selten vor dem 50. Lebensjahr manifestiert. Die Prävalenz steigt ab dem 60. Lebensjahr auf etwa 1% und ab dem 80. Lebensjahr auf über 4% der Bevölkerung an.(1,2) Durch das beständige Altern der Bevölkerung kann man davon ausgehen, dass die Prävalenz der Parkinson-Erkrankung in den kommenden Jahrzehnten drastisch ansteigen wird.(5)

Ursächlich für diese Erkrankung ist der Untergang dopaminergener Neurone in der Pars compacta der Substantia Nigra des Gehirns. Durch diesen Dopaminmangel wird ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter hervorgerufen. Der relative Überschuss an Acetylcholin führt vor allem zu den oben genannten motorischen Symptomen. Des Weiteren wird die Krankheit durch das Vorhandensein sogenannter Lewy Bodies in den Nervenzellen der Substantia Nigra charakterisiert. Diese sind proteinartige zytoplasmatische Einschlusskörperchen.(5) Zudem sind auch nondopaminerge Strukturen pathologisch verändert, so zum Beispiel cholinerge Neurone

des Nucleus basalis (Meynert) und noradrenerge Neurone des Locus caeruleus.(5) Diese nondopaminergen Strukturen sind verantwortlich für die nicht-motorischen Symptome (u.a. sensorisch, olfaktorisch und visuell). Offenkundig wird die Krankheit erst, wenn nahezu 80% des striatalen Dopamins fehlt.(8,9) Bereits vorher werden jedoch häufig schon die oben genannten nicht-motorischen Symptome beschrieben, deren Manifestation zukünftig zu einer früheren Diagnose und frühzeitigen Therapie verhelfen sollen.(10)

Hinsichtlich visueller Symptome werden vor allem eine verminderte Kontrastsensitivität, Beeinträchtigungen der Farbwahrnehmung und des räumlichen Sehens und eine abnormale Augenmotorik beschrieben.(11–13) Bereits in frühen, noch untherapierten Stadien der Erkrankung lassen sich Augentrockenheit, reduzierte Blinkelraten und visuelle Halluzinationen nachweisen.(11)

Entsprechend seiner Ätiologie lässt sich das Parkinson-Syndrom wie folgt einteilen:

- Idiopathisches bzw. Primäres Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson)
- Symptomatisches bzw. Sekundäres Parkinson-Syndrom
- Atypische Parkinson-Syndrome
- Familiäre bzw. Hereditäre Parkinson-Syndrome

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) mit unbekannter Ursache zeigt sich mit etwa 75% am häufigsten.(14) Das symptomatische Parkinson-Syndrom wird wiederum durch bekannte Faktoren ausgelöst. Dazu gehören Tumore, Durchblutungsstörungen oder Verletzungen des Gehirns. Weiterhin kann es durch entzündliche, medikamentöse, psychogene oder toxische Geschehen induziert werden. Atypische Parkinson-Syndrome entstehen im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (u.a. Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und Multisystematrophie (MSA)).(15) Eine erblich bedingte Manifestation von Parkinson-Syndromen ist äußerst selten.

An dieser Studie partizipierten ausschließlich Patienten mit dem idiopathischen Parkinson-Syndrom.

## 1.2. Farbsehstörung bei Parkinson Patienten

Eine Farbsehstörung bei M. Parkinson ist bereits häufig beschrieben und dokumentiert worden. Sie gehört zu den frühen nicht-motorischen Symptomen der Erkrankung.(13) Die genauen Ursachen für die verminderte Farbsehkraft konnten noch nicht eindeutig geklärt werden. Sowohl der Dopaminmangel der Retina(16,17) als auch deren Schichtverdünnung, insbesondere der Photorezeptorschicht(18) mit den farbwahrnehmenden Zapfenzellen, können eine entscheidende Rolle spielen. Weiterhin werden kognitive Beeinträchtigungen und Schädigungen des visuellen Kortex (posteriore weiße Substanz) für dieses Phänomen verantwortlich gemacht.(19)

Das Vermögen der Farbsehfähigkeit beruht nicht allein auf der Funktion der Netzhaut. Auch übergeordnete Regionen, wie das Corpus geniculatum laterale und der visuelle Kortex sind maßgeblich daran beteiligt.(20) Auf Ebene der Sinneszellen erfolgt die Farbwahrnehmung durch die Zapfen in der Photorezeptorschicht. Es gibt drei Zapfenarten mit unterschiedlichen Absorptionsspektren für rot, grün und blau. Diese werden je nach Wellenlänge des Lichts innerviert und innervieren ihrerseits die nachgeschalteten Ganglienzellen. Die Farbsehstörung bei Parkinson-Patienten scheint in der anschließenden Reizweiterleitung und -modulation auf Ebene des Neurotransmitters Dopamin begründet zu sein. Zugrundeliegend ist die bereits erwähnte Dopamin-Depletion der Retina von Parkinson-Patienten. Diese konnte in einer vorausgegangenen Autopsie-Studie nachgewiesen werden, sofern die Patienten vor ihrem Tod kein Levodopa substituierten.(16) Die genauen anatomischen Grundlagen für die Farbsehstörung beim Morbus Parkinson sind allerdings noch nicht hinreichend erforscht.(17)

Wie auch in unserer Studie und später genauer erläutert, wird die Farbsehfähigkeit klinisch häufig mit dem Farnsworth-Munsell 100 Hue Test (kurz FMT) bemessen.(21)

Der Zusammenhang zwischen der Farbsehfähigkeit und der Levodopa-Therapie wird in vielen Studien diskutiert. Es besteht allgemeiner Konsens darüber, dass Levodopa die Farbsehfähigkeit verbessert.(13,17) So erzielten Patienten nach der morgendlichen Levodopa-Gabe bessere Ergebnisse im FMT als zuvor. Diese Verbesserung des Testergebnis nach Levodopa-Substitution ging mit einer Steigerung der motorischen Fähigkeiten einher.(17) Andere Studien präzisierten diese Beobachtung. Defizite in der Feinmotorik korrelierten deutlich mit schlechteren Ergebnissen im FMT.(13,22) Grund dafür ist der Testaufbau des FMT. Dieser erfordert gezielte und fein abgestimmte Handgriffe der motorisch eingeschränkten Patienten. Wird deren Motorik

durch die Gabe von Levodopa verbessert, können sie den FMT besser ausführen und erzielen folglich bessere Resultate.

Ebenso entnehmen wir aus einer vorausgegangenen Studie(19), dass Patienten mit kognitiven Einschränkungen aufgrund der Parkinson-Erkrankung deutlich schlechtere Ergebnisse im FMT erzielten als Patienten ohne diese Beeinträchtigung. Die Aussagekraft des FMT zur alleinigen Beurteilung der Farbsehfähigkeit wird durch diesen Störfaktor in Frage gestellt. In dieser Studie schnitten Frauen signifikant besser ab als Männer ( $p=0,04$ ). Hingegen wurden keine Korrelationen zu Alter, Bildungsgrad, Erkrankungsdauer, Krankheitsstadien oder der Medikation gefunden.(19)

Eine weitere Studie demonstriert signifikant schlechtere FMT-Ergebnisse beim Vergleich 16 unbehandelter „de novo“ Patienten mit 16 altersentsprechenden gesunden Kontrollen. Laut dieser Studie korreliere die Farbsehfähigkeit nicht mit der Schwere der Erkrankung. Auch scheint sie nicht primär durch die chronische Levodopa-Gabe beeinflusst zu werden, sondern vielmehr durch die Pathophysiologie der Erkrankung selbst.(23)

Konträr dazu vertritt eine andere Studie die Meinung, dass die Farbsehstörung signifikant mit der Krankheitsdauer und Erkrankungsschwere korreliert.(12)

Ergänzend dazu zeigt eine weitere Studie, dass die Beeinträchtigung der Farbsehfähigkeit sowohl mit dem Alter und der Krankheitsschwere als auch mit der motorischen Beeinträchtigung korreliert. Auch scheint die dopaminerge Medikation die Defizite zu verbessern.(13)

In einer weiteren Studie wurden die FMT-Ergebnisse im zeitlichen Verlauf von drei Jahren verglichen. So wurden die Testergebnisse der Neu-Patienten mit denen nach drei Jahren (12 Std. ohne Medikation) verglichen. Eine zunehmende Verschlechterung der Farbsehfähigkeit korreliert mit dem Fortschreiten der Erkrankung.(24)

Ferner gibt es kontroverse Ergebnisse bezüglich der Farbachsen. Laut einiger Studien scheint vor allem die Aktivierung und Reizantwort der blauen Zapfenzellen beeinträchtigt zu sein.(13,22,25) Auf der rot-grünen Achse ließen sich kaum Defizite feststellen. Die Gründe sind spekulativ. Vermutet werden die hohe Sensibilität und die geringe Anzahl der blauen Zapfenzellen. Auch deren Absorptionsvermögen von kurzwelligem Licht scheint mit ein Grund zu sein.(22) Aus einer anderen Studie geht jedoch hervor, dass alle drei Achsen beeinträchtigt sind, wobei die rot-grüne Achse weitaus stärker betroffen ist als die blau-gelbe Achse.(26) Wieder eine andere

Studie konstatiert keine Unterschiede zwischen der rot-grünen oder der blau-gelben Achse bei Parkinson-Patienten.(17)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Beeinträchtigung der Farbsehfähigkeit bei M. Parkinson in vorausgegangenen Studien mithilfe des FMT übereinstimmend festgestellt worden ist. Diese scheint von den kognitiven und motorischen Fähigkeiten der Patienten abhängig zu sein. Auch scheint die Farbsehschwäche zu den Frühsymptomen der Erkrankung zu gehören. Daher sollte die Tauglichkeit von Farbsehtests zur Frühdiagnostik des Morbus Parkinson weiter eruiert werden.(23)

### 1.3. Rolle der dopaminergen Neurone in der Retina

Dopamin spielt nicht nur in den Basalganglien, sondern auch in der Retina eine wichtige Rolle als Neurotransmitter. So finden wir dopaminerge Zellen in der inneren Körnerschicht und der inneren plexiformen Schicht sowohl in den amakrinen als auch in den interplexiformen Zellen der Retina.(27) Die Dichte der dopaminergen Neurone ist mit etwa  $10\text{-}100\text{mm}^{-2}$  gering, ihr Wirkspektrum hingegen weitreichend und überlappend mit benachbarten Neuronen.(28) Dopamin wird mithilfe des Enzyms Tyrosinhydroxylase synthetisiert und entlang seiner vielfach verzweigten Axone und Dendriten freigesetzt. Die Ausschüttung erfolgt in Abhängigkeit von Lichtreizen entsprechend des zirkadianen Rhythmus. Dopamin agiert als inhibitorischer Neurotransmitter.(29) Folglich sind die Dopaminrezeptoren maßgeblich an der Organisation der rezeptiven Felder der Ganglienzellen beteiligt und greifen modulierend in die horizontale Signalübertragung ein. Dadurch dienen sie sowohl der Kontrastverstärkung als auch der Farbsehfähigkeit.(7,30) Es gibt fünf verschiedene dopaminerge Rezeptor-Subtypen ( $D_1$ - $D_5$ ), die aufgrund ihrer Strukturhomologie zwei Gruppen zuzuordnen sind. Die  $D_1$ -ähnliche Gruppe findet sich an den bipolaren Zellen, den Horizontalzellen, den Ganglienzellen und den amakrinen Zellen; die  $D_2$ -ähnliche Gruppe an den Stäbchen und Zapfen.(28) Dopamin vermag bis zu 3mm durch das retinale Gewebe zu diffundieren, was deren gesamte Dicke ausmacht. So kann man davon ausgehen, dass Dopamin nicht nur direkt via synaptischer Kontakte, sondern zum großen Teil auch indirekt via Diffusion die anderen Zellen der Retina beeinflusst und moduliert.

Zudem wird Dopamin eine trophische Funktion in der Retina nachgesagt. Es soll eine wichtige Rolle beim Augenwachstum und Zellüberleben spielen. Folglich führt ein verminderter Dopaminspiegel zum Untergang weiterer, nicht-dopaminerg Zellen.(8,28) Hingegen konnte in einer Studie mit Mäusen nachgewiesen werden, dass Dopamin die Degeneration der Photorezeptoren begünstigt.(28) Interessanterweise koexistiert in den dopaminergen Neuronen immer auch GABA als Neurotransmitter.(31) Beim Morbus Parkinson lässt sich post-mortem eine reduzierte Dopaminmenge in der Retina feststellen, sofern die Patienten mindestens 5 Tage vor ihrem Tod kein Levodopa substituierten.(26,28,32) Ob dies jedoch nur aus einer verminderten dopaminergen Synthese(28) oder dem vollständigen Untergang dopaminerg Neurone(26) resultiert, wird kontrovers diskutiert. Auch der physiologische Alterungsprozess führt zu einem Untergang dopaminerg Zellen und einer verminderten Synthese von Dopamin. In einer menschlichen Autopsiestudie fand man bei 65-89-jährigen Individuen nur durchschnittlich die halbe Anzahl dopaminerg Neurone verglichen mit 19-64-jährigen.(28)

Auch bezüglich der Farbsehfähigkeit gibt es kontroverse Aussagen. Einige Studien vertreten die Meinung, dass das chromatische Sehen der Parkinson-Patienten schon sehr früh beeinträchtigt wird(23), wohingegen andere erst im Verlauf der Erkrankung eine signifikante Verschlechterung der Farbsehkraft konstatieren.(12,24) Dies mag an der individuellen Ausprägung des retinalen Dopamin-Verlusts verschiedener Patienten liegen.

Ursachen für die eingeschränkte Farbsehfähigkeit, sofern vorhanden, liegen vermutlich in der dopaminergen Modulation der Horizontalen Zellen und in deren Übertragungsweg zu den Photorezeptoren begründet.(31) Auch die kortikale Weiterleitung der visuellen Wahrnehmung scheint beeinträchtigt zu sein. So scheinen die dopaminergen Zellen der höheren visuellen Zentren, des Corpus geniculatum laterale und des visuellen Kortex, unter anderem auch von der Krankheit betroffen zu sein.(9)

#### **1.4. Morphologie der Retina bei Parkinson Patienten**

Seit einigen Jahren steht eine neue, nicht-invasive Methode zur Quantifizierung retinaler Schichtdicken zur Verfügung, die Optische Kohärenztomographie (OCT).(33–35) Das Verfahren beruht, ähnlich dem Sonographie-Prinzip, auf der Reflexion an Grenzflächen, im Falle der OCT auf der Reflexion von eingestrahlem Licht an der Netzhaut. Mithilfe verschiedener Einstellungen lassen sich Volumenscans der Makula und der Sehnervpapille erstellen. Anhand dieser kann das totale Makulavolumen (TMV, Total Macular Volume) und die peripapilläre Nervenfaserschichtdicke (pRNFL, Retinal Nerve Fiber Layer) bestimmt werden. Anschließend erfolgt die Einteilung der RNFL in Quadranten (superior, inferior, temporal, nasal).

Man kann zwischen Time-Domain und Spectral-Domain Geräten unterscheiden. Letztere erlauben höhere Scangeschwindigkeiten und damit verbesserte laterale Auflösung als die älteren Time-Domain-OCT.(36) Dank dieser Optimierung ist auch die Segmentierung von intraretinalen Schichten möglich. Diese Einzelschichtanalyse wird durch die unterschiedliche Rückstreuung der Grenzschichten ermöglicht und später noch genauer erläutert.

Im diagnostischen Bereich der Multiplen Sklerose (MS) stellt die Bildgebung der OCT mittlerweile ein etabliertes Verfahren zur Quantifizierung des retinalen Nervenfaserverlusts, z.B. nach Sehnerventzündung, dar.(33,37) Hier gibt es sowohl Assoziationen mit der bei MS häufig nachzuweisenden Hirnatrophie sowie diffuser cerebraler Gewebeschädigungen als auch mit funktionellen Parametern (visuelle Funktionen, Kontrastsehen etc.).(38–43) Auch beim Morbus Parkinson ist die OCT zunehmend Bestandteil der Forschung und soll Aufschluss über die verschiedenen visuellen Einschränkungen der Patienten geben.(7,32)

Vorausgegangene OCT-Studien haben widersprüchliche Ergebnisse hervorgebracht.

So wurde 2004 erstmals eine signifikant verdünnte Nervenfaserschicht (Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL) der Retina bei Parkinson-Patienten mithilfe der OCT diagnostiziert. Diese Studie umfasste jedoch nur 10 Probanden und wurde mit einer Time-Domain-OCT durchgeführt. In der Studie geht man davon aus, dass die visuelle Einschränkung mit der motorischen Beeinträchtigung korreliert und voranschreitet.(25)

Weiterhin ist laut einer anderen Studie die RNFL signifikant verdünnt, dies vor allem in den superioren und nasalen Quadranten. Auch der inferiore Quadrant ist nahezu signifikant verdünnt. Nur der temporale Quadrant scheint erst in fortgeschrittenen Stadien von der Verdünnung

betroffen zu sein. Die Makula, anatomisch definiert als die Region, in der die Ganglienzellschicht mit mehr als einer Zellkernschicht am dicksten und konzentriertesten ist, zeigt sich mithilfe der OCT auch als signifikant verdünnt. 30-35% der Makuladicke werden von der RNFL und der Ganglienzellschicht bestimmt.(9) Im Gegensatz zur Makuladicke und dem Makulavolumen (TMV) ist die Schichtdicke der Fovea centralis nicht signifikant verdünnt. Dies mag daran liegen, dass die zugrundeliegende Verdünnung vor allem aus der verminderten RNFL hervorgeht, welche in der Fovea centralis weniger präsent ist als in den perifovealen Bereichen. Zu klären ist allerdings noch, ob dieser morphologische Unterschied auch funktionell bemerkbar ist.(9)

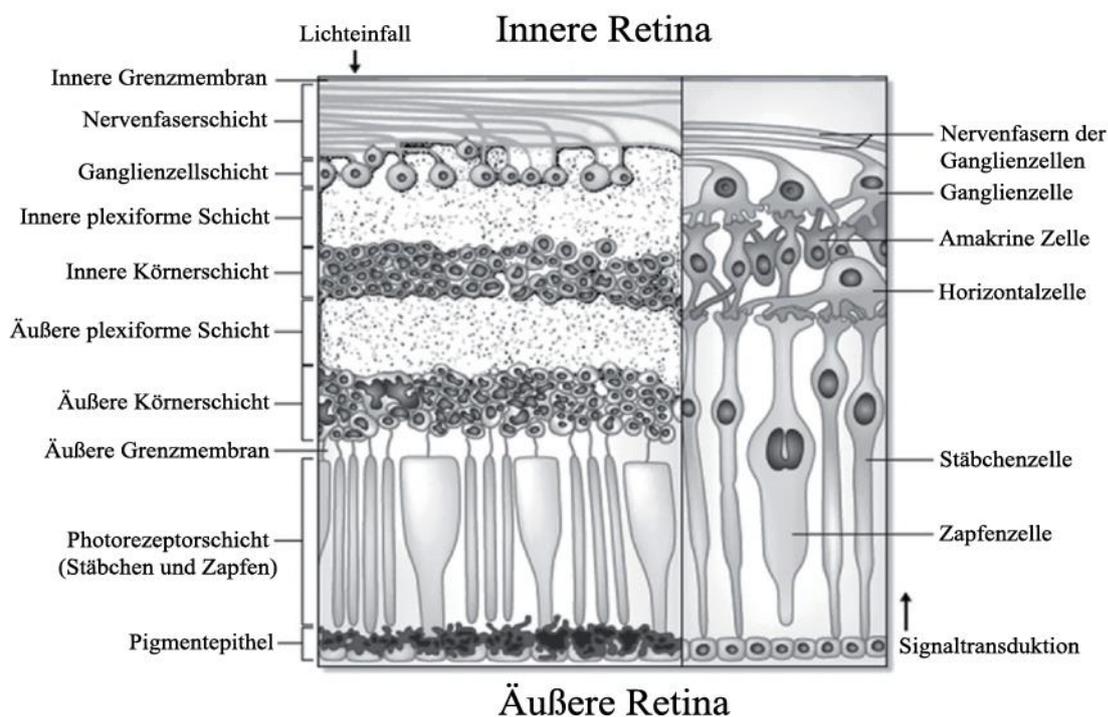
In einer anderen Studie hingegen wird bei unbehandelten „de novo“ Patienten vor allem eine Verdünnung des temporalen Quadranten der RNFL mithilfe der OCT festgestellt, was gegensätzlich zu der oben genannten Studie ist.(44)

Dies wird durch eine weitere Studie untermauert. Laut dieser ist die RNFL bei behandelten, nicht „de novo“ Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen insgesamt verdünnt, signifikant jedoch nur im temporalen Quadranten. Auch ist das kontralaterale Auge deutlich mehr betroffen als das Ipsilaterale bezogen auf die stärker betroffene Körperseite. Dies veranschaulicht die Asymmetrie der Erkrankung. Die RNFL-Dicken korrelierten sowohl bei den Parkinson-Patienten als auch den Kontrollen signifikant mit dem Alter. Hingegen ließ sich keine Korrelation zu klinischen Parametern feststellen.(45)

Eine weitere Studie zeigt, dass die RNFL auch bei normaler Sehfähigkeit der Parkinson-Patienten verdünnt ist. So wurden Patienten ohne jegliche visuelle Einschränkungen (Sehschärfe besser 20/20 und normale Farbsehfähigkeit) mithilfe der OCT untersucht. Auch hier war die temporale und inferiore RNFL im Vergleich zu gesunden Kontrollen verdünnt, wohingegen die nasale und superiore RNFL keine signifikanten Unterschiede aufwies.(46)

Widersprüchlich dazu wird in anderen Studien trotz einer verminderten Sehfähigkeit weder eine Verdünnung der RNFL noch der Makuladicke oder des Makulavolumens im Vergleich zu gesunden Kontrollen mithilfe der OCT festgestellt. Dies mag an der größeren Kohorte und des höheren Alters sowohl der Parkinson-Patienten als auch der Kontrollen liegen, bei denen die Schichtdicken im Vergleich zu vorausgegangen Studien gleichermaßen reduziert sind.(47) Zudem scheinen Unterschiede in der bildgebenden Diagnostik und der Krankheitsdauer eine Rolle zu spielen.(48) Eine retinale Schichtverdünnung scheint somit vor allem in den Frühstadien der Erkrankung signifikant zu sein und nur die innere retinale Schicht (IRL, Inner

Retinal Layer) zu betreffen. Die IRL beinhaltet die innere plexiforme Schicht (IPL, Inner Plexiform Layer), die Ganglienzellschicht (GCL) und die Nervenfaserschicht (RNFL). Die äußere retinale Schicht (ORL, Outer Retinal Layer) beginnend vom Pigmentepithel (RPE) bis hin zur inneren Körnerschicht (INL, Inner Nuclear Layer) scheint nicht betroffen zu sein. Auch sind keine bemerkenswerten Unterschiede in der Schichtverdünnung zwischen „de novo“- und behandelten Patienten (unter Medikation) zu verzeichnen.(49) Abbildung 1 zeigt den Schichtaufbau der Retina.



**Abb. 1: Schichtaufbau der Retina**

Eine weitere Studie, bei der die manuelle intraretinale Segmentation Anwendung fand, konnte bei Parkinson-Patienten eine dickere INL im Vergleich zu gesunden Kontrollen feststellen, wohingegen alle anderen OCT-Parameter keine signifikanten Unterschiede aufwiesen.(50)

Eine weitere Einzelschichtanalyse der Retina von Parkinson-Patienten ergab keine signifikante Verdünnung der einzelnen Schichten im Vergleich zu gesunden Kontrollen.(51)

Ob die OCT als Biomarker für die frühzeitige Diagnose des M. Parkinson tauglich ist, bleibt weiterhin umstritten.(30,47)

Um zuverlässige Ergebnisse erzielen zu können, müssen zukünftige Studien zunächst die methodischen Limitationen der früheren Studien eliminieren. Hierzu zählen kleine Fallzahlen, vor allem aber eine unzureichende ophthalmologische Untersuchung zum Ausschluss im Alter häufig konkomitanter Erkrankungen wie Glaukom, altersbedingter Makuladegeneration (AMD) und diabetischer Retinopathie.(52)

## **1.5. Bedeutung von Levodopa und seinen Äquivalentpräparaten**

Es gibt nach wie vor keine kausale Therapie, um die Erkrankung zu heilen oder die degenerativen Prozesse zu stoppen. Hauptanliegen ist es, die Lebensqualität der Erkrankten zu optimieren und die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten.(6)

Ziel ist es, den Dopaminmangel auszugleichen und somit den relativen Überschuss an Acetylcholin zu minimieren. Zum einen gelingt dies durch direkte Zufuhr von Levodopa, der Vorstufe des Dopamins, zum anderen durch Äquivalentpräparate. Hierzu zählen die Dopaminagonisten und Präparate, die den Dopaminabbau hemmen oder den relativen Acetylcholinüberschuss verhindern.

### **Levodopa**

Levodopa, kurz L-Dopa, stellt eine Aminosäuren-Vorstufe des Neurotransmitters Dopamin dar. Im Gegensatz zu diesem kann es die Blut-Hirn-Schranke passieren und dort in seinen aktiven Metaboliten Dopamin umgewandelt werden. Um Levodopa in der Peripherie vor enzymatischem Abbau zu schützen, wird es immer mit einem Decarboxylasehemmer (Benserazid, Carbidopa) kombiniert. Durch diesen kann die orale Levodopa Dosis um die Hälfte reduziert werden ohne einen nachteiligen therapeutischen Effekt zu erzielen.(53) Vertreter sind Madopar, Nacom und viele mehr.

Levodopa stellt seit seiner Einführung Ende der 1960er Jahre mit Sicherheit die wirksamste Therapie zur Behebung der motorischen Symptome dar, bringt aber gleichzeitig auch die meisten unerwünschten Nebenwirkungen mit sich.(5) So werden vor allem bei hohen Dosierungen nach einer etwa fünfjährigen Therapieperiode bei 40-50% der Patienten Dyskinesien oder Wirkungsschwankungen, sogenannte Fluktuationen oder On-Off-Phänomene, beschrieben. Diese stellen einen raschen Wechsel zwischen Phasen guter Ansprechbarkeit auf das Medikament (On-Phase) und Phasen mit ausgeprägter Symptomatik trotz Medikation (Off-Phase) dar und liegen in der kurzen Plasma-Halbwertszeit von etwa 90 Minuten begründet.(54) Sobald der Plasmaspiegel von Levodopa, meist kurz vor der nächsten Gabe, absinkt, stellen sich motorische Fluktuationen und Dyskinesien ein, welche die Patienten stark beeinträchtigen. Kontinuierliche intravenöse oder intraduodenale Levodopa-Infusionen oder orale „controlled-release“ Levodopa-Präparate können zu einem konstanteren Plasmaspiegel und weniger Wirkungsschwankungen verhelfen.(53)

Um die oben genannten Nebenwirkungen zu vermeiden, werden in einigen Fällen zunächst alternative Äquivalentpräparate verabreicht. Vor allem bei geringer Ausprägung der Erkrankung mit schwacher Symptomatik oder verhältnismäßig jungen Patienten (<60 Jahre) versucht man zunächst auf Levodopa zu verzichten oder die Dosis möglichst gering zu halten.

Zudem vermag Levodopa nur die dopaminergen Symptome zu beheben. Die nondopaminergen Symptome, wie Demenz, Sprachstörungen, Fallneigung (durch eine Störung der Gleichgewichtsreflexe) oder plötzliche Bewegungsblockaden („Freezing“), beeinträchtigen die Patienten trotz Therapie. Ziel ist es daher, neuroprotektive bzw. krankheitsmodifizierende Präparate auf den Markt zu bringen.(5,55)

Des Weiteren ist nach wie vor strittig, ob Levodopa neurotoxische Effekte auf die dopaminergen Zellen der Substantia Nigra hat. So konnten in-vitro-Studien belegen, dass Levodopa bei Autooxidation reaktiven Stress und somit reaktive Sauerstoffspezies („Sauerstoffradikale“) erzeugt, die wiederum zur Nekrose und Apoptose der Neurone führt.(56) In diesen Studien wurden jedoch weitaus höhere Konzentrationen verabreicht als normalerweise oral verabreicht würden. Zudem wurden keine Gliazellen hinzugefügt, die natürlicherweise eine antioxidative Funktion erfüllen.(57) Demnach konnten in-vivo-Studien die Annahme der Toxizität bisher nicht belegen. Es gab keine Anhaltspunkte, dass Levodopa das Voranschreiten der Krankheit begünstigt(58,59), auch nicht bei chronischer lebenslänglicher Einnahme.(60) In einigen in-vivo-Studien mit Tieren ist sogar die Rede von einem neurotrophischen bzw. neuroprotektiven Effekt.(61,62)

Zu erwähnen sei noch, dass Levodopa eine mittlere Halbwertszeit (HWZ) von 7,9 Tagen hat. So kann man davon ausgehen, dass nach 32 Tagen (vier HWZ) nur noch 10% des klinischen Effekts nachweisbar sind. Auch kann man zwischen einer kurzzeitigen und einer langfristigen Wirkdauer unterscheiden. Demnach zeigt sich nach Gabe einer Einzeldosis ein motorischer Effekt von mehreren Stunden und nach Absetzen der Medikation eine noch mehrere Tage andauernde Wirkung bis zur vollständigen Eliminierung.(59)

Es gibt mehrere große Wirkstoffgruppen, die alleinig oder adjuvant zur Levodopa-Therapie eingesetzt werden. So die Dopaminagonisten, die Gruppen, die den Dopaminabbau hemmen (MAOB-Hemmer, COMT-Hemmer, NMDA-Antagonisten) und die der Anticholinergika.

## **Dopaminagonisten**

Die Dopaminagonisten binden an Dopamin-Rezeptoren und stimulieren diese. Sie können als Monotherapie im Frühstadium der Erkrankung oder in Kombination mit Levodopa zur Reduktion der Nebenwirkungen eingesetzt werden. Nach ihrer Selektivität für die verschiedenen Subtypen der Dopaminrezeptoren kann man sie in zwei Klassen einteilen: D<sub>1,5</sub>-Agonisten und D<sub>2,3,4</sub>-Agonisten. Aus chemischer Sicht können ebenfalls zwei Untergruppen unterschieden werden: mit Ergolinstruktur (Grundstruktur der Mutterkornalkaloide) und ohne Ergolinstruktur (Non-Ergot-Dopaminagonisten). Letztere stellen die erste Wahl dar. Bekannte Vertreter sind u.a. Pramipexol und Piribedil.

## **MAOB-Hemmer**

Die Gruppe der selektiven MAOB-Hemmer bindet selektiv an das Monoaminoxidase-Enzym vom Typ B und verhindert somit den Abbau von Dopamin im Gehirn. Vertreter dieser Gruppe sind Rasagilin und Selegilin. Sie werden sowohl als Monotherapie als auch adjuvant mit anderen Präparaten eingesetzt.

## **COMT-Hemmer**

Die Gruppe der COMT-Hemmer inhibiert das Enzym Catechol-O-Methyltransferase und verhindert somit die Methylierung von Levodopa und Dopamin zu inaktiven Metaboliten bevor sie die Blut-Hirn-Schranke überschreiten. Daraus resultieren eine verzögerte Ausscheidung und eine höhere Bioverfügbarkeit. Sie haben alleinig keinen therapeutischen Effekt und werden nur adjuvant eingesetzt. Zudem wirken sie nur peripher. Levodopa gelangt via Blut-Hirn-Schranke ins Zentralnervensystem. Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Entacapon und Tolcapon.

## **NMDA-Antagonisten**

Die NMDA-Antagonisten blockieren die N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren. Diese werden normalerweise durch Glutamat stimuliert. Die NMDA-Antagonisten gleichen den relativen Glutamat-Überschuss bei Parkinson aus und sorgen somit wieder für ein ausgewogenes Dopamin-Glutamat-Verhältnis und eine reduzierte Freisetzung von Acetylcholin durch verringerte Stimulation cholinergischer Neurone. Hauptvertreter ist das Amantadin. In leichten Fällen dient es als Monotherapie, andernfalls in Kombination mit anderen Präparaten.

## **Anticholinergika**

Anticholinergika sind die ältesten Parkinson-Medikamente. Sie hemmen die cholinergen Rezeptoren und verringern somit den relativen Acetylcholin-Überschuss. Aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils dienen sie nicht als Mittel der ersten Wahl und werden heutzutage nur noch ungern verabreicht. Vertreter sind u.a. Biperiden, Bornaprin, Metixen.

## **1.6. Effekte von Levodopa und Dopaminagonisten auf die Retina**

In vorausgegangenen Studien wurde gehäuft ein neuroprotektiver Effekt von Levodopa auf die Retina beschrieben.

So verglich eine Studie die Schichtdicken der Retina von unbehandelten und behandelten Patienten. Letztere waren deutlich länger erkrankt und schwerer von der Krankheit betroffen (höhere UPDRS-Werte). Dennoch ließ sich kein signifikanter Unterschied der RNFL-Werte mithilfe der OCT nachweisen. Schlussfolgernd wird davon ausgegangen, dass Levodopa die Retina vor degenerativen Prozessen schützt, zumindest aber keinen toxischen Effekt auf die Retina hat.(63)

Dieser retinaprotektive Effekt von Levodopa wurde in einer weiteren Studie bestätigt und der hohen Effizienz von Levodopa gegenüber allen Subtypen von Dopaminrezeptoren zugeschrieben. Zugleich besitzen die dopaminergen amakrinen Zellen der Retina ein hohes Absorptionsvermögen, was deren gute Ansprechbarkeit auf die exogene Levodopatherapie erklärt. Weiterhin ließ sich eine geringere Verdünnung der RNFL von Levodopa-behandelten Patienten im Vergleich zu mit Dopaminagonisten-behandelten Patienten feststellen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Levodopa höhere retinaprotektive Effekte gegenüber Dopaminagonisten aufweist.(63,64)

Eine post-mortem Studie konnte zeigen, dass die retinale Dopaminkonzentration von Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen verringert ist. Substituierten diese jedoch kurz vor ihrem Tod Levodopa, konnte eine annähernd normale Konzentration nachgewiesen werden.(16)

Auch die Farbsehfähigkeit wird durch die orale Levodopa Gabe verbessert. Hierzu verglich eine Studie die Ergebnisse des Farnsworth-Munsell 100 Hue Tests vor und nach der morgendlichen Levodopa Gabe von 19 Parkinson-Patienten. Die Testergebnisse des FMT verbesserten sich nach der oralen Levodopa-Gabe signifikant, gleichermaßen die motorischen Fähigkeiten. Ein Einfluss von Levodopa auf die Farbachsen konnte nicht nachgewiesen werden. Der positive Effekt dopaminergischer Komedikation (Dopaminagonisten) auf die Ergebnisse kann ausgeschlossen werden, da diese erst nach Vollendung des gesamten Procedere verabreicht wurden. Schlussfolgernd konstatiert diese Studie, dass die verminderte Farbsehfähigkeit der Parkinson-Patienten wohl nicht ausschließlich dem Dopaminmangel der Retina geschuldet ist, sondern auch

Abnormalitäten der übergeordneten visuellen Zentren (Corpus geniculatum laterale und visueller Kortex).(17)

Des Weiteren wurde eine verbesserte Reizweiterleitung mithilfe des Elektretinogramms (ERG) nach Levodopa-Infusion beschrieben.(65) Im Vergleich standen sechs durch Levodopa-Infusion behandelte Patienten mit sieben unbehandelten Patienten. Die Spannungsänderung der retinalen Zellen bei Lichteinfall wurde mithilfe des Ganzfeld-Elektretinogramms gemessen. Eine verlängerte Latenzzeit der visuell-evozierten Potentiale (VEP) bei Parkinson-Patienten ist bereits bekannt und wird auf die dopaminergen Leitungsbahnen zurückgeführt. Die unbehandelten Patienten zeigten eine verlängerte Latenzzeit der blauen Zapfenzellen des ipsilateralen Auges im Vergleich zum kontralateralen Auge der stärker betroffenen Seite. Fünf der behandelten Patienten zeigten eine verbesserte visuelle Reaktionsfähigkeit, bei einem jedoch verschlechterten sich die ERG-Antworten. Dieser war allerdings auch am längsten erkrankt und substituierte langjährig Levodopa, was auf eine mögliche Toxizität von Levodopa hinweisen könnte. Diese Studie schlussfolgert, dass Levodopa bzw. seine Metabolite die Blut-Retina-Schranke passieren können und zur normalen Weiterleitung der Lichtreize beiträgt. Die Erhöhung der A-Welle durch Levodopa lässt auf eine Interaktion mit den Photorezeptoren schließen und bestätigt vorausgegangene Hinweise auf Dopaminrezeptoren in den äußeren Segmenten der Photorezeptoren.(65)

Eine weitere Studie konnte ein Herabsinken der abnormal erhöhten Amplitude der B-Welle im Elektretinogramm nach Levodopa Gabe feststellen. Diese resultiert aus den bipolaren Zellen der Retina, in denen eine maximale Dopaminaktivität herrscht. Gleichmaßen wurden Blutproben entnommen. Die Plasmakonzentration von Levodopa erreichte 30-90min nach Zufuhr ihr Maximum, um danach langsam wieder auf ihre Ausgangswerte abzufallen. Die Amplitude der B-Welle hingegen sank stetig, erreichte aber erst 120min nach der Einnahme Signifikanz durch ihren Minimalwert, etwa 60min verspätet zu der Plasmakonzentration. Ursachen für den zeitlichen Versatz sind sowohl das Überqueren der Blut-Retina-Schranke als auch der Formationsprozess von Levodopa in seine aktiven Metabolite.(66)

Andere Studien berichten von einem antioxidativen und neuroprotektiven Effekt von Dopaminagonisten, sowohl in-vivo als auch in-vitro. Demnach soll der Dopaminagonist Pramipexol vor Zellschädigungen durch Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) schützen und die Levodopa-induzierte Apoptose der dopaminergen Zelllinie MES 23.5 abschwächen. Diese gekreuzte Zelllinie verkörpert in-vitro viele Eigenschaften der dopaminergen Neurone der Substantia Nigra

Pars compacta. Zudem wird ihm ein guter therapeutischer Effekt mit geringem Nebenwirkungsprofil zugeschrieben.(3)

Andere Studien hingegen sehen keinen Unterschied der retinalen Schichtdicken zwischen behandelten und unbehandelten Patienten. Aus ihnen geht hervor, dass Levodopa zwar die Dopaminkonzentration der Retina erhöht und auch die visuellen Funktionen der Patienten verbessern mag, jedoch nicht deren degenerative Prozesse stoppt.(8,49)

Dennoch sind Studien zu dieser Thematik spärlich und bedürfen weiterer Forschung.

## **1.7. Herleitung der Aufgabenstellung und Zielsetzung der Arbeit**

Ziel unserer Studie war es herauszufinden, welche Parameter Einfluss auf die Farbsehfähigkeit bei Parkinson-Patienten nehmen. Visuelle Dysfunktionen und Beeinträchtigungen der Farbsehkraft wurden bereits gehäuft beschrieben. Deren Ursache und die Rolle der retinalen dopaminergen Zellen konnten jedoch noch nicht hinreichend geklärt werden. Weiterhin ist die Verdünnung der Netzhaut bei Parkinson-Patienten Bestandteil vieler Studien. Der Einfluss von Levodopa wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Steht auf der einen Seite dessen mögliche Toxizität im Raum, belegen wiederum andere Studien den positiven Einfluss von Levodopa auf die Farbsehkraft und einen retinaprotektiven Effekt.

Während vorausgegangene Studien häufig nur einzelne Parameter isoliert betrachtet haben, bestand unser Anliegen darin, diese Parameter in einer Studie zu vereinen und gegeneinander zu korrigieren. So versuchten wir eine Verbindung zwischen der eingeschränkten Farbsehfähigkeit und den strukturellen Veränderungen der Netzhaut in Form der OCT-Ergebnisse herzustellen. Weiterhin korrigierten wir diese morphologischen und funktionellen Werte gegen das Alter der Patienten, um physiologische Alterungsprozesse auszugrenzen. Abweichend von vorherigen Studien, integrierten und berücksichtigten wir die Schwere der Erkrankung (UPDRS-Werte) und die Medikation in Form der täglichen Levodopa-Äquivalenzdosis (LED). Auch gruppieren wir die Patienten gemäß ihrer Therapie in eine Levodopa-und-Äquivalentpräparat-behandelte Gruppe und eine non-Levodopa-aber-Äquivalentpräparat-behandelte Gruppe, um mögliche Auswirkungen von Levodopa zu analysieren. Mithilfe eines Fragebogens zur visuellen Lebensqualität ermittelten wir das subjektive Empfinden der Patienten und verglichen dies mit objektiven klinischen Parametern, wie dem FMT und Visus-Test.

## **2. Methodik**

### **2.1. Studienpopulation und Studienkriterien**

In unserer Studie wurden 49 Patienten mit der Diagnose idiopathischer Morbus Parkinson untersucht. 19 dieser Patienten konnten den FMT aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands nicht erfolgreich absolvieren und wurden von der Studie ausgeschlossen. Die statistische Auswertung umfasst somit nur eine Kohorte von 30 Patienten. Die Rekrutierung der Patienten und Durchführung der Untersuchungen fanden von August bis November 2011 im St. Joseph Krankenhaus Berlin-Weißensee statt. Ein Überblick der Kohorte findet sich im weiteren Verlauf in Tabelle 1.

Während der gesamten Untersuchungen unterlagen die Patienten ihrer gewöhnlichen Medikation.

Wir versuchten, die Tests bei allen Probanden in der gleichen Reihenfolge und im Laufe des Vormittags durchzuführen. Aufgrund von Erschöpfung und Müdigkeit war dies nur bedingt möglich. So mussten die Tests zum Teil auf zwei Tage aufgeteilt werden.

Ausschlusskriterien bezüglich der OCT waren ungenügende Scan-Qualität gemäß aktueller Qualitätsrichtlinien (OSCAR-IB) (67,68), eine Signalstärke  $<7/10$  und inkorrekte Schichtsegmentation aufgrund von technischen Artefakten im Scan. Des Weiteren wurden Patienten mit den Diagnosen Alzheimer Krankheit, Glaukom, Makuladegeneration und anderen retinalen Erkrankungen von der Studie ausgeschlossen. Diesen Kriterien folgend, mussten wir 14 RNFL- und 30 Makulascans von unserer Studie ausschließen. Von den RNFL-Scans wurden 13 Scans nach der Qualitätskontrolle aufgrund von unzureichender Qualität ausgeschlossen, bei einem Auge war eine Messung aufgrund des schlechten Allgemeinzustands nicht mehr möglich. Folglich gibt es von 46 Augen RNFL-Werte und von 30 Augen Makulascans.

Insgesamt konnten die OCT-Scans von 17 Patienten beider Augen und von 12 Patienten nur eines Auges ausgewertet werden. Bei einem Patienten mussten beide Augen ausgeschlossen werden.

Da die intraretinale Segmentation mithilfe der Makulascans durchgeführt wird, konnten hier ebenfalls nur Werte von 30 Augen generiert werden.

Die Visus-Werte konnten von allen 30 Patienten, folglich von 60 Augen, ermittelt werden.

Die Beantwortung des visuellen Fragebogens in Form des „National Eye Institute Visual Function Questionnaire“ (NEI-VFQ)(69) bereitete einigen Patienten aufgrund von vorzeitiger Ermüdung Schwierigkeiten. War dies der Fall, verlasen wir die Fragen und kreuzten die zutreffende Antwort stellvertretend für die Patienten an. Auf diesem Weg konnte der NEI-VFQ ebenfalls von allen 30 Patienten beantwortet werden.

Die Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr(70) konnte bei 28 der 30 Patienten ermittelt werden. Die UPDRS-Werte(71) liegen von allen 30 Patienten vor.

Weiterhin nutzten wir bereits erfasste FMT-Daten gesunder Kontrollen, die uns vom St. Joseph Krankenhaus Berlin-Weißensee zur Verfügung gestellt wurden. Diese Kohorte umfasst 34 Personen.

## **2.2. Studienprotokoll**

Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission genehmigt und alle Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis gemäß der Deklaration von Helsinki von 1964. Diese beinhaltet die „Ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“.

### 2.3. Bedeutung und Berechnung der Levodopa Äquivalenzdosis

Wie bereits erwähnt, ist die Medikation des Morbus Parkinson sehr mannigfaltig und von verschiedenen Faktoren, wie Alter und Schweregrad abhängig. So substituieren einige Patienten ausschließlich Levodopa, andere in Kombination mit Äquivalentpräparaten und wieder andere bekamen (noch) gar kein Levodopa, aber Äquivalentpräparate. Ein Vergleich der täglich wirksamen Gesamtdosis jedes Patienten ist daher schwierig und bedarf eines Umrechnungsfaktors.

Basierend auf dem Verfahren des Artikels „Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease“ berechneten wir daher für jeden von uns untersuchten Patienten die tägliche Levodopa Äquivalenzdosis (LED, Levodopa Equivalent Dose).(72)

Die LED eines Medikaments wurde definiert als die Menge, die die gleiche symptomatische Wirkung wie 100mg Levodopa mit sofortiger Freisetzung (nicht-retardierter Wirkung) hat.

So hat jedes Präparat einen Umrechnungsfaktor. Levodopa hat den Faktor 1. Dieser wird mit der täglich eingenommen Menge dieses Präparats (Angabe in mg) multipliziert. Am Ende werden die Produkte aller täglich eingenommen Präparate addiert und ergeben die Gesamt-LED.

Ziel dieses Artikels(72) soll sein, verschiedene Fälle anhand eines einheitlichen Umrechnungsfaktors zu vergleichen. Da es in der Vergangenheit schwierig war, die verschiedenen Arzneiregime zur Behandlung des Morbus Parkinson objektiv zu vergleichen, wurden basierend auf vorausgegangenen LED-Studien einheitliche Umrechnungsfaktoren geschaffen.

Die Berechnung der LED dient ausdrücklich nur der Interpretation und dem Vergleich von Arzneiregimen großer Fallstudien und sollte nicht für die Dosis-Berechnung einzelner Patienten angewandt werden.(72)

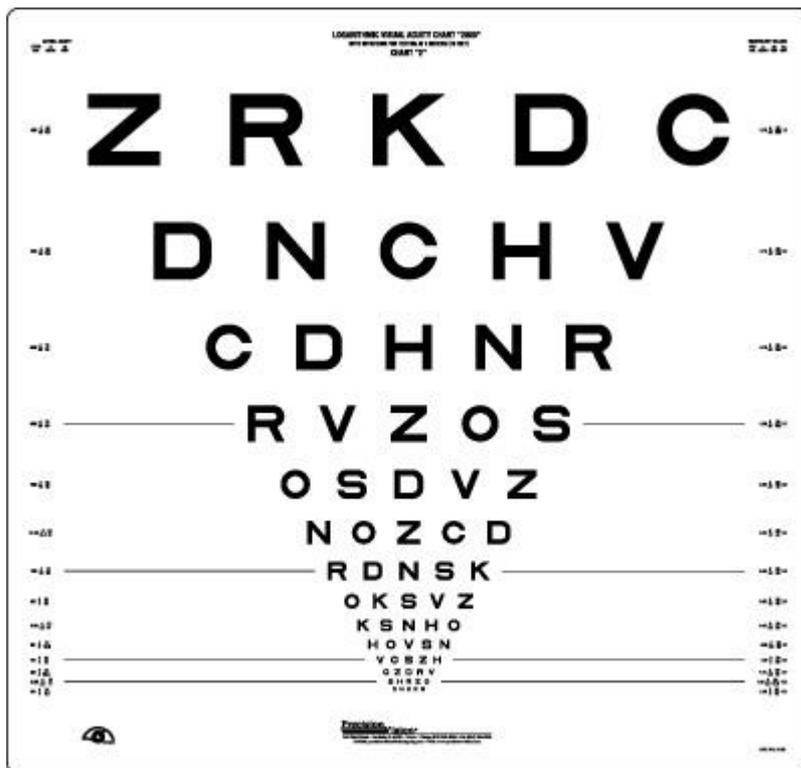
## 2.4. Klinische Untersuchungen und Fragebogen zur visuellen Lebensqualität

Im Rahmen unserer Studie erhoben wir sowohl Tests zu motorischen als auch vegetativen klinischen Parametern und Schweregraden. Unser Hauptaugenmerk lag auf der Untersuchung der Retina, im Speziellen der Erfassung der Morphologie und Farbsehfähigkeit.

### Visus-Test

Zur Beurteilung der Sehschärfe jedes Probanden nutzten wir den Visus-Test in Form des Sloan-Letter-Charts (Abb. 2).

Hierzu wurden die Patienten in einem Abstand von 2m vor einer Buchstaben-Sehprobentafel positioniert. Diese gibt es in verschiedenen Kontraststufen. In unserer Studie nutzten wir ausschließlich die 100% Kontrasttafel. Dies bedeutet, dass sich die schwarzen Buchstaben klar von dem weißen Hintergrund abgrenzen. Die Buchstaben sind in Zeilen angeordnet und werden sukzessive kleiner. Jede Zeile besteht aus fünf Buchstaben. Insgesamt gibt es 12 Zeilen, wobei die erste bei einem Visus von 1,0 aus 20m Entfernung erkennbar sein sollte, die letzte nur noch aus einer Distanz von 1,6m. Jeder Patient sollte nun monokular, also mit nur einem Auge, die Zeilen von oben nach unten vorlesen. Aus der letzten vollständig und korrekt vorgetragenen Zeile ermittelten wir seinen Visus. Hierzu dividierten wir die 2 (weil unsere Probanden aus jeweils 2m Entfernung den Test absolvierten) durch die jeweilige Meter-Zahl vor der letzten korrekt vorgelesenen Zeile (die bei einem Visus von 1,0 lesbar sein sollte). Daraus ergab sich jeweils ein Dezimalwert pro Auge. Konnte der Proband nur die erste Zeile erkennen, hatte er mit 0,1 (2/20) den schlechtesten Visus-Wert. War er imstande die letzte Zeile auch noch korrekt vorzulesen, hatte er mit 1,25 (2/1,6) den besten Visus-Wert. Die Untersuchung erfolgte mit habitueller Korrektur (cum correctione, c.c.), das heißt mit Brille oder Kontaktlinsen der Patienten.



Quelle: Internet (73)

**Abb. 2:** Sehprobentafel „Sloan-Letter-Chart“

## UPDRS

Die Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) dient der Verlaufsbeobachtung von Parkinson-Patienten und wird mithilfe eines Fragebogens in Form eines Interviews erhoben. Er wird international am häufigsten angewandt und ist sowohl klinisch als auch in Studien Goldstandard bei der Beurteilung des Schweregrades von Parkinson.(71) Der Fragebogen beinhaltet 42 Fragen und gliedert sich in vier Abschnitte.

Der erste Abschnitt befasst sich mit Fragen zu „Kognitiven Funktionen, Verhalten und Stimmung“, der Zweite mit „Aktivitäten des täglichen Lebens“, der Dritte umfasst eine „Motorische Untersuchung“ und der Letzte erfragt „Komplikationen der Behandlung“. Während der erste und zweite Teil eigenständig vom Patienten beantwortet werden können, sollten der dritte und vierte Abschnitt durch den Untersucher beurteilt werden.

Der zweite und dritte Abschnitt sind in „On-“ und „Off-Phasen“ unterteilt. Vorausgesetzt der Patient substituiert zum Zeitpunkt der Erhebung des UPDRS Levodopa und leidet an Fluktuationen, soll hier jeweils getrennt ein Punktwert erfasst werden.

In den Abschnitten I-III gibt es jeweils fünf Antwortmöglichkeiten pro Frage, wobei 0 Punkte „Normal“ oder „Nicht vorhanden“ entspricht und 4 Punkte einer maximalen Einschränkung gleichkommt. In Abschnitt IV gibt es zudem die Antwortmöglichkeiten „Nein“ (entspricht 0 Punkten) und „Ja“ (entspricht 1 Punkt).

Am Ende des Interviews werden alle Punkte addiert. Ein Maximalwert von 199 Punkten stellt das schlechteste Ergebnis dar, wohingegen ein Minimalwert von 0 Punkten keinerlei Behinderung bedeutet. Zudem erhält man für jeden Abschnitt I-IV einen Unterwert und kann somit zwischen den einzelnen Kategorien differenzieren bzw. feststellen, welcher Part am stärksten beeinträchtigt ist.

Zum Zeitpunkt der Erfassung des UPDRS unterlagen alle Patienten unserer Studie ihrer gewöhnlichen Medikation.

### **Hoehn und Yahr**

Erweiternd dazu erfassten wir die „Modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr“.(70) Diese dient als grobe Einschätzung des Schweregrades und beurteilt lediglich die motorischen Beeinträchtigungen. Mithilfe eines Zugtests wird die Standunsicherheit des Patienten geprüft. Der Untersucher zieht ruckartig an den Schultern des Probanden, während dieser ihm den Rücken zukehrt. Die Stadieneinteilung reicht von 0 (keine Anzeichen der Erkrankung) bis 5 (Ohne Hilfe auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig).

### **NEI-VFQ und IVIS**

Des Weiteren sollten die Teilnehmer Fragebögen zur visuellen Lebensqualität, den sogenannten „National Eye Institute Visual Function Questionnaire“ (NEI-VFQ-39) und den „Impact of Visual Impairment Scale“ (IVIS) ausfüllen. Beide Fragebögen beziehen sich auf das Sehvermögen mit Sehhilfe (Brille oder Kontaktlinsen) und sollten weitgehend selbstständig ausgefüllt werden. Da dies aufgrund des Tremors und/oder vorzeitiger Ermüdung häufig nicht möglich war, verlasen wir die Fragen und setzten die jeweiligen Kreuze bei der zutreffenden Antwort.

Der IVIS besteht lediglich aus fünf Fragen, die sich auf alltägliche Aktivitäten wie Lesen oder Fernsehen beziehen. Der Proband hat jeweils vier Antwortmöglichkeiten von Null („überhaupt nicht schwierig“) bis Drei („Nicht möglich wegen Sehproblemen“). Die Werte der fünf Fragen wurden jeweils addiert. Ein Minimalwert von Null bedeutet, es besteht keinerlei

Beeinträchtigung der Sehkraft, ein Maximalwert von 15 entspricht einer starken Sehbehinderung.

Der NEI-VFQ-39 gehört zu den bekanntesten und gebräuchlichsten ophthalmologischen Fragebögen weltweit und wurde in viele Sprachen übersetzt.(74) Er dient der Erfassung der visuellen Lebensqualität und besteht aus 39 Items, die gemäß einer Likert-Skala aufgebaut sind. Dabei werden positive oder negative Aussagen über die Schwierigkeit bei der Bewerkstelligung verschiedener Sehfunktionen wie Lesen oder Autofahren formuliert, zu dem die Befragten Zustimmung oder Ablehnung in mehreren, vorgegebenen Abstufungen äußern können.(75) Die Likert-Skala für jedes Item kann von 1 („keine Schwierigkeiten“ bzw. „keine Belastung“) bis 5 („sehr starke Schwierigkeiten“ bzw. „sehr starke Belastung“) beantwortet werden. Der ursprüngliche NEI-VFQ bestand aus 51 Items. Darauf folgte eine Kurzversion, der NEI-VFQ-25 mit 26 Items.(74) Aus diesem entwickelte sich mit 13 zusätzlichen Items der NEI-VFQ-39, welcher in unserer Studie Anwendung fand. Dieser besteht aus insgesamt 12 Untergruppen. Davon sind 11 sehspezifisch, eine bezieht sich auf die allgemeine Gesundheit der Patienten. Die Untergruppen sind allgemeiner Gesundheitszustand (2 Items), allgemeine Sehkraft (2 Items), Augenschmerzen (2 Items), Nahsicht (6 Items), Fernsicht (6 Items), sehspezifische Sozialfunktionen (3 Items), sehspezifische psychische Probleme (5 Items), sehspezifische Wertigkeitsprobleme (4 Items), sehspezifische Abhängigkeit von Anderen (4 Items), Probleme beim Autofahren (3 Items), Farbsehfähigkeit (1 Item) und periphere Sehkraft (1 Item).(74)

Für die Auswertung werden alle Item- und Skalenwerte und der Summenscore des gesamten NEI-VFQ-39 in Werte von 0 („schlechtmöglicher Wert“) bis 100 („bestmöglicher Wert“) transformiert.(69,75)

## 2.5. Optische Kohärenztomographie

Die morphologische Diagnostik der Retina wurde mithilfe der Optischen Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt. Diese non-invasive Untersuchungsmethode ermöglicht eine hochauflösende Darstellung des vorderen und hinteren Augenabschnitts in Form von Querschnittsbildern.(35)

Das Prinzip der OCT ist vergleichbar mit dem akustischen Verfahren der Sonographie. Es wurde erstmals 1991 von Huang et al. (76,77) beschrieben und dient der räumlichen Tiefenmessung. Dazu wird Licht einer bestimmten Wellenlänge (im Infrarotbereich 800-1350nm) axial eingestrahlt und an Grenzschichten des Netzhautgewebes reflektiert. Das zurückgestreute Licht wird in einem Interferometer ausgewertet. Der Gewebekontrast stammt von Streuprozessen an Strukturgrenzen, die einen Übergang im optischen Brechungsindex darstellen. Analog zur sonographischen Diagnostik wird eine Tiefenmessung an einer definierten Position auf der Retina als A-Scan bezeichnet. Ein aus mehreren A-Scans zusammengesetztes zweidimensionales Bild wird als B-Scan betitelt. Anhand mehrerer B-Scans können moderne OCT-Geräte mit hohen Aufnahmegeschwindigkeiten ein Volumen generieren.

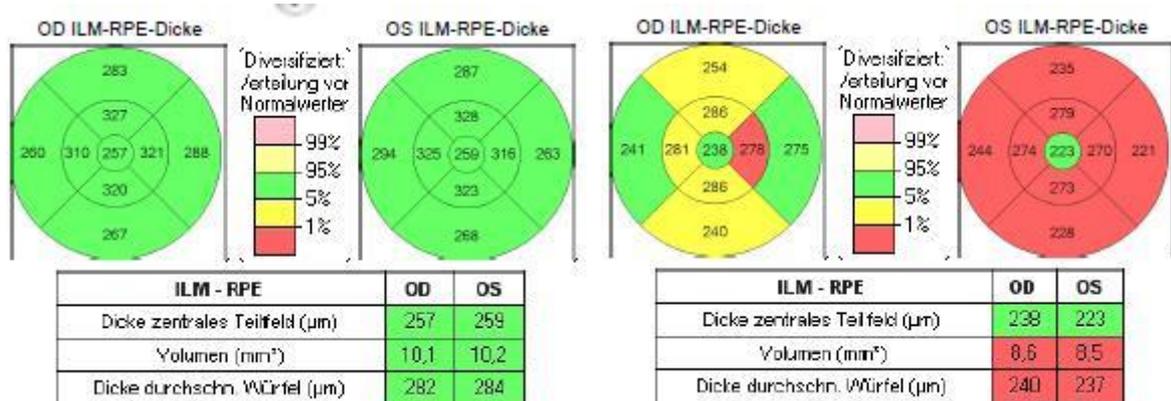
Die Untersuchung ist günstig, schnell und einfach durchführbar. Aufgrund der Eindringtiefe von 1-3mm und der hohen axialen Auflösung von  $<10\mu\text{m}$ , kann die Retina sehr präzise abgebildet werden. Die verschiedenen anatomischen Strukturen (Zellschichten und Membranen) lassen sich durch ihre unterschiedlichen Rückstreuoeffizienten gut voneinander abgrenzen.

Im Vergleich zu früheren OCT-Geräten, erlaubt das von uns eingesetzte Spectral Domain OCT (Cirrus HD-OCT Version 5.0, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) eine höhere axiale und temporale Auflösung und ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis.(36) Durch die höhere Geschwindigkeit und Sensitivität werden auch bei den motorisch eingeschränkten Parkinson-Patienten detaillierte Scans ermöglicht. HD-OCT steht für „High-Definition Optical Coherence Tomography“ (Hochauflösende optische Kohärenztomografie).

Die Untersuchung erfolgte monokular für beide Augen. Es wurden keine Pharmaka zur Pupillendilatation eingesetzt.

Für die Makuladickenanalyse wurden Volumenscans erstellt, die automatisch den Bereich zwischen innerer Grenzmembran (ILM, Inner Limiting Membrane) und retinalem Pigmentepithel (RPE) erfassen. Hierzu nutzten wir den „Macular Cube 200x200“ Einstellwert,

welcher einen 6 x 6 mm<sup>2</sup> großen Würfel um die Fovea centralis mithilfe von 200x200 A-Scans (axiale Scans) abbildet. Mithilfe einer Segmentationssoftware wird das totale Makulavolumen (TMV, Total Macular Volume) als das Volumen zwischen ILM und innerer Grenze des RPE in einem Kreis mit einem Durchmesser von 6mm um die Fovea centralis definiert. Hieraus ergeben sich die Durchschnittsdicken der neun Makula-Teilfelder gemäß der „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ (ETDRS-Ring) bestehend aus drei konzentrischen Kreisen (Abb. 3).(78) Ein zentraler Zirkel von 1mm Durchmesser umfasst die foveale Region. Ein innerer und ein äußerer Ring von 3 und 6mm Durchmesser sind jeweils unterteilt in vier Quadranten (superior, inferior, temporal, nasal). Die gemessenen Dicken können dann entsprechend des Alters mit einer geräteinternen normativen Datenbank, welche Durchschnittswerte von Testpersonen enthält, verglichen werden.



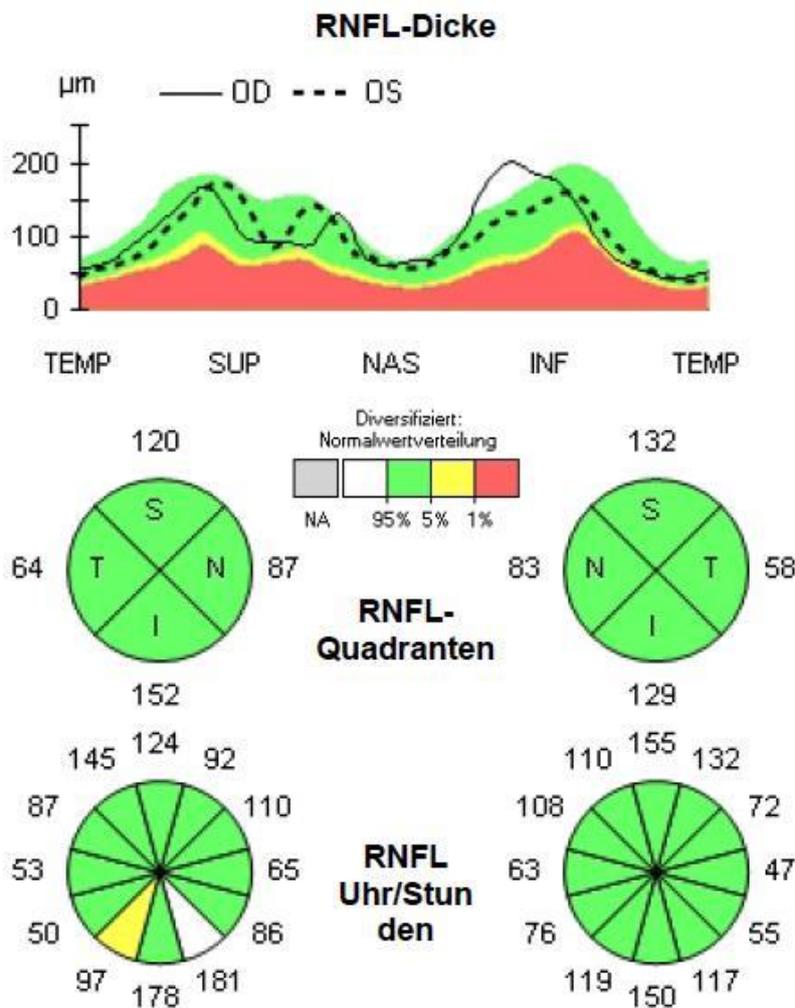
Abk.: OD=Oculus dexter (rechtes Auge), OS=Oculus sinister (linkes Auge), ILM=innere Grenzmembran, RPE=Pigmentepithel

**Abb. 3: ETDRS-Ring gesunder Proband (links) vs. Patient (rechts)**

Für die Analyse der peripapillären Nervenfaserschichtdicke (pRNFL, peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer) wurden Volumenscans der Papille mithilfe der „Optic Disc Cube 200x200“ Einstellung erstellt. Dieser Scan umfasst ebenfalls 6 x 6 mm<sup>2</sup> um die Sehnervpapille bestehend aus 200 x 200 A-Scans. Basierend auf der Papillen-Position platziert das Gerät automatisch einen Berechnungskreis mit einem Durchmesser von 3,4 mm gleichmäßig um deren Mittelpunkt und erfasst somit die peripapilläre RNFL-Dicke. Eine Segmentationssoftware bestimmt die Position der inneren Grenzmembran (ILM) und der äußeren Grenze der RNFL und erstellt hieraus eine zweidimensionale Abbildung der peripapillären RNFL. Die anschließende Analyse

umfasst die Vermessung der RNFL-Durchschnittsdicke, die Einteilung der RNFL in Quadranten (superior, inferior, temporal und nasal) und die 12-Stunden-Einteilung (Zifferblatt) bei 30° RNFL. Den 12-Stunden-Sektoren werden für das rechte Auge im Uhrzeigersinn Nummern von Position C1-C12 zugeteilt, für das linke Auge entgegen des Uhrzeigersinns (Abb. 4).

Auch hier werden die Daten jedes Patienten mit einer geräteinternen normativen Datenbank altersentsprechend verglichen und aufgeschlüsselt. Farbkodiert erscheinen die RNFL-Dicken mit Werten innerhalb der Norm in grün (P=5-95%), Grenzwerte in gelb (1% < P < 5%) und Werte außerhalb der Norm in rot (P < 1%). P entspricht in diesem Fall Perzentilen.(79)



Abk.: OD=Oculus dexter (rechtes Auge), OS=Oculus sinister (linkes Auge), RNFL=Nervenfaserschicht, Einteilung der Quadranten: Temp=Temporal (T), Sup=Superior (S), Nas=Nasal (N), Inf=Inferior (I)

**Abb. 4: Darstellung RNFL-Dicke, RNFL-Quadranten und RNFL-12-Stunden-Einteilung**

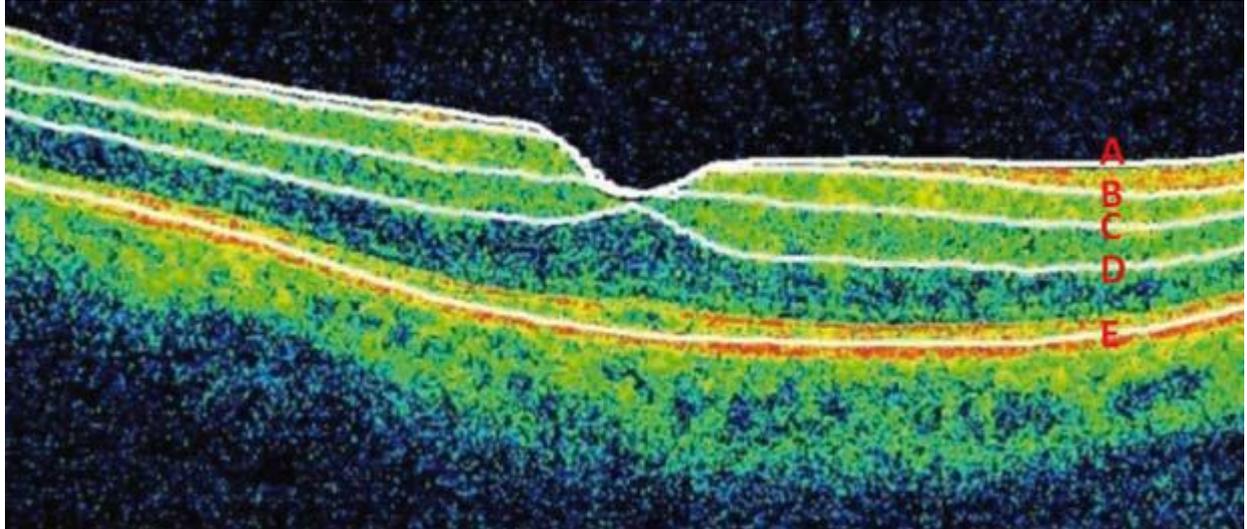
Noch vor der Analyse wurde die Scanqualität beurteilt. Die Signalstärke basiert auf einem geräteinternen Qualitätsfaktor, welcher mithilfe des Signal-zu-Rausch-Abstands ermittelt wurde. Die Ergebnisse der Signalstärke werden in einer Skala von 1 (schwache Bildqualität) bis 10 (exzellente Bildqualität) dargestellt. Nur Scans mit einer Bildqualität  $>7/10$  wurden zur weiteren Analyse genutzt. Auch wurden Scans mit zu starken Artefakten aufgrund von Augenbewegungen oder Blinzelreflexen von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Des Weiteren wurde eine intraretinale Segmentierung für die Makulascans durchgeführt. Hierzu arbeiteten wir in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Professor Peter A. Calabresi an der Klinik für Neurologie der John Hopkins Universität (Baltimore, Maryland, USA). Dort wurde unser Bildmaterial mithilfe einer Segmentationssoftware von einem geblindeten Operator analysiert.

Die OCT vermag die retinalen Schichten aufgrund ihrer unterschiedlichen Rückstreuung zu unterscheiden. Dies ermöglicht eine Segmentierung der einzelnen retinalen Schichten. Die Segmentation erfolgt in 3D und mithilfe anatomischer Grenzen jedes A-Scans. Die „Region of Interest“ (ROI) für die Segmentierungsalgorithmen beinhaltet das retinale Gewebe zwischen ILM und RPE, welche bereits mithilfe der OCT-Algorithmen identifiziert wurden, und umfasst einen elliptischen Anulus um die Fovea centralis. Dort ist die dichteste Zellkonzentration und folglich erscheinen die retinalen Schichten durchschnittlich am dicksten. Die vertikalen inneren und äußeren Radien betragen 0,5 und 2,0mm, die horizontalen inneren und äußeren Radien 0,6 und 2,4mm parafoveal.(79,80) Dieses Segmentierungsprotokoll wurde in vorausgegangenen Studien als reproduzierbar erachtet.(78,79)

Um die Randgebiete der verschiedenen Schichten klarer zu erkennen und das Rauschen zu reduzieren, wurden die Bilder gefiltert. Nach der Filterung wurden die Bilder der Grenzschichten mit den vorherigen anatomischen Informationen kombiniert.(78) Dies vereinfachte die Identifikation der zu interessierenden Grenzen: RNFL-OB (Outer Boundary, äußere Grenze der RNFL), IPL-OB (äußere Grenze der inneren plexiformen Schicht) und OPL-OB (äußere Grenze der äußeren plexiformen Schicht). Mithilfe dieser Grenzen erfolgte die Bemessung der Dicken folgender zusammengesetzter Makulaschichten: Ganglienzellschicht (GCL) + Innere plexiforme Schicht (IPL) bilden zusammen die GCIPL, Innere Körnerschicht (INL) + Äußere plexiforme Schicht (OPL) bilden zusammengefasst die INL/OPL und die Äußere Körnerschicht (ONL) inklusive den inneren und äußeren Photorezeptorsegmenten werden zur ONL/PRL zusammengefasst.(78)

Abbildung 5 zeigt die durch die Segmentationssoftware generierten Grenzschichten des Makulascans.



**A:** Innere Grenzmembran (ILM), **B:** Äußere Grenze der RNFL (RNFL-OB), **C:** Äußere Grenze der inneren plexiformen Schicht (IPL-OB), **D:** Äußere Grenze der äußeren plexiformen Schicht (OPL-OB), **E:** Innere Grenze des Pigmentepithels

**Abb. 5: Durch die Software generierte Grenzen bei der intraretinalen Segmentation**

## 2.6. Farnsworth-Munsell 100 Hue Test

Der Farnsworth-Munsell 100 Hue Test, im Folgenden kurz FMT abgekürzt, gehört zu den bekanntesten Farbsehtests. Er wurde 1943 entwickelt und dient der Ermittlung von Farbfehlsichtigkeit durch Farbton-Diskrimination. Die aktuelle Version stammt aus dem Jahr 1957.(21)

Das Test-Set besteht aus vier Ablagekästen mit insgesamt 85 herausnehmbaren Farbkapseln. Diese sind farblich abgestuft und umfassen das gesamte sichtbare Farbspektrum. Der erste Kasten reicht von magenta bis gelb (Kapseln 85, 1-22), der Zweite von gelb bis blaugrün (Kapseln 21-43), der Dritte von blaugrün bis blau (Kapseln 42-64) und der Vierte von blau über violett bis magenta (Kapseln 63-85). Der Proband soll nun binokular und beidhändig Kasten für Kasten die Kapseln in der folgerichtigen Farbabstufung des Farbtons zurück in die Kästen ordnen. Die erste und letzte Kapsel jedes Kastens sind fixiert und dienen der Orientierung. Jede Kapsel ist bodenseitig mit einer Nummer versehen, welche der Auswertung dient.(81)

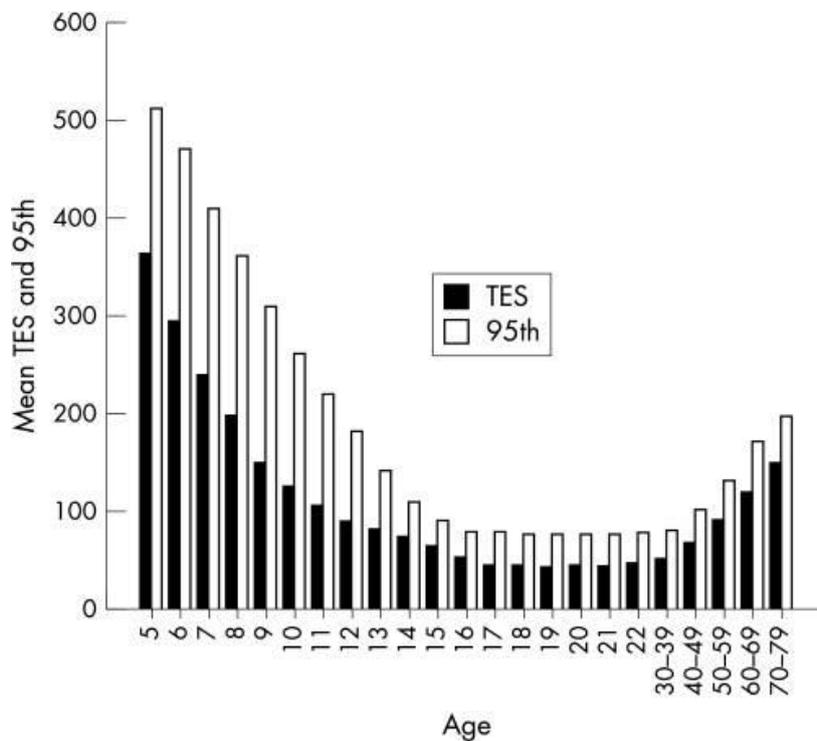
Der Test wurde bei Tageslicht durchgeführt und unterlag keiner zeitlichen Limitation. Auch waren die Probanden jederzeit befugt, die bereits einsortierten Kapseln erneut umzuordnen.

Nach Vollendung des Tests wurden die Ergebnisse entsprechend der bodenseitigen Nummer jeder Kapsel in ein kreisförmiges Diagramm übertragen. Anhand der Distanz zum Zentrum des Zirkels ermittelten wir den Fehlerwert (ES=Error Score) für jede Kapsel. Dieser entspricht dem Grad der Abweichung einer Kapsel von seiner korrekten Position. Die Summe aller vier Kästen ergab den totalen Fehlerwert (TES=Total Error Score). Werden alle Kapseln korrekt eingeordnet, ergibt sich ein Fehlerwert von Null.

Weiterhin wurde das Vorhandensein von Farbachsen geprüft. Hierzu wurden die TES-Werte in eine blau-gelbe (PES-BY=Partial Error Score Blue-Yellow) und eine rot-grüne Achse (PES-RG=Partial Error Score Red-Green) unterteilt. Die Kapseln 13-33 und 55-75 entsprechen der rot-grünen Achse, die Kapseln 1-12, 34-54 und 76-84 entsprechen der blau-gelben Achse.(21)

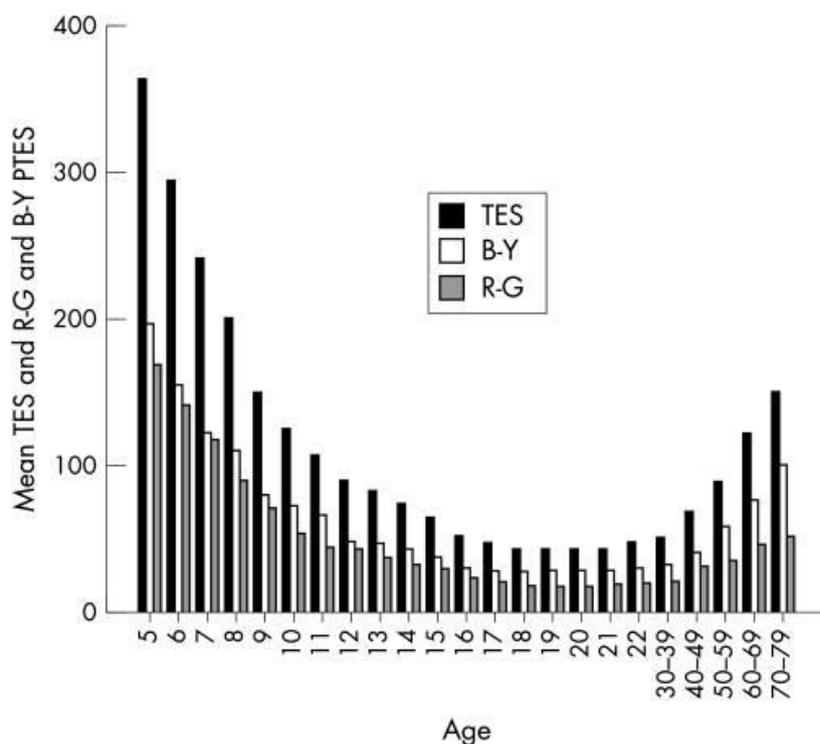
Je höher TES, desto schlechter die Farbsehfähigkeit. Eine Einteilung in „normale“ und „pathologische“ Farbsehfähigkeit basiert auf der Abnormalitätsgrenze von TES >95%. Alle Werte unterhalb des 95% Konfidenzintervalls sind als normal, alle Werte oberhalb als pathologisch einzustufen. Diese Einteilung bezieht sich auf eine normative Datenbank von 395 gesunden Probanden zwischen 5-79 Jahren. Die Graphen (Abb. 6 und 7) bilden eine U-förmige

Funktion.(21) Die Altersgruppe zwischen 17-22 Jahren schnitt mit mittleren TES-Werten <50 am besten ab, wohingegen jüngere und ältere Patienten deutlich schlechtere Ergebnisse erzielten. Auch ist mit zunehmendem Alter eine deutliche Diskrepanz zwischen den Farbachsen zu erkennen. Während die rot-grüne (R-G) Farbachse geringe Fehlerwerte aufweist, zeigt die blaugelbe (B-Y) Achse mit dem Alter steigende Beeinträchtigungen.(21) Eine weitere Studie von 1962 konnte ebenfalls zeigen, dass die Altersgruppe 20-29 Jahre mit einem durchschnittlichen totalen Fehlerwert von 40 am besten abschnitt. Jüngere und ältere Probanden erzielten deutlich höhere TES-Werte. Ab dem 30. Lebensjahr stieg der TES um etwa 15 Fehlerpunkte je Dekade an.(82) Diese Normwerte dienen der klinischen Einschätzung von pathologischen Veränderungen. Ein Update dieser Studie aus dem Jahr 1982 ergab weiterhin, dass eine binokulare Testdurchführung und Erfahrungswerte signifikant bessere Ergebnisse erzielten als ein monokular und erstmalig durchgeführter Test.(83)



Quelle: Kinnear und Sahraie, 2002 (21)

**Abb. 6: Korrelation TES und 95% Konfidenzintervall - Alter**



Quelle: Kinnear und Sahraie, 2002 (21)

**Abb. 7: Korrelation TES/ Rot-Grüne (RG)/ Blau-Gelbe (BY) Farbachse – Alter**

Eine vorausgegangene Histogramm-Studie von Kinnear hat zudem gezeigt, dass die Verteilung der Fehlerwerte in natürlichen Zahlen sehr verzerrt ist, wohingegen die Quadratwurzeln der Fehlerwerte ( $\sqrt{\text{TES}}$ ) eine zufriedenstellende symmetrische Gauß'sche Normalverteilung ergeben.(81) Demgegenüber konstatiert eine andere Studie, die Wahl der Transformation sei bis zu einem gewissen Grad willkürlich und von der Population abhängig. Laut dieser Studie resultiert eine schiefe Verteilung der TES-Werte aus einer schiefen Verteilung der ES-Werte. Je höher der mittlere Fehlerwert (mean ES) für eine Kapsel ist, desto unwahrscheinlicher ist eine schiefe/verzerrte Verteilung.(84) Dementsprechend ermittelten wir sowohl die Verteilung der natürlichen TES-Werte als auch die der Quadratwurzel der ursprünglichen Fehlerwerte (Null wird als Wurzel aus Null angesehen). Da beide Ergebnisse kaum abweichende Verteilungen hervorbrachten und das Thema nach wie vor kontrovers diskutiert wird, entschieden wir uns in unserer Studie nur mit den natürlichen TES-Werten zu arbeiten.

Die Aussagekraft der Testergebnisse wird durch die eingeschränkte willkürliche Motorik der Parkinson Patienten limitiert. So bedarf es fein abgestimmter Bewegungen und einer Planung, um die Farbkapseln folgerichtig in die Kästen einzuordnen. Sowohl die kognitiven als auch motorischen Beeinträchtigungen der Patienten scheinen die FMT-Ergebnisse in Abhängigkeit von der Medikation mehr oder weniger stark zu beeinflussen.(19,22)

## **2.7. Statistik**

Die Datenanalyse wurde mithilfe der SPSS Statistik-Software (Version 22.0, IBM, NY, USA) durchgeführt. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen (Signifikanzniveau 5%). Es erfolgten keine Stichprobenkalkulation oder Poweranalyse im Voraus. Zudem wurden p-Werte nicht für Mehrfachvergleiche korrigiert. Diese Studie sollte daher als explorativ angesehen werden.

Gruppendemographien und klinische Parameter wurden zwischen den „Levodopa-behandelten“ und den „nicht-Levodopa-behandelten“ Patienten verglichen. Dies erfolgte mithilfe des Student's t Test für kontinuierliche und mithilfe des Chi<sup>2</sup> Tests für kategoriale Variablen. „Nicht-Levodopa-behandelt“ bedeutet im Folgenden, dass die Patienten zwar kein Levodopa, aber ggf. Äquivalentpräparate substituierten.

### **NEI-VFQ**

Die Auswertung des NEI-VFQ erfolgte als Gesamtsumme und als Teilsumme der jeweils 12 Untergruppen. Die Ergebnisse der „Levodopa-behandelten“ und der „nicht-Levodopa-behandelten“ Gruppe wurden separat voneinander betrachtet. Weiterhin wurde eine Zuordnung in „normal“ und „beeinträchtigt“ für jede Untergruppe vorgenommen. „Normal“ bedeutet, dass der Patient in einer Kategorie keine Schwierigkeiten angegeben hat.

### **FMT**

Für die Auswertung des FMT unserer Patienten und der gesunden Kohorte ermittelten wir TES und die Partialfehlerwerte für die blau-gelbe (PES-BY) und die rot-grüne (PES-RG) Farbachse.

Unterschiede zwischen den Ausprägungen der blau-gelben und rot-grünen Farbachsen unserer Patientengruppe wurden mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für abhängige Stichproben analysiert. Ein Gruppenvergleich zwischen den „Levodopa-behandelten“ und den „nicht-Levodopa-behandelten“ Patienten erfolgte mithilfe der Analysis of Variance (ANOVA). Weiterhin wurde mithilfe der linearen Regression die Korrelation von FMT und Alter bestimmt.

Die FMT-Ergebnisse der Patienten und der gesunden Kohorte wurden mithilfe der Analysis of Covariance (ANCOVA) korrigiert gegen das Alter der Patienten/Probanden verglichen.

Gruppenunterschiede zwischen dem Alter der gesunden Kohorte und dem Alter der Patienten testeten wir mithilfe des Mann-Whitney U Tests (MWU).

Weiterhin wurden die TES-Werte mit einer bereits publizierten normativen Datenbank verglichen, die folgende Referenzwerte nutzt (TES Mittelwert/95% Konfidenzintervall): Alter 30-39: 50/80; Alter 40-49: 68/100; Alter 50-59: 90/130; Alter 60-69: 120/170; Alter 70-79: 150/195. Diese Datenbank umfasst jedoch nur normative Werte bis zu einem Alter von 79 Jahren.(21) Somit konnten die Ergebnisse sechs unserer Patienten (>79 Jahre) nicht abgeglichen werden. Von den 34 gesunden Kontrollen waren alle jünger als 79 Jahre und konnten vollständig erfasst werden.

Ferner verglichen wir die Aussage der Patienten im NEI-VFQ bezüglich ihrer Farbsehkraft mit der normativen Datenbank und dem 95% Konfidenzintervall des FMT.

Abschließend testeten wir, welche Parameter Einfluss auf die FMT-Ergebnisse haben könnten und korrigierten diese Analysen gegen LED. So untersuchten wir den Einfluss von Alter, Geschlechterverteilung, Krankheitsdauer, Krankheitsschwere anhand des UPDRS, Visus, Dicke der RNFL, GCIPL und Photorezeptorschicht auf den FMT. Korrelationen zwischen der LED und den FMT-Werten wurden mithilfe des Pearson Korrelationstests ermittelt. Dann wurden die oben genannten Faktoren ermittelt und mithilfe linearer Regressionsmodelle gegen LED korrigiert. Jeder Parameter wurde zusammen mit der LED in einer einstufigen linearen Regression untersucht, um individuelle  $R^2$ -Veränderungen zu erhalten.

## **OCT**

Um die Fragestellung nach einer möglichen Toxizität von Levodopa auf die Retina zu klären, verglichen wir die verschiedenen retinalen Schichtdicken zwischen der „Levodopa-behandelten“ und der „nicht Levodopa-behandelten“ Gruppe.

Sowohl die monokularen Parameter der OCT als auch des Visus-Tests wurden auf ähnliche Weise analysiert. Hier wurde jedes Auge als ein Fall angesehen. Um intra-Patient-inter-Auge Abhängigkeiten erfassen zu können, wurden die Analysen zusätzlich mit verallgemeinerten Schätzungsgleichungen (GEE=Generalized Estimating Equations) wiederholt. Wir entschieden uns für dieses Procedere, da GEE-Modelle keine  $R^2$  Effektgrößen liefern.

Kombinierte GEE Modelle ermittelten die Levodopa Effekte auf die Photorezeptoren und wurden ebenfalls gegen Alter korrigiert.

Letztlich erfolgte noch ein Vergleich der Auswirkungen von Levodopa vs. Äquivalentpräparaten auf die Retina.

Messwerte im Text werden im Folgenden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben, sofern nichts anderes vermerkt ist. Die Analysen der FMT-TES Ergebnisse wurden zusätzlich mit  $\sqrt{\text{TES}}$  durchgeführt, da  $\sqrt{\text{TES}}$  eine bessere Verteilungsfunktion/Streuung für die statistische Auswertung ermöglichen soll.(81,84) Da dies jedoch widersprüchlich diskutiert wird und in unserer Studie sowohl TES als auch  $\sqrt{\text{TES}}$  eine gleichermaßen befriedigende Verteilungsfunktion hervorbrachten, entschieden wir uns letztere zu vernachlässigen und arbeiteten ausschließlich mit den natürlichen Zahlen von TES.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Kohortenübersicht

Von den 30 Patienten waren 15 (50,0%) männlich und 15 (50,0%) weiblich. Das Durchschnittsalter betrug  $70 \pm 10$  Jahre (Min-Max 43-90 Jahre). Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug  $6 \pm 5$  Jahre (Min-Max 0-23 Jahre). 19 Patienten substituierten Levodopa und ggf. Äquivalente mit einer mittleren LED von  $467 \pm 213$ mg (Min-Max 200-1000mg) und gehörten somit der „Levodopa-behandelten“ Gruppe an. Die restlichen elf Patienten substituierten entweder noch gar keine dopaminergen Präparate oder aber Äquivalentpräparate (Dopaminagonisten, MAOB-Hemmer), jedoch kein Levodopa und sind somit der „nicht Levodopa-behandelten“ Gruppe zugeordnet. Insgesamt betrug die durchschnittliche LED aller Patienten  $296 \pm 284$ mg (Min-Max 0-1000mg). Levodopa-behandelte Patienten waren im Durchschnitt signifikant älter ( $74 \pm 7$  vs.  $64 \pm 12$  Jahre), unterschieden sich aber nicht signifikant in ihrer Geschlechterverteilung ( $\text{Chi}^2$   $p=0,256$ ), der Krankheitsdauer (Student's t-Test  $p=0,056$ ), dem UPDRS (Student's t-Test  $p=0,274$ ) oder wichtigen Nebenerkrankungen als mögliche Störfaktoren (Diabetes mellitus  $\text{Chi}^2$   $p=0,850$ , Bluthochdruck  $\text{Chi}^2$   $p=0,256$ , Katarakt  $\text{Chi}^2$   $p=0,789$ ).

Die Auswertung des UPDRS beider Gruppen zur Erfassung der klinischen Schwere erbrachte eine mittlere Punktzahl von  $42 \pm 20$  von möglichen 199 Punkten (Min-Max 5-103 Punkte). Bei der Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr lag das durchschnittliche Stadium bei  $1,8 \pm 1,1$  (Min-Max 0-4). Der Visus-Test beider Gruppen erbrachte einen Durchschnittswert von  $0,65 \pm 0,29$  (Min-Max 0,20-1,25).

Alle Patienten wurden bei stationärer Aufnahme durch einen Neurologen untersucht und bewertet. Sie befanden sich erstmalig oder wiederholt zur Medikationsoptimierung stationär auf der neurologischen Abteilung des St. Joseph Krankenhaus Berlin-Weißensee.

Im Rahmen der Anamnese wurden die relevantesten Risikofaktoren und Ausschlusskriterien erfragt. Keiner der 30 Patienten gab das Vorliegen eines Glaukoms an. Hingegen litten sechs Patienten unter einem binokularen Katarakt. Weiterhin waren sechs Patienten an Hypertonie und ebenfalls sechs an Diabetes mellitus erkrankt. Dies waren jedoch keine Ausschlusskriterien unserer Studie, sodass die gesamte Kohorte anamnestisch eingeschlossen werden konnte.

**Tabelle 1: Kohortenübersicht**

|                         |                     |                  |
|-------------------------|---------------------|------------------|
| Patienten               | <i>N</i>            | 30               |
| Geschlecht              | Männlich (%)        | 15 (50%)         |
|                         | Weiblich (%)        | 15 (50%)         |
| Alter (Jahre)           | Mittelwert $\pm$ SD | 70 $\pm$ 10      |
|                         | Min - Max           | 43 - 90          |
| Krankheitsdauer (Jahre) | Mittelwert $\pm$ SD | 6 $\pm$ 5        |
|                         | Min - Max           | 0 - 23           |
| LED (mg)                | Mittelwert $\pm$ SD | 296 $\pm$ 284    |
|                         | Min - Max           | 0 - 1000         |
| UPDRS                   | Mittelwert $\pm$ SD | 42 $\pm$ 20      |
|                         | Min - Max           | 5 - 103          |
| Diabetes mellitus       | Ja / Nein           | 6 / 24           |
| Hypertonie              | Ja/ Nein            | 6 / 24           |
| Katarakt (Augen)        | Ja/Nein             | 12/48            |
| Visus                   | Mittelwert $\pm$ SD | 0,65 $\pm$ 0,29  |
|                         | Min - Max           | 0,20 – 1,25      |
| TES                     | Mittelwert $\pm$ SD | 327 $\pm$ 200    |
|                         | Min - Max           | 37 - 733         |
| PES-BY                  | Mittelwert $\pm$ SD | 277 $\pm$ 187    |
|                         | Min - Max           | 24 - 638         |
| PES-RG                  | Mittelwert $\pm$ SD | 50 $\pm$ 30      |
|                         | Min - Max           | 12 - 127         |
| TMV (mm <sup>3</sup> )  | Mittelwert $\pm$ SD | 8,0 $\pm$ 0,5    |
|                         | Min - Max           | 6,8 – 8,6        |
| RNFL ( $\mu$ m)         | Mittelwert $\pm$ SD | 92,6 $\pm$ 9,0   |
|                         | Min - Max           | 70,8 $\pm$ 108,3 |
| GCIPL ( $\mu$ m)        | Mittelwert $\pm$ SD | 75,8 $\pm$ 9,1   |
|                         | Min - Max           | 54,7 – 91,0      |
| INL+OPL ( $\mu$ m)      | Mittelwert $\pm$ SD | 64,6 $\pm$ 5,2   |
|                         | Min - Max           | 50,9 – 72,7      |
| ONL+PRL ( $\mu$ m)      | Mittelwert $\pm$ SD | 116,7 $\pm$ 5,9  |
|                         | Min - Max           | 99,5 – 129,5     |

Abk.: **N**=Anzahl, **SD**=Standardabweichung, **LED**=Levodopa Äquivalenzdosis, **UPDRS**=Unified Parkinson's Disease Rating Scale, **TES**=Totaler Fehlerwert im FMT, **PES-BY**=Partieller Fehlerwert der blau-gelben Farbachse, **PES-RG**=Partieller Fehlerwert der rot-grünen Farbachse, **TMV**=Totales Makulavolumen, **RNFL**=Nervenfaserschicht, **GCIPL**=Ganglienzellschicht + innere plexiforme Schicht, **INL**=innere Körnerschicht, **OPL**=Äußere plexiforme Schicht, **ONL**=Äußere Körnerschicht, **PRL**=Photorezeptorschicht

### 3.2. NEI-VFQ Ergebnisse

Zu Beginn der Untersuchung baten wir die Patienten, den NEI-VFQ Fragenbogen zu beantworten. Alle 30 Patienten (100%) gaben eine Beeinträchtigung der Untergruppen „allgemeine Gesundheit“ und „allgemeine Sehkraft“ an. Damit sind diese als am „stärksten beeinträchtigt“ anzusehen. Weiterhin gaben alle Patienten in mindestens einer der elf visuellen Kategorien funktionelle Sehprobleme an. Die Mehrheit der Patienten berichtete von Sehproblemen beim Autofahren und bei nah- und fern-gelegenen Aktivitäten. Interessanterweise gaben jedoch nur 2 Patienten (7%) Probleme mit der Farbsehfähigkeit an. Damit ist dies die am „geringsten beeinträchtigte“ Untergruppe. Hier herrscht eine deutliche kognitive Diskrepanz zu den schlechten FMT-Werten. Eine Übersicht der Ergebnisse findet sich in Tabelle 2.

**Tabelle 2: NEI-VFQ Ergebnisse**

|   | Wert       |         |         | Anzahl der Patienten |     |
|---|------------|---------|---------|----------------------|-----|
|   | Mittelwert | Minimum | Maximum | n                    | %   |
| <b>Totalwert</b>                          | 85,0       | 43,8    | 93,0    | 30                   | 100 |
| <b>Allgemeine Gesundheit</b>              | 37,5       | 5,0     | 65,0    | 30                   | 100 |
| <b>Allgemeine Sehkraft</b>                | 70,0       | 30,0    | 85,0    | 30                   | 100 |
| <b>Augenschmerzen</b>                     | 100,0      | 37,5    | 100,0   | 10                   | 33  |
| <b>Nahsicht</b>                           | 85,4       | 0,0     | 100,0   | 21                   | 70  |
| <b>Fernsicht</b>                          | 91,7       | 20,8    | 100,0   | 20                   | 67  |
| <b>Sehspezifische Sozialfunktionen</b>    | 100,0      | 33,3    | 100,0   | 6                    | 20  |
| <b>Sehspezifische psychische Probleme</b> | 95,0       | 25,0    | 100,0   | 17                   | 57  |
| <b>Sehspezifische Wertigkeitsprobleme</b> | 100,0      | 12,5    | 100,0   | 13                   | 43  |
| <b>Sehspezifische Abhängigkeit</b>        | 100,0      | 25,0    | 100,0   | 5                    | 17  |
| <b>Probleme beim Autofahren</b>           | 75,0       | 37,5    | 100,0   | 23                   | 77  |
| <b>Farbsehen</b>                          | 100,0      | 0,0     | 100,0   | 2                    | 7   |
| <b>Periphere Sehkraft</b>                 | 100,0      | 25,0    | 100,0   | 7                    | 23  |

### 3.3. FMT Ergebnisse

Die FMT-Auswertung der 30 Patienten ergab einen mittleren TES von  $327 \pm 200$  (Min-Max 37-733). Die mittleren Fehlerwerte der blau-gelben Achse PES-BY lagen bei  $277 \pm 187$  (Min-Max 24-638), der rot-grünen Achse PES-RG bei  $50 \pm 30$  (Min-Max 12-127). Die blau-gelbe Achse ist signifikant stärker betroffen als die rot-grüne Achse (gepaarter Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  $p < 0,001$ ).

Der Gruppenvergleich zwischen „Levodopa-behandelten“ und „nicht-Levodopa-behandelten“ Patienten zeigt keine signifikanten Unterschiede. Patienten mit Levodopa-Therapie erbrachten ähnliche TES-Werte wie Patienten ohne Levodopa ( $334 \pm 182$  vs.  $315 \pm 237$ , ANOVA  $F=0,543$ ,  $p=0,468$ ). Ebenso gilt dies für PES-BY ( $283 \pm 173$  vs.  $265 \pm 216$ , ANOVA  $F=0,416$ ,  $p=0,525$ ) und PES-RG ( $50 \pm 31$  vs.  $50 \pm 28$ , ANOVA  $F=0,732$ ,  $p=0,813$ ).

Bei der Auswertung der linearen Regression zur Bestimmung der Korrelation von FMT und Alter wird hingegen deutlich, dass sowohl der TES als auch die Partialfehlerwerte für die rot-grüne und blau-gelbe Farbachse signifikant mit dem Alter korrelieren.

Die FMT-Auswertung der gesunden Kohorte erbrachte mittlere TES von  $18 \pm 9$  (Min-Max 0-41), mittlere PES-BY von  $11 \pm 7$  (Min-Max 0-30) und mittlere PES-RG von  $7 \pm 4$  (Min-Max 0-18). Auch hier ist eine stärkere Ausprägung der blau-gelben Farbachse erkennbar.

Vergleicht man die Ergebnisse unserer Patienten mit denen der gesunden Kontrollen, zeigen sich nach Korrektur gegen das Alter signifikant erhöhte Fehlerwerte für TES ( $327 \pm 200$  vs.  $18 \pm 9$ , ANCOVA  $F=51,5$ ,  $p < 0,001$ ) und die Farbachsen PES-BY ( $277 \pm 187$  vs.  $11 \pm 7$ , ANCOVA  $F=43,3$ ,  $p < 0,001$ ) und PES-RG ( $50 \pm 30$  vs.  $7 \pm 4$ , ANCOVA  $F=44,5$ ,  $p < 0,001$ ). (Abb. 8-10)

Die Kohorte der gesunden Kontrollen ist mit einem Durchschnittsalter von  $60 \pm 10$  Jahren (Min-Max 31-74 Jahre) im Mittel 10 Jahre jünger als unsere Patienten. Der Gruppenvergleich mithilfe des MWU-Tests zeigt einen signifikanten Altersunterschied.

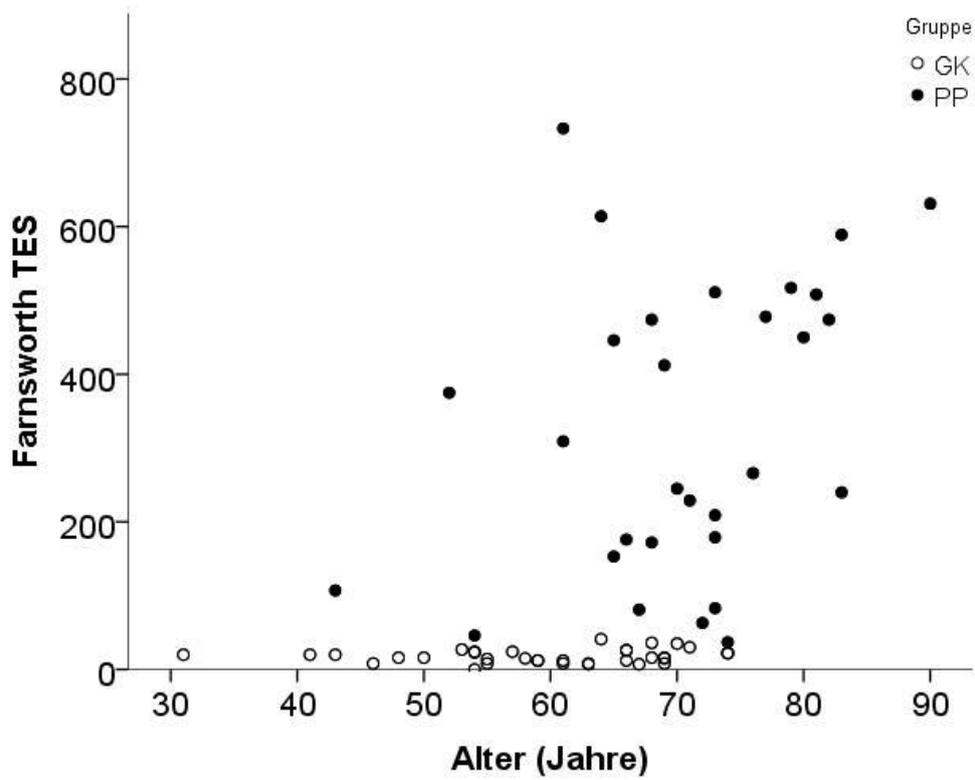


Abb. 8: Korrelation TES – Alter der Patienten (PP) und gesunden Kontrollen (GK)

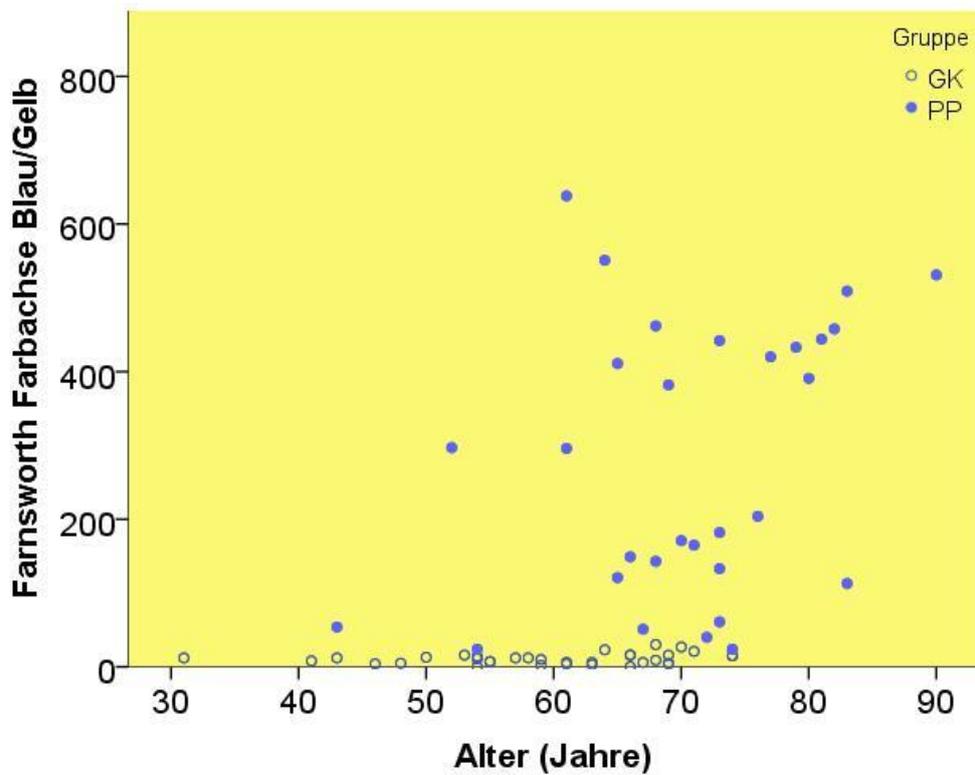
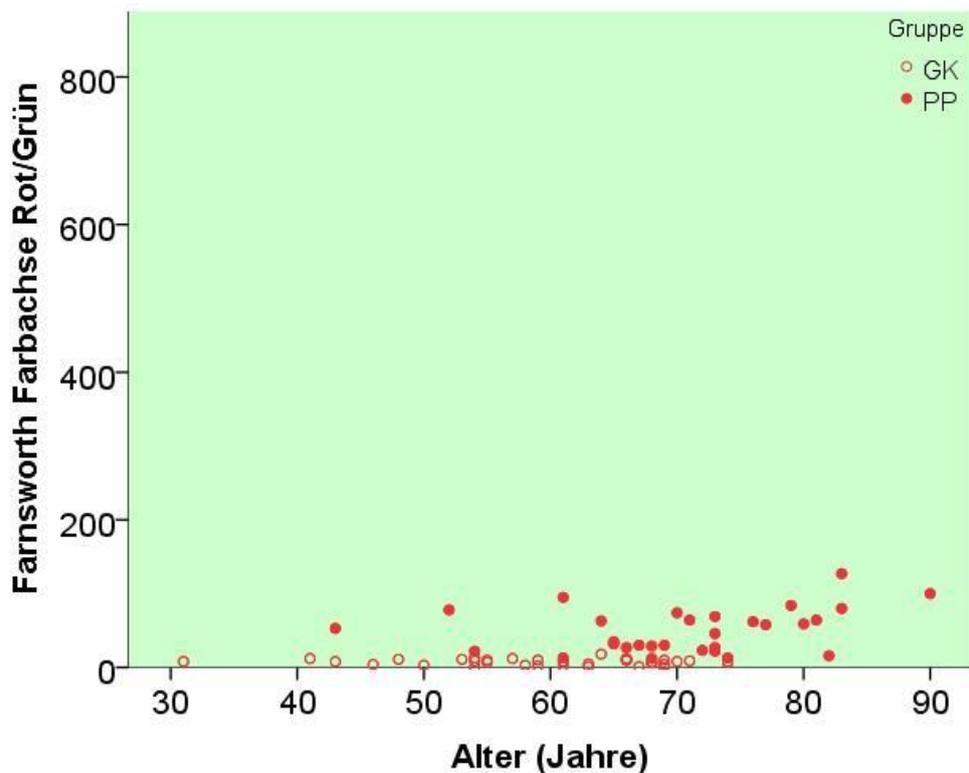


Abb. 9: Korrelation PES-BY – Alter der Patienten (PP) und gesunden Kontrollen (GK)



**Abb. 10: Korrelation PES-RG – Alter der Patienten (PP) und gesunden Kontrollen (GK)**

Verglichen mit einer normativen Datenbank gesunder Kontrollen(21), lagen 17 Patienten außerhalb des 95% Konfidenzintervalls altersentsprechender gesunder Kontrollen (56,7%), 7 Patienten hatten geringere Fehlerwerte und lagen somit innerhalb des Konfidenzintervalls (23,3%). Die übrigen sechs konnten aufgrund des hohen Alters (> 79 Jahre) nicht mit der Datenbank verglichen werden (20,0%). Von den beiden Patienten, die laut NEI-VFQ eine Beeinträchtigung der Farbsehfähigkeit angaben, lag einer innerhalb der Norm (TES=63), der andere war älter als 79 Jahre und konnte nicht abgeglichen werden. Beide Patienten sind der „nicht-Levodopa-behandelten“ Gruppe zuzuordnen. Die übrigen 28 Patienten gaben im NEI-VFQ eine „normale“ Farbsehfähigkeit an. Von diesen lagen jedoch 17 Patienten (60,7%) außerhalb und nur 6 Patienten (21,4%) innerhalb des Normbereichs. Die übrigen 5 Patienten (17,9%) waren älter als 79 Jahre.

Vergleicht man die TES unserer gesunden Kohorte aus dem St. Joseph Krankenhaus mit der normativen Datenbank(21) liegen alle 34 Probanden (100%) innerhalb des Normbereichs.

Da die Levodopa-Therapie bekanntermaßen das Farbsehen beeinflusst, prüften wir, ob höhere LED mit geringeren FMT-Fehlerwerten verbunden sind. Dies konnte für TES (Pearson's  $r=-0,409$ ,  $p=0,012$ ), PES-BY ( $r=-0,379$ ,  $p=0,019$ ) und PES-RG ( $r=-0,366$ ,  $p=0,023$ ) nachgewiesen werden. (Abb. 11-13) Heißt also, je höher die LED, desto besser die Ergebnisse für TES und die Farbachsen. Interessanterweise war die Assoziation von LED von non-Levodopa-Präparaten mit TES ( $r=-0,670$ ,  $p<0,001$ ), PES-BY ( $r=-0,642$ ,  $p<0,001$ ) und PES-RG ( $r=-0,478$ ,  $p=0,004$ ) sogar stärker, wohingegen die Assoziation mit LED von Levodopa mit TES, PES-BY und PES-RG nicht signifikant war (alle  $p>0,251$ ).

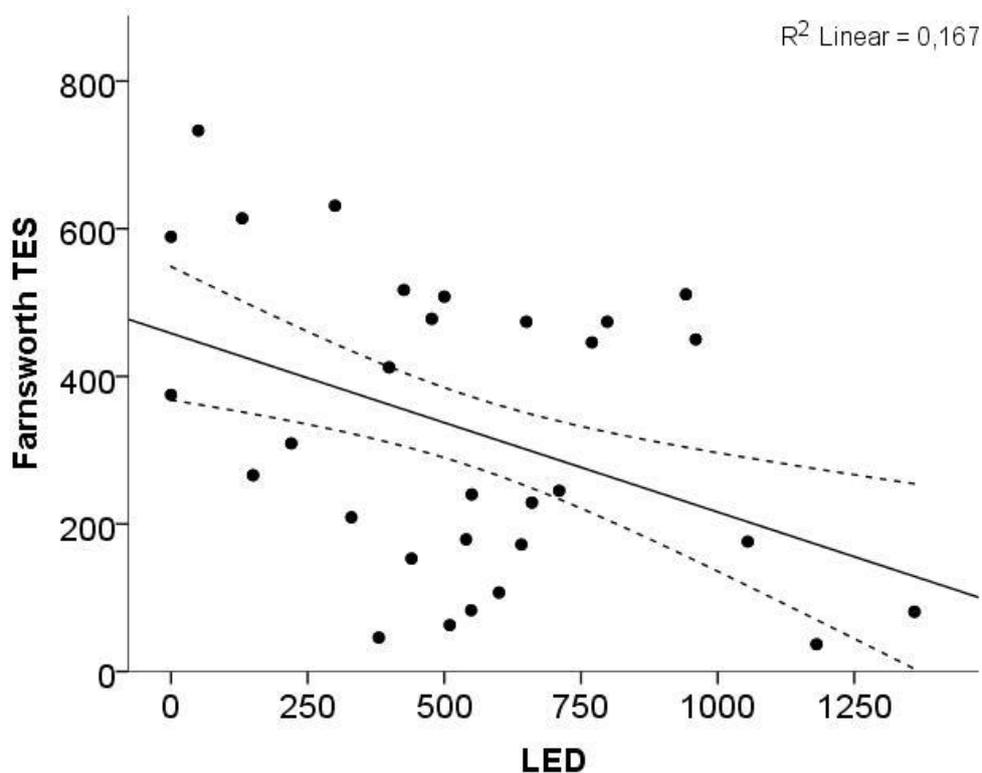


Abb. 11: Korrelation TES – LED

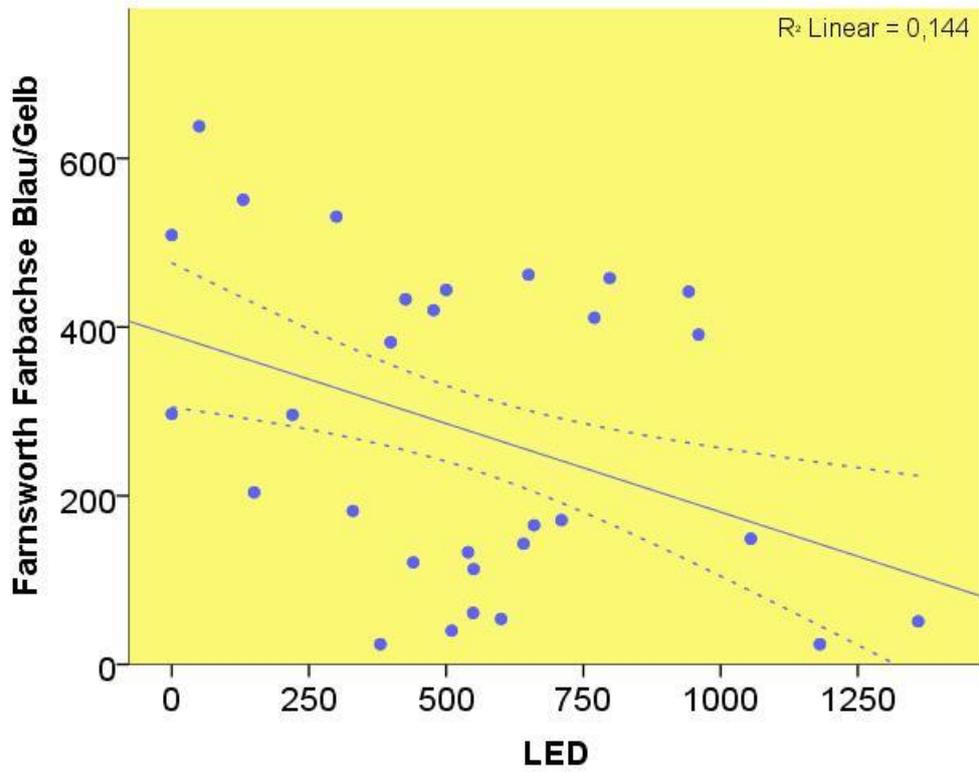


Abb. 12: Korrelation PES-BY – LED

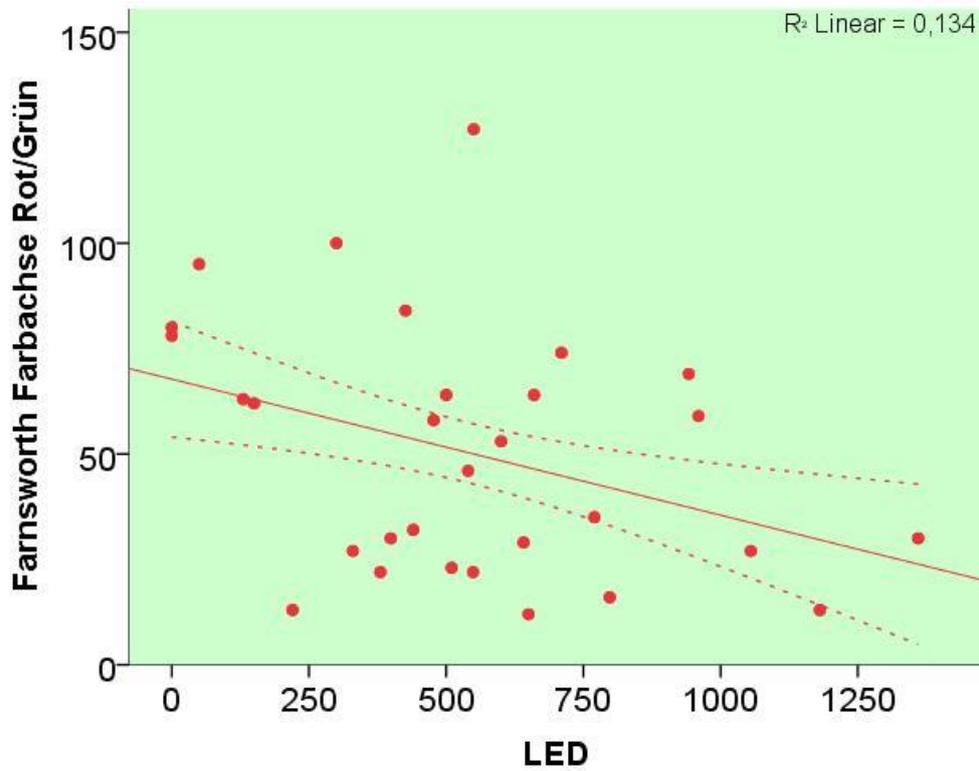


Abb. 13: Korrelation PES-RG - LED

Nachdem wir den Einfluss folgender Parameter: Alter, Geschlechterverteilung, Krankheitsdauer, Krankheitsschwere anhand des UPDRS, Visus, Dicke der RNFL, GCIPL und Photorezeptorschicht auf die Ergebnisse des FMT prüften, korrigierten wir diese Analysen mit multipler Regression gegen einen überlagernden Effekt von LED. Die Ergebnisse zeigen, dass neben der LED nur das Alter und die Dicke der GCIPL signifikant mit dem Farbsehen korrelierten. (Tabelle 3, Abb. 14-16) Das heißt, je älter die Patienten und je dünner die GCIPL, desto mehr Fehler im FMT und umgekehrt je höher die LED, desto besser das Testergebnis.

LED erklärt 16,7% der Varianz der Unterschiede in TES, wohingegen Alter 13,4% und GCIPL 13,9% der Varianz erklären. Verbindet man die drei signifikanten Faktoren in einem gemeinsamen linearen Modell, so entfallen 15,9% der Varianz auf LED, 13,9% der Varianz auf GCIPL und 11,9% der Varianz auf das Alter von TES von einem absoluten Modell  $R^2$  von 41,8%.

**Tabelle 3: Einfluss verschiedener Parameter auf TES nach Korrektur gegen LED**

|                        | Multiple LR    |          |        |       | GEE*   |       |       |
|------------------------|----------------|----------|--------|-------|--------|-------|-------|
|                        | R <sup>2</sup> | B        | SE     | P     | B      | SE    | P     |
| <b>LED</b>             | 0,167          | -0,242   | 0,102  | 0,025 |        |       |       |
| <b>Alter</b>           | 0,134          | 7,347    | 3,223  | 0,031 |        |       |       |
| <b>Geschlecht</b>      | 0,016          | 49,535   | 68,418 | 0,475 |        |       |       |
| <b>Krankheitsdauer</b> | 0,069          | 10,177   | 6,500  | 0,129 |        |       |       |
| <b>UPDRS</b>           | 0,001          | 0,306    | 1,833  | 0,869 |        |       |       |
| <b>Visus</b>           | 0,027          | -112,314 | 81,921 | 0,176 | -0,044 | 0,043 | 0,310 |
| <b>RNFL</b>            | 0,003          | -1,181   | 3,078  | 0,703 | -0,003 | 0,003 | 0,396 |
| <b>GCIPL</b>           | 0,139          | -8,415   | 3,149  | 0,011 | -0,015 | 0,008 | 0,075 |
| <b>ONL+PRL</b>         | 0,017          | -4,647   | 5,385  | 0,394 | 0,000  | 0,007 | 0,964 |

\*) GEE wurde nur für monokulare Parameter durchgeführt

Abk.: **LR**=Lineare Regression, **GEE**=Generalized Estimating Equations, **R<sup>2</sup>**=Effektstärke, **B**=Korrelationskoeffizient, **SE**=Standardfehler, **P**=p-Wert<0,05 signifikant, **LED**=Levodopa Äquivalenzdosis, **UPDRS**=Unified Parkinson's Disease Rating Scale, **RNFL**=Nervenfaserschicht, **GCIPL**=Ganglienzellschicht + innere plexiforme Schicht, **ONL**=Äußere Körnerschicht, **PRL**=Photorezeptorschicht

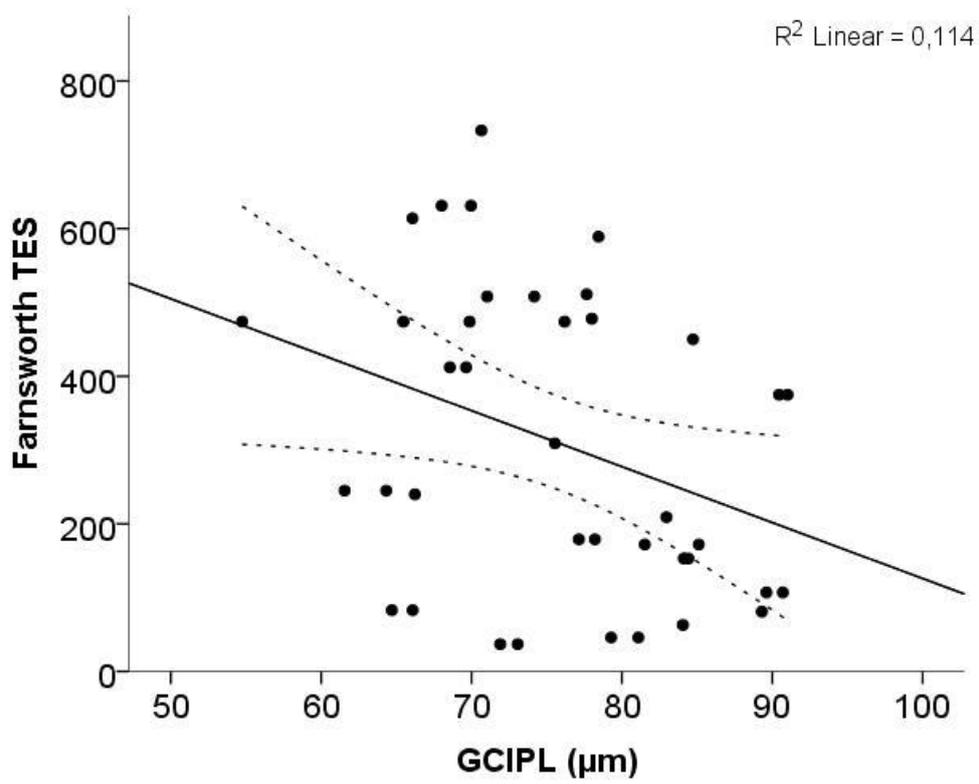


Abb. 14: Korrelation TES – GCIPL

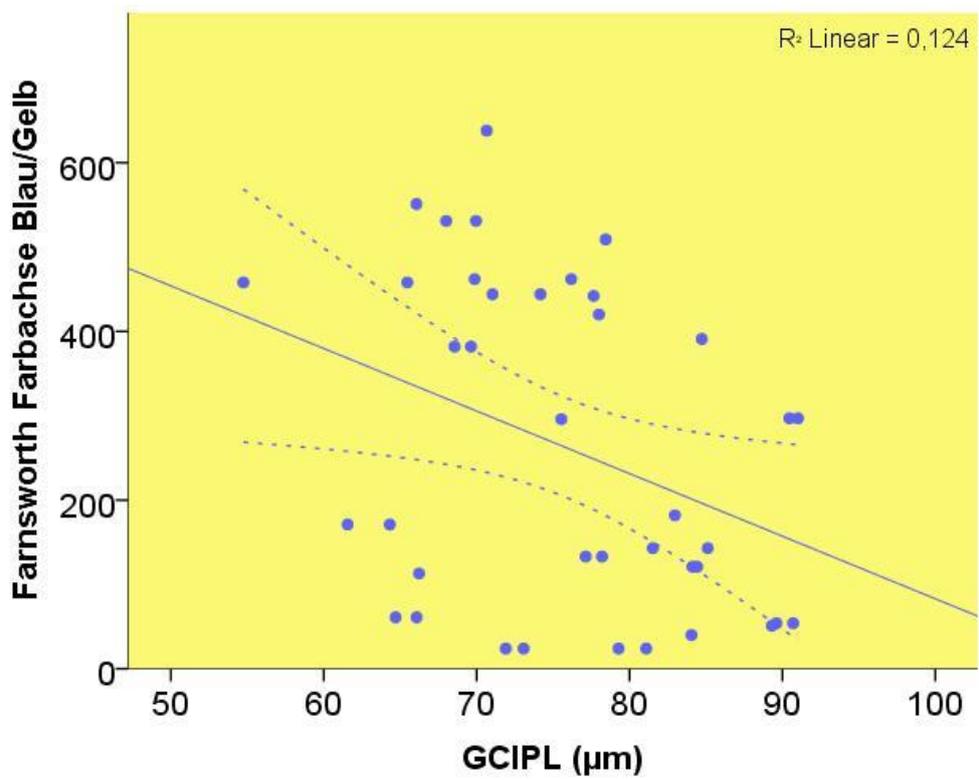
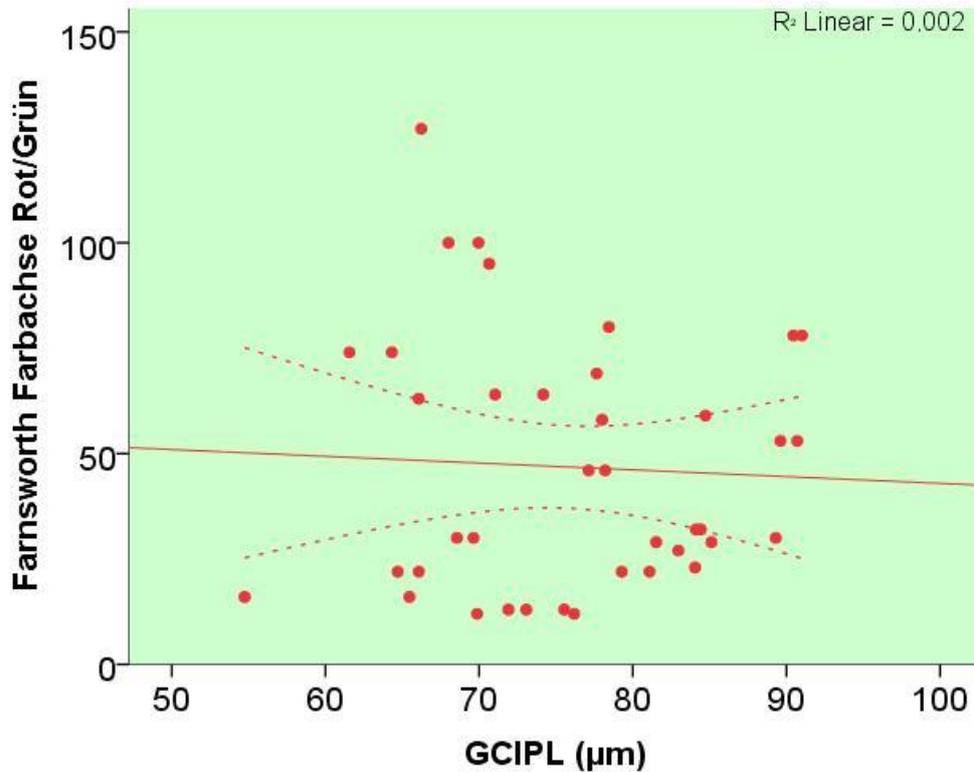


Abb. 15: Korrelation PES-BY - GCIPL



**Abb. 16: Korrelation PES-RG – GCIPL**

Die Signifikanz der Korrelationen bestätigt sich in den begleitenden GEE Analysen nur teilweise. In einfachen GEE, die nur gegen LED korrigiert wurden, verliert die Assoziation von GCIPL mit FMT die Signifikanz. (Tabelle 3) In einer gemeinsamen GEE mit FMT als abhängigem Faktor und LED, Alter und GCIPL als unabhängigen Faktoren korrelieren nur LED ( $B=-0,306$ ,  $SE=0,0848$ ,  $p<0,001$ ) und Alter ( $B=7,643$ ,  $SE=2,3354$ ,  $p=0,001$ ) signifikant mit TES; GCIPL hingegen nicht ( $B=-1,485$ ,  $SE=1,5203$ ,  $p=0,329$ ).

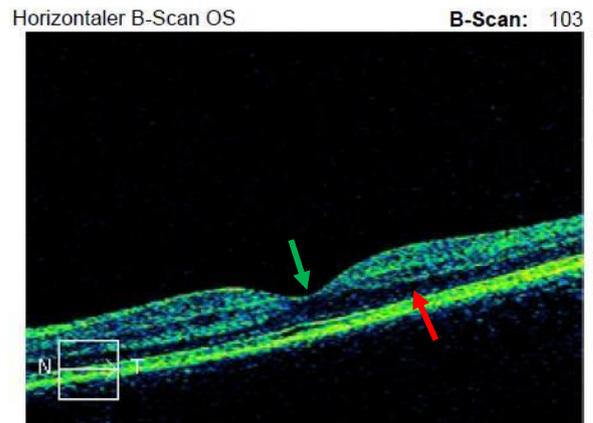
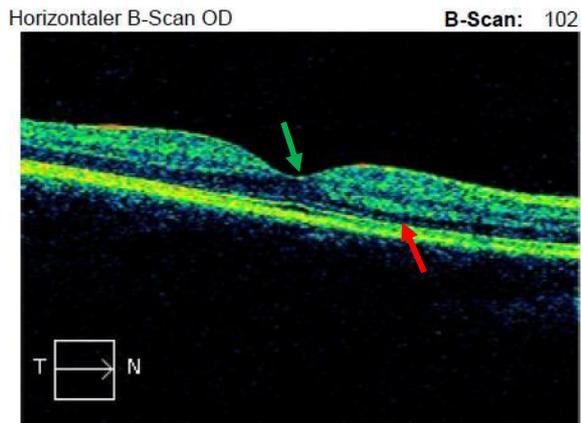
### 3.4. OCT Ergebnisse

Schließlich untersuchten wir, ob potentielle funktionelle LED-Effekte auf die Farbsehfähigkeit durch strukturelle Schäden der Netzhaut durch Levodopa-Therapie verursacht worden sein können. Grund hierfür ist eine mögliche neurotoxische Eigenschaft, die Levodopa in einer vorausgegangenen Studie zugeschrieben wurde.(59) Allerdings wird diese Annahme in weiteren Veröffentlichungen kontrovers diskutiert.(60)

Im Vergleich der OCT-Ergebnisse beider Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Levodopa-behandelten und nicht-Levodopa-behandelten Patienten bezüglich der RNFL nach Korrektur gegen das Alter ( $91,6 \pm 8,3 \mu\text{m}$  vs.  $94,5 \pm 9,9 \mu\text{m}$ , GEE  $B=1,48$ ,  $SE=3,49$ ,  $p=0,671$ ). Dies gilt für alle RNFL-Quadranten. Das Gleiche gilt für das TMV ( $7,79 \pm 0,56 \text{mm}^3$  vs.  $8,23 \pm 0,30 \text{mm}^3$ , GEE  $B=0,20$ ,  $SE=0,19$ ,  $p=0,282$ ).

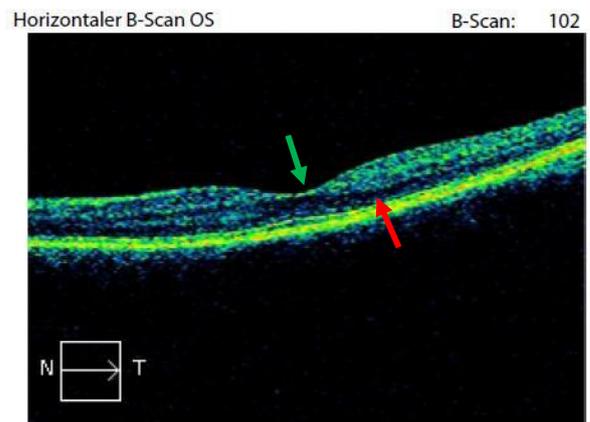
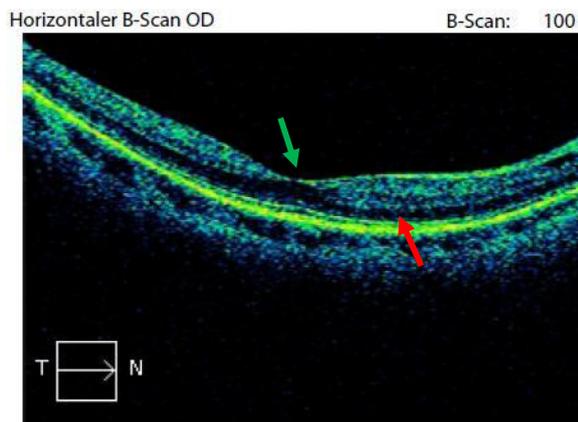
Die Ergebnisse der intraretinalen Segmentation beider Gruppen zeigen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für INL+OPL ( $62,79 \pm 5,33 \mu\text{m}$  vs.  $66,55 \pm 3,59 \mu\text{m}$ , GEE  $B=1,81$ ,  $SE=2,29$ ,  $p=0,428$ ) und GCIPL nach Korrektur gegen das Alter ( $72,29 \pm 8,04 \mu\text{m}$  vs.  $82,03 \pm 7,58 \mu\text{m}$ , GEE  $B=3,50$ ,  $SE=3,59$ ,  $p=0,330$ ; beachtet man, dass der offensichtliche Unterschied der Messungen hauptsächlich den Altersunterschieden der Patienten in beiden Gruppen geschuldet ist). Allerdings konnte eine signifikant dünnere ONL+Photorezeptorschicht bei den Levodopa-behandelten Patienten festgestellt werden ( $114,52 \pm 5,86 \mu\text{m}$  vs.  $120,46 \pm 3,52 \mu\text{m}$ , GEE  $B=4,67$ ,  $SE=2,15$ ,  $p=0,030$ ). (Abb. 17 und 18) In einem kombinierten Modell korrelierte nur Levodopa selbst ( $B=-0,005$ ,  $SE=0,0024$ ,  $p=0,027$ ), nicht aber non-Levodopa-Äquivalente ( $B=0,003$ ,  $SE=0,0063$ ,  $p=0,593$ ) oder Alter ( $B=-0,048$ ,  $SE=0,0633$ ,  $p=0,451$ ) mit der verdünnten Photorezeptorschicht (GEE).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach Korrektur gegen das Alter ausschließlich die Photorezeptorschicht positiv mit Levodopa korreliert, nicht hingegen mit non-Levodopa-Äquivalenten. Alle anderen Retinaschichten unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die GCIPL korreliert positiv mit dem Alter, nicht hingegen mit der Therapie. Heißt also, je älter die Patienten, desto dünner die GCIPL.



Abk.: OD=Oculus dexter (rechtes Auge), OS=Oculus sinister (linkes Auge), Fovea centralis (grüner Pfeil), Photorezeptorschicht (roter Pfeil)

**Abb. 17: Makulascans eines gesunden Probanden**



Abk.: OD=Oculus dexter (rechtes Auge), OS=Oculus sinister (linkes Auge), Fovea centralis (grüner Pfeil), Photorezeptorschicht (roter Pfeil)

**Abb. 18: Makulascans eines Levodopa-behandelten Patienten mit verdünnter PRL+ONL**

Abbildung 17 zeigt die Makulascans beider Augen eines gesunden Probanden. Die Photorezeptorschicht (PRL) + ONL zeigt sich als mittlere dunkle Bande und wird durch den roten Pfeil gekennzeichnet. Die durch den grünen Pfeil dargestellte Einziehung markiert die Fovea centralis.

Abbildung 18 stellt die Makulascans des Patienten mit der dünnsten Photorezeptorschicht (PRL+ONL=99,5µm) dar (roter Pfeil, linkes Auge). Der Scan des rechten Auges zeigt ein Beispiel unzureichender Scanqualität und wurde folglich von der Studie ausgeschlossen. Dieser Patient gehört der Levodopa-behandelten Gruppe an.

## 4. Diskussion

### 4.1. Interpretation der eigenen Daten in Bezug auf vorausgegangene Literatur

Auf Grundlage bereits publizierter Studien bezüglich der Farbsehschwäche bei Parkinson-Patienten war es unser Anliegen herauszufinden, ob und inwiefern klinische Parameter, Netzhautveränderungen und die Medikation mit Levodopa Einfluss auf die Farbsehkraft nehmen. In vorausgegangenen Publikationen wurde die Farbsehschwäche meist nur isoliert mit einzelnen Parametern, wie z.B. der Medikation(13), der Krankheitsschwere(85) oder dem Krankheitsstadium(23,86), betrachtet.

Als Indikator für das Farbsehen nutzten wir, wie auch in den anderen Studien, den FMT und verglichen die Ergebnisse mit einer gesunden Kohorte. Weiterhin betrachteten wir die Ergebnisse des NEI-VFQ hinsichtlich der verschiedenen visus-spezifischen Kategorien, wie z.B. Nah- und Fernsicht. Klinische Parameter waren Alter, Geschlechterverteilung, Krankheitsdauer und –schwere und Nebenerkrankungen. Netzhautveränderungen ermittelten wir mithilfe der OCT-Ergebnisse und intraretinalen Segmentation. Um den Einfluss von Levodopa erfassen zu können, errechneten wir zunächst die LED aller Patienten und gruppieren diese dann entweder in die „Levodopa-behandelte“ oder in die „nicht-Levodopa-behandelte“ Gruppe.

Die Ergebnisse zeigen, dass nur zwei Patienten Farbsehprobleme im NEI-VFQ angaben. Hingegen lagen 17 der 30 Patienten außerhalb des Normbereichs vom FMT verglichen mit einer normativen Datenbank. Die blau-gelbe Farbachse ist signifikant stärker betroffen als die rot-grüne. Die gesunde Kohorte erzielte deutlich bessere Ergebnisse im FMT, war aber auch signifikant jünger als unsere Patienten.

Weiterhin zeigten sich mit höherer LED bessere Ergebnisse im FMT, sowohl für TES als auch für die Partialfehlerwerte der Farbachsen. Dies war jedoch nur für die LED von non-Levodopa-Präparaten signifikant, nicht für die LED von Levodopa selbst. Ferner korrelierten in der linearen Regression von den getesteten Parametern nur das Alter und die GCIPL signifikant mit TES. Nach Korrektur gegen den überlagernden Effekt von LED (in der einfachen GEE) korrelierte hingegen nur noch das Alter mit TES, die Dicke der GCIPL verlor hingegen ihre Signifikanz. Die Tatsache, dass die GEE die Ergebnisse aus der Linearen Regression nicht bestätigt, ist am ehesten der geringen Fallzahl geschuldet. Alle weiteren Parameter (Geschlechterverteilung,

Krankheitsdauer und –schwere, Visus, RNFL, ONL+PRL) zeigten keine signifikante Korrelation mit TES.

Die Patienten der „Levodopa-behandelten“ Gruppe waren signifikant älter, unterschieden sich jedoch nicht hinsichtlich ihrer Geschlechterverteilung, Krankheitsdauer und –schwere oder Nebenerkrankungen von der „nicht-Levodopa-behandelten“ Gruppe. Auch erzielten beide Gruppen ähnliche Ergebnisse im FMT. Bei der OCT-Auswertung beider Gruppen zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede von RNFL und TMV nach Korrektur gegen das Alter. Gleiches gilt für die intraretinale Segmentation von GCIPL und INL+OPL. Lediglich die Photorezeptorschicht+ONL zeigte sich bei der „Levodopa-behandelten“ Gruppe signifikant verdünnt, auch nach Korrektur gegen das Alter. Dies jedoch ausschließlich bei Levodopa selbst, nicht bei Äquivalentpräparaten.

### **NEI-VFQ**

Interessanterweise ist den meisten Patienten nicht bewusst, dass sie Farbsehprobleme haben. Zumindest erscheinen sie ihnen nicht relevant genug, um sie im NEI-VFQ zu erwähnen. So gaben nur zwei der 30 Patienten Probleme mit dem Farbsehen an, mit 7% die am geringsten betroffene Untergruppe des NEI-VFQ. Jedoch erzielten mehr als die Hälfte deutlich schlechtere FMT-Ergebnisse verglichen mit einer altersentsprechenden normativen Datenbank und der gesunden Kontrollgruppe. Dies zeigt eine ausgeprägte kognitive Dissonanz zum FMT. Denkbar wäre, dass die Farbsehschwäche aufgrund des schlechten Allgemeinzustands nicht wahrgenommen wird. Zudem ist vor allem die blau-gelbe Farbchse der Patienten betroffen, wohingegen die rot-grüne Achse weitgehend normal ist. Dies deckt sich mit Ergebnissen vorheriger Studien.(13,22) Demgegenüber konstatiert nur eine Studie das Gegenteil, bei Parkinson sei die rot-grüne Achse stärker betroffen.(26) Die Ausprägung der blau-gelben Achse zeigt sich auch bei gesunden Kontrollen mit zunehmendem Alter(21) und könnte für einen Verschleierungseffekt sorgen. Eine weitere Ursache könnte in einem nicht ganz aussagekräftigen Ergebnis des FMT begründet liegen. Aufgrund der motorischen und kognitiven Einschränkungen der Patienten kann es, wie bereits beschrieben, zu Fehlern im FMT kommen.(13,19,22) Ein weiterer Aspekt könnte die unpräzise Formulierung und die unzureichende Erfassung des NEI-VFQ bezüglich der Farbsehfähigkeit sein. Lediglich ein Item erfragt die Schwierigkeit bei der farblichen Zusammenstellung der Kleidung. Auch diese Frage bietet Interpretationsspielraum und ist nicht eindeutig Farbsehproblemen zuzuordnen.

Zudem ist der NEI-VFQ primär als Screening-Index für visuelle Probleme anzusehen und kein optimales Instrument für Parkinson-Patienten. Häufig verschleiert der schlechte Allgemeinzustand die visuellen Probleme. Umgekehrt werden ebenso fälschlicherweise visuelle Probleme angegeben, die primär dem schlechten Allgemeinzustand geschuldet sind. Zum Beispiel gaben viele Patienten Probleme beim Autofahren an. Dies ist jedoch vor allem der schlechten körperlichen Verfassung und dem Tremor geschuldet und weniger einer visuellen Problematik. Da der Morbus Parkinson ein komplexes Problem für die Patienten darstellt, fiel es den meisten schwer, klar zu differenzieren, ob ihre Einschränkungen ausschließlich okulärer Natur sind oder zusätzlich auf der schlechten allgemeinen Verfassung basieren.

## **FMT**

Weiterhin konnten wir zeigen, dass die FMT-Ergebnisse sowohl signifikant mit dem Alter der Patienten als auch der LED korrelierten und somit den positiven Effekt dopaminerger Präparate auf die Farbsehfähigkeit von Parkinson-Patienten nachweisen. So erzielten Patienten mit einer höheren LED bessere Ergebnisse im FMT. Dies geht mit vorausgegangenen Studien einher.(13,17) Grund dafür scheinen die verbesserten motorischen Fähigkeiten der Patienten nach Levodopa-Gabe zu sein. Diese sind erforderlich, um den Testaufbau erfolgreich zu absolvieren.(22) Umgekehrt verhielt es sich mit dem Alter. Je älter die Patienten waren, desto schlechter war das Testergebnis. Diese Korrelation zeigt sich hingegen auch in gesunden Kontrollen und untermalt den physiologischen Alterungsprozess.(21)

Ferner zeigt unsere Studie aber auch, dass bessere FMT-Ergebnisse nur signifikant mit non-Levodopa-Äquivalentpräparaten korrelieren, wohingegen Levodopa selbst nicht signifikant mit besseren FMT-Ergebnissen einhergeht. Dies wird in unserer Studie durch den Alterseffekt konfundiert. Die Patienten unter Levodopa-Therapie waren signifikant älter als die Patienten der „nicht-Levodopa-behandelten“ Gruppe und bekanntermaßen korrelieren schlechtere Ergebnisse im FMT mit dem Alter.(21) Weitere mögliche Ursachen sind spekulativ. Zum einen kann die potentielle Toxizität von Levodopa aufgegriffen werden, die zu einer Degeneration wichtiger Strukturen des Farbsehens führen könnte. So ist nach wie vor umstritten, ob Levodopa neurotoxische Effekte aufweist.(59) Trotz kontroverser Debatten untermalt die Mehrzahl der Studien zumindest einen potentiell retinaprotektiven Effekt von Levodopa.(63) Eine weitere Studie wirft jedoch die Frage auf, ob die positiven Effekte von Levodopa auf die Symptome der Patienten eine mögliche Toxizität verschleiern.(87) Dennoch stellt Levodopa seit seiner Einführung den Goldstandard in der Therapie des Morbus Parkinson dar. Dessen Langzeitgabe

ist hingegen durch diverse Nebenwirkungen limitiert. So entwickeln die Patienten im Laufe der Therapie motorische Fluktuationen und Dyskinesien. Die damit einhergehende Verschlechterung des motorischen Handelns in einer „Off-Phase“ kann maßgeblich zu einer schlechteren Performance im FMT führen. Auf der anderen Seite können die besseren FMT-Ergebnisse unter höherer Medikation genauso gut auf verbesserten kognitiven und motorischen Fähigkeiten basieren.(13,19,22) Ferner sollte die kleine Fallzahl unserer Studie bei der Betrachtung unserer Ergebnisse berücksichtigt werden.

Weiterhin widerlegt unsere Studie Aussagen vorheriger Publikationen, laut derer die Farbsehschwäche mit der Geschlechterverteilung(19), der Krankheitsdauer(12,24) oder der Krankheitsschwere(12,13) korreliert.

Diese Debatte macht deutlich, dass funktionelle Farbsehtests, wie der FMT, nicht als alleiniger Verlaufsparemeter genutzt werden können. Jede krankheitsspezifische Beeinträchtigung wird durch Medikationseffekte verfälscht, zumindest wenn Levodopa oder Äquivalentpräparate gegeben werden.

## **OCT**

Die OCT-Auswertung beider Gruppen zeigt ähnliche Schichtdicken von RNFL und GCIPL nach Korrektur gegen das Alter. Lediglich die Photorezeptorschicht+ONL ist bei der Levodopa-behandelten Gruppe signifikant verdünnt. Dies bestätigt eine vorausgegangene Studie unserer Arbeitsgruppe, bei der lediglich die PRL+ONL im Vergleich zu gesunden Kontrollen verändert waren, in der die Medikation der Patienten jedoch keine Beachtung fand.(18) Die Verdünnung der PRL+ONL korreliert in unserer Studie ausschließlich mit Levodopa selbst. Weder Äquivalentpräparate noch das Alter der Patienten zeigen eine signifikante Korrelation.

Eine mögliche Erklärung ist die enge Interaktion zwischen dopaminergen Neuronen und Photorezeptoren und das antagonistische Zusammenspiel von Dopamin und Melatonin. Dieses ist bei der Parkinson-Erkrankung ganz offensichtlich gestört und führt zu irregulären Funktionsabläufen in der Netzhaut, welche eine Degeneration der PRL begünstigen können.(28)

Zum einen soll es direkte synaptische Verbindungen zwischen den dopaminergen amakrinen Zellen und den Photorezeptorzellen geben(52), zum anderen setzen die amakrinen Zellen Dopamin entlang ihrer Axone ins Interstitium frei, welches wiederum durch die retinalen Schichten diffundiert und so seine Effektorzellen erreicht. Nur die Minderheit der dopaminergen Signale wird durch Synapsen weitergeleitet.(28) Gleichmaßen wird Melatonin von den

Photorezeptoren produziert und freigesetzt. Es diffundiert ebenfalls durch die retinalen Schichten, um dann an spezifische Rezeptoren zu binden. Die Freisetzung erfolgt antagonistisch in Abhängigkeit vom zirkadianen Rhythmus. Während Dopamin vor allem tagsüber freigesetzt wird, findet die Melatonin-Ausschüttung primär nachts statt. Weiterhin inhibieren sie gegenseitig ihre Produktion und Freisetzung.(88) So bindet Melatonin u.a. an die Rezeptoren der amakrinen Zellen und sorgt für eine verminderte Freisetzung von Dopamin. Gleichermaßen bindet Dopamin an die Photorezeptoren und mindert die Produktion und Ausschüttung von Melatonin.(89) Melatonin soll sowohl als Radikalfänger als auch als Antioxidant im menschlichen Auge fungieren.(90) Wird nun permanent Levodopa von außen zugeführt, sinkt die Melatonin-Produktion und -Freisetzung dauerhaft. Zum einen werden die Photorezeptoren nicht mehr beansprucht und degenerieren, zum anderen kann das Melatonin seine antioxidative Wirkung nicht mehr entfalten. Dies mag zu einem Zelluntergang der Photorezeptorschicht führen.

Zudem wurde in einer vorausgegangen Studie an Mäusen nachgewiesen, dass Dopamin die Degeneration der Photorezeptoren begünstigt.(28) Weiterhin ließ sich eine transsynaptische Degeneration der ONL-Neurone infolge des verminderten synaptischen Inputs dopaminerger Neurone via D<sub>2</sub>-Rezeptoren auf Stäbchen und Zapfen vermuten.(18)

Die Tatsache, dass weder die RNFL noch die GCL verdünnt sind, könnte fehlenden Synapsen zwischen dopaminerger Axonenden und Ganglienzellen zugrunde liegen und wurde durch Autoradiographie untersucht.(27) Folglich wurden die synaptischen Kontakte der amakrinen Zellen hauptsächlich innerhalb ihrer Zellschichten, der inneren Körnerschicht und der inneren plexiformen Schicht, ausgebildet. Zudem könnte selbst ein massiver Zellverlust der dopaminerger Neurone unterhalb der Detektionsschwelle der OCT liegen, da diese weniger als 10% der Gesamtzellkörper der INL ausmachen.(27)

Schlussfolgernd können wir weder eine eindeutige protektive noch toxische Wirkung von Levodopa auf die Retina belegen. Vielmehr scheint die exogene Zufuhr das physiologische Gleichgewicht der Transmitter zu stören und in dessen Folge, wie oben beschrieben, einen Zelluntergang hervorzurufen.

Weiterhin können wir die in vielen vorausgegangen Studien beschriebene Verdünnung der Nervenfaserschicht bei Parkinson-Patienten nicht bestätigen.(91) Die RNFL-Werte unserer Patienten ( $92,6 \pm 9,0 \mu\text{m}$ ) decken sich mit denen der vorausgegangen Studie unserer Arbeitsgruppe. Demnach bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den RNFL-Werten der Parkinson-Patienten ( $92,6 \pm 8,8 \mu\text{m}$ ) und denen der gesunden Kontrollen ( $91,5 \pm 10,7 \mu\text{m}$ ). (18)

Auch weichen unsere Werte nicht signifikant von Datenbanken gesunder Kontrollen ab. So ermittelte eine Studie mittlere RNFL-Werte von  $97,3 \pm 9,6 \mu\text{m}$  bei 190 gesunden Probanden. Diese waren im Durchschnitt  $53,7 \pm 16,3$  Jahre alt (Min-Max 6-86 Jahre). Laut dieser Studie verdünnt sich die mittlere RNFL um etwa  $1,5 \mu\text{m}$  je steigender Altersdekade.(92) Beachtet man das Durchschnittsalter unserer Patienten ( $70 \pm 10$  Jahre) liegt die Dicke der RNFL im Normbereich dieser Studie. Ähnliche Ergebnisse brachte eine andere Studie mit 328 gesunden Probanden hervor.(74) Gründe für die abweichenden RNFL-Werte sind neben Unterschieden in den Kohorten und OCT-Geräten, vor allem in den methodischen Limitationen vieler vorausgegangener OCT-Studien zu finden. Hierzu zählen kleine Fallzahlen und die Nicht-Erfassung ophthalmologischer Alterserkrankungen (diabetische Retinopathie, Glaukom etc.).(52)

Wir kommen also zu der Annahme, dass die Degeneration der RNFL weder durch die Erkrankung selbst noch durch die Medikation, sondern vielmehr durch das Alter der Patienten und begleitender ophthalmologischer Erkrankungen begünstigt wird. Hinweise, dass der physiologische Alterungsprozess auch zu einer Verdünnung der RNFL beiträgt, wurden bereits in vorherigen Publikationen gegeben.(76,92) Diese Degeneration ist allerdings, wie das Altern selbst, äußerst heterogen und somit nur schwer zu verallgemeinern.(31) Eine weitere Studie vertritt ebenfalls die Meinung, dass der natürliche Alterungsprozess zu einer Degeneration der RNFL und Makula führt. Hingegen betont sie auch, dass der temporale Quadrant der RNFL, entsprechend den 8-, 9-, 10-Stunden-Sektoren, von dieser physiologischen Verdünnung ausgenommen ist. Hingegen degeneriere dieser Quadrant in neurodegenerativen Erkrankungen zu einem früheren Zeitpunkt.(7)

Daten von altersabhängigen Veränderungen in intraretinalen Schichten sind hingegen spärlich, ihre Aussagen kontrovers. So untersuchte eine vorherige Studie das Profil der GCIPL mithilfe der OCT bei 282 gesunden Kontrollen. Demnach wurden Durchschnittswerte von  $82,1 \pm 6,2 \mu\text{m}$  und Minimalwerte von  $80,4 \pm 6,4 \mu\text{m}$  bei einer Altersgruppe von 18-84-jährigen (Durchschnittsalter  $46,2 \pm 16,9$  Jahre) gemessen.(80) Diese Daten decken sich mit unseren Ergebnissen der nicht-Levodopa-behandelten Gruppe ( $82,0 \pm 7,6 \mu\text{m}$ ). Laut dieser Studie brachten andere vorausgegangene Studien Normwerte zwischen  $68,0$ - $74,8 \mu\text{m}$  hervor, welche mit unseren Ergebnissen der Levodopa-behandelten Gruppe in Einklang zu bringen wären ( $72,3 \pm 8,0 \mu\text{m}$ ). Jene Studien umfassten allerdings nur eine kleine Kohorte und es wurden keine weiteren demographischen oder okulären Einflüsse eruiert. Die kleineren GCIPL-Werte mögen unter anderem einer geringeren Augenbeleuchtung durch nicht-dilatierte Pupillen und natürlich dem Alter geschuldet sein. Denn auch in diesen Studien war die Dicke der GCIPL bei den 18-49-

jährigen stabil und sank fortschreitend bei den 49-84-jährigen.(80) Schlussendlich resultiert eine verdünnte GCIPL laut der oben genannten Studie aus verschiedenen unabhängigen Faktoren. Hauptfaktor für die Verdünnung ist eine ebenfalls verdünnte RNFL. Des Weiteren kann eine verdünnte GCIPL mit zunehmendem Alter (Untergang von Zellen und Axonen), bei männlichen Probanden und bei einer längeren axialen Augenlänge nachgewiesen werden.(80)

Erstaunlicherweise korreliert die GCIPL in unserer Studie als einziger OCT-Parameter mit dem FMT. Das heißt, je geringer die GCIPL, desto höher die Fehlerwerte im FMT. Werden hingegen die LED und das Alter berücksichtigt, verliert auch GCIPL ihre Signifikanz. Es gibt also keine morphologischen Hinweise in der Netzhaut, welche die schlechten FMT-Ergebnisse der Patienten untermalen würden. Auch in unserer bereits publizierten Studie fand sich keine Assoziation zwischen den OCT- und FMT-Ergebnissen.(18) Heißt also, es scheint lediglich ein funktioneller Zusammenhang zu bestehen bzw. sind die morphologischen Veränderungen unterhalb der Detektionsschwelle der OCT. Schließlich lassen sich mit dieser Untersuchung nur Abbildungen der Netzhautschichten erzeugen, nicht aber mikrobiologische Prozesse wie die Signalweiterleitung nachvollziehen. Es ist möglich, dass die dopaminerge Modulation trotz normaler Schichtdicken gestört ist.

Denkbar wäre auch, dass die durch den FMT ermittelten Farbsehprobleme primär in den übergeordneten visuellen Zentren (visueller Kortex, Corpus geniculatum laterale) begründet liegen(9) und sich gar keine Hinweise für die Farbsehschwäche in der Netzhaut finden lassen oder die stark eingeschränkten kognitiven und motorischen Fähigkeiten der Patienten das Testergebnis zugunsten einer Farbsehstörung verfälschen.(19,22)

## 4.2. Limitationen der Arbeit

Leider war es uns nicht möglich, OCT-Daten einer altersentsprechenden gesunden Kohorte zu erfassen. Wir beziehen uns daher auf Referenzwerte vorheriger Studien.(18,76,80,92) Dennoch können wir nicht eindeutig klären, welche morphologischen Unterschiede zwischen der Retina unserer Patienten und gesunder Kontrollen bestehen und welche Rolle die Gabe von Levodopa im Einzelnen spielt.

Weiterhin besteht ein signifikanter Altersunterschied zwischen unseren Patienten und der gesunden Kohorte bezüglich der Auswertung des FMT ( $70\pm 10$  Jahre vs.  $60\pm 10$  Jahre). Wie aus Abbildung 6 und 7 zu entnehmen ist, verschlechtert sich die Farbsehfähigkeit mit zunehmendem Alter, sowohl für TES als auch für die Farbachsen. Daher korrigierten wir beim Vergleich beider Kohorten gegen das Alter. Dennoch zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich TES und der Farbachsen. Diese Diskrepanz beider Gruppen wird durch den Abgleich mit einer normativen Datenbank gesunder Probanden bestätigt.(21) So liegen 17 unserer Patienten außerhalb des Normbereichs der normativen Datenbank, wohingegen sich alle 34 gesunden Kontrollen innerhalb des 95% Konfidenzintervalls, und somit innerhalb der Norm, befinden.

Eine weitere Limitation ist das Fehlen einer standardisierten ophthalmologischen Voruntersuchung, sodass, wie in früheren Studien auch, konfundierende Faktoren wie Glaukom, diabetische Retinopathie etc. nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden konnten. Unsere Daten basieren auf den durch die Patienten ausgefüllten anamnestischen Fragebögen zu Beginn der Untersuchung.

Zudem ist die OCT-Untersuchung bei Parkinson-Patienten aufgrund der motorischen Symptomatik (Tremor, Haltungsinstabilität etc.) äußerst problembehaftet. Trotz Anwendung eines schnelleren und hochauflösenderen Spectral-OCT-Geräts mussten einige OCT-Daten aufgrund unzureichender Qualität von der Studie ausgeschlossen werden.

### 4.3. Schlussfolgerung und Ausblick

Unsere Studie macht deutlich, wie kontrovers und heterogen sich die OCT-Daten vorheriger Studien von Parkinson-Patienten gestalten. Dabei wird vor allem immer wieder die Verdünnung der RNFL thematisiert.(9,25,44,45) Weiterhin besteht Uneinigkeit darüber, welche RNFL-Quadranten am stärksten von einer möglichen Verdünnung betroffen sind.

Diese ausgeprägte Diskrepanz der Ergebnisse mag mehrere Ursachen haben. Ein entscheidender Faktor ist die Berücksichtigung des Alters sowohl der Patienten als auch der entsprechenden gesunden Kontrollen und die Größe der Kohorte. So konstatiert eine Studie mit größerer Kohorte und älteren Patienten konträr zu den oben genannten, dass sich die retinalen Schichtdicken von gesunden Kontrollen und Parkinson-Patienten nicht signifikant unterscheiden.(47) Zudem sollten ophthalmologische Nebenerkrankungen, die Medikation, das Krankheitsstadium und die Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Messung berücksichtigt werden. Ferner muss klar definiert sein, ob nur ein oder beide Augen je Patient in die statistische Analyse eingeflossen sind. Schlussendlich sollten auch die verschiedenen OCT-Modelle bei der Bewertung der Ergebnisse Beachtung finden.(7,48) Aufgrund des starken Tremors und der Haltungsinstabilität der Parkinson-Patienten kommt es häufig zu Fehlern und Artefakten im Scan, die eine Schichtverdünnung vortäuschen oder begünstigen. Gerade Messungen älterer Studien mit Time-Domain-OCT-Geräten sollten daher sehr kritisch betrachtet werden. Aufgrund ihrer geringeren Auflösung und Schnelligkeit sind sie nicht besonders geeignet für Parkinson-Patienten. Unter diesen Aspekten sollte die Aussagekraft und der klinische Wert sowohl älterer als auch aktueller Studien erneut beleuchtet und hinterfragt werden.

Weiterhin gibt unsere Studie Hinweise, dass sich die morphologischen Unterschiede der Retina von Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen allein auf eine Levodopa-induzierte Verdünnung der PRL+ONL beschränken.

Wir kommen also zu der Annahme, dass der Morbus Parkinson an sich keinerlei oder nur sehr geringe Auswirkungen auf die Retina hat. Eine Verdünnung einzelner Netzhautschichten und funktionelle Beeinträchtigungen resultieren wohl eher aus Kofaktoren der Erkrankung. So ist das zunehmende Alter der Patienten als wichtiger Faktor sowohl für morphologische, wie die in vielen Studien beschriebene Verdünnung der RNFL(9,25,44,45), als auch für funktionelle Einbuße, wie der Farbsehschwäche, anzusehen. Weiterhin sollte Levodopa bei der Bewertung dieser Parameter Beachtung finden. Es ist anzunehmen, dass die Medikation mit Levodopa

sowohl die Ergebnisse des FMT als auch der OCT beeinflusst. Unsere Studie wirft die Vermutung auf, dass die verdünnte Photorezeptorschicht der Therapie und nicht per se der Erkrankung geschuldet ist.

Ferner zeigt unsere Studie, dass nicht alle Untersuchungen für Parkinson-Patienten geeignet sind. So ist der NEI-VFQ kein ideales Instrument zur Erfassung visueller Probleme, da die Fragestellungen häufig fehlinterpretiert und die Antworten auf Grundlage des schlechten Allgemeinzustands gegeben werden. Gleiches gilt für den FMT zur Erfassung von Farbsehproblemen. Das Testergebnis wird maßgeblich von den kognitiven und motorischen Fähigkeiten der Patienten dominiert. Diese sind wiederum stark von der individuellen Therapie abhängig. Daher ist der Nutzen des FMT als diagnostisches Instrument bei M. Parkinson aus unserer Sicht nicht optimal. Auch können wir den Vorschlag einer vorherigen Studie, den FMT zur Frühdiagnostik des Morbus Parkinson zu nutzen(23), nicht unterstreichen. In unserer Studie korreliert die Farbsehkraft weder mit der Dauer noch der Schwere der Erkrankung.

Dennoch ist die Farbsehproblematik der Parkinson-Patienten offensichtlich und vielfach belegt. Die Frage stellt sich jedoch nach dem Nutzen dieses Wissens. Denn aufgrund der schlechten Verfassung der Patienten wird die Farbsehschwäche meist gar nicht wahrgenommen. Wir sollten uns zukünftig weniger mit der Frage beschäftigen, ob es eine Farbsehschwäche gibt, sondern vielmehr mit der Frage, welche Mechanismen dieser Problematik zugrunde liegen. Diese gilt es zu erforschen.

Ziel zukünftiger Studien sollte es sein, das krankheitsspezifische Ausmaß der Retinadegeneration und der Farbsehschwäche zu erörtern und gleichzeitig Faktoren wie Alter, ophthalmologischer Nebenerkrankungen und Medikation zu berücksichtigen. Demzufolge bedarf es weiterer prospektiver Studien, die eine große Kohorte umfassen, ophthalmologische Voruntersuchungen durchführen und die Effekte durch Levodopa, im Sinne einer Lebenszeit-LED, erfassen und einbeziehen. Auf dieser Grundlage und mit für Parkinson-Patienten geeigneten Untersuchungsmethoden sollten die oben genannten Parameter, wie Schichtdicken der Netzhaut und Farbsehkraft, erneut beleuchtet werden.

## 5. Literaturverzeichnis

1. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* Juni 2006;5(6):525–35.
2. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA.* 23. April 2014;311(16):1670–83.
3. Le WD, Jankovic J, Xie W, Appel SH. Antioxidant property of pramipexole independent of dopamine receptor activation in neuroprotection. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2000;107(10):1165–73.
4. Mähler A, Mandel S, Lorenz M, Ruegg U, Wanker EE, Boschmann M, u. a. Epigallocatechin-3-gallate: a useful, effective and safe clinical approach for targeted prevention and individualised treatment of neurological diseases? *EPMA J.* 18. Februar 2013;4(1):5.
5. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology.* 26. Mai 2009;72(21 Supplement 4):S1–136.
6. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* März 1992;55(3):181–4.
7. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, u. a. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye.* April 2013;27(4):507–14.
8. Huang YM, Yin ZQ. Minor retinal degeneration in Parkinson's disease. *Med Hypotheses.* Februar 2011;76(2):194–6.
9. Altıntaş Ö, Işeri P, Özkan B, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol.* 1. März 2008;116(2):137–46.
10. Rohani M, Langroodi AS, Ghourchian S, Falavarjani KG, SoUdi R, Shahidi G. Retinal nerve changes in patients with tremor dominant and akinetic rigid Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 1. Mai 2013;34(5):689–93.
11. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology.* 27. Januar 2004;62(2):177–80.
12. Price MJM, Feldman RG, Adelberg D, Kayne H. Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology.* April 1992;42(4):887–90.
13. Diederich NJ, Raman R, Leurgans S, Goetz CG. Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease. *Arch Neurol.* August 2002;59(8):1249–52.
14. LL 09 2012 Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie [Internet]. [zitiert 28. November 2015]. Verfügbar unter: <http://www.dgn.org/leitlinien/2346-ll-09-2012-parkinson-syndrome-diagnostik-und-therapie>

15. Leenders KL, Oertel WH. Parkinson's disease: clinical signs and symptoms, neural mechanisms, positron emission tomography, and therapeutic interventions. *Neural Plast.* 2001;8(1-2):99–110.
16. Harnois C, Paolo TD. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 11. Januar 1990;31(11):2473–5.
17. Büttner T, Kuhn W, Patzold T, Przuntek H. L-Dopa improves colour vision in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 1994;7(1):13–9.
18. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Isensee J, Benkhellouf-Rutkowska A, u. a. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(9):1163–70.
19. Bertrand J-A, Bedetti C, Postuma RB, Monchi O, Génier Marchand D, Jubault T, u. a. Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* Dezember 2012;27(14):1781–8.
20. Livingstone MS, Hubel DH. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *J Neurosci.* 1. Januar 1984;4(1):309–56.
21. Kinnear PR, Sahraie A. New Farnsworth-Munsell 100 hue test norms of normal observers for each year of age 5–22 and for age decades 30–70. *Br J Ophthalmol.* 12. Januar 2002;86(12):1408–11.
22. Müller T, Meisel M, Russ H, Przuntek H. Motor impairment influences Farnsworth-Munsell 100 Hue test error scores in Parkinson's disease patients. *J Neurol Sci.* 15. September 2003;213(1–2):61–5.
23. Büttner T, Kuhn W, Müller T, Patzold T, Heidbrink K, Przuntek H. Distorted color discrimination in „de novo“ parkinsonian patients. *Neurology.* Februar 1995;45(2):386–7.
24. Müller T, Woitalla D, Peters S, Kohla K, Przuntek H. Progress of visual dysfunction in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2002;105(4):256–60.
25. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res.* November 2004;44(24):2793–7.
26. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* Mai 2009;132(Pt 5):1128–45.
27. Frederick JM, Rayborn ME, Laties AM, Lam DM, Hollyfield JG. Dopaminergic neurons in the human retina. *J Comp Neurol.* 1. September 1982;210(1):65–79.
28. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* Januar 2004;108(1):17–40.
29. Kramer SG. Dopamine: A Retinal Neurotransmitter I. Retinal Uptake, Storage, and Light-Stimulated Release of H<sup>3</sup>-Dopamine in Vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 6. Januar 1971;10(6):438–52.

30. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm.* 1. November 2009;116(11):1493–501.
31. Djamgoz MB, Hankins MW, Hirano J, Archer SN. Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision Res.* Dezember 1997;37(24):3509–29.
32. Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henchcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2010;4:1427–32.
33. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, u. a. Retinal Damage in Multiple Sclerosis Disease Subtypes Measured by High-Resolution Optical Coherence Tomography. *Mult Scler Int [Internet].* 2012 [zitiert 16. Oktober 2015];2012. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410317/>
34. Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Young KL, Tiede M, Hartung HP, u. a. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain.* 1. November 2011;134(11):e193–e193.
35. Bock M, Paul F, Dörr J. [Diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: the value of optical coherence tomography]. *Nervenarzt.* April 2013;84(4):483–92.
36. Bock M, Brandt AU, Dörr J, Pfueller CF, Ohlraun S, Zipp F, u. a. Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study. *Mult Scler.* 7. Januar 2010;16(7):893–6.
37. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, u. a. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* September 2010;9(9):921–32.
38. Sinnecker T, Oberwahrenbrock T, Metz I, Zimmermann H, Pfueller CF, Harms L, u. a. Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning – an ultrahigh-field MR pilot study. *Eur Radiol.* 17. August 2014;25(1):122–31.
39. Zimmermann H, Freing A, Kaufhold F, Gaede G, Bohn E, Bock M, u. a. Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Mult Scler J.* 1. April 2013;19(4):443–50.
40. Young KL, Brandt AU, Petzold A, Reitz LY, Lintze F, Paul F, u. a. Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates white but not grey matter damage in early multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 1. Mai 2013;20(5):803–11.
41. Dörr J, Wernecke KD, Bock M, Gaede G, Wuerfel JT, Pfueller CF, u. a. Association of Retinal and Macular Damage with Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *PLoS ONE [Internet].* 8. April 2011 [zitiert 24. November 2015];6(4). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3072966/>
42. Pfueller CF, Brandt AU, Schubert F, Bock M, Walaszek B, Waiczies H, u. a. Metabolic changes in the visual cortex are linked to retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis. *PloS One.* 2011;6(4):e18019.

43. Scheel M, Finke C, Oberwahrenbrock T, Freing A, Pech L-M, Schlichting J, u. a. Retinal nerve fibre layer thickness correlates with brain white matter damage in multiple sclerosis: A combined optical coherence tomography and diffusion tensor imaging study. *Mult Scler J.* 1. Dezember 2014;20(14):1904–7.
44. Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, Durmus M. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Parkinson Disease: *J Neuroophthalmol.* März 2013;33(1):62–5.
45. La Morgia C, Barboni P, Rizzo G, Carbonelli M, Savini G, Scaglione C, u. a. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern? *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* Januar 2013;20(1):198–201.
46. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, Margetis I, Tsapakis S, Kanakis M, u. a. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *Eur J Ophthalmol.* 30. Juni 2010;(Vol. 21 issue 1 (January-February)):24–9.
47. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* Juli 2011;17(6):431–6.
48. Tsironi EE, Dastiridou A, Katsanos A, Dardiotis E, Veliki S, Patramani G, u. a. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC Ophthalmol.* 2012;12:54.
49. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, et al. INner retinal layer thinning in parkinson disease. *Arch Ophthalmol.* 8. Juni 2009;127(6):737–41.
50. Albrecht P, Müller A-K, Südmeyer M, Ferrea S, Ringelstein M, Cohn E, u. a. Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PloS One.* 2012;7(4):e34891.
51. Schneider M, Müller H-P, Lauda F, Tumani H, Ludolph AC, Kassubek J, u. a. Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study. *J Neural Transm.* 1. Januar 2014;121(1):41–7.
52. Calabresi PA, Balcer LJ, Frohman EM. *Optical Coherence Tomography in Neurologic Diseases.* Cambridge University Press; 2015. 235 S.
53. Montgomery EBJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. *Neurology.* Januar 1992;42(1):17–22.
54. Nutt JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. *Mov Disord.* 1. Januar 2008;23(S3):S580–4.
55. Olanow CW. Levodopa/dopamine replacement strategies in Parkinson's disease--future directions. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2008;23 Suppl 3:S613–22.
56. Spencer JP, Jenner A, Butler J, Aruoma OI, Dexter DT, Jenner P, u. a. Evaluation of the prooxidant and antioxidant actions of L-DOPA and dopamine in vitro: implications for Parkinson's disease. *Free Radic Res.* Februar 1996;24(2):95–105.
57. LeWitt PA, Dubow J, Singer C. Is levodopa toxic? Insights from a brain bank. *Neurology.* 11. Oktober 2011;77(15):1414–5.

58. Jenner PG, Brin MF. Levodopa neurotoxicity: experimental studies versus clinical relevance. *Neurology*. Juni 1998;50(6 Suppl 6):S39–43; discussion S44–8.
59. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, u. a. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 9. Dezember 2004;351(24):2498–508.
60. Parkkinen L, O'Sullivan SS, Kuoppamäki M, Collins C, Kallis C, Holton JL, u. a. Does levodopa accelerate the pathologic process in Parkinson disease brain? *Neurology*. 11. Oktober 2011;77(15):1420–6.
61. Shin JY, Park H-J, Ahn YH, Lee PH. Neuroprotective effect of L-dopa on dopaminergic neurons is comparable to pramipexol in MPTP-treated animal model of Parkinson's disease: a direct comparison study. *J Neurochem*. November 2009;111(4):1042–50.
62. Murer MG, Dziejczapolski G, Menalled LB, García MC, Agid Y, Gershanik O, u. a. Chronic levodopa is not toxic for remaining dopamine neurons, but instead promotes their recovery, in rats with moderate nigrostriatal lesions. *Ann Neurol*. Mai 1998;43(5):561–75.
63. Sen A, Tugcu B, Coskun C, Ekinçi C, Nacaroglu SA. Effects of levodopa on retina in Parkinson disease. *Eur J Ophthalmol*. Februar 2014;24(1):114–9.
64. Yavas GF, Yilmaz O, Küsbeci T, Oztürk F. The effect of levodopa and dopamine agonists on optic nerve head in Parkinson disease. *Eur J Ophthalmol*. Oktober 2007;17(5):812–6.
65. Jaffe MJ, Bruno G, Campbell G, Lavine RA, Karson CN, Weinberger DR. Ganzfeld electroretinographic findings in parkinsonism: untreated patients and the effect of levodopa intravenous infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Juli 1987;50(7):847–52.
66. Terziivanov D, Filipova M, Janků I, Balík J, Filip V, Stika L. Changes in electroretinogram and serum potassium during L-DOPA treatment in parkinsonism. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh*. 1983;232(6):507–13.
67. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, u. a. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. *PloS One*. 2012;7(4):e34823.
68. Schippling S, Balk LJ, Costello F, Albrecht P, Balcer L, Calabresi PA, u. a. Quality control for retinal OCT in multiple sclerosis: validation of the OSCAR-IB criteria. *Mult Scler J*. 1. Februar 2015;21(2):163–70.
69. Iyigun E, Bayer A, Tastan S, Demiralp M, Acikel C. Validity and reliability study for the NEI-VFO-39 scale in chronic ophthalmic diseases – Turkish version. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2010;88(4):e115–9.
70. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, u. a. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1. September 2004;19(9):1020–8.
71. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. Juli 2003;18(7):738–50.

72. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15. November 2010;25(15):2649–53.
73. Ferntafel ETDRS 62x65cm „2000 Chart 2“ (Art.-Nr.: 81771) [Internet]. VISUS Sehtestprodukte. [zitiert 26. November 2015]. Verfügbar unter: [http://www.visus.de/shop/product\\_info.php?info=p563\\_ferntafel-etdrs-62x65cm--2000-chart-2---art--nr---81771-.html](http://www.visus.de/shop/product_info.php?info=p563_ferntafel-etdrs-62x65cm--2000-chart-2---art--nr---81771-.html)
74. Mollazadegan K, Huang J, Khadka J, Wang Q, Yang F, Gao R, u. a. Cross-cultural validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *J Cataract Refract Surg.* Mai 2014;40(5):774–84.
75. Raphael BA, Galetta KM, Jacobs DA, Markowitz CE, Liu GT, Nano-Schiavi ML, u. a. Validation and Test Characteristics of a 10-Item Neuro-Ophthalmic Supplement to the NEI-VFQ-25. *Am J Ophthalmol.* Dezember 2006;142(6):1026–35.e2.
76. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, u. a. Determinants of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Stratus OCT. *Ophthalmology.* Juni 2007;114(6):1046–52.
77. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, u. a. Optical Coherence Tomography. *Science.* 22. November 1991;254(5035):1178–81.
78. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, u. a. 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 Houndmills Basingstoke Engl.* Dezember 2011;17(12):1449–63.
79. Mwanza J-C, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer: Automated Detection and Thickness Reproducibility with Spectral Domain–Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 10. Januar 2011;52(11):8323–9.
80. Mwanza J-C, Durbin MK, Budenz DL, Girkin CA, Leung CK, Liebmann JM, u. a. Profile and Predictors of Normal Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Thickness Measured with Frequency-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 10. Januar 2011;52(11):7872–9.
81. Kinnear PR. Proposals for scoring and assessing the 100-HUE test. *Vision Res.* Mai 1970;10(5):423–33.
82. Verriest G. Further studies on acquired deficiency of color discrimination. *J Opt Soc Am.* Januar 1963;53:185–95.
83. Verriest G, Van Laethem J, Uvijls A. A new assessment of the normal ranges of the Farnsworth-Munsell 100-hue test scores. *Am J Ophthalmol.* Mai 1982;93(5):635–42.
84. Dain SJ. Skewness and transformations of Farnsworth–Munsell 100-Hue Test scores. *Vision Res.* November 1998;38(21):3473–6.

85. Müller T, Kuhn W, Büttner T, Przuntek H. Distorted colour discrimination in Parkinson's disease is related to severity of the disease. *Acta Neurol Scand*. November 1997;96(5):293–6.
86. Veselá O, Růzicka E, Jech R, Roth J, Stepánková K, Mecír P, u. a. Colour discrimination impairment is not a reliable early marker of Parkinson's disease. *J Neurol*. November 2001;248(11):975–8.
87. Olanow CW, Obeso JA. Levodopa toxicity and Parkinson disease: still a need for equipoise. *Neurology*. 11. Oktober 2011;77(15):1416–7.
88. Firsov ML, Astakhova LA. [Role of dopamine as a regulator of vertebrate photoreceptors]. *Russ Fiziol Zhurnal Im IM Sechenova Ross Akad Nauk*. Juli 2014;100(7):777–90.
89. Wiechmann AF, Sherry DM. Chapter Six - Role of Melatonin and its Receptors in the Vertebrate Retina. In: Jeon KW, Herausgeber. *International Review of Cell and Molecular Biology* [Internet]. Academic Press; 2013 [zitiert 6. Juni 2015]. S. 211–42. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124052109000060>
90. Bai J, Dong L, Song Z, Ge H, Cai X, Wang G, u. a. The role of melatonin as an antioxidant in human lens epithelial cells. *Free Radic Res*. 28. Mai 2013;47(8):635–42.
91. Yu J, Feng Y, Xiang Y, Huang J, Savini G, Parisi V, u. a. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 21. Januar 2014;9(1):e85718.
92. Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniyasi N, de Boer JF, u. a. Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. September 2013;22(7):532–41.

## 6. Anhang

### 6.1. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Justine Johanna Isensee, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von Levodopa-Therapie, Netzhautveränderungen und klinischer Schwere auf die Farbsehfähigkeit beim Morbus Parkinson“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **6.2. Anteilserklärung**

Justine Johanna Isensee hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

### **Publikation:**

Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Isensee J, Benkhellouf-Rutkowska A, u. a. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(9):1163–70.

### **Beitrag im Einzelnen:**

Eigenständige Durchführung der OCT-Untersuchung und Erhebung der klinischen Daten bei einem Teil der Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen. Mitwirkung an der Verarbeitung und Auswertung der OCT-Daten und klinischen Parameter.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

### **6.3. Lebenslauf**

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

#### **6.4. Publikationsliste**

Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Isensee J, Benkhellouf-Rutkowska A, u. a. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(9):1163–70.

## **6.5. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Friedemann Paul, Leiter der Arbeitsgruppe Klinische Neuroimmunologie am NeuroCure Clinical Research Center der Charité Berlin, für die Ermöglichung und Begleitung meiner Promotion.

Großer Dank gilt ebenso Dr. med. Alexander Brandt, wissenschaftlicher Mitarbeiter bei NeuroCure, für die produktive wissenschaftliche Zusammenarbeit und seine tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Weiterhin danke ich dem gesamten wissenschaftlichen Team von NeuroCure, im Besonderen Hanna Zimmermann für die stets hilfsbereite und vielseitige Unterstützung und ihren guten Rat.

Mein Dank richtet sich ebenfalls an das Team um Prof. Dr. Peter Calabresi der Johns Hopkins Universität für die Durchführung der intraretinalen Segmentation und die Bereitstellung der daraus resultierenden Daten.

Ferner bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Thomas Müller, Chefarzt der Klinik für Neurologie am St. Joseph Krankenhaus Weißensee, für die Kooperation und Bereitstellung der Patienten. Nicht weniger gilt mein Dank den Schwestern der Station, die uns über den gesamten Zeitraum freundlich und hilfsbereit empfangen und uns stets einen reibungslosen Ablauf unserer Untersuchungen ermöglicht haben.

Weiterhin richten sich meine Anerkennung und mein ganz besonderer Dank an unsere Patienten. Sie haben uns trotz reduzierter Allgemeinverfassung ihre Zeit und Kraft gewidmet. Ohne ihre Bereitschaft und ihr großes Engagement wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Und nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die fortwährende motivierende Unterstützung, den stetigen Rückhalt und den guten Zuspruch danken.