

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

DISSERTATION

**Quantifizierung retinaler Gefäße mittels optischer
Kohärenztomographie (Ring-Scans) als diagnostisches
Verfahren bei Patienten mit Karotisstenosen oder
Pseudotumor cerebri**

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

von

Lucia Ludin

geboren in *Berlin*

Datum der Promotion:05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt	1
2	Einleitung	4
3	Theoretischer Überblick	9
3.1	Die Karotisstenose.....	9
3.2	Pseudotumor cerebri (PTC).....	11
3.3	Stand der Forschung.....	14
3.4	Annahmen und Hypothesen.....	19
4	Material und Methoden	21
4.1	Patienten und Probanden.....	21
4.1.1	Stenosis der Arteria carotis interna (ACI-Stenose).....	21
4.1.2	Pseudotumor cerebri.....	23
4.2	Die optische Kohärenztomographie.....	24
4.3	Verfahren zur Datengewinnung.....	26
4.4	Erläuterungen zu den angewandten statistischen Tests.....	31
4.4.1	Karotisstenosen-Substudie.....	31
4.4.2	PTC-Substudie.....	32
5	Statistische Analyse und Ergebnisse	33
5.1	Karotisstenosen-Substudie.....	33
5.1.1	Deskriptive Statistik und Überprüfung der statistischen Voraussetzungen.....	33
5.1.2	Ergebnisse zur Hypothesenüberprüfung.....	37
5.2	Pseudotumor cerebri Substudie.....	39
5.2.1	Deskriptive Statistik und Überprüfung der statistischen Voraussetzungen.....	39
5.2.2	Ergebnisse zur Hypothesenüberprüfung.....	43
6	Diskussion	45
7	Zusammenfassung	53
8	Danksagung	54
9	Lebenslauf	55
10	Literaturverzeichnis	57

1 Abstrakt

Einleitung

Die optische Kohärenztomographie (OCT) als mögliches weiteres, nichtinvasives Diagnostikverfahren könnte neue Wege in der Medizin eröffnen. In dieser Studie wurde eine Quantifizierung retinaler Gefäße mit Hilfe der OCT durchgeführt. Ziel war es, veränderte Gefäßdurchmesser bei Patienten mit Pseudotumor cerebri (PTC) und bei Patienten mit Stenosen der Arteria carotis interna (ACI) festzustellen. So könnten sich Optionen einer neuen, nichtinvasiven diagnostischen Methode ergeben, welche ein flächendeckendes Screening von Personen mit Risikofaktoren, z.B. eines Schlaganfalls, ermöglichen könnte.

Methodik

In dieser Studie wurde ein Vergleich zwischen jeweils einer Patientengruppe und deren Kontrollgruppe gemacht. Die Kontrollgruppen wurden jeweils auf Geschlecht und Alter parallelisiert. Die beiden Untersuchungen (einmal von Patienten mit Stenose der ACI und einmal von Patienten mit PTC) wurden jeweils unabhängig voneinander und mit unterschiedlichen statistischen Verfahren durchgeführt. Die Vermessung der retinalen Gefäße erfolgte auf OCT-Bildern, welche mit einem Ring-Scan versehen waren. Es handelt sich um ein semi-manuelles Verfahren. Es wurde ein Algorithmus zur exakten Berechnung der Gefäßdurchmesser entworfen.

Ergebnisse

In der Untersuchung der Patienten mit PTC und deren Kontrollgruppe ergaben sich signifikante Unterschiede in den Gefäßdurchmessern: Die betroffenen Patienten zeigten deutlich größere Gefäßdurchmesser.

Bei der Untersuchung der Patienten mit Stenose der ACI konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der retinalen Gefäßdurchmesser festgestellt werden.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die OCT in der Zukunft neue diagnostische, nichtinvasive Möglichkeiten bietet: Ließen sich flächendeckend bei Patienten mit PTC

retinale Gefäßveränderungen darstellen, könnte diese Untersuchung möglicherweise die heute standardmäßige, unangenehme und invasive Liquorpunktion überflüssig machen.

Bezüglich der Ergebnisse bei den Patienten mit Stenose der ACI ist momentan kein Nutzen für die Diagnostik der Erkrankung ersichtlich. Hierfür wären weitere Untersuchungen nötig.

Background

Optical coherence tomography (OCT), being a possible additional, non-invasive diagnostic method, could perhaps open up new possibilities in medicine. In this study, a quantification of retinal vessels was performed with OCT. The aim was to determine changes in retinal vessel diameter for patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH) and in patients with stenosis of the internal carotid artery (ICA). This technique could enable screening of a large population, such as people with risk factors of a stroke.

Methods

This study compared IIH patients and their matched control group. In the same study we also compared a group of patients with stenosis of the ICA and a control group. Patients and controls were matched for gender and age. The two studies were conducted independently and with different statistical methods.

The measurement of the retinal vessels was performed on OCT images by means of a ring – scan in a semi - manual process. An algorithm was developed to quantify the vascular diameters.

Results

The vessel diameters of patients with IIH showed significant differences compared to the diameters of the controls: the affected patients showed significantly larger vessel diameters.

The retinal vessel diameters of patients with stenosis of the ACI showed no significant differences from controls.

Conclusion

In the future OCT may be used for diagnosis and monitoring of patients with IIH and may become a new standard in treatment, making today's standard method, the unpleasant and invasive lumbar puncture, obsolete.

Regarding the results in patients with stenosis of the ACI there is no overt benefit of OCT measurements in this disease.. For this purpose, further studies would be needed.

2 Einleitung

Ca. 15 Millionen Menschen weltweit erleiden jedes Jahr einen Schlaganfall¹. Definiert wird der Schlaganfall als akute, fokale Funktionsstörung des zentralen Nervensystems, in 85% ischämischen Ursprungs, in 15% hämorrhagisch bedingt². 2013 starben in Deutschland insgesamt 58.556 Menschen an einer zerebrovaskulären Erkrankung, davon 15.993 mit der Diagnose „Hirninfrakt“ und 18.883 mit der Diagnose „Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet“³.

Ursachen und Risikofaktoren können unter anderem Stenosen der Arteria carotis interna (ACI), kardiale Arrhythmien oder arterielle Hypertension sein⁴. Die Karotisstenose ist eine Manifestation der Arteriosklerose. Hierbei handelt es sich um eine systemische Gefäßerkrankung, welche alle Gefäßwandschichten betrifft. Die Arteriosklerose ist die häufigste Ursache von Gefäßerkrankungen. Dabei kommt es zu Ablagerungen von Fettstoffwechselprodukten an der Gefäßwand. Diese Ablagerungen können zu Verengungen der Gefäßlumina, zur Bildung von Blutgerinnseln und zu Embolien führen.

Die Ursachen der Arteriosklerose sind vielfältig⁵. Heutzutage sind Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und Nikotinabusus bekannt (siehe Abbildung 1).

Risikofaktoren der Arteriosklerose

- Männliches Geschlecht
- Eigenanamnese einer zerebrovaskulären Erkrankung oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit
- Familienanamnese einer vorzeitigen koronaren Herzkrankheit (< 55 Jahren bei Eltern oder Geschwistern)
- Zigarettenrauchen (gegenwärtig mehr als 10 Zigaretten täglich)
- Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie)
- Niedriges HDL-Cholesterin (<0,9 mmol/l bzw. <35 mg/dl)
- Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Hyperinsulinismus
- (Abdominale) Adipositas
- Hohes Lipoprotein a

Abbildung 1: Risikofaktoren der Arteriosklerose (Isselbacher et al., 1995⁶).

Einer der häufigsten Lokalisationen innerhalb des Gefäßsystems, in denen sich arteriosklerotische Plaques bilden, ist die Bifurkation der Arteria carotis communis. Dies wird als Karotisstenose bezeichnet. Die gefährlichste Folgeerkrankung der Karotisstenose ist der ischämische Insult.

Um die entstehenden Behandlungskosten der Schlaganfallpatienten zu schmälern und um die Inzidenz eines Schlaganfalls generell zu reduzieren, sollten die bekannten Risikofaktoren früh erkannt und behandelt werden⁷. Sowohl kardiale Arrhythmien wie auch arterielle Hypertension können leicht durch klinische Untersuchungen entdeckt werden. Bei der Karotisstenose hingegen ist die Duplexsonographie das diagnostische Mittel der Wahl. Diese Untersuchung wird aber nicht flächendeckend als Screeningmethode angewandt, obwohl dies in der Literatur durchaus diskutiert wird^{8,9}. Warum diese nicht invasive Screeningmethode nicht flächendeckend angewandt wird, hat Kammer (Kammer, 2013)¹⁰ untersucht: Er stellte in seiner Arbeit dar, dass diese Untersuchung nur signifikante Ergebnisse liefert, wenn sie durch einen auf dem Gebiet erfahrenen Untersucher durchgeführt wurde. In seiner Arbeit ließ sich zeigen, dass vor allem höhergradige Stenosen von den Untersuchern häufig überschätzt wurden. Da sich die Operationsindikation in so einem Fall nur auf die Untersuchungsergebnisse der Duplexsonographie stützen, ist es von Bedeutung, dass diese Untersuchung richtig durchgeführt wurde und sich dadurch eine korrekte Indikation stellen ließe.

Da die Stenose der ACI oft lange Zeit unentdeckt bleibt und 80% aller Schlaganfälle bei asymptomatischen Individuen auftreten¹¹, stellt sich die Frage nach einer flächendeckenden Routinediagnostik, welche auch zu prophylaktischen Screenings genutzt werden könnte. Obwohl die Risikofaktoren für eine Stenose der ACI hinreichend bekannt sind (Alter über 70 Jahre, periphere arterielle Verschlusskrankheit (paV), Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit und Nikotinabusus)¹², gibt es selbst für die Risikogruppe unter den Patienten noch keine routinemäßigen Screeningverfahren, da alle bekannten Untersuchungsmethoden entweder ungenau (Karotisauskultation) oder zu teuer (Duplexsonographie) sind, um sie flächendeckend einzusetzen. Als invasivere Untersuchungsmethoden wären hier noch die Magnetresonanz-Angiographie (MRA) und die computertomographische Angiographie (CTA) zu erwähnen. Hierbei stellt sich vor allem bei der MRA das Problem, dass diese nur in großen, gut ausgestatteten Häusern zur Verfügung steht. Außerdem ist diese Untersuchung mit nicht unerheblichen Kosten verbunden, so dass sich hier eine flächendeckende

Screeninguntersuchung in keinem Fall rentieren würde. Bei der CTA stellt sich weniger die Frage der Verfügbarkeit, als die Problematik der massiven Strahlenbelastung. Diese wäre in keinem Fall potenziell gesunden Patienten im Rahmen einer Screeninguntersuchung zuzumuten. Eine weitere Problematik dieser Untersuchungsmethoden ist die Verwendung von Kontrastmittel. Diese geht häufig mit Unverträglichkeiten und allergischen Reaktionen einher, und ist somit auch nur unter Ausschluss bestimmter Vorerkrankungen (z.B. Schilddrüsenüberfunktion) oder Allergien anzuwenden.

In der Medizin sind die Zusammenhänge zwischen Stenosen der Arteria carotis interna und Minderdurchblutung des Gehirns empirisch gut gesichert¹³. Diese Minderdurchblutungen führen nicht selten zu ischämischen Insulten des Gehirns¹⁴. Gleichzeitig sind auch Mangel durchblutungen des Auges im Zusammenhang mit solchen Stenosen bekannt, wie zum Beispiel bei der ischämische Ophthalmopathie¹⁵, einer Erkrankung, welche häufig auf das Bestehen einer Karotisstenose zurückzuführen ist¹⁶. Öfter jedoch wird die sogenannte Amaurosis fugax (lat., „flüchtige Erblindung“) diagnostiziert. Es handelt sich dabei um einen kurzzeitigen Verschluss der retinalen Arterien und wird als ein erstes Zeichen zerebraler Minderdurchblutung interpretiert. Dies tritt oft im Zusammenhang mit einer Karotisstenose auf¹⁷. Kommt es zu einem retinalen Arterienverschluss, handelt es sich meist um einen Verschluss der Arteria centralis retinae, welcher eine Mangelversorgung mit Sauerstoff der Netzhaut zur Folge hat. Daraufhin entsteht innerhalb von Sekunden ein schmerzloser Visusverlust. Bereits nach 60-90 Minuten kann eine dauerhafte Schädigung der Retina resultieren. Der Verschluss der retinalen Arterien ist meist Folge eines Embolus, welcher häufig aus der Arteria carotis interna stammt.

Die Retina wird oftmals als das „Fenster zum Gehirn“ bezeichnet. Tatsächlich ist die Retina Teil unseres Gehirns. Embryologisch entwickelt sich die Netzhaut aus einer Ausstülpung des Gehirns. Genauer gesagt entsteht die Retina aus dem Neuroektoderm, ebenso wie der Sehnerv, die Iris und der Ziliarkörper¹⁸. Somit ließe sich erklären, warum die Betrachtung der Netzhaut und deren Gefäße uns Informationen über zerebrale Prozesse liefert. Durch die heutzutage mögliche Fundusfotographie lassen sich so schon früh vaskuläre Veränderungen des Augenhintergrundes erkennen¹⁹. Dadurch sind Rückschlüsse auf eventuelle Erkrankungen wie Arteriosklerose, Diabetes mellitus oder auch Demenzen möglich^{20,21}. Diese Methode ermöglicht die frühe Erkennung bestimmter Veränderungen an der Netzhaut, ohne dass das Auge berührt werden muss.

Um möglicherweise in Zukunft ein nichtinvasives diagnostisches Werkzeug zu haben, welches helfen könnte, ein cerebrovasculäres Risiko abzuschätzen, wurden in dieser Arbeit retinale Gefäße, dargestellt auf OCT-Bildern, vermessen. Ziel dieser Arbeit war es, einen Zusammenhang zwischen den Durchmessern der retinalen Gefäße und einer bestehenden Karotisstenose auf OCT-Bildern der Retina nachzuweisen.

Dieses Verfahren wurde sowohl bei Patienten mit $> 50\%$ Karotisstenose wie auch bei einer gesunden Kontrollgruppe durchgeführt. Durch die Betrachtung der retinalen Gefäße ergibt sich möglicherweise eine neue diagnostische Herangehensweise, welche in dieser Arbeit diskutiert wird.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde anhand von OCT-Bildern der retinalen Gefäße der Zusammenhang einer möglichen Durchblutungsstörung der Retina und dem Pseudotumor cerebri (PTC) untersucht. Pseudotumor cerebri („scheinbare Schwellung des Gehirns“) bezeichnet in der Medizin einen aus unklarer Ursache erhöhten Hirndruck. Der Begriff beruht auf der Annahme, dass auch ein Tumor im Gehirn eine solche Druckerhöhung verursachen kann. Er stammt von dem deutschen Neurologen Max Nonne (1904). Dieser entdeckte, dass sich bei manchen Patienten trotz erhöhten Drucks kein Tumor nachweisen ließ. Häufig tritt dieses Krankheitsbild bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter, welche an starkem Übergewicht leiden, auf²². Weitere Risikofaktoren können Sinus- und Hirnvenenthrombosen, Hormonstörungen, Vitamin A-Mangel oder die Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Tetrazykline, Retinoide, Kontrazeptiva) sein²³. Bei dieser Erkrankung stellt sich die Frage nach einer Folgeschädigung des Auges aufgrund der Symptome des erhöhten Hirndrucks. In der vorliegenden Arbeit wurde durch eine nicht invasive Untersuchungsmethode versucht, den Auswirkungen des erhöhten Drucks auf die Gefäße der Retina und damit der zentralen Durchblutung des Auges nachzugehen.

Der Pseudotumor cerebri, auch benigne intrakranielle Hypertension genannt, bleibt auch heutzutage noch eine diagnostische Herausforderung. Die bekannten Symptome, welche sich bei dieser Krankheit typischerweise manifestieren, zusammengefasst in den modifizierten Dandy-Kriterien, zeigen ein wechselhaftes Erscheinungsbild im Verlaufe der Erkrankung. Selten bietet sich dem Untersucher ein konstantes Symptombild, an welchem klinisch eine eindeutige

Diagnose festzumachen wäre. Vielmehr kommen und gehen die Symptome, wie es für diese Erkrankung typisch ist.

1937 präsentierte Dandy erstmals eine Studie mit 22 Patienten, bei welchen ein erhöhter intrakranieller Druck gemessen worden war, ohne dass ein Tumor oder eine andere Ursache gefunden wurden²⁴. Dandy erarbeitete in seiner Studie die ursprünglichen Dandy-Kriterien, welche alle bekannten Symptome des PTC zusammenfassten. Die Kriterien wurden 1985 durch Smith²⁵ modifiziert, und sind heutzutage unter dem Begriff der modifizierten Dandy-Kriterien bekannt. Im Rahmen dieser Arbeit werden die Dandy-Kriterien ausführlich erläutert (siehe Kapitel 3.2).

Durch neuere bildgebende Verfahren erschließen sich heutzutage zusätzliche diagnostische Möglichkeiten. Vor allem die MR-Angiographie ermöglicht neue Einsichten in Diagnose, Behandlung und Pathologie dieser Erkrankung²⁶.

Da sich die Symptome dieser Erkrankung vielfältig und oft nicht eindeutig darstellen, wurde in der hier vorliegenden Studie versucht, ein zusätzliches diagnostisches Mittel zu finden, welches nicht invasiv, kostengünstig und zuverlässig ist. Der Zusammenhang von Pseudotumor cerebri und Papillenödem wurde bereits von Maren Skau et al. (2011)²⁷ untersucht. Kaufhold et al.²⁸ Untersuchten 2012 den Zusammenhang zwischen dem Volumen der Papilla nervi optici und einer möglichen Pseudotumor cerebri Erkrankung. Es zeigte sich, dass die dort entwickelten 3D-Parameter zur Messung des Volumens und der Höhe der Papilla nervi optici durchaus zwischen erkrankten und nicht erkrankten Probanden unterscheiden konnten. Unerforscht blieben aber bis jetzt die möglichen Zusammenhänge zwischen der Durchblutung des Auges und dem erhöhten Hirndruck bei Patienten mit PTC. Diese Zusammenhänge sollen in dieser Arbeit mittels Darstellung der retinalen Gefäße auf OCT-Bildern dargelegt werden und womöglich ein neues diagnostisches Verfahren aufzeigen.

3 Theoretischer Überblick

3.1 Die Karotisstenose

Unter einer Karotisstenose versteht man eine Einengung des Gefäßlumens an der Bifurkation der Arteria carotis interna oder an deren Abgang von der Arteria carotis communis. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um eine lumeneinengende Verkalkung, welche durch Arteriosklerose bedingt ist. Die 50 %ige Stenose kommt in der Normalbevölkerung bei 5-7% der Frauen vor. Bei den Männern sind es 6-11%^{29, 30}. Karotisstenosen, die weniger als 50% des Gefäßlumens einengen, sind häufiger und kommen in 30-40% der männlichen und in 27-34 % der weiblichen älteren Allgemeinbevölkerung vor.

Klinisch kann die Karotisstenose durch Durchblutungsstörungen der Augen oder des Gehirns und daraus folgenden Symptomen manifestiert werden. Es können zum Beispiel Netzhautinfarkte, Aphasien, Hemiparesen, Sensibilitätsstörungen sowie horizontale kontralaterale Blickparesen auftreten. In schlimmeren Fällen kann eine solche Stenose zu Bewusstseins- eintrübungen bis hin zum Koma führen³¹.

Eine Karotisstenose kann lange Zeit asymptomatisch und unentdeckt bleiben. Das Risiko für einen Schlaganfall durch eine solche Stenose korreliert mit dem Grad der Gefäßverengung. Bei Stenosen, welche mehr als 75% des Gefäßes betreffen, gibt es ein Risiko für einen Schlaganfall von zwei bis fünf Prozent pro Jahr³², bei Stenosen von 60% und konservativer Therapie von fünf Prozent nach zwölf Jahren³³.

Klinisch lässt sich die Karotisstenose in vier Stadien einteilen. Stadium eins beschreibt die asymptomatische Stenose. In Stadium zwei kommt es zu vorübergehenden Ausfällen, zum Beispiel in Form einer TIA (transitorische ischämische Attacke). Laut der NASCET-Studie beträgt das jährliche Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt in diesem Stadium 15%³⁴. Stadium drei beschreibt den Zustand mit akut drohendem oder schon manifestem Schlaganfall mit neurologischer Symptomatik. In Stadium vier ist der ischämische Hirninfarkt mit bleibenden Schäden abgelaufen³⁵.

Zur Diagnostik der Karotisstenose stehen heutzutage diverse Techniken zur Verfügung. Die klinische Untersuchung (Karotisauskultation) hat nur noch einen geringen Stellenwert, da sie nur über eine geringe Sensitivität bezüglich der Karotisstenose verfügt. Die Duplexsonographie ist heute das wichtigste diagnostische Mittel^{36,37} zur Unterscheidung von hoch- und

mittelgradigen Stenosen. Ein anderes wichtiges Mittel ist die intraarterielle Subtraktionsangiographie. Diese ermöglicht eine Übersicht über die Morphologie der Stenose und eine Beurteilung der von ihr betroffenen intrakraniellen Strombahnen³⁸.

Eine gut objektivierbare Methode ist die Magnetresonanztomographie. Sie ermöglicht eine Beurteilung der Morphologie und des Grades der Stenose. Außerdem erlaubt sie die Unterscheidung zwischen einer hochgradigen Stenose und einem kompletten Verschluss der Arterie. In Notfallsituationen hat sich die computertomographische Angiographie bewährt, da diese deutlich schneller diagnostische Hinweise liefert.

Therapeutisch steht bei der Karotisstenose die konventionelle, medikamentöse und die operative Behandlung zur Verfügung. Analysen haben gezeigt, dass das Schlaganfallrisiko durch die regelmäßige Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern reduziert werden kann³⁹. Operativ kann die Karotisstenose durch Thrombendarteriektomie (TEA) oder durch Eversionsthrombendarteriektomie behoben werden. Bei ersterer Methode wird die Karotis längs eröffnet, der Plaque ausgeschält, und die Gefäßwand mit einem Patch wieder verschlossen⁴⁰. Bei der Eversionsthrombendarteriektomie wird die Arteria carotis interna an der Bifurkation durchtrennt. Durch Umstülpung des Gefäßes kann die Plaque ausgeschält werden. Es folgt dann die Rekonstruktion durch Reimplantation der Arteria carotis interna an der Gabelung, ohne Einsatz von Fremdmaterial⁴¹.

Postoperativ sollte eine beidseitige Duplexsonographie erfolgen. Gleichzeitig ist es wichtig, mögliche Risikofaktoren auszuschalten (arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus)^{42,43}, um die Entwicklung neuer Stenosen zu verhindern.

Techniken der Karotisstentangioplastie sowie der Ballondilatation sind noch keine Routineverfahren. Diese Eingriffe werden meistens unter Lokalanästhesie durchgeführt und ermöglichen so während des Eingriffs eine Kommunikation mit dem Patienten. Ein Stenting kommt zum Beispiel bei Patienten mit Rezidivstenosen nach einer TEA, hochgradigen Stenosen nach Strahlentherapie oder bei hochsitzenden und chirurgisch schwer zugänglichen Stenosen in Betracht⁴⁴. Außerdem eignet sich dieses Verfahren bei multimorbiden Patienten und bei Patienten mit erhöhtem Operations- und Narkoserisiko.

3.2 Pseudotumor cerebri (PTC)

Der PTC ist ein Syndrom des aus unbekannter Ursache gesteigerten Hirndrucks. Dieses Syndrom wird auch Benigne Intrakranielle Hypertension oder Idiopathische Intrakranielle Hypertension (IIH) genannt. Die Symptome einer solchen Erkrankung können vielfältig sein und bei jedem Betroffenen in unterschiedlichem Maß auftreten. Die Inzidenz des PTC liegt zwischen 1-2/100.000 pro Jahr in der Normalbevölkerung⁴⁵. Bei Frauen zwischen 15 und 44 Jahren liegt die Inzidenz bei 3,5/100.000 pro Jahr⁴⁶. Risikofaktoren für diese Erkrankung sind folgende: Weibliches Geschlecht, gebärfähiges Alter, starkes Übergewicht mit einem Body Mass Index (BMI) von >26 kg/m². Liegen diese Risikofaktoren vor, steigt die Inzidenz auf 19-21/100.00 pro Jahr⁴⁷.

Typische Symptome dieser Erkrankung sind Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, Papillenödeme und Sehstörungen mit Doppelbildern oder Gesichtsfeldausfällen sowie transiente Obskurationen. Bei letzterer kommt es zu einem kurzzeitigen Grauwerden des Bildes, ohne eigentlichen Visusverlust⁴⁸. Ursächlich hierfür sind Druckschwankungen im Auge aufgrund der Stauungspapille.

Begleitend zu den Kopfschmerzen beklagen Patienten auch Schulterschmerzen, Nackensteifigkeit und Augenschmerzen⁴⁹. Die Kopfschmerzen treten mit 80-90% am häufigsten auf und sind meistens auch das erste Symptom⁵⁰. Die zweithäufigsten und problematischsten Symptome sind Beeinträchtigungen des Sehvermögens. Diese stellen die wichtigsten Komplikationen im Verlauf einer PTC-Erkrankung dar⁵¹. Sehstörungen können zu jeder Zeit im Verlauf der Krankheit auftreten. Oftmals bleiben kleinere Gesichtsfelddefekte jahrelang unentdeckt. Größere Gesichtsfeldverluste werden meist bei regelmäßiger Kontrolle rechtzeitig erkannt. Einige Sehstörungen zeigen sich nur vorübergehend (einige Sekunden bis Minuten lang), können mehrmals täglich uni- oder bilateral auftreten⁵². Die Ursachen dieser vorübergehenden Sehstörungen sind noch nicht ausreichend bekannt.

Als Nebensymptome des PTC können Tinnitus, Parästhesien und Nackenschmerzen auftreten⁵³.

Die Kriterien der Diagnose wurden erstmals 1937 durch Dandy festgelegt⁵⁴. 1994 wurden diese Kriterien durch Radhakrishnan überarbeitet.

Tabelle 1 fasst die aktuellen Diagnosekriterien zusammen⁵⁵. Die drei Bezeichnungen des Syndroms werden je nach Sprachraum unterschiedlich benutzt. So wird zum Beispiel im

englischen Sprachraum der Begriff Idiopathisch Intrakranielle Hypertension synonym mit dem Begriff des primären PTCs benutzt. Die beiden Ausdrücke sind mitunter in der Literatur nicht klar getrennt. Der Begriff PTC wird benutzt, wenn zwar eine mögliche Ursache zu vermuten ist, aber ansonsten die Krankheitsaspekte den modifizierten Dandy-Kriterien (siehe Tabelle 1) entsprechen. Es werden auch die Begriffe des primären (idiopathischen) und sekundären Pseudotumor cerebri benutzt⁵⁶. Somit wird die IIH vom sekundären PTC unterschieden. Im letzteren Fall finden sich in der Anamnese Hinweise auf eine zugrundeliegende Ursache für den erhöhten Hirndruck, wie zum Beispiel andere Vorerkrankungen oder bestimmte Medikamente⁵⁷.

Differenzialdiagnostisch sollte bei einer idiopathischen Druckerhöhung im Liquorraum immer auch an venöse Abflussstörungen, insbesondere Thrombosen, und Medikamentennebenwirkungen gedacht werden⁵⁸.

Tabelle 1: Modifizierte Dandy-Kriterien von Radhakrishnan et al. (1994)

Modifizierte Dandy-Kriterien

- Klinische Hinweise auf erhöhten intrakraniellen Druck.
- Bei einem wachen Patienten sollten keine lokalisierbaren neurologischen Zeichen außer evtl. einer Nervus Abduzens Parese vorliegen.
- Dokumentierte Liquordruckerhöhung >25 cm H₂O.
- Keine neuroradiologischen Auffälligkeiten außer engen Ventrikeln oder „empty sella“.
- Ausschluss struktureller oder systemischer Gründe für eine Druckerhöhung in den Sinus (z.B. Rechtsherzinsuffizienz, Sinusthrombose, Hyperviskositätssyndrom).

Die Diagnose PTC ist immer eine Ausschlussdiagnose. Besteht der Verdacht, sollte eine ausführliche neuroophthalmologische Untersuchung stattfinden. Dazu gehört die Dokumentation der Stauungspapillen, die Feststellung eventueller Augenmotilitätsstörungen (Abduzensparese), eine Gesichtsfeldprüfung und ein Farbsehtest⁵⁹. Die Bedeutung der OCT-Bilder als diagnostisches Mittel wurde bis heute in der Literatur noch nicht ausreichend belegt, wird aber in dieser Studie nun dargestellt.

Nach unauffälliger Bildgebung (MRT, MR-Venographie) sollte eine Messung des Liquoröffnungsdrucks erfolgen. Als normaler Referenzwert gilt ein Druck von 10-19 cm H₂O. Bei 20-40 cm H₂O spricht man von erhöhtem Hirndruck. Teilweise werden die Grenzwerte differenziert betrachtet für normalgewichtige Personen (BMI < 30, Grenzwert 20 cm H₂O) und über-

gewichtige Personen (BMI > 30, Grenzwert 25 cm H₂O). Bei Patienten, welche von PTC betroffen sind, findet man häufig Drücke zwischen 25 und 35 cm H₂O⁶⁰.

Zeigen sich in der Bildgebung außer eventuell verengten Ventrikeln keine weiteren Auffälligkeiten und im Liquor keine pathologischen Hinweise auf eine Entzündung oder andere Erkrankungen, bleibt meist als Befund nur ein erhöhter Druck in den Liquorräumen. Somit kann rein klinisch die Diagnose eines PTC gestellt werden⁶¹. Findet sich anamnestisch kein Hinweis für eine Ursache des erhöhten Drucks, spricht man von primärem PTC, ansonsten von sekundärem PTC. Abbildung 2 stellt den üblichen diagnostischen Weg bei Hirndrucksymptomen dar.

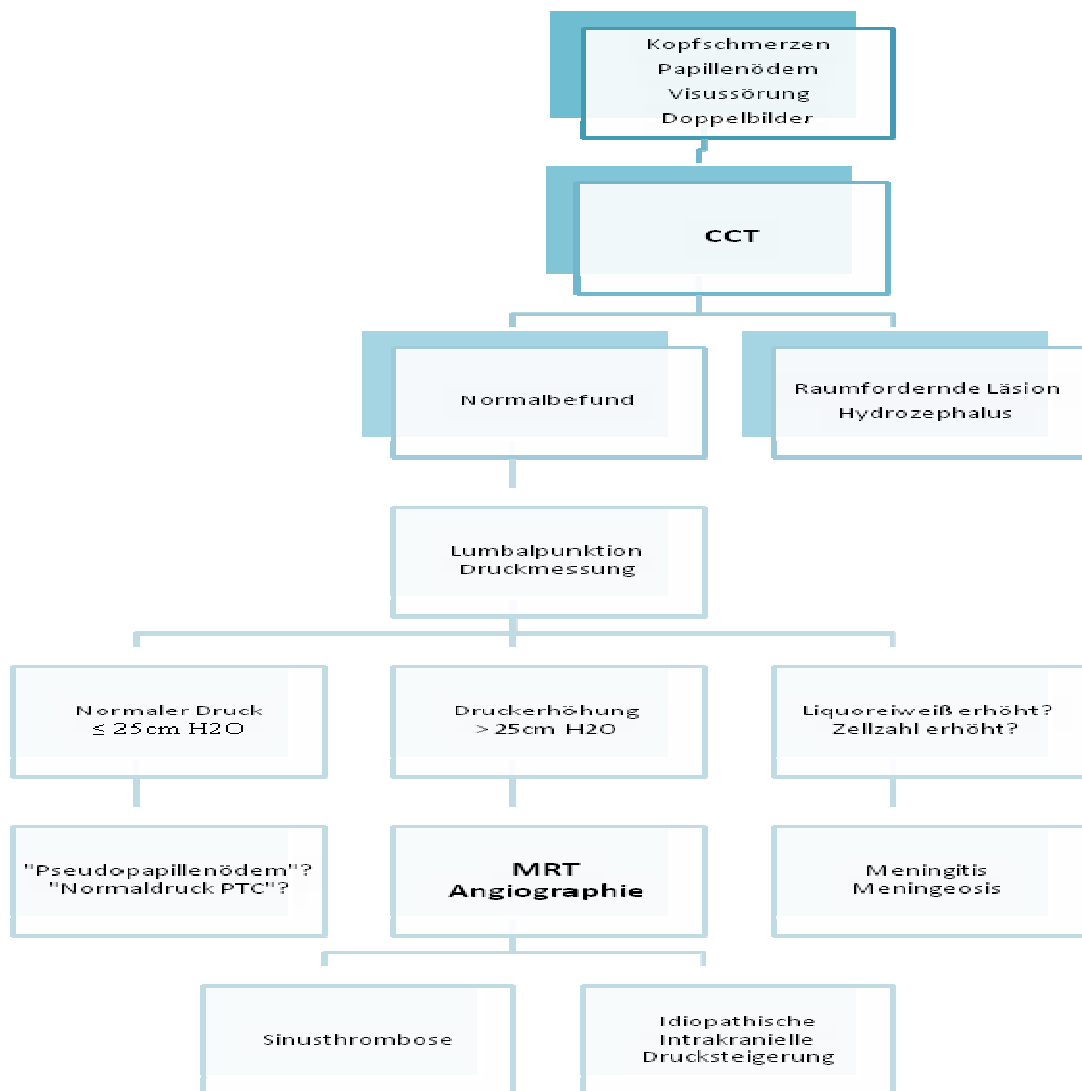


Abbildung 2 : Diagnostik bei Hirndrucksymptomen (modifiziert nach Herbold & Lüdemann, 2003)⁶²

Therapeutisch stehen beim PTC sowohl medikamentöse als auch chirurgische Verfahren zur Verfügung. Zu allererst sollte jedoch die Möglichkeit einer diätetischen Gewichtsreduktion bedacht werden. Laut einer Studie von Sinclair et al. (2010)⁶³ führt eine kalorienreduzierte Diät über mehrere Monate zu einer deutlichen Gewichtsreduktion und damit verbunden zu einer Abnahme des Hirndrucks und der damit verbundenen Symptome. Auch in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie⁶⁴ wird die Gewichtsreduktion mittels kontrollierter Diät als eine der ersten Therapiemaßnahmen empfohlen.

Patienten mit einem PTC, welche asymptomatisch sind, können untherapiert bleiben. Bei leichten Kopfschmerzen als einziges Symptom kann mit nichtsteroidalen Antiphlogistika als leichte Schmerzmittel gearbeitet werden. Bei stärkeren Beschwerden und vorhandenen Visusstörungen sollte Azetazolamid und Furosemid als medikamentöse Therapie zum Einsatz kommen. Sollte die medikamentöse Therapie erfolglos bleiben, oder der Zustand des Sehvermögens sich weiter verschlechtern, ist eine operative Behandlung notwendig. Hierzu kann ein lumboperitonealer Shunt angelegt werden, wenn zum Beispiel starke Kopfschmerzen symptomatisch im Vordergrund stehen⁶⁵. Zur Entlastung des Sehnervs kann eine Fenestrierung der Dura Mater, welche um den Nerv herum liegt, erfolgen⁶⁶.

3.3 Stand der Forschung

Die Optische Kohärenztomographie ist ein relativ neues bildgebendes Verfahren, welches erst in einigen Feldern der Ophthalmologie einen Platz in der Diagnostik erlangt hat⁶⁷. So ist sie im Bereich des Glaukoms oder des Makulaödems schon als diagnostisches Mittel etabliert. Zurzeit kommt die OCT vor allem in der Ophthalmologie und in der Neurologie zum Einsatz^{68,69,70,71}. In der diesbezüglichen Literatur wird vielfach der experimentelle Gebrauch der externen OCT bei der morphologischen Beurteilung der atherosklerotischen Plaques in der Arteria carotis beschrieben. So beschreiben Prabhudesai et al.⁷² in einer Pilotstudie an Patienten die Rolle des OCT bei der Beurteilung der Plaques. Mit Hilfe dieser Methode können stabile von instabilen Plaques jedoch noch nicht eindeutig unterschieden werden. Das Ziel der Studie von Prabhudesai et al. ist es, den diagnostischen Nutzen der OCT darzustellen, zum Beispiel um dank der morphologischen Beurteilung Plaques, welche ein hohes Rupturrisiko haben, rechtzeitig erkennen zu können.

Ähnliche Ansätze wurden in einer Studie von Tearney et al. untersucht. In dieser Studie⁷³ wurde im Gegensatz zu der oben erwähnten Studie eine intrakoronare OCT^{74,75,76} gewählt, um die Beschaffenheit atherosklerotischer Plaques bei Patienten in den Koronararterien zu beurteilen. Hierbei handelt es sich um eine mikroskopische, invasive Technik, welche mit Koronararterienkathetern⁷⁷ adaptierbar ist und somit komplikationslos in die Koronararterien eingeführt werden kann, von dort aus sie Rundumbilder der Beschaffenheit der Arterienwände liefert. In weiterführenden Studien^{78,79,80} wurde diese Technologie in der Form weiterentwickelt, dass die intrakoronare OCT nun bei Patienten eingesetzt werden kann.

Der Zusammenhang von vaskulär bedingten ophthalmologischen Pathologien und Stenosen der ACI ist bereits beschrieben worden. Laut Müller et al.⁸¹ zeigen sich signifikante Häufungen von Amaurosis fugax und Verschlüssen der zentralen Gefäße, welche die Retina versorgen, jeweils auf der ipsilateralen Seite der stenosierten ACI. Auch Wang et al. beschreiben eine signifikante Verbesserung ischämisch bedingter Visusverluste bei Sanierung der vorhandenen Karotisstenose⁸².

Mögliche diagnostische Vorteile im Falle der Karotisstenose durch Beurteilung retinaler Gefäße wurden noch nicht beschrieben. In dieser Arbeit werden erstmalig durch OCT-Aufnahmen gewonnene Bilder der retinalen Gefäße von Patienten mit einseitiger Karotisstenose untersucht. Die Betrachtung dieser Gefäße, welche durch eine Stenose der ACI geschädigt werden können, wird möglicherweise diagnostischen Nutzen mit sich bringen. Bis heute existiert zur Routinediagnostik der Karotisstenose nur die Doppler- und Duplexsonographie und die Karotisauskultation, welche aber ein unsicheres Verfahren ist. OCT-Bilder und somit eine diagnostische Beurteilung der retinalen Gefäße, könnten in Zukunft möglicherweise ein weiteres, nichtinvasives Diagnoseverfahren zur Erkennung von cerebrovaskulären Risikofaktoren darstellen.

De Silva et al.⁸³ beschreiben in ihrer Studie von 2011 inwiefern mikrovaskuläre Veränderungen retinaler Gefäße im Zusammenhang mit ischämischen Hirninfarkten stehen. Hierzu wurden Photographien der retinalen Gefäße innerhalb einer Woche nach vorgefallenem Schlaganfall gemacht. In dieser Studie konnte empirisch bestätigt werden, dass retinale Gefäßveränderungen ein Hinweis auf ischämisch bedingte vaskuläre Risiken sein können. In anderen Veröffentlichungen wurde außerdem gezeigt, dass Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser durchaus auch im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Demenz stehen können. De

Jong et al. beschreiben in ihrer Studie, dass vergrößerte venöse Gefäße in der Retina mit einem erhöhten Risiko für eine vaskuläre Demenz einhergehen⁸⁴.

Die Betrachtung der retinalen Gefäße lässt sowohl auf systemische, als auch auf zerebrale vaskuläre Veränderungen rückschließen. Dies lässt sich vielleicht durch die gemeinsame Embryologie von Hirn und Auge erklären. Wie bereits erwähnt, stammen Teile des Auges (darunter auch die Retina) vom Neuroektoderm ab. Sie entwickeln sich also embryologisch aus demselben Keimblatt (dem Ektoderm) wie das Gehirn. So scheint es naheliegend, dass man vom Gefäßstatus des Auges auf den Gefäßstatus des Hirns rückschließen kann. Auch anatomisch ist der Zusammenhang nachweisbar: Die Arteria ophthalmica, aus welcher die Arteria centralis retinae entspringt, hat ihren Ursprung in der Arteria carotis interna (ACI). Die ACI wiederum speist ebenso die Arteria cerebri media wie auch die Arteria cerebri anterior. Letztere sind beide Teile der arteriellen Hauptversorgung des Gehirns⁸⁵. Deswegen erscheint es von großem diagnostischen Nutzen, sich näher mit der Darstellung kleinster Veränderungen dieser Gefäße zu befassen. In der hier vorliegenden Arbeit wird versucht darzustellen, inwieweit die Retina als diagnostisches Mittel einsetzbar ist.

Nach dem heutigen Stand der Forschung ist es üblich, die Einteilung bezüglich des Schweregrads der Erkrankung vom PTC an dem mehr oder minder ausgeprägten Papillenödem festzumachen. Hierbei beschränken sich die Diagnostik des PTC und die Beurteilung des Kopfes des Nervus Opticus auf das Grading des eventuell vorhandenen Papillenödems und die klinische Untersuchung. Diese Methoden sind ungenau und hängen von der Erfahrung des Untersuchers ab^{86,87}. Eine weitere Methodik wäre die Dopplersonographie, diese wird aber nicht flächendeckend zur Diagnostik des PTC eingesetzt⁸⁸.

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren, welches Bilder der Retina liefert. Diese Bilder beinhalten sowohl Querschnitte der Retina als auch Darstellungen der retinalen Gefäße. Mit Hilfe der OCT-Bilder lassen sich die einzelnen Nervenschichten der Retina beurteilen, so wie sie sich im direkten Umfeld des Nervus Opticus befinden (siehe

Abbildung 3).

Diese Techniken wurden bereits für ähnliche Untersuchungen wie die hier durchgeführte bei anderen neurologischen Krankheitsbildern genutzt. Vermessungen der Retina mittels OCT-Bildern wurden von Oberwahrenbrock et al. 2012^{89,90} beschrieben. Dort wurden sowohl das

TMV (totales makuläres Volumen) wie auch die RNFLT (retinal nerve fiber layer thickness, zu Deutsch: retinale Nervenfaserschichtdicke) bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) untersucht. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden stellte sich heraus, dass beide Werte bei betroffenen Patienten reduziert waren. Außerdem ließen sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Formen der MS anhand dieser Werte darstellen. Ähnliche Ergebnisse konnten auch Bock et al. 2010⁹¹ nachweisen, die ebenfalls Patienten mit MS und Patienten mit Glaukom untersucht hatten.

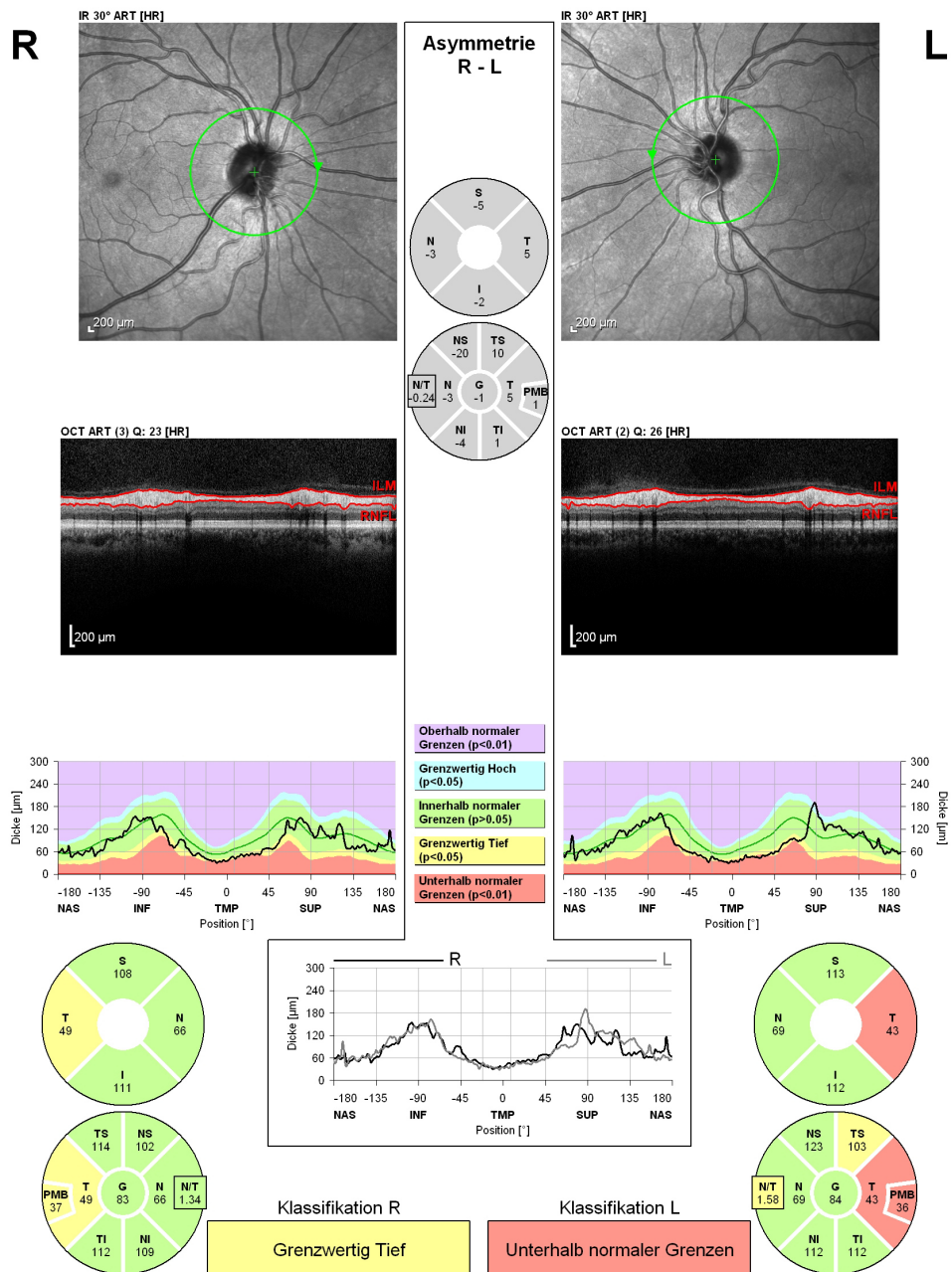


Abbildung 3: Retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, OCT-Darstellung. Oben: Darstellung der retinalen Gefäße mit Ringscan, mittig: Querschnitt durch die retinalen Nervenfaserschichten, unten: graphische Darstellungen. Aus der Datenbank des klinischen Forschungszentrums des Exzellenzclusters NeuroCure, Charité Berlin.

In der Literatur sind weitere Studien bekannt, bei welchen die Nützlichkeit der Beurteilung des Papillenödems mittels OCT nachgewiesen wurde^{92,93,94}, insbesondere bei Patienten mit PTC^{95,96,97,98}. Außerdem zeigen Studien, dass morphologische Veränderungen am Kopf des Nervus Opticus und der Makula mittels OCT bei Patienten mit einem PTC nachgewiesen werden können. Diese Erkenntnisse lassen vermuten, dass das Verfahren der OCT einen Platz in der Standarddiagnostik des PTC bekommen könnte. Bis jetzt wurden jedoch meistens, wie auch in der Studie von Waisbourd et al.⁹⁹, die retinale Nervenfaserschicht und deren Dicke untersucht. Waisbourd et al. stützen die Annahme dass es signifikante Unterschiede in der RNFL (retinal nerve fiber layer) Dicke bei Patienten mit PTC im Vergleich zu gesunden Kontrollen gibt.

Kaufhold et al. beschreiben in ihrer Studie neu entwickelte dreidimensionale OCT-Verfahren, welche es ermöglichen sollen, das Volumen und die maximale Ausdehnung des Papillenödems zu erfassen¹⁰⁰. Sie konnten empirisch zeigen, dass diese neuentwickelten Messverfahren Unterschiede zwischen Kontrollprobanden, behandelten PTC-Patienten und unbehandelten PTC-Patienten aufdecken können. Um einen weiteren, bis jetzt noch nicht näher betrachteten Schritt in Richtung neuartiger Diagnostik bei PTC zu gehen, wurden in dieser Arbeit erstmalig die retinalen Gefäße, dargestellt auf OCT-Bildern, vermessen und untersucht. Die OCT-Bilder, welche bisher nur zur Quantifizierung des Kopfs des Nervus Opticus und zur Messung der RNFL dienten, wurden hier zur Quantifizierung retinaler Gefäße bei Patienten mit PTC benutzt. Es zeigte sich im Verlauf der Studie, dass auch diese Nutzung der OCT-Bilder zukünftig eine Anwendung in der Diagnostik von Patienten mit PTC finden sollte.

3.4 Annahmen und Hypothesen

In dieser Arbeit wurden die Außendurchmesser arterieller und venöser Gefäße der Retina von Patienten und gesunden Probanden verglichen. Hierzu wurden OCT-Bilder von der Retina der Probanden gemacht, welche mit einem Ringscan versehen wurden und auf welchen alle Gefäße manuell bezeichnet worden sind. Mit Hilfe eines halbautomatisierten Algorithmus wurden die Durchmesser der Gefäße bestimmt (siehe Kapitel 4.2 und 4.3). Es sind, unabhängig voneinander, sowohl Patienten mit einer ACI-Stenose wie auch Patienten mit einem PTC untersucht worden.

Bezüglich der ACI-Stenose erfolgte der Vergleich intraindividuell, es wurde die betroffene Seite bei Patienten mit einseitiger Karotisstenose mit der gesunden Seite desselben Patienten verglichen. Wir gingen hypothetisch davon aus, dass sich ein deutlicher Unterschied in den durchschnittlichen Werten der retinalen Gefäßdurchmesser zeigen würde. Pathogenetisch könnte davon ausgegangen werden, dass die Gefäße auf der erkrankten Seite des Patienten verkleinerte Durchmesser im Vergleich zu der gesunden Seite haben. Dies lässt sich aufgrund der retinalen Folgeerkrankungen bei einer Karotisstenose postulieren, welche meistens ischämischen Ursprungs sind.

Eventuell ließe sich hierdurch zukünftig eine neue diagnostische nichtinvasive Methode zur Abschätzung des cerebrovaskulären Risikos mit Hilfe der Darstellung von retinalen Gefäßen mittels OCT-Bildern erarbeiten. Hieraus könnte eine neue, nichtinvasive und kostengünstige Methodik entstehen. Patienten, welche eine einseitige >50%ige Karotisstenose nach den ECST (European Carotid Surgery Trail)-Kriterien aufweisen, wurden in dieser Studie untersucht.

In dieser Arbeit wurden außerdem die retinalen Gefäßdurchmesser von Patienten mit einem PTC und denen einer passenden, gesunden Kontrollgruppe verglichen. Die Arbeitshypothese lautete wie folgt: Bei Patienten mit einem PTC stellen sich die retinalen Gefäße mit größeren Durchmessern dar, als dies bei gesunden Personen der Fall sein sollte. Es wurde angenommen, dass man diese Vergrößerung anhand von OCT-Bildern quantifizieren kann und somit ein weiteres diagnostisches Mittel für die Erkennung von PTC-erkrankten Patienten finden wird.

4 Material und Methoden

4.1 Patienten und Probanden

In dieser Studie wurden zwei unabhängige Patientengruppen mit ihrer jeweils passenden gesunden Kontrollgruppe unabhängig voneinander und mit unterschiedlichen Verfahren untersucht. Im ersten Durchlauf wurde eine Gruppe von Patienten, bei denen eine Stenose der Arteria carotis interna festgestellt wurde, untersucht. Anschließend wurde, unabhängig von der ersten Untersuchung, eine Gruppe von Patienten mit PTC betrachtet, hier auch mit der eigenen, parallelisierten Kontrollgruppe welche aus gesunden Probanden bestand.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Charité Universitätsmedizin Berlin überprüft und genehmigt. Alle Patienten wurden fachärztlich aufgeklärt und haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben, an der Studie teilzunehmen.

Im Folgenden werden die Patienten und Probanden, die Auswahlverfahren und Ausschlusskriterien beschrieben.

4.1.1 Stenosis der Arteria carotis interna (ACI-Stenose)

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden Patienten mit ACI-Stenosen untersucht. Dazu wurden Probanden mit gesicherter einseitiger Karotisstenose >50% ausgewählt. Die Stenosierungsgrade wurden nach der Definition des ECST¹⁰¹ eingeteilt. Hierbei wird der Stenosegrad im Bezug auf das ursprüngliche Lumen angegeben. Außer der ECST-Definition hat sich international noch die Einteilung nach NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trail) durchgesetzt. Hierbei wird der Stenosegrad in Relation zum distalen Lumen gemessen¹⁰². Die Stenosen wurden jeweils mittels Ultraschall, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie dargestellt und beurteilt. Die Patientendaten stammen aus dem Neurosonologischen Labor der Klinik für Neurologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, aus dem die Probanden im Zeitraum von August 2011 bis Mai 2012 rekrutiert wurden. Außerdem wurden Patienten aus der neurologischen Sprechstunde der Klinik für Neurologie des Evangelischen Krankenhauses Königin Elisabeth Herzberge (KEH) in Berlin-Lichtenberg

sowie aus der neurologischen Praxis von Nervenarzt Martin Schühle in Berlin-Zehlendorf in die Studie aufgenommen. Alle Patienten wurden im Vorfeld mittels Ultraschall, CT oder MRT untersucht. Die stenosierenden Prozesse wurden im Rahmen der Studie noch einmal evaluiert.

Es wurden 26 Patienten in die Studie aufgenommen, im Alter zwischen 35 und 80 Jahren (Durchschnittsalter = 62 Jahre). Davon waren 17 männliche Teilnehmer und 9 weibliche. Bei allen Patienten wurde eine einseitige ACI-Stenose >50% festgestellt. Ausgeschlossen wurden im Vorfeld Patienten, bei denen eine chirurgische Intervention bezüglich der Stenose geplant oder bereits erfolgt war. Weitere Ausschlusskriterien waren Erkrankungen des Auges (wegen möglicher Verfälschung der OCT-Bilder) oder Schwangerschaft. Im Verlauf der Untersuchungen wurden weitere Patienten ausgeschlossen. Bei manchen war aufgrund anatomischer Gegebenheiten eine Auswertung der OCT-Bilder nicht möglich, bei anderen zeigten sich unbekannte Retinopathien. Außerdem ausgeschlossen wurden Patienten, welche nicht zu allen Untersuchungen erschienen.

In diesem Teil der Studie, in welchem wir uns mit der Stenose der ACI befassen, bestand die Kontrollgruppe aus denselben Personen wie die Patientengruppe. Als gesunde Kontrolle wurde das Auge kontralateral zur Stenose betrachtet, da angenommen wurde, dass die stenosierte Seite möglicherweise einen pathologischen Einfluss auf das ipsilaterale Auge und dessen Durchblutung haben könnte. Dies ist durch die anatomischen Gegebenheiten zu erklären. Die Versorgung des Auges entspringt jeweils der seitengleichen Arteria carotis interna¹⁰³. So wurde derselbe Proband in beide Gruppen aufgenommen: Das Auge, welches sich auf der Seite mit ACI-Stenose befand, wurde der ipsilateralen Gruppe, also „mit Stenose“ zugeteilt, das gegenüberliegende Auge der kontralateralen Kontrollgruppe, also „ohne Stenose“. Dies führte dazu, dass die Kontrollgruppe sowohl auf Alter wie auch auf Geschlecht perfekt parallelisiert war. Einzelne Probanden wurden ausschließlich in eine der beiden Gruppen aufgenommen. Bei diesen Probanden handelte es sich um Patienten, welche beidseits eine gleichstark ausgeprägte Stenose der ACI hatten.

Patienten, welche auf beiden Seiten ACI-Stenosen aufwiesen, mussten ebenfalls auf der stärker betroffenen Seite eine Stenose von >50% haben, auf der anderen Seite durfte die Stenose nur geringfügig (<50%) ausgeprägt sein.

4.1.2 Pseudotumor cerebri

Im zweiten Teil befasst sich die Arbeit mit Patienten, welche die Diagnose Pseudotumor cerebri (PTC) haben. Hierzu wurden 42 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen. Die Kontrollgruppe umfasst 38 Probanden, welche auf Alter, Geschlecht und Body Mass Index (BMI) parallelisiert wurden. Die Probanden waren abgesehen von einem erhöhten BMI gesund. Die Geschlechterverteilung ist in beiden Gruppen identisch. Bezüglich des Alters wurde für die Zuordnung des gesunden Probanden eine Abweichung von bis zu vier Jahren Altersunterschied gewährt (der Proband musste gleich alt sein oder durfte maximal vier Jahre jünger oder älter sein als der zugeordnete Patient). Alle Patienten waren mindestens 18 Jahre alt und hatten die Diagnose Pseudotumor cerebri. Sie wurden aus ambulanten Patienten der neurologischen Klinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin zwischen Juni 2010 und Juli 2011 ausgewählt. Im Voraus wurden Patienten ausgeschlossen, welche systemische Erkrankungen hatten, regelmäßig Medikamente einnahmen (außer der Medikation bei PTC), schwanger waren oder im letzten Jahr neurochirurgischen Interventionen erfahren hatten. Außerdem waren ophthalmologische Krankheiten (z.B. Glaukom) ein Ausschlusskriterium, da sie die OCT- Bildgebung hätten verfälschen können.

Alle Patienten wurden von einem Facharzt für Neurologie untersucht. Folgende Patientendaten waren für die Studie relevant: Krankheitsdauer, aktueller BMI, aktuelle Medikation im Rahmen der Behandlung des PTCs, Symptome im Zusammenhang mit der Erkrankung (z.B. Kopfschmerzen, Sehstörungen, Schwindel, Tinnitus, Stauungspapille). Die intrakranielle Druckmessung erfolgte bei den Patienten im Liegen auf der rechten Seite, wobei die Knie, wie in Fötusstellung, angewinkelt und nach oben gezogen wurden. Der Druck wurde mit Hilfe eines Steigrohrs gemessen.

Teilnehmer der gesunden Kontrollgruppe wurden unter Mitarbeitern und adipösen Patienten der Klinik für Psychosomatik der Charité- Universitätsmedizin Berlin ausgewählt, welche nur wegen ihres Übergewichts in Behandlung waren. Symptome eines erhöhten Hirndrucks sowie die Diagnose PTC wurden bei Teilnehmern der Kontrollgruppe von neurologischen Fachärzten ausgeschlossen.

4.2 Die optische Kohärenztomographie

Bei der optischen Kohärenztomographie (OCT) handelt es sich um ein Prinzip, bei dem das zu untersuchende Objekt punktweise durch Licht geringer Kohärenzmenge abgetastet wird. Dies geschieht mit Hilfe eines Interferometers zur Entfernungsmessung streuender Materialien. Ein Interferometer dient der Messung von Interferenzen, in diesem Fall von Überlagerungen von Lichtwellen.

Das Prinzip der OCT basiert auf einem Weißlichtinterferometer, welcher die Laufzeit eines Signals vergleicht. Dies geschieht mit Hilfe eines Referenzarms mit bekannter optischer Weglänge, der als Referenz für den Messarm herangezogen wird (siehe Abbildung 4). Durch die Interferenz der beiden Arme ergibt sich ein Muster, aus welchem man die relative optische Weglänge innerhalb eines Tiefenprofils ablesen kann¹⁰⁴.

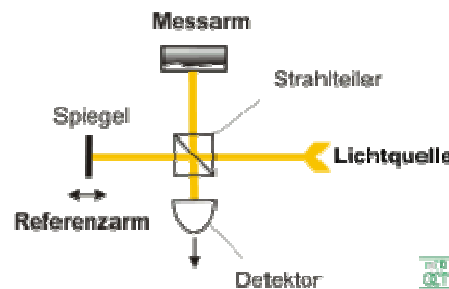


Abbildung 4: Weißlichtinterferometrie und TD-OCT, Wikipedia, Stand Juni 2012

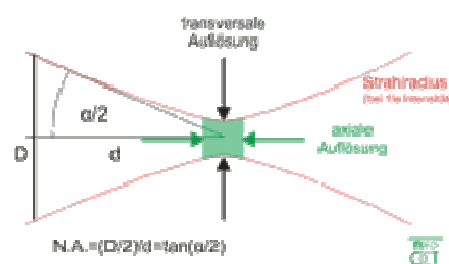


Abbildung 5: Transversale und axiale Auflösung in der OCT, Wikipedia, Stand Juni 2012

In der Medizin, und besonders in der Augenheilkunde, werden Materialien mit unterschiedlichem Brechungsindex ausgemessen. So kann ein dreidimensionales Bild erschaffen werden, eine sogenannte Tomographie. Haupteinsatzgebiet der OCT ist die Augenheilkunde und die

Bildgebung bei kardiovaskulären Fragestellungen. 1991 beschrieben Huang et al.¹⁰⁵ die Funktionalität des OCT mit deren möglichem Einsatzgebiet in der Augenheilkunde und in der Angiologie. Bereits 2005 präsentierten Wojtkowski et al.¹⁰⁶ in ihrer Arbeit Ergebnisse retinaler Bildgebung mittels dreidimensionalem OCT. Sie können somit die unterschiedlichen Schichten der Netzhaut graphisch darstellen. Ebenso ist es ihnen bereits möglich, die Papilla nervi optici zu quantifizieren. Chan et al.¹⁰⁷ vermessen in ihrer Studie 2006 mittels OCT die Dicke der Netzhaut, der Fovea und der Makula und stellen dabei Abweichungen gegenüber Messungen aus vorherigen Studien dar. Dies führen sie auf die unterschiedliche Interpretation von OCT-Scans zurück. Auch in der Diagnostik von neurologischen Erkrankungen¹⁰⁸, wie zum Beispiel der Multiplen Sklerose (MS) und der Optikusneuritis, gewinnt die OCT an Bedeutung^{109, 110}. Parisi et al. beschreiben bereits 1999 wie es gelingt, mittels OCT eine Ausdünnung der Netzhaut darzustellen, und die Ergebnisse in Korrelation zu einer MS-Erkrankung zu stellen¹¹¹. 2010 untersuchten Bock et al. ebenfalls Patienten mit MS und konnten auch hier einen Zusammenhang zwischen der retinalen Nervenfaserschichtdicke und einer MS-Erkrankung mittels OCT hervorheben¹¹². In einer weiteren Arbeit stellten Bock et al. sogar noch weitere technische Möglichkeiten des OCT dar, wieder dargestellt anhand einer Studie bezüglich MS-Patienten^{113, 114}. Auch bei weiteren neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Erkrankungen wie der NMO, dem Susac-Syndrom, dem M. Parkinson, spinocerebellären Ataxien oder der ALS wird die OCT zunehmend eingesetzt^{115, 116, 117, 118, 119}.

In der hier vorgelegten Arbeit wurden RNFLT, das totale makuläre Volumen (TMV) und die 3D ONH (optic nerve head) Scans mit einem Spektralis-OCT (Heidelberg Spectralis SDOCT, Heidelberg Engineering, Germany, Spectralis software version 5.3.3.0, Eye Explorer software 1.6.4.0) gewonnen, und zwar für jedes Auge der Patienten und Kontrollprobanden einzeln. Die RNFLT wurde mit Hilfe eines 3.4 mm großen zirkulären Scans um den optischen Nerv herum nach dem standardisierten Verfahren und mit aktiviertem „eye tracker“ (TrueTrack®) aufgenommen. Das TMV wurde durch ein gebräuchliches Protokoll, welches, die Fovea Centralis fokussierend, 61 Scheiben (B-Scans) mit einem Winkel von 30°×25° und einer Auflösung von 768 A-Scans pro B-Scans generiert. Das TMV wurde durch Schätzen der Distanz zwischen der inneren begrenzenden und der Bruch-Membran in einem Zylinder (6 mm im Durchmesser) mit Hilfe des Segmentationsalgorithmus‘ der Software des OCT-Gerätes kalkuliert. Der 3D ONH Scan wurde mit 145 Scheiben (B-Scans), den Sehnervenkopf in einem

Winkel von $15^\circ \times 15^\circ$ und einer Auflösung von 384 A-Scans per B-Scan fokussierend, aufgenommen.

Alle Scans wurden durch einen von drei erfahrenen Mitarbeitern aufgenommen und wurden im Anschluss auf genügende Signalstärke, korrektes Fokussieren und standardgemäße Segmentation überprüft. Diese Prüfung wurde durch einen unabhängigen Mitarbeiter, welcher nicht in die Studien mit einbezogen war, ausgeführt. Alle beteiligten Mitarbeiter wussten an keiner Stelle, ob es sich um einen Patienten oder einen Probanden der Kontrollgruppe handelt (doppelblind).

Aussortiert wurden Bilder, welche zu ungenau, unscharf oder verwackelt waren, da diese keine brauchbaren Werte geliefert hätten.

4.3 Verfahren zur Datengewinnung

Im vorherigen Kapitel wurde erläutert, wie die Bilder, auf denen diese Studie basiert, erhalten wurden. In diesem Abschnitt soll nun die weitere Vorgehensweise beschrieben werden.

Nach Fertigstellung der Bilder durch das oben erwähnte OCT-Gerät wurden diese in einer VOL-Datei (VOL: volume-Dateiformat, bezeichnet eine Graphikdatei) ausgegeben. Die Gefäße auf den Bildern wurden durch uns nach unterschiedlichen Gefäßtypen eingeteilt und gelabelt, je nachdem, ob es sich um eine Arterie, eine Vene oder ein unbekanntes Gefäß handelt (bei letzteren handelte es sich um ungenau dargestellte oder sehr kleine Gefäße, die eine Einteilung des Gefäßtyps nicht erlaubten). Die Beschriftung erfolgte durch Bezeichnung des Gefäßes mit einem Buchstaben („a“ für eine Arterie, „v“ für eine Vene oder „u“ für ein unbekanntes Gefäß) und einer aufsteigende Nummerierung (siehe Abbildung 7). Die Bilder wurden von wissenschaftlichen Mitarbeitern unseres Instituts mit drei verschiedenfarbigen Ringscans (Durchmesser 3,2mm, 3,5mm und 3,8mm, siehe Abbildung 6) versehen, welche pro Gefäß jeweils drei Messpunkte bezeichnen. Wo der Ringscan ein Gefäß schneidet, wurde der Durchmesser vermessen. Der Ringscan bei 3,5mm ist der standardisierte Ringscan des OCT-Gerätes, welcher ebenfalls genutzt wird, um die RNFLT zu messen. Die beiden anderen Ringscans wurden von dem unten beschriebenen Werkzeugkreiert. Hierbei wurden gleichmäßige Abstände berücksichtigt und Abstände gewählt, wo die meisten Gefäße deutlich abgrenzbar waren.

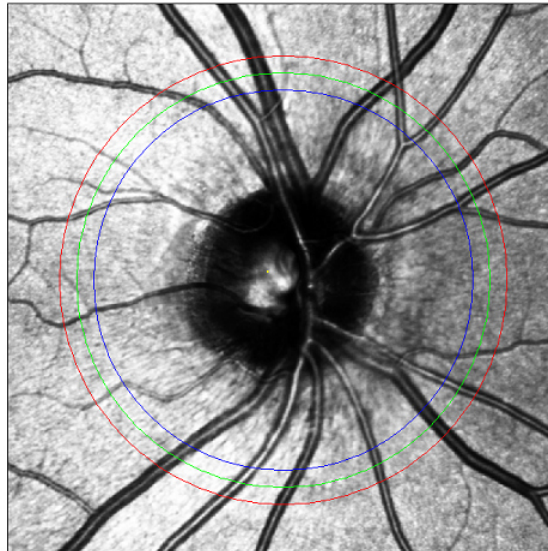


Abbildung 6: OCT-Darstellung mit Ringscans.

An den Punkten, wo die Ringscans die Gefäße schneiden, wurde im rechten Winkel zum Gefäß manuell eine Messlinie über den Gefäßdurchmesser gezogen (siehe Abbildung 7).

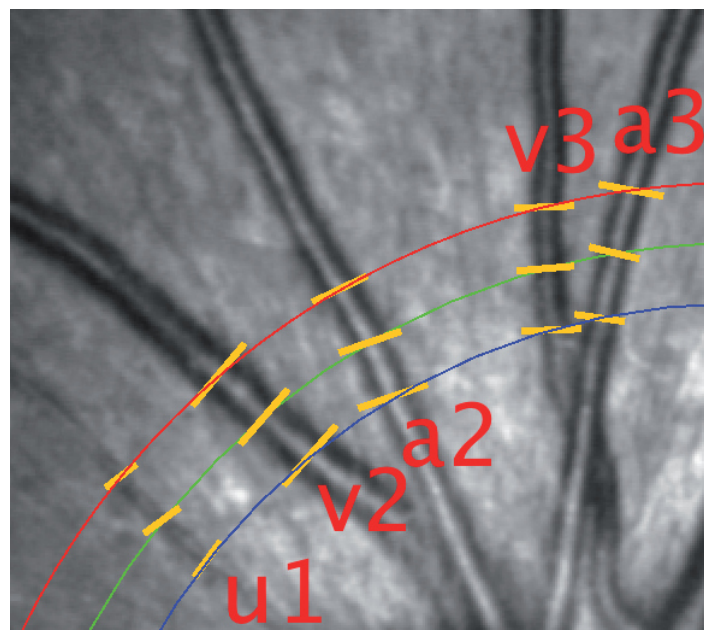


Abbildung 7: Bezeichnung und Vermessung der Gefäßdurchmesser, aus Quantification of retinal vessels in multiple sclerosis, E.Kadas, NeuroCure Clinical Research Center and Experimental and Clinical Research Center, Charité University Medicine Berlin, Erläuterungen der Abkürzungen in der Abbildung: u1: Erstes unbekanntes Gefäß, v2: Zweite Vene, a2: Zweite Arterie, v3: Dritte Vene, a3: Dritte Arterie

An jeder dieser markierten Stellen wurde mit Hilfe eines von unseren Mitarbeitern erarbeiteten Tools des Programms ImageJ (ImageJ 1.44p, Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA) vier weitere Messpunkte parallel zu dem manuell gewählten Punkt gewählt. So wurde der Durchmesser jedes Gefäßes an 15 verschiedenen Punkten gemessen und anschließend gemittelt (siehe Abbildung 6, Abbildung 7 und Abbildung 8).

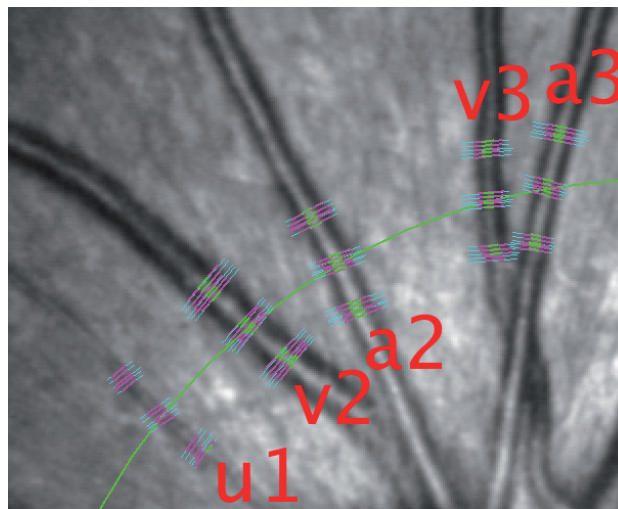


Abbildung 8: 15 dargestellte Messpunkte nach Bearbeitung der manuellen Vermessung durch das Programm ImageJ, Quantification of Retinal Vessels, E.Kadas, NeuroCure Clinical Research Center and Experimental and Clinical Research Center, Charité, Erläuterungen der Abkürzungen in der Abbildung: u1: Erstes unbekanntes Gefäß, v2: Zweite Vene, a2: Zweite Arterie, v3: Dritte Vene, a3: Dritte Arterie

Anschließend gab das Programm die Messwerte in Millimetern in einer ZIP-Datei aus. Diese Werte wurden anschließend in eine Excel-Tabelle konvertiert und dort bearbeitet. Aus den jeweils 15 Werten, die wir pro Gefäß hatten, wurde mit Hilfe von Excel ein durchschnittlicher Durchmesser für jedes Gefäß errechnet. Diese Durchschnittswerte wurden anschließend, gemeinsam mit weiteren klinischen Daten der Probanden, in das Statistikprogramm SPSS 19 (Programm IBM SPSS Statistik Version 19, Property of SPSS Inc., an IBM Company) konvertiert.

Da es sich bei diesem Messverfahren um eine gänzlich neue Methodik handelt, und deshalb die Genauigkeit und Gültigkeit der Methode noch nicht empirisch überprüft ist, wurde diese vor ihrer Verwendung durch zwei voneinander unabhängigen Mitarbeitern validiert. Eine Reihe von Reihe von OCT-Bildern (58 Augen mit insgesamt 375 Gefäßen) wurde somit gleichzeitig und unabhängig

unabhängig voneinander von zwei verschiedenen Ratern ausgewertet. Anschließend wurde eine Intra- eine Intra-Klassen-Korrelation errechnet. Hierbei handelt es sich um ein „parametrisches statistisches Verfahren zur Quantifizierung der Übereinstimmung zwischen mehreren Beurteilern (Ratern) (Ratern) in Bezug auf mehrere Beobachtungsobjekte.“^{120,121}. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) kann Werte von -1 bis +1 annehmen. Je näher er dem Wert +1 kommt, desto höher ist höher ist die Korrelation, d.h. die Übereinstimmung zwischen den zwei unabhängig durchgeführten führten Einschätzungen. Zur Validierung des Messverfahrens wurde der ICC für jeden Gefäßtyp einzeln typ einzeln bestimmt. Die Ergebnisse unserer Validierung sind in

dargestellt. Die ICC nähern sich in jedem Fall dem Wert +1 (ICC= 0,98 über alle Gefäßtypen), so dass von einer hohen Übereinstimmung ausgegangen werden kann.

Tabelle 2: ICC- Ergebniswerte, F.Bilger.

Gefäßtyp	Außendurchmesser		Innendurchmesser	
	n	ICC	N	ICC
Alle	735	0.995	511	0.970
Arterien	303	0.935	274	0.946
Venen	205	0.996	188	0.980
Unbekannt	227	0.980	49	0.825

Somit wird angenommen, dass diese Messmethode ihre Anwendungsberechtigung hat, da das Maß der Übereinstimmung zwischen mehreren Ratern überzeugt hat. Die Messungen dieser Studie wurden dann nur noch von einem Untersucher durchgeführt.

Der entworfene Algorithmus wurde wie folgt validiert: Die automatische Erkennung und die Quantifizierung der Blutgefäße wurde auf 10 Fundus-Fotos der STARE-Datenbank (Structured Analysis of the Retina)¹²² angewandt. Es wurden je Bild 10 Blutgefäße gewählt und mit der Segmentation nach Hoover et al.¹²³, welche einen weit verbreiteten Standard bei der automatischen Gefäßerkennung auf Fundusbildern darstellt, verglichen. Die mittlere Abweichung der beiden Methoden von 0,211 Pixel pro Gefäß und die Inter-Klassen-Korrelation (ICC) von 0,9102 zeigte dabei eine sehr gute Übereinstimmung.

Nach Validierung der Messmethode durch den ICC wurden jeweils das linke und das rechte Auge eines jeden Probanden bzw. Patienten per OCT untersucht, wobei der jeweilige Untersucher nicht wusste, ob es sich um die stenosierte Seite oder die Kontrollseite handelte. Wie oben beschrieben wurden die OCT-Bilder mit Ringscans versehen, in dem Programm ImageJ geöffnet und anschließend wurden dort manuell die Messpunkte festgelegt. Dazu wurde jeweils im rechten Winkel zu dem Gefäßlumen eine gerade Linie gezogen. Es wurde die ImageJ-Funktion „Straight“ benutzt, welche es dem Anwender erlaubt mit dem Mauszeiger eine gerade Linie an beliebiger Lokalisation im dargestellten Bild zu ziehen. Daraufhin kam das oben erläuterte Werkzeug zum Einsatz, welches die 15 Messungen pro Gefäß durchführte (siehe Abbildung 8). Die Werte wurden anschließend in einer Excel-Tabelle manuell auf ihre Plausibilität überprüft und eindeutig fehlerhafte Messungen wurden korrigiert oder bei der Auswertung ausgeschlossen. Hierbei handelte es sich um Werte von Messungen, bei denen eindeutig ersichtlich war, dass sich das Programm vermessen hatte. Dies geschah meist aufgrund von Verschattungen oder Aufhellungen auf den OCT-Bildern, welche eine deutliche Darstellung der Gefäße unmöglich machten, und somit keine genaue Messung zuließen. Kleine, undeutlich dargestellte Gefäße wurden außerdem von der Wertung ausgeschlossen. Es wurde sodann ein Durchschnittswert pro Gefäß errechnet, welcher danach in SPSS übertragen und mit den klinischen Daten des jeweiligen Probanden zusammengeführt wurde. Nach statistischer Überprüfung der Brauchbarkeit der Werte für das beste Outcome wurde beschlossen, nur die Werte der arteriellen Außendurchmesser für die Ergebnisanalyse zu verwenden, da diese Werte am aussagekräftigsten sind. Unser oben beschriebener Algorithmus war nur in 66% der Messungen der Innendurchmesser in der Lage, korrekte Werte zu produzieren. Bei den Außendurchmessern kann von einer Genauigkeit von 100% ausgegangen werden¹²⁴. Es besteht eine hohe Korrelation zwischen Außen- und Innendurchmesser der arteriellen und venösen Gefäße (siehe Kapitel 5). Nach Aufnahme aller Werte in SPSS begann die statistische Auswertung zur Hypothesenprüfung, die in Kapitel 5 beschrieben wird.

4.4 Erläuterungen zu den angewandten statistischen Tests

In diesem Absatz werden die genutzten statistischen Tests und deren Anwendung kurz erläutert.

Zu Beginn der statistischen Analyse wurden die Gruppen in beiden Studien auf ihre Normalverteilung hin untersucht. Es wurde der Shapiro-Wilk-Test benutzt. Dabei handelt es sich um einen Signifikanztest, welcher überprüft, ob die Gesamtheit einer Stichprobe normalverteilt ist. Es ist ein Vortest um zu überprüfen, welche statistischen Verfahren in der Datenanalyse angewandt werden dürfen.¹²⁵

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistik Version 19 (Property of SPSS Inc., an IBM Company) gemacht. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\leq 0,05$ festgelegt.

4.4.1 Karotisstenosen-Substudie

Zur Untersuchung der Gruppenverhältnisse wurden mehrere vergleichende Tests angewandt. Da es sich im Falle der Karotisstenosenstudie um eine intraindividuelle Untersuchung handelte (betroffenes Auge vs. nicht betroffenes Auge), beide Gruppen also aus den gleichen Personen bestanden, erübrigte sich hier eine genauere Gegenüberstellung der zwei Gruppen.

Um die eigentlichen Zielvariablen zu untersuchen, wurden folgende Verfahren angewandt:

Um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der Arterien und der Venen eines Probanden besteht, wurde eine Pearson's Produkt-Moment-Korrelation gerechnet.

Im Falle der Karotisstenosen-Studie wurde versucht, die Zusammenhänge zwischen Stenosegrad und Gefäßdurchmesser, darzustellen. Hierzu wurde eine Spearman's Rho Korrelation gerechnet. Dieser Test wurde gewählt, da die Normalverteilungsannahme verletzt war.

Zur Hypothesenüberprüfung im Fall der Karotisstenosen wurde der Wilcoxon-Test gewählt, da die abhängigen Variablen bei der Kontrollgruppe keiner Normalverteilung folgen (siehe 5.1.1). Es wurde ein Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben gerechnet, um zu überprüfen

ob es Unterschiede gibt bezüglich der Arterien- und Venendurchmesser zwischen gesundem und krankem Auge. Das gleiche Verfahren wurde auch für die Venendurchmesser angewandt.

4.4.2 PTC-Substudie

Im Falle der PTC-Studie und deren Kontrollgruppe ADI wurde ein T-Test angewandt. Die Voraussetzung hierfür ist, dass die Stichproben normalverteilt sind. Der T-Test prüft, ob sich die empirisch vorgefundenen Mittelwerte von zwei Gruppen signifikant voneinander unterscheiden, sodass die Annahme gestützt werden kann, dass es sich um zwei unterschiedliche Populationen handelt. Hier wurde er zur Überprüfung möglicher Unterschiede des Alters in den jeweiligen Gruppen benutzt. Um das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Probanden zwischen den Gruppen (gesunde Probanden versus Patienten) zu überprüfen, wurde ein Chi-Quadrat-Test gerechnet. Dieser Test überprüft die Unabhängigkeit bestimmter Variablen zueinander bzw. das Verhältnis zwischen ihnen.

Zur Überprüfung, ob sich die abhängigen Variablen A_aussen (arterieller Außendurchmesser) und V_aussen (venöser Außendurchmesser) zwischen der Gruppe ‚PTC‘ und der gesunden Kontrollgruppe unterscheidet, wurde ein GEE (Allgemeine Schätzungsmodelle) gerechnet. Es handelt sich dabei um einen semiparametrischen Test. Dieser Test wurde aufgrund der Messwiederholungen innerhalb der Versuchsperson ausgewählt, da sowohl die Variable A_aussen, wie auch die Variable V_aussen, bei einer Person für beide Augen erhoben wurden.

5 Statistische Analyse und Ergebnisse

5.1 Karotisstenosen-Substudie

5.1.1 Deskriptive Statistik und Überprüfung der statistischen Voraussetzungen

Tabelle 3: Probandenverteilung Karotisstenose.

	männlich	weiblich
Stenosegrad		
50%-79%	7	2
80%-99%	4	4
100%	6	3
Total N	17	9
Durchschnittliches Alter	65	56

Im ersten Teil werden die Untersuchungen bezüglich der Patienten mit Karotisstenosen und deren Kontrollgruppe behandelt (siehe Tabelle 3). Von ursprünglich 34 rekrutierten Patienten mussten ex post acht Patienten aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: Drei Patienten wurden auf Grund von Amblyopien ausgeschlossen. Ein Patient litt an einer diabetischen Retinopathie. Ein weiterer Patient litt an einer unbekanntem Retinopathie. Ein anderer Patient wurde aufgrund einer altersbedingter Retinopathie ausgeschlossen. Bei einer weiteren Patientin war die Erhebung eines OCT-Befundes auf Grund einer Bulbusdeformität nicht möglich. Ein Patient konnte auf Grund einer akuten Erkrankung nicht an allen Untersuchungen teilnehmen.

Als abhängige Variablen wurden jeweils die Außendurchmesser der Arterien (A_aussen) und der Venen (V_aussen) betrachtet.

Um die Normalverteilung zu testen wurde der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Dieser ergab, dass die arteriellen Durchmesser der ipsilateralen Gruppe (mit Karotisstenosen) nicht normalverteilt waren (Signifikanz von $p = ,5$). Die Kontrollgruppe, also die kontralateralen Augen,

zeigte sich normalverteilt ($p = ,001$). Bei den venösen Durchmessern zeigte sich eine Verletzung der Normalverteilung für beide Gruppen (P-Wert ipsilaterale Gruppe $p = ,32$ und für die Kontrollgruppe $p = ,02$).

Die Tabelle 4 und die

Tabelle 5 stellen die Distributionsanalyse der zwei untersuchten Gruppen dar.

Tabelle 4 : Distributionsanalyse für Gruppe 4 (kontralaterale Kontrollgruppe), Messwerte in μm

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung	Schiefe		Kurtosis	
	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Standard-fehler	Statistik	Standard-fehler
A_aussen	26	71,6064	127,2632	94,75331	13,9822267	0,591	0,456	-0,019	0,887
V_aussen	26	84,4694	182,092	123,428001	24,0929217	0,715	0,456	0,166	0,887
N	26								

Tabelle 5: Distributionsanalyse für Gruppe 3 (betroffene Seite mit Karotisstenose), Messwerte in μm

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung	Schiefe		Kurtosis	
	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Standard-fehler	Statistik	Standard-fehler
A_aussen	26	80,4558	122,7146	93,050908	11,5644234	1,286	0,441	0,998	0,858
V_aussen	26	89,1819	203,9829	128,901055	23,4832814	1,188	0,441	2,412	0,858
N	26								

In der Abbildung 9 stellt ‚dunkelblau‘ die ipsilaterale, betroffene Seite der Probanden dar, ‚hellblau‘ die kontralaterale Kontrollseite. Es wird die abhängige Variable ‚A_aussen‘ (Außendurchmesser der Arterien) betrachtet.

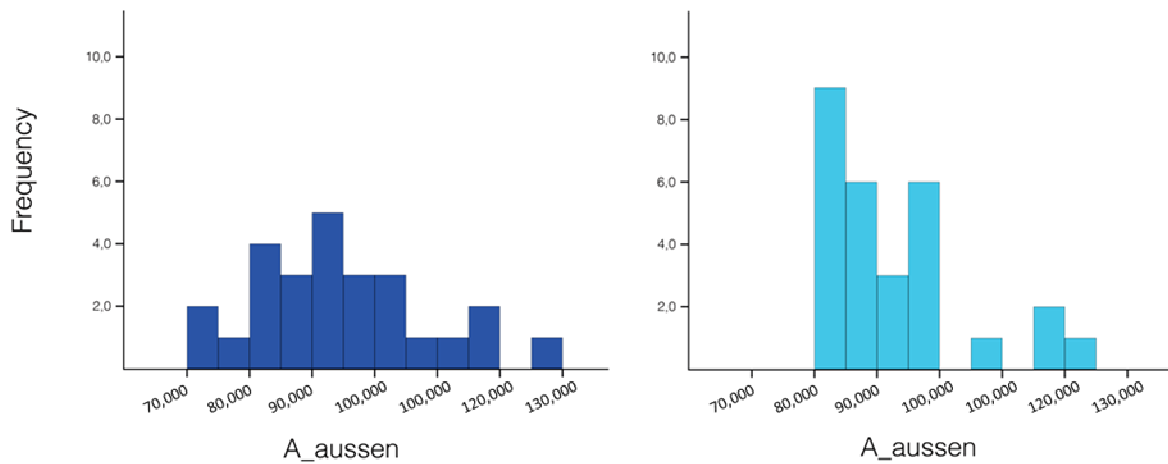


Abbildung 9: Verteilung der durchschnittlichen arteriellen Gefäßdurchmesser bei Patienten mit Karotisstenose (ipsilaterale Gruppe, dargestellt in dunkelblau) und deren kontralaterale Seite (Kontrollgruppe, in hellblau dargestellt), Messwerte in µm.

In der zweiten Darstellung wird die Variable ‚V_aussen‘ (Außendurchmesser der Venen) betrachtet (siehe Abbildung 10).

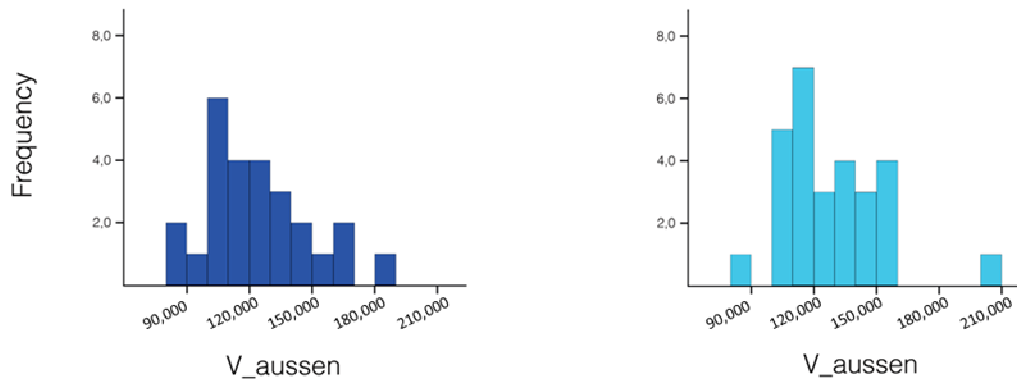


Abbildung 10: Verteilung der durchschnittlichen venösen Gefäßdurchmesser bei Patienten mit Karotisstenose (ipsilaterale Seite, dargestellt in dunkelblau) und deren kontralaterale Seite (Kontrollgruppe, in hellblau dargestellt), Messwerte in µm.

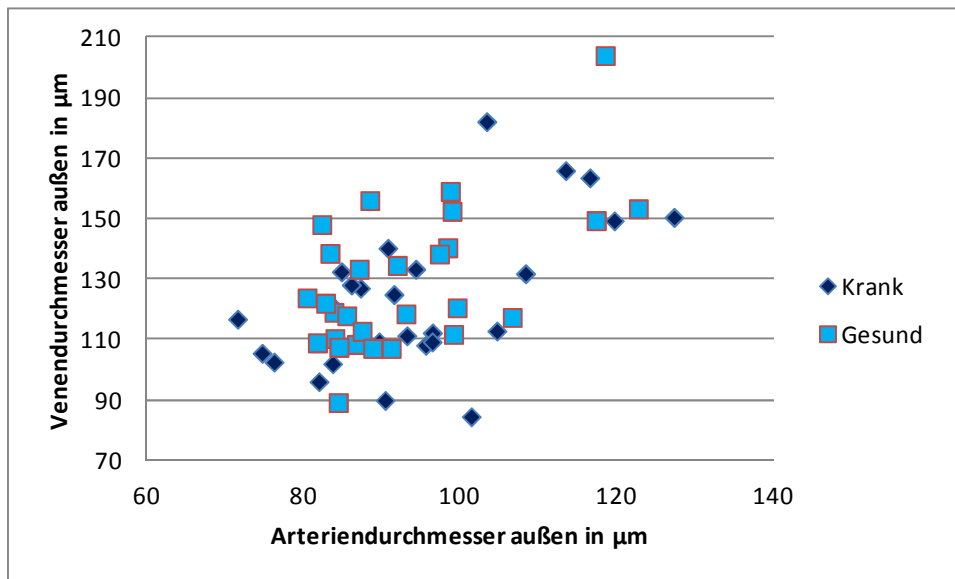


Abbildung 11: Verhältnis der durchschnittlichen arteriellen und venösen Gefäßdurchmesser der ipsilateralen kranken Seite und der kontralateralen Kontrollseite.

Zur Überprüfung des Zusammenhanges zwischen dem arteriellen Außendurchmesser und dem Stenosegrad für die Gruppe ‚Karotisstenose‘ wurde eine Spearman Rho Korrelation gerechnet. Es wurde die Spearman Rho Korrelation gewählt, da die Normalverteilungsannahme verletzt war. Hypothesenkonträr wurde die Korrelation nicht signifikant ($r = ,32, p = ,11, n = 26$) (siehe Tabelle 6), daher besteht keine relevante Korrelation zwischen dem Stenosegrad und dem durchschnittlichen arteriellen Gefäßdurchmesser.

Tabelle 6: Spearman's Rho Korrelation zwischen dem Stenosegrad und dem durchschnittlichen Außendurchmesser der Arterien für die Gruppe ‚Karotisstenose‘

		Stenosegrad [%]	A_aussen
Stenosegrad [%]	K.K.	1,000	,324
	Sig.		,106
	N	26	26
A_aussen	K.K.	,324	1,000
	Sig.	,106	
	N	26	26

K.K.: Korrelationskoeffizient, Sig.: Signifikanz, N: Anzahl

Der Zusammenhang zwischen venösem Außendurchmesser und dem Stenosegrad wurde ebenfalls mit der Spearman's Rho Korrelation für die Gruppe ‚Karotisstenose‘ überprüft. Im Gegensatz zur Annahme zeigte sich auch hier für die Gruppe ‚Karotisstenose‘ keine signifikante Korrelation zwischen dem venösen Außendurchmesser und dem Stenosegrad ($r = ,03$, $p = ,87$, $n = 26$). (siehe Tabelle 7). Auch hier besteht somit keine relevante Korrelation zwischen Stenosegrad und durchschnittlichem venösem Gefäßdurchmesser.

Tabelle 7: Spearman's Rho Korrelation zwischen dem Stenosegrad und dem durchschnittlichen Außendurchmesser der Venen für die Gruppe ‚Karotisstenose‘

		Stenosegrad [%]	V_aussen
Stenosegrad [%]	K.K.	1,000	,034
	Sig.		,869
	N	26	26
V_aussen	K.K.	,034	1,000
	Sig.	,869	
	N	26	26

K.K.: Korrelationskoeffizient, Sig.: Signifikanz, N: Anzahl

Um einen Zusammenhang zwischen den Außendurchmessern der Arterien und der Venen zu überprüfen, wurde ebenfalls eine Spearman's Rho-Korrelation berechnet. Pro Person wurde jeweils über das linke und das rechte Auge gemittelt. Dieses Vorgehen wurde für beide Variablen (Außendurchmesser der Arterien und der Venen) durchgeführt. Die Korrelation wurde getrennt für das zur Stenose ipsilaterale und das kontralaterale Auge berechnet, um mögliche Unterschiede mit zu erfassen. Es zeigte sich für beide Gruppen eine signifikante Korrelation zwischen den zwei Variablen (Gruppe ‚HC-SV‘: $r = ,42$ ($p = ,025$) und Gruppe ‚SV‘ $r = ,42$ ($p = ,035$)).

5.1.2 Ergebnisse zur Hypothesenüberprüfung

Es wurde ein Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben gerechnet, um zu überprüfen ob es Unterschiede gibt bezüglich der Arterien Durchmesser zwischen dem zur Stenose ipsilateralen und dem kontralateralen Auge. Das gleiche Verfahren wurde auch für die Venendurchmesser

angewandt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den durchschnittlichen Durchmessern der beiden Gruppen ($p = ,64$ für den Vergleich der Arterien, und $p = ,23$ für die Venen).

Betrachtet man die Mittelwerte der Gefäßdurchmesser, zeigten sich kaum empirische Mittelwertsdifferenzen (Angaben zu Mittelwerten und Standardabweichungen siehe Tabellen in 5.1.1).

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass bezüglich der durchschnittlichen Gefäßdurchmesser von Arterien und Venen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patientengruppe (Karotisstenose von mindestens $>50\%$) und der dazu gehörenden Kontrollgruppe (die kontralaterale Seite mit keiner oder nur einer geringgradigen Karotisstenose) bestehen. Somit wird die Hypothese nicht unterstützt.

5.2 Pseudotumor cerebri Substudie

5.2.1 Deskriptive Statistik und Überprüfung der statistischen Voraussetzungen

Tabelle 8: Patienten- und Probandenverteilung

	Patienten gruppe	Kontroll gruppe	Total
männlich	4	6	10
weiblich	34	36	70
Total	38	42	80
Durchschnittliches Alter	38	38	
Durchschnittlicher BMI	33,58	33,76	

Im zweiten Teil dieser Studie wurden die Gruppen ‚PTC‘ (Patienten mit Pseudotumor cerebri) und die dazugehörige Kontrollgruppe (‚ADI‘) untersucht (siehe Tabelle 8). Hier mussten keine Patienten oder Probanden aus den Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Wieder wurden die abhängigen Variablen A_aussen (Außendurchmesser der Arterien) und V_aussen (Außendurchmesser der Venen) betrachtet.

**Tabelle 9: Distributionsanalyse der durchschnittlichen arteriellen Außendurchmesser (A_aussen),
Messwerte in μm**

Gruppe	Mittelwert	Maximum	Minimum	Standard- abweichung	Total N
ADI	87,3478	106,8097	68,6946	9,7404	38
PTC	94,2717	128,9366	75,2737	11,6227	42

**Tabelle 10: Distributionsanalyse der durchschnittlichen venösen Außendurchmesser (V_aussen),
Messwerte in μm**

Gruppe	Mittelwert	Maximum	Minimum	Standard- abweichung	Total N
ADI	109,6553	136,8275	78,9158	14,7245	38
PTC	119,1906	156,0325	85,2583	17,999	42

Tabelle 9 und

Tabelle 10 stellen die wichtigsten Werte für die beiden untersuchten Gruppen dar.

Die graphischen Darstellungen (siehe Abbildung 12: Verteilung der durchschnittlichen arteriellen Gefäßdurchmesser bei Patienten mit PTC (hellblau) und deren Kontrollgruppe (dunkelblau), Messwerte in μm und Abbildung 13) zeigen jeweils das Verhältnis zwischen den Gruppen ‚ADI‘ (gesunde Kontrollgruppe) und ‚PTC‘ (Patienten). In diesem Teil der Arbeit wurden pro Patient oder Proband jeweils beide Augen berücksichtigt. Im Gegensatz zum ersten Teil dieser Arbeit, welche sich mit den Karotisstenosen befasst, besteht die Kontrollgruppe hier aus anderen Personen als die zu untersuchende Patientengruppe.

Abbildung 12 stellt die Werte für die Variable ‚A_aussen‘ und Abbildung 13 die Werte für die Variable ‚V_aussen‘ dar. Es wurden die Verhältnisse in der Alters- und Geschlechterverteilung untersucht um die Adäquatheit des vorgenommenen Stichprobenmatchings zu überprüfen (siehe unten).

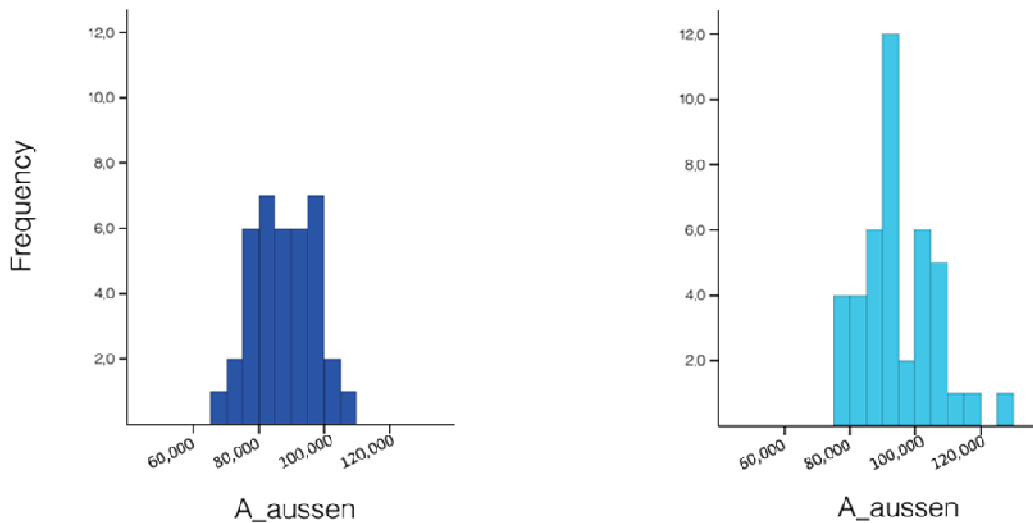


Abbildung 12: Verteilung der durchschnittlichen arteriellen Gefäßdurchmesser bei Patienten mit PTC (hellblau) und deren Kontrollgruppe (dunkelblau), Messwerte in μm .: Verteilung der durchschnittlichen arteriellen Gefäßdurchmesser bei Patienten mit PTC (hellblau) und deren Kontrollgruppe (dunkelblau), Messwerte in μm

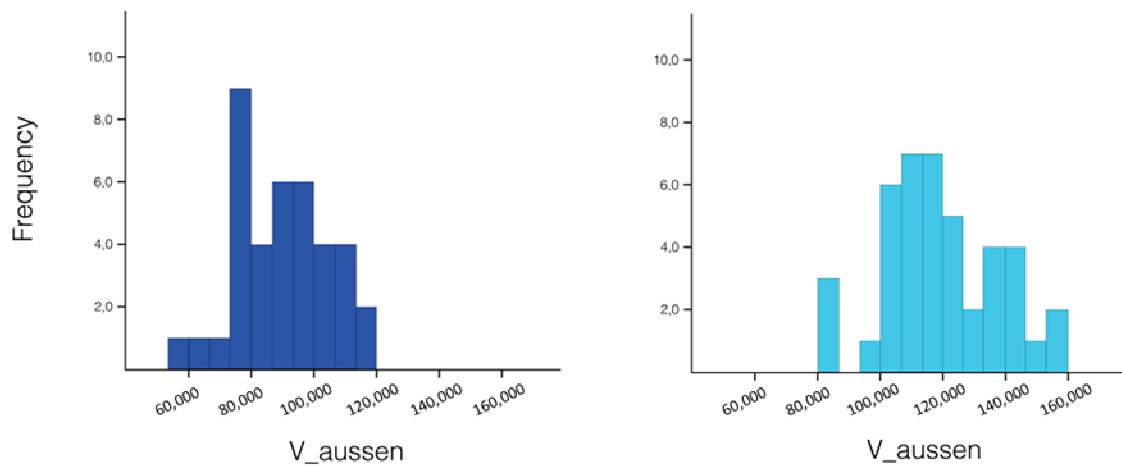


Abbildung 13: Verteilung der durchschnittlichen venösen Gefäßdurchmesser bei Patienten mit PTC (hellblau) und deren Kontrollgruppe (dunkelblau), Messwerte in μm .

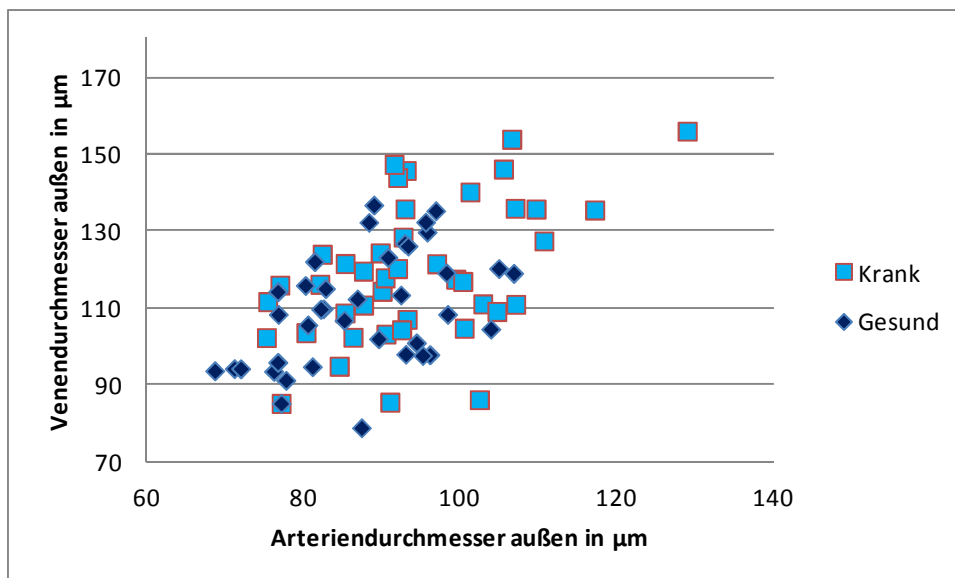


Abbildung 14: Verhältnis der durchschnittlichen arteriellen und venösen Gefäßdurchmesser bei Patienten mit PTC und deren Kontrollgruppe

Zur Überprüfung der möglichen Unterschiede bezüglich des Alters in den jeweiligen Gruppen wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters ($t = -,03$, $df = 78$; $p = ,96$). Die Gruppe ‚ADI‘ (Kontrollgruppe) hat hier einen Mittelwert von $x = 37,58$ ($sd = 11,37$, $n = 38$) und die Gruppe ‚PTC‘ einen Mittelwert von $x = 37,67$ ($sd = 13,04$, $n = 42$).

Um das Verhältnis von Männern und Frauen in beiden Gruppen zu überprüfen wurde ein Chi-Quadrat-Test gerechnet. Das Ergebnis zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Geschlechter in beiden Gruppen ($\chi^2 = ,26$, $df = 1$, $p = ,61$, siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Chi-Quadrat-Test

Geschlechterverteilung	Gruppe ADI	Gruppe PTC	Total
männlich	4	6	10
weiblich	34	36	70
Total	38	42	80

Um einen Zusammenhang zwischen den Arterien und Venen zu überprüfen, wurde Pearson's Produkt-Moment-Korrelation berechnet. Pro Person wurde jeweils über das linke und das rechte Auge gemittelt. Dieses Vorgehen wurde für beide Variablen (Außendurchmesser der Arterien und der Venen) durchgeführt. Die Korrelation wurde dann getrennt für die Kranken und Gesunden berechnet, um mögliche Unterschiede mit zu erfassen. Es zeigte sich für beide Gruppen eine hochsignifikante Korrelation zwischen den Außendurchmessern der Arterien und der Venen sowohl der Probanden als auch der Patienten (Gruppe ‚ADI‘: $r = ,56$ ($p = ,01$) und Gruppe ‚PTC‘ $r = ,66$ ($p = ,001$)).

Es wurde außerdem eine mögliche Korrelation zwischen den Werten der Gefäßdurchmesser und den Werten für ONHH (optic nerve head height, zu Deutsch: Höhe der Papilla nervi optici) und ONHV (optic nerve head volume, zu Deutsch: Volumen der Papilla nervi optici) aus der Arbeit von Kaufhold et al.¹²⁶ für beide Gruppen errechnet. Hierzu wurde ebenfalls die Pearson's Produkt-Moment-Korrelation verwendet. Es wurde jeweils über das rechte und linke Auge eines Probanden gemittelt und die Korrelationen wurden für die Gruppe ‚ADI‘ und die Gruppe ‚PTC‘ separat gerechnet. Es ergab sich in keinem Fall eine signifikante Korrelation. Für die Gruppe ‚ADI‘ ergab sich eine Korrelation von $r = ,25$ ($p = ,92$) und von $r = -,08$ ($p = ,77$) zwischen ONHV und arteriellem und venösem Gefäßdurchmesser. Für ONHH und arteriellem Durchmesser für die gleiche Gruppe ergab sich eine Korrelation von $r = -,11$ ($p = ,66$) und für die Venen $r = -,32$ ($p = ,20$).

Für die Gruppe ‚PTC‘ ergaben sich auch keine signifikanten Korrelationen: zwischen ONHV und Arterien $r = ,05$ ($p = ,84$), zwischen ONHV und Venen ergab sich $r = ,30$ ($p = ,19$). Die

Korrelation von ONHH und Arterien ergab $r = ,27$ ($p = ,23$), von ONHH und Venen $r = ,15$ ($p = ,52$).

5.2.2 Ergebnisse zur Hypothesenüberprüfung

Zur Überprüfung, ob sich die abhängige Variable A_aussen (arterieller Außendurchmesser) zwischen der Gruppe ‚PTC‘ und der gesunden Kontrollgruppe unterscheidet, wurde ein GEE (generalized estimating equations, deutsch: Allgemeine Schätzungsmodelle) gerechnet. Bezüglich der Variable A_aussen zeigt sich deskriptiv eine Mittelwertsdifferenz für die Gruppen: Gruppe ‚PTC‘ ($n = 42$) hat einen höheren Mittelwert von $m = 94,27$ ($sd = 2,12$) als die gesunde Kontrollgruppe ($m = 87,35$, $sd = 1,86$, $n = 38$).

Tabelle 12: Geschätzte Parameter für GEE von A_aussen

Parameter	B	Standardfehler	95% Wald Konfidenzintervall, unterer Wert	95% Wald Konfidenzintervall, oberer Wert	Hypothesentest, Wald Chi-Square	Signifikanz
Intercept	94,272	2,116	90,124	98,419	1984,827	0
Gruppe 'ADI'	-6,924	2,8157	-12,443	-1,405	6,047	0,014
Gruppe 'PTC'	0					
Scale	116,012					

Es zeigt sich, dass die Gruppenzugehörigkeit einen signifikanten Beitrag zur Erklärung der Unterschiede in der abhängigen Variable hat, da für beide Gruppen von unterschiedlichen Steigungskoeffizienten ausgegangen werden kann (siehe Tabelle 12). Das Ergebnis ist somit entsprechend unserer Hypothese, welche besagt, dass die zu erwartenden Außendurchmesser der Gefäße von Patienten mit PTC größer seien als die Außendurchmesser bei gesunden Kontrollprobanden.

Auch das Ergebnis für die Variable V_aussen verhält sich gemäß unseren Erwartungen (siehe Tabelle 13). Die Mittelwerte für diese Variable sind ebenfalls hypothesenkonform: Die Gruppe ‚PTC‘ hat einen höheren Mittelwert ($m = 119,19$, $sd = 3,46$) als die gesunde Kontrollgruppe ‚ADI‘ ($m = 109,66$, $sd = 3,01$).

Tabelle 13: Parameterschätzungen durch GEE von V_aussen

Parameter	B	Standard- fehler	95% Wald Konfidenzintervall, unterer Wert	95% Wald Konfidenzintervall, oberer Wert	Hypothesentest, Wald Chi-Square	Signifikanz
Intercept	119,191	3,4593	112,41	125,971	1187,123	0
Gruppe 'ADI'	-9,535	4,5864	-18,524	-0,546	4,323	0,038
Gruppe 'PTC'	0					
Scale	273,136					

Betrachtet man die Untersuchungen der Patienten mit PTC sowie deren Kontrollgruppe, kann man abschließend behaupten, dass die Werte der Hypothese folgen. Es stellen sich signifikante Mittelwertsdifferenzen sowohl bei den Arterien, wie auch bei den Venen, dar. Es wird deutlich gemacht, dass Patienten mit PTC signifikant größere retinale Gefäßdurchmesser haben als ihre Kontrollgruppe.

6 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, durch die Betrachtung retinaler Gefäße mittels OCT bei Patienten mit Karotisstenosen oder PTC, neue nichtinvasive diagnostische Möglichkeiten für diese neurologischen Krankheitsbilder und deren Folgeerkrankungen (z.B. einen Hirninfarkt bei bestehender Karotisstenose) zu entdecken. Bei der Auswertung der Daten zeigten sich, je nach Krankheitsbild, unterschiedliche Ergebnisse. Laut der Arbeitshypothese müsste es signifikante Unterschiede bezüglich der retinalen Gefäßdurchmesser sowohl bei den Arterien als auch bei den Venen geben. Diese besagte, dass sich bei Patienten mit PTC die Durchmesser der retinalen Gefäße vergrößern, und bei Patienten mit einseitiger Karotisstenose verkleinern müssten. Um dies empirisch zu überprüfen, wurde im Falle der Karotisstenosen ein Wilcoxon-Test gewählt. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der beiden Gruppen ($p = ,64$ für den Vergleich der Arterien, und $p = ,23$ für die Venen). Betrachtet man die Mittelwerte, zeigten sich kaum empirische Mittelwertsdifferenzen (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5).

Für den Teil der PTC-Daten wurde zur Überprüfung der Signifikanz eine GEE (general estimating equations, deutsch: Allgemeine Schätzungsmodelle) gerechnet. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Mittelwerte der Gefäßdurchmesser im Vergleich der beiden Gruppen ‚PTC‘ und ‚ADI‘. Somit verhalten sich die Ergebnisse unseren Erwartungen: Betrachtet man die Untersuchungen der Patienten mit PTC sowie deren Kontrollgruppe, kann man davon ausgehen, dass die Werte der Hypothese folgen, weil sich signifikante Mittelwertsdifferenzen sowohl bei den Arterien, wie auch bei den Venen, darstellen. Es wird deutlich gemacht, dass Patienten mit PTC signifikant größere retinale arterielle und venöse Gefäßdurchmesser haben als ihre Kontrollgruppe.

Natürlich ist die hier angewandte Methodik der Gefäßquantifizierung zu diskutieren. Da es sich, wie in Kapitel 4.3 erläutert, um ein gänzlich neues Verfahren handelt, ergeben sich auch hier mögliche Fehlerquellen, sei es bei der Erhebung der Daten oder deren Interpretation. So lässt sich zum Beispiel anmerken, dass die Einteilung der Gefäße in Arterien, Venen und unbekannte Gefäße in keinem Fall bewiesen werden konnte. Die Einteilung erfolgte nach bestem anatomischem Wissen der Untersucher, lässt sich aber nicht mit hundertprozentiger Sicherheit belegen. Daraus ergäbe sich möglicherweise eine Fehlinterpretation der Ergebnisse.

Die erhobenen Messwerte wurden durch eine Intra-Klassen-Korrelation (Erläuterung siehe Kapitel 4.3) validiert. Die Validierung ergab eine positive Korrelation, so dass wir von der Richtigkeit der Werte ausgehen.

Wie lässt sich das Zustandekommen der Mittelwertsdifferenzen beim PTC erklären? Handelt es sich dabei möglicherweise nur um einen mechanischen Effekt des erhöhten Hirndrucks? Gerade weil sich die Unterschiede bei den venösen Durchmessern deutlicher darstellen, hat diese Überlegung gewisse Plausibilität. Venöse Gefäße zeichnen sich durch eine dünne, geschmeidige Gefäßwand aus (Dreischichtung der Wand in Tunica interna (Intima), Tunica media (Media) und Tunica externa (Tunica adventitia)), welche unter Druck leicht nachgibt und sich im Falle eines erhöhten Hirndrucks dementsprechend weiten würde: Bei erhöhtem intrakraniellen Druck wären die intrakraniellen Venen durch den Druck komprimiert. Das Blutvolumen könnte somit in die retinalen Gefäße gepresst werden, mit der Folge, dass sich die Gefäße (speziell die Venen) unter dem Druck weiten. Wenn wir davon ausgehen, dass diese Erkrankung möglicherweise undiagnostiziert und unbehandelt über Jahre hinweg besteht, so ist es denkbar, dass die arteriellen Gefäße sich ebenfalls dem erhöhten Druck angepasst haben, und so vermeintlich größere durchschnittliche Gefäßdurchmesser aufweisen. Um diesen hier dargestellten Ansatz zu vertiefen, müsste in weiterführenden Studien eine Druckmessung der retinalen Gefäße erfolgen. Möglicherweise ließe sich so ein erhöhter Gefäßdruck im Auge im Zusammenhang mit dem PTC feststellen. Der Blutdruck in Venen ist normalerweise deutlich niedriger als in Arterien, sie gehören mit den Kapillaren und den Venolen zum Niederdrucksystem des Blutkreislaufs¹²⁷.

Rückschlüsse über die Hämodynamik lassen sich nur bedingt durch den veränderten Durchmesser der Gefäße begründen. Zwar sind Gefäßgeometrie und die Elastizität des Gefäßes sicherlich Einflussfaktoren bezüglich der Hämodynamik, allerdings spielen das Blutvolumen, die Blutviskosität und die Beschaffenheit des Endothels eine ebenso große Rolle. Allein die Darstellung einer Veränderung der Gefäßdurchmesser sagt noch nichts darüber aus, ob es tatsächlich blutversorgungsrelevante Veränderungen in den Blutkreisläufen des Auges oder des Gehirns gibt.

Der erhöhte intrakranielle Druck, welcher bei einem PTC auftritt, zeigt sich häufig auch in der sogenannten Stauungspapille. Die Stauungspapille bezeichnet ein Ödem an der Stelle, wo der

Nervus opticus aus dem Augapfel tritt. Sie entsteht durch den erhöhten Druck in der Optikus-scheide: Es kommt zum Stau des Axoplasmastroms und somit zu einer Schwellung der Papille¹²⁸. Diese Stauung kann sowohl durch lokale Prozesse, als auch durch Erhöhung des intrakraniellen Drucks entstehen. Das Sehvermögen ist im Anfangsstadium nicht beeinträchtigt. Geeraerts et al.¹²⁹ haben die Möglichkeiten der sonographischen Diagnostik bei Patienten mit Hirndruckerhöhungen nach einem Schädelhirntrauma untersucht. Auch hier wurde eine nichtinvasive Methode gesucht, um den kritischen Zustand der intrakraniellen Druckerhöhung schnell und sicher diagnostizieren zu können. Leider ist die Sonographie in ihren Möglichkeiten eingeschränkt, da sie immer einen geübten und erfahrenen Untersucher fordert, um verlässliche Ergebnisse zu liefern. In einer Einzelfallstudie haben Stone et al.¹³⁰ eine ähnliche Untersuchungsmethode bei einem Patienten mit PTC angewandt. Dieser Patient duldet aufgrund starker Kopfschmerzen keine Fundoskopie: Mit Hilfe eines Ultraschallgeräts konnte eine Stauungspapille und eine erweiterte Optikus-scheide festgestellt werden und somit kann von einem erhöhten Hirndruck ausgegangen werden. Ähnliche Untersuchungen haben auch Beare et al.¹³¹ oder Bäuerle et al.¹³² durchgeführt. In beiden Fällen wurde versucht, erhöhten intrakraniellen Druck mittels Sonographie und Darstellung einer erweiterten Optikus-scheide zu diagnostizieren. Beide Autoren sind zu dem Schluss gekommen, dass die Sonographie des Augenhintergrundes eine gute, nichtinvasive und kostengünstige Alternative zu herkömmlichen Untersuchungsmethoden in der Neurologie darstellt. Es wäre interessant, in einer Studie einen direkten Vergleich zwischen den diagnostischen Möglichkeiten des OCT und der Sonographie für dieses Krankheitsbild zu sehen.

In anderen Arbeiten wurde bereits auf die diagnostischen Möglichkeiten des OCTs bei Patienten mit PTC hingewiesen. So entwickelten Kadas et al.¹³³ einen Algorithmus zur Quantifizierung der Stauungspapille bei betroffenen Patienten. Es handelt sich dabei um ein hilfreiches, diagnostisches Mittel um den Verlauf oder den Progress der Krankheit zu beurteilen. Ähnlich könnte in Zukunft die Quantifizierung der retinalen Gefäße verwendet werden, da auch dort Unterschiede messbar sind.

In ähnlichen Untersuchungen haben Autoren wie Kaufhold et al.¹³⁴ gezeigt, dass die Betrachtung der RNFLT bei Patienten mit OCT durchaus diagnostischen Nutzen mit sich bringt. So wurde in seiner Studie nachgewiesen, dass es, bei Patienten mit PTC im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, messbare Unterschiede in Höhe und Volumen des Kopfes des Nervus Opticus gibt. Diese Unterschiede lassen sich mittels OCT darstellen. Auch diese Auto-

ren gehen davon aus, dass das OCT bei dieser Krankheit ein kostengünstiges und nichtinvasives diagnostisches Mittel zukünftig darstellen könnte. Eine solche Untersuchung dauert in der Regel keine zehn Minuten und könnte PTC-Patienten einige invasive Untersuchungen, wie die gängige Liquorpunktion, ersparen.

Ebenso interessant wäre die Betrachtung eines Ödems der Netzhaut mittels OCT. Kann durch eine Gefäßschwellung oder Kompression des Nervus opticus ein intraretinales Ödem entstehen, welches sich möglicherweise auch im OCT darstellen ließe? Ein Ödem in der Netzhautmitte, das Makulaödem, entsteht meist durch den Verschluss einer retinalen Vene. Zur Diagnosestellung wird vornehmlich die Fluoreszenzangiographie genutzt. Für die Verlaufskontrolle dieser Erkrankung findet die OCT heutzutage schon routinemäßig in der Praxis ihre Anwendung, da das Makulaödem sich mittels OCT sehr genau beurteilen lässt¹³⁵.

Bereits in vielen unterschiedlichen Arbeiten weltweit findet sich die Formulierung, das Auge sei das „Fenster zum Gehirn“. So beschreiben Shiv Saidha et al.¹³⁶ in einer Studie der Johns Hopkins Universität, wie sie anhand von OCT-Bildern der retinalen Nervenschichten auf die akute Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose (MS) bei betroffenen Patienten rückschließen können. Ähnlich wie in der hier vorgelegten Arbeit, war der Anspruch der Forscher, dort herauszufinden, ob sich das OCT als diagnostisches Hilfsmittel zur Verlaufskontrolle bei bestimmten Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) eignet. Shiv Saidha et al. sind in diesem Fall zu einem positiven Ergebnis gekommen: Es ließen sich deutliche Unterschiede in der Dicke der inneren retinalen Nervenschicht feststellen. Diese Veränderungen korrelierten außerdem mit der Gesamtzahl der MS-Schübe im Beobachtungszeitraum, also der Krankheitsaktivität. Mittlerweile konnten vor allem bei der MS auch ein Zusammenhang zwischen retinalem Schaden und fokalen und globalen Hirnvolumenminderungen oder Störungen der Integrität vor allem der weissen Substanz nachgewiesen werden^{137, 138, 139, 140, 141}.

Darüber hinaus stellten Kaufhold et al.¹⁴² in ihrer Studie von 2013 mittels OCT ein Zusammenhang zwischen zerebralen entzündlichen Prozessen und der Dicke der inneren retinalen Nervenschicht her, allerdings unabhängig von einer MS-Erkrankung.

Es zeigt sich also, dass die Idee, durch Darstellung des Augenhintergrundes auf ZNS-Erkrankungen schließen zu wollen, nicht neu ist. Einige Forscherteams haben sich bereits mit dieser Frage auseinandergesetzt und sind zu einem positiven Ergebnis gekommen.

Auch in der hier vorgelegten Studie wurde ein solcher Ansatz verfolgt. Allerdings wurden hier erstmalig Gefäße der Netzhaut anstatt von retinalen Nervenfaserschichten vermessen. In diesem Bereich werden allerdings noch weiterführende Studien benötigt, um den jetzigen Stand der Forschung zu erweitern, da hier keine eindeutigen Ergebnisse vorgelegt werden konnten.

Bezüglich der Karotisstenosen kann man zusammenfassen, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Augen bezüglich der Werte der arteriellen und venösen Gefäßdurchmesser gab. Somit wird die Arbeitshypothese in diesem Fall nicht unterstützt.

Die gesamte Fragestellung konnte somit nur teilweise hypothesenkonform beantwortet werden, da sich die Ergebnisse nur bei den Untersuchungen mit PTC-Patienten gemäß den Erwartungen verhalten. Die Frage nach der Nützlichkeit des OCT in der neurologischen Diagnostik wurde erst von wenigen Forschern untersucht. So beschreiben Prabhudesai et al. in einer Pilotstudie an Patienten die Rolle des OCT bei der Beurteilung von atherosklerotischen Plaques in der Arteria carotis interna. Mit Hilfe dieser Methode können stabile von instabilen Plaques jedoch noch nicht eindeutig unterschieden werden. Auch in dieser Studie stellten sich die Autoren die Frage nach der Nützlichkeit der OCT als diagnostisches Mittel, zum Beispiel um dank der morphologischen Beurteilung Plaques, welche ein hohes Rupturrisiko haben, rechtzeitig erkennen zu können¹⁴³. Die externe OCT konnte leider durch ihre Ungenauigkeit in der Diagnostik aktuell noch nicht überzeugen.

Ähnlich Ansätze wurden in einer Studie von Tearney et al.¹⁴⁴ untersucht. Bei dieser Studie wurde eine intrakoronare OCT^{145,146,147} gewählt, um die Beschaffenheit atherosklerotischer Plaques in den Koronararterien von Probanden zu beurteilen. Hierbei handelt es sich um eine mikroskopische, invasive Technik, welche mit Koronararterienkathetern¹⁴⁸ adaptierbar ist und somit komplikationslos in die Koronararterien eingeführt werden kann, von dort aus sie Rundumbilder über die Beschaffenheit der Arterienwände liefert. Weiterführende Studien^{149,150,151} haben diese Technologie in der Form weiterentwickelt, dass die intrakoronare OCT nun bei Patienten eingesetzt werden kann.

Dem Zusammenhang von vaskulär bedingten ophthalmologischen Pathologien und Stenosen der ACI wurde sich in der einschlägigen Literatur bereits genähert, jedoch auf anderem Wege als in dieser Arbeit. Laut Müller et al. zeigen sich signifikante Häufungen von Amaurosis

fugax und Verschlüssen der zentralen Gefäße, welche die Retina versorgen, jeweils auf der ipsilateralen Seite der stenosierten ACI¹⁵². Auch Wang et al.¹⁵³ beschreiben eine signifikante Verbesserung ischämisch bedingter Visusverluste bei Sanierung der vorhandenen Karotisstenose. In dieser Arbeit wurde das ipsilaterale Auge eines Patienten mit Karotisstenose näher angeschaut, und mit der kontralateralen Seite verglichen. Jedoch ließen sich hier keine signifikanten Unterschiede zur gesunden Körperhälfte darstellen. Möglicherweise hätte eine Gegenüberstellung von ACI-Patienten und gesunden Probanden brauchbarere Ergebnisse ergeben, da sich so gesunde von kranken Probanden deutlicher unterschieden hätten, anstatt, wie hier, wo die Kontrollgruppe für die Stenose der ACI aus denselben Probanden bestand wie die Patientengruppe. Nur wurde jeweils die kontralaterale Seite zur Stenose als Kontrolle benutzt. In dem hiesigen Fall hatten einige Probanden auch auf der „gesunden“ Seite leichtgradige Stenosen. Dadurch hatte jeder untersuchte Patient nicht nur eine einseitige Stenose der ACI, sondern auf der betroffenen Seite nur die höhergradige Stenose. Somit zeichnen sich teilweise ungenaue Abgrenzungen zwischen der „kranken“ Gruppe und der „gesunden“ ab, wodurch eine möglicherweise vorhandene Mittelwertsdifferenz nicht so klar zum Ausdruck kommen konnte.

Allerdings wurde die Nützlichkeit der Beurteilung retinaler Gefäße bei ACI-Patienten in der Literatur noch wenig besprochen. Scibor et al. untersuchten in ihrer Arbeit¹⁵⁴ den Zusammenhang zwischen retinalen mikroangiopathischen Veränderungen und dem Schlaganfallrisiko. Dort ließ sich empirisch stützen, dass eine signifikante Korrelation zwischen solchen Veränderungen und der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis besteht. Auch hier wird veranschaulicht, dass die Beurteilung der Netzhautgefäße zu Erkenntnissen hinsichtlich mikroangiopathischen Veränderungen führt. Medizinisch ergeben sich so neue Möglichkeiten, betroffenen Patienten eine frühere oder intensiviertere Therapie zukommen zu lassen.

Bereits in anderen amerikanischen Studien konnte belegt werden, dass die Betrachtung der Netzhautgefäße Rückschlüsse auf das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls erlaubt. Die Gefäße des Augenhintergrundes zeigen den Grad der Durchblutungsstörungen im Gehirn an, verursacht durch Bluthochdruck und Atherosklerose. Somit ist es möglich, dank der Betrachtung der feinen Blutgefäße der Netzhaut, ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall zu detektieren. Sichtbare Zeichen eines erhöhten Risikos für einen Schlaganfall sind Vasokonstriktion und Mikroemboli der retinalen Gefäße. Bluthochdruck führt zu Verengungen der Netzhautge-

fäße (Arterien). Unter Umständen können dort sogar kleine Plaques, durch atherosklerotische Veränderungen bedingt, gesehen werden. In der Regel werden diese von der atherosklerotischen Gefäßwand der Halsschlagader abgerissen und durch die Blutbahn in die Gefäße des Gehirns und des Auges geschwemmt. Bleibt ein feiner Plaque (Mikroembolus) in einem retinalen Gefäß stecken, kann es bei der Untersuchung des Augenhintergrundes nachgewiesen werden¹⁵⁵.

Bis heute existiert zur Routinediagnostik der Karotisstenose nur die Dopplersonographie und die Karotisauskultation, letztere ist jedoch ein unsicheres Verfahren. Dabei sind die schwerwiegenden Folgeerkrankungen und Begleiterkrankungen hinlänglich bekannt. Die vaskuläre Demenz, zweithäufigste Form der Demenz in unserer Gesellschaft, entspringt den gleichen Risikofaktoren wie die Karotisstenose und kann ebenso eine ihrer Folgen sein: Bekannte Risikofaktoren sind unter anderem eine atherosklerotische Verkalkung der Gefäße, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus¹⁵⁶. Die Bezeichnung „vaskuläre Demenz“ ist ein Sammelbegriff für unterschiedliche vaskulär bedingte Pathologien und bezeichnet nicht eine einzelne Erkrankung. Bisher beschränkt sich die Diagnostik auf radiologische Bildgebung und klinische Untersuchungen¹⁵⁷. Bezüglich der Häufung von Demenzerkrankungen bei Schlaganfallpatienten gibt es bereits einige Untersuchungen. So beschreiben diverse Autoren eine „post-stroke dementia“, deren Ursachen vielfältig sind¹⁵⁸. Die einfachste Erklärung für die Häufung von Demenz nach einem ischämischen Schlaganfall scheint die Mangeldurchblutung und die damit einhergehende Atrophie der betroffenen Hirnareale zu sein¹⁵⁹. Auch wenn die unterschiedlichen Pathogenesen noch nicht bekannt sind, so ist doch der Zusammenhang zwischen ischämischem Schlaganfall und dem gehäuften Auftreten einer dementiellen Erkrankung empirisch gut gesichert¹⁶⁰.

Eine diagnostische Beurteilung der retinalen Gefäße bei Patienten mit Karotisstenose mittels OCT hätte ein weiteres, nichtinvasives Diagnoseverfahren auch für oben genannte Folgeerkrankungen darstellen können. Leider ließen sich in dieser Studie bezüglich der Stenose der ACI die nötigen Ergebnisse nicht darstellen. Es ist zu diskutieren, warum sich die Ergebnisse so verhalten. Bereits in der Literatur beschrieben ist der Zusammenhang von plötzlichem, ischämisch bedingtem Visusverlust und Karotisstenose¹⁶¹. Trotzdem zeigen sich im Bereich der arteriellen und venösen Gefäßdurchmesser keine Unterschiede. Möglicherweise wären beim Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe andere Ergebnisse herausgekommen, da sich in diesem Fall eventuell die Unterschiede zwischen betroffenen Patienten und gesunden

Probanden deutlicher dargestellt hätten. Dies wäre in einer weiteren Studie zu untersuchen. Außerdem stellt sich hier die Frage eines möglichen Fallzahlproblems. Bei nur 26 untersuchten Probanden, wie in dieser Arbeit, ist die Wahrscheinlichkeit, signifikante Ergebnisse zu liefern, geringer, als bei einer höheren Fallzahl. Bei wachsender Fallzahl würde sich eine identische Mittelwertsdifferenz eher als signifikant erweisen, als bei einer kleinen Fallzahl. Bei höherer Fallzahl hätte eventuell ein Unterschied detektiert werden können. Im weiteren Verlauf wäre es spannend zu erforschen, wie ischämischer Visusverlust, Gefäßdurchmesser der Retina mit Blutstrombahnen und eventuellen Umgehungskreisläufen bei Patienten mit ACI-Stenose im Zusammenhang stehen.

7 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden im Hinblick auf eventuelle neue, nichtinvasive diagnostische Methoden, retinale Gefäße bei Patienten mit diagnostiziertem Pseudotumor cerebri, oder mit gesicherter, einseitiger Karotisstenose untersucht. Zum Vergleich wurde jeweils eine passend zugeordnete, gesunde Kontrollgruppe herangezogen. Hierzu wurden OCT-Bilder der retinalen Gefäße der Probanden angefertigt, auf welchen anschließend die Durchmesser der venösen und arteriellen Gefäße vermessen und verglichen wurden. Im Hinblick auf mögliche Unterschiede wurden die Mittelwerte der Durchschnitte miteinander verglichen. Hier erhoffte sich die Autorin mögliche Hinweise auf eine bestehende neurologische Erkrankung (in diesem Fall PTC oder Stenose der ACI). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich bei den Patienten mit PTC im Vergleich mit ihrer Kontrollgruppe deutlich Unterschiede darstellen ließen. So haben Patienten mit dieser Erkrankung, gemäß unserer Hypothese, deutlich verbreiterte retinale Gefäßdurchmesser. Es wäre somit möglich, die OCT als nicht invasive Methode zu nutzen, um den Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit PTC zu überwachen. Im Falle der untersuchten Patienten mit Karotisstenose ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gefäßdurchmesser darstellen. Patienten mit einseitiger Stenose der ACI wiesen auf der betroffenen Seite im Durchschnitt ähnliche retinale Gefäßdurchmesser auf wie auf der gesunden Seite.

In weiterführenden Studien sollte der Zusammenhang von retinaler Durchblutung und eventuell vorhandenen Stenosen der ACI weiter untersucht werden. Bezüglich der Erkrankung des PTC sind noch viele Fragen offen, wie zum Beispiel die Ursache und die Auswirkungen des erhöhten intrakraniellen Drucks auf die Durchblutung der Augen. Weitere Forschungen könnten hier ansetzen.

8 Danksagung

Ich danke Alexander Brandt, Timm Oberwahrenbrock, Ellas Maria Kadas, Falko Kaufhold, Hanna Zimmermann, Julia Belting und Professor Friedemann Paul für die tatkräftige Unterstützung.

9 Lebenslauf

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

10 Literaturverzeichnis

- ¹ World Health Organization (WHO). The Atlas of Heart Disease and Stroke. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf, Stand 26.06.2015
- ² World Health Organization (WHO) (1989). Stroke - 1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 20(10): 1407-1431
- ³ DESTATIS (2014). Statistisches Jahrbuch 2014. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, S. 118-119
- ⁴ Aboyans V, Lacroix P, Jeannicot A, Guilloux J, Bertin F, Laskar M (2004). A next approach for screening of carotid lesions: a “fast track” method with the use of new generation hand- held ultrasound devices. *Eur J Vasc Surg* 28(3): 317-322
- ⁵ Schwarzenhölzer V (2009). Retrospektive Studie: Beziehung zwischen vaskulären und neoplastischen Erkrankungen im Obduktionsgut. Diss., Fachbereich Medizin, Philipps-Universität Marburg
- ⁶ Isselbacher K J (1995), Schmailzl K J G: Harrisons Innere Medizin. Hrsg. von Kurt J. G. Schmailzl. Deutsche Ausgabe der 13. Auflage. Berlin, Wien u.a.: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1995: Band 1, 528-536, 1124-1129, 1269, 1297-1326, 2851
- ⁷ Hankey GJ (1999). Stroke: How large a public health problem, and how can the neurologist help? *Arch Neurol* 56: 748-754
- ⁸ Castaldo JE (1999). Is carotid endarterectomy appropriate for asymptomatic stenosis? Yes. *Arch Neurol* 56: 877-879
- ⁹ Constans J (2004). [Is the screening of asymptomatic carotid stenosis worthwhile?] *Ann Cardiol Angiol (Paris)* 53(1): 39-43
- ¹⁰ Kammer R (2013). Carotis-Sonographie: taugt es als Screening- auch für die Hausarztpraxis? 15. Berner Kreislaufftag für die Praxis, 22.08.2013
- ¹¹ Jacobowitz GR, Rockman CB, Gagne PJ, Adelman MA, Lamparello PJ, Landis R (2003). A model of predicting occult carotid artery stenosis: screening is justified in a selected population, *J Vasc Surg* 38(4): 705-709

-
- ¹² Park JH, Razuk A, Saad PF, Politzer Telles GJ, Karakhanian WK, Fioranelli A, Caivano Rodriguez A, Volpiani GG, Campos P, Yamada RM, Castelli Jr. V, Caffaro RA (2012). Carotid stenosis: what is the high-risk population? *Clinics (Sao Paulo)* 67(8): 865-870
- ¹³ Canova C R (2000). [When is interventional therapy necessary for carotid stenosis?] *Schweiz Med Wochenschr* 130(35):1237–1243
- ¹⁴ Balestrini S, Lupidi F, Balucani C, Altamura C, Vernieri F, Provinciali L, Silvestrini M (2013). One-Year Progression of Moderate Asymptomatic Carotid Stenosis Predicts the Risk of Vascular Events. *Stroke* 44(3): 792-794
- ¹⁵ Wolf S, Rebstock J, Bertram B, Teping C, Ringelstein EB, Reim M (1989). Retinal hemodynamics and morphologic findings in patients with occlusion of the internal carotid artery. *Fortschr Ophthalmol* 86(4): 339-342
- ¹⁶ Wang YL, Zhao L, Li MM (2011). Improved circulation in ocular ischemic syndrome after carotid artery stenting. *Chin Med J (Engl)* 124(21): 3598-3600
- ¹⁷ Augustin AJ. (2007). *Augenheilkunde*. 3. Aufl., Springer, Berlin, S. 147
- ¹⁸ The McGraw-Hill Education (2007). Eye (vertebrate). *Encyclopedia of Science and Technology*, Vol. 6. 10. Aufl., McGraw-Hill Professional, New York, S. 801-802
- ¹⁹ Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, Sharrett AR (2001). Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the atherosclerosis risk in communities study. *Lancet* 358(9288): 1134-1140
- ²⁰ Wong TY, Tien (2004). Is retinal photography useful in the measurement of stroke risk? *Lancet Neurol* 3(3): 179-183
- ²¹ Ryder RE, Vora JP, Atiea JA, Owens DR, Hayes TM, Young S (1985). Possible new method to improve detection of diabetic retinopathy: polaroid non-mydratic retinal photography. *Br Med J (Clin Res Ed)* 291(6504): 1256-1257
- ²² Wall M, George D (1991). Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain* 114: 155-180
- ²³ Diener HC, Putzki N, Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN: Berlitz P, Deuschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallech C-W, Weller M) (2008). Idiopathische intracraniale Hypertension (IIH) (Pseudotumor cerebri). In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 4. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart, S. 594-600

-
- ²⁴ Dandy WE (1937). Intracranial pressure without brain tumor: diagnosis and treatment. *Ann Surg* 106(4): 492-513
- ²⁵ Smith JL (1985). Whence pseudotumor cerebri? *J Clin Neuroophthamol* 5(1): 55–56
- ²⁶ Shaw GY, Million SK (2012). Benigne intracranial hypertension: a diagnostic dilemma. *Case Rep Otolaryngol* 2012: 814696
- ²⁷ Skau M., Sander B, Milea D, Jensen R. (2011). Disease activity in idiopathic intracranial hypertension: a 3-month follow-up study. *J Neurol* 258(2): 277-283
- ²⁸ Kaufhold F, Katlas EM, Schmidt C, Kunte H, Hoffmann J, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Harms L, Polthier K, Brandt AU, Paul F (2012). Optic nerve head quantification in idiopathic intracranial hypertension by spectral domain OCT. *PloS One* 7(5): e36965
- ²⁹ Josse M, Touboul P, Mas J, Laplane D, Bousser M (1987). Prevalence of asymptomatic internal carotid artery stenosis. *Neuroepidemiology* 6(3): 150-152
- ³⁰ Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, D'Agostino RB (1994). Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 44: 1046-1050
- ³¹ Mosso M, Baumgartner RW (2000). Karotisstenose: Epidemiologie und Symptomatologie. *Schweiz Med Wochenschr* 130: 1226-1230
- ³² Eckstein HH, Maeder N, Allenberg JR (1999). [Carotid surgery for prophylaxis of ischemic stroke.] *Chirurg* 70(4): 353-363
- ³³ Executive Committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study (1995). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273: 1421-1428
- ³⁴ North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-435
- ³⁵ Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE (1997). Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 96: 1432-1437
- ³⁶ De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnson K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silver S, Thomsen T, Wood D (2003).

European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practise. Third Joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practise. *Eur Heart J* 24: 1601-1610

³⁷ Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2001). Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). *JAMA* 285(19): 2486-2497

³⁸ Eckstein H, Kühnl A, Berkefeld J, Diel R, Dörfler A, Kopp I, Langhoff R, Lawall H, Ringleb P, Sander D, Storck M. S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose 2012.

³⁹ Matthias E, Diener H C, Röther J, Behnke M. S- 3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der deutschen Schlaganfall- Gesellschaft, Stand 31.01.2015. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Teil 1).

⁴⁰ Schäfers HJ, Rossaint R (2003). Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, S. 131-133

⁴¹ Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TL, Breathitt L (2004). Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery* 54: 318-324

⁴² Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Opari S, Wright JT Jr, Rocella EJ. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003). The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289(19): 2560-2571.

⁴³ Dudzinski DM, Isselbacher EM (2006). Diseases of the aorta. In: Rosendorff C (ed.): Essential Cardiology. Principles and Practise. 3. Aufl., Springer, Heidelberg, New York, S. 627-639

⁴⁴ Matthias E, Diener H C, Röther J, Behnke M. S- 3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der deutschen Schlaganfall- Gesellschaft, Stand 31.01.2015.

Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Teil 1).

- ⁴⁵ Radhakrishnan K, Ahlskog J, Garrity JA, Kurland LT (1994). Idiopathic intracranial hypertension. *Mayo Clin Proc* 69(2): 169-180
- ⁴⁶ Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M (1988). The incidence of pseudotumor cerebri: population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol* 45(8): 875-877
- ⁴⁷ Radhakrishnan K, Ahlskog J, Garrity JA, Kurland LT (1994). Idiopathic intracranial hypertension. *Mayo Clin Proc* 69(2): 169-180
- ⁴⁸ Rütther K. Pseudotumor cerebri. *Der Ophthalmologe* 111.4 (2014): 383-394.
- ⁴⁹ Wall M, George D (1991). Idiopathic intracranial hypertension a prospective study of 50 patients. *Brain* 114(1): 155-180
- ⁵⁰ Sussman JD, Sarkies N, Pickard JD (1998). Benign intracranial hypertension. Pseudotumor cerebri: idiopathic intracranial hypertension. *Adv Tech Stand Neurosurg* 24: 261-305
- ⁵¹ Ireland B, Corbett J, Wallace RB (1990). The search for causes of idiopathic intracranial hypertension: a preliminary case-control study. *Arch Neurol* 47(3): 315-320
- ⁵² Radhakrishnan K, Ahlskog J, Garrit A, Kurland LT (1994). Idiopathic intracranial hypertension. *Mayo Clin Proc* Vol. 69(2): 169-180
- ⁵³ Round R, Keane JR (1988). The minor symptoms of increased intracranial pressure 101 patients with benign intracranial hypertension. *Neurology* 38(9): 1461-1461
- ⁵⁴ Dandy WE (1937). Intracranial pressure without brain tumor: diagnosis and treatment. *Ann Surg* 106(4): 492-513
- ⁵⁵ Radhakrishnan K, Ahlskog J, Garrity JA, Kurland LT (1994). Idiopathic intracranial hypertension. *Mayo Clin Proc* 69(2): 169-180
- ⁵⁶ Koeppe M, Lempert T, Poewe W (1995). [Clinical variants of pseudotumor cerebri syndrome]. *Der Nervenarzt* 66(6): 397-402
- ⁵⁷ Ball AK, Clark CE (2006). Idiopathic intracranial hypertension, *Lancet Neurol* 5(5): 433–442
- ⁵⁸ Förderreuther S (2002). Die idiopathische intrakranielle Hypertension (Pseudotumor cerebri). *Nervenheilkunde* 21: 301-305
- ⁵⁹ Wall M, George D (1991). Idiopathic intracranial hypertension a prospective study of 50 patients. *Brain* 114(1): 155-180

-
- ⁶⁰ Deutsche Gesellschaft für intrakranielle Hypertension e.V. (2014). <http://www.ihv.de>, Stand 10.05.2014
- ⁶¹ Jacobson DM, Karanjia PN, Olson KA, Warner, JJ. (1990). Computed tomography ventricular size has no predictive value in diagnosing pseudotumor cerebri. *Neurology* 40(9): 1454-1454
- ⁶² Herbold TM (2003). Thrombophiliediagnostik beim Pseudotumor cerebri. Diss., Med. Fakultät, Westfälische Wilhelms-Universität Münster
- ⁶³ Sinclair A J, Burdon M A, Nightingale PG, Ball A K, Good P, Matthews TD, Jacks A, Lawden M, Clarke CE, Stewart PM, Walker EA, Tomlinson JW, Rauz, S (2010). Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *Bmj*, 341
- ⁶⁴ Diener HC, Weimar C: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Idiopathische intrakranielle Hypertension, Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012
- ⁶⁵ Shin RK, Balcer LJ (2002). Idiopathic Intracranial Hypertension. *Curr Treat Options Neurol* 4(4): 297-405
- ⁶⁶ Wall M (2010). Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin* 28: 593–617
- ⁶⁷ Schmitt JM (1999). Optical coherence tomography (OCT): a review. *IEEE J Sel Top Quantum Electron* 5(4): 1205-1215
- ⁶⁸ Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Balcer LJ (2006). Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 113(2): 324-332
- ⁶⁹ Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, Calabresi P A (2007). Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 69(16): 1603-1609
- ⁷⁰ Dörr J, Wernecke KD, Bock M, Gaede G, Wuerfel JT, Pfueller CF, Bellmann-Strobl J, Freing A, Brandt AU, Friedemann P. (2011). Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One*, 6(4), e18132.
- ⁷¹ Pfueller CF, Brandt AU, Schubert F, Bock M, Walaszek B, Waiczies H, Schwentek T, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Mohr C, Weinges-Evers N, Ittermann B, Wuerfel JT, Paul F.

(2011). Metabolic changes in the visual cortex are linked to retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis. *PLoS One*, 6(4), e18019.

⁷² Prabhudesai V, Phelan C, Yang Y, Wang RK, Cowling MG (2006). The potential role of Optical Coherence Tomography in the evaluation of vulnerable carotid atherosclerotic plaques: a pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 29: 1039-1045

⁷³ Tearney GJ, Jang I-K, Bouma BE (2006). Optical Coherence Tomography for imaging the vulnerable plaques *J Biomed Opt* 11(2): 021002

⁷⁴ van der Meer FJ, Faber DJ, Baraznji Sassoon DM, Aalders MC, Pasterkamp G, van Leeuwen TG (2005). Localized measurement of optical attenuation coefficients of atherosclerotic plaque constituents by quantitative optical coherence tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging* 24:1369–1376

⁷⁵ Patel NA, Stamper DL, Brezinski ME (2005). Review of the ability of optical coherence tomography to characterize plaque, including a comparison with intravascular ultrasound. *Cardiovasc Intervent Radiol* 28(1): 1–9

⁷⁶ Regar E, Schaar JA, Mont E, Virmani R, Serruys PW (2003). Optical coherence tomography. *Cardiovasc Radiat Med* 4: 198–204

⁷⁷ Tearney GJ, Boppart SA, Bouma BE, Brezinski ME, Weissman NJ, Southern JF, Fujimoto JG (1996). Scanning single-mode fiber optic catheter-endoscope for optical coherence tomography. *Opt Lett* 21: 1–3

⁷⁸ Tearney GJ, Brezinski ME, Bouma BE, Boppart SA, Pitris C, Southern JF, Fujimoto JG (1997). In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science* 276: 2037–2039

⁷⁹ Bouma BE, Tearney GJ (1999). Power-efficient nonreciprocal interferometer and linear-scanning fiber-optic catheter for optical coherence tomography. *Opt Lett* 24: 531–533

⁸⁰ Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, Choi KB, Shishkov M, Schlendorf K, Pomerantsev E, Houser SL, Aretz HT, Tearney GJ (2002). Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 39: 604–609

⁸¹ Müller M, Wessel K, Mehdorn E, Kömpf D, Kessler C M (1993). Carotid artery disease in vascular ocular syndromes. *J Clin Neuroophthalmol* 13(3): 175-180

-
- ⁸² Wang YL, Zhao L, Li MM (2011). Improved circulation in ocular ischemic syndrome after carotid artery stenting. *Chin Med J (Engl)* 124(21): 3598-3600
- ⁸³ De Silva DA, Manzano JJF, Liu EY, Woon F-P, Wong W-X, Chang H-M, Chen C, Lindley RI, Wang JJ, Mitchell P, Wong T-Y, Wong M-C (2011). Retinal microvascular changes and subsequent vascular events after ischemic stroke. *Neurology* 77(9): 896-903
- ⁸⁴ De Jong FJ, Schrijvers EMC, Ikram MK, Koudstaal PJ, de Jong PTVM, Hofman A, Vingerling JR, Breteler MMB (2011). Retinal vascular caliber and risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 76(9): 816-821
- ⁸⁵ Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM (2005). Gray's Anatomy for Students, Elsevier, Philadelphia, S. 259-349
- ⁸⁶ Wolf A, Hutcheson KA (2008). Advances in evaluation and management of pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol* 19:391-397
- ⁸⁷ Friedman DI (2014). The Pseudotumor cerebri syndrome. *Neurol Clin* 32(2):363-396
- ⁸⁸ Heckmann JG, Faschingbauer F, Lang C, Reulbach U, Dutsch M, Mardin CY, Schwab S (2007). Laser scanning tomography measurement of the extent of papilledema in the follow-up examination of patients with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg* 107:543–547
- ⁸⁹ Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, Young KL, Harmel J, Hartung HP, Martin R, Paul F, Aktas O, Brandt AU (2012). Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int* 2012: 530305
- ⁹⁰ Bock M, Brandt AU, Dörr J, Kraft H, Weinges-Evers N, Gaede G, Pfueller CF, Herges K, Radbruch H, Ohlraun S, Bellmann-Strobl J, Kuchenbecker J, Zipp F, Paul F. (2010). Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clinical neurology and neurosurgery*, 112(8), 647-652
- ⁹¹ Bock M, Brandt AU, Dörr J, Kraft H, Weinges-Evers N, Gaede G, Pfueller CF, Herges K, Radbruch H, Ohlraun S, Bellmann-Strobl J, Kuchenbecker J, Zipp F, Paul F (2010). Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosurg* 112(8): 647-652

-
- ⁹² Choi SS, Zawadzki RJ, Keltner JL, Werner JS (2008). Changes in cellular structures revealed by ultra-high resolution retinal imaging in optic neuropathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:2103–2119
- ⁹³ Karam EZ, Hedges TR (2005). Optical coherence tomography of the retinal nerve fibre layer in mild papilloedema and pseudopapilloedema. *Br J Ophthalmol* 89: 294–298
- ⁹⁴ Menke MN, Feke GT, Trempe CL (2005). OCT measurements in patients with optic disc edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 3807–3811
- ⁹⁵ Rebolleda G, Munoz-Negrete FJ (2009). Follow-up of mild papilledema in idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 5197–5200
- ⁹⁶ El-Dairi MA, Holgado S, O'Donnell T, Buckley EG, Asrani S, Freedman SF (2007). Optical coherence tomography as a tool for monitoring pediatric pseudotumor cerebri. *J AAPOS* 11: 564–570
- ⁹⁷ Sanchez-Tocino H, Bringas R, Iglesias D, Gonzalez-Perez A, Del Villar-Galan R (2006). [Utility of optic coherence tomography (OCT) in the follow-up of idiopathic intracranial hypertension in childhood]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 81: 383–389
- ⁹⁸ Ophir A, Karatas M, Ramirez JA, Inzelberg R (2005). OCT and chronic papilledema. *Ophthalmology* 112: 2238
- ⁹⁹ Waisbourd M, Leibovitch I, Goldenberg D, Kesler A (2011). OCT assessment of morphological changes of the optic nerve head and macula in idiopathic intracranial hypertension, *Clin Neurol Neurosurg* 113(10): 839– 843.
- ¹⁰⁰ Kaufhold F, Kadas EM, Schmidt C, Kunte H, Hoffmann J, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Harms L, Polthier K, Brandt AU, Paul F (2012). Optic nerve head quantification in idiopathic intracranial hypertension by spectral domain OCT. *PLoS One* 7(5): e36965
- ¹⁰¹ Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP (2003). Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke* 34(2): 514-523
- ¹⁰² Arning C, Görtler M, von Reutern G-M (2011). Karotisstenose: Definitionschaos wurde beseitigt. *Dtsch Arztebl* 108(34-35): A-1794 / B-1532 / C-1524.
- ¹⁰³ Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM (2005). Gray's Anatomy for Students, Elsevier, Philadelphia, S. 259-349

-
- ¹⁰⁴ Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kärtner FX, Schuman JS, Fujimoto JG (2001). Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med* 7(4): 502-507
- ¹⁰⁵ Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Puliafito CA (1991). Optical coherence tomography. *Science* 254(5035): 1178-1181
- ¹⁰⁶ Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, Ko T, Schuman JS, Kowalczyk A, Duker JS (2005). Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 112(10): 1734-1746
- ¹⁰⁷ Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS (2006). Normal macular thickness measurements in healthy eyes using stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 124(2): 193-198
- ¹⁰⁸ Wu J, Jansen C, Beier M, Witt M, Krefting D (2014, May). Extending XNAT towards a Cloud-Based Quality Assessment Platform for Retinal Optical Coherence Tomographies. In *Cluster, Cloud and Grid Computing (CCGrid), 2014 14th IEEE/ACM International Symposium on* (pp. 764-773). IEEE
- ¹⁰⁹ Bock M, Paul F, Dörr J (2013). Diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: the value of optical coherence tomography. *Der Nervenarzt*, 84(4), 483-492.
- ¹¹⁰ Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, Eckstein C, Warner CV, Farrell SK, Oakley JD, Durbin MK, Meyer SA, Balcer LJ, Frohman EM, Rosenzweig JM, Newsome SD, Ratchford JN, Nguyen QD, Calabresi PA. (2011). Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain*, awq346
- ¹¹¹ Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, Pierelli F (1999). Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40(11): 2520-2527
- ¹¹² Bock M, Brandt AU, Dörr J, Kraft H, Weinges-Evers N, Gaede G, Pfueller CF, Herges K, Radbruch H, Ohlraun S, Bellmann-Strobl J, Kuchenbecker J, Zipp F, Paul F (2010). Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosurg* 112(8): 647-652
- ¹¹³ Bock M, Brandt AU, Dörr J, Pfueller C F, Ohlraun S, Zipp F, Paul F (2010). Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study. *Mult Scler* 16(7): 893-896

-
- ¹¹⁴ Bock M, Brandt AU, Kuchenbecker J, Dörr J, Pfueller CF, Weinges-Evers N, Gaede G, Zimmermann H, Bellmann-Strobl J, Ohlraun S, Zipp F, Paul F. (2012). Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis. *British Journal of Ophthalmology*, 96(1), 62-67
- ¹¹⁵ Carbonelli M, La Morgia C, Savini G, Cascavilla ML, Borrelli E, Chicani F, Ramos C, Salomao SR, Parisi V, Sebag J, Bandello F, Sadun A A, Carelli V, Barboni P (2015). Macular Microcysts in Mitochondrial Optic Neuropathies: Prevalence and Retinal Layer Thickness Measurements. *PloS one*, 10(6), e0127906
- ¹¹⁶ Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Costello F, Fielden MM, Gertz KM, Kleffner I, Paul F, Bergholz R, Dörr, J. (2015). Retinal lesion evolution in susac syndrome. *Retina. doi*, 10.
- ¹¹⁷ Stricker S, Oberwahrenbrock T, Zimmermann H, Schroeter J, Endres M, Brandt AU, Paul F (2011). Temporal retinal nerve fiber loss in patients with spinocerebellar ataxia type 1. *PLoS One*, 6(7), e23024
- ¹¹⁸ Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Isensee J, Benkhellouf-Rutkowska A, Dornauer M, Kühn AA, Müller T, Calabresi PA, Paul F. (2014). Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(9), 1163-1170
- ¹¹⁹ Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Maragakis NJ, TUMANI H, Ludolph AC, Meyer T, Calabresi PA, Paul F. (2013). Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*, 20(8), 1170-1176
- ¹²⁰ Asendorpf J, Wallbott HG (1979). Maße der Beobachterübereinstimmung: Ein systematischer Vergleich. *Zeitschrift für Sozialpsychologie* 10(3): 243-252
- ¹²¹ Müller R, Büttner P (1994). A critical discussion of intraclass correlation coefficients. *Stat Med* 13: 2465-2476
- ¹²² Goldbaum M. The STARE Project, Structured Analysis of the Retina Database. <http://www.parl.clemson.edu/~ahoover/stare/index.html>, Stand 27.01.2013
- ¹²³ Hoover A, Kouznetsova V, Goldbaum M (2000). Locating blood vessels in retinal images by piecewise threshold probing of a matched filter response. *IEEE Trans Med Imaging* 19: 203–210

-
- ¹²⁴ Kadas E-M, Bilger F, Ludin L, Oberwahrenbrock T, Brandt AU, Paul F (2012). Quantification of retinal vessels in Multiple Sclerosis. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Lyon, France, 10.-13. Oktober 2012, P 602
- ¹²⁵ Shapiro SS, Wilk MB (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 52(3-4): 591-611
- ¹²⁶ Kaufhold F, Kadas EM, Schmidt C, Kunte H, Hoffmann J, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Harms L, Polthier K, Brandt AU, Paul F (2012). Optic nerve head quantification in idiopathic intracranial hypertension by spectral domain OCT. *PLoS One* 7(5): e36965
- ¹²⁷ Gupta R, O'Gara P (2013). In: Rosendorff C (ed.): Essential Cardiology. Principles and Practise. 3. Aufl., Springer Verlag, Heidelberg, New York, S. 79-95
- ¹²⁸ Hahn G-A (2012). Kurzlehrbuch Augenheilkunde. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 188-189
- ¹²⁹ Geeraerts T, Duranteau J, Benhamou D (2008). Ocular sonography in patients with raised intracranial pressure: the papilloedema revisited. *Crit Care* 12(3): 150
- ¹³⁰ Stone MB (2009). Ultrasound diagnosis of papilledema and increased intracranial pressure in pseudotumor cerebri. *Am J Emerg Med* 2(3) : 376.e1-376.e2
- ¹³¹ Beare NA, Kampondeni S, Glover SJ, Molyneux E, Taylor TE, Harding SP, Molyneux ME (2008). Detection of raised intracranial pressure by ultrasound measurement of optic nerve sheath diameter in African children. *Trop Med Int Health* 13(11): 1400-1404
- ¹³² Bäuerle J, Nedelmann M (2011). Sonographic assessment of the optic nerve sheath in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol* 258(11): 2014-2019
- ¹³³ Kadas EM, Kaufhold F, Schulz C, Paul F, Polthier K, Brandt AU (2012). 3D optic nerve head segmentation in idiopathic intracranial hypertension. In: Tolxdorff T, Deserno TM, Handels H, Meinzer H-P (Hrsg.). Bildverarbeitung für die Medizin 2012. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 262-267
- ¹³⁴ Kaufhold F, Kadas EM, Schmidt C, Kunte H, Hoffmann J, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Harms L, Polthier K, Brandt AU, Paul F (2012). Optic nerve head quantification in idiopathic intracranial hypertension by spectral domain OCT. *PLoS One* 7(5): e36965

-
- ¹³⁵ Hatz K, Prünke C (2012). Retinale Venenverschlüsse «Neue» und «alte» Therapien einer ophthalmologisch-internistischen Erkrankung. *Schweiz Med Forum* 12(8): 170-174
- ¹³⁶ Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, Crainiceanu CM, Gelfand JM, Sepah YJ, Calabresi PA (2012). Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 11(11): 963-972
- ¹³⁷ Sinnecker T, Oberwahrenbrock T, Metz I, Zimmermann H, Pfueller CF, Harms L, Ruprecht K, Ramien C, Hahn K, Brück W, Niendorf T, Paul F, Brandt AU, Dörr J, Wuerfel J. (2015). Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning—an ultrahigh-field MR pilot study. *European radiology*, 25(1), 122-131
- ¹³⁸ Scheel M, Finke C, Oberwahrenbrock T, Freing A, Pech LM, Schlichting J, Sömmer C, Wuerfel J, Paul F, Brandt AU. (2014). Retinal nerve fibre layer thickness correlates with brain white matter damage in multiple sclerosis: A combined optical coherence tomography and diffusion tensor imaging study. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(14), 1904-1907
- ¹³⁹ Young K L, Brandt AU, Petzold A, Reitz LY, Lintze F, Paul F, Martin R, Schippling S. (2013). Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates white but not grey matter damage in early multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 20(5), 803-811
- ¹⁴⁰ Pfueller CF, Brandt AU, Schubert F, Bock M, Walaszek B, Waiczies H, Schwentek T, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Mohr C, Weinges-Evers N, Ittermann B, Wuerfel JT, Paul F. (2011). Metabolic changes in the visual cortex are linked to retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis. *PLoS One*, 6(4), e18019
- ¹⁴¹ Zimmermann H, Freing A, Kaufhold F, Gaede G, Bohn E, Bock M, Oberwahrenbrock T, Young KL, Dörr J, Wuerfel JT, Schippling S, Paul F, Brandt AU. (2013). Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(4), 443-450
- ¹⁴² Kaufhold F, Zimmermann H, Schneider E, Ruprecht K, Paul F, Oberwahrenbrock T, Brandt AU (2013). Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis. *PloS One* 8(8): e71145
- ¹⁴³ Prabhudesai V, Phelan C, Yang Y, Wang RK, Cowling MG (2006). The potential role of Optical Coherence Tomography in the evaluation of vulnerable carotis atheromatous plaques: a pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 29: 1039-1045

-
- ¹⁴⁴ Tearney GJ, Jang I-K, Bouma BE (2006). Optical Coherence Tomography for imaging the vulnerable plaques. *J Biomed Opt* 11(2): 021002
- ¹⁴⁵ Regar E, Schaar JA, Mont E, Virmani R, Serruys PW (2003). Optical coherence tomography. *Cardiovasc Radiat Med* 4: 198–204
- ¹⁴⁶ van der Meer FJ, Faber DJ, Baraznji Sassoon DM, Aalders MC, Pasterkamp G, van Leeuwen TG (2005). Localized measurement of optical attenuation coefficients of atherosclerotic plaque constituents by quantitative optical coherence tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging* 24: 1369–1376
- ¹⁴⁷ Patel NA, Stamper DL, Brezinski ME (2005). Review of the ability of optical coherence tomography to characterize plaque, including a comparison with intravascular ultrasound. *Cardiovasc Intervent Radiol* 28(1): 1–9
- ¹⁴⁸ Tearney GJ, Boppart SA, Bouma BE, Brezinski ME, Weissman NJ, Southern JF, Fujimoto JG (1996). Scanning single-mode fiber optic catheter-endoscope for optical coherence tomography. *Opt Lett* 21(7): 543–545
- ¹⁴⁹ Tearney GJ, Brezinski ME, Bouma BE, Boppart SA, Pitris C, Southern JF, Fujimoto JG (1997). In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science*. 276: 2037–2039
- ¹⁵⁰ Bouma BE, Tearney GJ (1999). Power-efficient nonreciprocal interferometer and linear-scanning fiber-optic catheter for optical coherence tomography. *Opt Lett* 24: 531–533
- ¹⁵¹ Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, Choi KB, Shishkov M, Schlendorf K, Pomerantsev E, Houser SL, Aretz HT, Tearney GJ (2002). Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 39: 604–609
- ¹⁵² Müller M, Wessel K, Mehdorn E, Kömpf D, Kessler CM (1993). Carotid artery disease in vascular ocular syndromes. *J Clin Neuroophthalmol* 13(3): 175-180
- ¹⁵³ Wang YL, Zhao L, Li MM (2011). Improved circulation in ocular ischemic syndrome after carotid artery stenting. *Chin Med J (Engl)* 124(21): 3598-3600
- ¹⁵⁴ Scibor M, Baleanu D, Kolomisky-Rabas P, Handschu R, Michelson G (2009). Schlaganfallprävention durch retinale Gefäßanalyse. *Aktuelle Neurol* 36(S 02): P793
- ¹⁵⁵ Klein R, Klein EK, Jensen SC, Moss SE, Meuer SM (1999). Retinal emboli and stroke. The Beaver Dam eye study. *Arch Ophthalmol* 117(8): 1063-1068

-
- ¹⁵⁶ Etgen T (2011). Behandelbare somatische Risikofaktoren. Förstl H (Hrsg.). Demenzen in Theorie und Praxis. 3. Aufl., Springer, Berlin, S. 317-336
- ¹⁵⁷ Peters PD, Dichgans N, Dichgans M (2010). Vaskuläre Demenz. *Der Nervenarzt* 81(10): 1245-1255
- ¹⁵⁸ Pasquier F, Leys D (1997). Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol* 244(3): 135-142
- ¹⁵⁹ Pasquier F, Henon H, Leys D (1999). [Risk factors and mechanisms of post-stroke dementia]. *Rev Neurol (Paris)* 155(9): 749-753
- ¹⁶⁰ Pohjasvaara T, Mäntylä R, Salonen O, Aronen HJ, Ylikoski R, Hietanen M, Erkinjuntti T (2000). MRI correlates of dementia after first clinical ischemic stroke. *J Neurol Sci* 181(1): 111-117
- ¹⁶¹ Teuchner B, Göttinger W (1997). Amaurosis fugax. *Gefäßchirurgie* 2(4): 196-200

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lucia Ludin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Quantifizierung retinaler Gefäße mittels optischer Kohärenztomographie (Ring-Scans) als diagnostisches Verfahren bei Patienten mit

Karotisstenosen oder Pseudotumor cerebri“ 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) 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