



Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. Dr. Chris P. Lohmann

Morphologische Veränderungen im hochauflösenden OCT (SD-OCT) und in der Fundusautofluoreszenz bei verschiedenen ischämischen Retinopathien

Felix Heine

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Mathias M. Maier

2. Prof. Dr. Dr. Chris P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 19.01.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.12.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG.....	5
1.1 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER RETINA	7
1.1.1 Die Schichten der Retina.....	8
1.1.2 Die Makula.....	11
1.2 OKULÄRE BLUTVERSORGUNG.....	12
1.2.1 Anatomie und Physiologie der Gefäßversorgung.....	13
1.2.2 Blut-Retina-Schranke.....	18
1.3 ARTERIELLE VERSCHLÜSSE	19
1.3.1 Epidemiologie	19
1.3.2 Ätiologie und Pathogenese	20
1.3.3 Klinische Manifestation und Klassifikation	23
1.3.4 Therapie.....	24
1.4 ANTERIORE ISCHÄMISCHE OPTIKUSNEUROPATHIE	25
1.4.1 Epidemiologie	26
1.4.2 Ätiologie und Pathogenese	26
1.4.3 Klinische Manifestation.....	27
1.4.4 Therapie.....	28
1.5 PRÄSTASE („IMPENDING CENTRAL VEIN OCCLUSION“)	29
1.5.1 Risikofaktoren	30
1.5.2 Krankheitsverlauf	30
2 PATIENTEN, METHODEN UND AUSWERTUNG.....	31
2.1 PATIENTEN.....	31
2.2 METHODEN	32
2.2.1 Spectralis HRA + OCT.....	32
2.2.2 Konfokale Scanning Laser Ophthalmoskopie (cSLO)	32
2.2.3 Heidelberg Retina Angiograph 2 (HRA 2).....	33
2.2.4 Fundusautofluoreszenz (FAF)	33
2.2.5 Fluorescein-Angiographie (FLA)	35
2.2.6 Spektral-Domänen optische Kohärenztomographie (SD-OCT).....	36
2.2.7 Heidelberg Eye Explorer.....	39
2.3 AUSWERTUNG.....	40
2.3.1 Auswertung der OCT-Aufnahmen.....	40

3	ERGEBNISSE.....	43
3.1	ISCHÄMISCHE NETZHAUTVERÄNDERUNGEN IN DER FAF	43
3.2	DIE ISCHÄMISCHE RETINOPATHIE IM HOCHAUFLÖSENDEN SD-OCT	45
3.2.1	Größenveränderungen der ischämischen Retina.....	45
3.2.2	Reflektivitätsveränderungen der ischämischen Retina	50
3.3	DIE ISCHÄMISCHE RETINOPATHIE IM VERLAUF.....	56
4	DISKUSSION	61
4.1	VERGLEICH DER ERGEBNISSE MIT PUBLIZIERTEN ARBEITEN	61
4.1.1	Ergebnisse zur Bildgebung im SD-OCT.....	61
4.1.2	Ergebnisse zur Bildgebung mittels FAF.....	63
4.2	HISTOLOGISCHE UND MOLEKULARE UNTERSUCHUNGEN ZUR ISCHÄMISCHEN RETINA	64
4.2.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse im SD-OCT mit histologischen Veränderungen der ischämischen Retina bei Tiermodellen.....	64
4.2.2	Molekulare Untersuchungen zur ischämischen Retina	65
4.3	DIE ÄUßERE ISCHÄMIEBANDE.....	67
4.4	REFLEKTIVITÄTSVERÄNDERUNGEN DER RETINA ALS HINWEIS FÜR EINE VORHANDENE ISCHÄMIE.....	69
5	ZUSAMMENFASSUNG	72
6	DANKSAGUNG	75
	LITERATURVERZEICHNIS	76

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Astarterienverschluss
AION	Anteriore ischämische Optikusneuropathie
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
CNV	Choroidale Neovaskularisation
CRT	Zentrale Netzhautdicke
cSLO	Konfokale Scanning Laser Ophthalmoskopie
EAGLE	European Assessment Group for Lysis in the Eye
FAF	Fundusautofluoreszenz
FLA	Fluorescein-Angiographie
GCL	Ganglienzellschicht
GFAP	Saures Gliafaserprotein
HIF-1 α	Hypoxie-induzierter Faktor 1 α
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
IONDT	Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial
INL	Innere Körnerschicht
IPL	Innere plexiforme Schicht
NAION	Nicht-arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie
NAPION	Nicht-arteriitische posteriore ischämische Optikusneuropathie
OCT	Optische Kohärenztomographie
ONL	Äußere Körnerschicht
OPL	Äußere plexiforme Schicht
PION	Posteriore ischämische Optikusneuropathie
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD-OCT	Spektral-Domänen Optische Kohärenztomographie
VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vascular endothelial growth factor
ZAV	Zentralarterienverschluss
ZVV	Zentralvenenverschluss

1 Einleitung

Eine Verschlechterung des Sehvermögens stellt für jeden Menschen eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dar. Gründe dafür können sowohl Vorgänge innerhalb des Auges als auch neurologische Störungen sein. Je nach Pathologie kann dieser Prozess mit oder ohne Schmerzen, schnell oder langsam ablaufen (Nentwich and Kampik, 2012).

Ein allmählicher Visusverlust über mehrere Wochen, Monate oder gar Jahre ist zum einen mit altersbedingten Krankheiten verbunden. Hierunter sind zum Beispiel die Katarakt und die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) zu erwähnen. Zum anderen kann die Sehkraft bei lange bestehenden Krankheiten im Verlauf abnehmen, wie man es beispielsweise bei der diabetischen Retinopathie oder dem Glaukom beobachten kann. Solch langwierige Prozesse bleiben unter Umständen lange unentdeckt, da sie überwiegend schmerzlos verlaufen. Bei derartigen Krankheitsbildern sind aber auch unmittelbare und rasche Verläufe möglich. Hierfür kann eine besonders schwerwiegende Verlaufsform, wie die feuchte AMD, oder ein akuter „Glaukomanfall“, bei dem ein plötzlich eintretender Winkelblock den Augeninnendruck stark ansteigen lässt, verantwortlich sein (Hirneiss et al., 2013, Nentwich and Kampik, 2012).

Ein akut auftretender Sehverlust kann sowohl schmerzhaft, wie bei einem Glaukomanfall, bei Vaskulitiden (u.a. Riesenzelleriitis) oder okulären Entzündungen, als auch schmerzlos im Rahmen von Netzhautablösungen, Glaskörperblutungen oder Gefäßverschlüssen auftreten (Nentwich and Kampik, 2012). Mögliche Ursachen eines vaskulär bedingten Visusverlustes können Emboli, Thromben, Gefäßspasmen oder eine Minderperfusion des Auges sein (Cochard-Marianowski et al., 2009).

Die häufigste primäre Gefäßerkrankung der Netzhaut sind retinale Gefäßverschlüsse. Sie können arteriell oder venös verursacht sein, wobei venöse Verschlüsse deutlich häufiger auftreten als arterielle. Die Visusprognose ist sehr variabel, allerdings haben arterielle Verschlüsse generell eine schlechtere Prognose als venöse (Lang and Lang, 2012). Bei den arteriellen Verschlüssen werden Zentralarterienverschluss (ZAV), Astarterienverschluss

(AAV) und der Verschluss der zilioretinalen Arterie unterschieden. Diese können wiederum abhängig von Ursache und Dauer weiter in arteriitische, nicht-arteriitische und transiente Verschlüsse unterteilt werden (Hayreh, 2011). Analog dazu werden venöse Verschlüsse in Zentralvenenverschluss (ZVV), Hemi-ZVV und Venenastverschluss (VAV) unterteilt. Bei ZVV und Hemi-ZVV unterscheidet man ischämische und nicht-ischämische Verschlüsse, beim VAV kann die Beteiligung der Makula als ein zusätzliches Unterscheidungskriterium einbezogen werden (Hayreh, 1994). Darüber hinaus gibt es beim ZVV eine weitere Erscheinungsform, die in der Literatur als „impending central vein occlusion“, also als ein bevorstehender ZVV oder Prästase bezeichnet wird. Bei dieser Form ist der Visusverlust in der Regel nur gering ausgeprägt (Lee et al., 2010).

Eine weitere häufige vaskuläre Ursache für den Verlust der Sehkraft sind ischämische Optikusneuropathien. Sie betreffen besonders Personen des mittleren und hohen Alters. Die ischämische Optikusneuropathie besteht aus mehreren verschiedenen Varianten, die sich in Pathologie, klinischer Erscheinung und Behandlung unterscheiden. Von einer anterioren ischämischen Optikusneuropathie (AION) spricht man, wenn nur der Sehnervenkopf minderperfundiert wird. Sind die anderen Sehnervenabschnitte betroffen, so handelt es sich um eine posteriore ischämische Optikusneuropathie (PION). Beide Formen können entweder arteriitischer oder nicht-arteriitischer (NAION, NAPION) Genese sein. Die arteriitische AION stellt dabei einen absoluten Notfall dar, da bei fehlender Behandlung innerhalb kurzer Zeit häufig auch das zweite Auge betroffen sein kann und die Erblindung droht (Hayreh, 2009).

Die augenärztliche Untersuchung bei Gefäßverschlüssen beinhaltet unter anderem die Spaltlampenuntersuchung, die Ophthalmoskopie, die Fluorescein-Angiographie (FLA) und die Gesichtsfelduntersuchung. Erkenntnisse über Veränderungen innerhalb der Retina wurden vor allem anhand von Experimenten an Tiermodellen gewonnen. Neue bildgebende Verfahren, wie etwa die Spektral-Domänen Optische Kohärenztomographie (SD-OCT), erlauben es einzelne Schichten der Netzhaut darzustellen. Hierdurch bieten sich neue Möglichkeiten pathologische Prozesse zu erkennen und in ihrem Verlauf zu verfolgen. Diese neuen Methoden dienen keineswegs dazu die bisherige Diagnostik zu ersetzen, sie können jedoch zum Verständnis retinaler Veränderungen bei ischämischen Prozessen einen erheblichen Beitrag leisten. Unter Umständen können sie in Zukunft bei undurchsichtigen Ge-

gebenheiten für Klarheit sorgen. Daher ist es Ziel dieser Arbeit morphologische Veränderungen der Retina bei verschiedenen ischämischen Retinopathien im hochauflösenden SD-OCT und der Fundusautofluoreszenz (FAF) näher zu beschreiben und mit histologischen Befunden von Tiermodellen zu vergleichen.

1.1 Anatomie und Physiologie der Retina

Grundlegende histologische Untersuchungen zur Struktur der Netzhaut im Lichtmikroskop sind bereits im 19. Jahrhundert von Heinrich Müller (Würzburg, 1820-1864) und Ramón y Cajal (Madrid, 1852-1934) durchgeführt worden. Deren Erkenntnisse haben bis heute ihre Gültigkeit (Coupland and Bechrakis, 2008).

Embryologisch entwickelt sich die Retina aus einer Ausstülpung des Vorderhirns (Prosenzephalon). Die primär entstandene Augenblase besteht aus zwei Blättern, wobei sich aus dem inneren Blatt der nichtpigmentierte Teil des Ziliarkörpers und die Netzhaut entwickeln. Im Gegensatz dazu bilden sich aus dem äußeren Blatt unter anderem der pigmentierte Teil des Ziliarkörpers und das retinale Pigmentepithel (RPE) (Coupland and Bechrakis, 2008, Lang, 2008).

Der neurosensorische Teil der Retina (Pars optica retinae) erstreckt sich bis zur Ora serrata, wo er in den lichtunempfindlichen Teil (Pars caeca retinae) und schließlich den Ziliarkörper übergeht (Lang, 2008). Ihre histologische Dicke variiert nach Rohen zwischen 0,56 mm nahe der Papille und fovealem Rand, und 0,12 mm an der Ora serrata. Ihre dünnste Stelle befindet sich in der Mitte der Fovea mit 0,1 mm. Den wichtigsten Bereich bildet die Makula, die sich im temporalen Bereich der Netzhaut befindet und den Bereich des schärfsten Sehens, die Fovea centralis, enthält (Coupland and Bechrakis, 2008).

1.1.1 Die Schichten der Retina

Im Querschnitt besteht die Netzhaut aus neun aneinander liegenden Schichten, die von innen nach außen entsprechend des Lichtwegs folgend benannt sind (siehe Abbildung 1):

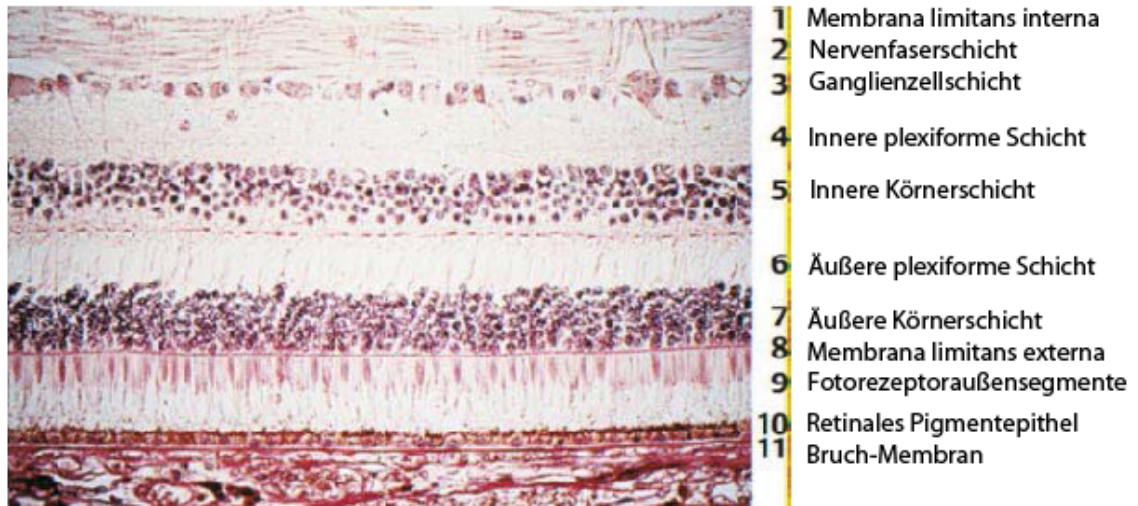


Abbildung 1: Anatomie der Retina (Lang, 2008)

Im Anschluss an die Fotorezeptoren folgt das RPE und schließlich die Bruch-Membran, die sich als trennende Linie zwischen der Retina und der darauffolgenden Aderhaut befindet (Lang, 2008).

Die Fotorezeptoren

Die äußerste Schicht besteht aus den Segmenten der Fotorezeptoren. Das mesopische und skotopische Sehen (Dämmerungs- und Nachtsehen) vermitteln die 110 – 125 Millionen Stäbchen, das photopische Sehen (Tagessehen) die 6 – 7 Millionen Zapfen. Aus diesem Grund sind die Stäbchen deutlich lichtempfindlicher (etwa 500-mal so viel) als die Zapfen (Lang, 2008).

Eine Sinneszelle besteht aus einem äußeren und inneren Segment, die über eine Brücke, dem Zilium, miteinander verbunden sind (Kennedy and Malicki, 2009). Das Außensegment wird laufend aus Ausstülpungen der apikalen Zelloberfläche regeneriert und besteht aus fotosensitiven Zellmembranen. Diese sind bei den Stäbchen von der Plasmamembran

abgeschnürt und übereinander gestapelt, wohingegen sie bei den Zapfen mit der Zellmembran zusammenhängen und Kontakt zur extrazellulären Matrix haben. Ebenso enthält es die für den Sehprozess notwendigen Proteine und Enzyme (Kennedy and Malicki, 2009, Steinberg et al., 1980). Die Außensegmente werden kontinuierlich vom RPE phagozytiert, in das sie in unterschiedlichem Ausmaß hineinragen (Coupland and Bechrakis, 2008).

Das Innensegment reicht vom Zilium bis zur äußeren Gliagrenzmembran. Es enthält sowohl einen Golgi-Apparat, der Proteine vom basalen endoplasmatischen Retikulum zum Außensegment transportiert, als auch viele für den Energiehaushalt notwendige Mitochondrien (Kennedy and Malicki, 2009, Troutt and Burnside, 1988). Um das Außen- und Innensegment befindet sich die retinale Interfotorezeptorenmatrix, welche die Anheftung der Netzhaut an das RPE vermittelt (Mieziowska, 1996).

In Höhe der Zellkörper und Innensegmente der Fotorezeptoren befindet sich die äußere Gliagrenzmembran (Membrana limitans externa), die hauptsächlich verbindende Komplexe zwischen den inneren Segmenten der Fotorezeptoren und den Müller-Zellen herstellt (Kennedy and Malicki, 2009). Sie unterteilt die Fotorezeptoren in ein basales und apikales Kompartiment und scheint zusätzlich eine semipermeable Barriere zu sein, welche die Diffusion von Substanzen zwischen extrazellulärer Matrix und Fotorezeptoren einschränkt (Williams et al., 1990).

Die äußere Körnerschicht und äußere plexiforme Schicht

Darauf folgt die äußere Körnerschicht (ONL): In ihr befinden sich die Zellkerne der Stäbchen und Zapfen. Sie stellen das erste Neuron in der Erregungsleitung der Sehbahn dar und sind über Synapsen in der äußeren plexiformen Schicht (OPL) mit den Bipolarzellen verknüpft. Letztere befinden sich in der inneren Körnerschicht (INL) und bilden das zweite Neuron (Coupland and Bechrakis, 2008).

Innerhalb der OPL nehmen die Axone der Fotorezeptoren ungefähr zwei Drittel der Schicht ein. Glaskörperwärts befinden sich im verbliebenen Drittel die Synapsen. Dieser Abschnitt wird auch als Membrana limitans medialis bezeichnet. Er stellt eine wichtige physikalische Barriere für Exsudate dar (Coupland and Bechrakis, 2008, Fine and

Zimmerman, 1962). Diese Membran könnte einen bedeutenden Aspekt in der Bildgebung akuter Ischämien mittels hochauflösendem SD-OCT darstellen und wird daher in der Diskussion ausführlicher beschrieben.

Die innere Körnerschicht

Innerhalb der inneren Körnerschicht (INL) befinden sich neben den Zellkernen der Bipolarzellen auch die Zellkerne der Amakrin-, Horizontal- und Müller-Zellen (Coupland and Bechrakis, 2008). Die Horizontalzellen sind mit umgebenden Fotorezeptoren verknüpft und verantwortlich für die laterale Hemmung kontaktierter Fotorezeptoren, woraus eine Kontrastverstärkung resultiert. Amakrine Zellen sind an der intraretinalen Informationsverarbeitung beteiligt. Hierfür bilden sie Synapsen mit Bipolar-, Ganglien- und anderen Amakrinzellen und modulieren die Farb-, Kontrast-, Helligkeits- und Bewegungsinformationen vor Weitergabe an die Ganglienzellen. Müller-Zellen reichen von der inneren bis zur äußeren Gliagrenzmembran und halten unter anderem die extrazelluläre Hämostase aufrecht. Hierzu arbeiten sie als Ionenregulatoren, um Kalium aus dem Interzellularräum aufzunehmen und bei Bedarf in den Glaskörper zu verschieben. Ebenso nehmen sie Neurotransmitter auf und stellen diese neben anderen Substanzen, wie beispielsweise Glucose, den neuronalen Zellen wieder zur Verfügung (Kellner, 2008). Müller-Zellen sind zudem bei Ödemen aufgrund akuter Ischämien beteiligt, weshalb deren Rolle im Rahmen der Diskussion weiter ausgeführt wird.

Die innere plexiforme, Ganglien- und Nervenfaserschicht

Einwärts der INL beinhaltet die innere plexiforme Schicht (IPL) Synapsen zwischen den Axonen der Bipolar- und Ganglienzellen. Letztere bilden das 3. Neuron der Sehbahn und befinden sich in der darauffolgenden Ganglienzellschicht (GCL). Im Anschluss folgt die Nervenfaserschicht (RNFL) mit Axonen der Ganglienzellen, die in der Papille zusammenlaufen und den Sehnerven bilden. Als innerste Schicht dient die innere Gliagrenzmembran

(Membrana limitans interna) als Abgrenzung zum Glaskörper (Coupland and Bechrakis, 2008, Lang, 2008).

1.1.2 Die Makula

Die Makula erscheint im rotfreien Licht als ein gelber Fleck (Macula lutea) am hinteren Augenpol. Ihr Durchmesser beträgt etwa 5 – 6 Millimeter. Sie nimmt weniger als vier Prozent der gesamten Netzhautfläche ein, ist aber für das photopische Sehen nahezu unersetzbar. Die anatomischen Voraussetzungen werden im Laufe des fetalen und frühen postnatalen Lebens geschaffen: Sie beinhalten die Unterbindung des Gefäßwachstums und die Verdichtung der Zapfen in der Fovea. Darüber hinaus werden retinale Schichten, insbesondere die INL und GCL, aus der Foveola nach seitwärts verdrängt (siehe Abbildung 2, C und D). Mit dem 4. Lebensjahr ist die Makula schließlich voll entwickelt (Provis et al., 2005).

Die Bezeichnung „Makula“ leitet sich durch das vorhandene Pigment Xanthophyll (Lutein und Zeaxanthin) ab. Sie sind in den inneren Netzhautschichten abgelagert und schützen die darunter liegende Netzhaut und das RPE vor der Exposition mit blauem Licht (Kellner, 2008, Provis et al., 2005).

Von peripher nach zentral enthält die Makula topografisch konzentrisch die Perifovea, die Parafovea, die Fovea, die Foveola und zentral den Umbo (siehe Abbildung 2, A). Zwischen Parafovea und Foveola existiert ein abschüssiger Hang (Slope), dessen Boden die Foveola bildet (Coupland and Bechrakis, 2008). Entlang dieses Hanges finden zwei bedeutende Veränderungen statt: Zum einen ist hier der Übergang der bisher Stäbchen dominierten Netzhaut hin zur Zapfen dominierten Netzhaut lokalisiert (siehe Abbildung 2, B). Zum anderen beginnt der gefäßfreie Abschnitt der Netzhaut. Dessen Versorgung geschieht ausschließlich über Diffusion durch die darunter liegende Choriokapillaris der Aderhaut (Provis et al., 2005). Innerhalb der Foveola enthält die adulte Retina nur Zapfen und Müller-Zellen, da das zweite und dritte Neuron nach seitwärts verlagert sind. Mit fast 200.000 Zapfen pro mm² herrscht hier deren größte Dichte (Coupland and Bechrakis, 2008).

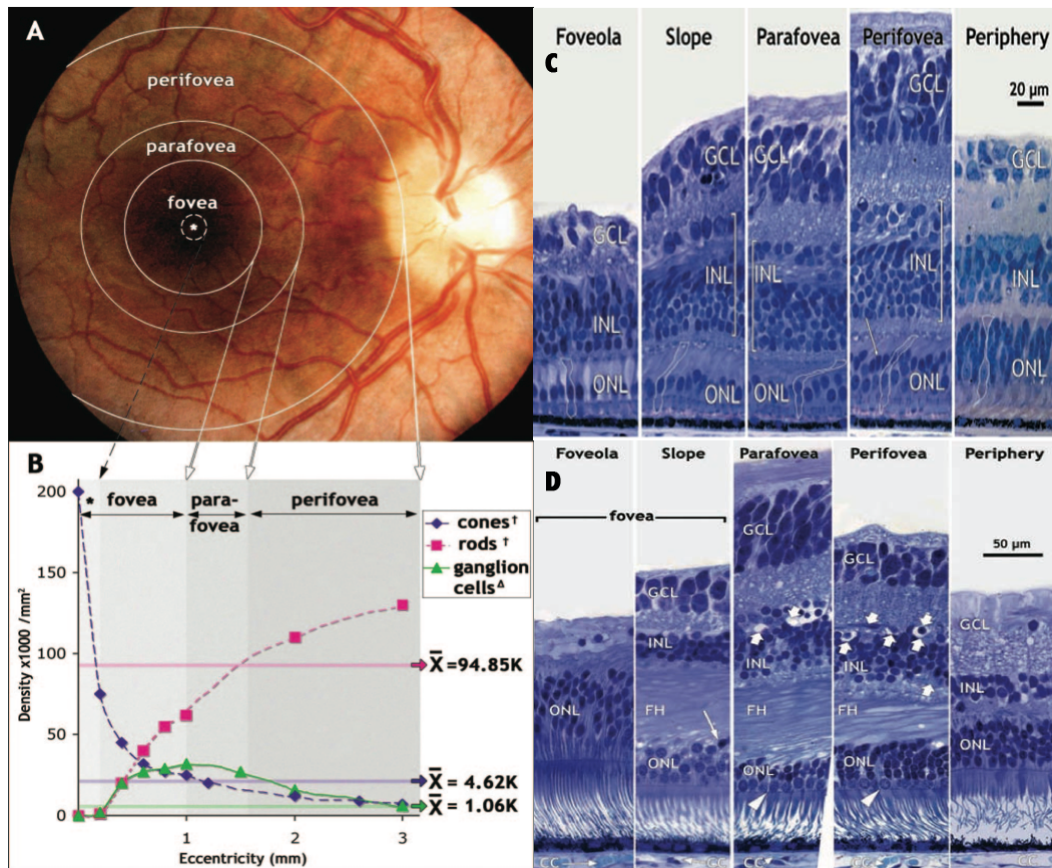


Abbildung 2: A: Die anatomischen Regionen des Fundus; B: Verteilung von Stäbchen (rods), Zapfen (cones) und Ganglienzellen; C: Anatomie der Retina eines Neugeborenen; D: Anatomie der adulten humanen Retina (GCL: Ganglienzellschicht; INL: Innere Körnerschicht; ONL: Äußere Körnerschicht) (Provis et al., 2005)

1.2 Okuläre Blutversorgung

Die humane Retina wird über zwei verschiedene Gefäßsysteme mit Blut versorgt: Die Durchblutung der inneren Anteile erfolgt durch die Zentralarterie, deren Kapillarnetz bis in die innere Körnerschicht reicht. Die Blutversorgung der äußeren Netzhautschichten wird durch das choroidale System gewährleistet. Des Weiteren kann ein kleiner Teil der inneren Netzhaut durch eine zilioretinale Arterie ernährt werden (Zhang, 1994). Für die Aufrechterhaltung der retinalen Homöostase bestehen eine innere und äußere Blut-Retina-Schranke, die in der Pathogenese retinaler Ödeme eine wichtige Rolle spielen (Kaur et al., 2008).

1.2.1 Anatomie und Physiologie der Gefäßversorgung

Die Zentralarterie

Die A. centralis retinae entspringt im Regelfall der A. ophthalmica, die ein Ast der A. carotis interna ist. Ungefähr 12 mm hinter dem Augenhilbus tritt die Zentralarterie in den Sehnerv ein und verläuft anschließend in diesem zur Retina. Hier teilt sie sich in einen superioren und inferioren Ast auf, die über weitere nasale und temporale Äste alle vier Quadranten der Netzhaut versorgen (Bharadwaj et al., 2013).

Die vier großen Äste der Zentralarterie verlaufen innerhalb der Nervenfaserschicht und der Ganglienzellschicht. Zusammen speisen sie mit aus ihnen hervorgehenden Arteriolen das innere Kapillarbett der Nervenfaserschicht und der Ganglienzellschicht, sowie das äußere Kapillarbett der inneren plexiformen und inneren nukleären Schicht (Zhang, 1994). Die OCT-Angiographie als neues bildgebendes Verfahren kann die einzelnen Gefäßebenen anhand des Blutflusses ohne Farbstoff darstellen (siehe Abbildung 3).

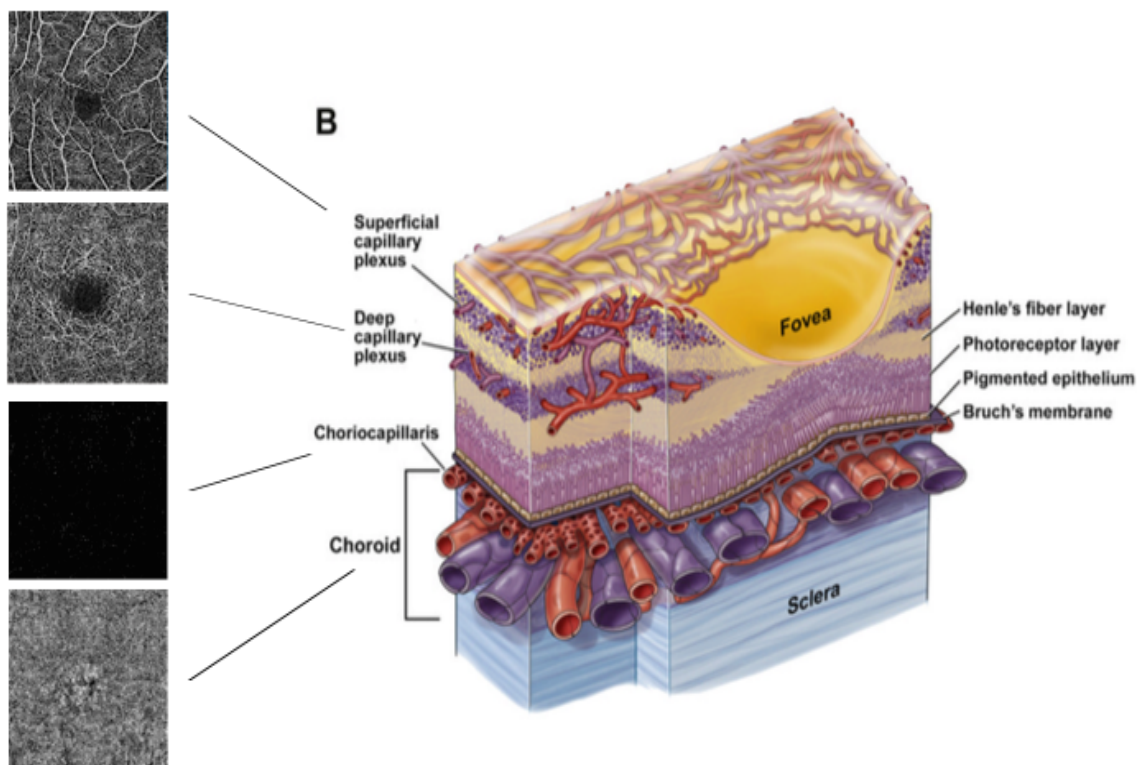


Abbildung 3: OCT-Angiographie (Aufnahmen mit freundlicher Genehmigung von Dr. Nikolaus Feucht); B: Anatomie der Gefäßversorgung (Kur et al., 2012)

Zwischen den einzelnen retinalen Arterien bestehen normalerweise keine Anastomosen, da sie ein System aus Endarterien bilden. Der einzige Abfluss besteht über das retinale Kapillarnetz und schließlich das venöse System. Zudem ist die Sauerstoffabgabe aus dem Blut der retinalen Gefäße sehr hoch, die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz beträgt 38%. Aus diesem Grund führen retinale Gefäßverschlüsse zu einer schnell einsetzenden Minderversorgung und Schädigung der Netzhaut (Feltgen et al., 2003, Hickam et al., 1963).

Die Choroidea

Die Choroidea ist das am stärksten durchblutete Gewebe des Körpers (Kellner, 2008). Sie zählt zur mittleren Augenhaut (Uvea) und wird nach innen durch die Bruch-Membran vom RPE getrennt. Nach außen grenzt sie an die Sklera (Coupland and Bechrakis, 2008). Aus der Choroidea geht nach innen die Choriokapillaris hervor, welche die äußeren Anteile der Retina versorgt (Varma et al., 2013).

Die Blutversorgung der Choroidea wird durch 1 – 5 posteriore Ziliararterien aus der A. ophthalmica hergestellt. Sie verlaufen entlang des optischen Sehnerven zur Choroidea und geben im Verlauf 10 – 20 kurze und zwei posteriore lange Ziliararterien ab, die ebenfalls zur Choroidea führen (Hayreh, 1990, Hayreh, 1962). Darüber hinaus speisen choroidale Gefäße den Haller-Zinn Gefäßkranz, der sich zirkulär um den optischen Sehnervenkopf befindet (Kur et al., 2012).

Da die Ziliararterien Endarterien darstellen, bilden sich zwischen ihnen Wasserscheiden aus. Diese Zonen besitzen aufgrund der geringen Gefäßversorgung ein hohes Risiko bei einem Abfall des Perfusionsdrucks ischämisch zu werden. Besonders wichtig ist dieses Phänomen bei ischämischen Krankheiten des Sehnervenkopfes, wie bei der AION oder dem Glaukom. Abhängig von der Position der Wasserscheiden kann der Sehnervenkopf unterschiedlich stark betroffen sein. Die größte Vulnerabilität besteht, wenn der gesamte Sehnervenkopf im Bereich einer Wasserscheide liegt (Hayreh, 1990).

Das choroidale System leistet 85% des gesamten okularen Blutflusses (Alm and Bill, 1973), die Sauerstoffausschöpfung beträgt hingegen nur 3 – 4%. Der hohe Blutfluss wird durch die geringe Resistenz der choroidalen Kapillaren ermöglicht. Des Weiteren weist die

Choriokapillaris gegenüber den retinalen Gefäßen Fenestrations in den Gefäßwänden auf. Vermutlich ist dies notwendig, damit das Retinol-bindende Protein aus der Choroidea austreten und schließlich der Sehfärbstoff Retinol (Vitamin A) zur Retina gelangen kann. Da aber auch andere Plasmaproteine die Choriokapillaris überwinden, besitzt das retinale Pigmentepithel (RPE) spezifische Transportmechanismen um deren Diffusion zu verhindern (Delaey and Van De Voorde, 2000, Foulds, 1990).

Die Funktion der Choroidea umfasst daher neben der Versorgung der äußeren Retina mit löslichen Stoffen weitere Aufgaben, wie beispielsweise die Aufrechterhaltung der Temperatur oder die Bildung des Kammerwassers (Delaey and Van De Voorde, 2000, Parver, 1991).

Im Gegensatz zu den retinalen Gefäßen wird die Choroidea durch autonome Nerven innerviert. Die Fasern des Sympathikus entspringen dem oberen zervikalen Ganglion, während die parasympathischen Nerven aus dem Ganglion ciliare stammen. Die Wirkung des Parasympathikus auf die Choroidea ist nur gering. Eine Stimulation des Sympathikus hingegen bewirkt eine starke Vasokonstriktion und Reduktion des Blutflusses in der Choroidea. Die Rolle dieses Mechanismus ist jedoch nicht vollständig geklärt. Unter Umständen wird dadurch die Wirkung eines stark ansteigenden Blutdruckes im Rahmen einer Aktivierung des Sympathikus auf das Auge limitiert. Folgen wären sonst eine rasch ansteigende Durchblutung der Choroidea und ein Zusammenbrechen der intraokulären Strukturen (Bill and Sperber, 1990).

Die zilioretinale Arterie

Die zilioretinale Arterie entspringt für gewöhnlich aus den hinteren Ziliararterien und tritt am Papillenrand, vorzugsweise temporal in die Retina ein (siehe Abbildung 4). Das von ihr versorgte Netzhautareal variiert erheblich und kann nur sehr kleine Bereiche, oder gar die gesamte Netzhaut umfassen (Hayreh, 2011). Unter Umständen kann daher bei einem ZAV die Blutversorgung der Makula aufrecht erhalten sein und eine gute Sehschärfe vorliegen (Varma et al., 2013).

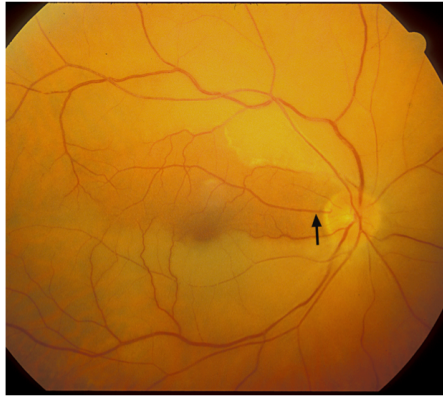


Abbildung 4: Fundusbild eines rechten Auges mit ZAV und vorhandener zilioretinaler Arterie (Pfeil) mit typischem Eintritt am temporalen Papillenrand (Hayreh, 2011)

In einer Studie zur Inzidenz zilioretinaler Arterien fand sich bei 32% der untersuchten 2000 Augen mittels Fluoreszenzangiographie mindestens ein zilioretinales Gefäß. Auch hier konnte eine große Bandbreite bezüglich Größe, Anzahl und versorgter Netzhautregion festgestellt werden (Justice and Lehmann, 1976).

Der Sehnervenkopf

Die arterielle Versorgung des vorderen Sehnervenabschnittes wird hauptsächlich durch die kurzen posterioren Ziliararterien gewährleistet. Einen weiteren Beitrag leisten zudem die Gefäße der peripapillären Choroidea und des Haller-Zinn Gefäßkranzes, die wiederum beide von posterioren Ziliararterien gespeist werden (Burgoyne and Morrison, 2001, Onda et al., 1995).

Die Gefäßversorgung des optischen Sehnervenkopfes kann von vorne nach hinten in vier verschiedene Abschnitte eingeteilt werden: Oberflächliche Nervenfaserschicht, prälamina-re Region, Lamina cribrosa und retrolaminare Region (Hayreh, 2009).

Die oberflächliche Nervenfaserschicht wird normalerweise von Arteriolen der Zentralarterie versorgt. Wenn zusätzlich eine zilioretinale Arterie vorhanden ist, übernimmt sie die Perfusion des von ihr durchquerten Bereiches. Manchmal besteht eine weitere arterielle Versorgung über die kurzen posterioren Ziliararterien. Die prälamina-re Region befindet sich zwischen der oberflächlichen Nervenfaserschicht und der Lamina cribrosa. Ihre Ge-

fäßversorgung wird durch Äste der peripapillären Choroidea hergestellt. Die darauffolgende Lamina cribrosa erreichen Äste der kurzen posterioren Ziliararterien oder des Haller-Zinn Gefäßkranzes. Auch die retrolaminare Region wird hauptsächlich durch die kurzen posterioren Ziliararterien, die peripapilläre Choroidea oder den Haller-Zinn Gefäßkranz versorgt. In seltenen Fällen ist auch die Zentralarterie an deren Blutversorgung beteiligt (Hayreh, 2001, Hayreh, 2009).

Der Haller-Zinn Gefäßkranz ist in der peripapillären Sklera lokalisiert und besteht aus Anastomosen der posterioren Ziliararterien. Untersuchungen zu dessen Prävalenz beim Menschen schwanken je nach Studie zwischen 61 – 83% (Gauntt et al., 1999, Hayreh, 2001, Olver et al., 1994, Onda et al., 1995).

Venöse Drainage

Das arterielle Blut der inneren Netzhautschichten fließt über postkapilläre Venolen in die großen Venenäste, die schließlich in der Papille die Zentralvene formen. Im Verlauf verlässt die Zentralvene den Sehnerven und mündet entweder direkt in die V. ophthalmica superior oder den Sinus Cavernosus (Hayreh, 2011).

In einigen Fällen kann der im dritten Monat des intrauterinen Lebens angelegte zweite Ast der Zentralvene fortbestehen. Eine Studie konnte diese Tatsache bei 20% der untersuchten 123 Probanden nachweisen. Diese kongenitale Anomalie ist der Grund der zur Nomenklatur des Hemi-ZVV geführt hat. Bei dieser Entität ist nur ein Ast der Zentralvene verschlossen. Abhängig von der Größe des versorgten Areals kann sich ein solcher Verschluss auf unterschiedliche Art und Weise präsentieren (Chopdar, 1984, Hayreh, 2011).

Die venöse Drainage der Choroidea verläuft ähnlich zur Netzhaut und wird durch vier große Vortexvenen bewerkstelligt. Zusätzlich sammelt sich in ihnen das Blut der Iris und des Ziliarkörpers. Zwischen den einzelnen Venen bestehen analog zum arteriellen System keine Anastomosen (Hayreh, 1990, Hayreh, 1983).

Der venöse Abfluss des Sehnervenkopfes besteht hauptsächlich über die Zentralvene, nur die prälaminaire Region erhält zusätzlich Anschluss an Venen der peripapillären Choroidea (Hayreh, 2001).

1.2.2 Blut-Retina-Schranke

Die Blut-Retina-Schranke besteht aus einer inneren und äußeren Komponente und spielt eine bedeutende Rolle für die retinale Homöostase und deren Transportmechanismen (Campbell and Humphries, 2012).

Die innere Blut-Retina-Schranke wird durch Tight Junctions zwischen benachbarten retinalen kapillären Endothelzellen gebildet. Des Weiteren tragen Astrozyten, Müller-Zellen und Perizyten für eine funktionierende Barriere bei (Kaur et al., 2008). Die freie Diffusion von Molekülen zwischen Blut und innerer Netzhaut wird dadurch deutlich eingeschränkt. Um ein konstantes Milieu aufrecht zu erhalten, werden Endobiotika und Xenobiotika gezielt aus der Netzhaut entfernt. Ebenso erfolgt die Versorgung mit Nährstoffen (Hosoya and Tachikawa, 2012).

Tight Junctions zwischen Zellen des RPE formen die äußere Blut-Retina-Schranke. Sie befindet sich zwischen der äußeren Netzhaut und der fenestrierten Choriokapillaris und reguliert den dort stattfindenden parazellulären Transport gelöster Substanzen und Nährstoffe (Campbell and Humphries, 2012, Kaur et al., 2008).

Unter ischämischen Bedingungen, beispielsweise akut durch einen ZAV oder chronisch durch einen ZVV, folgt ein Zusammenbruch der inneren Blut-Retina-Schranke. Hierdurch resultiert eine vermehrte vaskuläre Permeabilität, Ödembildung und die Schädigung des Netzhautgewebes. Demgegenüber scheint die äußere Blut-Retina-Schranke intakt zu bleiben (Kaur et al., 2007, Kaur et al., 2008).

1.3 Arterielle Verschlüsse

Der Verschluss einer Netzhautarterie geht meist mit einer plötzlich einsetzenden, schmerzlosen Sehverschlechterung des betroffenen Auges einher. Abhängig von der Lokalisation des Verschlusses wird zwischen ZAV, AAV und Verschluss der zilioretinalen Arterie unterschieden (Feltgen, 2008a).

1.3.1 Epidemiologie

Im Vergleich zu anderen Erkrankungen sind retinale Arterienverschlüsse selten. Am häufigsten werden ein ZAV (55%) oder AAV (40%) diagnostiziert, der Verschluss einer zilioretinalen Arterie (5%) findet nicht oft statt (Feltgen, 2008a).

Angaben zur Inzidenz arterieller Verschlüsse sind in der Literatur nicht einheitlich festgehalten. So wird die Inzidenz eines ZAV unter anderem mit 1 – 15 pro 10.000 ophthalmologischen Patienten angegeben (Feltgen, 2012). Andere Studien ergaben für die Inzidenz eines ZAV in der Gegend von Split, Kroatien, 0,7 pro 100.000 Einwohner (Ivanisevic and Karelovic, 2001) und in Olmsted County, Minnesota, 1,33 pro 100.000 Einwohner. Adjustiert nach Alter und Geschlecht zu den Volkszählungsdaten im Jahr 2000 entspricht dies einer Inzidenz von 1,9 pro 100.000 Einwohner für die weiße Bevölkerung der Vereinigten Staaten (Leavitt et al., 2011).

Übereinstimmende Ergebnisse liegen hingegen sowohl für Geschlechts- als auch Altersabhängigkeit eines ZAV vor: Zum einen sind Männer häufiger betroffen als Frauen (etwa 2:1), zum anderen erleiden vorwiegend Personen im 6. Lebensjahrzehnt einen ZAV (Feltgen, 2012, Ivanisevic and Karelovic, 2001). Auch die Diagnose AAV wird bei Männern häufiger gestellt als bei Frauen (60% vs. 40%), der Altersgipfel ist mit 50 – 60 Jahren etwas niedriger (Feltgen, 2008a).

1.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Retinale Arterienverschlüsse sind häufig mit schwerwiegenden zerebrovaskulären und kardiovaskulären Systemerkrankungen assoziiert (Recchia and Brown, 2000). Bei ungefähr 70% der Patienten ist ein arterieller Hypertonus bereits bekannt (Klatt et al., 2010, Schmidt et al., 2007), bei jedem fünften kann infolge der Diagnostik nach einem aufgetretenen ZAV ein bisher unbekannter Bluthochdruck festgestellt werden (Klatt et al., 2010). Insgesamt lassen sich bei 64% der Patienten nach einem Gefäßverschluss neue vaskuläre Risikofaktoren diagnostizieren, wobei eine Hyperlipidämie oder ein arterieller Hypertonus mit am häufigsten gefunden werden (Rudkin et al., 2010).

Des Weiteren leiden Patienten sowohl beim nicht-arteriitischen ZAV als auch AAV häufiger an Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit oder zerebrovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte als die restliche Bevölkerung. Innerhalb der verschiedenen Verschlussformen schwankt die Häufigkeit der einzelnen Risikofaktoren nicht signifikant (Hayreh et al., 2009b, Schmidt et al., 2007).

Der häufigste Grund für einen arteriellen Verschluss ist ein Embolus, der sich in der Regel aus der A. carotis und in seltenen Fällen auch von den Herzklappen löst (Hayreh et al., 2009b). Ungefähr 70% der Patienten weisen Plaques in der A. carotis auf, bei jedem dritten beträgt die Stenosierung mindestens 50%. Des Weiteren zeigen sich bei jedem zweiten Veränderungen im Echokardiogramm, die eine Quelle für Embolienmaterial darstellen. Hauptursache sind Verkalkungen der Herzklappen (Hayreh et al., 2009b). Neben Plaques in der A. carotis und kardialen Ursachen sind arterielle Emboli mit Bluthochdruck, einem hohen Plasmagehalt an Lipoprotein (a) und aktiver Raucheranamnese assoziiert (Wong et al., 2005).

Retinale Emboli sind jedoch nur in 20-40% der Patienten mit ZAV und in 60% der Augen mit AAV sichtbar. Unterschieden werden drei verschiedene Arten von Emboli (Feltgen et al., 2003, Varma et al., 2013):

- Cholesterinembolus (74%)
- Thrombozyten-Fibrin-Embolus (15,5%)
- Kalkembolus (10,5%)

Die beiden erstgenannten Emboli entstehen für gewöhnlich aus der A. carotis, der letztgenannte Embolus hingegen stammt in der Regel aus dem Herzen. In einer Studie von Arruga und Sanders führten Thrombozyten-Fibrin- und Kalkemboli immer zu einem dauerhaften Visusverlust. Nur Patienten mit Emboli aus Cholesterin konnten über Episoden von Amaurosis fugax berichten (Arruga and Sanders, 1982). Unter Umständen hängt diese Tatsache mit der relativ geringen Größe von Cholesterinemboli (Hollenhorst-Plaques) zusammen, wohingegen Thrombozyten-Fibrin- und Kalkemboli in deutlich größerer Form vorkommen (Feltgen et al., 2003).

Über die genaue Lokalisation des Embolus beim ZAV herrscht noch Uneinigkeit: Nach anatomische Studien befindet sich die engste Stelle der Zentralarterie beim Durchbrechen der Duraumkleidung des optischen Sehnervs und nicht, wie lange vermutet, in Nähe der Lamina cribrosa (siehe Abbildung 5). Daher ist die Wahrscheinlichkeit für einen embolischen Verschluss im Bereich dieser Engstelle am größten (Hayreh, 2011, Varma et al., 2013). Für einen thrombotischen Verschluss hingegen zeigen histopathologische Untersuchungen, dass die Lamina cribrosa die gewöhnlich betroffene Stelle darstellt (Hayreh, 2011).

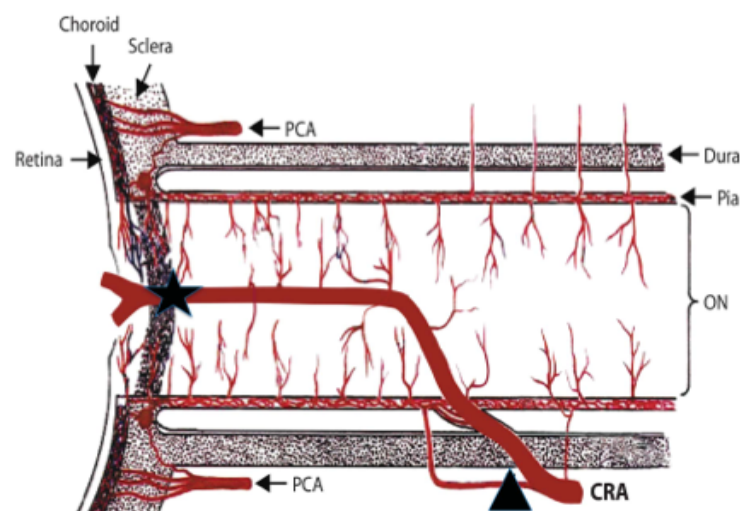


Abbildung 5: Verlauf der Zentralarterie mit deren anatomisch engster Stelle (siehe Pfeil) beim Durchtritt durch die Dura mater des optischen Sehnervs. Der Stern markiert einen möglichen Verschluss hinter der Lamina cribrosa (ON: optischer Sehnerv; CRA: Zentralarterie; Dura: Dura mater; Pia: Pia mater; PCA: posteriore Ziliarterien) (Varma et al., 2013).

Eine retrospektive Studie zu Unterschieden bei arteriellen Verschlüssen zwischen einer afrikanischen und kaukasischen Untersuchungsgruppe zeigte auf, dass eine Stenosierung der A. carotis bei Afrikaner deutlich seltener als bei Kaukasiern vorzufinden ist (3,4% vs. 41%). Unter Umständen spielen daher genetische Faktoren eine Rolle in der Entstehung arterieller Verschlüsse (Ahuja et al., 1999).

Bei fehlendem sichtbarem Embolus sollte in der weiteren Diagnostik eine eventuell vorhandene signifikante Stenosierung der A. carotis, Vaskulitis oder Thrombophilie abgeklärt werden (Hayreh, 2011, Salomon et al., 2001, Schmidt and Ness, 2006).

Eine signifikante Stenose ($\geq 70\%$) oder ein kompletter Verschluss der A. carotis interna kann die Blutversorgung des Auges merklich reduzieren. Dadurch entsteht eine hämodynamisch bedingte retinale und/oder okuläre Ischämie. Eine Stenosierung von mehr als 80% konnte in einer Studie in 18% der Fälle mit ZAV und in 14% mit AAV nachgewiesen werden (Hayreh, 2011, Hayreh et al., 2009b). Ebenso findet aufgrund der Aggregation von Thrombozyten in atherosklerotischen Plaques eine Freisetzung des Vasokonstriktors Serotonin statt. In einer Studie mit Affen wurde der mögliche vorübergehende oder vollständige Gefäßverschluss der Zentralarterie durch die Wirkung von Serotonin bei atherosklerotischen Veränderungen nachgewiesen (Hayreh, 2011, Hayreh et al., 1997).

Unter den entzündlichen Erkrankungen führt am häufigsten die Riesenzellarteriitis (M. Horton) zum Arterienverschluss. Sie ist die mit Abstand häufigste Form bei über 50-Jährigen und führt bei 14 – 70% zu einem Befall der Augen. Einen Verschluss der retinalen Arterien verursacht sie zwar deutlich seltener als einen Verschluss der posterioren Ziliararterien, nichtsdestotrotz liegt einem ZAV in 1 – 4% ein M. Horton zugrunde (Feltgen, 2008a, Schmidt and Ness, 2006). In einer prospektiven Studie mit 170 Patienten bei gesicherter Riesenzellarteriitis zeigten 50% der Patienten eine Augenbeteiligung. Bei 81,2% der Patienten wurde eine AION diagnostiziert und nur 14,1% erlitten einen ZAV (Hayreh et al., 1998). Andere entzündliche Erkrankungen wie die Panarteriitis nodosa oder Granulomatose mit Polyangiitis führen deutlich seltener zum Verschluss von Netzhautarterien (Feltgen, 2012).

Da die Blutgerinnung bei retinalen Arterienverschlüssen in der Regel nicht verändert ist, nehmen Gerinnungsstörungen als Auslöser keinen großen Stellenwert ein (Feltgen, 2008a).

1.3.3 Klinische Manifestation und Klassifikation

Typisch für das Vollbild eines ZAV ist die akute, schmerzlose und drastische Sehverschlechterung. Für kurze Zeit besteht ein relativer afferenter Pupillendefekt, der bereits vor dem retinalen Ödem zu sehen ist. Im Anfangsstadium bildet sich ein zentrales Netzhautödem mit kirschrotem Fleck aus, das sich im weiteren Verlauf nach etwa 4 – 6 Wochen auflöst (Feltgen, 2008a).

Dementsprechend präsentiert sich ein Patient mit ZAV am häufigsten mit einem zentralen Skotom. Entscheidend für die Entwicklung der Sehschärfe ist der Zeitabstand zwischen Ereignis und Vorstellung beim Arzt. Laut Studienlage besteht der schlechteste Anfangsvisus bei einem arteriitischen ZAV. In den ersten sieben Tagen nach Ereignisbeginn variiert die anfängliche Sehschärfe signifikant abhängig von der Pathogenese: Bei einem nicht-arteriitischen ZAV ohne zilioretinaler Gefäßversorgung präsentierten sich etwa 93% mit einem Visus von Fingerzählen und schlechter. Dies konnte nur bei 60% der Augen mit nicht-arteriitischen ZAV bei bestehender zilioretinaler Gefäßversorgung und nur bei etwa 38% mit transienten ZAV beobachtet werden (Hayreh and Zimmerman, 2005).

Obwohl sich die angiographisch nachweisbare Durchblutung nach einem ZAV in den meisten Fällen innerhalb weniger Tage wieder deutlich verbessert, ist der Spontanverlauf überwiegend schlecht. Eine abschließende Sehschärfe von über 0,1 ist nur bei etwa 8% der Betroffenen zu beobachten (Feltgen, 2012, Wolf et al., 2010).

Typisch für den AAV ist der plötzlich eintretende parazentrale Gesichtsfelddefekt. Im Bereich der versorgenden Arterie ist ein sektorförmiges Netzhautödem sichtbar. Zu 90 – 98% befindet sich der Verschluss in der temporalen Netzhauthälfte. Dies hängt mit den anatomischen Verhältnissen der Netzhautgefäße zusammen, aufgrund derer ein Embolus leichter in eine temporale als nasale Arterie abzweigt. Wenn eine zilioretinale Arterie isoliert verschlossen ist, bestehen je nach Versorgungsgebiet entsprechende Areale mit Gesichtsfelddefekten (Feltgen, 2008a).

Im Gegensatz zum ZAV ist die Sehschärfe beim AAV sowohl zu Beginn als auch im Verlauf deutlich besser (Yuzurihara and Iijima, 2004). Innerhalb der ersten sieben Tage nach einem permanenten Gefäßverschluss ist der Anfangsvisus in 74% der Fälle mindestens 0,5,

bei einem transienten AAV sogar in 94%. Zu 90 – 100% resultiert ein Endvisus von 0,5 oder besser (Hayreh et al., 2009a).

Der zilioretinale Verschluss wird häufig aufgrund der Pathogenese in einen isolierten zilioretinalen Verschluss, zilioretinalen Verschluss assoziiert mit venösem Verschluss und zilioretinalen Verschluss assoziiert mit Riesenzellerteriitis unterteilt (Hayreh et al., 2009a). Die Sehschärfe bei einem isolierten zilioretinalen Gefäßverschluss ist zu 70 – 72% mindestens 0,5 und resultiert im Verlauf zu 90 – 100% mit 0,5 oder besser. Bei einer Assoziation mit einem venösen Verschluss oder Riesenzellerteriitis ist die Sehschärfe von der Grunderkrankung abhängig (Brown et al., 1983, Hayreh et al., 2009a).

Grundsätzlich kann ein arterieller Verschluss zu jeder Tageszeit auftreten, besonders häufig geschieht dieses jedoch tagsüber (65,1%) oder während des Aufwachens (22,2%) (Schmidt et al., 2009).

1.3.4 Therapie

Für Patienten mit nicht-arteriitischen Gefäßverschlüssen existiert bisher keine einheitliche Therapieempfehlung. Behandlungsmethoden mit einem erhöhten Risiko einer systemischen Nebenwirkung finden meistens beim ZAV Anwendung, da sich derartige Therapien beim AAV aufgrund des relativ günstigen Spontanverlaufes nicht durchsetzen konnten. Beim AAV werden daher überwiegend die minimal invasiven Therapieoptionen angewendet, die sich bereits beim ZAV etabliert haben (Feltgen, 2008a).

Zu den nichtinvasiven Therapieformen gehört die Senkung des Augeninnendrucks zur Verbesserung der retinalen Zirkulation durch die systemische Gabe von Acetazolamid oder lokal durch β -Blocker. Als Alternative besteht die Durchführung einer Parazentese. Des Weiteren kann eine Gerinnungshemmung mit Heparin, Blutverdünnung mittels Hämodilution oder Thrombozytenaggregationshemmung durch Acetylsalicylsäure angewendet werden. Schließlich werden auch die okuläre Bulbusmassage, hyperbare Sauerstofftherapie, Gabe von Steroiden oder Pentoxifyllin (rheologische Therapie) in der klinischen Versorgung eingesetzt (Schmidt et al., 2002, Wolf et al., 2010).

Als invasive Therapie steht die lokale intrarterielle Fibrinolyse zur Verfügung. Deren Wirksamkeit gegenüber konservativen Vorgehensweisen bei der Behandlung eines nicht-arteriitischen ZAV wurde in der prospektiven und randomisierten Multizenterstudie der „European Assessment Group for Lysis in the Eye“ (EAGLE) untersucht. Zwischen 2002 und 2007 wurden in neun Zentren aus Österreich und Deutschland insgesamt 84 Patienten für die Studie rekrutiert. 40 Patienten erhielten eine konservative Therapie, bei den anderen 44 Patienten wurde eine lokale intraarterielle Fibrinolyse durchgeführt. Als primärer Endpunkt galt die bestkorrigierte Sehschärfe nach einem Monat. In beiden Gruppen stieg der mittlere bestkorrigierte Visus signifikant an. Zwischen den beiden Untersuchungsarmen bestand jedoch kein signifikanter Unterschied. Des Weiteren traten in der Gruppe mit lokaler intraarterieller Fibrinolyse deutlich mehr Nebenwirkungen auf als im konservativen Therapiearm (37,1% vs. 4,3%). Aus diesem Grund wurde die Studie vorzeitig beendet (Schumacher et al., 2010). Die Empfehlung der EAGLE-Studie lautet daher, Patienten mit nicht-arteriitischen ZAV nicht mehr mit lokaler intraarterieller Fibrinolyse zu behandeln (Wolf et al., 2010).

Demgegenüber stellt die Behandlung eines arteriitischen Verschlusses eine interdisziplinäre Aufgabe für Hausarzt, Rheumatologe, Neurologe und Augenarzt dar. Als erste Wahl gilt die Therapie mit initial hochdosierten Kortikosteroiden, die im Verlauf unter Kontrolle der Entzündungsparameter und Symptomatik reduziert werden können. Die anfängliche Dosis richtet sich nach dem klinischen Bild und beträgt ungefähr 1mg/kg Körpergewicht Prednisolon. Zu beachten ist, dass trotz initial guten Ansprechens auf die Therapie 30 – 50% der Patienten in den ersten zwei Jahren eine akute Exazerbation erleiden (Schmidt and Ness, 2006).

1.4 Anteriore ischämische Optikusneuropathie

Bei einer AION besteht eine Durchblutungsstörung innerhalb oder unmittelbar hinter der Lamina cribrosa des optischen Sehnervenkopfes. Hieraus resultiert eine Sehverschlechterung am betroffenen Auge. Unterschieden werden die arteriitische und nicht-arteriitische AION, wobei die arteriitische Form der Riesenzellarteriitis entspricht (Jandreck, 2008). Von

der AION abzugrenzen ist die posteriore ischämische Optikusneuropathie (PION), die durch eine Minderversorgung der restlichen Sehnervenabschnitte charakterisiert ist (Hayreh, 2009).

1.4.1 Epidemiologie

Die NAION betrifft in der Regel Personen der älteren Bevölkerung. Die Prävalenz für jedes Alter beträgt 0,54 pro 100.000 Patienten. Betrachtet man nur Personen, die älter als 50 Jahre sind, treten jährlich 2,3 bis 10,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Patienten auf. Männer und Frauen scheinen gleich häufig betroffen zu sein. Die überwiegende Zahl der Patienten mit NAION (95%) gehört der weißen Bevölkerung an (Buono et al., 2002).

Demgegenüber kommt die arteriitische AION, die mit dem verwandten Krankheitsbild der Polymyalgia rheumatica assoziiert ist, seltener vor (Hayreh, 2013). Für Personen nach dem 50. Lebensjahr beträgt die Inzidenz der Riesenzellerarteriitis zwischen 0,5 – 23,3 pro 100.000 Einwohner, wobei die Erkrankungswahrscheinlichkeit in Ländern mit kühlerem Klima erhöht ist (Schmidt and Ness, 2006). Auch die arteriitische AION ist eine Erkrankung der älteren Bevölkerung. In einer Studie mit 85 Patienten, die an Riesenzellerarteriitis und AION erkrankt waren, lag das mittlere Alter bei 76,2 Jahren (Hayreh, 2009).

1.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Die NAION ist eine multifaktorielle Erkrankung, die zu einer Ischämie des Sehnervenkopfes führt. Im Gegensatz zur arteriitischen AION findet in der Regel kein vollständiger Gefäßverschluss, sondern eine Minderdurchblutung der posterioren Ziliararterien statt (Jandek, 2008). Der vollständige Verschluss der Ziliararterien ist nicht notwendig, da bereits eine Erniedrigung des Perfusionsdrucks innerhalb der Ziliararterien unterhalb des intraokulären Drucks die Blutversorgung des Sehnervenkopfes vermindert (Hayreh, 1974a). Die Durchblutungsstörung der posterioren Ziliararterien verursacht wiederum eine Mangeldurchblutung der Axone. Anschließend manifestiert sich die nachfolgende Axonschwellung als funduskopisch sichtbares Papillenödem, wobei die Papille häufig hyperäm

ist (Jandeck, 2008). Nach ungefähr 7 – 10 Tagen beginnt das Ödem nachzulassen, binnen 1 - 2 Monaten resultiert schließlich eine Atrophie des Sehnerven (Hayreh, 1974b).

Ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer NAION ist die Morphologie der Papille. In verschiedenen Studien konnte festgestellt werden, dass eine kleine Papille und ein geringes Verhältnis von Papillenexkavation zur Gesamtfläche der Papille (Cup-Disk-Ratio) bei Patienten mit NAION gehäuft auftritt. Des Weiteren haben systemische Risikofaktoren eine große Bedeutung: Bis zu 49% der Patienten leiden unter arterieller Hypertonie und bis zu 26% unter Diabetes mellitus (Buono et al., 2002). Darüber hinaus kann eine nächtliche Hypotonie, unter anderem ausgelöst durch blutdrucksenkende Medikamente, zu einer Minderdurchblutung des optischen Sehnervenkopfes führen (Hayreh, 2013).

Bei einer arteriitischen AION ist im Gegensatz zur NAION ein ischämischer Gefäßverschluss der posterioren Ziliararterien ursächlich für die papilläre Ischämie (Schmidt and Ness, 2006). Es findet sich häufiger ein weißes Papillenödem als bei der NAION (Hayreh, 1974b).

1.4.3 Klinische Manifestation

Beide Formen der AION manifestieren sich beim Patienten durch eine plötzliche, drastische Sehverschlechterung. Bei einer arteriitischen AION fällt diese häufig stärker aus. Darüber hinaus kann ein Gesichtsfelddefekt bestehen, der vorwiegend die untere Gesichtsfeldhälfte betrifft (Grehn, 2012).

Bei einer NAION findet der Sehverlust überwiegend während des Aufwachens am Morgen statt. Der Anfangsvisus bei Erstuntersuchung ist je nach Studie unterschiedlich: In der „Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial“ (IONDT) lag zu 49% ein Visus von 0,3 und besser vor (IONDT, 1996), eine andere Auswertung von 386 Augen ergab einen Anfangsvisus von 0,67 und besser in 49% der Fälle (Hayreh and Zimmerman, 2008b). Etwa 15% der Patienten der IONDT Studie entwickelten im Verlauf von fünf Jahren eine NAION am Partnerauge. Ein bestehender Diabetes war signifikant mit dem Befall des Partnerauges assoziiert (Newman et al., 2002).

In einer prospektiven Studie wurde bei einer arteriitischen AION in 54% der Fälle ein Visus von Fingerzählen und schlechter beobachtet. Zusätzlich geben bis zu 30% der Patienten vor dem Sehverlust eine Amaurosis fugax an. In der Regel treten vor den okulären Beschwerden systemische Symptome auf. Dazu zählen vor allem ein Schläfenkopfschmerz und Kauschmerzen, außerdem können Schmerzen im Schulterbereich auf eine bestehende Polymyalgie hinweisen (Jandeck, 2008).

1.4.4 Therapie

In der IONDT wurde unter anderem der Therapieerfolg zweier Interventionsmöglichkeiten bei NAION untersucht. Es zeigte sich, dass die operative Optikusdekompression gegenüber der bloßen Patientenbeobachtung zu schlechteren Ergebnissen führt. Nach sechs Monaten zeigte sich bei 42,7% der Beobachtungsgruppe und nur bei 32,6% der operativen Gruppe eine Visusverbesserung von mindestens drei Zeilen. Die Autoren rieten dazu, die Optikusdekompression bei Patienten mit NAION nicht durchzuführen (IONDT, 1995).

Da keine spezifische Therapie existiert, sollte die Behandlung der Grunderkrankung (Diabetes mellitus, Hypertonie, u.a.) erfolgen (Jandeck, 2008). Darüber hinaus sollten Risikofaktoren wie eine nächtliche Hypotonie aufgrund einer Überdosierung blutdrucksenkender Medikamente beseitigt werden (Hayreh, 2013).

Als weitere Behandlungsoption kann die Gabe von Kortikosteroiden innerhalb der Akutphase erfolgen. Bereits 1974 konnte an einer kleinen Untersuchungsgruppe gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer NAION die systemische Gabe von Kortikosteroiden während der Anfangsphase einen positiven Effekt auf die Visusentwicklung hat (Hayreh, 1974c). Im Jahr 2008 konnte schließlich eine Studie über 613 Patienten mit einer NAION präsentiert werden, die den positiven Effekt von Kortikosteroiden auf die Verbesserung der Sehschärfe und Gesichtsfelddefekte weiter bekräftigt hat. Die Wirkung der Medikamentengabe (80mg Prednison täglich über zwei Wochen, anschließendes Ausschleichen bis zum Verschwinden des Papillenödems) scheint durch die schnellere Resorption des Papillenödems gegenüber nichtbehandelten Patienten erklärbar zu sein. Dadurch nimmt die Kompression der Kapillaren im Sehnervenkopf ab. Die resultierende bessere Blutzirkulati-

on wirkt sich wiederum positiv auf das „Überleben“ der hypoxischen Axone und deren Funktion aus (Hayreh and Zimmerman, 2008a).

Analog zur Behandlung eines arteriitischen Gefäßverschlusses gestaltet sich die Therapie einer arteriitischen AION. Unter Kontrolle der Entzündungsparameter und Symptomatik wird die initial hochdosierte Kortikosteroidbehandlung reduziert. Die Therapie sollte von mehreren Fachgruppen interdisziplinär geführt werden (Schmidt and Ness, 2006).

1.5 Prästase („Impending Central Vein Occlusion“)

Eine Prästase ist ein seltener Zustand, der für gewöhnlich bei jungen Patienten auftritt. Er zeichnet sich durch einen milden Krankheitsverlauf und eine gute Prognose für die Entwicklung der Sehschärfe aus (Invernizzi et al., 2013). Im weiteren Verlauf kann sich die Prästase komplett zurückbilden oder zu einem vollständigen venösen Verschluss führen (Kim and Chin, 2010). Die Klassifikation nach Gass (1997) beschreibt die Prästase als eine Erkrankung mit einer Venendilatation und retinalen Punktblutungen (siehe Abbildung 6), die durch einen geringen oder fehlenden Verlust der Sehschärfe gekennzeichnet ist (Bottos et al., 2008, Lee et al., 2010). Als charakteristisches Zeichen gilt das „perivenous whitening“ (perivenöse Aufhellung) (Invernizzi et al., 2013).

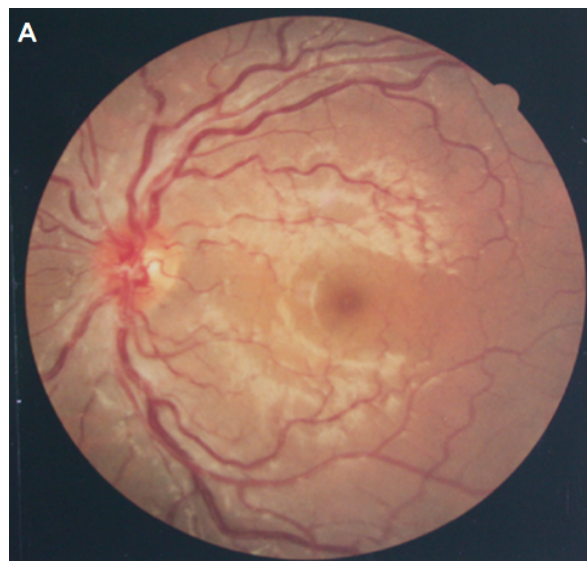


Abbildung 6: Fundusaufnahme bei Prästase mit gewundenen und angeschwollenen Venen (Lee et al., 2010)

1.5.1 Risikofaktoren

Bedeutende Risikofaktoren für die Entstehung eines ZVV sind ein hohes Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, sowie Risikofaktoren für Arteriosklerose und das Glaukom (McAllister, 2012). Bei einer Betrachtung von 10 Patienten mit Prästase waren bei vier Personen systemische Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hypotonie, Bronchiolitis, pulmonale Tuberkulose) nachweisbar. Da aber das Durchschnittsalter der Patienten mit 31 Jahren gegenüber dem Altersgipfel bei retinalen Venenverschlüssen von 60 – 70 Jahren jünger war, ist wahrscheinlich mit weniger systemischen Erkrankungen zu rechnen (Feltgen, 2008b, Lee et al., 2010).

1.5.2 Krankheitsverlauf

In der Arbeit von Lee et al. bildete sich in der Mehrzahl der Patienten die Prästase ohne spezifische Therapie zurück. Lediglich bei zwei der 10 Personen verschlechterte sich die Erkrankung. Daraus folgern die Autoren, dass in den meisten Fällen ein prognostisch günstiger Verlauf besteht (Lee et al., 2010). Ähnliche Ergebnisse mit einer vollständigen Rückbildung der Fundusveränderungen und guter Visusentwicklung ohne spezifische Therapie zeigen zwei Case Reports (Bottos et al., 2008, Catier et al., 2003).

Demzufolge kann nach derzeitigem Wissensstand festgehalten werden, dass für die Erkrankung in der überwiegenden Anzahl der Fälle eine gute Prognose besteht, sie jedoch auch eine Vorstufe hin zum kompletten Venenverschluss darstellen kann.

2 Patienten, Methoden und Auswertung

2.1 Patienten

Die zur Studie ausgewählten Patienten wurden alle im Universitäts-Augenklinikum rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt. In der retrospektiven Analyse wurden 27 Augen von 26 Patienten aus dem Zeitraum vom 03.06.2009 bis 27.02.2013 untersucht. Darunter befanden sich 20 Männer und sechs Frauen, das Durchschnittsalter bei Erstuntersuchung betrug 67,1 Jahre ($\pm 13,1$ Jahre).

Einschlusskriterien waren ischämische Retinopathien aufgrund von arteriellen Gefäßverschlüssen, AION oder venöser Prästase. Zwischen Beginn der subjektiven Sehverschlechterung und der ersten durchgeführten Untersuchung in der Augenklinik vergingen nicht mehr als 21 Tage. Die Auswahl erfolgte unabhängig von bereits stattgefundenen Behandlungen am Auge (u.a. Netzhautchirurgie und Laserkoagulation) und systemischen Begleiterkrankungen. Auch begleitende Erkrankungen aus dem Bereich der Ophthalmologie (Glaukom oder Katarakt) oder speziell der Retina (z.B. AMD) galten nicht als Ausschlusskriterium.

Bei 12 der 27 Augen wurde ein ZAV diagnostiziert, bei fünf ein AAV, bei vier jeweils Prästase oder AION und bei zwei Sehbeschwerden, die am besten als Amaurosis fugax angegeben wurden. OCT-Aufnahmen in verschiedenen Schnittführungen liegen bei allen 27 Augen vor, Untersuchungsbefunde mittels FAF und FLA sind bei 23 der 27 Augen vorhanden. 15 von 27 Augen weisen eine oder mehrere Folgeuntersuchungen vor. Die durchschnittliche Untersuchungsanzahl bei diesen Augen liegt bei 2,8 ($\pm 1,5$). Der maximale Beobachtungszeitraum umfasst bis zu 21 Monate.

2.2 Methoden

2.2.1 Spectralis HRA + OCT

Das Spectralis HRA + OCT der Fa. Heidelberg Engineering (Heidelberg, Deutschland) ist eine Kombination aus konfokaler Scanning Laser Fundusaufnahme und Spektral-Domänen OCT (SD-OCT). Neben OCT-Aufnahmen sind bis zu fünf weitere Bildgebungsverfahren möglich (multimodale Bildgebung): Fluorescein- und Indocyaningrün-Angiographie, Rotfrei- und Infrarot-Aufnahmen, sowie Blue Laser Autofluoreszenz (Helb et al., 2010).

Die Verknüpfung beider Techniken ermöglicht es gleichzeitig tomografische und topografische Bilder zu erstellen, die das Verständnis für pathologische Vorgänge in der Augenheilkunde erleichtern (Hassenstein and Meyer, 2009, Helb et al., 2010).

2.2.2 Konfokale Scanning Laser Ophthalmoskopie (cSLO)

Basierend auf der Arbeit von Webb et al. (Webb and Hughes, 1981, Webb et al., 1987) wurde die cSLO für den klinischen Gebrauch entwickelt. Durch die konsequente technische Weiterentwicklung sind Aufnahmen in Echtzeit möglich. Die Konfokaltechnik sorgt für eine hohe strukturelle Auflösung bei geringer Lichtexposition. Ebenso resultieren ein hoher Kontrast sowie gesteigerte Detailtiefe und Bildschärfe (Castro Lima et al., 2011, Helb et al., 2010).

Mit Hilfe eines optischen Systems wird eine punktförmige Lichtquelle auf die Zielebene, die Retina, fokussiert. Das reflektierte Licht durchläuft eine Lochblende und wird anschließend von einem Detektor registriert. Wird der Laser in horizontale Richtung bewegt, resultiert ein zweidimensionales Bild. Das zusätzliche Abtasten in vertikaler Ausdehnung liefert schließlich ein dreidimensionales Bild der Retina. Im Unterschied zur konventionellen Scanning Laser Ophthalmoskopie sind der Beleuchtungspunkt auf der Retina und der in der Lochblende detektierte Punkt konfokal zueinander. Streulicht außerhalb der Fokusebene wird hierdurch ausgeblendet (Hassenstein and Meyer, 2009, Webb et al., 1987).

2.2.3 Heidelberg Retina Angiograph 2 (HRA 2)

Der HRA 2 ist der Nachfolger des „HRA classic“. Gegenüber seinem Vorgänger bietet er unter anderem eine deutlich bessere Auflösung. Bis zu 5 µm/Pixel können dargestellt werden, das entspricht einer Verbesserung der Auflösung um das Dreifache. Zudem bietet er neben der Fluorescein- und Indocyaningrün-Angiographie drei neue, nicht invasive Aufnahmeverfahren (siehe Tabelle 1). Dazu werden Laser mit verschiedenen Wellenlängen eingesetzt (Bindewald et al., 2005, Croes and Kurek, 2005).

Tabelle 1: Multimodale Bildgebung des HRA 2 (Hassenstein and Meyer, 2009)

Fluorescein-Angiographie	488 nm Festkörperlaser	invasiv
Indocyaningrün-Angiographie	790 nm Diodenlaser	
Rotfrei-Aufnahme	488 nm Festkörperlaser	nicht invasiv
Infrarot-Aufnahme	820 nm Diodenlaser	
Fundusautofluoreszenz	488 nm Festkörperlaser	

Sowohl für die FAF als auch FLA dient ein Festkörperlaser, der die Wellenlänge von 488 nm generiert. Die jeweiligen Bilder entstehen aufgrund von Fluoreszenz. Fluoreszenz beschreibt das Phänomen, dass Moleküle bei Bestrahlung mit kurzwelligem Licht langwelliges Licht emittieren. Das reflektierte Licht wird über einen Filter, der nur Licht mit Wellenlängen zwischen 500 und 700 nm passieren lässt, eingefangen (Bindewald et al., 2004, Hassenstein and Meyer, 2009, Helb et al., 2010).

Im Rahmen der Datenauswertung wurden FAF- und FLA-Aufnahmen beurteilt. Daher beschränkt sich die folgende Ausführung auf eben genannte Techniken.

2.2.4 Fundusautofluoreszenz (FAF)

Die Autofluoreszenz ist ein nicht invasives Verfahren, das Veränderungen der metabolischen Aktivität in Zellen des retinalen Pigmentepithels (RPE) aufzeigt. Das körpereigene

Lipofuszin enthält dafür die entsprechenden Fluorophore. Lipofuszin kommt natürlicherweise im RPE vor. Eine Zunahme der Konzentration lässt sich auf drei verschiedene Ursachen zurückführen: Autophagie, zellulären Stress und fehlende Elimination. Normalerweise findet der Abbau von Lipofuszin in Lysosomen statt. Mit zunehmendem Alter akkumuliert das Lipofuszin im RPE (siehe Abbildung 7) (Slotnick and Sherman, 2012).

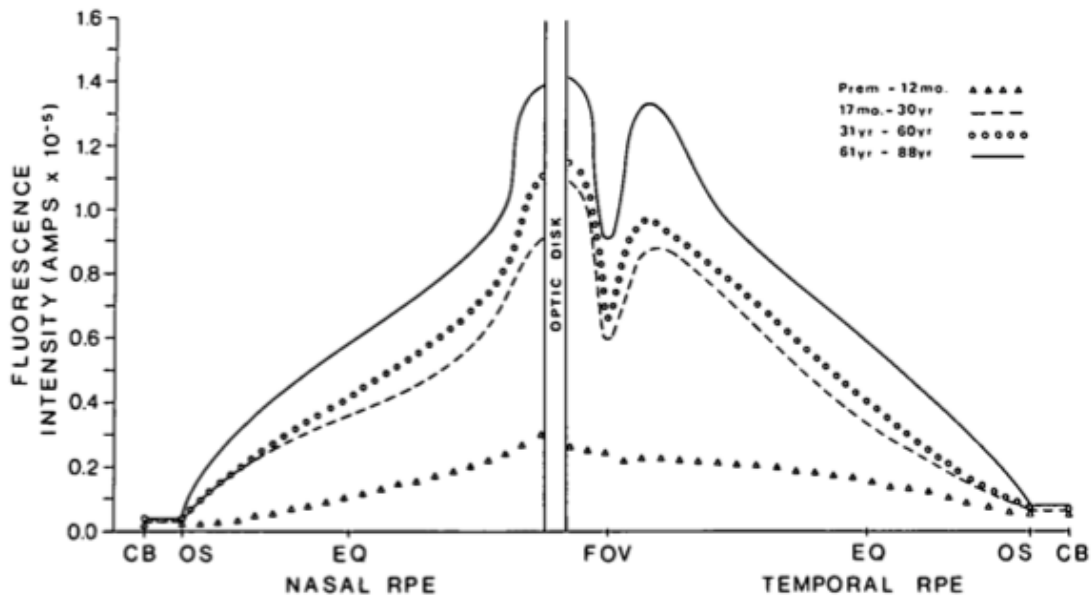


Abbildung 7: FAF-Signalstärke in Abhängigkeit von Alter und Lokalisation (CB: Ziliarkörper; OS: ora serrata; EQ: Äquator; FOV: fovea) (Wing et al., 1978)

Im Rahmen verschiedener Netzhauterkrankungen kann die FAF-Signalstärke erhöht oder erniedrigt sein (siehe Tabelle 2). Hierdurch ergeben sich neue Möglichkeiten, pathologische Vorgänge im Auge zu erkennen und Veränderungen über einen Zeitraum zu verfolgen (Slotnick and Sherman, 2012).

Tabelle 2: Veränderte Fundusautofluoreszenz (Schmitz-Valckenberg et al., 2008)

Ursachen für veränderte FAF-Signale

AMD	Geografische Atrophie
intraretinale Flüssigkeit	Morbus Stargardt
Intra- und subretinale Blutungen	Drusen

Ein normales FAF-Bild stellt sich wie folgt dar (siehe Abbildung 8): Fehlende Fluoreszenz in der Papille (Mangel an RPE und Lipofuszin) und über Netzhautgefäßen (Blockadephänomen), sowie reduzierte Fluoreszenz im Bereich der Makula (Absorption durch Lutein und Zeaxanthin in der Retina) (Schmitz-Valckenberg et al., 2008).



Abbildung 8: Normale Fundusautofluoreszenz (Bindewald et al., 2005)

2.2.5 Fluorescein-Angiographie (FLA)

Die FLA ist ein invasives Verfahren, das Veränderungen in Netzhautgefäßen darstellen kann. Analog zur FAF wird auch hier mit Hilfe eines Lasers eine Wellenlänge von 488 nm generiert. Das Emissionsspektrum für Fluorescein liegt über 500 nm (Hassenstein and Meyer, 2009).

Für die Untersuchung muss zuvor Fluorescein intravenös appliziert werden. Zum Großteil (70 – 80%) liegt dieses gebunden an Plasmaproteinen vor. Der restliche Anteil kann durch

Gefäßwände ungehindert perfundieren, jedoch nicht durch zerebrale Gefäße (Blut-Hirn-Schranke), Aderhautgefäße (äußere Blut-Retina-Schranke) und retinale Gefäße (innere Blut-Retina-Schranke). Aus pathologisch veränderten Gefäßen kann das Fluorescein als Leckage austreten. Hierfür können entzündete oder neugebildete retinale Gefäße verantwortlich sein, die fenestrierte Gefäßwände besitzen (Dithmar and Holz, 2008).

Die FLA wird in verschiedene Phasen unterteilt: Frühphase, arterielle Phase, arteriovenöse Phase, venöse Phase und Spätphase. Während der Frühphase stellen sich die Aderhautgefäße und eventuell vorhandene zilioretinale Gefäße dar. Nach etwa 1 – 3 Sekunden folgt die arterielle Phase. Als Arm-Retina-Zeit bezeichnet man dabei die verstrichene Zeit zwischen Injektion von Fluorescein in die Kubitalvene und Darstellung der A. centralis retinae, die je nach Proband zwischen 7 – 15 Sekunden variieren kann. Stellen sich die Venen heller als die Arterien dar, beginnt die venöse Phase. Im Anschluss daran folgt die Spätphase, in der die Fluoreszenzphänomene schlussendlich wieder abklingen. Entsprechend der FAF stellt sich auch bei der FLA die Makula aufgrund von Absorption (Lutein und Zeaxanthin) dunkler dar (Dithmar and Holz, 2008).

2.2.6 Spektral-Domänen optische Kohärenztomographie (SD-OCT)

Die OCT ist ein nicht invasives Verfahren, das eine „in-vivo-Bildgebung“ der Netzhaut, Nervenfaserschicht und des Sehnervenkopfes am Auge ermöglicht. Es liefert Bilder analog zur Sonographie, jedoch mit Licht anstelle von Ultraschallwellen. Aktuelle Geräte ermöglichen es mit Hilfe von Querschnittsbildern die Netzhautmorphologie detailgetreu zu erfassen (Castro Lima et al., 2011, Sakata et al., 2009).

1991 wurde von Huang et al. erstmals die OCT an der Retina in vitro angewandt. Es zeigte sich, dass OCT-Aufnahme und histologischer Befund derselben Probe miteinander korrespondierten. Nur zwei Jahre später folgten die ersten in vivo Aufnahmen der Netzhaut (Geitzenauer et al., 2011, Huang et al., 1991).

Das grundlegende Prinzip hinter der OCT beruht auf der unterschiedlichen Reflexion von Licht durch verschiedene Strukturen des Auges. Das von einem Laser emittierte Licht

(Wellenlänge ~ 830 nm) wird über einen Strahlenteiler in einen Proben- und einen Referenz-Arm, der über einen beweglichen Spiegel gelenkt wird, geteilt. Nach Reflexion am Auge oder Referenzspiegel werden diese vom Strahlenteiler wieder zusammengeführt. Ein Detektor analysiert anschließend Interferenzen zwischen beiden Strahlengängen (siehe Abbildung 9) (Huang et al., 1991).

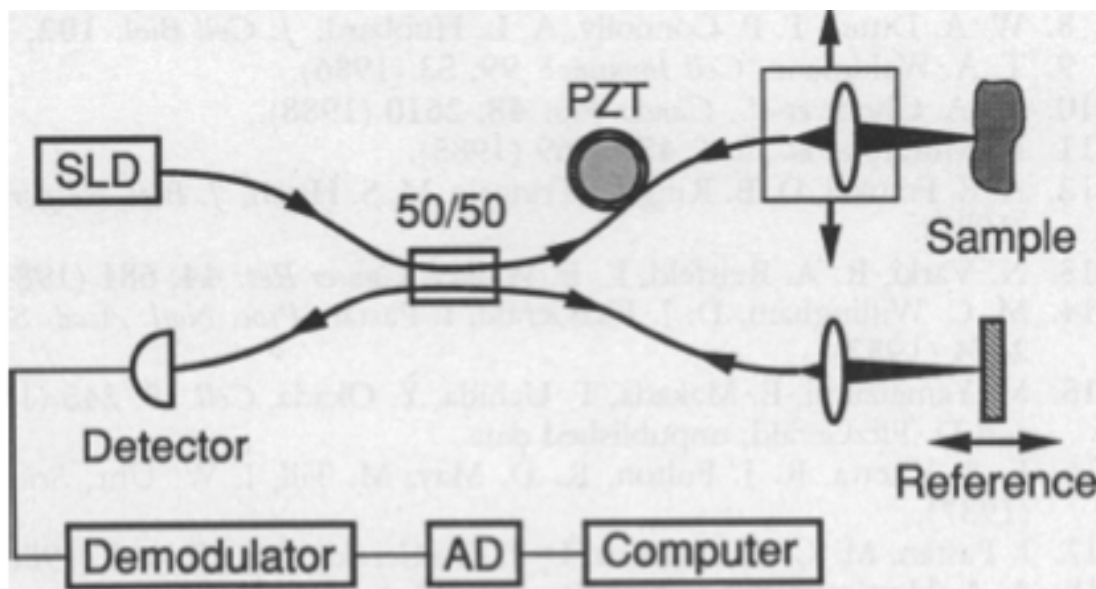


Abbildung 9: Schematische Darstellung des Strahlengangs im OCT (Huang et al., 1991)

Erste kommerziell erwerbbarere OCT-Geräte beruhen auf der Messung von Zeitunterschieden (Time-Domain OCT). Reflexionen aus tieferen Schichten erreichen den Detektor später als solche aus höher gelegenen. Diese Zeitunterschiede werden im Lichtdetektor mit dem Referenzstrahlengang verglichen und erzeugen so ein eindimensionales Bild der Retina (A-Bild). Anschließend wird die Lichtquelle über die Netzhaut bewegt, um ein zweidimensionales Bild zu generieren (B-Bild). Das neueste Gerät mit dieser Technologie (Stratus OCT) liefert eine axiale Auflösung von $10 \mu\text{m}$ und erreicht 400 A-Scans pro Sekunde. Aufgrund dieser relativ langsamen Aufnahmegeschwindigkeit sind Artefakte durch Augenbewegungen häufig unvermeidbar (Geitzenauer et al., 2011, Sakata et al., 2009).

Seit etwa 2004 werden von verschiedenen Herstellern SD-OCT-Geräte angeboten. Anstelle eines Detektors wird ein Spektrometer verwendet, ebenso entfällt der bewegliche Spiegel des Referenz-Armes. Die Fourier-Transformation erlaubt die simultane Messung spektraler Veränderungen aller Lichtreflexionen des Proben- und Referenz-Armes. Dadurch

können Aufnahmen bis zu 100-mal schneller generiert werden als mit einem herkömmlichen OCT. Aufgrund der größeren Datenmenge wird das Auftreten von Artefakten minimiert (Kiernan et al., 2010, Mrejen and Spaide, 2013). Des Weiteren ist die Sensitivität, definiert als das Verhältnis von Signal- zu Rauschleistung, gegenüber einem Time-Domain OCT um mehr als das zehnfache erhöht (Choma et al., 2003, Podoleanu and Rosen, 2008).

Das zur Auswertung verwendete SD-OCT der Fa. Heidelberg Engineering erreicht 40.000 A-Scans pro Sekunde und liefert eine axiale Auflösung von 7 µm. In transversaler Ausdehnung ist die Auflösung auf 14 µm begrenzt. Das Muster im OCT zeigt eine enge Korrelation mit der histologischen Struktur der Retina (siehe Abbildung 10). Des Weiteren ist es möglich dreidimensionale Bilder und kreisrunde Bilder des Sehnervenkopfes aufzunehmen, um pathologische Veränderungen umfassend darzustellen (Hassenstein and Meyer, 2009, Kiernan et al., 2010).

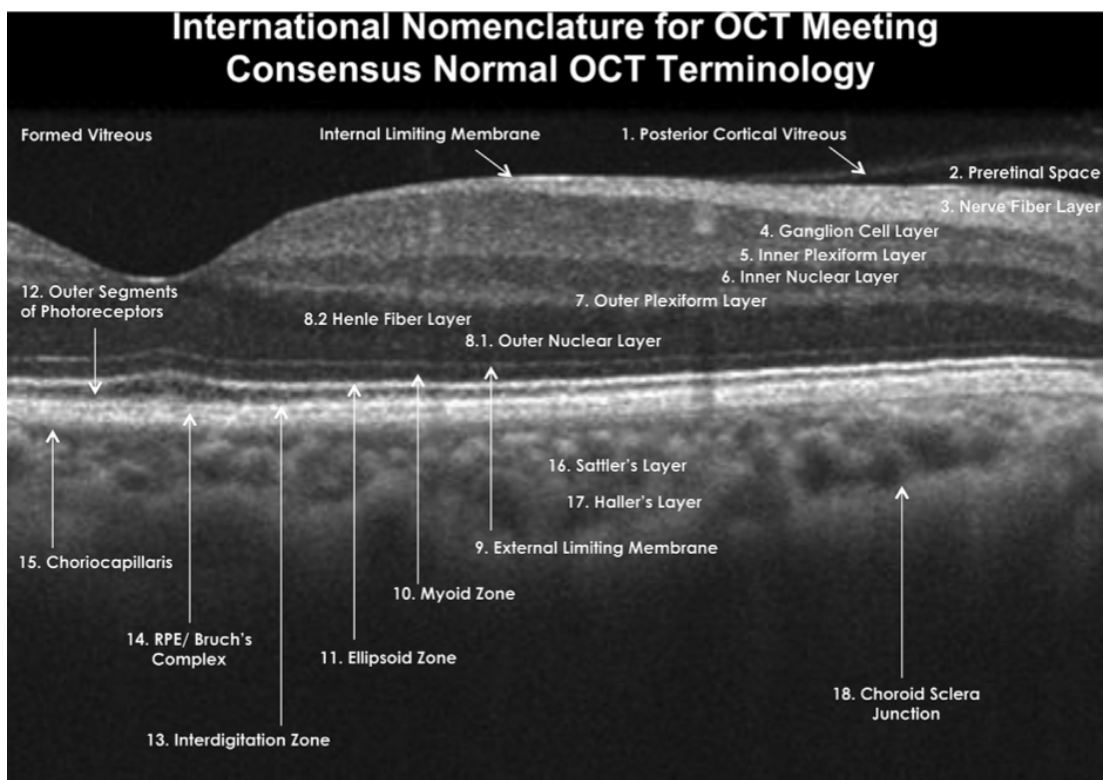


Abbildung 10: Nomenklatur des OCT (Staurenghi et al., 2014)

Moderne Bildbearbeitungssysteme, wie aktives Eye Tracking, sorgen für eine hohe Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Aufnahmen desselben Auges. Dies konnte sowohl für die zentrale retinale Dicke (CRT) als auch die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) in Studien gezeigt werden (Pierro et al., 2012, Wolf-Schnurrbusch et al., 2009). Während das Alter auf die CRT keinen Einfluss zu haben scheint (Kiernan et al., 2010), lässt sich eine dünnere RNFL bei älteren Menschen beobachten (Alasil et al., 2012, Demirkaya et al., 2013).

Die OCT-Technologie hat sich bereits bei vielen Krankheitsbildern bewährt, besonders in Diagnostik und Therapie der AMD, in der Begutachtung des vitreoretinalen Übergangs, in der Langzeitkontrolle des Glaukoms und bei retinologischen Erkrankungen, wie etwa dem diabetischen Makulaödem (Sakata et al., 2009).

2.2.7 Heidelberg Eye Explorer

Die Aufnahmen des SD-OCT und der FAF wurden mit Hilfe des Heidelberg Eye Explorers der Fa. Heidelberg Engineering ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Datensichtung lag dieser in der Version 1.7.1.0 vor. Das HRA/Spectralis Viewing Module trug die Versionsnummer 5.6.4.0.

Zur Auswertung der OCT-Bilder dienten zum einen der lineare Scan, der Volumen-Scan und der Stern-Scan. Abhängig von Aufnahmequalität und eventuellen Beeinträchtigungen durch Netzhautveränderungen wurde die nach eigenem Ermessen beste Aufnahme zur Auswertung herangezogen.

Längenmessungen innerhalb der Netzhaut erfolgten in dem Darstellungsmodus, welcher horizontale und vertikale Auflösung aneinander anpasst (1:1 μm). Messungenauigkeiten konnten so gegenüber dem Modus 1:1 Pixel vermieden werden.

2.3 Auswertung

Um Veränderungen bei ischämischen Retinopathien zu untersuchen, wurden sowohl OCT- als auch FAF-Aufnahmen ausgewertet. Die FAF-Aufnahmen wurden qualitativ durch Betrachtung und Beurteilung der Verteilungsmuster sowie der relativen Intensität ausgewertet. Zusätzlich wurden zur Diagnosesicherung Befunde aus der FLA beurteilt, deren Werte jedoch nicht in die Ergebnisse integriert wurden.

2.3.1 Auswertung der OCT-Aufnahmen

Die Messung der Netzhautdicke erfolgte im Bereich der Fovea und parafoveal. Hierzu wurde der Abstand zwischen der Membrana limitans interna und dem unteren Ende des RPE/Bruch-Komplexes bestimmt. Der parafoveale Messwert wurde als der größtmöglich erfassbare Wert nahe der Fovea definiert (siehe Abbildung 11).

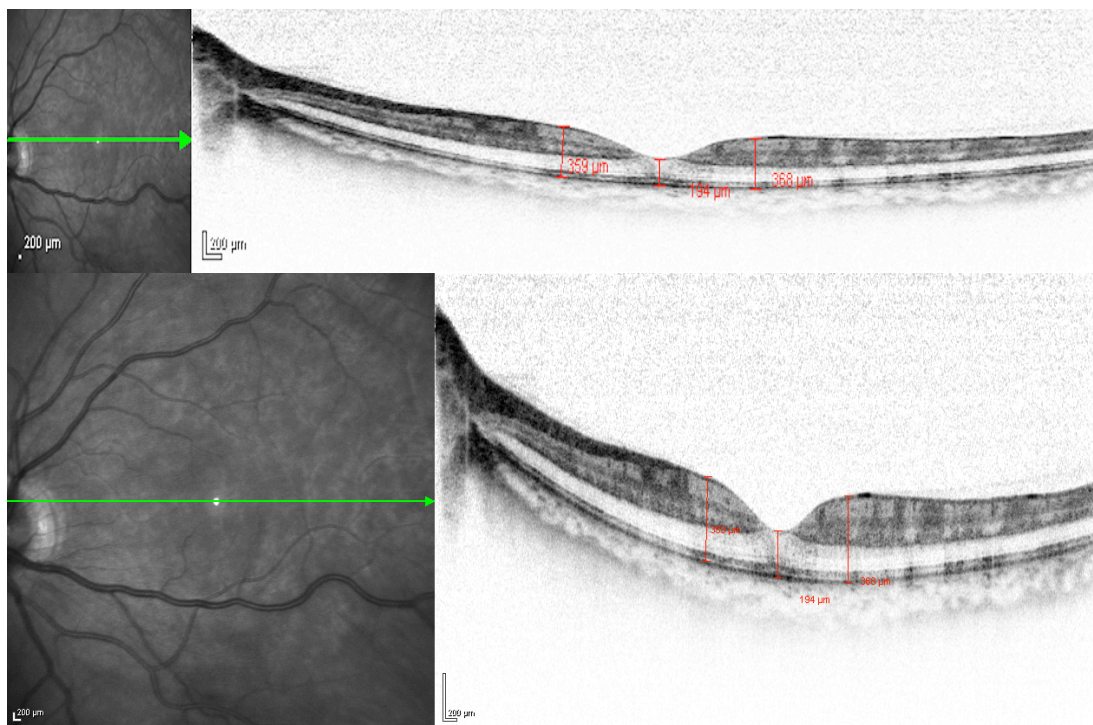


Abbildung 11: Bestimmung der fovealen und parafovealen Netzhautdicke im OCT (Auflösung oben: 1:1 µm; Auflösung unten: 1:1 Pixel)

An Abbildung 11 lässt sich gut erkennen, dass eine Längenmessung in den verschiedenen Auflösungen zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. Die obige Beispielmessung wurde zuerst im Modus 1:1 μm durchgeführt und anschließend in den Modus 1:1 Pixel umgewandelt. Hierbei scheint es, als ob die Daten falsch erhoben worden sind. Alle Messungen wurden daher immer im Modus 1:1 μm erhoben. Da jedoch die Darstellung von Bildern mit der Auflösung 1:1 Pixel im Text besser möglich ist, wird fortlaufend letztgenannte Auflösung verwendet.

Bei ZAV, AION, Prästase und Patienten mit Amaurosis fugax wurden hierbei die nasale und temporale Region untersucht. Beim AAV fand die Messung nicht nasal und temporal, sondern im sichtbar veränderten Areal und dem dazu gegenüberliegenden Bereich statt (siehe Abbildung 12).

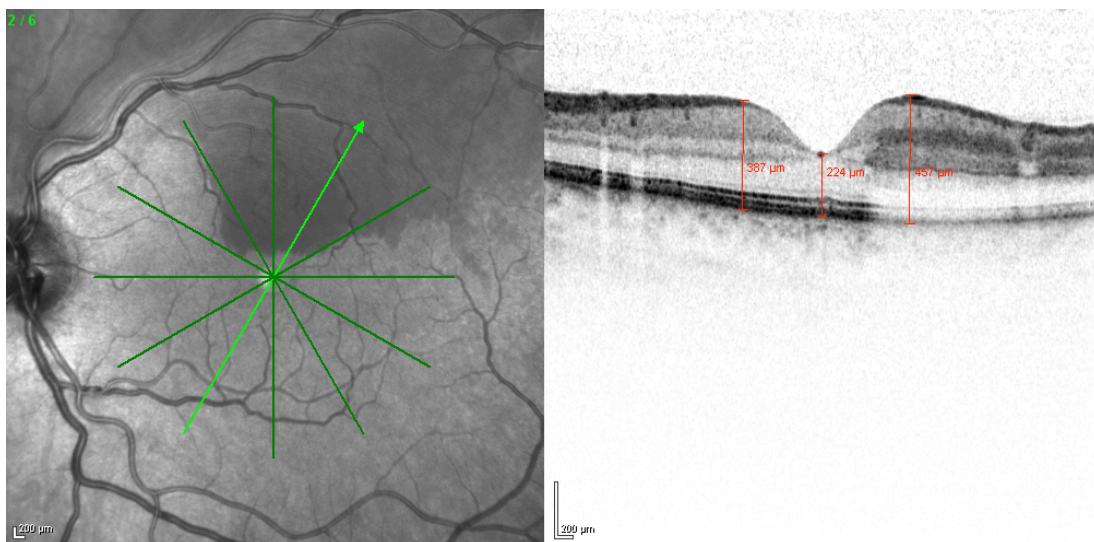


Abbildung 12: Bestimmung der Netzhautdicke bei AAV am parafovealen Apex

Soweit wie möglich wurde an denselben Stellen das dazugehörige gesunde Auge untersucht, damit Veränderungen der Netzhautdicke miteinander verglichen werden konnten.

Des Weiteren erfolgte die Auswertung einzelner Schichten innerhalb der Netzhaut. Die Schichtdicken der ONL, OPL, INL, IPL, GCL und RNFL wurden entsprechend dem parafovealen Messwert erhoben, wobei die GCL und RNFL als zusammenhängende Schicht vermessen wurden (GCL+RNFL). Als äußere Grenze der ONL wurde die Membrana

limitans externa gewählt. Auch hier fanden Messungen an den korrespondierenden Stellen der gesunden Augen statt, um Vergleichswerte zu generieren.

Schließlich zeigten sich bei allen Bildern veränderte Reflektivitäten innerhalb der Netzhaut. Bezeichnet haben wir diese Phänomene als äußere und innere Ischämiebande (siehe Abbildung 13). Diese wurden auf Durchgängigkeit und Sichtbarkeit im Beobachtungszeitraum untersucht. Zusätzlich wurde bei der äußeren Ischämiebande die größtmöglich messbare Ausdehnung bei Erstuntersuchung und im Verlauf erhoben.

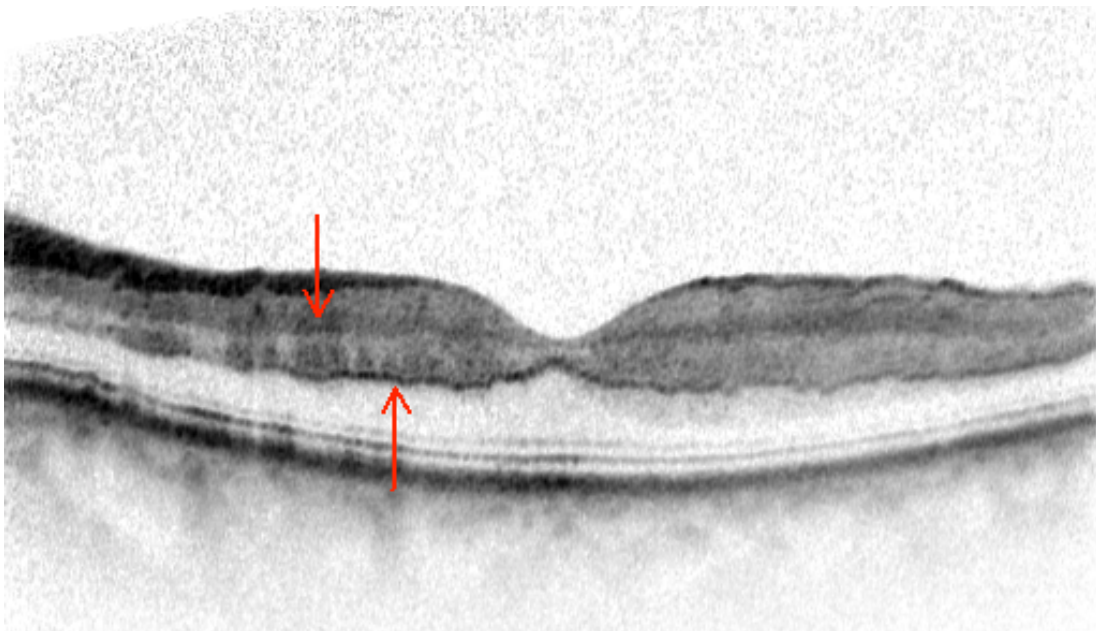


Abbildung 13: Äußere (unterer Pfeil) und innere (oberer Pfeil) Ischämiebande

3 Ergebnisse

3.1 Ischämische Netzhautveränderungen in der FAF

In der FAF stellen sich akute ischämische Retinopathien durch eine verminderte Fluoreszenz dar. Sowohl bei arteriell als auch venös bedingten Ischämien können Ödeme in der Netzhaut entstehen, die zu einer vermehrten Abschattung und einem reduzierten FAF-Signal führen.

Abhängig von der Pathologie breiten sich die Netzhautödeme unterschiedlich aus: Während bei einem ZAV die Ausbildung eines zentralen Netzhautödems typisch ist (siehe Abbildung 14, B), beschränkt sich die Ödembildung bei einem AAV in der Regel auf den Bereich der arteriellen Minderversorgung (siehe Abbildung 14, C). Bei den untersuchten Patienten mit ZAV zeigen 90% ein reduziertes FAF-Signal, bei denjenigen mit AAV oder AION sind es jeweils 100%. Zusätzlich sind bei drei Augen Ablagerungen in den Gefäßen sichtbar, die als heller Lichtreflex erscheinen (siehe Abbildung 14, C). Diese können einen Rückschluss auf die zugrunde liegende Pathologie ermöglichen und dadurch eventuell eine gestellte Verdachtsdiagnose erhärten.

Auch bei Prästase zeigen alle untersuchten Patienten Veränderungen in der FAF. Hierbei erscheinen zum einen diffus reduzierte Signale aufgrund von entstandenen Netzhautödem, die teils über der gesamten Retina, teils auch nur fokal abgrenzbar sind. Des Weiteren treten bei Prästase retinale Blutungen auf, die in der FAF zu scharf begrenzten verminderten Signalen führen (siehe Abbildung 14, D).

Schließlich fällt bei 9 der 27 Augen eine besondere Formation der reduzierten FAF-Signale auf. Perivenös zeigt sich eine Hypofluoreszenz, wohingegen periarterielle Regionen eine höhere Fluoreszenz haben. Dieses Muster findet sich sowohl bei arteriell als auch venös bedingten Ischämien. Bei Prästase ist es zentral als farnartiges Muster zu erkennen (siehe Abbildung 14, F). Weniger deutlich lässt es sich aber auch bei den anderen Pathologien nachweisen. Es kann sowohl zentral bei AION (siehe Abbildung 14, E) oder ZAV,

aber auch peripher bei einem AAV darstellbar sein. Da dieses Aussehen mit Veränderungen in der SD-OCT im Zusammenhang steht, wird darauf nochmals später im Ergebnisteil eingegangen.

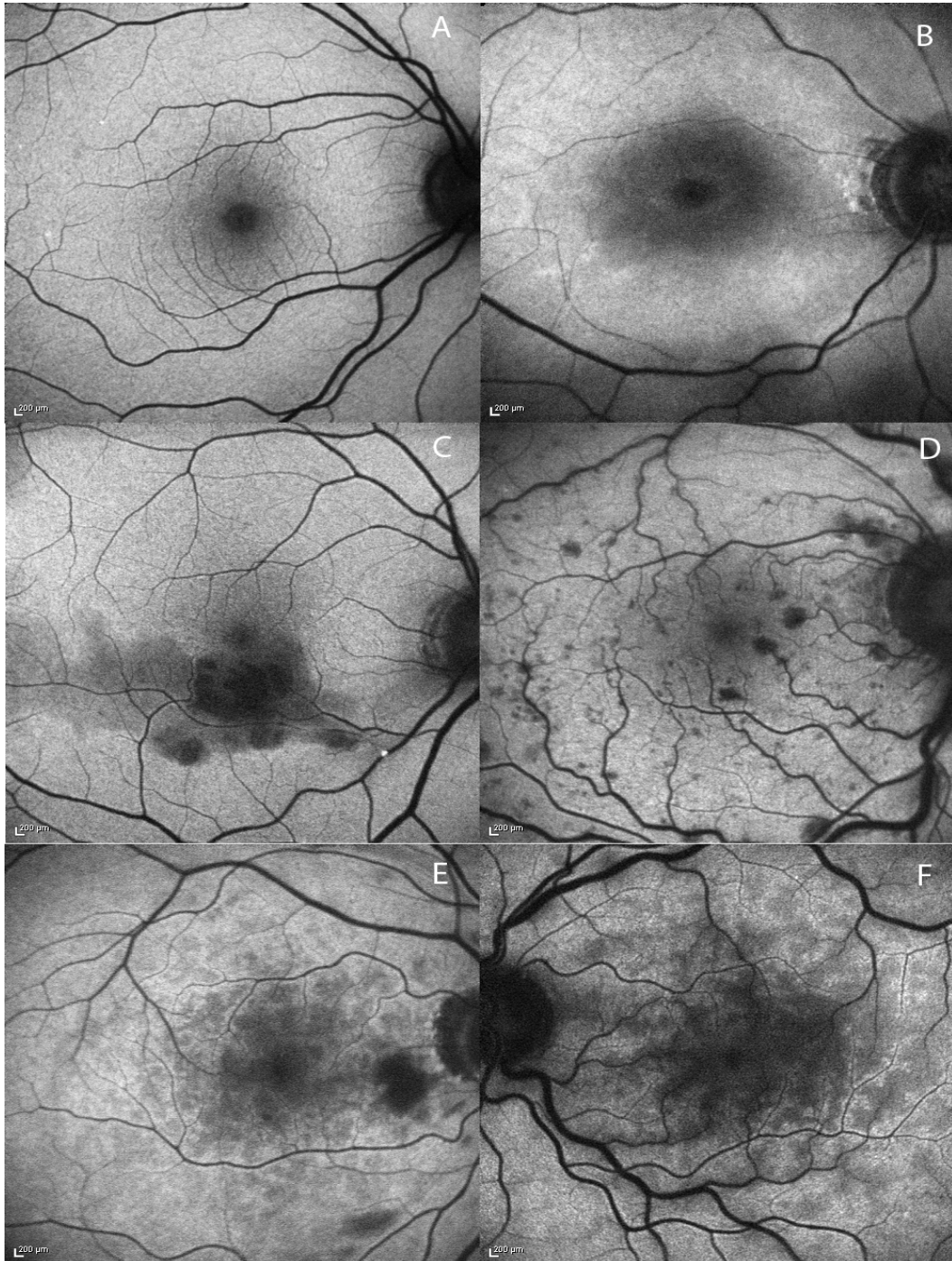


Abbildung 14: FAF bei gesundem Auge (A), ZAV (B), AAV (C) mit sichtbarem Embolus und Prätase (D). Veränderte FAF-Signale bei AION (E) und Prätase (F).

3.2 Die ischämische Retinopathie im hochauflösenden SD-OCT

3.2.1 Größenveränderungen der ischämischen Retina

Im hochauflösenden SD-OCT stellen sich akute ischämische Veränderungen der Retina durch eine leichte Verdickung der inneren Netzhautschichten dar. Im Mittel liegt bei allen 27 Augen am Erstuntersuchungstag eine foveal und parafoveal verdickte Netzhaut vor. Im Vergleich mit den nicht betroffenen Augen fällt die Größenzunahme im parafovealen Bereich mit etwa 10% größer aus als diejenige der Fovea mit ungefähr 5%. Bei der Diagnose AAV ist die bei der ersten Untersuchung erhobene Netzhautdicke im betroffenen Areal deutlich größer als bei den zuvor genannten Ergebnissen. Die Dickenzunahme beträgt hier etwa 35%. Die Netzhautdicke im nicht betroffenen Areal ist gegenüber den korrespondierenden Stellen am jeweils anderen Auge jedoch nicht verdickt. Hier zeigt sich nochmals, dass beim AAV eine lokal begrenzte Ödembildung in der Nähe des verschlossenen Gefäßes stattfindet (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Netzhautdicken am Erstuntersuchungstag

	<u>betroffenes Auge</u>	<u>nicht betroffenes Auge</u>
Foveal	242,2 µm (± 24,9 µm)	229,9 µm (± 20,3 µm)
Parafoveal nasal	382,4 µm (± 40,6 µm)	344,2 µm (± 23,8 µm)
Parafoveal temporal	356,7 µm (± 34,8 µm)	331,6 µm (± 20,7 µm)
Bei AAV:		
Betroffenes Areal – korrespondierendes Areal am anderen Auge	483,2 µm (± 27,9 µm)	355,3 µm (± 18,6 µm)
Nicht betroffenes Areal – korrespondierendes Areal am anderen Auge	360,8 µm (± 22,6 µm)	358,0 µm (± 15,9 µm)

Die verschiedenen Diagnosen weisen untereinander keine relevanten Unterschiede in der fovealen Netzhautverdickung auf. Die größte Standardabweichung liegt bei Patienten mit AAV vor. Eine naheliegende Erklärung hierfür könnte sein, dass je nach Lokalisation des Gefäßverschlusses die Fovea mehr oder weniger von der Ödembildung betroffen ist.

Im Durchschnitt findet nasal eine stärkere Verdickung als temporal statt. Bei Patienten mit AION ist im Mittel eine geringere parafoveale Dickenzunahme im temporalen Netzhautbereich zu beobachten (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Vergleich der Netzhautdicken bei verschiedenen Diagnosen (Erstuntersuchungstag)

	<u>foveal</u>	<u>parafoveal nasal</u>	<u>parafoveal temporal</u>
ZAV	238,5 μm (\pm 16,6 μm)	392,9 μm (\pm 41,9 μm)	360,5 μm (\pm 39,3 μm)
AAV	245,6 μm (\pm 33,4 μm)		
AION	245,0 μm (\pm 23,4 μm)	364,8 μm (\pm 44,1 μm)	332,3 μm (\pm 12,5 μm)
Amaurosis fugax	239,5 μm (\pm 28,5 μm)	359,5 μm (\pm 13,5 μm)	355,5 μm (\pm 39,5 μm)
Prästase	247,8 μm (\pm 30,3 μm)	380,0 μm (\pm 29,1 μm)	370,3 μm (\pm 22,6 μm)

Die Größenveränderungen der ischämischen Retina lassen sich im hochauflösenden SD-OCT meistens nicht durch eine bloße Betrachtung erfassen. Höchstens im parafovealen Netzhautbereich oder bei einer sehr ausgeprägten Verdickung kann der Unterschied direkt auffallen, ansonsten ist immer eine vergleichende Messung der Netzhautdicke des Partnerauges notwendig (siehe Abbildung 15).

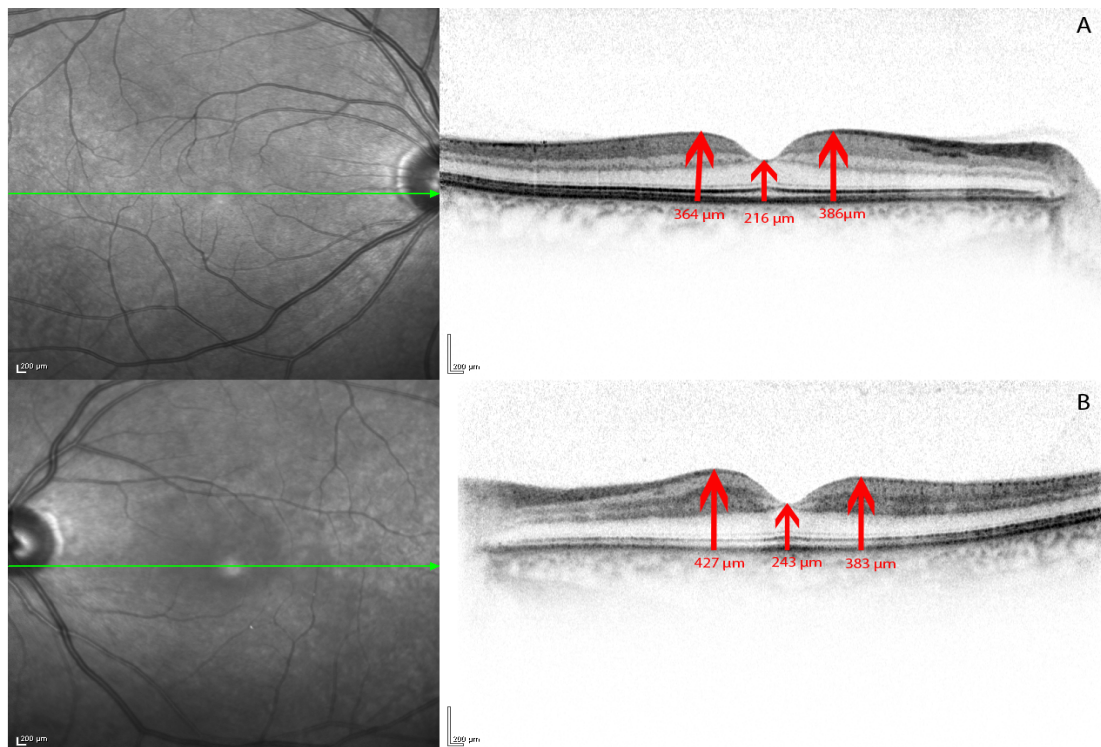


Abbildung 15: Verdickte Netzhaut bei akuter ischämischer Retinopathie (A: Partnerauge, B: ZAV)

Zusammenhang zwischen der Dauer der Sehverschlechterung und der Netzhautdicke

Eine Gegenüberstellung der fovealen Netzhautdicke und der Dauer der subjektiven Sehverschlechterung zeigt, dass mit zunehmender Zeitspanne eine dickere Netzhaut zu erwarten ist. Die Werte entwickeln sich im Durchschnitt von $238,8 \mu\text{m}$ ($\pm 18,2 \mu\text{m}$) innerhalb der ersten 12 Stunden bis hin zu $251,6 \mu\text{m}$ ($\pm 32,7 \mu\text{m}$), wenn mehr als 72 Stunden vergangen sind. Die größte foveale Netzhautdicke ist am dritten Tag der Sehverschlechterung messbar (siehe Abbildung 16).

Demgegenüber besitzt die parafoveale Netzhaut sowohl temporal als auch nasal bereits innerhalb der ersten 12 Stunden die größte Dicke, wobei die Messwerte nach initialer Abnahme im Verlauf nochmals zunehmen (siehe Abbildung 16).

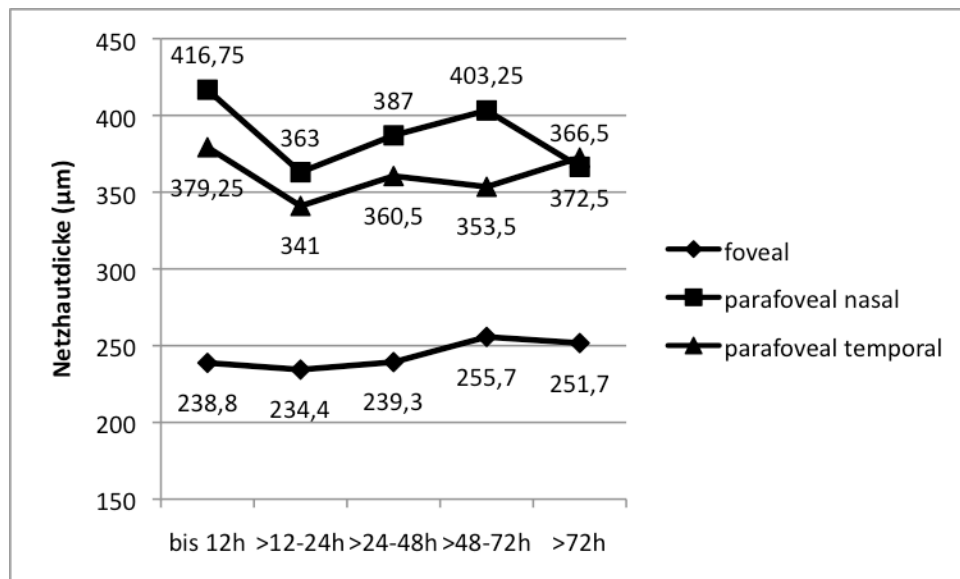


Abbildung 16: Netzhautdicke am Erstuntersuchungstag abhängig von der Dauer der Sehverschlechterung

Größenveränderung der einzelnen Netzhautschichten

Betrachtet man die einzelnen Netzhautschichten genauer, so lässt sich feststellen, dass in allen inneren Schichten eine Größenzunahme gegenüber den korrespondierenden anderen

Augen und nicht betroffenen Netzhautarealen bei AAV besteht. Diese fällt am stärksten innerhalb der INL (Faktor 1,6) und in etwa zu gleichen Anteilen in IPL und GCL+RNFL (Faktor 1,1 – 1,2) auf (siehe Abbildung 17).

Die ONL und OPL bleiben hingegen nahezu unverändert. In vielen Fällen schaut es aus, als ob eine Größenveränderung der ONL vorliegt. Meines Erachtens scheint diese jedoch nur aufgrund der zusätzlichen äußeren Ischämiebande zu bestehen. Diese liegt innerhalb der OPL, wodurch die Grenze zwischen ONL und OPL nach oben verlagert erscheint und fälschlicherweise eine Verdickung angenommen werden kann. Diese Vermutung wird auch in einer anderen Arbeit zur äußeren Ischämiebande geäußert (Chu et al., 2013).

Es gibt jedoch auch Ausnahmen, bei denen die ONL tatsächlich verdickt ist. Sieben der untersuchten 27 Augen haben eine um mehr als 10 μm vergrößerte ONL. Bei vier resultiert ein Endvisus von $\leq 0,2$, wobei eine Prästase, eine AION und zwei ZAV diagnostiziert wurden. Die anderen drei haben einen Endvisus von mindestens 0,6. Davon erhielten zwei Patienten die Diagnose AAV und einer eine Prästase. Eine Bewertung, inwiefern eine verdickte ONL unter Umständen auf eine besonders schwerwiegende Ischämie mit deutlich reduzierter Sehschärfe hinweist, ist jedoch im Rahmen dieser Auswertung nicht ausreichend möglich.

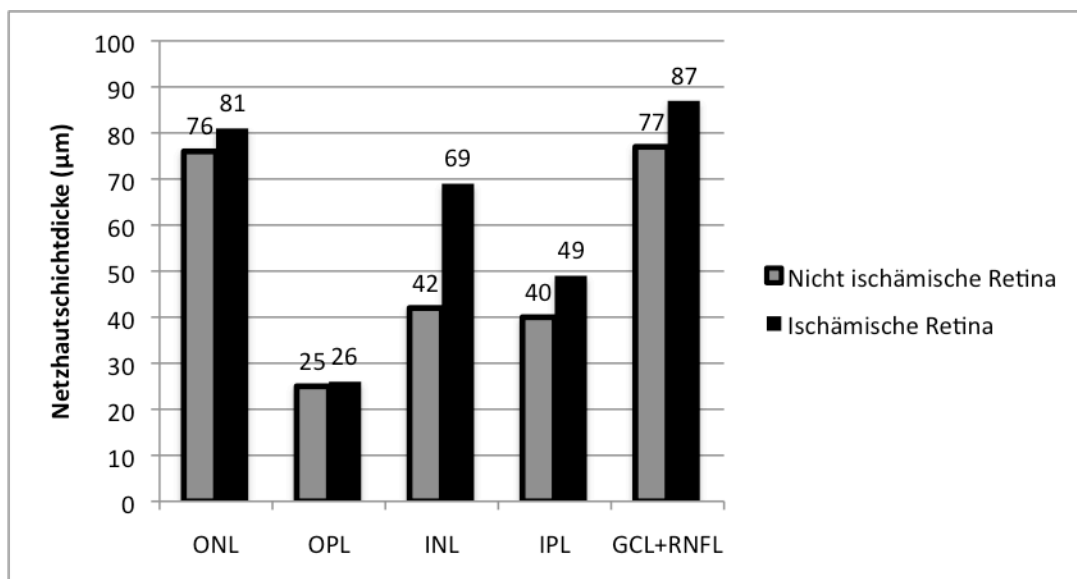


Abbildung 17: Vergleich einzelner Netzhautschichten am Erstuntersuchungstag

Wie bereits erwähnt fallen Augen mit der Diagnose AAV durch eine größere Zunahme der Netzhautdicke auf. Dementsprechend sind auch die einzelnen inneren Schichten der Retina gegenüber den anderen Pathologien stärker verdickt.

Sowohl bei AAV als auch den restlichen Krankheitsbildern stellt sich die INL am stärksten verdickt dar. Zusätzlich fällt jedoch auf, dass bei einem AAV die IPL und GCL+RNFL deutlich an Größe zugenommen haben. Bei den übrigen Pathologien hingegen beschränkt sich die Größenzunahme vor allem auf die INL, wohingegen die anderen inneren Netzhautschichten nur gering verdickt sind (siehe Abbildung 18).

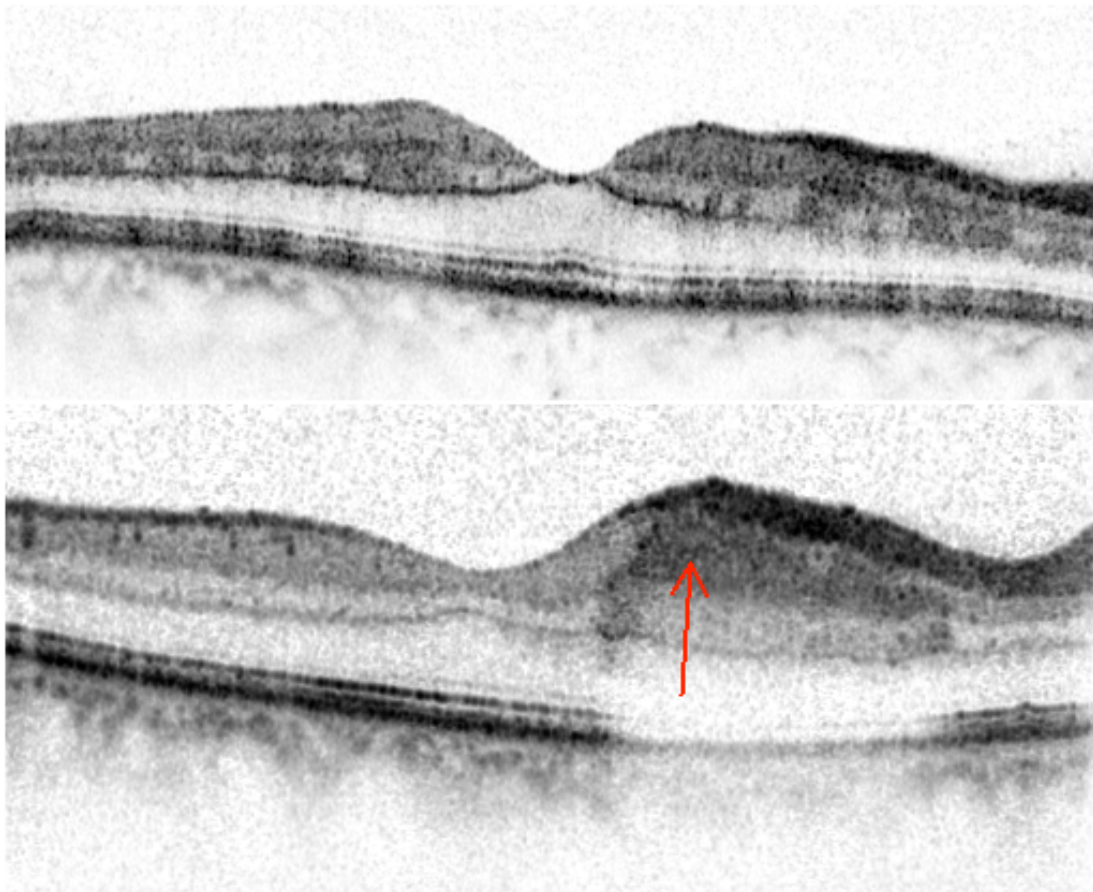


Abbildung 18: Unterschiedliche Größenzunahme einzelner Netzhautschichten bei ZAV (oben) und AAV (unten; Pfeil: deutliche Netzhautverdickung der inneren Schichten bei AAV)

3.2.2 Reflektivitätsveränderungen der ischämischen Retina

Des Weiteren ist die akute ischämische Retinopathie durch eine erhöhte Reflektivität der inneren Netzhautschichten gekennzeichnet. Dies haben wir als innere Ischämiebande bezeichnet. Demgegenüber ist die Reflektivität der äußeren Netzhautschichten im akuten Stadium erniedrigt. Gleichzeitig tritt eine hyperreflektive Bande innerhalb der OPL auf, die wir als äußere Ischämiebande bezeichnet haben.

Ein anschauliches Bild liefert hierfür ein ZAV bei erhaltener zilioretinaler Gefäßversorgung (siehe Abbildung 19): Die Aufnahme mit Hilfe der hochauflösenden SD-OCT zeigt deutlich die Grenze zwischen beteiligter und nicht beteiligter Retina.

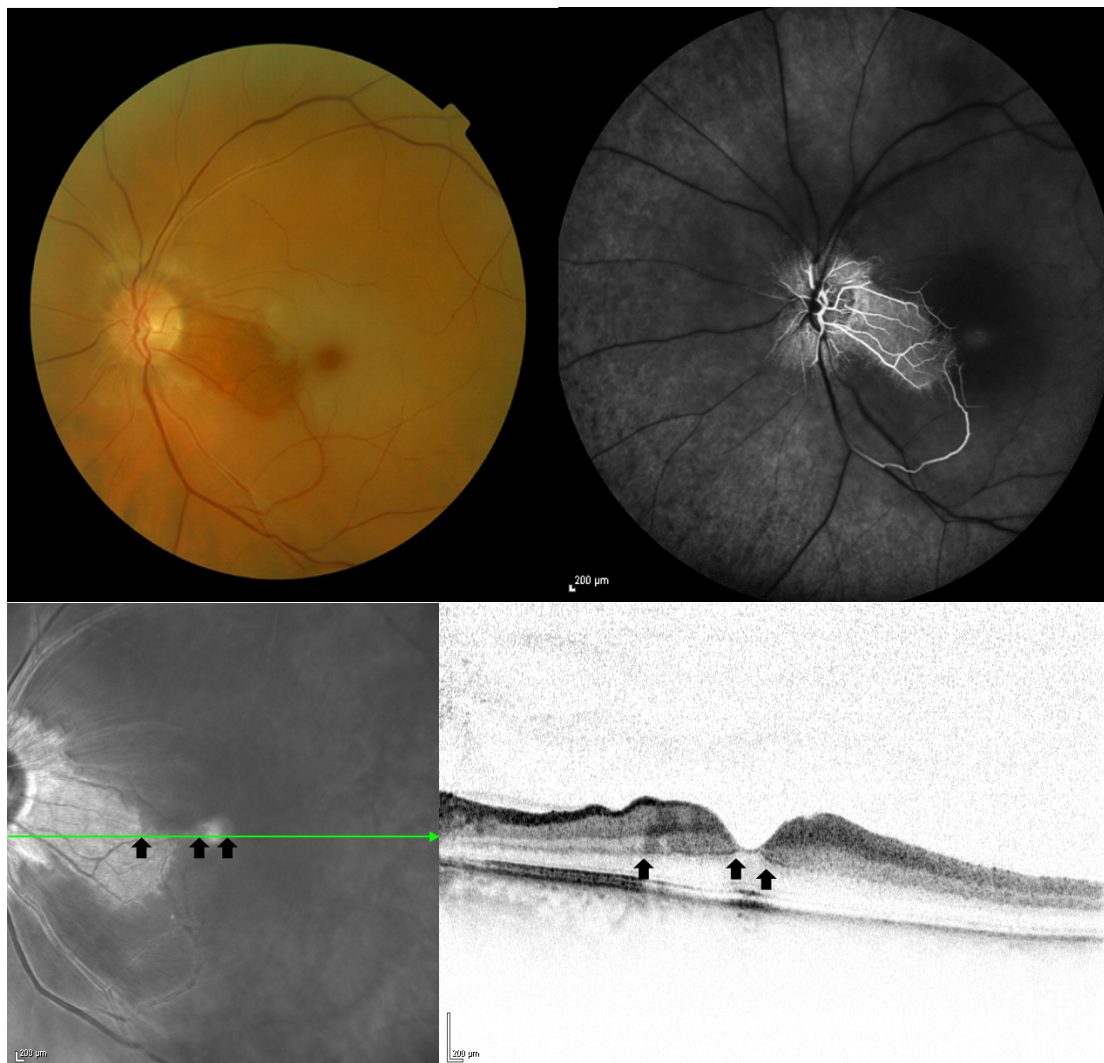


Abbildung 19: Reflektivitätsveränderungen der inneren und äußeren Netzhautschichten

Sowohl foveal als auch parafoveal ist die Netzhaut verdickt. Im betroffenen Areal ist die Reflektivität in allen inneren Netzhautschichten durchgehend erhöht. Besonders deutlich verändert zeigt sich dabei die IPL. Zudem lässt sich die äußere Ischämiebande innerhalb der OPL nachweisen. Die äußeren Schichten hingegen sind in ihrer Reflektivität stark vermindert, die Membrana limitans externa und der RPE-/Bruch-Komplex sind nur teilweise zu erkennen. Das gleiche Blockadephänomen führt vermutlich dazu, dass die äußere Ischämiebande nicht in ihrem ganzen Verlauf beobachtet werden kann (temporale Netzhauthälfte).

Im Gegensatz dazu stellt sich das nicht betroffene Netzhautareal durch eine normale Reflektivität und normale Dicke der inneren und äußeren Netzhautschichten dar. Ebenso zeigt sich im fovealen Bereich weder ein ausgeprägtes Blockadephänomen noch eine Ischämiebande. Vermutlich ist hierfür die seitliche Verlagerung der inneren Netzhautschichten verantwortlich.

Die innere Ischämiebande

Die innere Ischämiebande kristallisiert sich bei allen 27 Augen und bei allen in diese Arbeit eingeschlossenen Diagnosen heraus, das heißt sowohl bei arteriell als auch venös bedingten Ischämien. In der Regel stellen sich die INL und IPL hyperreflektiver als die GCL dar. Vergleicht man letztere jedoch mit den korrespondierenden nicht betroffenen Augen, so wird deutlich, dass auch deren Reflektivität im akuten Stadium zunimmt.

In knapp 60% der Fälle ist die innere Ischämiebande nicht durchgängig und erscheint segmental. Unter den verschiedenen Diagnosen lässt sich jedoch keine auffällige Häufung dieses Phänomens feststellen, nur im Rahmen eines AAV war die durchgängige Erscheinungsform häufiger zu beobachten (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Anteil durchgängiger innerer Ischämiebanden bei verschiedenen Diagnosen

<u>Diagnose</u>	<u>Anteil durchgängiger Banden</u>
ZAV	33%
AAV	60%
AION	25%
Amaurosis fugax	25%
Prästase	50%

Die fehlende Durchgängigkeit zeigt sich durch wechselnde Abschnitte mit unterschiedlicher Reflektivität, die teils fleckig oder säulenförmig innerhalb der inneren Netzhautschichten auftreten. Analog dazu resultiert auch eine wechselnde Reflektivität der äußeren Schichten der Retina. Unter denjenigen mit unterbrochener innerer Ischämiebande zeigt sich bei 50% der Augen zusätzlich ein verändertes Bild in der FAF: Perivenöse Regionen strahlen ein vermindertes FAF-Signal aus, wohingegen periarterielle Regionen mit einem normalen FAF-Signal erscheinen. Die Befunde in der FAF können an den gleichen Stellen im SD-OCT nachvollzogen werden. Die Durchgängigkeit der äußeren Ischämiebande scheint hingegen auf dieses Phänomen keinen Einfluss zu haben, da sich diese in der folgenden Abbildung im Gegensatz zur inneren Ischämiebande durchgängig darstellt (siehe Abbildung 20). Es wäre denkbar, dass in den perivenösen Arealen der Sauerstoffmangel am größten ist und die retinale Ischämie durch eine vermehrte Lichtabsorption sichtbar wird.

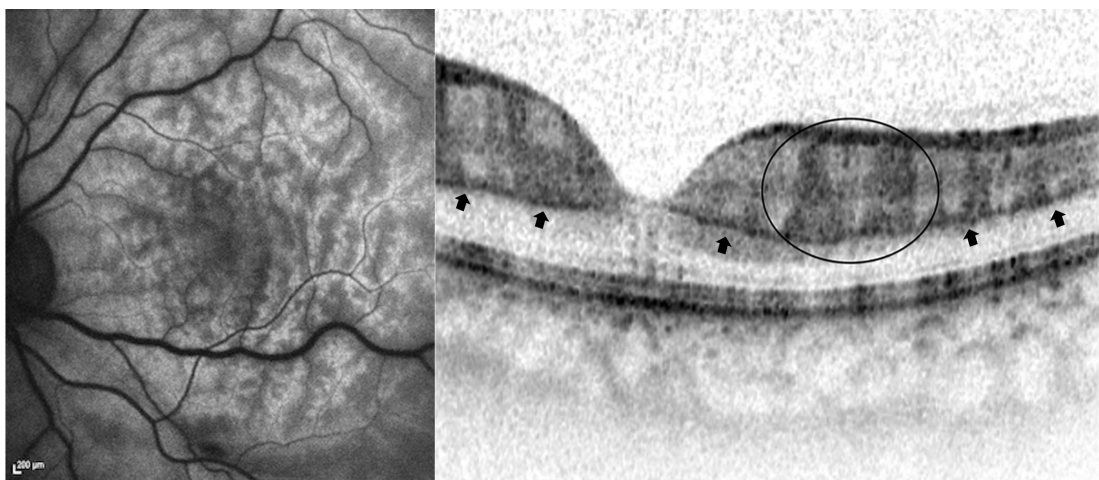


Abbildung 20: Verändertes FAF-Signal und korrespondierendes Bild im SD-OCT. Die säulenartigen Reflektivitätsunterschiede (siehe Kreis) stimmen mit den veränderten FAF-Signalen überein. Im Unterschied dazu erscheint die äußere Ischämiebande (siehe Pfeile) durchgängig.

Die äußere Ischämiebande

Auch die äußere Ischämiebande ist unabhängig von der Diagnose bei allen 27 Augen nachweisbar. Im Gegensatz zur inneren Ischämiebande sind hierbei 75% der Banden durchgängig. Unter denjenigen Patienten mit einer durchgängigen äußeren Bande finden sich 45%, die zusätzlich eine ununterbrochene innere Ischämiebande aufweisen. Ist die äußere Ischämiebande jedoch nicht durchgängig, so haben unter diesen nur noch 29% eine ununterbrochene innere Ischämiebande. Eine fehlende Durchgängigkeit kann jedoch aufgrund der starken Abschattung durch darüber liegende Netzhautschichten vorgetäuscht werden (siehe Abbildung 19).

Inwiefern die äußere Ischämiebande tatsächlich unterbrochen ist, oder ob nur die Blockade des Laserlichts eine Rolle spielt, lässt sich nicht in jedem Fall genau nachvollziehen. Für die eigene Auswertung wurde eine foveale Aussparung oder eine Abschattung durch darüber liegende Schichten nicht als fehlende Durchgängigkeit gewertet. Für eine echte Unterbrechung der äußeren Ischämiebande soll beispielhaft Abbildung 21 dienen: Während auf der nasalen Netzhauthälfte die Bande trotz hyporeflektiver äußerer Schichten sichtbar ist, fehlt deren Darstellung im gezeichneten Rechteck bei normaler Reflektivität der äußeren Netzhautschichten. In der FAF zeigt sich der entsprechende Bereich durch eine veränderte Fluoreszenz gegenüber den benachbarten Arealen, die eine äußere Ischämiebande aufweisen. Das gleiche Phänomen lässt sich in der cSLO beobachten.

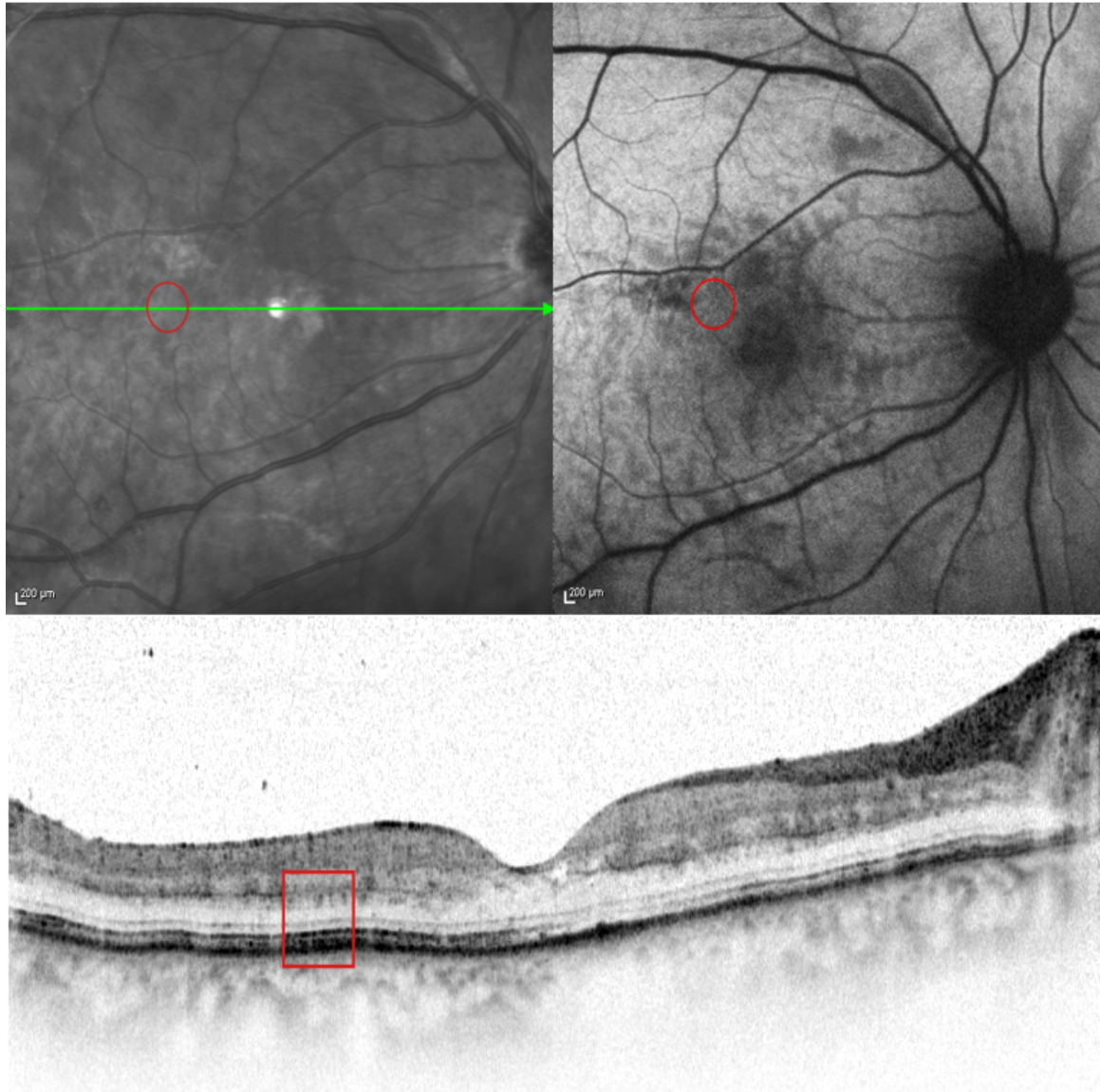


Abbildung 21: Unterbrochene äußere Ischämiebande bei normaler Reflektivität der äußeren Netzhautschichten

Die Untersuchung der Länge der äußeren Ischämiebande offenbart, dass deren durchschnittlicher Wert unter den einzelnen Diagnosen variiert. Wie bereits beschrieben sind Veränderungen der Retina nur in betroffenen Arealen sichtbar. Daher ist es nicht verwunderlich, dass bei einem AAV kürzere Messwerte als bei einem ZAV oder einer AION erhoben werden können. Interessanterweise ist auch deren Ausdehnung bei Prästase im Vergleich kürzer (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Länge und Durchgängigkeit der äußeren Ischämiebande bei den verschiedenen Diagnosen am Erstuntersuchungstag

	<u>Durchschnittliche Länge der äußeren Ischämiebande</u>	<u>Anteil durchgängiger Banden</u>
ZAV	4794,3 μm (\pm 995,1 μm)	66%
AAV	2975,0 μm (\pm 614,7 μm)	80%
AION	4102,3 μm (\pm 940,3 μm)	75%
Amaurosis fugax	2175,0 μm (\pm 1046,0 μm)	100%
Prästase	3223,3 μm (\pm 826,7 μm)	75%

Ein Vergleich zwischen Anfangsvisus und Länge der äußeren Ischämiebande am Erstuntersuchungstag zeigt, dass bei einer längeren Bande häufig ein schlechterer Visus zu beobachten ist (siehe Abbildung 22). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt -0,66. Hierbei ist es jedoch von bedeutender Rolle, ob die ischämischen Netzhautareale die Fovea einschließen oder nicht. Bei der Diagnose AAV fehlt häufig eine foveale Beteiligung, weshalb die zentrale Sehschärfe unbeeinträchtigt sein kann. Der niedrigste Anfangsvisus beträgt hier 0,3. Des Weiteren ist bei dieser Diagnose im Mittel die Länge der äußeren Ischämiebande kürzer (siehe Tabelle 6).

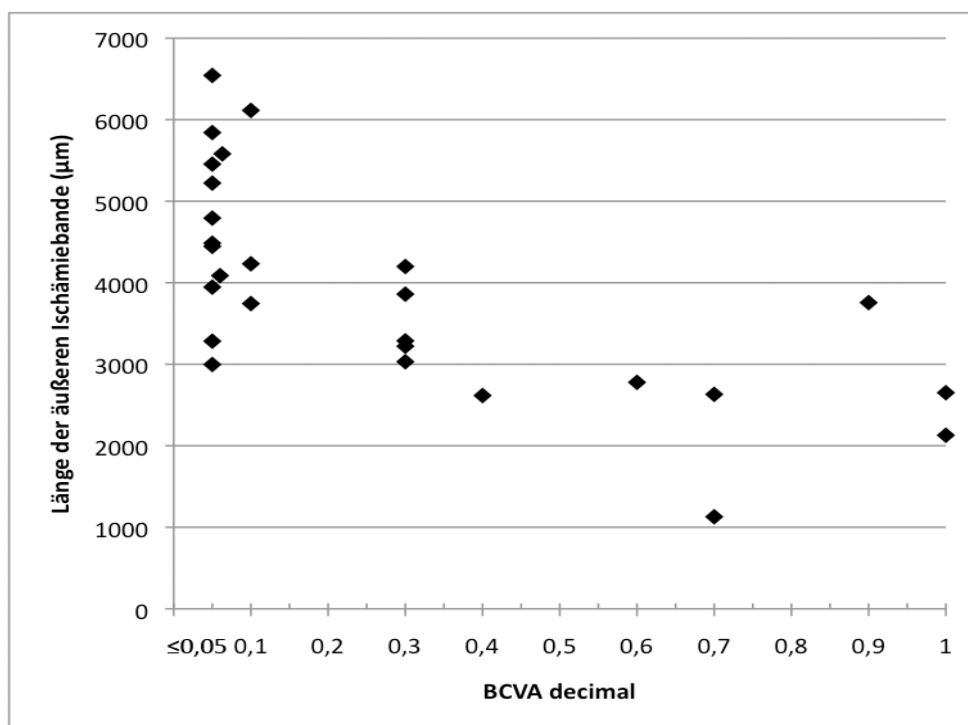


Abbildung 22: Vergleich von Anfangsvisus und Länge der äußeren Ischämiebande am Erstuntersuchungstag

Ebenso lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Länge der äußeren Ischämiebande am Erstuntersuchungstag und der zuletzt gemessenen Sehschärfe erkennen: Je kürzer die Bande anfangs ist, desto besser ist die am Ende gemessene zentrale Sehschärfe. Diese Verknüpfung ist jedoch nicht mehr so eindeutig wie beim vorherigen Vergleich, der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt $-0,47$ (siehe Abbildung 23).

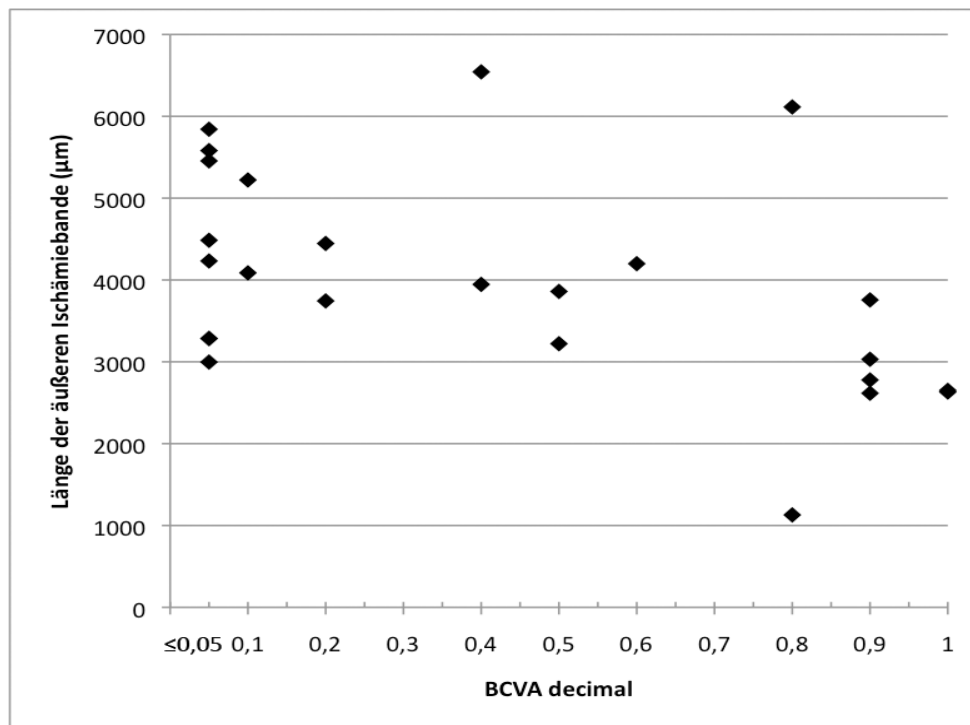


Abbildung 23: Vergleich von Endvisus und Länge der äußeren Ischämiebande am Erstuntersuchungstag

3.3 Die ischämische Retinopathie im Verlauf

Rückbildung der Netzhautverdickung

Im Untersuchungsverlauf stellt sich heraus, dass sowohl die foveale als auch parafoveale Netzhautdicke abnimmt und nach spätestens acht Wochen unter die Werte der korrespondierenden Vergleichswerte gesunken ist. Dies wird durch eine Atrophie der inneren Netzhautschichten hervorgerufen, welche nach ungefähr zwei bis vier Wochen in den betroffenen Netzhautarealen beobachtet werden kann. Die größte Dickenabnahme findet dabei in

den ersten acht Wochen statt, anschließend bleibt die Netzhautdicke über weitere acht Wochen nahezu konstant, bis dann nach 16 Wochen eine weitere leichte Abnahme feststellbar ist (siehe Abbildung 24).

Bei Patienten mit der Diagnose AAV liegen nur Verläufe von zwei Wochen vor. In diesem Zeitraum bildet sich die starke Verdickung im betroffenen Areal auf die Werte der entsprechenden Vergleichsergebnisse zurück.

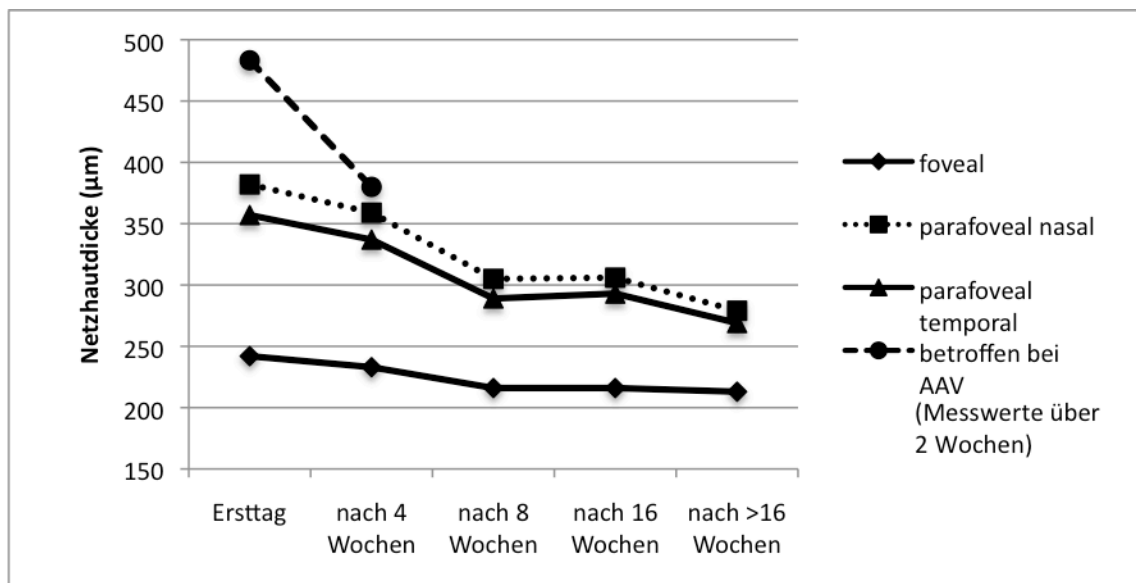


Abbildung 24: Entwicklung der Netzhautdicke im Verlauf

Die Abnahme der Netzhautdicke fällt schließlich größer aus als deren vorherige Zunahme. Die Fovea verliert im Mittel 12,2% an Netzhautdicke gegenüber einer vorherigen Verdickung um 5%, die parafovealen Areale nehmen stärker um 24,6% bzw. 27,0% ab gegenüber einer vorherigen Zunahme von etwa 10% (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Entwicklung der Netzhautdicke im Verlauf

	<u>1. Tag</u>	<u>Nach 4 Wochen</u>	<u>Nach 8 Wochen</u>	<u>Nach 16 Wochen</u>	<u>Nach >16 Wochen</u>	<u>Abnahme insgesamt [%]</u>
Foveal	242,0 µm (± 24,9 µm)	233,0 µm (± 27,8 µm)	215,5 µm (± 13,2 µm)	215,5 µm (± 22,0 µm)	212,5 µm (± 10,1 µm)	12,2
Parafoveal nasal	382,4 µm (± 40,6 µm)	359,0 µm (± 42,7 µm)	305,3 µm (± 32,4 µm)	305,8 µm (± 18,6 µm)	279,0 µm (± 29,7 µm)	27,0
Parafoveal temporal	356,7 µm (± 34,8 µm)	336,7 µm (± 20,9 µm)	289,0 µm (± 24,8 µm)	292,6 µm (± 22,5 µm)	269,0 µm (± 38,2 µm)	24,6
Betroffen bei AAV (Messwerte über 2 Wochen)	483,2 µm (± 27,9 µm)	380,0 µm (± 8,0 µm)				21,4

Der gleiche Ablauf lässt sich innerhalb der einzelnen Netzhautschichten beobachten. Einen starken Dickenverlust sieht man bei der INL und IPL, wobei innerhalb der ersten vier Wochen Augen mit der Diagnose AAV eine besonders starke Abnahme verzeichnen. Die Reduktion innerhalb der GCL und RNFL findet nicht in demselben Maße wie die Abnahme der anderen inneren Netzhautschichten statt (siehe Abbildung 25).

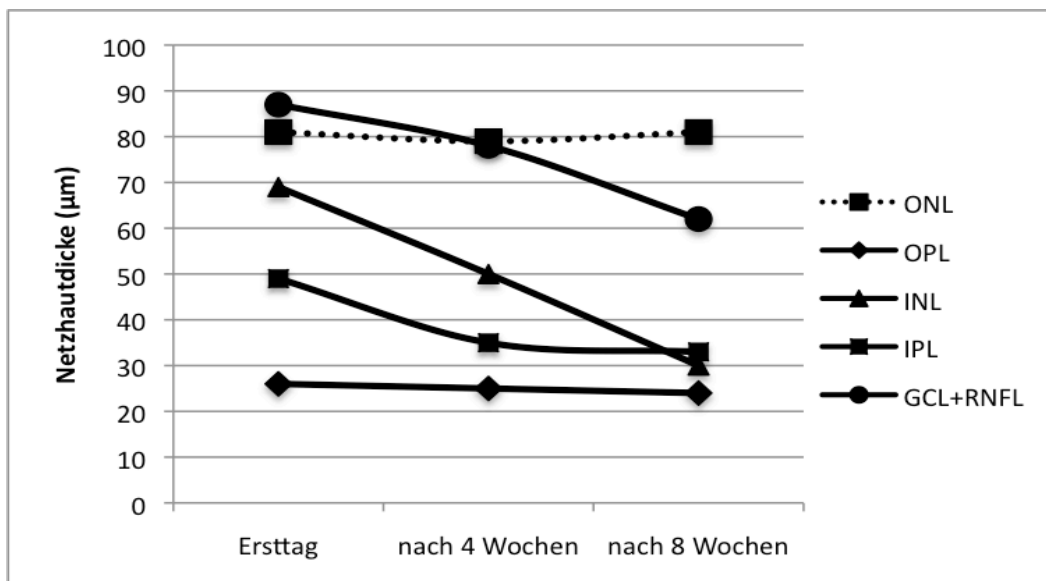


Abbildung 25: Entwicklung einzelner Netzhautschichten im Verlauf

Der Verlauf konnte bei den entsprechenden Patienten nur über acht Wochen bestimmt werden, da anschließend aufgrund der stattgefundenen Atrophie keine genaue Differenzierung zwischen den einzelnen Schichten mehr möglich war.

Rückgang der Reflektivitätsveränderungen

Die Hyperreflektivität der inneren Retina sowie die entstandene Ischämiebande bilden sich ebenfalls innerhalb von vier bis sechs Wochen nach Symptombeginn zurück. Parallel dazu nimmt die Reflektivität der äußeren Netzhautschichten wieder zu (siehe Abbildung 26, B).

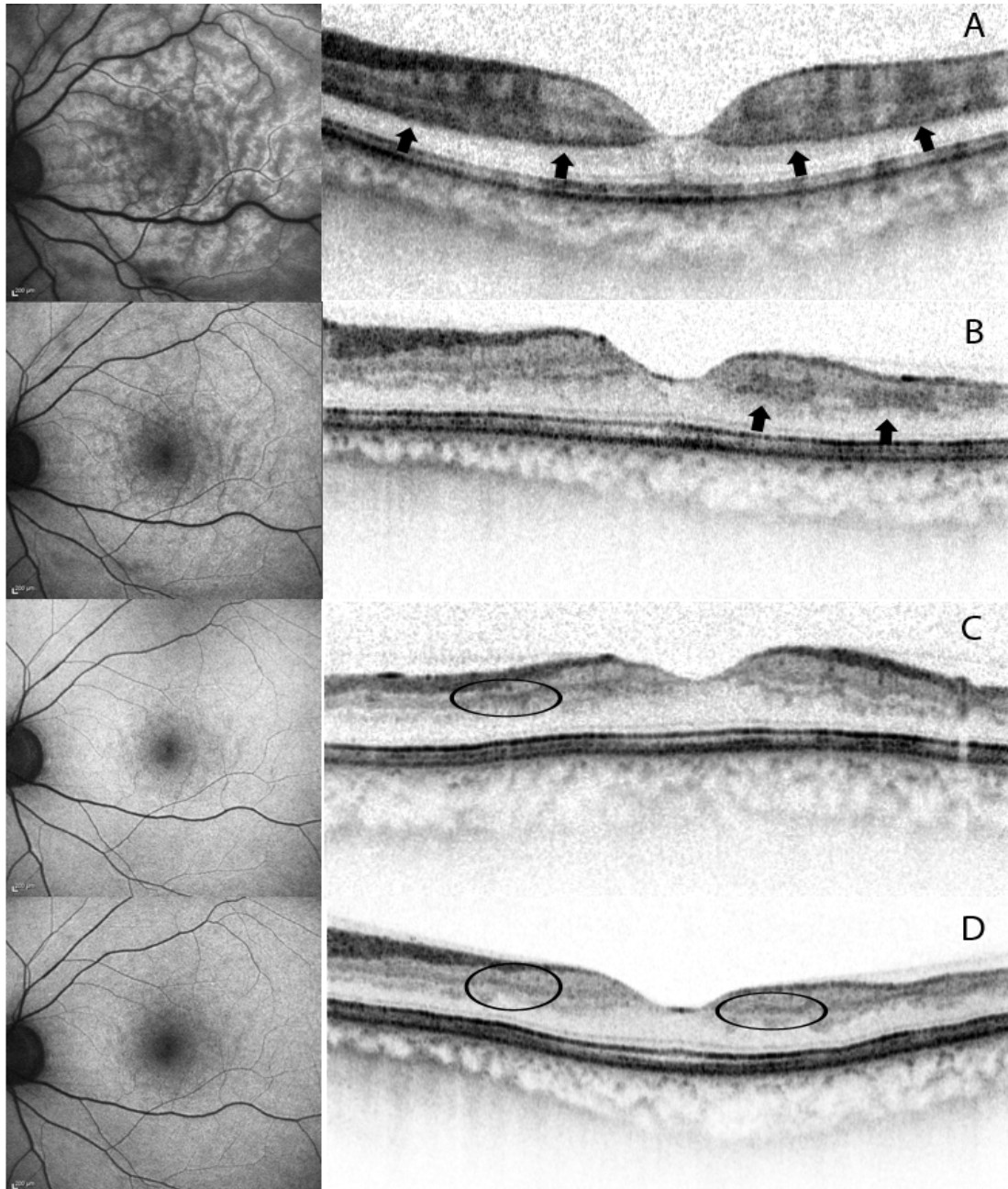


Abbildung 26: FAF und SD-OCT im Verlauf (A: Erstuntersuchungstag, B: nach 4 Wochen, C: nach 8 Wochen, D: nach 15 Monaten)

Da sich das Netzhautödem zurückbildet und die Netzhautdicke abnimmt, wird das Signal in der FAF wieder größer und erreicht eine vergleichbare Intensität mit derer nicht betroffener Augen.

„Residualzustand“ der atrophierten Netzhaut

Schlussendlich resultiert die ischämisch veränderte Retina nach etwa sechs Wochen in einer Art „Residualzustand“. Dieser Zustand zeichnet sich durch eine vollständige Atrophie der inneren Netzhaut aus, wobei sich innerhalb dieser einzelne Schichten nicht mehr differenzieren lassen. Des Weiteren zeigen sich vereinzelt vorkommende hyperreflektive Areale (siehe Abbildung 26, Kreise in C und D). Diese scheinen vor allem innerhalb der IPL zu liegen, jedoch verursachen sie keine Abschattung der tiefer liegenden Netzhautschichten.

4 Diskussion

Zur Befundung ischämischer Retinopathien dienen unter anderem die Fluorescein-Angiographie, Fundusautofluoreszenz und Optische Kohärenztomographie. Die SD-OCT ist ein nicht invasives Bildgebungsverfahren, mit dessen Hilfe es möglich ist Veränderungen in der Retina im Untersuchungsverlauf festzuhalten. Die genannten Untersuchungsmethoden gelten als eine sinnvolle und in vielen klinischen Bereichen bereits zum Standard gehörende Ergänzung der bisherigen augenärztlichen Untersuchung. In Kombination mit einer strukturierten Anamnese, Sehschärfeprüfung und Augenspiegelung können Befunde ausführlich erhoben und anschließend umfassend interpretiert werden.

4.1 Vergleich der Ergebnisse mit publizierten Arbeiten

4.1.1 Ergebnisse zur Bildgebung im SD-OCT

Im hochauflösenden SD-OCT stellen sich akute ischämische Retinopathien durch eine veränderte Reflektivität und Verdickung der Netzhaut dar. Hauptsächlich sind dabei die inneren Schichten der Retina betroffen. Diese im OCT auftretenden Phänomene wurden bereits in verschiedenen Arbeiten zu ZAV, AAV, AION und Prästase beschrieben (Asefzadeh and Ninyo, 2008, Chu et al., 2013, Cornut et al., 2012, Ho et al., 2013, Invernizzi et al., 2013, Murthy et al., 2010, Ritter et al., 2012).

Den einzelnen Arbeiten ist gemein, dass eine Dickenzunahme der Retina in der akuten Phase vorliegt. Bezüglich der Größenzunahme einzelner Schichten liegen jedoch verschiedene Informationen vor: Ritter et al. beschreiben analog zu der vorliegenden Arbeit die größte Veränderung bei einem AAV in der IPL, jedoch zeigen sie auch eine Größenzunahme in der ONL auf. Murthy et al. hingegen stellen bei einem AAV die stärkste Dickenveränderung in der INL dar. Allerdings handelt die letzte Arbeit von einem Case Report, wohingegen Ritter et al. 17 Augen in deren Ausführungen einschließen konnten. Die Ar-

beit von Chu et al. stellt wiederum keine Dickenzunahme der ONL bei ZAV oder AAV dar. Hier wird parallel zur eigenen Arbeit auf eine nur scheinbar vorliegende Größenzunahme hingewiesen, die aufgrund der vorhandenen äußeren Ischämiebande innerhalb der OPL auffällt. In diese Untersuchungen wurden 18 Augen eingeschlossen (Chu et al., 2013, Murthy et al., 2010, Ritter et al., 2012).

Zu den im Rahmen akuter retinaler Ischämien auftretenden reflektiven Veränderungen sind übereinstimmende Ergebnisse vorhanden. Sowohl für arterielle als auch venöse Pathologien ist beschrieben, dass die Reflektivität der inneren Netzhautschichten zunimmt und die der äußeren Schichten abnimmt (Asefzadeh and Ninyo, 2008, Chu et al., 2013, Cornut et al., 2012, Invernizzi et al., 2013).

Die einzige Arbeit, die eine äußere Ischämiebande beschreibt, wurde von Chu et al. angefertigt. Deren Ergebnisse wurden an 18 Patienten mit akutem retinalen Gefäßverschluss erhoben und entsprechen denen der selbst durchgeführten Auswertung: Es lässt sich eine hyperreflektive Bande innerhalb der OPL beschreiben, die etwa vier Wochen nach Beginn der Ischämie nicht mehr darstellbar ist. Diese ist auf ischämisch veränderte Areale begrenzt und lässt eine scheinbar verdickte ONL vermuten. Eine Untersuchung bezüglich deren Durchgängigkeit oder Längenausdehnung wurde nicht durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Veränderungen im OCT mit der durch die Ischämie hervorgerufenen Abschattung in der Fundusfotographie verglichen und entschieden, welche Methode eine bessere Aussage über den Grad des verursachten Schadens erlaubt. Chu et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die OCT-Technologie hierfür besser geeignet sei: Ischämische Veränderungen seien besser erkennbar, was die Schwere des Schadens leichter abschätzen lässt. Eine vorhandene Ischämiebande werten sie als einen wichtigen Indikator für eine bestehende Ischämie, da diese im OCT bereits bei nur geringen Anzeichen in der Fundusfotographie deutlich zu sehen ist (Chu et al., 2013).

4.1.2 Ergebnisse zur Bildgebung mittels FAF

Die FAF wird bei vielen Arbeiten zusammen mit Veränderungen im OCT oder der FLA beschrieben. Die Ergebnisse stimmen grundsätzlich überein: In der FAF führt das Netzhautödem zu einer Blockade des Signals. Die Hypofluoreszenz ist auf das veränderte Areal begrenzt und kann entweder generalisiert oder nur fokal auftreten. Mit der Abnahme des Netzhautödems zeigt sich wieder ein normales FAF-Signal (Invernizzi et al., 2013, Mathew et al., 2010, Schmitz-Valckenberg et al., 2008). Mathew et al. fügen hinzu, dass bei einer sehr dünnen Retina, zum Beispiel nach Atrophie, erhöhte FAF-Signale nachweisbar sind. Dieses Phänomen hat sich bei unseren Untersuchungen nicht gezeigt (Mathew et al., 2010).

Das Bild der „frosted branches“, gekennzeichnet durch eine perivenöse Abschattung und periarterielle Hyperfluoreszenz, wurde bisher nur im Zusammenhang mit einer Prästase beschrieben (Invernizzi et al., 2013). In der eigenen Arbeit zeigt es sich sowohl bei arteriell als auch venös bedingten Ischämien. Deren Aussehen kann jedoch stark variieren: Die Veränderungen waren zum einen als farnartiges Muster in zentraler Position auffindbar, sie konnten aber auch in milder ausgeprägter Form peripher nachgewiesen werden. Inwiefern hier andere Mechanismen ursächlich sind und nur die Bildgebung ähnlich erscheint, müsste allerdings weiterführend untersucht werden.

Die Darstellung der FAF bei Prästase ist von einem finalen venösen Verschluss klar abzugrenzen. Bei Letzterem zeigen sich unter anderem petaloide (kronblattartige) Autofluoreszenzen bei Makulaödem und Hyperfluoreszenzen bei subretinaler Flüssigkeit sowie harten Exsudaten (Sekiryu et al., 2012).

4.2 Histologische und molekulare Untersuchungen zur ischämischen Retina

4.2.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse im SD-OCT mit histologischen Veränderungen der ischämischen Retina bei Tiermodellen

Des Weiteren fanden ausführliche Arbeiten bezüglich histologischer Veränderungen der ischämischen Retina an Tiermodellen statt.

Hayreh et al. konnten bereits 1980 durch Untersuchungen an Affen anhand eines experimentellen ZAV feststellen, dass die Netzhaut nach einer Ischämiezeit von mehr als 105 Minuten irreparable Schädigungen aufweist. Im Licht- und Elektronenmikroskop zeigte sich, dass nur innere Teile der Retina geschädigt waren. Die Photorezeptoren und äußeren Netzhautanteile stellten sich als normal heraus. Die größte Empfindlichkeit gegenüber einer Minderversorgung zeigten die Ganglienzellen, gefolgt von Bipolar- und Gliazellen (Hayreh and Weingeist, 1980).

Weitere Untersuchungen ergaben, dass bei einer temporären Abklemmung der retinalen Zentralarterie von Affen die Verschlussdauer direkt mit dem Grad der Atrophie des Sehnervenkopfes und der inneren Netzhautschichten korreliert (Hayreh and Jonas, 2000, Hayreh et al., 2004).

Spätere Studien weisen zudem darauf hin, dass auch in den äußeren Netzhautanteilen geringe Zellverluste stattfinden (Buchi, 1992, Goldenberg-Cohen et al., 2008, Moroni et al., 1993). Goldenberg et al. unterschieden bei ihren Untersuchungen an Ratten zwischen einer milden und schweren Form des ZAV. Die Ischämie wurde durch einen Laser nach Injektion von Rosa Bengal in den Augen ausgelöst. Zwei verschiedene Intensitäten der Laserbehandlung sollten so eine milde oder schwere Form des ZAV induzieren. Bei beiden Formen trat eine verdickte Netzhaut im akuten Stadium auf, alle inneren Netzhautschichten waren vergrößert und geschwollen. Nach 21 Tagen war die Retina aufgrund von Atrophie deutlich geschmälert (siehe Abbildung 27) (Goldenberg-Cohen et al., 2008).

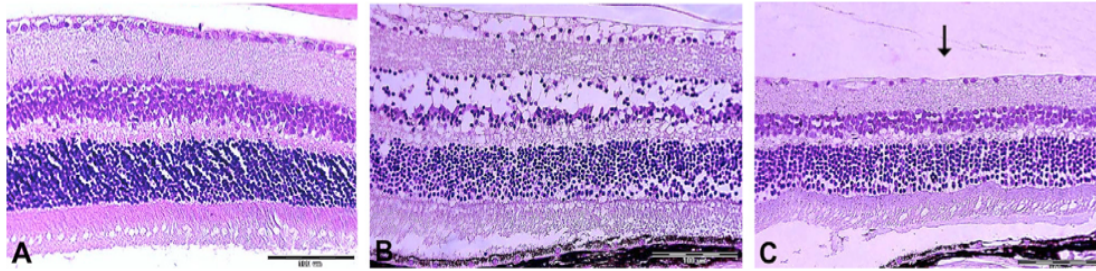


Abbildung 27: (A) Normale Histologie des Kontrollauges. (B) Histologischer Befund 24 Stunden nach Induktion eines ZAV: Deutliche Schwellung innerer Netzhautschichten. (C) Histologischer Befund nach 21 Tagen: Atrophie innerer Netzhautschichten (Goldenberg-Cohen et al., 2008).

Bei der milden Form des ZAV wurden apoptotische Zellen nur in den inneren Schichten der Retina nachgewiesen, die schwere Form wies hingegen auch geringe Apoptosen in den äußeren Netzhautanteilen auf. Es bestand eine positive Korrelation zwischen Schweregrad des ZAV und Anzahl an apoptotischen Zellen. Die Zahl untergegangener retinaler Ganglienzellen schwankte von 20% bei der milden Form und bis zu 70% bei der schweren Form eines ZAV (Goldenberg-Cohen et al., 2008).

Die genannten histologischen Untersuchungen unterstreichen die Bedeutung des hochauflösenden SD-OCT in der augenärztlichen Tätigkeit. Die Ergebnisse an Tiermodellen zeigen deutliche Parallelen zu den beobachteten Veränderungen im OCT. Die Verdickung der Netzhaut bleibt vornehmlich auf innere Schichten beschränkt, es können jedoch auch äußere Netzhautanteile zusätzlich betroffen sein. Dickenveränderungen in den äußeren Netzhautschichten könnten auch im OCT auf besonders schwere Verläufe hinweisen. Ebenso steht die Visualisierung der Atrophie nach 4 – 6 Wochen im Einklang mit den histologischen Ergebnissen, was den gebräuchlichen Begriff der „in-vivo-Histologie“ nochmals bestärkt.

4.2.2 Molekulare Untersuchungen zur ischämischen Retina

Es ist bekannt, dass eine Hypoxie in der Retina der Ratte eine erhöhte Permeabilität der Blutgefäße und eine Störung der inneren Blut-Retina-Schranke verursacht. Die äußere Blut-Retina-Schranke scheint intakt zu bleiben, auch wenn die Räume zwischen den Zellen des RPE geweitet sind (Kaur et al., 2007).

Des Weiteren ergaben molekulare Untersuchungen an Ratten, dass in der ischämischen Retina verschiedene Proteine vermehrt gebildet werden. Darunter finden sich auch vasoaktive Substanzen, wie zum Beispiel der „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und Stickstoff (NO). Der „hypoxia-inducible factor-1 α “ (HIF-1 α) stimuliert unter Sauerstoffmangel die Bildung von VEGF. Erhöhte Spiegel von VEGF können bis zu 14 Tage nach einem ischämischen Ereignis nachgewiesen werden. Dieser Faktor begünstigt die Ausbildung neuer Gefäße und erhöht zudem die Permeabilität bereits bestehender Blutgefäße. Auch Stickstoff führt zu einer erhöhten Durchgängigkeit in Blutgefäßen und initiiert unter anderem eine Vasodilatation, wodurch der Blutfluss zunimmt. Die Blockade von VEGF mit Anti-VEGF oder Stickstoff mit Melatonin kann die Durchgängigkeit der inneren Blut-Retina-Schranke senken (Kaur et al., 2006, Kaur et al., 2008). Neben vasoaktiven Substanzen werden auch vermehrt Entzündungsmediatoren in Zellen der Netzhaut gebildet. In der ischämischen Retina lässt sich unter anderem das „intercellular adhesion molecule-1“ (ICAM-1) in erhöhter Menge auf Endothelzellen und Leukozyten nachweisen. Dieses Protein lockt Leukozyten an, die eine Entzündungsreaktion auslösen und dabei die Netzhaut schädigen (Portillo et al., 2009).

Unter normalen Bedingungen tragen retinale Gliazellen einen bedeutenden Anteil zur Homöostase und zum Wasserhaushalt der Netzhaut bei. Gesteigertes Flüssigkeitsvolumen, oxidativer Stress und Entzündungsmediatoren führen zu einer Aktivierung der Astrozyten und Müller-Zellen. In ihnen sind erhöhte Spiegel des GFAP (glial fibrillary acidic protein) nachweisbar, das als Kennzeichen für reaktive Astrozyten gilt. Des Weiteren lässt sich eine erhöhte Expression von Aquaporin-4 (AQ4) in Astrozyten und Müller-Zellen nachweisen. Derartige molekulare Veränderungen in den Müller-Zellen führen zu einem gestörten Flüssigkeitstransport und schließlich zu deren Anschwellung (Bringmann et al., 2005, Kaur et al., 2007, Kaur et al., 2008, Reichenbach et al., 2007).

4.3 Die äußere Ischämiebande

Die Anschwellung bei einer akuten Ischämie beschränkt sich nicht ausschließlich auf Astrozyten und Müller-Zellen. Auch Nervenfasern, Ganglienzellen und Bipolarzellen nehmen an Größe zu. Ebenfalls sind geschwollene Dendriten in der OPL nachweisbar (Shakib and Ashton, 1966). Fine et al. haben die OPL in drei Schichten unterteilt: Einen breiten äußeren Teil, der aus Axonen der Rezeptorzellen und Anteilen der Müller-Zellen besteht; daran anschließend ein sehr dünnes Band aus Synapsen; einem weiteren dünnen Band aus verwobenen Neuriten, das direkt an die INL grenzt (Fine and Zimmerman, 1962).

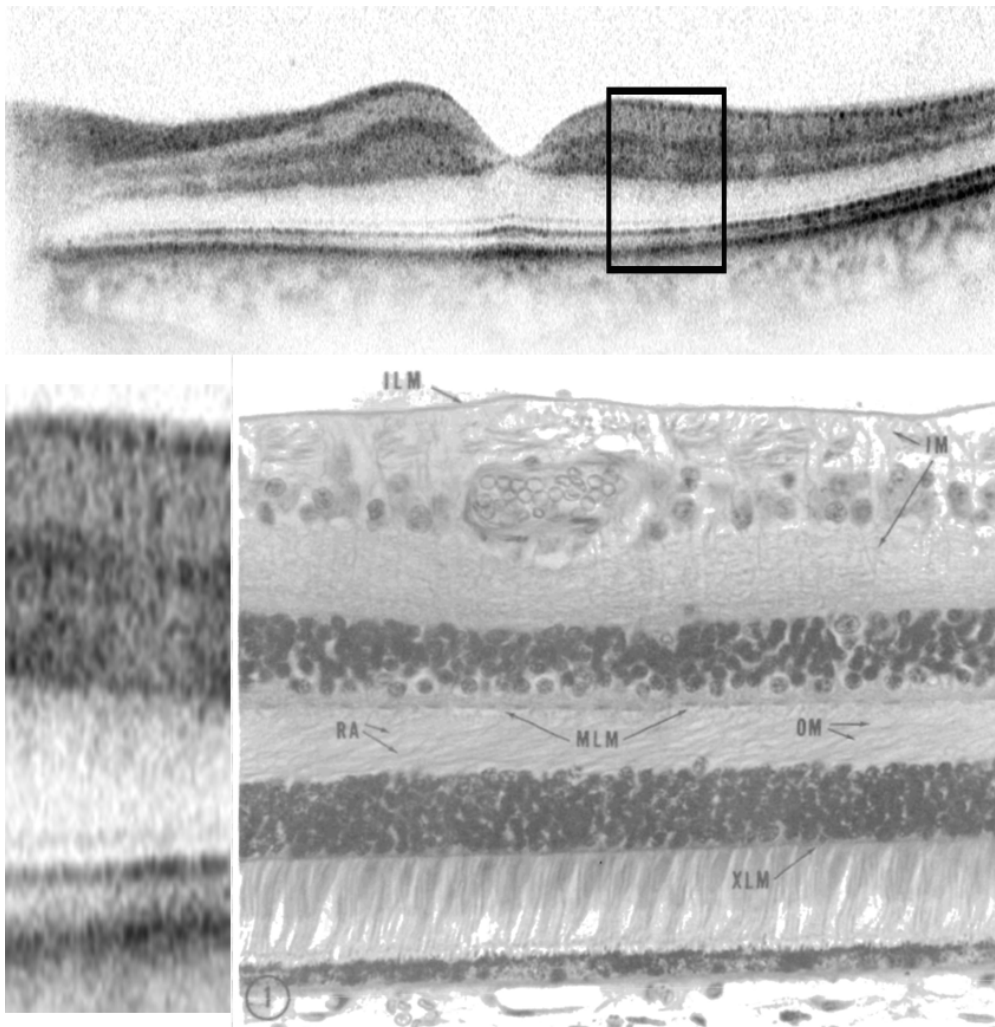


Abbildung 28: Gegenüberstellung von SD-OCT bei akuter Ischämie und Elektronenmikroskopie einer normalen Retina (Elektronenmikroskopie von Fine et al.). Darstellung der „middle limiting membrane“ (MLM) innerhalb der OPL (Fine and Zimmerman, 1962).

Diese beiden dünnen Bänder formen gemeinsam eine Art „mittlere limitierende Membran“. Die eng verwobenen, unzähligen Synapsen und Zellverbindungen verhindern die Passage von Flüssigkeit und Exsudaten (siehe Abbildung 28) (Fine and Zimmerman, 1962).

Es wäre denkbar, dass die Anschwellung der Nervenzellen innerhalb der OPL als eine hyperreflektive Bande im SD-OCT sichtbar wird. Hierfür spricht das nur temporäre Vorhandensein der Ischämiebande, da auch die angeschwollenen Zellen und Nervenfasern über die Zeit an Größe verlieren und schließlich atrophieren. Die Lokalisation der Bande in der Mitte der Retina scheint schlüssig, da diese Region bei einem ischämischen Ereignis aufgrund der dualen Blutversorgung durch die Choroidea und Zentralarterie den Ort mit dem größten Sauerstoffdefizit darstellen kann. Ebenso schwellen auch die Zellen der INL, IPL und GCL an, weshalb analog dazu die innere Netzhaut für einen gewissen Zeitraum hyperreflektiv erscheint.

Parallel zur Anfertigung der eigenen Arbeit erschien ein Artikel von Chu et al. über die Darstellung arterieller Verschlüsse im hochauflösenden SD-OCT, deren Ergebnisse und Vermutungen den eigenen ähneln. Hierbei werden ebenfalls angeschwollene Nervenzellen in der OPL als Ursache für die äußere Ischämiebande angenommen (Chu et al., 2013).

Die äußere Ischämiebande als prognostischer Faktor

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Prognose für eine Visusverbesserung nach retinaler Ischämie. Bei arteriellen Verschlüssen sind das für einen ZAV unter anderem die Verschlussdauer, der Ort des Gefäßverschlusses, das Vorhandensein einer zilioretinalen Arterie und die Ursache des vaskulären Verschlusses. Beim AAV bestimmen ebenso die Verschlussdauer und besonders die Ausdehnung des ischämischen Areals den weiteren Verlauf, da die Mitbeteiligung der Fovea eine deutlich schlechtere zentrale Sehschärfe zur Folge haben kann (Hayreh, 2011).

Mehrere Arbeiten haben untersucht, inwiefern die initiale Sehschärfe für deren Entwicklung einen prognostischen Wert darstellt. Sowohl bei arteriellen als auch venösen Verschlüssen bestehen übereinstimmende Ergebnisse, dass der Anfangsvisus mit der Prognose

für eine Visusverbesserung korreliert (Augsburger and Magargal, 1980, Mason et al., 2008, Rehak and Rehak, 2008, Zhang and Xia, 2002).

In der eigenen Arbeit zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Länge der äußeren Ischämiebande und dem Anfangs- und Endvisus. Je länger die Ischämiebande anfangs ist, desto schlechter sind sowohl Anfangs- als auch Endvisus.

Unter Umständen kann die Länge der äußeren Ischämiebande als ein weiterer prognostischer Faktor für die Entwicklung der Sehschärfe herangezogen werden. Darüber hinaus ist auch deren Lage (foveale Mitbeteiligung) und Veränderung im weiteren Zeitverlauf von bedeutender Rolle.

4.4 Reflektivitätsveränderungen der Retina als Hinweis für eine vorhandene Ischämie

Wie bereits beschrieben zeichnet sich eine akute ischämische Retinopathie durch eine verdickte Netzhaut, veränderte Reflektivitäten innerhalb der Netzhaut mit einer inneren und äußeren Ischämiebande, sowie reduzierten Signalen in der FAF aus. Bei allen in der Arbeit untersuchten 27 Augen sind Veränderungen in der Reflektivität feststellbar. Allerdings finden sich auch solche, bei denen keine oder nur geringe Veränderungen in der FAF und/oder keine wesentlich verdickte Retina im SD-OCT nachweisbar ist, obwohl bei den betroffenen Patienten nach vollständiger augenärztlicher und gegebenenfalls internistischer Untersuchung eine Diagnose gestellt werden konnte (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Patienten ohne charakteristische Netzhautverdickung

	Diagnose		betroffenes Auge	nicht betroffenes Auge
Patient A	ZAV rekanalisiert	NH-Dicke foveal (μm)	243	250
		NH-Dicke nasal (μm)	316	314
		NH-Dicke temporal (μm)	298	304
		Visus	0,9	1
Patient B	AION	NH-Dicke foveal (μm)	206	221
		NH-Dicke nasal (μm)	342	373
		NH-Dicke temporal (μm)	316	353
		Visus	0,1	0,8
Patient C	ZAV rekanalisiert	NH-Dicke foveal (μm)	222	212
		NH-Dicke nasal (μm)	bei CNV: 432	338
		NH-Dicke temporal (μm)	312	323
		Visus	0,3	0,7
Patient D	Amaurosis fugax	NH-Dicke foveal (μm)	211	205
		NH-Dicke nasal (μm)	356	356
		NH-Dicke temporal (μm)	357	351
		Visus	0,3	1

Bei zwei dieser vier Augen zeigen sich in der FAF reduzierte Signale, die den Verdacht einer akuten Ischämie erhärten können. Patient A (siehe Abbildung 29) weist eine verlängerte Arm-Retina-Zeit und perivasale Leckagen in der FLA auf, bei den anderen sind jedoch keine auffälligen Veränderungen feststellbar. Alle Patienten zeigen jedoch veränderte Reflektivitäten im SD-OCT.

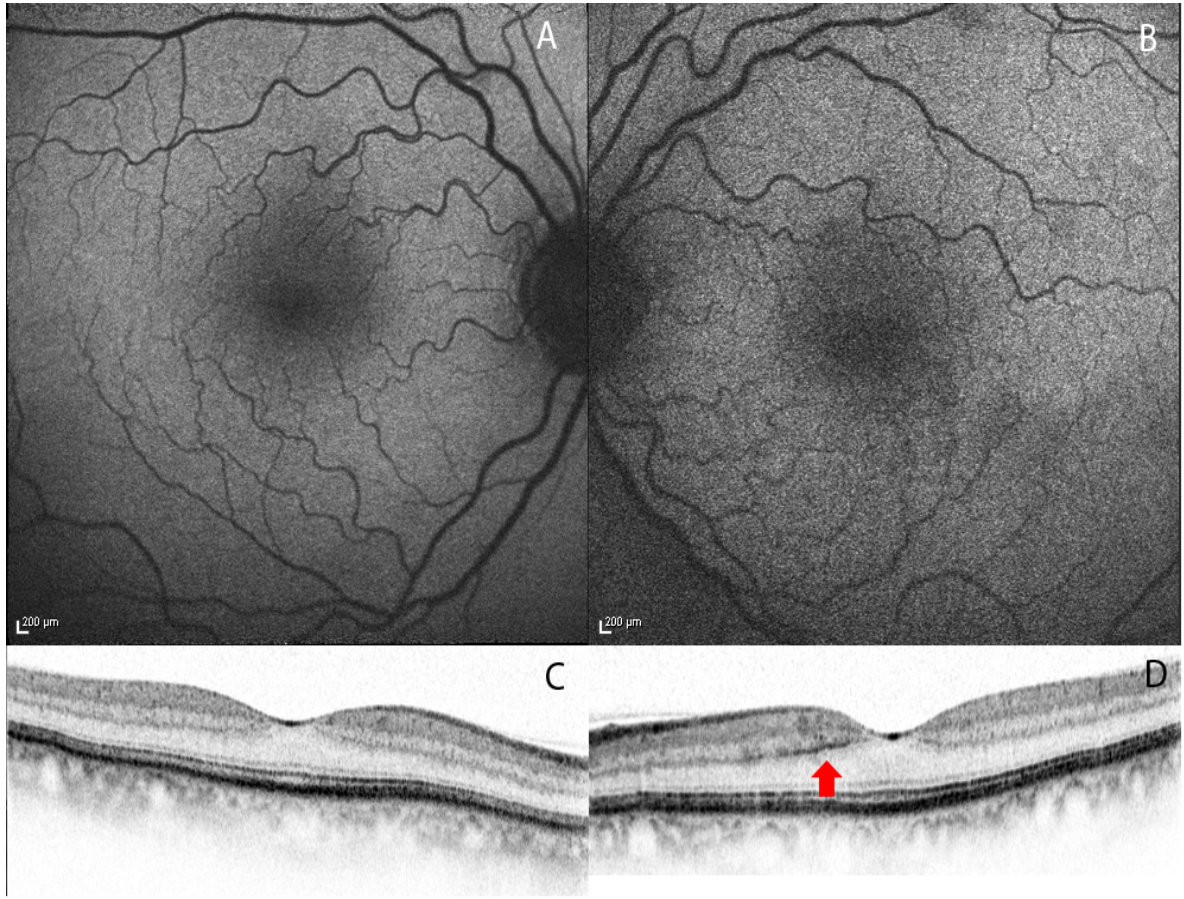


Abbildung 29: Patient A mit deutlicher äußerer Ischämiebande (D) bei nur gering veränderten Signalen in der FAF (B). (A) und (C) entsprechen dem nicht betroffenen Auge.

Es wäre denkbar, dass solche Veränderungen im OCT bei einem nur kurz bestehenden oder inkompletten Verschluss der retinalen Gefäßversorgung auftreten können. Diese Theorie wird dadurch bestärkt, dass Patienten C und D zudem über mehrere Episoden von Amaurosis fugax berichteten.

Demzufolge könnte der Nachweis von Reflektivitätsveränderungen in der Retina, insbesondere der äußeren Ischämiebande, ein wichtiger Hinweis auf eine vorhandene Ischämie sein, auch wenn andere charakteristische Veränderungen fehlen. Diese Vermutung deckt sich mit den Erkenntnissen von Chu et al. Deren Argumentation beruht jedoch auf einem anderen Bewertungskriterium, nämlich der Abschattung in der Fundusfotographie (siehe S. 62) (Chu et al., 2013).

5 Zusammenfassung

Vaskuläre Erkrankungen des Auges verursachen häufig einen plötzlichen Verlust der Sehkraft. Sie sind multifaktorielle Erkrankungen, die vielfach mit schwerwiegenden zerebro- und kardiovaskulären Systemerkrankungen assoziiert sind. Zu den häufigsten primären Gefäßerkrankungen der Netzhaut zählen retinale Gefäßverschlüsse. Ferner verursacht die Minderdurchblutung des optischen Sehnervs einen deutlichen Sehverlust. Abhängig von der zugrunde liegenden Pathogenese besteht eine unterschiedliche Prognose für die weitere Entwicklung der Sehschärfe, wobei nicht entzündliche Prozesse und venöse Verschlüsse in der Regel einen besseren Krankheitsverlauf haben. Die bisherige Diagnostik durch den Augenarzt basierte insbesondere auf der Funduskopie und Beurteilung von FLA-Aufnahmen. Darüber hinaus erlauben neue bildgebende Verfahren mittels SD-OCT eine „in-vivo-Histologie“ der Netzhaut, die neue Einblicke in ablaufende pathologische Prozesse gewähren. Wir untersuchten die morphologischen Veränderungen im SD-OCT und der FAF bei verschiedenen ischämischen Retinopathien, um akut stattfindende Veränderungen und deren Verlauf mittels neuer Bildgebung zu beschreiben.

Insgesamt wurden 27 Augen von 26 Patienten retrospektiv analysiert, die alle im Universitäts-Augenklinikum rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt wurden. Bei 12 Augen lag ein ZAV, bei fünf ein AAV, bei vier eine Prästase, bei weiteren vier eine AION und bei zwei eine Amaurosis fugax vor. Die Auswertung der OCT-Aufnahmen beinhaltete eine Dickenmessung der Netzhaut, die Erfassung der einzelnen Netzhautschichten und eine Beurteilung hinsichtlich reflektiver Veränderungen innerhalb der inneren und äußeren Netzhautschichten. Bei den vorliegenden FAF-Aufnahmen wurden Veränderungen in der Fluoreszenz bewertet.

Akute ischämische Retinopathien stellen sich in der FAF durch Areale verminderter Fluoreszenz dar. Das reduzierte FAF-Signal resultiert aus der Bildung von Netzhautödemen. Je nach zugrunde liegender Erkrankung entstehen diese beim ZAV überwiegend zentral oder beim AAV vorwiegend in der Peripherie. Bei 9 der 27 Augen tritt ein besonderes farnartiges Muster auf, das durch eine reduzierte Fluoreszenz perivenös und ein erhöhtes Signal

periarteriell gekennzeichnet ist. Dieses Phänomen steht in einem Zusammenhang mit Veränderungen der inneren Netzhautreflektivität und könnte Areale mit dem größten Sauerstoffmangel repräsentieren.

Im SD-OCT zeigt sich im akuten Stadium eine verdickte Netzhaut, die fast ausschließlich durch eine Größenzunahme der inneren Netzhautschichten verursacht wird. Zusätzlich imponiert die Retina durch eine erhöhte Reflektivität der inneren Netzhautschichten, was wir als innere Ischämiebande benannt haben. Demgegenüber ist die Reflektivität der äußeren Schichten verringert. Bei jedem zweiten Auge mit einer unterbrochenen inneren Ischämiebande zeigt sich das bereits erwähnte farnartige Muster in der FAF. Die perivenös reduzierten Signale in der FAF korrespondieren mit hyperreflektiven Bereichen der inneren Netzhautschichten. Innerhalb der OPL erscheint zusätzlich eine hyperreflektive Bande, die wir als äußere Ischämiebande bezeichnet haben.

Im Verlauf reduziert sich die Netzhautdicke nach spätestens acht Wochen auf Werte unterhalb der korrespondierenden anderen Augen. Dies wird durch eine nach 2 – 4 Wochen eintretende Atrophie der inneren Netzhautschichten in betroffenen Arealen verursacht. Ferner bildet sich die innere und äußere Ischämiebande innerhalb von 4 – 6 Wochen zurück. Das Signal in der FAF nimmt wieder zu und erreicht eine ähnliche Intensität, die mit dem nicht betroffenen Partnerauge vergleichbar ist. Nach etwa sechs Wochen resultiert die ischämisch veränderte Retina in einer Art „Residualzustand“, der durch eine vollständige Atrophie der inneren Netzhaut und dort vereinzelt vorkommenden hyperreflektiven Arealen gekennzeichnet ist.

Die mittels SD-OCT nachweisbaren morphologischen Veränderungen bei ischämischen Retinopathien korrelieren deutlich mit dem bereits existierenden Kenntnisstand, der anhand von histologischen Studien an Tiermodellen gewonnen werden konnte. Molekularen Untersuchungen zufolge führen die von Netzhautzellen freigesetzten vasoaktiven Substanzen und Entzündungsmediatoren zu deren temporären Anschwellung, was sich im SD-OCT in Form von hyperreflektiven Banden darstellen könnte. Die angeschwollenen Nervenzellen innerhalb der OPL könnten demnach als äußere Ischämiebande sichtbar werden. Deren Nähe zur darunter liegenden Membrana limitans medialis, die den Transport von Flüssigkeit und Exsudaten unterbindet, und deren Lage innerhalb der Mitte der Netzhaut,

die aufgrund der dualen retinalen Blutversorgung den Bereich mit dem größten Sauerstoffdefizit darstellt, bekräftigen diese Annahme. Darüber hinaus kann der Nachweis der beschriebenen Veränderungen als wichtiger Hinweis für eine vorhandene Ischämie ohne nachweisbaren Verschluss gedeutet werden.

6 Danksagung

Ich möchte mich bei all denjenigen bedanken, die zum erfolgreichen Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Besonders danke ich Professor Dr. Maier für die freundliche Überlassung des Themas, die Ermöglichung dieser Arbeit und das damit mir entgegengebrachte Vertrauen, sowie die thematische und wissenschaftliche Wegbegleitung im Laufe dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt zudem Dr. Feucht für die wissenschaftliche Betreuung und die enge Zusammenarbeit. Er unterstützte und förderte mich bei den verschiedensten Problemen immerwährend mit Rat und Tat und hatte für alle erdenklichen Fragen ein offenes Ohr.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Weickert von der Fa. Heidelberg Engineering für die freundliche Bereitstellung des Heidelberg Eye Explorer bedanken.

Ich danke den Mitarbeitern der Augenklinik, hervorzuheben sind Frau Müller, Frau Konarski und Herrn Miedl, für deren tatkräftige Hilfsbereitschaft, die mir bei jedweder organisatorischen Fragestellung während meiner Klinikaufenthalte entgegengebracht worden ist.

Ebenso möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für den bedingungslosen Rückhalt und die liebevolle Unterstützung während der gesamten Zeit des Studiums und der Dissertation von Herzen danken.

Literaturverzeichnis

- AHUJA, R. M., CHATURVEDI, S., ELIOTT, D., JOSHI, N., PUKLIN, J. E. & ABRAMS, G. W. 1999. Mechanisms of retinal arterial occlusive disease in African American and Caucasian patients. *Stroke*, 30, 1506-9.
- ALASIL, T., WANG, K., KEANE, P. A., LEE, H., BANIASADI, N., DE BOER, J. F. & CHEN, T. C. 2012. Analysis of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness by Age, Sex, and Race Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*.
- ALM, A. & BILL, A. 1973. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res*, 15, 15-29.
- ARRUGA, J. & SANDERS, M. D. 1982. Ophthalmologic findings in 70 patients with evidence of retinal embolism. *Ophthalmology*, 89, 1336-47.
- ASEFZADEH, B. & NINYO, K. 2008. Longitudinal analysis of retinal changes after branch retinal artery occlusion using optical coherence tomography. *Optometry*, 79, 85-9.
- AUGSBURGER, J. J. & MAGARGAL, L. E. 1980. Visual prognosis following treatment of acute central retinal artery obstruction. *Br J Ophthalmol*, 64, 913-7.
- BHARADWAJ, A. S., APPUKUTTAN, B., WILMARTH, P. A., PAN, Y., STEMPEL, A. J., CHIPPS, T. J., BENEDETTI, E. E., ZAMORA, D. O., CHOI, D., DAVID, L. L. & SMITH, J. R. 2013. Role of the retinal vascular endothelial cell in ocular disease. *Prog Retin Eye Res*, 32, 102-80.
- BILL, A. & SPERBER, G. O. 1990. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye (Lond)*, 4 (Pt 2), 319-25.
- BINDEWALD, A., JORZIK, J. J., LOESCH, A., SCHUTT, F. & HOLZ, F. G. 2004. Visualization of retinal pigment epithelial cells in vivo using digital high-resolution confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol*, 137, 556-8.
- BINDEWALD, A., JORZIK, J. J., ROTH, F. & HOLZ, F. G. 2005. [cSLO digital fundus autofluorescence imaging]. *Ophthalmologe*, 102, 259-64.
- BOTTOS, J. M., AGGIO, F. B., DIB, E. & FARAH, M. E. 2008. Impending central retinal vein occlusion associated with cilioretinal artery obstruction. *Clin Ophthalmol*, 2, 665-8.
- BRINGMANN, A., UCKERMANN, O., PANNICKE, T., IANDIEV, I., REICHENBACH, A. & WIEDEMANN, P. 2005. Neuronal versus glial cell swelling in the ischaemic retina. *Acta Ophthalmol Scand*, 83, 528-38.
- BROWN, G. C., MOFFAT, K., CRUESS, A., MAGARGAL, L. E. & GOLDBERG, R. E. 1983. Cilioretinal artery obstruction. *Retina*, 3, 182-7.
- BUCHI, E. R. 1992. [Degeneration of retinal cells of the rat in pressure-induced ischemia-reperfusion damage: an electron microscopy study]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 200, 494-7.
- BUONO, L. M., FOROOZAN, R., SERGOTT, R. C. & SAVINO, P. J. 2002. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol*, 13, 357-61.

- BURGOYNE, C. F. & MORRISON, J. C. 2001. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *J Glaucoma*, 10, S16-8.
- CAMPBELL, M. & HUMPHRIES, P. 2012. The blood-retina barrier: tight junctions and barrier modulation. *Adv Exp Med Biol*, 763, 70-84.
- CASTRO LIMA, V., RODRIGUES, E. B., NUNES, R. P., SALLUM, J. F., FARAH, M. E. & MEYER, C. H. 2011. Simultaneous confocal scanning laser ophthalmoscopy combined with high-resolution spectral-domain optical coherence tomography: a review. *J Ophthalmol*, 2011, 743670.
- CATIER, A., PAQUES, M. & GAUDRIC, A. 2003. Retinal vasospasm in a case of impending central retinal vein occlusion. *Retina*, 23, 415-7.
- CHOMA, M., SARUNIC, M., YANG, C. & IZATT, J. 2003. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*, 11, 2183-9.
- CHOPDAR, A. 1984. Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Arch Ophthalmol*, 102, 85-7.
- CHU, Y. K., HONG, Y. T., BYEON, S. H. & KWON, O. W. 2013. IN VIVO DETECTION OF ACUTE ISCHEMIC DAMAGES IN RETINAL ARTERIAL OCCLUSION WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY: A "Prominent Middle Limiting Membrane Sign". *Retina*.
- COCHARD-MARIANOWSKI, C., LAMIREL, C. & BIOUSSE, V. 2009. [Vascular transient monocular visual loss]. *J Fr Ophthalmol*, 32, 765-9.
- CORNUT, P. L., BIEBER, J., BECCAT, S., FORTOUL, V., POLI, M., FELDMAN, A., DENIS, P. & BURILLON, C. 2012. [Spectral domain OCT in eyes with retinal artery occlusion]. *J Fr Ophthalmol*, 35, 606-13.
- COUPLAND, S. E. & BECHRAKIS, N. E. 2008. Anatomie von Netzhaut, Aderhaut und Glaskörper. In: KELLNER, U. & WACHTLIN, J. (eds.) *Retina*. Stuttgart: Thieme.
- CROES, K. & KUREK, E. 2005. New Heidelberg Angiograph offers valuable detail. *Retinal Physician*, September.
- DELAEY, C. & VAN DE VOORDE, J. 2000. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res*, 32, 249-56.
- DEMIRKAYA, N., VAN DIJK, H. W., VAN SCHUPPEN, S. M., ABRAMOFF, M. D., GARVIN, M. K., SONKA, M., SCHLINGEMANN, R. O. & VERBRAAK, F. D. 2013. Effect of age on individual retinal layer thickness in normal eyes as measured with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 54, 4934-40.
- DITHMAR, S. & HOLZ, F. G. 2008. *Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde*, Berlin, Springer.
- FELTGEN, N. 2008a. Arterielle Verschlüsse. In: KELLNER, U. & WACHTLIN, J. (eds.) *Retina*. Stuttgart: Thieme.
- FELTGEN, N. 2008b. Venenverschlüsse. In: KELLNER, U. & WACHTLIN, J. (eds.) *Retina*. Stuttgart: Thieme.
- FELTGEN, N. 2012. Retinale arterielle Verschlüsse. In: JOUSSEN, A. M. (ed.) *Retinale Gefäßerkrankungen*. Berlin: Springer.
- FELTGEN, N., SCHMIDT, D. & HANSEN, L. 2003. [Occlusion of the retinal artery]. *Ophthalmologe*, 100, 651-65; quiz 666-7.

- FINE, B. S. & ZIMMERMAN, L. E. 1962. Muller's cells and the "middle limiting membrane" of the human retina. An electron microscopic study. *Invest Ophthalmol*, 1, 304-26.
- FOULDS, W. S. 1990. The choroidal circulation and retinal metabolism--an overview. *Eye (Lond)*, 4 (Pt 2), 243-8.
- GAUNTT, C. D., WILLIAMSON, T. H. & SANDERS, M. D. 1999. Relationship of the distal optic nerve sheath to the circle of Zinn. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 237, 642-7.
- GEITZENAUER, W., HITZENBERGER, C. K. & SCHMIDT-ERFURTH, U. M. 2011. Retinal optical coherence tomography: past, present and future perspectives. *Br J Ophthalmol*, 95, 171-7.
- GOLDENBERG-COHEN, N., DADON, S., AVRAHAM, B. C., KRAMER, M., HASANREISOGLU, M., ELDAR, I., WEINBERGER, D. & BAHAR, I. 2008. Molecular and histological changes following central retinal artery occlusion in a mouse model. *Exp Eye Res*, 87, 327-33.
- GREHN, F. 2012. *Augenheilkunde*, Berlin, Springer.
- HASSENSTEIN, A. & MEYER, C. H. 2009. Clinical use and research applications of Heidelberg retinal angiography and spectral-domain optical coherence tomography - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*, 37, 130-43.
- HAYREH, S. S. 1962. The Ophthalmic Artery: Iii. Branches. *Br J Ophthalmol*, 46, 212-47.
- HAYREH, S. S. 1974a. Anterior ischaemic optic neuropathy. I. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol*, 58, 955-63.
- HAYREH, S. S. 1974b. Anterior ischaemic optic neuropathy. II. Fundus on ophthalmoscopy and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol*, 58, 964-80.
- HAYREH, S. S. 1974c. Anterior ischaemic optic neuropathy. III. Treatment, prophylaxis, and differential diagnosis. *Br J Ophthalmol*, 58, 981-9.
- HAYREH, S. S. 1983. Physiological anatomy of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol*, 6, 85-93.
- HAYREH, S. S. 1990. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye (Lond)*, 4 (Pt 2), 273-89.
- HAYREH, S. S. 1994. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol*, 42, 109-32.
- HAYREH, S. S. 2001. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res*, 20, 563-93.
- HAYREH, S. S. 2009. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*, 28, 34-62.
- HAYREH, S. S. 2011. Acute retinal arterial occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*, 30, 359-94.
- HAYREH, S. S. 2013. Ischemic optic neuropathies - where are we now? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 251, 1873-84.
- HAYREH, S. S. & JONAS, J. B. 2000. Optic disk and retinal nerve fiber layer damage after transient central retinal artery occlusion: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol*, 129, 786-95.
- HAYREH, S. S., PIEGORS, D. J. & HEISTAD, D. D. 1997. Serotonin-induced constriction of ocular arteries in atherosclerotic monkeys. Implications for ischemic disorders of the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol*, 115, 220-8.
- HAYREH, S. S., PODHAJSKY, P. A. & ZIMMERMAN, B. 1998. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 125, 509-20.

- HAYREH, S. S., PODHAJSKY, P. A. & ZIMMERMAN, M. B. 2009a. Branch Retinal Artery Occlusion: Natural History of Visual Outcome. *Ophthalmology*, 116, 1188-94 e1-4.
- HAYREH, S. S., PODHAJSKY, P. A. & ZIMMERMAN, M. B. 2009b. Retinal artery occlusion: associated systemic and ophthalmic abnormalities. *Ophthalmology*, 116, 1928-36.
- HAYREH, S. S. & WEINGEIST, T. A. 1980. Experimental occlusion of the central artery of the retina. IV: Retinal tolerance time to acute ischaemia. *Br J Ophthalmol*, 64, 818-25.
- HAYREH, S. S. & ZIMMERMAN, M. B. 2005. Central retinal artery occlusion: visual outcome. *Am J Ophthalmol*, 140, 376-91.
- HAYREH, S. S. & ZIMMERMAN, M. B. 2008a. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 246, 1029-46.
- HAYREH, S. S. & ZIMMERMAN, M. B. 2008b. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome. *Ophthalmology*, 115, 298-305 e2.
- HAYREH, S. S., ZIMMERMAN, M. B., KIMURA, A. & SANON, A. 2004. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res*, 78, 723-36.
- HELB, H. M., CHARBEL ISSA, P., FLECKENSTEIN, M., SCHMITZ-VALCKENBERG, S., SCHOLL, H. P., MEYER, C. H., ETER, N. & HOLZ, F. G. 2010. Clinical evaluation of simultaneous confocal scanning laser ophthalmoscopy imaging combined with high-resolution, spectral-domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*, 88, 842-9.
- HICKAM, J. B., FRAYSER, R. & ROSS, J. C. 1963. A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means. *Circulation*, 27, 375-85.
- HIRNEISS, C., KAMPIK, A. & KERNT, M. 2013. [Visual loss in the elderly: what is important for the general practitioner?]. *MMW Fortschr Med*, 155, 39-42.
- HO, J. K., STANFORD, M., SHARIATI, M. A., DALAL, R. & LIAO, Y. J. 2013. Optical Coherence Tomography Study of Experimental Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Histologic Confirmation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.
- HOSOYA, K. & TACHIKAWA, M. 2012. The inner blood-retinal barrier: molecular structure and transport biology. *Adv Exp Med Biol*, 763, 85-104.
- HUANG, D., SWANSON, E. A., LIN, C. P., SCHUMAN, J. S., STINSON, W. G., CHANG, W., HEE, M. R., FLOTTE, T., GREGORY, K., PULIAFITO, C. A. & ET AL. 1991. Optical coherence tomography. *Science*, 254, 1178-81.
- INVERNIZZI, A., PELLEGRINI, M., GIANI, A. & STAURENGHI, G. 2013. Multi-imaging interpretation in impending central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 97, 1080, 1087.
- IONDT 1995. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. *JAMA*, 273, 625-32.
- IONDT 1996. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol*, 114, 1366-74.
- IVANISEVIC, M. & KARELOVIC, D. 2001. The incidence of central retinal artery occlusion in the district of Split, Croatia. *Ophthalmologica*, 215, 245-6.

- JANDECK, C. 2008. Anteriore ischämische Optikusneuropathie. In: KELLNER, U. & WACHTLIN, J. (eds.) *Retina*. Stuttgart: Thieme.
- JUSTICE, J., JR. & LEHMANN, R. P. 1976. Cilioretinal arteries. A study based on review of stereo fundus photographs and fluorescein angiographic findings. *Arch Ophthalmol*, 94, 1355-8.
- KAUR, C., FOULDS, W. S. & LING, E. A. 2008. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res*, 27, 622-47.
- KAUR, C., SIVAKUMAR, V. & FOULDS, W. S. 2006. Early response of neurons and glial cells to hypoxia in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47, 1126-41.
- KAUR, C., SIVAKUMAR, V., YONG, Z., LU, J., FOULDS, W. S. & LING, E. A. 2007. Blood-retinal barrier disruption and ultrastructural changes in the hypoxic retina in adult rats: the beneficial effect of melatonin administration. *J Pathol*, 212, 429-39.
- KELLNER, U. 2008. Physiologie und Pathophysiologie der Retina und des Glaskörpers. In: KELLNER, U. & WACHTLIN, J. (eds.) *Retina*. Stuttgart: Thieme.
- KENNEDY, B. & MALICKI, J. 2009. What drives cell morphogenesis: a look inside the vertebrate photoreceptor. *Dev Dyn*, 238, 2115-38.
- KIERNAN, D. F., MIELER, W. F. & HARIPRASAD, S. M. 2010. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am J Ophthalmol*, 149, 18-31.
- KIM, N. R. & CHIN, H. S. 2010. Progression of impending central retinal vein occlusion to the ischemic variant following intravitreal bevacizumab. *Korean J Ophthalmol*, 24, 179-81.
- KLATT, C., PURTSKHVANIDZE, K., HASSELBACH, H., TREUMER, F., HILLENKAMP, J. & ROIDER, J. 2010. [Retrospective case analysis of ophthalmological and systemic risk factors in patients with retinal vascular occlusion]. *Ophthalmologe*, 107, 446-51.
- KUR, J., NEWMAN, E. A. & CHAN-LING, T. 2012. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res*, 31, 377-406.
- LANG, G. E. & LANG, S. J. 2012. [Venous and arterial occlusions of the retina]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 229, 73-90; quiz 91-2.
- LANG, G. K. 2008. *Augenheilkunde*, Stuttgart, Thieme.
- LEAVITT, J. A., LARSON, T. A., HODGE, D. O. & GULLERUD, R. E. 2011. The incidence of central retinal artery occlusion in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol*, 152, 820-3 e2.
- LEE, D. H., LEE, S. J. & YOON IE, N. 2010. Clinical progress in impending central retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol*, 24, 83-8.
- MASON, J. O., 3RD, SHAH, A. A., VAIL, R. S., NIXON, P. A., READY, E. L. & KIMBLE, J. A. 2008. Branch retinal artery occlusion: visual prognosis. *Am J Ophthalmol*, 146, 455-7.
- MATHEW, R., PAPAVALSILEIOU, E. & SIVAPRASAD, S. 2010. Autofluorescence and high-definition optical coherence tomography of retinal artery occlusions. *Clin Ophthalmol*, 4, 1159-63.
- MCALLISTER, I. L. 2012. Central retinal vein occlusion: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*, 40, 48-58.

- MIEZIEWSKA, K. 1996. The interphotoreceptor matrix, a space in sight. *Microsc Res Tech*, 35, 463-71.
- MORONI, F., LOMBARDI, G., PELLEGRINI-FAUSSONE, S. & MORONI, F. 1993. Photochemically-induced lesion of the rat retina: a quantitative model for the evaluation of ischemia-induced retinal damage. *Vision Res*, 33, 1887-91.
- MREJEN, S. & SPAIDE, R. F. 2013. Optical coherence tomography: Imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol*.
- MURTHY, R., GROVER, S. & CHALAM, K. 2010. Sequential spectral domain OCT documentation of retinal changes after branch retinal artery occlusion. *Clin Ophthalmol*, 4, 327-9.
- NENTWICH, M. M. & KAMPIK, A. 2012. [Emergency checklist: acute disturbance of eyesight]. *MMW Fortschr Med*, 154, 62-3.
- NEWMAN, N. J., SCHERER, R., LANGENBERG, P., KELMAN, S., FELDON, S., KAUFMAN, D., DICKERSIN, K. & ISCHEMIC OPTIC NEUROPATHY DECOMPRESSION TRIAL RESEARCH, G. 2002. The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. *Am J Ophthalmol*, 134, 317-28.
- OLVER, J. M., SPALTON, D. J. & MCCARTNEY, A. C. 1994. Quantitative morphology of human retrolaminar optic nerve vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35, 3858-66.
- ONDA, E., CIOFFI, G. A., BACON, D. R. & VAN BUSKIRK, E. M. 1995. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*, 120, 92-102.
- PARVER, L. M. 1991. Temperature modulating action of choroidal blood flow. *Eye (Lond)*, 5 (Pt 2), 181-5.
- PIERRO, L., GAGLIARDI, M., IULIANO, L., AMBROSI, A. & BANDELLO, F. 2012. Retinal nerve fiber layer thickness reproducibility using seven different OCT instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53, 5912-20.
- PODOLEANU, A. G. & ROSEN, R. B. 2008. Combinations of techniques in imaging the retina with high resolution. *Prog Retin Eye Res*, 27, 464-99.
- PORTILLO, J. A., OKENKA, G., KERN, T. S. & SUBAUSTE, C. S. 2009. Identification of primary retinal cells and ex vivo detection of proinflammatory molecules using flow cytometry. *Mol Vis*, 15, 1383-9.
- PROVIS, J. M., PENFOLD, P. L., CORNISH, E. E., SANDERCOE, T. M. & MADIGAN, M. C. 2005. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom*, 88, 269-81.
- RECCHIA, F. M. & BROWN, G. C. 2000. Systemic disorders associated with retinal vascular occlusion. *Curr Opin Ophthalmol*, 11, 462-7.
- REHAK, J. & REHAK, M. 2008. Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. *Curr Eye Res*, 33, 111-31.
- REICHENBACH, A., WURM, A., PANNICKE, T., IANDIEV, I., WIEDEMANN, P. & BRINGMANN, A. 2007. Muller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245, 627-36.
- RITTER, M., SACU, S., DEAK, G. G., KIRCHER, K., SAYEGH, R. G., PRUENTE, C. & SCHMIDT-ERFURTH, U. M. 2012. In vivo identification of alteration of inner neurosensory layers in branch retinal artery occlusion. *Br J Ophthalmol*, 96, 201-7.
- RUDKIN, A. K., LEE, A. W. & CHEN, C. S. 2010. Vascular risk factors for central retinal artery occlusion. *Eye (Lond)*, 24, 678-81.

- SAKATA, L. M., DELEON-ORTEGA, J., SAKATA, V. & GIRKIN, C. A. 2009. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*, 37, 90-9.
- SALOMON, O., HUNA-BARON, R., MOISSEIEV, J., ROSENBERG, N., RUBOVITZ, A., STEINBERG, D. M., DAVIDSON, J., SELA, B. A. & SELIGSOHN, U. 2001. Thrombophilia as a cause for central and branch retinal artery occlusion in patients without an apparent embolic source. *Eye (Lond)*, 15, 511-4.
- SCHMIDT, D., HETZEL, A., GEIBEL-ZEHENDER, A. & SCHULTE-MONTING, J. 2007. Systemic diseases in non-inflammatory branch and central retinal artery occlusion--an overview of 416 patients. *Eur J Med Res*, 12, 595-603.
- SCHMIDT, D. & NESS, T. 2006. [Giant cell arteritis (arteriitis temporalis, arteriitis cranialis)]. *Ophthalmologe*, 103, 293-5.
- SCHMIDT, D., SCHUMACHER, M. & FELTGEN, N. 2009. Circadian incidence of non-inflammatory retinal artery occlusions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 247, 491-4.
- SCHMIDT, D. P., SCHULTE-MONTING, J. & SCHUMACHER, M. 2002. Prognosis of central retinal artery occlusion: local intraarterial fibrinolysis versus conservative treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23, 1301-7.
- SCHMITZ-VALCKENBERG, S., HOLZ, F. G., BIRD, A. C. & SPAIDE, R. F. 2008. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina*, 28, 385-409.
- SCHUMACHER, M., SCHMIDT, D., JURKLIES, B., GALL, C., WANKE, I., SCHMOOR, C., MAIER-LENZ, H., SOLYMOSI, L., BRUECKMANN, H., NEUBAUER, A. S., WOLF, A., FELTGEN, N. & GROUP, E. A.-S. 2010. Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology*, 117, 1367-75 e1.
- SEKIRYU, T., IIDA, T., SAKAI, E., MARUKO, I., OJIMA, A. & SUGANO, Y. 2012. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography findings in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol*, 2012, 638064.
- SHAKIB, M. & ASHTON, N. 1966. II. Ultrastructural changes in focal retinal ischaemia. *Br J Ophthalmol*, 50, 325-84.
- SLOTNICK, S. & SHERMAN, J. 2012. Panoramic autofluorescence: highlighting retinal pathology. *Optom Vis Sci*, 89, E575-84.
- STAURENGHI, G., SADDA, S., CHAKRAVARTHY, U., SPAIDE, R. F. & INTERNATIONAL NOMENCLATURE FOR OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY, P. 2014. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: The IN*OCT Consensus. *Ophthalmology*.
- STEINBERG, R. H., FISHER, S. K. & ANDERSON, D. H. 1980. Disc morphogenesis in vertebrate photoreceptors. *J Comp Neurol*, 190, 501-8.
- TROUTT, L. L. & BURNSIDE, B. 1988. Microtubule polarity and distribution in teleost photoreceptors. *J Neurosci*, 8, 2371-80.
- VARMA, D. D., CUGATI, S., LEE, A. W. & CHEN, C. S. 2013. A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management. *Eye (Lond)*, 27, 688-97.
- WEBB, R. H. & HUGHES, G. W. 1981. Scanning laser ophthalmoscope. *IEEE Trans Biomed Eng*, 28, 488-92.

- WEBB, R. H., HUGHES, G. W. & DELORI, F. C. 1987. Confocal scanning laser ophthalmoscope. *Appl Opt*, 26, 1492-9.
- WILLIAMS, D. S., ARIKAWA, K. & PAALLYSAHO, T. 1990. Cytoskeletal components of the adherens junctions between the photoreceptors and the supportive Muller cells. *J Comp Neurol*, 295, 155-64.
- WING, G. L., BLANCHARD, G. C. & WEITER, J. J. 1978. The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 17, 601-7.
- WOLF-SCHNURRBUSCH, U. E., CEKIC, L., BRINKMANN, C. K., ILIEV, M. E., FREY, M., ROTHENBUEHLER, S. P., ENZMANN, V. & WOLF, S. 2009. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50, 3432-7.
- WOLF, A., SCHUMACHER, M., NEUBAUER, A. S., SCHMOOR, C., GALL, C., JURKLIES, B., WANKE, I., SOLYMOSI, L., BRUCKMANN, H., SCHMIDT, D., FELTGEN, N. & EUROPEAN ASSESSMENT GROUP FOR LYSIS IN THE EYE STUDIEN, G. 2010. [Comparison of superselective intraarterial fibrinolysis with conservative therapy. Use in patients with acute non-arteritic central retinal artery occlusion]. *Ophthalmologie*, 107, 799-805.
- WONG, T. Y., LARSEN, E. K., KLEIN, R., MITCHELL, P., COUPER, D. J., KLEIN, B. E., HUBBARD, L. D., SISCOVICK, D. S. & SHARRETT, A. R. 2005. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*, 112, 540-7.
- YUZURIHARA, D. & IJIMA, H. 2004. Visual outcome in central retinal and branch retinal artery occlusion. *Jpn J Ophthalmol*, 48, 490-2.
- ZHANG, H. & XIA, Y. 2002. [Analysis of visual prognosis and correlative factors in retinal vein occlusion]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 38, 98-102.
- ZHANG, H. U. 1994. Scanning Electron-Microscopic Study of Corrosion Casts on Retinal and Choroidal Angioarchitecture in Man and Animals. *Prog Retin Eye Res*, 13, 243-270.