

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Geerling

**Analyse retinaler Schichtdicken bei Patienten mit nicht-arteriitischer
anteriorer Optikusneuropathie zur Visusprognose**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von Ibrahim Handoko

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Rainer Guthoff

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht

Meiner Familie

Vorträge:

Handoko I., Ackermann P., Ringelstein M., Albrecht P., Geerling G., Aktas O., Guthoff R. Analyse retinaler Schichtdicken bei Patienten nach NAION. 75. Vortrag bei der 180. Versammlung des Vereins Rheinisch-Westfälischer Augenärzte in Düsseldorf vom 26.01.18 – 27.01.18

Guthoff R, Handoko I, Albrecht P, Ringelstein M, Aktas P, Geerling G. Macular and optic disc head morphology on OCT and correlation with visual acuity in patients with non-arteriitic anterior ischemic optic neuropathy. Euretina Paris 05. - 08.09.2019

Zusammenfassung

Die nicht-arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) ist eine Erkrankung des Sehnervenkopfes, die mit einem plötzlichen schmerzlosen einseitigen Visusverlust einhergeht. 21% der Patienten mit einem initialen Visus von unter 0,5 LogMar (0,33 dec.) zeigen nach 6 bis 11 Wochen eine Verbesserung ihrer Sehschärfe. Inwieweit Veränderungen der Netzhaut und des Sehnervenkopfes (ONH) prognostische Aussagen hinsichtlich des Visus zulassen, soll in dieser Arbeit untersucht werden.

In einer Längsschnittstudie wurden 11 Patienten mit einseitiger NAION untersucht. Sie wurden klinisch und mittels OCT in der Akutphase (Symptome < 2 Wochen) und nach mehr als 6 Wochen (Spätphase) untersucht. Als Kontrolle dient das gesunde Partnerauge des Patienten.

Die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht (RNFL) der superioren Sektoren zeigte sowohl in der akuten Phase (Schwellung) als auch in der Spätphase (Abnahme) die stärksten Dickenänderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach dem Sechs-Wochen-Intervall war die peripapilläre kombinierte Schicht aus ONL (äußere Kernschicht) und inneren Segmenten der Photorezeptorenschicht in den meisten Sektoren verdickt. Frühe Veränderungen in der Makula sind die Verdickung der RNFL, der Ganglienzellschicht (GCL) und der inneren plexiformen Schicht (IPL) der äußeren nasalen und oberen Sektoren. Nach 6 Wochen wurde eine Verdünnung von RNFL, GCL und IPL in den superioren und temporalen Makulasektoren beobachtet, während die ONL in den meisten Sektoren eine erhöhte Dicke zeigte. Patienten mit einem geringerem Initialvisus von mehr oder gleich 0,4 LogMar (0,4 dec.) zeigen eine leichte Verbesserung (im Durchschnitt eine Verbesserung um 4 Linien auf der Snellen-Visustafel) des Visus in der Spätphase, Patienten mit einem besserem Initialvisus blieben mit ihrem finalen Visus unverändert. Die mittlere Dicke der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht korrelierte mit der initialen Sehschärfe am stärksten.

Die Visuentwicklung nach NAION hängt vom Initialvisus ab, welcher wiederum mit der Dicke des peripapillären RNFL während der Akutphase korreliert. Die Akutphase der NAION ist durch Schwellung der inneren Netzhautschichten v.a. in den oberen Regionen der Papille und der inneren Netzhautschichten v.a. der nasalen Makula gekennzeichnet. Die Spätphase ist sowohl im Bereich der Papille und der Makula durch Atrophie innerer Netzhautschichten und Verdickung des ONL charakteristisch.

Summary

Non-arteriitic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is a disease of the optic nerve head associated with a sudden painless unilateral loss of visual acuity. 21% of patients with an initial visual acuity of less than 0.5 LogMar (0.33 dec.) show improvement in visual acuity after 6 to 11 weeks. To what extent changes of the retina and the optic nerve head (ONH) allow prognostic statements regarding visual acuity will be investigated in this study.

In a longitudinal study 11 patients with unilateral NAION were examined. They were examined clinically and by OCT in the acute phase (symptoms < 2 weeks) and after more than 6 weeks (late phase). The healthy partner eye of the patient served as a control.

The peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) of the superior sectors showed the strongest changes in thickness in both the acute phase (swelling) and the late phase (decrease) compared to the control group. After the six-week interval, the peripapillary combined layer of ONL (outer core layer) and inner segments of the photoreceptor layer was thicker in most sectors. Early changes in the macula include thickening of the RNFL, ganglion cell layer (GCL) and inner plexiform layer (IPL) of the outer nasal and upper sectors. After 6 weeks, thinning of RNFL, GCL and IPL was observed in the superior and temporal macular sectors, while ONL showed increased thickness in most sectors. Patients with a lower initial visual acuity of more than or equal to 0.4 LogMar (0.4 dec.) showed a slight improvement of visual acuity (on average an improvement of 4 lines on the Snellen visual acuity chart) in the late phase, patients with a better initial visual acuity remained unchanged with their final visual acuity. The mean thickness of the retinal peripapillary nerve fiber layer correlated most strongly with initial visual acuity.

Visual acuity development after NAION depends on initial visual acuity, which in turn correlates with the thickness of the peripapillary RNFL during the acute phase. The acute phase of NAION is characterized by swelling of the inner retinal layers especially in the upper regions of the papilla and the inner retinal layers especially in the nasal macula. The late phase is characterized by atrophy of inner retinal layers and thickening of the ONL in both the papilla and macula.

Abkürzungsverzeichnis

AAION	arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie
AION	anteriore ischämische Optikusneuropathie
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
ASS	Acetylsalicylsäure
BM	Bruchsche Membran
BMO	Bruch's membrane opening (dt. Bruchsche-Membran Öffnung)
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CRP	C-reaktives Protein
EL	Elastinschicht
ELM	external limiting membrane (dt. äußere Grenzschrift)
ELMBM	Membrana limitans externa bis Bruch Membran
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
GCL	ganglion cell layer (dt. Ganglionzellschicht)
ICL	innere Kollagenschicht
ILM	inner limiting membrane (dt. innere Grenzmembran)
INL	inner nuclear layer (dt. innere Körnerschicht)
IONDT	Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial
IPL	inner plexiform layer (dt. innere plexiforme Schicht)
ISP	inner segment of photoreceptors (dt. Innensegment der Photorezeptoren)
LGN	Corpus geniculatum laterale (eng. lateral geniculate nucleus)
M	Mittelwert
N	nasal
NAION	nicht-arteriitische anteriore ischämische optische Neuropathie
NI	nasal inferior
NS	nasal superior
OCL	äußere Kollagenschicht
OCT	optische Kohärenztomographie
OCTA	OCT-Angiographie
ONH	Optic nerve head (dt. Sehnervenkopf)
ONL	outer nuclear layer (dt. äußere Körnerschicht)
OPL	outer plexiform layer (dt. äußere plexiforme Schicht)
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
OSP	outer segment of photoreceptors (dt. Außensegment der Photorezeptoren)
OSPBM	Außensegment der Photorezeptoren bis zur Bruch Membran
PDE-5-Hemmer	Phosphodiesterase-5-Hemmer
RAPD	relativer afferenter Pupillendefekt
RGC	retinale Ganglienzellen
RNFL	retinal nerve fibre layer (dt. retinale Nervenfaserschicht)
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD-OCT	Spectral-Domain optical coherence tomography
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SPCAs	short posterior ciliary arteries
T	temporal
TI	temporal inferior
TS	temporal superior
VEGF	vascular endothelial growth factor

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Ziel der Arbeit.....	1
1.2 Das Krankheitsbild NAION.....	1
1.3 Anatomische Grundlagen.....	7
1.4 Die optische Kohärenztomographie.....	14
2. Material und Methoden	17
2.1. Studiendesign und -kohorte.....	17
2.2. OCT Messung.....	18
2.3. Segmentation der makulären Retinaschichten.....	18
2.4. Segmentation der peripapillären Retinaschichten.....	19
2.5. Messung des BMO und ONH Volumen.....	21
2.6. Statistik.....	21
3. Ergebnisse	23
3.1. Deskriptive Statistik.....	23
3.2. Veränderungen im Bereich der makulären Netzhaut.....	24
3.3. Veränderungen im Bereich der peripapillären Netzhaut.....	27
3.4. Veränderungen im Bereich des ONH.....	31
3.5. Visusverlauf.....	32
3.6. Visuskorrelationen.....	32
3.7. Beziehung zwischen ONH Strukturen und dem Initialvisus.....	33
4. Diskussion	34
Literaturverzeichnis	46
Quellenverzeichnis	53

1. Einleitung

1.1 Ziel der Arbeit

Die nicht-arteriitische anteriore ischämische optische Neuropathie (NAION) ist eine durch Minderdurchblutung bedingte Erkrankung des Sehnervenkopfes (Papille), die sich durch einen akuten, schmerzfreien, einseitigen Visusverlust kennzeichnet.(1) Sie ist nach dem Glaukom die zweithäufigste Ursache für einen permanenten Sehnerv-bedingten Visusverlust(2) und somit für den klinischen Alltag eines Augenarztes von großer Bedeutung. Aktuell gibt es noch keine etablierte Therapie der NAION und die Pathophysiologie dieser Erkrankung ist noch nicht endgültig geklärt.(3)

Genau darin liegt aber auch der Anreiz, diese Erkrankung zu erforschen. Die optische Kohärenztomographie im Spektralbereich (SD-OCT) erlaubt nicht-invasiv, hochauflösend und unter schneller Aufnahmezeit Bilder der Retina zu generieren.(4) Dies wird im Rahmen dieser Dissertation genutzt, um die morphologischen Netzhautveränderungen im Bereich der Papille und der Makula im zeitlichen Verlauf der NAION Erkrankung zu messen. Ziel dieser Arbeit ist es, charakteristische Netzhautveränderungen in der akuten und/oder späten Phase zu finden, die prognostische Aussagen hinsichtlich des Visus erlauben.

1.2 Das Krankheitsbild NAION

Pathophysiologie

Die NAION entsteht durch die Minderdurchblutung des Sehnervenkopfes, welches von den Aa. ciliares posteriores breves (eng.: *short posterior ciliary arteries*, SPCAs) versorgt werden. Bei NAION konnten nur wenige histopathologische Studien Okklusionen der SPCAs zeigen, die meist von Präparaten von atypischen NAION Fällen stammen.(5) Darunter versteht man NAION Fälle, die etwa durch Verschlüsse der A. carotis interna, multiple Embolisationen oder schwerem Blutverlust hervorgerufen werden.(5)

NAION ist eine idiopathische Erkrankung. Die genaue Ursache für die Minderperfusion ist bislang unklar, diskutiert werden u.a. eine generalisierte Hypoperfusion, nächtliche Hypotonie, lokale Autoregulationsstörungen, Vasospasmus, venöser Verschluss und Thrombose.(3)

Hypotension als Ursache

Kontrovers diskutiert wird die Theorie, wonach die nächtliche Hypotonie als die Ursache für die NAION angesehen wird. Hayreh et al. beobachtete eine nächtliche Hypotonie bei Patienten mit Normaldruckglaukom, Engwinkelglaukom und NAION.(6) Eine Kontrollgruppe mit gesunden Patienten fehlte jedoch in seiner Studie, um die Relevanz der nächtlichen Hypotonie beurteilen zu können.(7) Eine Studie von Landau et al., die 24 NAION Patienten und 24 Kontrollpersonen, die in Bezug auf Alter, Geschlecht, Vordiagnosen und Vormedikation stratifiziert worden waren, einer 24-Stundenblutdruckmessung unterzog, kam zum Schluss, dass sich der nächtliche Blutdrucktiefpunkt zwischen NAION-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden.(8) Weil theoretisch erhöhte nächtliche Hypotensionen eine Minderperfusion des Sehnervenkopfes verursachen können, wird trotz der unklaren Datenlage die Empfehlung ausgesprochen, auf die nächtliche Gabe von Antihypertensiva weitestgehend zu verzichten.(9)

Vasospasmus als Ursache

Die versorgenden Gefäße des Sehnervenkopfes besitzen autoregulative Mechanismen, die den Blutfluss konstant halten.(5) Je nach Perfusionsdruck, Augeninnendruck oder metabolischer Situation (wie etwa Sauerstoffangebot und CO₂-Spiegel) kann der Gefäßwiderstand durch autonome Einflüsse oder vasoaktive Substanzen (z.B. vasokonstruktives Endothelin oder vasodilatierendes Stickstoffmonoxid) entsprechend angepasst werden.(5) Bei NAION Patienten ist diese Autoregulation möglicherweise durch Arteriosklerose, Vasospasmus oder blutdrucksenkende Medikamente gestört.(5) Aufgrund des Einflusses von Endotheline auf die Autoregulation steht ein gesteigerter Spiegel an Endotheline im Verdacht, die Perfusion der Papille zu stören.(10,11)

Vaskuläre Risikofaktoren und Assoziation mit (zerebro)vaskulären Ereignissen

Verschiedene Risikofaktoren sind mit einer NAION assoziiert. Dazu zählen vaskuläre Risikofaktoren wie etwa Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und

Rauchen.(12) Diskutiert wird die Frage, ob durch die Assoziation mit vaskulären Risikofaktoren bei NAION-Patienten auch das Risiko für kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Ereignisse steigt. Hasanreisoglu et al. hatten die Inzidenz vaskulärer Ereignisse bei NAION Patienten untersucht und verwendeten die Daten aus der *Framingham Study*, der *United Kingdom Prospective Diabetes Study* und der *National Vascular Disease Prevention Alliance* als Kontrolle. Für kardiovaskuläre Ereignisse beobachteten sie bei NAION-Patienten eine Inzidenz von 9 Ereignissen innerhalb 5 Jahre, nach der *National Vascular Disease Prevention Alliance* betrug das durchschnittliche absolute 5-Jahres-Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse 8,98. Demnach haben NAION-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.(13) In einer retrospektiven Kohortenstudie von Lee et al. wurde das Risiko für einen Schlaganfall bei 414 NAION Patienten mit 789 nach Alter und Geschlecht stratifizierten gesunden Probanden verglichen. Für ischämische Schlaganfälle konnten Lee et al. bei NAION Patienten ein erhöhtes Risiko (hazard ratio von 2,03 bei einem p-Wert von 0,003) feststellen.(14) Repka et al. hatten in ihren 169 Fällen von NAION keine erhöhte Prävalenz von kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen im Vergleich zur altersstratifizierten Kontrolle aus den Daten der *National Health Interview Survey United States* feststellen können.(15) Guyer et al. jedoch fanden bei 200 NAION Patienten eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer (vor allem Myokardinfarkt) und cerebravaskulärer Ereignisse gegenüber der Kontrolle aus den Daten der *Rochester (Minn) Epidemiologic Project*.(16)

OSAS als Risiko

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) kann durch die Hypoxie bedingte intermittierende sympathische Aktivierung eine vaskuläre Autoregulationsstörung verursachen.(17) Stein et al. untersuchten anhand von Abrechnungsdaten eines Managed Care Netzwerks aus den USA die Inzidenz von Sehnervenerkrankungen und überprüften deren Assoziation mit der OSAS. Dabei hatten sie ein erhöhtes Risiko für NAION, Papillenödem und der idiopathischen intrakraniellen Hypertension bei OSAS-Patienten entdecken können.(18) Yang et al. analysierten die Daten von Leistungsempfängern einer koreanischen Krankenversicherung, wobei sie für Patienten mit einer OSAS eine erhöhte 10-Jahres-Inzidenzwahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer NAION (0,92% bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,88 bis 0,97) gegenüber Patienten ohne OSAS (0,42% bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,41 bis 0,44) feststellten.(19)

Phosphodiesterase-5-Hemmer als Risiko

Auch Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-Hemmer) stehen in Verdacht, eine NAION zu begünstigen. PDE-5-Hemmer führen über einen erhöhten zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP)-Spiegel aufgrund der Hemmung des Abbaus durch Phosphodiesterasen, zu einer Vasodilatation in glatten Muskelzellen. PDE-5 ist in den endothelialen und glatten Muskelzellen der Gefäßwand sowohl der retinalen als auch der choroidalen Gefäße des Auges zu finden, sodass PDE-5-Hemmer Auswirkungen auf die okuläre Zirkulation haben könnten.(20) Hauptsächlich Fallberichte haben den Verdacht einer möglichen Assoziation von PDE-5-Hemmer und NAION geäußert.(21) Von den wenigen Studien, die es gibt, führten Liu et al. eine Metaanalyse durch: demnach sei nicht mit einem erhöhten Risiko einer NAION nach PDE-5-Einnahme zu rechnen. Subgruppenanalysen nach den einzelnen Medikamenten haben jedoch ergeben, dass Tadalafil und Sildenafil das Risiko einer NAION erhöhen könnten, während Vardenafil dies nicht täte. Aufgrund der geringen Zahl der eingeschlossenen Studien hierfür (nämlich 5), hat diese Schlussfolgerung eine beschränkte Gültigkeit.(22)

Klinische Präsentation

Klinisch präsentieren sich die meist über 50-jährigen Patienten mit einem plötzlichen einseitigen schmerzlosen Visusverlust.(1) Der initiale Visus variiert, nach Hayreh und Zimmerman et al. haben etwa die Hälfte der Patienten einen initialen Visus von 0,3 LogMar (0,5 dec.) oder besser. Und bei Patienten, die sich mit einem initialen Visus von schlechter als 0,5 LogMar (0,33 dec.) vorgestellt haben, sollen sich bei 41% dieser Patienten der Visus um mindestens 3 Linien auf der Snellen-Sehprobetafel verbessert haben.(23) Ein inferiorer altitudinaler und/oder nasaler Gesichtsfeldausfall sind bei NAION Patienten häufiger zu finden.(24) Funduskopisch kann sich die Schwellung des Sehnervenkopfes (siehe **Abbildung 1**) diffus, segmental und hyperämisch oder auch blass darstellen.(2)

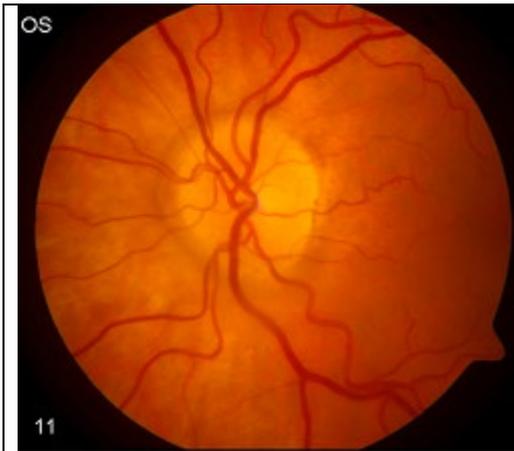


Abbildung 1: Funduskopie

Funduskopie einer 71-jährigen Patientin, die am linken Auge eine akute NAION hat. Die diffuse Schwellung des Sehnervenkopfes ist deutlich zu sehen.

NAION Patienten haben in der Regel eine kleinere „Cup-to-disk Ratio“ als Patienten mit einer arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (AAION) oder normale Patienten.(25,26) Daraus wird spekuliert, dass eine anatomische Enge womöglich die Entwicklung einer NAION begünstigt.(25) Arnold C. zählt folgende vier mechanischen Effekte auf, wie die als „optic crowding“ bezeichnete anatomische Enge die NAION aggraviert:

- Eine chronische Obstruktion des axoplasmatischen Flusses führt zu einer intrazellulären axonalen Schwellung, vor allem im Bereich der cribriformen Platte.
- Subklinische Ischämien durch Lipohyalinose oder andere vaskuläre Faktoren verursachen eine zusätzliche axoplasmatische Stase, wobei die Schwellung eine Kompression und eine weitere Beeinträchtigung der Mikrozirkulation auch in der laminaren Region verursacht.
- Aufgrund einer steifen cribriformen Platte werden eben genannte Effekte verstärkt
- Nach einer akuten Ischämie kommt es, bedingt einer sekundären Obstruktion des axoplasmatischen Flusses, zu einem verminderten Rückfluss von Neurotrophenen mit der Folge eines zusätzlichen Absterbens von Ganglienzellen.(5)

AAION als Differentialdiagnose

Die wichtigste Differentialdiagnose zu NAION ist die AAION: Die AAION ist die okuläre Manifestation einer autoimmunen Vaskulitis der mittelgroßen und großen Blutgefäße. Wegen der Gefahr einer irreversiblen Erblindung ist AAION ein medizinischer Notfall.(27) Sie zeigt sich klinisch durch einen massiven Visusverlust aus,

die Patienten geben Kopfschmerzen, Kauschmerzen, Nackenschmerzen, Fieber, Gewichtsverlust oder allgemeines Unwohlsein an. Das C-reaktive Protein (CRP) und die Erythrozytensedimentationsrate (ESR) sind deutlich erhöht. Eine hochdosierte Steroidtherapie ist in diesem Fall dringlich indiziert, um ein Fortschreiten der Visusverschlechterung zu verhindern.(28)

Therapieansätze

Die Therapie der NAION hingehend ist weniger eindeutig. Es gibt aktuell keine etablierte Therapie mit hohem Evidenzlevel.(3) Ansätze, die in der Vergangenheit ausprobiert wurden, sind unter anderem die topische Therapie mit Brimonidin, die intravitrale Injektion von Triamcinolon oder Inhibitoren des vascular endothelial growth factor (VEGF) und die systemische Gabe von Kortikosteroiden oder Levodopa.(29)

Kontroverse um Kortisontherapie

Vor allem die Gabe von Kortikosteroiden bei NAION Patienten wird kontrovers diskutiert. Die Rationale hinter der Gabe von Steroiden liegt in der Prävention von Sekundärverletzungen des Sehnervs, die durch Schwellung und Entzündung im Sehnervenkanal nach einem ischämischen Ereignis auftreten können.(30) Unterschiedliche Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. In einer retrospektiven Studie von Hayreh et al. konnten Patienten freiwillig keine Therapie oder eine Kortikoidtherapie wählen, welches aus anfänglichen 80 mg Prednison täglich über 2 Wochen und einem anschließenden langsamen Ausschleichen bestand. Ergebnis dieser Studie ist, dass nach 6 Monaten 69,8% der Patienten mit einer anfänglichen Sehschärfe von 20/70 oder schlechter in der Therapiegruppe eine Sehschärfenverbesserung aufwiesen, während es in der Kontrollgruppe nur 40,5% waren.(31) Saxena et al. hatten eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie mit 19 Patienten in der Kontrollgruppe, die ein Placebo erhalten hatten, und 19 Patienten in der Therapiegruppe, die ein Prednisolonschema ähnlich wie bei Hayreh et al. erhalten hatten. Es hatte sich herausgestellt, dass in der Therapiegruppe sich zwar eine schnellere Rückbildung des Ödems innerhalb eines Monats und bessere visuell evozierte Potentiale zeigten, nach 6 Monaten jedoch keine Unterschiede in der Verbesserung der Sehschärfe im Vergleich zur Kontrollgruppe auftraten.(32) Chen et al.(33) hatten zur Untersuchung der Wirksamkeit einer Steroidtherapie eine Metaanalyse durchgeführt. Sie konnten 8

Einzelstudien in ihre Metaanalyse miteinfließen lassen. Sie sind zum Ergebnis gekommen, dass Steroide nicht signifikant die Sehschärfe verbesserten.

Chirurgische Dekompression

Die einzige groß angelegte randomisierte kontrollierte Therapiestudie der NAION ist die Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial (IONDT) gewesen(3). Sie war multizentrisch angelegt worden. 244 NAION-Patienten hatten teilgenommen. Die Intervention bestand in der chirurgischen Fenestrierung der Sehnervenscheide. Das Ergebnis dieser Studie war jedoch, dass die chirurgische Fenestrierung der Sehnervenscheide bei NAION-Patienten den Visus verschlechterte, als dass es ihn verbesserte: Das Odds-Ratio einer Sehverschlechterung um mind. 3 Linien des Snellen Charts für die Fenestrierung der Sehnervenscheide betrug 1,96 bei einem Konfidenzintervall von 0,87 bis 4,41.(34)

Acetylsalicylsäure als Prophylaxe

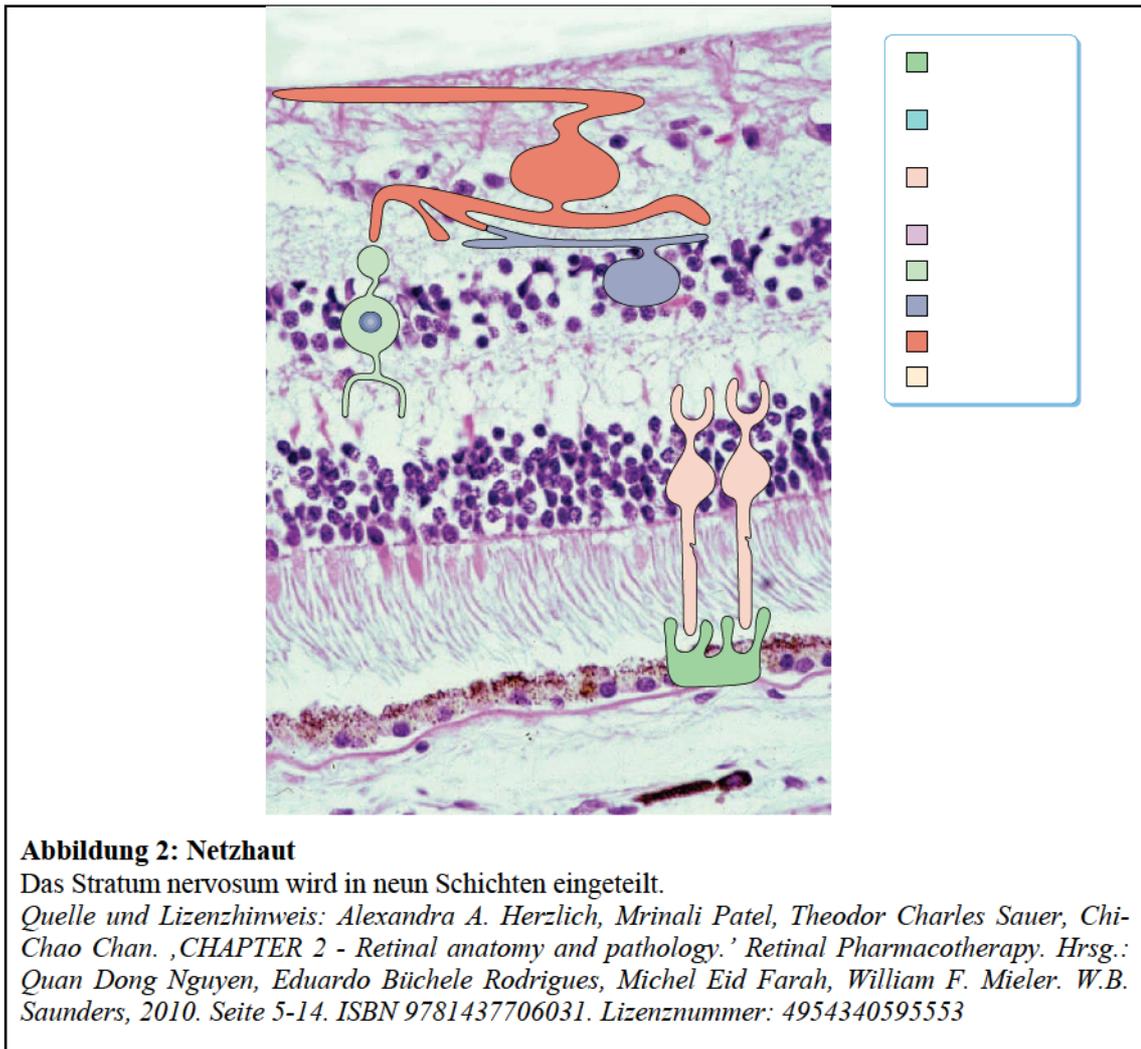
Die Studienlage, ob Acetylsalicylsäure (ASS) eine NAION des Partnerauges verhindern kann, ist nicht eindeutig. Koppersmith et al. hatten innerhalb von 2 Jahren die Inzidenz einer Zweitaugenbeteiligung von 131 NAION-Patienten untersucht. Während es bei Patienten, die ASS eingenommen hatten, bei 17,5% der Fälle zu einer Zweitaugenbeteiligung kam, trat es bei den Patienten, die nicht ASS eingenommen hatten zu 53,5%. auf.(35) Nach Beck et al. jedoch, die eine retrospektive Kohortenstudie mit 431 NAION Patienten durchführten, betrug die 5-Jahreswahrscheinlichkeit für eine Zweitaugenbeteiligung für die ASS-Gruppe 17% und für die Nicht-ASS-Gruppe 20%.(36)

1.3 Anatomische Grundlagen

Netzhautschichten

Nach Amunts et al.(37) besteht die Netzhaut (siehe **Abbildung 2**) aus dem äußeren Stratum pigmentosum, welches das retinale Pigmentepithel enthält und u.a. als Blut-Retina-Schranke fungiert, sowie aus dem inneren Stratum nervosum, welches man wiederum in 9 Schichten aufteilen kann, die von außen nach innen in folgender Reihenfolge auftreten:

1. ***Stratum segmentorum externorum et internorum*** (eng. *Inner segment / outer segment layer*): enthält Innen- und Außensegmente der Photorezeptoren
2. ***Stratum limitans externum*** (eng. *external limiting membrane [ELM]*): enthält Zonulae adhaerentes zwischen Innensegmenten der Photorezeptoren und Endfüßen von Müller-Gliazellen
3. ***Stratum nucleare externum*** (eng. *outer nuclear layer [ONL]*): enthält Perikarya der Rezeptorzellen, Fortsätze der Müller-Gliazellen
4. ***Stratum plexiforme externum*** (eng. *outer plexiform layer [OPL]*): enthält Fortsätze von Rezeptorzellen, bipolaren Zellen, Horizontalzellen mit synaptischen Kontakten, Fortsätze der Müller-Gliazellen
5. ***Stratum nucleare internum*** (eng. *inner nuclear layer [INL]*): enthält Perikarya von bipolaren Zellen, Horizontalzellen, amakrinen Zellen, kernhaltige Abschnitte der Müller-Gliazellen, terminale Äste der A. und V. centralis retinae
6. ***Stratum plexiforme internum*** (eng. *inner plexiform layer [IPL]*): enthält Fortsätze von bipolaren und amakrinen Zellen und Ganglienzellen mit synaptischen Kontakten, Äste der A. und V. centralis retinae
7. ***Stratum ganglionicum*** (eng. *ganglion cell layer [GCL]*): enthält Perikarya von Ganglienzellen, Fortsätze der Müller-Gliazellen, Äste der A. und V. centralis retinae
8. ***Stratum neurofibrarum*** (eng. *retinal nerve fibre layer [RNFL]*): enthält unbemerkte Axone von Ganglienzellen, Astrozyten, Mikrogliazellen, Fortsätze der Müller-Gliazellen, Aufzweigung der A. et V. centralis retinae
9. ***Stratum limitans internum*** (eng. *inner limiting membrane [ILM]*): enthält terminale Fortsätze von Müller-Gliazellen



Phototransduktion

Die Phototransduktion findet in den Photorezeptoren statt. Fällt Licht ein, wird 11-cis-Retinal in all-trans-Retinal umgewandelt, was wiederum eine Konformationsänderung des Opsins verursacht. Dies stimuliert das G-Protein Transducin, welches das Enzym cGMP-Phosphodiesterase aktiviert. Es kommt zu einer Verringerung der cGMP-Konzentration und damit zu einer Verringerung der Leitfähigkeit des cGMP-abhängigen Natriumkanals. Bei Licht wird demnach der Stromfluss entsprechend reduziert.(38) Die Signale der Photorezeptoren werden über Bipolarzellen auf Ganglienzellen übertragen. Diese leiten dann über den Sehnerv, welches Axone der Ganglienzellen darstellt, die Signale an das Gehirn weiter.(39)

Photorezeptoren

Von den Photorezeptoren gibt es zwei Arten: Stäbchenzellen und Zapfenzellen. Die Stäbchen sind sehr lichtempfindlich, können aber nicht gut bewegende Objekte erkennen.

Zapfen sind weniger lichtempfindlich, können dafür aber schnelle Bewegungen besser erkennen.(40) Zapfenzellen sind zudem fürs Farbsehen verantwortlich: Eines von drei Pigmentmolekülen ist in der Bandscheibenmembran der Außensegmente der Zapfenzellen enthalten, und jedes Pigmentmolekül wird durch die Absorption von Licht bestimmter Wellenlängen aktiviert. Die Absorptionen treten etwa bei 420 nm (blau), 531 nm (grün) und 588 nm (rot) auf.(41) In der Peripherie der Retina sind hauptsächlich Stäbchenzellen zu finden, im Bereich der Fovea der Macula lutea hauptsächlich die Zapfenzellen.(37) Die Makula wird auch als Ort des schärfsten Sehens bezeichnet. Denn neben der Tatsache, dass sich dort die höchste Dichte an Zapfenzellen befindet, werden diese Zellen auch noch kaum konvergent verschaltet.(42)

Bipolare Zellen

Bipolare Zellen verbinden die äußere Netzhaut (Photorezeptoren) mit der inneren Netzhaut (retinale Ganglienzellen). Ihre spezifischen Antworteigenschaften können sie an ihren Dendriten durch eine Vielzahl von Mechanismen, die unterschiedliche Kontaktmorphologien, Rezeptortypen und sekundäre Botenstoffsysteme sowie laterale Inputs von Horizontalzellen beinhalten, formen. Zusätzliche Möglichkeit für die Signalmodifikation besteht zudem im axonalen Endsystem, in dem lokale Ionenströme und laterale Eingänge von Amakrin-Zellen dazu beitragen, den endgültigen Informationsausgang einer bipolaren Zelle zu formen.(43)

Retinale Ganglienzellen

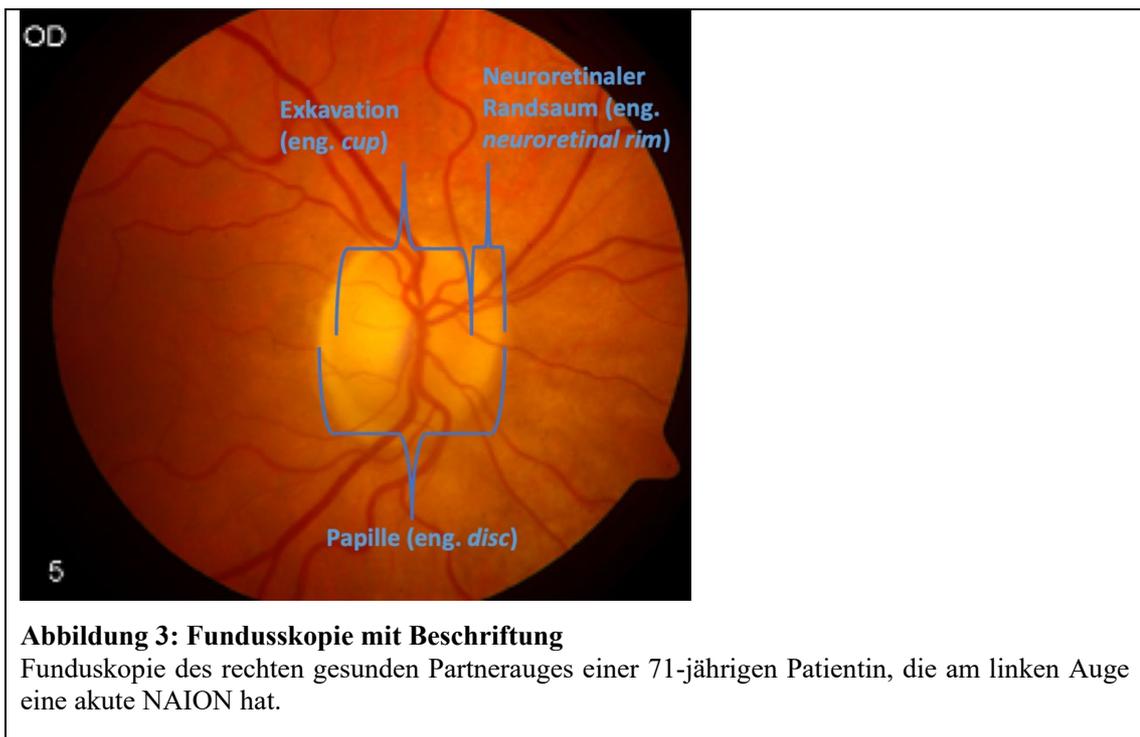
Das dritte Neuron der Sehnervenbahn sind die retinalen Ganglienzellen. Sie können bipolar (d.h. ein einzelnes Axon und ein einziger Dendrit) oder multipolar (d.h. ein einzelnes Axon und mehrere Dendriten) konfiguriert sein. Die Zellgröße kann stark variieren, einige größere Zellkörper können bis zu 28 - 36 µm bemessen sein.(41) Eine Möglichkeit, die retinalen Ganglienzellen zu klassifizieren, besteht darin, deren Insertion im Corpus geniculatum laterale (eng. *lateral geniculate nucleus*, LGN) anzuschauen. Dabei projizieren sich die P1-Ganglienzellen in den parvozellulären Schichten des LGN und haben einen Dendritenbaum von 5 – 20 µm Durchmesser. Die größeren P2-Ganglienzellen projizieren auch in den parvozellulären Schichten des LGN, haben aber einen Dendritenbaum von 10 – 100 µm Durchmesser. Die M-Ganglienzellen enden in den magnozellanen Schichten des LGN und haben einen Dendritenbaum von 20 – 330 µm Durchmesser.(44)

Papillenanatomie

Die Papille ist der Austrittsbereich des Sehnervs aus dem Auge. Lichtempfindliche Zellen sind an jener Stelle deshalb nicht zu finden. Dies entspricht dem blinden Fleck im Gesichtsfeld.(45) Die Bruchsche Membran (BM) ist eine Grenzmembran, die zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Choroidea liegt. Die BM reguliert den Transport von Biomolekülen, Sauerstoff, Flüssigkeiten und Abbauprodukten zwischen den genannten 2 Strukturen. Folgende 5 Schichten werden der BM zugeordnet: die Basalmembran des retinalen Pigmentepithel (RPE), die innere Kollagenschicht (ICL), die Elastinschicht (EL), die äußere Kollagenschicht (OCL) und schließlich die Basalmembran der Choriokapillaren.(46) Der Bereich, aus der die Axone der retinalen Ganglienzellen durch die BM aus dem Auge heraustreten, wird als *bruch's membrane opening* (BMO) bezeichnet.(47)

Das intraokulare Segment des Sehnervenkopfes liegt in der Regel 3-4 mm nasal zur Fovea entfernt. Der Sehnerv wandert dann nach hinten durch die Lamina cribrosa und tritt am hinteren Teil des Augapfels aus, wo er abrupt an Durchmesser von 3 auf 4 mm zunimmt. Beim Durchtritt durch die Lamina cribrosa wird der Sehnerv mit Hirnhaut besetzt und myelinisiert. Da der Sehnerv eine Verlängerung des zentralen Nervensystems darstellt, wird er anders als die kranialen und peripheren Nerven durch Oligodendrozyten und nicht durch Schwann-Zellen myelinisiert.(48)

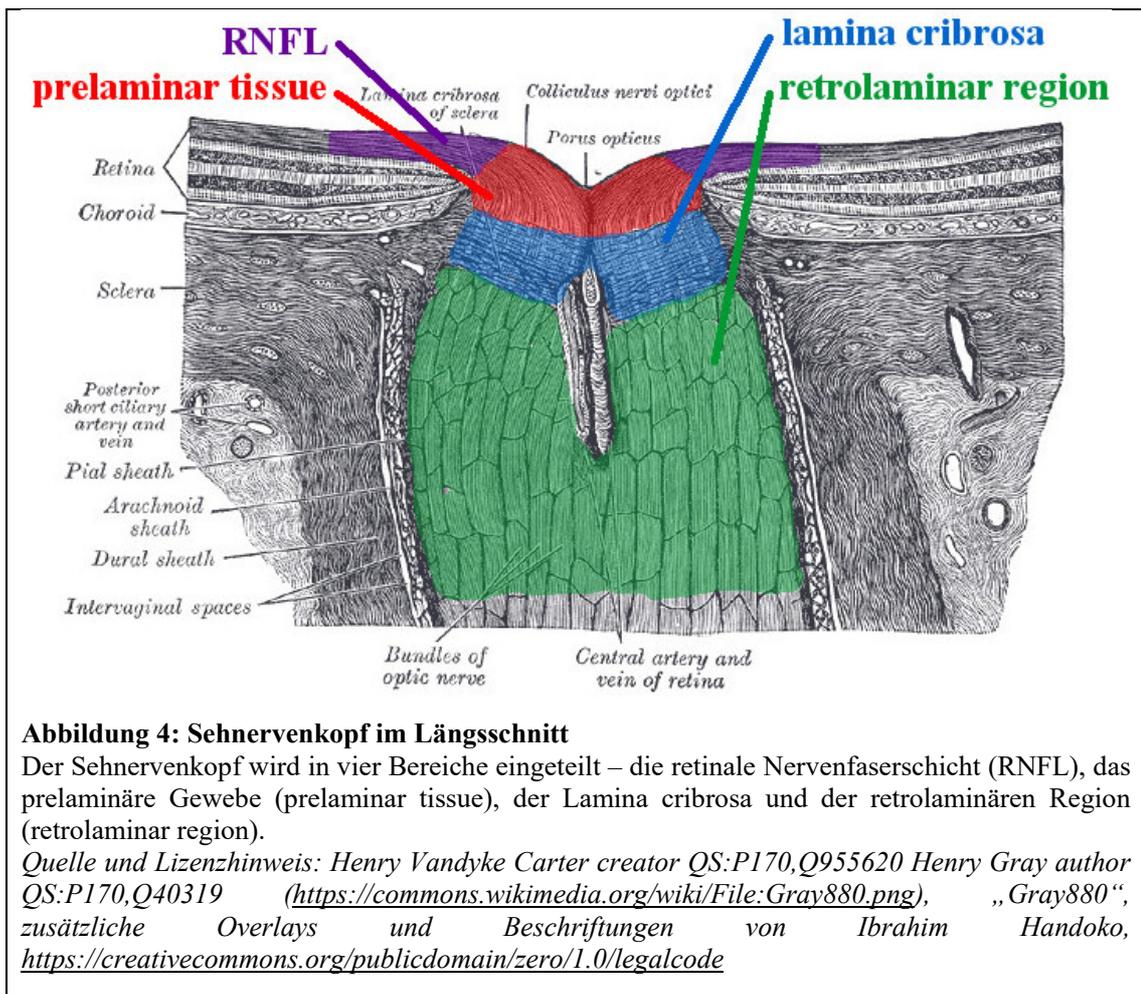
Die Papille besitzt zentral eine Exkavation (siehe **Abbildung 3**), sodass zur Beschreibung des Sehnervenkopfes der Durchmesser der Papille (eng. *optic disc diameter*) und der Exkavation (eng. *cup diameter*) angegeben werden können. Der *optic disc diameter* kann in eine horizontale und vertikale Dimension unterteilt werden. Die vertikale Achse ist um etwa 7 bis 10% länger als die horizontale Achse. Der mittlere horizontale *optic disc diameter* beträgt ca. $1,76 \pm 0,31$ mm und der mittlere vertikale *optic disc diameter* beträgt $1,92 \pm 0,29$ mm. Der *cup diameter* kann auch in eine horizontale und eine vertikale Komponente eingeteilt werden. Der mittlere horizontale *cup diameter* beträgt etwa $0,83 \pm 0,58$ mm, der mittlere vertikale *cup diameter* beträgt hingegen etwa $0,77 \pm 0,55$ mm.(49) Das Cup-to-disk Ratio setzt den *cup diameter* mit dem *optic disc diameter* ins Verhältnis. Nach Jonas et al. ist das horizontale Cup-to-disk Ratio (Mittelwert $0,39 \pm 0,28$) größer als das vertikale Cup-to-disk Ratio (Mittelwert $0,34 \pm 0,25$). (50)



Der neuroretinale Randsaum (eng. *neuroretinal rim*) umfasst den Bereich, der zwischen der Exkavation und dem Papillenrand liegt (siehe **Abbildung 3**). Die „ISNT-Regel“ gibt die typische Konfiguration des neuroretinalen Randsaums wieder, sie nimmt an Breite in folgender Reihenfolge ab: inferior, superior, nasal, temporal.(51)

Der Sehnervenkopf wird nach Hayreh(52) in vier Teile gegliedert. Diese vier Abschnitte (siehe **Abbildung 4**) werden auf eine unterschiedliche Art und Weise arteriell versorgt:

1. Die oberflächliche Nervenfaserschicht wird hauptsächlich über retinale Arteriolen versorgt.
2. Die Region im Bereich des prelaminären Gewebes (eng. *prelaminar tissue*) wird durch zentripetale Zweige aus der peripapillären Choroidea versorgt.
3. Die Region im Bereich der Lamina cribrosa wird von zentripetalen Zweigen aus den SPCAs entweder direkt oder durch den Zinn-Haller-Gefäßkranz versorgt.
4. Die retrolaminäre Region besitzt eine duale Versorgung: Zum einen eine periphere zentripetale Gefäßversorgung über rekurrente piale Gefäße, die aus dem Zinn-Haller-Gefäßkranz, den SPCAs oder der peripapillären Choroidea entspringen. Zum anderen eine (inkonstante) axiale zentrifugale Gefäßversorgung über Äste der A. centralis retinae.



Gefäßversorgung

Der Zinn-Haller-Gefäßkranz bezeichnet eine Anastomose um den Sehnerv zwischen den medialen und lateralen paraoptischen SPCAs. Nach Olver et al., die 25 orbitale und okuläre mikrovaskuläre Korrosionsabgüsse von Menschen post mortem untersuchten, bestehen starke Unterschiede in der Ausprägung der Anastomose: In 83% der Fälle ist die Anastomose durch mediale und laterale SPCAs gespeist, in 11% der Fälle ist die Anastomose nur durch einem SPCA versorgt, in einem Fall ist die Anastomose durch einem superioren und zwei horizontalen SPCAs bereitgestellt. Hinsichtlich der Vollständigkeit der Anastomose gibt es in 44% der Fälle intakte superiore und inferiore Anastomosen, in 33% der Fälle komplette Anastomosen mit aber verengten Anteilen und in 23% der Fälle inkomplette Anastomosen.(53)

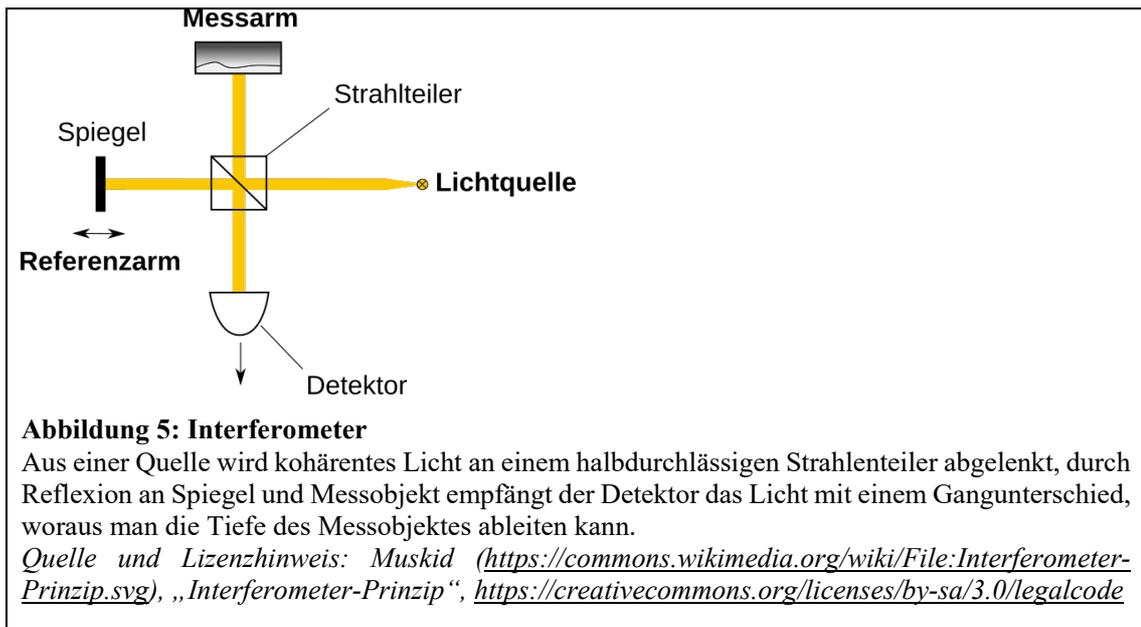
1.4 Die optische Kohärenztomographie

Kurzgeschichte der optischen Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) hat sich seit ihrer Gründung im Jahr 1991 zu einer unverzichtbaren medizinischen Bildgebungstechnologie in der Augenheilkunde entwickelt, weil sie eine nicht-invasive und berührungslose Bildgebung ermöglicht. Erste Anwendungen des OCTs im Jahre 1995 bestanden darin, die Corneadicken zu messen. Drei Jahre später konnte man schon Tomogramme der Haut erstellen. In 2004 war die Technik so weit, dass das sog. Spectral domain OCT (SD-OCT) 29.000 A-Scans pro Sekunde und 1000 A-Scans pro B-Scan erzeugen konnte und damit die ersten hochqualitativen Retinabilder des Menschen gebildet werden konnte.(54)

Funktionsprinzip

Das OCT beruht auf das Prinzip des Interferometers (siehe **Abbildung 5**): Eine Lichtquelle strahlt kohärenten Laserstrahl aus, dieser wird über einen halbdurchlässigen Spiegel in einen Referenzarm und in einen Messarm, in welches sich das untersuchende Gewebe befindet, aufgeteilt. An beiden Orten wird das Licht reflektiert und beide Strahlen verlaufen mit einem Gangunterschied und damit einer gewissen Modulation zum Detektor. Anhand der Modulation der primären Lichtquelle kann auf die Tiefe des untersuchten Gewebes geschlossen werden. Um unterschiedliche Tiefen zu erreichen, wird das Licht durch das Spiegelsystem entsprechend abgelenkt. Die daraus resultierende Tiefenmessung wird A-Scan genannt. Durch mehrere Tiefenmessungen an benachbarten Strukturen kann ein Tiefenschnittbild erzeugt werden, was als B-Scan bezeichnet wird. Mehrere benachbarte B-Scans führen zu einem Volumen-Scan. Zur Analyse des zurückreflektierten Lichtes nutzt das SD-OCT ein Prisma, welches das Licht wellenabhängig unterschiedlich bricht. Ein Zeilendetektor misst das entstandene Spektrallicht.(55)



Anwendungen des OCT

Das OCT bietet in der Augenheilkunde eine breite Anwendung. Im Vorderaugenabschnitt kann das OCT genutzt werden, um etwa die Dicke der Hornhaut, die Tiefe der Vorderkammer oder die Weite der Pupille zu bestimmen. Die Erstellung einer Dicken- und Höhenkarte ist möglich. Im hinteren Augenabschnitt können sowohl prä-, intra- als auch subretinale Strukturen dargestellt werden.(56) Für viele Augenerkrankungen besitzt das OCT heute eine unverzichtbare Stellung in der Diagnostik, dem Monitoring und in der therapeutischen Verlaufskontrolle.(57)

Bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) spielen Neuvaskularisationen in der Pathogenese eine wichtige Rolle, sodass schon früh mit VEGF-Inhibitoren wie Ranibizumab als intraokuläre Injektion gearbeitet wird. Das OCT kann hierbei helfen, den Therapieerfolg zu beurteilen, indem man es zum Monitoring der Retinadicke im Bereich der Makula, insbesondere der Fovea, nutzt.(58) Bei der diabetischen Retinopathie ist das makuläre Ödem, bedingt durch eine Störung der Blut-Retina-Schranke, die Hauptursache für den Sehverlust. Das OCT kann zeigen, in welchen Mustern sich die Schwellung ausbreiten kann: als Netzhautverdickung mit schwammartiger Netzhautschwellung, als zystoides Makulaödem und/oder als seröse Netzhautablösung.(59) Um frühzeitig eine foveale Beteiligung des makulären Ödems zu erkennen und damit eine Therapie mit etwa Steroid-Injektionen einzuleiten, eignet sich das OCT hierfür hervorragend.(57) Das Glaukom zeichnet sich durch einen allmählichen

irreversiblen Verlust retinaler Nervengewebe und Visusverlust aus. Es ist daher von großer Bedeutung, die retinale Atrophie zu detektieren, die schon einsetzt bevor visuelle Störungen auftauchen, um gegebenenfalls therapeutische Interventionen einleiten zu können. Frühe Veränderungen in der Dicke der Retina können sehr gut mit dem OCT verfolgt werden.(60)

Auch in anderen Fachgebieten der Medizin findet das OCT seine Anwendung.(57) Im Bereich der Kardiologie kann ein intravaskuläres OCT benutzt werden, um durch Arteriosklerose auffällig gewordene Gefäße zu identifizieren. Dabei kann womöglich das OCT bestimmte Arten von Veränderungen, wie etwa Intimahyperplasien oder Lipidpools, besser identifizieren als intravaskulärer Ultraschall .(61) In der Dermatologie wird das OCT in der Bemessung der Größe von Hauttumoren verwendet. Nach Mogensen et al. ist zu entnehmen, dass mittels OCT präzisere und weniger verzerrte Dickenmessungen bei aktinischer Keratose- und Basalkarzinom-Läsionen <2 mm zu erzielen sind, als Ultraschalluntersuchungen, obgleich auch beide Messverfahren zum Überschätzen neigen.(62)

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und -kohorte

In dieser Dissertation wurden Patienten untersucht, bei denen eine einseitige NAION diagnostiziert worden ist. Untersuchungen wurden zu zwei Zeitpunkten durchgeführt: in der Akutphase, die als Zeitraum vom ersten Auftreten der Symptome bis zu 2 Wochen danach definiert wurde, und in der Spätphase, die in dieser Arbeit als 6 Wochen nach Symptomausbruch definiert wurde. Vorangegangene Studien zeigten, dass nach ca. 6 Wochen die Schwellung am Abklingen ist.(23,63) Als Kontrollgruppe dienten die gesunden Partneraugen. Die Diagnose NAION wird anhand der Anamnese und der klinischen Befunde (plötzliche schmerzfreie Sehschärfenverschlechterung, altitudinaler Gesichtsfelddefekt, relativer afferenter Pupillendefekt [RAPD], Schwellung des Sehnervenkopfes) gestellt. Die Patienten werden mit Hilfe des Swinging-Flashlight-Test, der Funduskopie, der Snellen-Diagramm-basierten Visusmessung und der statischen Perimetrie untersucht. Ausschlusskriterien dieser Arbeit sind alle Anzeichen einer arteriitischen anterioren ischämischen Optikneuropathie (Kopfschmerzen, schwerer Visusverlust unter 20/200, pathologische Zunahme des CRP und ESR), Netzhauterkrankungen (diabetische Retinopathie, Glaukom, AMD oder epiretinale Gliose) und ein hoher Grad an Myopie oder Hyperopie (mehr als -6 dpt. bzw. +6 dpt.). Von den 102 Patienten mit anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (AION), die vom 22. April 2014 bis 15. Juli 2017 untersucht worden sind, sind nur 81 Patienten mit NAION diagnostiziert worden. Von diesen haben 16 Patienten Ausschlusskrankheiten, 12 Patienten haben ihre Symptome nicht innerhalb von 2 Wochen präsentiert, 17 Patienten haben kein gesundes Partnerauge und 25 Patienten haben keine Verlaufskontrolle erhalten. Dadurch konnten nur 11 Patienten in dieser Arbeit einbezogen werden. Ein genehmigter Ethikantrag (Studiennummer: 4580R, Registrierungs-ID: 2014011666) durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf liegt vor.

2.2. OCT Messung

Für diese Arbeit ist das Spectralis® SD-OCT der Firma Heidelberg Engineering benutzt worden. Für die Messung der Netzhautschichten im Bereich der Makula wird der Standard Macula Scan Protocol (Resolution mode: high speed, Fixation light: central, Number of B-Scan: 25, Pattern size: 20° x 20°) verwendet. Die Messung der Netzhautschichten peripapillär erfolgt mit dem RNFL Ring Scan Protocol (Resolution mode: high speed, Fixation light: nasal, Circle diameter: 12°). Das Optic nerve head (ONH) Scan Protocol (Resolution mode: high speed, Fixation light: nasal, Number of B-Scan: 73, Pattern size: 15° x 15°) braucht man für die Messung des Volumens sowie der Bruch-Membran-Öffnung des Sehnervenkopfes (BMO). Die Berechnungen erfolgen mit der Heidelberg Eye Explorer Software in der Version 1.9.7.0.

2.3. Segmentation der makulären Retinaschichten

Die Analyse der Netzhautschichten im Bereich der Makula beruht auf der Aufteilung in 9 Regionen und 9 Netzhautschichten. Die Einteilung der Regionen basiert auf dem „1-3-6 mm Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Gitter“ (siehe **Abbildung 6**), das über der Fovealgrube zentriert, die folgenden 9 Regionen bildet: äußere superiore Region (S1), innere superiore Region (S2), äußere nasale Region (N1), innere nasale Region (N2), äußere inferiore Region (I1), innere inferiore Region (I2), äußere temporale Region (T1), innere temporale Region (T2) und zentrale Region (Z). Das Zentrieren des ETDRS-Gitters über der Fovealgrube ist manuell erfolgt, in dem alle B-Scans einzeln durchgeschaut worden sind, um die dünnste Stelle innerhalb der Fovea zu detektieren, um anschließend den Mittelpunkt des ETDRS-Gitters darüber zu legen.

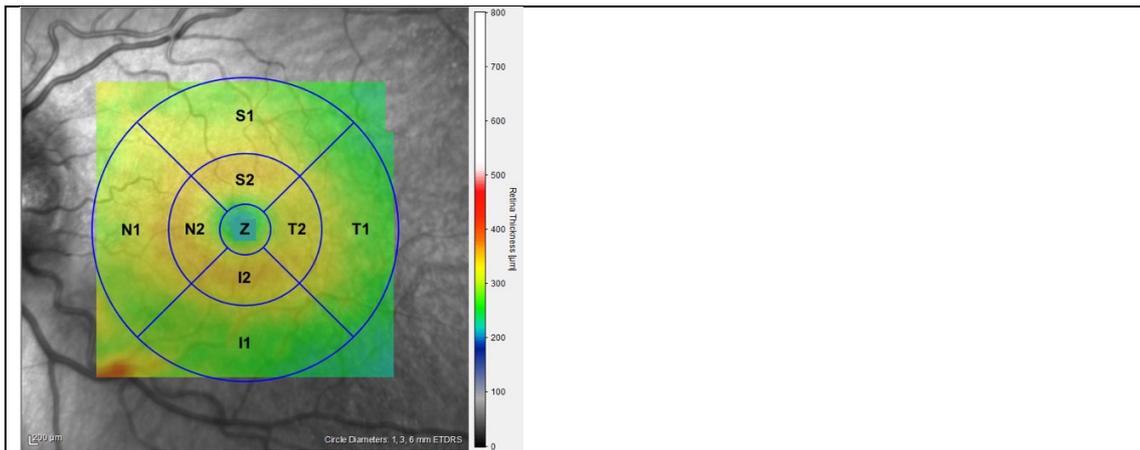


Abbildung 6: Regionen der makulären Netzhaut

Es gibt 9 Regionen: S1 - superior außen, S2 - superior innen, T1 - temporal außen, T2 - temporal innen, I1 - inferior innen, I2 - inferior außen, N1 - nasal innen, N2 - nasal außen, Z - zentral

Die Segmentation der makulären Netzhaut in 9 Schichten ist automatisch mittels der Software erfolgt. Diese sind (siehe **Abbildung 7**) die Gesamtdicke der Netzhaut (GLOBAL), RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, das retinale Pigmentepithel (RPE) und die zusammengesetzte Schicht von der Membrana limitans externa bis zur Bruch Membran (ELMBM). Falls es zu einer fehlerhaften Segmentierung gekommen ist, ist eine manuelle Nachkorrektur erfolgt.

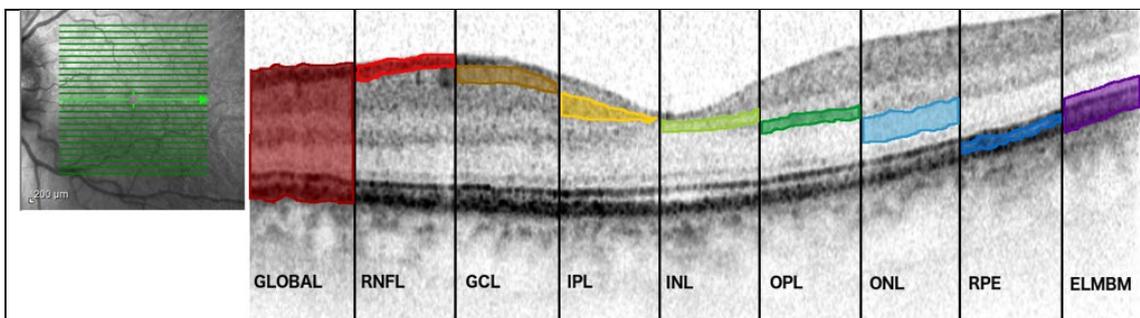


Abbildung 7: Segmentation der makulären Netzhautschichten

Es gibt 9 Schichten: ELMBM - external limiting membrane to Bruch membrane, RPE - retinal pigment epithel, ONL - outer nuclear layer, OPL - outer plexiform layer, INL - inner nuclear layer, IPL - inner plexiform layer, GCL - ganglion cell layer, RNFL - retinal nerve fibre layer, GLOBAL

2.4. Segmentation der peripapillären Retinaschichten

Für die Beurteilung der peripapillären Netzhautschichten schaut man sich 7 Regionen (siehe **Abbildung 8**) an: nasal superior (NS), temporal superior (TS), temporal (T),

temporal inferior (TI), nasal inferior (NI), nasal (N) und den Mittelwert über den 6 zuletzt genannten Regionen (M).

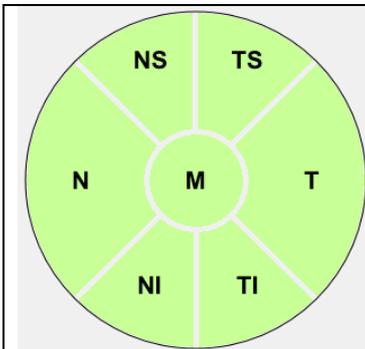


Abbildung 8: Regionen der peripapillären Netzhaut

Es gibt 7 Regionen: NS - nasal superior, TS - temporal superior, T - temporal, TI - temporal inferior, NI - nasal inferior, N - nasal, M - mean value

Die Segmentierung der peripapillären Netzhautschichten (siehe **Abbildung 9**) erfolgt für GLOBAL und RNFL automatisch, bei Fehlern ist eine manuelle Korrektur gemacht worden. Für die anderen Netzhautschichten bietet die Software keine Autosegmentierung an. Die anderen Netzhautschichten müssen manuell segmentiert werden. Da jede einzelne Netzhautschicht zu differenzieren, peripapillär aufgrund zum Teil stark verwaschener Grenzen nicht gut möglich ist, mussten einige Netzhautschichten zusammengefasst werden, sodass an klaren Grenzen mit hohem Kontrastunterschied manuell segmentiert werden konnte. Dadurch resultieren folgende Netzhautschichtkombinationen: GCL/IPL, INL/OPL, ONL/Innensegment der Photorezeptoren (ISP), äußere Segmente der Photorezeptoren bis zur Bruch'schen Membran[OSPBM]).

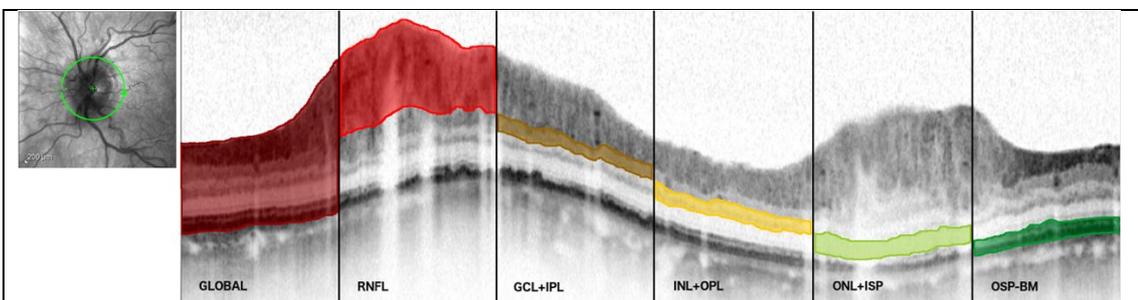
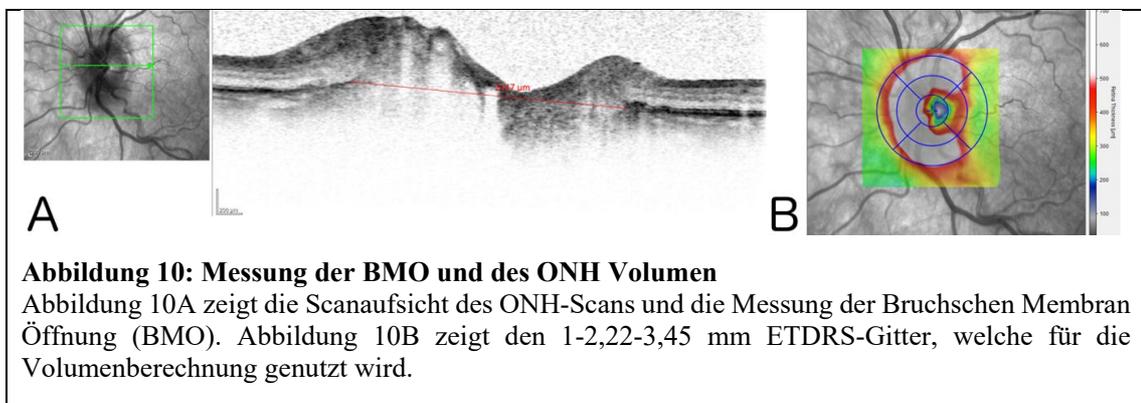


Abbildung 9: Segmentierung der peripapillären Netzhaut

Es gibt 5 Schichten: OSP-BM - outer segment of photoreceptors - bruch membrane, ISP – inner segment of photoreceptors, ONL - outer nuclear layer, OPL - outer plexiform layer, INL - inner nuclear layer, IPL - inner plexiform layer, GCL - ganglion cell layer, RNFL - retinal nerve fibre layer, GLOBAL

2.5. Messung des BMO und ONH Volumen

Neben den Netzhautschichten werden Strukturen des ONH analysiert. Dazu wurde die BMO und das ONH-Volumen gemessen. Der Abstand des BMO wird manuell bestimmt, indem alle 73 Einzelscans des ONH-Scans durchgesehen und derjenige Scan gewählt wird, der den größten Abstand im Bereich der BM enthält (siehe **Abbildung 10A**). Die automatische Messung des ONH-Volumens basiert auf dem kleineren 1-2,22-3,45 mm ETDRS Gitter, das in der Mitte des ONH zentriert wird (siehe **Abbildung 10B**). Ist die automatisch erzeugte Bruchsche Membranlinie oder die ELM-Linie falsch eingestellt worden, wird eine manuelle Korrektur durchgeführt.



2.6. Statistik

Um die Netzhautschichtdicken an den verschiedenen Regionen und Zeitpunkten zu vergleichen, ist eine mehrfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen durchgeführt worden. Die Anpassung für den Mehrfachvergleich erfolgt mit einem Post-Hoc-Test nach Sidak.

Der Visusverlauf, definiert als die Differenz zwischen dem Visus in der Spätphase und dem Visus in der Akutphase, ist hinsichtlich einer Abhängigkeit mit dem Initialvisus (anfänglicher Visus größergleich 0,4 LogMar (0,4 dec.) oder anfänglicher Visus unter 0,4 LogMar (0,4 dec.)) mittels univariater Kovarianzanalyse überprüft worden. Dabei sind die Medikamente ASS, Pentoxifyllin (Trental®) und Cortisol als Kofaktoren mit in die Analyse eingeflossen. Ein Zweistichproben-t-Test vergleicht anschließend den durchschnittlichen Visusverlauf in den zwei Patientengruppen, die sich in ihrem

Initialvisus unterscheiden (anfänglicher Visus größergleich 0,4 LogMar (0,4 dec.) oder anfänglicher Visus unter 0,4 LogMar (0,4 dec.)).

Unter Verwendung von Pearson's r-Korrelation sind Schichten, die sich in der Akutphase signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden, auf eine Korrelation mit dem Initialvisus hin überprüft worden. Auch hier wurde eine Sidak-Korrektur verwendet, um dem Problem der Mehrfachvergleiche entgegenzuwirken.

Weitere Zweistichproben-t-Tests sind durchgeführt worden, um zu untersuchen, wie sich BMO und ONH-Volumen im zeitlichen Verlauf ändern und ob sich die oben genannten zwei Patientengruppen in ihrem BMO und ONH-Volumen in der Akutphase unterscheiden. Testergebnisse mit einem P-Wert von weniger als 0,05 werden als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

Im Folgenden werden die Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Von den 11 Patienten waren 6 männlich. Das Alter bei Beginn der Symptome betrug 67 ± 10 Jahre. Die erste Untersuchung in der Akutphase war 8 ± 3 Tage nach Auftreten der Symptome durchgeführt worden. Die zweite Untersuchung in der Spätphase war nach 79 ± 26 Tagen durchgeführt worden.

Die Patienten wiesen einen Initialvisus des erkrankten Auges von $0,4 \pm 0,6$ LogMar ($0,4 \pm 0,25$ dec.) auf. Der Visus des gesunden Partnerauges war $0,05 \pm 0,09$ LogMar ($0,89 \pm 0,81$ dec.). Der Visus des erkrankten Auges betrug während der Spätphase $0,3 \pm 0,3$ LogMar ($0,5 \pm 0,5$ dec.) .

Von den 11 Patienten erhielten 10 Patienten in der Akutphase eine Gesichtsfeldmessung. Von diesen 10 Patienten betrug die initiale mittlere Defekttiefe (MD) $3,98 \pm 7,66$. In der Spätphase hatten 6 von 11 Patienten eine Gesichtsfeldmessung erhalten. Von diesen 6 Patienten betrug die MD $6,18 \pm 11,57$.

7 von 11 Patienten gaben an, eine arterielle Hypertonie zu haben. Ein Hypertoniker gab des Weiteren an, Diabetes Mellitus Typ 2 zu haben und Raucher zu sein. Zeichen einer diabetischen Retinopathie fanden sich bei diesem Patienten nicht. 3 von 11 Patienten hatten eine Hypercholesterinämie. Ein Patient erhielt eine ASS-Monotherapie. Zwei Patienten hatten für ihre Therapie ASS und Prednisolon erhalten. Fünf Patienten hatten die Kombination ASS und Pentoxyphyllin erhalten. Ein Patient erhielt systemisch Pentoxyphyllin und Prednisolon. Zwei Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie mit ASS, Pentoxyphyllin und Prednisolon behandelt.

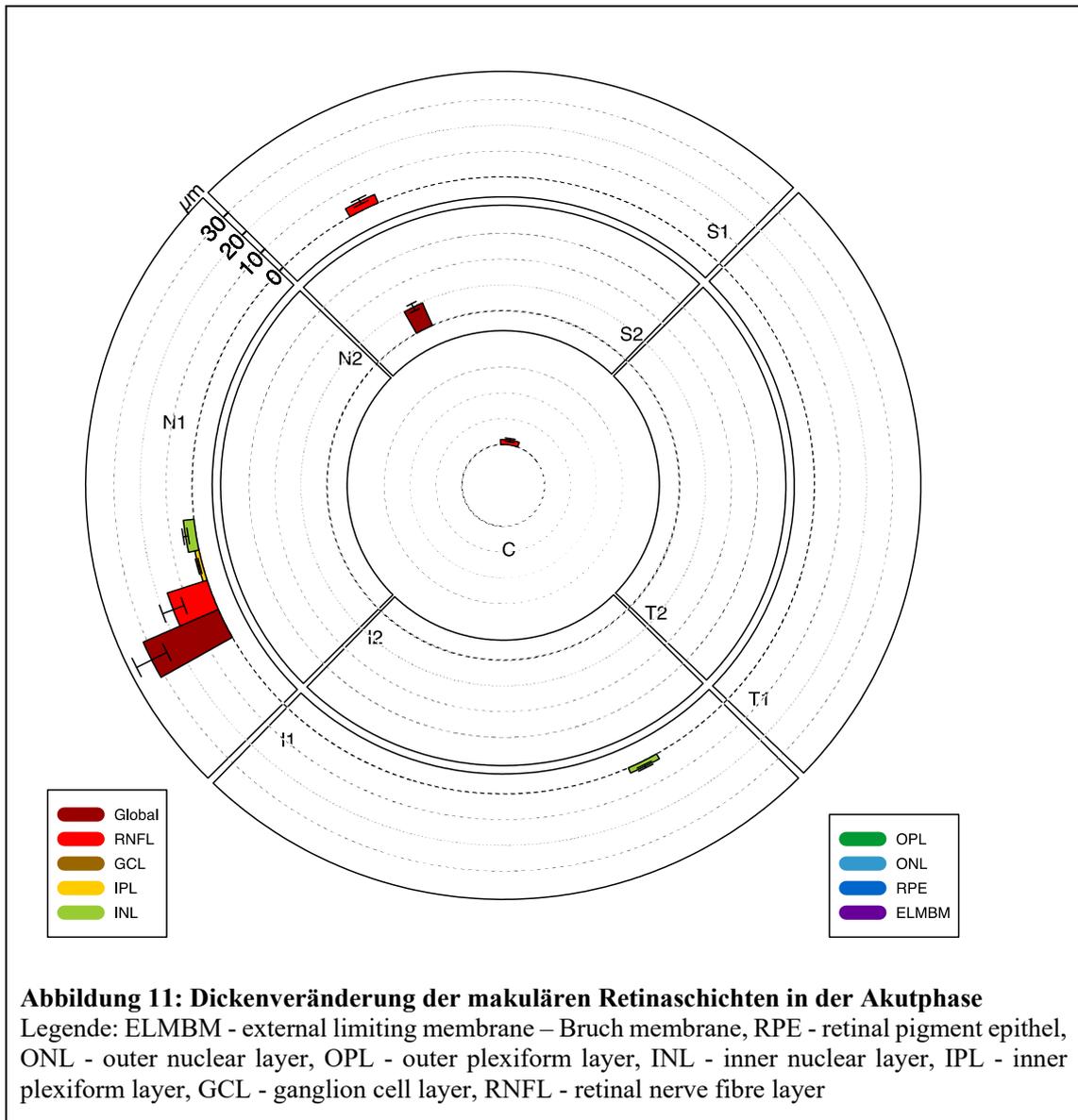
3.2. Veränderungen im Bereich der makulären Netzhaut

In der **Tabelle 1** sind die Dickenveränderungen der makulären Retinaschichten in Abhängigkeit von ihrer Region während der Akutphase dargestellt. Die **Abbildung 11** stellt sie anschaulich graphisch dar. In der Akutphase zeigten die makulären Retinaschichten eine mäßige Veränderung im Vergleich zur Kontrollgruppe: Nur die Schichten GLOBAL, RNFL, IPL und INL nahmen an Dicke zu, dies hauptsächlich in der N1-Region. Eine Verdickung um mehr als 30% wurde nicht überschritten.

Schicht und Region	(1) Mittelwert ± SEM; Akut	(2) Mittelwert ± SEM; Norm	(1-2) Differenz ± SEM	P-Wert	Veränderung in Prozent
Global – S2	347,3 ± 4,4	337,7 ± 4,3	9,5 ± 1,5	0,000	2,8 %
Global – N1	338,8 ± 9,0	307,3 ± 5,8	31,5 ± 6,5	0,002	10,3 %
RNFL – S1	46,6 ± 3,6	43,1 ± 3,3	3,5 ± 1,1	0,029	8,2 %
RNFL – N1	70,8 ± 4,4	54,7 ± 4,6	16,1 ± 4,4	0,013	29,4 %
RNFL – C	15,1 ± 0,8	13,2 ± 0,7	1,9 ± 0,7	0,045	14,5 %
IPL – N1	28,2 ± 1,0	26,5 ± 1,0	1,6 ± 0,5	0,028	6,2 %
INL – N1	36,1 ± 0,9	32,0 ± 0,5	4,1 ± 1,0	0,005	12,8 %
INL – I1	30,5 ± 0,8	28,3 ± 0,5	2,2 ± 0,7	0,023	7,7 %

Tabelle 1: Dickenwerte der makulären Retinaschichten in der Akutphase

Legende: ELMBM - external limiting membrane – Bruch membrane, ONL - outer nuclear layer, OPL - outer plexiform layer, INL - inner nuclear layer, IPL - inner plexiform layer, GCL - ganglion cell layer, RNFL - retinal nerve fibre layer, S1 - superior außen, S2 - superior innen, T1 - temporal außen, T2 - temporal innen, I1 - inferior innen, I2 - inferior außen, N1 - nasal innen, N2 - nasal außen, C - central, SEM - Standardfehler des Mittelwertes

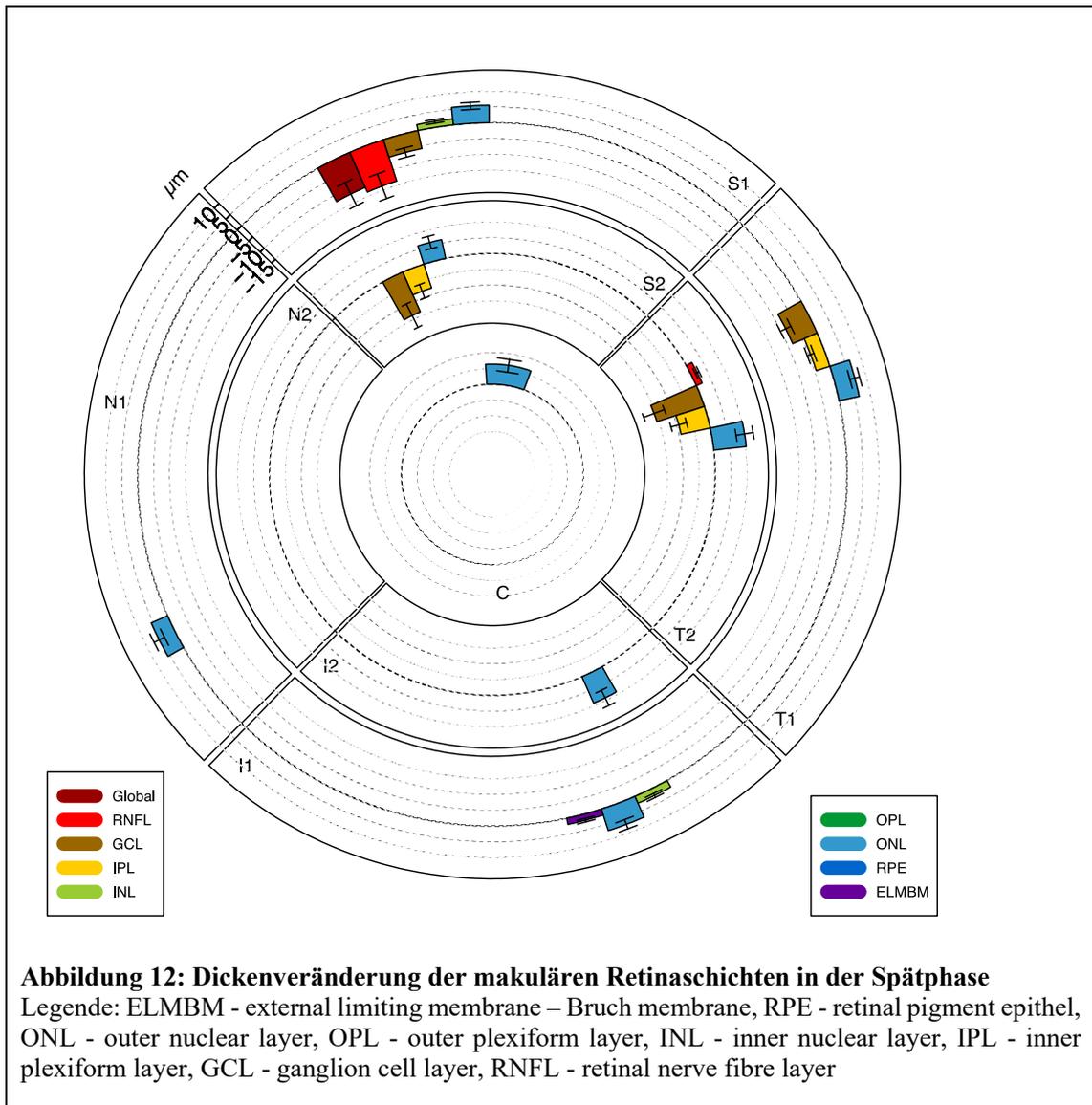


In der **Tabelle 2** sind die Dickenveränderungen der makulären Retinaschichten in Abhängigkeit von ihrer Region während der Spätphase dargestellt. Die **Abbildung 12** stellt sie anschaulich graphisch dar. In der Spätphase kam es in den Schichten GLOBAL, RNFL, GCL und IPL zu einer Verdünnung vor allem im superioren und temporalen Bereich. Die stärkste Verdünnung zeigte dabei die Schicht GCL in der Region T2 mit einer Reduktion um 33,6%. Im Gegensatz dazu präsentierten sich weiter außengelegene Schichten wie INL, ONL und ELMBM eine Verdickung. Dabei zeigte ONL die stärkste Verdickung von bis zu 14,5%. Es fiel auf, dass ONL bis auf der N2-Region in jeder Region an Dicke zunahm.

Schicht und Region	(1) Mittelwert ± SEM; Chron.	(2) Mittelwert ± SEM; Norm	(1-2) Differenz ± SEM	P-Wert	Veränderung in Prozent
Global – S1	282,0 ± 3,6	294,1 ± 3,0	-12,1 ± 4,0	0,040	-4,1 %
RNFL – S1	29,4 ± 2,9	43,1 ± 3,3	-13,7 ± 4,2	0,024	-31,9 %
RNFL – T2	20,5 ± 0,7	18,5 ± 0,4	2,0 ± 0,6	0,034	10,8 %
GCL – S1	25,9 ± 1,4	31,7 ± 0,7	-5,8 ± 1,5	0,008	-18,3 %
GCL – S2	34,8 ± 3,3	48,5 ± 1,5	-13,7 ± 4,1	0,023	-28,3 %
GCL – T1	24,9 ± 1,9	33,3 ± 1,0	-8,4 ± 1,8	0,003	-25,1 %
GCL – T2	30,9 ± 2,7	46,5 ± 1,7	-15,6 ± 3,4	0,003	-33,6 %
IPL – S2	30,9 ± 1,7	38,8 ± 0,9	-7,9 ± 2,3	0,019	-20,4 %
IPL – T1	26,5 ± 0,9	30,9 ± 0,8	-4,5 ± 1,1	0,007	-14,4 %
IPL – T2	31,2 ± 1,7	40,5 ± 1,1	-9,4 ± 2,5	0,012	-23,1 %
INL – S1	31,5 ± 0,7	29,5 ± 0,5	1,9 ± 0,6	0,028	6,5 %
INL – I1	30,6 ± 0,7	28,3 ± 0,5	2,4 ± 0,7	0,020	8,4 %
ONL – S1	62,8 ± 1,7	57,3 ± 2,2	5,5 ± 1,1	0,002	9,7 %
ONL – S2	74,2 ± 2,8	68,1 ± 3,1	6,1 ± 2,0	0,036	8,9 %
ONL – N1	59,5 ± 2,7	53,8 ± 2,6	5,6 ± 1,8	0,035	10,5 %
ONL – I1	56,7 ± 2,2	49,5 ± 1,7	7,2 ± 1,5	0,003	14,5 %
ONL – I2	74,9 ± 4,0	65,7 ± 3,6	9,2 ± 2,7	0,019	14,0 %
ONL – T1	60,5 ± 2,0	54,0 ± 1,9	6,5 ± 1,6	0,006	12,0 %
ONL – T2	81,5 ± 2,3	71,2 ± 2,7	10,3 ± 2,7	0,011	14,4 %
ONL – C	100,5 ± 4,1	94,2 ± 3,2	6,4 ± 2,1	0,033	6,8 %
ELMBM – I1	79,5 ± 1,2	77,5 ± 0,9	2,0 ± 0,6	0,020	2,6 %

Tabelle 2: Dickenwerte der makulären Retinaschichten in der Spätphase

Legende: ELMBM - external limiting membrane – Bruch membrane, ONL - outer nuclear layer, OPL - outer plexiform layer, INL - inner nuclear layer, IPL - inner plexiform layer, GCL - ganglion cell layer, RNFL - retinal nerve fibre layer, S1 - superior außen, S2 - superior innen, T1 - temporal außen, T2 - temporal innen, I1 - inferior innen, I2 - inferior außen, N1 - nasal innen, N2 - nasal außen, C - central, SEM - Standardfehler des Mittelwertes



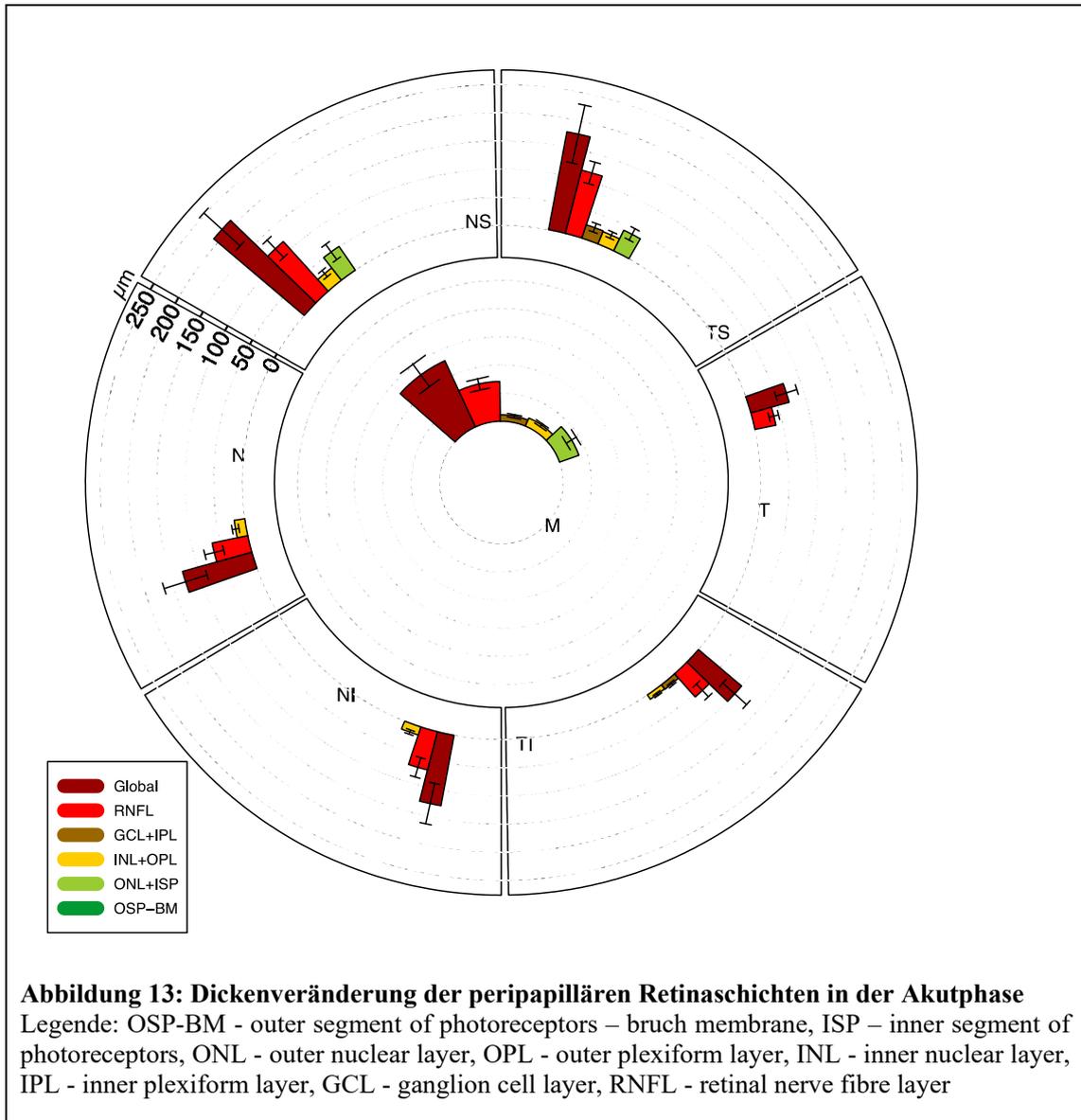
3.3. Veränderungen im Bereich der peripapillären Netzhaut

In der **Tabelle 3** sind die Dickenveränderungen der peripapillären Retinaschichten in Abhängigkeit von ihrer Region während der Akutphase dargestellt. Die **Abbildung 13** stellt sie anschaulich graphisch dar. In der Akutphase zeigten fast alle Schichten bis auf OSPBM eine Verdickung. Die superioren Regionen NS und TS waren am stärksten von der Schwellung betroffen, dort reichte die Verdickung bis zur Schicht ONL/ISP. In den anderen Regionen überstieg die Schwellung nicht die Schicht INL/OPL. Im Bereich der Papille war die Verdickung viel ausgeprägter als im Bereich der Makula. Eine Verdickung bis zu 116,2% (RNFL in der Region NS) war möglich.

Schicht und Region	(1) Mittelwert ± SEM; Akut	(2) Mittelwert ± SEM; Norm	(1-2) Differenz ± SEM	P-Wert	Veränderung in Prozent
Global – NS	515,3 ± 46,8	305,5 ± 7,9	209,8 ± 43,3	0,002	68,7 %
Global – N	406,7 ± 41,3	279,8 ± 5,4	126,9 ± 39,6	0,028	45,4 %
Global – NI	428,0 ± 43,1	300,8 ± 8,1	127,2 ± 36,7	0,018	42,3 %
Global – TI	432,9 ± 32,6	332,9 ± 9,0	100,0 ± 28,4	0,016	30,0 %
Global – T	369,0 ± 20,5	298,9 ± 5,6	70,1 ± 19,4	0,014	23,4 %
Global – TS	520,3 ± 52,1	343,5 ± 4,0	176,7 ± 52,5	0,021	51,4 %
Global – M	434,4 ± 27,2	305,2 ± 5,2	129,2 ± 24,7	0,001	42,3 %
RNFL – NS	220,5 ± 23,2	102,0 ± 8,0	118,5 ± 21,2	0,001	116,2 %
RNFL – N	138,7 ± 19,4	74,5 ± 5,3	64,2 ± 17,0	0,011	86,1 %
RNFL – NI	175,7 ± 24,4	105,5 ± 7,8	70,2 ± 17,8	0,008	66,5 %
RNFL – TI	190,3 ± 18,1	135,4 ± 8,2	54,9 ± 15,3	0,015	40,6 %
RNFL – T	107,2 ± 9,9	69,5 ± 5,2	37,7 ± 8,6	0,004	54,3 %
RNFL – TS	256,7 ± 21,8	141,0 ± 4,5	115,7 ± 19,9	0,001	82,1 %
RNFL – M	167,0 ± 11,8	96,4 ± 3,5	70,6 ± 10,2	0,000	73,3 %
GCL+IPL – TI	52,1 ± 3,5	41,7 ± 1,2	10,4 ± 2,9	0,015	24,8 %
GCL+IPL – TS	68,5 ± 7,8	43,7 ± 1,6	24,8 ± 7,9	0,032	56,8 %
GCL+IPL – M	56,4 ± 3,1	44,9 ± 0,9	11,5 ± 3,0	0,010	25,5 %
INL+OPL – NS	68,4 ± 7,0	40,6 ± 1,2	27,7 ± 7,2	0,010	68,2 %
INL+OPL – N	59,8 ± 6,4	41,0 ± 1,0	18,8 ± 6,1	0,034	45,9 %
INL+OPL – NI	54,0 ± 4,4	38,9 ± 0,8	15,1 ± 3,9	0,009	38,8 %
INL+OPL – TI	52,0 ± 2,6	42,8 ± 0,9	9,2 ± 2,5	0,013	21,4 %
INL+OPL – TS	65,6 ± 5,5	42,2 ± 1,3	23,5 ± 6,0	0,009	55,6 %
INL+OPL – M	60,2 ± 3,4	44,7 ± 0,8	15,5 ± 3,2	0,002	34,6 %
ONL+ISP – NS	112,7 ± 16,1	61,8 ± 2,2	50,9 ± 16,6	0,036	82,4 %
ONL+ISP – TS	100,4 ± 11,0	59,7 ± 1,6	40,6 ± 11,3	0,014	68,0 %
ONL+ISP – M	95,8 ± 10,6	59,7 ± 1,7	36,1 ± 10,2	0,016	60,4 %

Tabelle 3: Dickenwerte der peripapillären Retinaschichten in der Akutphase

Legende: ISP – inner segment of photoreceptors, ONL - outer nuclear layer, OPL - outer plexiform layer, INL - inner nuclear layer, IPL - inner plexiform layer, GCL - ganglion cell layer, RNFL - retinal nerve fibre layer, NS - nasal superior, TS - temporal superior, T - temporal, TI - temporal inferior, NI - nasal inferior, N - nasal, M - mean value, SEM - Standardfehler des Mittelwertes

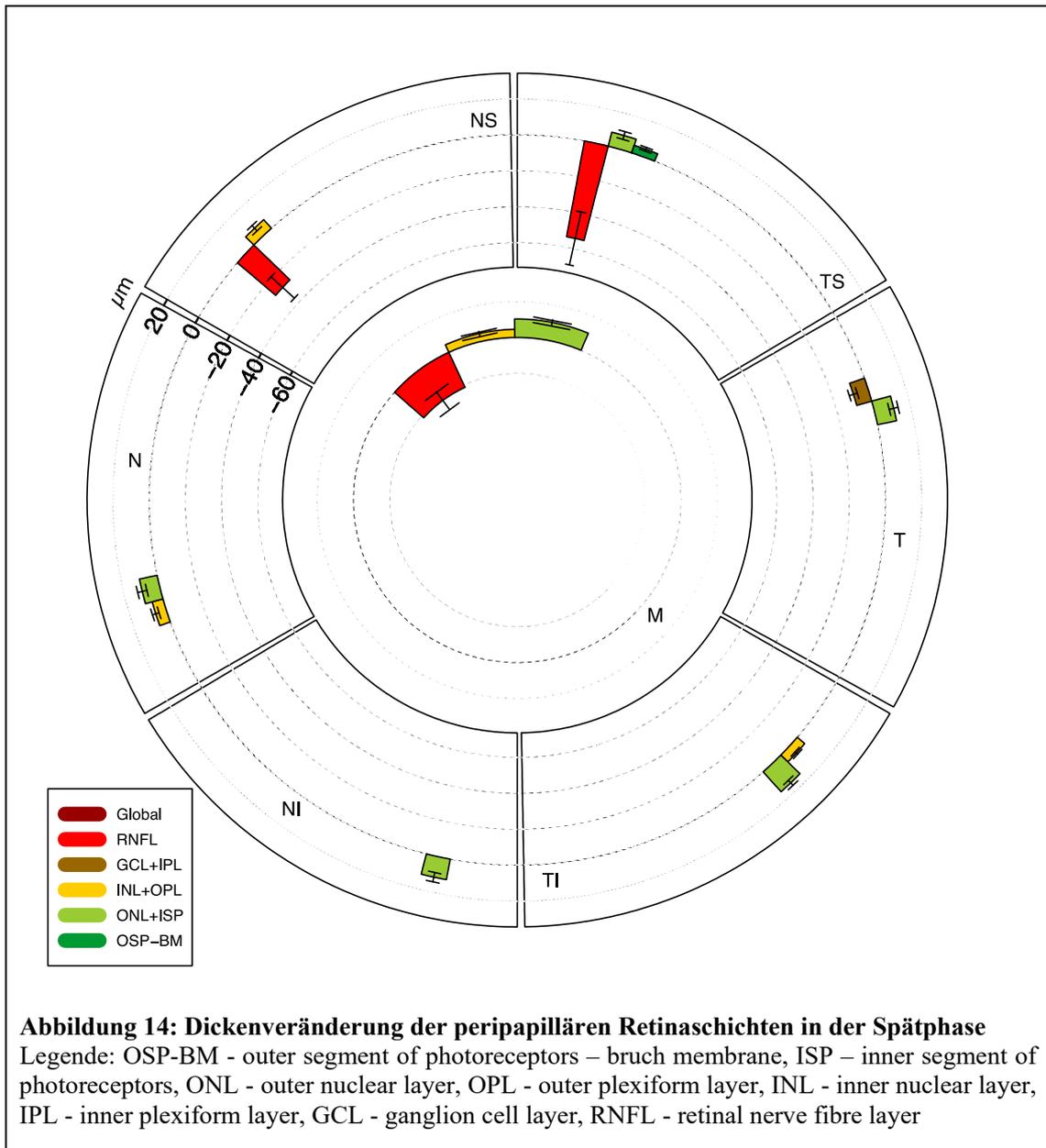


In der **Tabelle 4** sind die Dickenveränderungen der peripapillären Retinaschichten in Abhängigkeit von ihrer Region während der Spätphase dargestellt. Die **Abbildung 14** stellt sie anschaulich graphisch dar. Im Verlauf der Spätphase verdünnten sich RNFL (in NS um 27,3 %, in TS um 38,4 %) und GCS (in T um 16,1 %). Auch im Bereich der Papille verdickten sich weiter außen gelegene Netzhautschichten wie etwa INL/OPL, ONL/ISP und OSPBM. Dabei zeigte die Schicht ONL/ISP in der Region TI die stärkste Schwellung um 27,2 %.

Schicht und Region	(1) Mittelwert ± SEM; Chron.	(2) Mittelwert ± SEM; Norm	(1-2) Differenz ± SEM	P- Wert	Veränderung in Prozent
RNFL – NS	74,2 ± 10,5	102,0 ± 8,0	-27,8 ± 8,8	0,029	-27,3 %
RNFL – TS	86,8 ± 13,8	141,0 ± 4,5	-54,2 ± 15,1	0,015	-38,4 %
RNFL – M	74,9 ± 7,3	96,4 ± 3,5	-21,5 ± 6,1	0,016	-22,3 %
GCL+IPL – T	44,9 ± 2,0	53,5 ± 2,0	-8,6 ± 2,3	0,011	-16,1 %
INL+OPL – NS	47,0 ± 1,7	40,6 ± 1,2	6,4 ± 2,0	0,031	15,7 %
INL+OPL – N	47,2 ± 2,0	41,0 ± 1,0	6,2 ± 1,9	0,026	15,1 %
INL+OPL – TI	48,3 ± 1,5	42,8 ± 0,9	5,5 ± 0,9	0,000	12,7 %
INL+OPL – M	49,3 ± 1,4	44,7 ± 0,8	4,5 ± 1,3	0,016	10,2 %
ONL+ISP – N	71,5 ± 4,0	61,5 ± 1,8	10,0 ± 2,6	0,01	16,2 %
ONL+ISP – NI	69,0 ± 3,7	57,4 ± 1,7	11,6 ± 2,6	0,004	20,3 %
ONL+ISP – TI	69,3 ± 2,5	54,5 ± 2,0	14,8 ± 1,9	0,000	27,2 %
ONL+ISP – T	71,3 ± 2,2	60,5 ± 2,6	10,7 ± 2,5	0,005	17,7 %
ONL+ISP – TS	67,7 ± 2,9	59,7 ± 1,6	8,0 ± 2,2	0,013	13,4 %
ONL+ISP – M	70,0 ± 2,5	59,7 ± 1,7	10,3 ± 1,6	0,000	17,2 %
OSP-BM – TS	61,6 ± 2,1	57,2 ± 1,9	4,5 ± 1,1	0,007	7,8 %

Tabelle 4: Dickenwerte der peripapillären Retinaschicht in der Spätphase

Legende: OSP-BM - outer segment of photoreceptors – bruch membrane, ISP – inner segment of photoreceptors, ONL - outer nuclear layer, OPL - outer plexiform layer, INL - inner nuclear layer, IPL - inner plexiform layer, GCL - ganglion cell layer, RNFL - retinal nerve fibre layer, NS - nasal superior, TS - temporal superior, T - temporal, TI - temporal inferior, NI - nasal inferior, N - nasal, M - mean value, SEM - Standardfehler des Mittelwertes



3.4. Veränderungen im Bereich des ONH

Der BMO in der Akutphase ($1842,55 \pm 220,576$) war im Vergleich zur Kontrollgruppe ($1516,64 \pm 201,759$) statistisch signifikant größer ($t(10)=4,063$, $p = 0,002$). Der BMO in der Spätphase ($1549,40 \pm 199,802$) zeigte zur Kontrollgruppe keine relevanten Unterschiede ($t(9)=1,143$, $p = 0,283$). Das ONH-Volumen in der Akutphase ($10,2009 \pm 2,07256$) war im Vergleich zur Kontrollgruppe ($6,5082 \pm 1,33451$) statistisch signifikant größer ($t(10)= 6,984$, $p = 0,000038$). Das ONH-Volumen in der Spätphase ($6,5420 \pm 1,24031$) zeigte zur Kontrollgruppe keine relevanten Unterschiede ($t(9)= -,174$, $p = 0,866$).

3.5. Visusverlauf

Ob ein Patient initial einen Visus größer/gleich 0,4 LogMar (0,4 dec.) oder kleiner 0,4 LogMar (0,4 dec.) hatte, beeinflusst signifikant den Visusverlauf ($F(1,6)=14,726$, $p=0,009$). Die Einnahme von ASS ($F(1,6)=0,011$, $p=0,921$), Pentoxifyllin ($F(1,6)=1,377$, $p=0,285$) oder Cortisol ($F(1,6)=0,635$, $p=0,459$) hatte in dieser Arbeit keinen Einfluss auf den Visusverlauf herbeigeführt. Die Patientengruppe mit einem Initialvisus von größer oder gleich 0,4 LogMar (0,4 dec.) zeigte eine Verbesserung ihrer Sehschärfe um 4 Linien auf dem Snellen-Chart, ihr durchschnittlicher Visusverlauf betrug $-0,43 \pm 0,3$ LogMar ($2,7 \pm 0,5$ dec.). Die Patientengruppe mit einem Initialvisus von unter 0,4 LogMar (0,4 dec.) zeigte keine wesentlichen Veränderungen ihrer Sehschärfe, ihr durchschnittlicher Visusverlauf betrug $0,05 \pm 0,1$ LogMar ($0,89 \pm 0,8$ dec.). Diese Unterschiede im Visusverlauf der beiden Gruppen waren signifikant ($t(9)=-3,867$, $p=0,04$).

3.6. Visuskorrelationen

Es gab keine Korrelationen des Initialvisus mit einer der 8 makulären Schicht-Region-Kombinationen, die während der Akutphase anschwellten. Von den 26 peripapillären Schicht-Region-Kombinationen, die in der akuten Phase anschwellten, zeigten 5 eine Korrelation mit dem Initialvisus (siehe **Tabelle 5**). Die Schichten, welche Korrelationen zeigten, befanden sich hauptsächlich in den superioren Regionen. Die Dickenzunahme (Akutphase minus Kontrolle) des Mittelwertes von RNFL über alle Regionen (RNFL-M) bot die höchste Korrelation mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von $-0,797$ bei einem P-Wert von 0,003. In **Abbildung 15** wird die Korrelation graphisch dargestellt.

Schicht und Region (peripapillär)	Pearsons Korrelations- koeffizient	P-Wert
Global – NS	-0,773	0,005
Global – M	-0,730	0,011
RNFL – NS	-0,716	0,013
RNFL – M	-0,797	0,003
ONL+ISP – TS	-0,698	0,017

Tabelle 5: Korrelationen peripapillärer Netzhautschichten mit dem Initialvisus

Legende: ISP – inner segment of photoreceptors, ONL - outer nuclear layer, RNFL - retinal nerve fibre layer, NS - nasal superior, TS - temporal superior, M - mean value, SEM - Standardfehler des Mittelwertes

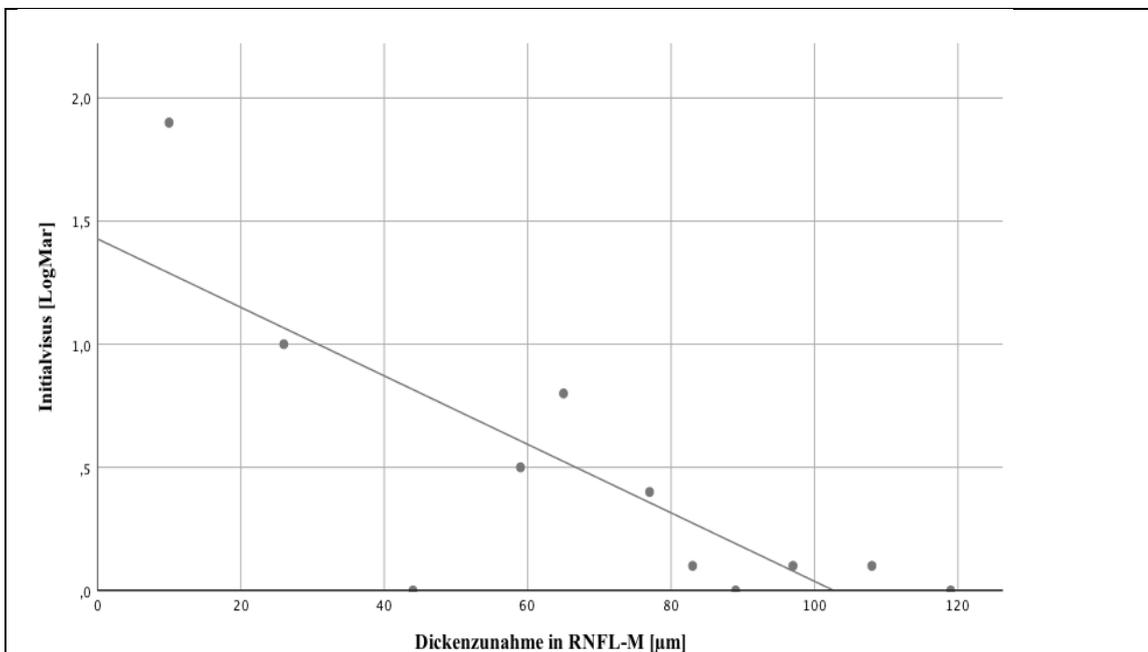


Abbildung 15: Korrelation von RNFL-M mit Initialvisus

Je größer die anfängliche Dickenzunahme (definiert als Dicke der RNFL-Schicht in der Akutphase minus in der Kontrolle) desto besser ist der Initialvisus (kleiner der Visus in der Einheit LogMar)

3.7. Beziehung zwischen ONH Strukturen und dem Initialvisus

Die Zweistichproben-t-Tests zeigten keine signifikanten Unterschiede in den zwei Visus-Gruppen (eine mit einem anfänglichen Visus größer oder gleich 0,4 LogMar (0,4 dec.), die andere mit einem anfänglichen Visus unter 0,4 LogMar (0,4 dec.) in Bezug auf das ONH Volumen ($t(7.706)=-0.395$, $p=0.705$) und BMO ($t(6.929)=-1.54$, $p=0.168$).

4. Diskussion

Risikofaktoren für NAION – Relevanz

Geschlecht

In dieser Arbeit gab es 6 männliche und 5 weibliche NAION Patienten bzw. Patientinnen. Auch in größeren Studien scheint es, dass NAION keine Geschlechterdisposition aufweist.(9) Boghen et al., die den natürlichen Verlauf von 37 NAION Patienten innerhalb eines Zeitraums von mindestens 2 Jahren untersuchten, konnten keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterhäufigkeit feststellen.(64)

Alter

Die Patienten dieser Arbeit waren zum Zeitpunkt der Diagnose 67 ± 10 Jahre alt. In der großen IONDT-Studie mit 420 NAION Patienten betrug das Durchschnittsalter $66 \pm 8,7$ Jahre.(65) Karti et al. haben die demographischen Daten von 240 türkischen Patienten mit Optikusneuropathien untersucht, dabei hatte sich gezeigt, dass Patienten mit Optikusneuritis eher jung, in der 3. Lebensdekade, erkrankten, während AION-Patienten eher im höheren Alter erkrankten. Das Durchschnittsalter der NAION Patienten war 57.06 ± 13.9 Jahre.(66)

Hypertonus

7 von 11 der Patienten dieser Arbeit hatten angegeben, eine arterielle Hypertonie zu haben. Die Hypertonie scheint der stärkste systemische Risikofaktor zu sein. In der IONDT-Studie haben 47% einen arteriellen Hypertonus angegeben.(65) Hayreh et al. haben die Prävalenz unterschiedlicher systemischer Erkrankungen bei 406 NAION Patienten untersucht: in der Gruppe der 45- bis 64-jährigen hatten 41% der Patienten eine arterielle Hypertonie, in der Gruppe der über 65-jährigen waren es bereits 49% der Patienten, die eine arterielle Hypertonie haben.(67) Cestari et al. hat eine Kohortenstudie mit 1.381.477 Teilnehmern durchgeführt. 977 Teilnehmer haben nach $7,8 \pm 3,1$ Jahren eine NAION entwickelt. Für die arterielle Hypertonie stellte er einen Hazard ratio von 1.62 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 1,26 – 2,07 fest.(68)

Diabetes

Ein Hypertoniker in dem Kollektiv dieser Arbeit hatte noch zusätzlich angegeben, Diabetiker und Raucher zu sein. Die Häufigkeit dieser beiden Risikofaktoren bei NAION-Patienten ist auch bei anderen Studien etwas geringer als der Risikofaktor Hypertonie. In der IONDT-Studie waren es 24% der NAION-Patienten, die einen Diabetes hatten.(65) Bei Hayreh et al. waren es insgesamt 23% der NAION-Patienten, die Diabetes hatten.(67) Nach Cestari et al. hatten seine Studienteilnehmer mit Diabetes kein erhöhtes Risiko gehabt, eine NAION zu entwickeln. Ist der Diabetes jedoch soweit fortgeschritten, dass Endorganschäden entstanden waren, so war der komplizierte Diabetes ein Risikofaktor für die Entwicklung einer NAION geworden und zwar mit einem Hazard-Ratio von 1.27 bei 95%-Konfidenzintervall von 1,01 – 1,59.(68)

Rauchen

Die Gruppe der Raucher waren in der IONDT-Studie diejenigen, die aktiv rauchen oder seit 1 Jahr aufgehört haben. Zu dieser Gruppe gehörten etwa 14,7% der NAION-Patienten.(65) Chung et al. hatten über einen Zeitraum von 10 Jahren die Daten von 137 NAION-Patienten ausgewertet. Von diesen waren 28 Raucher, 83 Nichtraucher und 15 ehemalige Raucher. Das Durchschnittsalter der Raucher hatte bei 57 Jahren gelegen, wohingegen bei Nichtrauchern das Durchschnittsalter 64 Jahre betrug. Dieser Unterschied von 7 Jahren war statistisch hoch signifikant. Zwischen ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern gab es keine signifikanten Altersunterschiede.(69) Talks et al. hatten in ihrer Fall-Kontroll-Studie 41 NAION Patienten mit 41 stratifizierten Kontrollen nach Alter, Geschlecht und Ethnie verglichen und für das Rauchen einen Odds-Ratio von 16 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 3,23 bis 79,23 errechnen können.(70)

Hypercholesterinämie

3 von 11 der Patienten dieser Arbeit haben angegeben, eine Hypercholesterinämie zu haben. Salomon et al. führten eine Fall-Kontroll-Studie mit 61 NAION Patienten und 90 Kontrollen und konnten für die Hypercholesterinämie eine Odds-Ratio von 2,6 bei einem 95% Konfidenzintervall von 1,2 bis 5,5 feststellen.(71) Kim et al. hatten eine Fall-Kontroll-Studie mit 45 koreanischen NAION Patienten und 45 nach Geschlecht und Alter stratifizierten Kontrollen durchgeführt. Dabei hatten sie für die Hypercholesterinämie

einen Odds-Ratio von 5,2 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 1,835 bis 14,732 errechnen können.(72)

Die Analyse vieler Risikofaktoren sind auf Fall-Kontroll-Studien basiert. Es ist deshalb schwierig, klare Kausalitäten für einzelne Risikofaktoren in der NAION Pathogenese auszusprechen. Viele Risikofaktoren tauchen zudem meist kombiniert auf. Außerdem hat die NAION eine relativ geringe Inzidenz: In den USA wird etwa eine jährliche Inzidenz von 2,3 – 10,3 Fällen pro 100.000 Einwohner geschätzt.(9) Dadurch sind größere prospektive Kohortenstudien, die zur Bestimmung von Risikofaktoren sinnvoll wären, schwieriger zu realisieren.

Pupillenmorphologie und visuelle Parameter

Visusverlauf

Der Hauptfokus dieser Arbeit war, Gründe für den unterschiedlichen Visusverlauf bei den NAION-Patienten zu finden. Hayreh und Zimmerman et al. hatten bei 340 unbehandelten NAION-Patienten festgestellt, dass der Visus bei einem Initialvisus schlechter als 0,54 LogMar (0,29 dec.) sich in 41% der Fälle nach 6 Monaten spontan besserte. Dagegen kam es bei einem Initialvisus zwischen 0,3 und 0,5 LogMar (0,5 und 0,33 dec.) in 17% nach 6 Monaten zu einer Besserung.(73) Diese Tendenz, dass sich bei einem geringen Initialvisus eher eine Verbesserung zeigt als bei einem mäßig verschlechtertem Initialvisus, konnte diese Arbeit zeigen: Patienten mit einem schlechten Initialvisus von 0,4 LogMar (0,4 dec.) oder höher zeigen eine spontane Visusverbesserung in der Spätphase um 4 Linien. Der Visus von Patienten mit einem guten Initialvisus von unter 0,4 LogMar (0,4 dec.) bleibt in der Spätphase stabil. Die Kovarianzanalyse zeigt, dass die unterschiedlich eingenommenen Medikamente vermutlich keinen Einfluss auf den Visusverlauf haben.

Abhängigkeit von ONH-Strukturen

Es interessierte uns die Frage, ob sich von der Papillenmorphologie Rückschlüsse auf den Visusverlauf ziehen lässt. Aus diesem Grund wurden Patienten mit einem Initialvisus von 0,4 LogMar (0,4 dec.) oder mehr und Patienten mit Initialvisus unter 0,4 LogMar (0,4 dec.) hinsichtlich Papillenmorphologie in der OCT untersucht: Es gab keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des BMO und des ONH-Volumen, obwohl sich

beide Parameter in der Akutphase vergrößerten. Rebolleda et al. kamen in einer prospektiven Fallkontrollstudie mit 17 NAION Patienten mit OCT-Untersuchung zu Beginn der NAION und nach 6 Monaten zu einem vergleichbaren Ergebnis: Zwar zeigten NAION-Augen im Vergleich zu den gesunden Partneraugen in der Akutphase eine Verdickung des *prelaminar tissue*, eine Rückwärtsbewegung der lamina cribrosa und eine BMO-Vergrößerung. Eine Korrelation mit visuellen Parametern wie dem Visus oder dem Gesichtsfeld hatten diese genannten ONH-Parameter jedoch nicht.(74)

Ob die durch die Lamina cribrosa passierenden 1,2 Millionen Axone der retinalen Ganglienzellen(75) durch eine anatomisch bedingte Enge anfälliger für eine ischämisch bedingte Schwellung des Sehnervenkopfes sind und dies der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer NAION ist, wird aktuell kritisch hinterfragt. Viele ältere Studien haben gezeigt, dass sowohl die betroffenen als auch die unaffektierten Augen von NAION Patienten eine kleine oder fast abwesende Exkavation und eine kleine Cup-to-Disk-Ratio haben.(25,26,76) Wenn das „optic crowding“ eine maßgebende Rolle in der Pathogenese der NAION spielen soll, könnte man zum Schluss kommen, dass das „crowding“ einen nicht unerheblichen Einfluss auf den Visus haben sollte. González Martín-Moro et al. hatten in einer Fall-Kontroll-Studie mit 30 NAION-Patienten und 120 Kontrollen den Einfluss von ONH-Parameter untersucht. Zwischen NAION-Patienten und Kontrollen konnten sie lediglich signifikante Unterschiede im Cup-to-Disk-Ratio erkennen. In den anderen untersuchten Parametern, die auch eine anatomische Enge wiedergeben sollten, wie dem *disc diameter* und dem neu konzipierten „crowding index“, welcher das Verhältnis zwischen peripapillärer RNFL Dicke und der Papillenfläche darstellt, zeigten sich keine Unterschiede. Zu keinem Zeitpunkt, weder während der Diagnosestellung noch in der Follow-Up-Untersuchung, zeigte sich eine Korrelation der genannten biometrischen Parameter mit der Sehschärfe oder dem Gesichtsfeld.(76) García-Basterra et al. hatten makuläre Retinaschichten und ONH-Parameter von 22 NAION-Augen über einen längerem Zeitraum (Diagnosestellung und 1, 3, 6, 9 sowie 12 Monate danach) untersucht und mit einer Kontrolle von 43 gesunden Personen verglichen. Bezüglich der ONH-Parameter hatten sie festgestellt, dass in der Akutphase der Cup-to-disc-Ratio signifikant kleiner, Papillengröße und retinale Randsaumfläche signifikant größer war. Zur Abschlussuntersuchung hin stieg die Cup-to-disc-Ratio allmählich an, wohingegen Papillengröße und retinale Randsaumfläche rasant abnahmen. Die Tendenz einer kleineren Cup-to-disc-Ratio und einer größeren

Papillengröße und retinalem Randsaumfläche im Vergleich zur Kontrollgruppe bestand, war aber nicht signifikant. Korrelationen der ONH-Parameter mit visuellen Parametern fanden sich auch hier nicht.(77) Moghimi et al. untersuchten das betroffene und unaffektierte Auge von 33 chronischen NAION-Patienten mit 31 gesunden Kontrollaugen. Die BMO-Fläche, die die Papillengröße widerspiegelte, war bei allen drei Gruppen (affektiert, unaffektiert, Kontrolle) gleich gewesen. Die *prelaminar tissue* war beim affektierten Auge dünner im Vergleich zum unaffektierten Auge. Jedoch war die *prelaminar tissue* beider Augen des NAION-Patienten immer noch größer als die der Kontrolle. Daraus kann man schlussfolgern, dass die Verdickung der *prelaminar tissue* ein primäres Ereignis in der NAION-Pathophysiologie darstellt und die Ursache davon ist, warum die Exkavation fast abwesend und die Cup-to-disk-Ratio klein erscheint.(78)

Retinaschichten und visuelle Parameter

Die OCT Analysen haben in der Akutphase Schwellungen der Retinaschichten sowohl im Bereich der Papille als auch im Bereich der Makula gezeigt. Diese wurden auf eine Korrelation mit dem Initialvisus untersucht. Dabei zeigen hauptsächlich die Retinaschichten im Bereich der superioren Papillenregion eine Korrelation mit dem Initialvisus. Dies scheint plausibel, da NAION Patienten häufiger an einem inferioren altitudinalen Gesichtsfelddefekt leiden und damit der Ort der Schwellung eher in der oberen Papillenregion liegt. Die größte Korrelation mit dem Initialvisus hat RNFL-M mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von $-0,797$. Diese negative Beziehung bedeutet, dass je größer die Retinaschicht ist, desto kleiner ist der Initialvisus in der Einheit LogMar. In anderen Worten: Je größer die Retinaschicht, desto besser der Initialvisus. Eine mögliche Hypothese für diesen Sachverhalt könnte sein, dass bei Patienten mit schlechtem Initialvisus mehr Nervenzellen ischämisch bedingt abgestorben sind und dadurch sich die Retinaschicht relativ kleiner zeigt, als bei Patienten mit gutem Initialvisus. Diese Hypothese wird dadurch gestützt, dass Sun et al., die eine Querschnittsstudie mit 34 NAION Patienten durchführten, mittels *Receiver operating charecteristics*-Kurve Grenzwerte für die RNFL-Atrophie in der Spätphase ermittelt hatten, welche zu einem besseren finalen Visus führt. Demnach sei eine Atrophie, die nicht unter $65 \mu\text{m}$ voranschreitet, mit einem guten visuellem Outcome assoziiert.(79) Einen ähnlichen Zusammenhang fanden auch Keller et al. heraus, die 20 NAION-Patienten in einem Zeitraum von $5,3 \pm 3,2$ Monaten untersuchten. Die Atrophie der

Ganglienzellschicht und der inneren Plexiformenschicht im Bereich der Makula ging mit einem schlechteren finalen Visus einher.(80) Han et al., die eine retrospektive Studie mit 33 NAION Patienten durchführten, konnten nicht nur eine Korrelation zwischen dem Visus und der Dicke des *ganglion cell complex*, welches die Axone der Nervenfaserschicht, die Zellkörper in der Ganglienzellschicht und Dendriten in der inneren plexiformen Schicht beinhaltet, nachweisen, sondern auch eine Korrelation zwischen dem Ausmaß des inferioren Gesichtsfelddefizites mit der RNFL-Dicke und der *ganglion cell complex*-Dicke der oberen Hemisphäre zeigen.(81)

Dickenveränderungen der Retinaschichten

Retina in der Akutphase

Die Schwellung in der Akutphase (8 ± 3 Tage nach Auftreten der Symptome) im Bereich der Papille reicht bis zur Schicht ONL+ISP. Besonders empfindlich auf die ischämisch bedingte Hypoxie scheint die Schicht RNFL zu sein, da sie in allen peripapillären Regionen anschwillt. Die durchschnittliche Verdickung des RNFL über alle Regionen (RNFL-M) beträgt in dieser Arbeit 73,3%. Kernstock et al. bemerkten in der Akutphase, welches sie als Symptombeginn innerhalb einer Woche definiert hatten, eine Schwellung von 88,3% des peripapillären RNFL.(82) Die Schwellung des RNFL hielt zudem lange an. Erst nach $44,0 \pm 15,4$ Tagen kam es nach Park et al. zu einer Normalisierung der Dicke.(63) Im Bereich der Makula zeigte sich während der Akutphase auch RNFL im Vergleich zu IPL und INL eine stärkere Anschwellung. Die Verdickungen der Netzhautschichten sind hauptsächlich in der N1-Region des ETDRS-Gitters zu finden. Keller et al. begründeten diesen Sachverhalt aufgrund der Nähe zur geschwollenen Papille.(80) Ho et al., die ein tierexperimentelles AION-Modell an Mäusen durchgeführt hatten, nahmen an, dass die Verdickung der Netzhautschichten auf eine Ischämie-induzierte Stase des axoplasmatischen Flusses zurückzuführen sei, die zu einem erhöhten Wassergehalt in den Axonen, einer Akkumulation intrazellulärer Organellen, einer Störung der Mikrotubuli und schließlich zu einer postischämischen Entzündung führe.(83)

Retina in der Spätphase

Die Spätphase (nach 79 ± 26 Tagen) im Bereich der Papille zeichnete sich v.a. durch eine RNFL-Verdünnung in den superioren Regionen aus. Eine Verdünnung um bis zu 38,4%

im Vergleich zur Kontrolle ist möglich gewesen. Auch Kernstock et al. erkannten eine deutlich voranschreitende Atrophie des peripapillären RNFL, die erst nach 4 Monaten eine stabile Phase erreichte.(82) Weiterhin auffällig in der Spätphase ist, dass die Schicht ONL-ISP eine Verdickung in fast allen peripapillären Regionen zeigt. Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine stattgehabte Schädigung der Photorezeptoren, auf die das Auge mit einer Proliferation von Microglia Zellen reagiert. Zeiss et al. konnten an rd-1-Mäusen durch Analyse von Zellzyklusproteinen zeigen, dass nach Absterben von Photorezeptoren nicht neue Photorezeptoren proliferieren, sondern Microglia Zellen, die von der inneren Netzhaut stammen, wo sie oft mit Blutgefäßen assoziiert sind.(84) Während der Spätphase im Bereich der Makula kommt es auch zur Verdickung der ONL in fast allen Regionen, die Atrophie betrifft v.a. RNFL, GCL und IPL, dies aber hauptsächlich in den superioren und temporalen Regionen. Bei Keller et al. konnte eine deutliche RNFL-Verdünnung im nasalen Bereich festgestellt werden. Dies könnte damit zusammenhängen, dass bei Keller et al. die Patienten im Schnitt nach 5 Monaten die Zweituntersuchung bekamen(80), während es bei dieser Arbeit im Schnitt nach 3 Monaten der Fall war: Der in der Akutphase verdickte nasale Bereich hat sich nach 3 Monaten auf Normalniveau zurückgebildet, würde sich aber vermutlich über die 3 Monate hinaus weiter verdünnen. Die Atrophie innerer Netzhautschichten geht wahrscheinlich auf das Absterben retinaler Ganglienzellen (RGC) zurück. Bernstein et al. fanden nach Induktion eines experimentellen AION bei Nagetieren eine Reduktion von RGC durch Analyse der Expression RGC-spezifischer Proteine (z.B. brn 3.2) heraus.(85) Mögliche Gründe für das Absterben von RGC können die toxische Umgebung durch infarzierte absterbende Zellen sein, die exzitatorische Aminosäuren wie Glutamat und radikale Sauerstoffspezies freisetzen und der Mangel an Neutrophinen sein, der durch den ischämischen Insult entstanden ist.(9)

Methodik

Zeitraumunterschied

Methodisch orientiert sich diese Arbeit vor allem hinsichtlich der Segmentierung der Retinaschichten an einer Vorgängerstudie von Ackermann et al.(86) Es gibt jedoch ein paar Unterschiede. Ackermann et al. haben die Akutphase als Symptombeginn innerhalb von 1 Woche definiert, während diese Arbeit es als Symptombeginn innerhalb von 2 Wochen definiert. Auch andere Studien haben die Akutphase als Vorstellung der

Symptome in der Klinik innerhalb von 2 Wochen definiert.(87–89) Die große IONDT-Studie hat als Auswahlkriterium, neben der Fähigkeit zur informierten Einwilligung und dem Mindestalter von größer 50 Jahre, dass die ersten Symptome bei der Erstuntersuchung nicht länger als 14 Tage zurückliegen sollen.(34)

Ausschlusskriterien

Neben einer AAIION als wichtigstes Ausschlusskriterium wurden weitere Augenerkrankungen (diabetische Retinopathie, Glaukom, altersbedingte Makuladegeneration, epiretinale Gliose, starke Myopie [mehr als - 6 dpt.], starke Hyperopie [mehr als +6 dpt.]) als Ausschlusskriterien ausgewählt, weil diese die Morphologie der Netzhaut beeinflussen können. Die diabetische Retinopathie ist eine häufige mikrovaskuläre Komplikation des Diabetes mellitus und zeichnet sich u.a. durch Mikroaneurysmen, intraretinale Blutungen, Glaskörperblutungen, harten Exsudaten, Cotton-Wool-Herde, Neovaskularisationen und makulärem Ödem aus.(90) Beim Glaukom kann der erhöhte intraokulare Druck einen mechanischen Stress auf die Axone der retinalen Ganglienzellen ausüben und zu deren Zelltod führen. Ein Verlust der retinalen Ganglienzellen von schon 30% kann bemerkbare Gesichtsfeldeinschränkungen hervorrufen.(91) Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine Erkrankung, die die makuläre Region der Netzhaut befällt und zu einem progressiven Verlust des zentralen Sehens führt. Die AMD im Frühstadium kann sich mit Drusen und Anomalien des retinalen Pigmentepithels zeigen. Die AMD im Spätstadium kann neovaskulär (andere Bezeichnungen: feucht oder exsudativ) oder nicht-neovaskulär (andere Bezeichnungen: atrophisch, trocken oder nicht-exsudativ) sein. Die atrophe AMD umfasst eine Atrophie der äußeren Netzhaut.(92) Die epiretinale Gliose tritt idiopathisch im Laufe des Alters oder sekundär nach Trauma oder chirurgischer Intervention im Bereich des Auges auf. Sie ist durch zelluläre Proliferationen auf der Netzhautoberfläche v.a. im Bereich der Makula gekennzeichnet.(93) Leung et al. führten eine Querschnittsstudie mit 150 Probanden aus, die nach ihrer Myopiegrad in zwei Gruppen, starke Myopie (< -6 dpt.) und leichte bis moderate Myopie (-6 dpt. Bis -0,5 dpt.) eingeteilt worden sind. Dabei wiesen Patienten mit einer höherem Grad an Myopie im OCT eine deutliche Verdünnung der RNFL auf.(94) Eine dickere RNFL ist nach Zhu et al. bei 12 jährigen Kindern mit einem höheren Grad an Hyperopie assoziiert.(95) Die Ergebnisse dieser Arbeit wären demnach schwieriger zu interpretieren, wenn man diese Augenerkrankungen im Vorhinein nicht ausschließt.

Gesundes Partnerauge als Kontrolle

Ein anderer Unterschied zu der Vorgängerstudie besteht darin, dass diese Arbeit das gesunde Partnerauge als Kontrolle verwendet, während Ackermann et al. eine gesunde Kohorte als Referenz genommen haben. Dadurch ist es für diese Arbeit nicht notwendig gewesen, *generalized estimating equation* zu verwenden, da unbekanntes Abhängigkeiten durch die selektive Wahl an Kontrollpersonen nicht mehr herausgerechnet werden müssen.

Studiendesign

Des Weiteren unterscheidet sich das Studiendesign. Während Ackermann et al. eine Querschnittsstudie durchgeführt haben, wurden die Patienten in dieser Arbeit longitudinal analysiert. Die Analyse mit abhängigen Gruppen (die Patienten in der Akutgruppe und der chronischen Gruppe sind dieselben) erzeugt eine höhere Power, kleinere Effekte werden durch statistische Tests besser erkannt. Dies könnte erklären, warum diese Arbeit während der Akutphase retinale Dickenveränderungen im Bereich der Makula detektieren konnte, und die Vorgängerstudie nicht.

Visuseinteilung

Die Wahl der Kategorie anfänglicher Visus größer/gleich 0,4 LogMar (0,4 dec.), was schlechter Initialvisus bedeutet, oder anfänglicher Visus unter 0,4 LogMar (0,4 dec.), was guter Initialvisus bedeutet, für die Gruppenbildung der Patienten beruht auf der Annahme, dass Patienten mit einem Visus unter 0,4 LogMar (0,4 dec.) noch nicht stark im alltäglichen Leben eingeschränkt sind. Nach ICD-10-GM Version 2020 tritt eine Sehbeeinträchtigung bei einem Visus größer als 0,4 LogMar (0,4 dec.) auf.(96)

Ausblick

Das „crowding“ spielt vermutlich in der Pathogenese der NAION keine so große Rolle. Nicht alle Patienten, die eine NAION entwickeln, haben auch eine kleine Exkavation: die NAION bleibt eine primär vaskuläre Erkrankung, vieles spricht dafür, wie etwa die Klinik eines plötzlichen Visusverlust, dem hohen Durchschnittsalter und die Assoziation mit vaskulären Risikofaktoren.(25) In den letzten Jahren steigerte sich der Fokus in der NAION-Forschung auf die Untersuchung der Gefäße, alleine in den letzten 3 Jahren

kamen die meisten OCT-Angiographie (OCTA)-Studien zum Thema NAION heraus.(97) Förderlich für diese Tendenz ist der rasante technologische Fortschritt der OCTA. Die OCTA erkennt Gefäße durch den Vergleich benachbarter B-Scans: Bis auf den fließenden Blutstrom innerhalb der Gefäße ist der Rest der Retina stationär, wodurch sich die Gefäße durch ihr unterschiedliches lichtreflektives Verhalten zur Umgebung abheben lassen. Diese Methode ist für Augenbewegungen anfällig, weshalb schnelle Ableseraten entwickelt werden mussten. Während man im Jahre 2006 18.700 A-Scans pro Sekunde erreichte, sind aktuell Raten von bis zu 400.000 A-Scans pro Sekunde mit der OCTA möglich.(98) Rebolleda et al. hatten in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie 6 NAION-Augen mit deren gesunden Partnerauge sowie 10 Augen einer gesunden altersstratifizierten Kontrollgruppe verglichen und hatten herausgefunden, dass schon in der Akutphase, definiert als Symptombeginn innerhalb einer Woche, eine Reduktion der peripapillären Kapillaren und der Flussdichte zu sehen war, die auch bis zur chronischen Phase, definiert als mind. 3 Monate nach Symptombeginn, weiter voranschritt. Diese Reduktion der Gefäßdichte korrelierte zudem mit der Atrophie der zusammengesetzten Schicht aus der Ganglienzellschicht und der inneren plexiformen Schicht sowie visuellen Parametern wie Sehschärfe und Gesichtsfeld.(99) Ob die Gefäßrarefizierung eine degenerative Reaktion auf den Verlust metabolisch aktives Nervengewebe ist oder die Gefäßrarifizierung die Ursache für den Verlust von Nervengewebe darstellt, ist aufgrund unterschiedlicher Studienlagen noch nicht abschließend geklärt.(97)

Im Bereich der Therapie werden aktuell Konzepte erforscht, die die Apoptose retinaler Nervenzellen verhindern sollen, die Begleitpathologien wie Neuroinflammation und Störungen der Blut-Sehnerven-Schranke mildern sollen oder etwa die Neuronenregeneration fördern sollen.(100) Caspasen spielen eine wichtige Rolle in der Apoptose, insbesondere Caspase-2 zeigt eine spezifische Aktivierung im Rattenmodell einer retinalen Ischämie. Deswegen ist ein synthetisch hergestelltes *small interfering RNA*, das QPI-1007, in der Therapie der NAION angedacht anzuwenden. QPI-1007 hemmt temporär die Expression des Caspase-2 Proteins. Erste tierexperimentelle Studien konnten eine geringe Toxizität dieses Stoffes nachweisen.(101) Das *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) soll anti-apoptotische und anti-inflammatorische Effekte haben, deshalb wandten Chang et al. G-CSF im Rattenmodell einer AION an, mit dem Ergebnis, dass Ratten, die G-CSF erhalten hatten, gegenüber der Kontrollratten, die phosphat-gepufferte Salzlösung erhielten, eine höhere Dichte an retinalen

Ganglienzellen, eine geringere Anzahl an apoptotischen Zellen und bessere Latenzzeiten und Amplituden in den visuell evozierten Potentialen aufwiesen.(102)

Schwachpunkte

Diese Dissertation hat einige Schwachpunkte. Zum einen ist die Stichprobe mit 11 Patienten klein. Es ist möglich, bestimmte Veränderungen zu übersehen, die bei einer größeren Stichprobengröße signifikant wären. In dieser Arbeit konnten man beispielsweise nicht nachweisen, dass makuläre Retinaschichten prognostische Faktoren für den visuellen Outcome sind. Es gibt Studien, die es zeigen konnten.(77,80) Dafür kann man aber über die aktuell gefundenen Veränderungen und Zusammenhänge in dieser Arbeit sagen, dass sie von großer Relevanz sind, da sie eben auch bei einer kleineren Stichprobe signifikant geworden sind. Die NAION ist mit einer geschätzten jährlichen Inzidenzrate von 2,3 pro 100.000 Einwohner eine relativ seltene Erkrankung(103), sodass die Bildung einer größeren Stichprobe nicht einfach war.

Ein weiterer Nachteil ist, dass für die Auswertung von peripapillären Netzhautschichten, BMO und ONH-Volumen manuelle Messungen notwendig gewesen sind. Um Messfehler zwischen zwei Untersuchern zu vermeiden, hat der Autor dieser Dissertation alleine die OCT-Bilder ausgewertet.

Es wäre besser gewesen, wenn auch Gesichtsfeldmessungen in dieser Arbeit ausgewertet worden sind. Dadurch, dass zu wenige Patienten eine Gesichtsfelduntersuchung erhalten haben, konnten keine Auswertung daraus vorgenommen werden.

Dadurch, dass man nicht noch die Augen einer gesunden Kontrollgruppe mitvergleichen hat, verpasst man die Chance, Unterschiede der nicht-betroffenen Augen von NAION-Patienten mit gesunden Augen zu erkennen, vorangegangene Studien haben beispielsweise gezeigt, dass die Dicke der *prelaminar tissue* auch am unaffektierten Auge größer ist als beim gesunden Auge(78) oder dass das Verhältnis der Exkavationsfläche zur Papillenfläche (*cup-to-disc-area-Ratio*) auch am nicht-betroffenen Auge kleiner ist als beim gesunden Auge.(104)

Außerdem ist es nicht optimal gewesen, dass die Patienten unterschiedliche Therapien erhalten haben. Um auszuschließen, dass nicht doch ein Medikament Einfluss auf den Visusverlauf hat, wurde deshalb eine Kovarianzanalyse durchgeführt, welche gezeigt hat, dass die eingenommenen Medikamente vermutlich keinen Einfluss auf den Visusverlauf haben.

Schlussfolgerungen

Schlussfolgernd lässt sich sagen: Der Visusverlauf korreliert hauptsächlich mit dem Initialvisus. Der Initialvisus wiederum ist von der Dicke der peripapillären Netzhaut während der Akutphase abhängig, dabei ist eine dickere Netzhautschicht mit einem guten Initialvisus assoziiert. Abhängigkeiten mit ONH-Strukturen wie BMO oder ONH-Volumen haben sich nicht gezeigt.

Die Akutphase ist durch Schwellung der peripapillären inneren Netzhautschichten v.a. in superioren Regionen und der makulären inneren Netzhautschichten v.a. im nasalen Bereich gekennzeichnet. Grund könnte womöglich eine Ischämie-induzierte Stase des axoplasmatischen Flusses sein.

Die Spätphase ist sowohl im Bereich der Papille und der Makula durch Atrophie innerer Netzhautschichten, wahrscheinlich als Folge von retinaler Ganglienzellnekrose, und der Verdickung der ONL, womöglich eine kompensatorische Müllerzell- und Gliazell-Proliferation, charakterisiert.

Literaturverzeichnis

1. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res.* Januar 2009;28(1):34–62.
2. Miller NR, Arnold AC. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye Lond Engl.* Januar 2015;29(1):65–79.
3. Berry S, Lin WV, Sadaka A, Lee AG. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: cause, effect, and management. *Eye Brain.* 2017;9:23–8.
4. Lee TH, Heo H, Park SW. Clinical Usefulness of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Glaucoma and NAION. *Chonnam Med J.* September 2016;52(3):194–200.
5. Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* Juni 2003;23(2):157–63.
6. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol.* 15. Mai 1994;117(5):603–24.
7. Arnold AC. Does Nocturnal Hypotension Play a Causal Role in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy?: Response. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* 2017;37(3):352–3.
8. Landau K, Winterkorn JM, Mailloux LU, Vetter W, Napolitano B. 24-hour blood pressure monitoring in patients with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* Mai 1996;114(5):570–5.
9. Arnold AC. Chapter 7 - Ischemic Optic Neuropathy. In: Walsh and Hoyt's *Clinical Neuro-Ophthalmology* (6th edition). Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
10. Sakai T, Shikishima K, Matsushima M, Tsuneoka H. Endothelin-1 in ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology.* Juli 2008;115(7):1262.
11. Taniguchi T, Shimazawa M, Sasaoka M, Shimazaki A, Hara H. Endothelin-1 impairs retrograde axonal transport and leads to axonal injury in rat optic nerve. *Curr Neurovasc Res.* Mai 2006;3(2):81–8.
12. Gaier ED, Torun N. The enigma of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: an update for the comprehensive ophthalmologist. *Curr Opin Ophthalmol.* November 2016;27(6):498–504.
13. Hasanreisoglu M, Robenshtok E, Ezrahi D, Stiebel-Kalish H. Do patients with non-arteritic ischemic optic neuritis have increased risk for cardiovascular and cerebrovascular events? *Neuroepidemiology.* 2013;40(3):220–4.
14. Lee Y-C, Wang J-H, Huang T-L, Tsai R-K. Increased Risk of Stroke in Patients With Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Am J Ophthalmol.* Oktober 2016;170:183–9.
15. Repka MX, Savino PJ, Schatz NJ, Sergott RC. Clinical profile and long-term implications of anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* Oktober 1983;96(4):478–83.
16. Guyer DR, Miller NR, Auer CL, Fine SL. The risk of cerebrovascular and cardiovascular disease in patients with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* August 1985;103(8):1136–42.
17. Archer EL, Pepin S. Obstructive sleep apnea and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: evidence for an association. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15. Juni 2013;9(6):613–8.
18. Stein JD, Kim DS, Mundy KM, Talwar N, Nan B, Chervin RD, u. a. The

- association between glaucomatous and other causes of optic neuropathy and sleep apnea. *Am J Ophthalmol*. Dezember 2011;152(6):989-998.e3.
19. Yang HK, Park SJ, Byun SJ, Park KH, Kim J-W, Hwang J-M. Obstructive sleep apnoea and increased risk of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 9. November 2018;
 20. Harris A, Kagemann L, Ehrlich R, Ehrlich Y, López CR, Purvin VA. The effect of sildenafil on ocular blood flow. *Br J Ophthalmol*. April 2008;92(4):469–73.
 21. Pomeranz HD. Erectile Dysfunction Agents and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Neurol Clin*. 2017;35(1):17–27.
 22. Liu B, Zhu L, Zhong J, Zeng G, Deng T. The Association Between Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Use and Risk of Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med*. September 2018;6(3):185–92.
 23. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome. *Ophthalmology*. Februar 2008;115(2):298-305.e2.
 24. Hayreh SS, Zimmerman B. Visual field abnormalities in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: their pattern and prevalence at initial examination. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. November 2005;123(11):1554–62.
 25. Beck RW, Servais GE, Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. *Ophthalmology*. November 1987;94(11):1503–8.
 26. Doro S, Lessell S. Cup-disc ratio and ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. August 1985;103(8):1143–4.
 27. Choi JH, Shin JH, Jung JH. Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Associated with Giant-Cell Arteritis in Korean Patients: A Retrospective Single-Center Analysis and Review of the Literature. *J Clin Neurol Seoul Korea*. Juli 2019;15(3):386–92.
 28. Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy. Differentiation of arteritic from non-arteritic type and its management. *Eye Lond Engl*. 1990;4 (Pt 1):25–41.
 29. Foroozan R. New Treatments for Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Neurol Clin*. 2017;35(1):1–15.
 30. Stunkel L, Van Stavern GP. Steroid Treatment of Optic Neuropathies. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa*. August 2018;7(4):218–28.
 31. Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. Juli 2008;246(7):1029–46.
 32. Saxena R, Singh D, Sharma M, James M, Sharma P, Menon V. Steroids versus No Steroids in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1623–7.
 33. Chen J, Zhu J, Chen L, Hu C, Du Y. Steroids in the treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. November 2019;98(46):e17861.
 34. 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*. 22. Februar 1995;273(8):625–32.
 35. Kupersmith MJ, Frohman L, Sanderson M, Jacobs J, Hirschfeld J, Ku C, u. a. Aspirin reduces the incidence of second eye NAION: a retrospective study. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. Dezember 1997;17(4):250–3.
 36. Beck RW, Hayreh SS, Podhajsky PA, Tan ES, Moke PS. Aspirin therapy in

- nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. Februar 1997;123(2):212–7.
37. Amunts K, Bechmann I, Nitsch R, Paulsen F, Schmitt O, Wree A, u. a. Nervensystem und Sinnesorgane. In: Zilles K, Tillmann BN, Herausgeber. *Anatomie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [zitiert 16. März 2019]. S. 599–764. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-69483-0_17
 38. Grossniklaus HE, Geisert EE, Nickerson JM. Introduction to the Retina. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:383–96.
 39. Ludwig PE, Czyz CN. Physiology, Eye. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [zitiert 16. März 2019]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470322/>
 40. Kawamura S, Tachibanaki S. Rod and cone photoreceptors: molecular basis of the difference in their physiology. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. August 2008;150(4):369–77.
 41. Remington LA. Chapter 4 - Retina. In: Remington LA, Herausgeber. *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System (Third Edition)* [Internet]. Saint Louis: Butterworth-Heinemann; 2012 [zitiert 28. April 2019]. S. 61–92. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437719260100049>
 42. Provis JM, Penfold PL, Cornish EE, Sandercoe TM, Madigan MC. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom*. September 2005;88(5):269–81.
 43. Euler T, Haverkamp S, Schubert T, Baden T. Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. *Nat Rev Neurosci*. August 2014;15(8):507–19.
 44. Kolb H, Linberg KA, Fisher SK. Neurons of the human retina: a Golgi study. *J Comp Neurol*. 8. April 1992;318(2):147–87.
 45. Galloway NR, Amoaku WMK, Galloway PH, Browning AC, Herausgeber. Basic Anatomy and Physiology of the Eye. In: *Common Eye Diseases and their Management* [Internet]. London: Springer London; 2006 [zitiert 16. März 2019]. S. 7–15. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/1-84628-033-8_2
 46. Booij JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TGMF, Bergen A a. B. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res*. Januar 2010;29(1):1–18.
 47. Chauhan BC, Burgoyne CF. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol*. August 2013;156(2):218–227.e2.
 48. Prasad S, Galetta SL. Chapter 1 - Anatomy and physiology of the afferent visual system. In: Kennard C, Leigh RJ, Herausgeber. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2011 [zitiert 26. Januar 2020]. S. 3–19. (Neuro-ophthalmology; Bd. 102). Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444529039000078>
 49. Sing NM, Anderson SF, Townsend JC. The normal optic nerve head. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. Juni 2000;77(6):293–301.
 50. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Juli 1988;29(7):1151–8.
 51. Mistlberger A. Die Papille. *Spektrum Augenheilkd*. 1. Oktober 2004;18(5):241–4.
 52. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res*. September 2001;20(5):563–93.
 53. Olver JM, Spalton DJ, McCartney AC. Quantitative morphology of human

- retrolaminar optic nerve vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Oktober 1994;35(11):3858–66.
54. de Boer JF, Leitgeb R, Wojtkowski M. Twenty-five years of optical coherence tomography: the paradigm shift in sensitivity and speed provided by Fourier domain OCT [Invited]. *Biomed Opt Express.* 1. Juli 2017;8(7):3248–80.
55. Horstmann J, Siebelmann S, Schulz-Hildebrandt H, Glasunow I, Schadschneider A, Hüttmann G. [Understanding OCT - Part 1: Basic Knowledge]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* Januar 2017;234(1):131–43.
56. Horstmann J, Siebelmann S, Schulz-Hildebrandt H, Glasunow I, Schadschneider A, Hüttmann G. [Understanding OCT - Part 2: State of the Practice]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2017;234(2):233–47.
57. Marschall S, Sander B, Mogensen M, Jørgensen TM, Andersen PE. Optical coherence tomography-current technology and applications in clinical and biomedical research. *Anal Bioanal Chem.* Juli 2011;400(9):2699–720.
58. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR, MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* Oktober 2007;114(10):1868–75.
59. Gaucher D, Sebah C, Erginay A, Haouchine B, Tadayoni R, Gaudric A, u. a. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* Februar 2008;145(2):289–96.
60. Tan O, Li G, Lu AT-H, Varma R, Huang D, Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology.* Juni 2008;115(6):949–56.
61. Jang I-K, Bouma BE, Kang D-H, Park S-J, Park S-W, Seung K-B, u. a. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 20. Februar 2002;39(4):604–9.
62. Mogensen M, Nürnberg BM, Forman JL, Thomsen JB, Thrane L, Jemec GBE. In vivo thickness measurement of basal cell carcinoma and actinic keratosis with optical coherence tomography and 20-MHz ultrasound. *Br J Dermatol.* Mai 2009;160(5):1026–33.
63. Park SW, Ji YS, Heo H. Early macular ganglion cell-inner plexiform layer analysis in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* Mai 2016;254(5):983–9.
64. Boghen DR, Glaser JS. Ischaemic optic neuropathy. The clinical profile and history. *Brain J Neurol.* Dezember 1975;98(4):689–708.
65. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* November 1996;114(11):1366–74.
66. Karti O, Karti DT, Kilic İH, Gokcay F, Celebisoy N. Baseline demographics, clinical features, and treatment protocols of 240 patients with optic neuropathy: experiences from a neuro-ophthalmological clinic in the Aegean region of Turkey. *Int Ophthalmol.* 19. Dezember 2017;
67. Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA, Long CR. Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 15. Dezember 1994;118(6):766–80.
68. Cestari DM, Gaier ED, Bouzika P, Blachley TS, De Lott LB, Rizzo JF, u. a. Demographic, Systemic, and Ocular Factors Associated with Nonarteritic Anterior

- Ischemic Optic Neuropathy. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2446–55.
69. Chung SM, Gay CA, McCrary JA. Nonarteritic ischemic optic neuropathy. The impact of tobacco use. *Ophthalmology*. April 1994;101(4):779–82.
 70. Talks SJ, Chong NH, Gibson JM, Dodson PM. Fibrinogen, cholesterol and smoking as risk factors for non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye Lond Engl*. 1995;9 (Pt 1):85–8.
 71. Salomon O, Huna-Baron R, Kurtz S, Steinberg DM, Moisseiev J, Rosenberg N, u. a. Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*. April 1999;106(4):739–42.
 72. Kim DH, Shin GR, Choi YJ. Risk Factors for Non-arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy in a Korean Population. *Neuro-Ophthalmol* Aeolus Press. April 2017;41(2):68–75.
 73. Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res*. Juli 2014;41:1–25.
 74. Rebolleda G, García-Montesinos J, De Dompablo E, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, González-López JJ. Bruch's membrane opening changes and lamina cribrosa displacement in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. Februar 2017;101(2):143–9.
 75. Van Stavern GP. Optic disc edema. *Semin Neurol*. Juli 2007;27(3):233–43.
 76. González Martín-Moro J, Contreras I, Gutierrez-Ortiz C, Gómez-Sanz F, Castro-Rebollo M, Fernández-Hortelano A, u. a. Disc Configuration as a Risk and Prognostic Factor in NAION: The Impact of Cup to Disc Ratio, Disc Diameter, and Crowding Index. *Semin Ophthalmol*. 2019;34(3):177–81.
 77. García-Basterra I, García-Ben A, Rius-Díaz F, González-Gómez A, Hedges TR, Vuong LN, u. a. Prospective analysis of macular and optic disc changes after non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Fr Ophtalmol*. 6. November 2019;
 78. Moghimi S, Afzali M, Akbari M, Ebrahimi KB, Khodabande A, Yazdani-Abyaneh AR, u. a. Crowded optic nerve head evaluation with optical coherence tomography in anterior ischemic optic neuropathy. *Eye Lond Engl*. August 2017;31(8):1191–8.
 79. Sun M-H, Liao YJ. Structure-Function Analysis of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Age-Related Differences in Outcome. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2017;37(3):258–64.
 80. Keller J, Oakley JD, Russakoff DB, Andorrà-Inglés M, Villoslada P, Sánchez-Dalmau BF. Changes in macular layers in the early course of non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. März 2016;254(3):561–7.
 81. Han M, Zhao C, Han Q-H, Xie S, Li Y. Change of Retinal Nerve Layer Thickness in Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Revealed by Fourier Domain Optical Coherence Tomography. *Curr Eye Res*. 2016;41(8):1076–81.
 82. Kernstock C, Bैसे F, Wiethoff S, Mast A, Krapp E, Grund R, u. a. Assessment of functional and morphometric endpoints in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. März 2014;252(3):515–21.
 83. Ho JK, Stanford MP, Shariati MA, Dalal R, Liao YJ. Optical coherence tomography study of experimental anterior ischemic optic neuropathy and histologic confirmation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 5. September 2013;54(9):5981–8.
 84. Zeiss CJ, Johnson EA. Proliferation of Microglia, but not Photoreceptors, in the Outer Nuclear Layer of the rd-1 Mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. März 2004;45(3):971–6.

85. Bernstein SL, Guo Y, Kelman SE, Flower RW, Johnson MA. Functional and cellular responses in a novel rodent model of anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Oktober 2003;44(10):4153–62.
86. Ackermann P, Brachert M, Albrecht P, Ringelstein M, Finis D, Geerling G, u. a. Alterations of the outer retina in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy detected using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Experiment Ophthalmol*. Juli 2017;45(5):496–508.
87. Balducci N, Morara M, Veronese C, Barboni P, Casadei NL, Savini G, u. a. Optical coherence tomography angiography in acute arteritic and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. November 2017;255(11):2255–61.
88. Bellusci C, Savini G, Carbonelli M, Carelli V, Sadun AA, Barboni P. Retinal nerve fiber layer thickness in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: OCT characterization of the acute and resolving phases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. Mai 2008;246(5):641–7.
89. Contreras I, Rebolleda G, Noval S, Muñoz-Negrete FJ. Optic disc evaluation by optical coherence tomography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. September 2007;48(9):4087–92.
90. Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Prim Care*. September 2015;42(3):451–64.
91. Gupta D, Chen PP. Glaucoma. *Am Fam Physician*. 15. April 2016;93(8):668–74.
92. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet Lond Engl*. 29 2018;392(10153):1147–59.
93. Haritoglou C, Schumann RG, Wolf A. [Epiretinal gliosis]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. Mai 2014;111(5):485–97.
94. Leung CK-S, Mohamed S, Leung KS, Cheung CY-L, Chan SL, Cheng DK, u. a. Retinal nerve fiber layer measurements in myopia: An optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Dezember 2006;47(12):5171–6.
95. Zhu B-D, Li S-M, Li H, Liu L-R, Wang Y, Yang Z, u. a. Retinal nerve fiber layer thickness in a population of 12-year-old children in central China measured by iVue-100 spectral-domain optical coherence tomography: the Anyang Childhood Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 17. Dezember 2013;54(13):8104–11.
96. DIMDI - ICD-10-GM Version 2020 [Internet]. [zitiert 7. Februar 2020]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-h53-h54.htm>
97. Brücher VC, Alnawaiseh M, Eter N, Biermann J. [Value of Optical Coherence Tomography Angiography in Neuroophthalmology]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. Oktober 2019;236(10):1182–9.
98. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurenghi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018;64:1–55.
99. Rebolleda G, Díez-Álvarez L, García Marín Y, de Juan V, Muñoz-Negrete FJ. Reduction of Peripapillary Vessel Density by Optical Coherence Tomography Angiography from the Acute to the Atrophic Stage in Non-Arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 26. Juni 2018;1–9.
100. van Oterendorp C, Lagrèze WA, Feltgen N. [Non-arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy: Pathogenesis and Therapeutic Approaches]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. November 2019;236(11):1283–91.
101. Solano ECR, Kornbrust DJ, Beaudry A, Foy JW-D, Schneider DJ, Thompson

JD. Toxicological and pharmacokinetic properties of QPI-1007, a chemically modified synthetic siRNA targeting caspase 2 mRNA, following intravitreal injection. *Nucleic Acid Ther.* August 2014;24(4):258–66.

102. Chang C-H, Huang T-L, Huang S-P, Tsai R-K. Neuroprotective effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in a rat model of anterior ischemic optic neuropathy (rAION). *Exp Eye Res.* Januar 2014;118:109–16.

103. Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* März 1994;14(1):38–44.

104. Chan CKM, Cheng ACO, Leung CKS, Cheung CYL, Yung AY, Gong B, u. a. Quantitative assessment of optic nerve head morphology and retinal nerve fibre layer in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy with optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Br J Ophthalmol.* Juni 2009;93(6):731–5.

Quellenverzeichnis

Abbildung	Quelle
Abbildung 2: Netzhaut	Alexandra A. Herzlich, Mrinali Patel, Theodor Charles Sauer, Chi-Chao Chan. ‚CHAPTER 2 - Retinal anatomy and pathology.‘ Retinal Pharmacotherapy. Hrsg.: Quan Dong Nguyen, Eduardo Büchele Rodrigues, Michel Eid Farah, William F. Mieler. W.B. Saunders, 2010. Seite 5-14. ISBN 9781437706031 Lizenz: 4954340595553
Abbildung 4: Sehnervenkopf im Längsschnitt	https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray880.png Lizenz: https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/legalcode
Abbildung 5: Interferometer	https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Interferometer-Prinzip.svg Lizenz: https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode

Danksagung

Hiermit bedanke ich mich herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Rainer Guthoff, stellvertretender Direktor der Klinik für Augenheilkunde am Uniklinik Düsseldorf, für die Möglichkeit der Erstellung dieser Doktorarbeit. Die gute Zusammenarbeit und Betreuung habe ich sehr geschätzt.

Ebenso gilt mein Dank an Herrn Dr. Philipp Ackermann, der mich vor allem in der Anfangszeit der Doktorarbeit gut in die verschiedenen Geräten und statistischen Methoden eingearbeitet hat.