

Aus der Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth

Retinale Morphologie und visuelle Funktion bei
symptomatischer Stenose der Arteria carotis interna sowie
mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen

Dissertation

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

vorgelegt von Lena Gernerzki
(2023)

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

gez.:

Dekan/in: Univ.-Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: PD Dr. Philipp Albrecht

Zweitgutachter/in: PD Dr. Kristina Spaniol

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

John-Ih Lee, Lena Gernerzki, Margit Weise, Laura Boerker, Jonas Graf, Lea Jansen, Rainer Guthoff, Orhan Aktas, Michael Gliem, Sebastian Jander, Hans-Peter Hartung and Philipp Albrecht, „Retinal layers and visual conductivity changes in a case series of microangiopathic ischemic stroke patients“, 09/2020, BMC Neurology, DOI: 10.1186/s12883-020-01894-y

John-Ih Lee, Lena Gernerzki, Laura Boerker, Rainer Guthoff, Orhan Aktas, Michael Gliem, Sebastian Jander, Hans-Peter Hartung and Philipp Albrecht, „No Alteration of Optical Coherence Tomography and Multifocal Visual Evoked Potentials in Eyes With Symptomatic Carotid Artery Disease“, 07/2019, frontiers in Neurology, DOI: 10.3389/fneur.2019.00741

Zusammenfassung:

Hintergrund: Makroangiopathische Veränderungen der A. carotis interna (ACI) können die retinale Blutversorgung beeinträchtigen und so möglicherweise die Struktur der Retina verändern. Bezüglich mikroangiopathischer ischämischer Schlaganfälle außerhalb des visuellen Systems ist unbekannt, ob diese zu subklinischen Veränderungen retinaler Strukturen oder funktionellen Einschränkungen des visuellen Systems führen können. Diese Dissertation beinhaltet zwei ähnlich aufgebaute prospektive, nicht-interventionelle Studien, die zeigen sollen, ob solche subklinischen Veränderungen auftreten.

Methoden: Mittels spectral domain OCT (SD-OCT) wurde die retinale Morphologie aller Gruppen in einer Querschnittsuntersuchung, und bei den makroangiopathischen Patienten zusätzlich als Follow-up-Untersuchung dargestellt. In die Studien wurden Patienten mit makroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen oder transitorisch ischämischen Attacken und passender Stenose der ACI (N=17) sowie Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen, die der TOAST-Klassifikation entsprachen (N=15) eingeschlossen. Die visuelle Funktion wurde durch multifokale visuell evozierte Potenziale (mfVEP) untersucht. Die Ergebnisse wurden mit einer Kontrollgruppe (N=19) verglichen.

Ergebnisse: In der SD-OCT zeigten sich weder in der Baseline- noch in der Follow-up-Untersuchung der makroangiopathischen Schlaganfallpatienten, noch in der mikroangiopathischen Patientengruppe signifikante Unterschiede der retinalen Struktur verglichen mit der Kontrollgruppe. Weiterhin zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der mfVEP-Amplitude und -Latenz bei der makroangiopathischen Patientengruppe. Allerdings zeigte sich der erste Peak der Latenz der mikroangiopathischen Patientengruppe signifikant verspätet gegenüber der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerungen: Letztendlich ergab sich kein Anhalt dafür, dass eine symptomatische Stenose der ACI oder mikroangiopathische Veränderungen messbare morphologische Unterschiede der retinalen Schichtdicke bewirken. Der verspätete erste Ausschlag der Latenz im mfVEP bei Patienten mit Schlaganfällen mikro-angiopathischer Genese sollte durch größere, longitudinale Studien mit einer Kontrollgruppe, die der Patientengruppe ähnlicher ist, bestätigt werden.

Abstract:

Background: Symptomatic carotid disease (sCAD) can affect the blood supply of the retina. This may cause changes in the retinal structure. Previous studies showed different results of the correlation of symptomatic carotid disease and the measurements of optical coherence tomography (OCT). For microangiopathic ischemic strokes it is unknown if these can lead to subclinical changes of the retinal structure or subclinical reduction of the visual function. This dissertation contains two similar prospective and non-interventional studies investigating if such subclinical changes of the retinal tissue or the visual function occur.

Methodes: Using spectral domain OCT (SD-OCT) the retinal morphology of all groups was examined in a cross-sectional study, and additionally in macroangiopathic patients as a follow-up examination after an average of four months. The studies included patients with macroangiopathic ischemic stroke or transient ischemic attacks and matching stenosis of the internal carotid artery (ICA) (N=17) and patients with microangiopathic ischemic strokes according to the TOAST classification (N=15). The visual function was examined by multifocal visual evoked potentials (mfVEP). The results were compared with a control group in both studies.

Results: The patients with sCAD showed no difference neither in the thickness of the retinal layers in SD-OCT nor in latency or amplitude of mfVEP in comparison to the control group. There was also no difference in the retinal layer thickness in the follow-up-examination. In The patients with microangiopathic ischemic strokes showed no difference in the thickness of the retinal layers in SD-OCT or in the amplitude of mfVEP. But the first peak latency of these patients showed a significant delay compared to the control group.

Conclusions: All in all there was no evidence that sCAD or microangiopathic ischemic strokes can lead to measurable morphological differences in the thickness of retinal layers. The delayed first peak of the latency in mfVEP in patients with strokes of microangiopathic etiology has to be proved by larger, longitudinal studies with a more similar control group.

Abkürzungsverzeichnis

A. – Arteria

Aa. - Arteriae

Abb. - Abbildung

ACI – A. carotis interna

bspw. - beispielsweise

CCA – A. carotis communis, common carotid artery

(s)CAD – (symptomatische) A. carotis Stenose, (symptomatic) carotid artery disease

CT – Computertomografie

dB - Dezibel

DEGUM - Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

EEG – Elektroenzephalogramm

et al. – und andere

ETRD – early treatment of diabetic retinopathy

ffVEP – fullfield VEP, Vollfeld-VEP

Fig. – Figur

GCIP – Ganglienzellschicht/Innerer plexiformer Komplex

GCL – Ganglienzellschicht, ganglion cell layer

GEE – Verallgemeinerte Schätzungsgleichungen, generalized estimating equation

KHK - koronare Herzkrankheit

IMT – Intima media thickness

INL – innere nukleäre Schicht, inner nuclear layer

IPL – innere plexiforme Schicht, inner plexiform layer

IQR - Interquartilabstand

M. - Morbus

mfVEP – multifokal visuell evozierte Potenziale

MHz – Megahertz

mm³ - Kubikmillimeter

mmHg – Millimeter Quecksilbersäule

MRT – Magnetresonanztomografie

MS – multiple Sklerose

ms – Millisekunden

N – Anzahl

NASCET- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

n.s. – nicht signifikant

nV - Nanovolt

OCT- optische Kohärenztomografie

ONL- äußere nukleäre Schicht, outer nuclear layer

OPL – äußere plexiforme Schicht, outer plexiform layer

Pat. - Patient

PR – Photorezeptoren, photoreceptors

pRNFL – peripapilläre RNFL

RNFL – retinale Nervenfaserschicht, retinal nerve fiber layer

RNFLD - Defekte der retinalen Nervenfaserschicht, retinal nerve fiber layer defects

RPE – retinales Pigmentepithel, retinal pigmentepithelium

s. - siehe

SD - Standardabweichung

SD-OCT – spectral domain OCT

SLD – superlumineszierende Diode

SVD – small vessels disease

Tab. - Tabelle

TD-OCT – time domain OCT

TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

TRV – totales retinales Volumen, total retinal volume

VEP – visuell evozierte Potenziale

WML – white matter lesion

YLL – Years of life lost

ZNS – zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1a: schematischer Schnitt durch Ader- und Netzhaut

Grehn F, Augenheilkunde, Kapitel 13.1, ISBN-10 3-540-25699-7 29. Auflage
Springer Medizin Verlag Heidelberg, ISBN-13 978-3-540-25699-1 29. Auflage
Springer Medizin Verlag Heidelberg

Abb. 1b: Schnitt durch die Macula lutea

Grehn F, Augenheilkunde, Kapitel 13.1, ISBN-10 3-540-25699-7 29. Auflage
Springer Medizin Verlag Heidelberg, ISBN-13 978-3-540-25699-1 29. Auflage
Springer Medizin Verlag Heidelberg

Abb. 1c: weitere neuronale Verschaltung der Sehbahn

Grehn F, Augenheilkunde, Kapitel 16, ISBN-10 3-540-25699-7 29. Auflage
Springer Medizin Verlag Heidelberg, ISBN-13 978-3-540-25699-1 29. Auflage
Springer Medizin Verlag Heidelberg

Abb. 2: Flowchart bzgl. Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten mit makroangiopathischem und mikroangiopathischem ischämischem Schlaganfall

Abb. 3.: Carotis-Doppler-Sonografie eines Probanden mit normaler IMT

El-Sayed M, El Bakry S, Mobasher S, Rahman R, Abo-Shady R, Abaza N,
Insulin resistance as a risk factor for subclinical atherosclerosis in rheumatoid
arthritis, The Egyptian Rheumatologist, 2013, 36. 10.1016/j.ejr.2013.08.003

Abb. 4a: Michelson-Interferometer

Schulz-Wackerbarth, C, „Evaluation der Spaltlampen Spectral Radar Optischen
Kohärenztomographie (SL SR OCT) und Vergleich mit SL OCT und Stratus
OCT bei physiologischen und pathologischen Befunden des vorderen und
hinteren Augenabschnittes“,08/2011, Dissertation, Klinik für Augenheilkunde der
Universität zu Lübeck

Abb. 4b: Schematische Darstellung der zeitlichen Kohärenz

Schulz-Wackerbarth, C, „Evaluation der Spaltlampen Spectral Radar Optischen
Kohärenztomographie (SL SR OCT) und Vergleich mit SL OCT und Stratus
OCT bei physiologischen und pathologischen Befunden des vorderen und
hinteren Augenabschnittes“,08/2011, Dissertation, Klinik für Augenheilkunde der
Universität zu Lübeck.

Abb. 4c: Beispielbilder TD-OCT (a) versus SD-OCT (b und c) am selben Patienten (53). Die Bilder der SD-OCT stellen die einzelnen retinalen Schichten viel genauer dar als die TD-OCT.

Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U, Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Use in Macular Diseases: A Review, *Ophthalmologie* 2010; 224:333-340; DOI 10.1159/000313814

Abb. 4d: Beispielbild einer mittels SD-OCT untersuchten Retina aus unserer Studie

Lee J-I, Gernerzki L, Boerker L, Guthoff R, Aktas O, Gliem M, et al. No alteration of optical coherence tomography and multifocal visual evoked potentials in eyes with symptomatic carotid artery disease. *Front Neurol.* 2019;10:741

Abb. 4e: Beispielhafte Darstellung des linken Auges eines Kontrollprobanden (a, c und e) und eines Patienten mit mikroangiopathischem ischämischen Schlaganfall (b, d, f)

John-Ih Lee, Lena Gernerzki, Margit Weise, Laura Boerker, Jonas Graf, Lea Jansen, Rainer Guthoff, Orhan Aktas, Michael Gliem, Sebastian Jander, Hans-Peter Hartung and Philipp Albrecht, „Retinal layers and visual conductivity changes in a case series of microangiopathic ischemic stroke patients“, 09/2020, *BMC Neurology*, DOI: 10.1186/s12883-020-01894-y

Abb. 5a: IMT, mfVEP Amplitude und erster Ausschlag der Latenz, sowie makuläre retinale Volumenscans und peripapilläre RNFL zur Baselineuntersuchung zwischen der symptomatischen ACI-Seite und der asymptomatischen kontralateralen Seite

Lee J-I, Gernerzki L, Boerker L, Guthoff R, Aktas O, Gliem M, et al. No alteration of optical coherence tomography and multifocal visual evoked potentials in eyes with symptomatic carotid artery disease. *Front Neurol.* 2019;10:741

Abb. 5b: Retinale Schichten, Unterschiede nach 4 Monaten

Lee J-I, Gernerzki L, Boerker L, Guthoff R, Aktas O, Gliem M, et al. No alteration of optical coherence tomography and multifocal visual evoked potentials in eyes with symptomatic carotid artery disease. *Front Neurol.* 2019;10:741

Abb. 6: Exemplarischer Macula-OCT-Scan, OCT- und mfVEP-Parameter der Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen

John-Ih Lee, Lena Gernerzki, Margit Weise, Laura Boerker, Jonas Graf, Lea Jansen, Rainer Guthoff, Orhan Aktas, Michael Gliem, Sebastian Jander, Hans-Peter Hartung and Philipp Albrecht, „Retinal layers and visual conductivity changes in a case series of microangiopathic ischemic stroke patients“, 09/2020, *BMC Neurology*, DOI: 10.1186/s12883-020-01894-y

Abb. 7a (links) und 7b (rechts): Darstellung der IMT, mfVEP- und OCT-Parameter, aufgeteilt nach Behandlungsweise zum Zeitpunkt der (7a) Baseline- und (7b) Follow-up-Untersuchung durchschnittlich nach vier Monaten.

Abb. 7c (links) und 7d (rechts): Darstellung der IMT, mfVEP- und OCT-Parameter, aufgeteilt nach medikamentöser bzw. interventioneller Therapie zum Zeitpunkt der (7c) Baseline- und (7d) Follow-up-Untersuchung durchschnittlich nach vier Monaten.

Abb. 7e: Darstellung der OCT-Parameter von 11 Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose einer Seite ohne kontralaterale ACI-Stenose verglichen mit einer Kontrollgruppe.

Abb. 7f: Darstellung der OCT-Parameter von 6 Patienten mit bilateraler ACI-Stenose verglichen mit einer Kontrollgruppe.

Abb. 7g: Darstellung der OCT-Parameter in Abhängigkeit der Flussrichtung der A. supratrochlearis

Abb. 7h: Darstellung der OCT-Parameter Langzeituntersuchung nach durchschnittlich 4 Monaten von 9 Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose ohne kontralaterale Stenose, verglichen mit einer Kontrollgruppe.

Abb. 7i: Darstellung der mfVEP-Parameter der Langzeituntersuchung nach durchschnittlich 4 Monaten von 4 Patienten mit bilateraler ACI-Stenose, verglichen mit einer Kontrollgruppe.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Baselineparameter der 17 Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose $\geq 50\%$ gegenüber der Kontrollgruppe aus Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen.

Tab. 2a: OCT-Baseline-Untersuchung, symptomatische Seite mit ACI-Stenose der Pat. mit makroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen gegen die mikroangiopathische Kontrollgruppe

Tab. 2b: OCT-Baseline-Untersuchung, asymptomatische Seite mit ACI-Stenose der Pat. mit makroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen gegen die mikroangiopathische Kontrollgruppe

Tab. 2c: OCT-Ergebnisse im Follow-up mit Analysen, die alle nach 4 Monaten verfügbaren Patienten (N=10) umfassen.

Tab. 2d: mfVEP-Ergebnisse in der Baselineuntersuchung. Mittelwerte und Standardabweichungen sowie p-Werte wurden für den Vergleich von mfVEP-Amplitude (nV) und -Latenz des ersten Peaks (ms) zwischen der Seite der symptomatischen ACI und der mikroangiopathischen Kontrollgruppe in der Baselineuntersuchung genutzt.

Tab. 2e: Ergebnisse der Spearman-Korrelation der IMT mit den OCT und mfVEP-Parametern.

* bedeutet, dass die Korrelation auf dem 0,05-Niveau signifikant (zweiseitig) ist,

** dass Die Korrelation ist auf dem 0,01-Niveau signifikant (zweiseitig) ist.

Tab. 3a: Baselineparameter von 15 Patienten mit mikroangiopathischem ischämischem Schlaganfall und 22 Kontrollprobanden.

Tab. 3b: OCT-Ergebnisse der OCT-Analysen von 14 Patienten (28 Augen) mit mikroangiopathischem, ischämischem Schlaganfall und 19 Kontrollprobanden (38 Augen) mit makulären Scans, sowie 15 Patienten (30 Augen) und 18 Kontrollprobanden (36 Augen) mit peripapillären Scans

Tab. 3c: mfVEP-Daten im Vergleich der Kontrollgruppe mit der Gruppe der Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen

Tab. 3d: Ergebnisse der Spearman-Korrelation der IMT mit den OCT und mfVEP-Parametern.

Tab. 4a und 4b: Mittelwerte und Standardabweichungen der IMT, OCT- und mfVEP-Parameter in der Baseline- und Follow-up-Untersuchung nach durchschnittlich vier Monaten, aufgeteilt nach Behandlungsgruppen der Patienten.

Tab. 4c: Mittelwerte und Standardabweichungen der IMT, OCT- und mfVEP-Parameter in der Baseline- und Follow-up-Untersuchung nach durchschnittlich vier Monaten, aufgeteilt nach rein medikamentöser Therapie und interventioneller Therapie.

Tab. 4d: Mittelwerte und Standardabweichungen der OCT-Parameter in der Baselineuntersuchung von 11 Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose einer Seite und ohne kontralaterale ACI-Stenose.

Tab. 4e: Mittelwerte und Standardabweichungen der OCT-Parameter in der Baselineuntersuchung von 6 Patienten mit bilateraler Stenose.

Tab. 4f: Mittelwerte und Standardabweichungen der IMT, OCT- und mfVEP-Parameter in der Baselineuntersuchung in Abhängigkeit der Flussrichtung der A. supratrochlearis.

Tab. 4g: Mittelwerte und Standardabweichungen der OCT-Parameter in der Langzeituntersuchung nach durchschnittlich 4 Monaten von 9 Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose und ohne kontralaterale Stenose.

Tab. 4h: Mittelwerte und Standardabweichungen der mfVEP-Parameter in der Langzeituntersuchung nach durchschnittlich 4 Monaten von 6 Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose ohne kontralaterale Stenose.

Tab. 4i: Mittelwerte und Standardabweichungen der mfVEP-Parameter in der Langzeituntersuchung nach durchschnittlich 4 Monaten von 4 Patienten mit bilateraler ACI-Stenose.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung:	3
2. Aufbau der Arbeit	5
3. Das visuelle System – neuroanatomische Grundlagen	5
4. Patienten und Methoden	8
4.1. Ethik:	8
4.2. Patienten:	9
4.3. Ultraschall:	11
4.4. OCT-Methodik:	12
4.4.1. Funktionsweise der OCT:	12
4.4.2. Geschichte der OCT:	16
4.4.3. OCT in unseren Studien:	18
4.5. mfVEP-Methodik:	19
4.5.1. Funktionsweise der mfVEP:	19
4.5.2. Geschichte der mfVEP:	19
4.5.3. mfVEP in unseren Studien:	20
4.6. Statistische Auswertung:	22
5. Ergebnisse: Makroangiopathie	23
5.1. Patienten:	23
5.2. Ultraschall:	26
5.3. Sekundärprävention:	26
5.4. OCT-Baselineuntersuchungen:	26
5.5. Langzeitveränderungen im OCT	30
5.6. mfVEP in der Baselineuntersuchung	32
5.7. IMT in der Baseline-Untersuchung	33
6. Ergebnisse: Mikroangiopathie	35
6.1. Patienten:	35
6.2. Sekundärprävention:	38
6.3. OCT-Baselineuntersuchungen:	38
6.4. Langzeitveränderungen im OCT	41
6.5. mfVEP in der Baselineuntersuchung	41
6.6. IMT in der Baseline-Untersuchung	42
7. Diskussion	44
8. Fazit	49

Literaturverzeichnis	51
Anhang	59
Zu 5. Ergebnisse Makroangiopathie	59
Sekundärprävention:.....	59
OCT-Baselineuntersuchung:	67
OCT-Langzeitveränderungen:	73
mfVEP in der Baselineuntersuchung:.....	75

1. Einleitung:

Ischämische Schlaganfälle sind einer der Hauptgründe für verlorene Lebensjahre (YLL) [1]. Makroangiopathische, extrakranielle Stenosen der A. carotis interna stellen einen wichtigen ätiologischen Faktor für ischämische Schlaganfälle dar. Trotz vielfältiger Therapieoptionen für mittelgradige bis hochgradige Stenosen der A. carotis interna, wie zum Beispiel Thrombendarteriektomie der ACI, Stent-assistierte Angioplastie und medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung, ist die Diagnostik der ACI-Stenose wichtig zur Prävention von ischämischen Schlaganfällen. Zudem könnte es mit ACI-Stenosen zusammenhängende Pathologien geben, die durch subtilere Symptome in Erscheinung treten könnten als durch Schlaganfälle, die jedoch vor allem zur Schlaganfallprävention von prognostischem und klinischem Wert sein könnten.

Die A. carotis interna versorgt die Retina über die Arteria ophthalmica mit Blut. Bei hochgradigen ACI-Stenosen kann ein umgekehrter Blutfluss in der A. supraorbitalis und der A. supratrochlearis beobachtet werden, sodass in diesen Fällen die A. ophthalmica über Kollateralen der A. carotis externa versorgt werden kann. Ob der veränderte Blutfluss Auswirkungen auf die Funktion und Struktur des visuellen Systems hat, sollte ebenfalls untersucht werden.

Ein weiterer Hauptgrund für ischämische Schlaganfälle sind mikroangiopathische Veränderungen in Form von kleinsten Gefäßverschlüssen. Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus sind die beiden häufigsten vaskulären Risikofaktoren für mikroangiopathische, zerebrale Infarkte [2, 3]. Gleichzeitig sind arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus die größten Risikofaktoren für eine Retinopathie, da sie auch die kleinen Gefäße der Retina betreffen [4, 5]. Die Diagnostik und die effektive medikamentöse Behandlung dieser vaskulären Risikofaktoren ist essenziell zur Schlaganfallprävention [6, 7].

Unsere Hypothese ist, dass sowohl der modifizierte Blutstrom der ACI durch makroangiopathische Stenosen als auch mikroangiopathische Schädigungen strukturelle und/oder funktionelle Veränderungen unterhalb der Schwelle klinischer Symptome verursachen könnten.

Strukturelle Auffälligkeiten der retinalen Schichten können nicht-invasiv durch spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) diagnostiziert werden [8-11]. Die SD-OCT erlaubt eine zuverlässige Untersuchung der retinalen Schichten und kann axonale und neuronale Schäden sogar ohne das Auftreten von visuellen Symptomen bei anderen Erkrankungen detektieren [8-14]. Funktionelle Beeinträchtigungen der Sehbahn können mittels visuell evozierter Potenziale (VEP) eingeschätzt werden [15–17], wobei multifokale VEPs (mfVEPs) im Vergleich zu Vollfeld-VEPs (ffVEP) eine höhere Sensitivität für Pathologien gezeigt haben [15–17]. Der Vorteil der mfVEP-Technik ist das verminderte Auftreten von Lösungsartefakten, verglichen mit ffVEP aufgrund der automatischen Identifikation einzelner Signalspuren. Darüber hinaus decken die mfVEP einen größeren Winkel des Gesichtsfeldes ab (Exzentrizität bis zu 24°). Daher haben mfVEP vor allem im oberen Gesichtsfeld eine deutlich höhere Empfindlichkeit für funktionelle Veränderungen der Sehbahn im Vergleich zu ffVEP, was auch in klinischen Studien belegt werden konnte [16, 18].

Vorangegangene Studien konnten zudem zeigen, dass eine erhöhte IMT $\geq 1\text{mm}$ mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle und Myokardinfarkte einhergeht. Hierbei tritt eine Zunahme der IMT bereits relativ früh auf. Die IMT lässt sich zudem nicht-invasiv mittels Ultraschall bestimmen und scheint daher ein guter Marker für das allgemeine kardiovaskuläre Risikoprofil eines Patienten zu sein [55].

Das Ziel beider Studien war es, im Querschnitt und bei den makroangiopathischen Patienten auch als Follow-up-Untersuchung subklinische Unterschiede der retinalen Schichten oder der Funktion des visuellen Systems zu ermitteln. Hierzu wurden zum einen Probanden mit einer symptomatischen ACI-Stenose $\geq 50\%$ und zum anderen Probanden mit mikroangiopathischen Hirninfarkten, die die Kriterien des Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) [19] erfüllen, untersucht. Bei beiden Patientengruppen wurden dauerhafte klinische Veränderungen des visuellen Systems als Ausschlusskriterium festgelegt.

2. Aufbau der Arbeit

Diese Dissertation besteht aus zwei ähnlich aufgebauten Fallstudien. Insofern beschreiben der Grundlagenteil sowie der Patienten- und Methodenteil beide Studien. Die Ergebnisse werden zur besseren Übersicht in eigenen Ergebnisabschnitten separat präsentiert. Die Diskussion und das Fazit vereinen beide Studien wieder.

Weiterhin wurden beide Studien bereits in Fachzeitschriften veröffentlicht.

In beiden Studien war ich, im Rahmen meiner Dissertation, maßgeblich für die Patientenrekrutierung, die Untersuchungen, die Nachverfolgung der Patienten für die Follow-up-Studie sowie für die Datenerhebung und -auswertung verantwortlich. Zudem wirkte ich an der Entstehung der veröffentlichten Fachartikel mit und erstellte die abgebildeten Grafiken und Diagramme selbstständig.

3. Das visuelle System – neuroanatomische Grundlagen

Die Retina stellt entwicklungsgeschichtlich und funktionell einen vorgelagerten Teil des Gehirns dar. Sie ist die sensorische Einheit des visuellen Systems und beherbergt die ersten drei Neurone der Sehbahn [20].

Histologisch lässt sich die Retina in zehn Schichten einteilen (s. Abb. 1a). Die dorsale Begrenzung, zur Choroidea, bildet die Bruchmembran. Unmittelbar darüber liegt das Pigmentepithel, das den Lichteinfall nach dorsal abschirmt und die Abfallprodukte der Photorezeptoren phagozytiert. Die Photorezeptorenschicht bildet die nächste Schicht. Hier befinden sich die Außensegmente der sensorischen Zellen und wandeln Lichteinfall mit Hilfe von Iodopsin/Rhodopsin in elektrische Impulse um. Es folgt die äußere Gliagrenzmembran. In der äußeren Körnerzellschicht befinden sich schließlich die Perikarya der Photorezeptoren und damit das erste Neuron der Sehbahn. Die fünfte Schicht bildet die äußere plexiforme Schicht, auf die die innere Körnerzellschicht folgt. In dieser liegen die Perikarya der bipolaren Zellen, die das zweite Neuron der Sehbahn darstellen. Zudem liegen in dieser Schicht amakrine und Horizontal-

zellen, die eine Signalkonvergenz ermöglichen. Signalkonvergenz bedeutet, dass die elektrischen Impulse mehrerer Photorezeptoren auf nur eine bipolare Zelle und Signale mehrerer bipolarer Zellen wiederum auf eine Ganglienzelle weitergeleitet werden. Hierdurch wird die Bildauflösung vermindert, jedoch ein höherer Kontrast ermöglicht. Die Fortsätze der bipolaren Zellen ziehen durch die innere plexiforme Schicht und verschalten in der Ganglienzellschicht auf das dritte Neuron, die Ganglienzellen. Die unmyelinisierten Axone der Ganglienzellen bilden die Nervenfaserschicht und ziehen zur Papille, wo sie sich in Form des myelinisierten N. opticus vereinigen. Die innere Grenzmembran bildet die Abgrenzung der Retina zum Glaskörper hin. [20, 21]

Um also eine Erregung innerhalb der Sehbahn zu verursachen, muss das Licht die einzelnen Schichten der Retina durchdringen, da die Photorezeptoren in den dorsalen Abschnitten der retinalen Schichten liegen.

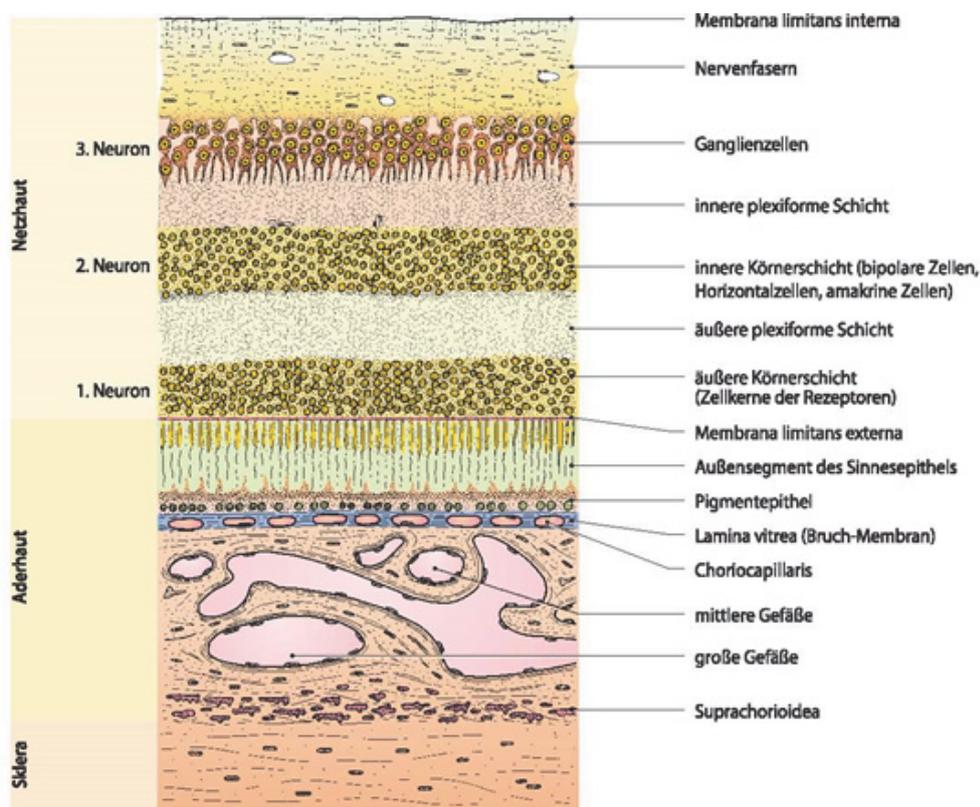


Abb. 1a: schematischer Schnitt durch Ader- und Netzhaut

Grehn F, Augenheilkunde, Kapitel 13.1, ISBN-10 3-540-25699-7 29. Auflage
 Springer Medizin Verlag Heidelberg, ISBN-13 978-3-540-25699-1 29. Auflage
 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Die Fovea centralis ist die dünnste Stelle der Retina. Sie liegt in der Mitte des Augenhintergrundes, im Zentrum der Macula lutea (s. Abb. 1b). Diese hat einen Durchmesser von ca. 5mm. Die Besonderheit der Fovea centralis liegt darin, dass sich hier ausschließlich Zapfen befinden, die 1:1:1 auf die nachfolgenden Neurone verschaltet werden. Durch die fehlende Signalkonvergenz kommt es in diesem Bereich der Retina zu einer besonders hohen Auflösung, weshalb diese Stelle auch als „Stelle des schärfsten Sehens“ bezeichnet wird [21].

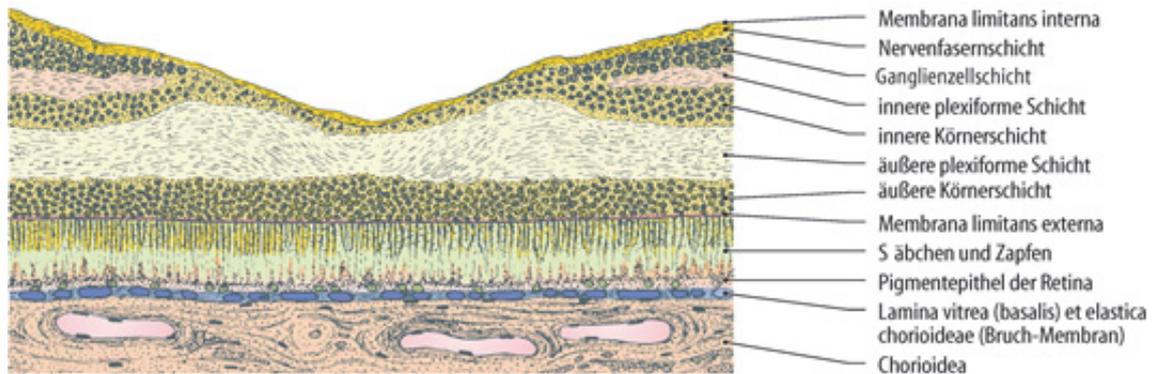


Abb. 1b: Schnitt durch die Macula lutea

Grehn F, Augenheilkunde, Kapitel 13.1, ISBN-10 3-540-25699-7 29. Auflage
 Springer Medizin Verlag Heidelberg, ISBN-13 978-3-540-25699-1 29. Auflage
 Springer Medizin Verlag Heidelberg

In der Papille des Sehnervs, 3mm nasal der Fovea centralis, liegen keine Photorezeptoren, da diese lediglich aus Nervenfasern besteht. Daher wird diese Stelle gemeinhin als „blinder Fleck“ bezeichnet. Hier laufen die unmyelinisierten Axone der Ganglienzellen zusammen, treten durch die Lamina cribrosa sclerae und verlaufen als N. opticus in myelinisierter Form weiter [21]. Am Chiasma opticum kreuzen die nasalen Anteile des N. opticus (s. Abb. 1c). Im Tractus opticus verlaufen demnach nur noch Fasern aus den korrespondierenden Teilen der Retina. Die nächste Umschaltung erfolgt im Corpus geniculatum laterale im Mesencephalon, von wo aus die Axone des letzten zentralen Neurons als Radiatio optica in den okzipitalen Kortex ziehen. Der Verlauf der Sehbahn endet etwa an der Fissura calcarina, die auch in etwa die horizontale Trennungslinie zwischen beiden Gesichtsfeldern darstellt [22].

4.2. Patienten:

Die Patienten beider Studien wurden zwischen 2013 und 2016 von der Stroke-Unit der Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf rekrutiert und in der Ambulanz der Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nachbeobachtet.

Die Einschlusskriterien der Studie bezüglich der Patienten mit makroangiopathischer Schlaganfallätiologie waren ein ischämischer Schlaganfall oder eine transitorisch ischämische Attacke im Versorgungsgebiet der A. carotis interna, ohne permanente Beeinträchtigung des visuellen Systems, sowie eine ipsilaterale ACI-Stenose $\geq 50\%$ [34], diagnostiziert mittels multiparametrischer Ultraschallkriterien der "Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin" (DEGUM) gemäß NASCET-Definition [23].

Von 216 Patienten unserer Stroke-Unit der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hatten 17 Patienten eine symptomatische ACI-Stenose $\geq 50\%$. Weitergehende Informationen können dem Flowchart (Abb. 2) entnommen werden.

Die Einschlusskriterien der Studie bezüglich Patienten mit mikroangiopathischen Veränderungen waren ischämische Schlaganfälle mit mikroangiopathischer Ätiologie [59], die der TOAST-Klassifikation entsprachen [19].

Die Patienten beider Studien wurden einer neuroophthalmologischen Untersuchung unterzogen, die Untersuchungen an der Spaltlampe, Tonometrie und Funduskopie beinhaltete [34, 59].

Als Ausschlusskriterien galten in beiden Studien relevante ophthalmologische und systemische Erkrankungen mit potenziellem Einfluss auf die retinale Morphologie, wie in den OSCAR-IB-Kriterien definiert [24], und ältere zerebrale Läsionen in der Sehbahn. Hierzu wurden alle Patienten mittels cranieller Magnetresonanztomografie oder Computertomografie untersucht. Der korrigierte Visus wurde jeweils mittels „early treatment of diabetic retinopathy study“ (ETDRS) -Tafeln untersucht.

Patienten mit Beeinträchtigungen des peripheren Nervensystems wie Mono-neuropathie, nicht-diabetischer Neuropathie, Lumbosakralplexopathie und somatoformen Störungen wurden für die Kontrollgruppe ausgewählt [59].

Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Schlaganfällen mit Beeinträchtigung der Sehbahn, zerebralen Läsionen im visuellen System, relevanten ophthalmologischen oder systematischen Erkrankungen mit potenziellem Einfluss auf die retinale Morphologie wie in den OSCAR-Ib-Kriterien definiert [24] wurden für die Kontrollgruppe nicht in Betracht gezogen [34, 59].

Von 216 rekrutierten Patienten der Stroke-Unit der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf blieben 15 Patienten mit ischämischen, mikroangiopathischen Schlaganfällen in unserer Analyse übrig. Diese wurden mit 19 Kontrollprobanden ohne ischämische Schlaganfälle verglichen.

Für weiterführende Informationen bezüglich der Patientenrekrutierung siehe Flowchart (Abb. 2).

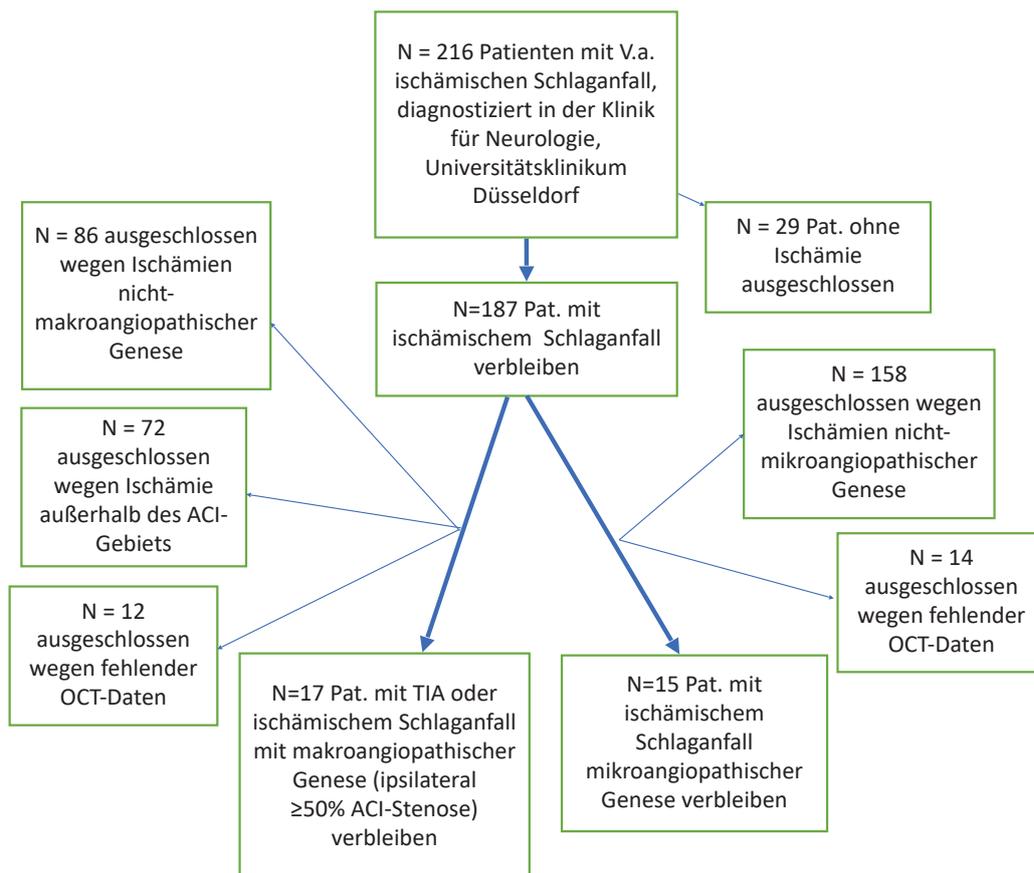


Abb. 2: Flowchart bzgl. Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten mit makroangiopathischen und mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen

4.3. Ultraschall:

Die extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien aller Patienten wurden mittels Ultraschalls untersucht. Hierbei wurde das Toshiba Ultraschallsystem (Aplio XG, Xario) genutzt. Extrakranielle Flussgeschwindigkeiten wurden mit dem linearen Schallkopf (7,5MHz), die Geschwindigkeiten in intrakraniellen Gefäßen mit der Sektorsonde (2,5MHz) gemessen. Die Flusskurven der supratrochleären und supraorbitalen Arterien wurden mit Hilfe der Doppler-Stift-Sonde (8Mhz) gemessen. Die Flussrichtung wurde durch Kompressionstests der superfizialen temporalen und fazialen Arterien untersucht [34, 59]. Die ACI-Stenose wurde entsprechend den multiparametrischen DEGUM-Ultraschallkriterien klassifiziert [23]. Die Intima media thickness (IMT) wurde an der dorsalen Wand der beiden Arteriae carotes communes (CCA) 2 cm unterhalb des distalen Endes der CCA gemessen [26, 27].

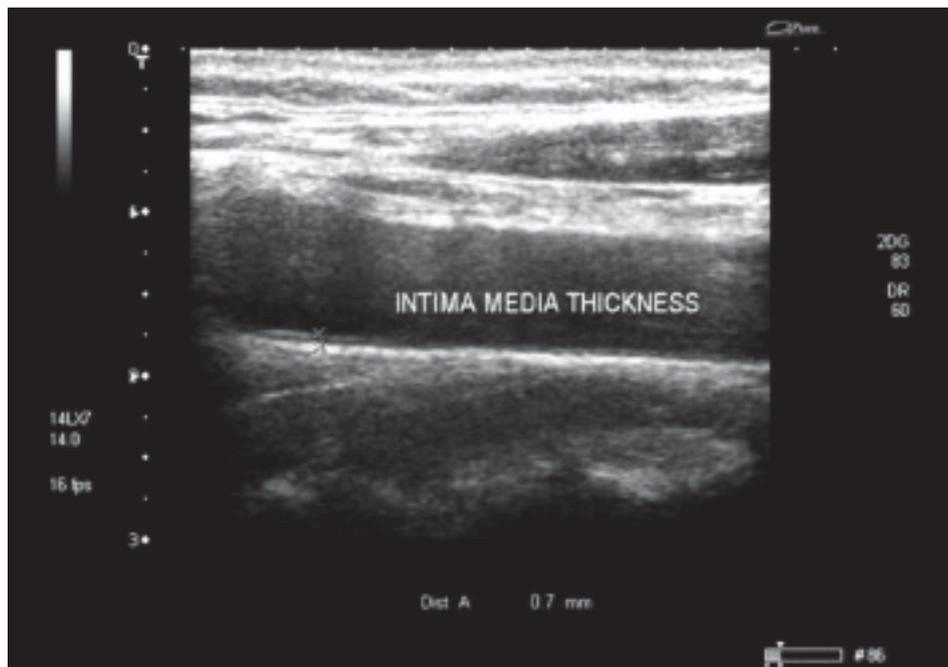


Abb. 3.: Carotis-Doppler-Sonografie eines Probanden mit normaler IMT (54)

El-Sayed M, El Bakry S, Mobasher S, Rahman R, Abo-Shady R, Abaza N, Insulin resistance as a risk factor for subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis, *The Egyptian Rheumatologist*, 2013, 36. 10.1016/j.ejr.2013.08.003:

4.4. OCT-Methodik:

4.4.1. Funktionsweise der OCT:

Die optische Kohärenztomografie (OCT) ist ein relativ neues, nicht-invasives, bildgebendes sowie reproduzierbares Verfahren, das in Echtzeit und in situ hochauflösende Bilder der Retina aufnehmen kann [21]. Ihre Technik ähnelt in den Grundzügen der Sonografie, es kommt jedoch Licht anstelle von Schallwellen zur Anwendung. Ähnlich wie bei der Sonografie wird die unterschiedliche Brechkraft von Grenzflächen zur Bilderzeugung verwendet. Ebenso misst die OCT die Zeitverzögerung sowie die Amplitude des reflektierten Lichts, wie bei der Sonografie die Laufzeit der reflektierten Schallwellen gemessen wird. Die, aufgrund der deutlich höheren Lichtgeschwindigkeit gegenüber der Schallgeschwindigkeit im Femtosekundenbereich liegenden, Zeitverzögerungen können mit elektronischen Geräten jedoch nicht gemessen werden. Daher wird ein Referenzstrahl verwendet, um den Gangunterschied anhand eines Interferenzmusters zwischen dem reflektierten Strahl der Probe und dem Referenzstrahl zu untersuchen. Dieses Prinzip beruht auf dem Michelson-Interferometer (Abb. 4a) [28].

Michelson Interferometer

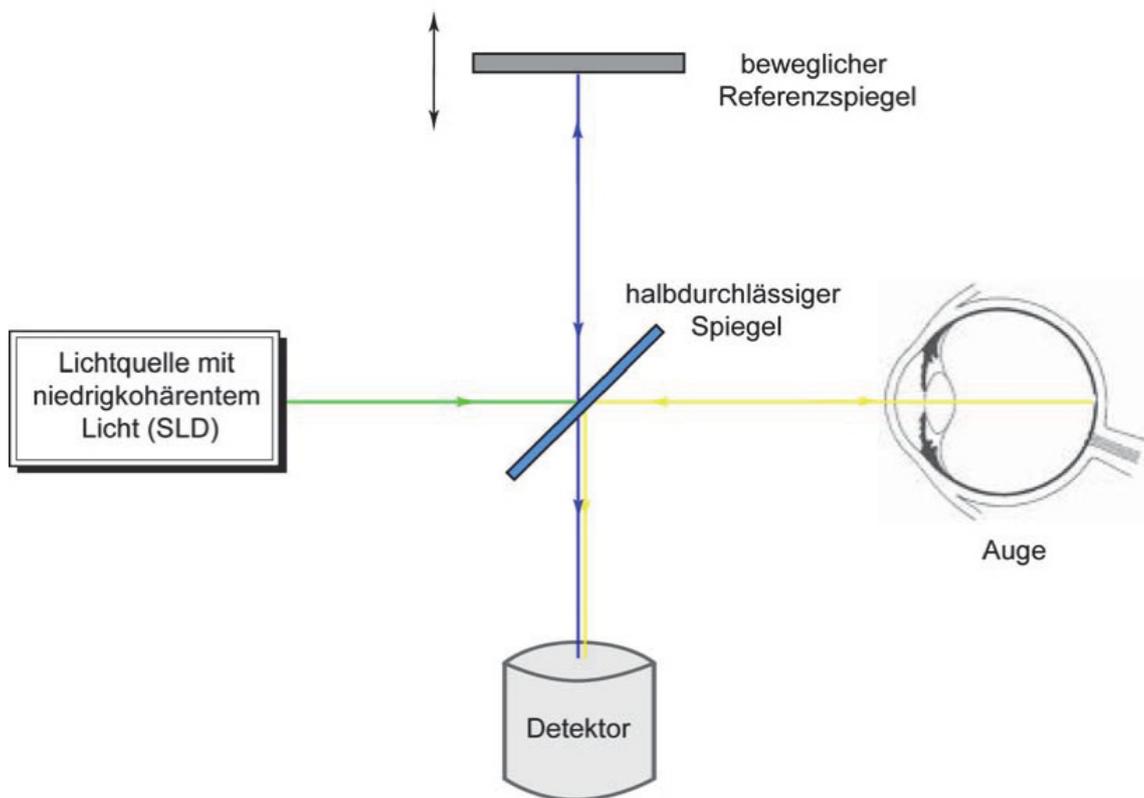


Abb. 4a: Schematische Darstellung des Michelson-Interferometer

Schulz-Wackerbarth, C, „Evaluation der Spaltlampen Spectral Radar Optischen Kohärenztomographie (SL SR OCT) und Vergleich mit SL OCT und Stratus OCT bei physiologischen und pathologischen Befunden des vorderen und hinteren Augenabschnittes“, 08/2011, Dissertation, Klinik für Augenheilkunde der Universität zu Lübeck:

Eine superlumineszierende Diode (SLD) emittiert Licht mit einem Spektrum, das nahezu der Gauß'schen Normalverteilung entspricht. Im Zentrum befindet sich ein halbdurchlässiger Spiegel, sodass zum einen Licht den Spiegel passiert, in das Auge gelangt und dort von den einzelnen Schichten der Retina reflektiert wird. Der andere Teil des Lichts wird durch den Spiegel um 90° abgelenkt, trifft dort auf einen beweglichen Referenzspiegel und wird ebenfalls reflektiert. Beide Strahlen treffen erneut auf den halbdurchlässigen Spiegel und werden teils durchgelassen, teils um 90° abgelenkt, sodass sie beide den Detektor erreichen. Ist der Abstand von Referenzspiegel und der zu messenden Retinaschicht optimal gewählt, befinden sich die reflektierten Wellen in Phase

und können interferieren. Hierdurch verändert sich die Amplitude des am Detektor eingehenden Signals, sodass auch sehr geringe Laufzeitunterschiede beider Strahlen gemessen werden können [21]. Die Kohärenzlänge beschreibt dabei die maximale Wegstreckendifferenz, die zwei von derselben Quelle ausgehende Lichtstrahlen haben dürfen, um noch miteinander interferieren zu können [28] (Abb. 4b).

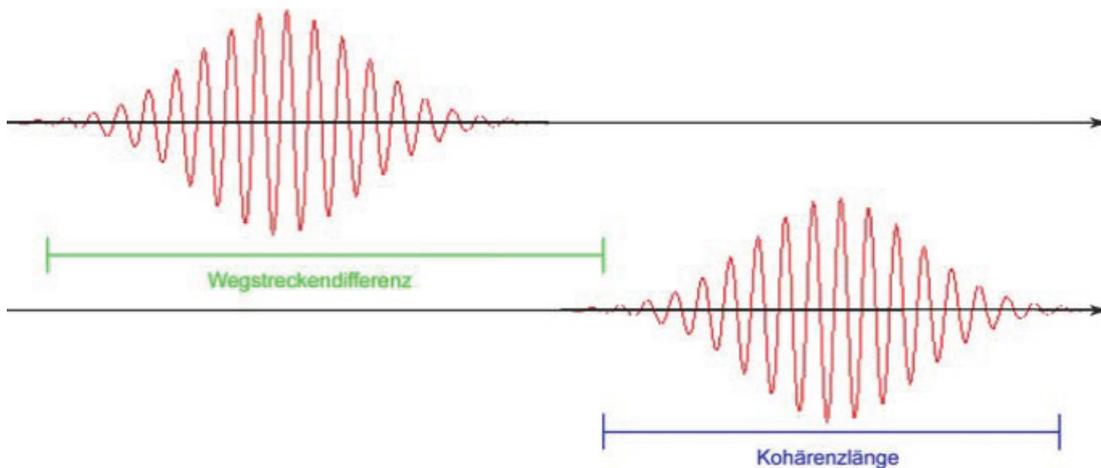


Abb. 4b: Schematische Darstellung der zeitlichen Kohärenz

Schulz-Wackerbarth, C, „Evaluation der Spaltlampen Spectral Radar Optischen Kohärenztomographie (SL SR OCT) und Vergleich mit SL OCT und Stratus OCT bei physiologischen und pathologischen Befunden des vorderen und hinteren Augenabschnittes“,08/2011, Dissertation, Klinik für Augenheilkunde der Universität zu Lübeck:

Wellenpakete kurzer Kohärenz können nicht miteinander interferieren, wenn ihre Wegstreckendifferenz größer als ihre Kohärenzlänge ist.

Die Auswertung erfolgt bei der OCT nur über die Interferenz, wodurch die Probestrahlung einer gewissen Tiefe zugeordnet werden kann. Umso kürzer die Kohärenz ist, desto genauer ist die Zuordnung der Tiefe und somit die axiale Auflösung.

Die Amplituden werden ebenfalls detektiert. Die Darstellung erfolgt über eine logarithmierte Skala, um Intensitätsverluste aus der Tiefe auszugleichen [28].

Es existieren zwei Formen der OCT. Die Time-domain OCT, 1991 entwickelt, sowie die Spectral-domain OCT, 2003 entwickelt [21].

Die Time-domain OCT (TD-OCT) unterscheidet sich nicht großartig von dem oben genannten Prinzip. Der Probestrahl muss dieselbe Wegstrecke zurücklegen wie der Referenzstrahl, um einen Punkt in einer gewissen Tiefe zu messen. Das Bild, das entsteht, ähnelt dem A-Scan der Sonografie und wird durch kontinuierliches Vor- und Zurückfahren des Spiegels generiert. So werden Punkte an der gleichen Stelle in unterschiedlichen Tiefen der Retina gemessen. Werden mehrere so konstruierte Bilder nebeneinander positioniert, erhält man ein Bild ähnlich dem B-Scan der Sonografie (Abb. 4c) [28].

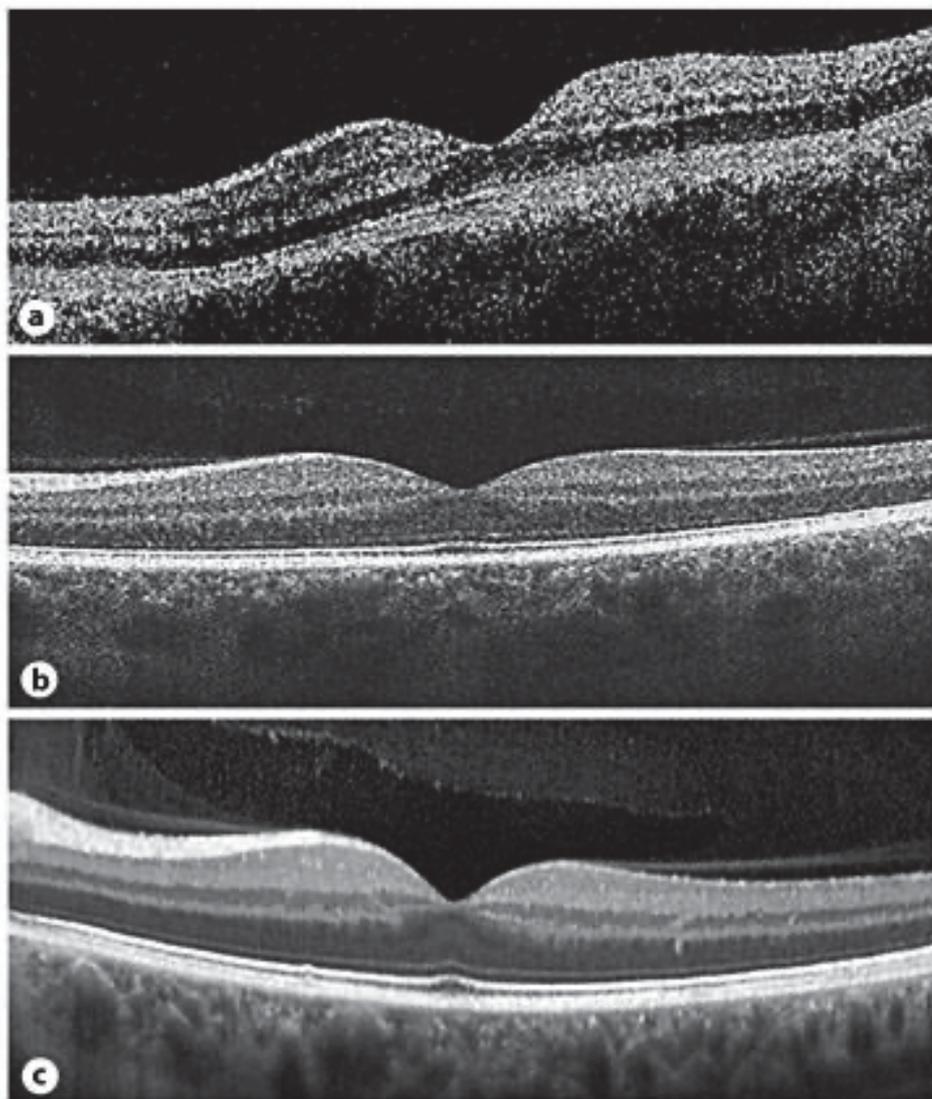


Abb. 4c: Beispielbilder TD-OCT (a) versus SD-OCT (b und c) am selben Patienten.

53. Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U, Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Use in Macular Diseases: A Review, Ophthalmologie 2010; 224:333-340; DOI 10.1159/000313814

Die Bilder der SD-OCT stellen die einzelnen retinalen Schichten viel genauer dar als die TD-OCT.

Für die Spectral-domain OCT (SD-OCT) muss der Spiegel nicht mehr bewegt werden. Sie analysiert die Wellenlängen der Interferenz des Probestrahls und des Referenzstrahls. Das gesamte reflektierte Signal aus allen Schichten eines A-Scans wird in der SD-OCT gleichzeitig erfasst und mittels Spektrometer und Fourier-Transformation in sein Spektrum zerlegt und wellenlängenabhängig analysiert. Hierdurch lässt sich eine Zuordnung der Interferenzsignale zu einer bestimmten Schichttiefe erreichen (Abb. 4d). Die SD-OCT ist durch die nicht notwendige Spiegelbewegung deutlich schneller als die TD-OCT. Zudem wird durch die Kombination mehrerer zweidimensionaler Bilder die Errechnung einer dreidimensionalen Darstellung ermöglicht [28].

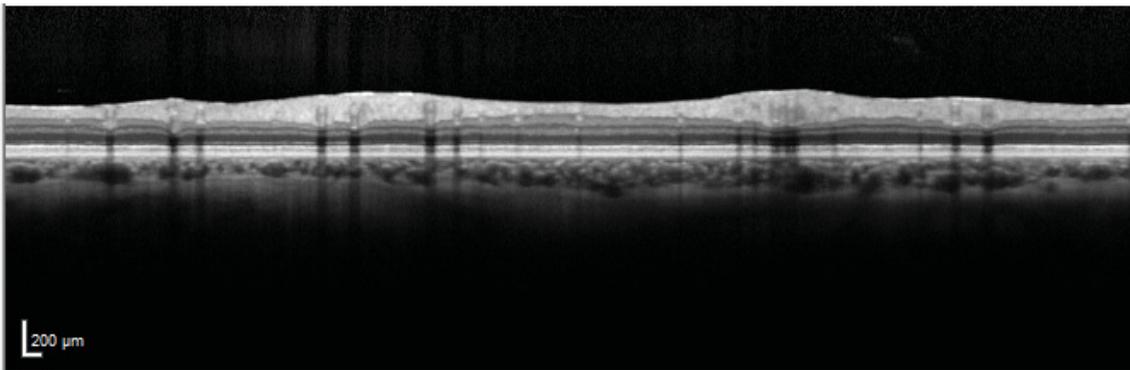


Abb. 4d: Beispielbild einer mittels SD-OCT untersuchten Retina aus unserer Studie

4.4.2. Geschichte der OCT:

1991 erfolgte die erste Veröffentlichung einer Abbildung der menschlichen Retina mittels TD-OCT durch die Gruppe um Huang et al. in der Science. Es folgten Darstellungen der menschlichen Macula und Papille durch Swanson et al. [28] sowie Untersuchungen von Pathologien der Retina, bspw. 1995 "Reduktion der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) bei Glaukompatienten [21] von Hee et al..

Schuhmann konnte 1996 die OCT als reproduzierbar und reliabel nachweisen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die ersten Anwendungsgebiete der OCT auf dem Gebiet der Ophthalmologie lagen. Das erste Patent für eine OCT

erhielt 1994 die Firma Carl Zeiss [28]. Erste Instrumente wurden 2006 verkauft [28].

2002 folgten die ersten ophthalmologischen Untersuchungen mittels SD-OCT. Die Anwendungsgebiete erweiterten sich schließlich um die Dermatologie, Kardiologie, Gastroenterologie und Neurochirurgie. Hier stellen sich Möglichkeiten der intravaskulären Bildgebung, beispielsweise bei der Detektion von Thromben und Plaques, dar. Die Gastroenterologie kann die OCT beispielsweise während endoskopischer Eingriffe zur Tumordiagnostik nutzen. Zur Zeit wird auf vielen weiteren Gebieten der Einsatz der OCT erforscht, zum Beispiel bezüglich einer möglichen Korrelation zwischen Sehstörungen und dem Risiko einer Demenzerkrankung [56].

Aus embryologischer Sicht stellt die Retina einen Teil des ZNS dar, da sie aus dem Neuroektoderm hervorgeht. Gleichzeitig enthält sie jedoch kein Myelin und kaum Gliazellen [7,18]. Sie eignet sich hierdurch besonders für bildgebende Verfahren. Da die OCT Ergebnisse von ähnlicher Qualität liefert wie die konventionelle Histopathologie, jedoch die Vorteile eines nicht-invasiven Verfahrens mit sich bringt, ist sie zu einer wichtigen Untersuchungsmethode verschiedener Fachrichtungen geworden. Vor allem die Bestimmung der Dicke der RNFL hat sich als besonders hilfreich herausgestellt, da sie direkt mit dem Ausmaß des axonalen Schadens korreliert [19]. Besonders auf dem Gebiet der Multiple-Sklerose-Forschung ist die OCT seit 1999 fester Bestandteil verschiedener Studien [20-25]. Auch neurodegenerative Erkrankungen wie M. Parkinson oder M. Alzheimer wurden in Studien mittels OCT untersucht [26-34].

Aufgrund ihrer Fähigkeit, kleinste degenerative Veränderungen der Retina aufzuzeigen, und ihrer nicht-invasiven Untersuchungsmethode ist die OCT immer weiter in den Vordergrund getreten und aktuell eine gute Ergänzung zur Interpretation magnetresonanztomografischer Bilder. Eine 2009 von Frohmann et al. veröffentlichte Studie empfiehlt sogar den Vorzug der OCT- gegenüber der MRT-Diagnostik bei Multipler Sklerose [38, 21].

4.4.3. OCT in unseren Studien:

Methodik und Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie (OCT) wurden in Übereinstimmung mit den APOSTEL-Berichtempfehlungen berichtet [29]. Es wurden retinale Volumenscans bestehend aus 61 vertikalen Scans, zentriert auf die Fovea (30° x 25°, high speed scanning mode), sowie 12° peripapilläre Ringscans, zentriert auf die Papille (high-resolution scanning mode), beider Augen durch ein SPECTRALIS OCT Gerät (Heidelberg Engineering, Germany) mit Bildausrichtungs- und Eyetrackingsoftware (TruTrack und Nsite analytics, Heidelberg Engineering) aufgenommen. Alle Scans wurden von erfahrenen Untersuchern mit Unterstützung der Eyetrackingsoftware durchgeführt. Die makulären Volumenscans wurden von 14 Bildern gemittelt, während die peripapillären Ringscans aus 100 Scans gemittelt wurden (Automatic Real Time, ART). Die Bildqualität aller Bilder betrug mehr als 20dB. Die Segmentation der retinalen Schichten wurde halbautomatisch mit manueller Fehlerkorrektur mittels Heidelberg Eye Explorer Software (Version HEYEX 1.8.6.0, Viewing Module 5.8.3.0) durchgeführt. Aufgrund des geringen Kontrastes zwischen der Ganglienzellschicht (GCL) und der inneren plexiformen Schicht (IPL) wurden beide Schichten als Ganglienzell-/innerer plexiformer Komplex (GCIP) zusammen gemessen. Alle Scans wurden auf korrekte Segmentation geprüft und eventuelle Segmentationsfehler wurden durch einen verblindeten Untersucher manuell korrigiert [34, 59]. Scans, die nicht den OSCAR-IB-Qualitätskriterien [24] entsprachen, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Aus diesem Grund standen nicht alle Scans von allen Patienten zur Auswertung zur Verfügung. Angegeben sind die Schichtvolumina der Netzhautschichten sowie das Gesamtvolumen der Netzhaut (TRV), gemessen anhand des mittleren Volumens aller Sektoren des Standard-Rasters mit 1, 3, 6 mm ETDRS im makulären Volumenscan.

4.5. mfVEP-Methodik:

4.5.1. Funktionsweise der mfVEP:

Das Grundprinzip der visuell evozierten Potenziale beruht auf einer Interpretation des Elektroenzephalogramms (EEG) nach Applikation eines visuellen Reizes.

Bei der herkömmlichen Vollfeld-VEP-Untersuchung sitzt der Proband vor einem Bildschirm mit einem Schachbrettmuster, auf dem die weißen und schwarzen Felder tauschen. Über Oberflächenelektroden mit einer Kontaktfläche aus Gold am Hinterkopf wird ein EEG des okzipitalen Kortex abgeleitet. Für eine bessere Signalqualität wird Gel zur Verbesserung des Kontakts genutzt. Eine Erdungselektrode wird am Ohr läppchen des Patienten befestigt. Aus diesem EEG wird die Reaktion auf den visuellen Reiz herausgehoben. Es werden die Amplitude des Reizes sowie die Latenzzeit bis zum Auftreten der Reizantwort gemessen. Ziel ist es, die Funktion der Sehbahn zu beurteilen. Verzögerungen der Latenz der Reizantwort weisen beispielsweise auf mögliche Demyelinisierung hin [32].

Dasselbe Prinzip gilt für die mfVEP. Hier befindet sich in der Mitte des Schachbrettmusters ein zentrales Feld, in dem Pfeile eine bestimmte Richtung angeben. Der Proband erhält einen Controller, über den er die Richtung der Pfeile angeben soll. So wird eine bestmögliche Fixierung auf das Zentrum gewährleistet. Ein weiterer Vorteil gegenüber den konventionellen VEP ist der erweiterte Gesichtsfeldradius von 20-25° statt 15°. So werden weniger lokale Defekte übersehen. Eine Studie von Fortune, Hood et al. aus dem Jahr 2003 konnte zeigen, dass die mfVEP im Vergleich zu ffVEP kleinere Defekte diagnostizieren können [31].

4.5.2. Geschichte der mfVEP:

Visuell evozierte Potenziale wurden erstmals in den 1940er Jahren durch Adrian et al. aufgenommen. Seitdem haben sie sich von einem Forschungsinstrument für besseres Verständnis von physikalischen Stimulationen, Hirnaktivität und Kognition zu einem Instrument zur Diagnostik jeglicher Erkrankungen entwickelt, die die Sehbahn oder den visuellen Kortex betreffen [30]. Erste Anwendungsgebiete stellten die N. opticus Neuritis und die Multiple Sklerose dar [31]. Hier konnte mit Hilfe von ffVEP zwischen somatischen und

psychogenen Sehstörungen unterschieden werden. Eine Weiterentwicklung der VEP stellen die multifokal visuell evozierten Potenziale dar. Diese wurden von 1994 Baseler, Sutter et al. als Weiterentwicklung von Sutters multifokalem Elektroretinogramm entwickelt [31]. Zunächst nahmen Baseler und Sutter an, die Anwendungsgebiete der mfVEP seien aufgrund der Variabilität der Ergebnisse begrenzt [57]. Später konnten Hood et al. [33] und Graham et al. [58] jedoch zeigen, dass Vergleiche beider Augen von Patienten von klinischem Nutzen sein können. Auch die ausschließliche Untersuchung von nur einem Auge konnte ein Nutzen nachgewiesen werden. Seitdem beginnen mfVEP sich in der klinischen Diagnostik, z.B. bei der Diagnostik von Glaukomen oder multipler Sklerose, durchzusetzen.

4.5.3. mfVEP in unseren Studien:

In unseren Studien wurden hauptsächlich mfVEPs abgeleitet, um die Funktion der Sehbahn zu beurteilen. Hierzu wurde das Visionsearch mfVEP-Gerät gemäß den unten beschriebenen Benutzerhinweisen genutzt [34-36, 59]. Dabei wurde eine monookulare, multifokale Stimulation von 56 Segmenten (jeder Quadrant beinhaltet 14 Segmente, Michelson-Kontrast 99%) des visuellen Felds (24° Exzentrizität) mit Hilfe eines kortikal skalierten Schachbrettmusters durchgeführt. Die Potenziale wurden über eine 68 Sekunden andauernde, pseudoandrome Zufallssequenz mit Hilfe eines speziellen, okzipital angebrachten Halters von vier goldbeschichteten Elektroden über zwei Kanälen abgeleitet. Die vier Elektroden befanden sich jeweils 4,5cm lateral des Inions sowie 4cm darüber, bzw. 5,5cm darunter. Die Erdungselektrode wurde am Ohrläppchen des Patienten befestigt. Zur Verbesserung der Leitfähigkeit wurde ein Kontaktgel zwischen der Haut des Patienten und den Elektroden aufgebracht. Der Abstand vom Probanden zum Monitor betrug 30cm. Ein aktives Fixierungsziel in Form von Pfeilen in der Mitte des Schachbrettmusters wurde vorgegeben. Die Probanden sollten über einen Controller die Richtung der Pfeile angeben, um eine bestmögliche Fixierung auf das Zentrum des Musters zu gewährleisten. Mehr als 90% richtiger Antworten galten als korrekter Durchlauf der Untersuchung. Es wurden maximal 12 Einzelmessungen pro Auge durchgeführt, jede Messung dauerte ungefähr 68 Sekunden. Für jeden Kanal wurde die größte Spitze-zu-Tal-Amplitude innerhalb des Intervalls von 70

bis 210ms ausgewählt. Für die Latenzanalyse wurde der erste Peak der größten Welle für jedes Segment automatisch für die Latenzmessung bestimmt. Für die statistische Auswertung wurden Mittelwerte von Amplitude und erstem Peak der Latenz der einzelnen Sektoren unter Verwendung der TERRA-Software berechnet [34-37, 59].

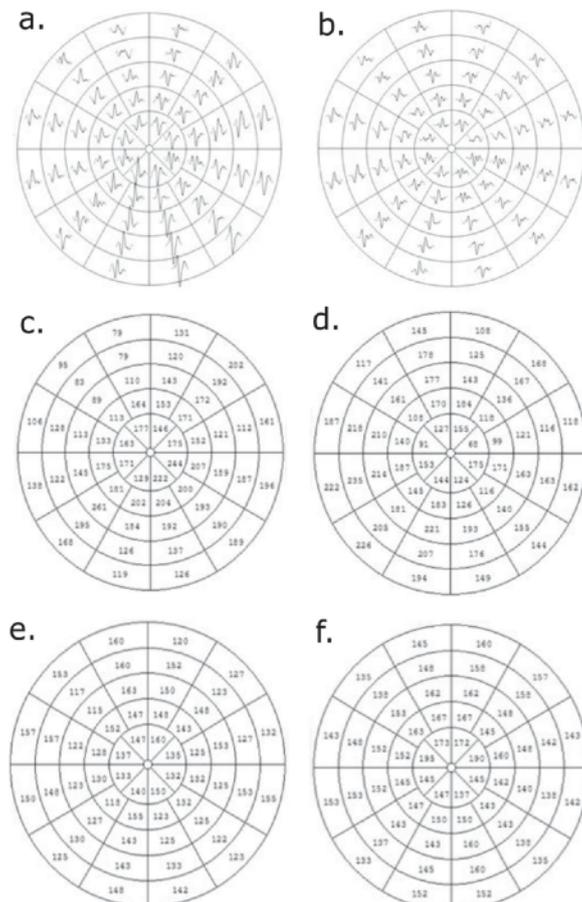


Abb. 4e: Beispielhafte Darstellung des linken Auges eines Kontrollprobanden (a., c., und e.) und eines Patienten mit mikroangiopathischem ischämischem Schlaganfall (b., d., f.):

- a. mfVEP-Kurven eines Kontrollpatienten
- b. mfVEP-Kurven eines Patienten mit mikroangiopathischem, ischämischem Schlaganfall
- c. mfVEP-Amplituden eines Kontrollpatienten
- d. mfVEP-Amplituden eines Patienten mit mikroangiopathischem, ischämischem Schlaganfall
- e. mfVEP erster Peak der Latenz eines Kontrollpatienten
- f. mfVEP erster Peak der Latenz eines Patienten mit mikroangiopathischem, ischämischem Schlaganfall

4.6. Statistische Auswertung:

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Statistics 20 (IBM) durchgeführt. Follow-up-Untersuchungen wurden zwischen zwei und sechs Monaten durchgeführt. Die Werte wurden anschließend für die statistische Auswertung auf vier Monate normalisiert. Aufgrund der kleinen Gruppengröße wurden die Patienten mit makroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen mittels Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben auf Unterschiede in den OCT-Parametern und mfVEP-Parametern sowohl im Querschnitt als auch im Follow-up zwischen den Augen der Seite der ACI-Stenose und der kontralateralen Seite sowie gegen die Kontrollgruppe aus Patienten mit mikroangiopathischen Schlaganfällen untersucht. Mittels Mann-Whitney-U-Tests wurden diese Parameter zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen wie Thrombendarteriektomie, Carotisstenting oder medikamentöse Behandlung verglichen. Da in dieser explorativen Analyse viele retinale Schichten und mfVEP-Amplituden und Latenzen analysiert wurden, wurde anschließend die Bonferroni-Korrektur für multiple Testungen angewandt [34].

Bei den Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen wurden dichotome Parameter zur Analyse der Demografie unter Verwendung von Fisher's exact test verglichen, während kontinuierliche Daten mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert wurden.

Für die Auswertung der Daten der einzelnen Augen wurden verallgemeinerte Schätzungsgleichungen (GEE) genutzt. Diese deckten mittels einer austauschbaren Arbeitskorrelationsmatrix Korrelationen innerhalb eines Subjekts sowie Inter-Eye-Korrelationen auf. Zudem führten sie eine Korrektur für Alter und Geschlecht durch, um Assoziationen zwischen SD-OCT- und mfVEP-Parametern zu testen und Unterschiede zwischen den Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen und den Kontrollprobanden darzustellen.

Da mehrere Netzhautschichten, mfVEP-Amplituden und Latenzen in dieser Auswertung analysiert wurden, wurde auch hier eine Bonferroni-Korrektur für Mehrfachtests durchgeführt [59].

Eine mögliche Assoziation zwischen IMT und Netzhautschichten wurde in beiden Studien durch die Spearman-Korrelation untersucht.

Probanden mit fehlenden Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen. p-Werte <0.05 wurden als signifikant festgelegt [34, 59].

5. Ergebnisse: Makroangiopathie

5.1. Patienten:

17 Patienten mit makroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen entsprachen den Ein- und Ausschlusskriterien. Des Weiteren wurden 15 Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen, die der TOAST-Klassifikation [19] entsprachen und beidseits keine ACI-Stenose >50% aufwiesen, als Kontrollgruppe eingeschlossen. Die Parameter der Baselineuntersuchung, eine Altersverteilung und entsprechende Risikofaktoren sind für beide Gruppen in Tabelle 1a angegeben. Die Kontrollgruppe zeigte statistisch keine Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung sowie in der Zeit zwischen Symptombeginn und erster OCT- und mfVEP-Untersuchung oder in den kardiovaskulären Risikofaktoren. Eine Ausnahme stellte die Hyperlipidämie dar, die in der Gruppe der makroangiopathisch-ischämischen Schlaganfallpatienten häufiger, nach Korrektur für multiple Testungen jedoch nicht signifikant gehäuft, auftrat. Baselineparameter, vaskuläre Risikofaktoren und die Periode zwischen Symptombeginn und Messung von OCT- und mfVEP-Parametern nach dem Schlaganfall oder TIA sind für beide Gruppen in Tabelle 1 dargestellt. In der Gruppe der Patienten mit makroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen wiesen 11 Patienten (65%) einen ischämischen Schlaganfall im Territorium der A. cerebri media auf und 6 Patienten (35%) hatten eine TIA im Bereich der A. cerebri media.

Die Baselineuntersuchung wurde durchschnittlich 6.12 Tage +/- SD 5.16 Tage nach Beginn des ischämischen Ereignisses durchgeführt. Der intraokuläre Druck war bei allen Patienten normal (<20mmHg), die Spaltlampenuntersuchung zeigte keine relevanten Pathologien.

Visus und intraokulärer Druck unterschieden sich nicht zwischen der Gruppe der Patienten mit Makroangiopathie und der Kontrollgruppe aus Patienten mit

mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben $p=0.117$ und $p=0.138$, bzw.), zeigten aber einen Trend zu höherem Visus und höheren intraokulären Drücken im normalen Rahmen auf der symptomatischen Seite der ACI. Diesen hochnormalen Drücke wurden als nicht relevant eingestuft.

	N=17 (Gruppe Makroangiopathie)	N=15 (mikroangiopathische Kontrollgruppe)	p-Wert
Baseline OCT- und mfVEP-Daten wurden nach +/- SD Tagen nach Symptombeginn erhoben	6.12 +/- 5.16	5,13 +/- 2,47	n.s.
Mittleres Alter in Jahren (Interquartilabstand)	64 (60-74)	64 (53.5-72)	n.s.
Männliches Geschlecht	12 (71%)	11 (73%)	n.s.
Arterielle Hypertonie	12 (71%)	13 (87%)	n.s.
Diabetes mellitus	3 (18%)	5 (33%)	n.s.
Gefäßerkrankungen	4 (24%)	4 (27%)	n.s.
Nikotinabusus	11 (65%)	10 (67%)	n.s.
KHK	4 (24%)	2 (13%)	n.s.
Hyperlipidämie	16 (94%)	9 (60%)	n.s. (nach Korrektur, vorher $p=0.039$)

Erkrankung:			
Ischämischer Schlaganfall	11 (65%)	15 (100%)	n.s.
TIA	6 (35%)	0 (0%)	n.s.
Kontralaterale ICA-Stenose \geq 50%	6 (35%)	0 (0%)	n.s.
Keine kontralaterale ICA-Stenose	11 (65%)	15 (100%)	n.s.
Ipsilateral orthograde Flussrichtung der A. Supratrochlearis	14 (82%)	15 (100%)	n.s.
Ipsilateral retrograde Flussrichtung der A. Supratrochlearis	3 (18%)	0 (0%)	n.s.
Kontralateral orthograde Flussrichtung der A. Supratrochlearis	14 (82%)	15 (100%)	n.s.
Kontralateral retrograde Flussrichtung der A. Supratrochlearis	3 (18%)	0 (0%)	n.s.
Korrigierter Visus in% (+/-SD) auf der symptomatischen ICA-Seite	89.0 (+/- 16.4)	91.7 (+/- 10.6)	n.s.
Korrigierter Visus in % (+/-SD) auf der symptomatischen ICA-Seite	84.3 (+/- 10.5)	87.8 (+/- 8.6)	n.s.
Intraokulärer Druck in mmHg(+/-SD) auf der symptomatischen ICA-Seite	15.1 (+/- 3.6)	15.4 (+/- 3.4)	n.s.
Intraokulärer Druck in mmHg(+/-SD) auf der symptomatischen ICA-Seite	14.3 (+/- 3.9)	15.5 (+/- 3.4)	n.s.

Tab. 1: Baselineparameter der 17 Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose \geq 50% gegenüber der Kontrollgruppe aus Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen. Absolute und relative Zahlen oder Median mit Interquartilabstand für Altersverteilung und Risikofaktoren, Mittelwerte und Standardabweichungen für die okulären Messwerte.

5.2. Ultraschall:

Nur ACI-Stenosen $\geq 50\%$ wurden als relevant festgelegt. Jegliche Stenosen $< 50\%$ wurden als keine Stenose klassifiziert. Alle 17 Patienten der Gruppe der makroangiopathischen ischämischen Schlaganfallpatienten hatten eine ipsilaterale ACI-Stenose, 14 von diesen Patienten hatten eine ipsilaterale orthograde und 3 Patienten eine retrograde Flussrichtung der A. supratrochlearis. Außerdem hatten 6 von diesen 17 Patienten ebenfalls eine asymptotische ACI-Stenose $\geq 50\%$ auf der kontralateralen Seite. 14 Patienten zeigten kontralateral eine orthograde und 3 eine retrograde Flussrichtung der A. supratrochlearis. Siehe Tabelle 1.

5.3. Sekundärprävention:

Bei den Patienten mit makroangiopathischen ischämischen Infarkten wurden nach den Baselineuntersuchungen 8 (47%) unserer Patienten durch eine Thrombendarteriektomie der symptomatischen ACI behandelt, 7 (41%) Patienten erhielten ein Carotisstenting und 2 (12%) wurden rein medikamentös behandelt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede der OCT-, mfVEP- und IMT-Parameter zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt, weder in den Werten der Querschnittsuntersuchung noch in den OCT-Werten im Follow-up nach 4 Monaten. Diese Daten sind im Anhang dargestellt. Außerdem konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit revaskularisierenden Therapien (Thrombendarteriektomie oder Carotisstenting) der ACI (N=15) und den Patienten mit rein medikamentöser Therapie (N=2) festgestellt werden. Diese Daten sind ebenfalls im Anhang aufgeführt.

5.4. OCT-Baselineuntersuchungen:

Von allen Patienten wurden vollständige OCT-Scans beider Augen erhoben, sofern keine strukturellen Veränderungen in der retinalen Morphologie vorlagen und keine anderen Punkte den Einschlusskriterien widersprachen (Daten in Tabelle 2a-b dargestellt).

	Mittelwert symptomatische ACI-Seite	+/-SD	Mittelwert mikroangio- pathische Kontrollgruppe	+/-SD	p-Wert
RNFL (mm³)	1,0318	,12822	0,925333	,15037	n.s.
GCIP (mm³)	1,0424	0,168506	,9670	,10380	n.s.
IPL (mm³)	,8906	,09297	,7983	,07362	n.s.
INL (mm³)	,9618	,07029	,9520	,07722	n.s.
OPL (mm³)	0,827059	0,077521	,7760	,02779	n.s.
ONL (mm³)	1,7412	,18990	1,7907	,12831	n.s.
RPE (mm³)	,4094	0,041453	,3997	,04240	n.s.
PR (mm³)	2,267059	,07864	2,2467	,07235	n.s.
TRT (mm³)	8,7500	,49299	8,4623	,44807	n.s.
pRNFL (µm)	101,0588	12,74005	92,2353	14,40933	n.s.

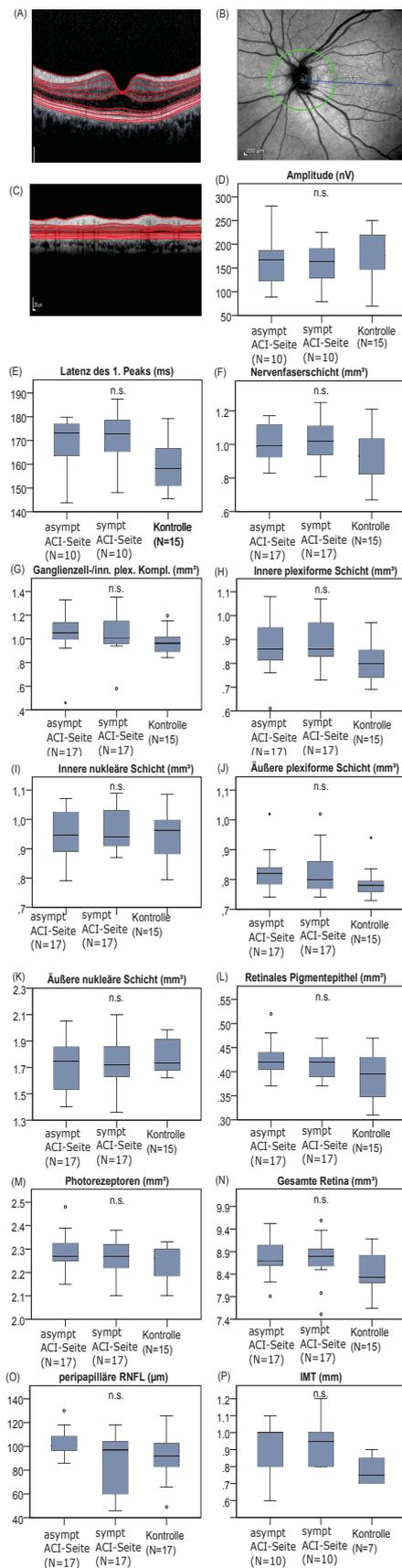
Tab. 2a: OCT-Ergebnisse der Baselineuntersuchung aller Patienten mit makroangiopathischem, ischämischem Schlaganfall (N=17) im Vergleich mit der mikroangiopathischen Kontrollgruppe (N=15): Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte sind für die Dicke jeder retinalen Schicht des makulären Volumenscans und die peripapilläre RNFL (pRNFL) angegeben. n.s. steht für nicht signifikant. p-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant festgelegt (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben mit Bonferroni-Korrektur für multiple Testung).

	Mittelwert symptomatische ACI-Seite	+/-SD	Mittelwert asympto- matische ACI- Seite	+/-SD	p-Wert
RNFL (mm³)	1,0318	,12822	1,0041	,11164	n.s.
GCIP (mm³)	1,0424	0,168506	1,0329	,17954	n.s.
IPL (mm³)	,8906	,09297	,8788	,10925	n.s.
INL (mm³)	,9618	,07029	,9447	,08308	n.s.
OPL (mm³)	0,827059	0,077521	,8312	,06990	n.s.
ONL (mm³)	1,7412	,18990	1,7147	,18971	n.s.
RPE (mm³)	,4094	0,041453	,4194	,04616	n.s.
PR (mm³)	2,267059	,07864	2,2812	,08373	n.s.
TRT (mm³)	8,7500	,49299	8,7188	,38498	n.s.
pRNFL (µm)	101,0588	12,74005	102,9412	11,14378	n.s.

Tab. 2b: OCT-Baseline-Untersuchung, symptomatische Seite von N=17 Patienten mit makroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen bei ACI-Stenose verglichen mit der asymptomatischen Seite (N=17)

In den Baselineuntersuchungen der vollständigen Kohorte der 17 Patienten mit makroangiopathischem, ischämischem Schlaganfall konnten wir keine signifikanten Unterschiede der gemessenen retinalen Schichten (Fig. 5a und Tabelle 2a-b) zwischen der symptomatischen, zur ACI-Stenose ipsilateralen, Seite gegenüber der mikroangiopathischen Kontrollgruppe sowie gegenüber der kontralateralen Seite feststellen [34]. Zusätzlich zeigte eine Subgruppenanalyse keine signifikanten Unterschiede der retinalen Schichten zwischen der ipsilateralen symptomatischen Seite von 11 Patienten mit ACI-Stenosen $\geq 50\%$ und der kontralateralen Seite ohne ACI-Stenose. Weiterhin konnten bei 6 Patienten mit bilateralen ACI-Stenosen $\geq 50\%$ keine signifikanten Unterschiede in den Schichtdicken zwischen der ipsilateralen symptomatischen und der kontralateralen asymptomatischen Seite (Tabellen 4d-e und Abb. 7e-f im Anhang) festgestellt werden. Zudem hatte die orthograde oder retrograde Flussrichtung der A. supratrochlearis keinen Einfluss auf die gemessene Dicke der retinalen Schichten (Tabelle 4f und Abb. 7g Anhang).

Abb.5a: IMT, mfVEP-Amplitude und erster Ausschlag der Latenz sowie



makuläre retinale Volumenscans und peripapilläre RNFL zur Baselineuntersuchung zwischen der symptomatischen ACI-Seite und der asymptomatischen kontralateralen Seite sowie im Vergleich zur Kontrollgruppe.

a) Exemplarische Darstellung eines makulären OCT-Schicht-Scan auf Höhe der Macula.

b) Exemplarische Darstellung eines peripapillären Ringscans.

(c) Zeigt exemplarisch einen OCT-Schicht-Scan außerhalb der Macula.

Im mfVEP wurden Amplitude (d) und erster Ausschlag der Latenz (e) zwischen der symptomatischen und asymptomatischen ACI-Seite und im Vergleich zur Kontrollgruppe analysiert.

Die OCT-Schichten wurden in Volumenscans, die auf die Fovea zentriert wurden, gemessen. Die pRNFL wurde in peripapillären Ringscans, zentriert auf die Papille, gemessen (f-o). Die Analysen zeigten keine signifikanten Unterschiede der retinalen Schichtdicken oder -volumina in der Baselineuntersuchung zwischen der symptomatischen Seite der ACI und der asymptomatischen kontralateralen Seite sowie gegenüber der mikroangioathischen Kontrollgruppe.

(p) Die IMT wurde an der gegenüberliegenden Seite beider Aa. carotes communes (ACC) 2cm unterhalb des distalen Endes der ACC beider Seiten

gemessen.

5.5. Langzeitveränderungen im OCT

In der Gruppe der makroangiopathischen, ischämischen Schlaganfallpatienten wurde nach retinalen Veränderungen nach durchschnittlich 4 Monaten gegenüber den Baselineuntersuchungen gesucht. Bei 10 Patienten, die für die Analyse zur Verfügung standen, konnten keine signifikanten Unterschiede im Volumen oder der Dicke der retinalen Schichten (Fig. 5b und Tabelle 2c) verglichen mit der kontralateralen Seite nachgewiesen werden [34]. Die Subgruppenanalyse von 9 Patienten ohne kontralaterale ACI-Stenose ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Tab. 4g und Abb. 7h im Anhang).

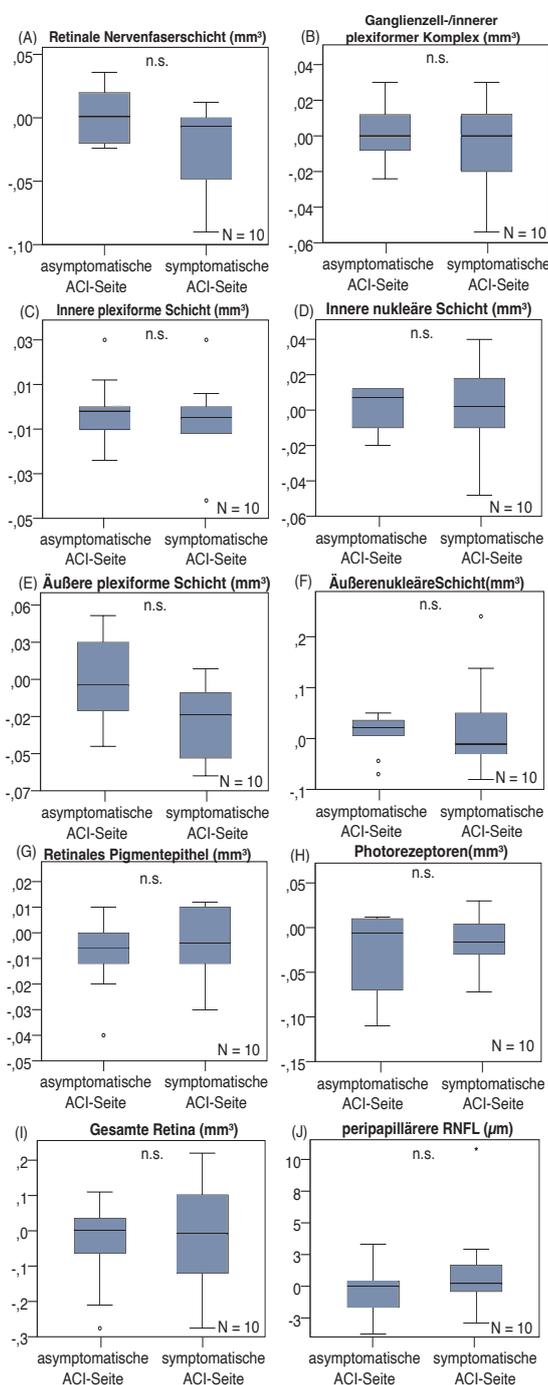


Abb. 5b: Retinale Schichten, Unterschiede nach 4 Monaten

OCT-Schichten wurden in Volumenscans, zentriert auf die Fovea centralis, gemessen (a-i), die pRNFL wurde in peripapillären Ringscans des Discus opticus gemessen (j). Die Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede des Volumens der retinalen Schichten oder der pRNFL-Dicke nach 4 Monaten zwischen der symptomatischen ACI-Seite und der asymptomatischen kontralateralen Seite; Boxplots zeigen die unterschiedlichen retinalen Schichten mit n.s. als Anzeige für keine signifikanten Unterschiede. p-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant eingestuft (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben mit Bonferroni-Korrektur für multiples Testen).

	Mittelwert symptomatisches Auge (N=10)	+/-SD	Mittelwert asymptomatisches Auge (N=10)	+/-SD	p-Wert
pRNFL (μm)	58,0000	9,30949	52,8000	6,40833	n.s.
RNFL (mm^3)	1,0500	0,09274	1,0220	0,08929	n.s.
GCIP (mm^3)	1,0850	0,14600	1,0790	0,13379	n.s.
IPL (mm^3)	0,9120	0,10207	0,9060	0,09454	n.s.
INL (mm^3)	0,9600	0,08179	0,9530	0,08097	n.s.
OPL (mm^3)	0,8360	0,05502	0,8630	0,06750	n.s.
ONL (mm^3)	1,7980	0,26964	1,7050	0,16795	n.s.
RPE (mm^3)	0,3990	0,04408	0,4090	0,04175	n.s.
PR (mm^3)	2,2450	0,06980	2,2530	0,06651	n.s.
TRT (mm^3)	8,8890	0,50136	8,7840	0,38546	n.s.

Tab. 2c: OCT-Ergebnisse im Follow-up mit Analysen, die alle nach 4 Monaten verfügbaren Patienten (N=10) umfassen. Mittelwerte und Standardabweichungen der absoluten Unterschiede zwischen Baseline und 4-Monats-Follow-up werden mit p-Werten für den Vergleich retinaler Parameter zwischen der Seite der symptomatischen ACI und der asymptomatischen kontralateralen Seite angegeben. n.s. zeigt keine signifikanten Unterschiede an. P-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant eingestuft (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben mit Bonferroni-Korrektur für multiples Testen).

5.6. mfVEP in der Baselineuntersuchung

In der Gruppe der makroangiopathischen, ischämischen Schlaganfallpatienten wurden mfVEPs von 10 Patienten in der Baselineuntersuchung untersucht. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Amplitude oder dem ersten Peak der Latenz zwischen dem ipsilateralen und dem kontralateralen Auge der ACI-Stenosepatienten sowie gegenüber der Kontrollgruppe gefunden werden (Fig. 5a und Tabelle 2d) [34].

	Mittelwert symptomatische ACI-Seite (n=10)	+/-SD	Mittelwert Kontrollgruppe (n=15)	+/-SD	p-Wert
Amplitude (nV)	157,1500	46,24532	178,1773	55,17370	n.s.
1. Latenzpeak (ms)	171,1030	11,16293	158,9197	10,51366	n.s.

Tab. 2d: MfVEP-Ergebnisse in der Baselineuntersuchung. Mittelwerte und Standardabweichungen sowie p-Werte wurden für den Vergleich von mfVEP-Amplitude (nV) und -Latenz des ersten Peaks (ms) zwischen der Seite der symptomatischen ACI und der mikroangiopathischen Kontrollgruppe in der Baselineuntersuchung genutzt. n.s. zeigt keine signifikanten Unterschiede an und p-Werte <0,05 wurden als statistisch signifikant eingestuft (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben mit Bonferroni-Korrektur für multiple Testungen).

Des Weiteren konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem ipsilateralen und dem kontralateralen Auge der Subgruppe mit 6 Patienten ohne kontralaterale ACI-Stenose oder der Subgruppe mit 4 Patienten mit kontralateraler ACI-Stenose $\geq 50\%$ gefunden werden. Die ausführlichen Daten hierzu sind ebenfalls im Anhang aufgeführt (Tab. 4h-i, Abb. 7i).

5.7. IMT in der Baseline-Untersuchung

Bei den 10 Patienten mit makroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen, für die auswertebare IMT-Daten vorlagen, konnte kein signifikanter Unterschied der IMT-Dicke zwischen der ipsilateralen und der kontralateralen Seite der A. carotis communis nachgewiesen werden (ipsilateraler Mittelwert der IMT: 0.95mm +/- 0.11785 mm SD; kontralateraler Mittelwert der IMT: 0.89 mm +/- 0.15951 mm SD, p-Wert: n.s. mit Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben und Bonferroni-Korrektur für multiples Testen). Des Weiteren konnte keine Korrelation (Spearman-Korrelation mit Bonferroni-Korrektur für multiples Testen) zwischen der IMT und dem retinalen Volumen oder der Schichtdicke im OCT oder den mfVEP-Parametern (Amplitude und erster Peak der Latenz) identifiziert werden [34].

		IMT in mm
IMT in mm	Korrelationskoeffizient	--
	Sig. (2-seitig)	
	N	10
Amplitude in nV	Korrelationskoeffizient	,468*
	Sig. (2-seitig)	0,037 (n.s. nach Bonferroni- Korrektur)
	N	10
Latency of 1st peak (ms)	Korrelationskoeffizient	0,093
	Sig. (2-seitig)	0,695
	N	10
pRNFL_0	Korrelationskoeffizient	0,067
	Sig. (2-seitig)	0,778
	N	10
Nervenfaserschicht	Korrelationskoeffizient	-0,195
	Sig. (2-seitig)	0,320
	N	10
Ganglion cell layer	Korrelationskoeffizient	-0,004
	Sig. (2-seitig)	0,984
	N	10

		IMT in mm
Inner plexiform layer	Korrelationskoeffizient	-0,019
	Sig. (2-seitig)	0,924
	N	10
Inner nuclear layer	Korrelationskoeffizient	0,087
	Sig. (2-seitig)	0,662
	N	10
Outer plexiform layer	Korrelationskoeffizient	-0,048
	Sig. (2-seitig)	0,807
	N	10
Outer nuclear layer	Korrelationskoeffizient	-,488**
	Sig. (2-seitig)	0,008 (n.s. nach Bonferroni-Korrektur)
	N	10
Retinal pigment epithelium	Korrelationskoeffizient	0,211
	Sig. (2-seitig)	0,282
	N	10
Photoreceptors	Korrelationskoeffizient	0,053
	Sig. (2-seitig)	0,789
	N	10
Total retina	Korrelationskoeffizient	-0,239
	Sig. (2-seitig)	0,220
	N	10

Tab. 2e: Ergebnisse der Spearman-Korrelation der IMT mit den OCT und mfVEP-Parametern.

* bedeutet, dass die Korrelation auf dem 0,05-Niveau signifikant (zweiseitig) ist,

** dass die Korrelation auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig) ist.

6. Ergebnisse: Mikroangiopathie

6.1. Patienten:

15 Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen sowie 19 Kontrollpatienten entsprachen den Ein- und Ausschlusskriterien. Die Parameter der Baselineuntersuchung, eine Altersverteilung und entsprechende Risikofaktoren sind für beide Gruppen in Tabelle 3a angegeben. Die Baselineuntersuchung wurde durchschnittlich 5 Tage (+/-2.6 SD) nach Beginn des ischämischen Ereignisses durchgeführt. Der intraokuläre Druck war bei allen Patienten normal (<20mmHg), die Spaltlampenuntersuchung zeigte keine relevanten Pathologien.

Die mikroangiopathische Patientengruppe wies gegenüber der Kontrollgruppe ein signifikant höheres Alter auf (Mann-Whitney-U-Test < 0.005). Das vaskuläre Risikoprofil, abgesehen von KHK und Diabetes mellitus, zeigte sich ebenfalls in dieser Gruppe signifikant höher (Chi-Quadrat-Test $p < 0.005$). Der mittlere korrigierte Visus in der Patientengruppe war signifikant reduziert gegenüber der Kontrollgruppe.

Die mfVEP-Untergruppe mit 13 Kontrollpatienten wies signifikant weniger Raucher und weniger Hyperlipidämiepatienten im Vergleich zu 15 mikroangiopathischen Schlaganfallpatienten (genauer Fisher-Test $p < 0,05$) auf. Die arteriellen Blutdruckwerte unserer mikroangiopathischen Testgruppe ($n = 15$) lagen bei einem Median von 130 mmHg (IQR 120–145) systolisch und einem Median von 70 mmHg diastolisch (IQR 60–80) im Vergleich zu den Kontrollpatienten ($n = 13$) mit einem Median von 120 mmHg (IQR 105–135) systolisch und einem Median von 65mmHg (IQR 60–72,5) diastolisch gemessen am Tag der SDOCT- und der mfVEP-Untersuchung und ergaben somit keine signifikanten Unterschiede in den systolischen oder diastolischen Werten (Mann Whitney U Test, n.s.) [59].

	N=15 (mikroangiopathischer ischämischer Schlaganfall)	N=22 (Kontrolle)		N=13 (mfVEP- Gruppe)	N=13 (Kontrolle)	p-Werte
Mittleres Alter in Jahren (Interquartilab- stand) [Altersspanne]	63 (50-71), [45-79]	53 (46-55), [21-80]	Mann Whitney U test p < 0.05	63 (53,5-73) [45-79]	55 (48,5-66,5) [44-80]	n.s.
Männliches Geschlecht	10 (67%)	13 (59%)	Fisher's exact test n.s.	9 (69%)	10 (77%)	Fisher's exact test n.s.
Arterielle Hypertonie	12 (80%)	4 (18%)	Fisher's exact test p = 0.0014 Chi Square test p < 0.05	10 (77%)	2 (15%)	Fisher's exact test n.s.
Diabetes mellitus	5 (33%)	2 (9%)	Fisher's exact test n.s. Chi Square test n.s.	3 (23%)	2 (15%)	Fisher's exact test n.s.
Gefäßerkran- kungen	4 (27%)	0 (0%)	Fisher's exact test p = 0.033 Chi Square test p < 0.05	4 (31%)	0 (0%)	Fisher's exact test n.s.
Nikotinabusus	10 (67%)	1 (5%)	Fisher's exact test p < 0.001	9 (69%)	1 (8%)	Fisher's exact test p < 0.001

	N=15 (mikroangiopathischer ischämischer Schlaganfall)	N=22 (Kontrolle)		N=13 (mfVEP- Gruppe)	N=13 (Kontrolle)	p-Werte
			Chi Square test			
			p < 0.05			
Koronare Herzkrankheit	2 (13%)	0 (0%)	Fisher's exact test	2 (15%)	0 (0%)	Fisher's exact test
			n.s.			n.s.
			Chi Square test			
			n.s.			
Hyperlipidämie	10 (67%)	3 (14%)	Fisher's exact test	9 (69%)		Fisher's exact test
			p = 0.005		RNFL (mm ³)	p < 0.005
			Chi Square test		GCIP (mm ³)	
					IPL (mm ³)	
			p < 0.05		INL (mm ³)	
Mittlerer korrigierter Visus in log MAR Einheiten (+/- SD) (Interquartilabstand)	0.01 (+/- 0.06) (N=28 Augen)	0.00 (+/- 0.12) (N=16 Augen)	Mann Whitney U test	0.01(+/-0.06) (0-0.1) (N=24 Augen)	0.000 (+/-0.127) (-0.1-0.1) (N=14 Augen)	n.s.
Mittlerer korrigierter Visus in log MAR Einheiten (+/- SD) (Interquartilabstand)	0.01 (+/- 0.06) (N=28 Augen)	0.00 (+/- 0.12) (N=16 Augen)	p < 0.05	0.01(+/-0.06) (0-0.1) (N=24 Augen)	0.000 (+/-0.127) (-0.1-0.1) (N=14 Augen)	n.s.

Tab. 3a: Baselineparameter von 15 Patienten mit mikroangiopathischem ischämischem Schlaganfall und 22 Kontrollprobanden.

Absolute Zahlen und relative Angaben oder Mittelwerte mit Interquartilabständen werden für die Altersverteilung und die Risikofaktoren gezeigt.

6.2. Sekundärprävention:

Alle Patienten mit mikroangiopathischen, ischämischen Schlaganfällen wurden entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie medikamentös behandelt [38]. Folglich ergaben sich hier keine Subgruppen, die einen Einfluss auf das Outcome haben könnten.

6.3. OCT-Baselineuntersuchungen:

Von allen Patienten wurden vollständige OCT-Scans beider Augen durchgeführt, sofern keine strukturellen Abnormitäten in der retinalen Morphologie vorlagen oder keine anderen Punkte den Einschlusskriterien widersprachen (Daten in Tabelle 3b dargestellt).

Die Untersuchung der 15 Patienten mit mikroangiopathischen, ischämischen Schlaganfällen zeigte gegenüber den 19 Patienten der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede in den vermessenen Dicken der retinalen Schichten (Abb.6a, Tab. 3c) [59].

	Mittelwerte der Patienten mit mikroangiopathischer Schlaganfallätiologie	+/-SD	Mittelwerte der Kontrollgruppe	+/-SD	p-Wert
RNFL (mm³)	0.9293	0.17378	0.9061	0.0950	n.s.
GCIP (mm³)	0.9721	0.11236	1.0424	0.0618	n.s.
IPL (mm³)	0.8029	0.08146	0.8568	0.0505	n.s.
INL (mm³)	0.9579	0.09061	0.9211	0.0417	n.s.
OPL (mm³)	0.7750	0.03677	0.8016	0.0593	n.s.
ONL (mm³)	1.7968	0.14810	1.7874	0.1466	n.s.
RPE (mm³)	0.3986	0.04369	0.4053	0.0278	n.s.
PR (mm³)	2.2432	0.07339	2.2363	0.0613	n.s.
TRV (mm³)	8.4768	0.53613	8.5534	0.2172	n.s.
pRNFL (µm)	56.2000	22.76628	56.5556	11.098 1	n.s.

Tab. 3b: Ergebnisse der OCT-Analysen von 14 Patienten (28 Augen) mit mikroangiopathischem, ischämischem Schlaganfall und 19 Kontrollprobanden (38 Augen) mit makulären Scans, sowie 15 Patienten (30 Augen) und 18 Kontrollprobanden (36 Augen) mit peripapillären Scans: Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte sind für jede makuläre Schicht aufgeführt. Für die peripapilläre Schichtdicke wurde die Patientengruppe mit der Kontrollgruppe verglichen. n.s. zeigt keine Signifikanz an, p-Werte < 0.005 wurden als statistisch signifikant festgelegt (GEE-Analyse mit Bonferroni-Korrektur für multiple Testungen).

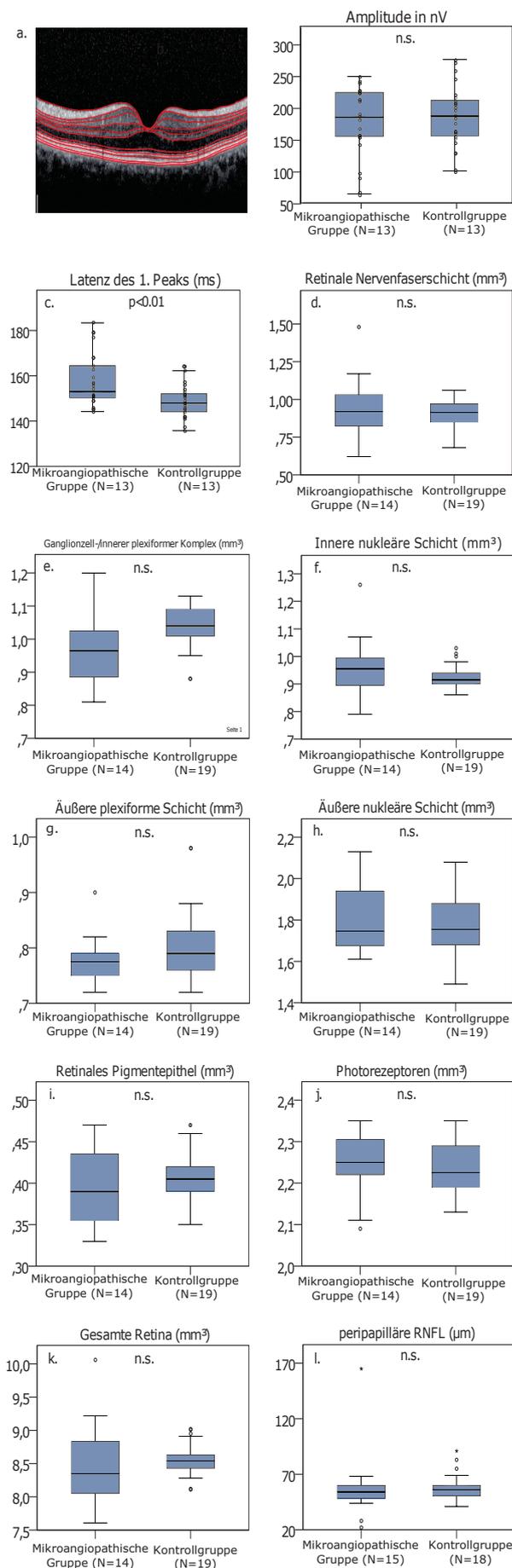


Abb. 6: Exemplarischer Macula-OCT-Scan, OCT- und mfVEP-Parameter der Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen

Ein beispielhafter Macula-Volumen-OCT-Scan durch die Fovea centralis ist dargestellt. Die roten Linien zeigen die verschiedenen Schichten der Retina an (a.). Im mfVEP wurden Amplitude (b.) und erster Peak der Latenz (c.) zwischen der Gruppe der Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen und der Kontrollgruppe analysiert. Die retinalen Schichten wurden im OCT mittels auf die Fovea centralis zentriertem Volumenscan vermessen, die peripapilläre RNFL wurde mit Hilfe eines Ringscans zentriert auf die Sehnervenscheibe gemessen (d-l). Boxplots sind für die Patienten- und die Kontrollgruppe dargestellt, n.s. zeigt keine signifikanten Unterschiede an. p-Werte < 0.005 wurden als statistisch signifikant gewertet (GEE-Analyse mit Bonferroni-Korrektur für multiple Testungen). Die horizontale Linie innerhalb der Boxplots gibt den Median an, die Ränder der Box symbolisieren den Interquartilabstand, die Ausläufer markieren Minimum und Maximum (Ausreißer ausgeschlossen). Ausreißer, die 1,5- bis 3-fach außerhalb des Interquartilabstandes liegen, werden durch Kreise dargestellt, extreme Ausreißer, die > 3 -fach außerhalb des Interquartilabstandes liegen, werden durch Sterne symbolisiert.

6.4. Langzeitveränderungen im OCT

In der Gruppe der mikroangiopathischen, ischämischen Schlaganfallpatienten standen zu wenig Patienten für eine Follow-up-Untersuchung zur Verfügung.

6.5. mfVEP in der Baselineuntersuchung

Die Gruppe der Patienten mit mikroangiopathischem ischämischem Schlaganfall wies eine signifikant höhere Altersverteilung auf. Wir führten eine alterskorrigierte Analyse durch. Die GEE-Analyse zeigte keine statistische Signifikanz des Alters ($p = 0.515 > 0.005$). Zwei Patienten aus der Gruppe der Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen wiesen einen um mehr als zwei Standardabweichungen verzögerten ersten Peak der Latenz auf. Wir konnten diesbezüglich jedoch kein spezielles Muster bezüglich der Stimuluslokalisation nachweisen [59].

	Mittelwerte der Kontrollgruppe (n=13)	+/-SD	Mittelwerte der mikroangiopathischen Gruppe (n=15)	+/-SD	p-Werte
Amplitude (nV)	187,2800	46,77000	178,1773	56,04641	n.s.
1. Peak der Latenz (ms)	148,6000	6,85000	158,9197	10,69811	0,001

Tab. 3c: mfVEP-Ergebnisse:

Mittelwerte und Standardabweichungen sowie p-Werte für den Vergleich des ersten Peaks der Latenz in ms und der Amplituden in nV sind dargestellt im Vergleich der Kontrollgruppe mit der Gruppe der Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen. Für alle zur Verfügung stehenden 13 Patienten (26 Augen, Altersverteilung 45-79 Jahre) und 13 Kontrollprobanden (26 Augen, Altersverteilung 48-78 Jahre) wurden Analysen durchgeführt. n.s. zeigt keine statistische Signifikanz an, p-Werte < 0.005 wurden als statistisch signifikant gewertet (GEE-Analyse mit Bonferroni-Korrektur für multiple Testungen).

6.6. IMT in der Baseline-Untersuchung

Bei den 9 Patienten mit mikroangiopathischem, ischämischem Schlaganfall (Mittelwert IMT rechts und links, N=18 Augen mit 0.7167mm +/- 0.15435mm SD), die für die Analyse zur Verfügung standen, zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Spearman-Korrelation) bezüglich der IMT der rechten oder linken CCA und dem Volumen oder der Dicke der retinalen Schichten im OCT oder den mfVEP-Parametern (erster Peak der Latenz und Amplitude) [59].

		IMT (mm)
IMT (mm)	Korrelationskoeffizient	1,000
	Sig. (2-seitig)	
	N	9
mfVEP Amplitude (nV)	Korrelationskoeffizient	0,721
	Sig. (2-seitig)	0,068
	N	7
mfVEP Latenz des 1. Peaks (ms)	Korrelationskoeffizient	-0,468
	Sig. (2-seitig)	0,289
	N	7
RNFL (mm³)	Korrelationskoeffizient	0,145
	Sig. (2-seitig)	0,709
	N	9
GCIP (mm³)	Korrelationskoeffizient	-0,197
	Sig. (2-seitig)	0,612
	N	9
IPL (mm³)	Korrelationskoeffizient	-0,073
	Sig. (2-seitig)	0,852
	N	9
INL (mm³)	Korrelationskoeffizient	0,095
	Sig. (2-seitig)	0,807
	N	9

		IMT (mm)
OPL (mm³)	Korrelationskoeffizient	,793*
	Sig. (2-seitig)	0,011
	N	9
ONL (mm³)	Korrelationskoeffizient	0,026
	Sig. (2-seitig)	0,948
	N	9
RPE (mm³)	Korrelationskoeffizient	0,239
	Sig. (2-seitig)	0,535
	N	9
PR (mm³)	Korrelationskoeffizient	0,209
	Sig. (2-seitig)	0,589
	N	9
TRT (mm³)	Korrelationskoeffizient	0,000
	Sig. (2-seitig)	1,000
	N	9

Tab. 3d: Ergebnisse der Spearman-Korrelation der IMT mit den OCT und mfVEP-Parametern.

* bedeutet, dass die Korrelation auf dem 0,05-Niveau signifikant (zweiseitig) ist,

** dass die Korrelation auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig) ist.

7. Diskussion

Die beiden vorgestellten prospektiven Querschnittsstudien mit longitudinaler Extension bei den makroangiopathischen Hirninfarkten untersuchten die Fragestellung, ob eine symptomatische Stenose der ACI oder mikroangiopathische Veränderungen mit subklinischen Veränderungen im visuellen System einhergehen. Hierbei dienten die mittels OCT gemessenen retinalen Schichten als mögliche Indikatoren für morphologische Veränderungen und die mittels mfVEP bestimmten Amplituden und Latenzen als Indikatoren für funktionelle Beeinträchtigungen.

Diese zweiseitige Betrachtung möglicher Affektionen ist eine der Stärken dieser Studien. Die Langzeituntersuchung erlaubt zudem die Analyse des Effekts der symptomatischen ACI-Stenose zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung und während des Follow-ups nach vier Monaten. Weitere Vorteile sind die hohe Reproduzierbarkeit der verwendeten Methoden (OCT und mfVEP) [39, 40, 52] und die Vergleichbarkeit der Parameter mit einer Kontrollgruppe.

In der Studie bezüglich der Auswirkungen von symptomatischen ACI-Stenosen bestand die Kontrollgruppe aus Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen. Diese wiesen eine ähnliche Verteilung von Alter und Geschlecht sowie der vaskulären Risikofaktoren auf. Nur die Hyperlipidämie zeigte sich in der Kontrollgruppe weniger stark vertreten. Dies ist erklärbar, da Hyperlipidämie ein bekannter Risikofaktor für makroangiopathische kardiovaskuläre Erkrankungen, eingeschlossen makroangiopathische Schlaganfälle, Herzinfarkte und periphere arterielle Erkrankungen, ist [41], während die Rolle der Hyperlipidämie bei mikroangiopathischen Veränderungen kontroverser diskutiert wird [42]. Zudem wurde das zur ACI-Stenose ipsilaterale Auge der Patienten mit dem kontralateralen Auge verglichen. Dieser Intrasubjekt-Vergleich diente dem bestmöglichen Ausgleich der Risikofaktoren zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.

In der Baselineuntersuchung war kein Unterschied in den OCT- und mfVEP-Parametern zwischen der symptomatischen ACI- und der kontralateralen ACI-Seite sowie gegenüber der mikroangiopathischen Kontrollgruppe messbar [34].

Nach vier Monaten konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden [34].

In den Subgruppenanalysen, in denen die unterschiedlichen Behandlungsgruppen verglichen wurden, zeigten sich ebenfalls weder signifikante Unterschiede in der Baselineuntersuchung noch im Follow-up nach vier Monaten. Auch zwischen Patienten, die eine retrograde Flussrichtung der A. supratrochlearis aufwiesen und denen, die eine orthograde Flussrichtung zeigten, sowie bei Patienten mit bilateralen Stenosen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend können wir daher folgern, dass keine relevanten Unterschiede im Volumen der retinalen Schichten zwischen den Augen mit symptomatischer Stenose der ACI und den kontralateralen Augen sowie gegenüber der Kontrollgruppe vorlagen. Dieser Schluss gilt sowohl in der Baseline- als auch in der Follow-up-Untersuchung nach vier Monaten, unabhängig davon, ob eine kontralaterale ACI-Stenose $\geq 50\%$ vorlag oder eine revaskularisierende Therapie vorgenommen wurde. Des Weiteren konnten keine Anzeichen für funktionelle Einschränkungen zwischen den Gruppen im mfVEP in der Baselineuntersuchung gefunden werden, während für eine Follow-up-Untersuchung nicht genügend longitudinale mfVEP-Daten verfügbar waren [34].

Bisher gibt es uneindeutige Daten zur ACI-Stenose. Einerseits konnten Heßler et al. [43] in Abhängigkeit des Stenosegrades der ACI keine Unterschiede der Dicke des N. opticus, der retinalen Morphologie oder der visuellen Funktion identifizieren. Andererseits zeigten Wang et al. [44] bei Patienten mit asymptomatischer Stenose der ACI mit einer deutlich größeren Stichprobe von 3.376 Teilnehmern eine Korrelation in der Häufigkeit und dem Grad der ACI-Stenose mit einer dünneren RNFL. In dieser Studie untersuchten erfahrene Untersucher alle Patienten mit qualitativen Sicherheitschecks. Bilder mit RNFL-Segmentationsfehlern, Bewegungsartefakten, falschem Fokus oder einem scan score index <40 , sowie Bilder, die nicht zentriert waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen [44]. Außerdem zeigte eine andere Studie, dass fokale Defekte der retinalen Nervenfaserschicht mit vorherigen oder akuten zerebrovaskulären ischämischen Schlaganfällen zusammenhängen [45].

Die negativen Ergebnisse unserer Studie könnten zum einen auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen sein, zum anderen könnte die Untersuchung unterschiedlicher ethnischer Gruppen (Kaukasier versus Asiaten) eine Rolle spielen [44, 45]. Weiterhin führten Wang et al. Untersuchungen unabhängig von der Ätiologie durch [45], während wir uns auf symptomatische ACI-Stenosen beschränkten.

Das Fehlen einer tatsächlich gesunden Kontrollgruppe könnte ebenfalls eine Einschränkung unserer Studie darstellen, insbesondere, da einige der Patienten ebenfalls eine kontralaterale ACI-Stenose $\geq 50\%$ aufwiesen. Jedoch zeigte der Vergleich dieser Patienten mit kontralateralen Augen ohne hochgradige ACI-Stenose ebenfalls keinen Unterschied. Dies stützt unsere Hauptergebnisse, dass ACI-Stenosen $\geq 50\%$ keinen signifikanten Einfluss auf die retinale Morphologie oder die Funktion des visuellen Systems haben.

Diese Ergebnisse sollten anhand größerer Stichproben, einer längeren Follow-up-Zeit und mit einer gesunden Kontrollgruppe reevaluiert werden. Weiterhin könnten Untersuchungen wie die Fluoreszeinangiografie, OCT-Angiografie, Laserspektrum-Flussmessung oder multifokale Elektroretinogramme unsere Studie sinnvoll ergänzen.

Die zweite Studie untersuchte die eingangs vorgestellte Frage innerhalb einer Patientengruppe, die den TOAST-Kriterien [19] für mikroangiopathische Schlaganfälle entsprachen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine signifikante Verspätung des ersten Peaks der Latenz bei Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen verglichen mit der Kontrollgruppe beobachtet werden konnte. Weiterhin zeigen unsere Ergebnisse keinen signifikanten Unterschied in der Dicke oder dem Volumen der retinalen Schichten oder der mittels mfVEP gemessenen Amplitude zwischen den Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen und der Kontrollgruppe [59].

Vorangegangene OCT-Studien berichteten von einer Reduktion der RNFL bei zerebrovaskulären Veränderungen wie asymptomatischer Stenose der A. carotis interna [44] oder Moyamoya-Angiopathie [11]. Jedoch gibt es nach aktuellem Kenntnisstand nur sehr wenig Daten zu OCT- und mfVEP-Veränderungen bei mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen. Xu et al. [46] konnten einen Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie, die einen wichtigen Risikofaktor für mikroangiopathische ischämische Schlaganfälle darstellt, und lokalisierten Defekten der retinalen Nervenfaserschicht (RNFLDs) auf Fundusbildern zeigen. Wang et al. [45] hingegen gelang es, eine strenge Assoziation von im SD-OCT diagnostizierten RNFLDs mit einem akuten oder vorangegangenen Schlaganfall des Patienten aufzuzeigen. Jedoch fanden Wang et al. [45] in ihren Beobachtungen keine signifikante Assoziation in der Häufigkeit lokalisierter RNFLDs mit verschiedenen ätiologischen Subgruppen von Schlaganfällen entsprechend der TOAST-Klassifikation [19].

Bezüglich zerebraler Mikroangiopathien fanden Kim et al. [47] eine höhere Prävalenz von RNFLDs in Fundusfotografien bei Patienten mit Hypertonie und zerebraler small-vessel-disease (SVD) (basierend auf MR-Diagnostik) sowie bei männlichen und älteren Patienten. Interessanterweise zeigte sich jedoch keine Assoziation mit lakunären Infarkten [47]. Dies stützt unsere Ergebnisse, die keine Veränderungen der retinalen Schichten, inkl. der RNFL, zeigten.

In unserer mfVEP-Analyse zeigten die Mittelwerte der Latenzen der 56 mfVEP-Antworten bei jedem der 15 Patienten mit mikroangiopathischem ischämischem Schlaganfall eine signifikante Verzögerung des ersten Peaks der Latenz ohne gleichzeitige Reduktion der Amplituden verglichen mit der Kontrollgruppe [59]. Diese Ergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da die Patienten der Testgruppe signifikant älter waren als die Probanden der Kontrollgruppe. Vorangegangene Studien berichteten hierzu passend von einer Zunahme der Latenzzeit im VEP im Alter [48-50]. Jedoch erwies sich das Alter in unserer Analyse nicht als signifikanter Prediktor für einen verzögerten ersten Peak der Latenz im mfVEP in der Gruppe der Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten allgemeine zerebrale mikroangiopathische Veränderungen sein, die zu einer Beeinträchtigung des visuellen Systems führen könnten und durch die hochsensitive mfVEP-Diagnostik aufgedeckt wurden [18]. Dies wird gestützt

von einer Studie von Hacke et al. [51], die verzögerte Latenzzeiten im VEP bei 36 der Patienten mit subkortikaler atherosklerotischer Enzephalopathie im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe beschrieben.

Auch diese Studie sollte ebenfalls durch die Untersuchung einer größeren Kohorte und einer besser zur Patientengruppe passenden Kontrollgruppe ergänzt werden. Interessant dürfte auch hier eine longitudinale Untersuchung der Patienten sein. Zudem könnte diese Studie ebenfalls durch weitere Untersuchungsmethoden wie Fluoreszeinangiografie, OCT-Angiografie, Laser-spektrum-Flussmessung oder multifokale Elektroretinogramme ergänzt werden.

8. Fazit

Wir postulieren, dass unsere Studien eine ausreichende Evidenz haben, um zu zeigen, dass die retinalen Schichtdicken nicht hilfreich sind, um symptomatische ACI-Stenosen zu überwachen oder kleinste Veränderungen bei mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen im klinischen Kontext zu diagnostizieren. Zudem scheint sich hieraus keine Möglichkeit zur genaueren, präventiven Risikoabschätzung bei einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil zu ergeben.

Um subtile Veränderungen aufgrund einer ACI-Stenose in der Langzeitnachsorge auszuschließen, sind weitere größere Studien mit Längsschnittdesign, einschließlich eines längeren Nachsorgezeitraums, sowie Vergleiche innerhalb und zwischen den Probanden mit einer gesunden Kontrollgruppe, die alters- und geschlechtskontrolliert ist, erforderlich. Es kann jedoch sein, dass das Ausmaß derartiger subtiler Veränderungen unter der klinischen Messgenauigkeit liegt und daher in einem klinischen Kontext höchstwahrscheinlich nicht von Bedeutung sein wird.

Bei den Patienten mit mikroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen hingegen kann das mfVEP Hinweise auf subklinische Schädigungen des visuellen Systems liefern. Um subtile Veränderungen im OCT auszuschließen und die beobachteten Veränderungen im mfVEP zu stärken, sind ebenfalls größere Studien mit einem longitudinalen Studiendesign, das ein längerfristiges Follow-up beinhaltet, mit einer gesunden, alters- und geschlechtskontrollierten Kontrollgruppe notwendig. Allerdings liegen solche subtilen OCT-Veränderungen möglicherweise ebenfalls unter der Sensitivität der Methodik (können nicht gemessen werden) und sind daher in einer klinischen Diagnostik wahrscheinlich nicht von Bedeutung.

Literaturverzeichnis

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and causespecific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl.* (2015) 385:117–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(14) 61682-2
2. Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology.* 2014;83:1228–34
3. Brundel M, Kappelle LJ, Biessels GJ. Brain imaging in type 2 diabetes. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2014;24:1967–81
4. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet Lond Engl.* 2010;376:124–36
5. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med.* 2004;351:2310–7
6. Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2017;23:15
7. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res.* 2017;120:472–95
8. Albrecht P, Müller A-K, Ringelstein M, Finis D, Geerling G, Cohn E, et al. Retinal neurodegeneration in Wilson’s disease revealed by spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One.* 2012;7:e49825
9. Albrecht P, Müller A-K, Südmeyer M, Ferrea S, Ringelstein M, Cohn E, et al. Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PLoS One.* 2012; 7:e34891
10. Ringelstein M, Albrecht P, Südmeyer M, Harmel J, Müller A-K, Keser N, et al. Subtle retinal pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1:290–7

11. Albrecht P, Blasberg C, Lukas S, Ringelstein M, Müller A-K, Harmel J, et al. Retinal pathology in idiopathic moyamoya angiopathy detected by optical coherence tomography. *Neurology*. 2015;85:521–7
12. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int*. 2012;2012:530305
13. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, Deuschle K, Klumbies K, Bellmann-Strobl J, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2013;19:1887–95
14. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Isensee J, Benkhellouf-Rutkowska A, et al. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2014;29:1163–70
15. Klistorner A, Fraser C, Garrick R, Graham S, Arvind H. Correlation between full-field and multifocal VEPs in optic neuritis. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2008;116:19–27
16. Grover LK, Hood DC, Ghadiali Q, Grippo TM, Wenick AS, Greenstein VC, et al. A comparison of multifocal and conventional visual evoked potential techniques in patients with optic neuritis/multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2008;117:121–8
17. Alshowaier D, Yiannikas C, Klistorner A. Multifocal visual evoked potential (mfVEP) and pattern-reversal visual evoked potential changes in patients with visual pathway disorders: a case series. *Neuro-Ophthalmol Aeolus Press*. 2015;39:220–33
18. Klistorner A, Chai Y, Leocani L, Albrecht P, Aktas O, Butzkueven H, et al. Assessment of Opicinumab in acute optic neuritis using multifocal visual evoked potential. *CNS Drugs*. 2018;32:1159–71
19. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke J Cereb Circ*. 1993;24:35–41

20. Grehn F, Augenheilkunde, Kapitel 13.1, ISBN-10 3-540-25699-7 29. Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg ISBN-13 978-3-540-25699-1 29. Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg
21. Blasberg, C, „Quantifizierung retinaler Neurodegeneration mittels optischer Kohärenztomographie bei idiopathischer Moyamoya-Erkrankung und Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension“, 2019, Dissertation, Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
22. Grehn F, Augenheilkunde, Kapitel 16, ISBN-10 3-540-25699-7 29. Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg ISBN-13 978-3-540-25699-1 29. Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg
23. Arning C, Widder B, von Reutern GM, Stiegler H, Görtler M. Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. (2010) 31:251–7. DOI: 10.1055/s-0029-1245336
24. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, et al. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. *PLoS One*. 2012;7:e34823
25. Trockel U, Hennerici M, Aulich A, Sandmann W. The superiority of combined continuous wave Doppler examination over periorbital Doppler for the detection of extracranial carotid disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (1984) 47:43–50. DOI: 10.1136/jnnp.47.1.43
26. Intima-Media Thickness: Appropriate Evaluation and Proper Measurement, Described. Available online at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journalof-Cardiology-Practice/Volume-13/Intima-media-thickness-Appropriateevaluation-and-proper-measurement-described#> (accessed January 21, 2018)
27. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke*. (1997) 28:665–71. DOI: 10.1161/01.STR.28.3.665
28. Schulz-Wackerbarth, C, „Evaluation der Spaltlampen Spectral Radar Optischen Kohärenztomographie (SL SR OCT) und Vergleich mit SL OCT und Stratus OCT bei physiologischen und pathologischen Befunden des vorderen

und hinteren Augenabschnittes“,08/2011, Dissertation, Klinik für Augenheilkunde der Universität zu Lübeck

29. Cruz-Herranz A, Balk LJ, Oberwahrenbrock T, Saidha S, Martinez-Lapiscina EH, Lagreze WA, et al. The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. *Neurology*. (2016) 86:2303–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002774

30. Anthony M. Norcia; L. Gregory Appelbaum; Justin M. Ales; Benoit R. Cottreau; Bruno Rossion, The steady-state visual evoked potential in vision research: A review, *Journal of Vision* May 2015, Vol.15, 4. DOI: <https://doi.org/10.1167/15.6.4>

31. Hood, Donald C. Ph.D.; Odel, Jeffrey G. M.D.; Winn, Bryan J. B.A., The Multifocal Visual Evoked Potential, *Journal of Neuro-Ophthalmology*: December 2003 - Volume 23 - Issue 4 - p 279-289

32. Hacke W., *Neurologie*, Kapitel 3.2.5, 14. Auflage, ISBN 978-3-662-46891-3 978-3-662-46892-0 (eBook) DOI 10.1007/978-3-662-46892-0

33. Hood DC, Zhang X, Greenstein VC, Kangovi S, Odel JG, Liebmann JM, Ritch R. An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 May;41(6):1580-7. PMID: 10798679.

34. Lee J-I, Gemerzki L, Boerker L, Guthoff R, Aktas O, Gliem M, et al. No alteration of optical coherence tomography and multifocal visual evoked potentials in eyes with symptomatic carotid artery disease. *Front Neurol*. 2019;10:741

35. Hartmann CJ, Klistorner AI, Brandt AU, Schroeder K, Kolbe R, Cohn E, et al. Axonal damage in papilledema linked to idiopathic intracranial hypertension as revealed by multifocal visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2015;126:2040–1

36. Graf J, Jansen L, Ingwersen J, Ringelstein M, Harmel J, Rybak J, et al. Multifocal visual evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5:952–61

37. Klistorner AI, Graham SL. Electroencephalogram-based scaling of multifocal visual evoked potentials: effect on intersubject amplitude variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2145–52
38. LL-23-II-Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. <https://www.dgn.org/leitlinien/3024-II-23-IIsekundaerprophylaxe-ischaeemischer-schlaganfall-und-transitorischeischaemische-attacke>. Accessed 27 Jan 2019
39. Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J, Zimmermann H, Paul F, Beckers I, et al. Reliability of intra-retinal layer thickness estimates. *PLoS ONE.* (2015) 10:e0137316. DOI: 10.1371/journal.pone.0137316
40. Punjabi OS, Stamper RL, Bostrom AG, Lin SC. Repeatability of the multifocal visual evoked potentials in a clinical glaucoma setting. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* (2008) 43:435–40. DOI: 10.3129/i08-078
41. de la Sierra A, Pintó X, Guijarro C, Miranda JL, Callejo D, Cuervo J, et al. Prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia in high cardiovascular risk patients: evidences from a systematic literature review in Spain. *Adv Ther.* (2015) 32:944–61. DOI: 10.1007/s12325-015-0252-y
42. Ihara M, Yamamoto Y. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease. *Stroke.* (2016) 47:554–60; DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009627
43. Heßler H, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Kadas EM, Mikolajczak J, Brandt AU, et al. No evidence for retinal damage evolving from reduced retinal blood flow in carotid artery disease. *BioMed Res Int.* (2015) 2015:604028; DOI: 10.1155/2015/604028
44. Wang D, Li Y, Zhou Y, Jin C, Zhao Q, Wang A, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and retinal nerve fiber layer thickness. A community-based, observational study. *PLoS ONE.* (2017) 12:e0177277; DOI: 10.1371/journal.pone.0177277
45. Wang D, Li Y, Wang C, Xu L, You QS, Wang YX, et al. Localized retinal nerve fiber layer defects and stroke. *Stroke.* (2014) 45:1651–6; DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004629

46. Xu L, Zhou JQ, Wang S, Wang YX, You QS, Yang H, et al. Localized retinal nerve fiber layer defects and arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26:511–7.
47. Kim M, Park KH, Kwon JW, Jeoung JW, Kim T-W, Kim DM. Retinal nerve fiber layer defect and cerebral small vessel disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:6882–6
48. Sokol S, Moskowitz A, Towle VL. Age-related changes in the latency of the visual evoked potential: influence of check size. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1981;51:559–62
49. Celesia GG, Kaufman D, Cone S. Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987;68:161–71.
50. Sawaya R, Sawaya H, Youssef G. Pattern reversal visual evoked potentials in adults: variability with age. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. 2017;40:E252–9
51. Hacke W, Kolmann HL, Zeumer H. Neurophysiologic findings in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger disease). *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*. 1982;13:121–8
52. Sriram P, Klistorner A, Arvind H, Graham SL. Reproducibility of multifocal VEP latency using different stimulus presentations. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2012;125:43–9
53. Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U, Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Use in Macular Diseases: A Review, *Ophthalmologie* 2010; 224:333-340; DOI 10.1159/000313814
54. El-Sayed M, El Bakry S, Mobasher S, Rahman R, Abo-Shady R, Abaza N, Insulin resistance as a risk factor for subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis, *The Egyptian Rheumatologist*, 2013, 36. 10.1016/j.ejr.2013.08.003.
55. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002 Feb;20(2):159-69. DOI: 10.1097/00004872-200202000-00001. PMID: 11821696.

56. Zhu Z, Shi D, Liao H, Ha J, Shang X, Huang Y, Zhang X, Jiang Y, Li V, Yu H, Hu W, Wang W, Yang X, He M. Visual Impairment and Risk of Dementia: the UK Biobank Study. *Am J Ophthalmol*. 2021 Aug 22:S0002-9394(21)00423-2. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.08.010. Epub ahead of print. PMID: 34433084.

57. H.A. Baseler, E.E. Sutter, S.A. Klein, T. Carney, The topography of visual evoked response properties across the visual field, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Volume 90, Issue 1, 1994, Pages 65-81, ISSN 0013-4694, [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90114-7](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90114-7).

58. Graham, Stuart L. MBBS, MS, FRACO, FRACS; Klistorner, Alexander I. BMed, PhD; Grigg, John R. MBBS, FRACO, FRACS; Billson, Francis A. MBBS, FRACO, AO Objective VEP Perimetry in Glaucoma: Asymmetry Analysis to Identify Early Deficits, *Journal of Glaucoma*: February 2000 - Volume 9 - Issue 1 - p 10-19

59. Lee J-I, Gernerzki L, Weise M, Boerker L, Graf J et al.; Retinal layers and visual conductivity changes in a case series of microangiopathic ischemic stroke patients; 09/2020, *BMC Neurology*, DOI: 10.1186/s12883-020-01894-y

Anhang

Zu 5. Ergebnisse Makroangiopathie

Sekundärprävention:

Bei den Patienten mit makroangiopathischen ischämischen Schlaganfällen wurden nach den Baselineuntersuchungen jeweils 8 (47%) unserer Patienten durch eine Thrombendarteriektomie der symptomatischen ACI behandelt, 7 (41%) Patienten erhielten ein Carotisstenting und 2 (12%) wurden rein medikamentös behandelt. Hierbei wurden keine signifikanten Unterschiede der OCT-, mfVEP- und IMT-Parameter zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt, weder in den Baselinewerten noch in den OCT-Werten im Follow-up nach 4 Monaten.

Außerdem konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit revaskularisierenden Therapien (Thrombendarteriektomie oder Carotisstenting) der ACI (N=15) und den Patienten mit rein medikamentöser Therapie (N=2) festgestellt werden. Allerdings können diese Ergebnisse aufgrund der Größenunterschiede beider Gruppen nicht sinnvoll interpretiert werden. Hierzu wären größere Studien notwendig.

Tabelle 4a:

Baseline-Ergebnisse	Mittelwerte medikamentöse Pat. (N=2)	+/-SD	Mittelwerte TEA (N=8)	+/-SD	Mittelwerte ACI-Stenting (N=7)	+/-SD	p-Wert
IMT	0,9500	0,07071	0,9000	0,08165	1,0000	0,1633	n.s.
Amplitude	103,7100		155,1400	24,46419	167,0617	54,02457	n.s.
1. Peak der Latenz	172,6200		181,7333	4,93624	165,5350	10,44450	n.s.
pRNFL (µm)	101,0000	12,72792	95,2857	15,27213	106,1250	9,23406	n.s.
RNFL (mm³)	1,0800	0,19799	1,0543	0,12869	1,0000	0,12433	n.s.
GCIP (mm³)	1,0800	0,16971	0,9329	0,16101	1,1288	0,13282	n.s.
IPL (mm³)	0,8900	0,11314	0,8429	0,07064	0,9325	0,09677	n.s.
INL (mm³)	0,9750	0,13435	0,9200	0,02309	0,9950	0,07211	n.s.
OPL (mm³)	0,8500	0,01414	0,8629	0,10095	0,7900	0,04440	n.s.
ONL (mm³)	1,8450	0,02121	1,6914	0,24334	1,7588	0,16031	n.s.
RPE (mm³)	0,4150	0,00707	0,3943	0,05653	0,4213	0,02800	n.s.
PR (mm³)	2,2550	0,06364	2,2471	0,10323	2,2875	0,05922	n.s.
TRT (mm³)	8,9750	0,55861	8,5529	0,50185	8,8663	0,47569	n.s.

Tabelle 4b:

Follow-up- Ergebnisse	Mittelwerte der medikamen- tös behandelte Pat. (N=2)	+/-SD	Mittel- werte TEA (N=4)	+/-SD	Mittel- werte ACI- Stenting (N=4)	+/-SD	p-Wert
pRNFL (μm)	101,0000	16,97056	109,0000	9,00000	101,50000	9,00000	n.s.
RNFL (mm^3)	1,0500	0,15556	1,0600	0,05831	1,04000	0,11860	n.s.
GCIP (mm^3)	1,0700	0,15556	1,2075	0,10996	0,97000	0,07746	n.s.
IPL (mm^3)	0,9050	0,13435	0,9850	0,06403	0,84250	0,08694	n.s.
INL (mm^3)	0,9900	0,16971	0,9925	0,05737	0,91250	0,04646	n.s.
OPL (mm^3)	0,8000	0,00000	0,8150	0,02517	0,87500	0,07047	n.s.
ONL (mm^3)	1,9250	0,24749	1,7375	0,17056	1,79500	0,39111	n.s.
RPE (mm^3)	0,4250	0,00707	0,4250	0,01915	0,36000	0,04546	n.s.
PR (mm^3)	2,2600	0,02828	2,2875	0,02872	2,19500	0,08737	n.s.
TRT (mm^3)	9,0000	0,83439	9,0875	0,37295	8,63500	0,48597	n.s.

Tab. 4a und 4b: Mittelwerte und Standardabweichungen der IMT, OCT- und mfVEP-Parameter in der Baseline- und Follow-up-Untersuchung nach durchschnittlich vier Monaten, aufgeteilt nach Behandlungsgruppen der Patienten. Als signifikant wurden p-Werte $<0,05$ angesehen, n.s. bedeutet „nicht signifikant“.

Abb. 7a: Baseline

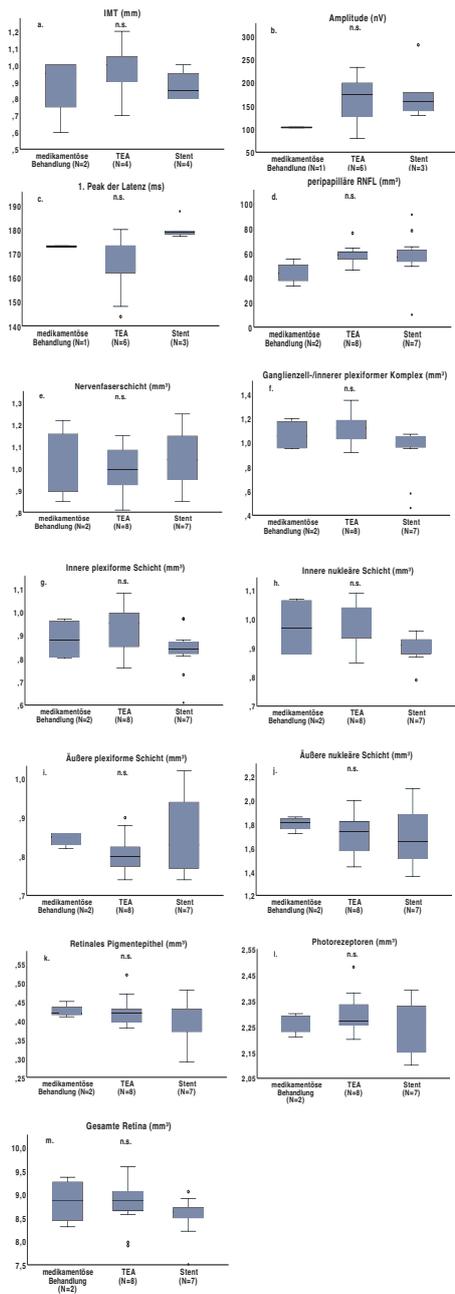


Abb. 7b: Follow-up

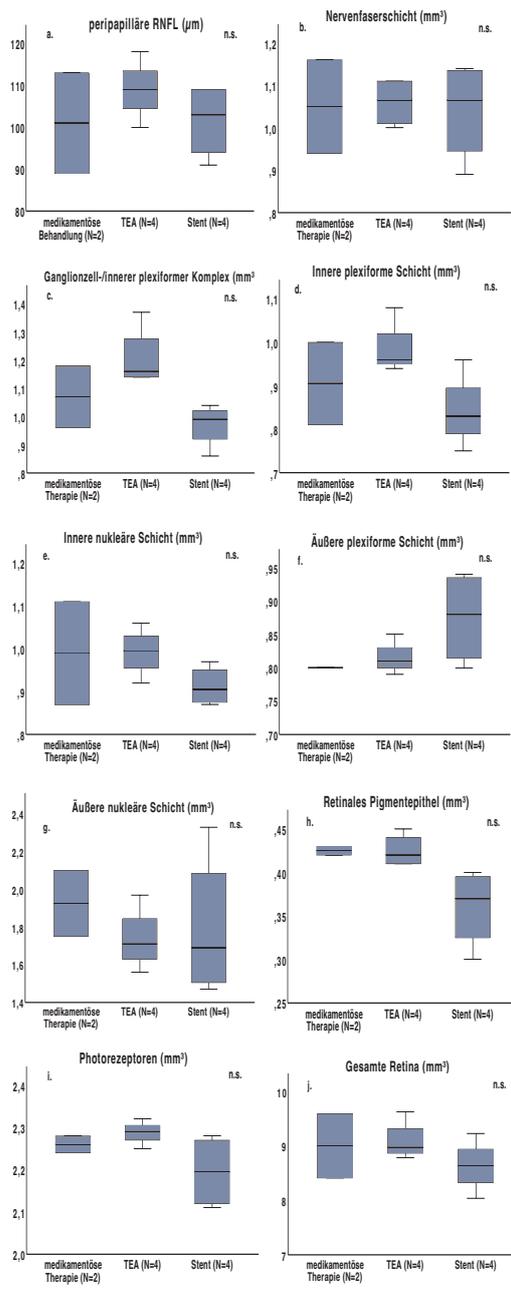


Abb. 7a (links) und 7b (rechts): Darstellung der IMT, mfVEP- und OCT-Parameter, aufgeteilt nach Behandlungsweise zum Zeitpunkt der (7a) Baseline- und (7b) Follow-up-Untersuchung durchschnittlich nach vier Monaten.

Tabelle 4c:

		N	Mittelwert	+/-SD	p-Wert
Baseline-Untersuchung					
IMT (mm)	medikamentöse Therapie	2	0,8750	0,18930	
	TEA oder Stent	8	0,9250	0,13416	
	Gesamt	10	0,9150	0,14244	n.s.
Amplitude (nV)	medikamentöse Therapie	1	103,3250	0,54447	
	TEA oder Stent	9	168,3256	50,17281	
	Gesamt	10	161,8255	51,50356	n.s.
1. Peak der Latenz (ms)	medikamentöse Therapie	1	172,8250	0,28991	
	TEA oder Stent	9	169,9656	11,49889	
	Gesamt	10	170,2515	10,91261	n.s.
pRNFL (µm)	medikamentöse Therapie	2	43,7500	9,06918	
	TEA oder Stent	15	57,5000	12,86736	
	Gesamt	17	55,8824	13,16047	n.s.
RNFL (mm³)	medikamentöse Therapie	2	1,0275	0,16480	
	TEA oder Stent	15	1,0167	0,11553	
	Gesamt	17	1,0179	0,11921	n.s.
GCIP (mm³)	medikamentöse Therapie	2	1,0650	0,12871	
	TEA oder Stent	15	1,0340	0,17789	
	Gesamt	17	1,0376	0,17152	n.s.
IPL (mm³)	medikamentöse Therapie	2	0,8825	0,08995	
	TEA oder Stent	15	0,8850	0,10275	
	Gesamt	17	0,8847	0,10007	n.s.
INL (mm³)	medikamentöse Therapie	2	0,9725	0,10689	
	TEA oder Stent	15	0,9507	0,07334	
	Gesamt	17	0,9532	0,07627	n.s.
OPL (mm³)	medikamentöse Therapie	2	0,8450	0,01915	
	TEA oder Stent	15	0,8270	0,07706	

		N	Mittelwert	+/-SD	p-Wert
	Gesamt	17	0,8291	0,07271	n.s.
ONL (mm³)	medikamentöse Therapie	2	1,8025	0,06021	
	TEA oder Stent	15	1,7180	0,19676	
	Gesamt	17	1,7279	0,18739	n.s.
RPE (mm³)	medikamentöse Therapie	2	0,4250	0,01732	
	TEA oder Stent	15	0,4130	0,04587	
	Gesamt	17	0,4144	0,04350	n.s.
PR (mm³)	medikamentöse Therapie	2	2,2600	0,03916	
	TEA oder Stent	15	2,2760	0,08455	
	Gesamt	17	2,2741	0,08031	n.s.
TRT (mm³)	medikamentöse Therapie	2	8,8575	0,49567	
	TEA oder Stent	15	8,7180	0,43401	
	Gesamt	17	8,7344	0,43583	n.s.
Follow-up-Untersuchung:					
Amplitude (nV)	medikamentöse Therapie	1	-13,6100	120,75970	
	TEA oder Stent	2	101,4700	31,08638	
	Gesamt	3	63,1100	83,83301	n.s.
1. Peak der Latenz (ms)	medikamentöse Therapie	1	42,9700	200,77590	
	TEA oder Stent	2	179,5100	2,38449	
	Gesamt	3	133,9967	114,18019	n.s.
pRNFL (µm)	medikamentöse Therapie	2	49,5000	8,69866	
	TEA oder Stent	8	56,8750	7,67572	
	Gesamt	10	55,4000	8,22320	n.s.
RNFL (mm³)	medikamentöse Therapie	2	1,0250	0,14201	
	TEA oder Stent	8	1,0388	0,07830	
	Gesamt	10	1,0360	0,08976	n.s.
GCIP (mm³)	medikamentöse Therapie	2	1,0675	0,12997	
	TEA oder Stent	8	1,0856	0,14175	
	Gesamt	10	1,0820	0,13633	n.s.

		N	Mittelwert	+/-SD	p-Wert
IPL (mm³)	medikamentöse Therapie	2	0,8950	0,11030	
	TEA oder Stent	8	0,9125	0,09553	
	Gesamt	10	0,9090	0,09580	n.s.
INL (mm³)	medikamentöse Therapie	2	0,9800	0,12806	
	TEA oder Stent	8	0,9506	0,06708	
	Gesamt	10	0,9565	0,07929	n.s.
OPL (mm³)	medikamentöse Therapie	2	0,8175	0,02363	
	TEA oder Stent	8	0,8575	0,06588	
	Gesamt	10	0,8495	0,06151	n.s.
ONL (mm³)	medikamentöse Therapie	2	1,8600	0,16753	
	TEA oder Stent	8	1,7244	0,23215	
	Gesamt	10	1,7515	0,22378	n.s.
RPE (mm³)	medikamentöse Therapie	2	0,4275	0,00500	
	TEA oder Stent	8	0,3981	0,04535	
	Gesamt	10	0,4040	0,04210	n.s.
PR (mm³)	medikamentöse Therapie	2	2,2475	0,02986	
	TEA oder Stent	8	2,2494	0,07362	
	Gesamt	10	2,2490	0,06648	n.s.
TRT (mm³)	medikamentöse Therapie	2	8,8950	0,63783	
	TEA oder Stent	8	8,8219	0,40142	
	Gesamt	10	8,8365	0,43858	n.s.

Tab. 4c: Mittelwerte und Standardabweichungen der IMT, OCT- und mfVEP-Parameter in der Baseline- und Follow-up-Untersuchung nach durchschnittlich vier Monaten, aufgeteilt nach rein medikamentöser Therapie und interventioneller Therapie. Als signifikant wurden p-Werte <0,05 angesehen, n.s. bedeutet „nicht signifikant“.

Abb. 7c: Baseline

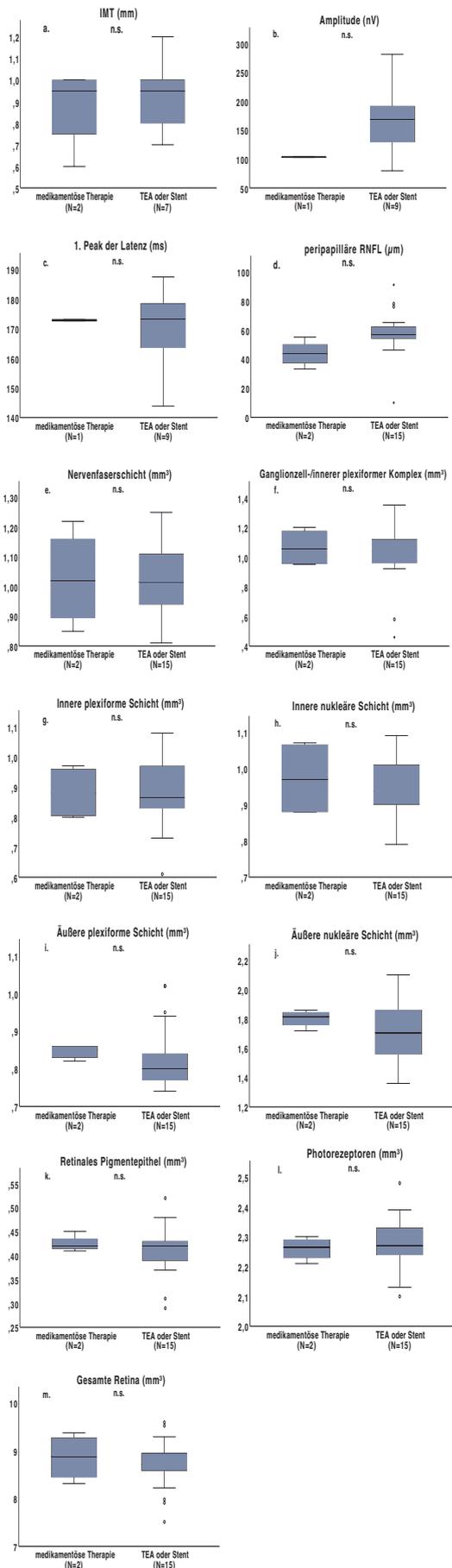


Abb. 7d: Follow-up

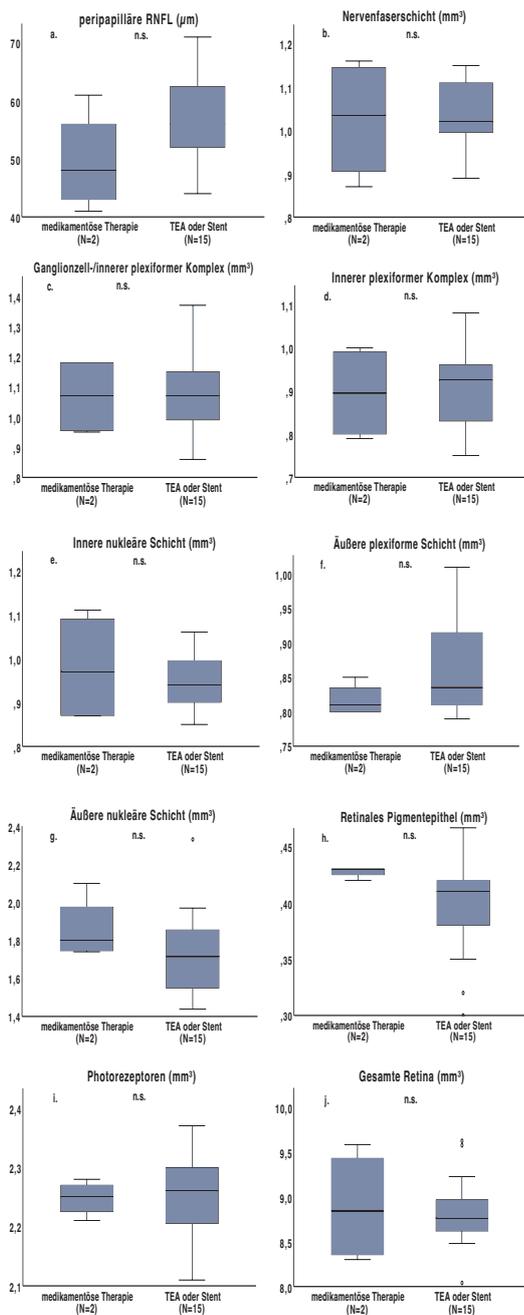


Abb. 7c (links) und 7d (rechts): Darstellung der IMT, mfVEP- und OCT-Parameter, aufgeteilt nach medikamentöser bzw. interventioneller Therapie zum Zeitpunkt der (7c) Baseline- und (7d) Follow-up-Untersuchung durchschnittlich nach vier Monaten.

OCT-Baselineuntersuchung:

In den Baselineuntersuchungen der vollständigen Kohorte der 17 Patienten mit makroangiopathischem, ischämischem Schlaganfall konnten wir keine signifikanten Unterschiede der gemessenen retinalen Schichten (Fig. 5a und Tabelle 2a-b) zwischen der symptomatischen Seite der ACI-Stenose und der kontralateralen Seite sowie gegenüber der mikroangiopathischen Kontrollgruppe feststellen. Zusätzlich führten wir eine Subgruppenanalyse durch, die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der retinalen Schichten zwischen der ipsilateralen symptomatischen Seite von 11 Patienten mit ACI-Stenosen $\geq 50\%$ und der kontralateralen Seite ohne ACI-Stenose zeigte. Außerdem konnten bei 6 Patienten mit bilateralen ACI-Stenosen $\geq 50\%$ keine signifikanten Unterschiede in den Schichtdicken zwischen der ipsilateralen symptomatischen und der kontralateralen asymptomatischen Seite (Tabellen 4d und 4e, Abb. 7e und 7f) festgestellt werden.

Tabelle 4d:

	Mittelwert ipsilateral $>50\%$ Stenose (N=11)	+/-SD	Mittelwert kontralateral ohne Stenose (N=6)	+/-SD	p-Wert
pRNFL (μm)	103,0000	9,53939	102,7273	12,86150	n.s.
RNFL (mm^3)	1,0327	0,14297	0,9964	0,11604	n.s.
GCIP (mm^3)	1,0564	0,09233	1,0536	0,07553	n.s.
IPL (mm^3)	0,8782	0,07167	0,8727	0,07072	n.s.
INL (mm^3)	0,9591	0,07092	0,9545	0,07313	n.s.
OPL (mm^3)	0,8218	0,08010	0,8336	0,07433	n.s.
ONL (mm^3)	1,7355	0,14916	1,6809	0,18907	n.s.
RPE (mm^3)	0,4136	0,02767	0,4209	0,03961	n.s.
PR (mm^3)	2,2655	0,07244	2,2800	0,08660	n.s.
TRT (mm^3)	8,7318	0,34710	8,6945	0,35895	n.s.

Tab. 4d: Mittelwerte und Standardabweichungen der OCT-Parameter in der Baselineuntersuchung von 11 Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose einer Seite, ohne kontralaterale ACI-Stenose. Als signifikant wurden p-Werte $<0,05$ angesehen, n.s. bedeutet „nicht signifikant“.

Abbildung 7e:

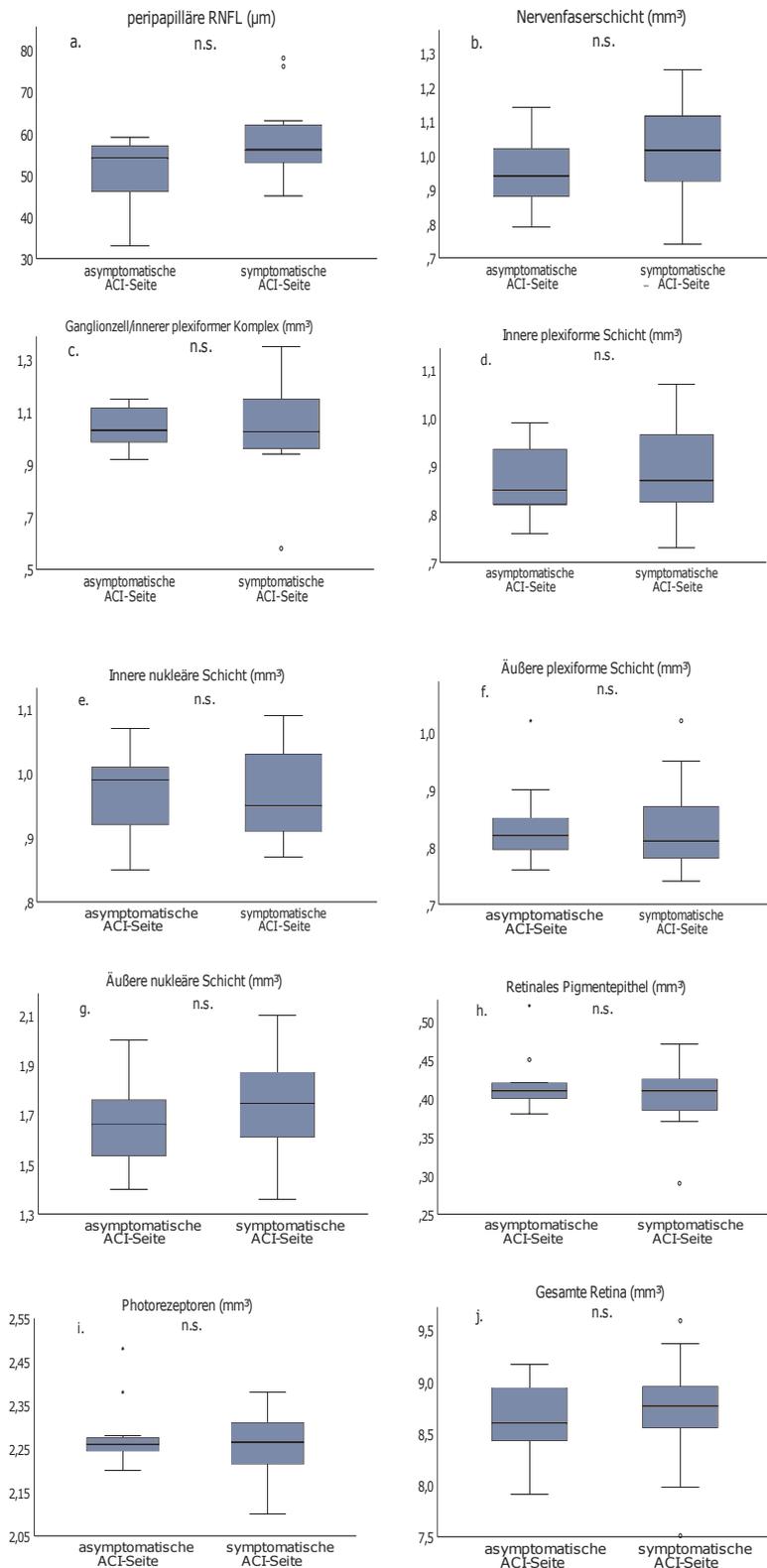


Abb. 7e: Darstellung der OCT-Parameter von 11 Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose einer Seite und ohne kontralaterale ACI-Stenose verglichen mit der asymptomatischen Seite als Kontrollgruppe.

Tabelle 4e:

	Mittelwert bilateral >50% Stenose (N=6)	+/-SD	Mittelwert kontralateral ohne Stenose (N=6)	+/-SD	p-Wert
pRNFL (µm)	97,5000	17,71722	103,3333	8,14043	n.s.
RNFL (mm³)	1,0300	0,10826	1,0183	0,11215	n.s.
GCIP (mm³)	1,0167	0,26942	0,9950	0,29845	n.s.
IPL (mm³)	0,9133	0,12817	0,8900	0,16721	n.s.
INL (mm³)	0,9667	0,07554	0,9267	0,10386	n.s.
OPL (mm³)	0,8367	0,07891	0,8267	0,06743	n.s.
ONL (mm³)	1,7517	0,26589	1,7767	0,19117	n.s.
RPE (mm³)	0,4017	0,06210	0,4167	0,06055	n.s.
PR (mm³)	2,2700	0,09633	2,2833	0,08618	n.s.
TRT (mm³)	8,7833	0,73124	8,7633	0,46142	n.s.

Tab. 4e: Mittelwerte und Standardabweichungen der OCT-Parameter in der Baselineuntersuchung von 6 Patienten mit bilateraler Stenose. Als signifikant wurden p-Werte <0,05 angesehen, n.s. bedeutet „nicht signifikant“.

Abbildung 7f:

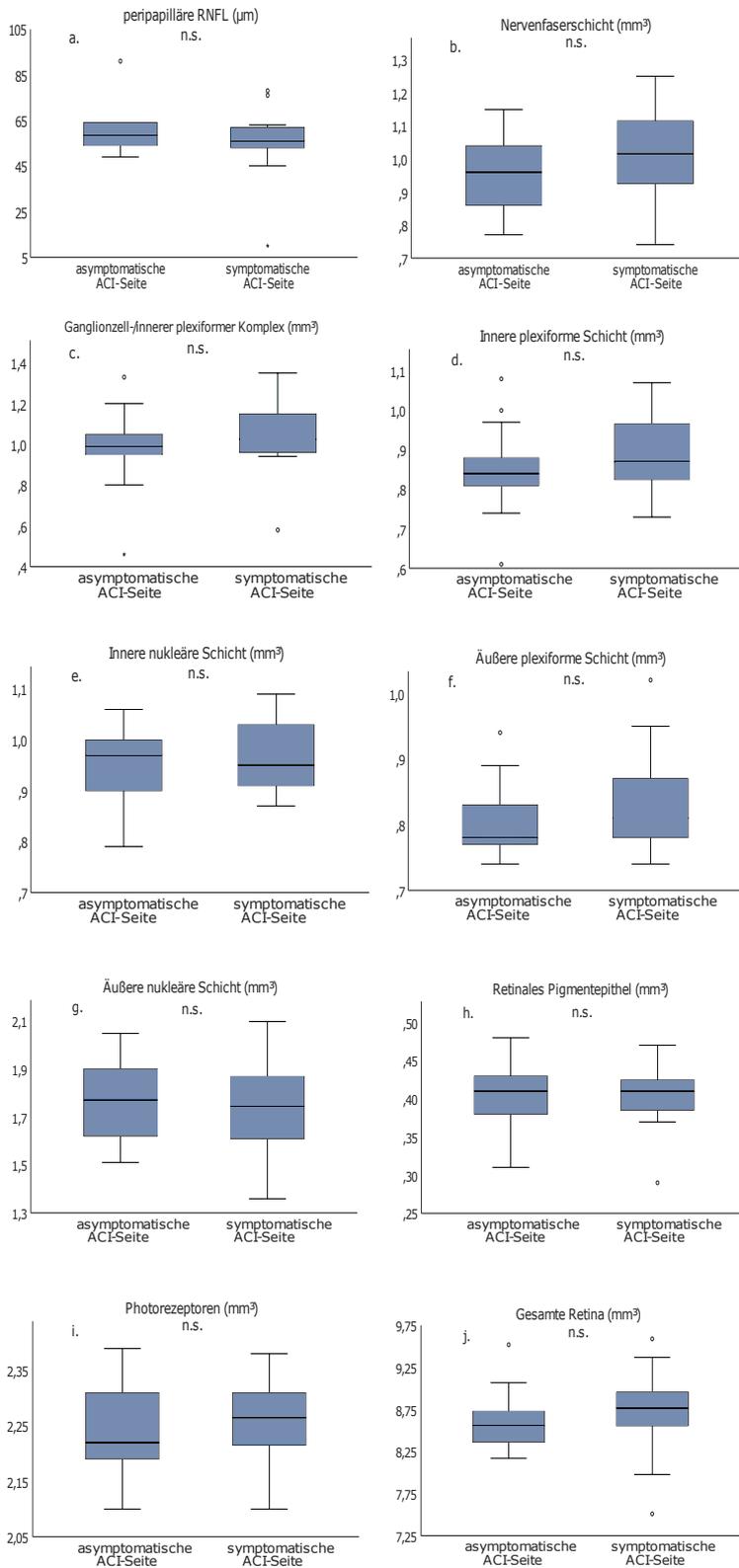


Abb. 7f: Darstellung der OCT-Parameter von 6 Patienten mit bilateraler ACI-Stenose verglichen mit einer Kontrollgruppe.

Zudem hatte die orthograde oder retrograde Flussrichtung der A. supratrochlearis keinen Einfluss auf die gemessene Dicke der retinalen Schichten (Tabelle 4f und Abb. 7g).

Tabelle 4f:

	Mittelwert orthograde Fluss (N=6)	+/-SD	Mittelwert retrograde Fluss (N=6)	+/- SD	p-Wert
pRNFL (μm)	101,0588	12,74005	83,3333	16,50253	n.s.
RNFL (mm^3)	1,0089	0,12732	0,9633	0,17388	n.s.
GCIP (mm^3)	1,0285	0,14759	0,8733	0,25482	n.s.
IPL (mm^3)	0,8741	0,08541	0,8600	0,12124	n.s.
INL (mm^3)	0,9622	0,06423	0,9533	0,06658	n.s.
OPL (mm^3)	0,8144	0,06629	0,8200	0,11358	n.s.
ONL (mm^3)	1,7211	0,18560	1,6567	0,31086	n.s.
RPE (mm^3)	0,4059	0,03765	0,3700	0,07211	n.s.
PR (mm^3)	2,2578	0,07355	2,2200	0,10583	n.s.
TRT (mm^3)	8,6596	0,43970	8,3433	0,72280	n.s.

Tab. 4f: Mittelwerte und Standardabweichungen der IMT, OCT- und mfVEP-Parameter in der Baselineuntersuchung in Abhängigkeit der Flussrichtung der A. supratrochlearis. Als signifikant wurden p-Werte $<0,05$ angesehen, n.s. bedeutet „nicht signifikant“.

Abbildung 7g:

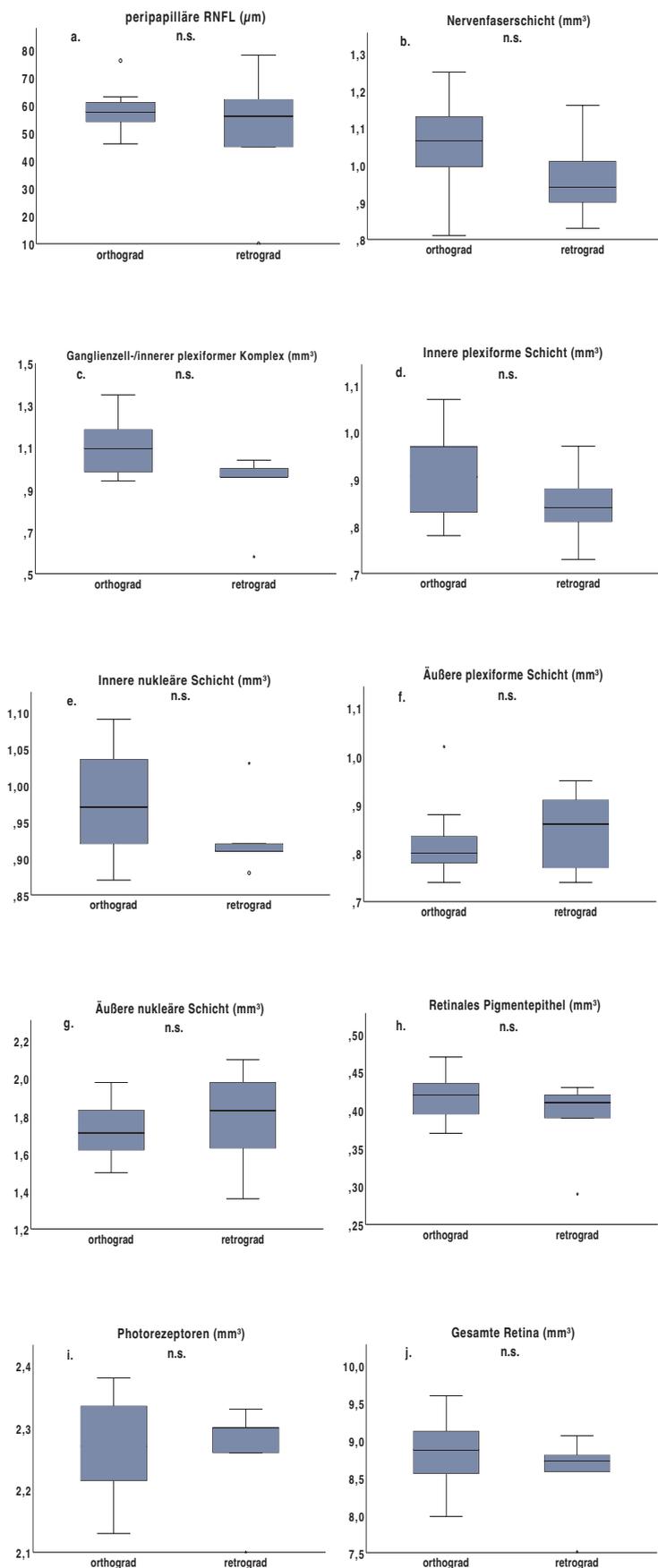


Abb. 7g: Darstellung der OCT-Parameter in Abhängigkeit von der Flussrichtung der A. supratrochlearis.

OCT-Langzeitveränderungen:

In der Gruppe der makroangiopathischen, ischämischen Schlaganfallpatienten wurden retinale Veränderungen nach 4 Monaten gegenüber den Baselineuntersuchungen ermittelt. Bei 10 Patienten, die für die Analyse zur Verfügung standen, konnten keine signifikanten Unterschiede im Volumen oder der Dicke der retinalen Schichten (Fig. 5b und Tabelle 2c) nachgewiesen werden. Die Subgruppenanalyse von 9 Patienten ohne kontralaterale ACI-Stenose ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede

Tabelle 4g:

	Mittelwert symptomatisches Auge (N=9)	+/-SD	Mittelwert asymptomatisches Auge (N=9)	+/-SD	p-Wert
pRNFL (μm)	102,8333	9,08662	105,8333	17,85964	n.s.
RNFL (mm^3)	1,0300	0,09721	0,9867	0,09381	n.s.
GCIP (mm^3)	1,0722	0,10698	1,0844	0,07213	n.s.
IPL (mm^3)	0,8944	0,08278	0,8989	0,07132	n.s.
INL (mm^3)	0,9478	0,07965	0,9511	0,07441	n.s.
OPL (mm^3)	0,8222	0,04604	0,8633	0,07194	n.s.
ONL (mm^3)	1,7289	0,18292	1,6711	0,15268	n.s.
RPE (mm^3)	0,4056	0,02877	0,4144	0,03087	n.s.
PR (mm^3)	2,2567	0,07018	2,2611	0,08069	n.s.
TRT (mm^3)	8,7533	0,43923	8,7200	0,28583	n.s.

Tab. 4g: Mittelwerte und Standardabweichungen der OCT-Parameter in der Langzeituntersuchung nach durchschnittlich 4 Monaten von 9 Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose und ohne kontralaterale Stenose. Als signifikant wurden p-Werte $<0,05$ angesehen, n.s. bedeutet „nicht signifikant“.

Abbildung 7h:

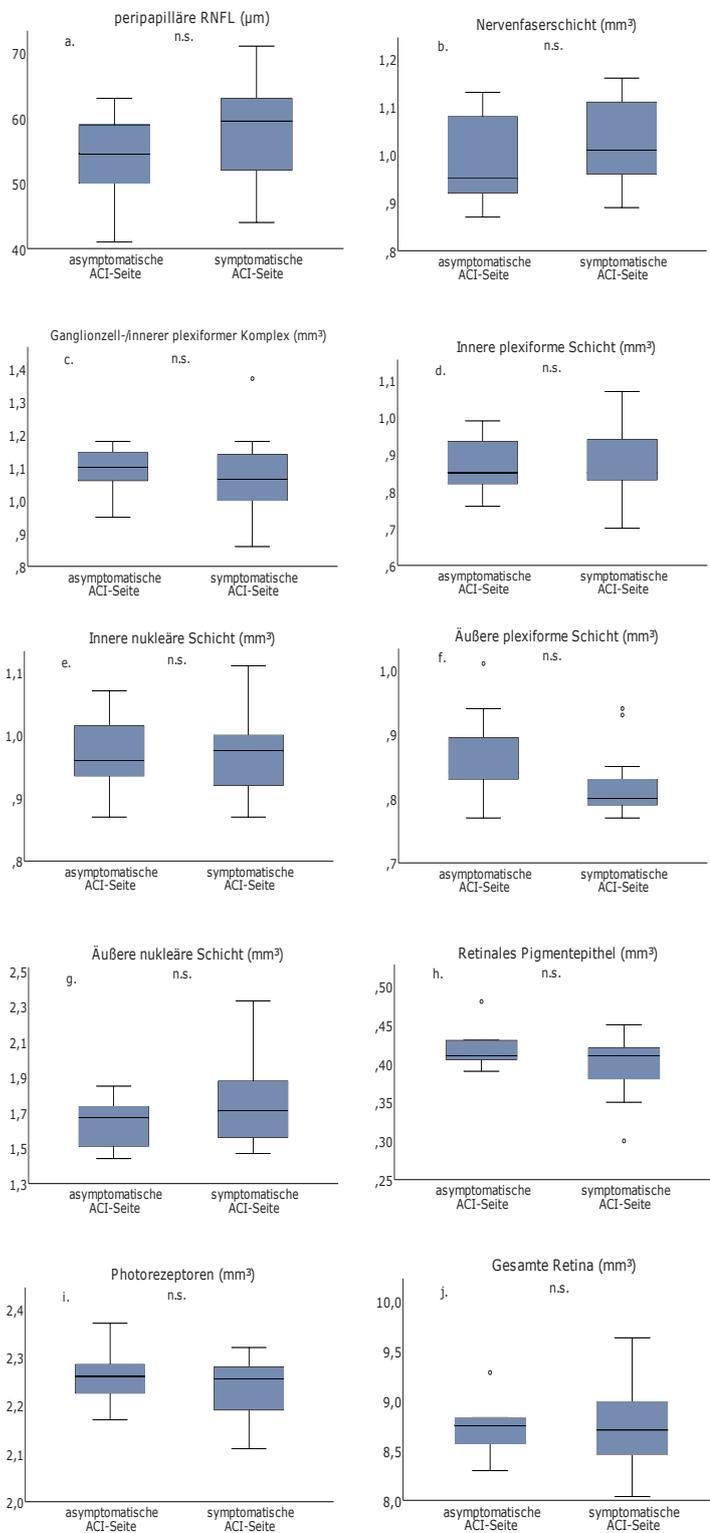


Abb. 7h: Darstellung der OCT-Parameter Langzeituntersuchung nach durchschnittlich 4 Monaten von 9 Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose ohne kontralaterale Stenose, verglichen mit einer Kontrollgruppe.

mfVEP in der Baselineuntersuchung:

In der Gruppe der makroangiopathischen, ischämischen Schlaganfallpatienten wurden mfVEPs von 10 Patienten in der Baselineuntersuchung untersucht. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Amplitude oder dem ersten Peak der Latenz zwischen dem ipsilateralen und dem kontralateralen Auge sowie gegenüber der gesunden Kontrollgruppe der ACI-Stenosepatienten gefunden werden (Fig. 5a und Tabelle 2d).

Des Weiteren konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem ipsilateralen und dem kontralateralen Auge der Subgruppe mit 6 Patienten ohne kontralaterale ACI-Stenose oder der Subgruppe mit 4 Patienten mit bilateraler ACI-Stenose $\geq 50\%$ gefunden werden.

Tabelle 4h:

	Mittelwert ipsilaterales Auge (N=6)	+/-SD	Mittelwert kontralateral ohne Stenose (N=6)	+/-SD	p-Wert
Amplitude (nV)	164,2483	49,69390	182,5533	66,77128	n.s.
1. Peak der Latenz (ms)	170,7783	13,30713	168,3850	13,25131	n.s.

Tab. 4h: Mittelwerte und Standardabweichungen der mfVEP-Parameter in der Langzeituntersuchung nach durchschnittlich 4 Monaten von 6 Patienten mit symptomatischer ACI-Stenose ohne kontralaterale Stenose. Als signifikant wurden p-Werte $<0,05$ angesehen, n.s. bedeutet „nicht signifikant“.

Tabelle 4i:

	Mittelwert ipsilaterales Auge (N=4)	+/-SD	Mittelwert kontralateral ohne Stenose (N=4)	+/-SD	p-Wert
Amplitude (nV)	146,5025	45,25649	142,4225	38,97716	n.s.
1. Peak der Latenz (ms)	171,5900	8,84158	170,9225	8,81623	n.s.

Tab. 4i: Mittelwerte und Standardabweichungen der mfVEP-Parameter in der Langzeituntersuchung nach durchschnittlich 4 Monaten von 4 Patienten mit bilateraler ACI-Stenose. Als signifikant wurden p-Werte $<0,05$ angesehen, n.s. bedeutet „nicht signifikant“.

Abbildung 7i:

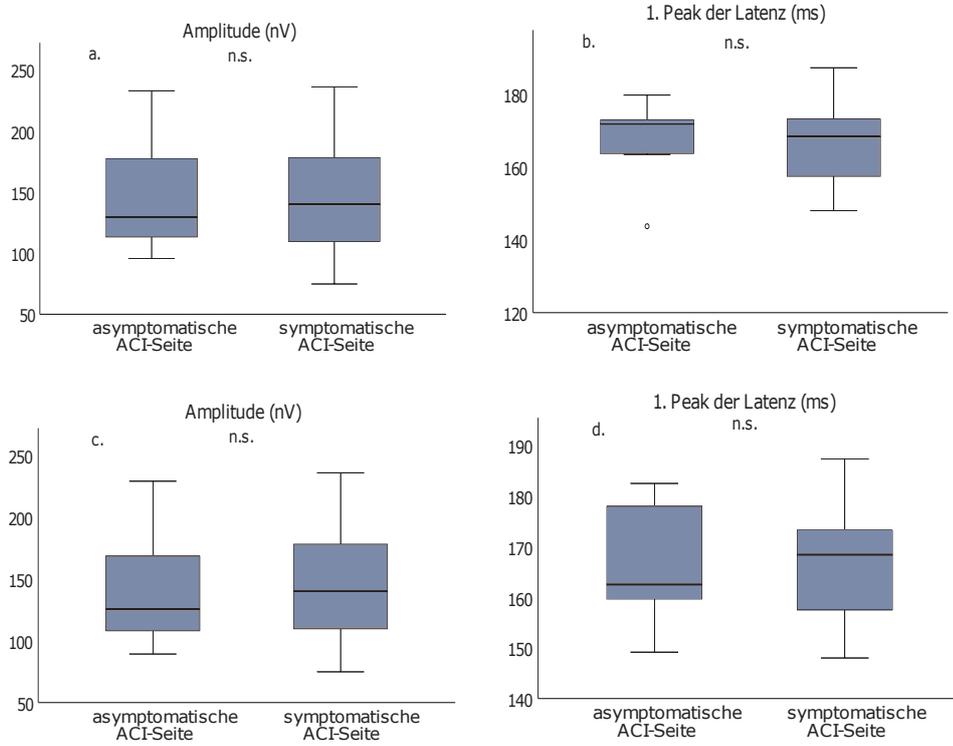


Abb. 7i Darstellung der mfVEP-Parameter der Langzeituntersuchung nach durchschnittlich 4 Monaten von 4 Patienten mit bilateraler ACI-Stenose, verglichen mit einer Kontrollgruppe.