

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

Struktureller und funktioneller Nachweis retrograder
transsynaptischer Degeneration bei Ischämien im
Stromgebiet der A. cerebri posterior und Amaurosis fugax
mittels optischer Kohärenztomografie und multifokalen
visuell evozierten Potenzialen

Dissertation

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

vorgelegt von

Laura Börker

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Dr. rer. nat. Kristina Spaniol

Meiner Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Lee JI, Boerker L, Gernerzki L et al. Retinal Changes After Posterior Cerebral Artery Infarctions Display Different Patterns of the Nasal und Temporal Sector in a Case Series. *Front Neurol.* 2020;11:508. Published 2020 Jun 5. doi:10.3389/fneur.2020.00508

Zusammenfassung

Eine häufige, oft aber nicht diagnostizierte Folge eines Schlaganfalls sind Gesichtsfelddefekte, welche einen negativen prognostischen Faktor für die Unabhängigkeit und die Lebensqualität betroffener Patienten darstellen. Sie entstehen durch Läsionen im visuellen System, wobei zumeist der visuelle Cortex oder die Radiatio optica im Stromgebiet der A. cerebri posterior betroffen sind. Die Untersuchung des afferenten Anteils des visuellen Systems bekommt einen zunehmend wichtigeren Stellenwert in der gründlichen neuroimmunologischen Untersuchung. Auch bei anderen Krankheitsentitäten können die nichtinvasive optische Kohärenztomografie (OCT) oder das Ableiten multifokaler visuell evozierter Potenziale (mfVEP) einen wertvollen Beitrag zum pathophysiologischen Verständnis neurodegenerativer Prozesse wie der transsynaptischen retrograden Degeneration leisten. Dieser Pathomechanismus kann bleibende fokalneurologische Defizite nach ischämischen Läsionen verstärken. Es fehlt an therapeutischen Optionen, welche durch das grundlegende Verständnis der retrograden transsynaptischen Degeneration einfacher entwickelt werden könnten.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen von Infarkten im Stromgebiet der A. cerebri posterior und die Auswirkungen einer transienten monokulären Sehstörung i. S. einer Amaurosis fugax auf das visuelle System zu analysieren und Hinweise für transsynaptische, retrograde Degeneration zu detektieren. Hierbei wird sowohl auf die funktionelle als auch auf die strukturelle Darstellung eingegangen, indem das Gesichtsfeld über multifokale mfVEP und die retinalen Schichtdicken über OCT untersucht werden.

Es handelt sich um eine prospektive nichtinterventionelle Beobachtungsstudie, in die 21 Patienten mit CT oder MRT gesicherten Infarkten im Stromgebiet der A. cerebri posterior sowie 15 Patienten mit Amaurosis fugax eingeschlossen wurden. Es erfolgten im Patientenkollektiv der Infarkte im posterioren Stromgebiet Messungen der retinalen Schichtdicken der symptomatischen und asymptomatischen nasalen und temporalen Hemifelder mittels spektraler optischer Kohärenztomografie (SD-OCT) sowie der korrespondierenden Gesichtsfelder mittels mfVEP. Das Patientenkollektiv der Amaurosis fugax wurde mittels gleicher Untersuchungstechniken untersucht, wobei die ipsi- mit den kontralateralen Augen verglichen wurden.

Bereits in der Ausgangsmessung der Infarkte im posterioren Stromgebiet zeigte sich eine geringere Schichtdicke der symptomatischen makulären temporalen retinalen Nervenfaserschicht (RNFL). Longitudinal ließ sich eine signifikante Schichtdickenabnahme der makulären symptomatischen RNFL und der makulären symptomatischen temporalen RNFL nach sechs Monaten darstellen. In den mfVEP ließ sich bereits in der Ausgangsmessung des symptomatischen Gesichtsfeldes eine signifikant verlängerte erste Spitzenlatenz nachweisen. Longitudinal erholten sich die nasalen symptomatischen Gesichtsfelder teilweise in Amplitude und erster Spitzenlatenz. Im Kollektiv der Amaurosis-fugax-Patienten ließ sich weder in der Ausgangsmessung noch in der Verlaufsuntersuchung ein signifikanter struktureller oder funktioneller Unterschied darstellen.

Es lassen sich beim Kollektiv der Posteriorinfarkte Hinweise für eine retrograde transsynaptische Degeneration erkennen. Sie unterscheidet sich in den temporalen und nasalen Sektoren in einem Wechselspiel aus Degeneration und Regeneration. Eine transiente visuelle Symptomatik i. S. einer Amaurosis fugax scheint keine strukturelle oder funktionelle Änderung i. S. einer retrograden transsynaptischen Degeneration nach sich zu ziehen.

Abstract

A frequent but often undiagnosed consequence of stroke are visual field defects, which are a negative prognostic factor for independence and quality of life of affected patients. They result from lesions in the visual system, most commonly affecting the visual cortex or the optic radius in the stromal area of the posterior cerebral artery. The examination of the afferent part of the visual system is becoming increasingly important in thorough neuroimmunological investigation. In other disease entities, non-invasive optical coherence tomography (OCT) or multifocal visual evoked potentials (mfVEP) can also make a valuable contribution to the pathophysiological understanding of neurodegenerative processes such as transsynaptic retrograde degeneration. This pathomechanism may exacerbate permanent focal neurological deficits following ischemic lesions. There is a lack of therapeutic options that could be more easily developed through a fundamental understanding of retrograde transsynaptic degeneration.

The aim of this work is to analyze the effects of posterior cerebral artery (PCA) territory infarctions and the effects of a transient monocular visual impairment (amaurosis fugax) on the visual system and to detect evidence of transsynaptic retrograde degeneration. Here, we address both functional and structural imaging by examining the visual field by mfVEP and retinal layer thicknesses by OCT.

This prospective non-interventional observational study includes 21 patients with CT or MRI confirmed infarcts in the supplying area of the posterior cerebral artery and 15 patients with amaurosis fugax. Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) measurements of nasal and temporal retinal layer thicknesses and mfVEP measurements of the corresponding visual fields were performed in the posterior infarct group. The patient population of amaurosis fugax was studied using the same examination techniques, comparing ipsi- and the contralateral eyes.

Baseline measurements of the posterior infarcts already showed a reduced layer thickness of the symptomatic macular temporal retinal nerve fiber layer (RNFL). Longitudinally, a significant layer thickness decrease of the macular symptomatic RNFL and the macular symptomatic temporal RNFL could be shown after 6 months. In the mfVEP, a significantly prolonged first peak latency could already be detected in the baseline measurement of the symptomatic visual field. Longitudinally, the nasal symptomatic visual fields partly recovered in amplitude and first peak latency. In the collective of amaurosis fugax patients, no significant structural or functional difference could be demonstrated in either the baseline measurement or the follow-up examination.

Evidence for retrograde transsynaptic degeneration can be demonstrated in the posterior infarct collective. It differs in the temporal and nasal sectors in an interplay of degeneration and regeneration. A transient visual symptom such as amaurosis fugax does not seem to result in a structural or functional change in the sense of retrograde transsynaptic degeneration.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
cCT	craniale Computertomografie
cMRT	craniale Magnetresonanztomografie
def.	definiert
GCC	RNFL bis IPL
GCIPL	GCL bis IPL
GCL	Ganglienzellschicht
i. R.	im Rahmen
i. S.	im Sinne
INL	innere Kernschicht
IPL	innere plexiforme Schicht
M. Wilson	Morbus Wilson
mfVEP	multifokale visuell evozierte Potenziale
MI	Mikrometer
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunden
N	Anzahl
N.	Nervus
NMO	Neuromyelitis optica
nV	Nanovolt
o. g.	oben genannt
OPL	äußere plexiforme Schicht
p	Signifikanzwert
PCA	posterior cerebral artery
PR	Fotorezeptoren
pRNFL	peripapilläre RNFL (Ringscan)
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
r	Radius
RNFL	Schicht aus retinalen Nervenfasern
RPE	retinales Pigmentepithel
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SD-OCT	spektrale optische Kohärenztomografie
Str.	Stratum
T	Tage
TRT	Gesamtdicke der Netzhaut
VEP	visuell evozierte Potenziale
vgl.	vergleiche
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 State of the Art	1
1.2 Ziele der Arbeit	3
1.3 Grundlagen.....	4
1.3.1 Schlaganfall.....	4
1.3.2 Anatomische Grundlagen	4
1.3.3 Synaptische Degeneration	7
2 Material und Methoden	8
2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign	8
2.2 OCT.....	10
2.3 mfVEP.....	18
3 Ergebnisse	22
3.1 Posteriorinfarkte	22
3.1.1 OCT.....	23
3.1.2 mfVEP	27
3.2 Amaurosis fugax	31
3.2.1 OCT	32
3.2.2 mfVEP	37
4. Diskussion	39
5 Literatur.....	44

1 Einleitung

1.1 State of the Art

Obwohl das Phänomen der transsynaptischen Degeneration schon lange diskutiert wird, sind vor allem ältere Veröffentlichungen zu diesem Thema rar, da nichtinvasive Verfahren zum Nachweis nicht zur Verfügung standen.

So publizierte Augustus Waller bereits 1850 seine makroskopischen und mikroskopischen Beobachtungen von degenerierenden Nervenfasern nach deren Durchtrennung. Er zeigte, dass nach der Durchtrennung des N. Hypoglossus bei Fröschen morphologische Unterschiede von Muskeln, Papillen und Nerven zwischen der gesunden und durchtrennten Seite nachzuweisen sind (1). Die morphologischen Unterschiede ließen sich nach fünf Tagen unter dem Mikroskop sehen und verstärkten sich, je mehr Zeit nach der Durchtrennung der Nervenfasern verstrichen war. Die Waller'sche Degeneration beschreibt somit eine anterograde Degeneration in Richtung distal des Somas.

In dieser Arbeit soll der Fokus auf die retrograde transsynaptische Degeneration gelegt werden.

Van Buren wies 1963 die transsynaptische retrograde Degeneration in einer Fallstudie bei Primaten durch histologische Untersuchungen der Retina nach. Den Primaten wurde 20 Monate vor der histologischen Untersuchung eine intrazerebrale Schädigung zugefügt. So zeigte sich eine Schichtdickenabnahme der Ganglienzellschicht der Retina nach okzipitaler Ablation in einem Falle sowie eine Abnahme der inneren Kernschicht nach Schädigung des Chiasma opticum in zwei Fällen – eine distale Schädigung gefolgt von proximalem Umbau (2). Daneben konnten weitere Studien ebenfalls eine retrograde transsynaptische Degeneration nachweisen (3–12).

Durch die Erfindung der optischen Kohärenztomografie (OCT siehe 2 Material und Methoden) in den 1980er-Jahren steht inzwischen eine nichtinvasive Technik zur Darstellung der Retina zur Verfügung. Mit dieser lassen sich Hinweise auf eine transsynaptische retrograde Degeneration vom ZNS in die Retina über die Darstellung der Schichtdickenabnahme der Retinazellschichten nach Affektion der distal gelegenen Anteile der Sehbahn belegen. Bisherige Studien konnten zeigen, dass die retinale Nervenfaserschicht (RNFL) sowie die Ganglienzellschicht (GCL) durch retrograde transsynaptische Degeneration abnehmen (3, 6, 9, 11, 12, 13).

Auch bei anderen neurologischen Erkrankungen wie Multipler Sklerose, NMO, Morbus Parkinson, Morbus Wilson, progressiver nukleärer Parese, Morbus Alzheimer und Multisystematrophie wurden Studien zum Nachweis neuronaler Degeneration durchgeführt (14–16). So konnten bereits beim idiopathischen Parkinsonsyndrom sowie bei atypischen Parkinsonsyndromen wie der progressiven supranukleären Blickparese und der Multisystematrophie Veränderungen der Netzhautmorphologie als Korrelat zu den degenerativen Prozessen dargestellt werden (17). Hier ließen sich eine Reduktion der gesamten Retina sowie eine Reduktion der GCL und IPL bei PSP-Patienten nachweisen. Über die Relation der ONL und OPL ließen sich mit hoher Sensitivität und Spezifität die Parkinsonpatienten von der gesunden Kontrollgruppe oder den atypischen Parkinsonpatienten unterscheiden (14). Bei Patienten mit Multipler Sklerose ließen sich in einer prospektiven Studie Schichtdickenreduktionen der papillären RNFL und der makulären GCIPL vor allem im Frühstadium der Krankheit darstellen; im weiteren Verlauf verhielt sich die Atrophie plateauförmig (16). Über die Schichtdicken der RNFL, der IPL, der INL und der gesamten Netzhautdicke lässt sich das Ausmaß der chronischen neuronalen Degeneration bei M. Wilson erfassen (17).

Eine detaillierte Untersuchung des afferenten visuellen Systems wird demnach immer häufiger Teil einer gründlichen klinisch-neurologischen Untersuchung im Klinikalltag bei Patienten mit neuroimmunologischen Erkrankungen (18). Diese Kenntnisse sind Meilensteine zum pathophysiologischen Verständnis von visuellen Defiziten bei neurologischen Erkrankungen, welche zum einen zu einer verbesserten – nichtinvasiven – Diagnostik der fokalneurologischen Defizite beitragen können sowie in naher Zukunft zum Stadium der degenerativen Prozesse als Ausmaß eines Therapieerfolges und auf lange Sicht zu neuartigen therapeutischen Strategien führen sollen. Die OCT ist bei neuroimmunologischen Erkrankungen bereits in den klinischen Alltag integriert (18).

In dieser Arbeit wird die Auswirkung der transsynaptischen retrograden Degeneration durch Schädigung der Sehbahn nach Infarkten im Stromgebiet der A. cerebri posterior im Vergleich zu Amaurosis fugax untersucht, wobei sowohl auf die visuelle Funktion durch mfVEP als auch auf die strukturelle Veränderung durch die OCT-Darstellung der einzelnen Retinaschichten eingegangen wird.

Gesichtsfelddefekte betreffen in der Akutphase rund 50 Prozent der Schlaganfallpatienten; etwa 25 Prozent der Patienten leiden in der chronischen Phase nach dem Schlaganfall noch

unter Defekten der Sehbahn, wobei Gesichtsfelddefekte, Verschwommensehen, Leseschwierigkeiten, Diplopien und Wahrnehmungsschwierigkeiten als Folge von okzipital und parietal gelegenen Ischämien beklagt werden (19, 20). Gesichtsfelddefekte sind ein negativer prognostischer Faktor für Autonomie und Lebensqualität dieser Patienten und gehen mit erhöhten Werten in Angst- und Depressionsskalen und einem erhöhten Grad der Behinderung einher (21, 22). Dennoch sind eine gründliche, detaillierte Diagnostik und eine spezifische visuelle rehabilitative Therapie selten (23).

Gesichtsfelddefekte werden durch eine Schädigung der Sehbahn verursacht, am häufigsten durch einen Schlaganfall, der den visuellen Kortex im Bereich der A. cerebri posterior (PCA) oder Radiatio optica (siehe 1.3.2 Anatomische Grundlagen) betrifft. Aufgrund seines anatomischen Ursprungs in der Embryonalentwicklung, seiner Linearität und seiner guten Zugänglichkeit für strukturelle und funktionelle Untersuchungen ist das visuelle System besonders geeignet, die Neurodegeneration zu untersuchen.

Die Erforschung neurodegenerativer Mechanismen nach einem Schlaganfall und die Identifizierung aussagekräftiger und nichtinvasiver Marker würde klinische Studien zu rehabilitativen, neuroprotektiven und neuroregenerativen Strategien erleichtern.

Bisher fehlt es an effektiven Behandlungsstrategien, welche durch das grundlegende Verständnis der retrograden transsynaptischen Degeneration weiterentwickelt werden könnten.

Die Kenntnis von Prädiktoren und Risikofaktoren für chronische Behinderungen ist für die Entwicklung proaktiver, individualisierter Behandlungsstrategien erforderlich und könnte klinische Studien erleichtern, indem sie die Pathophysiologie und den natürlichen Krankheitsverlauf sowie mögliche Surrogat-Outcome-Parameter identifiziert (13).

1.2 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen von Infarkten im Stromgebiet der A. cerebri posterior und von Amaurosis fugax auf das visuelle System zu analysieren und transsynaptische, retrograde Degeneration zu detektieren. Hierbei wird sowohl auf die funktionelle als auch auf die morphologische Darstellung eingegangen, indem das Gesichtsfeld über mfVEP und die Schichtdicken über OCT (siehe 2 Material und Methoden)

untersucht werden. Außerdem soll der zeitliche Verlauf nach dem ischämischen Geschehen dargestellt werden. Hierbei soll der Untersuchungsansatz, der bei neuroimmunologischen Erkrankungen bereits eine Degeneration nachgewiesen hat, nun nicht auf eine neuroimmunologische, sondern auf eine zerebrovaskuläre Erkrankung angewendet werden.

1.3 Grundlagen

1.3.1 Schlaganfall

Der Schlaganfall ist eine akute arterielle Durchblutungsstörung des Gehirns mit fokalen neurologischen Defiziten, zumeist ischämischer (in etwa 85 % der Fälle) oder hämorrhagischer (in etwa 15 % der Fälle) Genese (24). Er gehört weltweit zu den häufigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität (25).

Bei einem ischämischen Insult entsteht durch einen arteriellen Verschluss eine Minderperfusion des Hirngewebes, die beim Unterschreiten der sogenannten Funktionsschwelle zunächst eine reversible neuronale Funktionsstörung zur Folge hat. Erst beim Unterschreiten der Infarktschwelle kommt es zu einer irreversiblen Nekrose des betroffenen Areals. Dies hängt sowohl vom Sauerstoff- und Glukosegehalt des Blutes, welches das betroffene Gebiet erreicht, als auch von der Dauer der Ischämie ab. Das Gewebe, welches bei dem Akutgeschehen um den Infarktkern gelegen ist und zwischen Infarktschwelle und Funktionsschwelle perfundiert wird, heißt Penumbra. Die Penumbra kann durch therapeutisches Eingreifen wieder funktionsfähig werden (24).

1.3.2 Anatomische Grundlagen

Blutversorgung

Die Blutversorgung des Gehirns erfolgt über die beiden Aa. carotis interna, aus denen die A. cerebri media sowie die A. cerebri anterior entspringen, und über die beiden Aa. vertebralia, die sich zur A. basilaris vereinigen, aus der die A. cerebri posterior stammt. Die Hauptgefäße der zerebralen Versorgung stehen über den Circulus arteriosus Willisii miteinander in Verbindung (26, 27).

Infarkte im Stromgebiet der A. cerebri posterior

Die A. cerebri posterior versorgt den Okzipitalpol inklusive der Sehrinde sowie die unteren Anteile des Temporallappens (26). Ein Infarkt im posterioren Stromgebiet kann sich klinisch

zum Beispiel durch eine homonyme Hemianopsie nach kontralateral, durch neuropsychologische Defizite sowie im Falle einer Thalamusbeteiligung durch eine kontralaterale sensible, motorische oder sensomotorische Hemisymptomatik, Apraxie oder Aphasie präsentieren (28).

Amaurosis fugax

Die Amaurosis fugax bezeichnet eine schlagartig auftretende, schmerzlose, transiente monokuläre Erblindung mit anschließend plötzlichem Wiederkehren der vorherigen Sehfähigkeit. Ätiologisch kommen in den meisten Fällen Mikroembolien, arterio-arteriell bei Stenosen der ipsilateralen A. carotis interna oder kardioembolischer Genese in Betracht, welche eine transiente Ischämie bedingen (29, 30).

Das visuelle System

Embryogenese

Das mediale Ektoderm differenziert sich zur Neuralplatte, welche sich durch Umlagerung schließlich in das Neuralrohr als Vorläufer des zentralen Nervensystems, die Neuralleiste als Vorläufer des peripheren Nervensystems und das Oberflächenektoderm unterteilen lässt. Die Retina entsteht in der 7. Woche aus dem Augenbecher als Anteil aus dem Neuralrohr und ist somit ein nach außen gelagerter, leicht zugänglicher Anteil des zentralen Nervensystems (31).

Das visuelle System setzt sich aus dem Organum visuale sowie den zentralnervösen Verbindungen zusammen. Zum Organum visuale zählen der Bulbus oculi mitsamt Linse, Glaskörper, Augenkammern, der äußeren Augenhaut aus Cornea und Sklera, der mittleren Augenhaut aus der Iris, dem Ziliarkörper und der Choroidea sowie der inneren Augenhaut aus der Retina. Außerdem gehören zum Organum visuale der N. opticus sowie die Structurae oculi accessoriae, welche Lider, Bindehaut, Tränenapparat und äußere Augenmuskeln beinhalten (32).

Die Sehbahn beginnt in der Retina mit den Fotorezeptoren als erstes Neuron. Die Fasern verlaufen durch den N. opticus zuerst intraokulär, danach durch die Orbita und kranial der Sella turcica durch das Chiasma opticum, wo die nasalen Fasern auf die Gegenseite kreuzen, während die temporalen Fasern ipsilateral fortgeführt werden. Die nasalen Fasern enthalten

Informationen aus dem temporalen Gesichtsfeld des korrespondierenden Auges, die temporalen Fasern leiten Informationen des nasalen Gesichtsfeldes des korrespondierenden Auges weiter (31).

Der Tractus opticus, der an der anterolateralen Oberfläche der Hirnschenkel nach okzipital zieht, enthält folglich temporale Fasern des ipsilateralen und nasale Fasern des kontralateralen Auges – ergo jeweils die Fasern des kontralateralen Gesichtsfeldes. Die Radix lateralis des Tractus opticus endet im Corpus geniculatum laterale, von wo aus Efferenzen als Radiatio optica durch das Crus posterior der Capsula interna in die primäre Sehrinde, auch Area striata oder Area 17 genannt, geschickt werden. Der wesentlich kleinere Anteil der Fasern in der Radix medialis hingegen läuft als Brachium colliculi superioris über den Colliculus superioris und endet größtenteils dort oder zieht zur Area pretectalis, ohne den Thalamus zu passieren (31).

Die primäre Sehrinde befindet sich im Okzipitalpol und im Cortex beidseits des Sulcus calcarinus. Die Area 17 ist, so wie die gesamte Sehbahn, retinotop gegliedert. Fasern aus dem oberen Quadranten der kontralateralen Gesichtsfeldhälfte projizieren, ventral des Sulcus calcarinus, Fasern aus dem unteren Quadranten dorsal desselben. Die Fovea centralis, der Ort des schärfsten Sehens, an dem fixiert wird, ist am weitesten okzipital abgebildet und nimmt im Vergleich zur peripheren Retina einen überproportional großen Abschnitt ein. Die periphere Retina wird weiter frontal projiziert (31).

Um die Area 17 befinden sich ringartig die Area 18 sowie die Area 19, welche zur sekundären Sehrinde gehören. In der primären Sehrinde wird das Objekt abgebildet, in der sekundären Sehrinde erfolgt eine weitere Bildanalyse (31).

Retina

Die Retina besteht aus einer Pars caeca retinae, dem blinden Anteil, der sich von innen an die Iris und den Ziliarkörper anlagert und aus zwei Epithelschichten besteht, sowie einer Pars optica retinae, die lichtempfindlich ist und den Fundus oculi auskleidet. Die Pars optica enthält ein Stratum pigmentosum aus Pigmentepithel und ein Stratum nervosum. Auf das Stratum nervosum retinae wird das Bild projiziert, das von den lichtbrechenden Medien des Auges erzeugt wurde; das Licht wird hier in elektrische Signale umgewandelt. Das Stratum nervosum lässt sich im histologischen Präparat in 9 Schichten untergliedern, beschrieben in der Reihenfolge der Erregungsweiterleitung. Das Stratum segmentorum externorum und

internorum schließt sich an das Pigmentepithel an und enthält innere und äußere Segmente der Fotorezeptoren als 1. Neuron der Sehbahn – der Stäbchen und Zapfen. Darauf folgt das Stratum limitans externum mit den Müller-Stützzellen als Gliazellen, das von den Fotorezeptorzellen durchbrochen wird. Deren Somata befinden sich im Stratum nucleare externum, wo sich elektrische Synapsen zwischen den Fotorezeptorzellen ausgebildet haben. Im Stratum plexiforme externum befinden sich Synapsen und Gap Junctions zwischen den Bipolarzellen als 2. Neuron, den Horizontalzellen als Kontrastbildner und den Fotorezeptorzellen. Die Somata der Bipolar- und Horizontalzellen sowie der amakrinen Zellen, welche zur Kontrastbildung dienen, befinden sich im Stratum nucleare internum. Ihre Zellfortsätze ziehen durch das Stratum plexiforme internum, wo sich Synapsen zwischen Bipolar-, Horizontal-, Amakrin- und Ganglienzellen befinden. Die Somata der Ganglienzellen als 3. Neuron bilden das Stratum ganglionare; ihre Axone, welche sich letztendlich zum Nervus opticus zusammenfinden, ziehen durch das Stratum neurofibrarum. Das Stratum limitans internum als Grenze zum Corpus vitreum fasst Müller-Zellen und eine Basalmembran (31).

1.3.3 Synaptische Degeneration

Eine Degeneration bezeichnet eine Entartung zellulärer Strukturen oder Funktionen infolge einer Schädigung der Zelle (33) und kann sowohl anterograd als auch retrograd erfolgen. Anterograd bedeutet in Richtung der Postsynapse von zentral nach distal aufgrund einer Schädigung vorgeschalteter Neurone (33) im Sinne einer Waller-Degeneration. Retrograd bedeutet in Richtung der Präsynapse von distal nach zentral (6).

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Grundlage dieser Arbeit ist eine prospektive nichtinterventionelle Beobachtungsstudie am Universitätsklinikum Düsseldorf mit Patienten, die sich mit einem Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri posterior oder einer Amaurosis fugax im Universitätsklinikum Düsseldorf vorstellten und behandelt wurden. Die Studie erhielt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf (Nummer 4436R). Eingeschlossen wurden geschäftsfähige männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahren, die gemäß der Deklaration von Helsinki eine schriftliche Einwilligungserklärung unterschrieben haben.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die keine Einwilligungserklärung unterschrieben, sowie minderjährige oder geschäftsunfähige Personen, außerdem Patienten mit folgenden Augen- oder neurologischen Erkrankungen: schwere Refraktionsanomalie, def. >6 dpt., Augenoperation in der Anamnese, Retinopathie, Amblyopie, Glaukom, Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica oder Neuritis nervi optici (siehe Tabelle 1).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
• Alter ≥ 18 Jahre	• Alter < 18 Jahre
• geschäftsfähige Patienten, welche die Einverständniserklärung unterschrieben haben	• fehlende Geschäftsfähigkeit / fehlende Einverständniserklärung
• Läsion in der cCT oder in der cMRT des retrogenikulären Sehwegs mit klinischen Symptomen seit maximal 2 Wochen für das Posteriorinfarkt-kollektiv	• Schwere Refraktionsanomalien > 6 dpt.
• Patienten mit einer Episode Amaurosis fugax für das AF-Kollektiv	• Augenoperation in der Anamnese
• Qualitätsansprüche der OSCAR-IB-Kriterien erfüllt: Signalstärke > 15, Fundus ausreichend beleuchtet, keine Augenerkrankungen	• chronisch entzündliche ZNS-Erkrankungen

	• Erkrankungen des Auges in der Spaltlampenuntersuchung, Tonometrie und ophtalmologischen Funduskopie
	• ältere Läsionen des Sehpfads in der cMRT oder in der cCT
	• Qualitätsansprüche der OSCAR-IB-Kriterien nicht erfüllt: Signalstärke < 15, Fundus nicht ausreichend beleuchtet, Augenerkrankungen

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der klinisch-prospektiven nichtinterventionellen Beobachtungsstudie

In dieser Arbeit wurden nur Daten von Patienten mit einer transitorischen ischämischen Attacke oder einem Infarkt des Stromgebiets der A. cerebri posterior sowie Patienten mit Amaurosis fugax untersucht.

30 Patienten mit Posteriorinfarkt und 24 Patienten mit Amaurosis fugax nahmen an der Studie teil. Von den 30 Patienten mit Posteriorinfarkt wurden 4 aufgrund ophtalmologischer Erkrankungen und 5 aufgrund fehlender Untersuchungsdaten / schlechter Qualität retrospektiv ausgeschlossen, sodass das Kollektiv 21 Patienten mit Posteriorinfarkten umfasst (siehe Abb. 1: Darstellung des Patientenkollektivs). Aus dem Amaurosis-fugax-Kollektiv von 24 Patienten wurden neun Patienten wegen schlechter Datenqualität oder fehlender kranialer Bildgebung z. A. eines Infarktes ausgeschlossen (vgl. Abb.). Die teilnehmenden Probanden erhielten initial während ihres stationären Aufenthalts ein OCT, ein mfVEP sowie eine klinische Untersuchung inklusive Spaltlampenuntersuchung, Tonometrie und ophtalmologischer Funduskopie. Nach drei bis sechs Monaten erhielten die Probanden einen Verlaufstermin, bei dem die gleichen Untersuchungen ambulant durchgeführt wurden. Dieser Zyklus wurde mehrmals wiederholt. Zogen die Probanden ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurück oder lehnten eine Wiedervorstellung ab, so wurde der Zyklus abgebrochen (siehe Abb. 2).

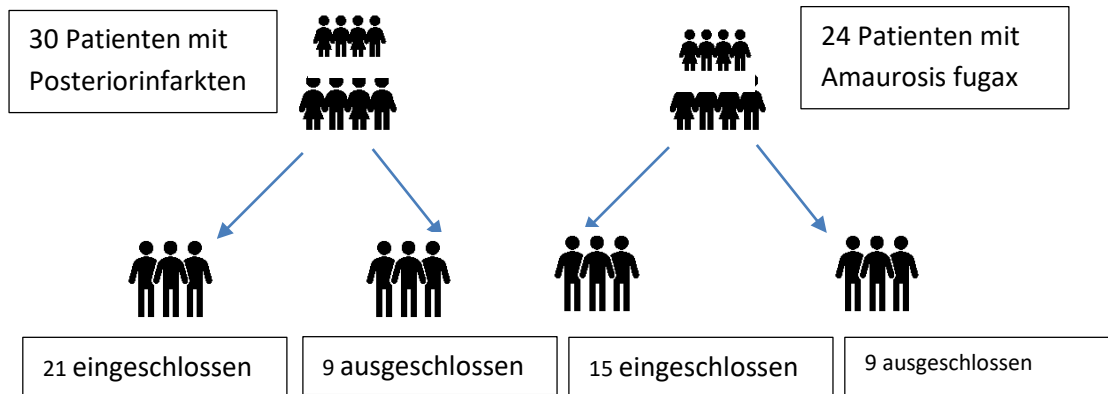


Abb. 1: Darstellung des Patientenkollektivs

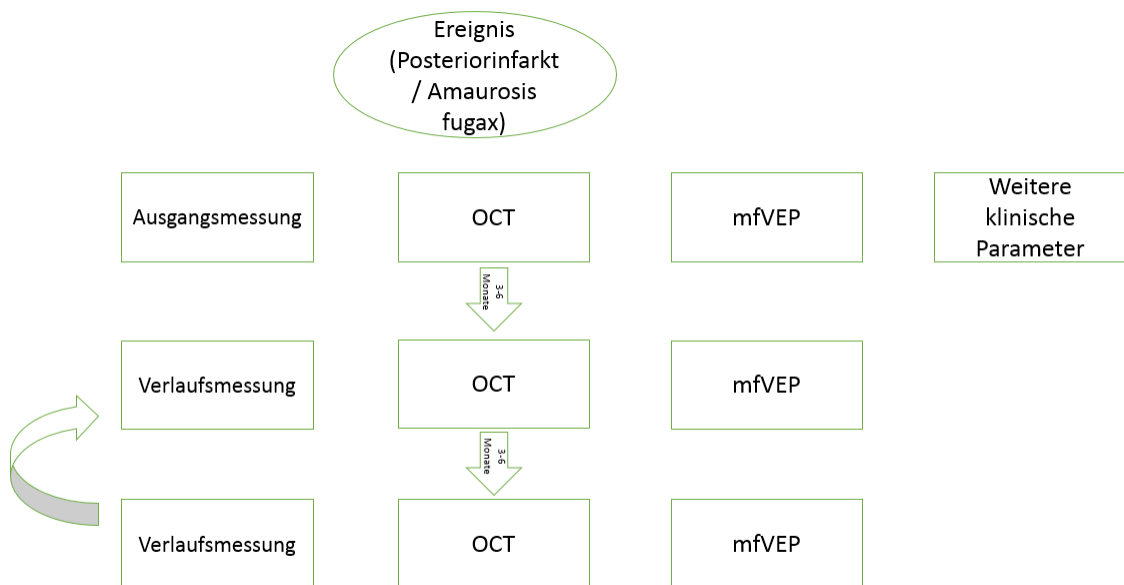


Abb. 2: Die Patienten sollen einen Zyklus von Ausgangs- und Verlaufsuntersuchungen nach o. g. Schema durchlaufen

2.2 OCT

Die OCT ist ein nichtinvasives Verfahren, welches eine digitale zwei- und dreidimensionale Darstellung von biologischen Systemen ermöglicht (34). Die Untersuchung erlaubt die hochgenaue Streckenvermessung und Mikrostrukturvermessung, z. B. in biologischen Geweben, mit Auflösungen im Bereich von Nanometern durch die Messung der optischen

Reflexionen (35). Die optische Kohärenztomografie nutzt die Welleneigenschaften des Lichts aus. Voraussetzung hierfür ist eine gegebene räumliche und zeitliche Kohärenz der Phasen der Lichtwellen (36). Die OCT-Geräte sind nach dem Prinzip eines Michelson-Interferometers konstruiert (34); beispielhafte Darstellung siehe Abbildung 3, 4, 5: Ein Laser sendet ein paralleles Lichtbündel aus, das am Strahlteiler ST in zwei Teilbündel zerlegt wird; ein Teilbündel wird in Richtung Auge abgelenkt und legt die Strecke Strahlteiler – Auge zurück (STA), ein Teilbündel wird in Richtung Spiegel transmittiert und legt die Strecke Strahlteiler – Spiegel (STS) zurück. Die Teilbündel werden nun am Auge oder am Spiegel jeweils reflektiert und am Strahlteiler wieder zusammengeführt, von wo aus sie auf den Detektor treffen. Hierbei überlagern sich die Teilwellen. Der Streckenunterschied zwischen STA und STS bestimmt die gemessene Intensität am Detektor. Bei einem Streckenunterschied von $\Delta s = m \times \lambda$ mit $m \in \mathbb{N}_0$ liegt ein Maximum, bei einem Streckenunterschied von $\Delta s = (2m-1) \times \lambda/2$ mit $m \in \mathbb{N}$ liegt ein Minimum vor. Hierbei bezeichnet λ die Wellenlänge des vom Laser ausgesandten Lichts (36).

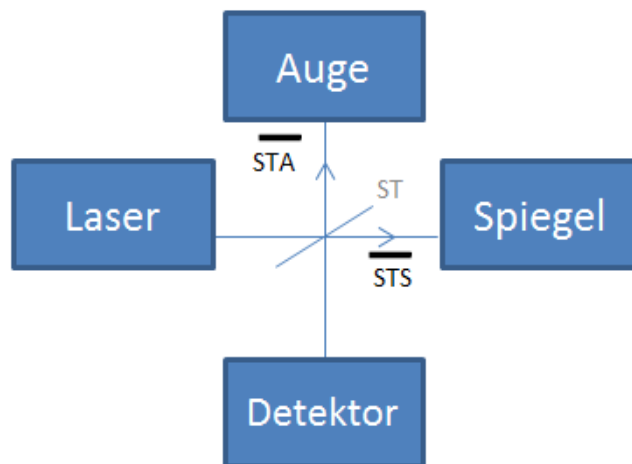


Abb. 3: schematische Darstellung eines Michelson-Interferometers; Prinzip der OCT-Messung

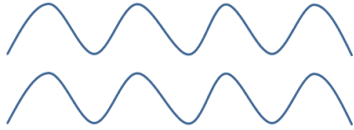


Abb. 4: **konstruktive Interferenz**, $\Delta s = m \times \lambda$



Abb. 5: **destruktive Interferenz**, von $\Delta s = (2m-1) \times \lambda/2$

So werden durch die Überlagerungen der Reflexionen des optischen Signals dem Detektor Informationen über die räumliche Struktur des biologischen Gewebes übertragen (34).

Die OCT wird beispielsweise zur Darstellung der Retina oder des Augenhintergrundes oder der Koronararterien genutzt (34).

Der Datengewinnung für die vorliegende klinische Studie dient ein spektrales OCT (SD-OCT, Spectralis®, Heidelberg Engineering). Bei modernen spektralen OCT-Geräten ist der Spiegel als fester Referenzspiegel integriert und ermöglicht über die Auswertung mittels Fourier-Transformation eine schnelle bildliche Darstellung über den Detektor (18). Es lassen sich mit diesen Geräten der Augenhintergrund samt der für die Studie relevanten Retinaschichten darstellen. Es werden Ringscans der Papille und Volumenscans der Makula lutea angefertigt. Die peripapillären Ringscans sind der am häufigsten verwendete Parameter in OCT-basierten Studien. Über diesen lässt sich durch die Abbildung aller Nervenfaserbündel ein axonaler Schaden nachweisen. Der makuläre Volumenscan erlaubt dagegen die Beurteilung der neuronalen Strukturen mit den tiefer liegenden Retinaschichten; dort wird zumeist die Ganglienzellschicht zusammen mit der darunter liegenden inneren plexiformen Schicht, welche sich aus axonalen und dendritischen Strukturen zusammensetzt, beurteilt, da sich beide Schichten nur schwer voneinander abgrenzen lassen. Zusammen bilden diese Schichten die GCIPL (18).

Die Untersuchung erfolgt in einem ruhigen, abgedunkelten Raum. Die Patienten lassen ihren Kopf auf einer Kinn- und Stirnstütze ruhen und fixieren ruhig mit dem zu untersuchenden

Auge den Laser, der ihnen als blauer Punkt im Gesichtsfeld erscheint, während der Untersucher mit der Kamera die Retinaschichten abbildet und diese Scans im Computer speichert. Das andere Auge wird während der Messung mit einer Augenklappe abgedeckt.

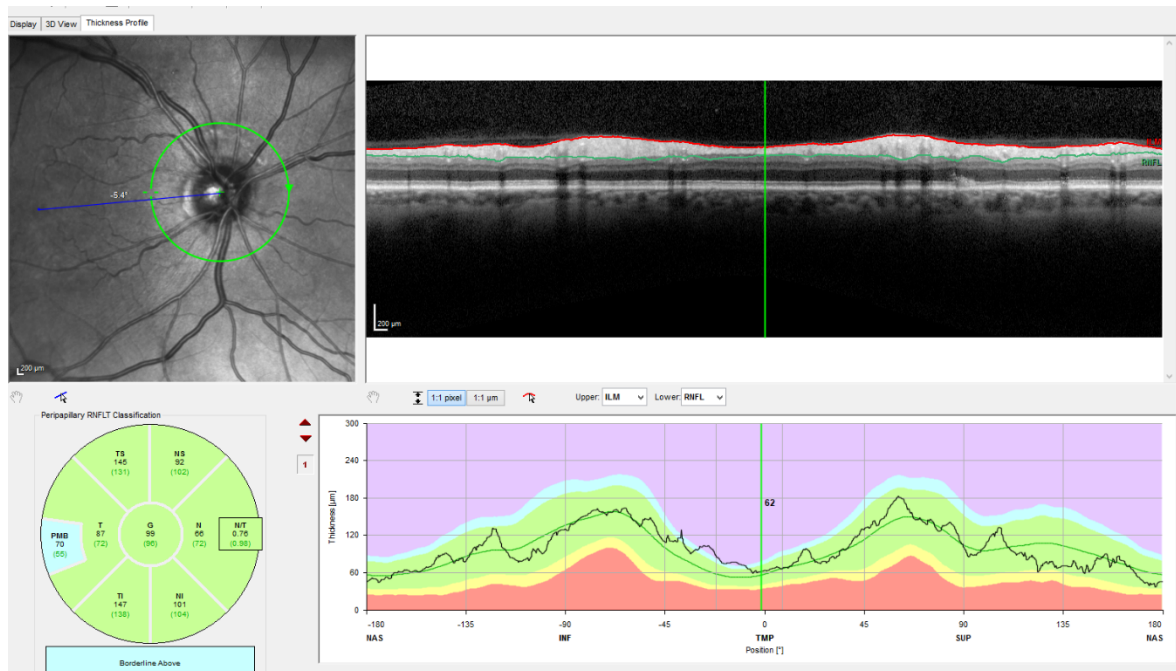


Abb. 6: beispielhaft abgebildeter **papillärer Ringscan** eines Patienten aus der Studie; oben links: Augenhintergrund, oben rechts: Retinaschichten, hier mit Markierung der obersten Schicht RNFL, unten links: das Auge wird in einzelne Sektoren aufgeteilt, deren Schichtdicke in µm angegeben wird, unten rechts: Darstellung der Schichtdicke als Diagramm

In Abb. 6 ist exemplarisch ein peripapillärer Ringscan dargestellt. Oben links lässt sich eine ophthalmoskopische Darstellung des Augenhintergrundes erkennen, rechts daneben sind die einzelnen Retinaschichten (siehe 1.3.2 Anatomische Grundlagen) in verschiedenen Grautönen voneinander abgegrenzt; hier eine beispielhafte Einrahmung der RNFL mit roten und grünen Linien. Darunter befindet sich die Schicht GCL, gefolgt von der INL und der IPL, welche ebenfalls deutlich in Abb. 7 zu erkennen sind. Diese Schichten wurden für die statistische Auswertung genutzt: Es wurde für die Posteriorinfarkte das Verhalten der RNFL, der GCC, welche sich aus der RNFL, GCL und INL zusammensetzt, und der GCIPL, welche aus GCL und INL besteht, über die Zeit betrachtet (Darstellung der Retinaschichten siehe Tabelle 2).

Das Programm Heidelberg Engineering gibt für die Ringscan-Daten automatisiert Schichtdickenwerte an, welche sich in Abb. 6 unten links ablesen lassen. Das Auge wird hier in nasal und temporal unterteilt (vgl. 1.3.2 Anatomische Grundlagen) und die nasalen und temporalen Hemifelder jeweils in einzelne Sektoren: Das nasale Hemifeld setzt sich von

oben nach unten aus superiorem nasalem Sektor, nasalem Sektor und inferiorem nasalem Sektor, das temporale Hemifeld entsprechend aus superiorem temporalem Sektor, temporalem Sektor und inferiorem temporalem Sektor zusammen. Diese Einteilung wurde für die statistische Auswertung der peripapillären Ringscans übernommen.

Anders als bei den Ringscans erfolgte die Segmentierung der makulären Volumenscans (siehe Abb. 8) nicht ausschließlich automatisiert, sondern sie musste manuell unter Zuhilfenahme des Programms Heidelberg Eye Explorer im sogenannten Thickness Profile kontrolliert und korrigiert werden, wenn sich die einzelnen Segmentationslinien nicht korrekt auf den Schichtgrenzen befanden.

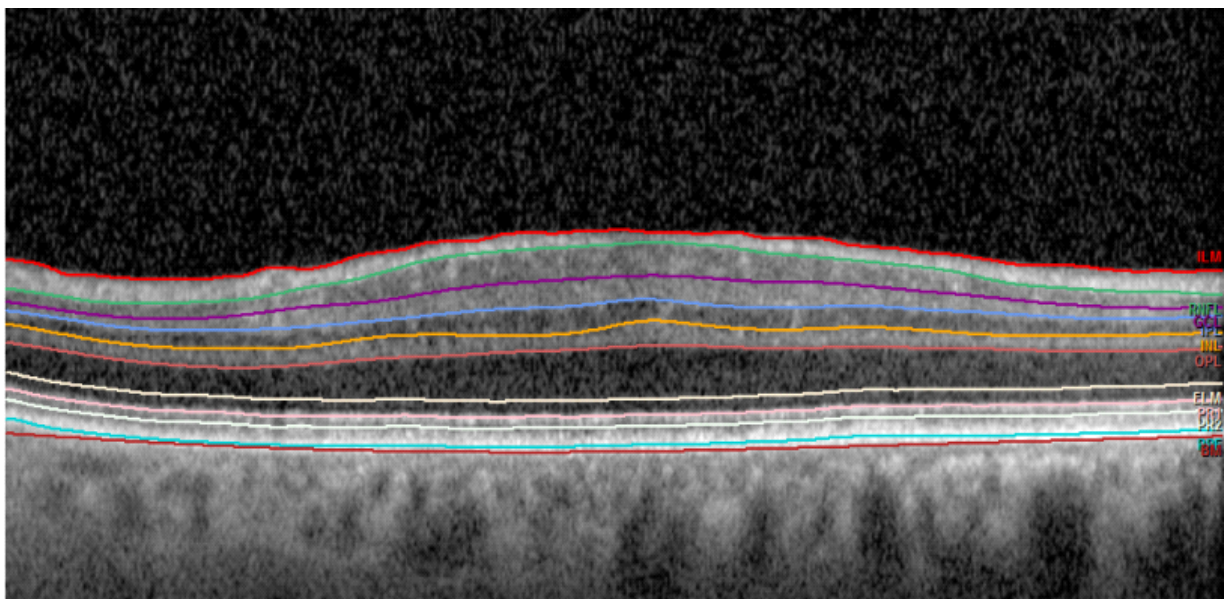


Abb. 7: **segmentierte Retina**; Schichten von oben nach unten: ILM, RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ELM, PR1, PR2, RPE, BM

Auch bei der statistischen Auswertung der Volumenscans wurden die Schicht RNFL und die Komplexe GCC und GCIPL genutzt (siehe Tabelle 2).

RNFL	Schicht aus retinalen Nervenfasern
GCL	Ganglienzellschicht
IPL	innere plexiforme Schicht
INL	innere Kernschicht
OPL	äußere plexiforme Schicht
GCC	RNFL bis IPL
GCIPL	GCL bis IPL

Tabelle 2: **Übersicht der relevanten Retinaschichten und Komplexe**, vgl. Anatomieteil

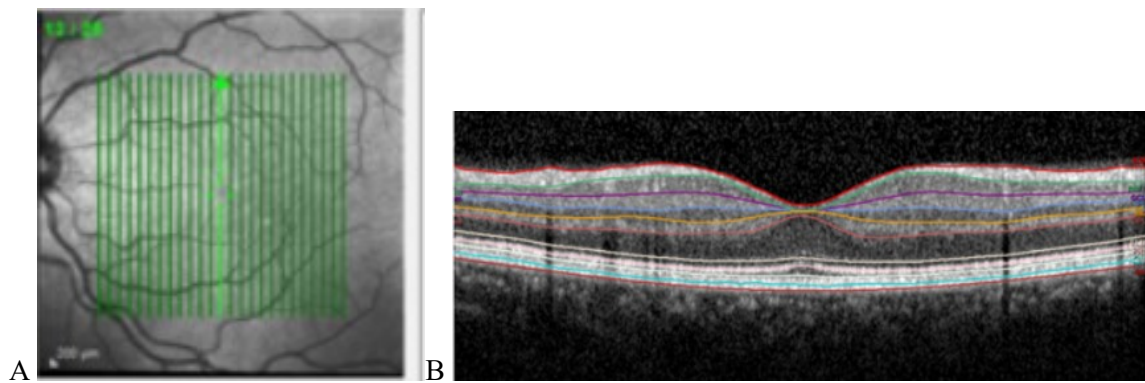


Abb. 8: A: **Makula** B: **Volumenscan** in der Ansicht des Thickness Profile; die verschiedenfarbigen Linien lassen sich verschieben, um die Scans gemäß den Schichten nach einzelnen Graustufen zu segmentieren

Auf der Basis der segmentierten Schichten wird automatisch im Programm eine Thickness Map errechnet, wie sie in Abb. 9 zu erkennen ist.

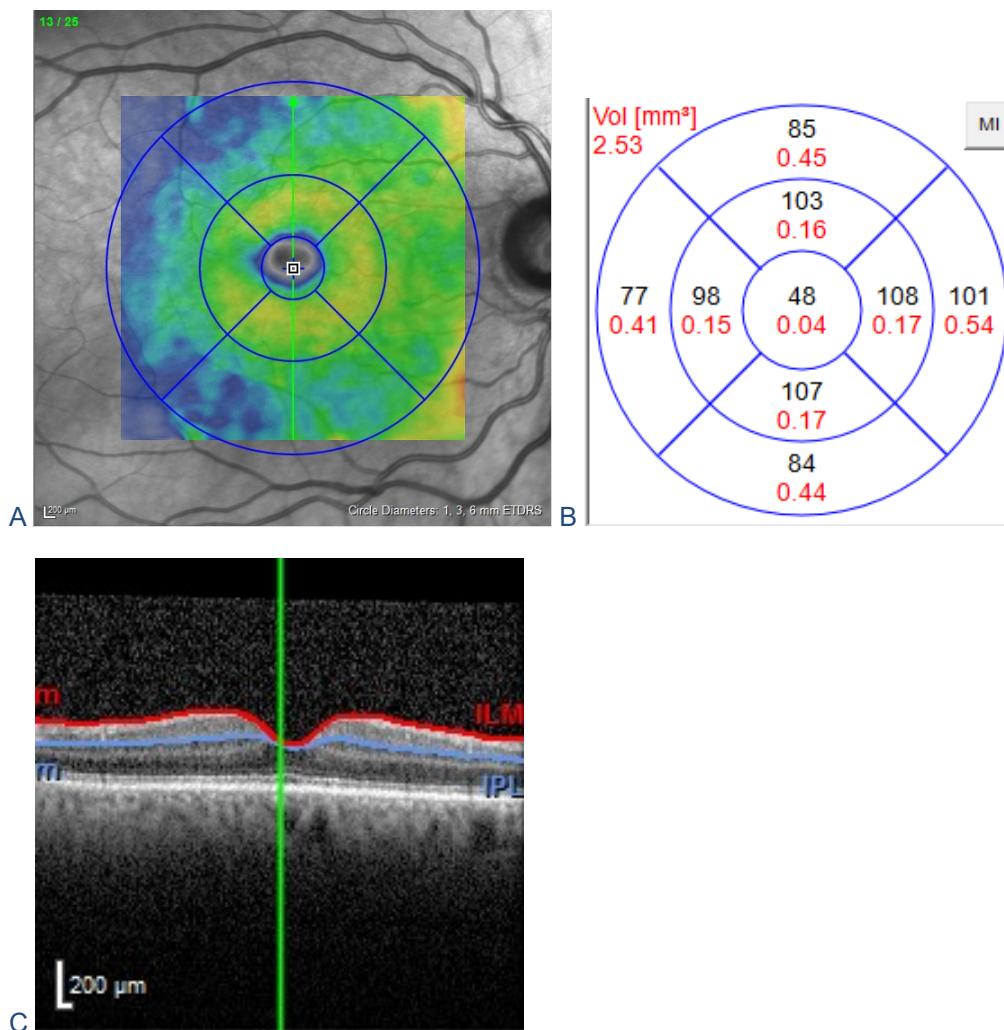


Abb. 9: **beispielhafte Darstellung der Thickness Map**, A: Ophthalmoskopie, in der Mitte des Kreuzes: Makula lutea, B: durchschnittliche Dicke der einzelnen Sektoren der Retina in μm sowie die durchschnittliche Dicke in mm^3 , C: Darstellung der Retinaschichten, hier ist exemplarisch der GC-Komplex farblich markiert.

Das Auge wird ebenfalls in verschiedene Sektoren aufgeteilt, welche sich jedoch von der Aufteilung der Ringscans unterscheiden. Die Volumenscans werden in jeweils einen superioren, inferioren, nasalen und temporalen Sektor aufgeteilt, die in einen inneren und einen äußeren Anteil segmentiert werden, sowie in ein Zentrum (siehe Abb. 10).

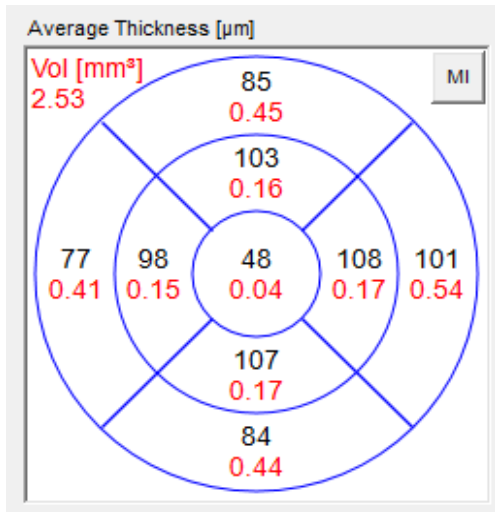


Abb. 10: Beispiel der **Thickness Map im Bereich der Macula lutea**, Schicht: GCC, Schichtdicke der GCC in schwarzen Zahlen sowie des Volumens in roten Zahlen. Der äußere Kreis beinhaltet die Outer layer nasal, temporal, superior und inferior, der mittlere Kreis beinhaltet die Inner layer nasal, temporal, superior und inferior. Oben links findet sich das komplette Volumen in mm³.

Für die Auswertung der makulären Volumenscans dieser Studie wäre eine andere Aufteilung des Auges, z. B. eine solche wie die der Ringscans, von Vorteil, da die bestehende Einteilung sich nicht an der Anatomie beziehungsweise an den Faserverläufen der Nervenfasern der nasalen und temporalen Hemifelder orientiert (vgl. 1.3.2 Anatomische Grundlagen).

Da die einzelnen Sektoren in ungleich große innere und äußere Anteile unterteilt sind und um dieses Ungleichgewicht mathematisch auszugleichen, wird für den Vergleich der nasalen und temporalen Anteile ein gewichteter Mittelwert des inneren und äußeren Anteils nach folgender Formel ermittelt:

$$\text{Gewichteter Mittelwert} = (1 \times \text{innerer Anteil} + 3,375 \times \text{äußerer Anteil}) / (1 + 3,375)$$

Diese Formel ergibt sich aus der Verwendung des 1,3,6-Grids und den Verhältnissen der einzelnen Anteile zueinander:

Der Flächeninhalt des ganzen Kreises beträgt: $6^2 \times r^2 \times \pi$,

der Flächeninhalt des mittleren Kreises beträgt $3^2 \times r^2 \times \pi$,

der Flächeninhalt des Zentrums beträgt $1^2 \times r^2 \times \pi$.

So ergibt sich ein Verhältnis der großen Kreisscheibe zur mittleren Kreisscheibe von $3,375 = 27/8$, denn: Flächeninhalt der großen Kreisscheibe = $(36-9) \times r^2 \times \pi = 27 \times r^2 \times \pi$ und Flächeninhalt der mittleren Kreisscheibe = $(9-1) \times r^2 \times \pi = 8 \times r^2 \times \pi$.

Insgesamt wurden für das Kollektiv der Posteriorinfarkte die RNFL, GCL, GCC (= ILM bis IPL) und GCIPL (RNFL bis IPL) mit dem IBM-Statistikprogramm SPSS Version 20 auf Schichtdickenveränderung untersucht.

Die einzelnen Mittelwerte – sowohl die der Sektoren der Ringscans als auch die gewichteten Mittelwerte der Anteile der makulären Volumenscans – wurden tabellarisch erfasst und statistisch ausgewertet. Hierbei wurden die jeweiligen nasalen und temporalen Sektoren nach symptomatischen und asymptomatischen Retinahälften eingeteilt. Je nach Infarktlokalisierung ergab sich folglich, dass bei rechtsseitigem Infarkt der temporale Sektor des rechten Auges und der nasale Sektor des linken Auges den symptomatischen Anteil bildeten, bei linksseitigem Infarkt umgekehrt der linke temporale Sektor und der rechte nasale Sektor, da die nasalen Fasern kreuzen (vgl. 1.3.2 Anatomische Grundlagen). Die übrigen Sektoren bilden jeweils den asymptomatischen Anteil. Beidseitige Infarkte wurden ausgeschlossen, da kein asymptomatischer Anteil zum Vergleich vorlag.

Kollektiv Amaurosis fugax

Die Daten des Amaurosis-fugax-Kollektivs umfassen das Verhalten der Schichten RNFL, GCIPL, IPL, INL, OPL, PNL, RPE, PR, TRT und die peripapilläre RNFL.

RNFL	Schicht aus retinalen Nervenfasern
GCL	Ganglienzellschicht
IPL	innere plexiforme Schicht
INL	innere Kernschicht
OPL	äußere plexiforme Schicht
RPE	retinales Pigmentepithel
PR	Fotorezeptoren
GCC	RNFL bis IPL

GCIPL	GCL bis IPL
TRT	Gesamtdicke der Netzhaut
pRNFL	peripapilläre RNFL (Ringscan)

Tabelle 3: Überblick über die relevanten Retinaschichten und Komplexe

In der Auswertung der Amaurosis-fugax-Daten wurde das komplette Volumen der einzelnen Schichten des symptomatischen oder asymptomatischen Auges erfasst (vgl. Abb. 9 und Abb. 10). Diese wurden nicht gewichtet.

Die gesamte Bearbeitung der OCT-Daten orientierte sich an den OSCAR-IB-Kriterien (37) und an den APOSTEL-Empfehlungen (38). Die OSCAR-IB-Kriterien sind Qualitätskontrollkriterien, welche ursprünglich für die retinale OCT bei multipler Sklerose entwickelt wurden. In der vorliegenden Studie wurde entsprechend den OSCAR-IB-Kriterien darauf geachtet, dass die Signalstärke mit >15 in Ring- und Volumenscans gemessen wurde, bei der Messung die Scans korrekt zentriert und platziert wurden, Patienten mit retinalen Auffälligkeiten aufgrund einer Augenkrankheit ausgeschlossen wurden und der Fundus ausreichend beleuchtet zu erkennen war. OCT-Scans, welche diesen Anforderungen nicht entsprachen, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Die APOSTEL-Empfehlungen wurden von Neurologen und Augenärzten entwickelt, um eine qualitativ bessere Vergleichbarkeit verschiedener OCT-Studien zu erzielen, und beinhaltet neun Empfehlungen, welche bei der Auswertung zu berücksichtigen sind und das Studienprotokoll, das OCT-Erfassungsgerät, das Untersuchungssetting, das Scanprotokoll, die funduskopische Bildgebung, die postakquisierte Datenauswahl, die Nomenklatur und die Abkürzungen sowie den statistischen Ansatz betreffen.

2.3 mfVEP

Mit visuell evozierten Potenzialen (VEP) lässt sich über die Ableitung von Potenzialunterschieden über dem visuellen Kortex die Funktion der gesamten Sehbahn beurteilen, indem diese Potenziale nach der Reizung der kompletten Retina mit einem Schachbrettmuster ausgewertet werden. Üblicherweise wird die Latenz P 100 analysiert. P 100 bezeichnet das Potenzial nach 100 ms, welches typischerweise ein positives Maximum aufzeigt und bei Demyelinisierungsprozessen veränderte Werte mit verzögerten Potenzialen aufweist. Ein axonaler Schaden würde sich über eine verringerte Amplitude bemerkbar

machen (39). Um jedoch spezifisch topografische Informationen über die verschiedenen Sektoren des Gesichtsfeldes zu erhalten, kann man sich die Technik der multifokalen visuell evozierten Potenziale (mfVEP) zunutze machen (40). Im Gegensatz zu herkömmlichen VEP lassen sich mit den mfVEP Läsionen des retrochiasmatischen Anteils der Sehbahn besser beurteilen. Dies ist darin begründet, dass neuroanatomisch der kortikale Anteil der Makula überrepräsentiert ist, sodass über eine visuelle Reizung mit der Anpassung an die Neuroanatomie durch verschieden große visuelle Stimulationen und durch eine geschickte Wahl der Elektrodenpositionierung mit den mfVEP der Effekt der kortikalen Überrepräsentation sowie der Dipolauslöschung umgangen wird (41). In dieser Studie wurde ein mfVEP-Gerät von Visionsearch[®] genutzt. Die mfVEP erlauben eine genaue Beurteilung des gesamten Gesichtsfeldes durch eine multifokale retinale Reizung über 56 Sektoren und 24° Exzentrizität (41), die simultan die Retina über eine 68 s lange Pseudozufallssequenz stimulieren, was über eine Zwei-Kanal-Antwort aufgezeichnet wird (42). Die Elektroden werden über einen speziell entwickelten okzipitalen Querelektrodenhalter befestigt, der die vier Positionen zur Potenzialableitung fest vorgibt: Vertikal befinden sich die Elektroden 4,5 Zentimeter unterhalb des Inions auf Protubarantia occipitalis externa des Os occipitale und 2,5 Zentimeter oberhalb davon; horizontal werden die Elektroden mit einem Abstand von jeweils 4 Zentimetern rechts und links des Inions befestigt (42). Die Kopfhaut wird zuvor mit Nuprep-Gel gereinigt.

Die Untersuchung erfolgt in einem abgedunkelten Raum. Der Patient sitzt in einem fest definierten Abstand zu einem Computerbildschirm, auf dem mittels randomisiert alternierendem Schachbrettmuster die Retina gereizt wird. Es wird monokular gemessen; das jeweils andere Auge wird mithilfe einer Augenklappe abgedeckt. Brillen sollen abgesetzt werden. Die Patienten sollen während der gesamten Untersuchung einen Punkt in der Mitte des Bildschirms fixieren. Um die Konzentration hierbei aufrecht zu erhalten, erscheint in der Mitte des Bildschirms ein Pfeil, der nach rechts oder nach links gerichtet ist. Die Patienten erhalten einen X-Box-Controller und werden dazu angehalten, je nach Pfeilrichtung eine rechts oder eine links befindliche Taste zu drücken. Messungen werden so lange wiederholt, bis stabile Messergebnisse zustande gekommen sind. Es können maximal 12 Messungen pro Auge erfolgen. Messungen, bei denen der Patient den Punkt in der Mitte des Bildschirms nicht fixierte oder redete – wodurch die gemessenen Potenziale verfälscht wurden –, oder bei denen andere Rauschartefakte auftraten, wurden unmittelbar von der Orthoptistin gelöscht.

In den 56 Sektoren werden visuell evozierte Potenziale abgeleitet (siehe Abb. 11).

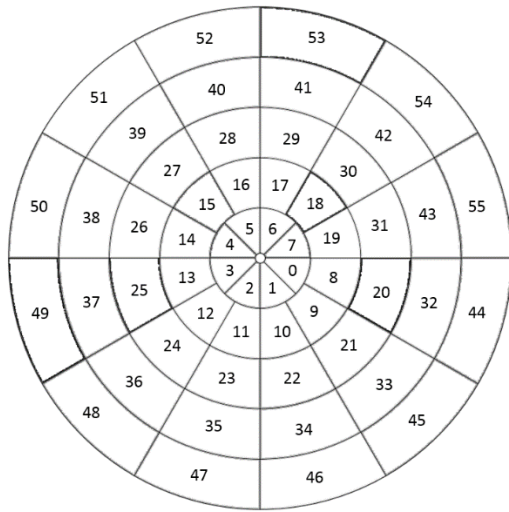


Abb. 11: Beispielbild eines mfVEP eines rechten Auges mit den 56 Sektoren, in denen die einzelnen visuell evozierten Potenziale abgeleitet werden

Die Kreuzkorrelation der durch die Sequenzstimulation hervorgerufenen Reaktion mit der Sequenz selbst ermöglicht die Messung der evozierten Potenziale im Nanovolt-Bereich, die aus der monokularen Stimulation verschiedener Bereiche des Gesichtsfeldes stammen (43). Diese Potenzialwerte lassen sich aus dem Visionsearch®-mfVEP-Gerät extrahieren und in tabellarischer Form darstellen. Hierbei wird jedem der 56 Felder eine Zahl von 0 bis 55 zugeordnet (vgl. Abb. 11). Für diese Studie wurden für das Kollektiv der Posteriorinfarkte die Augen in ein nasales und ein temporales Hemifeld unterteilt. Je nach Auge besteht ein Hemifeld aus in Tabelle 4 dargestellten Sektoren:

Sektoren Hemifeld 1	0,1,6,7,8,9,10,17,18,19,20,21,22,29,30,31,32,33,34,41,42,43,44,45,46,53,54,55
Sektoren Hemifeld 2	2,3,4,5,11,12,13,14,15,16,23,24,25,26,27,28,35,36,37,38,39,40,47,48,49,50,51,52

Tabelle 4: tabellarische Darstellung der Sektoren, aus welchen sich die einzelnen Hemifelder zusammensetzen

Aus diesen Potenzialen wurde der Mittelwert für das temporale und das nasale Hemifeld ermittelt. Die Hemifelder wurden je nach Infarktlokalisierung in einen symptomatischen oder asymptomatischen Sektor eingeteilt. Aus der Anatomie ergibt sich, dass bei rechtsseitigem Infarkt der temporale Anteil des linken Auges und der nasale Anteil des rechten Auges als symptomatisch zu betrachten sind, bei linksseitigem Infarkt der temporale Anteil des rechten

Auges und der nasale Anteil des linken Auges. Die übrigen Retinahälften sind jeweils als asymptomatisch anzusehen.

Für das Kollektiv der Amaurosis-fugax-Patienten wurde der Mittelwert über alle Sektoren gebildet. Das ipsilaterale Auge ist der symptomatische, das kontralaterale Auge der asymptomatische Anteil.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS 20 (IBM). Für die Vergleiche der Schichtdicken sowie der Latenzen und Amplituden wurden T-Tests für verbundene Stichproben bei $N > 10$ sowie der nichtparametrische Wilcoxon-Test bei kleineren Stichproben verwendet. Für das Signifikanzniveau wurde $p=0,05$ gewählt. Die Grafiken wurden mit der freien Programmiersprache R erstellt.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die gesammelten, ausgewerteten Daten statistisch untersucht und die Ergebnisse präsentiert. Geprüft wird die Hypothese, dass infolge eines ischämischen Geschehens der A. cerebri posterior oder infolge von Amaurosis fugax die symptomatischen Hemifelder über die Zeit betrachtet eine transsynaptische retrograde Degeneration erfahren, welche sich in der OCT als Schichtdickenabnahme und in den mfVEP als Latenzverlängerung und Amplitudenminderung zeigt.

3.1 Posteriorinfarkte

Von 30 Patienten mit Infarkt im Stromgebiet der A. cerebri posterior wurden vier Patienten aufgrund von Augenerkrankungen ausgeschlossen und fünf Patienten aufgrund von mangelhafter OCT-Qualität, welche nicht den OSCAR-IB-Kriterien entsprach (37) (2 Material und Methoden). Somit wurden 21 Patienten mit Posteriorinfarkten entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien (2 Material und Methoden) in die Auswertung einbezogen. Gemäß dem Verlaufsuntersuchungszyklus (2 Material und Methoden) teilten wir die Untersuchungsdaten in zeitliche Gruppierungen auf. Nicht alle Patienten nahmen an den Verlaufsuntersuchungen teil; die einzelnen Gruppen bestehen aus den 21 Ausgangsmessungen sowie aus 12 Messungen nach 6 Monaten. So muss bei der statistischen Auswertung das Problem fehlender Daten berücksichtigt werden.

Die Zeit vom klinischen Ereignis bis zur ersten OCT-Untersuchung betrug im Mittel 6,41 Tage und bis zur ersten mfVEP-Messung 9,36 Tage. Die zweite kraniale Bildgebung mit sicherer Infarktdemarkation im Posteriorstromgebiet erfolgte im Mittel nach 4,09 Tagen (siehe Tabelle 5).

	zweite Bildgebung (cCT oder cMRT)	OCT	mfVEP
Mittelwert	4,09	6,41	9,36
Standardabweichung	3,13	3,14	8,27

Tabelle 5: Zeit vom klinischen Ereignis bis zur Bildgebung und den OCT- und mfVEP-Untersuchungen in Tagen. In der cCT/cMRT wurde die zweite Bildgebung mit sicherer Demarkation des Posteriorinfarktes gewählt.

Die klinischen Basisparameter des Patientenkollektivs sind folgender Tabelle zu entnehmen.

	N=21
Median des Alters in Jahren (Interquartilbereich)	64 (54,5–80)
männliches Geschlecht	11 (52 %)
arterielle Hypertonie	16 (76 %)
Diabetes mellitus	3 (14 %)
Gefäßerkrankungen	4 (19 %)
rechtsseitiger Posteriorinfarkt	13 (62 %)
bilateraler Posteriorinfarkt	3 (14 %)
Schlaganfallätiologie	
kardioembolisch	10 (47 %)
kryptogen	10 (47 %)
makroangiopathisch	1 (6 %)
korrigierter Visus in % ($\pm$ SD)	83,1 % ($\pm$ 2.4 % SD)
Augeninnendruck in mmHg ($\pm$ SD)	15,4 ($\pm$ 2,7 mmHg)

Tabelle 6: Basisparameter des Patientenkollektivs mit Posteriorinfarkt

Von den erfolgten OCT-Messungen wurden sowohl die Ringscans mit den peripapillären Schichtdicken (2 Material und Methoden) als auch die Volumenscans mit den Schichtdicken in Höhe der Makula lutea ausgewertet und miteinander verglichen.

3.1.1 OCT

Die Daten sind gemäß Kolmogorov-Smirnov-Test normal verteilt und wurden mittels T-Tests verbundener Stichproben ausgewertet.

Die folgenden Vergleichspaare zeigten signifikante Unterschiede:

Ausgangsmessungen

Bereits in der Ausgangsmessung ließ sich eine signifikant reduzierte symptomatische makuläre temporale RNFL im Vergleich zum asymptomatischen Hemifeld sowie eine signifikante Vergrößerung der symptomatischen peripapillären RNFL temporal superior im Vergleich zum asymptomatischen Hemifeld darstellen (siehe Abb. 12).

OCT	n	Mittelwert Ausgangsmessung asymptomatisch	± Standardabweichung	Mittelwert Ausgangsmessung symptomatisch	± Standardabweichung	Mittelwert Differenz	± Standardabweichung	p-Wert	t	p
makuläre RNFL temporal	15	20,67	1,96	19,61	1,58	-1,05	1,65	<0,05	2,476	0,027
Peripapilläre RNFL temporal superior	19	119,11	19,91	126,79	24,92	7,68	14,75	<0,05	2,270	0,036

Tabelle 7: Mittelwerte der asymptomatischen und symptomatischen Hemifelder der Ausgangsmessung sowie der p-Werte im Vergleich. Die makuläre RNFL zeigte temporal bereits zu Beginn eine relevante Schichtdickenminderung der symptomatischen Seite, während die peripapilläre temporale superiore RNFL eine signifikante Zunahme aufwies.

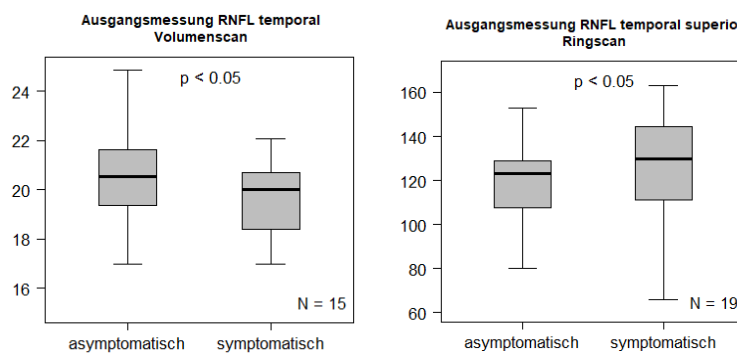


Abb. 12: grafische Darstellung der makulären RNFL temporal und der peripapillären RNFL temporal superior in der Ausgangsmessung

Verlaufsmessungen

Im Verlauf nach 100–200 Tagen lässt sich eine signifikant reduzierte makuläre RNFL temporal des symptomatischen Hemifeldes im Vergleich zur asymptomatischen Seite zeigen (siehe Abb. 13).

OCT	n	Mittelwert Verlaufsmessung 100 – 200 Tage asymptomatisch	± Standardabweichung	Mittelwert Verlaufsmessung 100 – 200 Tage symptomatisch	± Standardabweichung	Mittelwert Differenz	± Standardabweichung	p-Wert	AF	p
makuläre RNFL temporal	6	21,38	2,09	19,62	1,70	-1,76	1,05	<0,05	4,091	0,009

Tabelle 8: Mittelwerte der asymptomatischen und symptomatischen Hemifelder der Verlaufsmessung nach 100 – 200 Tagen sowie der p-Werte im Vergleich. Die makuläre RNFL zeigt temporal auch in der Verlaufsmessung eine relevante Schichtdickenminderung der symptomatischen Seite.

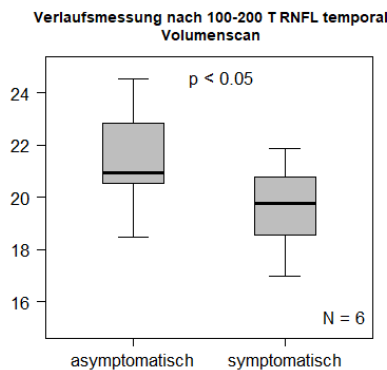


Abb. 13: grafische Darstellung der makulären temporalen RNFL in der Verlaufsmessung

OCT	n	Mittelwert Ausgangsmessung	± Standardabweichung	Mittelwert Verlaufsmessung nach 100 – 200 Tagen	± Standardabweichung	Mittelwert Differenz	± Standardabweichung	p-Wert	t	p
makulär RNFL nasal	8	47,28	8,53	44,36	6,84	-2,92	2,53	<0,05	3,259	0,014
makulär GCC nasal	8	115,48	12,27	112,93	10,57	-2,56	2,94	<0,05	2,463	0,043
peripapilläre GCC temporal superior	12	170,75	19,96	165,42	20,46	-5,33	8,07	<0,05	2,289	0,043
peripapilläre RNFL temporal superior	12	120,75	18,56	115,00	19,18	-5,75	8,01	<0,05	2,486	0,030
peripapilläre RNFL temporal inferior	12	120,25	20,25	116,50	18,64	-3,75	5,46	<0,05	2,378	0,037

Tabelle 9: Mittelwerte der symptomatischen Hemifelder der Ausgangsmessungen und der Verlaufsmessungen im Vergleich. Es zeigen sich signifikante Schichtdickenminderungen in den makulären RNFL nasal, GCC nasal sowie in den peripapillären GCC temporal superior, RNFL temporal superior und RNFL temporal inferior.

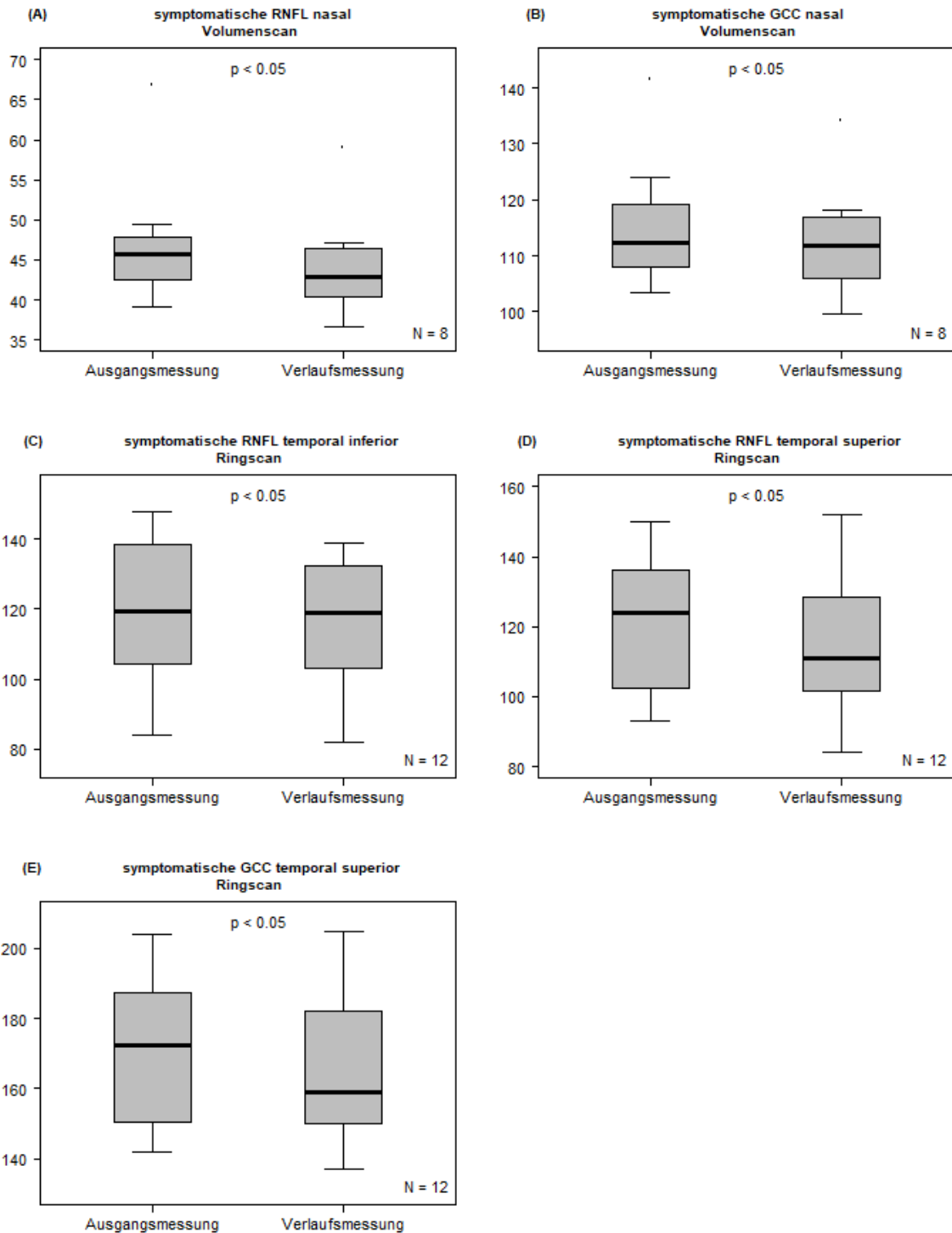


Abb. 14: grafische Darstellung der makulären RNFL nasal, GCC nasal, peripapillären GCC temporal superior, RNFL temporal superior und RNFL temporal inferior im Vergleich bei Ausgangs- und Verlaufsmessung

Vergleicht man die symptomatischen Hemifelder der Ausgangs- mit der Verlaufsmessung, so zeigt sich eine signifikante Schichtdickenreduktion der makulären RNFL nasal, GCC nasal, peripapillären GCC temporal superior, RNFL temporal superior und RNFL temporal inferior (siehe Abb. 14).

3.1.2 mfVEP

Ausgangsmessungen

Für die mfVEP waren in der Ausgangsmessung N=9 und in der Verlaufsmessung N=6 verfügbar. Es wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test als nichtparametrischer Test in der statistischen Auswertung verwendet. Die symptomatischen und asymptomatischen nasalen und temporalen Retinahälften wurden miteinander verglichen – zum einen symptomatisch und asymptomatisch in der Ausgangsmessung und zum anderen die jeweils symptomatische Hälfte der Ausgangs- mit der symptomatischen Hälfte der Verlaufsuntersuchung.

mfVEP Ausgangs- messung	Mittelwert asympto- matisch	± SD	Mittelwert sympto- matisch	± SD	Differenz (sympto- matisch minus asympto- matisch)	± SD	p- Wert
Amplitude (nV) nasal, n=9	148,63	32,813	135,50	45,763	-9,0978	51,1911 3	n.S.
Amplitude (nV) temporal, n=9	127,16	73,930	131,33	40,473	4,1636	88,2674 0	n.S.
Erste Spitzenlatenz (ms) nasal, n=9	162,81	17,188	172,53	10,558	11,6933	11,1688 4	<0,05
Erste Spitzenlatenz (ms) temporal, n=9	157,53	15,553	172,24	13,259	16,6256	7,97112	<0,01

Tabelle 10: Mittelwerte der symptomatischen und asymptomatischen Baseline-Messungen der temporalen und nasalen Hemifelder mit Amplitude und erster Spitzenlatenz sowie die p-Werte im Vergleich. Die ersten Spitzenlatenzen zeigen bereits in der ersten Messung einen signifikanten Unterschied zwischen symptomatisch und asymptomatisch.

Die Mittelwerte der Ausgangsmessungen zeigen sowohl temporal als auch nasal bereits einen signifikanten Unterschied in der Latenz im Vergleich des symptomatischen mit dem asymptomatischen Gesichtsfeld, wobei das symptomatische Gesichtsfeld eine Latenzverlängerung aufweist. Die Amplitude zeigt im Gegensatz dazu kein signifikantes Verhalten i. S. einer Reduktion oder Erhöhung.

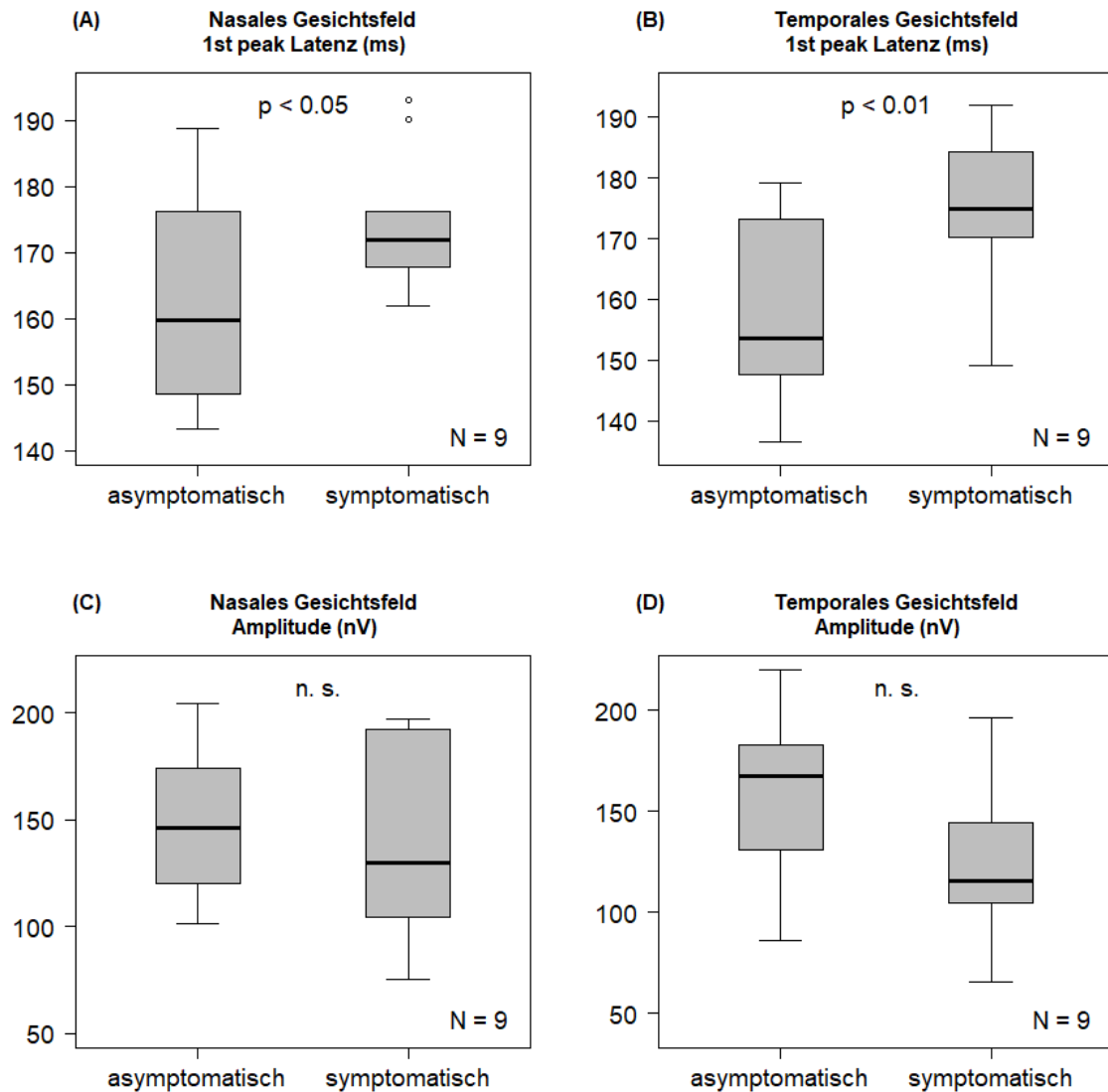


Abb. 15: Grafische Darstellung der Messwerte der mfVEP-Ausgangsmessungen der symptomatischen und asymptomatischen Gesichtsfelder im Vergleich. Die erste Spitzenlatenz weist sowohl im nasalen Anteil (A) als auch im temporalen Anteil (B) bereits in der Ausgangsmessung einen signifikanten Unterschied der symptomatischen und asymptomatischen Gesichtsfelder auf. Der Vergleich der Amplitude hingegen erbrachte keinen Unterschied hinsichtlich der asymptomatischen und symptomatischen Gesichtsfelder, weder im nasalen (C) noch im temporalen Gesichtsfeld (D).

Die erste Spitzenlatenz des nasalen Gesichtsfelds zeigt eine verlängerte Latenz der symptomatischen im Vergleich zur asymptomatischen (siehe Abb. 15 A). Das temporale Gesichtsfeld zeigt in der ersten Spitzenlatenz ebenfalls eine verlängerte Latenz der symptomatischen Gesichtsfelder im Vergleich zu den asymptomatischen (siehe Abb. 15 B). Die Amplituden weisen keine signifikanten Unterschiede auf (siehe Abb. 15 C und D).

Nachfolgend sind die Mittelwerte der Ausgangsmessungen der symptomatischen Gesichtsfelder im Vergleich zu den Verlaufsuntersuchungen nach sechs Monaten tabellarisch dargestellt.

Verlaufsmessungen

mfVEP Ausgangs- vs Verlaufs- messung	Mittel- wert baseline	± SD	Mittelwert Follow-up nach 6 Monaten	± SD	Differenz (Follow- up minus baseline)	± SD	p- Wert
Amplitude (nV) nasal sympto- matisch, n=6	138,1	50,11	151,44	40,85	13,35	13,34	<0,05
Amplitude (nV) temporal sympto- matisch, n=6	138,76	40,07	133,01	33,26	-5,75	34,4	n.s
Erste Spitzenlatenz (ms) nasal sympto- matisch, n=6	169,5	10,70	159,02	6,28	-10,48	8,92	<0,05
Erste Spitzenlatenz (ms) temporal sympto- matisch, n=6	169,83	13,92	161,69	10,04	-8,14	10,44	n.s

Tabelle 11: Mittelwerte der Ausgangsmessungen und Verlaufsuntersuchungen der symptomatischen Gesichtsfelder im Vergleich. Es zeigen sich eine signifikante Erhöhung der Amplituden im zeitlichen Verlauf sowie eine signifikante Verminderung der Latenz über die Zeit der symptomatischen nasalen Gesichtsfelder.

Im zeitlichen Verlauf lassen sich signifikante Veränderungen der nasalen Gesichtsfelder nachweisen: Die Amplitude zeigt erhöhte nV-Werte im Vergleich zur Ausgangsmessung, während die erste Spitzenlatenz eine verminderte Verzögerung aufweist.

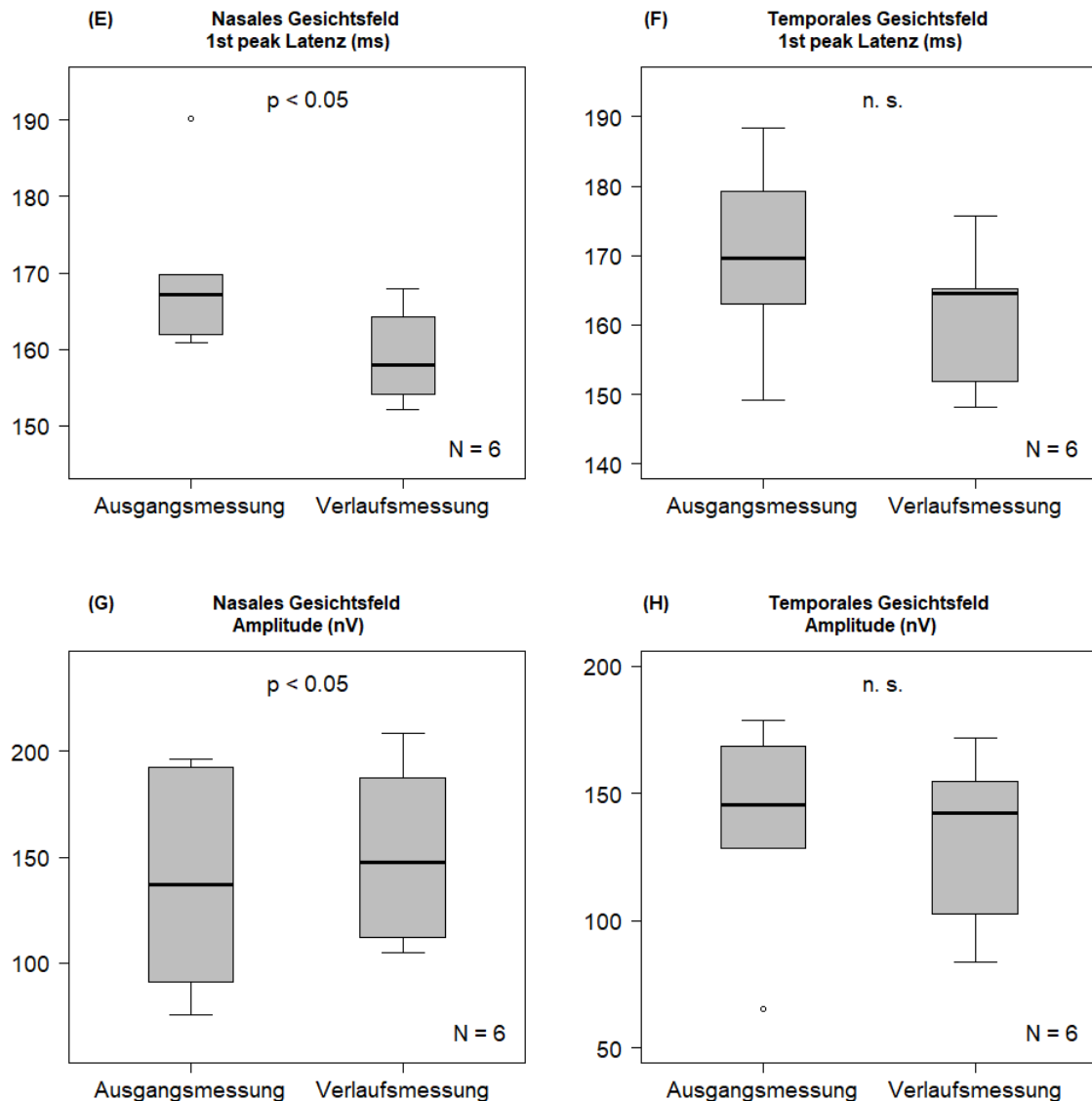


Abb. 16: Grafische Darstellung der Messwerte der symptomatischen Gesichtsfelder im longitudinalen Vergleich: Es zeigen sich eine geringer verzögerte erste Spitzenlatenz der nasalen Gesichtsfelder (E) sowie eine Erhöhung der Amplitude im nasalen Gesichtsfeld (G); die temporalen Gesichtsfelder weisen weder in der ersten Spitzenlatenz (F) noch in der Amplitude (H) über die Zeit eine Veränderung auf.

In der longitudinalen Untersuchung ließen sich signifikante Unterschiede in den nasalen Gesichtsfeldern sowohl in der Amplitude als auch in der Latenz erfassen. Verglichen mit der Ausgangsmessung stellten sich die Latenzen der ersten Spitzenlatenz der nasalen symptomatischen Gesichtsfelder weniger verzögert dar (siehe Abb. 16 E), die entsprechenden Amplituden insgesamt erhöht (siehe Abb. 16 G). Dagegen ließ sich in den temporalen Gesichtsfeldern weder in den Latenzen (siehe Abb. 16 F) noch in den Amplituden (siehe Abb. 16 H) ein signifikanter Unterschied nachweisen.

3.2 Amaurosis fugax

Es nahmen 24 Patienten mit Amaurosis fugax an der Studie teil, fünf Patienten wurden aus der Analyse wegen mangelnder Daten oder gemäß den OSCAR-IB-Kriterien ausgeschlossen, vgl. Abb. 1. Von einem Patienten fehlte eine kraniale Bildgebung als Einschlusskriterium. Zudem wurden von zwei der 19 verbleibenden Patienten gemäß den OSCAR-IB-Kriterien jeweils ein Auge ausgeschlossen. Bei einem Patienten erfolgte erst 100 Tage nach Ereignis eine stationäre Abklärung, bei einem Weiteren nach 31 Tagen, sodass diese der Verlaufsgruppe zugeordnet wurden. Somit wurden in der Ausgangsmessung 15 symptomatische und 15 asymptomatische Augen miteinander verglichen. Die Zeit vom klinischen Ereignis, das zur stationären Aufnahme führte, bis zur ersten OCT-Untersuchung betrug im Mittel 5,6 Tage und bis zur ersten mfVEP-Messung 10,33 Tage. Die zweite kraniale Bildgebung erfolgte im Mittel nach 9,35 Tagen, siehe Tabelle 14.

	zweite Bildgebung (cCT oder cMRT)	OCT	mfVEP
Mittelwert	9,35	5,6	10,33
Standardabweichung	24,5	7,86	11,25

Tabelle 12: Zeit vom klinischen Ereignis bis zur Bildgebung und zu den OCT- und mfVEP-Untersuchungen in Tagen.

Die klinischen Basisparameter des Patientenkollektivs sind folgender Tabelle zu entnehmen:

	N=15
Median des Alters in Jahren (Interquartilbereich)	62 (21 – 81)
männliches Geschlecht	10 (66,7 %)
arterielle Hypertonie	6 (40 %)
Diabetes mellitus	1 (6,7 %)
Gefäßerkrankungen	1 (6,7 %)
Amaurosis fugax auf der rechten Seite	7 (46,7 %)
Amaurosis-fugax-Ätiologie	
kardioembolisch	0 (0 %)
kryptogen	9 (60 %)
makroangiopathisch	5 (33,3 %)
korrigierter Visus in % ($\pm$ SD)	88 % ($\pm$ 12 % SD)
Augeninnendruck in mmHg ($\pm$ SD)	13,9 ($\pm$ 2,64 mmHg SD)

Tabelle 13: Basisparameter der Patienten mit Amaurosis fugax

3.2.1 OCT

Ausgangsmessung der Volumenscans

Von den OCT-Daten des Amaurosis-fugax-Kollektivs wurden die Volumenscans der Schichten RNFL, GCIPL, GCC, IPL, INL, OPL, ONL, IRL, PR und TRT der Ausgangsmessung mit 15 Patienten sowie der Verlaufsmessung nach 190 Tagen +/- 60,3 Tage Standardabweichung mit 5 Patienten ausgewertet. Hierbei wurde in der Ausgangsmessung das ipsilaterale Auge mit dem kontralateralen Auge verglichen. In der Verlaufsmessung wurden jeweils das ipsilaterale Auge mit dem ipsilateralen Auge nach 190 Tagen +/- 60,3 Tage Standardabweichung verglichen. Um ein möglichst großes Volumen zu vergleichen, wurde der Fokus auf die Volumenscans gelegt. Zudem wurden nicht nur die Schichten mit Nervenfasernanteilen wie bei dem Kollektiv der Posteriorinfarkte analysiert, da Literatur zu diesem Thema bislang rar ist.

Es wurden T-Tests verbundener Stichproben sowie der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test in den Verlaufsmessungen als nichtparametrischer Test bei kleiner Stichprobe in der statistischen Auswertung verwendet.

	Mittelwert ipsilaterales Auge	± SD	Mittelwert kontralaterales Auge	± SD	p-Wert
RNFL (mm³)	0,97	0,15	0,94	0,12	n. s.
GCIPL (mm³)	1,64	0,46	1,67	0,48	n. s.
GCC (mm³)	2,61	0,51	2,61	0,52	n. s.
IPL (mm³)	0,85	0,77	0,87	0,08	n. s.
INL (mm³)	0,95	0,09	0,96	0,06	n. s.
OPL (mm³)	0,79	0,05	0,81	0,05	n. s.
ONL (mm³)	1,8	0,18	1,76	0,29	n. s.
IRL (mm³)	6,4	0,44	6,47	0,44	n. s.
PR (mm³)	2,12	0,55	2,13	0,55	n. s.
TRT (mm³)	8,66	0,47	8,74	0,46	n. s.

Tabelle 14: Mittelwerte der Ausgangsuntersuchung des Amaurosis-fugax-Kollektivs der einzelnen Schichtdicken. Im Vergleich der ipsilateralen mit der kontralateralen Seite ließ sich kein signifikanter Unterschied darstellen.

Der Vergleich der ipsilateralen mit der kontralateralen Seite erbrachte keinen signifikanten Unterschied in der Ausgangsmessung, vgl. Abb. 17.

Die Mittelwerte der Schichtdicken der Ausgangsmessungen der ipsi- und kontralateralen Augen sind Tabelle 14 zu entnehmen.

Zum longitudinalen Vergleich des Verhaltens der Schichtdicken wurden die symptomatischen Augen der Ausgangsmessungen mit den symptomatischen Augen der Verlaufsmessungen verglichen.

Auch im longitudinalen Vergleich zeigte sich keine messbare Divergenz, wie in Abb. 18 dargestellt.

Die Mittelwerte der Schichtdicken der Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung der symptomatischen Augen sind in Tabelle 15 dargestellt.

Zusammenfassend ließ sich in dem Vergleich der OCT-Daten des Amaurosis-fugax-Patientenkollektivs weder in der Ausgangsmessung noch über den longitudinalen Vergleich ein Unterschied zwischen der ipsi- und der kontralateralen Seite nachweisen.

Ausgangsmessungen der Volumenscans

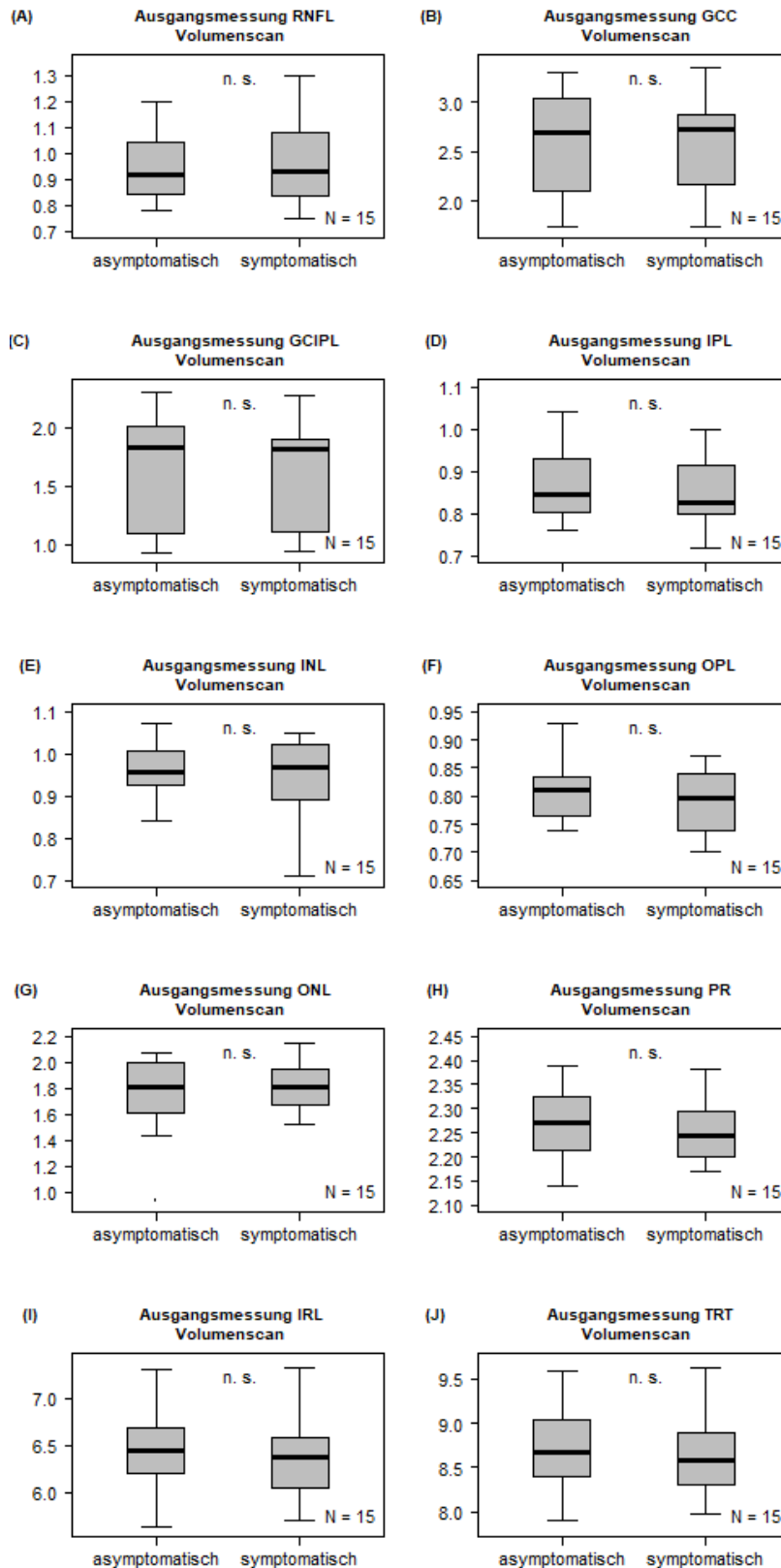


Abb. 17: Darstellung der ipsilateralen gegenüber den kontralateralen Dicken der einzelnen Schichten RNFL (A), GCC (B), GCIPL (C), IPL (D), INL (E), OPL (F), ONL (G), PR (H), IRL (I) und TRT (J). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den Schichtdicken der jeweiligen ipsi- und kontralateralen Seiten.

	Ausgangsmessung symptomatisch	± SD	Verlaufsuntersuchung symptomatisch	± SD	p-Wert
RNFL (mm³)	1,04	0,11	1	0,1	n. s.
GCIP L (mm³)	1,69	0,59	1,69	0,61	n. s.
GCC (mm³)	2,76	0,61	2,69	0,64	n. s.
IPL (mm³)	0,89	0,09	0,91	0,09	n. s.
INL (mm³)	0,98	0,06	0,99	0,06	n. s.
OPL (mm³)	0,8	0,04	0,8	0,02	n. s.
ONL (mm³)	1,9	0,16	1,9	0,18	n. s.
IRL (mm³)	6,71	0,47	6,74	0,48	n. s.
PR (mm³)	2,27	0,07	2,24	0,07	n. s.
TRT (mm³)	8,99	0,49	8,98	0,52	n. s.

Tabelle 15: Mittelwerte aus der Verlaufsuntersuchung gegenüber der symptomatischen Augen. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied aufzeigen.

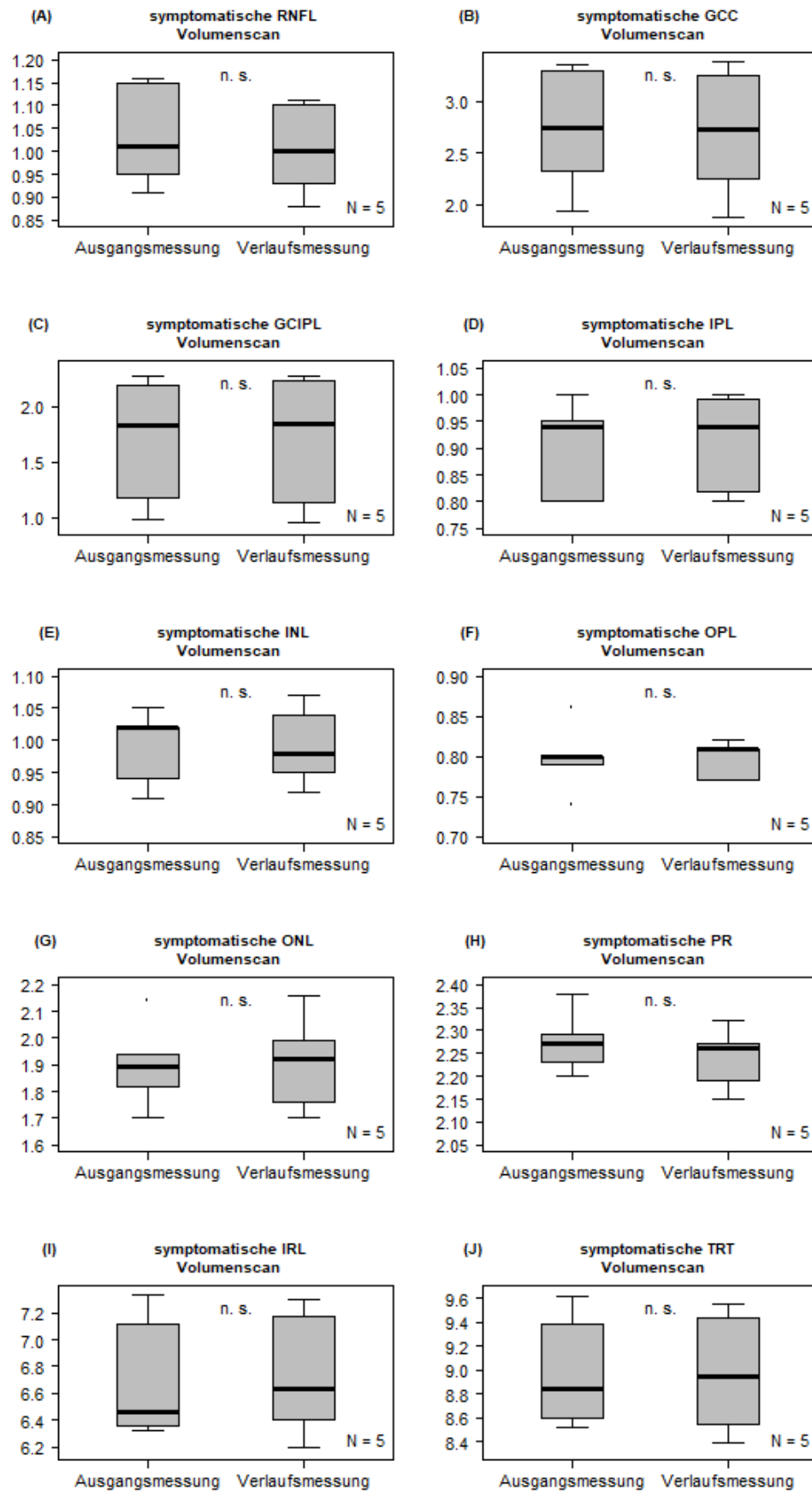


Abb. 18: Darstellung der ipsilateralen Schichtdicken über die Zeit

3.2.2 mfVEP

Ausgangsmessung

Es stellten sich insgesamt 11 Patienten für die mfVEP-Messungen zur Verfügung. 6 Patienten nahmen an der Ausgangsuntersuchung teil und 7 Patienten an der Verlaufsuntersuchung, jedoch nur 2 Patienten an beiden Untersuchungen. Somit ist die longitudinale Vergleichbarkeit mit einer Datenmenge aus 2 Patienten mit einer verbundenen statistischen Auswertung nicht möglich, sodass die jeweiligen Zeitpunkte einzeln untersucht werden. In den mfVEP-Messungen werden die Amplitude und die erste Spitzenlatenz zwischen ipsi- und kontralateraler Seite einmal zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung und einmal zum Zeitpunkt der Verlaufsmessung als nicht verbundene Stichprobe miteinander verglichen.

mfVEP	Mittelwert ipsilaterale Seite	± SD	Mittelwert kontralaterale Seite	± SD	p-Wert
n=6	Ausgangsmessung				
Amplitude (nV)	186,16	49,59	171,32	48,8	n. s.
Erste Spitzenlatenz (ms)	155,3	7,86	155,24	8,1	n. s.
n=7	Verlaufsmessung				
Amplitude (nV)	192,92	39,45	167,81	36,65	n. s.
Erste Spitzenlatenz (ms)	165,85	14,45	164,98	12,77	n. s.

Tabelle 16: Mittelwerte der Amplitude und ersten Spitzenlatenz der ipsi- gegenüber der kontralateralen Seite für die Ausgangsmessung und die Verlaufsmessung. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Verhalten der ipsi- gegenüber der kontralateralen Seite.

Verlaufsmessungen

Es lässt sich im Vergleich der ipsi- mit der kontralateralen Seite kein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung sowie zum Zeitpunkt der Verlaufsmessung darstellen, siehe Abb. 19.

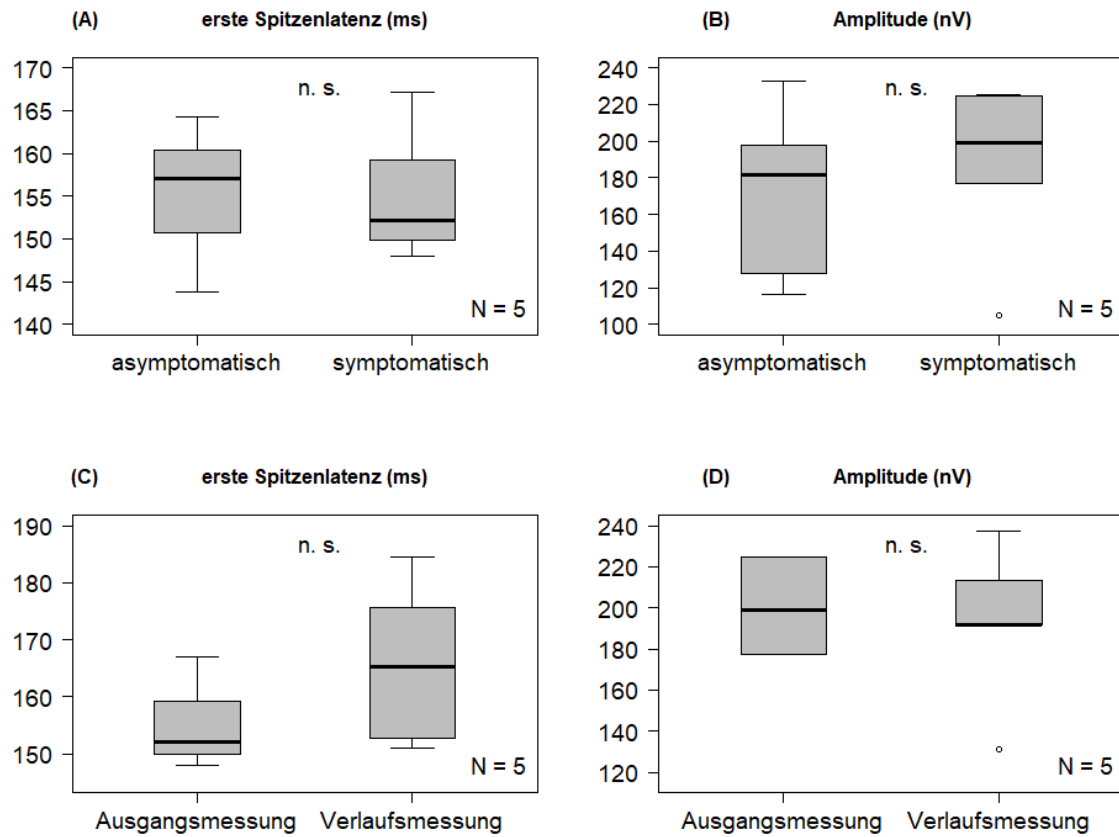


Abb. 19: Darstellung der ipsi- und der kontralateralen Mittelwerte der Amplitude (nV) (A) und der ersten Spitzenlatenz (B) zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung sowie Darstellung der ipsi- und der kontralateralen Mittelwerte der Amplitude (nV) (C) und der ersten Spitzenlatenz (D) zum Zeitpunkt der Verlaufsmessung

4. Diskussion

Aus den OCT- und mfVEP-Ergebnissen (siehe Kapitel 3 Ergebnisse) der Studie lässt sich ein unterschiedliches Verhalten der retinalen temporalen und nasalen Sektoren und entsprechenden Gesichtsfelder als Reaktion auf einen Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri posterior darstellen: Bereits in der Ausgangsmessung ließen sich eine Schichtdickenreduktion der symptomatischen temporalen makulären RNFL sowie eine Schichtdickenzunahme der symptomatischen peripapillären superioren temporalen RNFL verzeichnen. Dies spricht für eine frühe Reaktion auf die posteriore cerebrale Ischämie. Unterstützend hierzu fand sich eine verlängerte erste Spitzenlatenz sowohl der symptomatischen temporalen als auch der symptomatischen nasalen Gesichtsfelder als Ausdruck einer frühen Affektion. In der longitudinalen Untersuchung zeigten sich sowohl eine Schichtdickenreduktion für die symptomatischen makulären Schichten der nasalen RNFL, temporalen RNFL sowie nasalen GCC und in den peripapillären GCC temporal superior, RNFL temporal inferior und RNFL temporal superior, sodass von einer über die Zeit fortschreitenden retinalen Veränderung als Reaktion auf die posteriore cerebrale Ischämie ausgegangen werden kann. Die Gesichtsfelder zeigten im mfVEP in der longitudinalen Messung eine Reduktion der ersten Spitzenlatenz sowie eine Erhöhung der Amplitude, welche zumindest teilweise als funktionelle Erholung zu werten ist.

Es wurden die ipsilaterale temporale und die kontralaterale nasale Reaktion der Schichtdicken und die ipsilaterale nasale und die kontralaterale temporale Reaktion der Gesichtsfelder als symptomatische Hemiretinae untersucht; die Ergebnisse verhielten sich gemäß dem anatomischen Verlauf der Sehbahn (siehe 1.3.2 Anatomische Grundlagen).

In der Zusammenschau der Ergebnisse ist von einem Zusammenspiel von transsynaptischer retrograder Degeneration und Regeneration auszugehen: Die Schichtdickenabnahme und die Gesichtsfelddefekte sprechen für einen frühen Beginn der Degeneration. Die initial erhöhte Schichtdicke der peripapillären superioren temporalen RNFL kann als frühe Schwellung als mögliche Folge eines entzündlichen Ödems aktivierter Mikroglia bei früher transsynaptischer retrograder Degeneration angesehen werden (13); in der Verlaufsmessung zeigt sich ein Rückgang derselben, was für eine transsynaptische retrograde Degeneration auf die posteriore cerebrale Ischämie spricht, da die übrigen retinalen Schichten dem Trend der Ausdünnung über die Zeit folgten.

Die Unterschiede zwischen den peripapillären und makulären Ergebnissen sind darauf zurückzuführen, dass die temporalen peripapillären Fasern anatomisch gesehen im Bereich des makulo-nasalen Sektors liegen (13).

Zudem wurde in einer früheren Studie im Tiermodell an Makaken-Affen nachgewiesen, dass die Projektionen der sich kreuzenden Fasern aus dem nasalen Anteil der Retina in größerem Anteil nasal des Sehnervenkopfes vorhanden sind als temporal desselben (44) – im Rückschluss daraus müsste im temporalen Sektor eine stärkere Mischung aus gekreuzten und ungekreuzten Fasern vorliegen. Dies könnte die Begründung für die von uns beschriebene schnellere temporale Degeneration sowie longitudinale Regeneration des korrespondierenden nasalen Gesichtsfeldes sein.

Es ließ sich bereits in der Ausgangsmessung eine Schichtdickenreduktion der symptomatischen temporalen makulären RNFL detektieren. Jindahra et al. beschrieben, dass eine retinale Veränderung bereits nach 3,6 Monaten nach okzipitaler Läsion nachzuweisen war (3). Jedoch wurde nicht zu einem früheren Zeitpunkt gemessen, sodass dies unseren Ergebnissen nicht widerspricht. In einer weiteren Publikation konnte ebenfalls in der Ausgangsmessung bei 7 Patienten nach retrogenikulärer Läsion eine Reduktion der kontralateralen circumpapillären RNFL nachgewiesen werden, welche nach 24 Monaten ausgeprägter als bei der Erstuntersuchung und auch ipsilateral gefunden wurde (9). In unserer Studie zeigte sich die Ausdünnung nach 6 Monaten ebenfalls deutlicher als in der Ausgangsmessung und in mehreren Schichten. In In-vivo-Echtzeitbildgebungsstudien wurde nach Axotomie eine Degeneration axonaler Prozesse sowohl anterograd als auch retrograd bereits 5–30 Min. nach der Läsion um mehrere Hundert μm erfasst, was die Annahme für einen frühen Beginn der Degeneration stützen würde (45). So ist davon auszugehen, dass eine retrograde transsynaptische Degeneration bereits früh nach der Läsion beginnt. Es mag sein, dass die OCT-Messung zu ungenau ist, um feinere Abnahmen der übrigen retinalen Nervenfasern zu erfassen. Die makuläre temporale RNFL scheint zunächst sensibler in der Darstellung retinaler Veränderung als der peripapilläre oder der nasale Anteil. Beim Moyamoya-Syndrom sowie bei der idiopathischen intrakranialen Hypertension ließen sich ebenfalls makuläre Veränderungen ohne peripapilläre Schichtdickenreduktion nachweisen (46, 47), wobei es i. R. der Fragestellung keine Unterscheidung zwischen nasalem und temporalem Verhalten gab.

In einer anderen Studie wurde eine lineare Regression zwischen Nervenfaserschichtdicken und verstrichener Zeit in log. Jahren gebildet (48), wobei eine Reduktion der papillären retinalen Nervenfaserschichtdicke von $9,08 \mu\text{m}/\text{verstrichenem log. Jahr}$ in den ersten Jahren

beschrieben wurde. Es zeigte sich eine zunächst progressive Reduktion in den ersten Jahren, welche sich über die Zeit stabilisierte, wobei auch ein Zusammenhang mit einer funktionellen Erholung der Gesichtsfelder mit einer weniger ausgeprägten Degeneration aufzufinden war (48).

Eine Perimetrie war nicht Teil unseres Studiendesigns, jedoch kann über die Ableitungen der mfVEP auf das funktionelle Defizit im betroffenen Gesichtsfeld geschlossen werden. In unserer Studie, welche die Dauer von sechs Monaten nach Läsion abbildet, lässt sich zum einen eine initiale Amplitudenminderung sowohl der nasalen als auch der temporalen symptomatischen Gesichtsfelder sowie longitudinal eine Erholung dieser Amplitudenreduktion erfassen. Zum anderen konnte eine weitere Arbeit zeigen, dass die funktionellen Defizite bei Patienten mit dem Maß an transsynaptischer retrograder Degeneration einhergehen: Patienten mit einer funktionellen Erholung in der Perimetrie wiesen eine geringere MR-morphologisch dargestellte transsynaptische retrograde Degeneration auf als Patienten mit persistierenden Defiziten (49). Zusätzlich korrelieren die Effekte positiv mit der Größe der Läsion. Es scheinen sowohl zeitliche Faktoren Einfluss auf das Muster der elektrophysiologischen Veränderungen zu nehmen als auch Regenerationsprozesse. Weitere Studien mit einem longitudinalen Design sowie unter Einbezug einer Perimetrie zur Objektivierung der Gesichtsfelddefekte sind geboten, um diese Frage zu klären.

Insgesamt stimmen die Ergebnisse des Posteriorinfarktkollektivs mit anderen Studien aus der Literatur überein, begonnen mit dem histologischen Nachweis (2, 50) transsynaptischer retrograder Degeneration passend zur Läsion nach Lobektomie des rechten Okzipitallappens bei Primaten, gefolgt von nichtinvasiven Studien: In mehreren kleinen Querschnittsstudien wurde eine Ausdünnung der symptomatischen RNFL oder GCL nach retrogenikulärer Läsion beschrieben (3–6, 8, 9, 51).

Unsere Studie ist unseres Wissens die erste Studie, die Messungen aus OCT und mfVEP – also strukturelle und funktionelle Parameter – miteinander verbindet und sowohl Längsschnitt- als auch Querschnittsdaten erhebt.

Die Ergebnisse unseres Amaurosis-fugax-Kollektivs ohne Nachweis einer transsynaptischen retrograden Degeneration oder Regeneration und ohne Nachweis eines funktionellen Defizits lassen sich gut mit der transienten klinischen Symptomatik ohne CT- oder MRT-morphologisches Korrelat vereinbaren. Somit zeigt sich nur in dem Kollektiv der Posteriorinfarkte mit CT- oder MRT-morphologisch gesicherter Läsion eine in OCT und

mfVEP messbare Auswirkung auf das visuelle System. Daraus lässt sich schließen, dass bei kurzzeitiger transients reversibler retinaler Ischämie, fehlendem fokalneurologischem Defizit sowie fehlenden CT- oder MRT-morphologischen Läsionen keine Hinweise auf retrograde transsynaptische Degeneration im visuellen System zu erwarten sind. Anders als bei anderen neuroimmunologischen und neurodegenerativen Krankheitsentitäten mit Auswirkungen auf das visuelle System und nachweisbaren degenerativen Prozessen in der Retina (14, 15, 46) scheint eine kurzzeitige reversible retinale Ischämie bisher keine in OCT und mfVEP messbaren dauerhaften Auswirkungen auf das visuelle System zu haben. Gerade im Vergleich mit dem Kollektiv der Posteriorinfarktpatienten lässt sich dies gut veranschaulichen.

Nichtsdestoweniger sind bei hohem kardiovaskulärem Risikoprofil unseres gesamten Patientenkollektivs kleinere ischämische Läsionen (52) auch in den Karotis-Stromgebieten mit Beteiligung des Corpus geniculatum laterale oder anderer Anteile der Sehbahn CT- oder MRT-morphologisch nicht gänzlich auszuschließen. Bei Läsionen des Corpus geniculatum laterale könnte eine direkte anterograde Degeneration vonstattengehen (52, 53). In diesem Fall müsste dann eine zufällige Verteilung der Infarktmuster angenommen werden, sodass eine rein ipsilaterale Verteilung, wie wir sie in unserem Patientenkollektiv der Posteriorinfarkte nachweisen konnten, nicht wahrscheinlich wäre. Die anatomisch korrekte Zuordnung der Degeneration zur Läsionslokalisation und der Vergleich der Amaurosis-fugax-Daten mit denen des Posteriorinfarktkollektivs stützen unsere Ergebnisse.

Insgesamt war in unserer Studie die weitergehende longitudinale Datenerhebung über sechs Monate nach Einschluss hinaus eingeschränkt, was in dem für das Auge anstrengenden OCT- und mfVEP-Untersuchungssetting sowie der vergleichsweise langen Untersuchungsdauer begründet sein mag. Erschwerend kommt hinzu, dass viele Patienten nach Infarkten im Stromgebiet der A. cerebri posterior neben den genannten Gesichtsfelddefekten an neuropsychologischen Defiziten wie Aufmerksamkeitsstörungen leiden (52).

Die Segmentierung der einzelnen retinalen Schichten der makulären OCT-Messungen wurde manuell nachkorrigiert, sodass eine systematische Messunsicherheit zu berücksichtigen ist, welche minimiert werden konnte, da immer durch dieselbe Person korrigiert wurde.

Das Verwenden der gesunden Hemiretinae als eigene Kontrollgruppe kann positiv und negativ angesehen werden: Zwar fehlt der Vergleich mit einer gesunden, normwertigen Kontrollgruppe, jedoch entsteht so ein verbundener Charakter der Stichprobe, sodass

verbundene statistische Tests (T-Tests oder Wilcoxon-Test) in der Auswertung genutzt werden konnten. Da davon auszugehen ist, dass auch bei gesunden Probanden die Netzhautdicke um 0,4 μm /Jahr abnimmt (48), kann durch die verbundene Stichprobe die altersbedingte Varianz umgangen werden.

Trotz der angeblich guten Test-Retest-Zuverlässigkeit von OCT und mfVEP können wir Stichprobenartefakte aufgrund der relativ kleinen Stichprobengröße unserer Studie nicht ausschließen (13, 54, 55).

Basierend auf unseren Untersuchungen lässt sich zusammenfassen, dass unsere Ergebnisse frühere Berichte unterstützen, dass die transsynaptische retrograde Degeneration früh nach Posteriorinfarkten auftritt, an denen das visuelle System beteiligt ist. Das beobachtete Muster zwischen degenerativen und regenerativen Prozessen erlaubt neue Einblicke in die räumliche Verteilung und den zeitlichen Verlauf der retrograden transsynaptischen Degeneration. Weitergehende longitudinale Untersuchungen einschließlich ergänzender standardisierter MRT-Studien mit Traktografie und Läsionskartierung, Gesichtsfelduntersuchungen und Elektroretinogrammen sowie die Bestätigung in größeren Kohorten sind zur genaueren Charakterisierung und für weitere Einsichten sinnvoll (13). Ein diesbezüglicher Vergleich zwischen zerebrovaskulären, neuroimmunologischen/neurodegenerativen und raumfordernden Prozessen ist ebenfalls ein spannendes Forschungsfeld, auf dem noch Bedarf besteht. Die Ergebnisse können zu einem besseren Verständnis der retrograden transsynaptischen Degeneration und somit in Zukunft gegebenenfalls zu diagnostischen Zwecken zur Quantifizierung des Ausmaßes struktureller und funktioneller Schäden bei Patienten oder als möglicher Surrogat-Parameter im Rahmen von Studien für Behandlungsstrategien und so zu verbesserter Lebensqualität betroffener Patienten beitragen.

5 Literatur

1. Waller A. Experiments on the Section of the Glosso-Pharyngeal and Hypoglossal Nerves of the Frog, and Observations of the Alterations Produced Thereby in the Structure of Their Primitive Fibres. *Edinb Med Surg J.* 1851 Oct 1;76(189):369-376.
2. Buren JM Van. Trans-synaptic retrograde degeneration in the visual system of primates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1963 Oct;26(5):402–9.
3. Jindahra P, Petrie A, Plant GT. Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain.* 2009 Mar;132(Pt 3):628-34.
4. Park HY, Park YG, Cho AH, Park CK. Transneuronal retrograde degeneration of the retinal ganglion cells in patients with cerebral infarction. *Ophthalmology.* 2013 Jun;120(6):1292-9.
5. Yamashita T, Miki A, Iguchi Y, Kimura K, Maeda F, Kiryu J. Reduced retinal ganglion cell complex thickness in patients with posterior cerebral artery infarction detected using spectral-domain optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 Sep;56(5):502-10.
6. Herro AM, Lam BL. Retrograde degeneration of retinal ganglion cells in homonymous hemianopsia. *Clin Ophthalmol.* 2015 Jun 11;9:1057-64.
7. Mitchell JR, Oliveira C, Tsiouris AJ, Dinkin MJ. Corresponding Ganglion Cell Atrophy in Patients With Postgeniculate Homonymous Visual Field Loss. *J Neuroophthalmol.* 2015 Dec;35(4):353-9.
8. Keller J, Sánchez-Dalmau BF, Villoslada P. Lesions in the posterior visual pathway promote trans-synaptic degeneration of retinal ganglion cells. *PLoS One.* 2014 May 23;9(5):e97444.
9. Goto K, Miki A, Yamashita T, Araki S, Takizawa G, Nakagawa M, Ieki Y, Kiryu J. Sectoral analysis of the retinal nerve fiber layer thinning and its association with visual field loss in homonymous hemianopia caused by post-geniculate lesions using spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016 Apr;254(4):745-56.
10. Gunes A, Inal EE, Demirci S, Tok L, Tok O, Demirci S. Changes in retinal nerve

- fiber layer thickness in patients with cerebral infarction: evidence of transneuronal retrograde degeneration. *Acta Neurol Belg*. 2016 Dec;116(4):461-466.
11. Bridge H, Jindahra P, Barbur J, Plant GT. Imaging reveals optic tract degeneration in hemianopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jan 21;52(1):382-8.
 12. Cowey A, Alexander I, Stoerig P. Transneuronal retrograde degeneration of retinal ganglion cells and optic tract in hemianopic monkeys and humans. *Brain*. 2011 Jul;134(Pt 7):2149-57.
 13. Lee JI, Boerker L, Gernerzki L, Harmel J, Guthoff R, Aktas O, Gliem M, Jander S, Hartung HP, Albrecht P. Retinal Changes After Posterior Cerebral Artery Infarctions Display Different Patterns of the Nasal und Temporal Sector in a Case Series. *Front Neurol*. 2020 Jun 5;11:508.
 14. Albrecht P, Müller AK, Südmeyer M, Ferrea S, Ringelstein M, Cohn E, Aktas O, Dietlein T, Lappas A, Foerster A, Hartung HP, Schnitzler A, Methner A. Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PLoS One*. 2012;7(4):e34891.
 15. Albrecht P, Fröhlich R, Hartung HP, Kieseier BC, Methner A. Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis. *J Neurol*. 2007 Nov;254(11):1595-6.
 16. Balk LJ, Cruz-Herranz A, Albrecht P, Arnow S, Gelfand JM, Tewarie P, Killestein J, Uitdehaag BM, Petzold A, Green AJ. Timing of retinal neuronal and axonal loss in MS: a longitudinal OCT study. *J Neurol*. 2016 Jul;263(7):1323-31.
 17. Albrecht P, Müller AK, Ringelstein M, Finis D, Geerling G, Cohn E, Aktas O, Hartung HP, Hefter H, Methner A. Retinal neurodegeneration in Wilson's disease revealed by spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One*. 2012;7(11):e49825.
 18. Brandt AU, Zimmermann H, Scheel M, Finke C, Albrecht P, Paul F. Untersuchungen des visuellen Systems in der Neurologie: aktuelle Forschung und klinische Relevanz TT - Investigation of the Visual System in Neurology: Current Research and Clinical Relevance. *Aktuelle Neurol*. 2017;44(1):27–45.
 19. Rowe FJ, Wright D, Brand D, Jackson C, Harrison S, Maan T, Scott C, Vogwell L,

- Peel S, Akerman N, Dodridge C, Howard C, Shipman T, Sperring U, Macdiarmid S, Freeman C. A prospective profile of visual field loss following stroke: prevalence, type, rehabilitation, and outcome. *Biomed Res Int*. 2013;2013:719096.
20. Gilhotra JS, Mitchell P, Healey PR, Cumming RG, Currie J. Homonymous visual field defects and stroke in an older population. *Stroke*. 2002 Oct;33(10):2417-20.
 21. Urbanski M, Coubard OA, Bourlon C. Visualizing the blind brain: brain imaging of visual field defects from early recovery to rehabilitation techniques. *Front Integr Neurosci*. 2014 Sep 30;8:74.
 22. Sand KM, Wilhelmsen G, Naess H, Midelfart A, Thomassen L, Hoff JM. Vision problems in ischaemic stroke patients: effects on life quality and disability. *Eur J Neurol*. 2016 Jan;23 Suppl 1:1-7.
 23. Sand KM, Thomassen L, Næss H, Rødahl E, Hoff JM. Diagnosis and rehabilitation of visual field defects in stroke patients: a retrospective audit. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2012 Jan;2(1):17-23.
 24. Amtage F, Bär M, Behrens P, Bengel G, Berger W, Berninger U et al. *Neurologie compact*. 6., überarbeitete und erweiterte Auflage. Für Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2013.
 25. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):208-211.
 26. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, editors. *Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 4. Auflage. *LernAtlas Anatomie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
 27. Tillmann B. *Atlas der Anatomie*. 2nd ed. Springer; 2010. 631 p.
 28. Nouh A, Remke J, Ruland S. Ischemic posterior circulation stroke: a review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. *Front Neurol*. 2014 Apr 7;5:30.
 29. Pula JH, Kwan K, Yuen CA, Kattah JC. Update on the evaluation of transient vision loss. *Clin Ophthalmol*. 2016 Feb 11;10:297-303.
 30. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin*. 19th ed.

Thieme; 2016. 4700 p.

31. Aumüller G, Aust G, Engele J, Maio G, Kirsch J. Duale Reihe Anatomie. Thieme; 2020. 1336 p.
32. Drenckhahn D, Waschke J. Benninghoff Taschenbuch Anatomie. 2nd ed. Elsevier; 2014. 640 p.
33. Bach M. Pschyrembel klinisches Wörterbuch. 261st ed. deGruyter; 2007.
34. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. Science. 1991 Nov 22;254(5035):1178-81.
35. Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Brandt AU, Paul F, Dörr J. Optical coherence tomography for retinal imaging in multiple sclerosis. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2014 Dec 9;4:153-162.
36. Demtröder W. Experimentalphysik 2 - Elektrizität und Optik. 7th ed. Springer; 2018. 482 p.
37. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, Petzold A. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. PLoS One. 2012;7(4):e34823.
38. Cruz-Herranz A, Balk LJ, Oberwahrenbrock T, Saidha S, Martinez-Lapiscina EH, Lagreze WA, Schuman JS, Villoslada P, Calabresi P, Balcer L, Petzold A, Green AJ, Paul F, Brandt AU, Albrecht P; IMSVISUAL consortium. The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. Neurology. 2016 Jun 14;86(24):2303-9.
39. Buchner H, Klinker F, Kunesch E, Milnik V, Weise D. Evozierte Potenziale TT - Evoked Potentials. Klin Neurophysiol. 09.08.2019. 2019;50(3):149–55.
40. de Santiago L, Klistorner A, Ortiz M, Fernández-Rodríguez AJ, Rodríguez Ascariz JM, Barea R, Miguel-Jiménez JM, Boquete L. Software for analysing multifocal visual evoked potential signal latency progression. Comput Biol Med. 2015 Apr;59:134-141.

41. Klistorner AI, Graham SL, Grigg JR, Billson FA. Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 May;39(6):937-50.
42. Klistorner AI, Graham SL. Electroencephalogram-based scaling of multifocal visual evoked potentials: effect on intersubject amplitude variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Aug;42(9):2145-52.
43. Graf J, Jansen L, Ingwersen J, Ringelstein M, Harmel J, Rybak J, Kolbe R, Rhöse L, Gernerzki L, Lee JI, Klistorner A, Guthoff R, Hartung HP, Aktas O, Albrecht P. Multifocal visual evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018 Jul 7;5(8):952-961.
44. Naito J. Retinogeniculate projection fibers in the monkey optic nerve: a demonstration of the fiber pathways by retrograde axonal transport of WGA-HRP. *J Comp Neurol.* 1989 Jun 8;284(2):174-86.
45. Wang JT, Medress ZA, Barres BA. Axon degeneration: molecular mechanisms of a self-destruction pathway. *J Cell Biol.* 2012 Jan 9;196(1):7-18.
46. Albrecht P, Blasberg C, Lukas S, Ringelstein M, Müller AK, Harmel J, Kadas EM, Finis D, Guthoff R, Aktas O, Hartung HP, Paul F, Brandt AU, Berlitz P, Methner A, Kraemer M. Retinal pathology in idiopathic moyamoya angiopathy detected by optical coherence tomography. *Neurology.* 2015 Aug 11;85(6):521-7.
47. Albrecht P, Blasberg C, Ringelstein M, Müller AK, Finis D, Guthoff R, Kadas EM, Lagreze W, Aktas O, Hartung HP, Paul F, Brandt AU, Methner A. Optical coherence tomography for the diagnosis and monitoring of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol.* 2017 Jul;264(7):1370-1380.
48. Jindahra P, Petrie A, Plant GT. The time course of retrograde trans-synaptic degeneration following occipital lobe damage in humans. *Brain.* 2012 Feb;135(Pt 2):534-41.
49. Millington RS, Yasuda CL, Jindahra P, Jenkinson M, Barbur JL, Kennard C, Cendes F, Plant GT, Bridge H. Quantifying the pattern of optic tract degeneration in human hemianopia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Apr;85(4):379-86.

50. Mihailović LT, Cupić D, Dekleva N. Changes in the numbers of neurons and glial cells in the lateral geniculate nucleus of the monkey during retrograde cell degeneration. *J Comp Neurol.* 1971 Jun;142(2):223-9.
51. Anjos R, Vieira L, Costa L, Vicente A, Santos A, Alves N, Amado D, Ferreira J, Cunha JP. Macular Ganglion Cell Layer and Peripapillary Retinal Nerve Fibre Layer Thickness in Patients with Unilateral Posterior Cerebral Artery Ischaemic Lesion: An Optical Coherence Tomography Study. *Neuroophthalmology.* 2016 Jan 19;40(1):8-15.
52. Pula JH, Yuen CA. Eyes and stroke: the visual aspects of cerebrovascular disease. *Stroke Vasc Neurol.* 2017 Jul 6;2(4):210-220.
53. Luco C, Hoppe A, Schweitzer M, Vicuña X, Fantin A. Visual field defects in vascular lesions of the lateral geniculate body. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Jan;55(1):12-5.
54. Langenegger SJ, Funk J, Töteberg-Harms M. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using the eye tracker and the retest function of Spectralis SD-OCT in glaucomatous and healthy control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 May 18;52(6):3338-44.
55. Sriram P, Klistorner A, Arvind H, Graham SL. Reproducibility of multifocal VEP latency using different stimulus presentations. *Doc Ophthalmol.* 2012 Aug;125(1):43-9.

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. Philipp Albrecht und meinem Betreuer PD Dr. John-Ih Lee für die Betreuung meiner Arbeit, die fachliche und menschliche Unterstützung, die stete Erreichbarkeit mit offenen Ohren und den wertvollen Austausch. Danke für die Ermöglichung dieser Arbeit und für die Teilnahme am 92. Kongress der deutschen Gesellschaft für Neurologie im Jahr 2019.

Jana Rybak danke ich für die qualitativ hochwertigen OCT- und mfVEP-Messungen.

Außerdem gilt mein Dank meiner Familie.