

Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm

Klinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. A.C. Ludolph

**Häufigkeit akuter Schlaganfälle bei Patienten mit arteriellen  
Verschlusskrankheiten der Augenarterien**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Lars Reiber

Illertissen

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. Eric Jüttler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Jäger

Tag der Promotion: 13.01.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Verschlusskrankheiten der Augenarterien	1
1.1.1 Begriffsbestimmung und Epidemiologie	1
1.1.2 Klassifikation	1
1.1.3 Risikofaktoren	5
1.1.4 Therapie	6
1.2 Schlaganfall	8
1.3 Klinisch-stummer Schlaganfall	9
1.4 Zielsetzung der Arbeit	10
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>11</b>
2.1 Studiendesign	11
2.2 Datenerhebung	11
2.3 Befunderhebung	12
2.4 Statistische Auswertung	15
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>17</b>
3.1 Patientenkollektiv	17
3.2 Charakterisierung und Therapie des Sehverlustes	17
3.3 Klinisch-neurologische Parameter	18
3.4 Bildgebende Diagnostik	21
3.5 Risikofaktoren	25
3.6 Ätiologie nach TOAST	26

3.7 Prädiktoren ischämischer Schlaganfälle	27
<b>4. Diskussion</b>	<b>30</b>
4.1 Gleichzeitiges Auftreten von Schlaganfall und retinaler Ischämie	30
4.2 Ursachen und Risikofaktoren	33
4.3 Therapie	39
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>42</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>44</b>
<b>Anhang</b>	<b>53</b>
<b>Danksagung</b>	<b>57</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>58</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

°C	Grad Celsius
AB	Arteria basilaris
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ADC	apparent diffusion coefficient
AF	Amaurosis fugax
AION	anterior ischemic optic neuropathy
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	Arteria vertebralis
AV/AB	vertebrobasiläres Stromgebiet
BRAO	branch retinal artery occlusion
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CLRAO	cilioretinal artery occlusion
CRAO	central retinal artery occlusion
CRP	C-reaktives Protein
CRVO	central retinal vein occlusion
CWSs	cotton wool spots
CT	Computertomografie
DWI	diffusion weighted imaging
DWMH	deep white matter hyperintensity
ECST	European Carotid Surgery Trial
engl.	englisch

Fa.	Firma
G/l	Giga/Liter
GCA	giant cell arteritis
h	Stunde
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	high density lipoprotein
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
ICD	International Classification of Diseases
ID	Identifikator
INR	international normalized ratio
IQR	interquartile range
J	Jahre
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	low density lipoprotein
logMAR	logarithm of the minimum angle of resolution
LWMH	large white matter hyperintensity
MCA	Arteria cerebri media
MCC	Meierhofer Clinical Competence
mg/l	Milligramm/Liter
mg/dl	Milligramm/Deziliter
mm/1h	Millimeter/Erster Stunde
mmol/l	Millimol/Liter

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Fallzahl
n.b.	nicht bekannt
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OR	Odds Ratio
OAK	orales Antikoagulans
p	Signifikanz
PACS	picture archiving and communication system
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCA	Arteria cerebri posterior
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PVH	periventricular hyperintensity
RAO	retinal artery occlusion
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
s	Standardabweichung
sec	Sekunde
SVE	subkortikale vaskuläre Enzephalopathie
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VHF	Vorhofflimmern

WMH white matter hyperintensity

Z.n. Zustand nach

$\mu\text{mol/l}$  Mikromol/Liter



## **1. Einleitung**

### **1.1 Verschlusskrankheiten der Augenerarterien**

#### *1.1.1 Begriffsbestimmung und Epidemiologie*

Die Hauptursache von akuten und plötzlichen Sehverlusten sind akute retinale Arterienverschlusskrankheiten (engl.: retinal artery occlusions; RAOs). Der Zentralarterienverschluss (engl.: central retinal artery occlusion; CRAO) manifestiert sich in einem plötzlichen, ausgedehnten, oftmals vollständigen oder subtotalen Sehverlust. In einem plötzlichen segmentalen Sehverlust äußert sich der retinale Arterienastverschluss (engl.: branch retinal artery occlusion; BRAO). Cotton wool spots (CWSs) sind gewöhnlich akute, unspezifische retinale Läsionen, die bei verschiedenen Retinopathien [z.B. bei Riesenzellerarteriitis (engl.: giant cell arteritis; GCA), diabetischer oder hypertensiver Retinopathie] auftreten können. Die Amaurosis fugax (reversibler plötzlicher Sehverlust; AF) ist gewöhnlich durch eine transiente, akute retinale Ischämie verursacht [35].

Die jährliche Inzidenz von CRAOs liegt in einer alters- und geschlechts-adjustierten, retrospektiven Studie bei 1,90/100.000 Einwohner [51], wobei die Inzidenz mit dem Lebensalter deutlich ansteigt [41]. Männer erleiden häufiger einen CRAO als Frauen [22].

#### *1.1.2 Klassifikation*

Die Arteria centralis retinae, die die Retina mit Blut versorgt, entstammt wie die Arteria ciliaris posterior aus der Arteria ophthalmica, die wiederum aus der Arteria carotis interna (ACI) hervorgeht. Die zilioretinale Arterie, die aus einer der Arteriae ciliares posteriores oder aus der peripapillären Choroidea entspringt, kann unterschiedlich große Teile der Retina mit Blut versorgen. Jedoch ist die zilioretinale Arterie anatomisch eine Normvariante und nur manchmal angelegt [35].

Der CRAO wird hinsichtlich Pathogenese, klinischer Symptomatik und Behandlung in vier verschiedene Kategorien eingeteilt [35]:

- Nicht-arteriitischer CRAO ohne Versorgung durch zilioretinale Arterie: häufigster Typ eines CRAOs; der permanente CRAO zeigt sich ophthalmoskopisch als kirschroter Fleck und Infarzierung der Retina. Fluoreszenzangiografisch ist eine verminderte retinale Blutzirkulation feststellbar. Emboli verursachen häufiger einen solchen CRAO als lokale Thrombosen [29, 35].

- Nicht-arteriitischer CRAO mit Versorgung durch zilioretinale Arterie: Dieses Ereignis entsteht nur, wenn eine zilioretinale Arterie, die bei 15-23% der Bevölkerung angelegt ist [23], an der Blutversorgung der Retina beteiligt ist. Das Vorhandensein und die Größe der zilioretinalen Arterie haben Einfluss auf das Sehen und die retinale Blutzirkulation bei einem nicht-arteriitischen CRAO [35].

- Arteriitischer CRAO: tritt bei GCA (Synonyme: Morbus Horton, Arteriitis temporalis oder cranialis) auf und ist vergesellschaftet mit einem erhöhten Risiko des beidseitigen Sehverlustes; die GCA ist auch eine der Ursachen einer (dann arteriitischen) anterioren ischämischen Optikusneuropathie (engl.: anterior ischemic optic neuropathy; AION) [35, 36].

- Transienter nicht-arteriitischer CRAO: zeitlich begrenzter, reversibler Sehverlust, der gewöhnlich durch einen Thrombozyten-Fibrin-Embolus in der Arteria centralis retinae, durch einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks, meist bei vorgeschalteter höhergradiger Stenose der ACI bzw. der Arteria ophthalmica, oder durch einen Anstieg des intraokulären Drucks ausgelöst wird. Neben der primären Ischämie durch den Gefäßverschluss oder Perfusionsverlust kann hierbei auch sekundär freigesetztes Serotonin aus Thrombozytenaggregaten in atherosklerotischen Plaques, zumindest im Tiermodell, einen Vasospasmus und einen transienten CRAO verursachen [30, 35].

Der permanente und transiente BRAO wird gewöhnlich aufgrund eines embolischen Geschehens oder gelegentlich aufgrund von Vaskulitiden verursacht. Zum BRAO gehört auch der zilioretinale Arterienverschluss (engl.: cilioretinal artery occlusion; CLRAO), der in drei verschiedene, unterschiedliche klinische Entitäten eingeteilt wird: 1. alleiniger nicht-arteriitischer CLRAO, 2. nicht-arteriitischer CLRAO verbunden mit einem zentralen retinalen Venenverschluss

(engl.: central retinal vein occlusion; CRVO) und 3. arteriitischer CLRAO assoziiert mit einer GCA [35].

Die Sonderform des Hemi-CRAOs entsteht, wenn statt normalerweise einer angelegten Zentralarterie zwei Zentralarterien aus der Arteria ophthalmica hervorgehen, und nur eine der beiden dabei verschlossen ist [35].

CWSs sind oft im Bereich der radiären peripapillären Kapillaren zu finden. CWSs sind bedingt durch den Verschluss von terminalen retinalen Arteriolen in der Nervenfasern- und der Ganglienzellschicht. Dieser Verschluss der Arteriolen führt zu einer fehlenden Perfusion des Versorgungsgebiets der zugehörigen retinalen Kapillaren, welcher in einer akuten inneren retinalen Ischämie und Infarzierung gipfelt. Das Auftreten von CWSs verlangt den Ausschluss einer GCA [35].

Die AF ist ein vorübergehender Sehverlust aufgrund unterschiedlicher Genese, der auch als transiente, akute retinale Ischämie beschrieben wird. Jedoch muss der krankhafte Prozess nicht notwendigerweise in der Ischämie der Retina begründet sein. Der bei Weitem häufigste Grund einer AF sind Embolien aufgrund einer Schädigung der Karotiden, insbesondere aus den atherosklerotischen Plaques losgelöste Emboli. Zweithäufigster Grund sind kardiale Embolien, in erster Linie durch Vorhofflimmern (VHF), durch Schädigungen der Aorten- und/oder Mitralklappe oder wegen prothetischer Herzklappen. Minderdurchblutungen des Gefäßbetts, welches die Retina oder den Kopf des Nervus opticus versorgt, ebenso wie Blutdruckabfälle bei gleichzeitig bestehender hochgradiger Stenose der ACI oder der Arteria ophthalmica mit nachfolgendem kritischem Abfall des Perfusionsdrucks, können ebenfalls zu einer AF führen [35]. Eine AF kann auch bei Vorhandensein einer GCA, welche die posterioren Ziliararterien okkludiert, die den Kopf des Nervus opticus versorgen, also nicht direkt die Retina, auftreten. Man bezeichnet diesen Prozess auch als arteriitische AION [35, 36]. Mindestens 31% der Patienten, die an einer GCA leiden und einen Sehverlust erlitten hatten, gaben an, eine AF in der Vorgeschichte gehabt zu haben [31].

Die Ischämietoleranz der Retina ist ähnlich kritisch, jedoch etwas länger als diejenige von Nervenzellen des Gehirns. Sie wurde an 38 älteren Rhesusaffen, die unter Atherosklerose und Bluthochdruck litten, untersucht. Die Retina der Affen

wies bei einem künstlich herbeigeführten CRAO von bis zu 97-minütiger Dauer keinen nachweisbaren Schaden auf. Verschlüsse, die 105 bis 240 Minuten anhielten, führten zu einem unterschiedlich schweren, irreversiblen Schaden der Retina, der umso größer war, je länger die Retina von der Blutzufuhr der Zentralarterie abgeschnitten war. Dauerte die Unterbrechung der Blutversorgung der Retina durch die Zentralarterie länger als 240 Minuten, war ein massiver, irreversibler retinaler Schaden nachweisbar. Diese Irreversibilität impliziert, dass durch eine rekanalisierende Therapie respektive Behandlung nach 4 Stunden (h) sehr wahrscheinlich keine Verbesserung des Sehens mehr erreicht wird [32].

Eine prospektive Studie untersuchte bei 244 Patienten mit CRAO (260 Augen) die natürliche Entwicklung der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes, die mittels Snellen-Test, Finger zählen, Wahrnehmung von Handbewegungen, Wahrnehmung von Licht und Goldmannperimetrie bestimmt wurde. Die beiden Hauptbefunde waren 1., dass sich das Ausmaß der Sehbeeinträchtigung und das Langzeitergebnis zwischen den vier verschiedenen Unterarten des CRAOs, die innerhalb von 7 Tagen seit Symptombeginn untersucht wurden, hochsignifikant unterscheidet und 2., dass eine maßgebliche Verbesserung der Sehschärfe in den ersten 7 Tagen nach Symptombeginn möglich ist. Danach sind jedoch - wenn überhaupt - nur noch geringe Verbesserungen zu erwarten. So verbesserte sich die Sehschärfe bei Patienten, die in der Akutphase lediglich Finger zählen konnten in 82% bei Vorliegen eines transienten nicht-arteriitischen CRAOs, in 67% bei Vorliegen eines nicht-arteriitischen CRAOs mit erhaltener zilioretinaler Arterie und in 22% bei einem nicht-arteriitischen CRAO. Das am häufigsten beobachtete Zentralskotom im zentralen Gesichtsfeld (30°) verbesserte sich in 39% bei Vorliegen eines transienten nicht-arteriitischen CRAOs, in 25% bei Vorliegen eines nicht-arteriitischen CRAOs mit erhaltener zilioretinaler Arterie und in 21% bei einem nicht-arteriitischen CRAO. Das periphere Gesichtsfeld war in 62,9% bei Vorliegen eines transienten nicht-arteriitischen CRAOs sowie in 22,1% bei einem nicht-arteriitischen CRAO ungestört. Eine Erholung des peripheren Gesichtsfeldes wurde in je 39% bei einem transienten und nicht-transienten nicht-arteriitischen CRAO beobachtet. Bei einem nicht-arteriitischen CRAO blieb in 51,9% eine periphere Insel als einziges intaktes Gesichtsfeld bestehen. Insgesamt muss also festgehalten werden, dass nach den Ergebnissen dieser Studie Verbesserungen der Sehfunktion zwar möglich sind, der natürliche Verlauf des nicht-transienten

nicht-arteriitischen CRAOs ohne zilioretinale Arterie jedoch wenig ermutigend ist, zumal mit 66,9% (163 Patienten, 171 Augen) die Mehrzahl der Patienten genau von diesem Subtyp des CRAOs betroffen ist [33].

Es gibt auch Unterschiede in der Sehschärfe und in der Verbesserung der Sehschärfe zwischen einem CRAO und BRAO. Die Sehschärfe, die in den ersten 7 Tagen nach Symptombeginn und im Follow-up nach 90 Tagen gemessen wurde, war in einer weiteren prospektiven Patientenstudie bei einem CRAO schlechter als bei einem BRAO: Eine Sehschärfe schlechter als 0,1 nach 90 Tagen wurde bei 14 von 23 der Patienten (61%) mit CRAO beobachtet, während nur 1 von 30 Patienten (3%) mit BRAO eine Sehschärfe schlechter als 0,1 aufwies. Nur 5 von 23 Patienten (22%) mit CRAO aber 24 von 30 Patienten (80%) mit BRAO zeigten eine Sehschärfe von 0,5 oder besser nach 90 Tagen [81].

Im klinischen Alltag wird bei einem einseitigen Sehverlust oder bei einer einseitigen Gesichtsfeldeinschränkung, nach Ausschluss einer GCA, zwischen einem CRAO, BRAO und einer AF unterschieden [45]. Sehverluste aufgrund von Arteriitiden sind im Rahmen einer AION häufig [45], spielen aber in der vorliegenden Studie keine Rolle.

### *1.1.3 Risikofaktoren*

Die Atherosklerose, die zu Stenosen, lokalen Thrombosen und Thromboembolien führt, ist, abgesehen von einem arteriitischen CRAO, welcher im Zusammenhang mit einer GCA steht, der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung eines CRAOs [45].

Eine Embolie stellt die häufigste Ursache eines CRAOs oder BRAOs dar. Die Emboliequelle ist dabei häufiger eine abgelöste Plaque aus den Karotiden als Embolien aufgrund einer Erkrankung der Aorten- und/oder Mitralklappe. Daher sind auch die Plaquelast und die Plaquemorphologie von größerer Bedeutung als der Grad der Stenose der Karotiden. ACI-Stenosen, die größer oder gleich 80% waren, fanden sich bei 18% der Patienten, die einen CRAO hatten und bei 14% der Patienten, die unter einem BRAO litten. Diese Daten basieren auf einer prospektiven Studie, bei der 439 Patienten untersucht wurden. In dieser Studie

waren sowohl bei einem nicht-arteriitischen CRAO als auch bei einem BRAO die Prävalenzen von Diabetes mellitus, arteriellem Bluthochdruck, ischämischen Herzkrankheiten und zerebrovaskulären Ereignissen signifikant höher als in der altersadjustierten Bevölkerung [Signifikanzwert ( $p$ -Wert)  $< 0,0001$ ]. Der Konsum von Zigaretten war bei einem nicht-arteriitischen CRAO verglichen mit der Normalbevölkerung bei Männern signifikant höher ( $p$ -Wert =  $0,001$ ), ebenso der Zigarettenkonsum bei Frauen mit einem BRAO ( $p$ -Wert =  $0,02$ ) [34].

In einer retrospektiven Studie, bei der 416 Patienten mit nicht entzündlichen Gefäßverschlüssen am Auge untersucht wurden, ergaben sich hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren folgende Befunde: Der wichtigste kardiovaskuläre Risikofaktor für die Entstehung eines CRAOs, BRAOs oder eines Hemi-CRAOs war der arterielle Bluthochdruck. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen 3 Typen in der Häufigkeit des Risikofaktors: Ein arterieller Hypertonus wurde bei 96 Patienten mit einem BRAO (73,8%), bei 197 Patienten mit einem CRAO (79,8%) und bei 15 Patienten mit einem Hemi-CRAO (78,9%) vorgefunden. Dasselbe galt auch für die anderen signifikanten kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Krankheiten der Karotiden, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hyperurikämie und Rauchen, die ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den 3 Typen zeigten [67].

Bei einer Untersuchung an 33 Patienten, bei denen retrospektiv die Risikofaktoren am Tag des Auftretens eines nicht-arteriitischen CRAOs eruiert wurden, ergaben sich folgende relative Häufigkeiten bzgl. der Risikofaktoren: 42% der Patienten hatten einen arteriellen Bluthochdruck, 36% eine Hyperlipidämie, 36% rauchten, eine familiäre Belastung hinsichtlich Gefäßkrankheiten lag bei 24% vor, ein Diabetes mellitus bei 21%, VHF hatten 9% und eine Kardiomyopathie oder Herzklappenkrankheit ebenfalls 9% [64].

#### *1.1.4 Therapie*

Gegenwärtig gibt es bei einem akuten CRAO keine Therapie, die einen durch randomisierte Studien gesicherten und auf einem höheren Evidenzniveau nachgewiesenen Nutzen hat [35]. Es gibt daher auch keine einheitlichen Therapieempfehlungen [28]. Naheliegender wäre der Einsatz der intraarteriellen

Lysetherapie. Hierzu gibt es einige Fallserien, die heterogene Ergebnisse berichten [57, 59, 70, 82].

In einer multizentrischen, randomisierten Studie, durchgeführt von der European Assessment Group for Lysis in the Eye (EAGLE), wurde bei 82 Patienten mit einem akuten nicht-arteriitischen CRAO die lokale intraarterielle Fibrinolyse (Intervention) gegenüber der konservativen Behandlung [isovolämische Hämodilution, Bulbusmassage, Gabe von Timolol und Acetazolamid zur topischen und systemischen Augendrucksenkung und Antikoagulation mit Heparin und Acetylsalicylsäure (ASS)] untersucht. Die Zeit vom Symptombeginn bis zur Behandlung betrug im Mittel 11,89h [Standardabweichung (s)  $\pm$  5,67h]. Primärer Endpunkt der Studie war die beste Veränderung der Sehschärfe [gemessen mittels dekadischem Logarithmus des Minimum separabile (engl.: logarithm of the minimum angle of resolution; logMAR)] 1 Monat nach Behandlungsbeginn. Die lokale intraarterielle Fibrinolyse erbrachte die gleichen Resultate wie die konservative Behandlung. Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Differenz in der Sehschärfe [konservative Behandlung versus lokal intraarterielle Fibrinolyse: 0,004 (s  $\pm$  0,547); 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) = -0,236-0,245; p-Wert = 0,69]. Unerwünschte Nebenwirkungen traten aber vermehrt im Interventionsarm auf, weshalb die intraarterielle Fibrinolyse bei einem akuten CRAO derzeit zumindest aufgrund der bestehenden Datenlage nicht als Standardtherapie empfohlen werden kann [68]. Die intraarterielle Fibrinolyse erhöht möglicherweise sogar die Gefahr von Hirnblutungen, ohne einen derzeit nachgewiesenen positiven Effekt auf die Verbesserung der Sehschärfe zu haben [2, 57, 68].

Auch die Therapie mithilfe einer Parazentese der vorderen Augenkammer nach einem akuten nicht-arteriitischen CRAO zeigte keine signifikante Verbesserung der Sehschärfe. Es wurden in einer retrospektiven Studie 59 Patienten mit einem nicht-arteriitischen CRAO thromboembolischen Ursprungs untersucht. Die Zeit vom Symptom- bis zum Behandlungsbeginn betrug im Mittel 28,2h (s  $\pm$  37,7h). Die Sehschärfe (gemessen in logMAR) betrug 3 Tage nach Behandlungsbeginn im Mittel 1,9 (s  $\pm$  0,31) bei Patienten mit Parazentese der vorderen Augenkammer versus 1,75 (s  $\pm$  0,32) bei Patienten ohne Parazentese der vorderen Augenkammer (p-Wert = 0,3) [24].

Versucht werden kann die intravenöse Fibrinolyse durch einen rekombinanten Gewebefibrinolyseaktivator (engl.: recombinant tissue plasminogen activator; rtPA) [28]. Allerdings sollte der Einsatz bis zum Beleg des Nutzens nur im Rahmen eines individuellen Heilversuches oder bestenfalls innerhalb einer Studie und in Anbetracht der Ischämietoleranz der Retina innerhalb eines rationalen Zeitfensters von weniger als maximal 6h erfolgen [13].

Die Standardtherapie des arteriitischen CRAOs als Folge einer GCA ist die Gabe von Glukokortikoiden [14].

## **1.2 Schlaganfall**

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls wird dieser als ein akutes neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns bezeichnet. Der Begriff ischämischer „Hirnsult“ kann als Synonym verwendet werden, während die Bezeichnung „Apoplex“ veraltet ist. Der Begriff „Hirnschlag“ wird oft in der Schweiz verwendet. Das morphologische Korrelat der Hirnparenchymnekrose, das durch Bildagnostik nachgewiesen werden kann, wird mit „Hirnfarkt“ beschrieben [17].

Der Schlaganfall ist derzeit weltweit die zweithäufigste und in Deutschland die dritthäufigste Todesursache nach anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebsleiden. Der Großteil der Schlaganfälle verläuft jedoch nicht tödlich, ist aber für den Betroffenen sehr häufig mit einer bleibenden Behinderung und damit auch mit erheblichen Einschränkungen verbunden [39].

Die zerebralen Ischämien, die in Deutschland ca. 80-85% der Schlaganfälle ausmachen, haben als häufigste Ursache kardiale oder arterio-arterielle proximale Embolien. Die zerebrale Mikroangiopathie bei langjähriger arterieller Hypertonie mit konsekutiver Ruptur kleiner Arterien im Gehirnparenchym ist die Hauptursache für spontane intrazerebrale Blutungen, die etwa 10-15% aller Schlaganfälle ausmachen [16].

Die transitorisch ischämische Attacke (TIA) ist als transiente Ischämie mit spontaner und vollständiger Rückbildung der Symptome innerhalb von 24h



definiert. Da trotz flüchtiger klinischer Symptome bei einer Vielzahl von TIA-Patienten - besonders bei langer Symptombdauer - Läsionen in der Magnetresonanztomografie (MRT) nachgewiesen werden können, ist diese Definition derzeit Gegenstand der Diskussion [18]. In Zukunft könnte die Diagnose einer TIA auf Patienten mit einer Symptombdauer unter 1h und fehlendem Läsionsnachweis in der MRT beschränkt bleiben [4].

### **1.3 Klinisch-stummer Schlaganfall**

Klinisch-stumme Hirninfarkte sind bildgebend mittels MRT oder Computertomografie (CT) nachweisbare ischämische Gehirnläsionen aufgrund einer akuten Durchblutungsstörung des Gehirns, bei denen aber klinisch das plötzliche Auftreten eines fokal-neurologischen Defizits fehlt [61].

Mittel der Wahl zur Detektion klinisch-stummer Infarkte ist die MRT, die gegenüber der CT eine wesentlich höhere Sensitivität aufweist, v.a. was kleinere Schlaganfälle und Schlaganfälle der hinteren Zirkulation betrifft [75].

Sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz klinisch-stummer Schlaganfälle ist etwa zehnfach häufiger als die symptomatisch manifester Schlaganfälle [61].

Klinisch-stumme Hirninfarkte treten gehäuft bei älteren Menschen auf. Ein Problem der systematischen Erfassung dieser Hirninfarkte stellen die derzeit unterschiedlichen Definitionen dar, was letztendlich unter einem klinisch-stummen Schlaganfall zu verstehen ist. Auch ist die Erfassung klinisch-stummer Hirninsulte von den Untersuchungstechniken und der Population abhängig, die untersucht wird [48, 75].

Bei Vorhandensein eines klinisch-stummen Schlaganfalls erhöht sich das Risiko einen nachfolgenden symptomatischen Schlaganfall zu erleiden zwei- bis vierfach, unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren [7, 10, 73]. Auch ist das Risiko an einer nachfolgenden kognitiven Dysfunktion oder Depression und an einer Demenz zu erkranken, wie z.B. der Alzheimer-Krankheit, erhöht bis zu verdoppelt [74, 79, 80].

#### **1.4 Zielsetzung der Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer retrospektiven Fallserie die Häufigkeit neu aufgetretener symptomatischer und klinisch-stummer Schlaganfälle bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust zu erfassen. Die vorliegende Studie befasst sich dabei ausschließlich mit ischämischen Schlaganfällen. Neben der Identifikation von spezifischen Prädiktoren für begleitende Schlaganfälle soll ferner die Basis für eine mögliche Optimierung der Versorgungsstruktur dieser Patienten untersucht werden. Die Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm eignet sich aufgrund lokaler Gegebenheiten besonders für die Untersuchung dieses Sachverhaltes.

In den meisten Kliniken werden Patienten mit einem monokularen Sehverlust, die keine augenfälligen neurologischen Symptome präsentieren, nur augenärztlich untersucht und nicht zwingend einem Neurologen vorgestellt. In der Regel erfolgt bei diesen Patienten keine zerebrale Bildgebung. Am Universitätsklinikum in Ulm werden Patienten mit ophthalmologisch gesichertem CRAO, BRAO oder gesicherter AF auf der Basis eines hausinternen Protokolls immer auch neurologisch vorgestellt und erhalten in der Regel bereits innerhalb weniger Stunden nach Aufnahme ein MRT des Schädels. Des Weiteren herrscht in Ulm die besondere Situation vor, dass das Einzugsgebiet von Patienten mit retinalen Ischämien relativ groß ist (Radius ca. 50km). Aufgrund dieser Gegebenheiten schätzen wir das Selektionsbias für die zu untersuchende Fragestellung am Standort Ulm als nur gering ein, die Reliabilität als hoch [50].

## **2. Material und Methoden**

### ***2.1 Studiendesign***

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie aus dem Zeitraum vom 01.01.2008 bis 31.07.2013. 248 Patienten mit einem einseitigen Sehverlust wurden durch eine elektronische Datenbankabfrage aller Entlassdiagnosen (Haupt- und Nebendiagnosen) im Untersuchungszeitraum identifiziert. Die Suchkriterien nach der International Classification of Diseases (ICD-10) beinhalteten die Diagnoseschlüssel H34.X (Netzhautgefäßverschluss) und G45.3X (AF). Insgesamt wurden 35 Patienten nicht in die Studie aufgenommen: 12 wurden aufgrund anderer Diagnosen (AION, arteriitischer RAO oder anderer ophthalmologischer Erkrankungen), 18 wegen fehlender Daten (fehlende MRT-Diagnostik oder unzureichende Anamnese) und 5 Patienten aufgrund der verspäteten MRT-Bildgebung, mehr als 7 Tage nach Symptombeginn, ausgeschlossen. Somit verblieben 213 Patienten in der Studie. Der endgültigen Diagnose eines CRAOs, BRAOs oder einer AF lag eine umfassende augenärztliche Diagnostik zugrunde, welche die Sehschärfe, das Gesichtsfeld, die Pupillen, den vorderen Augenabschnitt, die Augenbewegung, die Ophthalmoskopie und die retinale Fluoreszenzangiografie beinhaltete. Die Studie mit der Antragsnummer 121/13 wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm mit Bescheid vom 12.07.2013 genehmigt [50].

### ***2.2 Datenerhebung***

Zur Datenerfassung wurden für jeden Patienten der Entlassbrief, der Überwachungsbogen der Stroke Unit, der Laborbefund und die bildgebenden Befunde der Schädel-MRTs, der Duplexsonografien der hirnversorgenden Gefäße und, wenn vorhanden, der CT-Angiografien der Kopf- und Halsgefäße ausgewertet. Hierfür standen für das Jahr 2008 Papierakten, ab dem Jahr 2009 elektronische Patientenakten zur Verfügung, welche im Patientenmanagementsystem MCC (Fa. Meierhofer AG, Version MCC 2013 SP04 HF006K) archiviert waren. Die bildgebenden Befunde wurden dem Bildarchivierungssystem

(engl.: picture archiving and communication system; PACS) Centricity™ PACS-IW (Fa. GE Healthcare, Version 3.7.3.9) entnommen. Die Befunde der Schädel-MRTs wurden anhand der original MRT-Bilder, die ebenfalls im Centricity™ PACS-IW hinterlegt waren, auf ihre Richtigkeit hin überprüft.

Alle MRT-Bilder wurden initial von einem Neuroradiologen bewertet. Für unsere Kohortenstudie wurden diese Bilder nochmals von zwei weiteren Ärzten überprüft. Patienten, welche die notwendige MRT-Diagnostik erst 7 Tage nach Sehverlust erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Sämtliche MRT-Bilder wurden mit dem Kernspintomografen der Fa. Siemens mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla angefertigt (Produktname: Magnetom® Symphony, a Tim System). Die Einstellungen der angewandten Sequenzen zur Schlaganfalldiagnostik sind im Anhang 1 hinterlegt. Die CT-Angiografien wurden mit dem 16-Zeilen-Computertomografen der Fa. Siemens (Produktname: Somatom® Emotion 16) angefertigt (Anhang 2). Die Befunde der Duplexsonografie wurden ebenfalls mit den Originalbildern aus dem Centricity™ PACS-IW auf ihre Richtigkeit hin überprüft. Die Duplexuntersuchungen wurden an verschiedenen Ultraschallgeräten der Fa. Siemens angefertigt (Anhang 3) [50].

### **2.3 Befunderhebung**

Mit Hilfe eines Tabellenkalkulationsprogramms wurden folgende Parameter für die Studie erfasst:

- Stammdaten des Patienten: Identifikator (ID), Nachname, Vorname, Geburtsdatum und Alter des Patienten.
- Zeitpunkt des Ereignisses: Datum und Uhrzeit, an dem der Sehverlust auftrat.
- Diagnoseart: Netzhautgefäßverschluss bzw. AF als Haupt- oder Nebendiagnose.
- Bleibender Arterienverschluss: CRAO oder BRAO mit Angabe der jeweiligen betroffenen Seite.
- AF: mit Angabe der Dauer und der jeweiligen betroffenen Seite. Als AF wurde ein transienter einseitiger Sehverlust mit einer Dauer unter 24h definiert [50].

- Vorhandensein zusätzlicher ophthalmologischer Erkrankungen.
- Risikofaktoren: Adipositas, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie (LDL  $\geq$  4,2 mmol/l), Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Koronare Herzkrankheit (KHK), Zustand nach (Z.n.) Myokardinfarkt, Z.n. TIA/Schlaganfall, Alkoholabusus, VHF, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Bauchaortenaneurysma, Koronararterien-Bypass und andere nicht-kategorisierte Risikofaktoren.
- Niereninsuffizienz: Die Bestimmung der Niereninsuffizienz erfolgte über den Laborparameter Serum-Kreatinin. Dabei wurden Patienten, die ein Serum-Kreatinin  $>$  105 $\mu$ mol/l aufwiesen, als niereninsuffizient bezeichnet.
- Vorhandensein einer vorbestehenden Schlaganfallsymptomatik bei Eintritt des Sehverlustes.
- Schlaganfallschwere: gemessen anhand der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [53] bei Aufnahme und Entlassung. Die von den National Institutes of Health entworfene Schlaganfall-Skala zur neurologischen Befunderhebung nach akutem Schlaganfall findet auch in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm Anwendung. In dieser Skala werden maximal 42 Punkte vergeben. Je höher die Punktzahl, desto massiver sind die Auswirkungen und Symptome des neurologischen Defizits für den Patienten. Es werden die Bewusstseinslage, der Bewusstseinsgrad, die Okulomotorik, die Gesichtsfeldüberprüfung, die Gesichtsmotorik, die Motorik der Extremitäten, die Ataxie der Extremitäten, die Sensibilität, die Sprache, eine Dysarthrie und der neurologische Neglect erfasst [53].
- Zeitfenster: Dauer vom Beginn der Sehstörung bis zur Aufnahme auf der Stroke Unit. Des Weiteren erfolgte die separate Erfassung des Zeitfensters vom Beginn des Sehverlustes bis zur Aufnahme auf der Stroke Unit bei Patienten mit zusätzlich frischem ischämischem Schlaganfall.
- Nachweis und Anzahl frischer ischämischer Schlaganfälle im Schädel-MRT: Dabei wurden frische Ischämien durch den anamnestischen Beginn der Symptome definiert. D.h. nachgewiesene Ischämien bei Patienten mit einem einseitigen Visusverlust und einem zusätzlichen symptomatischen oder klinisch-stummen Schlaganfall, deren Symptome nicht länger als 7 Tage vor Aufnahme auf

der Stroke Unit bestanden, wurden durch einen Abgleich mit den MRT-Bildern als frische Ischämien deklariert.

- Erfassung frischer ischämischer Schlaganfälle unter Angabe des jeweiligen Stromgebietes. Als Stromgebiete wurden mit Angabe der jeweiligen betroffenen Körperseite die Arteria cerebri media (MCA), die Arteria cerebri anterior (ACA), die Arteria cerebri posterior (PCA) und das vertebrobasiläre Stromgebiet (AV/AB) definiert.

- Vorliegen einer subkortikalen vaskulären Enzephalopathie (SVE) und Kategorisierung in mild, moderat und schwer. Bilddiagnostisch entspricht die SVE der Leukenzephalopathie, der „white matter hyperintensity (WMH)“ [76]. Die Graduierung der WMH erfolgte mittels der Fazekas-Skala [21]. Die Fazekas-Skala (Anhang 4) unterscheidet zwischen einer periventrikulären WMH (PVH; engl.: periventricular hyperintensity) und einer subkortikalen WMH (DWMH; engl.: deep white matter hyperintensity) [21].

- Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls bzw. der retinalen Ischämie nach den TOAST-Kriterien: Im Jahr 1993 wurde die Kategorisierung der Subtypen eines Schlaganfalls hinsichtlich der Ätiologie für die Studie „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)“ entwickelt [1]. Als Ätiologie des akuten arteriellen Verschlusses der Augenarterien wurden Makroangiopathie, Mikroangiopathie, Kardioembolie, andere Ursachen, wie z.B. Vaskulitis, Dissektion, Gerinnungsstörung oder andere Bluterkrankungen, und unklare Genese erfasst.

- Nachweis einer ACI-Stenose, die Angabe der Körperseite der Stenose und des Stenosegrades unter Zuhilfenahme der Befunde der Duplexsonografie und CT-Angiografie. Bis zur Einführung der NASCET-Kriterien (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) in Deutschland [5], wurde die ACI-Stenose nach den ECST-Kriterien (European Carotid Stenosis Trial) graduiert [50, 63]. Der Stenosegrad wurde gemäß ECST, also anhand des lokalen Stenosegrades bestimmt. Jedoch ist seit 2011 die Stenosegraduierung anhand des distalen Stenosegrades nach NASCET auch in Deutschland Konsens [5]. Der Großteil der vorliegenden Daten wurde allerdings vor 2011 erhoben, weshalb sich die Angaben in der vorliegenden Arbeit weiterhin auf die ECST Kriterien beziehen.

Eine Umrechnung ist nach folgender Formel möglich:  $NASCET = (ECST - 43\%) / 0,57$  [56].

- Vitalparameter: Erfassung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Körpertemperatur bei Aufnahme.
- Laborparameter bei Aufnahme: international normalized ratio (INR), partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), Serum-Kreatinin, Hämoglobin A1c (HbA1c), Blutglukose, low density lipoprotein (LDL) und high density lipoprotein (HDL).
- Vorbestehende gerinnungsaktive Medikation mittels Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) oder oralen Antikoagulantien (OAK).
- Akutbehandlung: Hier wurde erfasst, ob eine intraarterielle respektive intravenöse Lysetherapie oder die konservative Therapie als augenärztliche Akuttherapie des RAOs zur Anwendung kam. Als konservative Therapie kommen in der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Ulm die lokale Bulbusmassage, die Reduktion des intraokulären Drucks durch Medikamente wie z.B. Acetazolamid, die Vasodilatation der Zentralarterie durch Isosorbiddinitrate und eine vorübergehende Gerinnungshemmung durch niedermolekulares Heparin in einer nicht-therapeutischen Dosierung in Kombination mit einem TAH zur Anwendung.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten wurden mit der Statistiksoftware SPSS<sup>®</sup> (Fa. IBM<sup>®</sup>, Produktname: IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Statistics, Version 20.0.0.0) ausgewertet. Alle Variablen wurden deskriptiv ausgewertet. Zur Analyse wurden entsprechend dem jeweiligen Skalenniveau der Chi-Quadrat-Test, der Fisher`s-exact Test, der Student-t-Test und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Univariate Analysen wurden für alle Variablen berechnet, um Faktoren zu identifizieren, die signifikant mit frischen Ischämien und klinisch-stummen Schlaganfällen assoziiert sind. Variablen mit einem p-Wert < 0,05 wurden in ein logistisches Regressionsmodell inkludiert, um unabhängige Prädiktoren für einen Schlaganfall zu identifizieren. Für

die Variablenauswahl wurde die schrittweise Rückwärtsselektion mit dem Likelihood-Ratio-Test in SPSS<sup>®</sup> verwendet. Alle statistischen Tests waren zweiseitig. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgesetzt [50].



### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Die retrospektive Studie umfasste insgesamt 213 Patienten mit einem CRAO, BRAO oder einer AF, darunter 92 Frauen (43,2%) und 121 Männer (56,8%). Der Altersmedian lag bei 71 Jahren (J) (Interquartilsabstand 60-79J, engl.: interquartile range; IQR) (Abbildung 1).

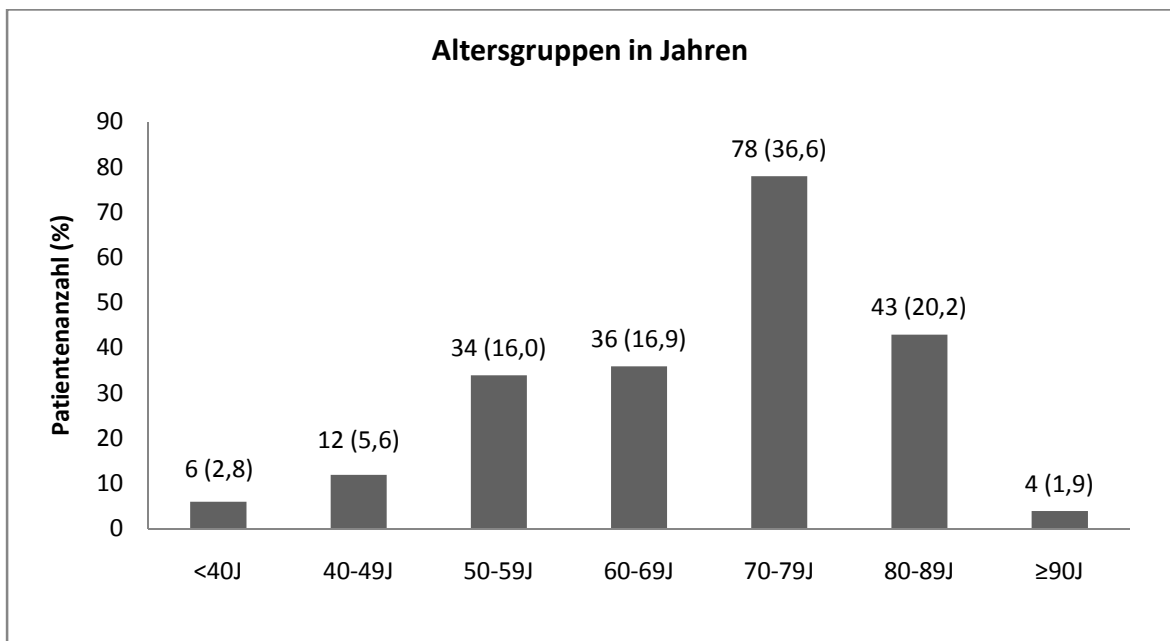


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung des Lebensalters im Gesamtkollektiv bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust; J = Jahre (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

#### **3.2 Charakterisierung und Therapie des Sehverlustes**

101 Patienten (47,4%) erlitten einen CRAO, 44 Patienten (20,7%) einen BRAO und 68 Patienten (31,9%) eine AF [50]. Eine AF, deren Symptome nach 1h vollständig regredient waren, hatten 36 Patienten (52,9%). Bei 14 Patienten (20,6%) wurde eine AF diagnostiziert, deren Symptome sich zwischen 1 und 24h vollständig zurückbildeten. Eine AF, deren Dauer nicht zu eruieren war, wiesen 18 Patienten (26,5%) auf.

96 Patienten (45,1%) hatten einen Sehverlust auf dem rechten, 117 Patienten (54,9%) auf dem linken Auge.

Die augenärztliche Akutbehandlung verteilte sich wie folgt: 196 Patienten (92,0%) mit einem RAO erhielten keine augenärztliche Akuttherapie, 5 Patienten (2,3%) erhielten eine konservative Therapie, 7 Patienten (3,3%) eine intravenöse und weitere 5 Patienten (2,3%) eine intraarterielle Lysetherapie.

### **3.3 Klinisch-neurologische Parameter**

10 Patienten (4,7%) wiesen bei Eintritt des Sehverlustes eine vorbestehende Schlaganfallsymptomatik auf. Im NIHSS hatte die überwiegende Mehrzahl der Patienten sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung einen Score von 0 (Tabelle 1).

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Schlaganfallsymptomatik im Gesamtkollektiv bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust gemessen mittels NIHSS; n = Fallzahl, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

<b>NIHSS</b>	<b>absolute Häufigkeit, n</b>	
	<b>bei Aufnahme (%)</b>	<b>bei Entlassung (%)</b>
0	193 (91,5)	195 (92,4)
1	10 (4,7)	9 (4,3)
2	6 (2,8)	5 (2,4)
7	1 (0,5)	1 (0,5)
8	1 (0,5)	1 (0,5)

Das Zeitfenster vom Beginn der Sehstörung bis zur MRT-Diagnostik bzw. bis zum Behandlungsbeginn auf der Stroke Unit der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm betrug im Durchschnitt 23,8h (s ± 32,3h) (Abbildung 2) [50].

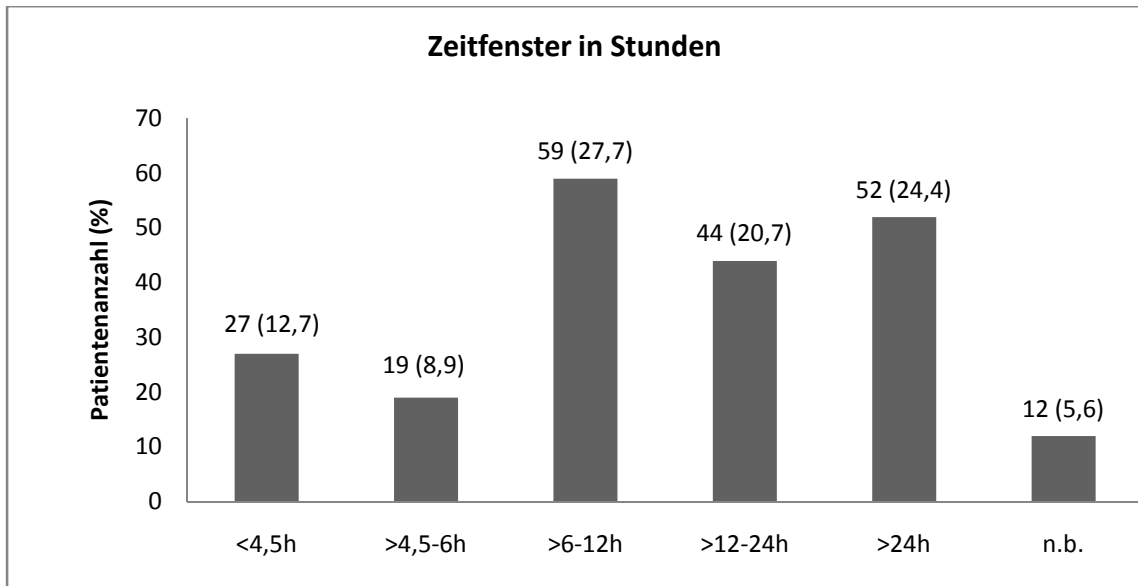


Abbildung 2: Zeitfenster vom Beginn des akuten monokularen Sehverlustes bis zur MRT-Diagnostik auf der Stroke Unit im Gesamtkollektiv bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust; n.b. = nicht bekannt, h = Stunden (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

Bei der Mehrzahl der Patienten mit einseitigem Sehverlust und gleichzeitigem ischämischem Schlaganfall wurde erst 6h nach Symptombeginn eine MRT-Diagnostik durchgeführt bzw. mit der Behandlung begonnen (Abbildung 3).

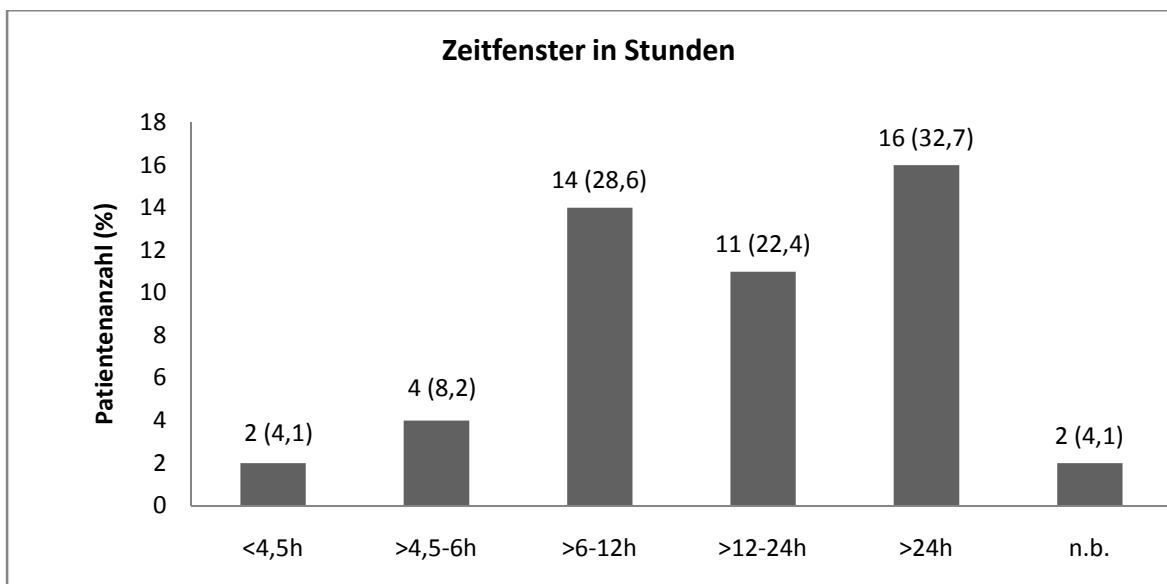


Abbildung 3: Zeitfenster vom Beginn des akuten monokularen Sehverlustes bis zur MRT-Diagnostik auf der Stroke Unit bei Patienten mit zusätzlich frischem ischämischem Schlaganfall; n.b. = nicht bekannt, h = Stunden (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

97 Patienten (45,5%) nahmen bei Aufnahme regelmäßig einen TAH, ein OAK oder eine Kombination von beidem ein (Abbildung 4).

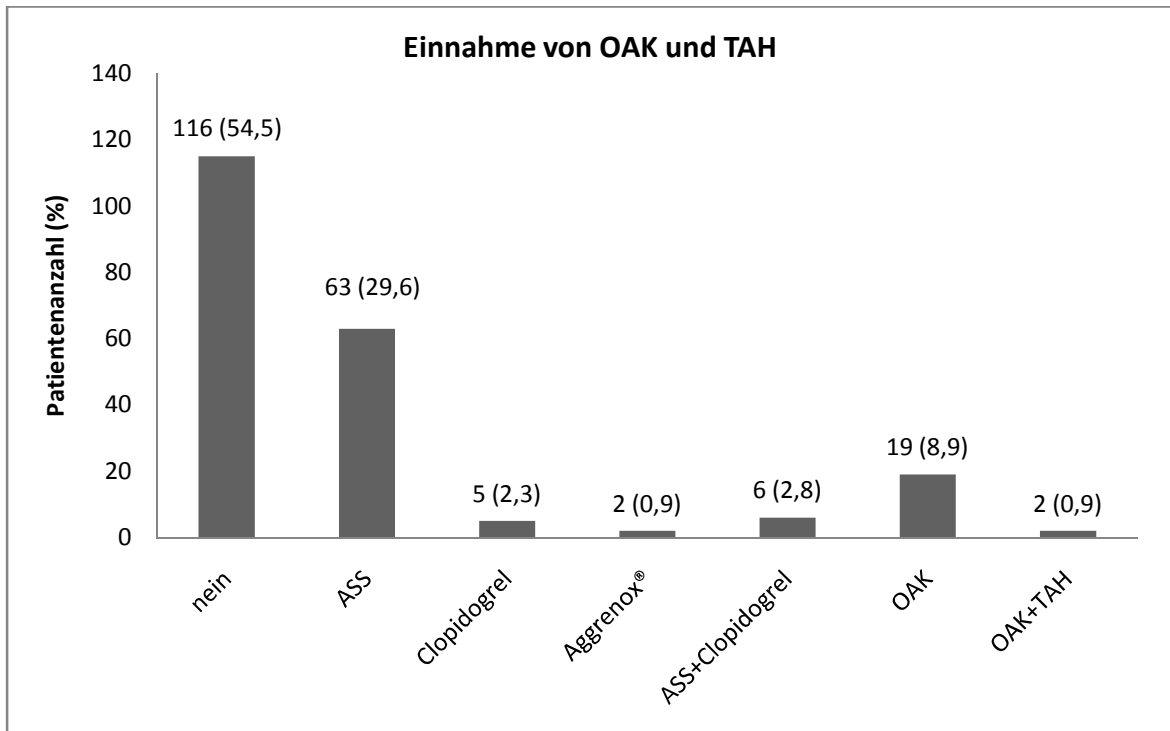


Abbildung 4: Einnahmehäufigkeit von OAKs und TAHs im Gesamtkollektiv bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust bei Klinikaufnahme; OAK = orale Antikoagulans, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer, ASS = Acetylsalicylsäure (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

Bei Klinikaufnahme wies der systolische Blutdruck einen erhöhten Durchschnittswert im Gesamtkollektiv auf. Hinsichtlich der quantitativen klinischen und laborchemischen Parameter wiesen bei Aufnahme 54 Patienten (25,4%) einen erhöhten systolischen ( $\geq 140$ mmHg) und gleichzeitig einen erhöhten diastolischen ( $\geq 90$ mmHg) Blutdruck auf. 33 Patienten (15,5%) wiesen eine erhöhte BSG ( $\geq 30$ mm/1h), 56 Patienten (26,3%) ein erhöhtes CRP ( $\geq 5$ mg/l), 62 Patienten (29,1%) erhöhte Blutglukosespiegel ( $> 6,1$ mmol/l), 3 Patienten (1,4%) einen erhöhten HbA1c-Wert ( $> 7,5\%$ ), 38 Patienten (17,8%) ein erhöhtes LDL ( $\geq 4,2$ mmol/l), 6 Patienten (2,8%) ein erniedrigtes HDL ( $\leq 0,9$ mmol/l) und 71 Patienten (33,3%) ein erhöhtes Serum-Kreatinin ( $> 105$  $\mu$ mol/l) auf. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Parameter sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Aufnahmeparameter des Gesamtkollektivs bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust; s = Standardabweichung, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, °C = Grad Celsius, CRP = C-reaktives Protein, mg/l = Milligramm pro Liter, BSG = Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, mm/1h = Millimeter pro erster Stunde, INR = international normalized ratio, PTT = partielle Thromboplastinzeit, sec = Sekunden, G/l = Giga pro Liter, mmol/l = Millimol pro Liter, HbA1c = Hämoglobin A1c, LDL = low density lipoprotein, HDL = high density lipoprotein, µmol/l = Mikromol pro Liter (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

<b>Parameter bei Aufnahme</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>s (±)</b>
systolischer Blutdruck in mmHg	150,6	25,3
diastolischer Blutdruck in mmHg	78,9	13,1
Körpertemperatur in °C	36,4	0,5
CRP in mg/l	8,3	21,5
BSG in mm/1h	22,5	22,2
INR	1,2	0,7
PTT in sec	32,1	8,2
Thrombozytenzahl in G/l	256,0	76,0
Blutglukose in mmol/l	6,0	1,5
HbA1c in %	5,8	0,6
LDL in mmol/l	3,8	1,0
HDL in mmol/l	1,3	0,3
Serum-Kreatinin in µmol/l	104,1	36,3

### **3.4 Bildgebende Diagnostik**

In der initialen MRT-Bildgebung wurde bei 49 Patienten (23,0%) ein akuter ischämischer Schlaganfall diagnostiziert. Davon hatten 44 Patienten (89,8%) einen klinisch-stummen Schlaganfall. Bei 32 Patienten (65,3%) trat der ischämische Schlaganfall in einem einzigen Stromgebiet auf, wohingegen multiple Ischämien in mehreren Stromgebieten bei 17 Patienten (34,7%) nachgewiesen wurden. 41 Patienten (83,7%) erlitten Infarzierungen im Stromgebiet der MCA (Abbildung 5) [50].

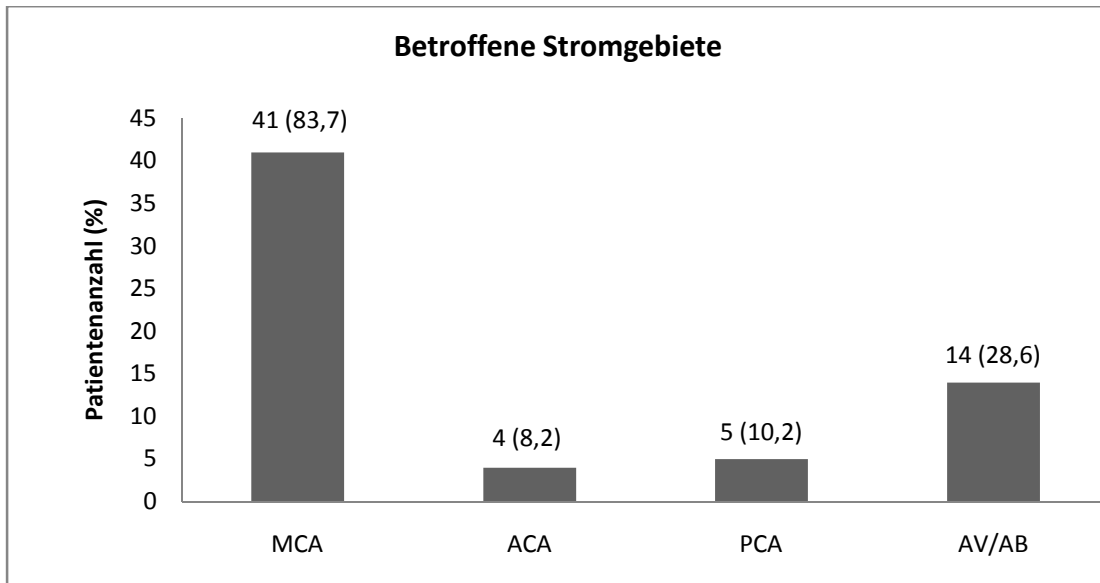


Abbildung 5: Verteilung der frischen Ischämien auf die einzelnen Stromgebiete bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust und gleichzeitigem Ischämienachweis; MCA = Arteria cerebri media, ACA = Arteria cerebri anterior, PCA = Arteria cerebri posterior, AV = Arteria vertebralis, AB = Arteria basilaris, AV/AB = vertebrobasiläres Stromgebiet (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

Betrachtet man die Verteilung der zerebralen Ischämien mit Bezug auf die Seite des Sehverlustes, fällt auf, dass streng ipsilaterale Ischämien des anterioren Stromgebietes bei 55,1% der Patienten auftraten. D.h. 14 Patienten (63,6%) mit einem Sehverlust links hatten auch eine nachgewiesene zerebrale Infarzierung links-hemisphärisch, 13 Patienten (48,1%) wiesen eine rechtsseitige Infarzierung und einen damit einhergehenden rechtsseitigen Sehverlust auf. Bilaterale Ischämien der anterioren Blutzirkulation fanden sich bei 24,5% der Patienten. 28,6% der Patienten wiesen hingegen Ischämien im hinteren Stromgebiet auf. Von diesen hatten 9 Patienten (64,3%) gleichzeitig Infarzierungen im vorderen Stromgebiet [50].

Die ischämischen Schlaganfälle waren in der Regel klein, punktförmig und verstreut [50]. Eine einzige Läsion wurde bei 17 Patienten beobachtet, bei 27 Patienten lagen 2-15 Läsionen vor. Im Mittel betrug die Anzahl der Läsionen 3,3 pro Patient ( $s \pm 3,0$ ) (Abbildung 6) [50].

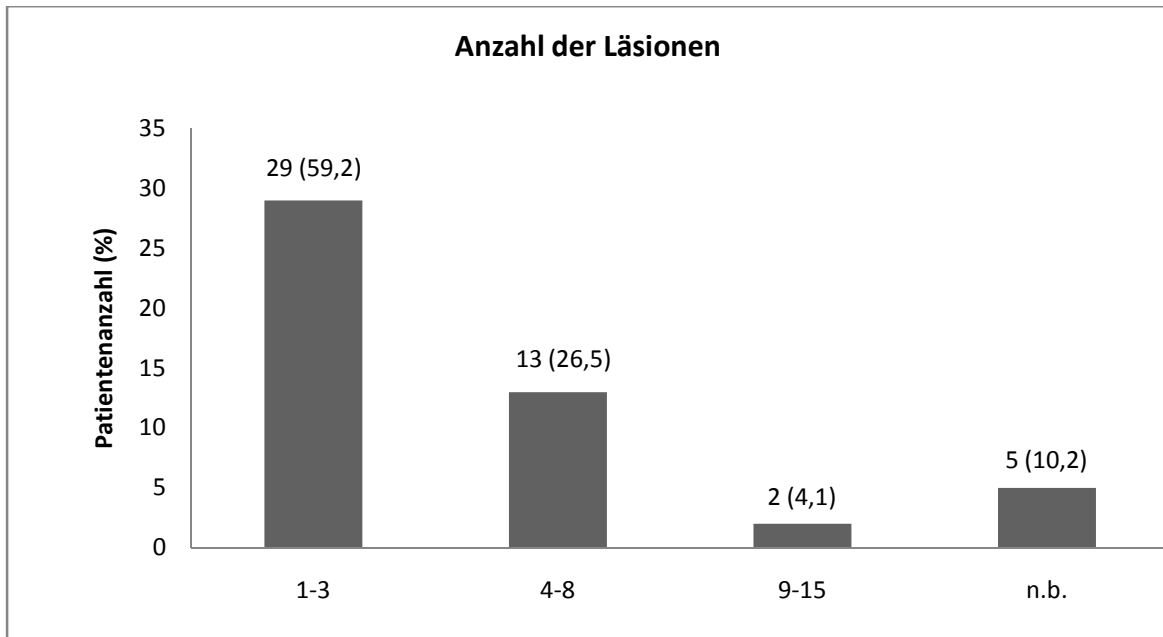


Abbildung 6: Anzahl der frischen Hirnläsionen bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust und gleichzeitigem Ischämienachweis; n.b. = nicht bekannt (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

Hinweise für eine zerebrale Mikroangiopathie ergaben sich bei 140 Patienten aus der Beurteilung der Leukenzephalopathie nach Fazekas. Die Mehrzahl der Patienten hatte einen Fazekas-Score von 1 (46,8%). 36 der Patienten (18,9%) wiesen eine fortgeschrittene und 15 der Patienten (7,9%) eine ausgeprägte Leukenzephalopathie auf (Tabelle 3).

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektivs bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust hinsichtlich des Fazekas-Scores; n = Fallzahl, PVH = periventricular hyperintensity, DWMH = deep white matter hyperintensity (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

<b><i>PVH/DWMH</i></b>	<b><i>absolute Häufigkeit, n</i></b>	<b><i>relative Häufigkeit (%)</i></b>
0/0	54/53	28,4/27,9
1/1	85/89	44,7/46,8
2/2	36/36	18,9/18,9
3/3	15/12	7,9/6,3

Für den alltäglichen klinischen Gebrauch lassen sich diese Zahlenwerte einfacher als graduelle Abstufungen der Leukenzephalopathie, sog. SVE, darstellen. Hiernach wiesen 87 der Patienten (40,8%) keine zerebrale Mikroangiopathie auf, die restlichen Patienten wiesen in annähernd gleichen Teilen eine milde, moderate oder schwere zerebrale Mikroangiopathie auf (Abbildung 7).

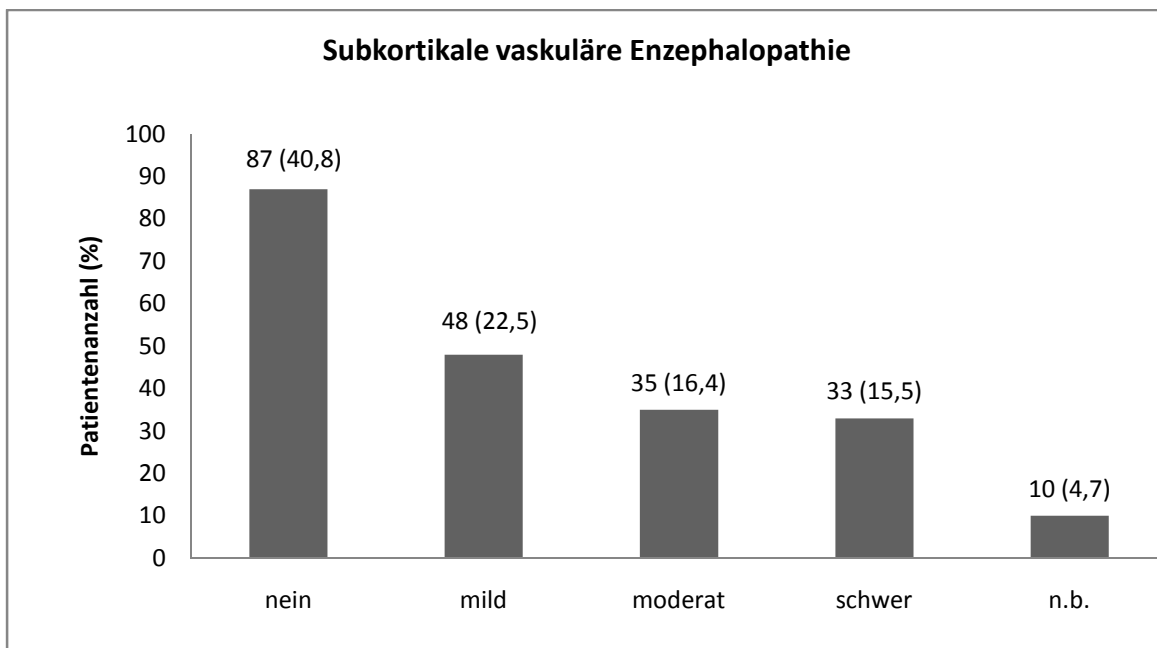


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektivs bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust in Bezug auf die subkortikale vaskuläre Enzephalopathie; n.b. = nicht bekannt (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

Hinsichtlich des Sehverlustes wurde bei 37 Patienten (18,0%) eine ipsilaterale und bei 11 Patienten (5,4%) eine kontralaterale ACI-Stenose, welche jeweils größer oder gleich 15% nach NASCET war, nachgewiesen.

Eine gering- bis mittelgradige ACI-Stenose, d.h. eine 15-50%ige ACI-Stenose nach NASCET [5], fand sich bei 14 Patienten (6,8%). Stenosen noch kleineren Ausmaßes, bei denen hämodynamisch keine Strömungsveränderungen im stenosierten Gefäßabschnitt und unmittelbar poststenotisch nachzuweisen sind [5], fanden sich hingegen bei 157 Patienten (76,6%) (Tabelle 4).



Tabelle 4: Quantifizierung der ACI-Stenose nach ECST/NASCET im Gesamtkollektiv bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust; n = Fallzahl, ACI = Arteria carotis interna, ECST = European Carotid Surgery Trial, NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

<b><i>ACI-Stenose Graduierung</i></b>	<b><i>absolute Häufigkeit, n</i></b>	<b><i>relative Häufigkeit (%)</i></b>
ECST <50%, NASCET <15%	157	76,6
ECST 50-70%, NASCET 15-50%	14	6,8
ECST 71-90%, NASCET 51-85%	12	5,9
ECST >90%, NASCET >85%	8	3,9
kompletter Verschluss	14	6,8

### **3.5 Risikofaktoren**

Der häufigste beobachtete kardiovaskuläre Risikofaktor war bei 153 Patienten (71,8%) die arterielle Hypertonie. Bei einem Drittel der Patienten bestand eine Einschränkung der Nierenfunktion (33,3%), bei einem weiteren Drittel ein Nikotinabusus (32,4%). Weitere klassische kardiovaskuläre bzw. zerebrovaskuläre Risikofaktoren und relevante Begleiterkrankungen waren jeweils in weniger als einem Drittel der Patienten nachweisbar (Tabelle 5).

Tabelle 5: Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Risikofaktoren im Gesamtkollektiv bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust; n = Fallzahl, VHF = Vorhofflimmern, TIA = transitorisch ischämische Attacke, Z.n. = Zustand nach, KHK = Koronare Herzkrankheit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

<i>Risikofaktoren</i>	<i>absolute Häufigkeit, n</i>	<i>relative Häufigkeit (%)</i>
arterielle Hypertonie	153	71,8
Niereninsuffizienz	71	33,3
Rauchen	69	32,4
Adipositas	55	25,8
Hyperlipidämie	38	17,8
VHF	34	16,0
Z.n. Schlaganfall/TIA	29	13,6
KHK	28	13,1
Diabetes mellitus	22	10,3
Z.n. Myokardinfarkt	11	5,2
Alkoholabusus	11	5,2
pAVK	9	4,2
koronarer Bypass	3	1,4
Bauchaortenaneurysma	2	0,9
kein Risikofaktor	20	9,4

### **3.6 Ätiologie nach TOAST**

Obwohl 33 Patienten (15,5%) eine schwere SVE aufwiesen (Abbildung 7), blieb bei diesen Patienten die Ätiologie aufgrund anderer möglicher Ursachen unklar. Deshalb lag bei keinem Patienten per definitionem eine Mikroangiopathie als Ätiologie des einseitigen Sehverlustes zugrunde. In die Kategorie „andere Ätiologie“ wurden folgende Krankheitsbilder subsumiert: 4 Patienten mit einer Karotidisdissektion, 1 Patient mit Polycythaemia vera und 1 Patient mit einer

Koagulopathie. Die Verteilung der Ätiologien anhand der TOAST-Klassifikation zeigt Abbildung 8 [50].

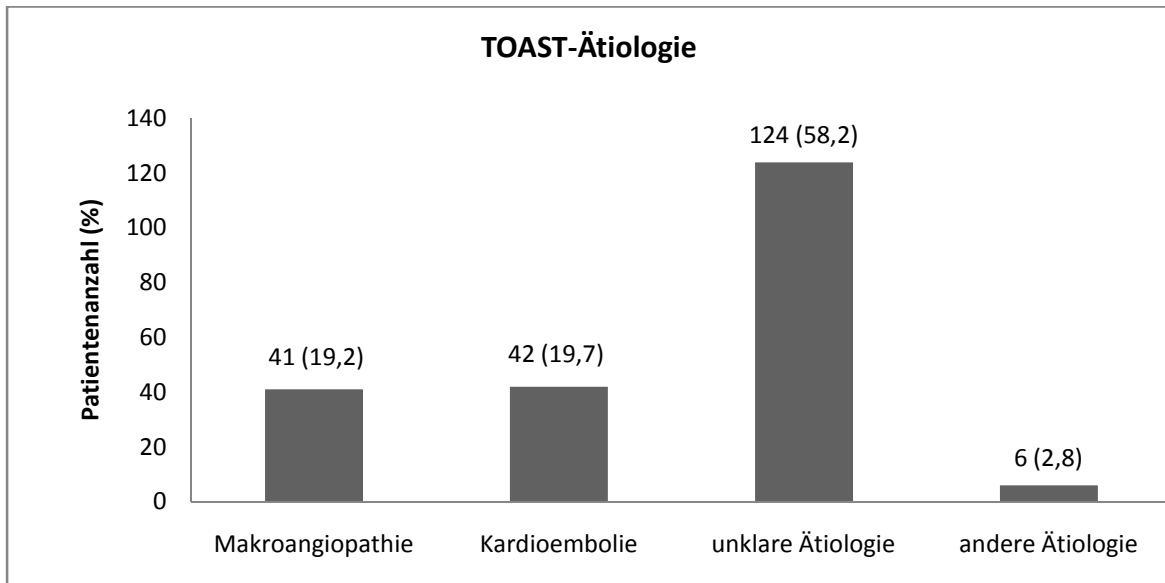


Abbildung 8: Ätiologie der retinalen Ischämie im Gesamtkollektiv bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust; TOAST = Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

### 3.7 Prädiktoren ischämischer Schlaganfälle

Die univariate Analyse zeigte eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten einer frischen zerebralen Ischämie im MRT, unabhängig ob symptomatisch oder asymptomatisch, und dem Patientenalter (p-Wert < 0,001), dem Vorliegen von VHF (p-Wert = 0,006), einer arteriellen Hypertonie (p-Wert = 0,01), dem Vorhandensein vorbestehender Schlaganfallsymptome bei Eintritt des Sehverlustes (p-Wert = 0,002), der Art des RAOs (p-Wert = 0,02) und der Ätiologie der Ischämie nach TOAST (p-Wert = 0,04) (Tabelle 6) [50].

Betrachtet man nur die klinisch-stummen Schlaganfälle, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter (p-Wert < 0,001), dem Vorliegen von VHF (p-Wert = 0,03), dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (p-Wert = 0,03) und der Art des RAOs (p-Wert = 0,016) (Tabelle 6) [50].

Tabelle 6: Univariate Analyse von signifikanten Prädiktoren für einen Schlaganfall im Gesamtkollektiv bei Patienten mit akutem monokularem Sehverlust [50]; p-Wert = Signifikanzwert, n = Fallzahl, J = Jahre, IQR = interquartile range, MRT = Magnetresonanztomografie, h = Stunden, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, VHF = Vorhofflimmern, Z.n. = Zustand nach, TIA = transitorisch ischämische Attacke, s = Standardabweichung, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, °C = Grad Celsius, CRP = C-reaktives Protein, mg/l = Milligramm pro Liter, INR = international normalized ratio, PTT = partielle Thromboplastinzeit, sec = Sekunden, G/l = Giga pro Liter, mmol/l = Millimol pro Liter, HbA1c = Hämoglobin A1c, µmol/l = Mikromol pro Liter, RAO = retinal artery occlusion, AF = Amaurosis fugax, CRAO = central retinal artery occlusion, BRAO = branch retinal artery occlusion, n.b. = nicht bekannt, TOAST = Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, ACI = Arteria carotis interna, ECST = European Carotid Surgery Trial, NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, 01.01.2008 bis 31.07.2013)

Charakteristika	Schlaganfall			p-Wert gesamt/klinisch- stumm
	nein	ja	klinisch-stumm	
Patientenanzahl, n (%)	164 (77,0)	49 (23,0)	44 (20,7)	
Patientenalter, J, Median (IQR)	70 (57-76)	75 (71-82)	76 (71-83)	<0,001/0,001
Geschlecht männlich, n (%)	96 (58,5)	25 (51,0)	23 (52,3)	0,35/0,46
Zeitfenster Symptombeginn bis MRT-Diagnostik, h, Median (IQR)	10 (6-23,3)	15,8 (9-29)	15,8 (9-28)	0,14/0,19
NIHSS-Score, Median (IQR)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,812/0,33
Risikofaktoren, n (%)				
VHF	20 (12,2)	14 (28,6)	11 (25,0)	0,006/0,03
arterielle Hypertonie	111 ( 67,7)	42 (85,7)	37 (84,1)	0,01/0,03
Diabetes mellitus	16 (9,8)	6 (12,2)	5 (11,4)	0,62/0,78
Hyperlipidämie	29 (17,7)	9 (18,4)	7 (15,9)	0,91/0,78
Rauchen	58 (35,4)	11 (22,4)	10 (22,7)	0,09/0,11
Z.n. Schlaganfall/TIA	22 (13,4)	7 (14,3)	5 (11,4)	0,88/0,72
Niereninsuffizienz	49 (30,1)	22 (44,9)	20 (45,5)	0,054/0,06
klinische Parameter bei Aufnahme, Mittelwert (s ±)				
systolischer Blutdruck, mmHg	151 (26)	149 (23)	148 (21)	0,56/0,52
diastolischer Blutdruck, mmHg	80 (13)	76 (12)	76 (13)	0,08/0,07
Körpertemperatur, °C	36,5 (0,5)	36,5 (0,5)	36,5 (0,5)	0,98/0,98
CRP, mg/l	7,8 (21,0)	10,0 (23,4)	10,7 (24,6)	0,52/0,43
INR	1,2 (0,7)	1,2 (0,7)	1,3 (0,7)	0,52/0,45
PTT, sec	31,8 (8,0)	33,0 (8,9)	33,0 (9,0)	0,41/0,40
Thrombozytenzahl, G/l	257 (80)	253 (63)	247 (58)	0,78/0,41
Blutglukose, mmol/l	5,9 (1,6)	6,1 (1,4)	6,0 (1,4)	0,51/0,87
HbA1c, %	5,8 (0,6)	5,8 (0,7)	5,6 (0,6)	0,96/0,34
Serum-Kreatinin, µmol/l	101,7 (35,9)	112,1 (36,8)	112,2 (37,9)	0,08/0,09

Fortsetzung Tabelle 6:

Charakteristika	Schlaganfall			p-Wert gesamt/klinisch- stumm
	nein	ja	klinisch-stumm	
Art des RAOs, n (%)				0,02/0,016
AF	60 (36,6)	8 (16,3)	7 (15,9)	
CRAO	75 (45,7)	26 (53,1)	23 (52,3)	
BRAO	29 (17,7)	15 (30,6)	14 (31,8)	
Dauer der AF, h (%)				0,38/0,38
<1	32 (53,3)	4 (50,0)	4 (57,1)	
1-24	11 (18,3)	3 (37,5)	3 (42,9)	
n.b.	17 (28,3)	1 (12,5)	0 (0,0)	
vorbestehende Schlaganfallsymptome bei Eintritt des Sehverlustes, n (%)	3 (1,8)	7 (14,3)	2 (4,5)	0,002/0,29
TOAST-Ätiologie, n (%)				0,04/0,07
Makroangiopathie	30 (18,3)	11 (22,4)	11 (25,0)	
Kardioembolie	26 (15,9)	16 (32,7)	14 (31,8)	
unklare Ätiologie	104 (63,4)	20 (40,8)	18 (40,9)	
Graduierung der ACI-Stenose, n (%)				0,34/0,41
ECST <50%, NASCET <15%	123 (78,8)	34 (69,4)	31 (70,5)	
ECST 50-70%, NASCET 15-50%	10 (6,4)	4 (8,2)	3 (6,8)	
ECST 71-90%, NASCET 51-85%	10 (6,4)	2 (4,1)	2 (4,5)	
ECST >90%, NASCET >85%	4 (2,6)	4 (8,2)	4 (9,1)	
kompletter Verschluss	9 (5,8)	5 (10,2)	4 (9,1)	

In der multivariaten Analyse wurden das Patientenalter (Odds Ratio, OR = 1,08; 95%-KI = 1,04-1,11; p-Wert < 0,001), die Art des RAOs (p-Wert < 0,001; AF: OR = 0,25; 95%-KI = 0,09-0,73; p-Wert = 0,01; CRAO: OR = 1,10; 95%-KI = 0,68-1,78; p-Wert = 0,71; BRAO: OR = 1,91; 95%-KI = 1,09-3,32; p-Wert = 0,02) und vorbestehende Schlaganfallsymptome bei Eintritt des Sehverlustes (OR = 18,0; 95%-KI = 3,32-97,80; p-Wert = 0,001) als unabhängige Prädiktoren für eine akute zerebrale Ischämie, unabhängig ob symptomatisch oder klinisch-stumm, identifiziert [50].

Bezüglich der klinisch-stummen Schlaganfälle zeigten sich das Patientenalter (OR = 1,07; 95%-KI = 1,03-1,10; p-Wert < 0,001) und die Art des RAOs (p-Wert = 0,007; AF: OR = 0,26; 95%-KI = 0,09-0,75; p-Wert = 0,01; CRAO: OR = 1,05; 95%-KI = 0,65-1,70; p-Wert = 0,83; BRAO: OR = 1,84; 95%-KI = 1,07-3,17; p-Wert = 0,03) als unabhängige Prädiktoren [50].

## **4. Diskussion**

### ***4.1 Gleichzeitiges Auftreten von Schlaganfall und retinaler Ischämie***

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem gleichzeitigen Auftreten von frischen ischämischen Schlaganfällen bei Patienten mit einseitigen CRAOs, BRAOs und AFs. Für das gleichzeitige Auftreten der beiden Notfälle, ischämischer Schlaganfall und retinale Ischämie, finden sich derzeit in der Literatur keine größeren prospektiven Fallserien.

In unserem Patientenkollektiv wurde jeder Patient mittels der diffusionsgewichteten Sequenz (engl.: diffusion weighted imaging; DWI) auf Läsionen im Gehirn untersucht. Die DWI-Sequenz erlaubt die genaue Differenzierung zwischen einer frischen und einer älteren zerebralen Ischämie [25]. Dabei wurde als frische Ischämie der MRT-Nachweis einer Hyperintensität in der DWI-Sequenz in Kombination mit einem dazugehörigen niedrigen Signal auf den Verteilungen des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (engl.: apparent diffusion coefficient maps; ADC maps) definiert. Signalmuster auf den T2-gewichteten Sequenzen und den ADC maps wurden verwendet, um zwischen frischen und alten zerebralen Ischämien in den DWI-positiven Befunden zu unterscheiden [19, 50]. Ähnliche Studien, jedoch mit einem kleineren Patientenkollektiv, ermittelten die Ischämien ebenfalls mittels der DWI-Sequenz [37, 52]. Somit herrscht eine gute Vergleichbarkeit hinsichtlich der Bilddiagnostik der einzelnen Studien vor.

Vermeer et al. untersuchten in einem systematischen Review die Prävalenz klinisch-stummer Infarkte in der Allgemeinbevölkerung unabhängig vom Alter der Ischämie. Die Gesamtprävalenz in den verschiedenen Studien reichte von 8 bis 28%. Studienteilnehmer im fortgeschrittenen Alter zeigten dabei tendenziell eine höhere Prävalenz an klinisch-stummen Infarkten [75]. In der vorliegenden Studie wiesen 23,0% der Patienten, die einen permanenten oder transienten Sehverlust aufgrund einer retinalen Ischämie erlitten, einen zusätzlichen akuten Schlaganfall auf. Die Mehrzahl dieser Schlaganfälle war klinisch-stumm (89,8%). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit zwei ebenfalls retrospektiven Studien. In einer retrospektiven Fallserie, die 129 Patienten mit einem akuten einseitigen

Sehverlust, mutmaßlich ischämischen Ursprungs, untersuchte, hatten 31 (24,0%) gleichzeitig akute zerebrale Ischämien. Bei 71,0% der Patienten waren diese Schlaganfälle klinisch-stumm bzw. asymptomatisch [37]. In einer kleineren retrospektiven Fallserie mit 33 Patienten, die innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten eines nicht-arteriitischen CRAOs oder eines BRAOs per DWI-MRT untersucht wurden, konnten bei 8 Patienten (24,2%) akute ischämische Schlaganfälle nachgewiesen werden. Jedoch waren die Infarkte nur bei 3 Patienten (37,5%) klinisch-stumm. 62,5% der Patienten präsentierten zusätzlich neurologische Symptome, die auf einen Schlaganfall hinwiesen [52]. Es ist aus der Literatur bekannt, dass Patienten mit klinisch-stummen Infarkten ein sehr viel höheres Schlaganfallrisiko haben als Patienten ohne Infarktnachweis in der Bildgebung [7, 10, 48, 75].

In einer landesweiten bevölkerungsbezogenen retrospektiven Längsschnittstudie in Taiwan lag die 3-Jahres-Inzidenz eines Schlaganfalls für RAO-Patienten bei 19,61%, davon waren die Mehrzahl mit 71,43% ischämisch, 7,69% hämorrhagisch, 9,89% nicht-spezififizierbar, bei 10,99% lag eine TIA vor. In der Kontrollgruppe erlitten während des 3-Jahres-Follow-ups 10,05% einen Schlaganfall ( $p$ -Wert  $< 0,0001$ ). Dies zeigt deutlich das erhöhte Risiko von Patienten mit retinaler Ischämie an einem Schlaganfall zu erkranken. Dieses Risiko ist insbesondere in den ersten Tagen und Wochen nach einem RAO erhöht: Die entsprechenden Inzidenzraten lagen bei 9,46 (0-1 Monat nach Ereignis), 5,57 (1-6 Monate nach Ereignis) und bei 2,16 (0-3 Jahre nach Ereignis) ( $p$ -Wert  $< 0,0001$ ) [12].

Basierend auf den Annahmen 1. einer erhöhten Häufigkeit klinisch-stummer zerebraler Infarkte bei akuter retinaler Ischämie, 2. eines erhöhten Risikos bei Vorliegen klinisch-stummer Infarkte einen manifesten Schlaganfall zu erleiden und 3. eines massiv erhöhten Risikos eines Schlaganfalls nach retinaler Ischämie, hat das Erkennen klinisch-stummer zerebraler Infarkte nach retinaler Ischämie eine große Bedeutung.

Aus der Literatur ist auch gut bekannt, dass gerade TIAs, die mit dem Symptom eines transienten monokularen Sehverlustes manifest werden können (sogenannte retinale TIA oder AF), ein Prodromalstadium eines ischämischen Schlaganfalls darstellen [8, 18]. Unter den Patienten mit einer TIA, entwickeln 10

bis 15% einen Schlaganfall innerhalb der nächsten 90 Tage, die Hälfte davon erleidet einen Hirninsult innerhalb der nächsten 48h. Das 10-Jahres Schlaganfallrisiko beträgt 19%, das 10-Jahres Risiko eines Schlaganfalls, Herzinfarkts oder gefäßbedingten Todes 43% (bzw. 4% pro Jahr) [58].

Im untersuchten Patientenkollektiv hatten 63,6% der Patienten mit einem Sehverlust links auch eine nachgewiesene zerebrale Infarzierung links-hemisphärisch. 48,1% der Patienten wiesen eine rechtsseitige Infarzierung und einen damit einhergehenden rechtsseitigen Sehverlust auf. 24,5% der Patienten hatten beidseitige ischämische Läsionen. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen aus der Literatur überein: In der oben genannten Studie von Lee et al. fanden sich bei 66,6% der Patienten mit rechtsseitigem Sehverlust rechtsseitige Ischämien und bei 50% der Patienten mit linksseitigem Sehverlust linksseitige Ischämien. 37,5% der Patienten hatten sowohl rechts- als auch linkshemisphärische Läsionen [52].

Die Wahrscheinlichkeit akuter zerebraler Läsionen war in der ebenfalls oben genannten Studie von Helenius et al. bei einem einseitigen Sehverlust statistisch signifikant größer, wenn es sich dabei um einen permanenten statt einen transienten Sehverlust handelte (33 versus 18%, p-Wert = 0,04) [37]. Dies entspricht den Ergebnissen unserer Studie. Hier waren zerebrale Läsionen bei Patienten mit permanentem Sehverlust im Gegensatz zu Patienten mit transientem Sehverlust häufiger nachweisbar. 26 Patienten (25,7%) mit CRAO und 15 Patienten (34,1%) mit BRAO wiesen zerebrale Läsionen auf, während eine AF und gleichzeitige zerebrale Läsionen lediglich bei 8 Patienten (11,8%) nachgewiesen werden konnten.

Aufgrund der pathophysiologischen Ähnlichkeiten einer retinalen und zerebralen Ischämie gibt es weltweit Empfehlungen und Richtlinien in der Behandlung retinaler Ischämien. Die American Heart Association/American Stroke Association, die National Stroke Association und zahlreiche andere nationale und internationale Organisationen empfehlen, dass alle Patienten mit Verdacht auf retinale Ischämien (unabhängig ob transient oder permanent) zwingend eine Bildgebung des Schädels und eine Überprüfung der Ursachen, ähnlich wie bei einem Schlaganfall, erhalten sollten [9, 18, 42, 44, 72].



Zusätzlich wurde in der vorliegenden Studie die Einnahme von TAHs und OAKs bei Klinikaufnahme eruiert. 97 Patienten (45,5%) waren medikamentös mit einem TAH, OAK oder einer Kombination aus beidem behandelt. 116 Patienten (54,5%) mit einem RAO, davon 21 Patienten (42,9%) mit einem gleichzeitigen frischen Schlaganfall, nahmen bei Vorstellung in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm keine Medikamente mit Einfluss auf die Blutgerinnung bzw. Thrombozytenaggregation ein, waren also vor zerebralen Ischämien in keiner Weise medikamentös spezifisch geschützt. Andere, ähnliche Studien lassen den Leser darüber im Unklaren, wie die Verteilung von TAHs und OAKs bei Symptombeginn war, bzw. haben diese Daten nicht erfasst [12, 37, 52]. Aufgrund dieses Umstandes ist es natürlich möglich, dass sich in den Häufigkeiten eines gleichzeitigen Auftretens einer retinalen Ischämie und eines Schlaganfalls Unterschiede zwischen den Studien ergeben.

In unserem Kollektiv erfolgte bei Patientenaufnahme eine umfassende augenärztliche Untersuchung, z.B. auch eine retinale Fluoreszenzangiografie bzw. eine Fundoskopie des Augenhintergrundes, um eine Diagnose bzgl. der verschiedenen RAOs treffen zu können. Personen mit einem transienten monokularen Visusverlust, welcher weniger als 24h anhielt, wurden hauptsächlich mit einer AF als Ausschlussdiagnose erfasst. Auch Helenius et al. definierten einen transienten monokularen Sehverlust als Visusverlust, welcher weniger als 24h anhielt [37]. Bei Lee et al. unterzog sich jeder Patient einer Fundoskopie und Angiografie des Augenhintergrundes, während bei Chang et al. die Diagnostik des Arterienverschlusses der Retina nicht genauer angegeben wurde. Transiente monokulare Sehverluste wurden dabei nicht erfasst [12, 52]. Hierin begründet sich möglicherweise eine gewisse Ungenauigkeit der Daten sowohl in den genannten als auch in unserer Studie. Die sehr ähnlichen Ergebnisse deuten aber darauf hin, dass diese Ungenauigkeit wahrscheinlich keine größere Rolle im Sinne eines Bias durch fehlerhafte Diagnosen spielen dürfte.

#### **4.2 Ursachen und Risikofaktoren**

Embolien sind die häufigste Ursache eines nicht-arteriitischen CRAOs und BRAOs. Die Hauptquelle der Embolien ist die Erkrankung an den Karotiden,

hauptsächlich durch Plaques, durch Ablösen von Thromben oder Plaqueanteilen, weniger durch hämodynamisch wirksame Stenosen. Das Herz ist eine weitere wichtige Quelle für Embolien, jedoch sind bei der retinalen Ischämie die Karotiden häufiger die Emboliequelle [35].

Die Wahrscheinlichkeit von akuten Läsionen in der DWI-Sequenz ist größer bei embolischem gegenüber nicht-embolischem monokularem Visusverlust (28 versus 8%, p-Wert = 0,04) [37]. In einer Längsschnittstudie hatten Patienten mit retinalen Embolien innerhalb von 8 Jahren ein dreimal so großes Risiko einen tödlichen Schlaganfall zu erleiden wie Personen ohne retinale Embolien [46].

Von den Stenoseplaques losgelöste Emboli erhöhen das Risiko an einer ipsilateralen retinalen oder zerebralen Ischämie zu erkranken. Dies wird auch durch eine weitere Studie bekräftigt, in der bei symptomatischen Patienten mit ipsilateraler retinaler Ischämie in der gleichseitigen MCA dopplersonografisch bis zu sechsmal mehr Mikroembolien nachgewiesen werden konnten als in der asymptomatischen Vergleichsgruppe [78].

In der Studie von Chang et. al hatten Patienten mit einem CRAO ein höheres Risiko innerhalb von 3 Jahren nach retinaler Ischämie an einem symptomatischen Schlaganfall zu erkranken als BRAO-Patienten. Das Inzidenz-Risiko-Verhältnis war 2,71 (95%-KI = 1,81-4,06) für CRAO- und 1,97 (95%-KI = 1,47-2,64) für BRAO-Patienten [12]. Im Gegensatz dazu stehen unsere Ergebnisse: Die OR für eine frische Ischämie ist für Patienten mit einem BRAO größer (CRAO: OR = 1,10; 95%-KI = 0,68-1,78; BRAO: OR = 1,91; 95%-KI = 1,09-3,32). Dies gilt auch für Patienten, die einen klinisch-stummen Schlaganfall erlitten haben (CRAO: OR = 1,05; 95%-KI = 0,65-1,70; BRAO: OR = 1,84; 95%-KI = 1,07-3,17). Ein Grund, dass mehr Schlaganfälle bei CRAO- als bei BRAO-Patienten auftreten, was unserem Ergebnis widerspricht, könnte an dem Ausmaß der Thromben liegen. Größere Thromben bergen eher das Risiko gleichzeitig im Auge und im Gehirn Schaden anzurichten, während Thromben, die in die Zentralarterienäste eindringen aufgrund der anatomischen Gegebenheiten kleiner sind und dadurch weniger wahrscheinlich Teile des Thrombus im Gehirn landen bzw. aufgrund der geringen Größe weniger wahrscheinlich zu symptomatischen Schlaganfällen führen [54]. Freigesetzte Partikel im Blut ordnen sich im Sinne des Fahraeus-Lindqvist-Effekts entlang des radialen Gradienten an, d.h. große Partikel sind eher im Längsfluss, während kleinere Partikel eher in der peripheren Strömung

angeordnet sind [60, 71]. Deshalb ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein größerer Embolus in die Arteria ophthalmica eintritt, die zudem annähernd im rechten Winkel zu ACI entspringt [54], geringer als die Wahrscheinlichkeit, dass er in die hemisphärische Zirkulation gelangt [37]. Der Weg der losgelösten Partikel ist einer der Determinanten der klinischen Symptome - retinal, zerebral oder beides - die der Patient präsentiert [37]. Es liegt nahe, dass embolische Partikel, die in die Arteria ophthalmica eingedrungen sind, dies nur dann tun, wenn sie klein genug sind und sich entlang der Gefäßwand der Karotiden bewegen [54]. Manchmal können jedoch größere Partikel, die eigentlich in der ACI im axialen Längsfluss angeordnet sind, in die retinale Blutzirkulation gelangen und gleichzeitig retinale und zerebrale Ischämien hervorrufen [54]. Im Gegensatz dazu strömen kleinere Partikel im peripheren Stromfluss tendenziell in die Arteria ophthalmica, verschließen Zentralarterienäste und verursachen einen einseitigen Visusverlust [37]. Es ist natürlich auch möglich, dass solche kleineren Partikel in die Hemisphäre gelangen [37]. Außerdem ist bei sehr kleinen Emboli das Infarktrisiko im Gehirn weniger stark ausgeprägt, solange die Partikel nicht in Endäste von Gefäßen gelangen [54]. Andernfalls verursachen sie nämlich nur selten Infarkte, die mittels MRT detektiert werden können, einerseits aufgrund spontaner Rekanalisation, andererseits aufgrund von Kollateralkreisläufen oder pialen Anastomosen [37].

Betrachtet man die Ätiologie der retinalen Ischämie bei gleichzeitiger zerebraler Ischämie nach den TOAST Kriterien fällt in der vorliegenden Studie auf, dass bei vielen Patienten die zugrunde liegende Ursache offenbar nicht sicher identifiziert werden konnte. Eine Makroangiopathie oder Kardioembolie konnte in 55,1% der Fälle nachgewiesen werden. Die Ätiologie blieb bei 20 Patienten (40,8%) unklar, z.B. bei gleichzeitig bestehender Makroangiopathie und kardialer Emboliequelle. Dieses Ergebnis entspricht allerdings in etwa der 35%igen Rate ungeklärter Ätiologien wie sie beim ischämischen Schlaganfall allgemein beschrieben wird [47]. Im Gegensatz dazu war bei nur 56 Patienten (34,2%) mit retinaler Ischämie, die keinen gleichzeitigen Schlaganfall aufwiesen, die Ätiologie eindeutig zu eruieren.

In der vorliegenden Studie war die Mehrzahl der Patienten mit retinaler Ischämie männlichen Geschlechts (121 Patienten versus 92 Patientinnen), der Altersmedian

lag bei 71 Jahren (IQR 60-79J). Bei Patienten, die zusätzlich einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten, konnte kein Geschlechtsunterschied festgestellt werden (25 Patienten versus 24 Patientinnen,  $p = 0,35$ ). Patienten mit Schlaganfällen und Sehverlusten sind in unserer Studie durchschnittlich älter als Patienten mit alleinigem Sehverlust. Der Median in der ersten Gruppe lag bei 75 (IQR 71-82J), bei Patienten ohne Schlaganfall bei 70 Jahren (IQR 57-76J) ( $p < 0,001$ ). 41 der Patienten (83,7%) mit zerebraler und retinaler Ischämie waren hierbei älter als 70 Jahre. Im Gegensatz dazu waren nur 84 Patienten (51,2%) ohne zerebrale Ischämie älter als 70 Jahre. Die demografischen Daten sind dabei vergleichbar mit denen anderer Studien zur retinalen Ischämie [12, 37, 52]. Bei Lee et. al waren 50% der Patienten mit Schlaganfall und retinaler Ischämie über 70 Jahre alt. Das Alter des Gesamtkollektivs war allerdings im Mittel mit 58,3 Jahren ( $s \pm 13,9J$ ) bedeutend jünger [52]. Die Patienten mit Sehverlust und Schlaganfall wiesen in der Studie von Helenius et. al ein mittleres Patientenalter von 67 Jahren ( $s \pm 15J$ ) auf. Im Vergleich dazu hatten die Patienten ohne Schlaganfall ein Durchschnittsalter von 63 Jahren ( $s \pm 16J$ ) [37]. Trotz der geringen Größe unseres Kollektivs erscheinen die demografischen Daten vergleichbar mit denen zum ischämischen Schlaganfall in Europa. Das Risiko an einem Schlaganfall zu erkranken steigt generell mit dem Lebensalter. Bei der Bestimmung der Inzidenzrate des Schlaganfalls wurde das bevölkerungsbasierte Schlaganfallregister in sechs europäischen Ländern an 2129 Patienten untersucht. Das Medianalter eines erstmaligen Schlaganfalls betrug 73 Jahre (IQR 62-81J) und 51,1% der Schlaganfallpatienten waren weiblichen Geschlechts. Davon waren 81,7% der Schlaganfälle ischämischer Natur [38].

18,0% der Patienten unseres Patientenkollektivs hatten eine hinsichtlich des Sehverlustes ipsilaterale Stenose der ACI, welche größer oder gleich 50% nach ECST war (entspricht ca. 15% nach NASCET [5]). Rudkin et al. fanden bei 27% der Patienten mit einem nicht-arteriitischen CRAO eine ipsilaterale Stenose größer als 50% nach NASCET. 15% Personen wiesen eine ipsilaterale Stenose größer als 70% nach NASCET auf [64].

Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen ACI-Stenosen und klinisch-stummen Infarkten. In einer großen populationsbezogenen Studie konnte an 1971 asymptomatischen Teilnehmern ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer ACI-Stenose (definiert als  $> 50\%$  nach NASCET, entspricht einer duplex-

sonografisch erhobenen systolischen Spitzenflussgeschwindigkeit von  $\geq 150\text{cm/sec}$  [5]) und der Prävalenz klinisch-stummer Schlaganfälle (OR 2,53; 95%-KI = 1,17-5,44) und einer großflächigen WMH (LWMH; engl.: large white matter hyperintensity) (OR 2,35; 95%-KI = 1,08-5,13) nachgewiesen werden [62]. Eine signifikante Stenose oder eine komplette Okklusion der ACI kann zudem auch zu einer hämodynamisch induzierten Minderperfusion der Retina führen. Zusätzlich kann ein Abfall des Blutdrucks einen transienten CRAO bedingen, besonders bei nächtlicher arterieller Hypotonie und deutlich stenosierter oder verschlossener ACI [33].

Generell führen Differenzen in der Messung und Festlegung einer ACI-Stenose nach dem lokalen (ECST) bzw. dem distalen Stenosegrad (NASCET) zu größeren Diskrepanzen in den Ergebnissen der verschiedenen Studien. Unabhängig vom expliziten Grad der Stenose weisen jedoch die meisten Studien relativ einheitlich hämodynamisch relevante ACI-Stenosen nach [11, 64, 67]. Daher erscheint unser Patientenkollektiv auch bezüglich des Anteils der ACI-Stenosen mit anderen Studien vergleichbar.

Im vorliegenden Kollektiv wurde bei 68 Patienten (31,9%) eine moderate bis schwere SVE nachgewiesen. Das Ausmaß der SVE bzw. WMH korreliert mit dem Risiko einen Schlaganfall zu erleiden [43, 49]. Des Weiteren besteht im Zusammenhang mit der WMH eine hohe Evidenz für das Risiko an einer Demenz zu erkranken [15]. Die WMH wird auch als eine Ursache für eine steigende Mortalität genannt [15]. Andere vergleichbare Studien geben leider keinen Aufschluss über das Vorhandensein und das Ausmaß einer SVE bei Patienten mit retinaler Ischämie, so dass Vergleiche ausbleiben müssen [12, 37, 52]. Es sollten diesbezüglich weitere Studien durchgeführt werden, um den Zusammenhang zwischen einer SVE, einer retinalen Ischämie und dem Schlaganfallrisiko genauer zu untersuchen.

Betrachtet man neben dem Alter weitere kardiovaskuläre bzw. zerebrovaskuläre Risikofaktoren, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis akuter ischämischer Schlaganfälle und arterieller Hypertonie, VHF und vorbestehender Schlaganfallsymptomatik bei Eintritt des Sehverlustes. Die Risikofaktoren arterielle Hypertonie und VHF zeigten auch bei der Subgruppe klinisch-stummer Hirninfarkte einen signifikanten Zusammenhang.

Überraschenderweise zeigten die Risikofaktoren Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Rauchen keine Signifikanz auf. Dieses Ergebnis könnte auf den retrospektiven Charakter der Studie zurückzuführen sein. Hinsichtlich der Bedeutung der Hyperlipidämie wurde die medikamentöse Behandlung mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktasehemmer (HMG-CoA) bei Aufnahme nicht systematisch erfasst. In Bezug auf den Nikotinkonsum wurden die Patienten lediglich kategorial als Raucher bzw. Nichtraucher erfasst, eine quantitative Erfassung wurde nicht vorgenommen. Am wahrscheinlichsten lassen sich fehlende statistisch signifikante Befunde jedoch auf das Patientenkollektiv und die zusätzlich geringen Ereignisraten zurückführen. Helenius et al. konnten ebenso wie Lee et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen klassischen Risikofaktoren und dem Auftreten einer zerebralen Ischämie bei retinaler Ischämie ermitteln, was hier noch mehr als in unserer Studie am ehesten eine Folge der kleinen Fall- und Ereignisraten sein dürfte [37, 52].

Chang et al. untersuchten das Risiko, nach einer retinalen Ischämie innerhalb von 3 Jahren an einem Schlaganfall zu erkranken. Dabei hatten die Patienten mit den Risikofaktoren Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie ein signifikant höheres Inzidenz-Risiko-Verhältnis als die Vergleichsgruppe ohne retinalen Verschluss. Jedoch zeigten die Patienten mit einem RAO und den Risikofaktoren Niereninsuffizienz, Atherosklerose und VHF kein signifikant höheres Risiko einen Schlaganfall zu erleiden als die Kontrollgruppe [12].

Damit zeigen sich grundsätzliche Übereinstimmungen mit den klassischen Risikofaktoren eines ischämischen Schlaganfalls und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen wie erhöhter Blutdruck, erhöhte Cholesterinwerte, Karotisstenosen, VHF, Rauchen, Diabetes mellitus, KHK und Herzklappenerkrankungen [27, 66]. Die Unterschiede, die sich in den Studien zeigen, sind ebenfalls sehr wahrscheinlich durch die geringen Fallzahlen und die teilweise geringen Inzidenzen der einzelnen Risikofaktoren in den Patientenkollektiven erklärbar. Ob sich die Patientenkollektive von Patienten mit einem RAO allerdings in einzelnen Aspekten von klassischen Schlaganfallpatienten unterscheiden, bleibt offen. Hierzu wären größere epidemiologische Studien notwendig, die den Rahmen dieser Fallserie deutlich sprengen würden.

### **4.3 Therapie**

Die meisten Schlaganfälle ischämischer Natur entstehen aufgrund von Thromben oder thromboembolischen Ereignissen [77]. Deshalb könnte therapeutisch sehr wahrscheinlich beim gleichzeitigen Auftreten einer nicht-arteriitischen retinalen Ischämie und eines ischämischen Schlaganfalls das gleiche Therapieregime wie bei einem Schlaganfall angewandt werden, wenn man davon ausgeht, dass die Ursachen beider Ereignisse auf ein und dieselbe Ätiologie zurückgeführt werden können.

Durch diverse Studien konnte ein verbesserter Outcome eines ischämisch bedingten Schlaganfalls bei intravenöser Gabe des rekombinanten Gewebeplasminogenaktivators (rtPA) innerhalb eines Zeitfensters vom Symptom- bis Behandlungsbeginn von 4,5h gesichert und bestätigt werden [3, 26]. Das gilt für alle Altersgruppen und Schweregrade [65]. Nach der aktuellsten Metaanalyse ist diese Therapie auch noch nach 4,5h wirksam [20]. In Fachkreisen wird deshalb bereits über eine Verlängerung des Zeitfensters auf bis zu 6h diskutiert [77]. Beim Einsatz von Fibrinolytika sollte jedoch bedacht werden, dass diese nur eine begrenzte Wirkung auf retinale Embolien haben können, nämlich nur auf diejenigen, die aus Fibrin bestehen. Diese stellen jedoch nur 15,5% der retinalen Embolien dar. 74% bestehen aus Cholesterol, das sich von Plaques gelöst hat, und 10,5% aus vorwiegend kalzifiziertem Material, auf die eine Fibrinolyse pharmakologisch keinen Effekt haben kann [6]. Diese Zahlenverhältnisse wurden auch in einer Studie von Howard et al. gefunden, bei der die Art des retinalen Embolus an 85 Patienten untersucht wurde: 69 Patienten hatten einen Cholesterolembolus, 15 Patienten einen kalzifizierten Embolus und nur 1 Patient einen Thrombozyten-Fibrinembolus [40]. In einer in Australien durchgeführten Beobachtungsstudie, die 3654 Personen umfasste, welche alle älter als 49 Jahre waren, fanden Mitchell et al. heraus, dass 80% der asymptomatischen retinalen Embolien aus Cholesterol bestanden, 14% waren aus Thrombozyten-Fibrin und 6% aus kalzifiziertem Material [55]. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass alle diese Studien Patienten einschlossen, die retinale Ischämien hatten, ohne gleichzeitig nach zusätzlichen zerebralen Ischämien zu suchen. Dennoch rechtfertigt die derzeitige Datenlage auch dann nicht ohne weiteres eine intravenöse oder intraarterielle Lysetherapie bei einem RAO, wenn man davon

ausgeht, dass zahlreiche Patienten, wie in unserer Studie, gleichzeitig klinisch-stumme zerebrale Ischämien aufweisen. Bei diesen Ischämien kann das Therapieziel, eine Symptomverbesserung, aufgrund des klinisch-stummen Charakters der Ischämie gar nicht erreicht werden. In unserem Kollektiv hatten nur 5 Patienten (10,2%) mit retinaler Ischämie gleichzeitig einen symptomatisch akuten, ischämisch bedingten Schlaganfall. Daher ist das vordringlichste Ziel bei der Behandlung der RAOs derzeit wahrscheinlich weniger die Perakuttherapie, die das Entstehen von Schlaganfällen in den ersten Stunden verhindern soll, sondern eher ein akuter und sehr früher präventiver Ansatz bei der großen Gruppe der Patienten mit klinisch-stummen Infarkten. Dazu müssen aber die häufigsten behandelbaren Risikofaktoren für akute kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse bei diesen Personen in weiteren Studien zunächst noch besser untersucht werden.

Allerdings dürfte die größte Hürde einer frühen Therapie, wie bei einem ischämischen Schlaganfall auch, das Zeitfenster darstellen. Im vorliegenden Kollektiv konnten nur 2 bzw. 4 Patienten (4,1 bzw. 8,2%) mit gleichzeitiger zerebraler und retinaler Ischämie innerhalb eines Zeitfenster von 4,5 bzw. 6h neurologisch untersucht werden. In der vergleichbaren Studie von Helenius et al. lag der Median bei Patienten mit Sehverlust und Schlaganfall vom Symptombeginn bis zur Bilddiagnostik bzw. bis zum Behandlungsbeginn bei 43h (IQR 29-68h) [37]. Die Gründe dafür sind vielfältig. Neben logistischen Voraussetzungen wie der Tatsache, dass die meisten dieser Patienten nicht notärztlich vorstellig werden, spielt vor allem das späte Erkennen der Situation als dringlicher und extrem zeitkritischer Notfall eine entscheidende Rolle. Viele Patienten werden sehr spät und dann zunächst meistens hausärztlich vorstellig. Nur wenige finden in der Akutsituation den Weg in die Klinik. Auch dort bedarf es dann eines raschen Erkennens, was sehr intensive und langjährig geübte Standards notwendig macht. Beim ischämischen Schlaganfall sind diese Probleme schon seit Jahrzehnten bekannt. Nach den Daten des Schlaganfallregisters Nordwest-Deutschland erreichen auch nach intensivsten Aufklärungskampagnen nur etwa 50% der Patienten die Klinik innerhalb von 6h [39].



Während Stroke Units in der Zwischenzeit in Deutschland flächendeckend vorhanden sind [39], ist die aktuelle Versorgungssituation retinaler Ischämien sicher verbesserungswürdig. Die retinale Ischämie aufgrund eines arteriellen Verschlusses der Augenarterien wird vom medizinischen Personal oft nicht als Notfall erkannt und in aller Regel nicht wie eine zerebrale Ischämie als Notfall behandelt [9]. Streifler et. al. fanden heraus, dass die durchschnittliche Verzögerung vom Symptombeginn einer retinalen TIA bis zur Behandlung viel länger ist als bei einer zerebralen TIA (48,5 versus 15,2 Tage) [69]. Daher bedarf es letztendlich der Anstrengung aller im Gesundheitswesen tätigen Personen, die retinale Ischämie als Notfallsituation zu erkennen und dafür Sorge zu tragen, dass schnellstmöglich die Behandlung auf einer Stroke Unit erfolgt.

## **5. Zusammenfassung**

Akut nicht-arteriitische Verschlusskrankheiten der Augenarterien und Amaurosis fugax sind bezüglich der Pathophysiologie und des Schlaganfallrisikos vergleichbar mit ischämischen Schlaganfällen und transitorisch ischämischen Attacken. Dasselbe gilt für das Vorliegen klinisch-stummer Infarkte in der Bildgebung.

Das Ziel dieser Arbeit war das gemeinsame Auftreten von monokularen retinalen Ischämien und ischämischen Schlaganfällen, die sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch waren, zu evaluieren.

Die Studie umfasste 213 Patienten mit einem akuten einseitigen, mutmaßlich ischämisch bedingten Visusverlust, die sich im Zeitraum vom 01.01.2008 bis 31.07.2013 in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm in Behandlung befanden.

Das Patientenkollektiv wurde retrospektiv erfasst. Von Interesse waren neben der Art des retinalen Arterienverschlusses frische ischämische Hirnläsionen, welche durch die Magnetresonanztomografie detektiert wurden, das Vorhandensein von Risikofaktoren, die zugrundeliegenden Ursachen des Sehverlustes und die Prädiktoren, die im Zusammenhang mit einer frischen zerebralen Ischämie stehen.

101 Patienten (47,4%) hatten einen nicht-arteriitischen Zentralarterienverschluss, 44 Patienten (20,7%) einen nicht-arteriitischen retinalen Arterienastverschluss und 68 Patienten (31,9%) eine Amaurosis fugax.

49 Patienten (23,0%) erlitten neben der retinalen Ischämie zusätzlich einen frischen, ischämisch bedingten Schlaganfall. Davon zeigten sich 44 Patienten (89,8%) asymptomatisch bezüglich der hemisphärischen Läsionen im Gehirn.

Als signifikante Prädiktoren, die im Zusammenhang mit einer frischen zerebralen Ischämie stehen, konnten neben dem Patientenalter die arterielle Hypertonie, das Vorhofflimmern, die Art des retinalen Arterienverschlusses, das Vorhandensein vorbestehender Schlaganfallsymptome bei Eintritt des Sehverlustes und die Ätiologie der Ischämie bestimmt werden.

Das Patientenalter, die vorbestehenden Schlaganfallsymptome bei Eintritt des Sehverlustes und die Art des retinalen Arterienverschlusses galten als unabhängige Prädiktoren für einen frischen Schlaganfall, unabhängig ob symptomatisch oder klinisch-stumm.

Ein Vergleich mit der Literatur zeigt auf, dass bei einem monokularen Sehverlust aufgrund einer retinalen Ischämie etwa jeder vierte Patient frische ischämische Hirnläsionen in der Magnetresonanztomografie aufweist. Dies deckte sich mit dem Ergebnis unserer Studie. Tendenziell lagen dabei mehr klinisch-stumme als symptomatische Schlaganfälle vor, was daran liegt, dass wir ein sehr unselektioniertes Patientenkollektiv untersuchten.

Aus unseren Ergebnissen ist ersichtlich, dass Patienten mit ischämischen Sehverlusten hohe Raten an neu aufgetretenen zerebralen Ischämien aufweisen, davon die meisten klinisch-stumm. Daraus lässt sich ableiten, dass diese Patienten neben der ophthalmologischen Untersuchung und Therapie dringend einer akuten neurologischen Diagnostik inklusive einer Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie bedürfen. Insbesondere Patienten mit einem gleichzeitigen Vorliegen klinisch-stummer zerebraler Ischämien haben neben dem ohnehin schon erhöhten Schlaganfallrisiko nach retinaler Ischämie ein besonders hohes Schlaganfallrisiko innerhalb der nächsten Tage und Wochen, was eine sofortige Aufnahme und Abklärung beispielsweise auf einer Stroke Unit rechtfertigt. Das bedeutet aber, dass auch das Versorgungsmanagement bei Personen mit akuten retinalen Ischämien dem des Schlaganfalls angepasst und insbesondere auf das kritische Zeitfenster geachtet werden sollte.

## **6. Literaturverzeichnis**

- [1] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 24: 35-41 (1993)
- [2] Agarwal N, Gala NB, Karimi RJ, Turbin RE, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ: Current endovascular treatment options for central retinal arterial occlusion: a review. *Neurosurg Focus* 36: E7 (2014)
- [3] Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, Parsons M, Roine RO, Toni D, Ringleb P: Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* 9: 866-874 (2010)
- [4] Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG: Transient ischemic attack - proposal for a new definition. *N Engl J Med* 347: 1713-1716 (2002)
- [5] Arning C, Widder B, von Reutern GM, Stiegler H, Görtler M: Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna - Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall in Med* 31: 251-257 (2010)
- [6] Arruga J, Sanders MD: Ophthalmologic findings in 70 patients with evidence of retinal embolism. *Ophthalmology* 89: 1336-1347 (1982)
- [7] Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT Jr, Manolio T, Beauchamp N, Price T: Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 57: 1222-1229 (2001)
- [8] Biousse V, Trobe JD: Transient monocular visual loss. *Am J Ophthalmol* 140: 717-721 (2005)
- [9] Biousse V: Acute retinal arterial ischemia: an emergency often ignored. *Am J Ophthalmol* 157: 1119-1121 (2014)

- [10] Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, Oguro H, Takahashi K: Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 15: 57-63 (2006)
- [11] Callizo J, Feltgen N, Pantenburg S, Wolf A, Neubauer AS, Jurklies B, Wachter R, Schmoor C, Schumacher M, Junker B, Pielen A: Cardiovascular risk factors in central retinal artery occlusion: results of a prospective and standardized medical examination. *Ophthalmology* 122: 1881-1888 (2015)
- [12] Chang YS, Jan RL, Weng SF, Wang JJ, Chio CC, Wei FT, Chu CC: Retinal artery occlusion and the 3-year risk of stroke in Taiwan: a nationwide population-based study. *Am J Ophthalmol* 154: 645-652 (2012)
- [13] Chen CS, Lee AW, Campbell B, Lee T, Paine M, Fraser C, Grigg J, Markus R: Efficacy of intravenous tissue-type plasminogen activator in central retinal artery occlusion: report from a randomized, controlled trial. *Stroke* 42: 2229-2234 (2011)
- [14] Cugati S, Varma DD, Chen CS, Lee AW: Treatment options for central retinal artery occlusion. *Curr Treat Options Neurol* 15: 63-77 (2013)
- [15] Debette S, Markus HS: The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 341: c3666 (2010)
- [16] Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. In: AWMF online, URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-117.html> (10.12.2015)
- [17] Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. In: AWMF online, URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-046.html> (25.10.2015)
- [18] Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL: Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart

Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke* 40: 2276-2293 (2009)

[19] Eastwood JD, Engelter ST, MacFall JF, DeLong DM, Provenzale JM: Quantitative assessment of the time course of infarct signal intensity on diffusion-weighted images. *Am J Neuroradiol* 24: 680-687 (2003)

[20] Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W: Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 384: 1929-1935 (2014)

[21] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol* 149: 351-356 (1987)

[22] Feltgen N, Schmidt D, Hansen L: Arterielle retinale Verschlüsse. *Ophthalmologie* 100: 651-667 (2003)

[23] Feltgen N: Arterielle Verschlüsse. In: Kellner U, Wachtlin J (Hrsg) *Retina: Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*, 1. Aufl, Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 215-219 (2008)

[24] Fieß A, Cal Ö, Kehrein S, Halstenberg S, Frisch I, Steinhorst UH: Anterior chamber paracentesis after central retinal artery occlusion: a tenable therapy? *BMC Ophthalmol* 14: 28 (2014)

[25] Gass A, Ay H, Szabo K, Koroshetz WJ: Diffusion-weighted MRI for the "small stuff": the details of acute cerebral ischaemia. *Lancet Neurol* 3: 39-45 (2004)

- [26] Gumbinger C, Reuter B, Stock C, Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Kern R, Ringleb P, Hennerici MG, Hacke W: Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: retrospective analysis of hospital quality assurance data with comparison with results from randomised clinical trials. *BMJ* 348: g3429 (2014)
- [27] Hankey GJ: Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? *Stroke* 37: 2181-2188 (2006)
- [28] Hattenbach LO, Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Baatz H: Intravenous thrombolysis with low-dose recombinant tissue plasminogen activator in central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol* 146: 700-706 (2008)
- [29] Hayreh SS, Podhajsky P: Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion. II. Occurrence in central and branch retinal artery occlusion. *Arch Ophthalmol* 100: 1585-1596 (1982)
- [30] Hayreh SS, Piegors DJ, Heistad DD: Serotonin-induced constriction of ocular arteries in atherosclerotic monkeys. Implications for ischemic disorders of the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 115: 220-228 (1997)
- [31] Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B: Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 125: 509-520 (1998)
- [32] Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A, Sanon A: Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res* 78: 723-736 (2004)
- [33] Hayreh SS, Zimmerman MB: Central retinal artery occlusion: visual outcome. *Am J Ophthalmol* 140: 376-391 (2005)
- [34] Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB: Retinal artery occlusion: associated systemic and ophthalmic abnormalities. *Ophthalmology* 116: 1928-1936 (2009)
- [35] Hayreh SS: Acute retinal arterial occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 30: 359-394 (2011)

- [36] Hayreh SS: Ischemic optic neuropathies - where are we now? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251: 1873-1884 (2013)
- [37] Helenius J, Arsava EM, Goldstein JN, Cestari DM, Buonanno FS, Rosen BR, Ay H: Concurrent acute brain infarcts in patients with monocular visual loss. *Ann Neurol* 72: 286-293 (2012)
- [38] Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CD. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 40: 1557-1563 (2009)
- [39] Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K: Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 37: 333-340 (2010)
- [40] Howard RS, Russell RW: Prognosis of patients with retinal embolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50: 1142-1147 (1987)
- [41] Ivanisević M, Karelović D: The incidence of central retinal artery occlusion in the district of Split, Croatia. *Ophthalmologica* 215: 245-246 (2001)
- [42] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H: Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44: 870-947 (2013)
- [43] Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Massaro J, Seshadri S, D'Agostino RB, DeCarli C: Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: The Framingham Study. *Stroke* 35: 1857-1861 (2004)
- [44] Johnston SC, Albers GW, Gorelick PB, Cumbler E, Klingman J, Ross MA, Briggs M, Carlton J, Sloan EP, Vaince U: National Stroke Association recommendations for systems of care for transient ischemic attack. *Ann Neurol* 69: 872-877 (2011)



- [45] Kanski JJ, Bowling B: Retinale Arterienverschlüsse. In: Kanski JJ, Bowling B (Hrsg) Klinische Ophthalmologie, 7. Aufl, Urban & Fischer Verlag München, S. 572-579 (2011)
- [46] Klein R, Klein BE, Jensen SC, Moss SE, Meuer SM: Retinal emboli and stroke: The Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol 117: 1063-1068 (1999)
- [47] Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU: Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. Stroke 32: 2735-2740 (2001)
- [48] Kovács KR, Czuriga D, Bereczki D, Bornstein NM, Csiba L: Silent brain infarction - a review of recent observations. Int J Stroke 8: 334-347 (2013)
- [49] Kuller LH, Longstreth WT Jr, Arnold AM, Bernick C, Bryan RN, Beauchamp NJ Jr: White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. Stroke 35: 1821-1825 (2004)
- [50] Lauda F, Neugebauer H, Reiber L, Jüttler E. Acute silent brain infarction in monocular visual loss of ischemic origin. Cerebrovasc Dis 40: 151-156 (2015)
- [51] Leavitt JA, Larson TA, Hodge DO, Gullerud RE: The incidence of central retinal artery occlusion in Olmsted County, Minnesota. Am J Ophthalmol 152: 820-3.e2 (2011)
- [52] Lee J, Kim SW, Lee SC, Kwon OW, Kim YD, Byeon SH: Co-occurrence of acute retinal artery occlusion and acute ischemic stroke: diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. Am J Ophthalmol 157: 1231-1238 (2014)
- [53] Lyden P, Lu M, Jackson C, Marler J, Kothari R, Brott T, Zivin J: Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: results of a factor analysis. Stroke 30: 2347-2354 (1999)
- [54] Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS: Comparison of risk factors in patients with transient and prolonged eye and brain ischemic syndromes. Stroke 33: 2383-2390 (2002)

- [55] Mitchell P, Wang JJ, Li W, Leeder SR, Smith W: Prevalence of asymptomatic retinal emboli in an Australian urban community. *Stroke* 28: 63-66 (1997)
- [56] Nicolaidis AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, Thomas DJ, Giannoukas A, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Doré CJ: Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 30: 275-284 (2005)
- [57] Noble J, Weizblit N, Baerlocher MO, Eng KT: Intra-arterial thrombolysis for central retinal artery occlusion: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 92: 588-593 (2008)
- [58] Okada Y: Transient ischemic attack as a medical emergency. *Front Neurol Neurosci* 33: 19-29 (2014)
- [59] Pettersen JA, Hill MD, Demchuk AM, Morrish W, Hudon ME, Hu W, Wong J, Barber PA, Buchan AM: Intra-arterial thrombolysis for retinal artery occlusion: the Calgary experience. *Can J Neurol Sci* 32: 507-511 (2005)
- [60] Pollanen MS: Behaviour of suspended particles at bifurcations: implications for embolism. *Phys Med Biol* 36: 397-401 (1991)
- [61] Ritter MA, Dittrich R, Ringelstein EB: Klinisch stumme Hirninfarkte. *Nervenarzt* 82: 1043-1052 (2011)
- [62] Romero JR, Beiser A, Seshadri S, Benjamin EJ, Polak JF, Vasan RS, Au R, DeCarli C, Wolf PA: Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: the Framingham study. *Stroke* 40: 1590-1596 (2009)
- [63] Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP: Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. *Stroke* 25: 2435-2439 (1994)
- [64] Rudkin AK, Lee AW, Chen CS: Vascular risk factors for central retinal artery occlusion. *Eye (Lond)* 24: 678-681 (2010)

- [65] Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitz G, Phillips SJ, Arauz A: The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 379: 2352-2363 (2012)
- [66] Sarikaya H, Ferro J, Arnold M: Stroke prevention - medical and lifestyle measures. *Eur Neurol* 73: 150-157 (2015)
- [67] Schmidt D, Hetzel A, Geibel-Zehender A, Schulte-Mönting J: Systemic diseases in non-inflammatory branch and central retinal artery occlusion - an overview of 416 patients. *Eur J Med Res* 12: 595-603 (2007)
- [68] Schumacher M, Schmidt D, Jurklies B, Gall C, Wanke I, Schmoor C, Maier-Lenz H, Solymosi L, Brueckmann H, Neubauer AS, Wolf A, Feltgen N: Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology* 117: 1367-1375 (2010)
- [69] Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Harbison JW, Hachinski VC, Barnett HJ, Simard D: The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis. *Arch Neurol* 52: 246-249 (1995)
- [70] Suri MF, Nasar A, Hussein HM, Divani AA, Qureshi AI: Intra-arterial thrombolysis for central retinal artery occlusion in United States: Nationwide Inpatient Survey 2001-2003. *J Neuroimaging* 17: 339-343 (2007)
- [71] Toksvang LN, Berg RM: Using a classic paper by Robin Fahraeus and Torsten Lindqvist to teach basic hemorheology. *Adv Physiol Educ* 37: 129-133 (2013)
- [72] Uehara T, Minematsu K: Guidelines for management of patients with transient ischemic attack. *Front Neurol Neurosci* 33: 103-114 (2014)

- [73] Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM: Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: The Rotterdam Scan Study. *Stroke* 34: 1126-1129 (2003)
- [74] Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 348: 1215-1222 (2003)
- [75] Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ: Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 6: 611-619 (2007)
- [76] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M: Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 12: 483-497 (2013)
- [77] Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD000213 (2014)
- [78] Wijman CA, Babikian VL, Matjucha IC, Koleini B, Hyde C, Winter MR, Pochay VE: Cerebral microembolism in patients with retinal ischemia. *Stroke* 29: 1139-1143 (1998)
- [79] Wright CB, Festa JR, Paik MC, Schmiedigen A, Brown TR, Yoshita M, DeCarli C, Sacco R, Stern Y: White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke* 39: 800-805 (2008)
- [80] Wu RH, Li Q, Tan Y, Liu XY, Huang J: Depression in silent lacunar infarction: a cross-sectional study of its association with location of silent lacunar infarction and vascular risk factors. *Neurol Sci* 35: 1553-1559 (2014)
- [81] Yuzurihara D, Iijima H: Visual outcome in central retinal and branch retinal artery occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 48: 490-492 (2004)
- [82] Zhang X, Ji X, Luo Y, Liu D, Guo L, Wu H, Miao Z, Zhu F, Jiao L, Ding Y, Ling F: Intra-arterial thrombolysis for acute central retinal artery occlusion. *Neurol Res* 31: 385-389 (2009)

## Anhang

Anhang 1: Technische Parameter der angewandten MRT-Verfahren; ADC = apparent diffusion coefficient, DWI = diffusion weighted imaging, TR = repetition time, ms = Millisekunden, TE = echo time, sec = Sekunden, mm<sup>2</sup> = Quadratmillimeter, FOV = field of view, mm = Millimeter, FLAIR = fluid attenuated inversion recovery, TOF = time-of-flight, MRA = Magnetresonanzangiografie

ADC/DWI: TR 4600ms, TE 100ms, b-Wert 1 0sec/mm<sup>2</sup>, Position Isozentrum, b-Wert 2 1000sec/mm<sup>2</sup>, Orientierung Transversal, Schichtdicke 5.0mm, FOV Auslese 230mm, FOV Phase 100.0%, Bildmatrix 130x180Pixel

FLAIR: TR 8500ms, TE 82ms, Orientierung Coronar, Schichtdicke 3.0mm, FOV Auslese 230mm, FOV Phase 87.5%, 49 Schichten, Bildmatrix 202x256Pixel

T1-Gewichtung: TR 562ms, TE 12ms, Orientierung Transversal, Schichtdicke 5.0mm, FOV Auslese 230mm, FOV Phase 90.0%, 20 Schichten, Bildmatrix 187x256Pixel

T2-Gewichtung: TR 873ms, TE 24ms, Orientierung Transversal, Schichtdicke 5.0mm, FOV Auslese 230mm, FOV Phase 81.3%, 24 Schichten, Bildmatrix 187x256Pixel

Perfusions-MRT: TR 1870ms, TE 26ms, Orientierung Transversal, Schichtdicke 5.0mm, FOV Auslese 230mm, FOV Phase 100.0%, 24 Schichten, Bildmatrix 128x128Pixel

TOF-MRA: TR 28ms, TE 7.00ms, Schichtdicke 0.70mm, FOV Auslese 180mm, FOV Phase 89.8%, Bildmatrix 216x256Pixel

Anhang 2: Geräteeinstellung des Computertomografen bei der computertomografischen Angiografie; kV = Kilovolt, mAs = Milliamperesekunden, sec = Sekunden

CARE Dose 4D <sup>™</sup>	80-130kV
Pitchadaptiertes Röhrenstromzeitprodukt	150mAs
Scanzeit	25-30sec
Rotationszeit	0,6-1,5sec
Delay	3sec

Anhang 3: Technische Daten der verwendeten Ultraschallgeräte; ACI = Arteria carotis interna, Fa. = Firma, MHz = Megahertz

Folgendes Ultraschallgerät wurde in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm für die Messung der ACI-Stenose bis 31.05.2012 verwendet:

Ultraschallgerät der Fa. Siemens, Typ ACUSON Sequoia™ 512 mit Linearsonde 8L5, Wellenlängenbereich 5-8 MHz

Ab dem 01.06.2012 wurde für die Messung der ACI-Stenose folgendes Gerät verwendet:

Ultraschallgerät der Fa. Siemens, Typ ACUSON S2000™ mit Linearsonde 9L4 Multi-D™, Wellenlängenbereich 4-9 MHz

#### Anhang 4: Fazekas-Skala nach [21]

- Periventricular hyperintensity (PVH):

0 = absence

1 = "caps" or pencil-thin lining

2 = smooth "halo"

3 = irregular PVH extending into deep white matter

- Deep white matter hyperintensity (DWMH):

0 = absence

1 = punctate foci

2 = beginning confluence of foci

3 = large confluent areas



## **Danksagung**

*Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*

## **Lebenslauf**

*Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*

## **Publikationen**

Teile dieser Dissertation wurden schon publiziert in:

Lauda F, Neugebauer H, Reiber L, Jüttler E. Acute silent brain infarction in monocular visual loss of ischemic origin. *Cerebrovascular Diseases* 40: 151-156 (2015). DOI: 10.1159/000437274.

Mit schriftlicher Genehmigung vom 09.07.2015 erlaubt der Verlag S. Karger AG (Medical and Scientific Publishers, Allschwilerstrasse 10, 4009 Basel, Switzerland) den oben genannten Artikel im Rahmen meiner Dissertation - vollumfänglich oder in Auszügen - abzurufen.