

Aus der Klinik für Neurologie sowie
dem NeuroCure Clinical Research Center
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Pilotstudie zur optischen Kohärenztomographie,
Optikussonographie und Kontrastsehschärfe bei Patienten mit
Stenosen und Verschlüssen der A. carotis interna**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henning Heßler
aus Bremen

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1. Zusammenfassung/Abstract.....	1
1.1. Deutsch	1
1.2. Englisch	2
2. Einleitung.....	3
2.1. Medizinischer Hintergrund zu Karotisstenosen.....	3
2.1.1. Zerebrale Durchblutungsstörung.....	3
2.1.2. Epidemiologie der Karotisstenosen.....	4
2.1.3. Pathogenese der Karotisstenosen	4
2.1.4. Diagnostische Verfahren zur Stenosegradbestimmung	5
2.1.5. Klinik der Karotisstenosen.....	5
2.1.6. Therapiemöglichkeiten der Karotisstenosen	6
2.2. Beteiligung des visuellen Systems	7
2.2.1. Retrobulbäre Hämodynamik	7
2.2.2. Akute Beschwerden	7
2.2.3. Chronische Beschwerden	8
3. Fragestellung	11
4. Methoden	12
4.1. Patientenkollektiv	12
4.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	12
4.3. Patientengruppen.....	13
4.4. Duplexsonographie (DUS).....	13
4.4.1. Zu dem Verfahren der DUS	13
4.4.2. Anatomische Grundlagen.....	15
4.4.3. Hämodynamik von Stenosen und Kollateralwegen.....	18
4.4.4. Stenosegraduierung der A. carotis interna.....	20
4.4.5. Durchführung und benutzte Geräte.....	22
4.4.6. Ultraschallprotokoll.....	23
4.5. Optische Kohärenztomographie (OCT).....	24
4.5.1. Zu dem Verfahren der OCT	25
4.5.2. Anatomie der Retina	27
4.5.3. Durchführung und benutzte Geräte.....	29

4.6. Sehschärfemessungen	32
4.7. Statistische Verfahren	34
5. Ergebnisse.....	35
5.1. Patientenkollektiv	35
5.1.1. Patientenrekrutierung	35
5.1.2. Klinische Daten der Patientenkohorte	36
5.2. Ergebnisse der Blutflussmessungen	38
5.2.1. Ergebnisse der Extra- und Intrakraniellen Messungen	38
5.2.2. Ergebnisse der sonographischen Messungen der A. centralis retinae (ACR)	41
5.3. Gruppenanalyse A. carotis communis (ACC)-Verschluss	48
5.3.1. Kohortenergebnisse	48
5.3.2. Extra- und intrakranielle sonographische Untersuchung	49
5.3.3. Ergebnisse der ACR-Blutflussmessung	49
5.3.4. Ergebnisse der morphologischen und funktionellen Untersuchungen	51
5.4. Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen.....	51
5.4.1. Sonographische Dickenmessung des N. opticus (NO)	51
5.4.2. Ergebnisse der OCT-Messungen.....	53
5.5. Ergebnisse der funktionellen Messungen	65
5.5.1. Untersuchung des Visus	65
5.5.2. Kontrastsehschärfemessung unter photopischen Bedingungen	66
5.5.3. Kontrastsehschärfemessung unter mesopischen Bedingungen	68
6. Diskussion	70
6.1. Ergebnisdiskussion	71
6.1.1. Ergebnisse der ACR-Blutflussmessung	71
6.1.2. Ergebnisse der OCT-Messungen.....	74
6.1.3. Ergebnisse der NO-Dickenmessung	77
6.1.4. Ergebnisse der funktionellen Untersuchungen	79
6.2. Patientenkollektiv	80
6.2.1. Demographische Ergebnisse	80
6.2.2. Patientengruppen	81
6.2.3. Patientenanzahl	82
6.3. Verwendete Methodik	82
6.3.1. Duplexsonographie zur Stenosegradbestimmung	82
6.3.2. Einschätzung der retrobulbären Hämodynamik mittels DUS	83
6.3.3. Einschätzung der NO-Dicke mittels DUS	84
6.3.4. Einschätzung der retinalen Veränderungen durch OCT-Messung	85

6.3.5. Funktionelle Messungen	85
6.4. Mögliche Gründe für das negative Ergebnis	86
6.4.1. Asymmetrische Effekte an der Retina	86
6.4.2. Mikrovaskuläre Störungen der Retina	87
6.5. Schlussfolgerung	87
7. Datentabelle.....	88
8. Literaturverzeichnis	91
9. Eidesstattliche Versicherung.....	101
10. Lebenslauf.....	103
11. Publikationsliste	103
12. Danksagung	104

Abkürzungsverzeichnis

A./Aa.	Arteria/Arteriae
AAV	Arterienastverschluss
Abb.	Abbildung
ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
AChA	Arteria choroidea anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACoA	Arteria communicans anterior
ACoP	Arteria communicans posterior
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ACPB	Arteriae ciliares posteriores breves
ACPL	Arteriae ciliares posteriores longae
ACR	Arteria centralis retinae
AF	Amaurosis fugax
aHTN	arterielle Hypertonie
ASS	Acetylsalicylsäure
CAS	carotid artery stenting (Karotisstentangioplastie)
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
CW	Circulus Willisi
DM	Diabetes mellitus
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DUS	Duplexultraschall
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FACT	Functional Acuity Contrast Test (Kontrastsehschärfe Test)
FVA	Functional Vision Analyzer
GCIPL	Ganglien Cell-Inner Plexiform Layer (Kombinierte Schicht aus GZ und IP)
GZ	Ganglienzellschicht
HLP	Hyperlipoproteinämie
Hz	Hertz, Schwingung pro Sekunde

ILM	Inner Limiting Membrane (Innere Grenzmembran der Retina)
KEH	Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge
KHK	Koronare Herzerkrankung
KS	Karotisstenose
LJ	Lebensjahr
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NF	Nervenfaserschicht
NO	Nervus opticus
OA	Arteria ophthalmica
OCT	Optische Kohärenztomographie
OIS	Okuläres Ischämie Syndrom
OND	Optic Nerve Diameter (Dicke des Sehnervens ohne Myelinscheide)
ONHV	Optic Nerve Head Volume (Sehnervkopfvolumen)
ONSD	Optic Nerve Sheath Diameter (Dicke des Sehnervens mit Myelinscheide)
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RI	Resistance Index
RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer (retinale Nervenfaserschicht)
SA	Arteria subclavia
TCD	Transkranieller Doppler
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TMV	Totales Makulavolumen
VA	Arteria vertebralis
ZAV	Zentralarterienverschluss
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung/Abstract

1.1. Deutsch

Einleitung: Karotisstenosen oder –verschlüsse (KS) führen zu einer eingeschränkten retrobulbären Blutgeschwindigkeiten. Mit dieser Arbeit wurden morphologische und funktionale retinale Veränderungen aufgrund einer chronischen Minderperfusion der Retina im Rahmen einer KS untersucht.

Methoden: Es wurden Patienten mit einseitigen KS oder Verschlüssen der A. carotis interna (ACI) rekrutiert. Um den Grad der Minderperfusion in Abhängigkeit von hämodynamischen Kriterien wie dem Stenosegrad und der Kollateralaktivierung über eine retrograde A. ophthalmica (OA) zu zeigen, wurden die Patienten je nach hämodynamischer Einschränkung in Gruppen eingeteilt und die Blutflussgeschwindigkeiten der A. centralis retinae (ACR) mittels transbulbärem Duplexultraschall (DUS) bestimmt. Zur morphologischen Einschätzung der Retina wurden mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) die Dicke der Nervenfaserschicht (*retinal nerve fiber layer*, RNFLT), das totale Makulavolumen (TMV), das Volumen der kombinierten Ganglienzell- und innerer plexiformen Schicht (*ganglion cell inner plexiform layer*, GCIPL) sowie das Volumen des Sehnervkopfes (*optic nerve head volume*, ONHV) bestimmt. Zusätzlich wurden die Dicken des N. opticus (NO) sonographisch bestimmt. Die Funktion der Retina wurde mittels Bestimmung des Visus und der Kontrastsehschärfe unter photopischen und mesopischen Bedingungen getestet. Pathologien der Retina, die die Messergebnisse der OCT beeinflussen, wurden ausgeschlossen.

Ergebnis: Anhand einer Patientenpopulation von 27 Patienten mit einseitiger KS kann ich bestätigen, dass KS in Abhängigkeit des Stenosegrades und der Kollateralaktivierung über die OA zu einer signifikanten Verminderung des maximalsystolischen Blutflusses der ACR führen (Gruppe 3, KS $\geq 80\%$ und aktivierter OA; ACR-Blutfluss in m/s $\pm SA$; Seite ohne KS: $0,130 \pm 0,035$; Seite mit KS: $0,098 \pm 0,028$; $p = 0,005$; $N=12$). Die morphologischen Parameter (NO-Dicke, RNFL Dicke, TMV, GCIPL-Volumen, ONHV) sowie die funktionellen Parameter (Visus, Kontrastsehschärfe unter photopischen und mesopischen Bedingungen) zeigen in Abhängigkeit der Hämodynamik keine signifikanten Veränderungen in Bezug zur Seite ohne KS.

Schlussfolgerung: Die Daten zeigen, dass KS in Abwesenheit retinaler Pathologien nicht zu morphologischen oder funktionellen Veränderungen führen. Die Versorgung der okulären Strukturen scheint trotz eingeschränkter Perfusion durch die KS ausreichend zu sein. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist die Aussagekraft dieser Arbeit eingeschränkt.

1.2. Englisch

Introduction: Carotid artery disease (CAD) comprising high-grade internal carotid artery stenosis (CAS) or occlusion (CAO) may lead to ipsilateral impaired cerebral blood flow and reduced retinal blood supply.

Objective: To examine the influence of chronic CAD on retinal blood flow, retinal morphology and visual function.

Methods: Patients with unilateral CAS $\geq 50\%$ (ECST criteria) or CAO were grouped according to the grade of the stenosis and to the flow direction of the ophthalmic artery (OA). Retinal perfusion was measured by transorbital duplex ultrasound, assessing central retinal artery (CRA) blood flow velocities. In addition, optic nerve and optic nerve sheath diameter were measured. Optical coherence tomography (OCT) was performed to study retinal morphology. Visual function was assessed using high- and low contrast visual paradigms.

Results: Twenty-seven patients were enrolled. Eyes with CAS $\geq 80\%$ and retrograde OA blood flow showed a significant reduction in CRA peak systolic velocity (no-CAD side: 0.130 ± 0.035 m/s, CAS/CAO side: 0.098 ± 0.028 ; $p=0.005$; $n=12$). OCT, optic nerve thicknesses and visual functional parameters did not show a significant difference.

Conclusion: Despite assessable hemodynamic effects, chronic high-grade CAD does not lead to gaugeable morphological or functional changes of the retina.

2. Einleitung

2.1. Medizinischer Hintergrund zu Karotisstenosen

2.1.1. Zerebrale Durchblutungsstörung

Die Globale Krankheitslast-Studie (*Global Burden of Disease*, 2010) hat gezeigt, dass der zerebrale Schlaganfall weltweit einer der häufigsten Gründe für den Verlust von behinderungsbereinigten Lebensjahren (*Disability-Adjusted Life Year*, DALY) oder frühzeitigem Tod ist.¹ In den Industrienationen steht der Schlaganfall an dritter Stelle der Todesursachenstatistik nach den kardiovaskulären und tumorösen Erkrankungen.² Im Jahre 2008 verursachten in Deutschland etwa 262.000 Schlaganfälle etwa 63.000 Todesfälle.³ Es sind vor allem ältere Menschen betroffen: Liegt das Schlaganfallsrisiko im Alter zwischen 40 und 79 Jahren noch bei etwa 2,9 % (Frauen: 2,5 %; Männer: 3,3 %), steigt es im Alter zwischen 70 und 79 Jahren auf 7,2 % (Frauen: 6,3 %; Männer: 8,1 %).⁴ Ursächlich für einen Schlaganfall sind in etwa 20% der Fälle hämorrhagische Ereignisse und in 80% Ischämien unterschiedlicher Genese.⁵ Die kardioembolischen Ereignisse sind mit 26% die häufigste Ursache der ischämischen Schlaganfälle (siehe Tabelle 1), wovon vor allem ältere Patienten (Alter >70 Jahre) betroffen sind. Die arterio-arteriellen bzw. Karotis-assoziierten Schlaganfälle nehmen mit etwa 21% den zweiten Platz ein (siehe Tabelle 1). Hiervon sind vor allem männliche Patienten mittleren Alters (45. Bis 70. Lebensjahr) betroffen. Die Rate an vorherigen transitorisch ischämischen Attacken (TIA), rezidivierenden Schlaganfällen sowie der tägliche Alkohol- und Nikotinabusus ist in dieser Patientengruppe besonders hoch.⁶

Tabelle 1: Verteilung der häufigsten Ätiologien des Schlaganfalls (Tabelle angepasst nach Deutscher Schlaganfalldatenbank).⁶ Das Alter ist als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. *N* Anzahl

Parameter	Makroangiopathie	Kardioembolisch	Mikroangiopathie	Andere Ursachen
Gesamtkohorte, N (%)	1047 (20,9)	1286 (25,6)	1028 (20,5)	1656 (33,1)
Frauen, N (%)	354 (33,8)	644 (50,1)	411 (40,0)	718 (41,9)
Männer, N (%)	693 (66,2)	642 (49,9)	617 (60,0)	938 (58,1)
Alter in Jahren	65,7 \pm 11,5	69,6 \pm 12,3	68,7 \pm 10,7	66,2 \pm 14,3

2.1.2. Epidemiologie der Karotisstenosen

Die Prävalenz arteriosklerotisch bedingter extrakranieller Karotisstenosen (KS) ist abhängig vom Alter und dem Geschlecht der Menschen. Insgesamt sind etwa 4,2% der Bevölkerung von einer KS $\geq 50\%$ betroffen, über dem 65. Lebensjahr (LJ) über 5%, über dem 70. LJ 12,5% der Männer und 6,9% der Frauen.^{7,8} Die Berliner Altersstudie (BASE) zeigte bei Personen über dem 70. Lebensjahr eine Prävalenz der KS $\geq 50\%$ von 15%.⁹ Die Häufigkeit der KS nimmt mit dem Stenosegrad wieder ab: höhergradige Stenosen ($\geq 75\%$) zeigen sich bei 4% in der BASE-Population. Grundsätzlich sind fast doppelt so häufig Männer von diesem Krankheitsbild betroffen.⁹

Die KS ist eine klinische Manifestation der Arteriosklerose, für die die klassischen vaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, das männliche Geschlecht sowie das Alter gelten.^{10,11} Der Zusammenhang zwischen atherogenen Prozessen der A. carotis interna (ACI) und dem gehäuften Auftreten anderer atherogener Komplikationen wie Herzinfarkten, Koronarer Herzerkrankung (KHK) oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) wurde vielfach beschrieben.¹²⁻¹⁵ So weisen beispielsweise auch etwa 22% der Patienten mit einer pAVK eine KS $\geq 50\%$ auf.¹⁶

2.1.3. Pathogenese der Karotisstenosen

Der größte Anteil der KS besteht aus arteriosklerotischen Plaques, die das Gefäßlumen einengen. Auf Grund der besonderen Anatomie und der damit veränderten Hämodynamik liegen die meisten KS im Bereich der Bifurkation, bzw. am Abgang der ACI. In diesem Bereich ist das Gefäß physiologisch erweitert (sogenannter Karotis-Sinus oder Bulbus) und es finden sich vermehrt nicht-lineare Flüsse, die zu steigenden Scherkräften, vermehrten Mikro-Traumen und so zu arteriosklerotischen Wandveränderungen führen.¹⁷

Eine weitere Ätiologie der ACI-Stenosen oder -Verschlüsse bilden die Dissektionen. Dabei handelt es sich meistens um intimale Gefäßwandinrisse, wodurch ein intramurales Hämatom sekundär das Gefäßlumen einengen oder verschließen kann. Sie betreffen vor allem jüngere Patienten, können traumatischer oder spontaner Genese sein und sind weitaus seltener als die atherogenen KS.¹⁸ In dieser Arbeit geht es primär um die arteriosklerotischen KS.

2.1.4. Diagnostische Verfahren zur Stenosegradbestimmung

Für die Evaluation der KS stehen eine Reihe verschiedener diagnostischer Möglichkeiten zur Verfügung. Ein kurzer Überblick sei hier gegeben: Neben invasiven Methoden wie der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) und der konventionellen Computertomographischen Angiographie (CTA), welche zur Darstellung des Gefäßlumens jodhaltige Kontrastmittel und Röntgenstrahlen verwenden, stehen nichtinvasive Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRA) und die Duplexsonographie (DUS) zur Verfügung. Nach aktuellen Leitlinien wird bei dem Verdacht auf eine KS zuerst die Untersuchung mittels DUS und nur bei unsicheren Befunden oder erschweren Schallbedingungen die zusätzliche kontrastmittelgestützte MRA oder CTA empfohlen. Die diagnostische DSA mit gezielter Sondierung der ACI sollte nur in speziellen Fällen und mit therapeutischer Konsequenz erfolgen.⁸

Das Ausmaß der Lumenreduktion wird in Prozent angegeben und kann nach unterschiedlichen Kriterien erhoben werden. Üblicherweise werden die Kriterien nach ECST oder nach NASCET verwendet. In dieser Arbeit wird die multiparametrische Stenosegraduierung mittels DUS verwendet und wenn nicht anders vermerkt, alle Stenosegrade nach ECST-Kriterien angegeben. Für die detaillierte Beschreibung der unterschiedlichen Verfahren siehe Kapitel 4.4.4. „Stenosegraduierung der A. carotis interna“.

2.1.5. Klinik der Karotisstenosen

KS können lange Zeit asymptomatisch bleiben und werden häufig erst mit dem Auftreten der ersten akuten Beschwerden diagnostiziert. Die klassischen Symptome der KS aufgrund von arterio-arteriellen (Mikro-)Embolien oder einem akutem Abfall des Perfusionsdruckes sind die zerebralen ischämischen Syndrome wie die transitorische ischämische Attacke (TIA) oder der Schlaganfall. Die TIA ist definiert als ein plötzlich auftretendes fokales neurologisches Defizit, welches durch eine Durchblutungsstörung im Bereich des Gehirns oder Auges bedingt ist, sich innerhalb von 24 Stunden zurückbildet und vermutlich vaskulärer Genese ist.¹⁹ Anhand des Auftretens der beschriebenen Symptome werden die KS in asymptomatisch oder symptomatisch eingeteilt. Liegt das Risiko einen (weiteren) Schlaganfall zu erleiden bei einer moderaten (<60% nach NASCET, entspricht <75% ECST) asymptomatischen KS

durchschnittlich bei 1,3 bis 1,6% pro Jahr,^{20,21} steigt es mit dem Auftreten von Symptomen an und ist vor allem in der ersten Zeit nach dem Auftreten der Symptome deutlich erhöht: In den ersten 7 Tagen liegt das Schlaganfallrisiko im Durchschnitt bei 5,2 % (Angaben variieren zwischen 0% – 12,8 %).²² Nach etwa 2 Monaten gleicht es sich wieder dem Schlaganfallrisiko der asymptomatischen KS an.²³

2.1.6. Therapiemöglichkeiten der Karotisstenosen

Ist eine KS diagnostiziert stehen grundsätzlich die konservativen medikamentösen sowie die invasiven Therapien zur Verfügung.

Die konservative Therapie der KS zielt auf die konsequente Reduktion der vaskulären Risikofaktoren. Hierzu gehören neben Lebensstilmodifikationen wie Nikotinverzicht, Gewichtsreduktion, regelmäßiger körperlicher Aktivität auch die medikamentöse Therapie einer arteriellen Hypertonie, Lipidstoffwechselstörungen und eines Diabetes mellitus.^{24,25} Es konnte gezeigt werden, dass Statine die Schlaganfallhäufigkeit insgesamt verringern und die Intima-Media-Dicke unter Statin-Therapie langsamer zunimmt, als bei unbehandelten Patienten.²⁶

Bei den invasiven Therapien stehen als anerkannte Verfahren die Thrombendarteriektomie (TEA) und die Karotisstentangioplastie (*carotid artery stenting, CAS*) zur Verfügung. Die TEA ist ein offen-chirurgisches Verfahren, bei dem die ACl eröffnet, der Plaque entfernt und das Gefäß gegebenenfalls mit Hilfe einer Patchplastik wieder verschlossen wird. Bei der CAS wird über einen intravasalen Katheter, nach eventueller Ballondilatation, ein Stent im Bereich der Stenose implantiert. Je nach Alter des Patienten, Spezialisierung des Operateurs, vergangener Zeit seit Symptom und Lokalisation der KS kommen die beiden Verfahren zum Einsatz.^{27–29}

Die Indikation zur invasiven Therapie der KS hängt vom Schlaganfallrisiko und somit vom Stenosegrad und der Symptomatik ab. Für die höhergradigen (>70%) symptomatischen KS gilt die klare Empfehlung zur operativen Versorgung.^{30,31}

Weniger klar sind die Therapiestrategien für asymptomatische KS. In großen randomisierten klinischen Studien konnte für die TEA von asymptomatischen KS >60% (nach NASCET, entspricht etwa >75% nach ECST) ein Schlaganfall-präventiver Effekt nachgewiesen werden und wurde empfohlen, wenn die perioperative Komplikationsrate unter 3 % und die Lebenserwartung des Patienten >5 Jahren liegt.^{30,32} Da sich die

medikamentöse Therapie der Arteriosklerose in den letzten Jahren jedoch deutlich verbessert hat, wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die heutige Zeit kontrovers diskutiert und in Frage gestellt. Der Einfluss auf das stenoseassoziierte Schlaganfallrisiko durch die neueren, intensiveren medikamentösen Therapien in Kombination mit nicht-medikamentösen Strategien (Nikotinverzicht, mediterrane Kost, Sport) konnte durch eine Reduktion des jährlichen Risikos von 3% auf etwa 1% gezeigt werden.^{8,33} Außerdem wurde gezeigt, dass Frauen mit asymptomatischen KS nicht von einer TEA profitieren.³⁴

2.2. Beteiligung des visuellen Systems

2.2.1. Retrobulbäre Hämodynamik

Die Auswirkungen höhergradiger KS auf die retrobulbäre Durchblutung in Form einer Flussverminderung ist bekannt und wurde in früheren Studien bereits auf unterschiedlichste Weisen gezeigt.³⁵⁻³⁸ Neben dem Grad der Stenose ist die Flussrichtung in der A. ophthalmica (OA) entscheidend für das Ausmaß der retrobulbären Blutflussverminderung. Ein retrograder Blutfluss in der OA führt zu einer weiteren signifikanten Flussreduktion in den retrobulbären Gefäßen im Vergleich zu einer orthograd durchflossener OA bei KS mit ähnlichem Stenosegrad.³⁹ Eine weitere Einschränkung der retrobulbären Hämodynamik ist bei einem Verschluss der A. carotis communis (ACC) zu erwarten. Im methodischen Vergleich hat sich für die Beurteilung der retrobulbären Hämodynamik die okuläre DUS und im Besonderen die systolische Flussgeschwindigkeit der A. centralis retinae (ACR) hervorgetan,^{37,40,41} die auch in dieser Arbeit Verwendung findet.

KS können eine Vielzahl von ophthalmologischen Beschwerden verursachen. Hierbei kann zwischen akuten und chronischen Beschwerden unterschieden werden.

2.2.2. Akute Beschwerden

Klassisches Beispiel für eine akute okuläre Manifestation der KS ist die Amaurosis fugax (AF), eine Form der TIA. Die AF (*amauros*, griechisch, „blind, dunkel“; *fugax*, lateinisch, „flüchtig“) ist die schlagartige, vorübergehende und meist einseitige Erblindung aufgrund eines embolischen oder spastischen Gefäßverschlusses der A. centralis retinae (ACR). Die Therapiestrategie bei einer AF entspricht der einer TIA.⁸ Im

Gegensatz zur TIA wird die AF allerdings häufiger übersehen und die Patienten seltener einer adäquaten Therapie zugeführt.⁴² Ein schlagartiger, andauernder Visusverlust ist meist Folge eines Verschlusses der ACR oder ihrer einzelnen Äste durch embolisches Material. Ein Embolus auf Grund einer arteriosklerotisch bedingten KS ist eine der häufigsten Ursachen retinaler Arterienverschlüsse.^{43,44} Das Gesichtsfeld kann bei einem Verschluss des ACR-Stammes, auch Zentralarterienverschluss (ZAV) bezeichnet, komplett oder bei einem retinalen Arterienastverschluss (AAV) teilweise beeinträchtigt sein. Bisher gibt es keine einheitlichen Therapieempfehlungen bei ZAV und AAV.⁴³ Wang et al. konnten mit Hilfe der optischen Kohärenztomografie (*optical coherence tomography*, OCT) zeigen, dass Mikroinfarkte in der Retina zu sogenannten Defekten der Nervenfaserschicht (*retinal nerve fiber layer-defects*, RNFL-Defekte) führen. Sie verursachen meist keine klinischen Beschwerden und sind besonders häufig bei Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall oder arterieller Hypertonie zu finden.^{45,46}

Eine seltene und drastische ischämische Erkrankung des gesamten Auges ist das orbitale Infarkt Syndrom. Es ist definiert als eine Ischämie aller intraorbitalen Strukturen und geht typischerweise mit okulären Schmerzen, kompletter Ophthalmoplegie, Ptosis, sowie akutem Visusverlust einher. Meist ist ein Verschluss der ACC aufgrund eines embolischen Gefäßverschlusses, einer entzündlichen Gefäßerkrankung oder einer operativen Komplikation ursächlich.^{47,48}

2.2.3. Chronische Beschwerden

Ein breites Spektrum von Pathologien wird auf die chronische, okuläre Minderdurchblutung aufgrund hochgradiger KS oder ACI-Verschlüsse zurückgeführt. Sie werden unter dem Begriff okuläres Ischämiesyndrom (OIS) zusammengefasst und sind besonders bei Patienten mit hochgradigen KS ($\geq 80\%$) und deutlich reduziertem Blutfluss in den retrobulbären Gefäßen zu finden.^{49,50} Neben funktionellen Beschwerden wie Visusverschlechterung und okulären Schmerzen, kann es zu retinalen Veränderungen wie einer venösen Stauung, intraretinalen Blutungen oder retinalen Ödemen, aber auch Veränderungen des vorderen Augenabschnittes wie dem Neovaskularisationsglaukom oder der Iridozyklitis kommen, siehe Tabelle 2. Die beschriebenen Effekte sind äußerst vielfältig und unspezifisch, bisher konnten keine

pathognomonischen Veränderungen der Retina auf Grund der chronischen Minderperfusion durch KS gezeigt werden.⁵¹

Tabelle 2: Typische, aber nicht pathognomonische Veränderungen des vorderen und hinteren Augenabschnittes im Rahmen einer chronischen okulären Ischämie. Tabelle angepasst nach Mendrinos et al 2010.⁴⁹

Veränderungen des vorderen Augenabschnittes	Veränderungen des hinteren Augenabschnittes
Konjunktivale oder episklerale Injektionen	Verengte retinale Arterien
Hornhautödem	Dilatierte retinale Venen
Irisatrophie	Intraretinale Blutungen
Iridozyklitis	Cotton-wool-Herde
Einschmelzen von Kornea und Sklera	Makuläre Teleangiektasien
Anteriore und posteriore Synechien	Ödeme von Papille und Makula
Neovaskularisationsglaukom	Mikroaneurysmen
Veränderter Augeninnendruck (erhöht bei Rubeosis iridis, erniedrigt bei Ischämie des Ziliarkörpers)	Proliferationen der Papille und der peripheren Netzhaut
Entzündungsbedingter Katarakt	Pflastersteindegeneration und Keilförmige Areale chorioretinaler Atrophie
Spontanes Hyphäma	Anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION)

Bei dem OIS handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild und die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen wie der diabetischen oder der hypertensiven Retinopathie ist nicht immer einfach.⁵¹ Das frühe meist asymptomatische Stadium des OIS wird auch als venöse Staseretinopathie bezeichnet. Es beinhaltet vor allem die vaskulären Veränderungen der Retina, in Form von Gefäßdilataationen, Kaliberschwankungen, Mikroaneurysmen und kleinen Hämorrhagien aufgrund des chronisch niedrigen Perfusionsdrucks und der daraus resultierenden diffusen retinalen Ischämie.^{52,53} Die Angaben zur Häufigkeit variieren stark. In früheren Beobachtungen lagen bei etwa 4% der Patienten mit hochgradiger Verschlusskrankung der ACI retinale Zeichen eines OIS, wie etwa Mikroaneurysmen, Hämorrhagien oder die Dilatation der retinalen Venen vor.⁵⁴ In neueren Veröffentlichungen haben 29% der Patienten mit symptomatischen

ACI-Stenosen ein asymptomatisches OIS.⁵³ Diagnostischer Standard ist die Fluoreszenzangiographie in der bei etwa 60% der Patienten verzögerte und defekte choroidale Gefäßfüllungen sichtbar werden.⁵¹ Die Therapieempfehlungen beziehen sich lediglich auf die Behandlung der Komplikationen, wie etwa die Laserkoagulation bei retinalen Neovaskularisationen. Im Rahmen des OIS hat diese Therapie jedoch nur eine mäßige Erfolgsquote von etwa 36%.⁵⁵ Verbesserungen der Symptome nach operativer Behandlung der KS wurden zwar beschrieben, bleiben in der Regel jedoch den milden Verläufen der OIS vorbehalten.⁵¹

Im Bereich der Therapieentscheidungen bei Patienten mit KS gibt es bei nicht eindeutigen Konstellationen seit Jahren Uneinigkeit darüber, welche Therapiestrategie in dem individuellen Fall die richtige ist. Neben der Amaurosis fugax werden die Befunde der Augen bisher selten bzw. gar nicht in die Therapieentscheidungen mit einbezogen und stehen wenig im Fokus der behandelnden Ärzte. Die Frage, inwieweit die Durchblutungssituation sowie morphologische und funktionelle Veränderungen der Retina zur Therapieentscheidung der KS beitragen können, ist insgesamt nicht klar beantwortet.

Natürlich ist es wünschenswert, zukünftigen Patienten mit KS im Hinblick auf eine individuelle Therapiestrategie fundierter beraten zu können. Dafür müssen die Effekte der chronischen Minderdurchblutung an der Retina und ihren einzelnen Schichten besser verstanden und quantifizierbar werden. Nach meinem Wissen gibt es bisher keine systematische Analyse der retinalen Schichtdicken bei Patienten mit KS.

3. Fragestellung

Mit dieser Pilot-Arbeit versuche ich die Frage zu beantworten, ob die chronische orbitale Minderdurchblutung auf Grund einer Karotisstenose oder eines Karotisverschlusses, unabhängig von klinischen Symptomen, zu morphologischen Veränderungen der Retina führt, die in der OCT darstellbar sind. Um den Einfluss der Hämodynamik zu untersuchen, unterteile ich die Kohorte nach hämodynamischen Kriterien in Gruppen ein. Des Weiteren möchte ich untersuchen, wie sich die chronische Minderdurchblutung auf die Morphologie des Nervus opticus (NO) und die Funktion des Auges auswirkt.

Diese Aufgabe habe ich in folgende Zwischenschritte unterteilt:

- Das Ausmaß der KS-assozierten retrobulbären Flussreduktion soll anhand der Flussgeschwindigkeiten der ACR mittels transbulbärer Duplexsonographie gezeigt werden
- Die morphologische Einschätzung des Sehnervs wird per transbulbärer Sonographie vorgenommen
- Die Retina und ihre einzelnen Schichten werden morphologisch anhand der OCT-Parameter der RNFL Dicke, dem TMV, dem GC IPL-Volumen und dem ONHV analysiert
- Die klassischen ophthalmologischen Parameter wie der Visus und die Kontrastsehschärfe unter verschiedenen Lichtbedingungen werden zur funktionellen Einschätzung zusätzlich herangezogen.

Das Patientenkollektiv wird nach hämodynamischen Kriterien in Gruppen eingeteilt. Alle Untersuchungen werden sowohl für die Gesamtkohorte als auch für die Gruppen ausgewertet, um den möglichen Bezug zur hämodynamischen Einschränkung zeigen zu können.

4. Methoden

4.1. Patientenkollektiv

Für die Patientenrekrutierung habe ich die Datenbank des neurosonographischen Labors der Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte im Zeitraum von August 2011 bis Mai 2012 nach den definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchsucht und die passenden Patienten kontaktiert. Mit den Stichworten „ACI + Stenose“ und „ACI + Verschluss“ wurde die Datenbank vorselektiert. Zusätzlich wurden Patienten aus der neurologischen Sprechstunde von Dr. Kauert in der Klinik für Neurologie des Evangelischen Krankenhauses Königin Elisabeth Herzberge (KEH) in Berlin-Lichtenberg, sowie aus der Sprechstunde der Praxis des neurologischen Facharztes Dr. med Martin Schühle in Berlin-Zehlendorf rekrutiert. Patienten die den Einschlusskriterien entsprachen wurden per Brief oder während einer Routinevorstellung in o.g. Einrichtungen um eine Teilnahme an der vorliegenden Studie gebeten. Einwilligungsbereite Patienten wurden vor Studienbeginn von einem Arzt ausführlich über die Studie aufgeklärt und willigten schriftlich in die Teilnahme ein.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Charité Universitätsmedizin Berlin nach Antragstellung genehmigt und entspricht den ethischen Grundsätzen zur medizinischen Forschung am Menschen nach der aktuellen Deklaration von Helsinki, 2013.

4.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Für die vorliegende Studie wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Einschlusskriterien:

- Patienten im Alter zwischen 35 und 80 Jahren
- Eine diagnostizierte einseitige ACI-Stenose $\geq 50\%$, bzw. ein ACI-Verschluss oder ACC-Verschluss

Ausschlusskriterien:

- Eine geplante oder stattgefunden operative Versorgung des ACI-Verschlussprozesses mittels Stent oder Thrombendarteriektomie (TEA)

- Erkrankungen welche die Ergebnisse der OCT-Untersuchung beeinflussen können (z.B. Glaukom, fortgeschrittener Diabetes mellitus, Retinopathien)
- Schwangerschaft
- eine fehlende Kommunikations- und Einwilligungsfähigkeit.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM) wurden Beschwerden der Augen, des Sehens bzw. augenärztliche Komplikationen anamnestisch eruiert. Bei Unauffälligkeit wurden auch Patienten mit DM einbestellt.

4.3. Patientengruppen

Neben der Betrachtung als Gesamtkohorte, unterteilte ich die Patienten nach hämodynamischen Kriterien in Gruppen:

Gruppe 1: Patienten mit ACI-Stenosen von 50% bis 79%

Gruppe 2: Patienten mit ACI-Stenosen $\geq 80\%$ und einer nicht-retrograden OA

Gruppe 3: Patienten mit ACI-Stenosen $\geq 80\%$ und retrograder OA

Gruppe 4: Patienten mit einem ACC-Verschluss.

4.4. Duplexsonographie (DUS)

4.4.1. Zu dem Verfahren der DUS

Die Duplexsonographie ist ein nebenwirkungsarmes, bildgebendes Verfahren, welches mit Schallwellen organische Gewebe in ihrer Morphologie, Funktionalität sowie der Hämodynamik der enthaltenen Gefäße darstellen kann. Es kombiniert hierfür die Verfahren der herkömmlichen Sonographie (B-Bild), der darauf aufbauenden Farb-Doppler-Sonographie sowie der Spektral-Doppler-Sonographie.⁵⁶

Sender und Empfänger der Schallwellen sitzen bei allen Ultraschallgeräten im Schallkopf (auch Schallsonde, oder Sonde genannt). Hier werden piezoelektrische Körper durch einen Wechselstrom in Schwingung gebracht und emittieren dadurch Ultraschallwellen im Frequenzbereich von 20 kHz bis 1 GHz (Hz = Hertz = Anzahl der Schwingungen pro Sekunde), welche das Gewebe, abhängig von ihrer Dichte, mit einer Geschwindigkeit von etwa 1500 m/s durchdringen.¹⁷ Die an Grenzflächen (Impedanz-

Unterschieden) reflektierten Schallwellen treffen wiederum auf die piezoelektrischen Körper, welche die mechanische Energie der Schallwelle wieder in eine elektrische Spannung übersetzen. Die Informationen über das untersuchte Gewebe, wie die Tiefe der verschiedenen Grenzflächen und die Dichte der Gewebsschichten, lassen sich nun über die Analyse der Schallwellen-Laufzeiten gewinnen und als B-Bild in Echtzeit darstellen.

Um Bewegungen (Blutfluss) zu untersuchen, macht man sich den Doppler-Effekt zu nutze. Dieser Effekt geht auf den österreichischen Physiker Christian A. Doppler zurück, der aufgrund seiner Beobachtungen des Lichts der Sterne 1842 postulierte, dass es zu einer Frequenzveränderung kommt, sobald sich Sender und Empfänger eines wellenförmigen Signals aufeinander zu oder voneinander weg bewegen. Dieser Effekt kann bei der Tonhöhenveränderung der Sirene eines Krankenwagens beobachtet werden, der zuerst auf eine Person zu (Ton wird als höher wahrgenommen, akustische Frequenz „verdichtet sich“) und dann von ihr weg (Tonhöhe erscheint wesentlich tiefer, akustische Frequenz „wird entzerrt“) fährt.¹⁷ In unserem Fall fungieren die korpuskulären Bestandteile des Blutes (vor allem Erythrozyten) als mobile Sender, in dem sie die Schallwellen reflektieren und durch ihre Bewegung die reflektierte Frequenz verändern. Die Diskrepanz aus der Frequenz des ausgesendeten Schallpulses und des reflektierten Echos wird als Doppler-Shift (oder Doppler-Signal) bezeichnet. Es enthält Informationen über die Bewegungsrichtung und -geschwindigkeit, welche mit einer Farbskala auf dem Bildschirm sichtbar gemacht werden. Rottöne bedeuten, laut Konvention, dass eine Bewegung auf die Sonde zu gemessen wird, bei Blautönen von der Sonde weg. Bewegungen rechtwinklig zur Schallrichtung können nicht erkannt werden, da sich der Abstand zwischen Sender und Empfänger dabei nicht verändert. Die gemessene Geschwindigkeit ist abhängig vom Winkel zwischen Schallrichtung und Bewegungsrichtung (sogenannter Schallwinkel, oder Doppler-Winkel). Eine Übersicht über den resultierenden Fehler, der sich aus verschiedenen Schallwinkeln ergeben kann, ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Zusammenhang zwischen Schallwinkel und resultierendem Fehler in der sonographischen Bestimmung von Blutflüssen. Der Schallwinkel ist der Winkel zwischen Schallrichtung und dem Gefäßverlauf. Bei parallelem Verlauf (0°) entsteht kein Fehler, bei senkrechtem Verlauf (90°) kann keine Flussgeschwindigkeit detektiert werden.¹⁷

Schallwinkel ($^\circ$)	0	10	20	30	45	...	90
Resultierender Fehler (%)	0	2	6	13	29	...	100

Der Winkel zwischen Schallrichtung und Gefäßverlauf kann sonographisch bestimmt werden. Ist dieser Winkel bekannt, kann der tatsächliche Geschwindigkeitsvektor mit Hilfe der Cosinusformel errechnet werden, siehe Formel 1.¹⁷

$$v = \frac{c (f^* - f)}{2f \cos \alpha}$$

Formel 1: Winkelkorrektur bei bekanntem Schallwinkel. v Blutflussgeschwindigkeit, c Schallgeschwindigkeit im untersuchten Gewebe, f emittierte Schallfrequenz, f^* Schallfrequenz, $(f^* - f)$ Doppler Shift, α Schallwinkel.¹⁷

4.4.2. Anatomische Grundlagen

4.4.2.1. Gefäßanatomie im Kopf- und Halsbereich

Für das Verständnis dieser Arbeit ist die Kenntnis der Gefäßanatomie im Kopf- und Halsbereich unerlässlich. Einige wichtige Grundlagen werden hier deshalb erwähnt. Abb. 1 zeigt eine Schemazeichnung der Gefäßanatomie im Kopf- und Halsbereich. Für die Blutversorgung des Kopfes, bzw. des Gehirns sind bei einem gesunden Menschen vier Gefäße von Bedeutung: rechte und linke A. carotis communis (ACC), sowie die rechte und linke A. vertebralis (VA). Die rechte ACC entspringt dem Truncus brachiocephalicus, die linke ACC direkt der Aorta. Ohne ein Gefäß abzugeben zieht die ACC beidseits bis zur Höhe des Schildknorpels (etwa Höhe 4. Halswirbelkörper) um sich jeweils in die A. carotis interna (ACI), welche das Gehirn und das Auge versorgt und die A. carotis externa (ACE), welche die Halsorgane und das Gesicht versorgt, aufzuteilen. An dieser Bifurkation findet sich eine Ausweitung der ACC, welche sich in bis in die ACI zieht, den sogenannten Karotisbulbus (auch sinus caroticus). Von hier zieht die ACI ohne einen Ast abzugeben bis zur Schädelbasis. Nach dem Eintritt in die Schädelhöhle gelangt sie in den Subarachnoidalraum, in dem sie die OA, zur Versorgung des Auges und Teile der Nasennebenhöhlen, die A. communicans posterior (ACoP), welche den hinteren Teil des Circulus arteriosus cerebri (Circulus Willisii) bildet und die A. choroidea anterior (AChA), welche unter anderem anteilig die Capsula interna, die Basalganglien und den Hippocampus versorgt, abgibt.⁵⁷ Danach teilt sie sich schließlich im sogenannten Karotis-T in die A. cerebri anterior (ACA) und die A. cerebri media (ACM) auf. Die ACE dagegen teilt sich kurz nach der Bifurkation in ihre diversen Gefäßarme auf, mit denen sie die Versorgung von Hals- und Gesichtsorganen übernimmt.

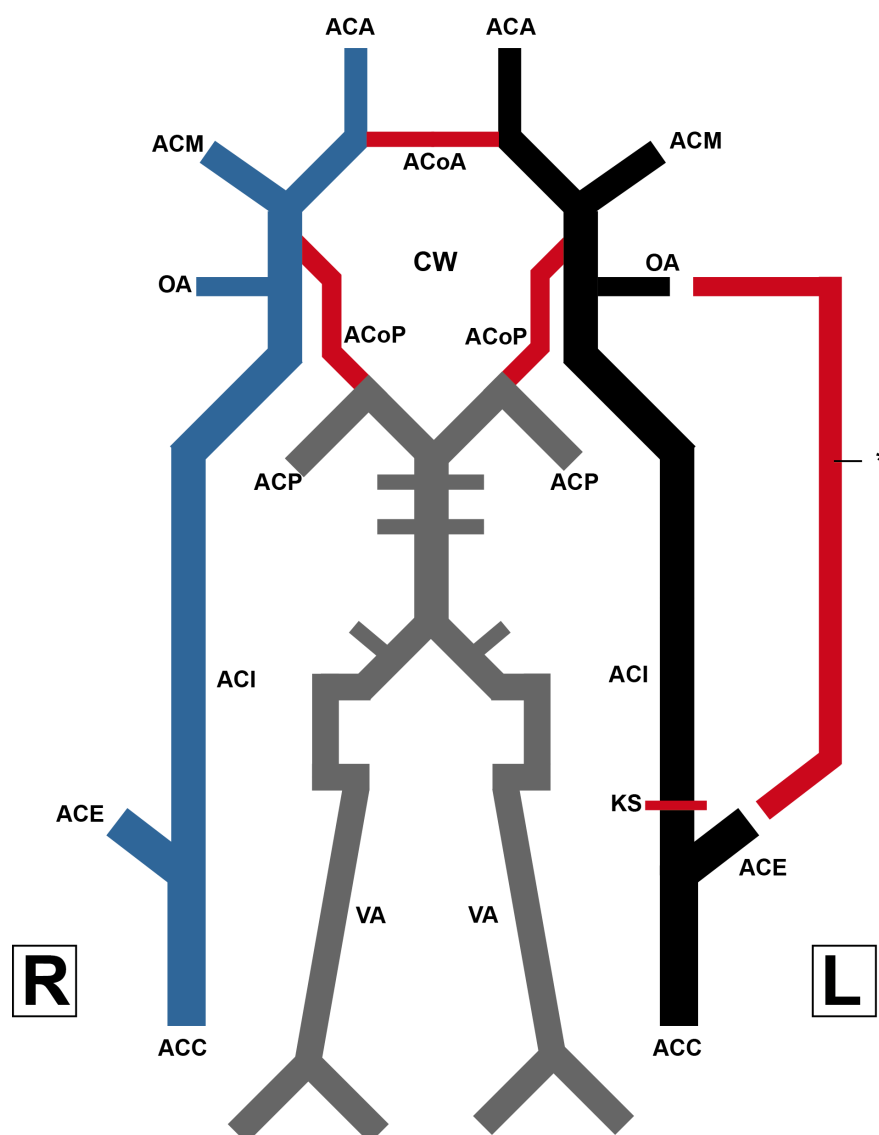


Abb. 1: Schematische Darstellung der Gefäßanatomie im Kopf-, Halsbereich. Schwarz: linke Seite des vorderen Strombahngebietes. Blau: rechte Seite des vorderen Strombahngebietes. Grau: hinteres Strombahngebiet. Rot: mögliche Kollaterale im Falle einer hochgradigen KS links. ACC A. carotis communis, ACE A. carotis externa, ACI A. carotis interna, ACA A. cerebri anterior, ACoA A. communicans anterior, ACM A. cerebri media, ACP A. cerebri posterior, ACoP A. communicans posterior, CW Circulus Willisii, KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse, OA A. ophthalmica, VA A. vertebralis, * Extrakranieller Umgehungskreislauf über die ACE-Äste A. facialis, A. angularis und die retrograd durchflossene OA. Abbildung angepasst nach Valdueza et al. (2008).¹⁷

Im hinteren Strombahngebiet entspringt die VA in den meisten Fällen auf beiden Seiten der A. subclavia (SA), welche ebenfalls rechts dem Truncus brachiocephalicus und links direkt der Aorta entspringt. Unterschiede im Gefäßdurchmesser sind hier häufig, wobei die dominante VA sich vermehrt auf der linken Seite findet.¹⁷ Die VA verläuft beidseits ohne Äste abzugeben in den Querfortsatzlöchern der Halswirbel bis zum Atlas, den sie mit bogigem Verlauf umzieht (der sogenannten Atlasschlinge), um dann durch das Foramen magnum, lateral der medulla oblongata, in den Schädel zu

einzutreten. Kaudal der Pons vereinen sich die beiden VA zur A. basilaris, welche medial der ventralen Pons nach kranial zieht um sich am oberen Rand der Pons in die rechte und linke A. cerebri posterior (ACP) aufzuteilen. Das vordere und hintere Strombahngebiet ist über die ACoA und die paarige ACoP miteinander in Kreisform verbunden, dem so genannten Circulus Willisii. Von diesem Gefäßkreis gehen die 3 paarigen Hauptäste ACA, ACM und ACP zur Versorgung des Hirnes ab, wobei jedem Gefäß ein Areal zugeordnet werden kann, welches es versorgt. An den Grenzen dieser Areale finden sich kapilläre Anastomosen.

4.4.2.2. Gefäßanatomie des Auges

Das Auge wird fast ausschließlich über die Äste der OA, dem ersten größeren Abgang der ACI, mit Blut versorgt. Bei 2% der Menschen entspringt die OA der A. meningea media und somit dem Versorgungsgebiet der ACE.⁵⁸ Nach dem Durchtritt durch den Canalis opticus, durch den auch der N. opticus (NO) zieht, gibt die OA die Äste für die Versorgung des Auges ab, bevor sie im Bereich des medialen Augenwinkel mit den Ästen der A. facialis der ACE anastomosiert, siehe Abb. 2.

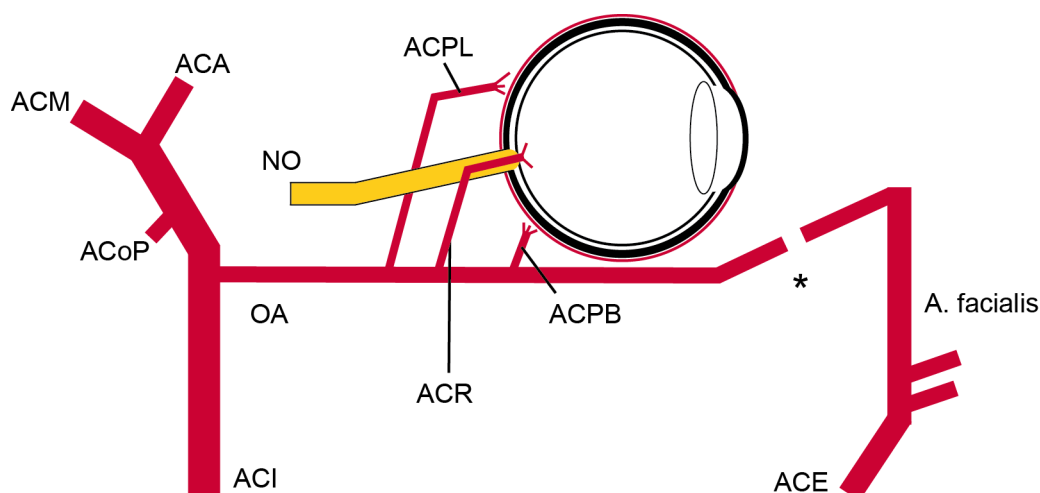


Abb. 2: Schematische Darstellung der Blutversorgung des Auges. ACA A. cerebri anterior, ACE A. carotis externa, ACI A. carotis interna, ACM A. cerebri media, ACoP A. communicans posterior, ACPB Aa. ciliares posteriores breves, ACPL Aa. ciliares posteriores longae, ACR A. centralis retinae, NO N. opticus, OA A. ophthalmica, * möglicher Kollateralweg über Äste der ACE (A. facialis, A. angularis) und die retrograd durchflossene OA Richtung zerebral.

Die A. centralis retinae (ACR) tritt etwa 6-10 mm hinter dem Augapfel in den NO ein, bildet mittig den sogenannten Gefäßtrichter und gelangt so auf die Innenseite der Retina. Am Sehnervkopf teilt sich die ACR mit großer Variabilität in die

Netzhautarteriolen auf (meist in zwei größere Äste, die sich wiederum in zwei kleinere aufteilen), welche als funktionelle Endäste die inneren Schichten der Netzhaut versorgen. Bei etwa 10% der Menschen gibt es die zilioretinale Arterie, ein zusätzliches Gefäß, welches peripapillär aus der Choroidea, im Versorgungsbereich der A. ciliaris posterior brevis, entspringt und meist Richtung Makula zieht.⁵⁸ Im Falle eines Verschlusses der ACR kann über diesen Ast die Versorgung der Makula sichergestellt werden und der Verschluss muss nicht zur Erblindung führen.

Die Aa. ciliares posteriores longae (ACPL) et brevis ziehen in der Umgebung des NO zur Choroidea, wo sie die anastomosenreiche Choriokapillaris speisen. Das gesamte Auge wird von diesem Gefäßnetz umgeben, welches die Epithelschicht und Fotorezeptorzellen mit Nährstoffen versorgt, sowie die Temperatur des Auges konstant hält, indem es die beim photochemischen Prozess entstehende Wärme ableitet. Die ACPL ziehen zu den vorderen Abschnitten des Augapfels, versorgen dort die Aderhaut und bilden mit den Aa. ciliares anteriores den Circulus arteriosus iridis major et minor zur Versorgung der vorderen Abschnitte (Ziliarkörper, Bindehaut) des Auges. Die Aa. ciliares anteriores entstammen den Ästen der Augenmuskeln, welche vor allem über die Rami musculares der A. lacrimalis aus der OA aber auch über die Rami orbitales der A. infraorbitalis aus der A. maxillaris (Gefäßast der ACE) versorgt werden. Bis auf diese Ausnahme wird die Versorgung des Auges und der Retina von der OA und somit im Regelfall von der ACI übernommen.

4.4.3. Hämodynamik von Stenosen und Kollateralwegen

Die Dynamik des Blutflusses kann mit dem Gesetz von Hagen-Poiseuille veranschaulicht werden. Demnach hängt die laminare Flussgeschwindigkeit (V) einer Flüssigkeit in einem geraden Rohr von 4 Komponenten ab: dem Druckgradienten (ΔP), dem Innenradius (r) und der Länge (l) des Rohres sowie der Viskosität der durchströmenden Flüssigkeit (η), siehe Formel 2.

$$V = \frac{\Delta P \cdot r^2}{8 \cdot \eta l \cdot l} \quad \Delta P = \frac{V \cdot 8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4}$$

Formel 2: Das Gesetz von Hagen-Poiseuille beschreibt die Flussgeschwindigkeit (V) laminarer Strömungen mit der dynamischen Viskosität η durch ein Rohr mit dem Radius r und der Länge l , bei dem Druckgradienten ΔP .¹⁷

Da die Blutgefäße des Menschen ihren Durchmesser ändern können und nur selten einem geraden Verlauf folgen, hat das Gesetz beim Menschen eine eingeschränkte Aussagekraft. Es wird jedoch deutlich, welchen großen Einfluss der Gefäßradius (mit der Potenz von vier) auf den Druckgradienten und somit den Perfusionsdruck hat. Stenosen der Blutgefäße führen so zu einem Anstieg der lokalen Flussgeschwindigkeit um die transportierte Blutmenge pro Zeit und somit den Perfusionsdruck und Blutfluss distal der Stenose gleich zu halten. Mit einer bestimmten Flussgeschwindigkeit treten zudem turbulente Strömungen auf, welche sich in der Duplexsonographie sehr gut darstellen lassen. Ab einem Stenosegrad von etwa 80% reicht die lokale Flussbeschleunigung als Kompensationsmechanismus jedoch allein nicht mehr aus: distal der Stenose sinken der Perfusionsdruck sowie der Fluss und es kommt zu detektierbaren prä- und poststenotischen Strömungsstörungen sowie im Falle von proximalen Stenosen zu distaler meist intrakranieller Aktivierung von Kollateralwegen, die die poststenotische Blutversorgung über Anastomosen unterstützen.¹⁷

Im Falle eines hochgradigen Verschlussprozesses der ACI stehen vier wesentliche Kollateralwege zur Verfügung:

Zentral bietet zum einen der Circulus Willisi über eine Flussaktivierung in der (1) ACoA, oder über einen Mehrfluss der (2) ACoP die Möglichkeit den zentralen Perfusionsdruck aufrechtzuerhalten; zum anderen können die (3) leptomeningealen Anastomosen, bei denen ein Mehrfluss in der ACP auffällig wird, die zerebrale Blutversorgung unterstützen. Der extrazerebrale Kollateralweg über die (4) OA spielt für diese Arbeit und die Blutversorgung des Auges eine besondere Rolle. Durch den poststenotischen Blutdruckabfall in der distalen ACI kommt es zu einer Flussumkehr in der OA, wodurch das Blut nun über Äste der ACE (A. facialis, A. angularis) und die retrograd durchflossene OA in die ACI und von dort nach zerebral fließt.

Kollateralwege gelten als aktiviert, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Die ACoA ist aktiviert bei retrogradem Fluss in der ipsilateralen ACA-A1
- Die ACoP ist aktiviert bei Blutflussgeschwindigkeiten $>0,80$ m/s ipsilateral
- Die ACP ist aktiviert wenn die Blutflussgeschwindigkeiten ipsilateral zur ACI-Stenose $>0,30$ m/s höher sind als kontralateral
- Die OA ist aktiviert bei retrogradem Fluss in der OA.

Eine Kollaterale gilt als nicht aktiviert, wenn die Flüsse an entsprechender Stelle orthograd sind, eine definierte Flussgeschwindigkeit nicht überschreiten oder die Blutgefäße nicht darstellbar sind.

4.4.4. Stenosegraduierung der A. carotis interna

In der Vergangenheit dominierte zur Stenosegradbestimmung die konventionelle Angiographie. Mit ihr wurden grundlegende Studien durchgeführt, deren Ergebnisse bis heute die Basis der Stenosegraduierung sowie der Therapieentscheidung bilden. Die European Carotid Surgery Trial (ECST)⁵⁹ und die North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)⁶⁰ verglichen die medikamentöse Therapie mit der invasiven Thrombendarteriektomie bei Patienten mit verschiedenen Stenosegraden. Ein wesentlicher Unterschied der Studien war die Herangehensweise an die Bestimmung des Stenosegrades (Hierzu siehe Abb. 3).

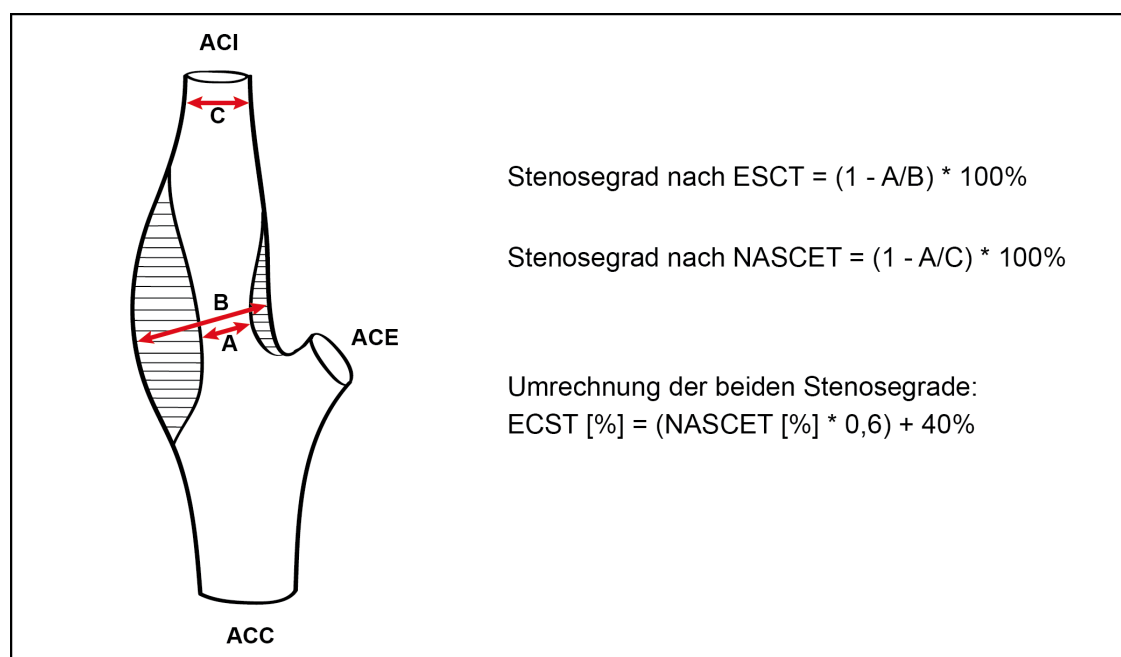


Abb. 3: Unterschiede in der Stenosegradbestimmung ECST vs. NASCET. A Kleinster Durchmesser innerhalb des Verschlussprozesses, B Ursprünglicher Gefäßdurchmesser der ACI im Bereich des Verschlussprozesses, C Gefäßdurchmesser der nicht-stenosierten ACI distal des Karotisbulbus, bzw. des Verschlussprozess. Umrechnungsformel nach Rothwell.⁶¹

Die NASCET-Kriterien ermitteln den distalen Stenosegrad, indem Sie den geringsten Durchmesser innerhalb der Stenose mit dem Durchmesser der distalen nicht-stenosierte ACI in Relation setzen. Die ECST-Kriterien setzen den geringsten Durchmesser des Restlumens innerhalb der Stenose mit dem ursprünglichen

Gefäßdurchmesser in Relation und ermitteln so den lokalen (oder proximalen) Stenosegrad. Eine 70%-Stenose nach NASCET entspricht durch diesen Unterschied nicht einer 70%-Stenose nach ECST. Durch eine lineare Beziehung der beiden Kriterien ist es jedoch möglich, sie ineinander umzurechnen, siehe Abb. 3.⁶¹

Tabelle 4: Sonographische Kriterien zur Stenosegradbestimmung der A. carotis interna. Anmerkungen zu den Kriterien: Krit. 1: Messung des lokalen Stenosegrades. Krit. 2: Nachweis bei geringgradigen Stenose (lokal Alias-Effekt), Darstellung der Strömungsrichtung bei mittel- und hochgradigen Stenosen sowie Nachweis eines Gefäßverschlusses. Krit. 3: Kriterien gelten für Stenosen mit einer Länge von 1 - 2 cm. Krit. 4: Messung weit distal, außerhalb der Strömungsstörungen. Krit. 5: Positiv auch bei nur einer aktivierten Kollaterale, Extra- und intrakranielle Untersuchung. Krit. 9: Konfetti-Zeichen = perivaskuläre Gefäßvibration aufgrund hoher Spitzenflüsse, nur erkennbar bei niedriger Puls-Repitionsfrequenz. Tabelle angepasst nach Arning et al. 2010⁶²

Stenosegrade nach ECST (in %)	50 - 60	70	75	80	90	95	Verschl.
Hauptkriterien							
1. B-Bild	+						
2. Farbdoppler-Bild	+++	+	+	+	+	+	+++
3. Syst. Spitzenfluss in Stenosemaximum (m/s)		0,200	0,250	0,300	350 - 400	100 - 500	
4. Syst. Spitzenfluss poststenotisch (m/s)				>0,05	<0,05	<0,03	
5. Kollateralenaktivierung (periorbital u. intrakraniell)				(+)	++	+++	+++
Nebenkriterien							
6. Diast. Strömungsverlangsamung prästenotisch (ACC)				(+)	++	+++	+++
7. Strömungsstörung poststenotisch		+	+	++	+++	(+)	
8. Enddiast. Strömungsgeschw. im Stenosemaximum (m/s)		Bis 0,100	Bis 0,100	Über 0,100	Über 0,100		
9. Konfetti-Zeichen			(+)	++	++		
10. Stenoseindex ACI/ACC		≥2	≥2	≥4	≥4		

In dieser Arbeit wird die multiparametrische Stenosegraduierung nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) verwendet und wenn nicht anders vermerkt, Stenosegrade nach den ECST-Kriterien angegeben, siehe Tabelle 4.⁶²

4.4.5. Durchführung und benutzte Geräte

Alle Verschlussprozesse wurden im Rahmen der Studie mittels Duplexsonographie re-evaluiert. Die sonographischen Untersuchungen wurden am liegenden Patienten durchgeführt.

Mit dem Toshiba PowerVision (SSA-370A, Toshiba, Japan) wurden die Extra- und intrakraniellen Gefäße untersucht. Zur Bestimmung der Flussgeschwindigkeiten in den extrakraniellen Gefäßen wurde ein linearer Schallkopf (7,0 MHz) verwendet. Auf eine adäquate Winkelkorrektur wurde stets geachtet. Die transkraniale Befunderhebung wurde mit einem Sektorschallkopf (1-2 MHz) über dem transtemporalen Schallfenster durchgeführt. Der Mechanical Index (MI) wurde für diese Untersuchung auf die höchstzulässige Stärke eingestellt um ein optimales Bild zu erzielen.

Für die transorbitale Sonographie wurde der Schallkopf auf das geschlossene Augenlid des Patienten gelegt. Die Schallenergie wird dabei entsprechend den vorgegebenen Standards niedrig gehalten ($MI < 0,24$). Die Flussrichtung der OA wurde mit oben beschriebenem Sektorschallkopf transorbital bestimmt. Für die weiteren transorbitalen Untersuchungen wurde ein Ultraschallgerät der Firma Siemens (Siemens ACUSON Sequoia 512) und einem linearen Schallkopf (15,0 MHz, Siemens Erlangen) benutzt. Die Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeiten der ACR wurde ohne Winkelkorrektur durchgeführt.

Die Dickenmessung des Sehnervens wurde analog zur Methodik von Helmke und Hansen et al. durchgeführt.^{63,64} In einem Abstand von 3 mm hinter der Papille wurde der Durchmesser des Sehnervens mit (*optic nerve sheath diameter*, ONSD) und ohne Nervenscheide (*optic nerve diameter*, OND) gemessen (siehe Abb. 4).

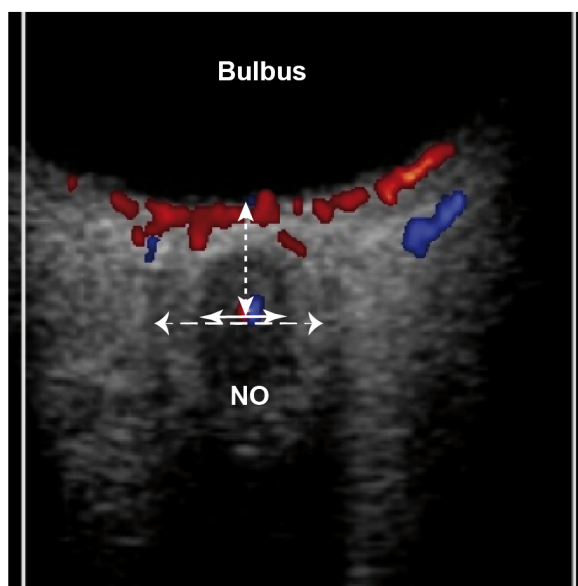


Abb. 4: Transbulbäre Darstellung des N. opticus (NO). In der Ebene 3mm hinter der Papille (markiert mit gepunktetem Pfeil) wird der Durchmesser des Sehnervs ohne (OND, gekennzeichnet mit kontinuierlichem Pfeil) und mit Markscheide (ONSD, gekennzeichnet mit gestricheltem Pfeil) gemessen. Für den OND wird der Abstand zwischen den Innenseiten, für den ONSD der Abstand zwischen den Außenseiten des hyperechogenen Markscheidensaums bestimmt.

Je nach Untersuchungsbedingung wurden bei der Messung der ACR-Blutflussgeschwindigkeiten und der NO-Dicken Einfach- oder Mehrfachmessungen durchgeführt. Bei Mehrfachmessungen wurde der Mittelwert gebildet und für die weitere Auswertung benutzt.

4.4.6. Ultraschallprotokoll

Alle Patienten wurden nach folgendem Untersuchungsprotokoll untersucht:

Extrakranielle Befunderhebung

1. Flussgeschwindigkeiten der ACC bds.
2. Flussgeschwindigkeiten der ACE bds.
3. Flussgeschwindigkeiten der ACI bds.
4. Screening der VA und BA auf hochgradige Verschlussprozesse

Transkraniale Befunderhebung

5. Aktivierung der ACA (Ja – Nein) bds.
6. Aktivierung der ACoP (JA – Nein) bds.
7. Flussgeschwindigkeit der P1 (ACP) bds.
8. Flussgeschwindigkeit der P3 (ACP) bds.

Ophthalmologischer Schall

9. Aktivierung der OA (Ja – Nein)
10. Flussgeschwindigkeiten der ACR bds.
11. Dicken des Sehnervens (ONSD und OND).

Die ermittelten Blutflussgeschwindigkeiten wurden in Meter pro Sekunde (m/s) angegeben und setzten sich jeweils aus der maximalsystolischen Flussgeschwindigkeit, der enddiastolischen Flussgeschwindigkeit sowie dem daraus ermittelten Resistance Index (RI) zusammen. Der RI kann bei pulsatilen Blutflüssen anhand von maximalsystolischem und enddiastolischem Blutfluss hergeleitet werden, siehe Formel 3. Der RI beschreibt das Ausmaß des peripheren Widerstandes, durch das mikrovaskuläre Gefäßnetz.¹⁷

$$RI = \frac{Vsystole - Vdiastole}{Vsystole}$$

Formel 3: Bestimmung des Resistance Index (RI). Der RI beschreibt den peripheren Gefäßwiderstand pulsatiler Flüsse aufgrund des mikrovaskulären Gefäßnetzes. *Vsystole* maximalsystolische Blutflussgeschwindigkeit, *Vdiastole* enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit.

Die ipsilaterale Seite des ACI-Verschlussprozesses wird in dieser Arbeit auch als Seite mit KS, die kontralaterale Seite als Seite ohne KS bezeichnet. Mit dem Begriff Karotisstenose (KS) sind in dieser Arbeit sowohl Stenosen der ACI (≥50%) als auch ACI-Verschlüsse gemeint.

Intrapersonelle Differenzen von Parametern werden stets wie folgt berechnet:

Differenz X = Messwert X der Seite mit KS - Messwert X der Seite ohne KS.

4.5. Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie ist ein nicht-invasives, hochauflösendes Verfahren, welches einfach und verhältnismäßig schnell Schnittbilder der zum zentralen Nervensystem (ZNS) gehörenden Netzhaut erstellen kann. Mit Auflösungen im Mikrometerbereich erlaubt sie eine standardisierte quantitative Analyse von Makula, Papille und der peripapillären Nervenfaserschichtdicke.^{65,66} Vor allem in der Augenheilkunde ist die OCT mit ihren Vorteilen sowohl in der Diagnostik als auch in der Verlaufsbeobachtung ophthalmologischer Erkrankungen eine etablierte Methode der klinischen Routine und experimentellen Wissenschaft.^{67,68} In den letzten Jahren hat sich

die OCT auch über die Grenzen der Augenheilkunde hinaus etabliert. Sie bietet die Möglichkeit, bei neurologischen Erkrankungen wie zum Beispiel der Multiplen Sklerose, durch die Untersuchung der Retina, die Neurodegeneration zu evaluieren und zu quantifizieren und stellt damit eine wertvolle Ergänzung zum MRT dar.^{69–72} Derzeit wird in zahlreichen Studien geprüft, welchen Stellenwert die OCT bei neurologischen Erkrankungen wie M. Alzheimer, M. Parkinson, Pseudotumor cerebri, amyotropher Lateralsklerose, Susac-Syndrom, Neuromyelitis optica oder auch bei Heredoataxien hat und ob sie die sonst schwer zu objektivierende Nervendegeneration quantifizieren kann, teilweise mit diskrepanten Ergebnissen.^{73–81}

4.5.1. Zu dem Verfahren der OCT

Die Funktionsweise der OCT ähnelt dem Prinzip der Sonographie. Anstelle der Ultraschallwellen wird jedoch Licht mit einer geringen Kohärenzlänge als wellenförmiges Signal verwendet. Auf Grund der kürzeren Wellenlängen im Vergleich zur Sonographie steigt das Auflösungsvermögen der OCT deutlich an. Sind im Ultraschall axiale Auflösungen, je nach Schallfrequenz, im Bereich 100-500µm möglich, liegt die axiale Auflösung der OCT bei etwa 2-3 µm. Der höheren Auflösung der OCT fällt allerdings die Eindringtiefe zum Opfer, welche bei etwa 2 mm liegt. Im Vergleich: In der Sonographie sind je nach Schallfrequenz mehrere Zentimeter möglich.

Das technische Herz der OCT ist das Interferometer, mit dem über Laufzeitunterschiede Entfernungen bestimmt werden, siehe Abb. 5. Kurzkohärentes Licht, meist von einer Superlumineszenzdiode, wird auf einen semidurchlässigen Spiegel geworfen, der das Lichtbündel in zwei Strahlengänge, den Mess- und den Referenzarm, teilt. Der Messarm zielt auf das zu untersuchende Gewebe. Hier wird nun das Licht an den unterschiedlichen Grenzflächen reflektiert. Das zurückgeworfene Licht beinhaltet Lichtwellen mit unterschiedlichen Weglängen. Das Licht des Referenzarmes läuft eine bekannte einheitliche Wegstrecke zu einem Referenzspiegel. Am Strahlenteiler treffen die beiden Strahlengänge wieder aufeinander. Durch die unterschiedlichen Weglängen kommt es zu Phasenverschiebungen der vorher kohärenten Lichtwellen. Diese führt zu Interferenzen, welche am Detektor gemessen werden und Rückschlüsse auf das Tiefenprofil des Gewebes erlauben. So wird Punkt für Punkt das zu untersuchende Gewebe abgetastet und über die vielen A-Scans

(punktförmige Tiefenprofile) ein B-Scan, im Sinne eines Schnittbildes oder ein C-Scan im Sinne eines dreidimensionalen Bildes ermittelt.

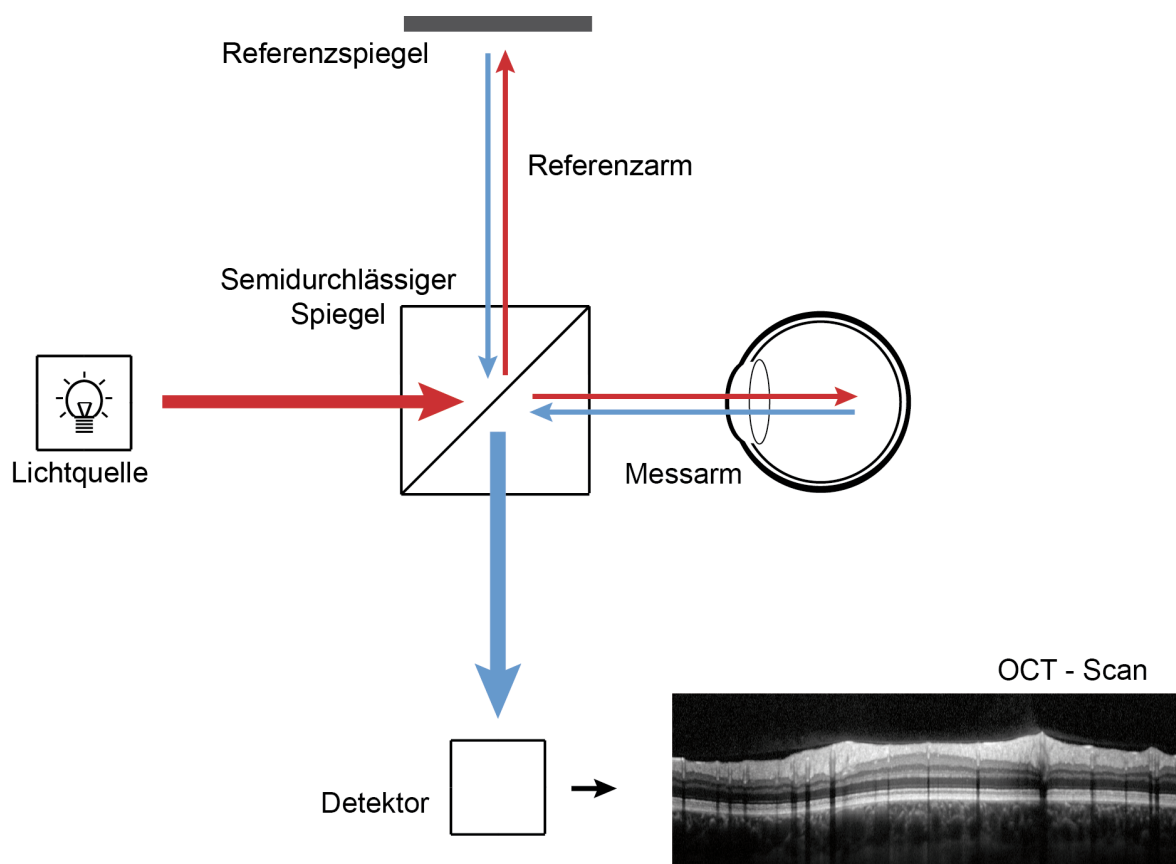


Abb. 5: Prinzip des Interferometers. Kurzkohärentes Licht wird von einer Superlumineszenzdiode (*Lichtquelle*) ausgesendet (dicker roter Pfeil) und am semidurchlässigen Spiegel in zwei Lichtbündel geteilt (dünne rote Pfeile). Das Licht des Referenzarmes trifft auf den Referenzspiegel in bekanntem Abstand, das Licht des Messarmes trifft im selben Abstand auf die Retina. Das zurückgeworfene Licht (dünne blaue Pfeile) des Messarmes beinhaltet durch die Reflektion an den verschiedenen Retinaschichten Lichtwellen mit unterschiedlichen Weglängen. Das Licht des Referenzarmes reflektiert unverändert. Am semidurchlässigen Spiegel vereinigen sich die beiden Strahlengänge (dicker blauer Pfeil) und treffen gemeinsam auf den Detektor, der durch die Interferenzen punktuelle Tiefenprofile der Retina ermittelt. Diese können zusammengefasst als Schnittbild (*B-Bild*, *OCT-Scan*) angezeigt werden.

In der Geschichte der OCT gab es verschiedene Funktionsweisen. Die Time-Domain-OCT (TD-OCT) ist eine ältere Funktionsweise bei der die Interferenzen sequentiell durch einen verstellbaren Referenzspiegel gemessen und verarbeitet werden. Die neuere Spectral (Fourier)-Domain-OCT (SD-OCT) erlaubt die simultane Erhebung und Verarbeitung von Interferenzen. Die Anzahl der ermittelten A-Scans ist durch diese technische Erneuerung von 400 A-Scans/s auf etwa 40.000 A-Scans/s gestiegen. Damit ist auch die Aufnahme hochauflöser Volumenscans in kurzer Zeit möglich. Die Ergebnisse beider Verfahren (TD-OCT und SD-OCT) unterscheiden sich zwar in den

Absolutwerten aufgrund unterschiedlicher Segmentationsalgorithmen und sind somit nicht untereinander austauschbar, korrelieren jedoch hochsignifikant miteinander.⁸² In dieser Arbeit wurde ein SD-OCT Gerät verwendet. In Abb. 6 sind zur Veranschaulichung der OCT-Untersuchung ein Normalbefund und ein pathologischer Befund der RNFL Messung gezeigt.

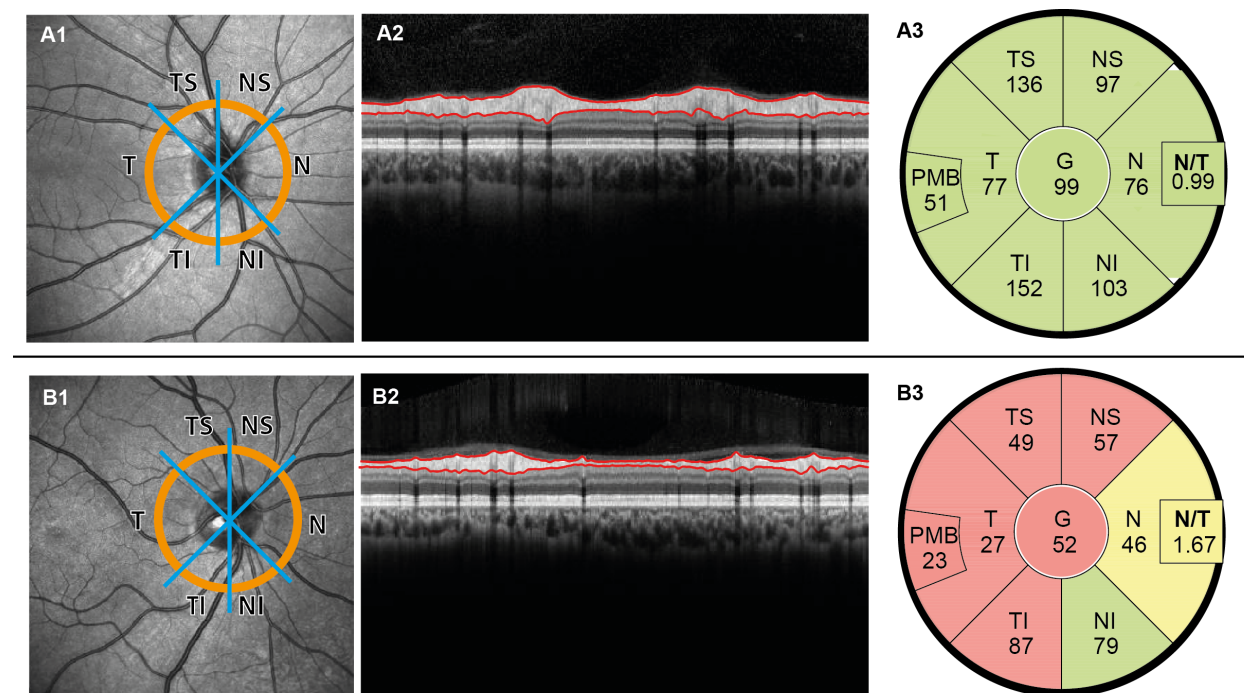


Abb. 6: Darstellung der RNFL Dickenmessung. Proband **A** zeigt einen Normalbefund. Patient **B** zeigt eine Atrophie der RNFL nach Optikusneuritis. In **A1/B1** ist der RNFL-Ringscan um den fokussierten Sehnervkopf zu erkennen (orangener Ring). Der Ringscans wird nach der Lokalisation in Abschnitte, sogenannte Sektoren, unterteilt und benannt. *NS* Nasal-superior, *N* Nasal, *NI* Nasal-inferior, *TI* Temporal-inferior, *T* Temporal, *TS* Temporal-superior. In **A2/B2** ist der entsprechende B-Scan des Ringscans (orangener Ring) zu sehen. Die automatisch gezogenen roten Segmentationslinien begrenzen die Nervenfaserschicht (RNFL). In **A3/B3** sind die RNFL-Dicken der einzelnen Sektoren im Vergleich zu einer Altersgemachten Kontrollgruppe gezeigt, wobei grüne Bereiche anzeigen, dass die gemessenen RNFL Dicken innerhalb der 5%- und 95%-Perzentile der Kontrollkohorte liegen, gelb zeigt den Bereich <5% und rot den Bereich von <1% an. *G* Gesamte RNFL Dicke (gemittelt), *PMB* Dicke des Papillomakularen Bündels, *N/T* Verhältnis nasal zu temporaler RNFL Dicke.

4.5.2. Anatomie der Retina

Die Retina liegt im Auge zwischen Glaskörper und Bruch-Membran (Grenzmembran zwischen Choroidea und retinalem Pigmentepithel) und dient der Wahrnehmung, Verarbeitung und Weiterleitung von Lichtreizen. Die mittlere Dicke beträgt im gesunden Menschen etwa 250 μm .⁸³ Aufbau und Funktionen der verschiedenen Retinaschichten sind in Tabelle 5 und Abb. 7 dargestellt.

Tabelle 5: Zusammenfassende Beschreibung von Aufbau und Funktion der Retinaschichten. *PE* Pigmentepithelschicht, *Pre* Photorezeptorschicht, *PRz* Photorezeptorzellen, *ÄGr* Äußere Grenzmembran, *ÄK* Äußere Körnerschicht, *ÄP* äußere plexiforme Schicht, *IK* innere Körnerschicht, *IP* Innere plexiforme Schicht, *GZ* Ganglienzellschicht, *NF* Nervenfaserschicht, *IGr* Innere Grenzmembran.⁵⁸

Pigmentepithelschicht (PE)	Regeneration/Schutz der Photorezeptorzellen (PRz)
Photorezeptorschicht (Pre)	Inklusive Innen- und Außensegment (IS/AS) der PRz, Lichtabsorption und Reizgenerierung
Äußere Grenzmembran (ÄGr)	Müller-Stützzellen (retinale Glia)
Äußere Körnerschicht (ÄK)	Nervenzellkörper der PRz (1. Ganglion)
Äußere plexiforme Schicht (ÄP)	Axone der PRz, Dendriten der Bipolarzellen und Axone und Dendriten der Horizontalzellen
Innere Körnerschicht (IK)	Nervenzellkörper der Bipolarzellen (2. Ganglion), sowie der Horizontal- und amakrinen Zellen, Modifizierung der visuellen Information
Innere plexiforme Schicht (IP)	Axone und Synapsen der Zellen der IK sowie der Ganglienzellen
Ganglienzellschicht (GZ)	Nervenzellkörper der Ganglienzellen (3. Ganglion)
Nervenfaserschicht (NF)	Axone der Ganglienzellen, ziehen über N. opticus zum Corpus geniculatum laterale
Innere Grenzmembran (IGr)	Müller-Stützzellen, Grenze zum Glaskörper

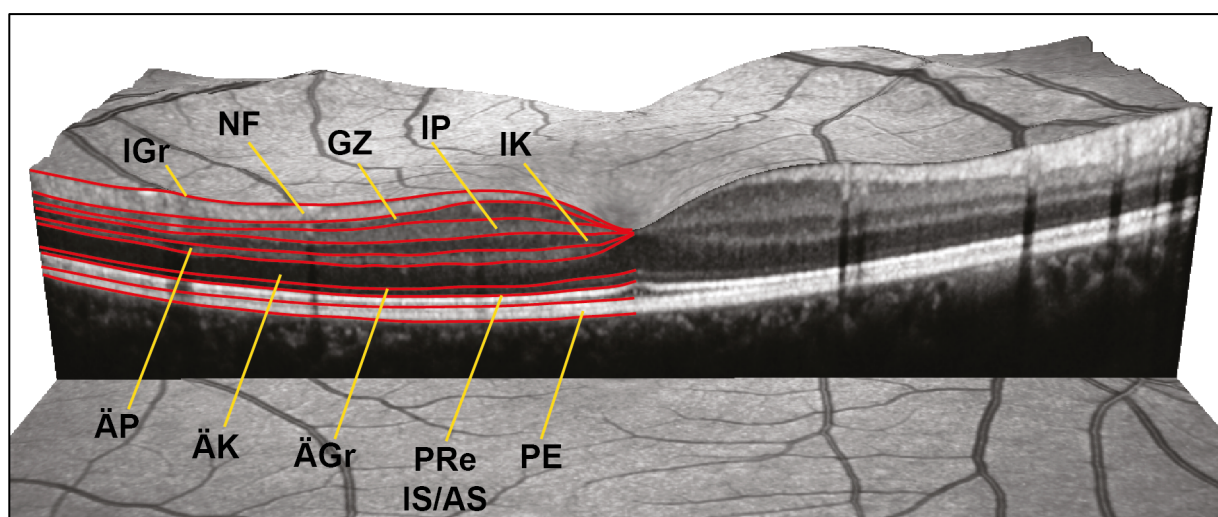


Abb. 7: Aufbau der Retinaschichten gezeigt an einem OCT-Scan. *IGr* Innere Grenzmembran, *NF* Nervenfaserschicht, *GZ* Ganglienzellschicht, *IP* Innere plexiforme Schicht, *IK* innere Körnerschicht, *ÄP* äußere plexiforme Schicht, *ÄK* Äußere Körnerschicht, *ÄGr* Äußere Grenzmembran, *Pre* Photorezeptorzellen (*IS* Innensegmente / *AS* Außensegmente.), *PE* Pigmentepithelschicht. Abbildung angepasst nach Oberwahrenbrock et al. 2013.⁸⁴

Die gesamten Axone der Ganglienzellen, die in der Nervenfaserschicht verlaufen, sammeln sich an der Sehnervenpapille (auch Sehnervenkopf oder *Discus nervi optici* bezeichnet) und treten dort als myelinisierter N. opticus aus dem Bulbus aus. Im Bereich der Sehnervenpapille befinden sich keine Photorezeptorzellen, weshalb sie sich in der Perimetrie als „blinder Fleck“ ins Gesichtsfeld projiziert. Die ACR gelangt wiederum an dieser Stelle auf die Innenseite des Bulbus, zahlreiche ihrer Endäste konvergieren an der Makula lutea (auch gelber Fleck; 3mm Durchmesser), die selbst aber frei von Blutgefäßen ist. Im Zentrum der Makula befindet sich die Fovea centralis (Punkt des schärfsten Sehens; 1,5mm Durchmesser), eine trichterförmige Einsenkung, in der sich fast ausschließlich dichtgedrängte Zapfen finden. In der Fovea erfolgt die Reizweiterleitung von den Zapfen über die Bipolarzellen zu den Ganglienzellen meist in einem eins-zu-eins Verhältnis, wodurch die Sehschärfe weiter gesteigert wird.⁵⁸

In dieser Arbeit wurden zur quantitativen Einschätzung der retinalen Morphologie die Dicke der Nervenfaserschicht (NF oder *retinal nerve fiber layer*, RNFL), das totale Makulavolumen (TMV), das Volumen der kombinierten Schicht aus innerer plexiformer Schicht und Ganglienzellschicht (*ganglion cell and inner plexiforme layer*, GCIPL), sowie das Volumen des Sehnervenkopfes (*optic nerve head volume*, ONHV) betrachtet.

4.5.3. Durchführung und benutzte Geräte

Die OCT-Untersuchung wird am sitzenden Patienten durchgeführt. Der Tisch, auf dem das OCT-Gerät installiert ist, ist in der Höhe variabel und kann an die Größe des Patienten angepasst werden. Der Patient legt Kinn und Stirn auf die dafür vorgesehenen Stützen. Die bewegliche OCT-Kamera wird in die richtige Position vor das zu untersuchende Auge geführt, siehe Abb. 8.



Abb. 8: Exemplarische Darstellung der OCT Untersuchung. Der Patient legt Kinn und Stirn auf die dafür vorgesehenen Stützen. Die bewegliche OCT-Kamera wird in die richtige Position vor das zu untersuchende Auge geführt.

Für den Patienten wird ein blauer Punkt sichtbar, der als Fixationshilfe dient. Der Untersucher kann nun das synchron erfasste Fundusbild manuell fokussieren und die angestrebten Untersuchungen (Messungen der RNFLT, TMV, ONHV) durchführen. Die korrekte Durchführung der OCT ist leicht zu erlernen. Durch die professionelle Einarbeitung der Mitarbeiter des NCRC erlernte ich die Techniken in der OCT-Untersuchung an mehreren gesunden Probanden. Die gesamten OCT-Untersuchungen dieser Studie wurden von mir durchgeführt. Alle Befunde wurden durch einen Arzt des NCRC beurteilt und der Patient bei pathologischen und von der Norm abweichenden Befunden ggf. an einen Augenarzt überwiesen. Alle Patienten erhielten einen Befundausdruck der OCT-Untersuchung.

Die OCT-Untersuchungen wurden mit einer SD-OCT (Heidelberg Spectralis SD-OCT, Heidelberg Engineering, Deutschland; Spectralis Softwareversion 5.3.3.0; Eye Explorer Software 1.6.4.0) durchgeführt. Die Funktion „Eye Tracker“ (True Track[®]), welche während des Scanvorganges die durch Augenbewegungen entstehenden Artefakte korrigiert, war bei jeder Messung aktiviert. Zur Rauschunterdrückung ist die *Automatic Real Time* (ART) -Funktion im Gerät integriert, welche mehrere B-Scans der gleichen Position mittelt. Je nach Scanprotokoll wurden dafür unterschiedlich viele B-Scans

verwendet. Die Qualität der Aufnahmen bezüglich des Rauschens wird im Bereich von 0 bis 40 angegeben, wobei höhere Werte eine bessere Qualität beschreiben. In meine Analysen wurden nur Aufnahmen mit einer durchschnittlichen Qualität von >20 einbezogen. Die Qualitätskriterien OSCAR-IB wurden stets beachtet.^{85,86}

Für die RNFL Dicken-Messung wurde ein 3,4 mm Ringscan mit einem Einfallwinkel von 12° (entspricht ca. 3,4 mm Durchmesser) um den fokussierten ONH gelegt und mit dem Standardprotokoll und -segmentationsalgorithmus des Gerätes gemessen. Die Auflösung beträgt 1536 A-Scans pro B-Scans (*high resolution mode*) und einem maximalen ART von 100 Bildern. Zur Auswertung wurden neben der gemittelten gesamten RNFL-Dicke, die Dicke der superioren, nasalen, inferioren, sowie der temporalen RNFL-Sektoren betrachtet. Auf die weitere Unterteilung der superioren und inferioren Sektoren (in superior nasal und superior temporal sowie inferior nasal und inferior temporal) wurde verzichtet, vergleiche hierzu Abb. 6.

Für die Messung des TMV wurde ein individuelles Protokoll der Arbeitsgruppe des NCRCs benutzt, welches 61 Schnittbilder (B-Scans) der fokussierten Fovea centralis mit einem Scanwinkel von 30°x25° und einer Auflösung von 768 A-Scans pro B-Scan erzeugt (*High speed mode*, ART = 13). Das TMV wurde errechnet aus dem Abstand zwischen der inneren Grenzmembran (*membrana limitans interna*) und der Bruch-Membran in einem 6 mm durchmessenden Zylinder. Für die Segmentierung wurde der Standard Segmentationsalgorithmus der Gerätesoftware benutzt.

Für die Bestimmung der GCIPL Dicke wurden mit Hilfe einer semiautomatischen Beta-Software des Geräteherstellers (Eye Explorer Viewing Module Version 5.7) die Schichten GZ und IP aus den Daten der TMV-Messung segmentiert und kombiniert betrachtet. Die GCIPL Dicke ist in der OCT-Diagnostik der aktuelle Goldstandard als ein Maß für den Untergang retinaler Neurone. Im Fokus stehen hierbei die Ganglienzellen, welche jedoch häufig schlecht im OCT-Scan von der inneren plexiformen Schicht abzugrenzen sind. Um valide Ergebnisse erheben zu können, werden diese beiden Schichten zusammengefasst.⁸⁷ Alle automatisch segmentierten OCT-Scans wurden von mir nach Anleitung durch die Mitarbeiter des NCRCs auf Richtigkeit überprüft und fehlerhafte Segmentationslinien manuell korrigiert.

Die Messungen des Sehnervenkopfvolumens (*optic nerve head volume*, ONHV) wurden ebenfalls nach einem von der Arbeitsgruppe des NCRC festgelegtem Protokoll

durchgeführt, welches 145 Schnittbilder (B-Scans) des fokussierten ONH mit einem Scanwinkel von $15^\circ \times 15^\circ$ und einer Auflösung von 384 A-Scans pro B-Scan erzeugt (*High Speed mode*, ART = 10). Zur Bestimmung des ONHV wurde ein eigens in Matlab entwickelter Algorithmus des NCRCs verwendet. Eine detaillierte Beschreibung, sowie eine Analyse von Reliabilität und Validität des Verfahrens sind bereits veröffentlicht.^{77,88} Der Algorithmus erkennt in jedem B-Scan zunächst die Schicht des retinalen Pigmentepithels (PE) auf beiden Seiten des zentrierten ONH, verbindet diese mittels Interpolationsverfahren und definiert diese PE-Linie als Basis für weitere Berechnungen. Um das Volumen des ONH unabhängig von der natürlichen Krümmung der Retina bestimmen zu können wird diese in jedem B-Scan automatisch begradigt. In dem Bereich zwischen der begradigten, kontinuierlichen PE-Linie sowie der automatisch segmentierten inneren Grenzmembran (*inner limiting membrane*, ILM) ermittelt der Algorithmus die Fläche, die zum finalen Volumen gehören soll. Diese wurde als Bereich definiert, in dem eine Erhöhung von 20 Pixeln zwischen ILM und PE im Vergleich zum Rand des B-Scans vorliegt. Diese Referenz-Distanz wurde mit Hilfe der Daten von Kaufhold et al.⁷⁷ heuristisch bestimmt, um die Erhöhung sowohl der gesunden Kontrollen als auch der Patienten-Kohorte erfassen zu können. Das gesamte Volumen ergibt sich nun aus der Summe der ermittelten Flächen jedes B-Scans. Vor der quantitativen Analyse der OCT-Scans wurde eine deskriptive Auswertung der OCT-Scans vorgenommen. Hierbei wurden alle Auffälligkeiten der OCT-Scans mit jeweiliger Seitenangabe in Bezug zu der Seite mit KS erfasst. Die deskriptive Auswertung wurde von dem neuroophthalmologischen Expertenteam des NCRCs an allen erhobenen OCT-Scans durchgeführt.

4.6. Sehschärfemessungen

Die Sehschärfemessungen wurden mit Hilfe des Functional Vision Analyzer™ (FVA) der Firma Stereo Optical Co., Inc in einem abgedunkelten Raum durchgeführt. Die FVA bietet die Möglichkeit verschiedene Sehtests unter angepassten, aber definierten Beleuchtungssituationen durchzuführen. Dadurch kann ein detaillierter Überblick über die unterschiedlichen Sehfunktionen gewonnen werden. Alle Messungen sind nicht-invasiv sowie einfach und schnell in der Durchführung.

Als Parameter der Sehfunktion gelten der Visus, nach dem Protokoll der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS),⁸⁹ sowie die Kontrastsehschärfe bei

mesopischen und photopischen Bedingungen. Jedes Auge wurde hierzu einzeln und in einem simulierten Abstand von 20 Fuß (etwa 6 Meter) untersucht, das jeweils andere Auge wurde mit einer Augenklappe abgedeckt. Bei bestehendem Refraktionsfehler wurde stets mit vorhandener Korrektur gemessen. Alle Untersuchungen wurden ohne Blendlicht (*glare*) durchgeführt.

Der Visus wurde monokular unter Tageslichtbedingungen (85 cd/m^2) mit Hilfe der ETDRS-Buchstaben-Tafel ermittelt. Eine Reihe wird als richtig gewertet, wenn mindestens 3 der 5 Buchstaben korrekt benannt wurden. Der ermittelte Visus wird als Dezimalzahl angegeben.

Die Kontrastsehschärfe wurde monokular mit Hilfe des eingebauten Functional Acuity Contrast Test (FACT) sowohl unter mesopischen (3 cd/m^2) als auch unter photopischen Bedingungen (85 cd/m^2) ermittelt. Die verwendeten FACT-Tafeln bestehen aus einzelnen Feldern, in denen je ein Raster aus parallelen dunklen Linien auf weißem Untergrund liegt. Der Übergang von hell auf Dunkel verläuft im Sinne einer Sinuskurve. Die Linien zeigen entweder nach links, geradeaus oder nach rechts. Die Patienten sollen diese Richtungen erkennen und benennen. Insgesamt werden fünf verschiedenen Ortsfrequenzen (A – E) mit je 9 Kontrastabstufungen getestet (siehe Abb. 9).

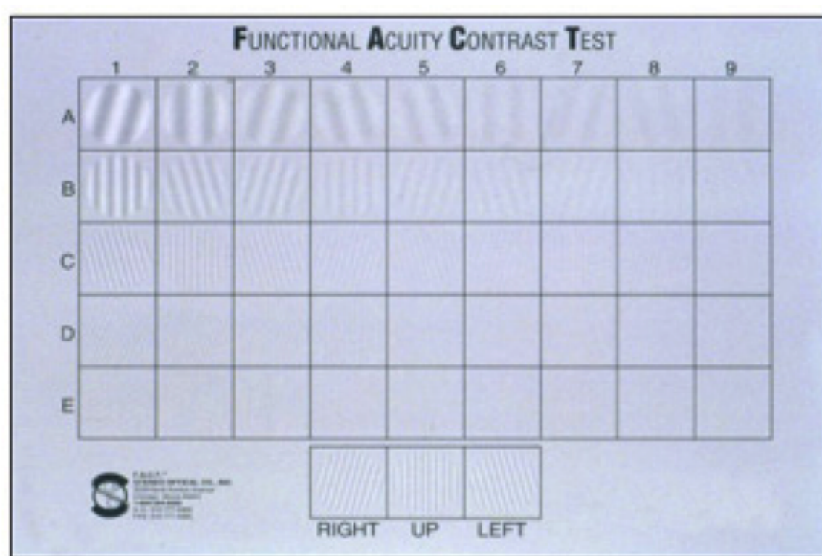


Abb. 9: FACT-Tafel zur Bestimmung der Kontrastsehschärfe. In den Zeilen A-E befinden sich die ansteigenden Ortsfrequenzen, in den Spalten 1-9 die Kontraststärkeabstufungen. Foto mit freundlicher Genehmigung der Vision Science Research Corporation, FACT-Tafel entwickelt von Dr. A. P. Ginsburg.

Die Ortsfrequenz beschreibt die Anzahl von Linien (Zyklen) pro Bogenminute. Auf den hier verwendeten Karten betragen sie 1,5; 3; 6; 12 und 18. Die Kontraststärkeabstufung 1-9 nimmt jeweils mit dem Faktor $\log 0,15$ ab. Das letzte richtig benannte Feld einer Ortsfrequenz, wird als Ergebnis gespeichert. Um einen zusammenfassenden Wert für die Kontrastsehschärfe zu erlangen, werden die 5 Datenpunkte in eine Grafik übermittelt in der die Kontraststärke gegen die Ortsfrequenz aufgetragen ist. Durch die Datenpunkte wird mit Hilfe des Programmes R (Version 3.1.2) eine Kurve mit Polynom 3. Grades gelegt und die Fläche unter der Kurve bestimmt. Dieser Parameter (Fläche unter der Kurve) beschreibt nun die Kontrastsehschärfe in einer bestimmten Lichtsituation. Dieses Vorgehen wurde von Applegate et al. entwickelt und findet seither Verwendung.^{90–92,89}

Alle Untersuchungen zur Sehfunktion wurden von mir nach professioneller Einarbeitung im Klinischen Forschungszentrum des Exzellenzclusters NeuroCure (NCRC) durchgeführt.

4.7. Statistische Verfahren

In dieser Arbeit finden aufgrund der nachfolgend gezeigten geringen Gruppengrößen die nicht-parametrischen Verfahren Verwendung. Intrapersonelle Vergleiche zwischen den Augen (Seite mit KS gegen Seite ohne KS) wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test für verbundene Stichproben untersucht. Für Korrelationsanalysen wurde der Spearman-Rho Test benutzt. Die weitere Analyse der OCT-Parameter, in denen die Augen der Seite mit KS mit KS-assozierten Symptomen gegen Augen der Seite mit KS ohne KS-assoziieren Symptome verglichen wurden, wurde mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte $<0,05$ definiert.

Um gegen eine Kumulierung des Alpha-Fehlers bei multiplen Tests zu korrigieren, wurden alle p-Werte der Gruppenvergleiche mit dem Bonferoni-Holm Verfahren korrigiert.

Alle statistischen Tests wurden mit SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 22) durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1. Patientenkollektiv

5.1.1. Patientenrekrutierung

Aus der Datenbank des neurosonographischen Labors der Klinik für Neurologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte konnten im Zeitraum von August 2011 bis Mai 2012 mit den Stichworten „ICA + Stenose“ und „ICA + Verschluss“ 530 Patienten vorselektiert werden. Vierzig Patienten entsprachen den Ein- und Ausschlusskriterien und wurden zur Studie eingeladen. Neunundzwanzig Patienten willigten in die Studienteilnahme ein. Die Übrigen gaben entweder vorher unbekannte Ausschlusskriterien an oder verweigerten die Studienteilnahme. Zusätzlich konnten vier Patienten aus dem KEH und ein Patient über die neurologische Sprechstunde von Dr. Schühle in die Studie eingeschlossen werden.

Von diesen 34 Patienten wurden vier Patienten komplett ausgeschlossen. Bei drei Patienten lag ein Screeningfehler vor: Zwei Patienten wiesen in der Re-evaluation der Halsgefäße beidseitige Stenosen der ICA $\geq 50\%$ auf, bei einer Patientin war es in der Zwischenzeit zur vollständigen Rekanalisierung ihres Verschlusses der ACI nach Dissektion gekommen. Bei einem Patienten stellte sich in der OCT eine einseitige, vermutlich hereditäre Retinopathie mit ubiquitärer Verdünnung der Retina sowie einer Papillenatrophie bei eingeschränktem Gesichtsfeld und normwertigem Visus dar. Da die Retina- und Papillenatrophie einen unklaren Einfluss auf Retinadurchblutung hat, wurde der Patient komplett ausgeschlossen. Diese vier Patienten werden nicht weiter betrachtet.

Von den 30 Patienten hatten 27 eine einseitige ACI-Stenose $\geq 50\%$ oder einen einseitigen ACI-Verschluss. Drei Patienten hatten einen einseitigen Verschluss der ACC. Aufgrund der geringen Gruppengröße der Gruppe 4 (Patienten mit einseitigem ACC-Verschluss) wird die Kohorte separat untersucht (siehe Kapitel 5.3.

„Gruppenanalyse A. carotis communis (ACC)-Verschluss“).

Eine Übersicht über die Patientenverteilung bezüglich der einzelnen Auswertungs-Kohorten ist in Abb. 10 gezeigt.

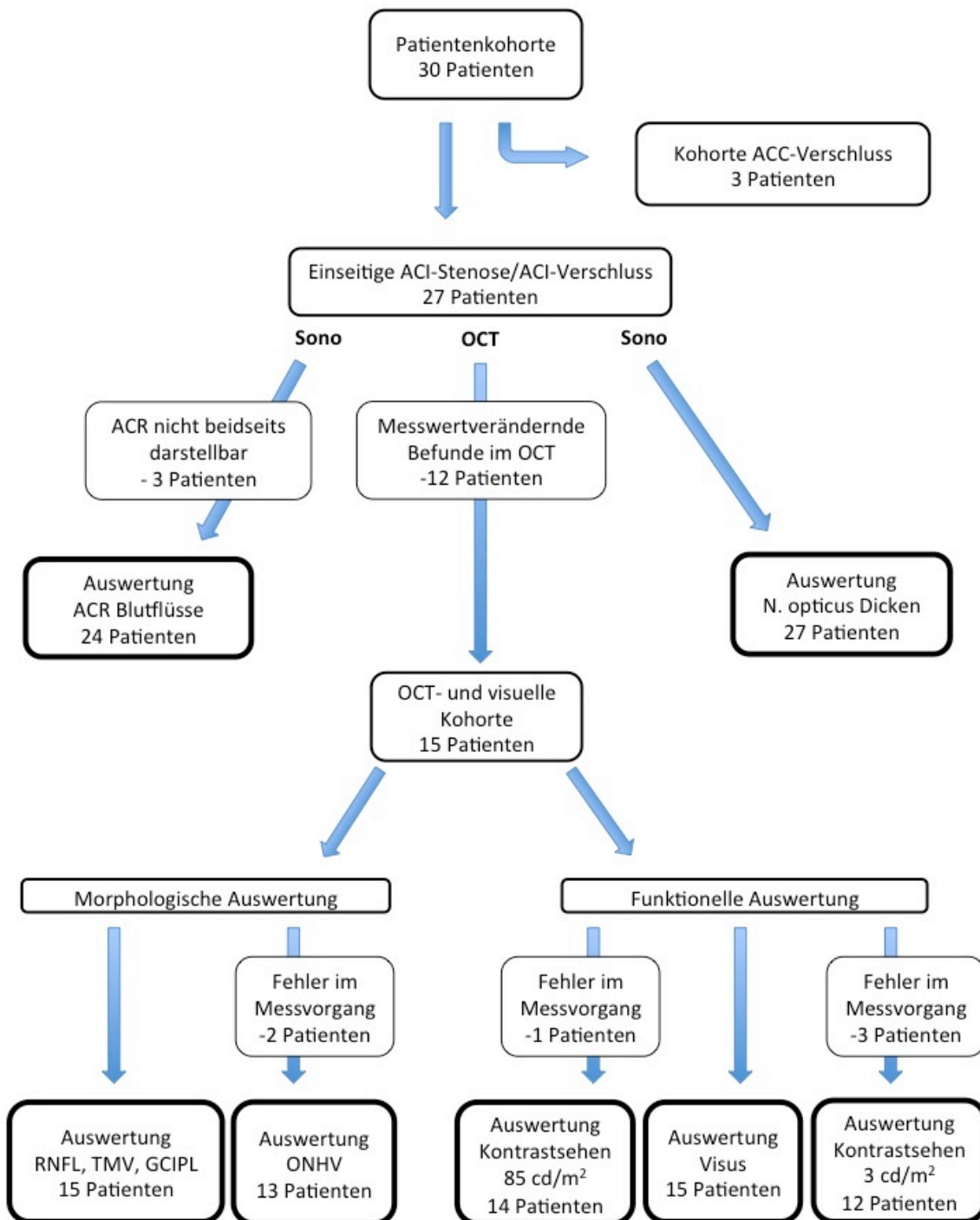


Abb. 10: Flussdiagramm zur Patientenaufteilung auf die verschiedenen Auswertungskohorten. ACC A. carotis communis, ACI A. carotis interna, ACR A. centralis retinae, GCIPL gangliencell/innerplexiform layer volume (kombinierte Ganglienzell/Innere Plexiforme Schicht), OCT optische Kohärenztomographie, RNFL peripapilläre retinal nerve fiber layer thickness (Nervenfaserschichtdicke), TMV totales Makulavolumen, ONHV optic nerve head volume (Sehnervkopfvolumen).

5.1.2. Klinische Daten der Patientenkohorte

In der Gesamtkohorte konnten 27 Patienten mit einseitiger ACI-Stenose, bzw. einseitigem ACI-Verschluss eingeschlossen werden. Das mittlere Alter der Kohorte

beträgt 61 Jahre, 63% der Patienten sind männlich, 37% weiblich. Die Zeitspanne seit Erstdiagnose der KS variiert zwischen einem und 177 Monaten, siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Demografische Kohortenauswertung. *MW* Mittelwert, *SA* Standardabweichung, *min* minimaler Wert, *max* maximaler Wert, *ED* Erstdiagnose des Verschlussprozesses der A. carotis interna.

Patienten N	27 (100%)	
Geschlecht	männlich	17 (63%)
	weiblich	10 (37%)
Alter [Jahre]	61 ±10 (35-76)	
MW ±SA (min-max)		
Zeit seit ED [Monate]	46 ±50 (1-177)	
MW ±SA (min-max)		

Im Profil der Nebendiagnosen zeigt sich ein hoher Anteil von Arteriosklerose-assoziierten Erkrankungen: Sowohl in Form von Risikofaktoren wie z.B. der arteriellen Hypertonie (aHTN) bei 66,7%, oder der Hyperlipoproteinämie (HLP) bei 51,9% der Kohorte, als auch in Form von anderen Folgeerkrankungen der Arteriosklerose wie z.B. der KHK (29,6%) oder der pAVK (11,1%), siehe Tabelle 7A. Das Medikamentenprofil der Kohorte ist in Tabelle 7B dargestellt.

Tabelle 7: A Nebendiagnosen und **B** Medikamentenprofil der Gesamtkohorte. *KHK* koronare Herzerkrankung, *PAVK* periphere Verschlusskrankheit, *ASS* Acetylsalicylsäure, *ACE* Angiotensin Converting Enzyme, *AT1* Angiotensin II Rezeptor Typ 1.

A		B	
Nebendiagnosen	Anzahl Gesamt N = 27	Medikament	Anzahl Gesamt N = 27
art. Hypertonie	18 (66,7%)	ASS (+/- Clopidogrel)	24 (88,9%)
Hyperlipoproteinämie	14 (51,9%)	Statin	15 (55,6%)
KHK mit Kardiozent(s)/Bypass	8 (29,6%)	ACE-Hemmer/ AT1-Blocker	13 (48,1%)
Diabetes mellitus	4 (14,8%)	Beta-Blocker	13 (48,1%)
Hypothyreose	3 (11,1%)	Diuretikum	9 (33,3%)
PAVK	3 (11,1%)	Orale Antidiabetika	4 (14,8%)

Nach klinischen Kriterien haben alle Patienten der Kohorte eine asymptomatische KS, da in den letzten zwei Monaten vor den Untersuchungen keine KS-assoziierten Symptome aufgetreten sind. KS-assoziierte Symptome vor dieser Zeit wurden anamnestisch erhoben und sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Darstellung von KS-assoziierten Symptomen in Bezug zur Seite mit KS. Alle KS-assoziierten Symptome sind vor >2 Monaten aufgetreten. *TIA* transiente ischämische Attacke; *ICB* Intrazerebrale Blutung (hier: frontal links und temporal rechts), *KS* Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse.

Symptom	Beschwerdeseite in Bezug zur KS	Anzahl (%) (N = 27)
Z.n. zerebraler Ischämie	ipsilateral	7 (25,9%)
	kontralateral	1 (3,7%)
	beidseits	1 (3,7%)
Z.n. ICB (nach Sturz)	beidseits	1 (3,7%)
Z.n. TIA	ipsilateral	11 (40,7%)
	kontralateral	1 (3,7%)
	beidseits	0 (0,0%)
davon Amaurosis fugax	ipsilateral	7 (25,9%)

5.2. Ergebnisse der Blutflussmessungen

5.2.1. Ergebnisse der Extra- und Intrakraniellen Messungen

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine komplette sonographische Untersuchung der extra-und intrakraniellen Gefäße, sowie die transbulbären Messungen nach Protokoll. Patienten, bei denen die Daten nicht vollständig erhoben werden konnten, wurden nicht komplett ausgeschlossen, sondern die Teildatensätze der entsprechenden Auswertung zugeführt.

Die Re-evaluierung der ACI-Stenosen, bzw. ACI-Verschlüsse, sowie der extrakraniellen sonographischen Untersuchung ergaben bei acht Patienten (29,6%) eine KS mit einem Stenosegrad zwischen 50 und 79%, bei neun Patienten (33,3%) eine KS zwischen 80 und 99% und bei zehn Patienten (37,0%) einen ACI-Verschluss. Von diesen Patienten hatten 17 Patienten den Verschlussprozess auf der linken, zehn Patienten auf der rechten Seite. In der Untersuchung der übrigen extrakraniellen Gefäße fielen bei vier

Patienten kontralaterale ACI-Stenosen von etwa 40% auf. Die gesamten Ergebnisse der extrakraniellen Untersuchung sind in Tabelle 9 zu sehen.

Tabelle 9: Befunde der extrakraniellen Untersuchung der Gesamtkohorte (N=27). Neben den Ergebnissen der ACI-Stenosegrade sind die anderen extrakraniellen Verschlussprozesse aufgeführt. ACI A. carotis interna, ACE A. carotis externa, VA A. vertebralis, SA A. subclavia, KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse

	Stenosegrad	Anzahl (in %)
Einseitige ACI-Stenose	50 - 79%	8 (29,6%)
	80 - 99%	9 (33,3%)
	ACI-Verschluss	10 (37,0%)
Andere extrakranielle Verschlussprozesse		
Verschlussprozess	Seite in Bezug zur KS	Anzahl (in %)
KS etwa 40%	kontralateral	4 (14,8%)
ACE-Stenose (gering- bis mittelgradig)	ipsilateral	1 (3,7%)
	kontralateral	1 (3,7%)
	beidseits	1 (3,7%)
ACE-Verschluss	ipsilateral	1 (3,7%)
VA-Stenose (hochgradig)	ipsilateral	1 (3,7%)
SA-Stenose (hochgradig)	kontralateral	1 (3,7%)

Die Verteilung der Patienten in die definierten Gruppen ist in Tabelle 10 dargestellt. Von den Patienten mit einer KS $\geq 80\%$ wiesen 12 Patienten (44,4%) eine aktivierte OA (Gruppe 3) und sieben Patienten (25,9%) eine nicht-aktivierte OA (Gruppe 2) auf. Der Großteil der Patienten aus Gruppe 3 (KS $\geq 80\%$, aktivierter OA) zeigte einen ACI-Verschluss (66,7%). Die Ergebnisse der intrakraniellen Untersuchung siehe Tabelle 11. Im Vergleich zu Gruppe 3 (KS $\geq 80\%$, aktivierte OA) hatten die Patienten der Gruppe 2 (KS $\geq 80\%$, nicht-aktivierte OA) verstärkt den Circulus Willisii über die ACoP aktiviert (Gruppe 2: 85,7%; Gruppe 3: 58,3%). Die ACP ist dagegen häufiger in Gruppe 3 aktiviert (Gruppe 2: 28,6%; Gruppe 3: 50,0%).

Tabelle 10: Demographische Daten und Stenosegradverteilung im Gruppenvergleich der Gesamtkohorte (N=27), *min* minimaler Wert, *max* maximaler Wert, *SA* Standardabweichung, *ACI* A. carotis interna, *OA* A. ophthalmica.

		Stenosegruppen		
		<80% Stenosegrad	≥80% nicht-aktivierte OA	≥80% aktivierte OA
Patientenanzahl N		8 (100%)	7 (100%)	12 (100%)
Geschlecht	männlich	7 (87,5%)	2 (28,6%)	8 (66,7%)
	weiblich	1 (12,5%)	5 (71,4%)	4 (33,3%)
Alter [Jahre]	Mittelwert ±SA	66 ±4	62 ±7	58 ±12
	(min-max)	(61-72)	(50-71)	(35-76)
ACI- Stenosegrad	50 - 79%	8 (100%)	0	0
	80 - 99%	0	5 (71,4%)	4 (33,3%)
	ACI-Verschluss	0	2 (28,6%)	8 (66,7%)

Tabelle 11: Kollateralwegaktivierungen der Gesamtkohorte sowie im Gruppenvergleich. *ACoA* A. communicans anterior, *ACoP* A. communicans posterior, *ACP* A. cerebri posterior, *OA* A. ophthalmica.

		Gesamte Kohorte	Stenosegruppen		
			Stenosegrad 50 – 79%	≥80% nicht- aktivierte OA	≥80% aktivierte OA
Patienten N		27 (100%)	8 (100%)	7 (100%)	12 (100%)
ACoA aktiviert	Ja	16 (59,3%)	0	6 (85,7%)	10 (83,3%)
	Nein	11 (40,7%)	8 (100%)	1 (14,3%)	2 (16,7%)
ACoP aktiviert	Ja	13 (48,1%)	0	6 (85,7%)	7 (58,3%)
	Nein	14 (51,9%)	8 (100%)	1 (14,3%)	5 (41,7%)
ACP aktiviert	Ja	8 (29,6%)	0	2 (28,6%)	6 (50,0%)
	Nein	19 (70,4%)	8 (100%)	5 (71,4%)	6 (50,0%)
OA aktiviert	Ja	12 (44,4%)	0	0	12 (100%)
	Nein	15 (55,6%)	8 (100%)	7 (100%)	0

Zur Veranschaulichung der transorbitalen duplexsonographischen Messungen sind in Abb. 11 die Befunde der OA-Messung eines Patienten mit rechtsseitigem ACI-Verschluss und aktivierter OA gezeigt. Die Befunde der ACR-Messung des gleichen Patienten sind in Abb. 12 dargestellt.

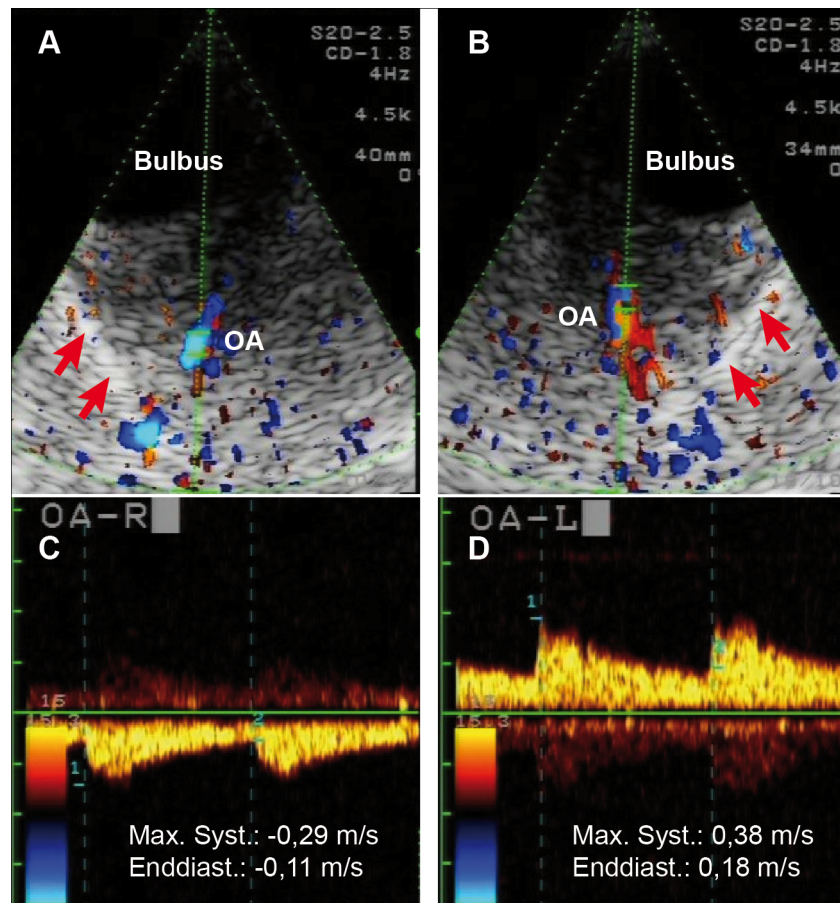


Abb. 11: Sonographische transorbitale Messung der A. ophthalmica (OA) bei einem Patienten mit rechtsseitigem ACI-Verschluss und ipsilateral aktivierter OA. **A** zeigt das Ultraschallbild des rechten, **B** des linken Retrobulbärraums. Gut zu erkennen sind die knöchernen Orbitatrichter (echoreiche Struktur, markiert mit roten Pfeilen), in deren Mitte die OA als kaliberstärkstes Gefäß zu finden ist. Das blaue Farbsignal der OA in **A** zeigt den Blutfluss „von der Sonde weg“, in diesem Fall den retrograden Blutfluss der OA dessen negatives Flusssignal in **C** zu sehen ist. Das rote Farbsignal der OA in **B** und das entsprechende Flussignal in **D** zeigen einen orthograden Blutfluss „auf die Sonde zu“. Neben der veränderten Flussrichtung und der verminderten Flussgeschwindigkeit fällt ein reduzierter systolischer Anstieg in **C** auf. Dies ist als poststenotisches Zeichen zu werten, welches durch den Gefäßkaliber des Kollateralweges über die ACE entsteht, der in Bezug zum benötigten Mehrfluss zu klein („stenotisch“) ist. Die Befunde der ACR-Blutflüsse des gleichen Patienten, siehe **Abb. 12**.

5.2.2. Ergebnisse der sonographischen Messungen der A. centralis retinae (ACR)

Bei drei Patienten konnte die ACR nicht beidseits dargestellt werden, sie werden von der Auswertung der ACR-Blutflüsse ausgeschlossen. Die demografischen Ergebnisse der ACR-Kohorte sind in Tabelle 12 dargestellt. In Abb. 12 ist zur Veranschaulichung die ACR-Messung eines Patienten mit rechtsseitigem ACI-Verschluss und aktivierter OA gezeigt.

Tabelle 12: Demographische Ergebnisse der ACR-Kohorte. *MW* Mittelwert, *SA* Standardabweichung, *min* minimaler Wert, *max* maximaler Wert, *ED* Erstdiagnose des Verschlussprozesses der A. carotis interna.

		Gesamte Kohorte	Stenosegruppen		
			Stenosegrad 50 – 79%	≥80% nicht-aktivierte OA	≥80% aktivierte OA
Patienten N		24	6	6	12
Geschlecht	männlich	15 (62,5%)	5 (83,3%)	2 (33,3%)	8 (66,7%)
	weiblich	9 (37,5%)	1 (16,7%)	4 (66,7%)	4 (33,3%)
Alter [Jahre]		61 ±10	65 ±3	63 ±8	58 ±12
MW ±SA (min-max)		(35-76)	(61-69)	(50-71)	(35-76)
Zeit seit ED [Monate]		49 ±52	26 ±21	78 ±59	46 ±56
MW ±SA (min-max)		(1-177)	(2-58)	(6-177)	(1-169)

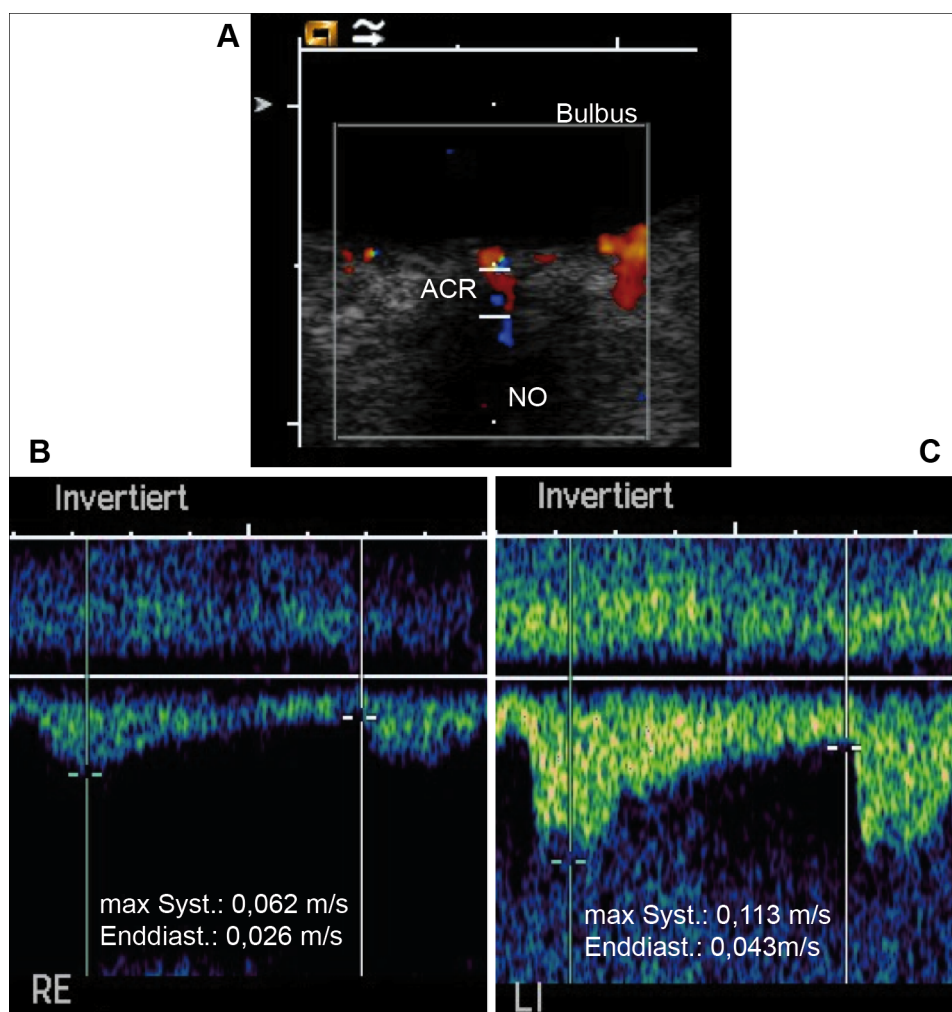


Abb. 12: Sonographische transorbitale Messung der A. centralis retinae (ACR) Flussgeschwindigkeiten bei einem Patienten mit rechtsseitigem Verschluss der A. carotis interna (ACI) und ipsilateral aktivierter

A. ophthalmica (OA). **A** zeigt beispielhaft das duplexsonographische Bild der ACR-Messung. Gut zu erkennen ist der echoarme N.opticus (NO) mit der zentralliegenden ACR. Die Blutflussmessung erfolgt in einem Bereich des Gefäßes der möglichst parallel zur Schallrichtung liegt, knapp unterhalb der Papille. **B** zeigt das Flussprofil und die Flussgeschwindigkeiten der rechten, **C** der linken ACR. Neben den verminderten Flussgeschwindigkeiten fällt ein reduzierter systolischer Anstieg in **B** auf. Ein poststenotisches Zeichen, welches durch den Gefäßkaliber des Kollateralweges über die A. carotis externa entsteht, der in Bezug zum benötigten Mehrfluss zu klein ist. Die Befunde der OA-Messungen des gleichen Pat. siehe **Abb. 11**.

5.2.2.1. Maximalsystolische Blutflussgeschwindigkeiten der ACR

Die Ergebnisse der maximalsystolischen Blutflussgeschwindigkeiten der ACR im Seiten- und Gruppenvergleich sind in Tabelle 13 und Abb. 13 zu sehen. Die maximalen systolischen Blutflussgeschwindigkeiten der ACR der Gesamtkohorte sind im Durchschnitt auf der Stenoseseite signifikant niedriger als auf der Gegenseite ($p=0,007$). Im Gruppenvergleich zeigen sich die Blutflussgeschwindigkeiten in Abhängigkeit der hämodynamischen Situation. In Gruppe 3 (KS $\geq 80\%$ mit aktivierter OA) sind die maximalsystolischen Blutflüsse der ACR auf der Stenoseseite signifikant niedriger als auf der Gegenseite ($p=0,005$). Die Seitenunterschiede in Gruppe 1 (KS 50 - 79%) und Gruppe 2 (KS $\geq 80\%$ mit nicht-aktivierter OA) sind nicht signifikant. Die Differenzen der maximalsystolischen Blutflüsse sind in Abb. 13C, die Einzelwerte der Patienten im Gruppenvergleich in Abb. 13D dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse der maximalsystolischen Blutflussmessungen der ACR im Seitenvergleich (Flussgeschwindigkeiten in m/s \pm Standardabweichung). Signifikanter Seitenunterschied für die Gesamtkohorte ($p=0,007$) und Gruppe 3 ($p=0,005$). *Gruppe 1* KS 50-79%, *Gruppe 2* KS $\geq 80\%$ mit nicht-aktivierter OA, *Gruppe 3* KS $\geq 80\%$ mit aktivierter OA, *N* Anzahl, *KS* Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse.

Kohorte	N	Seite ohne KS	Seite mit KS	p-Wert (Wilcoxon)
Gesamtkohorte	24	0,125 \pm 0,030	0,105 \pm 0,025	0,007
Gruppe 1	6	0,120 \pm 0,029	0,116 \pm 0,023	0,893
Gruppe 2	6	0,119 \pm 0,018	0,109 \pm 0,021	0,463
Gruppe 3	12	0,130 \pm 0,035	0,098 \pm 0,028	0,005

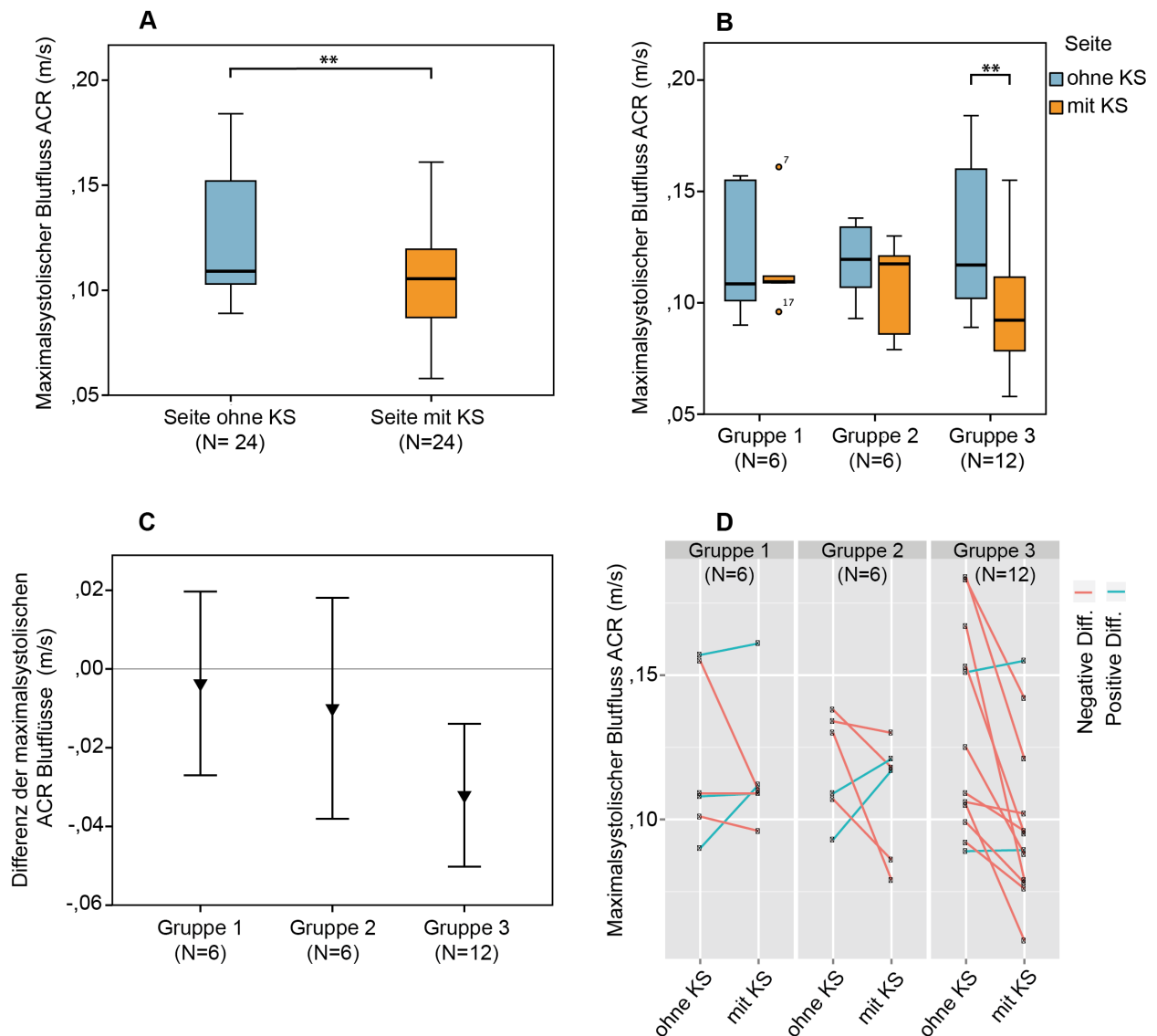


Abb. 13: Ergebnisdarstellung der maximalsystolischen ACR-Blutflussmessung. **A** Seitenvergleich der Gesamtkohorte mit signifikantem Unterschied ($p=0,007$). **B** Seitenvergleich der einzelnen Gruppen mit signifikantem Unterschied in Gruppe 3 ($p=0,005$). **C** Darstellung der mittleren Seitendifferenzen im Gruppenvergleich (Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite), negative Werte zeigen einen geringeren Fluss auf der Seite mit KS. **D** Messwerte der einzelnen Patienten im Gruppenvergleich. Die signifikante Flussverminderung der ACR auf der Seite mit KS ist in **B**, **C** und **D** deutlich in Gruppe 3 zu erkennen. Gruppe 1 KS 50-79%, Gruppe 2 KS $\geq 80\%$ mit nicht-aktivierter OA, Gruppe 3 KS $\geq 80\%$ mit aktivierter OA, KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse. ** $p<0,01$.

5.2.2.2. Enddiastolische Blutflussgeschwindigkeiten der ACR

Die enddiastolischen Blutflussgeschwindigkeiten der ACR verhalten sich ähnlich den maximalsystolischen Flüssen. Es finden sich allerdings weder in der Gesamtkohorte noch in der Gruppenanalyse signifikante Seitenunterschiede, siehe Tabelle 14 und Abb. 14.

Tabelle 14: Ergebnisse der enddiastolischen Blutflussmessungen der ACR im Seitenvergleich (Flussgeschwindigkeiten in m/s \pm Standardabweichung). *Gruppe 1* KS 50-79%, *Gruppe 2* KS \geq 80% mit nicht-aktivierter OA, *Gruppe 3* KS \geq 80% mit aktivierter OA, *N* Anzahl, *KS* Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse.

Kohorte	N	Seite ohne KS	Seite mit KS	p-Wert (Wilcoxon)
Gesamtkohorte	24	0,037 \pm 0,017	0,034 \pm 0,014	0,493
Gruppe 1	6	0,034 \pm 0,010	0,038 \pm 0,016	0,463
Gruppe 2	6	0,032 \pm 0,009	0,033 \pm 0,008	0,917
Gruppe 3	12	0,040 \pm 0,022	0,032 \pm 0,016	0,147

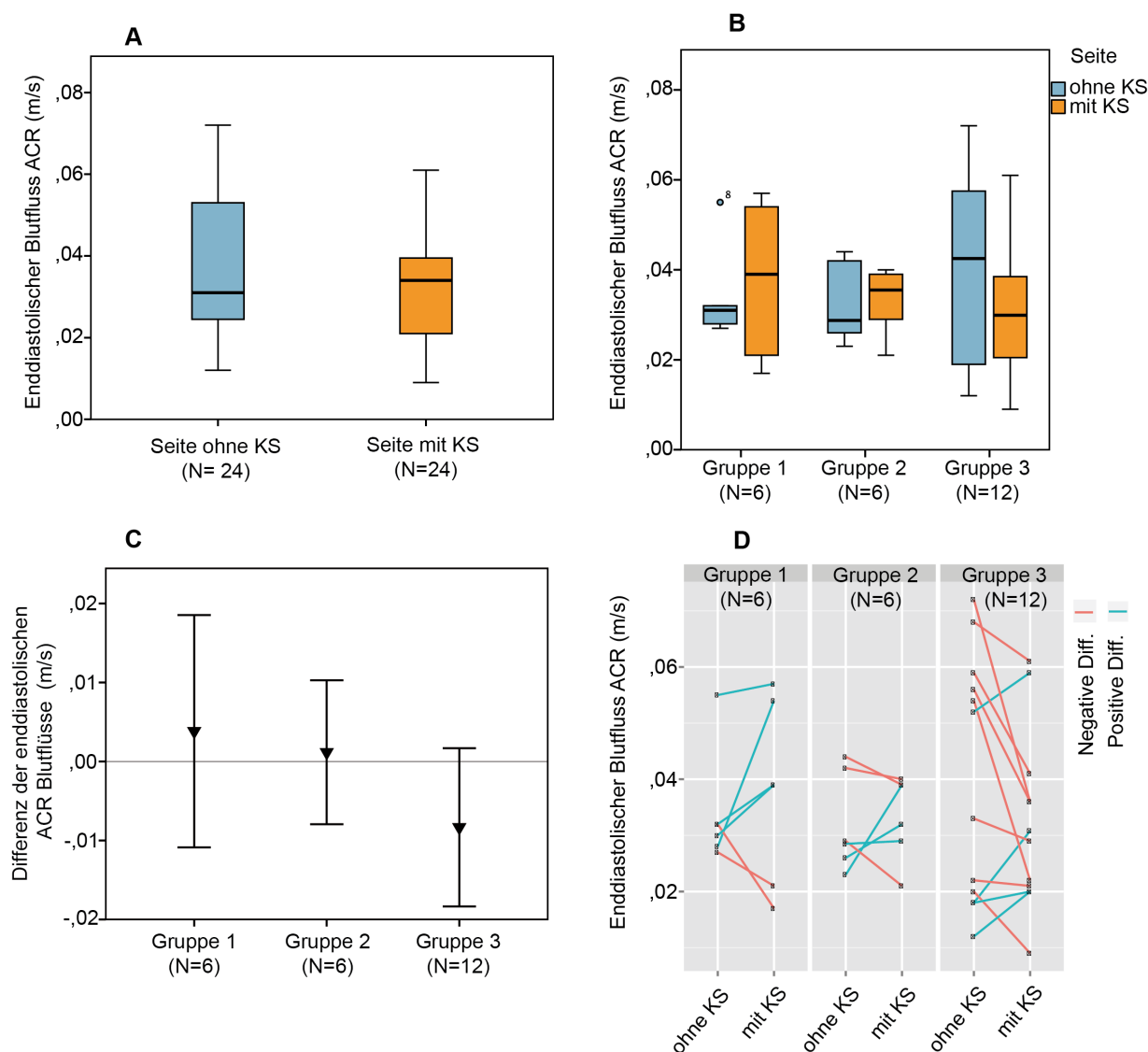


Abb. 14: Ergebnisdarstellung der enddiastolischen ACR-Blutflussmessung. Es finden sich keine signifikanten Seitenunterschiede. **A** Seitenvergleich der Gesamtkohorte. **B** Seitenvergleich der einzelnen Gruppen. **C** Darstellung der mittleren Seitendifferenzen im Gruppenvergleich (Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite). **D** Messwerte der einzelnen Patienten im Gruppenvergleich. Die Flussverminderung auf der Seite mit KS ist in **B**, **C** und **D** deutlich in Gruppe 3 zu erkennen, der

Seitenunterschied ist jedoch nicht signifikant. *Gruppe 1* KS 50-79%, *Gruppe 2* KS \geq 80% mit nicht-aktiverter OA, *Gruppe 3* KS \geq 80% mit aktivierter OA, KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse.

5.2.2.3. Resistance Index (RI) der ACR

In der Auswertung des RI zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Seite mit und der Seite ohne KS, siehe Tabelle 15 und Abb. 15.

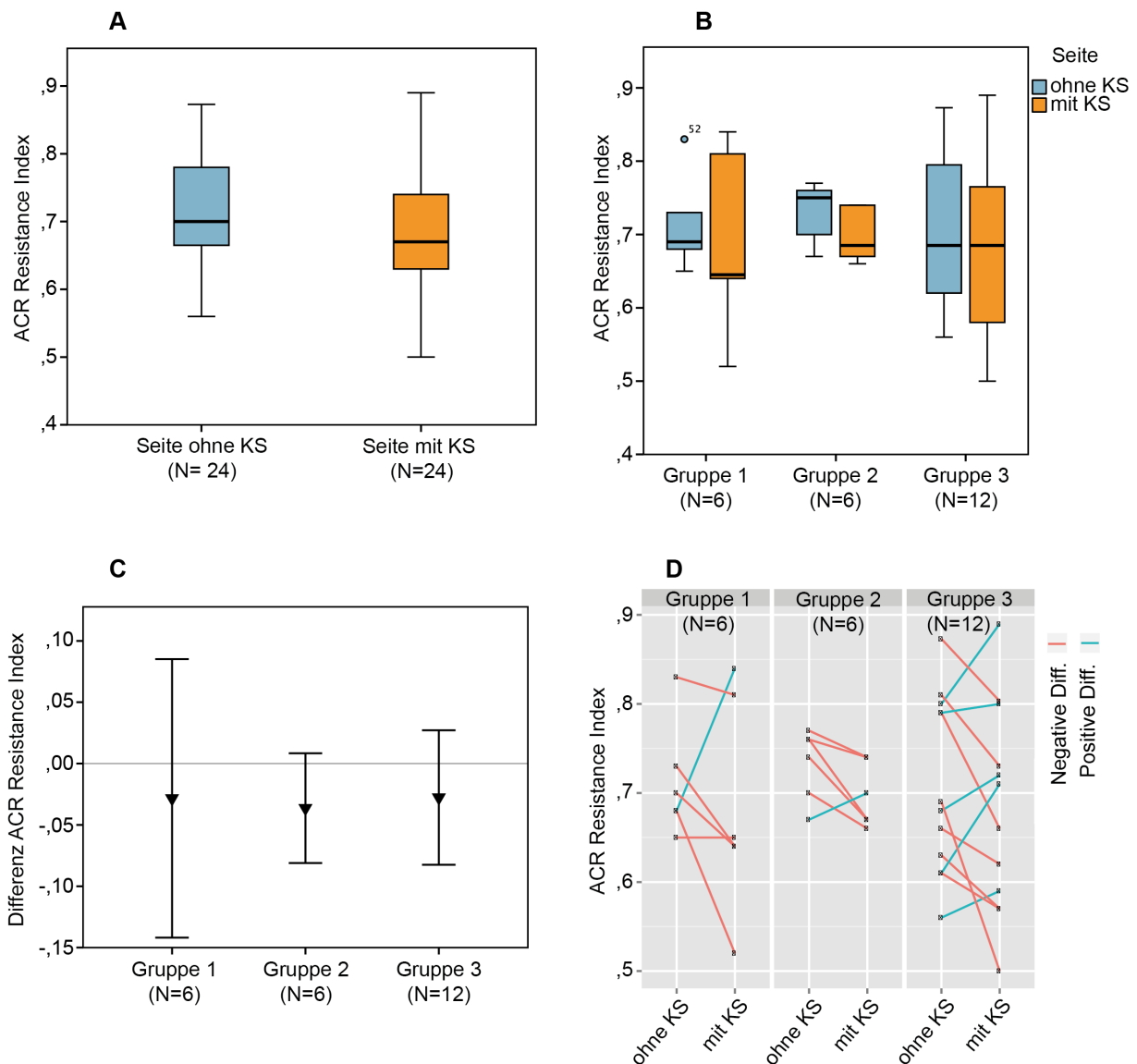


Abb. 15: Ergebnisdarstellung des Resistance Index (RI) der ACR. Es finden sich keine signifikanten Seitenunterschiede. **A** Seitenvergleich der Gesamtkohorte. **B** Seitenvergleich der einzelnen Gruppen. **C** Darstellung der mittleren Seitendifferenz im Gruppenvergleich (Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite). **D** Messwerte der einzelnen Patienten im Gruppenvergleich. Es finden sich keine Hinweise auf eine Veränderung des RI auf der Seite mit KS. *Gruppe 1* KS 50-79%, *Gruppe 2* KS \geq 80% mit nicht-aktiverter OA, *Gruppe 3* KS \geq 80% mit aktivierter OA, KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse.

Tabelle 15: Ergebnisse des Resistance Index (RI) der ACR im Seitenvergleich, (RI \pm Standardabweichung). *Gruppe 1* KS 50-79%, *Gruppe 2* KS \geq 80% mit nicht-aktivierter OA, *Gruppe 3* KS \geq 80% mit aktivierter OA, *N* Anzahl, *KS* Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse.

Kohorte	N	Seite ohne KS	Seite mit KS	p-Wert (Wilcoxon)
Gesamtkohorte	24	0,72 \pm 0,08	0,69 \pm 0,10	0,063
Gruppe 1	6	0,71 \pm 0,06	0,68 \pm 0,12	0,416
Gruppe 2	6	0,73 \pm 0,04	0,70 \pm 0,04	0,093
Gruppe 3	12	0,71 \pm 0,10	0,68 \pm 0,12	0,307

5.2.2.4. Korrelationsanalysen der hämodynamischen Parameter

Die gezeigte signifikante maximalsystolische Blutflussverminderung der ipsilateralen ACR korreliert signifikant mit dem Grad der KS in Prozent (Korr.-Koeffizient = -0,599; $p=0,002$), siehe Abb. 16. Das Ausmaß der Flussverminderung ist Abhängig vom Grad der Stenose: Je höher der Stenosegrad, desto niedriger ist der Blutfluss der ipsilateralen ACR.

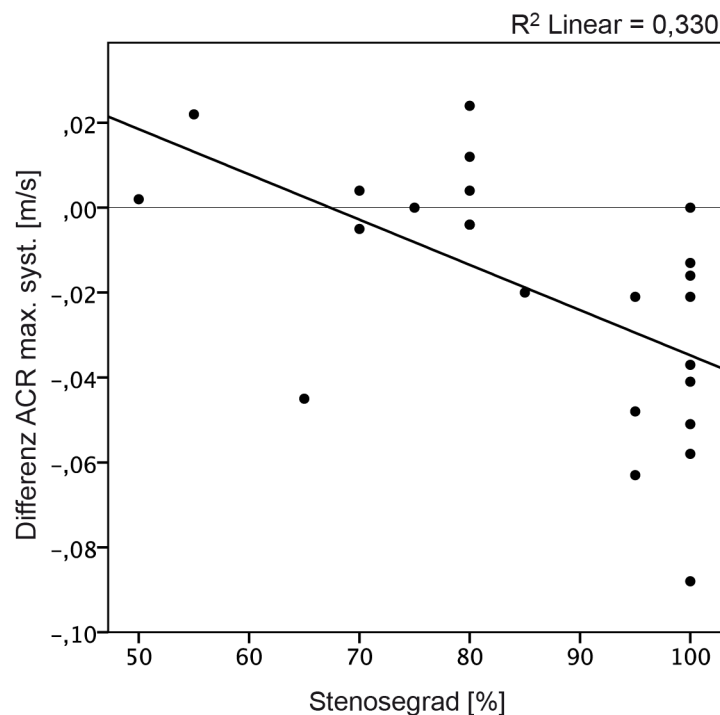


Abb. 16: Darstellung der signifikanten Korrelation zwischen der intrapersonellen Differenz der maximalsystolischen ACR-Blutflüsse mit dem Grad der Stenose in Prozent ($p=0,002$). Korrelationen nach Spearman-Rho. Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite. $N=24$

In den weiteren Korrelationsanalysen der hämodynamischen Parameter (maximalsystolische und enddiastolische Flussgeschwindigkeit sowie der RI der ACR) fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge mit den NO-Dicken (OND, ONSD), dem Alter der Patienten, der Zeit seit Erstdiagnose der KS oder den funktionellen Parametern (Visus, Kontrastsehschärfe).

5.3. Gruppenanalyse A. carotis communis (ACC)-Verschluss

5.3.1. Kohortenergebnisse

Im Rahmen der Studie konnte ich drei Patienten mit einseitigen ACC-Verschlüssen rekrutieren. Aufgrund der geringen Gruppengröße werden sie hier separat betrachtet, auf statistische Testungen wurde verzichtet. Die demografischen und klinischen Daten der ACC-Kohorte sind in Tabelle 16 zu sehen.

Tabelle 16: Darstellung der demographischen und klinischen Daten der Patienten mit ACC-Verschluss. *ED* Erstdiagnose des ACC-Verschlusses, *TIA* transiente ischämische Attacke, *aHTN* arterielle Hypertonie, *HLP* Hyperlipoproteinämie, *KHK* Koronare Herzkrankheit, *NAAION* nichtarterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Geschlecht	weiblich	männlich	weiblich
Alter [Jahre]	66	72	76
Zeit seit ED [Monate]	32	93	22
Klinische Daten der ACC-Kohorte			
Z.n. Amaurosis fugax	Ja	Nein	Ja
Z.n. TIA	Ja	Nein	Ja
Z.n. zerebraler Ischämie	Ja	Nein	Nein
Nebenerkrankungen	aHTN, HLP, Glaukom, NAAION	aHTN, OP nach Netzhautablösung (kontralateral)	aHTN, KHK mit Stent(s)/Bypass
Medikamente	ASS, Statin, ACE-Hemmer,	ASS, Beta-Blocker	ASS, ACE-Hemmer, Beta-Blocker

Zwei Patienten zeigten in der Vorgeschichte KS-assoziierte Beschwerden (Amaurosis fugax, TIA), eine Patientin erlitt zusätzlich einen Schlaganfall. Bei einem Patienten verlief der ACC-Verschluss ohne klinische Symptome. Aufgrund der geringen Inzidenz des ACC-Verschlusses und der separaten Betrachtung wurden auch Patienten mit ophthalmologischen Erkrankungen (Glaukom, nichtarterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie) eingeschlossen.

5.3.2. Extra- und intrakranielle sonographische Untersuchung

Die Befunde der extra- und intrakraniellen sonographischen Untersuchung, sowie die Kollateralwegaktivierungen sind in Tabelle 17 zu sehen.

Tabelle 17: Darstellung der Extra- und intrakraniellen Befunde neben dem einseitigen ACC-Verschluss. ACoA A. communicans anterior, ACoP A. communicans posterior, ACP A. cerebri posterior, OA A. ophthalmica.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Andere Verschlussprozesse ≥50% (im Kopf-, Halsbereich)	Nein	Nein	Nein
ACoA aktiviert	Ja	Ja	Ja
ACoP aktiviert	Ja	Ja	Ja
ACP aktiviert	Ja	Ja	Ja
OA aktiviert	Ja	Nein	Nein

5.3.3. Ergebnisse der ACR-Blutflussmessung

Die Blutflussgeschwindigkeiten der ACR sind auf der Seite mit ACC-Verschluss deutlich geringer als auf der Gegenseite, siehe Abb. 17 und Tabelle 18. Die maximalsystolischen und enddiastolischen Blutflüsse, sowie die RI sind auf der Verschlussseite deutlich verringert. Im Vergleich der mittleren Differenzen mit denen der übrigen Stenosegruppen wird das zusätzliche Ausmaß der Flussverminderung deutlich, siehe Abb. 17D.

Tabelle 18: Darstellung der durchschnittlichen ACR-Blutflussgeschwindigkeiten der Patienten mit ACC-Verschluss im Seitenvergleich. Aufgrund der geringen Gruppengröße wurde auf statistische Tests verzichtet. SA Standardabweichung.

ACR Blutflüsse	N	Seite ohne ACC-Verschluss	Seite mit ACC-Verschluss
Max.syst. (m/s ±SA)	3	0,147 ±0,046	0,079 ±0,022
Enddiast. (m/s ±SA)	3	0,043 ±0,015	0,030 ±0,009
Resistance Index ±SA	3	0,71 ±0,02	0,62 ±0,07

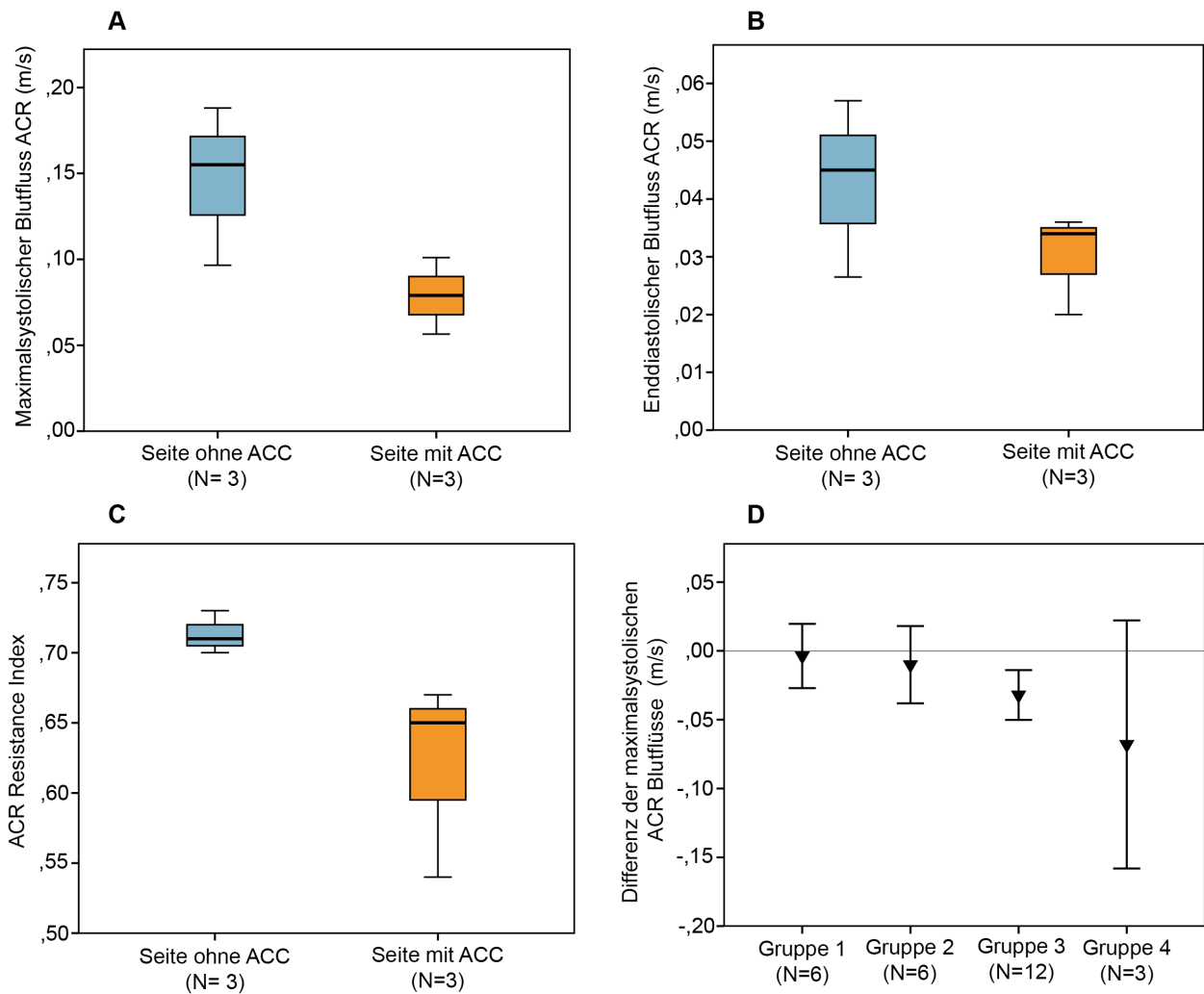


Abb. 17: Darstellung der ACR-Blutflussmessungen im Seitenvergleich der ACC-Kohorte. **A** zeigt die maximalsystolischen Blutflüsse, **B** die enddiastolischen Blutflüsse, **C** den RI der ACR. **D** zeigt den Vergleich der mittleren Differenzen (Differenz = Wert ACC-Seite – Wert nicht ACC-Seite) der maximalsystolischen ACR Blutflussgeschwindigkeiten aller in dieser Arbeit rekrutierten Kohorten. Aufgrund der geringen Gruppengröße wurde auf statistische Tests verzichtet. ACC Verschluss der A. carotis communis.

5.3.4. Ergebnisse der morphologischen und funktionellen Untersuchungen

Aus der Kohorte ACC-Verschluss (N=3) konnten von keinem Patienten OCT-Scans ausgewertet werden. Eine Patientin brach die Untersuchungsreihe ab, bei einer Patientin war die Befunderhebung mittels OCT aufgrund einer Bulbusdeformität nicht beidseits möglich. Der dritte Patient litt an einer ausgeprägten beidseitigen epiretinalen Gliose. Aufgrund dieser messwertverändernden Pathologie der Retina mussten die OCT-Scans von der weiteren Auswertung der morphologischen Befunde sowie der funktionellen Befunde ausgeschlossen werden. Die Kohorte mit ACC-Verschluss dient in dieser Arbeit zur Unterstützung der hämodynamischen Hypothese.

5.4. Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen

5.4.1. Sonographische Dickenmessung des N. opticus (NO)

Alle Patienten erhielten die komplette sonographische transbulbäre Untersuchung zur Dickenmessung des NO (OND und ONSD) nach Protokoll. Die Kohorte der Dickenmessungen des NO entspricht der Gesamtkohorte (N = 27), demografische Daten siehe Tabelle 6.

Bei insgesamt 14 Augen (25,9%) wurden Mehrfachmessungen durchgeführt, deren jeweiliger Mittelwert in der weiteren Auswertung benutzt wurde. Die mittlere Messtiefe betrug 0,305 cm ($\pm 0,006$ SA).

5.4.1.1. Dickenmessung des N. opticus mit Markscheide (ONSD)

Die ONSD zeigen im Seitenvergleich der Gesamtkohorte keinen signifikanten Unterschied, siehe Tabelle 19 und Abb. 18A. Im Gruppenvergleich zeigt sich in Gruppe 2 (KS $\geq 80\%$, nicht-aktivierte OA) eine signifikante Zunahme der ONSD auf der Seite mit KS ($p=0,028$). Dieser Trend bestätigt sich nicht in den Kohorten der Gruppe 1 (KS 50-79%) und Gruppe 3 (KS $\geq 80\%$, aktivierte OA), siehe Tabelle 19 und Abb. 18B.

Tabelle 19: Ergebnisse der ONSD-Messung im Seitenvergleich. In Gruppe 2 zeigt sich ein signifikanter Seitenunterschied ($p=0,028$), in der Betrachtung der Gesamtkohorte und der Gruppen 1 und 3 finden sich keine Signifikanzen. *Gruppe 1* KS 50-79%, *Gruppe 2* KS $\geq 80\%$ mit nicht-aktivierter OA, *Gruppe 3* KS $\geq 80\%$ mit aktivierter OA, *N* Anzahl, *KS* Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse, Dickenangaben in cm \pm Standardabweichung.

Kohorte	N	Seite ohne KS	Seite mit KS	p-Wert (Wilcoxon)
Gesamtkohorte	27	0,477 \pm 0,060	0,480 \pm 0,066	0,471
Gruppe 1	8	0,473 \pm 0,066	0,465 \pm 0,096	1,000
Gruppe 2	7	0,468 \pm 0,045	0,500 \pm 0,047	0,028
Gruppe 3	12	0,484 \pm 0,066	0,478 \pm 0,054	0,937

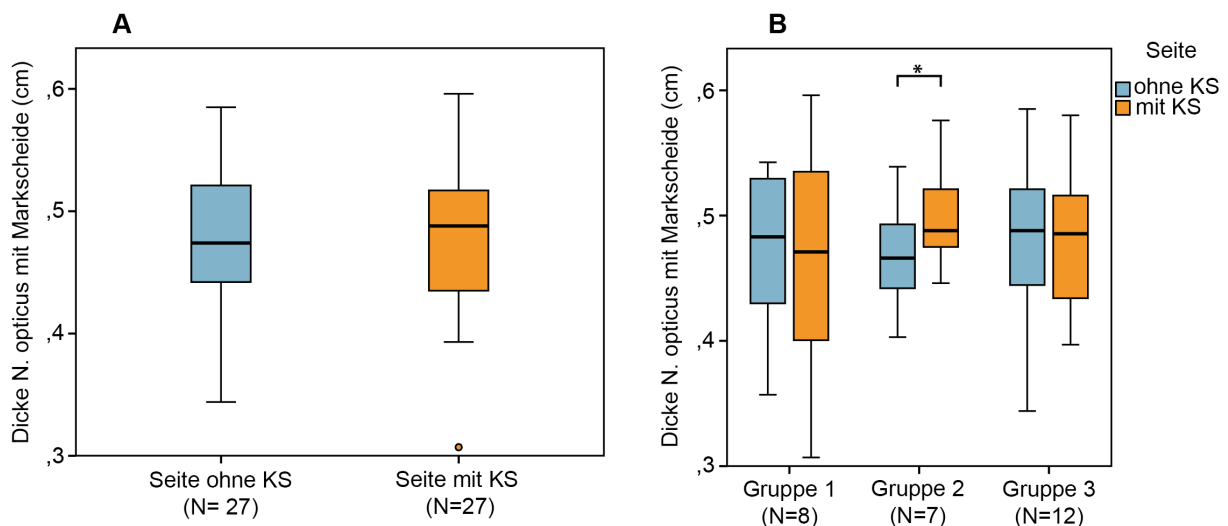


Abb. 18: Darstellung der ONSD im Seitenvergleich. **A** zeigt den Seitenvergleich der Gesamtkohorte, es besteht kein signifikanter Unterschied. **B** zeigt den Gruppenvergleich: in Gruppe 2 besteht eine signifikante Dickenzunahme auf der Seite mit KS ($p=0,028$). Dieser Trend zeigt sich nicht in Gruppe 1 und Gruppe 3. *Gruppe 1* KS 50-79%, *Gruppe 2* KS $\geq 80\%$ mit nicht-aktivierter OA, *Gruppe 3* KS $\geq 80\%$ mit aktivierter OA, *KS* Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse. * $p<0,05$.

5.4.1.2. Dickenmessung des *N. opticus* ohne Markscheide (OND)

Die OND zeigen im Seitenvergleich der Gesamtkohorte keinen signifikanten Unterschied, siehe Tabelle 20 und Abb. 19A. Im Gruppenvergleich zeigt sich wie bei der Auswertung der ONSD in Gruppe 2 (KS $\geq 80\%$, nicht-aktivierte OA) eine signifikante Zunahme der OND auf der Seite mit KS ($p=0,027$), siehe Tabelle 20 und Abb. 19B. In den Kohorten der Gruppe 1 (KS 50-79%) und Gruppe 3 (KS $\geq 80\%$, aktivierte OA) finden sich dagegen keine signifikanten Dickenunterschiede.

Tabelle 20: Ergebnisse der OND-Messung im Seitenvergleich. In Gruppe 2 zeigt sich ein signifikanter Seitenunterschied ($p=0,027$), in der Betrachtung der Gesamtkohorte und der Gruppen 1 und 3 finden sich keine Signifikanzen. *Gruppe 1* KS 50-79%, *Gruppe 2* KS $\geq 80\%$ mit nicht-aktivierter OA, *Gruppe 3* KS $\geq 80\%$ mit aktivierter OA, *N* Anzahl, *KS* Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse, Dickenangabe in $\text{cm} \pm \text{Standardabweichung}$.

Kohorte	N	Seite ohne KS	Seite mit KS	p-Wert (Wilcoxon)
Gesamtkohorte	27	0,291 \pm 0,045	0,300 \pm 0,042	0,275
Gruppe 1	8	0,287 \pm 0,059	0,295 \pm 0,059	0,726
Gruppe 2	7	0,270 \pm 0,037	0,304 \pm 0,027	0,027
Gruppe 3	12	0,306 \pm 0,037	0,300 \pm 0,040	0,929

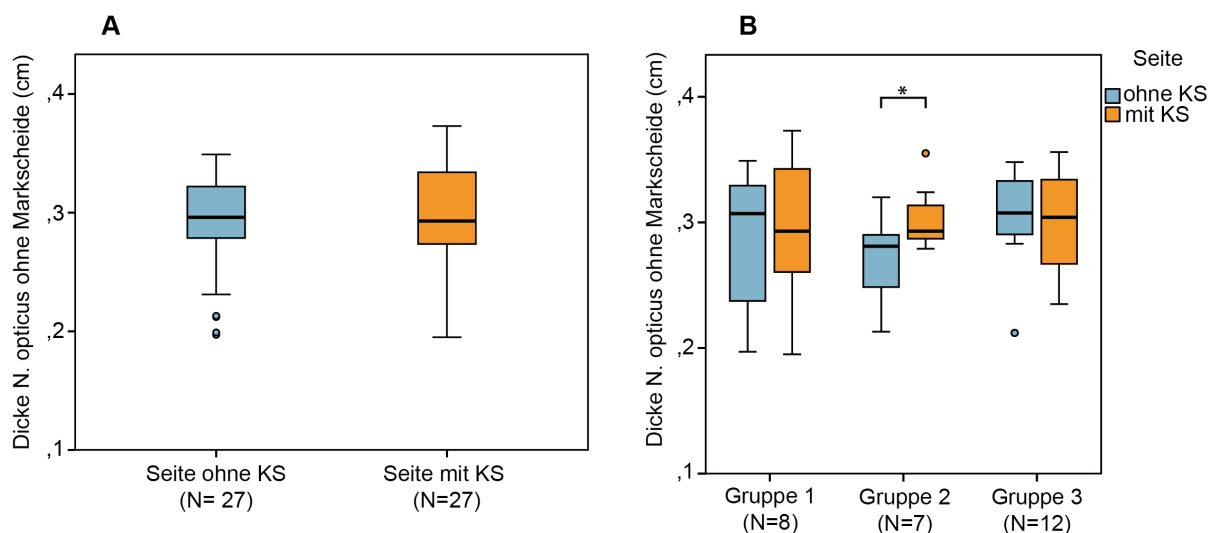


Abb. 19: Darstellung der OND im Seitenvergleich. **A** zeigt den Seitenvergleich der Gesamtkohorte, ohne signifikanten Unterschied. **B** zeigt den Gruppenvergleich: in Gruppe 2 besteht eine signifikante Dickenzunahme auf der Seite mit KS ($p=0,028$), dieser Trend zeigt sich nicht in Gruppe 1 und Gruppe 3. *Gruppe 1* KS 50-79%, *Gruppe 2* KS $\geq 80\%$ mit nicht-aktivierter OA, *Gruppe 3* KS $\geq 80\%$ mit aktivierter OA, *KS* Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse.

5.4.2. Ergebnisse der OCT-Messungen

Von der Gesamtkohorte ($N=27$) konnten bei 26 Patienten die OCT Untersuchungen durchgeführt werden. Ein Patient schied wegen einer akuten Erkrankung aus. Alle OCT-Scans wurden deskriptiv ausgewertet, siehe Tabelle 21. Anschließend wurden die Patienten mit messwertverändernden retinalen Pathologien in den OCT-Scans oder messwertverändernden Nebenerkrankungen von der weiteren statistischen Auswertung ausgeschlossen, siehe Tabelle 22.

5.4.2.1. Deskriptive Auswertung der OCT-Scans

Der Großteil der OCT-Scans zeigte beidseitige harmlose Veränderungen wie beginnende Glaskörperabhebungen (61,5%), intraretinale Auflockerungen (42,3%) oder epiretinale Auflagerungen (42,3%). Acht Patienten (30,8%) zeigten Anzeichen eines Fundus hypertonicus in Form von Gefäßschlängelungen (Tortuositas vasorum retinae) beidseits. Bei drei Patienten waren ipsilateral zur KS deutliche Glaskörperabhebung mit persistierender Glaskörperadhäsion (vitreomakuläres Traktionssyndrom) und bei zwei Patienten Vakuolen ipsilateral zur KS zu beobachten. Drusen traten bei drei Patienten beidseits, bei drei Patienten nur kontralateral und bei einem Patienten nur ipsilateral zur KS auf. Die übrigen retinalen Pathologien wie Makulopathien, fokale oder peripapilläre Atrophien traten sowohl ipsilateral, kontralateral als auch beidseits auf, siehe Tabelle 21.

Tabelle 21: Befunde der deskriptiven Auswertung der OCT-Scans. KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse. N = 26

Auffälligkeiten im OCT	Seitenangabe in Bezug zur KS		
	Ipsilateral	Kontralateral	Beidseits
Tortuositas vasorum retinae	0	0	8
Makulopathie	2	1	3
Drusen	1	3	3
Fokale Atrophien	1	1	0
peripapilläre Atrophie	0	0	2
vitreomakuläres Traktionssyndrom	3	0	0
Vakuolen	2	0	1
Epiretinale Aufhellungen	0	0	11
Intraretinale Auflockerungen	0	0	11
Glaskörperabhebungen	0	0	16

5.4.2.2. Ausschluss aus der weiteren Auswertung

Für die weitere statistische Auswertung der OCT- und funktionellen Befunde wurden 11 Patienten aufgrund von messwertverändernden Befunden im OCT, oder Erkrankungen die mit einer möglichen Retinaveränderung einhergehen, ausgeschlossen, siehe

Tabelle 22. Fünf Patienten zeigten messwertverändernde Makulopathien, zwei Patienten litten unter einer Amblyopie, bei zwei Patienten zeigten sich fokale Atrophien, ein Patient hatte eine anamnestisch eruierte Sehnerventzündung und bei einem Patienten fand sich ein retinales Traktionsödem. Zur Veranschaulichung sind in Abb. 20 einige retinale Pathologien dargestellt.

Tabelle 22: Gründe für den Ausschluss aus der weiteren statistischen Auswertung der OCT- und funktionellen Messungen. *ipsi.* ipsilateral, *kontra.* kontralateral, *bds.* beidseits.

Ursache der Messwertveränderung	Anzahl der betroffenen Patienten (Seitenangabe in Bezug zur Stenoseseite)
Makulopathie	5 (2x ipsi., 1x kontra., 2x bds.)
Amblyopie	2 (2x kontra.)
Fokale Atrophie	2 (1x ipsi., 1x kontra.)
Z.n. Sehnerventzündung	1 (kontra.)
Traktionsödem	1 (ipsi.)

5.4.2.3. Demographische Daten der OCT- und visuellen Kohorte

Für die weitere Auswertung der OCT-Scans sowie die funktionelle Auswertung bleibt eine Kohorte von 15 Patienten. Aufgrund der geringen Gruppengröße habe ich im Folgenden auf die Gruppeneinteilung verzichtet, da die Fallzahlen der Untergruppen für statistische Tests zu klein ausfallen würden. Stattdessen wurde die Korrelation der OCT-Parameter mit dem Stenosegrad (in %) und der Differenz der maximalsystolischen ACR-Flussgeschwindigkeiten untersucht, um einen differenzierteren Bezug zur Hämodynamik herzustellen. Da bei zwei Patienten der OCT-Kohorte die beidseitige Erhebung der ACR-Werte nicht möglich war, beträgt die Patientenzahl in den Korrelationsanalysen der maximalsystolischen ACR-Flussgeschwindigkeiten N=13.

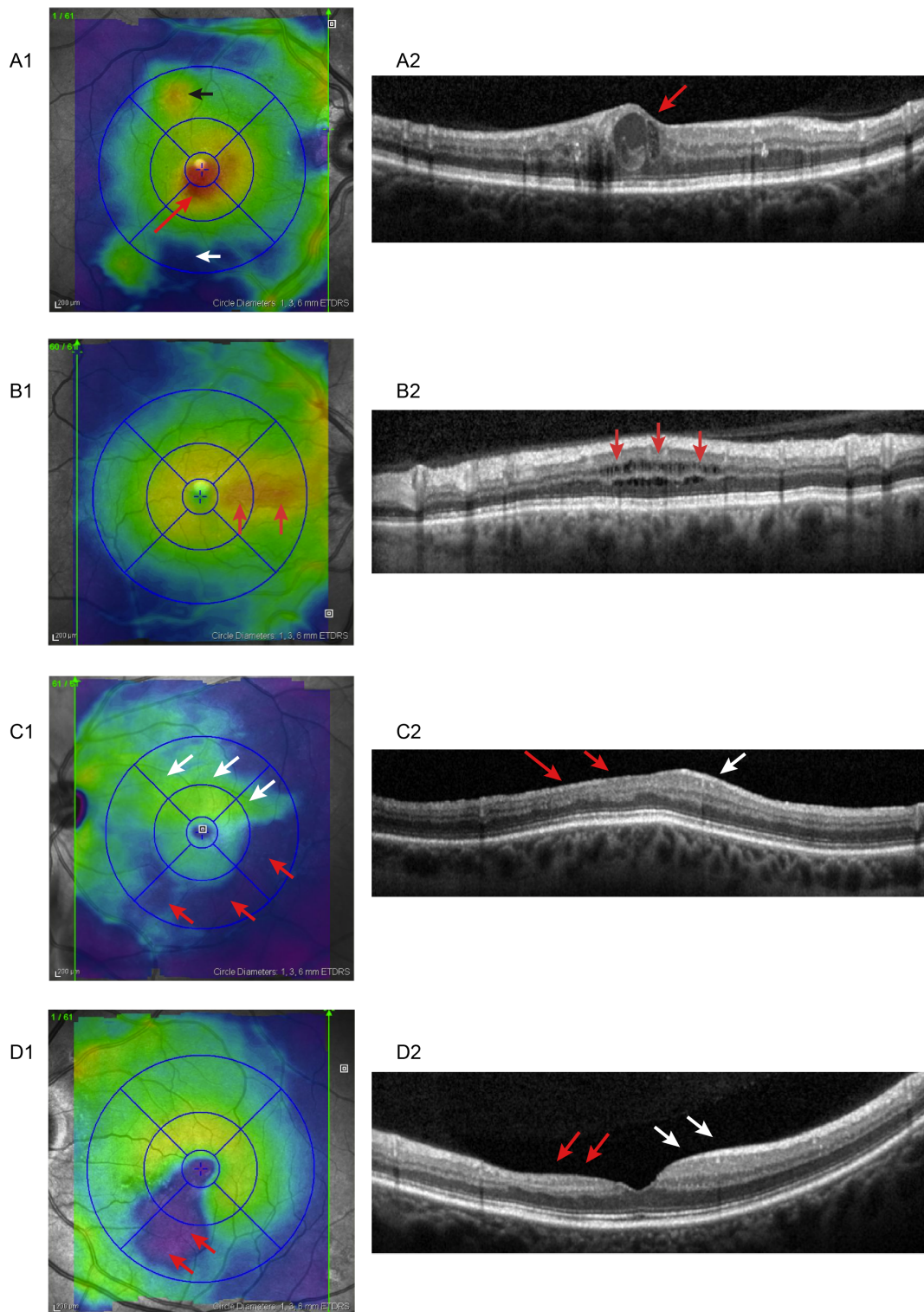


Abb. 20: Darstellung einiger retinaler Pathologien, die zum Ausschluss von der weiteren Auswertung führten. Patient **A** wies vorher unbekannte beidseitige diabetische Makulaödeme auf. In **A1** sind fokale Schwellungen (schwarzer Pfeil) und Verdünnungen (weißer Pfeil) neben dem ausgeprägten Makulaödem (roter Pfeil) zu erkennen. **A2** zeigt einen entsprechenden B-Scan im Bereich des Makulaödems (roter Pfeil). Patient **B** zeigt ein ausgeprägtes intraretinales Ödem, welchem am ehesten eine vitreoretinale Traktion zugrunde liegt. **B1** zeigt eine langgestreckte Verdickung (rote Pfeile) im Bereich zwischen Papille und Makula. **B2** zeigt den entsprechenden B-Scan, die Retina wirkt angehoben, intraretinal hat sich ein Ödem gebildet (rote Pfeile). Patient **C** zeigt eine fokale Atrophie ipsilateral zur KS, die mit einem retinalen Arterienastverschluss vereinbar ist. **C1** zeigt eine Verdünnung der inferioren Retinaanteile (rote Pfeile) im Vergleich zur normalen Retinakonfiguration auf der Gegenseite (weiße Pfeile). In **C2** ist deutlich zu sehen, dass die apikalen Retinaschichten von der Atrophie betroffen sind (rote Pfeile), dem

Versorgungsgebiet der ACR. Gegenüber sind die apikalen Retinaschichten dicker und deutlicher voneinander abzugrenzen (weißer Pfeil). Patient **D** zeigt eine fokale Atrophie kontralateral zur KS. **D1** zeigt die klar abzugrenzende Atrophie (rote Pfeile, blauer Bereich). In **D2** wird deutlich, dass die apikalen Retinaschichten betroffen sind (rote Pfeile), die Nervenfaserschicht (RNFL) scheint ganz zu fehlen. Die Kontur des makulären Trichters ist gut zu erkennen, die gegenüberliegenden apikalen Retinaschichten sind gut abzugrenzen und die RNFL ist deutlich zu erkennen (weiße Pfeile).

Die demographischen Details der OCT- und funktionellen Kohorte sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

Tabelle 23: Demographische Daten der OCT- und visuellen Kohorte. *MW* Mittelwert, *SA* Standardabweichung, *min* minimaler Wert, *max* maximaler Wert, *ED* Erstdiagnose der KS.

Patientenanzahl N		15
Geschlecht	männlich	10 (66,7%)
	weiblich	5 (33,3%)
Alter [Jahre]		
MW ±SA (min-max)		60 ±10 (35-73)
Zeit seit ED [Monate]		
MW ±SA (min-max)		33 ±37 (1-113)

5.4.2.4. Ergebnisse der RNFL-Dickenmessung

Die Ergebnisse der RNFL-Dicke zeigten im Seitenvergleich weder für die gesamte RNFL-Dicke noch für die RNFL-Sektorendicken signifikante Unterschiede, siehe Tabelle 24 und Abb. 21A. In den Korrelationen der RNFL Dicke mit dem Stenosegrad (in %) oder der Differenz der maximalsystolischen ACR-Flussgeschwindigkeit zeigten sich weder für die gesamte RNFL Dicke noch für die Dicke der einzelnen RNFL-Sektoren signifikante Zusammenhänge, siehe Tabelle 25 und Abb. 21B/C. Es konnten für alle Patienten der OCT Kohorte beidseitige Aufnahmen angefertigt werden. Die Bildqualität der RNFL-Scans betrug im Durchschnitt $30,3 \pm 3,4$ (22-38) (\pm SA; min-max).

Tabelle 24: Ergebnisse der RNFL Dickenmessung im Seitenvergleich. Neben der mittleren Gesamtdicke (RNFL-G Dicke), wurden die Sektoren einzeln ausgewertet. S superior, N nasal, I inferior, T temporal, KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse, N Anzahl.

	N	Seite ohne KS	Seite mit KS	p-Wert
RNFL-G Dicke (μm)	15	101 \pm 8	99 \pm 9	0,363
RNFL-S Dicke (μm)	15	126 \pm 11	126 \pm 14	0,363
RNFL-N Dicke (μm)	15	76 \pm 10	73 \pm 14	0,100
RNFL-I Dicke (μm)	15	128 \pm 15	129 \pm 21	0,977
RNFL-T Dicke (μm)	15	70 \pm 11	69 \pm 11	0,637

Tabelle 25: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der RNFL Dicken (μm) mit dem Stenosegrad (%) und der Differenz der maximalsystolischen ACR Blutflussgeschwindigkeit (Diff. ACR max.syst.; m/s). Neben der mittleren Gesamtdicke (RNFL-G Dicke), wurden die Sektoren einzeln ausgewertet. S superior, N nasal, I inferior, T temporal. Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite. Korrelationen nach Spearman-Rho.

Korrelation	N	Linear R^2	Korr.-Koeffizient	p-Wert
Diff. RNFL-G / Stenosegrad in %	15	0,076	0,138	0,623
Diff. RNFL-G / Diff. ACR max.syst.	13	0,207	-0,501	0,081
Diff. RNFL-S / Stenosegrad in %	15	0,052	0,282	0,309
Diff. RNFL-S / Diff. ACR max.syst.	13	0,136	-0,448	0,124
Diff. RNFL-N / Stenosegrad in %	15	0,0003	-0,070	0,805
Diff. RNFL-N / Diff. ACR max.syst.	13	0,112	-0,327	0,276
Diff. RNFL-I / Stenosegrad in %	15	0,033	0,068	0,810
Diff. RNFL-I / Diff. ACR max.syst.	13	0,031	0,105	0,734
Diff. RNFL-T / Stenosegrad in %	15	0,001	-0,034	0,903
Diff. RNFL-T / Diff. ACR max.syst.	13	0,047	-0,202	0,508

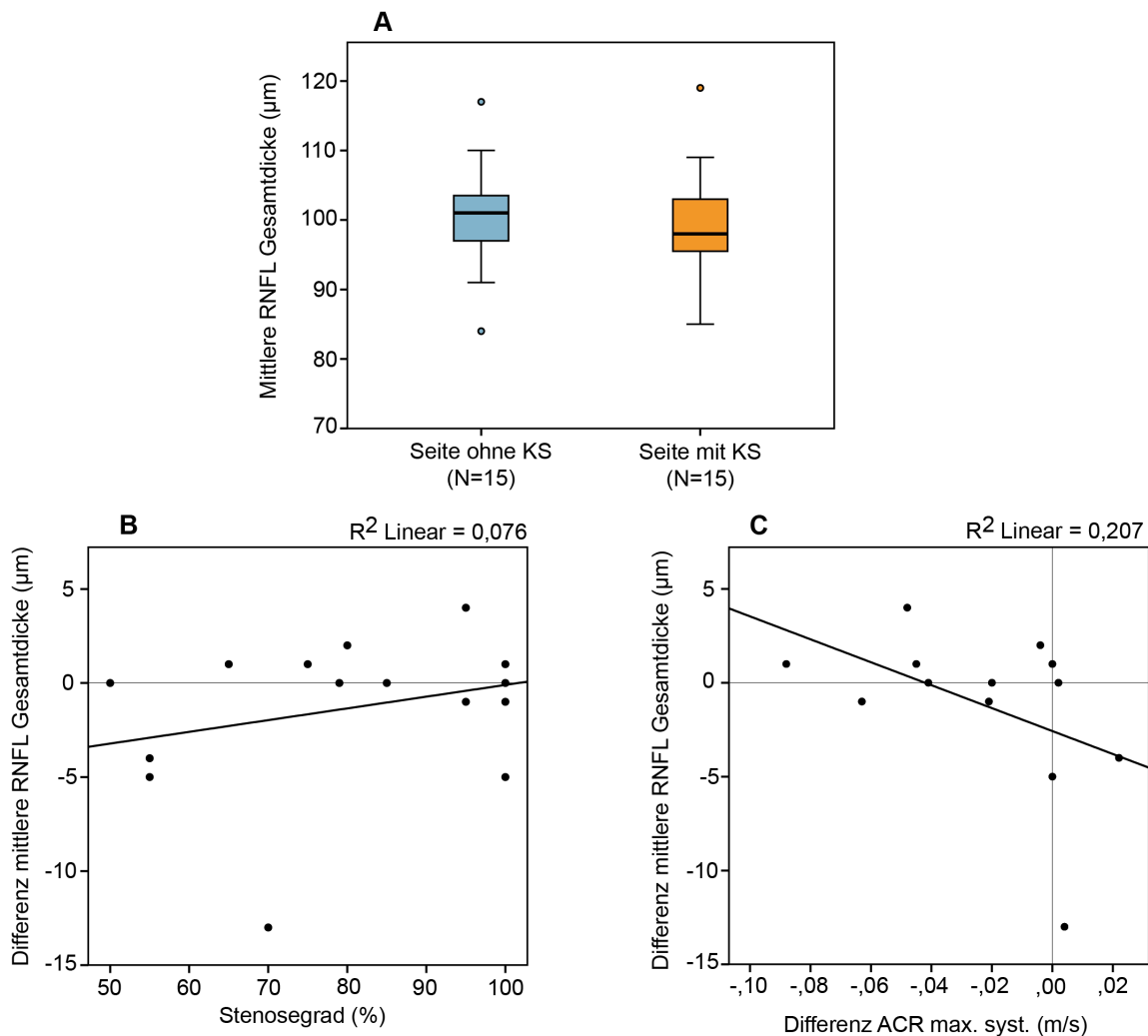


Abb. 21: Analyse der mittleren RNFL Gesamtdicken. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede oder Zusammenhänge in den hier durchgeführten Analysen. **A** zeigt die RNFL Dicke im Seitenvergleich der OCT-Kohorte. **B** Korrelationsanalyse der RNFL Dicken Differenz mit dem Stenosegrad in % (N=15), **C** Korrelationsanalyse der RNFL Dicken Differenz mit den Differenzen der maximalsystolischen ACR-Blutflussgeschwindigkeiten (N=13). Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite.

5.4.2.5. Ergebnisse der TMV-Messung

Die TMV-Messungen zeigen weder einen signifikanten Seitenunterschied (Tabelle 26 und Abb. 22A), noch einen signifikanten Zusammenhang zwischen der TMV Differenz und dem Stenosegrad (%) oder der maximalsystolischen Blutflussgeschwindigkeit der ACR (Tabelle 27 und Abb. 22B/C).

Tabelle 26: Ergebnisse der TMV Messung im Seitenvergleich. KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse, N Anzahl.

	N	Seite ohne KS	Seite mit KS	p-Wert
TMV (mm^3)	15	8,62 \pm 0,41	8,68 \pm 0,41	0,083

Tabelle 27: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der TMV Differenz (Diff. TMV; mm³) mit dem Stenosegrad (%) und der Differenz der maximalsystolischen ACR Flussgeschwindigkeit (Diff. ACR max.syst.; m/s). Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite. Korrelationen nach Spearman-Rho.

Korrelation	N	Linear R ²	Korr.-Koeffizient	p-Wert
Diff. TMV / Stenosegrad in %	15	0,049	0,140	0,620
Diff. TMV / Diff. ACR max.syst.	13	0,198	-0,490	0,089

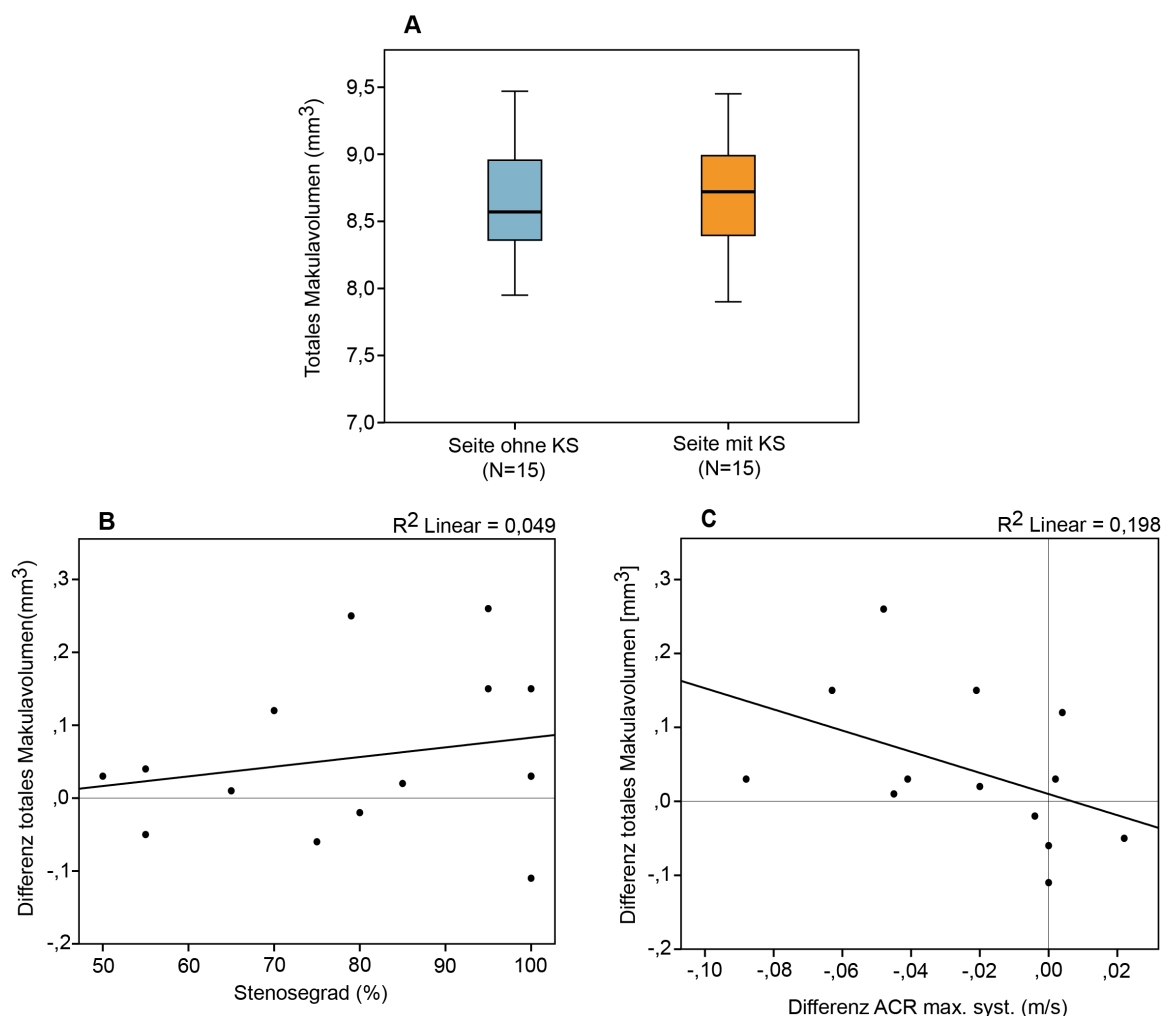


Abb. 22: Analyse des TMV. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede oder Zusammenhänge in den hier durchgeführten Analysen. **A** zeigt das TMV im Seitenvergleich der OCT-Kohorte. **B** Korrelationsanalyse TMV Differenz mit dem Stenosegrad in % (N=15). **C** Korrelationsanalyse TMV Differenz mit den Differenzen der maximalsystolischen ACR-Blutflussgeschwindigkeit (N=13). Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite.

Bei allen Patienten der OCT-Kohorte konnten die TMV-Messungen durchgeführt werden. Die Bildqualität der TMV-Scans betrug $27,7 \pm 2,6$ (24-35) (MW \pm SA; min-max).

5.4.2.6. Ergebnisse der GCIPL-Messung

Die GCIPL-Messungen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Seite mit gegenüber der Seite ohne KS, siehe Tabelle 28 und Abb. 23A. Außerdem besteht kein signifikanter Zusammenhang der GCIPL-Volumen Differenz mit dem Stenosegrad (in %) oder der maximalsystolischen ACR-Blutflussgeschwindigkeit, siehe Tabelle 29 und Abb. 23B/C. Bei allen Patienten der OCT-Kohorte konnten die GCIPL-Messungen durchgeführt werden. Die Bildqualität der GCIPL-Scans entspricht den TMV-Scans und betrug $27,7 \pm 2,6$ (24-35) (MW \pm SA; min-max).

Tabelle 28: Ergebnisse der GCIPL-Volumenmessung im Seitenvergleich. KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse, N Anzahl.

	N	Seite ohne KS	Seite mit KS	p-Wert
GCIPL-Volumen (mm ³)	15	1,96 \pm 0,12	1,97 \pm 0,13	0,344

Tabelle 29: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der GCIPL Volumen Differenz (Diff. GCIPL; mm³) mit dem Stenosegrad (%) und der Differenz der maximalsystolischen ACR Blutflussgeschwindigkeit (m/s). Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite. Korrelationen nach Spearman-Rho.

Korrelation	N	Linear R ²	Korr.-Koeffizient	p-Wert
Diff. GCIPL / Stenosegrad in %	15	0,118	0,328	0,232
Diff. GCIPL / Diff. ACR max.syst.	13	0,137	-0,360	0,277

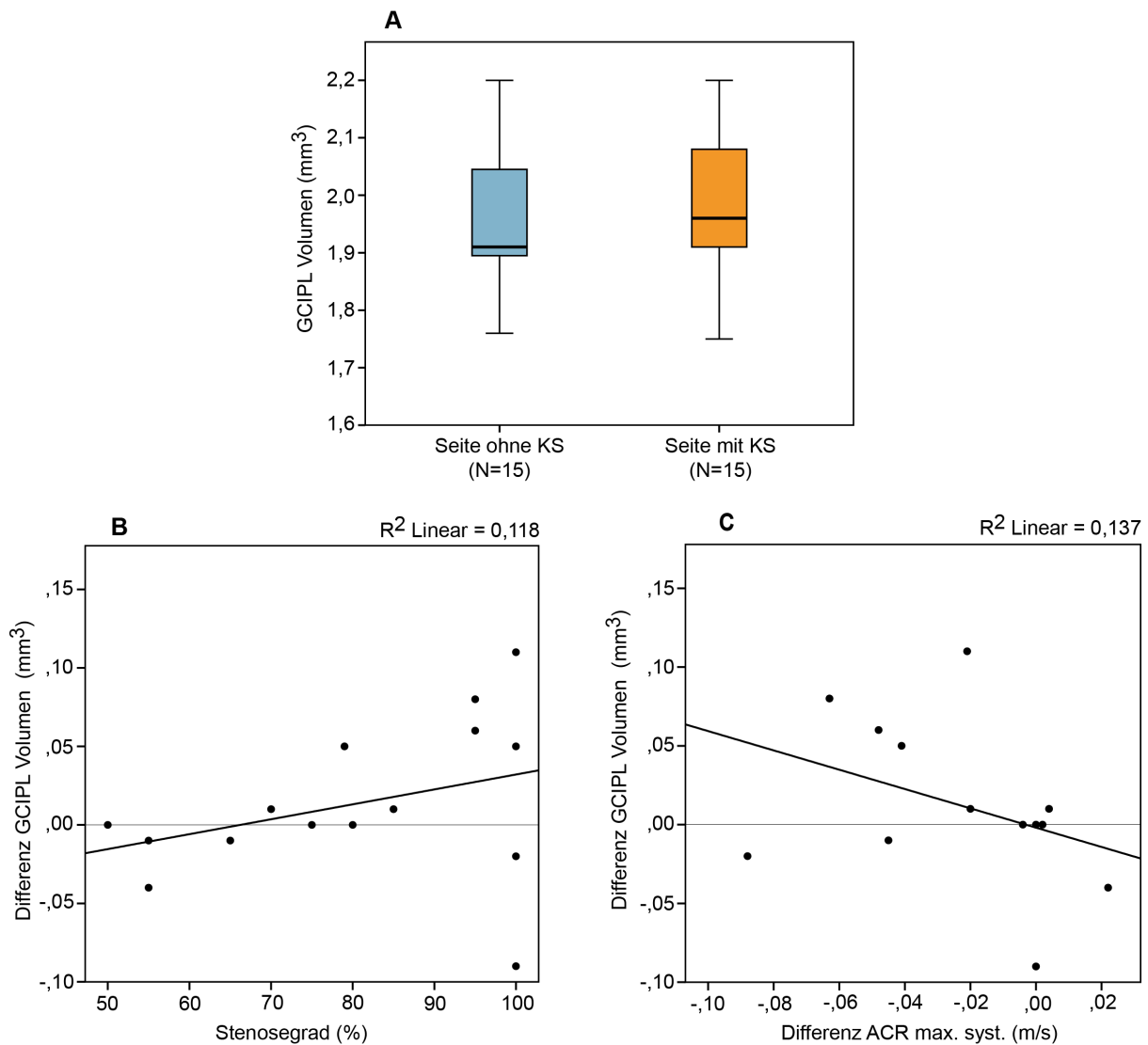


Abb. 23: Analyse des GCIPL-Volumens. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede oder Zusammenhänge in den hier durchgeführten Analysen. **A** zeigt das GCIPL-Volumen im Seitenvergleich. **B** Korrelationsanalyse GCIPL-Volumen Differenz mit dem Stenosegrad in % (N=15). **C** Korrelationsanalyse GCIPL-Volumen Differenz mit den Differenzen der maximalsystolischen ACR-Blutflussgeschwindigkeit (N=13). Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite.

5.4.2.7. Ergebnisse der ONHV-Messung

Die ONHV-Messungen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Seite mit gegenüber der Seite ohne KS, siehe Tabelle 30 und Abb. 24A. Außerdem zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang der ONHV Differenz mit dem Stenosegrad (%) oder der maximalsystolischen ACR-Flussgeschwindigkeit, siehe Tabelle 31 und Abb. 24B/C.

Tabelle 30: Ergebnisse der ONHV-Messung im Seitenvergleich. KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse, N Anzahl.

	N	Seite ohne KS	Seite mit KS	p-Wert
ONHV (mm ³)	13	1,253 ±0,158	1,275 ±0,288	0,972

Tabelle 31: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der ONHV Differenzen (Diff. ONHV; mm³) mit dem Stenosegrad (%) und der Differenz der maximalsystolischen ACR Blutflussgeschwindigkeit (Diff. ACR max.syst.; m/s). Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite. Korrelationen nach Spearman-Rho.

Korrelation	N	Linear R ²	Korr.-Koeffizient	p-Wert
Diff. ONHV / Stenosegrad (%)	13	0,080	0,374	0,208
Diff. ONHV / Diff. ACR max.syst.	11	0,036	-0,278	0,408

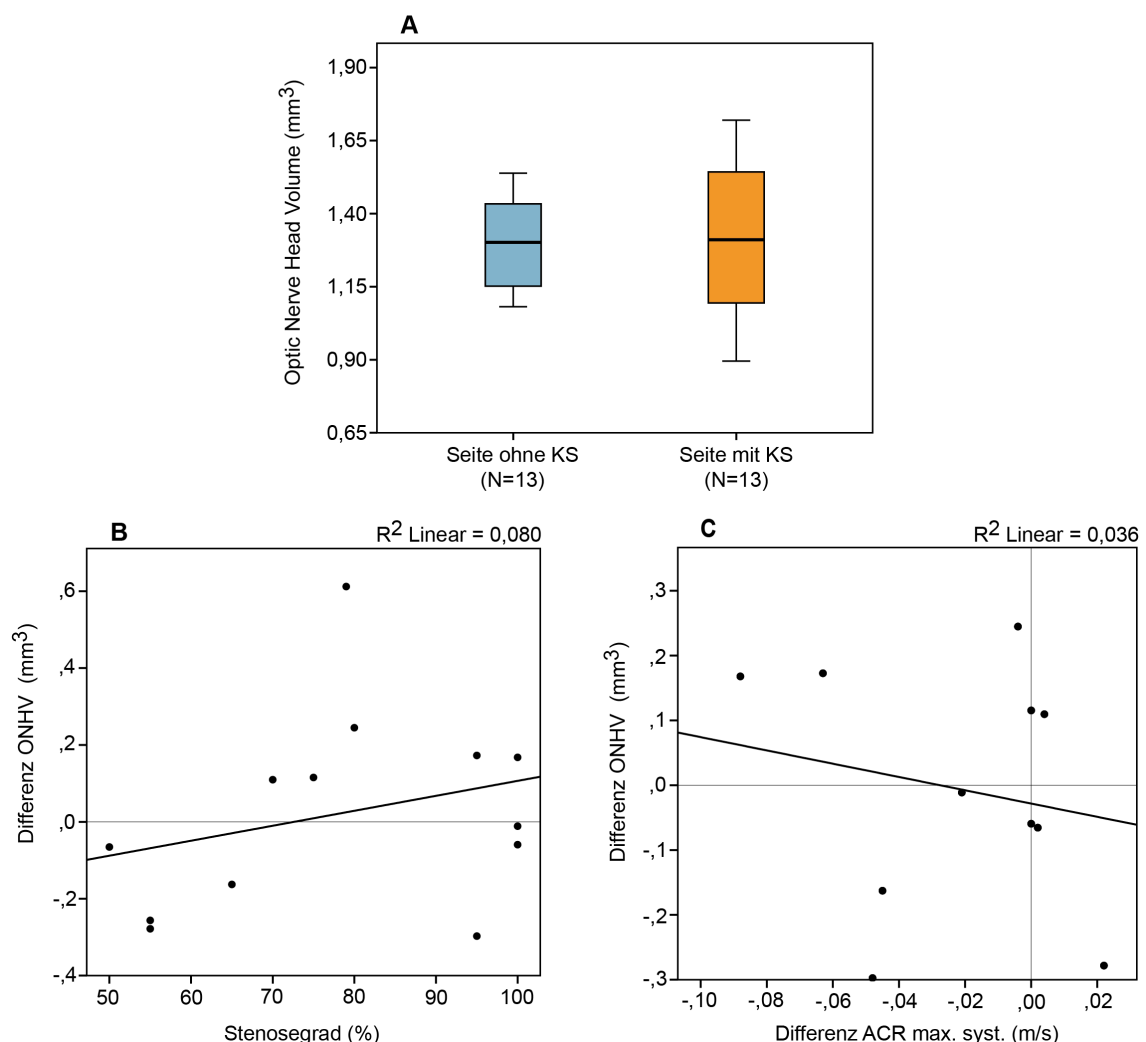


Abb. 24: Analyse des ONHV. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede oder Zusammenhänge in den hier durchgeführten Analysen. **A** zeigt das ONHV im Seitenvergleich der OCT-Kohorte. **B** Korrelationsanalyse ONHV Differenz mit dem Stenosegrad in % (N=13). **C** Korrelationsanalyse ONHV Differenz mit den Differenzen der maximalsystolischen ACR-Blutflussgeschwindigkeit (N=11). Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite.

Die Messungen des ONHV konnten bei 13 Patienten der OCT-Kohorte durchgeführt werden. Bei zwei Patienten traten Fehler in der Messwerterhebung auf und es konnten keine beidseitigen Volumenmessungen des ONH ausgewertet werden.

5.4.2.8. Weitere Korrelationsanalysen

In den weiteren Korrelationsanalysen der OCT-Parameter fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zeit seit Erstdiagnose der KS und der Differenz des TMV (Korr.-Koeffizient = -0,685; $p=0,005$), siehe Abb. 25. Patienten bei denen die KS in den letzten 15 Monaten diagnostiziert wurde, wiesen eine Verdickung des TMV auf der Seite mit KS auf.

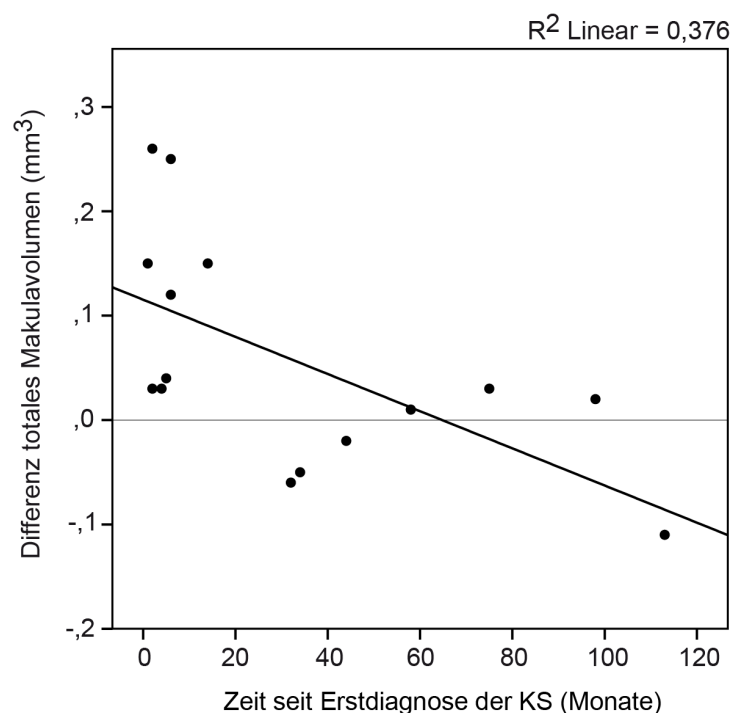


Abb. 25: Darstellung des signifikanten Zusammenhangs zwischen der Differenz des TMV und der Zeit seit Erstdiagnose der KS ($p=0,005$). Das Streudiagramm gibt den Hinweis, dass Patienten mit einer kürzlich gestellten KS-Diagnose (<15 Monate) eine ipsilaterale Verdickung des TMV aufweisen. KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse, Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite.

Die weiteren Korrelationsanalysen ergaben keine signifikanten Zusammenhänge der OCT-Parameter (RNFL-Dicken, TMV, GCIPL-Volumen, ONHV) mit den NO-Dicken (OND, ONSD), dem Alter der Patienten, der Zeit seit Erstdiagnose der KS oder den funktionellen Parametern (Visus, Kontrastsehschärfe photopisch/mesopisch).

5.4.2.9. Weitere statistische Analysen

In einer weiteren Analyse der OCT-Parameter wurden die Patienten abhängig ihrer bisher erlebten KS-assoziierten Symptome eingeteilt. Als KS-assoziierte Symptome wurden die Amaurosis fugax (AF), die TIA und der Schlaganfall definiert, die ipsilateral zur Stenose aufgetreten waren. Von den 15 Patienten der OCT-Kohorte wiesen sieben Patienten KS-assoziierte Symptome auf (zweimal AF, einmal TIA, viermal Schlaganfall). Verglichen wurden die KS-Augen mit Symptomen gegen die KS-Augen ohne Symptome. Hierbei fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten OCT-Parametern (RNFL Dicke Gesamt/Sektoren, TMV, GCIPL Volumen, ONHV).

5.5. Ergebnisse der funktionellen Messungen

Die Kohorte der funktionellen Auswertung entspricht der OCT-Kohorte. Bei allen Patienten der funktionellen Kohorte konnten beidseitige Visus-Werte nach EDTRS erhoben werden. Bei der Untersuchung der Kontrastsehschärfe konnten unter Tageslichtbedingungen bei 14 und unter Nachtbedingung bei 11 Patienten beidseitige Ergebnisse erhoben werden.

5.5.1. Untersuchung des Visus

Die Visusmessung ergab weder einen signifikanten Unterschied im Seitenvergleich (Seite mit KS gegen Seite ohne KS), noch einen signifikanten Zusammenhang in der Korrelationsanalyse der Visus Differenz mit dem Stenosegrad (%) oder der Differenz der maximalsystolischen ACR-Flussgeschwindigkeit, siehe Tabelle 32, Tabelle 33 und Abb. 26. Bei allen Patienten der OCT-Kohorte (N=15) konnten die Visusmessungen durchgeführt werden.

Tabelle 32: Ergebnisse der Visus-Messung im Seitenvergleich. KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse, N Anzahl.

	N	Seite ohne KS	Seite mit KS	p-Wert
Visus	15	1,11 ±0,45	1,01 ±0,31	0,206

Tabelle 33: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der Visus Differenz (Diff. Visus) mit dem Stenosegrad (in %) und der Differenz der maximalsystolischen ACR-Blutflussgeschwindigkeit (Diff. ACR max.syst.). Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite. *N* Anzahl. Korrelationen nach Spearman-Rho.

Korrelation	N	Linear R^2	Korr.-Koeffizient	p-Wert
Diff. Visus / Stenosegrad in %	15	0,025	0,054	0,847
Diff. Visus / Diff. ACR max.syst.	13	0,035	-0,131	0,699

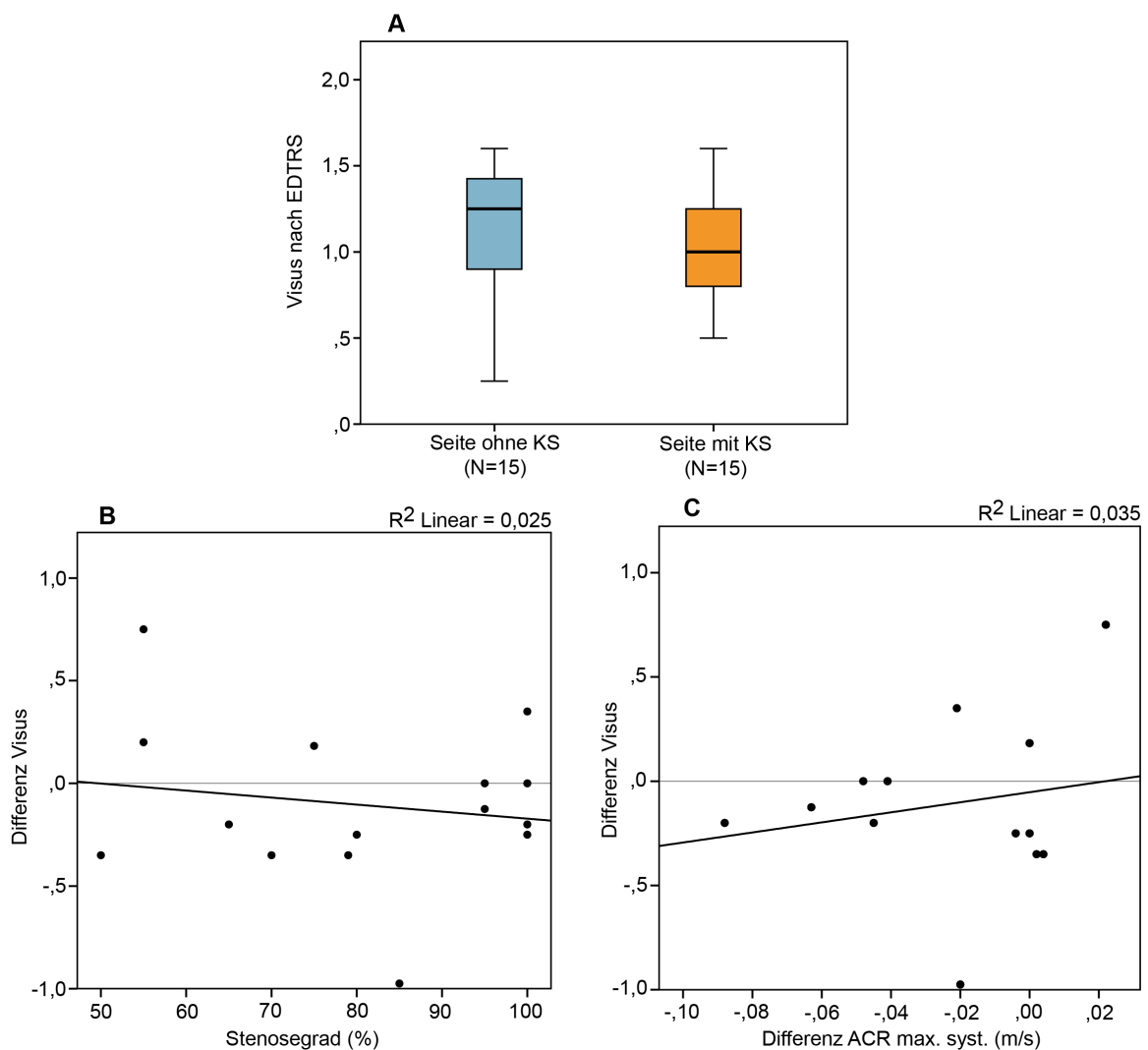


Abb. 26: Analyse des Visus. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede oder Zusammenhänge in den hier durchgeführten Analysen. **A** Visus im Seitenvergleich, **B** Korrelationsanalyse Visus Differenz mit dem Stenosegrad in % (N=15), **C** Korrelationsanalyse Visus Differenz mit den Differenzen der maximalsystolischen ACR-Flussgeschwindigkeit (N=13). Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite.

5.5.2. Kontrastsehschärfemessung unter photopischen Bedingungen

Die Messungen der Kontrastsehschärfe unter photopischen Bedingungen (85 cd/m^2) ergab weder einen signifikanten Unterschied im Seitenvergleich, noch einen signifikanten Zusammenhang in der Korrelationsanalysen der Differenz der photopischen Kontrastsehschärfe mit dem Stenosegrad (%) oder der Differenz der

maximalsystolischen ACR-Flussgeschwindigkeit (Tabelle 34, Tabelle 35 und Abb. 27). Die Messung der photopischen Kontrastsehschärfe konnte bei 14 Patienten der OCT-Kohorte durchgeführt werden.

Tabelle 34: Ergebnisse der Kontrastsehschärfemessung unter photopischen Bedingungen (KON phot., 85 cd/m^2) im Seitenvergleich. KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse, N Anzahl.

	N	Seite ohne KS	Seite mit KS	p-Wert
KON phot.	14	$1,925 \pm 0,198$	$1,997 \pm 0,097$	0,158

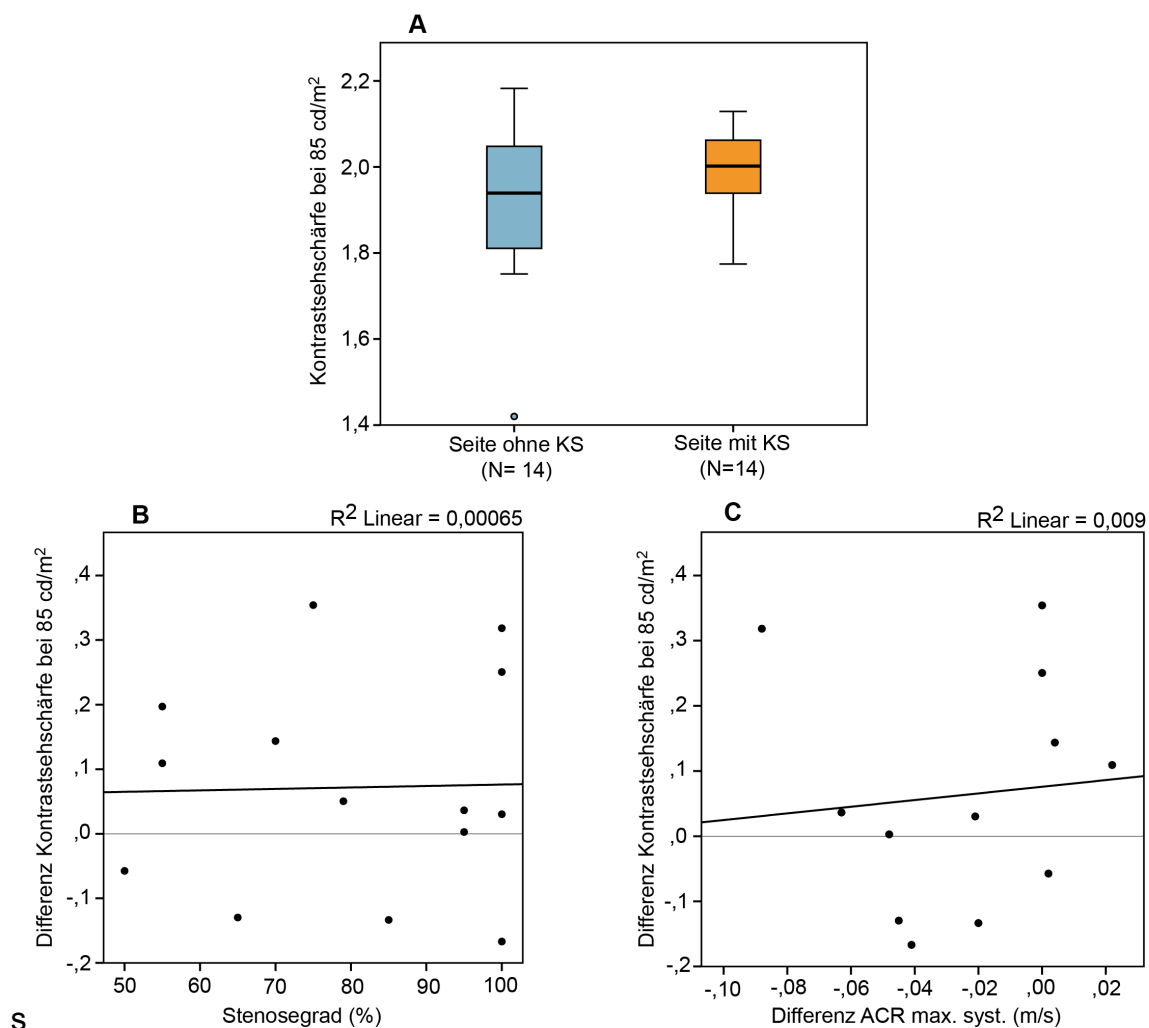


Abb. 27: Analyse der Kontrastsehschärfe unter photopischen Bedingungen (KON phot.; 85 cd/m^2). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede oder Zusammenhänge in den hier durchgeführten Analysen. **A** Kontrastsehschärfe im Seitenvergleich, **B** Korrelationsanalyse KON phot. Differenz mit dem Stenosegrad in % (N=14), **C** Korrelationsanalyse KON phot. Differenz mit den Differenzen der maximalsystolischen ACR-Blutflussgeschwindigkeit (N=12). Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite.

Tabelle 35: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der Differenz der Kontrastsehschärfe unter photopischen Bedingungen (Diff. KON phot.; 85 cd/m²) mit dem Stenosegrad (%) und der Differenz der maximalsystolischen ACR-Flussgeschwindigkeit (Diff. ACR max.syst.). Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge. Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite. Korrelationen nach Spearman-Rho.

Korrelation	N	Linear R ²	Korr.-Koeffizient	p-Wert
Diff. KON phot. / Stenosegrad in %	14	0,00065	0,007	0,982
Diff. KON phot. / Diff. ACR max.syst.	12	0,009	0,154	0,632

5.5.3. Kontrastsehschärfemessung unter mesopischen Bedingungen

Die Messungen der Kontrastsehschärfe unter mesopischen Bedingungen (3 cd/m²) zeigten weder einen signifikanten Unterschied im Seitenvergleich (KS-Seite gegen nicht-KS-Seite), noch einen signifikanten Zusammenhang der Differenzen der mesopischen Kontrastsehschärfe mit dem Stenosegrad (in %) oder der Differenz der maximalsystolischen ACR-Flussgeschwindigkeit, siehe Tabelle 36, Tabelle 37 und Abb. 28.

Tabelle 36: Ergebnisse der Kontrastsehschärfemessung unter mesopischen Bedingungen (KON mesop.; 3 cd/m²) im Seitenvergleich. KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse, N Anzahl.

	N	Seite ohne KS	Seite mit KS	p-Wert
KON mesop.	12	1,676 ±0,333	1,698 ±0,186	0,937

Tabelle 37: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der Kontrastsehschärfedifferenz unter mesopischen Bedingungen (3 cd/m²) mit dem Stenosegrad (%) und der Differenz der maximalsystolischen ACR Blutflussgeschwindigkeit (Diff. ACR max.syst.). Es zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge. Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite. Korrelationen nach Spearman-Rho.

Korrelation	N	Linear R ²	Korr.-Koeffizient	p-Wert
Diff. KON mesop. / Stenosegrad in %	12	0,002	0,018	0,957
Diff. KON mesop. / Diff. ACR max.syst.	10	0,042	-0,055	0,881

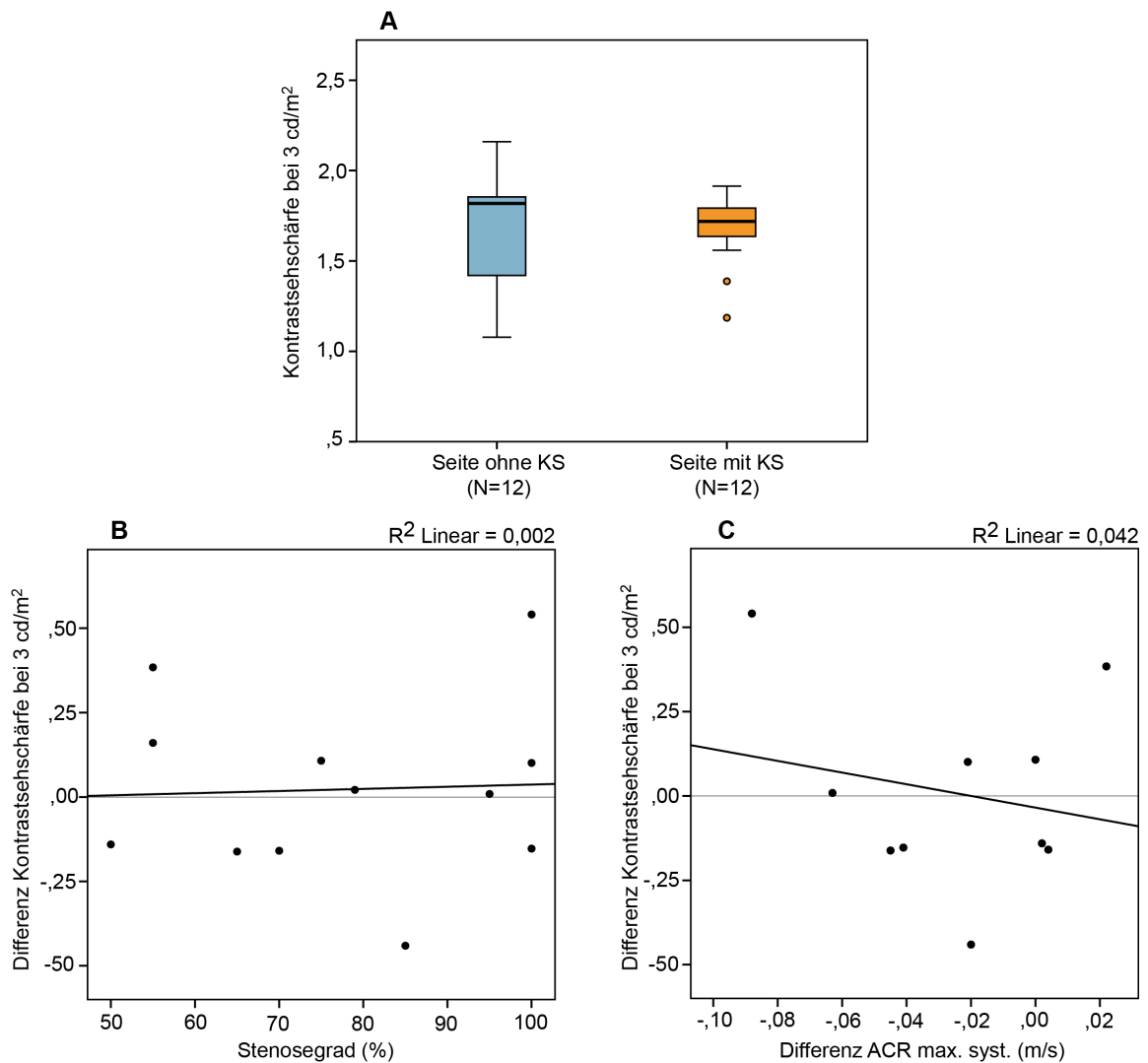


Abb. 28: Analyse der Kontrastsehschärfe unter mesopischen Bedingungen (KON mesop.; 3 cd/m²). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede oder Zusammenhänge in den hier durchgeführten Analysen. **A** Kontrastsehschärfe im Seitenvergleich. **B** Korrelationsanalyse Differenz KON mesop. mit dem Stenosegrad in % (N=12). **C** Korrelationsanalyse Differenz KON mesop. mit den Differenzen der maximalsystemischen ACR-Flussgeschwindigkeit (N=10). Differenz = Wert KS-Seite – Wert nicht KS-Seite.

6. Diskussion

Mit dieser Pilot-Studie wird die Hypothese untersucht, ob hochgradige KS durch eine Einschränkung der retrobulbären Hämodynamik zu messbaren retinalen Veränderungen führen. Mithilfe der vorliegenden Arbeit kann ich bestätigen, dass hochgradige KS in Kombination mit einer retrograd durchflossenen OA zu einer signifikanten Reduktion der maximalsystolischen Blutflussgeschwindigkeit in der ipsilateralen ACR führen. Die Hypothese, dass KS aufgrund dieser hämodynamischen Effekte zu messbaren Veränderungen der retinalen Morphologie oder Funktion führen, kann ich hingegen nicht bestätigen. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass die Einschränkung der retrobulbären Hämodynamik, in Abwesenheit einer manifesten retinalen Pathologie, nicht zu einer Veränderung der Sehnervdicken (ONSD, OND), der Retina-Morphologie (RNFL-Dicken, TMV, GC IPL-Volumen, ONHV) oder der Retina-Funktion (Visus, photopisches und mesopisches Kontrastsehen) führen.

Neben den hämodynamischen Effekten, können KS jedoch auch durch (multiple) Embolien zu retinalen Veränderungen führen. Zerebral führen KS mehrheitlich zu embolischen und seltener zu hämodynamischen Infarkten (nur 5-8% der Fälle).⁹³ Da das Auge und das Gehirn durch denselben Gefäßstamm versorgt werden, ist auch die Retina als Embolieziel der KS zu bewerten. Xu et al. und Wang et al. konnten zeigen, dass das Auftreten von sogenannten RNFL-Defekten mit akuten oder vorangegangenen Schlaganfällen, sowie mit der aHTN signifikant korreliert.^{45,46} RNFL-Defekte entstehen aufgrund retinaler Mikroinfarkte und wurden von Wang et al. als Sektoren des OCT-Ausdruckes definiert, in denen die RNFL-Dicke sich lokal, auf einer Strecke von $<180^\circ$, bis in den roten Bereich verdünnt.⁴⁶ Bei Wang et al. wiesen 48,1% ($\pm 4,0$ SA, N=154) der Patienten mit einem akuten und 40,7% ($\pm 2,8$ SA, N=206) mit vorangegangenem Schlaganfall RNFL-Defekte auf. Xu et al. konnte bei 7,5% (N=359) der Patienten mit aHTN RNFL-Defekte nachweisen.

In dieser Arbeit wurden alle RNFL-Scans retrospektiv auf die von Wang et al. definierten RNFL-Defekte hin untersucht, wobei kein einziger RNFL-Defekt gefunden werden konnte. Bei den oben beschriebenen Häufigkeitsangaben zu RNFL-Defekten von Wang et al. und Xu et al. wäre bei einer Kohorte wie in dieser Arbeit (66,7% der Patienten haben eine aHTN, 33,3% einen vorangegangenen Schlaganfall) mit RNFL-Defekten zu rechnen gewesen. Eine Patientin wies eine lokale Verdünnung der RNFL-

Dicke im nasalen superioren Bereich auf, die jedoch nicht zu einer Verdünnung des Sektors in den roten Bereich führte. Diese Patientin wies weder eine aHTN noch einen vorangegangenen Schlaganfall auf. Mit dieser Arbeit kann ich die Ergebnisse von Wang et al. und Xu et al. nicht bestätigen. Ursächlich kann die nicht eindeutige Definition der RNFL-Defekte, die deutlich geringere Fallzahl dieser Studie oder die unterschiedliche Ethnie der Patientenkohorten (Xu et al., Wang et al.: asiatisch, diese Arbeit: kaukasisch) sein. Außerdem muss beachtet werden, dass die Kohorte dieser Studie nicht nach akuten/multiplen Embolien selektioniert wurde, keiner der Patienten zeigte ein akutes embolisches Ereignis. Die Vergleichbarkeit der Kohorten ist dadurch eingeschränkt.

Es bleibt zu diskutieren, ob die retinalen Schichtdicken, bzw. -volumina die adäquaten Parameter in der Einschätzung der möglichen Effekte einer KS an der Retina darstellen. Eine weiterführende systematische Arbeit mit einer größeren Fallzahl zu diesem Thema wäre äußerst sinnvoll, um die Frage nach einem Parameter der emboligene Defekte der Retina detektiert, besser beantworten zu können.

Die erhobenen Ergebnisse meiner Arbeit werden im Folgenden detailliert diskutiert.

6.1. Ergebnisdiskussion

6.1.1. Ergebnisse der ACR-Blutflussmessung

KS führen in Abhängigkeit des Stenosegrades und der Kollateralaktivierung der OA zu einem signifikant reduzierten maximalsystolischen Blutfluss in der ipsilateralen ACR (Seite ohne KS: $0,130 \text{ m/s} \pm 0,035 \text{ SA}$, Seite mit KS: $0,098 \text{ m/s} \pm 0,028 \text{ SA}$; $p=0,005$; $n=12$). Mit diesem plausiblen Ergebnis kann ich vorherige Studien bezüglich der signifikanten Flussverminderung in der seitengleichen ACR bei Patienten mit höhergradigen KS bestätigen.^{35-38,94}

In der Arbeit von Costa et al. 1997 wurden ebenfalls die intraindividuellen Seitenunterschiede von Patienten mit einseitiger KS betrachtet.³⁸ Die Ergebnisse der ACR Blutflussmessung von Costa et al. und meiner Arbeit sind in Tabelle 38 gegenübergestellt. Von einem statistischen Vergleich wurde aufgrund der unterschiedlichen Kohorten abgesehen. Die maximalsystolischen Werte sind vergleichbar, auch wenn die Seitendifferenzen bei Costa et al. größer sind. Bei den enddiastolischen Geschwindigkeiten fallen die deutlich niedrigeren Geschwindigkeiten der Seite mit KS von Costa et al. auf. Da der RI aus den maximalsystolischen und den

enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten hervorgeht, sind die Unterschiede des RI mit denen der enddiastolischen Flüsse zu erklären.

Die möglichen Gründe für die diskrepanten enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten sind unklar. Im Seitenvergleich des RI der Gesamtkohorte fällt in meiner Arbeit die knapp verfehlte Signifikanz ($p=0,068$) auf, welche ein Fallzahlenproblem nahe legt. Näheres zur Fallzahlproblematik siehe Kapitel 6.2.3. „Patientenanzahl“.

Tabelle 38: Gegenüberstellung der ACR-Blutflussgeschwindigkeiten dieser Arbeit mit denen von Costa et al. 1997. In der Arbeit von Costa et al. 1997 werden Patienten mit asymmetrische KS >70% (nach NASCET, entspricht >80% nach ECST) im intraindividuellen Seitenvergleich untersucht.³⁸ Signifikante Unterschiede sind **fett** hervorgehoben und die Signifikanzniveaus wie folgt gekennzeichnet * $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$. KS Karotisstenose (gemeint sind sowohl Stenosen, als auch Verschlüsse der ACI), Gruppe 3 KS $\geq 80\%$, aktivierte OA, N Anzahl.

		N	Seite ohne KS	Seite mit KS
Maximalsyst. Blutfluss (m/s \pm SA)	Meine Arbeit (Gesamt)	24	0,125 \pm0,030**	0,105 \pm0,025**
	Meine Arbeit (Gruppe 3)	12	0,130 \pm0,035**	0,098 \pm0,028**
	Costa et al. 1997	25	0,139 \pm0,049**	0,083 \pm0,032**
Enddiastolischer Blutfluss (m/s \pm SA)	Meine Arbeit (Gesamt)	24	0,037 \pm 0,017	0,034 \pm 0,014
	Meine Arbeit (Gruppe 3)	12	0,040 \pm 0,022	0,032 \pm 0,016
	Costa et al. 1997	25	0,039 \pm 0,016**	0,016 \pm 0,016**
Resistance Index (RI)	Meine Arbeit (Gesamt)	24	0,72 \pm 0,08	0,69 \pm 0,10
	Meine Arbeit (Gruppe 3)	12	0,71 \pm 0,10	0,70 \pm 0,04
	Costa et al. 1997	25	0,72 \pm 0,09**	0,83 \pm 0,16**

Andere Studien, die die retrobulbäre Hämodynamik untersuchen, zeigen ebenfalls Schwankungen der enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten. In Tabelle 39 sind die ACR- Blutflussgeschwindigkeiten der Seite mit KS in Abhängigkeit des Stenosegrades zu sehen. Die dort aufgeführten Studien verwenden interindividuelle Vergleiche mit einer Kontrollgruppe und zeigen für alle angegebenen Parameter signifikante Unterschiede ab einem Stenosegrad von >75%. Eine Schwierigkeit im Vergleich mit anderen Studien ist, dass eine genaue Angabe zur Stenosegradbestimmung (NASCET/ECST) bei Hu et al., sowie Päivänsalo et al. fehlt.^{37,94} Bemerkenswert sind die im Vergleich zu meinen Ergebnissen teilweise deutlicheren hämodynamischen Einschränkungen.

Tabelle 39: Ergebnisvergleich der ACR-Blutflussgeschwindigkeiten in Abhängigkeit des Stenosegrades gemessen mittels orbitaler Duplexsonographie. Bei Hu et al. und Päivänsalo et al. fehlen genaue Angaben zu den Kriterien der Stenosegradbestimmung. Costa et al. verwenden die NASCET-Kriterien (Stenosegrad von 70% nach NASCET entspricht 80% nach ECST).

	50 – 74%	75 – 99%	ACI-Verschluss
Hu et al. 1993	N=23	N=17	N=8
ACR max.syst. (m/s)	0,114 ±0,032	0,079 ±0,023	0,067 ±0,018
ACR enddiast. (m/s)	0,034 ±0,010	0,024 ±0,009	0,022 ±0,006
ACR RI	0,67 ±0,08	0,65 ±0,09	0,63 ±0,11
Päivänsalo et al. 1999			
	N=33	N=32	N=23
ACR max.syst. (m/s)	0,120 ±0,033	0,107 ±0,038	0,087 ±0,032
ACR enddiast. (m/s)	0,048 ±0,014	0,045 ±0,012	0,041 ±0,014
ACR RI	0,072 ±0,018	0,066 ±0,019	0,062 ±0,015
Costa et al. 1997			
	-	Stenosen >70% (NASCET) N=56	
ACR max.syst. (m/s)	-	0,082 ± 0,034	
ACR enddiast. (m/s)	-	0,015 ± 0,017	
ACR RI	-	0,85 ± 0,16	

Der signifikante Seitenunterschied meiner Gesamtkohorte ist möglicherweise durch die größte Fallzahl in Gruppe 3 (KS ≥80%, aktivierte OA) zu erklären: 12 der 27 (44,4%) Patienten sind in Gruppe 3. Dass nicht alle Untergruppen gleichmäßig stark vertreten sind, muss in der Beurteilung der Ergebnisse der Gesamtkohorte beachtet werden. In der Arbeit von Costa et al. 1997 wiesen von den 56 untersuchten Patienten mit hochgradigen KS lediglich 15 (26,8%) Patienten einen retrograden Blutfluss in der OA auf.³⁸

Nichtsdestotrotz kann ich mit den Ergebnissen der ACR-Messung zeigen, dass die hier ausgewählte Kohorte eine signifikant verlangsamte Flussgeschwindigkeit der ACR auf der Seite mit KS aufweist. Die Ergebnisse der ACR-Flussgeschwindigkeiten der Patienten aus Gruppe 4 (ACC-Verschluss) deuten eine weitere Einschränkung der ACR-Flussgeschwindigkeiten an.

6.1.1.1. Patienten mit Verschluss der A. carotis communis

Bei den Patienten mit ACC-Verschluss konnten wir in der Messung der ACR-Blutflussgeschwindigkeiten erhebliche Seitenunterschiede aller erhobenen Parameter (maximalsystolische und enddiastolische Flussgeschwindigkeit sowie RI) zeigen.

Aufgrund der geringen Gruppengröße wurde auf eine statistische Betrachtung verzichtet. Die Ergebnisse bestätigen die allgemeinen Erwartungen und geben einen deutlichen Hinweis, auf die Bedeutung des Kollateralweges über die retrograd durchflossene OA bei Patienten mit hochgradigen ACI-Verschlussprozessen. Im Vergleich kann dieser Kollateralweg bei Patienten mit ACC-Verschluss nicht, bzw. nur eingeschränkt über Kollateralwege der Gegenseite genutzt werden.

In der Literatur sind Patienten mit ACC-Verschlüssen und deren Folgen für die retrobulbären Blutflussgeschwindigkeiten, insbesondere im Vergleich mit anderen Stenosegraden meines Wissens nach bisher nicht beschrieben worden. Über Patienten mit ACC-Verschluss und den ischämischen Folgen des ipsilateralen Auges wurde in Fallbeispielen berichtet: Borruat et al. beschreiben ein orbitales Infarkt Syndrom bei einem Patienten mit ACC-Verschluss,⁴⁷ Karacosta et al. berichten über einen Patienten mit OIS bei ansonsten subklinischen ACC-Verschluss.⁹⁵ Eine systematische Analyse des ACC-Verschlusses wäre hier wünschenswert, ist jedoch aufgrund der geringen Inzidenz, bzw. der Schwere des Krankheitsbildes, welche zu geringen Rekrutierungsquoten führt, schwierig.

6.1.2. Ergebnisse der OCT-Messungen

In der Untersuchung der Retinamorphologie mittels OCT konnten wir trotz der signifikant verlangsamten retinalen Blutflussgeschwindigkeiten keine signifikanten Seitenunterschiede für die RNFL Dicken (Gesamt/Sektoren), das TMV, das GC IPL-Volumen oder das ONHV zeigen. Die RNFL-Sektoren wurden gesondert untersucht, da vorherige OCT-Studien bei der spinocerebellären Ataxie Typ 1 oder dem Cluster Kopfschmerz präferenzielle Veränderungen des temporalen Sektors zeigen konnten.^{73,96}

Bisher wurden die genannten retinalen OCT-Parameter bei Patienten mit KS nicht untersucht. Die Arbeitsgruppe Kang et al. 2014 konnte anhand von drei Patienten mit hochgradigen KS und manifestem OIS eine Verdünnung der subfovealen Choroidea-Dicke mittels Tiefenverstärkter (enhanced depth imaging, EDI-) OCT (Spectralis,

Heidelberg) nachweisen.⁹⁷ Im Rahmen einer klinisch nicht manifesten, asymptomatischen KS scheint die chronische Flussreduktion nach unseren Ergebnissen keinen Einfluss auf die Retinamorphologie zu haben. Der Umgehungskreislauf über die aktivierte OA führt zwar zu verlangsamten Blutflüssen innerhalb der ACR, jedoch nicht zu morphologischen Veränderungen der Retina und ist in dieser Hinsicht suffizient.

In den Korrelationsanalysen stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem TMV und der Zeit seit ED der KS ($p=0,005$) dar. Das Streudiagramm (siehe Abb. 25) dieser Korrelationsanalyse weist darauf hin, dass Patienten, deren Erstdiagnose der KS innerhalb der letzten 15 Monate gestellt wurde, eine ipsilaterale Zunahme des TMV aufwiesen. Ursächlich für diesen Befund der temporären TMV Verdickung könnte ein anfängliches ischämisches retinales Ödem sein, welches sich im Laufe der Zeit normalisiert. Retinale Ödeme nach retinaler Ischämie sind im Rahmen des OIS beschrieben.⁵¹ Einen anderen Grund könnte eine übermäßige reflektorische Gefäßproliferation oder eine venöse Dilatation der Retinaäste aufgrund der retinalen Ischämie sein, die sich im Laufe der Zeit normalisiert. Der vaskuläre Gesamtdurchmesser geht in das TMV mit ein. Auch die vaskulären retinalen Veränderungen sind im Rahmen des (vor allem anfänglichem asymptomatischen) OIS bekannt.⁵¹ Eine Normalisierung, im Sinne einer Rückbildung der vaskulären Veränderungen, bzw. der retinalen Ödeme wurde bisher nicht beschrieben. Leider konnten bei keinem der drei Patienten mit ACC-Verschluss OCT-Aufnahmen ausgewertet werden. Da sich das Ausmaß der ACR-Blutflusseinschränkung bei diesen Patienten am größten darstellte, wären die morphologischen Analysen hier besonders interessant. Ein wichtiger Faktor der in die Betrachtung der OCT-Ergebnisse berücksichtigt werden muss, ist die hohe Ausschlussrate an Patienten aufgrund messwertverändernder Retina-Befunden.

6.1.2.1. Patientenausschluss OCT Auswertung

Da in dieser Arbeit die Retinaschichtdicken, bzw. -volumina unabhängig von manifesten retinalen Störungen untersucht werden sollten, haben wir Patienten mit messwertverändernden Befunden im OCT nach der deskriptiven Auswertung aus der

quantitativen statistischen Auswertung ausgeschlossen. Daraus ergibt sich bei einem älteren, multimorbiden Kollektiv wie in dieser Arbeit eine hohe Ausschlussrate von Patienten mit messwertverändernden Retinopathologien. Von 27 Patienten konnten lediglich 15 Patienten (55,6%) in die Auswertung der quantitativen morphologischen OCT- und funktionellen Untersuchungen eingeschlossen werden. Andere OCT Studien mit einem älteren Patientenkollektiv zeigen ebenfalls hohe Ausschlussraten. Bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (mittleres Alter 56 Jahre) konnten immerhin 144 der 184 OCT-Scans (78,3%) verwendet werden.⁷⁹ In einer OCT-Studie von Parkinson Patienten (mittleres Alter 69 Jahre) konnten jedoch nur 111 von 194 OCT-Scans (56,3%) verwendet werden.⁸¹ Daraus ergibt sich für die OCT als diagnostische Methode neurologischer Erkrankungen, bzw. als Verlaufskontrolle bei älteren, multimorbiden Patienten eine deutliche Einschränkung in der Wertigkeit. Die Stärke der OCT-Parameter wie der RNFL Dicke, dem TMV, dem GCIPL-Volumen und dem ONHV liegt bei einer jüngeren Patientengruppe, wie etwa im Erkrankungsfeld der Multiplen Sklerose.

Die Ursachen, die zum Ausschluss der Patienten in diese Arbeit führten, sind vielfältig und sollen hier einzeln diskutiert werden:

Bei fünf Patienten wurden messwertverändernde Makulopathien (2 ipsilateral, 1 kontralateral, 2 beidseits) festgestellt. Davon zeigten vier Patienten (2 ipsilateral, 1 kontralateral, 1 beidseits.) basale Defekte der Makula, die nicht genauer spezifiziert werden konnten. Bei einem Patienten lag eine vorher nicht bekannte beidseitige diabetische Makulopathie vor. Zwei Patienten zeigten fokale Atrophien (1 ipsilaterale, 1 kontralaterale). Beide Atrophien betreffen die inneren retinalen Schichten, dem Versorgungsgebiet der ACR. Die Konfiguration der fokalen Atrophie deutet bei einem Patienten deutlich auf einen Verschluss eines basalen Retinaastes (ipsilateral) hin. Die fokale Atrophie (kontralateral) des zweiten Patienten hat keine übliche AAV-Konfiguration, eine ischämische Genese liegt jedoch ebenfalls nahe, siehe Abb. 20. Da die Messwerte aufgrund der Atrophien deutlich verändert sind, schließe ich die Patienten von der weiteren Auswertung aus. Bei einem Patienten zeigte sich ein ausgeprägtes Traktionsödem (ipsilateral). Das retinale Volumen ist durch das intraretinale Ödem im Bereich zwischen Makula und Papille deutlich vergrößert. Zwei Patienten litten an einer einseitigen Amblyopie (beide kontralateral). Die Amblyopie ist definiert als eine frühe erworbene Störung, bei der die Sehleistung trotz

optimal korrigierter Sehschärfe, ohne organische Ursache, verringert ist.⁹⁸ Es konnte gezeigt werden, dass Amblyopien morphologische Veränderungen an der Netzhaut verursachen können. Unterschiede wurden detektiert in der RNFL Dicke⁹⁹, der Makula-Dicke und dem fovealen Volumen^{100,101}, sowie dem Nervus Optikus¹⁰². Die Ergebnisse sind nicht immer einheitlich, zeigen jedoch in der Mehrzahl der Studien Unterschiede in bestimmten Messgrößen, weshalb die Patienten mit Amblyopie von der weiteren OCT- und funktionellen Auswertung ausgeschlossen wurden. Die Ergebnisse der ACR-Flussmessungen konnten verwendet werden, da gezeigt wurde, dass im Gegensatz zur Morphologie die retrobulbären Blutflussgeschwindigkeiten nicht durch eine Amblyopie beeinträchtigt werden.¹⁰³ Ein Patient hatte eine Sehnerventzündung (kontralateral) in seiner Anamnese. Sehnerventzündungen können die OCT-Messwerte verändern, da sie zu einer deutlichen Abnahme der RNFL Dicke und GZ-Schicht führen können.¹⁰⁴ Ein Patient hat die OCT- und funktionelle Untersuchung aufgrund einer akuten Erkrankung abgesagt. Die vorher erhobenen sonographischen Daten wurden verwendet.

6.1.3. Ergebnisse der NO-Dickenmessung

Die Ergebnisse zeigen für die Gesamtkohorte keine signifikanten Seitenunterschiede. In den Gruppenanalysen fällt der signifikante Seitenunterschied in Gruppe 2 (KS $\geq 80\%$, nicht-aktivierte OA; n=7) sowohl für die ONSD ($p=0,028$) als auch für die OND ($p=0,027$) auf. Beide NO-Dicken sind auf der Seite mit KS signifikant größer. Dieser Seitenunterschied zeigt sich allerdings nicht in Gruppe 3 (KS $\geq 80\%$, aktivierte OA, n=12), in der eine signifikante Reduktion des Blutflusses gezeigt wurde. Der verminderte Blutfluss als Ursache des signifikanten Unterschiedes der NO-Dicken in Gruppe 2 ist somit unwahrscheinlich. In dem zusätzlich durchgeführten statistischen Verfahren zur Korrektur multipler Tests nach Bonferoni-Holm konnte sich die Signifikanz zudem nicht bestätigen.

Die genaue Dickenbestimmung des NO mittels DUS ist nicht immer einfach. In der Durchführung der Methode gab es häufig nicht-eindeutige Befunde, bei 14 Augen (25,9%) wurde der Mittelwert nach Mehrfachmessung benutzt, um einen möglichen Messfehler gering zu halten. Dennoch kann eine gewisse Messunschärfe nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund der negativen Ergebnisse wurde von einer ausführlichen Ergebnisdarstellung der NO-Dickenmessung abgesehen. Bisher wurden die NO-Dicken in Abhängigkeit der ACR Flussgeschwindigkeiten meines Wissens nach noch nicht untersucht.

6.1.3.1. Patienten mit Verschluss der A. carotis communis

Von den drei Patienten mit ACC-Verschluss konnten von zweien die NO-Dicken erhoben werden, siehe Tabelle 40.

Tabelle 40: Ergebnisse der sonographischen NO-Dickenmessung. Patient 3 brach den weiteren Studienverlauf nach den ACR-Flussmessungen ab.

		Seite ohne ACC-Verschluss	Seite mit ACC-Verschluss
ONSD in cm	Patient 1	0,594	0,505
	Patient 2	0,567	0,567
	Patient 3	--	--
OND in cm	Patient 1	0,382	0,332
	Patient 2	0,369	0,379
	Patient 3	--	--

Bei Patient 1 findet sich auf der ipsilateralen Seite des ACC-Verschlusses eine diagnostizierte nicht-arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAAION). Die NAAION ist die häufigste ischämische Störung des Sehnervs. Die genaue Ätiologie ist nicht ganz klar. Eine multifaktorielle Genese wird angenommen, bei der anatomische Faktoren und mikrovaskuläre Störungen zusammenkommen. Risikofaktoren sind neben anatomischen Besonderheiten des Sehnervkopfes die Arteriosklerose, aHTN, Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie.¹⁰⁵ Die NAAION steht gewöhnlich jedoch nicht im Zusammenhang mit der KS.¹⁰⁶

In unserem Fall (Patient 1) konnte ein deutlicher Seitenunterschied der NO-Dicken festgestellt werden: Die NO-Durchmesser mit und ohne Markscheide sind im Vergleich zur Gesamtkohorte auf der Verschlussseite kleiner als auf der Gegenseite, siehe Tabelle 41. Die OCT-Untersuchung war bei diesem Patienten aufgrund einer Bulbusdeformität nicht möglich. Ein Zusammenhang zwischen einer drastischen Ischämie aufgrund des ACC-Verschluss und der diagnostizierten NAAION, bzw. der

morphologischen okulären Veränderungen (Bulbusform, NO-Dicke) ist anzunehmen. Die Patientin leidet zudem unter einem kompletten Visusverlust der Seite mit KS.

Tabelle 41: Fallbeispiel zur sonographischen NO-Dickenmessung. Patient 1 mit einseitigem ACC-Verschluss und ipsilateraler NAAION zeigt einen deutlichen Seitenunterschied der NO-Dicken mit (ONSD) und ohne (OND) Markscheide. Die Ergebnisse der Gesamtkohorte (N=27) sind gegenübergestellt. KS Karotisstenose, gemeint sind auch ACI-Verschlüsse.

		Seite ohne KS/ ACC-Verschluss	Seite mit KS/ ACC-Verschluss
ONSD (cm ±SA)	Patient 1	0,594	0,505
	Gesamtkohorte	0,477 ±0,060	0,480 ±0,066
OND (cm ±SA)	Patient 1	0,382	0,332
	Gesamtkohorte	0,291 ±0,045	0,300 ±0,042

Das Ergebnis dieses Fallbeispiels deckt sich nicht mit den Ergebnissen anderer Arbeiten. Gerling et al. 1997 konnten in einer sonographischen Analyse des NO-Durchmessers bei Patienten mit NAAION keine signifikanten Seitenunterschiede finden.¹⁰⁷ Li et al. 1999 fanden hingegen bei 32 von 40 sonographisch untersuchten Augen mit NAAION eine Schwellung des NO.¹⁰⁸ Ein möglicher Grund der Diskrepanz kann die zugrundeliegende Erkrankung meines Beispielpatienten sein, keiner der untersuchten Patienten der zitierten Studien litt an einem ACC-Verschluss. Eine Re-evaluierung der Diagnose NAAION wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt.

6.1.4. Ergebnisse der funktionellen Untersuchungen

Die Ergebnisse der funktionellen Testungen zeigen keine signifikanten Seitenunterschiede. KS können durch embolische Infarkte oder dem OIS zu akuter oder langsamer Verschlechterung des Visus führen.^{49,109} Durch den Ausschluss von Patienten mit messwertverändernden Pathologien der Retinamorphologie wurden wahrscheinlich auch Patienten mit eingeschränkter Funktion der Retina ausgeschlossen. Die übrige Kohorte (N=15) zeigt in der funktionellen Testung keine signifikanten Seitenunterschiede.

6.2. Patientenkollektiv

6.2.1. Demographische Ergebnisse

Die hier rekrutierte Kohorte entspricht in den demographischen und klinischen Ergebnissen den allgemeinen Erwartungen gemäß der Epidemiologie der KS.⁸ Der Großteil der Patienten der Gesamtkohorte ist männlich (17 von 27; 63%) und es sind vor allem ältere Menschen betroffen (Durchschnittliches Alter \pm SA: 61 \pm 10 Jahre). Die vaskulären Risikoerkrankungen wie aHTN (66,7%) und HLP (51,9%) sind am häufigsten vertreten, sowie andere Erscheinungsformen der Arteriosklerose (KHK 25,9%; pAVK 11,1%). Als klinische Manifestationen der KS sind am häufigsten die TIA (44,4% TIA; davon 58,3% Amaurosis fugax) und der Schlaganfall (33,3%) zu finden.⁸ Andere Studien, die Patienten mit KS untersuchen, kommen zu ähnlichen Ergebnissen, teilweise mit einem deutlich höheren Anteil der männlichen Patienten, siehe Tabelle 42. Die Unterschiede in der Geschlechterverteilung könnten an den unterschiedlichen Einschlusskriterien der jeweiligen Kohorte liegen. Hu et al. 1993 untersuchten Patienten, die mit TIA und kleinen Schlaganfällen im Krankenhaus aufgenommen wurden, Costa et al. 1997 untersuchten nur Patienten mit hochgradigen KS (>70% NASCET, entspricht 80% ECST), Päivänsalo et al. rekrutierten ebenfalls Patienten ohne KS um die Hämodynamik in Abhängigkeit des Stenosegrades zu untersuchen. Der im Vergleich teilweise etwas höhere Anteil weiblicher Patienten in meiner Kohorte könnte mit der geringeren Fallzahl oder dem Einschlusskriterium „einseitige KS“ zusammenhängen.

Tabelle 42: Vergleich der demographischen Ergebnisse meiner Kohorte mit denen anderer Studien.

	Anteil männlicher Patienten von Gesamtkohorte	Alter in Jahren MW \pm SA (falls angegeben)
Hu et al. 1993	59 von 66 (89,4%)	63 \pm 12
Costa et al. 1997	44 von 56 (78,6%)	64 \pm 9
Päivänsalo et al. 1999	58 von 36 (61,7%)	63
Meine Arbeit	17 von 27 (63,0%)	61 \pm 10

6.2.2. Patientengruppen

Es konnten für jede definierte Gruppe Patienten rekrutiert werden.

Andere Studien teilen ihre Kohorten allein anhand des Stenosegrades ein.^{37,38,94} Ziel unserer Gruppeneinteilung war es, das erwartete Ausmaß der retrobulbären Flussreduktion in Abstufungen zu zeigen, um mögliche Folgen der Retina differenzierter bewerten zu können. Deshalb geschieht die Einteilung der Gruppen in dieser Arbeit nach hämodynamischen Kriterien. KS führen ab einem Stenosegrad von 50-60% zu signifikanten Veränderungen des lokalen Blutflusses und erst ab einem Stenosegrad von $\geq 80\%$ zu detektierbaren prä- und poststenotischen Strömungsstörungen sowie der Aktivierung von Kollateralwegen.⁵⁶ KS $\geq 80\%$ werden als hämodynamisch relevant bezeichnet und führen unter anderem zu einer signifikanten Flussreduktion in den ipsilateralen retrobulbären Gefäßen.³⁵⁻³⁸ Als zusätzliches Kriterium haben wir die Aktivierung des Kollateralweges über die OA definiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Blutflussgeschwindigkeiten der ACR bei KS-Patienten mit aktivierter OA signifikant niedriger sind als bei Patienten mit ähnlichem Stenosegrad und nicht-aktivierter OA.³⁹ Eine weitere hämodynamische Einschränkung ist bei Patienten mit ACC-Verschluss zu vermuten, da in dieser Konstellation das Blut der ipsilateralen OA weder über die gleichseitige ACI noch über die gleichseitige ACE kommen kann, sondern über Kollateralwege von der kontralateralen ACC oder über die VA kommen muss. In der Literatur wurde die retrobulbäre Hämodynamik bei Patienten mit ACC-Verschluss bisher nicht systematisch untersucht.

Gruppe 1 umfasst daher mittel- bis hochgradige KS mit Stenosegraden zwischen 50 - 79%, Gruppe 2 hochgradige KS $\geq 80\%$ mit nicht-aktivierter OA, Gruppe 3 hochgradige KS $\geq 80\%$ mit aktivierter OA und Gruppe 4 Patienten mit ACC-Verschluss.

Auf Grund der geringen Patientenzahl in Gruppe 4 (ACC-Verschluss, N=3) wurde diese jedoch separat betrachtet.

Auffällig ist, dass der Anteil an Frauen in Gruppe 2 am höchsten ist (71,4%), siehe Tabelle 10. Ob Frauen seltener den Kollateralweg über die OA aktivieren, wird in der Literatur nicht diskutiert. Aufgrund der geringen Gruppengröße gehen wir von einer zufälligen Verteilung aus.

6.2.3. Patientenanzahl

Eine Schwäche dieser Studie ist die geringe Patientenzahl, vor allem in der Auswertung der OCT- und funktionellen Untersuchungen. Die Aussagekraft der Arbeit wird dadurch eingeschränkt und kleinere Effekte im Seitenvergleich könnten durch die geringere statistische Power eventuell nicht als signifikant erfasst werden. Trotzdem lassen die Daten eine Einschätzung zu, wenn man sich dieser Einschränkung bewusst ist.

Ein Grund für die geringe Patientenanzahl in dieser Arbeit kann die Entscheidung für den intraindividuellen Vergleich der morphologischen und funktionalen Parameter zwischen der Seite mit KS und der Seite ohne KS und die danach gewählten Ein- und Ausschlusskriterien sein. Ein großer Anteil der 530 vorselektierten Patienten schied aufgrund einer zusätzlichen kontralateralen KS $\geq 50\%$ aus. Die symmetrische Manifestation der Arteriosklerose war häufiger zu finden als die asymmetrische. Weitere Gründe für einen Ausschluss waren eine durchgeführte oder unmittelbar geplante Operation des Verschlussprozesses oder dokumentierte Erkrankungen der Augen. In der Arbeit von Costa et al. (1997) kam es ebenfalls zu geringeren Patientenzahlen, bei der Betrachtung von einseitigen KS: Von den 65 Patienten mit höhergradigen KS ($>70\%$ nach NASCET, entspricht $>80\%$ nach ECST) hatten nur 25 (38,5%) eine asymmetrische KS (Stenoseseite $>70\%$ NASCET ($>80\%$ ECST), kontralaterale Seite $<50\%$).³⁸ Eine stattgehabte operative Versorgung, oder Erkrankungen der Augen waren in dieser Arbeit keine Ausschlusskriterien.

Die konservativ behandelte, einseitige KS bei Patienten ohne Augenerkrankungen ist eine seltene Erkrankung. Größere Fallzahlen hätten vielleicht mit dem interindividuellen Vergleich von Augen mit vorgeschalteter KS und Augen ohne vorgeschaltete KS generiert werden können. Die Schwierigkeit läge dann in einer Kontrollgruppe mit entsprechender Demographie und Nebenerkrankungsprofil. Wir haben uns für den intraindividuellen Vergleich entschieden, da nur so die systemischen Faktoren (Alter, Nebenerkrankungen) vergleichbar auf beide Augen wirken.

6.3. Verwendete Methodik

6.3.1. Duplexsonographie zur Stenosegradbestimmung

Die DUS ist das günstigste und risikoärmste Diagnoseverfahren in der Beurteilung einer extrakraniellen KS und bietet gerade bei fortgeschrittenen Befunden mit Stenosegraden

zwischen >70% eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität (Angaben variieren: Stenosegrad 70 – 99%: Sensitivität 0,84 – 0,92; Spezifität 0,77 – 0,90. ACI-Verschlüsse: Sensitivität 0,94 – 0,98 ; Spezifität 0,99 – 1,00).^{110,111} Verfahren wie die CTA verwenden Kontrastmittel, die beispielsweise zu Nierenschäden führen können. Die MRA ist nicht so schnell und einfach verfügbar. Die Schwächen der DUS liegen bei lang gestreckten, oder sehr weit distal gelegenen Plaques, sowie bei starker Kalzifizierung.¹¹² In dieser Arbeit wurde der Großteil der Patienten (26 von 30) im neurosonologischen Labor der Klinik für Neurologie der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte von einem Arzt untersucht. Die übrigen vier Patienten wurden von einem Arzt im KEH Berlin untersucht. Beide Ärzte sind erfahrene und qualifizierte DUS-Untersucher, alle Untersuchungen wurden nach den aktuellen Kriterien der DEGUM durchgeführt.

Eine fehlende oder ungenaue Winkelkorrektur kann zu erheblicher Fehleinschätzung des Stenosegrades führen, ebenso wie das Vorhandensein von zusätzlichen hochgradigen Stenosen im Kopf-Hals-Bereich, die durch einen resultierenden Mehrfluss zu falsch-hoher Stenosegraduierung führen können.⁵⁶ Aus diesen Gründen wurden stets alle Gefäße des Kopf-Hals-Bereichs nach relevanten Stenosen untersucht und auf eine adäquate Einstellung des Beschallungswinkels geachtet. Mit einer groben Fehleinschätzung der Stenosegrade ist nicht zu rechnen.

6.3.2. Einschätzung der retrobulbären Hämodynamik mittels DUS

In unserer Arbeit haben wir uns für die orbitale DUS entschieden. Sie ist nicht-invasiv, schnell und einfach durchzuführen und erzielt in der Bewertung der retrobulbären Hämodynamik valide Ergebnisse.^{37,41} Seit den siebziger Jahren wurde mit unterschiedlichsten Verfahren versucht, die orbitale Hämodynamik bei KS zu bestimmen. Neben invasiven Methoden wie der retinalen Fluoreszin-Angiographie⁵⁰ kamen verschiedene nicht-invasive Verfahren wie die Messung des Blutdruckes der OA mittels okulärer Pneumoplethysmographie^{37,40}, die okuläre Pulsamplituden- und Augeninnendruckmessung mittels Tonometer¹¹³ sowie die systolischen und diastolischen Blutflussgeschwindigkeiten der OA, der ACR und der ACPB mittels Duplexsonographie³⁵ zum Einsatz. Alle Methoden konnten die Einschränkungen der retrobulbären Durchblutung bei hochgradigen KS zeigen. Im methodischen Vergleich

und der täglichen Routine hat sich jedoch die okuläre Duplex-Sonographie und im Besonderen die Beurteilung der maximalsystolischen Flussgeschwindigkeit der ACR zur indirekten Bestimmung einer KS hervorgetan.^{37,40,41}

Unsere erzielte Detektionsrate der ACR liegt bei 93% der Augen. Bei vier Augen konnte die ACR nicht dargestellt werden. Ursächlich können unruhige Patienten auf Grund der als unangenehm empfundenen Untersuchungssituation oder falsche Geräteeinstellungen sein. Keiner der Patienten hatte die klinischen Beschwerden eines Zentralarterienverschlusses. Da wir den intraindividuellen Vergleich benutzen, mussten wir drei Patienten von der ACR Auswertung ausschließen.

In der Beurteilung der Daten ist zu berücksichtigen, dass die Untersucher der ACR-Blutflussgeschwindigkeiten in Bezug zur Seite der KS nicht verblindet waren. Um diesen potenziellen Fehler zu vermeiden, wären zwei sonographische Untersucher nötig gewesen. Einer führt die extra- und intrakranielle Untersuchung durch, ein anderer, verblindeter Untersucher die Messungen der ACR-Blutflussgeschwindigkeiten. Eine andere Möglichkeit wäre, erst die ACR-Blutflussmessung durchzuführen und anschließend die Stenosegraduierung.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle in der Messung der ACR-Flussgeschwindigkeiten mittels orbitaler DUS ist die fehlende Winkelkorrektur. Da mit Hilfe der visuellen Kontrolle während der DUS jedoch darauf geachtet wurde, dass der NO in Schallrichtung zu liegen kommt, sind Schallwinkel $>20^\circ$ sehr unwahrscheinlich. Der mögliche systematische Fehler bleibt dadurch vernachlässigbar klein und unter 6%, siehe Tabelle 3.

6.3.3. Einschätzung der NO-Dicke mittels DUS

Für die Einschätzung der NO-Dicken haben wir uns in dieser Arbeit für die sonographische transbulbäre Dickenmessung des NO entschieden. In der Gegenüberstellung zur MRT zeigte die sonographische Messung der NO-Dicken vergleichbare Ergebnisse (mittlerer Unterschied $<5\%$).¹¹⁴

Das Verfahren kommt bisher vor allem in der Diagnostik eines erhöhten intrakraniellen Druckes (erhöhter intrakranieller Druck bei ONSD $\geq 0,580$ cm)

und der Therapiekontrolle nach Liquorpunktionen zum Einsatz.^{64,115} Des Weiteren konnten ebenfalls Veränderungen des ONSD unter hyperbarer Hypoxie gezeigt werden.¹¹⁶

6.3.4. Einschätzung der retinalen Veränderungen durch OCT-Messung

Mit der OCT sind hochauflösende Aufnahmen der einzelnen retinalen Schichten möglich. Bisher wurde die OCT bei KS-Patienten wenig eingesetzt. Bei manifesten ischämischen Störungen des Auges konnten morphologischen Veränderungen mittels OCT beschrieben werden. Bei Patienten mit retinalem Zentralarterienverschluss (ZAV) und nicht-arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (NAAION) konnten Dotan et al. 2014 signifikante Verdünnungen der RNFL- und Makuladicke zeigen und Unterschiede zwischen beiden Entitäten herausarbeiten.¹¹⁷ Des Weiteren wurden Gefäßmerkmale von Willerslev et al. 2014 mittels SD-OCT beschrieben, die sich bei abnormaler retinaler Hämodynamik bei Patienten mit OIS oder retinalen Gefäßverschlüssen von gesunden Augen unterschieden.¹¹⁸ Eine Untersuchung, ob die subklinische Minderperfusion aufgrund von KS einen Einfluss auf die retinalen Schichtdicken, bzw. -volumina hat, liegt nach meinem Wissen bislang nicht vor. Eine umfassende ophthalmologische Untersuchung wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Ziel war die Erprobung der Methode OCT bei Patienten mit KS. Im Hinblick auf unsere Ergebnisse wären zusätzliche ophthalmologische Untersuchungen z.B. mit der Fluoreszenzangiographie sinnvoll gewesen, um retinale Veränderungen besser einschätzen zu können.

6.3.5. Funktionelle Messungen

Die Untersuchung der Kontrastsehschärfe unter verschiedenen Lichtbedingungen mit dem Functional Acuity Contrast Test (FACT) ist eine sensible Methode um funktionelle Einschränkungen bei neurodegenerativen Schäden zu erfassen.⁸⁹

Die funktionellen Messungen wurden unter korrigierten Bedingungen durchgeführt, d.h. Sehhilfen die einen Refraktionsfehler des Patienten ausgleichen, wurden verwendet. Eine mögliche Fehlerquelle ist, dass ein möglicherweise bestehender, nicht-korrigierter Refraktionsfehler des Patienten die Messergebnisse verfälschen könnte. Eine individuelle Messung der sphärischen Refraktion wäre hier wünschenswert.

6.4. Mögliche Gründe für das negative Ergebnis

Die signifikant eingeschränkten retrobulbären Flussgeschwindigkeiten scheinen von der Retina toleriert zu werden. Die Versorgung wird über die beschriebenen Kollateralwege sichergestellt und bleibt suffizient: die morphologischen und funktionellen Analysen zeigen keine Seitenunterschiede. Neben der Limitierung dieser Arbeit aufgrund der geringen Fallzahl, sowie der Frage nach alternativen OCT-Parameter zur Erfassung emboligener Defekte der Retina, sind folgende Punkte zu bedenken:

6.4.1. Asymmetrische Effekte an der Retina

Systemische Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus oder Arteriosklerose können zu vielfältigen morphologischen Veränderungen der Retina und ihrer Gefäße, beispielsweise in Form von arterieller Konstriktion, venöser Dilatation, Tortuositas, retinalen Hämorrhagien, Cotton-Wool-Flecken, Mikroaneurysmen, retinalen Ödeme, Neovaskularisationen, u.v.a. führen.^{119–121}

Anhand von OCT-Studien konnte zudem gezeigt werden, dass Faktoren wie das Alter oder ein Vitamin D-Mangel zu einer signifikanten Abnahme der RNFL Dicke, bzw. der Makuladicke führt.^{122–124}

Ein potenzieller Fehler kann in der Annahme liegen, dass die genannten systemischen Faktoren einen seitengleichen Einfluss auf die Morphologie und Funktion der Retina haben. Besonders in kleineren Kohorten kann eine zufällig asymmetrische Verteilung der beschriebenen Faktoren zu falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnissen führen. Ebenso muss die Annahme, dass die Arteriosklerose in Form der einseitigen KS nur als asymmetrischer Faktor wirkt, mit Vorsicht betrachtet werden. In der hier rekrutierten Kohorte zeigen sich neben der einseitigen KS mäßige Anzeichen der Arteriosklerose in den Kopf- und Halsgefäßen. Bei vier Patienten (14,8%) zeigen sich kontralaterale ACI-Stenosen von etwa 40%, siehe Tabelle 9. Ein geringeres Ausmaß an Ablagerungen wurde in dieser Studie nicht erfasst. Es ist beschrieben, dass auch KS <50% durch thrombembolische Ereignisse ein OIS auslösen können.^{51,125} In der deskriptiven Auswertung der OCT-Scans finden sich sowohl ipsilateral als auch kontralateral zur KS fokale Atrophien, die auf ein embolisches Ereignis zurückgeführt werden können, siehe Abb. 20C/D.

6.4.2. Mikrovaskuläre Störungen der Retina

In dieser Arbeit werden Retinadicken sowie -volumina untersucht (RNFL Dicke, TMV, GCIPL Volumen, ONHV). Die Gefäße werden nur indirekt (Gesamtdurchmesser der retinalen Gefäße gehen ins TMV ein) untersucht. Eine systematische Analyse der retinalen Gefäße sowie möglicher mikrovaskulärer Störungen mittels OCT könnte hilfreiche Informationen bringen, die mit den hier verwendeten Parametern vielleicht nicht ausreichend abgedeckt werden.

Mizener et al. (1997) untersuchten eine Kohorte von Patienten mit OIS, bei denen 56% der Patienten ein Diabetes mellitus aufwies.¹²⁵ Das OIS tritt meist einseitig, ipsilateral zu einer hochgradigen ACI-Stenose oder einem ACI-Verschluss auf, eine diabetische Retinopathie manifestiert sich meist beidseitig.⁵¹ Dieses Ergebnis spricht für die Hypothese, dass eine Minderperfusion allein nicht unbedingt zu morphologischen oder funktionalen Veränderungen der Retina führt, sondern dass es sich möglicherweise um ein Zusammenspiel aus verschiedenen Faktoren handeln könnte, bei dem sich die Einflüsse von mikrovaskulären Erkrankungen, wie dem Diabetes mellitus, und der Minderperfusion aufgrund von KS gegenseitig verstärken.

6.5. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse meiner Arbeit deuten darauf hin, dass eine chronisch eingeschränkte retinale Hämodynamik keine messbaren Auswirkungen auf die retinale Struktur oder Funktion zu haben scheint. Die Versorgung über die retrograde OA stellt sich für die Retina als suffizient dar.

Aufgrund der gezeigten Veränderung der TMV bei Patienten mit „jüngerer“ Diagnose der KS wäre eine Studie von Patienten mit aktueller Erstdiagnose der KS sinnvoll, um akute Veränderungen der Retinastruktur zu untersuchen. Ebenso könnte eine Studie bei Patienten mit einem akutem Schlaganfall oder einer symptomatischen KS sinnvoll sein, um einen emboligenen retinalen Schaden im OCT, wie ihn Wang et al. und Xu et al. postulieren,^{45,46} zu untersuchen und eine spezifische Definition herauszuarbeiten. Die Arbeit liefert außerdem weitere Diskussionspunkte für eine Einschränkung der OCT bei älteren Patientenkohorten.

7. Datentabelle

Tabelle 43a: Datentabelle aller erhobenen Messwerte. *Gruppe 1* KS 50-79%; *Gruppe 2* KS≥80%, nicht aktivierte OA; *Gruppe 3* KS≥80%, aktivierte OA; *Gruppe 4* ACC-Verschluss; *ED* Erstdiagnose der KS.

ID	Seite	Sex	Alter (Jahre)	KS	Stenose (%)	ED KS (Monate) miss=-1	Gruppe	ACoA	ACoP	ACP	OA	ACR syst. (m/s) miss.= -1	ACR diast (m/s) miss.= -1
1	re.	m	64	no-KS	<50	0	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	-1	-1
1	li.	m	64	KS	55	5	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	-1	-1
2	re.	m	73	no-KS	<50	0	3	n.darst.	n.darst.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.089	0.018
2	li.	m	73	KS	Verschl.	113	3	n.darst.	n.darst.	n.aktiv.	aktiv.	0.0894	0.0308
3	re.	m	66	no-KS	<50	0	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.09	0.028
3	li.	m	66	KS	55	34	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.112	0.054
4	re.	m	64	KS	70	6	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.darst.	0.161	0.057
4	li.	m	64	no-KS	<50	0	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.darst.	0.157	0.055
5	re.	m	72	no-KS	<50	0	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	-1	-1
5	li.	m	72	KS	<80	6	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.08	0.022
6	re.	m	63	KS	85	98	2	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	n.darst.	0.118	0.04
6	li.	m	63	no-KS	<50	0	2	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.138	0.042
7	re.	m	63	no-KS	<50	0	2	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.109	0.026
7	li.	m	63	KS	>80	6	2	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	n.darst.	0.121	0.032
8	re.	w	70	no-KS	<50	0	2	aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.093	0.023
8	li.	w	70	KS	>80	177	2	aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	n.darst.	0.117	0.039
9	re.	m	67	KS	70	22	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.096	0.017
9	li.	m	67	no-KS	<50	0	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.101	0.032
10	re.	m	45	no-KS	<50	0	3	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.125	0.056
10	li.	m	45	KS	Verschl.	9	3	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	aktiv.	0.088	0.036
11	re.	w	49	KS	Verschl.	75	3	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	aktiv.	0.142	0.061
11	li.	w	49	no-KS	<50	0	3	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	n.darst.	0.183	0.068
12	re.	w	35	no-KS	<50	0	3	aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.167	0.054
12	li.	w	35	KS	Verschl.	4	3	aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	aktiv.	0.079	0.022
13	re.	w	61	KS	50	2	1	n.darst.	n.darst.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.109	0.039
13	li.	w	61	no-KS	<50	0	1	n.darst.	n.darst.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.108	0.032
14	re.	w	64	KS	>80	169	3	aktiv.	aktiv.	aktiv.	aktiv.	0.155	0.059
14	li.	w	64	no-KS	<50	0	3	aktiv.	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.151	0.052
15	re.	m	55	no-KS	<50	0	3	aktiv.	n.aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.099	0.020
15	li.	m	55	KS	Verschl.	14	3	aktiv.	n.aktiv.	aktiv.	aktiv.	0.078	0.009
16	re.	m	70	no-KS	<50	0	3	aktiv.	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.092	0.018
16	li.	m	70	KS	Verschl.	9	3	aktiv.	aktiv.	aktiv.	aktiv.	0.076	0.020
17	re.	w	50	no-KS	<50	0	2	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.130	0.029
17	li.	w	50	KS	Verschl.	49	2	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	n.darst.	0.079	0.021
18	re.	w	48	KS	98	1	3	n.aktiv	aktiv.	aktiv.	aktiv.	0.121	0.036
18	li.	w	48	no-KS	<50	0	3	n.aktiv	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.184	0.072
19	re.	w	59	no-KS	<50	0	2	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	-1	-1
19	li.	w	59	KS	Verschl.	49	2	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.104	0.025
20	re.	m	61	no-KS	<50	0	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.109	0.03
20	li.	m	61	KS	75	32	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.109	0.039
21	re.	w	71	no-KS	<50	0	2	aktiv.	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.107	0.0285
21	li.	w	71	KS	95	93	2	aktiv.	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.086	0.029
22	re.	m	59	KS	95	2	3	aktiv.	aktiv.	aktiv.	aktiv.	0.058	0.029
22	li.	m	59	no-KS	<50	0	3	aktiv.	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.105	0.033
23	re.	m	76	no-KS	<50	0	3	aktiv.	n.aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.106	0.022
23	li.	m	76	KS	>80	28	3	aktiv.	n.aktiv.	aktiv.	aktiv.	0.102	0.021
24	re.	m	61	KS	Verschl.	77	3	aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	aktiv.	0.095	0.041
24	li.	m	61	no-KS	<50	0	3	aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.153	0.059
25	re.	m	69	KS	65	58	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.11	0.021
25	li.	m	69	no-KS	<50	0	1	n.aktiv	n.aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.155	0.027
26	re.	w	58	no-KS	<50	0	2	n.aktiv	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.134	0.044
26	li.	w	58	KS	>80	44	2	n.aktiv	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.130	0.039
27	re.	m	58	no-KS	<50	-1	3	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	n.aktiv.	0.109	0.012
27	li.	m	58	KS	Verschl.	-1	3	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	aktiv.	0.096	0.020
28	re.	w	66	KS	Verschl.	32	4	aktiv.	aktiv.	aktiv.	aktiv.	0.079	0.036
28	li.	w	66	no-KS	<50	0	4	aktiv.	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.188	0.057
29	re.	m	72	KS	Verschl.	93	4	aktiv.	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.101	0.034
29	li.	m	72	no-KS	<50	0	4	aktiv.	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.155	0.045
30	re.	w	76	KS	Verschl.	22	4	aktiv.	aktiv.	aktiv.	n.darst.	0.0565	0.02
30	li.	w	76	no-KS	<50	0	4	aktiv.	aktiv.	aktiv.	n.aktiv.	0.0965	0.0265

Tabelle 43b: Datentabelle aller erhobenen Messwerte, Fortsetzung. RNLF Dicken: G gesamt, S superior, N nasal, I inferior, T temporal.

ID	Seite	ACR RI	ONSD	OND	OCT	RNFL_G	RNFL_S	RNFL_N	RNFL_I	RNFL_T	TMV	GCIPL
		miss.= -1	(cm) miss.= -1	(cm) miss.= -1	usable	(μm) miss=-1	(μm) miss=-1	(μm) miss=-1	(μm) miss=-1	(μm) miss=-1	(mm^3) miss=-1	(mm^3) miss=-1
1	re.	-1	0.536	0.349	ja	110	138	84	135	83	9.02	2.1
1	li.	-1	0.307	0.252	ja	105	142	84	118	78	9.06	2.09
2	re.	0.79	0.344	0.212	ja	103	139	68	132	74	8.53	1.9
2	li.	0.66	0.456	0.279	ja	98	131	56	132	73	8.42	1.81
3	re.	0.68	0.5425	0.3385	ja	101	123	82	131	69	7.95	1.83
3	li.	0.52	0.518	0.314	ja	97	126	76	128	60	7.9	1.79
4	re.	0.65	0.596	0.373	ja	85	101	60	87	91	8.74	1.92
4	li.	0.65	0.448	0.276	ja	98	134	74	101	82	8.62	1.91
5	re.	-1	0.456	0.296	ja	104	117	69	148	83	8.76	1.89
5	li.	0.72	0.552	0.348	ja	104	123	63	157	73	9.01	1.94
6	re.	0.66	0.483	0.279	ja	96	123	83	119	60	8.91	1.98
6	li.	0.7	0.466	0.231	ja	96	114	89	123	60	8.89	1.97
7	re.	0.76	0.492	0.266	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
7	li.	0.74	0.576	0.355	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
8	re.	0.76	0.403	0.213	nein	91	117	64	114	69	8	-1
8	li.	0.67	0.467	0.283	nein	96	121	87	118	61	8.01	-1
9	re.	0.84	0.514	0.337	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
9	li.	0.68	0.51	0.32	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
10	re.	0.56	0.51	0.332	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
10	li.	0.59	0.409	0.259	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
11	re.	0.57	0.497	0.334	ja	94	113	60	135	70	8.22	1.91
11	li.	0.63	0.523	0.348	ja	94	108	72	136	59	8.19	1.86
12	re.	0.68	0.474	0.303	ja	108	127	82	144	80	9.03	2.04
12	li.	0.72	0.523	0.356	ja	109	135	95	137	68	9.06	2.02
13	re.	0.64	0.393	0.195	ja	102	132	61	135	81	8.18	1.91
13	li.	0.70	0.412	0.197	ja	102	134	70	134	70	8.15	1.91
14	re.	0.62	0.516	0.329	nein	99	119	84	138	56	7.94	1.75
14	li.	0.66	0.456	0.312	nein	94	109	61	151	54	7.93	1.78
15	re.	0.80	0.519	0.34	ja	99	130	66	119	83	8.57	1.96
15	li.	0.89	0.397	0.235	ja	98	127	63	128	72	8.72	2.07
16	re.	0.81	0.585	0.324	nein	101	139	70	132	62	8.74	1.98
16	li.	0.73	0.516	0.342	nein	107	126	105	145	53	8.95	1.98
17	re.	0.77	0.494	0.293	nein	85	87	51	117	83	8.24	1.87
17	li.	0.74	0.490	0.293	nein	83	96	40	115	80	8.33	1.91
18	re.	0.71	0.442	0.275	ja	102	138	70	125	78	8.51	2.13
18	li.	0.61	0.428	0.292	ja	103	130	83	130	67	8.36	2.05
19	re.	-1	0.539	0.320	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
19	li.	0.77	0.552	0.324	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
20	re.	0.73	0.357	0.199	ja	99	138	59	123	78	9.03	2.09
20	li.	0.64	0.408	0.269	ja	100	143	69	128	58	8.97	2.09
21	re.	0.74	0.445	0.281	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
21	li.	0.67	0.488	0.303	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
22	re.	0.5	0.474	0.293	ja	95	128	64	116	70	8.66	1.96
22	li.	0.69	0.462	0.289	ja	91	124	65	117	57	8.4	1.9
23	re.	0.79	0.433	0.283	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
23	li.	0.8	0.426	0.249	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
24	re.	0.57	0.499	0.315	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
24	li.	0.61	0.502	0.298	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
25	re.	0.81	0.428	0.272	ja	85	96	83	110	52	8.37	1.75
25	li.	0.83	0.523	0.318	ja	84	107	80	103	47	8.36	1.76
26	re.	0.67	0.439	0.287	ja	117	138	101	161	70	9.47	2.2
26	li.	0.70	0.446	0.291	ja	119	140	101	179	57	9.45	2.2
27	re.	0.873	0.571	0.334	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
27	li.	0.803	0.580	0.334	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
28	re.	0.54	0.505	0.332	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
28	li.	0.7	0.594	0.382	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
29	re.	0.67	0.567	0.379	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
29	li.	0.71	0.567	0.369	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
30	re.	0.65	-1	-1	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
30	li.	0.73	-1	-1	nein	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

Tabelle 43c: Datentabelle aller erhobenen Messwerte, Fortsetzung. *KON_p* Kontrastsehschärfe unter photopischen Bedingungen, *KON_m* Kontrastsehschärfe unter mesopischen Bedingungen.

ID	Seite	ONHV (mm ³) miss.= -1	Visus miss.= -1	KON_p miss.= -1	KON_m miss.= -1	Amaur. fugax miss.= -1	Stroke miss.= -1	TIA miss.= -1
1	re.	1.1019	0.80	1.796	1.398	nein	nein	nein
1	li.	0.8454	1.00	1.993	1.559	nein	nein	nein
2	re.	1.4886	1.25	1.751	-1.000	nein	nein	nein
2	li.	1.4292	1.00	2.002	1.387	nein	nein	ja
3	re.	1.2519	0.25	1.893	1.420	nein	nein	nein
3	li.	0.9737	1.00	2.002	1.804	nein	nein	nein
4	re.	1.561	1.25	2.119	1.774	nein	nein	nein
4	li.	1.4514	1.60	1.975	1.933	nein	nein	nein
5	re.	1.0432	1.60	1.868	1.771	nein	nein	nein
5	li.	1.6553	1.25	1.919	1.792	nein	nein	nein
6	re.	1.1821	0.63	2.049	1.719	ja	nein	nein
6	li.	-1	1.60	2.183	2.159	nein	nein	nein
7	re.	1.0256	0.32	0.711	0.711	nein	nein	nein
7	li.	0.4648	0.50	1.305	1.096	nein	nein	nein
8	re.	1.1577	0.80	1.951	-1.000	ja	nein	nein
8	li.	0.6159	0.63	1.927	1.896	ja	nein	nein
9	re.	1.3346	0.63	1.804	1.370	nein	nein	nein
9	li.	1.3602	1.25	2.116	1.907	nein	nein	nein
10	re.	1.0285	0.40	1.871	1.748	nein	nein	nein
10	li.	0.9479	1.60	2.149	2.163	nein	nein	ja
11	re.	1.1152	1.25	1.982	1.771	nein	nein	nein
11	li.	-1	1.25	2.149	1.924	nein	nein	nein
12	re.	1.0316	1.00	1.811	1.161	nein	nein	nein
12	li.	1.1994	0.80	2.129	1.702	nein	ja	nein
13	re.	1.2774	1.25	2.062	1.636	nein	ja	nein
13	li.	1.3429	1.60	2.119	1.776	nein	nein	nein
14	re.	0.8781	1.00	1.913	1.655	nein	ja	nein
14	li.	0.6851	1.00	2.149	1.787	nein	ja	nein
15	re.	1.2719	1.25	2.048	1.812	nein	nein	nein
15	li.	1.2606	1.60	2.078	1.913	ja	ja	nein
16	re.	1.5208	0.63	1.735	1.683	nein	nein	nein
16	li.	1.4979	0.63	1.923	1.760	ja	nein	ja
17	re.	0.9613	1.00	1.842	1.721	nein	nein	nein
17	li.	0.7553	1.00	1.974	1.989	ja	nein	nein
18	re.	1.5565	0.50	1.939	1.833	nein	ja	nein
18	li.	1.3838	0.63	1.903	1.824	nein	nein	nein
19	re.	1.2089	1.00	-1.000	-1.000	nein	-1	-1
19	li.	0.4787	0.80	-1.000	-1.000	ja	-1	-1
20	re.	1.163	0.32	1.420	1.078	nein	nein	nein
20	li.	1.2784	0.50	1.774	1.185	nein	nein	nein
21	re.	0.5101	0.16	0.694	0.475	nein	nein	nein
21	li.	1.0606	1.00	2.001	1.571	nein	ja	ja
22	re.	0.9371	1.25	2.033	-1.000	nein	nein	nein
22	li.	1.2345	1.25	2.030	1.837	nein	nein	ja
23	re.	1.1088	0.80	1.796	1.335	nein	ja	nein
23	li.	1.5547	0.80	1.893	1.745	nein	nein	nein
24	re.	1.0427	1.25	2.118	1.939	nein	nein	nein
24	li.	1.0239	1.00	2.115	1.766	nein	nein	nein
25	re.	0.9353	0.80	1.871	1.693	nein	nein	nein
25	li.	1.0981	1.00	2.001	1.854	nein	nein	nein
26	re.	1.4255	1.25	-1.000	1.836	nein	nein	nein
26	li.	1.6702	1.00	-1.000	-1.000	nein	ja	nein
27	re.	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
27	li.	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
28	re.	-1	-1.00	-1.000	-1.000	ja	ja	ja
28	li.	-1	0.63	-1.000	1.666	nein	nein	nein
29	re.	1.031	1.00	1.853	1.433	nein	nein	nein
29	li.	0	0.20	0.475	0.000	nein	nein	nein
30	re.	-1	-1	-1	-1	ja	nein	nein
30	li.	-1	-1	-1	-1	nein	nein	ja

8. Literaturverzeichnis

1. Murray, C. J. L. *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **380**, 2197–2223 (2012).
2. World Health Organisation. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. [Internet Data], Access 2013, Aug, 14. at http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_16_death_from_stroke.pdf
3. Heuschmann, P. *et al.* *Frequency and Care of Stroke in Germany*. **37**, (2010).
4. Busch, M. A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E. & Gößwald, A. [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **56**, 656–60 (2013).
5. Thrift, A. G., Dewey, H. M., Macdonell, R. A., McNeil, J. J. & Donnan, G. A. Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). *Stroke J. Cereb. Circ.* **32**, 1732–1738 (2001).
6. Grau, A. J. *et al.* Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* **32**, 2559–66 (2001).
7. De Weerd, M., Greving, J. P., de Jong, A. W., Buskens, E. & Bots, M. L. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke* **40**, 1105–13 (2009).
8. Eckstein, H. H. *et al.* The Diagnosis, Treatment and Follow-up of Extracranial Carotid Stenosis: A Multidisciplinary German-Austrian Guideline Based on Evidence and Consensus. *Dtsch Arztebl Int* **110**, 468–76 (2013).
9. Hillen, T. *et al.* Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin ageing study. *J Intern Med* **247**, 679–88 (2000).
10. Fabris, F. *et al.* Carotid plaque, aging, and risk factors. A study of 457 subjects. *Stroke* **25**, 1133–40 (1994).
11. Fine-Edelstein, J. S. *et al.* Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* **44**, 1046–50 (1994).
12. Klop, R. B., Eikelboom, B. C. & Taks, A. C. Screening of the internal carotid

- arteries in patients with peripheral vascular disease by colour-flow duplex scanning. *Eur J Vasc Surg* **5**, 41–5 (1991).
13. O’Leary, D. H. *et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* **340**, 14–22 (1999).
 14. Lorenz, M. W., Markus, H. S., Bots, M. L., Rosvall, M. & Sitzer, M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* **115**, 459–67 (2007).
 15. Rundek, T. *et al.* Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology* **70**, 1200–7 (2008).
 16. Jahromi, A. S. *et al.* Progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* **50**, 292–8 (2009).
 17. José M. Valdueza, Stephan J. Schreiber, Jens-Eric Roehl & Randolph Klingebiel. *Neurosonology and Neuroimaging of Stroke*. (Georg Thieme Verlag, 2008).
 18. Mokri, B. Traumatic and spontaneous extracranial internal carotid artery dissections. *J Neurol* **237**, 356–61 (1990).
 19. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* **21**, 637–76 (1990).
 20. Norris, J. W., Zhu, C. Z., Bornstein, N. M. & Chambers, B. R. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* **22**, 1485–90 (1991).
 21. Inzitari, D. *et al.* The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* **342**, 1693–700 (2000).
 22. Giles, M. F. & Rothwell, P. M. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* **6**, 1063–72 (2007).
 23. Rothwell, P. M. Risk modeling to identify patients with symptomatic carotid stenosis most at risk of stroke. *Neurol. Res.* **27 Suppl 1**, S18–28 (2005).
 24. Goldstein, L. B. *et al.* Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **42**, 517–84 (2011).
 25. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Gemeinsame Leitlinie der DGN und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) Zugriff am: 14.08.2013. (2008). at <http://www.oegn.at/mitglieder/uploads/kap_024.pdf>
 26. Amarenco, P., Labreuche, J., Lavalley, P. & Touboul, P. J. Statins in stroke

- prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* **35**, 2902–9 (2004).
27. Bonati, L. H. & Fraedrich, G. Age modifies the relative risk of stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis—a pooled analysis of EVA-3S, SPACE and ICSS. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **41**, 153–8 (2011).
 28. Stingele, R. *et al.* Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol* **7**, 216–22 (2008).
 29. Rantner, B. *et al.* The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg* **57**, 619–626.e2; discussion 625–6 (2013).
 30. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* **351**, 1379–87 (1998).
 31. Rothwell, P. M. *et al.* Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* **361**, 107–16 (2003).
 32. Halliday, A. *et al.* 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* **376**, 1074–84 (2010).
 33. Spence, J. D. *et al.* Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol* **67**, 180–6 (2010).
 34. Rothwell, P. M. in *Lancet* **364**, 1122–3; author reply 1125–6 (2004).
 35. Lieb, W. E. *et al.* Color Doppler imaging provides accurate assessment of orbital blood flow in occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology* **98**, 548–552 (1991).
 36. Ho, A. C. *et al.* Color Doppler imaging of the ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology* **99**, 1453–1462 (1992).
 37. Hu, H. H., Sheng, W. Y., Yen, M. Y., Lai, S. T. & Teng, M. M. Color Doppler imaging of orbital arteries for detection of carotid occlusive disease. *Stroke J. Cereb. Circ.* **24**, 1196–1203 (1993).
 38. Costa, V. P. *et al.* Clinical findings and hemodynamic changes associated with severe occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology* **104**, 1994–2002 (1997).

39. Costa, V. P. *et al.* Collateral blood supply through the ophthalmic artery: a steal phenomenon analyzed by color Doppler imaging. *Ophthalmology* **105**, 689–693 (1998).
40. Smith, S. W., Angie, B., Cheek, R. & Stiglbauer, N. Internal carotid artery occlusion: diagnostic inaccuracy of the ocular pneumoplethysmography. *Angiology* **42**, 957–962 (1991).
41. Kerty, E. & Hørven, I. Ocular hemodynamic changes in patients with high-grade carotid occlusive disease and development of chronic ocular ischaemia. I. Doppler and dynamic tonometry findings. *Acta Ophthalmol. Scand.* **73**, 66–71 (1995).
42. Streifler, J. Y. *et al.* The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Arch. Neurol.* **52**, 246–249 (1995).
43. Feltgen, N., Schmidt, D. & Hansen, L. [Occlusion of the retinal artery]. *Ophthalmol. Z. Dtsch. Ophthalmol. Ges.* **100**, 651–665; quiz 666–667 (2003).
44. Mirshahi, A., Feltgen, N., Hansen, L. L. & Hattenbach, L.-O. Retinal vascular occlusions: an interdisciplinary challenge. *Dtsch. Ärztebl. Int.* **105**, 474–479 (2008).
45. Xu, L. *et al.* Localized retinal nerve fiber layer defects and arterial hypertension. *Am. J. Hypertens.* **26**, 511–517 (2013).
46. Wang, D. *et al.* Localized retinal nerve fiber layer defects and stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* **45**, 1651–1656 (2014).
47. Borruat, F. X., Bogouslavsky, J., Uffer, S., Klainguti, G. & Schatz, N. J. Orbital infarction syndrome. *Ophthalmology* **100**, 562–568 (1993).
48. Yang, S. W., Kim, S. Y., Chung, J. & Kim, K. B. Two cases of orbital infarction syndrome. *Korean J. Ophthalmol. KJO* **14**, 107–111 (2000).
49. Mendrinos, E., Machinis, T. G. & Pournaras, C. J. Ocular ischemic syndrome. *Surv. Ophthalmol.* **55**, 2–34 (2010).
50. Hansen, G. L. *et al.* Retinal angiographic blood flowmetry is reduced in the ocular ischaemic syndrome. *Dan. Med. J.* **60**, A4716 (2013).
51. Pielen, A., Junker, B., Goldammer, L., Schumacher, M. & Feltgen, N. [Ocular ischemic syndrome]. *Ophthalmol. Z. Dtsch. Ophthalmol. Ges.* **108**, 283–294; quiz 295 (2011).

52. Carter, J. E. Chronic ocular ischemia and carotid vascular disease. *Stroke J. Cereb. Circ.* **16**, 721–728 (1985).
53. Klijn, C. J. M. *et al.* Venous stasis retinopathy in symptomatic carotid artery occlusion: prevalence, cause, and outcome. *Stroke J. Cereb. Circ.* **33**, 695–701 (2002).
54. Kearns, T. P. & Hollenhorst, R. W. VENOUS-STASIS RETINOPATHY OF OCCLUSIVE DISEASE OF THE CAROTID ARTERY. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* **38**, 304–312 (1963).
55. Sivalingam, A., Brown, G. C. & Magargal, L. E. The ocular ischemic syndrome. III. Visual prognosis and the effect of treatment. *Int. Ophthalmol.* **15**, 15–20 (1991).
56. Widder, B. & Görtler, M. *Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien.* (Springer Verlag, 2004).
57. Trepel, M. *Neuroanatomie. Struktur und Funktion.* (Elsevier Urban & Fischer, 2008).
58. Sachsenweger, M., Klauß, V. & Nasemann, J. *Augenheilkunde.* (Thieme, 2002).
59. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* **337**, 1235–1243 (1991).
60. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N. Engl. J. Med.* **325**, 445–453 (1991).
61. Rothwell, P. M., Gibson, R. J., Slattery, J., Sellar, R. J. & Warlow, C. P. Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke* **25**, 2435–9 (1994).
62. Arning, C., Widder, B., von Reutern, G. M., Stiegler, H. & Görtler, M. [Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement]. *Ultraschall Med. Stuttg. Ger.* **1980 31**, 251–257 (2010).
63. Helmke, K. & Hansen, H. C. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension. I. Experimental study. *Pediatr. Radiol.* **26**, 701–705 (1996).
64. Helmke, K. & Hansen, H. C. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation

- of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension II. Patient study. *Pediatr. Radiol.* **26**, 706–710 (1996).
65. Huang, D. *et al.* Optical coherence tomography. *Science* **254**, 1178–81 (1991).
 66. Langenegger, S. J., Funk, J. & Töteberg-Harms, M. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using the eye tracker and the retest function of Spectralis SD-OCT in glaucomatous and healthy control eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **52**, 3338–3344 (2011).
 67. Drexler, W. & Fujimoto, J. G. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog. Retin. Eye Res.* **27**, 45–88 (2008).
 68. Van Velthoven, M. E. J., Faber, D. J., Verbraak, F. D., van Leeuwen, T. G. & de Smet, M. D. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog. Retin. Eye Res.* **26**, 57–77 (2007).
 69. Bock, M., Paul, F. & Dörr, J. [Diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: the value of optical coherence tomography]. *Nervenarzt* **84**, 483–492 (2013).
 70. Zimmermann, H. *et al.* Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **19**, 443–450 (2013).
 71. Albrecht, P. *et al.* Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **18**, 1422–1429 (2012).
 72. Oberwahrenbrock, T. *et al.* Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult. Scler. Int.* **2012**, 530305 (2012).
 73. Stricker, S. *et al.* Temporal retinal nerve fiber loss in patients with spinocerebellar ataxia type 1. *PloS One* **6**, e23024 (2011).
 74. Archibald, N. K., Clarke, M. P., Mosimann, U. P. & Burn, D. J. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 431–436 (2011).
 75. Pfueller, C. F. & Paul, F. Imaging the visual pathway in neuromyelitis optica. *Mult. Scler. Int.* **2011**, 869814 (2011).
 76. Brandt, A. U. *et al.* Patterns of retinal damage facilitate differential diagnosis between Susac syndrome and MS. *PloS One* **7**, e38741 (2012).
 77. Kaufhold, F. *et al.* Optic nerve head quantification in idiopathic intracranial hypertension by spectral domain OCT. *PloS One* **7**, e36965 (2012).
 78. Albrecht, P. *et al.* Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes.

- PloS One* **7**, e34891 (2012).
79. Roth, N. M. *et al.* Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* **20**, 1170–1176 (2013).
80. Schneider, E. *et al.* Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *PloS One* **8**, e66151 (2013).
81. Roth, N. M. *et al.* Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **29**, 1163–1170 (2014).
82. Bock, M. *et al.* Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **16**, 893–896 (2010).
83. Alamouti, B. & Funk, J. Retinal thickness decreases with age: an OCT study. *Br. J. Ophthalmol.* **87**, 899–901 (2003).
84. Oberwahrenbrock, T. *et al.* Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **19**, 1887–1895 (2013).
85. Tewarie, P. *et al.* The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. *PloS One* **7**, e34823 (2012).
86. Schippling, S. *et al.* Quality control for retinal OCT in multiple sclerosis: validation of the OSCAR-IB criteria. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **21**, 163–170 (2015).
87. Saidha, S. *et al.* Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **17**, 1449–1463 (2011).
88. Ella Maria Kadas, *et al.* 3D Optic Nerve Head Segmentation in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Bildverarb. Für Med.* 2012 262–267 doi:10.1007/978-3-642-28502-8_46
89. Bock, M. *et al.* Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis. *Br. J. Ophthalmol.* **96**, 62–67 (2012).
90. Applegate, R. A., Howland, H. C., Sharp, R. P., Cottingham, A. J. & Yee, R. W. Corneal aberrations and visual performance after radial keratotomy. *J. Refract.*

- Surg. Thorofare NJ* 1995 **14**, 397–407 (1998).
91. Yamane, N. *et al.* Ocular higher-order aberrations and contrast sensitivity after conventional laser in situ keratomileusis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **45**, 3986–3990 (2004).
 92. Oshika, T., Okamoto, C., Samejima, T., Tokunaga, T. & Miyata, K. Contrast sensitivity function and ocular higher-order wavefront aberrations in normal human eyes. *Ophthalmology* **113**, 1807–1812 (2006).
 93. Hennerici, M., Daffertshofer, M. & Jakobs, L. Failure to identify cerebral infarct mechanisms from topography of vascular territory lesions. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **19**, 1067–1074 (1998).
 94. Päivänsalo, M., Riiheläinen, K., Rissanen, T., Suramo, I. & Laatikainen, L. Effect of an internal carotid stenosis on orbital blood velocity. *Acta Radiol. Stockh. Swed.* 1987 **40**, 270–275 (1999).
 95. Karacostas, D. *et al.* Isolated ocular ischemic syndrome with no cerebral involvement in common carotid artery occlusion. *Eur J Ophthalmol* **11**, 97–101 (2001).
 96. Ewering, C. *et al.* Temporal retinal nerve fibre layer thinning in cluster headache patients detected by optical coherence tomography. *Cephalalgia Int. J. Headache* (2015). doi:10.1177/0333102414560632
 97. Kang, H. M., Lee, C. S. & Lee, S. C. Thinner subfoveal choroidal thickness in eyes with ocular ischemic syndrome than in unaffected contralateral eyes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Für Klin. Exp. Ophthalmol.* **252**, 851–852 (2014).
 98. Noorden, G. K. von. Amblyopia: a multidisciplinary approach. Proctor lecture. (1985). at
<http://www.iovs.org/content/26/12/1704.abstract?ijkey=1cda29950202a4a4a6897b324b59e316ab1047ac&keytype2=tf_ipsecsha>
 99. Yen, M. Y., Cheng, C. Y. & Wang, A. G. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **45**, 2224–30 (2004).
 100. Dickmann, A., Petroni, S., Salerni, A., Dell’Omo, R. & Balestrazzi, E. Unilateral amblyopia: An optical coherence tomography study. *J Aapos* **13**, 148–50 (2009).
 101. Al-Haddad, C. E., Mollayess, G. M., Cherfan, C. G., Jaafar, D. F. & Bashshur, Z. F. Retinal nerve fibre layer and macular thickness in amblyopia as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* **95**, 1696–9

- (2011).
102. Pineles, S. L. & Demer, J. L. Bilateral abnormalities of optic nerve size and eye shape in unilateral amblyopia. *Am J Ophthalmol* **148**, 551–557.e2 (2009).
 103. Yilmaz, T. *et al.* The effect of anisometric amblyopia on retrobulbar blood flow parameters. Anisometric amblyopia and retrobulbar blood flow. *Int Ophthalmol* **32**, 357–60 (2012).
 104. Kaufhold, F. *et al.* Optic Neuritis Is Associated with Inner Nuclear Layer Thickening and Microcystic Macular Edema Independently of Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* **8**, (2013).
 105. Chen, T., Ma, J. & Zhong, Y. [Research advances in the risk factors of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin. J. Ophthalmol.* **49**, 1049–1051 (2013).
 106. Fry, C. L., Carter, J. E., Kanter, M. C., Tegeler, C. H. & Tuley, M. R. Anterior ischemic optic neuropathy is not associated with carotid artery atherosclerosis. *Stroke J. Cereb. Circ.* **24**, 539–542 (1993).
 107. Gerling, J., Janknecht, P., Hansen, L. L. & Kommerell, G. Diameter of the optic nerve in idiopathic optic neuritis and in anterior ischemic optic neuropathy. *Int. Ophthalmol.* **21**, 131–135 (1997).
 108. Li, X., Wang, J., He, S. & Hao, Y. [Observation of the anterior ischemic optic neuropathy by color Doppler flow imaging]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin. J. Ophthalmol.* **35**, 122–124 (1999).
 109. Coisy, S. *et al.* [Systemic conditions associated with central and branch retinal artery occlusions]. *J. Fr. Ophtalmol.* **36**, 748–757 (2013).
 110. Gough, M. J. Preprocedural imaging strategies in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* **54**, 1215–8 (2011).
 111. Nederkoorn, P. J., van der Graaf, Y. & Hunink, M. G. M. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke J. Cereb. Circ.* **34**, 1324–1332 (2003).
 112. Back, M. R. *et al.* Magnetic resonance angiography minimizes need for arteriography after inadequate carotid duplex ultrasound scanning. *J. Vasc. Surg.* **38**, 422–430; discussion 431 (2003).
 113. Perkins, E. S. The ocular pulse and intraocular pressure as a screening test for carotid artery stenosis. *Br. J. Ophthalmol.* **69**, 676–680 (1985).

114. Bäuerle, J. *et al.* Reproducibility and accuracy of optic nerve sheath diameter assessment using ultrasound compared to magnetic resonance imaging. *BMC Neurol.* **13**, 187 (2013).
115. Bauerle, J. & Nedelmann, M. Sonographic assessment of the optic nerve sheath in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol* **258**, 2014–9 (2011).
116. Strapazzon, G. *et al.* Factors associated with optic nerve sheath diameter during exposure to hypobaric hypoxia. *Neurology* **82**, 1914–1918 (2014).
117. Dotan, G. *et al.* The use of spectral-domain optical coherence tomography for differentiating long-standing central retinal artery occlusion and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina* **45**, 38–44 (2014).
118. Willerslev, A., Li, X. Q., Cordtz, P., Munch, I. C. & Larsen, M. Retinal and choroidal intravascular spectral-domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* **92**, 126–132 (2014).
119. Zenker, H. J. & Beer, E. M. [Early changes of the vascular system of the eye in hyperlipoproteinemia]. *Klin. Monatsblätter Für Augenheilkd.* **195**, 7–13 (1989).
120. Bhargava, M., Ikram, M. K. & Wong, T. Y. How does hypertension affect your eyes? *J. Hum. Hypertens.* **26**, 71–83 (2012).
121. Sayin, N., Kara, N. & Pekel, G. Ocular complications of diabetes mellitus. *World J. Diabetes* **6**, 92–108 (2015).
122. Harwerth, R. S., Wheat, J. L. & Rangaswamy, N. V. Age-Related Losses of Retinal Ganglion Cells and Axons. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **49**, 4437–4443 (2008).
123. Patel, N. B., Lim, M., Gajjar, A., Evans, K. B. & Harwerth, R. S. Age-associated changes in the retinal nerve fiber layer and optic nerve head. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **55**, 5134–5143 (2014).
124. Graffe, A., Beauchet, O., Fantino, B., Milea, D. & Annweiler, C. Vitamin D and macular thickness in the elderly: an optical coherence tomography study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **55**, 5298–5303 (2014).
125. Mizener, J. B., Podhajsky, P. & Hayreh, S. S. Ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology* **104**, 859–864 (1997).

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Henning Heßler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Pilotstudie zur optischen Kohärenztomographie, Optikussonographie und Kontrastsehschärfe bei Patienten mit Stenosen und Verschlüssen der A. carotis interna“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Henning Heßler hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Henning Heßler, Hanna Zimmermann, Timm Oberwahrenbrock, Ella Maria Kadas, Janine Mikolajczak, Alexander Brandt, Andreas Kauert, Friedemann Paul and Stephan Schreiber, No Evidence for Retinal Damage Evolving from Reduced Retinal Blood Flow in Carotid Artery Disease, BioMed Research International, Hindawi Publishing Corporation, am 26.06.2015 zur Publikation angenommen.

Beitrag im Einzelnen:

Projektplanung: 50%, Patientenscreening und logistische Organisation: 100%,

Durchführung der Ultraschalluntersuchungen: 50%, Durchführung der OCT Messungen: 100%, Durchführung der funktionellen Messungen: 100%, Datenaufbereitung und statistische Analyse: 80%, Manuskripterstellung: 80%.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

10. Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version der Arbeit nicht veröffentlicht.

11. Publikationsliste

Die Arbeit wurde am 26.06.2015 unter dem Titel “No Evidence for Retinal Damage Evolving from Reduced Retinal Blood Flow in Carotid Artery Disease” von Henning Heßler, Hanna Zimmermann, Timm Oberwahrenbrock, Ella Maria Kadas, Janine Mikolajczak, Alexander Brandt, Andreas Kauert, Friedemann Paul und Stephan Schreiber (2015) zur Publikation im Journal BioMed International Research, Hindawi Publishing Corporation, angenommen.

12. Danksagung

Die Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version der Arbeit nicht veröffentlicht.