

Aus dem
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

**Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie in der Diagnostik retinaler
Ischämien und ischämischer Optikusneuropathien**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

Von

Dr. med. Leon Alexander Danyel
geboren in Berlin, Deutschland

Eingereicht: November 2022

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Thomas Liebig, München

2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Max Nedelmann, Pinneberg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Ischämische Optikusneuropathien	4
1.2 Zentralarterienverschluss und Zentralarterienastverschluss.....	8
1.3 Herausforderungen in der Diagnostik und Therapie von Ischämien der Retina und des Nervus opticus	10
1.4 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie als nichtinvasives Verfahren zur Identifizierung von ION und ZAV.....	12
1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Habilitationsschrift.....	15
2 Eigene Arbeiten.....	16
2.1 Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie in der Diagnostik des Zentralarterienverschlusses: Eine Fall-Kontroll-Studie (Originalarbeit 1)	16
2.2 Zeitverlauf und klinische Korrelate retinaler Diffusionsrestriktionen beim Zentralarterienverschluss (Originalarbeit 2).....	18
2.3 Retinale Diffusionsrestriktionen beim akuten Zentralarterienastverschluss (Originalarbeit 3).....	20
2.4 Die Nachweisbarkeit retinaler Diffusionsrestriktionen beim Zentralarterienverschluss ist verknüpft mit der Dicke der inneren retinalen Schichtung (Originalarbeit 4)	22
2.5 Nutzen der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie in der Identifizierung ischämischer Optikusneuropathien im Rahmen der Riesenzellerarteriitis (Originalarbeit 5).....	24
3 Diskussion	26
3.1 Übersicht	26
3.2 Arbeiten zu diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie in der Diagnostik retinaler Ischämien	26
3.3 Arbeit zur diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie in der Diagnostik arteriitischer ischämischer Optikusneuropathien	31
3.4 Limitationen der eigenen Arbeiten und deren Implikationen für zukünftige Studien.....	33
4 Zusammenfassung	36
5 Liste der in diese Habilitationsschrift einbezogenen Publikationen.....	37
6 Literaturverzeichnis	38
Danksagung.....	44
Erklärung	45

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent diffusion coefficient
AION	Anteriore ischämische Optikusneuropathie
CRA	Arteria centralis retinae (englisch: <i>central retinal artery</i>)
CRAO	Central retinal artery occlusion
DWI-MRT	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (englisch: <i>diffusion-weighted magnetic resonance imaging</i>)
ION	Ischämische Optikusneuropathie
ON	Nervus opticus (englisch: <i>optic nerve</i>)
PCAs	Arteriae ciliares posteriores (englisch: <i>posterior ciliary arteries</i>)
PION	Posteriore ischämische Optikusneuropathie
RDR	Retinale Diffusionsrestriktion
RZA	Riesenzellarteriitis
ZAV	Zentralarterienverschluss
ZAAV	Zentralarterienastverschluss

1 Einleitung

1.1 Ischämische Optikusneuropathien

Die arterielle Blutversorgung des Sehnerven, sowie die der Netzhaut erfolgen grundsätzlich über direkte Äste und Unteräste der Arteria ophthalmica (englisch: *ophthalmic artery*)¹. Die Arteria ophthalmica geht als erster intrakranieller Ast von der Arteria carotis interna ab, allerdings können verschiedene anatomische Varianten vorliegen, wie z. B. ein Abgang der Arteria ophthalmica aus der Arteria meningea media (in 1,4-2,5% der Fälle), einem Unterast der Arteria carotis externa². Üblicherweise entspringt die Arteria ophthalmica jedoch dem Karotissiphon und verläuft hier zusammen mit dem Nervus opticus (englisch: *optic nerve*; ON) im Canalis opticus in Richtung Orbita¹. Sie zeigt hier einen geschlängelten Verlauf mit medialer Wendung zum inneren Augenwinkel, um sich schließlich am medialen Augenrand in ihre Endäste aufzuteilen². Die Arteriae ciliares posteriores (englisch: *posterior ciliary arteries*; PCAs) gehen als lange und kurze Arterien von der Arteria ophthalmica ab (Arteriae ciliares posteriores breves et longae) und werden anhand ihrer Lage zum ON näher beschrieben³. Dabei sind es die kurzen, paraoptischen PCAs, die den vorderen Abschnitt des ON, inklusive den Sehnervenkopf (englisch: *optic nerve head*) mit Blut versorgen⁴. Die arterielle Perfusion des intraorbitalen Abschnitts des ON wird hingegen über ein Netzwerk pialer Gefäße bewerkstelligt, das von direkten Ästen der Arteria ophthalmica und den PCAs gebildet wird⁵.

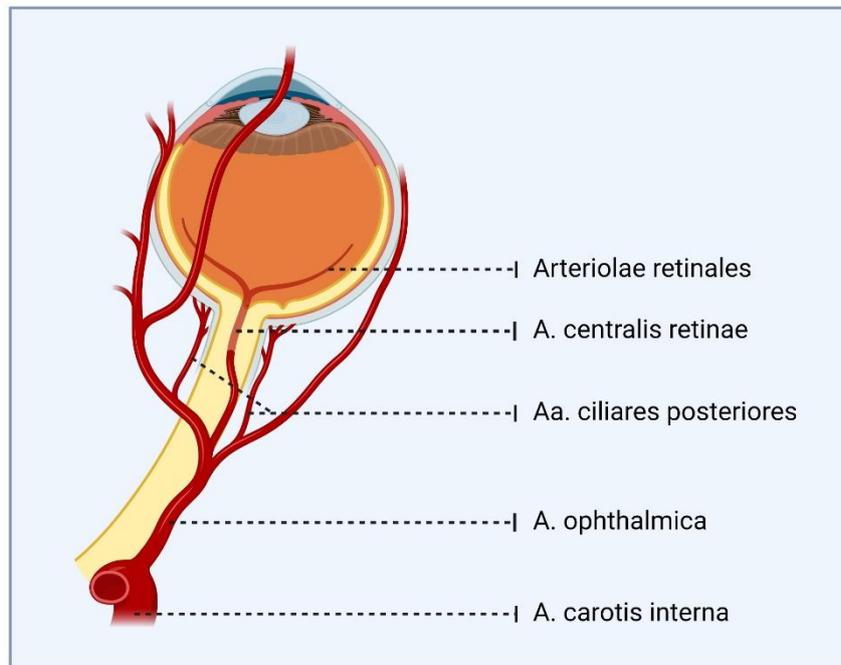


Abbildung 1: Schematische Übersicht zur arteriellen Versorgung der Netzhaut und des Sehnerven. Abkürzungen: A. – Arteria, Aa. – Arteriae. Abbildung erstellt mit BioRender.com.

Durchblutungsstörungen im Bereich des Sehnerven können zu sogenannten ischämischen Optikusneuropathien (ION) führen, die anhand ihrer genauen Lokalisation in vordere (englisch: *anterior ischemic optic neuropathy*; AION) und hintere (englisch: *posterior ischemic optic neuropathy*; PION) Neuropathien unterteilt werden⁵. Angaben zur Häufigkeit der ION variieren, Biousse et al. beschreiben eine jährliche Inzidenz zwischen 2,3-10,2 pro 100.000 Menschen mit einem Alter über 50 Jahren⁶. Hinsichtlich der Ätiopathogenese werden arteriitische von nicht-arteriitischen Formen der ION unterschieden: Bei der nicht-arteriitischen Form der AION handelt es sich in den meisten Fällen um eine transiente Minderperfusion, bzw. einen intermittierenden Perfusionsausfall der PCAs, die den Sehnervenkopf mit Blut versorgen⁵. Die Versorgung des Sehnervenkopfes sei dabei direkt abhängig vom arteriellen Perfusionsdruck, zum anderen bestünde eine inverse Beziehung zum intraokulären Druck – da die Durchblutung des Sehnervenkopfes mit steigendem intraokulären Druck abnehme⁵. Ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer nicht-arteriitischen AION bestehe zudem, wenn das Verhältnis von Papillenexkavation zur Gesamtfläche der Papille reduziert ist (Cup-Disc Ratio)^{7,8}. Eine erniedrigte Cup-Disc Ratio beschreibt letztlich eine verschmälerte Durchtrittsstelle der Nervenfasern des Nervus opticus durch die Sklera, die in diesem Bereich dann besonders eng gepackt verlaufen. Während das Gesamtvolumen der Nervenfasern des ON nur etwas variiert, kann die Cup-Disc Ratio interindividuell schwanken und ist insbesondere bei Kaukasiern häufig vermindert⁶. Hayreh

et al. beschreiben, dass eine intermittierende Minderperfusion des Sehnervkopfes zum Nervenfaseroedem im Sklerakanal führt⁵. Eine erniedrigte Cup-Disc Ratio könnte demnach zu einer lokalen Kompression der begleitenden Kapillaren führen, was mit einer weiteren Verschlechterung der Perfusion und einer weiteren Zunahme des Ödems verbunden wäre – ein *Circulus vitiosus*, der letztlich zu einer irreversiblen Ischämie im Bereich des Sehnervkopfes führt. Im Gegensatz dazu geht man davon aus, dass embolische Ischämien des Sehnervkopfes im Rahmen der nicht-arteriitischen AION, ähnlich zum embolischen Hirninfarkt, pathophysiologisch nur eine Ausnahme darstellen^{5, 6}. Während die erniedrigte Cup-Disc Ratio einen angeborenen Risikofaktor für die Entstehung einer nicht-arteriitischen AION darstellt, werden insbesondere erworbene Risikofaktoren verdächtigt, das Risiko einer intermittierender Minderperfusion des Sehnervkopfes als Auslöser der AION zu erhöhen^{5, 6}: Hier werden insbesondere die nächtliche arterielle Hypotension, aber auch Hypotensionen im Rahmen chirurgischer Eingriffe oder bei Hämodialyse, aber auch allgemeine vaskuläre Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Lipidstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus oder das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom aufgeführt^{5, 6}. Auch Erkrankungen die mit einer Erhöhung des intraokulären Druckes verbunden sind, wie z. B. das Engwinkelglaukom, aber auch operative Eingriffe am Auge, können das Risiko für eine AION erhöhen^{5, 6}.

Im Gegensatz zur nicht-arteriitischen AION, ist die arteriitische Form der AION durch einen thrombotischen Verschluss der PCAs bedingt, meist vor dem Hintergrund einer vorrangig T-Zell-vermittelten Gefäßwandentzündung i. R. der Riesenzellarteriitis (RZA, englisch: *giant cell arteritis*)⁹. Die Visusprognose ist hierbei deutlich schlechter als bei der nicht-arteriitischen AION: Hayreh et al. berichtet einen initialen Visus von „Fingerzählen“ oder schlechter bei 54% der Patient:innen mit arteriitischer, im Vergleich zu 14% der Patient:innen mit nicht-arteriitischer AION⁵. Während Patient:innen mit nicht-arteriitischer AION in der IONDT-Studie (Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial) in 43% der Fälle eine funktionell relevante Verbesserung des Visus innerhalb von 6 Monaten zeigten^{10, 11}, kam es in einem arteriitischen AION-Kollektiv bei nur 4% der Patient:innen mit funktionellem Visusverlust überhaupt zu einer messbaren Verbesserung der Sehschärfe⁵. Klinisch zeigen Patient:innen mit AION eine monokuläre Visusminderung mit relativem afferentem Pupillendefekt. Funduskopisch ist die Schwellung des Sehnervkopfes als Papillenödem erkennbar¹². Dieses kann den gesamten einsehbaren Sehnervkopf oder auch segmentale Anteile betreffen und mit Randblutungen im Bereich der Papille vergesellschaftet sein^{5, 6}. Im Gegensatz zum Papillenödem bei nicht-arteriitischer AION, zeigt der Sehnervkopf im Rahmen der arteriitischen AION charakteristisch oft eine „kalkweiße“

Schwellung⁹. Mit der Rückbildung der Schwellung wird in den funduskopischen Verlaufsuntersuchungen bei AION eine Atrophie des ON offensichtlich⁵.

Im Gegensatz dazu zeigt die PION zu Beginn der Erkrankung keine typischen funduskopischen Veränderungen, jedoch kann wie bei der AION eine monokuläre Visusminderung mit einem relativen afferenten Pupillendefekt festgestellt werden¹³. Erst nach einigen Wochen entwickelt sich bei der PION eine funduskopisch erkennbare Optikusatrophie¹³. Dieser Umstand macht die PION zu einer Ausschlussdiagnose und gleichsam zu einer diagnostischen Herausforderung. Pathogenetisch wird auch bei dieser Form der ION die arteriitische von der nicht-arteriitischen Genese unterschieden, wobei innerhalb der zweiten Gruppe die durch operative Eingriffe verursachten PION weiter abgegrenzt werden⁶. Diese besondere Form der PION tritt oft bilateral auf und führt nicht selten zu einer vollständigen Erblindung der betroffenen Patient:innen⁵. Als Risikofaktoren wurden perioperative Hypotonien, z. B. bei Blutverlust oder verlängerter Narkosedauer, sowie ausgeprägte Hämodilution, der Gebrauch vasokonstriktorischer Katecholamine aber auch die direkte orbitale Kompression, bzw. eine Schwellung im Bereich der Orbita identifiziert^{5,6}. PION sind seltene Erkrankungen mit letztlich nicht abschließend geklärt Pathogenese, die in der medizinischen Literatur meist nur in einzelnen Fallberichten oder Fallserien beschrieben werden¹⁴⁻²⁵. Die im Vergleich zur AION geringere Inzidenz lässt sich nach Biousse möglicherweise durch die Beschaffenheit der arteriellen Blutversorgung in diesem Bereich erklären⁶: Die hinteren Anteile des Sehnerven werden durch zahlreiche anastomosierende Äste der Arteria ophthalmica und PCAs gespeist, die im Gegensatz zu den Gefäßen des Sehnervenkopfes, kein arterielles Endstromgebiet darstellen⁵. Dieser Umstand könnte das Risiko kritischer Minderperfusionen in diesem Nervenabschnitt abmildern. Für den Fall der arteriitischen PION im Rahmen der Riesenzellarteriitis geht man davon aus, dass vaskulitische Entzündungsprozesse die Arteria ophthalmica miteinbeziehen und es zu einem thrombotischen Verschluss der Arterie und ihrer abgehenden Äste kommt⁹.

Es ist von Bedeutung zu betonen, dass RZA-Patient:innen okuläre Komplikationen mit persistierender Visuseinschränkung entwickeln können, ohne das klinische Zeichen einer RZA vorliegen müssen. Dieses Kollektiv „okkult“-RZA-Patient:innen wurde in einer Studie aus dem Jahr 1998 ausführlich beschrieben²⁶: Unter 85 Fällen mit okulären Komplikationen der RZA, bei denen die Diagnose der Arteriitis durch eine histopathologische Untersuchung der A: temporalis superficialis gesichert wurde, zeigten 21,2% der Betroffenen keine systemischen Hinweise auf eine RZA, wie z. B. Kopf- oder Muskelschmerzen. Nahezu alle (94,4%) dieser Patient:innen hatten jedoch primär eine arteriitische AION entwickelt²⁶.

Obgleich es für nicht-arteriitische Formen der ION bis heute keine nachgewiesene wirksame Behandlung gibt⁶, so ist für die arteriitische ION zu betonen, dass eine rasche klinische Identifizierung der Riesenzellarteriitis mit Initiierung einer Hochdosis-Kortisontherapie die Gefahr einer progressiven Erkrankung mit Beteiligung des anderen Auges reduzieren kann²⁷. Diamantopoulos et al. konnten in diesem Sinne durch Etablierung eines „fast-track“-Verfahrens zur Diagnose der RZA, welches einen hochauflösenden Ultraschall der Schläfenarterie in der Frühphase der Vorstellung des Betroffenen vorsah, eine raschere Initiierung der Kortisonstoßtherapie von RZA-Patient:innen erreichen und das Risiko persistierender Visusminderungen um 88% im Vergleich zum konventionellen Diagnoseverfahren reduzieren²⁸. In einer ähnlichen Studie zeigte sich bei verzögertem Beginn der immunsuppressiven Akuttherapie in der konventionellen Diagnosegruppe ein erhöhtes Risiko irreversibler Erblindung (relatives Risiko im Vergleich zur „fast-track“-Gruppe: 2,11; 95% Konfidenzintervall: 1,02–4,36; $p = 0,04$)²⁹. Der raschen Diagnose der arteriitischen ION kommt daher eine besondere Bedeutung zu.

1.2 Zentralarterienverschluss und Zentralarterienastverschluss

Ein weiterer Unterast der Arteria ophthalmica ist die Arteria centralis retinae (englisch: *central retinal artery*; CRA), die etwa 1 cm vor dem Bulbus die Durascheide des ON durchdringt, in das Innere des Nerven eintritt und dort zum Augapfel zieht³⁰. Im Bereich des Sehnervenkopfes teilt sich die CRA in eine obere und untere retinale Arteriole auf, die im Regelfall jeweils nasale und temporale Unteräste ausbilden, die Arteriolae temporales/nasales superior et inferior³¹. So ergibt sich hinsichtlich der retinalen, arteriellen Perfusion eine interindividuell variable Quadrantenaufteilung³¹. Die CRA versorgt die inneren Netzhautschichten (inklusive der Ganglienzellschicht) der zentralen Netzhaut, einschließlich der Makula, mit Blut. Eine weitere Besonderheit der arteriellen Blutversorgung der Netzhaut stellen die zilioretinalen Arterien dar³².³³. Hierbei handelt es sich um kongenitale Gefäßvarianten, die in fluoreszenzangiographischen Studien bei etwa 50% der Patient:innen nachgewiesen werden können und, aus den PCAs entspringend, Anteile der zentralen Netzhaut mit Blut versorgen³¹. Der Versorgungsbereich der zilioretinalen Arterien variiert dabei interindividuell sehr stark und kann alle Quadranten der zentralen Retina, sowie die Makula miteinbeziehen³¹. Sie sind klinisch von größerer Bedeutung, da sie im Falle eines Perfusionsausfalls der CRA einen retinalen Kollateralfluss über die PCAs gewährleisten können³³.

Im Rahmen von arteriellen Gefäßverschlüssen oder hämodynamisch relevanten Gefäßstenosen kann es, ähnlich zu zerebralen Durchblutungsstörungen, auch im Bereich Netzhaut zu hypoxischen

Gewebsischämien kommen. Basierend auf der anatomischen Lokalisierung der arteriellen Okklusion wird der sog. Zentralarterienverschluss (ZAV; Okklusion der CRA vor Aufteilung in die Endäste; englisch: *central retinal artery occlusion*; CRAO) vom Zentralarterienastverschluss (ZAAV; Okklusion einer oder mehrerer retinaler Endäste der A: *centralis retinae*; englisch: *branch retinal arteriolar occlusion*) unterschieden³³. Innerhalb dieser Habilitationsarbeit beziehen sich die Begriffe ZAV und ZAAV nur auf nicht-arteriitische Formen retinaler arterieller Verschlusskrankheiten. In einer Datenerhebung aus dem Jahr 2016 in Deutschland wurde die Inzidenz des ZAV auf etwa 5.8 pro 100 000 Menschen geschätzt³⁴. Der ZAV ist im Regelfall, wie die ION, eine Erkrankung des höheren Alters, die insbesondere Menschen mit kardiovaskulärem Risikoprofil betrifft^{35, 36}. Häufig wird der ZAV, wie auch der ischämische Hirninfarkt, durch die Verschleppung eines proximalen Embolus mit dem arteriellen Blutstrom verursacht: Hierbei spielen sowohl Emboli bei Atherosklerose der hirnversorgenden Arterien (z. B. bei Stenosen der Arteria carotis interna), als auch kardiogene Emboli (z. B. im Rahmen eines Vorhofflimmerns) die bedeutendste Rolle³⁷⁻⁴³. In der Tat ist es so, dass etwa ein Viertel aller ZAV-Patient:innen akute zerebrale Diffusionsrestriktionen in der DWI-MRT aufweist⁴⁴⁻⁴⁷. Diese, zeitl. mit dem ZAV auftretenden ischämischen Hirninfarkte bleiben zumeist asymptomatisch, weisen jedoch auf die gemeinsame Pathophysiologie der Erkrankungen hin. Allerdings müssen bez. der Ätiologie retinaler Ischämien ebenfalls eine Vielzahl anderweitiger möglicher Auslöser beachtet werden⁴⁸⁻⁶¹.

In der Regel entwickeln ZAV-Patient:innen eine plötzliche und schmerzlose Visusminderung auf dem betroffenen Auge. In etwa 12% Fällen kann der persistierenden Visusminderung eine transiente monokuläre Visusstörung vorrausgehen⁶². Gesichtsfelddefekte im Rahmen des ZAV betreffen meist das zentrale Gesichtsfeld, können aber auch das parazentrale oder periphere Gesichtsfeld miteinbeziehen⁶². Hayreh et al. beschrieben einen initialen Abfall der Sehschärfe auf „Fingerzählen“ oder schlechter bei 93% der ZAV-Patient:innen, wobei hingegen nur etwa 7% einen Visus zwischen 20/200-20/400 bei Erstvorstellung erreichten⁶². Eine Nachuntersuchung der Sehschärfe innerhalb desselben ZAV-Kollektivs mit medianem Abstand von 1,1 Jahren zur Erstuntersuchung erbrachte, dass bei 79% der Betroffenen der Visusverlust persistierte. Diese desaströse Visusprognose der ZAV-Patient:innen liegt in der irreparablen Schädigung der zentralen Netzhaut im Rahmen der Ischämie begründet: Die retinale Toleranz gegenüber einer anhaltenden Gewebsischämie wurde im Rahmen von tierexperimentellen Studien an Rhesusaffen untersucht, da sie eine zum Menschen vergleichbare Gefäßarchitektur aufweisen⁶³. Nach selektiver Klemmung der CRA fanden sich bei jungen Rhesusaffen bereits nach etwas weniger als

zwei Stunden irreversible retinale Schäden⁶³. In einer Folgestudie wurden CRA-Ligaturen an älteren Rhesusaffen vorgenommen, die unter arteriellem Bluthochdruck und Atherosklerose litten⁶⁴. Interessanterweise zeigten die Tiere erst nach etwa 100 Minuten progressive retinale Schäden, die interindividuell jedoch stark variierten. Vier Stunden nach Ligatur der CRA wiesen jedoch alle Augen schwerste, irreversible Schäden der Netzhaut auf⁶⁴.

Verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieansätze sind zur Behandlung des ZAV eingesetzt worden: Sharma et al. unterscheiden hierbei mechanistisch Therapeutika zur (1) Erhöhung des Blutsauerstoffpartialdruckes (z. B. hyperbare Sauerstofftherapie), (2) zur Induktion retinaler Vasodilatation (z. B. sublingual verabreichtes Isosorbiddinitrat), (3) zur Verlagerung oder Entfernung des Embolus (Bulbusmassage, Embolyse durch einen Neodym-dotierten Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) und (4) zur Absenkung des intraokulären Druckes und Erhöhung des retinalen arteriellen Perfusionsdruckes (z. B. Vorderkammer-Parazentese, oral oder intravenös verabreichtes Acetazolamid)⁶⁵. Nach aktueller Studienlage dieser als „konservativ“ bezeichneten Therapien ist für keine Einzige eine Visus-verbessernde Wirkung über den Placebo-Effekt hinaus bestätigt worden^{66, 67}. Ein moderner therapeutischer Ansatz verfolgt die Therapie mit sog. Fibrinolytika um retinale Gefäßemboli aufzulösen und eine Reperfusion zu ermöglichen, bevor eine irreversible ischämische Schädigung der Netzhaut eingetreten ist. In einer randomisierten-kontrollierten Studie zur intra-arteriellen Fibrinolyse mit Einschluss von akuten ZAV-Patient:innen (European Assessment Group for Lysis in the Eye trial) konnte jedoch keine Verbesserung des visuellen Outcomes im Vergleich zur konservativen Standardtherapie nachgewiesen werden⁶⁸. Hierbei ist zu beachten, dass ZAV-Patient:innen die prozedural aufwendige⁶⁹ intra-arterielle Fibrinolyse im Mittel erst nach 12 Stunden erhielten⁶⁸. Als praktikablerer Ansatz ist die intravenöse Therapie mit Alteplase verfolgt worden, wie sie regelhaft beim ischämischen Hirninfarkt eingesetzt wird: In einer Meta-Analyse von Mac Grory et al. konnten Hinweise auf einen möglichen Vorteil einer i. v. Lysetherapie bei Verabreichung des Medikaments vor 4,5 Stunden nach Auftreten der Visusminderung gefunden werden⁷⁰.

1.3 Herausforderungen in der Diagnostik und Therapie von Ischämien der Retina und des Nervus opticus

Der diagnostische Nachweis einer AION gelingt, wie bereits im oberen Abschnitt erwähnt, in der Regel durch den Nachweis einer Schwellung des Sehnervenkopfes bei klinischer Angabe einer monokulären Sehstörung und Präsenz eines relativen afferenten Pupillendefekts^{5, 6}. Die ischämische Schwellung des Sehnervenkopfes kann zusätzlich auch über die optische

Kohärenztomographie (OCT) nachgewiesen und quantifiziert werden^{5, 71, 72}. Die Fluoreszenzangiographie (FA) kann insbesondere in der frühen arteriellen Phase eine verzögerte oder sogar fehlende Kontrastmittelfüllung der prelaminären Region und des peripapillären Choroids zeigen⁵. Problematisch ist der Nachweis einer AION, wenn weitere konkurrierende okuläre Erkrankungen für die aktuelle Verschlechterung der Sehschärfe in Frage kommen, oder der okuläre Einblick insgesamt reduziert ist⁷³. Darüber hinaus kann die PION in der Akutphase nicht spezifisch über die Funduskopie oder andere ophthalmologische Verfahren, wie die FA oder das OCT identifiziert werden¹³. Wie bereits erwähnt, können RZA-Patient:innen primär okuläre vaskulitische Komplikationen, allen voran arteriitische Formen der ION entwickeln, ohne dass übliche klinische Symptome der RZA auftreten²⁶. Im Falle der arteriitischen ION ist die frühe Diagnose jedoch von großer Bedeutung, da bei einem Progress der Erkrankung u. a. eine vollständige Erblindung der Patient:innen droht⁷³.

Retinale Ischämien zeigen grundsätzlich ein in der Funduskopie erkennbares retinales Ödem⁷⁴. Zusätzlich finden sich üblicherweise weitere Zeichen wie Emboli, eine Verschmälerung der retinalen Arterien oder der Nachweis stehender Blutsäulen⁷⁴. Es ist jedoch zu beachten, dass bei einem substantiellen Anteil der ZAV und ZAAV-Patient:innen das retinales Ödem fehlen kann⁷⁴. Tierexperimentelle und klinische Studien weisen darauf hin, dass sich das retinales Ödem zeitabhängig entwickelt^{75, 76}. Ein früher Nachweis der retinalen Ischämie kann dadurch erschwert sein und angiographische Verfahren erfordern, die einen Perfusionsausfall der retinalen Arterien anzeigen. In einigen Fällen lässt sich der in die CRA verschleppte Embolus ultrasonographisch nachweisen⁷⁷. Sollte sich die Wirksamkeit der Thrombolyse beim ZAV bestätigen lassen, so wird die nächste, bereits jetzt absehbare Herausforderung sein, ZAV-Patient:innen innerhalb der ersten 4,5 Stunden zu identifizieren und an ein neurovaskuläres Zentrum weiterzuleiten, sodass eine wirksame Thrombolyse durchgeführt werden kann. Bereits Mac Grory et al. betonten in ihrer Studie, dass ZAV-Patient:innen erst mit einer medianen Verzögerung von 8 Stunden die Rettungsstelle des neurovaskulären Zentrums erreichten, wohingegen der medizinische Erstkontakt bereits 4 Stunden nach Auftreten der Symptome erfolgte⁷⁰. In der klinischen Realität kommt es möglicherweise aufgrund des interdisziplinären Versorgungscharakters der Erkrankung oft zu Verzögerungen in der Diagnose und Behandlung der retinalen Ischämien. Hoyer et al. untersuchten anhand einer systematischen, deutschlandweiten Befragung von Stroke-Units, die aktuelle Versorgung von ZAV-Patient:innen⁷⁸. An der Erhebung beteiligten sich insgesamt 163 Zentren, entsprechend einem Anteil von 48,6% aller zertifizierten Stroke-Units in Deutschland. Zwar wurde der ZAV in 86,7% der Kliniken als Notfall behandelt, jedoch gaben 51,9% Zentren

an, über keine ophthalmologische Versorgung „vor-Ort“ zu verfügen. Somit ist nachvollziehbar, dass eine direkte Diagnose des ZAV durch die im neurovaskulären Zentrum zur Verfügung stehenden Verfahren mehr Patient:innen ermöglichen könnte innerhalb eines therapeutischen Zeitfensters eine rekanalisierende Therapie zu erhalten.

1.4 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie als nichtinvasives Verfahren zur Identifizierung von ION und ZAV

Die diffusionsgewichtete Bildgebung stellt eine besondere Anwendung der MRT-Technik dar, bei der die Verschiebung = Diffusion von Wassermolekülen (genauer: Wasserstoffprotonen) im Gewebe dargestellt werden kann^{79, 80}. Hierbei wird die Bewegung der Moleküle über einen sog. apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) quantifiziert, wobei Verschiebungen von Protonen entlang eines festgesetzten Gradientenfeldes zu einem korrespondierendem Signalverlust führen⁷⁹. Die ADC ist dabei abhängig von (1) der Stärke und (2) der Richtung des Gradientenfeldes, sowie (3) dem Ausmaß der gerichteten Verschiebung der Moleküle. Für die Anwendung der Methodik ist es von Bedeutung, isotropes Gewebe (freie, d. h. zufällige Diffusion von Wasser im Gewebe, i. S. der Brownschen Molekularbewegung) von anisotropem Gewebe (nicht-zufällige, gerichtete Diffusion von Protonen bestimmt durch die biomolekulare Mikrostruktur des Gewebes) zu unterscheiden⁷⁹. Während so z. B. in Liquorräumen des Hirngewebes von einer (quasi) freien Diffusion der Protonen ausgegangen wird, so ist die Diffusion in der weißen Substanz gerichtet, also in diesem Fall entlang der anatomischen Anordnung der Axone und deren Myelinscheiden schneller als senkrecht dazu⁸⁰.

Die DWI-MRT wird seit Jahren im Bereich der vaskulären Neurologie angewendet und stellt hier eines der wichtigsten diagnostischen Verfahren dar⁸¹. Mittels der Technik ist es möglich, ischämische Hirninfarkte bereits wenige Minuten nach dem Auftreten zu identifizieren, da sich das ischämische Gewebe über eine sog. Diffusionsrestriktion (Reduktion des ADC) vom gesunden Gehirn abgrenzen lässt⁸². Im Rahmen der hypoxischen Schädigung der Hirnzellen kommt es zu einem Zusammenbruch der Zellhomöostase, die mit einem Einstrom von Wasser in die Zelle verbunden ist. Dies führt auf Ebene des Hirngewebes insgesamt zu einer Verlagerung von Wasser von extra- nach intrazellulär⁸¹. Ein möglicher Erklärungsansatz für die beobachtete Diffusionsrestriktion in diesem Rahmen ist, dass die freie Diffusion von Wasser innerhalb des intrazellulären Kompartiments im Vergleich zum Extrazellulärraum nur eingeschränkter möglich ist^{79, 81}. Somit ergäbe sich bei einer Verlagerung von Wasser in das ischämische Gewebe eine Verringerung des sonst gemessenen diffusionsbedingten Signalverlustes⁸¹.

In ihrer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2010 thematisierten He et al. den möglichen Nutzen der DWI-MRT in der Diagnostik von ION⁸³: Die Autoren mutmaßten, dass lokale Durchblutungsstörungen durch eine Veränderung des intrinsisch anisotropen Diffusionsmusters der Sehnerven auffällig werden könnten. Dennoch merkten He et al. an, dass die Akquisition von diffusionsgewichteten Bilddaten vom ON durch die geringe Größe der anatomischen Struktur, sowie deren Beweglichkeit, als auch durch die starken Signalunterschiede des umgebenden Gewebes erschwert sind⁸³. In der Tat finden sich sowohl zahlreiche Fallberichte^{14-25, 84-90}, als auch wenige systematische Untersuchungen zu DWI-MRT im Rahmen nicht-arteriitischer ION⁹¹⁻⁹³. Für die arteriitische AION im Rahmen der Riesenzellarteriitis sind jedoch nur wenige Fallberichte und einzelne Studien publiziert⁹³⁻⁹⁵. Den Großteil radiologischer Arbeiten zu okulären Komplikationen der Riesenzellarteriitis machen Studien zur Kontrastmittel-gestützten MRT aus, mit deren Hilfe entzündliche Veränderungen im Bereich des ON, bzw. in der Gefäßwand der Arteria carotis interna, der Arteria ophthalmica oder der PCAs im Rahmen der RZA nachgewiesen werden können⁹⁶⁻⁹⁹. Hierbei ist zu beachten, dass nicht alle RZA-Patient:innen eine Kontrastmittel-Aufnahme in den entsprechenden MRT-Sequenzen zeigten und Kontrastmittel-Anreicherungen im Bereich des ON oder orbitalen Arterien auch bei Patient:innen ohne okuläre Komplikation der RZA regelhaft vorkamen⁹⁶⁻⁹⁸. Insgesamt stellte sich vor Bearbeitung dieser Habilitationsarbeit die Frage, ob die DWI-MRT bei Riesenzellarteriitis-Patient:innen mit akuter Visusminderung diagnostisch genutzt werden kann und gab Anlass für eine der in dieser Arbeit eingefassten Studien.

Inwiefern es im Rahmen retinaler Ischämien zu Auffälligkeiten in DWI-MRT-Sequenzen kommt, war vor Erstellung dieser Habilitationsarbeit nicht systematisch untersucht worden. Es existierten jedoch kleinere Fallserien und -berichte, die das Phänomen retinaler Diffusionsrestriktionen (RDR) bei Patient:innen mit Netzhautischämien prinzipiell aufzeigten: Vicente et al. präsentierten in einer Fallserie drei Patient:innen mit RDR bei retinalen Durchblutungsstörungen im Rahmen von Verschlüssen der Arteria carotis¹⁰⁰. In einem ähnlichen Fall beschrieben Pottabatula et al. eine 64-jährige Patientin, die bei hochgradiger Karotisstenose einen ZAV des linken Auges entwickelte und korrespondierend RDR in der DWI-MRT zeigte¹⁰¹. Eine weitere Fallserie wurde von Alsinaidi et al. publiziert und beinhaltete eine 57-jährige Patientin mit kardioembolischem ZAV bei großer Herzklappenvegetation, sowie einen 72-jährigen Mann mit Okklusion der Arteria carotis interna auf Grundlage einer Dissektion¹⁰². Beide Patient:innen zeigten RDR in der DWI-MRT. *Abbildung 2* zeigt exemplarisch RDR bei einem Patienten mit linksseitigem Zentralarterienverschluss.

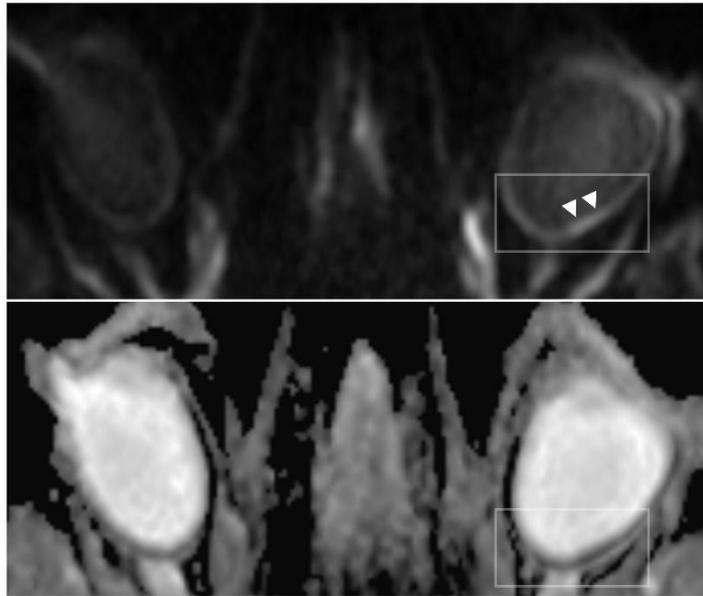


Abbildung 2: Retinale Diffusionsrestriktionen auf 3 Tesla DWI-MRT-Aufnahmen eines Patienten mit linksseitigem Zentralarterienverschluss: DWI, $b=1000\text{s/mm}^2$ (oben) und korrespondierende ADC-Aufnahme (unten). Die linksseitige, hintere Netzhaut stellt sich im Seitenvergleich mit hyperintensem Signal dar (grauer Kasten), wobei Diffusionsrestriktionen betont im Bereich der Makula erkennbar sind (Pfeilspitzen). Die ADC-Aufnahmen zeigen eine, im Seitenvergleich erkennbare, korrespondierende Absenkung der ADC-Werte.

Angesichts dieser Fallberichte stellte sich natürlich die Frage, ob RDR im Rahmen retinaler Ischämien regelhaft vorkommen und, Sie zur Diagnose der Erkrankung genutzt werden könnten. Hierfür war eine genauere Charakterisierung des Phänomens RDR von Nöten.

1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Habilitationsschrift

In dieser Habilitationsschrift wurden wissenschaftliche Arbeiten zusammengefasst, die sich mit der DWI-MRT Diagnostik im Rahmen retinaler Ischämien und Ischämien des Sehnerven befassen. Folgende Zielsetzungen und Fragestellungen wurden bearbeitet:

- Charakterisierung retinaler Veränderungen in DWI-MRT-Sequenzen bei Patient:innen mit akutem ZAV in einer ersten systematischen Fall-Kontroll-Studie (Originalarbeit 1).
- Erhebung einer retrospektiven ZAV/ZAAV-Datenbank für Patient:innen mit vorhandener DWI-MRT Diagnostik, sowie die klinische und radiologische Beschreibung der Kohorten (Originalarbeiten 2 & 3).
- Untersuchung mikrostruktureller Veränderungen der Retina in ZAV-Patient:innen unter Nutzung der optischen Kohärenztomographie (OCT), mit besonderem Focus auf die Unterschiede zwischen ZAV-Patient:innen mit und ohne in der DWI-MRT nachweisbaren RDR (Originalarbeit 4).
- Evaluierung des diagnostischen Nutzens der DWI-MRT in Riesenzelleriitis-Patient:innen mit plötzlichem Visusverlust in Bezug auf die Identifikation Ischämien des Sehnerven (Originalarbeit 5).

2 Eigene Arbeiten

2.1 Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie in der Diagnostik des Zentralarterienverschlusses: Eine Fall-Kontroll-Studie (Originalarbeit 1)

Danyel LA, Bohner G, Connolly F, Siebert E. Standard Diffusion-weighted MRI for the Diagnosis of Central Retinal Artery Occlusion: A Case-Control Study. Clin Neuroradiol. 2021 Sep;31(3):619-626. doi: 10.1007/s00062-020-00955-6. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32936308; PMCID: PMC8463394.

<https://doi.org/10.1007/s00062-020-00955-6>

In dieser Arbeit wurde das Auftreten von RDR im Rahmen von ZAV der Netzhaut erstmalig systematisch untersucht. Bisherige wissenschaftliche Studien zu RDR vor dieser Arbeit waren auf einzelne Fallberichte beschränkt¹⁰⁰⁻¹⁰². Die zerebrale DWI-MRT ist eine bei ZAV-Patient:innen routinemäßig eingesetzte Untersuchungsmethode, da etwa ein Viertel der Erkrankten zeitgleich zur retinalen Ischämie auch zerebrale Durchblutungsstörungen aufweisen, die mit der DWI-MRI nachgewiesen werden können^{44, 46, 47}. Vor diesem Hintergrund war eine retrospektive Evaluierung vorhandener DWI-MRT Aufnahmen von ZAV-Patient:innen im Rahmen einer ersten Fall-Kontroll-Studie möglich.

Im Folgenden ist das originale Abstract in aus dem Englischen ins Deutsche übersetzter Fassung aufgeführt (Übersetzung durch den Autor):

„Ziel: Diese Arbeit evaluierte Routine-DWI-MRT-Aufnahmen von Patient:innen mit Zentralarterienverschluss hinsichtlich der Präsenz von Diffusionsrestriktionen der Netzhaut und des Sehnerven.

Methoden: Im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden DWI-MRT-Aufnahmen von Patient:innen mit nicht-arteriischem Zentralarterienverschluss bezüglich Ischämiezeichen der Retina und des Sehnerven untersucht. Zwei verblindete Fachärzte für Radiologie mit abgeschlossener Schwerpunkt-Weiterbildung Neuroradiologie (Reader 1 & 2) beurteilten ein randomisiertes Datenset mit DWI-MRT Aufnahmen von Zentralarterienverschlus-Patient:innen und Kontrollproband:innen (ein Kollektiv aus Patient:innen mit akutem ischämischen Hirninfarkt

oder transitorisch ischämischer Attacke) hinsichtlich der Präsenz von Diffusionsrestriktionen der Retina und des Sehnerven. Es erfolgte die Berechnung der diagnostischen Gütekriterien, sowie die Bestimmung der Interrater-Reliabilität nach Cohens Kappa.

Ergebnisse: 20 Zentralarterienverschluss-Patient:innen (60,6 ± 17 Jahre) und 20 Kontrollen (60,7 ± 17 Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen. Sensitivität, Spezifität, sowie positiver und negativer prädiktiver Wert für retinale Diffusionsrestriktionen waren für Reader 1: 0,75 (95% KI: 0,51-0,90), 0,80 (95% KI: 0,56-0,93), 0,79 (95% KI: 0,54-0,93) und 0,76 (95% KI: 0,53-0,91), sowie für Reader 2: 0,75 (95% KI: 0,51-0,90), 1,00 (95% KI: 0,80-1,00), 1,00 (95% KI: 0,75-1,00) und 0,80 (95% KI: 0,59-0,92). Die Interrater-Reliabilität betrug $\kappa = 0,70$ (95% KI: 0,48-0,92). Für Diffusionsrestriktionen des Sehnerven betrug die Sensitivität, Spezifität, sowie der positive und negative prädiktive Wert: 0,55 (95% KI: 0,32-0,76), 0,70 (95% KI: 0,46-0,87), 0,65 (95% KI: 0,39-0,85) und 0,61 (95% KI: 0,39-0,80) für Reader 1, sowie 0,25 (95% KI: 0,10-0,49), 1,00 (95% KI: 0,80-1,00), 1,00 (95% KI: 0,46-1,00) und 0,57 (95% KI: 0,40-0,73) für Reader 2. Die Interrater-Reliabilität war im Vergleich niedriger mit $\kappa = 0,32$ (95% KI: 0,09-0,56).

Schlussfolgerung: Retinale Diffusionsrestriktionen waren bei der Mehrheit der Zentralarterienverschluss-Patient:innen mit moderater Sensitivität, hoher Spezifität und substantieller Interrater-Reliabilität nachweisbar. Weitere Studien sind notwendig, um die Zeitabhängigkeit retinaler Diffusionsrestriktionen zu untersuchen, die Bildqualität retinaler DWI-MRT-Aufnahmen zu verbessern und die Spezifität retinaler Diffusionsrestriktionen in der Abgrenzung des Zentralarterienverschlusses von anderen Ursachen plötzlicher Visusminderung zu evaluieren.“

Die Ergebnisse dieser ersten systematischen Untersuchung deuteten überraschend darauf hin, dass RDR bei einem Großteil der Patient:innen mit ZAV in Routinesequenzen der DWI-MRT erkennbar sind. Andererseits konnten Diffusionsrestriktionen des Nervus opticus im Rahmen von Zentralarterienverschlüssen nicht regelmäßig und reliabel identifiziert werden. Insgesamt warf die Arbeit die Frage nach dem potentiellen diagnostischen Nutzen des Phänomens der RDR auf und bildete die Grundlage für weitere Folgeuntersuchungen.

2.2 Zeitverlauf und klinische Korrelate retinaler Diffusionsrestriktionen beim Zentralarterienverschluss (Originalarbeit 2)

Danyel LA, Miszczuk M, Connolly F, Villringer K, Bohner G, Rossel-Zemkouro M, Siebert E. Time Course and Clinical Correlates of Retinal Diffusion Restrictions in Acute Central Retinal Artery Occlusion. AJNR Am J Neuroradiol. 2021 Sep;42(9):1661-1666. doi: 10.3174/ajnr.A7201. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34266868; PMCID: PMC8423053.

<https://doi.org/10.3174/ajnr.a7201>

Als Folgeprojekt zur erstgenannten Arbeit wurde in dieser Studie der Einfluss technischer MRT-Parameter und der des klinischen Verlaufes auf die Nachweisbarkeit von RDR beim ZAV untersucht. In der oben erfassten Primärstudie waren RDR in DWI-MRT-Aufnahmen nachweisbar, die zwischen 17 bis 105 Stunden nach Auftreten der Symptomatik durchgeführt wurden. Bislang war jedoch keine systematische Untersuchung der Zeitabhängigkeit retinaler Diffusionsrestriktionen unternommen worden.

Im Folgenden ist das originale Abstract in aus dem Englischen ins Deutsche übersetzter Fassung aufgeführt (Übersetzung durch den Autor):

„Ziel: Retinale Diffusionsrestriktionen wurden zuletzt als reguläres Phänomen in DWI-MRT-Aufnahmen von Zentralarterienverschluss-Patient:innen identifiziert. Diese Studie beabsichtigte den Einfluss technischer MRT-Parameter, sowie den des klinischen Verlaufes auf die Nachweisrate retinaler Diffusionsrestriktionen für die zerebrale Routine-DWI-MRT zu evaluieren.

Methoden: Im Rahmen dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden DWI-MRT-Aufnahmen von Patient:innen mit Zentralarterienverschluss, die innerhalb von 2 Wochen nach Auftreten der Visusminderung durchgeführt worden waren, hinsichtlich der Präsenz retinaler Diffusionsrestriktionen durch zwei Radiologen untersucht. Der Einfluss technischer MRT-Parameter, der Einfluss des klinischen Verlaufes, sowie der Einfluss des Abstandes zwischen Zeitpunkt der Visusminderung und Durchführung der DWI-MRT auf die Nachweisrate retinaler Diffusionsrestriktionen wurde analysiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 127 Zentralarterienverschluss-Patient:innen (mittleres Alter 69,6 ±13,9 Jahre; 59 Frauen) mit 131-DWI-MRT-Untersuchungen eingeschlossen. RDR fanden sich in 62,6-67,2% der Fälle. Die Interrater- und Intrarater-Reliabilität war „substanziell“ mit $\kappa_{\text{inter}} =$

0,70 (95% KI 0,57-0,83), bzw. $k_{\text{intra}} = 0,75$ (95% KI 0,63-0,88). Feldstärke (1,5T versus 3T, $p = 0,35$) oder Sequenztyp ($p = 0,22$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Detektionsraten retinaler Diffusionsrestriktionen. Innerhalb der ersten Woche waren retinale Diffusionsrestriktionen konsistent nachweisbar mit höchster Sensitivität von 79% in DWI-MRT-Aufnahmen, die innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der Visusminderung durchgeführt wurden. Nach einer Woche waren sie jedoch signifikant seltener nachzuweisen als in den restlichen Zeitgruppen (10.0% d. Fälle; $p < 0,001$). Ein Fehlen retinaler Diffusionsrestriktionen war bei Patient:innen, die funduskopisch kein retinales Ödem zeigten (60% versus 27,1%, $p = 0,004$) und bei Patient:innen, die eine Restitution des Visus zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus erlangten (75% versus 28.4%, $p = 0.006$), signifikant häufiger.

Schlussfolgerung: Retinale Diffusionsrestriktionen können beim Zentralarterienverschluss innerhalb von 24 Stunden bis zu einer Woche nach Auftreten der Visusminderung zuverlässig auf DWI-MRT-Aufnahmen identifiziert werden. Die Nachweisbarkeit retinaler Diffusionsrestriktionen ist dabei abhängig vom klinischen Verlauf der Erkrankung.“

Zusammenfassend lieferte diese Studie erstmalig Daten hinsichtlich der Zeitabhängigkeit retinaler Diffusionsrestriktionen und stellte Informationen zu den radiologischen und klinischen Rahmenbedingungen bereit, innerhalb derer sich RDR beim ZAV nachweisen lassen. Mit der Beobachtung der höchsten Nachweisrate von 79% in MRT-Aufnahmen die innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der Visusminderung durchgeführt wurden, warf die Studie die Frage auf, ob optimierte Sequenzprotokolle eine zuverlässige Diagnose des frühen ZAV ermöglichen könnten.

2.3 Retinale Diffusionsrestriktionen beim akuten Zentralarterienastverschluss (Originalarbeit 3)

Danyel LA, Miszczuk M, Villringer K, Bohner G, Siebert E. Retinal diffusion restrictions in acute branch retinal arteriolar occlusion. Sci Rep. 2021 Oct 15;11(1):20538. doi: 10.1038/s41598-021-00127-7. PMID: 34654843; PMCID: PMC8519991.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-00127-7>

Im Rahmen dieser retrospektiven Kohortenstudie wurde erstmalig der Frage nachgegangen, inwiefern auch kleinere Zentralarterienastverschlüsse (ZAAV) zu retinalen Diffusionsrestriktionen in der DWI-MRT führen können.

Im Folgenden ist das originale Abstract in aus dem Englischen ins Deutsche übersetzter Fassung aufgeführt (Übersetzung durch den Autor):

„Diese Arbeit zielte auf eine Untersuchung retinaler Diffusionsrestriktionen bei Patient:innen mit Zentralarterienastverschlüssen ab. Zwei Radiologen evaluierten Routine-DWI-MRT-Scans von Patient:innen mit akutem Zentralarterienastverschluss in einer retrospektiven Kohortenstudie. Interrater- und Intrarater-Reliabilität wurden nach Cohens Kappa berechnet. Nachweisraten retinaler Diffusionsrestriktionen wurden zwischen DWI-MRT-Aufnahmen mit variierender Feldstärke und Sequenztechnik, sowie verschiedenen Zeitabständen zwischen Beginn der Visusminderung und Durchführung der DWI-MRT verglichen. 85 Zentralarterienastverschluss-Patient:innen (63,1 ± 16,5 Jahre) mit 89 DWI-MRT-Aufnahmen wurden in die Studie eingeschlossen. Retinale Diffusionsrestriktionen waren beim Zentralarterienastverschluss in 56,1% der Fälle nachweisbar, mit visuell korrelierender ADC-Absenkung in 56,1%. Die Interrater- und Intrarater-Reliabilität für retinale Diffusionsrestriktionen im Rahmen retinaler Astverschlüsse war $K_{\text{inter}} = 0,64$ (95% KI 0,48-0,80), bzw. $K_{\text{intra}} = 0,87$ (95% KI 0,76-0,96). Die Nachweisrate retinaler Diffusionsrestriktionen war tendenziell höher für 3T, als für 1,5T-Aufnahmen (53,7% versus 34,3%%; $p = 0,07$). Retinale Diffusionsrestriktionen konnten bei retinalen Astverschlüssen innerhalb 24 Stunden bis zu zwei Wochen nach Auftreten der Visusstörung nachgewiesen werden. Routine-DWI-MRT-Sequenzen sind in der Lage retinale Diffusionsrestriktionen bei einem substantiellen Teil von Patient:innen mit Zentralarterienastverschluss nachzuweisen, obgleich die Sensitivität und Interrater-Reliabilität im Vergleich zu kompletten Zentralarterienverschlüssen vermindert ist.“

Somit handelt es sich bei dieser Studie um den ersten Nachweis, dass RDR ebenfalls im Rahmen kleinerer ZAAV mittels Routine-DWI-MRT nachgewiesen werden können, auch wenn diese im Vergleich zum ZAV mit verminderter Sensitivität identifizierbar waren.

2.4 Die Nachweisbarkeit retinaler Diffusionsrestriktionen beim Zentralarterienverschluss ist verknüpft mit der Dicke der inneren retinalen Schichtung (Originalarbeit 4)

Siebert E, Rossel-Zemkouno M, Villringer K, Neumann K, Bohner G, Danyel LA. Detectability of Retinal Diffusion Restriction in Central Retinal Artery Occlusion is Linked to Inner Retinal Layer Thickness. Clin Neuroradiol. 2022 May 3. doi: 10.1007/s00062-022-01168-9. Epub ahead of print. PMID: 35503466.

<https://doi.org/10.1007/s00062-022-01168-9>

Wie bereits erwähnt, wurde in den bisher publizierten Arbeiten eine begrenzte Sensitivität für den Nachweis von RDR mittels DWI-MRT bei Durchblutungsstörungen der Netzhaut beschrieben. Unter der Hypothese, dass das Ausmaß des ischämischen Netzhautödems i. R. des ZAV die Nachweisbarkeit von RDR in der DWI-MRT beeinflusst, wurden innerhalb dieser Kohortenstudie Unterschiede der retinalen Mikrostruktur mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) bei DWI-positiven (RDR⁺) und DWI-negativen (RDR⁻) ZAV-Patient:innen untersucht.

Im Folgenden ist das originale Abstract in aus dem Englischen ins Deutsche übersetzter Fassung aufgeführt (Übersetzung durch den Autor):

„Ziel: Zweck der Studie war die Untersuchung der retinalen Mikrostruktur von Zentralarterienverschluss-Patient:innen mit und ohne abgrenzbare retinale Diffusionsrestriktionen in der DWI-MRT.

Methoden: Konsekutive Zentralarterienverschluss-Patient:innen, die sowohl eine DWI-MRT-, als auch eine optische Kohärenztomographie innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der Sehstörung erhalten hatten, wurden in eine retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen. Scans der optischen Kohärenztomographie wurden hinsichtlich retinaler Schichtdicken, optischer Intensität und struktureller Integrität beurteilt. Ergebnisse der Mikrostrukturuntersuchungen wurden zwischen Patient:innen mit und ohne erkennbare retinale Diffusionsrestriktionen in korrespondierenden DWI-MRT-Aufnahmen unter Nutzung des Wilcoxon Rangsummen- und des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson verglichen.

Ergebnisse: 56 Patient:innen (mittleres Alter 70,8 ± 12,8 Jahre) wurden eingeschlossen. Retinale Diffusionsrestriktionen wurden bei 38 der Betroffenen (67,9%) beobachtet und zeigten eine

visuell-korrelierende Absenkung der ADC in 26 von 38 der Fälle (68,4%). Messungen der oberen und unteren parafovealen, makulären Schichten (SMT, IMT) von Patient:innen ohne erkennbare retinale Diffusionsrestriktionen erbrachten signifikant kleinere Schichtdicken als bei Betroffenen mit erkennbaren retinalen Diffusionsrestriktionen in der DWI-MRT ($370,5 \pm 43,8 \mu\text{m}$ versus $418,2 \pm 76,0 \mu\text{m}$, $p = 0,016$; $374,4 \pm 42,9 \mu\text{m}$ vs. $428,8 \pm 63,2 \mu\text{m}$, $p = 0,004$). Diese Diskrepanzen konnten auf Unterschiede der Schichtdicken der inneren retinalen Schichten zurückgeführt werden (IRLT, $188,8 \pm 34,4 \mu\text{m}$ versus $234,7 \pm 49,0 \mu\text{m}$, $p = 0,002$). IRLT-Werte waren unter Patient:innen ohne retinale Diffusionsrestriktionen höher, wenn sie mittels 1,5T, im Vergleich zur 3T-DWI-MRT untersucht wurden ($205,0 \pm 26,0 \mu\text{m}$ vs. $168,6 \pm 32,8 \mu\text{m}$, $p = 0,026$).

Schlussfolgerung: Die Nachweisbarkeit retinaler Diffusionsrestriktionen in der DWI-MRT von Zentralarterienverschluss-Patient:innen ist wahrscheinlich abhängig vom Ausmaß der ischämischen Schwellung der Netzhaut. Technische Adjustierungen des DWI-Sequenzprotokolls, z. B. die Verwendung höherer Feldstärken, vermag die Nachweisbarkeit retinaler Diffusionsrestriktionen zu verbessern.

Als zentrale Erkenntnis dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass unter Patient:innen mit Zentralarterienverschluss RDR⁻-Patient:innen eine signifikant dünnere parafoveale Netzhautschichtdicke im Vergleich zu RDR⁺-Patient:innen aufwiesen. Durch eine fokussierte Untersuchung der retinalen Schichtung im Bereich der Parafovea konnte dieser Unterschied auf eine geringere Dicke der inneren Netzhautschichten RDR⁻-Patient:innen im Vgl. zu RDR⁺-Patient:innen im Rahmen des ZAV zurückgeführt werden. Dies entspricht den Netzhautabschnitten, die aufgrund der ausgeprägten Ganglienzellschichtung besonders stark vom retinalen Ödem im Rahmen des ZAV betroffen sind, da die CRA insbesondere die inneren Netzhautschichten der Makula versorgt. Insgesamt lieferten diese Ergebnisse Hinweise darauf, dass die Sichtbarkeit von RDR in der DWI-MRT vom Ausmaß des ischämischen Netzhautödems abhängig ist.

2.5 Nutzen der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie in der Identifizierung ischämischer Optikusneuropathien im Rahmen der Riesenzellarteriitis (Originalarbeit 5)

Danyel LA, Miszczuk M, Pietrock C, Büge BT, Villringer K, Bohner G, Siebert E. Utility of standard diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the identification of ischemic optic neuropathy in giant cell arteritis. Sci Rep. 2022 Oct 3;12(1):16553. doi: 10.1038/s41598-022-20916-y. PMID: 36192437; PMCID: PMC9530116.

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-20916-y>

Eine der gefürchtetsten Komplikationen der RZA ist die akute Erblindung auf einem oder beiden Augen. Jene Visusminderungen treten als ischämische Komplikationen an Netzhaut und Sehnerven auf, meistens ausgelöst durch einen vaskulitischen Verschluss der versorgenden Arterien. Zu den häufigsten Komplikationen zählen hierbei arteriitische ION. Insbesondere PION stellen diagnostische Herausforderung dar, da sie über gängige ophthalmologische Untersuchungsmethoden nicht nachzuweisen sind (Funduskopie, OCT) und bislang als Ausschlussdiagnose galten. Daher zielte die hier genannte Studie darauf ab, die diagnostische Genauigkeit der Routine-DWI-MRT in der Identifizierung von ION im Rahmen der RZA zu untersuchen.

Im Folgenden ist das originale Abstract in aus dem Englischen ins Deutsche übersetzter Fassung aufgeführt (Übersetzung durch den Autor):

„Diese Studie evaluierte DWI-MRT-Signalauffälligkeiten des optischen Nerven in Riesenzellarteriitis-Patient:innen mit Sehstörung. DWI-MRT-Aufnahmen von Riesenzellarteriitis-Patient:innen mit akuter Visusminderung wurden in einer Fall-Kontroll-Studie beurteilt. Zwei verblindete Neuroradiologen analysierten randomisierte Datensets mit DWI-MRT Aufnahmen von Riesenzellarteriitis-Patient:innen und Kontrollproband:innen hinsichtlich der Präsenz von Diffusionsrestriktionen des Sehnerven. Es erfolgten die Berechnung der diagnostischen Gütekriterien, sowie der Interrater-Reliabilität. Befunde der DWI-MRT wurden mit denen der ophthalmologischen Untersuchung verglichen. 35 Riesenzellarteriitis-Patient:innen (76,2 ± 6,4 Jahre; 37 Scans) und 35 Kontrollproband:innen (75,7 ± 7,6 Jahre; 38 Scans) wurden eingeschlossen. Diffusionsrestriktionen des Nervus opticus wurden in bis zu 81,1% der Fälle beobachtet. Die Lokalisierung der beobachteten Diffusionsrestriktionen im Verlauf des Sehnerven

war wie folgt: im Bereich des Sehnervenkopfes in 80,6%, innerhalb des intraorbitalen Abschnitts in 11,5% und beide Bereiche betreffend in 8,3% der Fälle. Die DWI-MRT war in der Lage ischämische Sehnerven von Unbetroffenen mit einer Sensitivität, Spezifität, sowie einem positivem und negativem prädiktivem Wert von 87%/99%/96%/96% zu unterscheiden. In 4 Fällen wurde die Bewertung des augenärztlichen Befundes durch die korrespondierende DWI-MRT-Befunde in Frage gestellt. Die DWI-MRT visualisiert anteriore und posteriore ischämische Optikusneuropathien mit hoher Sensitivität und Spezifität, sowie substantieller Interrater-Reliabilität. Die DWI-MRT sollte als ergänzende Untersuchung in Patient:innen mit akutem Visusverlust erwogen werden.“

Insgesamt zeigte sich in der beschriebenen Arbeit, dass die Routine-DWI-MRT eine Identifizierung der arteriitischen AION erlaubt und ebenso in der Lage ist die arteriitische PION direkt nachzuweisen. Besonders hervorzuheben ist, dass im Falle von 4 Patient:innen die ophthalmologisch bestimmte Ursache der Visusminderung durch den Befund der DWI-MRT in Frage gestellt wurde. In drei Fällen konnte hierbei (in einheitlicher Bewertung der Radiologen) das Vorliegen einer PION in der DWI-MRT bestätigt werden, die durch die ophthalmologische Einschätzung allein übersehen wurde. Damit bekräftigt die Arbeit die DWI-MRT als eine wichtige ergänzende Untersuchungsmethode, die im Rahmen von akuten Visusminderungen und insbesondere bei Verdacht auf das Vorliegen einer RZA durchgeführt werden sollte.

3 Diskussion

3.1 Übersicht

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten hatten zum Ziel, den diagnostischen Nutzen der DWI-MRT im Rahmen der retinalen Ischämie und ION näher zu untersuchen¹⁰³⁻¹⁰⁷. Der Charakterisierung von RDR im Rahmen von retinalen Arterien- und Arterienastverschlüssen kam hierbei eine besondere Bedeutung zu¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Zunächst wurden retinale Veränderungen in DWI-MRT-Sequenzen (RDR) bei Patient:innen mit akutem ZAV im Rahmen einer ersten systematischen Fall-Kontroll-Studie evaluiert (Originalarbeit 1)¹⁰⁷. In einer vertiefenden Folgestudie mit großem ZAV-Kollektiv wurde der Einfluss des zeitlichen und klinischen Verlaufes der retinalen Ischämie und der technischen Rahmenbedingungen auf den Nachweis von RDR näher untersucht (Originalarbeit 2)¹⁰⁶. Das RDR auch im Rahmen kleinerer ZAAV auftreten, konnte durch eine weitere Arbeit gezeigt werden, die auch Erkenntnisse bez. der Häufigkeit und typischen retinalen Lokalisation dieser Signalveränderungen lieferte (Originalarbeit 3)¹⁰⁵. Mithilfe der optischen Kohärenztomographie wurden mikrostrukturelle Veränderungen der retinalen Schichtung bei ZAV-Patient:innen aufgezeigt und mit korrespondierenden Befunden der retinalen DWI-MRT verglichen (Originalarbeit 4)¹⁰⁴. Im Rahmen der letzten eingefassten Arbeit dieser Habilitationsschrift wurde schließlich die diagnostische Genauigkeit der DWI-MRT zur Identifizierung von arteriitischen ION bei RZA-Patient:innen mit akutem Visusverlust näher untersucht¹⁰³. Die Ergebnisse der Vorliegenden Arbeiten stützen den diagnostischen Nutzen DWI-MRT in der Diagnostik vaskulärer, neuroophthalmologischer Erkrankungen.

3.2 Arbeiten zu diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie in der Diagnostik retinaler Ischämien

Seit der Erstbeschreibung der Erkrankung durch den Augenarzt Albrecht von Graefe im Jahr 1859 bis heute existieren für den ZAV keine wirksamen, d. h. in randomisiert-kontrollierten Studien erfolgreich geprüften Therapeutika^{66, 108}. In ihrer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 bemerken Schrag et al., dass konventionelle Behandlungsansätze, wie etwa die pharmakologische Senkung des intraokulären Druckes, Vorderkammerparazentese, Bulbusmassage oder Hämodilution, sogar die Gefahr einer Verschlechterung der Visusprognose im Vergleich zum natürlichen Verlaufes der Erkrankung mit sich bringen⁶⁶. Gestützt auf Kohortenstudien und systematische Meta-Analysen zeichnet sich die intravenöse Thrombolysse als

möglicher wirksamer Therapieansatz beim ZAV ab^{66, 70}. In Folge sind drei randomisierte kontrollierten Studien ins Leben gerufen worden, um die Frage nach der Wirksamkeit der intravenösen Thrombolyse beim ZAV zu beantworten: Die *THEIA-Studie* (A Phase III Randomized, Blind Double Dummy, Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of IV Thrombolysis [Alteplase] in Patients With acute Central retinal Artery Occlusion) ist eine durch das Nantes University Hospital initiierte, nationale Phase-III-Studie, die seit 2018 ZAV-Patient:innen in über 20 Kliniken in Frankreich ZAV-Patient:innen rekrutiert. Aufgrund der langsamen Rekrutierung musste der initial vorgesehene Zeitpunkt des Studienabschlusses bereits revidiert werden und ist nun für Oktober 2024 geplant. Die Wirksamkeit intravenös verabreichter Tenecteplase wird in der *TenCRAOS-Studie* untersucht (TENecteplase in Central Retinal Artery Occlusion Study). Hierbei handelt es sich um eine multinationale Phase-III-Studie, die durch das Oslo University Hospital initiiert wurde und seit 2020 ZAV-Patient:innen aus Studienzentren Belgien, Dänemark, Finnland, Irland Litauen und Norwegen rekrutiert. Ein Abschluss der Studie ist für Ende 2023 vorgesehen. Schließlich hat die durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderte *REVISION-Studie* (Early Reperfusion Therapy With Intravenous Alteplase for Recovery of VISION in Acute Central Retinal Artery Occlusion) im vierten Quartal 2022 die Rekrutierung von ZAV-Patient:innen in Deutschland aufgenommen. Die Studie wurde durch das Universitätsklinikum Tübingen initiiert und sieht die eine Rekrutierung in über 20 Zentren in ganz Deutschland vor. Ein Abschluss der Studie wird für Ende 2025 erwartet.

Die Bestätigung einer Wirksamkeit der intravenösen Thrombolyse bei Patient:innen mit akutem ZAV hätte zur Folge, dass sich die Therapie des ZAV primär in neurovaskuläre Zentren verlagern würde. Wie bereits erwähnt, bestünde eine große Herausforderung darin, ZAV-Patient:innen innerhalb des therapeutischen Fensters für eine i. v. Lysetherapie zu identifizieren, in das behandelnde Zentrum zu verlegen und mögliche Kontraindikationen einer Thrombolyse auszuschließen⁷⁰. Bereits jetzt ist absehbar, dass nur ein kleiner Teil der Erkrankten in Frage kommen wird, eine solche zeitkritische Therapie zu erhalten. Eine Inklusion der ZAV-Patient:innen in neurovaskuläre Notfallnetzwerke des ischämischen Hirninfarkts mit einer direkten Diagnose der Erkrankung im neurovaskulären Zentrum könnte Zeitverzögerungen verkürzen und mehr Patient:innen einen Zugang zur Therapie verschaffen. Selbst wenn zukünftige Ergebnisse der oben genannten Studien keine Wirksamkeit einer thrombolytischen Therapie für den ZAV belegen, so ist auf Grundlage der pathophysiologischen Erkenntnisse zu Arterienverschlüssen der Netzhaut und Untersuchungen zur retinalen Toleranz gegenüber Gewebischämien anzunehmen, dass jedwede wirksame medikamentöse Therapie des ZAV eine

zeitnahe Verabreichung der entsprechenden Pharmaka erfordern wird^{63, 64}. Darüber hinaus ist anzumerken, dass Patient:innen mit retinaler Ischämie einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, im zeitlichen Umfeld der retinalen Durchblutungsstörung ebenfalls einen ischämischen Hirninfarkt zu entwickeln – auch weil sie pathophysiologisch beide durch eine proximale Embolie verursacht sein können: Bereits erwähnt wurde der Umstand, dass etwa ein Viertel aller ZAV-Patient:innen Zeichen eines akuten ischämischen Hirninfarkts in der DWI-MRT aufweisen⁴⁴⁻⁴⁷. Das erhöhte Risiko ischämischer Hirninfarkte ist jedoch auch im Rahmen populationsbasierter Studien dokumentiert worden^{109, 110}. Das multimodale Monitoring der Vitalparameter in der Akutphase der Erkrankung, sowie die ätiologische Aufarbeitung der retinalen und zerebralen Ischämie sind wichtige Aufgaben der medizinischen Versorgung, auf deren Grundlage therapeutische Entscheidungen bezüglich der medikamentösen Sekundärprophylaxe dieser Patient:innen getroffen werden. Neurovaskuläre Zentren sind durch ihre Erfahrung in der Behandlung ischämischer Hirninfarkte zur Versorgung von ZAV-Patient:innen daher besonders geeignet. Einschränkend ist jedoch erneut anzumerken, dass nur etwa die Hälfte aller Stroke-Units in Deutschland Zugang zu ophthalmologischer Notfallversorgung aufweisen⁷⁸. Weitaus besser verfügbar ist der Zugang zu MRT-Diagnostik: so müssen z. B. überregionale Stroke-Units nach den Zertifizierungsvorgaben der Deutschen Schlaganfallgesellschaft eine MRT-Diagnostik 24-Stunden am Tag vorhalten.

Vor diesem Hintergrund ist mit der Entdeckung der RDR im Rahmen von ZAV wissenschaftliches Interesse entstanden, das Potential einer Diagnostik retinaler Ischämien mittels DWI-MRT näher zu untersuchen. Die in dieser Habilitationsschrift eingefassten Arbeiten stellen die systematischen Erstbeschreibungen von RDR in der DWI-MRT von Patient:innen mit retinaler Ischämie dar. Sie deuten darauf hin, dass RDR bei dem Großteil der ZAV-Patient:innen bereits in der Routine-MRT-Diagnostik erkennbar und ebenso bei umschriebenen retinalen Ischämien im Rahmen kleinerer ZAAV abgrenzbar sind¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Bildmorphologisch sind RDR insbesondere im Bereich der Makula, also auf der temporalen Hälfte der zentralen Retina abgrenzbar, wo sie häufiger mit einer dezenten Verdickung der hinteren Bulbuswand erkennbar sind (vergleiche Abbildung 2)^{106, 107}. Dieser Umstand kann wohlmöglich mit der Verteilung der Ganglienzelldichte über die Netzhaut erklärt werden. Im Bereich der zentralen Retina, der Makula insbesondere bis zur Parafovea ist die Ganglienzellschicht am deutlichsten ausgeprägt. Die inneren Anteile der Netzhaut, inklusive der Ganglienzellschicht werden vorrangig über die CRA versorgt und sind damit auch primär von der retinalen Ischämie betroffen^{31, 33}. Das ischämische Netzhautödem ist also im Bereich der prominentesten Ganglienzellschicht auch am deutlichsten ausgeprägt. Es ist daher plausibel, dass

sich in diesem Bereich ebenfalls die deutlichsten Diffusionsrestriktionen in der DWI-MRT finden¹⁰⁴.

In den bisherigen Studien zeichnet sich ab, dass Untersuchungen bei einer Feldstärke von 3T und feineren Schichtdicken ($\leq 3\text{mm}$) den Nachweis von RDR erleichtern. Hinsichtlich der Zeitabhängigkeit von RDR legt die zweite der eingefassten Studien nahe, dass sich RDR zuverlässig bis ca. eine Woche nach Auftreten der retinalen Durchblutungsstörung nachweisen lassen. Bei ZAV-Patient:innen mit durchgeführter DWI-MRT innerhalb von 24h nach Beginn der Visusminderung konnten RDR-Nachweisraten von ca. 80% festgestellt werden¹⁰⁶. Die Genauigkeit der Technik für die Diagnose des frühen ZAV bleibt jedoch unklar, da die klare Mehrheit dieser eben genannten Kohorte über 12h nach Beginn der Symptomatik untersucht wurde.

Boyko et al. publizierten im September 2022 eine retrospektive Folgeuntersuchung der DWI-MRT bei insgesamt 204 Patient:innen mit ZAV, die Bilddaten der US-amerikanischen *Emory University* (Atlanta) und verschiedener Standorte der Mayo Clinic (Arizona, Florida und Minnesota) evaluierte¹¹¹: Bei einem medianen Zeitabstand von einem Tag (Interquartilsabstand 1-4,3 Tage) zwischen Beginn der Visusstörung und Durchführung der MRT konnten in den beteiligten Zentren nur in etwa 42,6% DWI-Hyperintensitäten der Retina und/oder des ON der Patient:innen nachgewiesen werden. Zudem traten hohe Fehlerraten mit einer Zuordnung von Signalauffälligkeiten am unbeteiligten Auge auf (mittlere Fehlerrate 12,6%). Die Autoren führten diese abweichenden Daten auf Unterschiede in der DWI-MRT-Sequenztechnik und der Erfahrung der beurteilenden Radiologen zurück. Bei den akquirierten Bilddaten handelte es sich im Falle des ersten Zentrums hauptsächlich um EPI-DWI-Sequenzen mit Schichtdicken um 5mm¹¹¹. Die Interrater-Reliabilität im Zentrum 1 wurde für RDR mit $k = 0,38$, für Diffusionsrestriktionen des ON hingegen mit $k = 0,19$ angegeben¹¹¹. Zentrum 2 akquirierte DWI-MRT-Sequenzen mit feinerer Schichtung (Median von 4mm) und führte neben vergleichbaren DWI-EPI-Sequenzen auch modernere RESOLVE-Sequenzen (Readout Segmentation Of Long Variable Echo-trains) durch (17,8%). Die erfassten Interrater-Reliabilitäten waren hier deutlich besser ($k = 0,77$ für RDR, $k = 0,65$ für Diffusionsrestriktionen des ON), und auch die Fehlerraten waren im Vergleich zum Zentrum 1 reduziert (10,7% versus 16,1%)¹¹¹. Es ist zu betonen, dass sich in der Arbeit keine Analysen bezüglich der Zeitabhängigkeit beobachteter Diffusionsrestriktionen fanden. Darüber hinaus fehlten Angaben zu den bei den Messungen in den einzelnen Zentren verwendeten Feldstärken. Insgesamt handelte es sich jedoch überwiegend um Messungen bei 1,5T (62,3%; 3T in 37,7% der Scans)¹¹¹. Man muss davon ausgehen, dass die verbesserten technischen

Voraussetzungen bei der Akquisition von Bilddaten an der Charité die zuverlässigere Identifizierung von retinalen Diffusionsrestriktionen ermöglichte¹⁰⁶: Für nahezu alle Scans wurden Schichtdicken $\leq 3\text{mm}$ verwendet (3mm bei 51,9%, 2,5mm bei 45,8%) und die Mehrzahl der Aufnahmen wurden bei Feldstärken von 3T durchgeführt (3T bei 72,2%, 1,5 T bei 39,7%)¹⁰⁶.

Die bislang zur Verfügung stehenden Daten deuten darauf, dass Diffusionsrestriktionen des ON irregulär bei einigen ZAV-Patient:innen vorhanden sind, jedoch im Vergleich zu RDR weniger zuverlässig identifiziert werden können^{107, 111}. In der Studie von Boyko et al. waren die hohen Fehlerraten fast ausschließlich in der Fehlzuordnung von DWI-Signalauffälligkeiten des ON am unbeteiligten Auge begründet. Im Regelfall erfolgt die Blutversorgung des Nervus opticus hauptsächlich über die hinteren Ziliararterien, bzw. direkte Äste der Arteria ophthalmica und nicht durch die retinale Zentralarterie^{5, 6}. Eine ischämische Mitbeteiligung des ON im Rahmen des nicht-arteriitischen ZAV wäre im Regelfall nicht zu erwarten. In der Tat ist das zeitgleiche Auftreten von Ischämien der Netzhaut und des Sehnerven klinisch verdächtig auf das Vorliegen einer RZA bei simultaner Perfusionsminderungen im Bereich der CRA und PCAs aufgrund einer vaskulitischen Mitbeteiligung der Arteria ophthalmica⁴⁸. Der Anteil der arteriellen Blutversorgung der CRA am ON war historisch kontrovers diskutiert worden, da sich teils widersprüchliche Studienergebnisse in entsprechenden anatomischen Arbeiten gezeigt hatten¹¹². Im Rahmen funduskopischer Untersuchungen beim ZAV finden sich interessanterweise irregulär Ablassungen des ON, die mit dem Ödem der retinalen Nervenfaserschicht assoziiert werden⁷⁴. Die Rolle von Diffusionsrestriktionen des ON beim ZAV kann wohlmöglich im Rahmen zukünftiger, prospektiver Studien geklärt werden.

Prospektive Studien, die sich der Untersuchung des Zeitverlaufes von RDR, insbesondere im Rahmen des frühen ZAV, widmen, existieren bislang nicht. Da sich das ischämische Netzhautödem im Rahmen retinaler Durchblutungsstörungen jedoch zeitabhängig entwickelt, ist zu mutmaßen, dass die Nachweisbarkeit von RDR im Rahmen früher RDR (z. B. im 4,5h-Zeitfenster eine Thrombolysetherapie) erschwert ist und besondere technische Anforderungen an das MRT-Protokoll stellt⁷⁶. In diesem Sinne konnte in der hier aufgeführten OCT-Studie Hinweise darauf gefunden werden, dass der Nachweis von RDR in der DWI-MRT mit dem Ausmaß des retinalen Ödems zusammenhängt¹⁰⁴. Dabei war die 3T DWI-MRT in der Lage, bereits leichtere ischämische Netzhautschwellung nachzuweisen, als es vergleichsweise 1,5T DWI-MRT-Sequenzen erlaubten¹⁰⁴. Dies verdeutlicht das Potential technischer Adjustierungen, um die Genauigkeit retinaler DWI-MRT zu verbessern. Solche Anpassungen könnten die Nutzung von Spezialsequenzen beinhalten (z. B. „small-FOV DWI“, „fast spin-echo radial acquisition DWI“

und „readout-segmented DWI“), aber auch die Verwendung von Spezialspulen (z. B. Oberflächen- oder Orbitaspule) bei Bildakquisition unter höheren Feldstärken und feinerer Schichtung umfassen¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Die Ergebnisse der WAKE-UP- (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke) und EXTEND-Studie (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits) verdeutlichen, dass das Prinzip der pauschalen, zeitbasierten Selektion von Patient:innen für die Thrombolysetherapie im Rahmen des ischämischen Hirninfarktes zu Gunsten individueller, bildgebungsgestützter Selektionsverfahren in Zukunft zunehmend verlassen wird^{113, 114}. Kernelement dieser Verfahren ist die Visualisierung und Gegenüberstellung des durch die Ischämie gefährdeten und bereits irreversibel geschädigten Hirngewebes. Derartige Verfahren berücksichtigen das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis der Betroffenen, erweitern das konventionelle therapeutische Fenster der thrombolytischen Therapie und ermöglichen es Patient:innen, bei unklarem Zeitfenster eine rekanalisierende Therapie zu erhalten. Etwa 35% der ZAV-Patient:innen bemerken die durch die retinale Unterversorgung verursachte Visusminderung erst mit dem Erwachen⁶². Eine konventionelle, zeitbasierte Selektion von ZAV-Patient:innen für die Therapie würde für dieses Kollektiv bedeuten, dass sie für eine Thrombolysetherapie nicht in Frage kämen. Möglicherweise kann die Untersuchung mittels MRT, unter Nutzung retinaler DWI-MRT und Einbeziehung weiterer Sequenzen (z. B. T2-Fluid-attenuated inversion recovery- oder FLAIR-Sequenzen), über das retinale Signalmuster Rückschlüsse auf den zeitlichen Verlauf der Erkrankung zulassen. Die Unternehmung einer solchen Studie würde wahrscheinlich eine größere Herausforderung darstellen - angesichts der bereits erwähnten großen zeitlichen Verzögerung mit der ZAV-Patient:innen in die neurovaskulären Zentren eintreffen, aber auch angesichts des zeitlichen Aufwands, der mit der Durchführung einer MRT-Untersuchung verbunden ist⁷⁰. Mit einer Inzidenz von 5.8 pro 100 000 Menschen in Deutschland ist der ZAV eine seltene Erkrankung, d. h. multizentrische Studienkonzepte werden notwendig sein, um eine ausreichende Fallzahl für eine belastbare Untersuchung zu erreichen⁶.

3.3 Arbeit zur diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie in der Diagnostik arteriitischer ischämischer Optikusneuropathien

Bei den bisherigen Arbeiten zu Diffusionsrestriktionen des Nervus opticus in der DWI-MRT von Patient:innen mit ION handelte es sich vorrangig um nicht-arteriitische Formen der ION, die als Fallberichte und –serien, sowie kleinere systematische Studien publiziert wurden^{14-25, 84-93}. Dass die DWI-MRT bei arteriitischen Formen der ION eine nützliche diagnostische Modalität darstellen

könnte, wurde jedoch bereits durch einzelne Fallberichte angedeutet^{94, 95}. In einer systematischen Untersuchung zur DWI-MRT von Patient:innen mit AION konnten Mournet et al. in bis zu 71,4% der Patient:innen Diffusionsrestriktionen im Bereich des Sehnervenkopfes beobachten, sofern die DWI-MRT innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Visusstörung durchgeführt wurde⁹³. Das Studienkollektiv setzte sich hauptsächlich aus Patient:innen mit nicht-arteriitischer AION zusammen (110 Patient:innen mit 116 betroffenen Augen), jedoch waren auch 15 Patient:innen (mit 15 betroffenen Augen) mit arteriitischer AION im Rahmen der RZA vertreten. Die Autoren bemerkten, dass Diffusionsrestriktionen im Bereich des Sehnervenkopfes häufiger bei Fällen mit arteriitischer AION anzutreffen waren. Darüber hinaus fanden sich signifikant niedrigere ADC-Werte im Bereich des Sehnervenkopfes und intraorbitalen Nervus opticus, als bei Patient:innen mit nicht-arteriitischer AION. Die Autoren selbst führen diese Unterschiede auf die im Vergleich schwereren ischämischen Veränderungen des Sehnerven im Rahmen der arteriitischen AION zurück – eine Beobachtung die bereits klinisch gemacht werden konnte⁵.

Mit 28 arteriitischen AION Patient:innen (ophthalmologische Diagnose) stellt die hier aufgeführte Untersuchung die bislang umfangreichste Arbeit zur DWI-MRT dar und bestätigt den diagnostischen Nutzen zur Identifizierung ION¹⁰³. Im Unterschied zu der Arbeit von Mournet et al. konnte in der hier eingefassten Studie gezeigt werden, dass die DWI-MRT nicht nur in der Lage ist, akute arteriitische AION zu visualisieren, sondern auch Patient:innen mit arteriitischer PION identifiziert. In einigen Fällen von klinisch diagnostizierten arteriitischen AION war durch die DWI-MRT eine zusätzliche intraorbitale Affektion des Nervus opticus abzugrenzen¹⁰³. Auch RDR waren vereinzelt bei den RZA-Patient:innen neben Diffusionsrestriktionen des Nervus opticus erkennbar. Bei simultaner Ischämie der durch die CRA versorgten Netzhaut und der durch die PCAs versorgten ON-Anteile muss primär eine arteriitische Genese der Ischämien erwogen werden⁴⁸. Ebenso würde der Nachweis einer PION ohne Anamnese eines iatrogenen Eingriffes in der unmittelbaren Vorgeschichte den Verdacht auf eine RZA erhärten⁵. Auch bleibt zu betonen, dass, wie durch Nichani et al. beschrieben, die Identifizierung ischämischer Komplikationen der RZA am Auge durch die Präsenz anderer okulärer Erkrankungen erschwert ist⁷³. Somit käme der DWI-MRT eine wichtige Aufgabe zu, in Fällen unklarer Visusminderungen das Vorliegen einer Ischämie des Sehnerven zu klären.

3.4 Limitationen der eigenen Arbeiten und deren Implikationen für zukünftige Studien

Den erlangten Erkenntnissen über das Phänomen retinaler Diffusionsrestriktionen in der DWI-MRT von Patient:innen mit ZAV/ZAAV müssen die Limitationen der zu Grunde gelegten Studien gegenübergestellt werden. Letztlich geben diese auch weitere wichtige Hinweise auf die inhaltliche Ausrichtung zukünftiger wissenschaftlicher Arbeiten zu diesem Thema. Insgesamt handelt es sich bei allen genannten Publikationen um monozentrische, retrospektive Kohortenstudien¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, bzw. Fall-Kontroll-Studien^{103, 107}, die auf Basis der bereits existierenden, medizinischen Datenbanken an der Charité Universitätsmedizin Berlin bearbeitet wurden. Damit besteht für alle hier präsentierten Studien die Gefahr einer Stichprobenverzerrung. Während sich technische MRT-Daten in der Regel gut aus den Datenbanken reproduzieren lassen, sind klinische Informationen (z. B. zu Befunden in der ophthalmologischen Untersuchung) unregelmäßig und mit abweichender Genauigkeit angegeben. Patient:innen mit retinalen Ischämien erhalten in den neurologischen Fachabteilungen der Charité Universitätsmedizin Berlin aufgrund der häufigen Vergesellschaftung zerebraler Ischämien routinemäßig eine zerebrale MRT-Bildgebung (inklusive entsprechender DWI-Sequenzen), die im Rahmen der diagnostischen Aufarbeitung während des stationären Aufenthaltes durchgeführt wird. Da an den verschiedenen Krankenhäusern unterschiedliche MRT-Geräte mit abweichenden DWI-Sequenzprotokollen bedient werden, handelt es sich bei den zur Verfügung stehenden, akquirierten Bilddatensätzen um heterogene Aufnahmen. Ein Vergleich der Sequenzen ist also nur eingeschränkt möglich, da nur im Ausnahmefall für eine Person mehrere DWI-Protokolle an einem Gerät aufgenommen werden. Gleichsam ist jedoch zu betonen, dass der Nachweis von RDR in DWI-MRT-Aufnahmen unterschiedlicher Geräte und Protokolle eher ein Argument für eine mögliche klinisch-diagnostische Verwendbarkeit darstellt. Keines der verwendeten Protokolle war auf die speziellen Gegebenheiten am Auge angepasst worden, da es sich primär um DWI-Sequenzen handelte, die zum Nachweis zerebraler Diffusionsrestriktionen optimiert worden waren. Dabei ist zu betonen, dass sich insbesondere okuläre Aufnahmen in der DWI-Bildgebung als problematisch erwiesen⁸³. Hier sind zum einen Spontanbewegungen der Augäpfel zu nennen, die während der Untersuchung auftreten und Bewegungsartefakte erzeugen. Zum anderen unterscheiden sich die anatomisch benachbarten Strukturen der Orbita (z. B. Schädelknochen, Luft der Sinus paranasales und orbitales Fettgewebe) bedeutsam hinsichtlich ihrer magnetischen Eigenschaften, was zu Bildverzerrungen (Suszeptibilitätsartefakte) im Rahmen der Aufnahme führt⁸³. Technische Limitationen bedingen zudem, dass im Rahmen der beschriebenen Studien keine quantitative

Analyse der ADC-Werte unternommen wurde, ein Umstand auf den in der unter 2.1 angegebenen Studie näher eingegangen wird¹⁰⁷. Insgesamt sind also größere, prospektive Studien an ZAV-Patient:innen mit einheitlichen und optimierten DWI-Sequenzprotokollen von Nöten, auch um die Frage einer Anwendung zur Diagnose der retinalen Ischämie im Akutstadium beantworten zu können. Keine der bisherigen Arbeiten untersuchte das Auftreten retinaler Diffusionsrestriktionen im kolportierten therapeutischen 4,5h-Fenster für eine Thrombolysetherapie. Schließlich bleibt anzumerken, dass es sich bei RDR wahrscheinlich nicht um ein spezifisches Phänomen retinaler Arterienverschlüsse handelt. So sind RDR z. B. im Rahmen einzelner Fallberichte bei akuter retinaler Nekrose im Rahmen einer Herpesvirusinfektion, bei subretinalen Abszessen, Thrombose der Vena ophthalmica bei Sinus cavernosus-Thrombophlebitis beschrieben worden^{88, 102, 115}. Besser untersucht sind Alterationen des retinalen Diffusionsmusters im Rahmen okulärer Tumore. Hier hilft die DWI-MRT bereits in der Beurteilung der Malignität von Raumforderungen der Orbita¹¹⁶. Unter Berücksichtigung der typischen klinischen Präsentation mit plötzlicher, schmerzloser monokulärer Visusminderung, sowie der Evaluierung üblicher MRT-Standardsequenzen, sollte die Abgrenzung des ZAV von den genannten Entitäten grundsätzlich möglich sein. Genaue Arbeiten zu dieser Fragestellung existieren bislang jedoch nicht.

Vergleichbare Limitationen gelten auch für die hier erfasste Arbeit zur arteriitischen ION im Rahmen der Riesenzellerteriitis: Der Einschluss von RZA-Patient:innen mit akuter und schwerer Visusminderung mit ebenfalls in der Akutphase durchgeführter DWI-MRT war im Rahmen dieser monozentrischen Studie nur in der Form einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie möglich. Darüber hinaus handelt es sich bei 35 eingeschlossenen Patient:innen auch um eine limitierte Fallgröße mit begrenzter Aussagekraft. Nichtsdestotrotz stellt diese Arbeit eine erste systematische Untersuchung zu DWI-MRT-Auffälligkeiten bei arteriitischen ION dar, die das diagnostische Potential der DWI-MRT für diese Gruppe an Erkrankungen darlegt. Es ist wichtig klarzustellen, dass nur Patient:innen eingeschlossen wurden, welche die spezifischen RZA-Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Hierbei handelte es sich um anerkannte Kriterien, wie den ACR-Kriterien und/oder den Einschlusskriterien der GIIACTA-Studie^{117, 118}. Im Unterschied zur GIIACTA-Studie wurde als Nachweis einer vaskulitischen Gefäßbeteiligung auch der sonographische Befund eines Wandödems der Arteria temporalis superficialis akzeptiert. Dieses „Halo“-Zeichen wird als diagnostisches Zeichen von den aktuellen Leitlinien anerkannt¹¹⁹. Letztlich verbleibt jedoch die Limitation, dass die Diagnosesicherung der RZA nicht bei jedem der Fälle durch die konventionelle Biopsie der Temporalarterie durchgeführt wurde. Darüber hinaus erfolgte eine Selektion der RZA-Patient:innen nach Schwere der Visusminderung. Nur im

Fälle einer Sehschärfe von unter 0,33 ($>0,48$ LogMAR), entsprechend einer moderaten Visusminderung (nach *WHO International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems*) wurden RZA-Patient:innen in der Arbeit berücksichtigt. Patient:innen mit ION können jedoch auch milde Einschränkungen der Sehschärfe aufweisen, wobei diese milden Verläufe der arteriitischen AION, wie in der Einleitung bereits diskutiert, seltener als bei nicht-arteriitischen Formen der ION sind⁴⁸. Dieses Unterkollektiv ist in der Studie nicht repräsentiert. Darüber hinaus sind Diffusionsrestriktionen des optischen Nerven ebenfalls für lokale inflammatorische Prozesse, Papillenödeme, als auch Neoplasien beschrieben, die sich jedoch durch klinische Präsentation und Ergänzung weiterer MRT-Routinesequenzen gut abgrenzen lassen^{92, 120-122}.

4 Zusammenfassung

Die in dieser Habilitationsschrift enthaltenen Arbeiten unterstreichen das Potential der DWI-MRT in der Diagnose vaskulärer, neuroophthalmologischer Erkrankungen. Sie umfassen die ersten systematischen radiologischen Untersuchungen zu retinalen Diffusionsrestriktionen im Rahmen von Zentralarterien- und Zentralarterienastverschlüssen, sowie die ausführliche Dokumentation der angewendeten radiologischen Methodik und des betroffenen klinischen Kollektivs. Der Nutzen der Diffusionsbildgebung für die Diagnose der arteriitischen Formen der ION wird durch eine systematische Untersuchung bestätigt. Insbesondere der potentielle direkte Nachweis der arteriitischen PION, einer sonst als Ausschlussdiagnose konstatierten Erkrankung, erweist sich als unmittelbar relevant für die klinische Anwendung. Zukünftige prospektive Studien zur methodischen Verfeinerung der DWI-MRT-Technik und Untersuchung der Zeitabhängigkeit der beobachteten Signalveränderungen werden auf diese Primärarbeiten zurückgreifen. Für retinale Ischämien und ION bestehen bis heute keine bekannten, wirksamen Therapien. Mit der Verbesserung der Diagnostik retinaler Ischämien und ION, kann der DWI-MRT möglicherweise auch eine Aufgabe zukommen Patient:innen für wirksame Therapieansätze zu selektieren.

5 Liste der in diese Habilitationsschrift einbezogenen Publikationen

1. Danyel LA, Bohner G, Connolly F, Siebert E. Standard Diffusion-weighted MRI for the Diagnosis of Central Retinal Artery Occlusion: A Case-Control Study. *Clin Neuroradiol.* 2021 Sep;31(3):619-626. doi: 10.1007/s00062-020-00955-6. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32936308; PMCID: PMC8463394.
2. Danyel LA, Miszczuk M, Connolly F, Villringer K, Bohner G, Rossel-Zemkouro M, Siebert E. Time Course and Clinical Correlates of Retinal Diffusion Restrictions in Acute Central Retinal Artery Occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021 Sep;42(9):1661-1666. doi: 10.3174/ajnr.A7201. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34266868; PMCID: PMC8423053.
3. Danyel LA, Miszczuk M, Villringer K, Bohner G, Siebert E. Retinal diffusion restrictions in acute branch retinal arteriolar occlusion. *Sci Rep.* 2021 Oct 15;11(1):20538. doi: 10.1038/s41598-021-00127-7. PMID: 34654843; PMCID: PMC8519991.
4. Siebert E, Rossel-Zemkouro M, Villringer K, Neumann K, Bohner G, Danyel LA. Detectability of Retinal Diffusion Restriction in Central Retinal Artery Occlusion is Linked to Inner Retinal Layer Thickness. *Clin Neuroradiol.* 2022 May 3. doi: 10.1007/s00062-022-01168-9. Epub ahead of print. PMID: 35503466.
5. Danyel LA, Miszczuk M, Pietrock C, Büge BT, Villringer K, Bohner G, Siebert E. Utility of standard diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the identification of ischemic optic neuropathy in giant cell arteritis. *Sci Rep.* 2022 Oct 3;12(1):16553. doi: 10.1038/s41598-022-20916-y. PMID: 36192437; PMCID: PMC9530116.

6 Literaturverzeichnis

1. Hayreh SS. Orbital vascular anatomy. *Eye (Lond)* 2006;20:1130-1144
2. Bonasia S, Bojanowski M, Robert T. Embryology and anatomical variations of the ophthalmic artery. *Neuroradiology* 2020;62:139-152
3. Hayreh SS. The Ophthalmic Artery: Iii. Branches. *Br J Ophthalmol* 1962;46:212-247
4. Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head. *Ophthalmologica* 1996;210:285-295
5. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:34-62
6. Biousse V, Newman NJ. Ischemic Optic Neuropathies. *N Engl J Med* 2015;372:2428-2436
7. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: refractive error and its relationship to cup/disc ratio. *Ophthalmology* 2008;115:2275-2281
8. Burde RM. Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1993;116:759-764
9. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1998;125:509-520
10. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial: twenty-four-month update. *Arch Ophthalmol* 2000;118:793-798
11. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1366-1374
12. Hayreh SS, Zimmerman MB. Optic disc edema in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1107-1121
13. Hayreh SS. Posterior ischaemic optic neuropathy: clinical features, pathogenesis, and management. *Eye (Lond)* 2004;18:1188-1206
14. Cauquil C, Souillard-Scemama R, Labetoulle M, et al. Diffusion MRI and tensor tractography in ischemic optic neuropathy. *Acta Neurol Belg* 2012;112:209-211
15. Khan AA, Hussain SA, Khan M, et al. MRI findings of bilateral posterior ischemic optic neuropathy in postcardiac transplant patient. *Neurologist* 2012;18:313-315
16. Park JY, Lee IH, Song CJ, et al. Diffusion MR imaging of postoperative bilateral acute ischemic optic neuropathy. *Korean J Radiol* 2012;13:237-239
17. Joos ZP, Adesina OO, Katz BJ. Posterior ischemic optic neuropathy in the setting of posterior reversible encephalopathy syndrome and hypertensive emergency. *J Neuroophthalmol* 2014;34:151-152
18. Daubler BF, Kamli A, Runge VM. Readout-segmented diffusion-weighted imaging in a critical anatomic area - diagnosing posterior ischemic optic neuropathy (PION). *Rofa* 2014;186:1151-1152
19. Distefano AG, Pasol J. Posterior Ischemic Optic Neuropathy After Blepharoplasty. *J Neuroophthalmol* 2018;38:200-201
20. Harrar DB, Solomon J, Shah AS, et al. Diffusion-Weighted Imaging Changes in a Child With Posterior Ischemic Optic Neuropathy. *Pediatr Neurol* 2018;84:49-52
21. Kaushik KS, Acharya UV, Krupa L. Dual hit - Magnetic resonance imaging in concomitant anterior and posterior ischemic optic neuropathy in a case of rhino-orbital mucormycosis and COVID-19. *Indian J Ophthalmol* 2022;70:300-301
22. Aldrees SS, Micieli JA. Rapidly Sequential Vision Loss From Posterior Ischemic Optic Neuropathy Due to Methicillin-Susceptible Staphylococcus Aureus Bacteremia. *J Neuroophthalmol* 2020;40:420-422
23. Verma A, Jain KK, Mohan S, et al. Diffusion-weighted MR imaging in posterior ischemic optic neuropathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1839-1840

24. Al-Shafai LS, Mikulis DJ. Diffusion MR imaging in a case of acute ischemic optic neuropathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:255-257
25. Purvin V, Kuzma B. Intraorbital optic nerve signal hyperintensity on magnetic resonance imaging sequences in perioperative hypotensive ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2005;25:202-204
26. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. *Am J Ophthalmol* 1998;125:521-526
27. Maz M, Chung SA, Abril A, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73:1071-1087
28. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A, et al. The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:66-70
29. Monti S, Bartoletti A, Bellis E, et al. Fast-Track Ultrasound Clinic for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis Changes the Prognosis of the Disease but Not the Risk of Future Relapse. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:589794
30. Baldoncini M, Campero A, Moran G, et al. Microsurgical Anatomy of the Central Retinal Artery. *World Neurosurg* 2019;130:e172-e187
31. Hayreh SS. Acute retinal arterial occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2011;30:359-394
32. Hayreh SS. The Cilio-Retinal Arteries. *Br J Ophthalmol* 1963;47:71-89
33. Hayreh SS. Central retinal artery occlusion. *Indian J Ophthalmol* 2018;66:1684-1694
34. Pick J, Nickels S, Saalman F, et al. Incidence of retinal artery occlusion in Germany. *Acta Ophthalmol* 2020
35. Lavin P, Patrylo M, Hollar M, et al. Stroke Risk and Risk Factors in Patients With Central Retinal Artery Occlusion. *Am J Ophthalmol* 2018;196:96-100
36. Rudkin AK, Lee AW, Chen CS. Vascular risk factors for central retinal artery occlusion. *Eye (Lond)* 2010;24:678-681
37. Hayreh SS, Zimmerman MB. Ocular Arterial Occlusive Disorders and Carotid Artery Disease. *Ophthalmol Retina* 2017;1:12-18
38. Mac Grory B, Landman SR, Ziegler PD, et al. Detection of Atrial Fibrillation After Central Retinal Artery Occlusion. *Stroke* 2021;52:2773-2781
39. Merchut MP, Gupta SR, Naheedy MH. The relation of retinal artery occlusion and carotid artery stenosis. *Stroke* 1988;19:1239-1242
40. Kimura K, Hashimoto Y, Ohno H, et al. Carotid artery disease in patients with retinal artery occlusion. *Intern Med* 1996;35:937-940
41. Callizo J, Feltgen N, Ammermann A, et al. Atrial fibrillation in retinal vascular occlusion disease and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *PLoS One* 2017;12:e0181766
42. Zarkali A, Cheng SF, Dados A, et al. Atrial Fibrillation: An Underestimated Cause of Ischemic Monocular Visual Loss? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:1495-1499
43. Kramer M, Goldenberg-Cohen N, Shapira Y, et al. Role of transesophageal echocardiography in the evaluation of patients with retinal artery occlusion. *Ophthalmology* 2001;108:1461-1464
44. Lee J, Kim SW, Lee SC, et al. Co-occurrence of acute retinal artery occlusion and acute ischemic stroke: diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1231-1238
45. Golsari A, Bittersohl D, Cheng B, et al. Silent Brain Infarctions and Leukoaraiosis in Patients With Retinal Ischemia: A Prospective Single-Center Observational Study. *Stroke* 2017;48:1392-1396

46. Lauda F, Neugebauer H, Reiber L, et al. Acute Silent Brain Infarction in Monocular Visual Loss of Ischemic Origin. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:151-156
47. Helenius J, Arsava EM, Goldstein JN, et al. Concurrent acute brain infarcts in patients with monocular visual loss. *Ann Neurol* 2012;72:286-293
48. Hayreh SS. Giant cell arteritis: Its ophthalmic manifestations. *Indian J Ophthalmol* 2021;69:227-235
49. Breazzano MP, Law JC, Lavin PJ. Simultaneous Traumatic Central Retinal Artery Occlusion and Optic Neuropathy. *Ophthalmology* 2017;124:1661
50. Sakamoto SI, Makino S, Kawashima H. Traumatic optic neuropathy and central retinal artery occlusion following blunt trauma to the eyebrow. *J Gen Fam Med* 2017;18:456-457
51. Cumurcu T, Doganay S, Demirel S, et al. Traumatic optic neuropathy and central retinal artery occlusion following blunt ocular trauma. *J Clin Med Res* 2011;3:55-57
52. Hodes BL, Edelman D. Central retinal artery occlusion after facial trauma. *Ophthalmic Surg* 1979;10:21-23
53. Kuhli-Hattenbach C, Hellstern P, Miesbach W, et al. Selective Thrombophilia Screening in Young Patients with Retinal Artery Occlusion. *Ophthalmologica* 2016;235:189-194
54. Mahale R, Mehta A, Sharma S, et al. Central retinal artery occlusion with ophthalmoparesis in spontaneous carotid artery dissection. *Neurol India* 2015;63:116-118
55. Rao TH, Schneider LB, Patel M, et al. Central retinal artery occlusion from carotid dissection diagnosed by cervical computed tomography. *Stroke* 1994;25:1271-1272
56. Schneider U, Hermann A, Ernemann U, et al. Central retinal artery occlusion secondary to spontaneous internal carotid artery dissection. *Retina* 2004;24:979-981
57. Rao K, Shenoy SB, Kamath Y, et al. Central retinal artery occlusion as a presenting manifestation of polycythaemia vera. *BMJ Case Rep* 2016;2016
58. Liem RI, Calamaras DM, Chhabra MS, et al. Sudden-onset blindness in sickle cell disease due to retinal artery occlusion. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:624-627
59. Park SW, Woo SJ, Park KH, et al. Iatrogenic retinal artery occlusion caused by cosmetic facial filler injections. *Am J Ophthalmol* 2012;154:653-662 e651
60. Lee YJ, Woo SJ. Long-term Outcomes of Ophthalmic and Retinal Artery Occlusion After Cosmetic Facial Filler Injection. *Aesthet Surg J* 2022;42:196-204
61. Fierz AB, Sartoretti S, Thoelen AM. Optic neuropathy and central retinal artery occlusion in non-Hodgkin lymphoma. *J Neuroophthalmol* 2001;21:103-105
62. Hayreh SS, Zimmerman MB. Central retinal artery occlusion: visual outcome. *Am J Ophthalmol* 2005;140:376-391
63. Hayreh SS, Kolder HE, Weingeist TA. Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time. *Ophthalmology* 1980;87:75-78
64. Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A, et al. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res* 2004;78:723-736
65. Sharma RA, Newman NJ, Biousse V. Conservative treatments for acute nonarteritic central retinal artery occlusion: Do they work? *Taiwan J Ophthalmol* 2021;11:16-24
66. Schrag M, Youn T, Schindler J, et al. Intravenous Fibrinolytic Therapy in Central Retinal Artery Occlusion: A Patient-Level Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2015;72:1148-1154
67. Fraser SG, Adams W. Interventions for acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001989
68. Schumacher M, Schmidt D, Jurklies B, et al. Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology* 2010;117:1367-1375 e1361
69. Feltgen N, Neubauer A, Jurklies B, et al. Multicenter study of the European Assessment Group for Lysis in the Eye (EAGLE) for the treatment of central retinal artery occlusion:

- design issues and implications. EAGLE Study report no. 1 : EAGLE Study report no. 1. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:950-956
70. Mac Grory B, Nackenoff A, Poli S, et al. Intravenous Fibrinolysis for Central Retinal Artery Occlusion: A Cohort Study and Updated Patient-Level Meta-Analysis. *Stroke* 2020;51:2018-2025
 71. Contreras I, Rebolleda G, Noval S, et al. Optic disc evaluation by optical coherence tomography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4087-4092
 72. Contreras I, Noval S, Rebolleda G, et al. Follow-up of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114:2338-2344
 73. Nichani P, Biouesse V, Newman NJ, et al. Vision Loss From Giant Cell Arteritis in Patients With Other Ocular Diagnoses. *J Neuroophthalmol* 2021;41:e254-e258
 74. Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in central retinal artery occlusion. *Retina* 2007;27:276-289
 75. Wenzel DA, Kromer R, Poli S, et al. Optical coherence tomography-based determination of ischaemia onset - the temporal dynamics of retinal thickness increase in acute central retinal artery occlusion. *Acta Ophthalmol* 2021;99:e247-e252
 76. Ochakovski GA, Wenzel DA, Spitzer MS, et al. Retinal oedema in central retinal artery occlusion develops as a function of time. *Acta Ophthalmol* 2020;98:e680-e684
 77. Altmann M, Ertl M, Helbig H, et al. Low endogenous recanalization in embolic central retinal artery occlusion--the retrobulbar "spot sign". *J Neuroimaging* 2015;25:251-256
 78. Hoyer C, Winzer S, Matthe E, et al. Current diagnosis and treatment practice of central retinal artery occlusion: results from a survey among German stroke units. *Neurol Res Pract* 2022;4:30
 79. Martinez-Heras E, Grussu F, Prados F, et al. Diffusion-Weighted Imaging: Recent Advances and Applications. *Semin Ultrasound CT MR* 2021;42:490-506
 80. Laun FB, Fritzsche KH, Kuder TA, et al. [Introduction to the basic principles and techniques of diffusion-weighted imaging]. *Radiologe* 2011;51:170-179
 81. Kloska SP, Wintermark M, Engelhorn T, et al. Acute stroke magnetic resonance imaging: current status and future perspective. *Neuroradiology* 2010;52:189-201
 82. Mohr JP, Biller J, Hilal SK, et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 1995;26:807-812
 83. He M, Cestari D, Cunnane MB, et al. The use of diffusion MRI in ischemic optic neuropathy and optic neuritis. *Semin Ophthalmol* 2010;25:225-232
 84. Shams PN, Policeni B, Carter KD, et al. Bilateral septic cavernous sinus thrombosis, congestive orbitopathy, and ischemic optic neuropathy. *Can J Ophthalmol* 2016;51:e75-77
 85. Ragam A, Agemy SA, Dave SB, et al. Ipsilateral Ophthalmic and Cerebral Infarctions After Cosmetic Polylactic Acid Injection Into the Forehead. *J Neuroophthalmol* 2017;37:77-80
 86. Mathur S, Karimi A, Mafee MF. Acute optic nerve infarction demonstrated by diffusion-weighted imaging in a case of rhinocerebral mucormycosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:489-490
 87. Klein JP, Cohen AB, Kimberly WT, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of bilateral simultaneous optic nerve infarctions. *Arch Neurol* 2009;66:132-133
 88. Chen JS, Mukherjee P, Dillon WP, et al. Restricted diffusion in bilateral optic nerves and retinas as an indicator of venous ischemia caused by cavernous sinus thrombophlebitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1815-1816
 89. Al-Zubidi N, Stevens S, Fung SH, et al. Diffusion-weighted imaging in posterior ischemic optic neuropathy. *Can J Ophthalmol* 2014;49:e21-25

90. Quddus A, Lawlor M, Siddiqui A, et al. Using Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging to Confirm a Diagnosis of Posterior Ischaemic Optic Neuropathy: Two Case Reports and Literature Review. *Neuroophthalmology* 2015;39:161-165
91. Bender B, Heine C, Danz S, et al. Diffusion restriction of the optic nerve in patients with acute visual deficit. *J Magn Reson Imaging* 2014;40:334-340
92. Adesina OO, Scott McNally J, Salzman KL, et al. Diffusion-Weighted Imaging and Post-contrast Enhancement in Differentiating Optic Neuritis and Non-arteritic Anterior Optic Neuropathy. *Neuroophthalmology* 2018;42:90-98
93. Mournet S, Sene T, Charbonneau F, et al. Early diffusion-weighted MRI at 3 Tesla detects ischemic changes of the optic nerve in anterior ischemic optic neuropathy. *Eur Radiol* 2022;32:3588-3596
94. Biotti D, Savatovski J, Bidot S, et al. Diffusion MR imaging of the optic nerve in a patient with giant-cell arteritis and vertebral artery vasculitis. *Eur Neurol* 2011;66:83-84
95. Kim DD, Budhram A, Pelz D, et al. Teaching NeuroImages: Orbital infarction syndrome from giant cell arteritis. *Neurology* 2016;87:e269
96. Gospe SM, 3rd, Amrhein TJ, Malinzak MD, et al. Magnetic Resonance Imaging Abnormalities of the Optic Nerve Sheath and Intracranial Internal Carotid Artery in Giant Cell Arteritis. *J Neuroophthalmol* 2021;41:54-59
97. Sommer NN, Treitl KM, Copenrath E, et al. Three-Dimensional High-Resolution Black-Blood Magnetic Resonance Imaging for Detection of Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients With Giant Cell Arteritis. *Invest Radiol* 2018;53:698-704
98. Geiger J, Ness T, Uhl M, et al. Involvement of the ophthalmic artery in giant cell arteritis visualized by 3T MRI. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:537-541
99. Liu TY, Miller NR. Giant Cell Arteritis Presenting as Unilateral Anterior Ischemic Optic Neuropathy Associated With Bilateral Optic Nerve Sheath Enhancement on Magnetic Resonance Imaging. *J Neuroophthalmol* 2015;35:360-363
100. Vicente M, Serrano AR, Falgas N, et al. Diffusion Restriction in the Optic Nerve and Retina in Patients With Carotid Occlusion. *Neurologist* 2017;22:77-79
101. Pottabatula B, Smith G, Nagaraja N, et al. Demonstration of acute retinal ischemia on diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Clin Imaging* 2020;59:126-128
102. Alsinaidi O, Shaikh AG. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Acute Retinal Pathology. *Neuroophthalmology* 2018;42:191-193
103. Danyel LA, Miszczuk M, Pietrock C, et al. Utility of standard diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the identification of ischemic optic neuropathy in giant cell arteritis. *Sci Rep* 2022;12:16553
104. Siebert E, Rossel-Zemkouo M, Villringer K, et al. Detectability of Retinal Diffusion Restriction in Central Retinal Artery Occlusion is Linked to Inner Retinal Layer Thickness. *Clin Neuroradiol* 2022
105. Danyel LA, Miszczuk M, Villringer K, et al. Retinal diffusion restrictions in acute branch retinal arteriolar occlusion. *Sci Rep* 2021;11:20538
106. Danyel LA, Miszczuk M, Connolly F, et al. Time Course and Clinical Correlates of Retinal Diffusion Restrictions in Acute Central Retinal Artery Occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2021;42:1661-1666
107. Danyel LA, Bohner G, Connolly F, et al. Standard Diffusion-weighted MRI for the Diagnosis of Central Retinal Artery Occlusion : A Case-Control Study. *Clin Neuroradiol* 2021;31:619-626
108. Rohrbach JM. Albrecht von Graefe in the present, the past, and the future. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:1141-1147

109. Kim J, Byun SJ, Woo SJ, et al. Assessment of Trends in the Incidence Rates of Central Retinal Artery Occlusion in Korea From 2002 to 2015. *JAMA Ophthalmol* 2021;139:399-405
110. Chang YS, Jan RL, Weng SF, et al. Retinal artery occlusion and the 3-year risk of stroke in Taiwan: a nationwide population-based study. *Am J Ophthalmol* 2012;154:645-652 e641
111. Boyko M, Dumitrascu O, Saindane AM, et al. Retinal and optic nerve magnetic resonance diffusion-weighted imaging in acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022;31:106644
112. Hayreh SS. The Central Artery of the Retina. Its Role in the Blood Supply of the Optic Nerve. *Br J Ophthalmol* 1963;47:651-663
113. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018;379:611-622
114. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019;380:1795-1803
115. Peeler C, Parmar H, Trobe JD. Subretinal abscess causing restricted diffusion on magnetic resonance imaging. *J Neuroophthalmol* 2013;33:354-358
116. Posch H, Erb-Eigner K. [Magnetic Resonance Imaging of the Orbital Cavity: Indications and Diagnostic Possibilities]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2019;236:321-339
117. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-1128
118. Unizony SH, Dasgupta B, Fischeleva E, et al. Design of the tocilizumab in giant cell arteritis trial. *Int J Rheumatol* 2013;2013:912562
119. DeJaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018;77:636-643
120. Wan H, He H, Zhang F, et al. Diffusion-weighted imaging helps differentiate multiple sclerosis and neuromyelitis optica-related acute optic neuritis. *J Magn Reson Imaging* 2017;45:1780-1785
121. Salvay DM, Padhye LV, Huecker JB, et al. Correlation between papilledema grade and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2014;34:331-335
122. Lope LA, Hutcheson KA, Khademian ZP. Magnetic resonance imaging in the analysis of pediatric orbital tumors: utility of diffusion-weighted imaging. *J AAPOS* 2010;14:257-262

Danksagung

An vorderster Stelle möchte ich meinen wissenschaftlichen Mentoren, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Eberhard Siebert und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Florian Connolly für die über Jahre währende Unterstützung in allen Forschungsbelangen und das mir entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Durch ihre fachliche Ausbildung, klinische Vernetzung und Fürsprache war es mir möglich, klinischen Interessen in eine sinnstiftende Forschungsarbeit umzusetzen. Ganz besonderer Dank gilt dem stellvertretenden Klinikdirektor der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie am Campus Virchow-Klinikum Prof. Dr. med. Christoph Ploner, den ich als meinen wichtigsten klinischen Mentor bezeichnen darf und unter dessen sorgsamer Anleitung ich in das Fach Neurologie eingeführt wurde.

Auch möchte ich mich bei allen Kooperationspartnern und –partnerinnen bedanken, mit denen ich die Freude hatte, im Rahmen gemeinsamer Forschungsprojekte arbeiten zu dürfen: Frau Dr. med. Kristin Sophie Lange, Frau Dr. med. Theresia Yasemin Knoche, Frau Dr. med. Milena Anna Mischczuk, Herr PD Dr. med. Christoph Leithner, Frau Dr. med. Charlotte Pietrock, Frau Dr. med. Izabela Anna Brachaczek, Frau Dr. med. Mirjam Rossel-Zemkouo, Herr Bernhard Kreft, Frau Dr. med. Kersten Villringer, Herr PD Dr. Michael Scheel, Herr Dr. med. Jens Eric Röhl, Frau Dr. rer. nat. Sophie Piper, Herr Dr. rer. nat. Konrad Neumann, Herr Prof. Dr. med. Jose Manuel Valdueza und Herr Dr. med. Georg Bohner. In diesem Zusammenhang danke ich auch Herr Prof. Dr. Matthias Endres, dem Direktor der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, sowie Frau Univ.-Prof. Dr. Andrea Kühn, der Leiterin der Sektion Bewegungsstörungen und Neuromodulation an der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Besonderer Dank gilt auch dem Team des Berliner Instituts für Gesundheitsforschung (Berlin Institute of Health BIH) allen voran Frau Dr. Nathalie Huber, Herr Dr. Iwan C. Meij und Frau Dr. Beatrice Sobek, die mit ihrem Clinician Scientist Förderprogramm klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzten ermöglichen, wissenschaftliche Projekte in geschützter Arbeitszeit zu bearbeiten.

Abschließend möchte ich mich bei meiner ganzen Familie, aber insbesondere bei meiner Frau Dr. med. Magdalena Danyel für die gemeinsame Alltagsbewältigung, die verständnisvolle Unterstützung und die stetige Liebe bedanken. Aber vor allem danke ich dir, *liebe Milena*, dass du mich an deinen kleinen tagtäglichen Forschungsprojekten teilhaben lässt und wir so gemeinsam immer wieder neue Entdeckungen machen können.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift