

Aus der Klinik für Augenheilkunde
(Prof. Dr. med. H. Hoerauf)
im Zentrum Augenheilkunde und Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit
frischem, nicht-arteriischem Zentralarterienverschluss

-

Bedeutung der systematischen Abklärung und Einfluss
auf die Therapie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Stefanie Pantenburg
aus Magdeburg

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. K. Kroemer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. N. Feltgen

2. Berichterstatterin: PD Dr. med. Claudia Dellas

Tag der mündlichen Prüfung: 08.04.2014

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

- 06/2010 Posterpräsentation, Stefanie Pantenburg, A. Pielen, B. Junker, A. Wolf, B. Jurklies, K. Kampik, N. Feltgen, „Risk evaluation in patients with acute non-arteriitic central retinal artery occlusion“, World Ophthalmologie Congress 2010, Berlin
- 04/2010 Vortrag, Stefanie Pantenburg, A. Pielen, B. Junker, A. Wolf, B. Jurklies, K. Kampik, N. Feltgen, (EAGLE-Studiengruppe Göttingen), „Notwendige Abklärung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit frischem Zentralarterienverschluss“, Norddeutscher Ophthalmologen Kongress 2010, Göttingen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Retinale Blutversorgung	1
1.2	Einteilung retinaler Verschlüsse	3
1.3	Krankheitsbild des retinalen Zentralarterienverschlusses	5
1.3.1	Epidemiologie.....	5
1.3.2	Pathogenese und Ursachen	5
1.3.3	Klinik und Diagnostik.....	9
1.3.4	Therapiemöglichkeiten.....	12
1.4	Zielstellung und wissenschaftlicher Hintergrund	14
2	Material und Methoden	15
2.1	EAGLE-Studie	15
2.1.1	Ziele der EAGLE-Studie	16
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien der EAGLE-Studie	16
2.2	Datenerfassung	17
2.3	Diagnosestellung	18
2.4	Untersuchungsparameter	18
2.4.1	Anamnestische Risikofaktoren	20
2.4.2	Standardisierte prospektive Abklärung	20
2.4.2.1	Elektrokardiogramm	21
2.4.2.2	Echokardiografischer Befund	22
2.4.2.3	Duplexsonographie extrakraniell hirnversorgender Arterien	23
2.5	Bewertung der Risikofaktoren: Zusammenhang mit Ausgangsvisus und Einfluss auf das funktionelle Endergebnis und die Therapieoptionen Lyse vs. Konservative Therapie	24
2.5.1	Statistische Auswertung der Daten.....	24
3	Ergebnisse	26
3.1	Patientenkollektiv	26
3.2	Systemische Risikofaktoren	28
3.2.1	Hypertonus	29
3.2.2	Hypercholesterinämie	29
3.2.3	Diabetes mellitus	30
3.2.4	Herzrhythmusstörungen	30
3.2.5	Herzklappenerkrankungen.....	30

3.2.6	Foramen Ovale	31
3.2.7	Koronare Herzerkrankung.....	31
3.2.8	Stents.....	31
3.2.9	Karotisstenose	32
3.2.10	Apoplex	32
3.2.11	Nikotinkonsum.....	32
3.2.12	Größe und Gewicht	33
3.3	Bewertung der Risikofaktoren: Zusammenhang zwischen Ausgang- Visus und Einfluss auf das funktionelle Endergebnis.....	34
4	Diskussion	40
4.1	Patientenkollektiv.....	40
4.2	Systemische Risikofaktoren	41
4.3	Kardiale Risikofaktoren	43
4.3.1	Herzrhythmusstörungen	43
4.3.2	Herzklappenerkrankungen.....	43
4.3.3	Foramen ovale	45
4.3.4	Koronare Herzerkrankung.....	46
4.4	Vaskuläre Risikofaktoren	47
4.4.1	Arterieller Hypertonus	47
4.4.2	Diabetes mellitus	48
4.4.3	Karotisstenose	48
4.4.4	Stents.....	50
4.4.5	Apoplex	50
4.5	Allgemeine Risikofaktoren	52
4.5.1	Hypercholesterinämie	52
4.5.2	Nikotin.....	52
4.5.3	Größe und Gewicht	53
4.6	Einfluss der Risikofaktoren auf das funktionelle Endergebnis in Abhängigkeit von der angewendeten Therapie.....	54
5	Zusammenfassung.....	57
6	Konsequenz.....	60
7	Literaturverzeichnis	61
8	Abbildungsverzeichnis	70
9	Tabellenverzeichnis	72

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Arterienastverschluss
BCVA	Best corrected visual acuity
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
EAGLE	European Assessment Group for Lysis in the Eye
EKG	Elektrokardiogramm
h	Stunde
Hemi-ZAV	Hemizentralarterienverschluss
HKT	Hämatokrit
i.v.	Intravenös
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
PFO	Persistierendes Foramen ovale
Py	Pack years
RAV	Retinaler arterieller Verschluss
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
TIA	Transischämische Attacke
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
vs.	Versus
ZAV	Zentralarterienverschluss
ZKS	Zentrum für klinische Studien
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Das Krankheitsbild des Zentralarterienverschlusses ist seit über 150 Jahren bekannt. Die Erstbeschreibung aus dem Jahre 1859 stammt von Albrecht von Graefe (von Graefe 1859). Er berichtete über einen Patienten mit einem embolischem Verschluss der A. centralis retinae, welcher im Rahmen einer Endokarditis mit multiplen Embolien in verschiedenen Organen verursacht wurde.

Seither sind viele verschiedene Therapien zur Behandlung des arteriellen retinalen Gefäßverschlusses angewendet worden, ohne dass bisher eine überzeugende Behandlung gefunden werden konnte.

Ein Hauptgrund für den klinisch häufig frustrierten Verlauf stellt die anatomische Besonderheit der retinalen Blutversorgung dar.

1.1 Retinale Blutversorgung

Die Arteria ophthalmica zweigt rechtwinklig aus der Arteria carotis interna ab und verläuft anschließend durch den Canalis opticus in die Orbita. Sie umschlingt dabei den Sehnerven und gibt auf ihrem Weg an der medialen Orbitawand zum inneren Augenwinkel die Arteria centralis retinae ab, welche von kaudal ca. 1cm hinter dem Bulbus in den Sehnerv eintritt. Zusätzlich zweigen 10 bis 15 kurze und 2 posteriore lange Ziliararterien ab. Die kurzen Ziliararterien versorgen den größten Teil der Chorioidea, aus ihnen können zilioretinale Arterien hervorgehen. Die langen Ziliararterien versorgen einen geringeren Teil der peripheren Chorioidea und den Ziliarkörper (Kogure und Iijima 1991). Die Chorioidea wiederum versorgt das äußere Drittel der Netzhaut einschließlich der Rezeptoren.

Die Zentralarterie hingegen versorgt die inneren zwei Drittel der Netzhaut. Ein großes Problem bei der Versorgung von arteriellen retinalen Verschlüssen besteht darin, dass der retinale Kreislauf ein Endarteriensystem darstellt. Dabei ist die einzige Verbindung zwischen Zu- und Abfluss das retinale Kapillarnetz. Shuntgefäße oder Kollateralen kommen nicht vor. Zudem ist die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz mit 38% höher als in anderen Organen. Besteht eine Minderperfusion, so sind vor

allein in den inneren Retinaschichten, mit einer hohen Dichte an Ganglienzellen (3. Neuron), nur wenige Sauerstoffreserven vorhanden.

Die fehlenden Kompensationsmöglichkeiten und die hohe arterio-venöse Sauerstoffdifferenz verursachen im Falle einer Minderperfusion der Netzhautarterien einen innerhalb von wenigen Stunden eintretenden irreversiblen Schaden. (Hickam et al. 1963; Kroll 1968; Grehn und Prost 1983; Hayreh 1999).

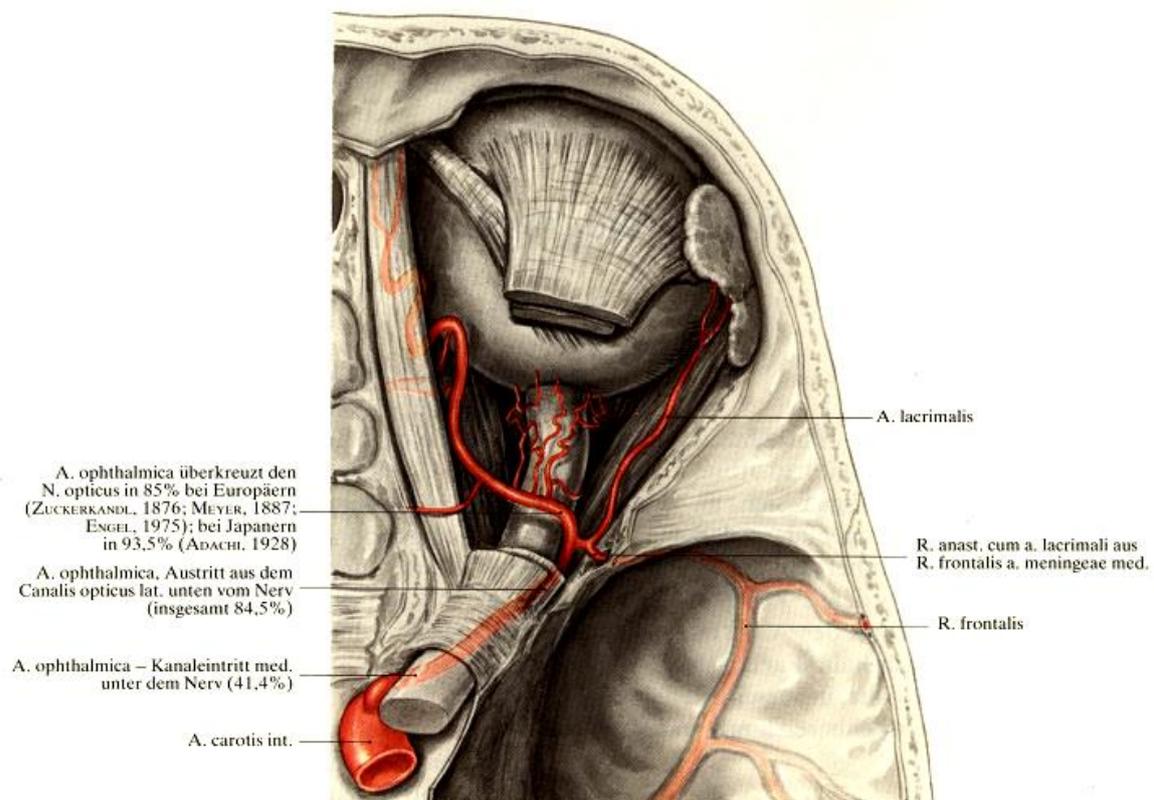


Abb. 1: Retinale Blutversorgung und der Verlauf des Sehnerven und der A. ophthalmica mit der rechtwinkligen Abzweigung aus der A. carotis interna (von Lanz und Wachsmuth 1979)

1.2 Einteilung retinaler Verschlüsse

Klinisch wird zwischen einem arteriitischen und einem nicht-arteriitischen Verschluss unterschieden, da dies enorme Konsequenzen für die weitere Behandlung hat. Da der arteriitische Verschluss die Folge einer generalisierten Vaskulitis darstellt, besteht ein unterschiedlicher pathophysiologischer Hintergrund. Arteriitische Verschlüsse sind nahezu immer Verschlüsse der A. centralis retinae. In der vorliegenden Arbeit haben wir uns auf den deutlich häufigeren nicht-arteriitischen Verschluss konzentriert.

Bei den Verschlüssen der retinalen Arterie differenziert man zwischen einem kompletten Zentralarterienverschluss (Abb. 2), einem Arterienastverschluss (Abb. 3) und einem Hemizentralarterienverschluss (Abb. 4) (Ros et al. 1989; Sanborn 1997).



Abb. 2: Zentralarterienverschluss
mit kirschrotem Fleck (Pfeil)



Abb. 3: Arterienastverschluss - im
Bereich der A. temporalis inferior mit
weißlichem Netzhautödem

In Abhängigkeit vom betroffenen Gefäß kann das gesamte Gesichtsfeld (A. centralis retinae), imponierend als kompletter Zentralarterienverschluss (Abb. 2) oder nur ein Teil des Gesichtsfeldes (Arterienast) klinisch sichtbar als Arterienastverschluss betroffen sein. Ein Arterienastverschluss ist durch sein sektorförmiges Netzhautödem im Bereich der versorgenden Arterie charakterisiert (Abb. 3).

Eine Sondersituation stellt die Amaurosis fugax dar (Gautier 1993; Hayreh 2005). Dabei tritt wegen einer transienten Ischämie der Netzhaut (A. centralis retinae) oder des Sehnervenkopfes (Aa. ciliares posteriores) eine kurzzeitige Sehverschlechterung auf. Ein Übergang zum manifesten retinalen Verschluss ist möglich.

Ist eine Stammarterie betroffen, kann es zu einem Hemi-Zentralarterienverschluss kommen, bei dem die komplette obere oder untere Netzhauthälfte betroffen ist. Dabei handelt es sich aber um ein seltenes Ereignis (Abb. 4).

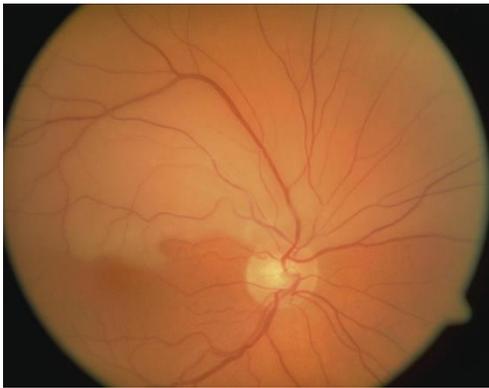


Abb. 4: Hemizentralarterienverschluss im Bereich der oberen Stammarterie

Falls eine zilioretinale Arterie besteht, kann diese isoliert oder zusätzlich beteiligt sein.



Abb. 5: Isoliert verschlossene Zilioretinale Arterie



Abb. 6: Zusätzlich erhaltene zilioretinale Arterie (Pfeil)

1.3 Krankheitsbild des retinalen Zentralarterienverschlusses

1.3.1 Epidemiologie

Patienten mit einem retinalen arteriellen Verschluss (RAV) sind typischerweise in einem Alter zwischen 65 und 75 Jahren. Männer sind dabei mehr als doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Inzidenz wird in der Literatur zwischen 1-15 pro 10.000 Patienten angegeben (Karjalainen 1971; Kogure und Iijima 1991; Lindenstrom et al. 1992; Lindenstrom et al. 1993; Lindenstrom et al. 1993).

Betrachtet man nur die frischen Verschlüsse (≤ 2 Tage), liegt die Zahl niedriger. Rumelt schätzt die Wahrscheinlichkeit für einen ZAV durchschnittlich auf 0,85 pro 100.000 Einwohner (Rumelt et al. 1999). Innerhalb der Gruppe retinaler arterieller Verschlüsse findet man am häufigsten einen ZAV (55%), gefolgt vom AAV (40%) und einem isolierten Verschluss einer zilioretinalen Arterie (5%) (Kogure und Iijima 1991). Zur Häufigkeit des seltenen Hemi-ZAV existieren keine verlässlichen Daten.

1.3.2 Pathogenese und Ursachen

Bei 20-40% der Patienten mit einem ZAV sind retinale Embolien sichtbar (Brown und Magargal 1982). Im Lumen von Arteriolen präsentieren sie sich ophthalmoskopisch als diskrete, plaqueartige Trübungen. Wobei die Sehschärfe und auch die Prognose bei denen mit sichtbarem Embolus schlechter ist, als bei denen ohne Embolus (Brown und Magargal 1982). In der Literatur werden verschiedene Arten von Emboli unterschieden (Feltgen et al. 2003).

Ein *Cholesterinembolus* (ca. 75%) wird häufig bei Patienten mit atheromatösen Ulzerationen der A. carotis beobachtet (Hollenhorst 1966). Beschrieben als Hollenhorst Plaque präsentiert er sich klinisch als ein kleiner, glitzernder, hellgelber bis orangener Embolus (Hollenhorst et al. 1954). Wegen seiner geringen Größe verschließt er selten vollständig die gesamte Hauptarterie, sondern meist nur kleinere Äste und verursacht dadurch einen AAV. Hingegen verschließt der eher matt aussehende *Thrombozyten-Fibrin-Embolus* (ca. 15%) aufgrund seiner Größe häufiger die größeren Gefäße. Dieser Embolus zeigt sich vermehrt bei Patienten mit intrakardialen Thromben in Folge von Herzrhythmusstörungen. Auch der weißliche, relativ große *Kalkembolus* (ca. 5%) führt zum Verschluss größerer Gefäße.

Kalkembolien werden gelegentlich bei Patienten mit Herzklappenerkrankungen und dabei insbesondere bei Patienten mit kalzifizierter Aortenstenose beobachtet (Russell 1961; Holley et al. 1963). Im klinischen Alltag ist es aber sehr schwer, einen Embolus eindeutig zuzuordnen, weil sich z.B. auch an Cholesterinembolien Thrombozyten und Fibrin anlagern.

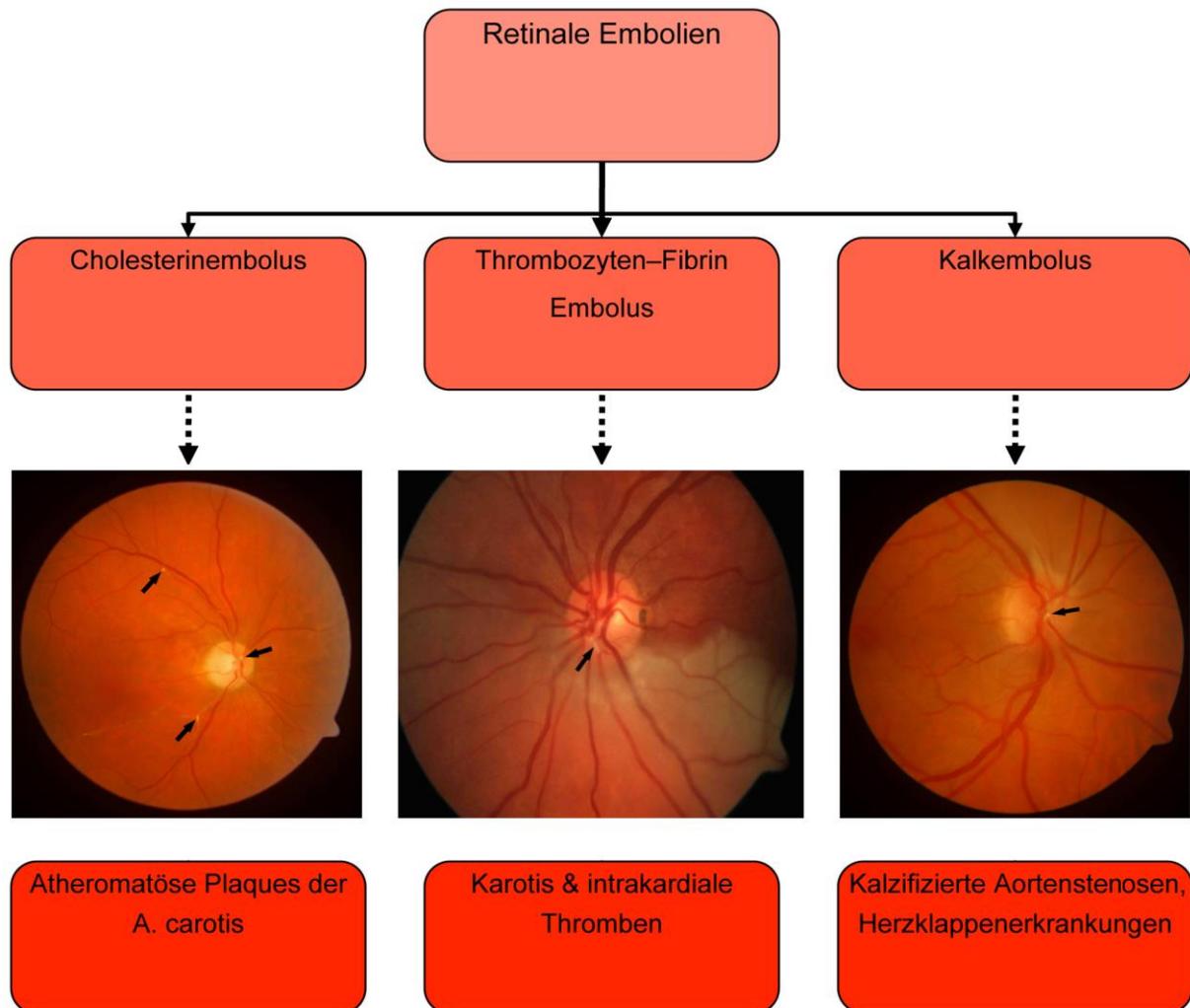


Abb. 7: Retinale Embolieformen (oben) mit klinischer Ausprägung (in der Mitte) und den häufigsten Ursprungsorten. Im klinischen Alltag bestehen häufig Mischbilder dieser Embolien.

Trotz ausführlicher Diagnostik ist es jedoch oft nicht möglich den genauen Verschlussmechanismus zu klären. Bei über 90% der Patienten ist die Ursache des retinalen Verschlusses Folge einer Systemerkrankung (Brown et al. 1981; Brown und Magargal 1982). Zudem sind es überwiegend die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren die einen ZAV begünstigen. Die arterielle Hypertonie stellt mit über 75% den häufigsten Risikofaktor bei Patienten mit nicht-arteriitischem ZAV dar (Hayreh et al. 2009; Rudkin et al. 2010). Bei weiteren 25% findet sich ein Diabetes mellitus (Atebara et al. 1995).

Zu den arteriosklerotischen Risikofaktoren zählen vor allem Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus (Appen et al. 1975; Brown und Magargal 1982; Castelli 1984; Wiek et al. 1992).

Die Riesenzellarteritis - Morbus Horton ist mit 1-4% die häufigste entzündliche Erkrankung im Rahmen eines ZAV's (Bertram et al. 1991). Andere entzündliche Erkrankungen führen seltener zum Verschluss von Netzhautarterien.

In der Literatur werden unterschiedliche Ursachen für die Entstehung eines retinalen Arterienverschlusses angegeben. Am häufigsten findet man arterio - arterielle Embolien mit hochgradigen Stenosen im Rahmen einer Arteriosklerose. Diese reichen bis zu einem kompletten Verschluss der A. carotis, sowie zu Herzwand- und Herzklappenerkrankungen als Ursache (Feltgen et al. 2003).

Dabei weisen fast die Hälfte aller Patienten arteriosklerotische Veränderungen auf, welche in 20% als hämodynamisch relevant anzusehen sind (Sharma 1998). Darunter hat jeder vierte Patient mit ZAV nachweislich eine Erkrankung der Herzklappen (Brown und Magargal 1982).

Bei 50% der Patienten sind echokardiografische Veränderungen sichtbar, jedoch sind sie nur in 10% behandlungsbedürftig (Sharma et al. 1996).

Bei jüngeren Patienten - unter 45 Jahre zeigen sich dreimal häufiger kardiale Ursachen, als eine Erkrankung der A. carotis (Sharma et al. 1997). Zudem können vor allem bei sehr jungen Patienten auch Migräne, Traumata oder hormonelle Ursachen zur Pathogenese beitragen. Seltener hingegen sind lokale Thrombosen der retinalen Arterien (Hayreh 1971; Appen et al. 1975; Wolter und Hansen 1981; Arruga und Sanders 1982).

Die häufigsten Ursachen und Risikofaktoren sind der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Ursachen	Risikofaktoren
Embolus	<ul style="list-style-type: none"> • Arterielle Hypertonie (75%) • Sklerose der A. carotis (20%) • Herzrhythmusstörungen • Herzklappenfehler (25%) • Subakute bakterielle Endokarditis • Thrombusbildung nach Herzinfarkt • Herzmyxome und Tumoren • Drogenmissbrauch (v.a. junge Patienten) • Fettembolien nach Trauma/Pankreatitis • Röntgenkontrastmittel • Tiefe Beinvenenthrombose bei offenem Foramen ovale • Exogen: Talk, Luft, Quecksilber, Paraffin, Kortison, Penicillin
Gefäßeinengung	<ul style="list-style-type: none"> • Arteriosklerotische Plaque • Gefäßspasmus • Thrombose • Aneurysma dissecans
Kompression	<ul style="list-style-type: none"> • Okulär: Drusenpapille, Erhöhter Augendruck, Toxoplasmose Neuritis nervioptici, Spasmus (Migräne) • Retrobulbär: Hämatom, Penetrierende Verletzung, Orbita-chirurgie
Blutveränderungen	<ul style="list-style-type: none"> • Sichelzellanämie • Orale Kontrazeptiva • Schwangerschaft
Gerinnungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Protein S/C Mangel • APC-Resistenz • Faktor-V-Mutation • Antithrombin-III-Mangel
Entzündliche Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • M. Horton (1-4%) • M. Wegener • Lupus erythematodes • Panarteriitis nodosa
Kardiovaskuläre	<ul style="list-style-type: none"> • Arterielle Hypertonie (75%)

Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus (25%) • Hypercholesterinämie • Nikotinabusus
-----------------------	--

Tab. 1: Häufigste Ursachen und Risikofaktoren eines Zentralarterienverschlusses, Mod. (Feltgen et al. 2003)

1.3.3 Klinik und Diagnostik

Ein arterieller Gefäßverschluss ist durch eine plötzliche und schmerzlose Sehverschlechterung charakterisiert. Im Fall eines ZAV kommt es zu einer dramatischen Visusverschlechterung mit Gesichtsfeldausfall, wobei die meisten Patienten eine Sehschärfe von Fingerzählen oder schlechter angeben. Beim AAV steht je nach betroffenem Areal ein Gesichtsfelddefekt im Vordergrund.

Bereits wenige Stunden nach dem Verschluss ist am Augenhintergrund ein weißliches Netzhautödem sichtbar. Dieses entsteht durch den kompletten Zusammenbruch der Zellintegrität mit intrazellulärem Ödem. Das Ödem ist klinisch sichtbar und ein charakteristisches Zeichen für ein ZAV.



Abb. 8: frischer ZAV (ca. 6h) mit ausgedehntem ischämischem Netzhautödem. Das Ödem spart nur die Fovea aus, sichtbar als kirschroter Fleck (Pfeilspitze)

Bei Makulabeteidigung wird der typische ophthalmoskopische „kirschrote Fleck“ der Macula lutea sichtbar. Er kommt durch eine Kontraststeigerung zwischen ödematöser Netzhaut und der vom Verschluss nicht betroffenen, normal durch-

bluteten Aderhaut zustande. Da die Netzhaut im Bereich der Fovea centralis am dünnsten ist, ist der Kontrast hier am höchsten.

Im Verlauf der nächsten 4-6 Wochen nach Verschluss bildet sich das Netzhautödem langsam zurück.

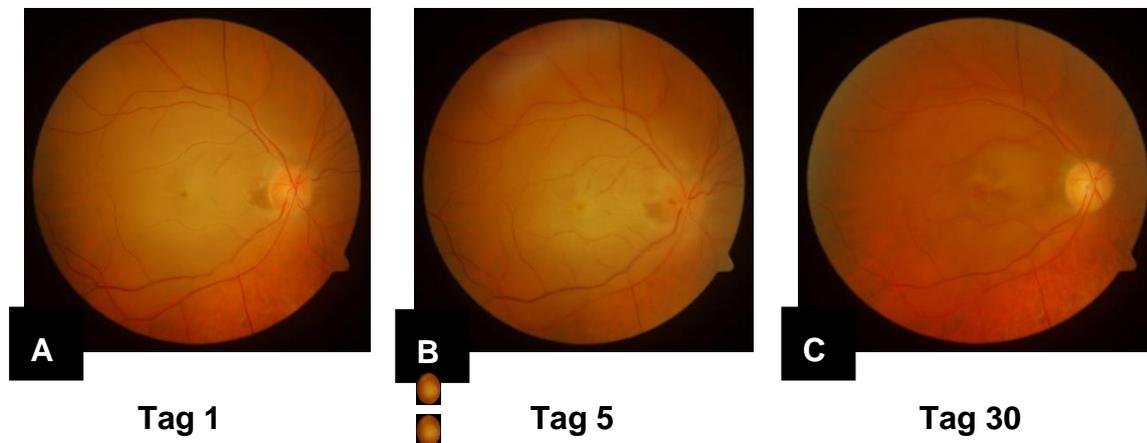


Abb. 9: Verlauf mit Rückbildung des Netzhautödems, A: akutes Stadium, grau-weißliches Netzhautödem, die Netzhaut verliert ihre Transparenz, B: wenige Tage alter ZAV mit Wiederherstellung der Transparenz, C: chronisches Stadium, komplette Rückbildung des Ödems, Papille erscheint dabei blass

Die Ganglienzellen sterben ab, die Nervenfasern reduzieren sich entsprechend. Die Arterien sind eng, die Venen können normal gefüllt sein, sind aber meistens im Zuge des reduzierten Blutangebotes ebenfalls verdünnt. Die Papille wird atroph und erscheint dabei blass.



Abb. 10: 4-6 Wochen alter ZAV, die Arterien sind verengt, die Papille erscheint dabei atroph und blass

Als Folge der verringerten retinalen Lichtverarbeitung ist ein Defekt im afferenten Schenkel der Pupillenreaktion nachweisbar. Bei Lichteinfall zeigt sich dies in einer verlangsamten oder sogar aufgehobenen Reaktion beider Pupillen, im Gegensatz zum Lichteinfall am nicht betroffenen Auge.

Bei einem ZAV kommt es in der Regel zu einem massiven Gesichtsfeldausfall. In der Gesichtsfeldmessung ist oft nur noch eine temporale Restinsel für die größten Marken erkennbar.

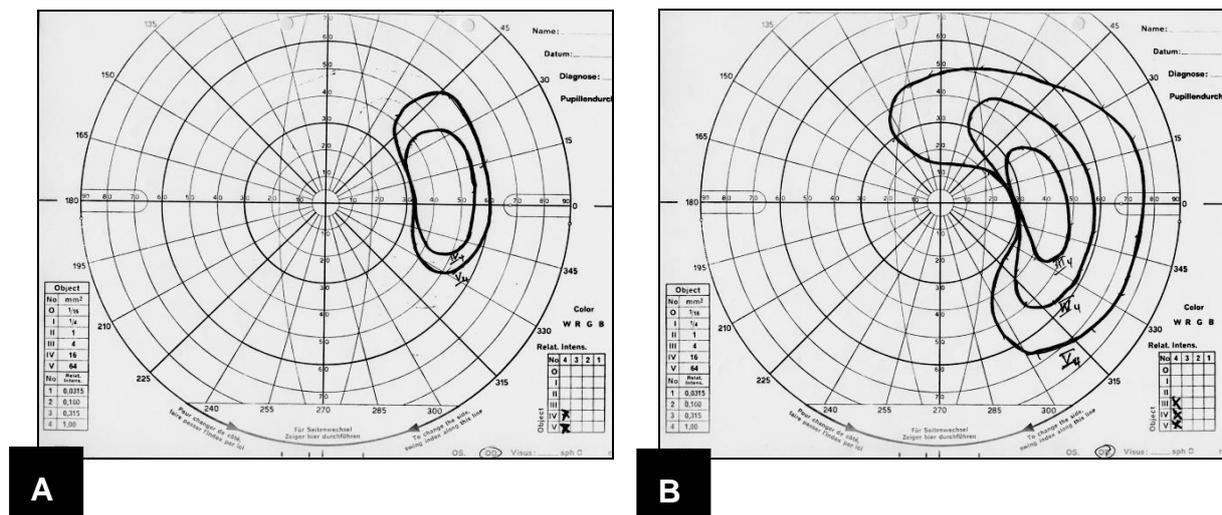


Abb. 11: Perimetrische Untersuchung nach Goldmann bei einem frischen ZAV mit kleiner temporalen Restinsel, A: 4h nach Verschluss, B: 2-3 Wochen nach Verschluss

(Feltgen et al. 2003)

Visusprognose

Die Visusprognose ist bei einem Verschluss der Zentralarterie schlecht. Im Spontanverlauf zeigt sich lediglich in bis zu 8% der Fälle eine Verbesserung der Sehschärfe um zwei Visuszeilen (Brown und Magargal 1982; Hayreh und Zimmerman 2005). Unbehandelt erreichen ebenfalls nur 8% der Patienten eine endgültige Sehschärfe von 0,1 oder besser. Dies entspricht in etwa das Lesen von Überschriften in Zeitungen. Im Vergleich dazu ist normales Lesen bei einer Sehschärfe von ca. 0,5 möglich. Schließlich liegt die endgültige Sehschärfe bei über 90% der Patienten mit anhaltendem Verschluss bei Lichtscheinwahrnehmungen oder maximal bei Fingerzählen (Hayreh und Zimmerman 2005).

1.3.4 Therapiemöglichkeiten

Seit der Erstbeschreibung des arteriellen retinalen Verschlusses ist eine Vielzahl von Therapieversuchen unternommen worden, um die schlechte Prognose zu verbessern. Bisher ist es nicht gelungen einen Effekt für eine der Behandlungen oder einer Kombination im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachzuweisen.

Obwohl der Wirknachweis noch nicht erbracht ist, werden von vielen Zentren nicht- oder minimal-invasive Methoden verwendet. Dazu gehört die Bulbusmassage, die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern oder Heparin, die isovolämische Hämodilatation und die Senkung des intraokularen Drucks zur Verbesserung der retinalen Perfusion lokal, z.B. mittels Parazentese oder mit topischen Betablockern; systemisch, z.B. mit Acetazolamid intravenös oder oral (Neubauer, Mueller et al. 2000; Feltgen, Schmidt et al. 2003).

Die Hoffnung der vergangenen Jahre ruhte auf der selektiven intraarteriellen Thrombolysen der A. ophthalmica. In Fallserien wurde hierfür eine Visusverbesserung in ca. 35% der behandelten ZAV-Patienten beschrieben (Schumacher et al. 1993; Schmidt et al. 2002; Schumacher et al. 2010).

In der randomisierten, multizentrischen Studie der *European Assessment Group of Lysis in the Eye (EAGLE)*, bei der die Wirksamkeit der lokalen intraarteriellen Lysetherapie in Bezug auf die Visusverbesserung mit einer multimodalen konservativen Therapie zur Behandlung des akuten, nicht entzündlichen ZAV verglichen wurde, konnte kein Vorteil bezüglich der Visusprognose beobachtet werden. In beiden Behandlungsgruppen betrug die Visusverbesserung 4,5 Zeilen und war damit gleich. Die mittlere Sehleistung verbesserte sich von Handbewegung auf 0,02. Hingegen waren in der Lysegruppe mehr schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten, als in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten. Die Empfehlung der EAGLE-Studie lautet deshalb bei der Behandlung von Patienten mit frischem, nicht-arteriitischem retinalen Arterienverschluss, wenn überhaupt, dann konservativ zu behandeln. Die intraarterielle Lysetherapie sollte aufgrund der höheren Komplikationsrate nicht mehr angewendet werden (Schumacher et al. 2010).

Die konservative Therapieempfehlung zur Behandlung arterieller retinaler Gefäßverschlüsse leitet sich aus den Schema der EAGLE-Studie (Neubauer et al. 2000; Mueller et al. 2003) ab und umfasst die Gabe von:

- 1x lokal Betablocker 0,5% Augentropfen
- 1x 500 mg Acetazolamid i.v.
- 1x Bulbusmassage
- 100 mg ASS (mindestens 6 Monate)
- Hämatokrit > 40% 1x isovolämische Hämodilution (500 ml) einmalig
- 5000 I.U. Heparin i. v. (5 Tage)

1.4 Zielstellung und wissenschaftlicher Hintergrund

Aufgrund der fehlenden Behandlungsmöglichkeit retinaler Arterienverschlüsse nimmt die Abklärung der kardiovaskulären Risikofaktoren im klinischen Alltag einen besonderen Stellenwert ein, da ältere Daten eine verkürzte Lebenserwartung von ZAV-Patienten suggerieren. Die mittlere Überlebenszeit betrug in einer älteren Studie nach einem ZAV ohne Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren 5,5 Jahre, während sie bei Gleichaltrigen ohne Gefäßverschluss bei 15,4 Jahre liegt (Lorentzen 1969).

Bislang existieren aber keine Daten aus prospektiven Studien zur kardiovaskulären Risikoabschätzung von ZAV Patienten. Bei den verfügbaren retrospektiven Studien oder Fallserien handelt es sich immer um inhomogene Patientengruppen, nicht zuletzt daher, weil sich im Verlauf der meist über viele Jahre erhobenen Daten verbesserte Untersuchungsmethoden etabliert haben.

Obwohl die Abklärung des kardiovaskulären Risikos im Rahmen der EAGLE-Studie kein primäres Studienziel war, steht durch die im Studienprotokoll vorgeschriebene systematische und standardisierte Untersuchung erstmals ein homogener Datensatz eines klar definierten Patientenkollektivs zur Verfügung.

Ziel dieser Studie ist es schließlich, das vaskuläre Risikoprofil von Patienten mit einem frischen ZAV anhand der neu identifizierten Risikofaktoren besser einzuschätzen und dadurch Folgeschäden besser abzuwenden zu können.

Weiterhin soll durch die Analyse der Daten auch versucht werden, ein verbessertes Diagnoseschema zu erstellen, um gezielte Untersuchungsmethoden und wichtige diagnostische Maßnahmen zeitnah einleiten und einheitlich etablieren zu können.

Aufgrund der fehlenden therapeutischen Alternativen soll zusätzlich in einem zweiten Schritt untersucht werden, ob es eine Untergruppe gibt, in der ein Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und den Therapieoptionen Lyse vs. Konservativer Therapie im Bezug auf die Visusverbesserung besteht.

2 Material und Methoden

2.1 EAGLE-Studie

Hintergrund

Die EAGLE-Studie ist eine offene, randomisierte, multizentrische und zweiarmige Studie. Die Studie hat die Wirksamkeit der intraarteriellen Fibrinolyseetherapie mit einer standardisierten nicht-invasiven Therapie bei Patienten mit einem akuten, nicht-arteriitischen Zentralarterienverschluss verglichen. Die Studie wurde im August 2002 begonnen und im Dezember 2007 nach der ersten Zwischenanalyse beendet. Insgesamt wurden 82 Patienten aus 7 Zentren eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder eine standardisierte, nicht-invasive Mehrfachtherapie oder eine intraarterielle Lyseetherapie. Bei diesen Verfahren wurde ein Microkatheter unter angiographischer Kontrolle über die Arteria femoralis bis in den Abgang der Arteria ophthalmica vorgeschoben. Nach genauer Platzierung erfolgte dann die Applikation des Fibrinolytikums rtPA (Neubauer et al. 2000; Mueller et al. 2003; Feltgen et al. 2006)

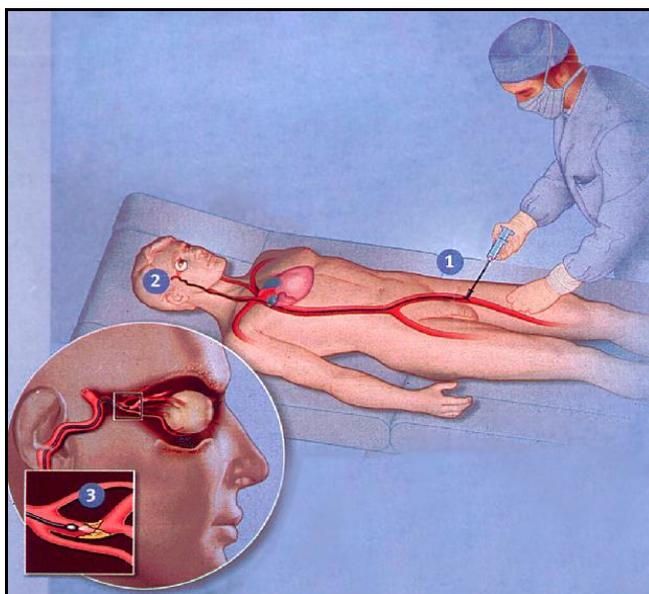


Abb. 12: Intraarterielle Lyseetherapie
über die linke A. femoralis (1), A. carotis
in die A. ophthalmica (3)

2.1.1 Ziele der EAGLE-Studie

Primäres und sekundäres Studienziel

Primäres Studienziel war der Unterschied der Sehschärfe vor Behandlung und zum Zeitpunkt einem Monat danach. Dazu wurde für jeden Patienten die Differenz der Visusstufen vor und 1 Monat nach der jeweiligen Therapie herangezogen.

Sekundäre Zielparameter waren die Prüfung der prognostischen Bedeutung bezogen auf den Behandlungszeitpunkt (Zeitintervall zwischen ZAV und Therapiebeginn), den Schweregrad des ZAV, Gesichtsfeldveränderungen, sowie der Erfassung koinzidenteller Grunderkrankungen, wie Karotisstenosen, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus usw. (Feltgen et al. 2006).

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien der EAGLE-Studie

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • zwischen 18 und 75 Jahren • ZAV nicht älter als 20 h • Visus < 0,32
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • ZAV älter als 20 h • Alleinige retinale Astverschlüsse • Makulaversorgende zilioretinale Arterie • Schwere proliferative diabetische Retinopathie • Mehr als 3-flächige retinale Blutungen • Erhöhter Augeninnendruck von > 30 mmHg • Nicht therapierbare arterielle Hypertonie • Florider entzündlicher Prozess (BSG > 30 mm in der 1h und/oder CRP > 1,0 mg/dl) • Antithrombin - III – Mangel • Akute Pankreatitis mit pathologischen Pankreasenzymen • Leberzirrhose • Schwangerschaft (bei Unklarheit Stixtest) • Geschäftsunfähigkeit • Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Wochen • Blutung/zerebraler Insult in den letzten 4 Wochen

	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgischer Eingriff in den letzten 4 Wochen • Antikoagulantientherapie (ASS, Marcumar...) • Hämorrhagische Diathese • Kontrastmittelallergie • Sensibilisierung gegen Fluoreszein • Bekannte Aneurysmen, entzündlich vaskuläre Veränderungen z.B. Arteriitis temporalis-Morbus Horton, Wegnerische Granulomatose • Bekannte Endokarditis bzw. Magen-Darm-Ulzera • Bettlägerigkeit • Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten vier Wochen
--	--

Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien der EAGLE-Studie (Feltgen et al. 2006; Feltgen et al. 2006)

2.2 Datenerfassung

Als Grundlage dient der komplette Datensatz von insgesamt 82 Patienten aus der EAGLE-Studie. Die Patienten wurden in 8 Zentren rekrutiert. Es wurden sowohl die anamnestisch bekannten Risikofaktoren, als auch die im Rahmen einer standardisierten Untersuchung neu erkannten Risikofaktoren erfasst. Die Untersuchungsergebnisse der internistischen und neurologischen Untersuchung wurden nicht in den CRFs erfasst, weshalb die Zentren bereist und die Akten vor Ort ausgewertet werden mussten. Diese Arbeit wurde von einer Person (Stefanie Pantenburg) durchgeführt, unterstützt durch die jeweiligen „*Principal investigators*“ vor Ort. Es wurden die Akten von 4 Zentren (Freiburg, München, Würzburg und Essen) ausgewertet. Bei den 4 weiteren Zentren war kein Zugriff auf die Akten möglich.

2.3 Diagnosestellung

Die Diagnose eines nicht-arteriitischen ZAV wurde durch die typische klinische Symptomatik mit plötzlichem, akut eintretenden und schmerzlosen Sehverlust sowie dem typischen funduskopischen Nachweis eines Ödems gestellt. Folgende weitere Untersuchungen wurden durchgeführt:

- Visusmessung
- Augeninnendruckmessung
- Funduskopie in Mydriasis
- Fluoreszenz-Angiographie zum Nachweis des noch bestehenden Verschlusses
- Gesichtsfelduntersuchung nach Goldmann
- Labor (BSG, CRP) zum Ausschluss einer Arteriitis temporalis

Tab. 3: Untersuchungen bei Diagnosestellung

2.4 Untersuchungsparameter

- Labor: Blutbild, Elektrolyte, Fibrinogen, CRP , BSG, Nierenwerte, Harnsäure, Cholesterin, Triglyceride, Lipide, Lipoprotein a, Homocystein,
- EKG
- Puls
- Blutdruck
- Gewicht
- Größe (BMI)
- Alter
- Medikamentenanamnese

Tab. 4: Internistische Untersuchungsparameter vor Behandlung

Als Berechnungsgrundlage für die Gewichtsklassifikation diene der Body Mass Index. Dementsprechend gilt nach der Festlegung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein BMI über 25 kg/m² als Übergewicht und ein BMI von 30kg/m² und mehr als Adipositas. (BMI=Körpergewicht in kg / (Größe in m)²)

Anhand der Richtlinien der WHO zur Gewichtsklassifikation wurden die Patienten wie folgt eingeteilt:

Kategorie	Body Mass Index (BMI)	Risiko für Begleiterkrankungen
Untergewicht	< 18,5	Niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	Durchschnittlich
Präadipositas	25 – 29,9	Gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,9	Erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	Hoch
Adipositas Grad III	40 und höher	Sehr hoch

Tab. 5: Richtlinien der WHO zur Gewichtsklassifikation

Die Bestimmung des Blutdrucks wurde nach den Leitlinien der deutschen Hochdruckliga durchgeführt und eingeteilt.

Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte in mmHg		
Kategorie	Systolisch	Diastolisch
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Hoch Normal	130-139	85-89
Grad 1 Hypertonie (leicht)	140-159	90-99
Grad 2 Hypertonie (mittelschwer)	160-179	100-109
Grad 3 Hypertonie (schwer)	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

Tab. 6: Leitlinie der deutschen Hochdruckliga

2.4.1 Anamnestische Risikofaktoren

Die anamnestischen Risikofaktoren wurden durch einen CRF-Prüfbogen erfasst und nachfolgend dokumentiert. Dabei hat man vor allem auf die klassischen Risikofaktoren geachtet, wie:

- Nikotin in pack years (py)
- Diabetes mellitus
- Apoplex/TIA
- Herzinfarkt
- Herzrhythmusstörungen
- Herzklappenerkrankungen
- Vorhofflimmern/ Rhythmusstörungen
- KHK
- Herzinsuffizienz
- Stents/Bypass/Dilatation
- Foramen ovale
- Karotisstenose
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Kardiomyopathie
- Chronisch obstruktive Lungeerkrankung
- Asthma bronchiale
- Sarkoidose
- Karzinom (Mamma, Prostata, Colon , Morbus Hodgkin)
- Andere Augenerkrankungen (z.B. Neovaskularisationsglaukom)

Tab. 7: Anamnestisch erhobene Risikofaktoren

2.4.2 Standardisierte prospektive Abklärung

Bereits bei Einschluss in die Studie wurden bekannte und klinisch relevante Erkrankungen sowie Risikofaktoren anamnestisch erfasst. Innerhalb der ersten 5 Tage nach Einschluss erhielten alle Patienten eine einheitliche internistische und neurologische Untersuchung.

Untersuchung	Ausschluss von:
Elektrokardiogramm (EKG)	Herzrhythmusstörungen Myokardinfarkt
Blutdruckmessung Bei Bedarf Langzeitblutdruckmessung	Arterielle Hypertonie
Puls	Arrhythmien
Gewicht und Größe	Adipositas
Labor	Siehe Tabelle 4
Echokardiographie (TTE oder TEE nach Ermessen des Kardiologen)	Offenes Foramen Ovale Klappenvitien Herzinsuffizienz Kardiomyopathie
Duplexsonographie extrakraniell hirnversorgender Arterien	Karotisstenose
Bei Bedarf Angio-Computertomographie oder Magnetresonanztomographie	Apoplex
Glucosetoleranztest bei unklar erhöhten Glukosewerten	Diabetes mellitus

Tab. 8: Internistische und neurologische Untersuchungen

2.4.2.1 Elektrokardiogramm

Als apparative Basisdiagnostik um eine kardiale Ursache als mögliche Emboliequelle, insbesondere Herzrhythmusstörungen auszuschließen, wurde bei jedem Patienten nach stationärer Aufnahme ein Ruhe EKG (12-Kanal EKG) durchgeführt. Bei Bedarf erfolgte zusätzlich eine 24h Langzeit-EKG Messung nach Holter.

2.4.2.2 Echokardiographischer Befund

Als weitere Basisuntersuchung erhielten alle Patienten ein transthorakales Herzecho (TTE). Dabei wurde auf strukturelle Veränderungen des Herzens, der Herzklappen sowie auf mögliche Thromben und insbesondere auf ein offenes Foramen ovale geachtet. Die Durchführung einer transösophagealen Herzechographie (TEE) wurde bei schlechten Schallbedingungen bzw. nach Ermessen des Kardiologen ergänzend durchgeführt.

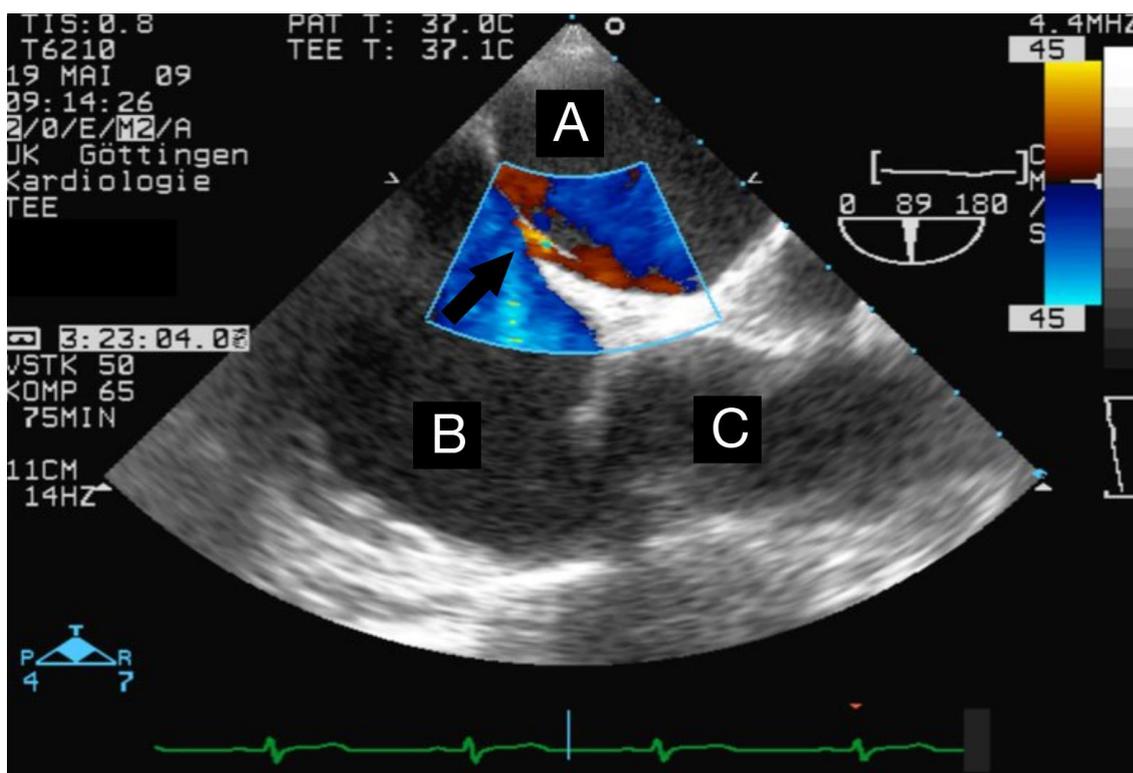


Abb. 13: Echokardiographischer Befund (im TEE) bei einem Patienten mit Offenem foramen ovale (Pfeilspitze), A: linker Vorhof B: rechter Vorhof C: rechte Kammer

2.4.2.3 Duplexsonographie extrakraniell hirnversorgender Arterien

Zur weiteren Ausschlussdiagnostik diente die Farbduplex-Sonographie. Sie fungiert insbesondere zum Nachweis von Plaques oder Stenosen der A. carotis.

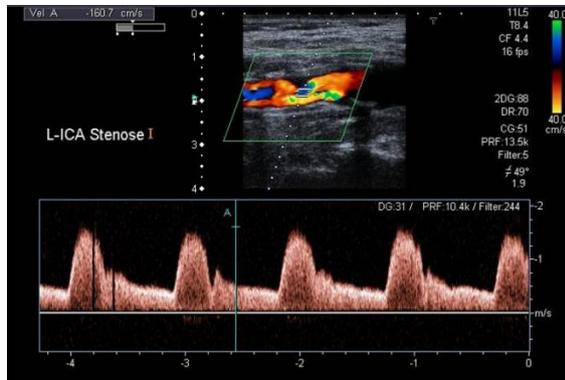


Abb. 14: Farbduplex-Sonographie einer geringgradig stenosierten A. carotis links

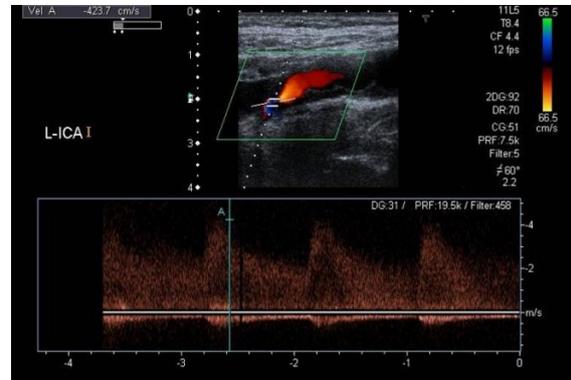


Abb. 15: Farbduplex-Sonographie einer hochgradig stenosierten A. carotis links

In Abhängigkeit von den Befunden wurden weiterführende Untersuchungen wie z.B. eine Angio-Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie.



Abb. 16 A: 3D Computertomographische Angiographie mit hochgradiger Stenose der ACI rechts (Pfeilspitze), **B:** 3D MRA mittelgradige Stenose rechts (Pielen et al. 2011)

2.5 Bewertung der Risikofaktoren: Zusammenhang mit Ausgangsvisus und Einfluss auf das funktionelle Endergebnis und die Therapieoptionen Lyse vs. Konservative Therapie

In einer weiterführenden Analyse soll geprüft werden, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und der Therapieoption Lyse vs. Konservative Therapie im Bezug auf die Visusverbesserung gibt. Folglich ob eine der beiden angewandten Therapieformen unter vorliegen eines bestimmten Risikofaktors signifikant besser ist.

2.5.1 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Analyse wurde auf 71 (von insgesamt 82) Patienten beschränkt, für die Informationen über das Vorhandensein aller Risikofaktoren und für die eine BCVA Messung nach 30 Tagen vorlag.

Es wurde zunächst der Zusammenhang der Risikofaktoren mit dem Baseline Visus bei Aufnahme in die Studie (BCVA, logMAR) untersucht. Dazu wurden univariate lineare Regressionsmodelle verwendet, in denen der Einfluss der Faktoren einzeln auf die abhängige Variable *Baseline* logMAR analysiert wurde. Faktoren, deren Effekt zu einem p-Wert $< 0,05$ führte, wurden in einem multivariaten linearen Regressionsmodell gemeinsam analysiert. Die Differenzen der *Baseline* logMAR-Werte wurden mit 95%-Konfidenzintervall (KI) geschätzt.

In einem nächsten Schritt wurde einerseits der prognostische Effekt der Risikofaktoren auf die Veränderung des logMAR nach 30 Tagen untersucht. Andererseits wurde der prädiktive Effekt der Risikofaktoren auf den Therapieeffekt untersucht, d.h. inwieweit der Therapievergleich LIF vs. CST von der Ausprägung des Risikofaktors abhängt. Dazu wurden lineare Regressionsmodelle verwendet, in denen einzeln für jeden Risikofaktor der Faktor selbst, die Therapie, und die Interaktion zwischen Faktor und Therapie auf die abhängige Variable Änderung des BCVA (30 Tage logMAR – *Baseline* logMAR) analysiert wurde. Faktoren, die einen prognostischen oder prädiktiven Effekt mit einem p-Wert $< 0,05$ hatten, wurden in

einem multivariaten linearen Regressionsmodell gemeinsam analysiert. In allen Modellen war der *Baseline* logMAR zur Adjustierung erhalten.

Es wurden nur solche Risikofaktoren untersucht, für die bei mindestens 15 Patienten (20%) ein positiver Befund vorlag.

Die Analyse wurde in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Klinische Studien (ZKS) der Universität Freiburg erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden an 8 Zentren 82 Patienten in die EAGLE-Studie eingeschlossen. Daraus konnten wir die Daten von 77 Patienten aus 4 Zentren auswerten. Bei den fehlenden 5 Patienten aus den 4 weiteren Zentren bestand kein Zugriff auf die Akten.

Zentrum	n	%
Essen	14	18
Freiburg	39	51
München	19	25
Würzburg	5	6

Tab. 9: Ausgewertete Zentren der EAGLE-Studie

54 Patienten waren männlich, 23 weiblich. 41 Patienten wurden mittels konservativer Therapie, weitere 36 Patienten mittels Lysetherapie behandelt. Dabei war bei 47 Patienten das rechte Auge und bei 30 Patienten das linke Auge betroffen.

Patientenkollektiv	n	%
Männer	54	70
Frauen	23	30
Konservativer Therapie	41	53
Lyse Therapie	36	47
Rechtes Auge	47	61
Linkes Auge	30	39

Tab. 10: Patientenkollektiv der Sekundäranalyse

Zum Zeitpunkt des Verschlusses waren die Patienten im Durchschnitt 62,5 Jahre alt, der Median betrug 64 Jahre. Der jüngste war dabei 24 und der älteste Patient 75 Jahre.

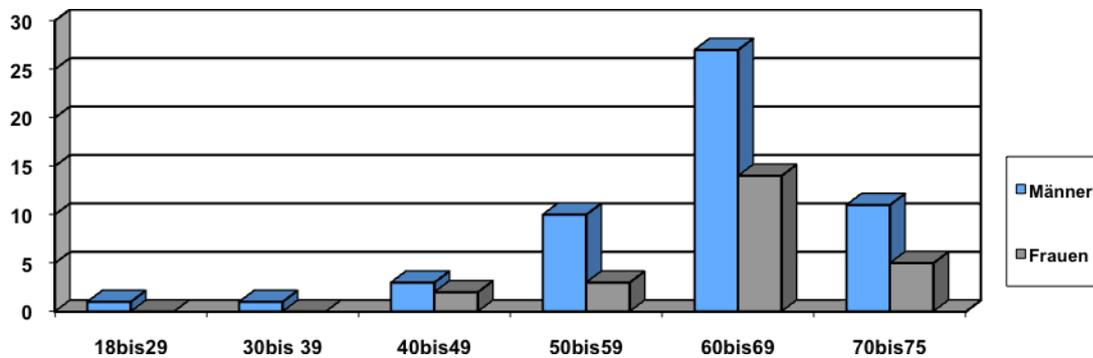


Abb. 17: Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Verschlusses (n=77)

Im Median = 64

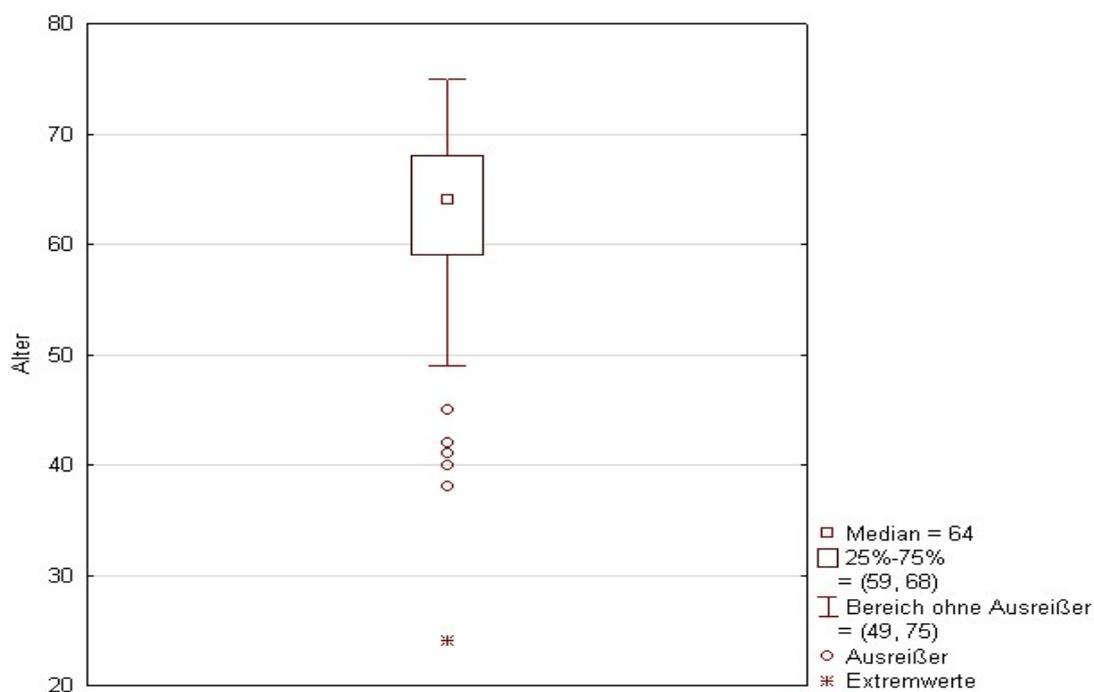


Abb. 18: Altersverteilung im Median (= 64)

3.2 Systemische Risikofaktoren

In einem 2. Schritt wurden sowohl die bekannten, als auch die neu diagnostizierten Risikofaktoren verglichen und in der nachfolgenden Abbildung tabellarisch erfasst.

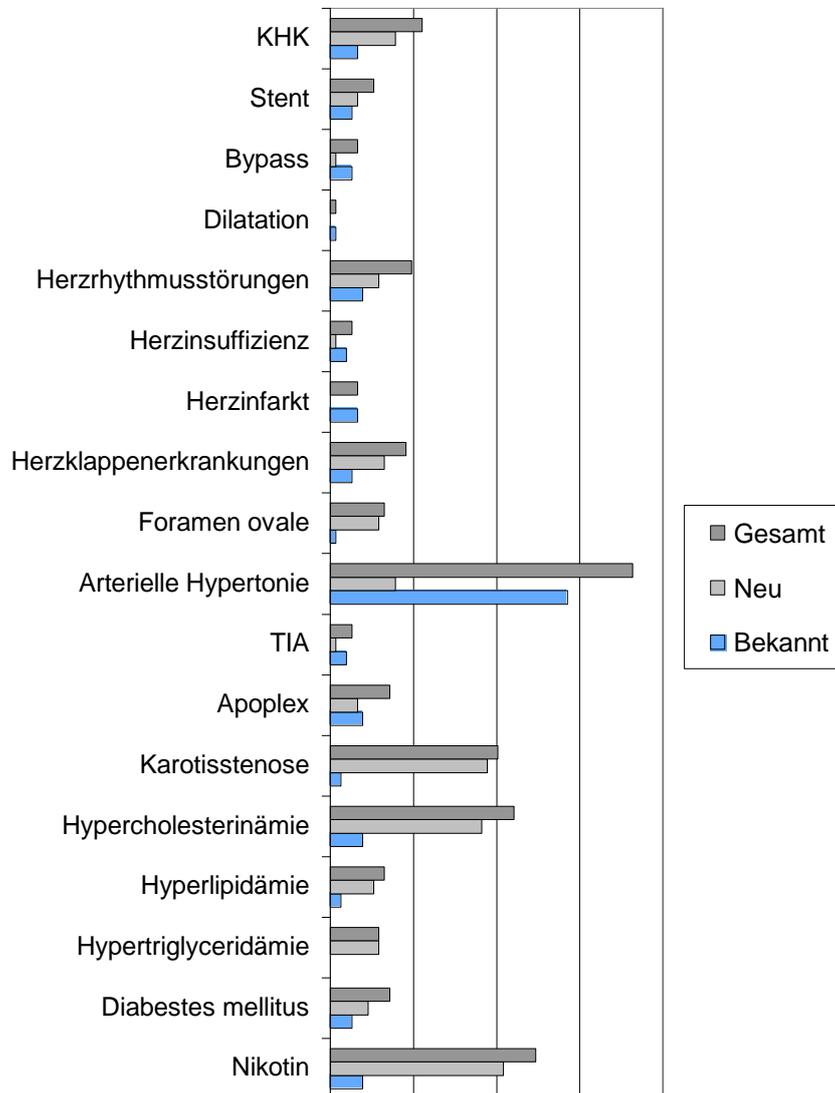


Abb. 19: Alle erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren

Anschließend wurden alle Parameter mit einer Häufigkeit von $n=5$ oder mehr analysiert. Diese Parameter werden in der Folge vorgestellt.

3.2.1 Hypertonus

Bei 44 Patienten (57%) war ein arterieller Hypertonus bereits vor dem Verschlussereignis bekannt. Bei 12 weiteren Patienten (16%) konnte dieser neu diagnostiziert werden.

Insgesamt bestand bei 56 Patienten (73%) des Patientenkollektivs ein arterieller Hypertonus.

In der nachfolgenden Tabelle erfolgt die Unterteilung der Blutdruckwerte (mmHg) in systolischen und diastolischen Hypertonus gemäß der Leitlinien der deutschen Hochdruckliga. 30 der Patienten (39%) leiden an einem mittelschweren bzw. schweren Hypertonus. Bei 16 Patienten (21%) besteht ein isolierter systolischer Hypertonus.

Kategorie	Systolisch (n)	Diastolisch (n)
Optimal	2	4
Normal	2	10
Hoch Normal	17	4
Grad 1 Hypertonie (leicht)	10	18
Grad 2 Hypertonie (mittelschwer)	13	13
Grad 3 Hypertonie (schwer)	17	12
Isolierte systolische Hypertonie	16	
Gesamt	77	

Tab. 11: Unterteilung der Blutdruckwerte in systolischen und diastolischen Hypertonus

3.2.2 Hypercholesterinämie

Bei 6 Patienten (8%) war bei Einschluss eine Hypercholesterinämie (>200mg/dl bzw. 5,2mmol/l) bekannt. Bei weiteren 28 Patienten (36%) konnte eine signifikante Erhöhung der Blutfette neu ermittelt werden. Insgesamt fand sich bei mehr als 34 der Patienten (44%) eine Hypercholesterinämie.

3.2.3 Diabetes mellitus

Bei 4 Patienten (5%) war zum Zeitpunkt des Verschlusses ein Diabetes mellitus bekannt. Bei weiteren 7 Patienten (9%) wurde nach der Risikoabklärung ein Diabetes mellitus neu diagnostiziert. Insgesamt bestand bei 11 Patienten (14%) ein Diabetes mellitus.

3.2.4 Herzrhythmusstörungen

Bei 6 Patienten (8%) war zum Zeitpunkt des Verschlusses eine Herzrhythmusstörung bekannt. Bei weiteren 9 Patienten (12%) kommen nach weiterer Abklärung neu diagnostizierte Herzrhythmusstörungen hinzu. Wobei diese bei doppelt so vielen Männern, als Frauen neu diagnostiziert wurden. Insgesamt hatte jeder fünfte Patient (20%) mit ZAV Herzrhythmusstörungen. Die Form der Herzrhythmusstörung wurde nicht separat erfasst.

3.2.5 Herzklappenerkrankungen

Bei 4 Patienten (5%) waren bei Einschluss relevante Herzklappenerkrankungen bekannt. 2 Patienten hatten eine Aortenstenose, ein Patient eine Aorteninsuffizienz und ein Patient eine bereits bekannte Mitralinsuffizienz. Bei weiteren 8 Patienten (10%) wurde erstmals eine klinisch relevante Herzklappenerkrankung diagnostiziert. Dabei wiesen zwei der Patienten sowohl eine Aortenstenose als auch eine Aorteninsuffizienz auf. Zudem hatten 5 Patienten eine isolierte Aortenstenose, einer eine isolierte Trikuspidalinsuffizienz und 2 weitere Patienten eine Mitralinsuffizienz. 12 der Patienten (16%) zeigten als mögliche Ursache des Verschlusses relevante Veränderungen der Herzklappen auf.

Art der Klappererkrankung	Bekannt n=4	Neu n=10	Insgesamt n=14
Aortenstenose	2	7	9
Aorteninsuffizienz	1	2	3
Mitralstenose	0	0	0

Mitralinsuffizienz	1	2	3
Trikuspidalinsuffizienz	0	1	1
	5,2%	13%	18,2%

Tab. 12: Klinisch relevante Herzklappenerkrankungen

3.2.6 Foramen Ovale

Bei einem Patienten war ein persistierendes Foramen ovale bereits vor dem Zentralarterienverschluss bekannt. Nach der kardiologischen Abklärung wurde bei 9 weiteren Patienten (12%) ein offenes Foramen ovale als mögliche Emboliequelle diagnostiziert. Bei 3 Patienten waren die Schallbedingungen sehr eingeschränkt, sodass ein offenes Foramen ovale als Verschlussursache nicht eindeutig ausgeschlossen werden konnte. Insgesamt wiesen 10 der Patienten (13%) den Risikofaktor des persistierenden Foramen ovale auf.

3.2.7 Koronare Herzerkrankung

Bei 5 Patienten (6%) war zum Zeitpunkt des Einschlusses eine koronare Herzerkrankung (KHK) bekannt. Bei weiteren 12 Patienten (16%) wurde diese Erkrankung neu nachgewiesen. Jeder fünfte Patient (22%) des Kollektivs hatte eine KHK.

3.2.8 Stents

Vor dem Verschluss war bereits bei 4 der Patienten (5%) die A. carotis interventionell mit einem Stent versorgt worden. Unmittelbar nach dem vaskulären Ereignis wurden weitere 5 Patienten (7%), insgesamt 9 Patienten (12%) mit einem Stent versorgt.

3.2.9 Karotisstenose

Als klinisch relevante Stenose wurde ein Verschluss von $\geq 70\%$ des Gefäßlumens definiert. Bei 2 Patienten (3%) war eine Karotisstenose schon vor dem ZAV bekannt. Nach der Risikoabklärung mittels einer Duplexsonographie, MRT oder CT der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien fanden sich bei 29 der Patienten (38%) neue hämodynamisch relevante Stenosen.

Insgesamt wurde bei 31 der Patienten (40%) eine relevante Stenose der extrakraniellen Arterie gefunden. Dabei beziehen sich die Angaben zu den Stenosen einzig auf die A. carotis interna oder die A. carotis communis auf der Seite des betroffenen Auges.

3.2.10 Apoplex

6 Patienten (8%) hatten bereits vor dem Verschlussereignis am Auge einen Hirninfarkt erlitten.

Bei einem Patienten lag der Verschluss erst 6 Wochen zurück, bei den anderen 5 Patienten war das Ereignis schon mehrere Jahre alt.

Nach neurologischer Abklärung mittels Computer-oder Magnetresonanztomographie, wurden bei 5 Patienten (7%) Schlaganfälle neu diagnostiziert, wobei bei einem Patient ein älterer Infarkt (stummer Infarkt) entdeckt wurde. Bei 2 Patienten trat der Apoplex unmittelbar nach der Lysetherapie auf. Ein weiterer Apoplex ereignete sich einen Tag nach konventioneller Therapie, vermutlich als Folge des kompletten Verschlusses der A. carotis.

4 Wochen nach der konventionellen Intervention erlitt ein weiterer Patient ein Apoplex.

3.2.11 Nikotinkonsum

In dem vorliegenden Studienkollektiv fanden sich 38 (49%) aktive oder ehemalige Raucher. Darunter waren 40% Männer und 9% Frauen.

3.2.12 Größe und Gewicht

10 Patienten (13%) hatten Normalgewicht (BMI zwischen 20 und 25). Bei weiteren 43 Patienten (56%) bestand ein Übergewicht (BMI > 25). Davon hatten 18 Patienten (23%) einen BMI von 30 oder mehr. Über die Hälfte der Patienten waren übergewichtig oder adipös. Bei 22 der Patienten (29%) waren die Angaben zu Gewicht und Größe unbekannt, sodass kein BMI ermittelt werden konnte.

Kategorie	BMI	Anteil der Patienten in %	Risiko für Begleiterkrankungen
Untergewicht	< 18,5	-----	Niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	13%	Durchschnittlich
Präadipositas	25 – 29,9	35,1%	Gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,5	19,5%	Erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	3,9%	Hoch
Adipositas Grad III	40 und höher	-----	Sehr hoch
Unbekannt		28,6%	

Tab. 13: Gewichteinteilung nach WHO – Klassifikation

3.3 Bewertung der Risikofaktoren: Zusammenhang zwischen Ausgangs-Visus und Einfluss auf das funktionelle Endergebnis

Um die Frage der möglichen Einflussfaktoren auf das funktionelle Ergebnis ein Monat nach Therapie beantworten zu können, müssen die Datensätze lückenlos vorliegen. Dies war bei 71 Patienten der Fall, weshalb diese Fragestellung anhand der 71 Datensätze bearbeitet wird.

Allgemeinerkrankungen	Konservativ (N=35)	Lyse (N=36)	Gesamt (N=71)
BCVA (logMAR) at baseline, (Median, Streubreite)	2,3 (0,66-2,9)	2,3 (0,8-2,9)	2,3 (0,66-2,9)
<2,3 logMAR (≥Fingerzählen)	12 (34)	12 (33)	24 (34)
2,3 (Handbewegungen)	16 (46)	12 (33)	28 (39)
>2,3 (Lichtwahrnehmungen, Erblindung)	7 (20)	12 (33)	19 (27)
Alter (Median, Streubreite)	67 (41-74)	64 (24-75)	65 (24-75)
≤60 Jahre	8 (23)	9 (25)	17 (24)
61-69 Jahre	15 (43)	18 (50)	33 (46)
≥70 Jahre	12 (34)	9 (25)	21 (30)
Geschlecht			
Männer	25 (71)	25 (69)	50 (70)
Frauen	10 (29)	11 (31)	21 (30)
Verschluss-Therapie-Zeit (Median, Streubreite)	9,4 (4,5-22,5)	13,4 (4,8-23,4)	11 (4,5-23,4)
≤12 h	21 (60)	17 (47)	38 (54)
>12 h	14 (40)	19 (53)	33 (46)
Koronare Herzerkrankung	8 (23)	7 (19)	15 (21)
Stent	3 (9)	5 (14)	8 (11)
Bypass	4 (11)	1 (3)	5 (7)
Dilatation	1 (3)	0 (0)	1 (1)
Herzrhythmusstörungen	3 (9)	7 (19)	10 (14)
Vorhofflimmern	3 (9)	1 (3)	4 (6)
Herzfehler	2 (6)	2 (6)	4 (6)
Myokardinfarkt	4 (11)	1 (3)	5 (7)
Herzklappenerkrankungen	7 (20)	4 (11)	11 (15)
PFO	5 (14)	5 (14)	10 (14)
Arterieller Hypertonus	29 (83)	24 (67)	53 (75)
TIA	2 (6)	2 (6)	4 (6)
Apoplex	4 (11)	7 (19)	11 (15)

Karotisstenose	17 (49)	12 (33)	29 (41)
Hypercholesterinämie	18 (51)	14 (39)	32 (45)
Hyperlipidämie	7 (20)	3 (8)	10 (14)
Hypertriglyceridämie	6 (17)	2 (6)	8 (11)
Diabetes mellitus	5 (14)	3 (8)	8 (11)
Nikotin	15 (43)	16 (44)	31 (44)

Tab. 14: Komplette Datensätze aller Untersuchungsparameter und Messung der best-korrigierten Sehschärfe (BCVA/ angegeben in logMAR) 1 Monat nach der Therapie

Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und der Sehschärfe bei Studieneinschluss

Die univariate Regressionsanalyse analysiert den Einfluss der einzelnen Faktoren auf die abhängige Variable ‚Ausgangsvisus‘ (*Baseline* logMAR). Für diese Analysen wurden nur diejenigen Faktoren berücksichtigt, die bei mindestens 15 Patienten (20%) gefunden werden konnten.

Werden die beschriebenen Bedingungen zugrunde gelegt, korreliert eine KHK mit einem signifikant schlechteren Ausgangsvisus ($p < 0,01$ für Differenz KHK ja vs. nein: 0,398 logMAR, 95%-KI [0,10; 0,70], $p = 0,0095$). Auch ältere Patienten haben tendenziell einen schlechteren Ausgangsvisus, wobei die Korrelation etwas schwächer ist, denn das Alter hängt wiederum mit dem Vorliegen einer KHK zusammen (43% ≥ 70 Jahre, 18% 61-69 Jahre, 0% $60 \leq$ Jahre).

Alle anderen Faktoren ergaben keinen auffälligen Zusammenhang mit dem Ausgangsvisus.

Faktor	Prognostischer Effekt des Faktors		
	Effekt	95% CI	p-Wert
Alter			0,089
≤ 60 Jahre	-	-	
61-69 Jahre	0,347	[0,04;0,66]	
≥ 70 Jahre	0,193	[-0,15;0,53]	
Geschlecht			0,75
Männer	-	-	
Frauen	-0,045	[-0,32;0,23]	
Verschluss-Therapie-Zeit			0,80

≤ 12 h	-	-	
> 12 h	0,033	[-0,22;0,29]	
Koronare Herzerkrankung			0,0095
Nein	-	-	
Ja	0,398	[0,10;0,70]	
Arterielle Hypertonie			0,54
Nein	-	-	
Ja	0,090	[-0,20;0,38]	
Karotisstenose			0,67
Nein	-	-	
Ja	0,055	[-0,20;0,31]	
Hypercholesterinämie			0,21
Nein	-	-	
Ja	-0,162	[-0,42;0,09]	
Rauchen			0,47
Nein	-	-	
Ja	0,093	[-0,16;0,35]	

Tab. 15: Prognostischer Effekt der Faktoren auf die Ausgangssehschärfe *baseline characteristics on BCVA (logMAR) at baseline* (Rot markiert zeigt den Zusammenhang zwischen KHK und einem signifikant schlechteren Ausgangsvisus.)

Einfluss der Risikofaktoren auf Visusveränderung nach 30 Tagen (prognostischer Effekt) und Therapievergleich (prädiktiver Effekt)

In einem nächsten Schritt wurde analysiert, ob es einen Einfluss der Faktoren einerseits auf die Veränderungen der Sehschärfe nach 1 Monat (prognostischer Effekt) und andererseits auf den Therapieeffekt (Lyse vs. konservative Therapie) gibt (prädiktiver Effekt).

Die Dauer des Verschlusses ist in dieser Analyse ein relevanter prognostischer Faktor. Hierbei zeigt sich in der univariaten Regressionsanalyse, dass Patienten mit einem ZAV, der älter als 12 Stunden (>12h) ist, eine signifikant geringere Visusänderung nach 30 Tagen haben als diejenigen Patienten, deren Verschlussereignis maximal 12 Stunden zurückliegt (Differenz der Visusänderung > 12 h vs. ≤ 12h 0,266, 95%-KI [0,005; 0,53], p=0,046).

Die Analyse über den prädiktiven Effekt der Faktoren ergab, dass das Alter der Patienten einen signifikanten Einfluss hat ($p=0,025$). So hatte die Gruppe der Patienten ≤ 60 Jahre, die mittels Lysetherapie behandelt wurden, eine bessere Visusprognose (Differenz Lyse vs. Kons. Therapie $-0,672$, 95%-KI $[-1,20;-0,15]$) als die konservativ behandelten Patienten.

Im Gegensatz dazu führte die Lysetherapie bei Patienten über 70 Jahre zu schlechteren Visusergebnissen. In der Gruppe der 61-69-jährigen zeigten sich dahingehend nur marginale Veränderungen ($0,038$).

Alle anderen Faktoren zeigten keine deutlichen prädiktiven Effekte, also keinen Gruppenunterschied zwischen Lysetherapie im Vergleich zur konservativen Therapie.

Faktor	Prognostischer Effekt des Faktors (ohne Berücksichtigung der Therapie)			Prädiktiver Effekt des Faktors: Lyse vs. Konservative Therapie in Subgruppen und Test des interaktiven Effekts		
	Effekt	95% CI	p-value	Therapieeffekt	95% CI	p-value
BCVA(logMAR) at Baseline			0,43			0,36
<2.3 logMAR (\geq Fingerzählen)	-	-		-0,278	$[-0,73;0,17]$	
2.3 (Handbewegungen)	-0,189	$[-0,50;0,12]$		0,163	$[-0,26;0,58]$	
>2.3 (Lichtwahrnehmung, Erblindung)	-0,170	$[-0,52;0,18]$		-0,113	$[-0,64;0,41]$	
Alter			0,91			0,025
≤ 60 Jahre	-	-		-0,672	$[-1,20;-0,15]$	
61-69 Jahre	-0,013	$[-0,34;0,32]$		0,038	$[-0,34;0,42]$	
≥ 70 Jahre	-0,069	$[-0,42;0,29]$		0,283	$[-0,19;0,76]$	
Geschlecht			0,32			0,87
Männer	-	-		-0,022	$[-0,52;0,48]$	
Frauen	0,146	$[-0,14;0,44]$		-0,073	$[-0,39;0,25]$	
Verschluss-Therapie-Zeit			0,046			0,76
≤ 12 h	-	-		-0,052	$[-0,41;0,30]$	
> 12 h	0,266	$[0,005;0,53]$		-0,131	$[-0,51;0,25]$	
Koronare Herzerkrankung			0,22			0,056
Nein	-	-		-0,176	$[-0,46;0,11]$	
Ja	0,207	$[-0,12;0,54]$		0,438	$[-0,12;1,00]$	
Arterielle Hypertonie			0,81			0,13
Nein	-	-		-0,431	$[-0,99;0,13]$	
Ja	-0,038	$[-0,35;0,28]$		0,063	$[-0,24;0,37]$	
Karotisstenose			0,55			0,55
Nein	-	-		0,024	$[-0,32;0,37]$	
Ja	0,082	$[-0,19;0,35]$		-0,138	$[-0,56;0,28]$	
Hypercholesterinämie			0,69			0,56
Nein	-	-		0,010	$[-0,35;0,37]$	
Ja	-0,054	$[-0,33;0,22]$		-0,148	$[-0,55;0,25]$	
Rauchen			0,15			0,97
Nein	-	-		-0,057	$[-0,41;0,29]$	

Ja	-0,195	[-0,46;0,07]		-0,046	[-0,45;0,35]	
----	--------	--------------	--	--------	--------------	--

Tab. 16: Prognostischer und prädiktiver Effekt der Patienten: Ausgangsdaten bezogen auf die Sehschärfenveränderungen in 1 Monat nach der Therapie, verglichen mit den Werten vor der Therapie (Rot markiert ist das Alter der Patienten als signifikanten Faktor ($p=0,025$) und das Alter des Verschlusses ($\leq 12h$) als relevant prognostischer Faktor mit $p=0,046$)

Die univariate Regressionsanalyse analysiert die Faktoren einzeln: Analyse von Alter, Geschlecht, Zeit von Verschluss bis Behandlung, Koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, Karotisstenose, Hypercholesterinämie und Rauchen sind angeglichen für *die Ausgangssehschärfe*.

In einer multivariaten Regressionsanalyse, in der die Effekte von Alter und Zeit seit Verschluss gemeinsam untersucht wurden, sind die Effekte schwächer ausgeprägt. Der prognostische Effekt der Dauer des Verschlusses $\leq 12h$ vs. $>12h$ beträgt in dieser Analyse 0,203 (95%-KI, [-0,07;0,47], $p=0,14$).

Wenn der prädiktive Effekt des Alters betrachtet wurde, zeigte sich weiterhin ein Trend ($p<0,059$) dahingehend, dass Patienten ≤ 60 Jahre von der Lysetherapie eher profitieren als ältere Patienten (Differenz Lyse vs. Kons. Therapie -0,612, 95%-KI [-1,14;-0,08]).

Faktor	Prognostischer Effekt des Faktors			Prädiktiver Effekt des Faktors: Lyse vs. Konservative Therapie in Subgruppen und Test des interaktiven Effekts		
	Effekt	95% CI	p-Wert	Behandlungs- Effekt	95% CI	p-Wert
Alter			0,96			0,059
≤ 60 Jahre	-	-		-0,612	[-1,14;-0,08]	
61-69 Jahre	0,017	[-0,33;0,37]		-0,031	[-0,43;0,36]	
≥ 70 Jahre	-0,028	[-0,39;0,34]		0,262	[-0,22;0,74]	
Verschluss- Therapie-Zeit (Median, Streuung)			0,14			0,96
≤ 12 h	-	-		-0,134	[-0,50;0,23]	
> 12 h	0,203	[-0,07;0,47]		-0,120	[-0,51;0,27]	

Tab. 17: Multivariate Regressionsanalyse analysiert die Faktoren gleichzeitig, angeglichen für die mittlere Visusänderung

Diese Tendenz zeigt sich auch deskriptiv in der folgenden Abbildung 20 und 21, in der lineare Regressionsgeraden zwischen Alter des Patienten und Visusänderung (logMAR) separat für die beiden Therapiegruppen dargestellt sind.

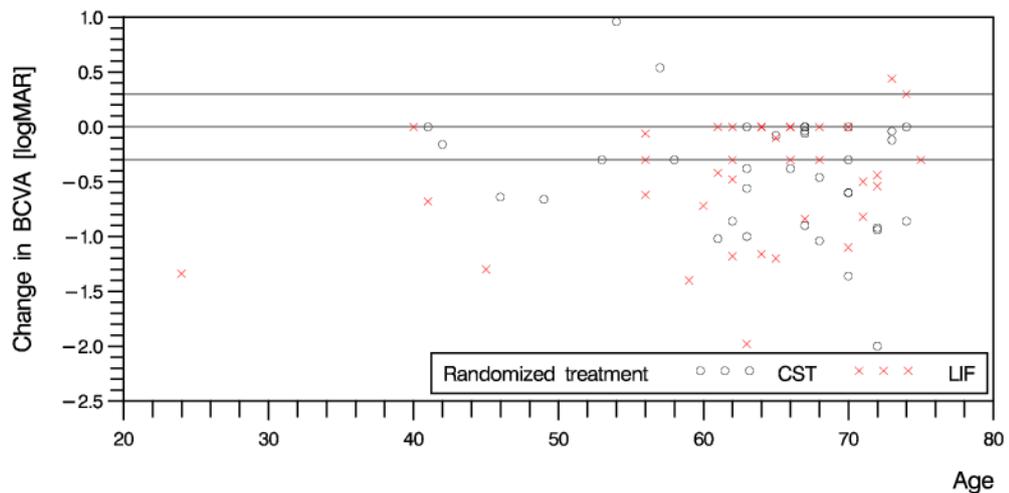


Abb. 20: Regression zwischen Alter des Patienten (y-Achse) und Visusänderung (x-Achse) für beide Therapiegruppen (CST und LIF) in logarithmischer Darstellung (logMAR)

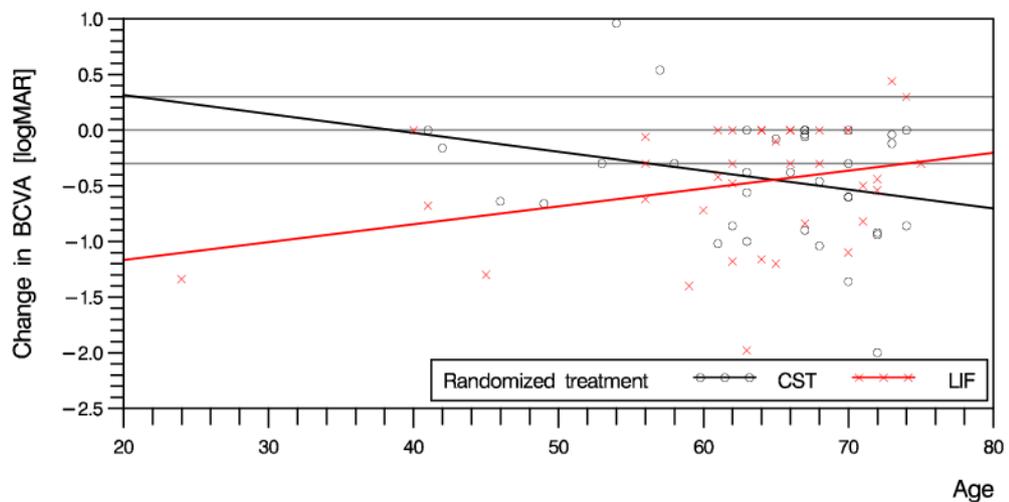


Abb. 21: Lineare Regressionsgeraden zwischen Alter des Patienten und Visusänderung (logMAR)

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Der Zentralarterienverschluss ist ein seltenes Ereignis für das es bisher weder eine Therapie, noch ein einheitliches diagnostisches Vorgehen gibt. Gerade bezüglich der kardiovaskulären Abklärung sind die bisher publizierten Studien und Fallserien nur bedingt in der Lage die Wissenslücken zu schließen, da die Patientendaten meist monozentrisch und damit über einen langen Zeitraum (1-3 Jahrzehnte) erhoben wurden. Zudem waren die Einschlusskriterien innerhalb der Studien durchgehend uneinheitlich (Verschlussalter, Diagnose, Allgemeinerkrankungen), außerdem weisen die Studienkollektive bisher eine zu geringe Fallzahl auf (Fraser und Adams 2009). Die Schwierigkeit der ausschließlich retrospektiven Analyse über einen so langen Zeitraum besteht zudem auch darin, dass sich die diagnostischen Methoden innerhalb des Analysezeitraums stetig verändern und damit keine einheitliche diagnostische Qualität zugrunde gelegt werden kann. Es ist bisher schwierig, eine einheitliche Aussage zu den tatsächlich vorhandenen Risikofaktoren zu machen (Sharma 1998; Hayreh et al. 2009; Rudkin et al. 2010; Leavitt et al. 2011).

In der Sekundäranalyse der EAGLE-Studie wurde nun erstmals ein Datensatz eines klar definierten Kollektivs von Patienten mit frischem, nicht-arteriischem Zentralarterienverschluss prospektiv erhoben. Durch das multizentrische Design konnten die Daten innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums von 5 Jahren gewonnen werden. Die Auswertung unseres homogenen Patientenkollektivs deckt sich in vielen Punkten mit den Daten aus der Literatur. In einigen Dingen können die aus dem Datensatz gewonnenen Erkenntnisse aber dazu dienen, die kardiovaskuläre Risikoabklärung anders zu gewichten.

Da in der EAGLE-Studie einige Ausschlusskriterien definiert waren, die der Sicherheit der Patienten während der Lysetherapie dienen, können die Studienergebnisse auch nur auf diese Patienten angewendet werden. Diese Selektion ist ebenfalls neu und ergänzt die bisherigen Ergebnisse aus der Literatur für genau diese Patientengruppe der noch relativ gesunden Patienten mit retinalem

Arterienverschluss. So wurden z.B. keine Patienten eingeschlossen, die bereits eine blutverdünnende Therapie erhielten.

Die epidemiologischen Daten, als auch die pathologischen Befunde sollen nun genauer diskutiert werden.

Geschlechterverteilung und Alter:

Männer sind von einer arteriellen Verschlusskrankung der Retina doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Diese Häufigkeitsverteilung konnte auch in der EAGLE-Studie bestätigt werden.

Einen Unterschied gab es aber in der Altersverteilung. In unserem Kollektiv reichte das Alter der untersuchten Patienten mit ZAV von 24 bis 75 Jahren und lag im Durchschnitt bei 62,5 Jahren (Median: 64 Jahre). In verschiedenen jüngst publizierten Studien lag das mittlere Verschlussalter zwischen 65 und 75 Jahren etwas höher (Hayreh et al. 2009; Rudkin et al. 2010; Leavitt et al. 2011). Das in unserem Studienkollektiv das mittlere Verschlussalter unter 65 Jahre liegt, lässt sich durch die Einschlusskriterien der EAGLE-Studie begründen. Zum einen wurden ausschließlich Patienten zwischen 18 und 75 Jahre in die Studie eingeschlossen, zum anderen wurden alle Patienten mit schweren internistischen und neurologischen Vorerkrankungen ausgeschlossen, was eine weitere Selektion in Richtung erhöhtem Patientenalter zur Folge hat (Schumacher et al. 2010).

4.2 Systemische Risikofaktoren

Bei der vorliegenden Studie konnten wir bisher nicht bekannte Risikofaktoren bei 82% aller Patienten neu identifizieren, wobei wir bei 29% erstmalig einen Risikofaktor und bei weiteren 53% zusätzliche Risikofaktoren finden konnten. Dabei wurden kardiovaskuläre Hochrisikopatienten aus Sicherheitsgründen gar nicht mit in die Studie eingeschlossen, was eine noch höhere Zahl an neu identifizierten Risikofaktoren vermuten lässt. Vergleichsweise konnten Rudkin und Kollegen in ihrer Studie bei 64% der Patienten nach dem Verschlussereignis mindestens einen neuen Risikofaktor finden (Rudkin et al. 2010). Sie stellten auch fest, dass bereits bekannte Risikofaktoren oft nur unzureichend therapiert wurden.

In einer weiteren Studie fanden sich ebenfalls bei 24 Patienten (56%) multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren (Leavitt et al. 2011). In Tabelle 18 werden die jüngst publizierten Daten einander gegenübergestellt.

Diese beachtlich hohe Inzidenz neu identifizierter Risikofaktoren muss Anlass zu einer gründlichen kardiovaskulären Risikoabklärung geben. Mittels EKG, Blutdruckmessung, Pulsstatus, Echokardiographie und Sonographie der extrakraniell hirnversorgender Arterien können die meisten Risikofaktoren und Erkrankungen erfasst und durch eine adäquate Therapie weitere Folgeschäden wahrscheinlich abgewendet werden. Der Einfluss der Therapie neu diagnostizierter Risikofaktoren wurde in der EAGLE-Studie aber nicht untersucht.

	Hayreh (2009)	Rudkin (2010)	Leavitt (2011)	EAGLE (eingereicht)
	n=234	n=33	n=43	n=77
Arterielle Hypertonie	52%	69%	8%	73%
Diabetes mellitus	20%	33%	21%	14%
Nikotin	27-38%	36%	16%	49%
Hypercholesterinämie	31-52%	72%	40%	44%
A. carotis Stenose	34%	15-27% (<70- >70%)	14% (>50%)	40%
Koronare Herzerkrankung	26	-	-	22%
Persistierendes Foramen ovale	2	-	-	13%
Herzklappenerkrankung	-	12%	23%	18%
Arrhythmie	-	12%	-	20%
Neue Risikofaktoren		64%		82%
Multiple Risikofaktoren			56%	

Tab. 18: Vergleich jüngst publizierter Daten von Patienten mit retinalem arteriellen Verschluss und kardiovaskulären Risikofaktoren

4.3 Kardiale Risikofaktoren

4.3.1 Herzrhythmusstörungen

Mit einer Prävalenz von 0,7% gehört das Vorhofflimmern zu den häufigsten Rhythmusstörungen (Neuzner und Carlsson 2000). Durch die hohen und anhaltenden Frequenzen von über 350/min bleibt eine hämodynamisch wirksame Vorhofkontraktion aus. Folglich wird der Blutfluss reduziert, was die Bildung von Vorhofthromben begünstigt und die Gefahr einer kardialen Embolie mit Verschluss der Retinalarterie deutlich erhöht. Darüber hinaus besteht die Gefahr einer weiteren folgenschweren Komplikation, wenn der kardiale Thrombus weiter kranial in einen der anderen Abgänge ausschwenkt und dort zu einem ischämischen Insult führt.

In der vorliegenden Studie sind 15 Patienten (20%) von Herzrhythmusstörungen betroffen. Damit wurde bei jedem 5. ZAV-Patienten eine Herzrhythmusstörung festgestellt. Die Schwierigkeit bei der Diagnostik der Herzrhythmusstörungen liegt vor allem im Erkennen von paroxysmalem Vorhofflimmern. Wie sich in einer Studie an Schlaganfallpatienten gezeigt hat, bedarf es einer ausreichenden Diagnostik mittels Holter Monitoring, am besten über einen Zeitraum von mindestens 7 Tagen (Stahrenberg et al. 2010). Die Detektionsrate mit einem Monitoring nach Holter über 7 Tagen war mit 12,5% signifikant höher, als jene Messungen über 24 Stunden mit 4,8% und über 48 Stunden mit 6,4% neu identifizierten paroxysmalen Vorhofflimmern (Stahrenberg et al. 2010).

Mit einer einmaligen EKG Aufnahme kann ein Vorhofflimmern nicht sicher ausgeschlossen werden. Da im Kollektiv der EAGLE-Studie nicht jeder Patient routinemäßig ein Holter EKG erhalten hat, lässt sich vermuten, dass die Inzidenz der Patienten mit Herzrhythmusstörungen noch höher liegt.

4.3.2 Herzklappenerkrankungen

Als Emboliequelle spielt das Herz eine bedeutende Rolle. Auch wenn bereits schon eine Ursache im Bereich der A. carotis gefunden wurde, sollte trotzdem eine Echokardiographie durchgeführt werden, da gleichzeitig Veränderungen am Herz, als auch an der A. carotis vorliegen können (Hayreh und Zimmerman 2005).

Insbesondere sollte dabei auf strukturelle Veränderungen der Herzklappen geachtet werden (Sharma et al. 1996).

In dem Kollektiv der EAGLE-Studie wiesen insgesamt 14 Patienten (18%) relevante Veränderungen der Herzklappen auf.

Bei allen Patienten wurde als Basisdiagnostik eine transthorakale Herzechokardiographie durchgeführt. Bei schlechten Schallbedingungen oder nach Ermessen des Kardiologen wurde dieses durch eine transösophageale Herzechokardiographie ergänzt. In der Dokumentation haben wir uns nur auf die krankheitsrelevanten Veränderungen konzentriert. Dabei wurden ausschließlich hochgradige Veränderungen erfasst, welche keinen physiologischen oder altersentsprechenden Befund darstellen. Somit haben wir in unserem Kollektiv alleinige Kalkablagerungen oder geringgradige Wandveränderungen nicht mit berücksichtigt. In anderen Studien wurden alle echokardiographischen Auffälligkeiten zusammengefasst dargestellt. So beschreibt Sharma et al., dass er bei 47 von 100 Patienten echokardiographisch pathologische Veränderungen fand. 10 dieser Patienten (10%) waren auch behandlungsbedürftig (Sharma et al. 1996; Sharma 1998).

Hayreh fand eine vergleichbare Prävalenz und beschreibt bei 52% der Patienten mit nicht-arteriitischem ZAV morphologische Veränderungen, wobei auch er alle Auffälligkeiten dokumentierte und nur etwa die Hälfte der Patienten eine Echokardiographie erhielten (Hayreh et al. 2009).

Aufgrund der hohen Prävalenz und der damit verbundenen möglichen Emboliequelle ist eine Echokardiographie bei jedem Patienten mit ZAV unverzichtbar. Dies trifft vor allem auf jüngere Patienten unter 45 Jahren zu, bei denen eine kardiale Ursache viel wahrscheinlicher ist, als mögliche andere Ursachen, wie insbesondere Veränderungen im Bereich der A. carotis (Greven et al. 1995; Sharma et al. 1997).

Außerdem sollte bei eingeschränkter Beurteilbarkeit oder fraglichen strukturellen Auffälligkeiten eine transösophageale Echokardiographie ergänzend in Betracht gezogen werden (Pop et al. 1990). Wie in mehreren Studien beschrieben, fand man bei Patienten mit retinalen Verschlüssen in der transösophagealen Echokardiographie morphologische Veränderungen, die man in der transthorakalen Echokardiographie nicht detektieren konnte (Wiznia und Pearson 1991; Wisotsky

und Engel 1993). Dabei können in bis zu 72% kardiale Abnormalitäten noch besser beurteilt werden (Kramer et al. 2001).

4.3.3 Foramen ovale

Laut Autopsiestudien gehört das PFO in der Allgemeinbevölkerung mit bis zu 35% zu den häufigsten kardialen Fehlbildungen fetalen Ursprungs (Hagen et al. 1984; Chen et al. 1991; Penther 1994).

In der Literatur existieren nur vereinzelt Berichte über Patienten mit einem ZAV und einem PFO. Hayreh fand bei 6 von 234 Patienten (2%) mit nicht-arteriischem ZAV ein offenes Foramen ovale (Hayreh et al. 2009).

Weiterhin wird in einem Fallbericht von einem 22-jährigen Patienten über einen möglichen Zusammenhang zwischen einem ZAV und einem offenen Foramen berichtet (Clifford et al. 2006). In einem anderen Fall wird ebenfalls über eine Assoziation zwischen einem ZAV und einem offenen PFO diskutiert (Gabrielian et al. 2010). Besonders bei jüngeren Patienten wird ein möglicher Zusammenhang angenommen (Overell et al. 2000; Ballerini et al. 2007).

In dem vorliegenden Patientenkollektiv fanden wir 10 Patienten (13%) mit einem offenen Foramen ovale. Bei einem von ihnen war diese strukturelle Veränderung schon vor dem Verschlussereignis bekannt. 3 der Patienten mit einem offenen Foramen berichten in ihrer Anamnese über einen älteren Schlaganfall.

In der Literatur wird beschrieben, dass Patienten mit einem embolischen Schlaganfall eine signifikant höhere Prävalenz von persistierenden Foramen ovale aufweisen (Lechat et al. 1988). Somit kann ein möglicher Zusammenhang angenommen und diskutiert werden.

Die erhöhte Rate an Patienten mit offenem Foramen ovale kann auch dadurch begünstigt sein, dass die Einschlusskriterien der EAGLE - Studie anamnestisch gesündere und jüngere Patienten bevorzugt hat.

Aufgrund der erhöhten Gefahr möglichen Embolisationen in die A. ophthalmica oder einer der andern Abzweigungen der A. carotis interna und der Folge eines ZAV oder

eines Schlaganfalls sollte bei jedem Patienten zur Risikoabklärung eine Farbduplexsonographie der Herzstrukturen erfolgen, um ein PFO auszuschließen. Ob präventiv ein Verschluss des offenen Foramen ovale das Risiko weiterer Embolien minimieren kann, ist nicht bewiesen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen Intervention und Plättchenhemmung gegenüber einer alleinigen medikamentösen Therapie herausgefunden werden (Furlan et al. 2012; Kutty et al. 2012).

4.3.4 Koronare Herzerkrankung

Durch die Manifestation der Arteriosklerose in den Herzkranzarterien entwickelt sich das Bild der Koronaren Herzerkrankung (KHK). Die Stenosierung der Herzkranzarterien bedingt eine Insuffizienz der Koronarien, mit der Folge eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot- und bedarf. Klinisch präsentiert sich dies als stumme, asymptomatische Erkrankung oder symptomatisch in Form einer Angina pectoris oder eines Myokardinfarktes.

In der EAGL-Studie hatten 17 Patienten (22%) deutliche Ablagerungen von atherosklerotischen Material in den Herzkranzarterien.

In mehreren Studien wurde die KHK als Risikofaktor untersucht. In einer Arbeit aus dem Jahr 2009 wird von einer signifikanten Erhöhung der KHK bei Patienten mit retinalen Verschlüssen berichtet (Hayreh et al. 2009). Dabei wurden 234 Patienten mit einem ZAV untersucht und bei 60 Patienten (26%) lag eine KHK vor. Auch Klein et al. berichten in der „*Beaver-Dam-Eye-Study*“ von einer erhöhten Assoziation mit Myokardinfarkten und anderen kardialen Manifestationen (Klein et al. 1999). So unterstreichen auch unsere Daten mit einer Prävalenz von 22% die bereits vorliegenden Ergebnisse der Literatur. Ein wichtiger Diskussionspunkt ist dabei der Konsum von Tabak. Signifikante Stenosen in den Koronargefäßen von Rauchern werden doppelt so häufig beobachtet wie bei Nichtrauchern (Goldberg et al. 1995). Zudem haben Raucher ein 5-fach erhöhtes Risiko gegenüber Nichtrauchern, einen Myokardinfarkt zu erleiden (Mahonen et al. 2004). Der Konsum von 3-4 Zigaretten pro Tag erhöht bereits signifikant das Myokardrisiko (Teo et al. 2006).

4.4 Vaskuläre Risikofaktoren

4.4.1 Arterieller Hypertonus

Der arterielle Hypertonus zählt zu den Hauptrisikofaktoren bei kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere bei Verschlüssen der Retinalarterie (Hayreh und Zimmerman 2005; Schmidt et al. 2007; Wong und Mitchell 2007; Rudkin et al. 2010). In verschiedenen Studien wurde dieser Risikofaktor identifiziert. Hayreh beschreibt in seiner Studie an 234 Patienten mit nicht-arteriischem ZAV, dass 52% an einem arteriellen Hypertonus litten (Hayreh et al. 2009). Leavitt berichtet von einer Häufigkeit von 88%, wobei er nur 43 Patienten untersuchte (Leavitt et al. 2011).

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv fanden wir bei 56 der Patienten (73%) einen arteriellen Hypertonus. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Rudkin et al. (Tab.18). Dieser fand bei 14 Patienten (42%) einen bekannten und bei weiteren 9 Patienten (27%) einen neu diagnostizierten Hypertonus (Rudkin et al. 2010).

Betrachtet man die Häufigkeit einer arterieller Hypertonie bei Patienten mit retinalen Verschlüssen, mit der in der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung, verglichen mit der „*Blue-Mountain-Eye-Study*“, so weisen Patienten mit retinalen Verschlüssen doppelt so häufig einen arteriellen Bluthochdruck auf (Mitchell et al. 2000). Obwohl es derzeit keine Studien gibt, die aufzeigen, dass durch eine Therapie der arteriellen Hypertonie die Rezidivrate an Verschlüssen gesenkt werden kann, sollte diese jedoch zur Prävention von möglichen Folgeerkrankungen initiiert werden. Denn wie in der „*Ohasama-Study*“ aufgezeigt, steht die kardiovaskuläre, als auch die zerebrovaskuläre Mortalität in einem signifikantem Zusammenhang mit einem erhöhten systolischen Blutdruck, vor allem in der Nacht und in den frühen Morgenstunden (Metoki et al. 2006).

Aufgrund der auffällig hohen Prävalenz und der damit deutlich verkürzten Lebenserwartung nach einem Verschlussereignis (Lorentzen 1969) gilt es den Hauptrisikofaktor arterielle Hypertonie ausreichend einzustellen. Dabei sollte die antihypertensive Therapie regelmäßig und zuverlässig kontrolliert werden. Oft sind Patienten nur unzureichend therapiert oder die Therapie bedarf in bis zu 55% einer Neueinstellung (Rudkin et al. 2010) (Tab.18).

4.4.2 Diabetes mellitus

Ein weiterer vaskulärer Risikofaktor, welcher mit einem Verschluss der Zentralarterie assoziiert wird, ist der Diabetes mellitus (Hankey et al. 1991; Recchia und Brown 2000; Klein et al. 2003; Hayreh und Zimmerman 2005; Schmidt et al. 2007; Hayreh et al. 2009; Leavitt et al. 2011).

In unserem Studienkollektiv fanden wir 11 Patienten (14%) mit einem Diabetes mellitus. Auch bei Rudkin et al. hatten 7 Patienten (21%) bereits während des Ereignisses einen bekannten Diabetes mellitus, bei 4 Patienten (12%) wurde dieser nach dem ZAV erstmalig diagnostiziert (Rudkin et al. 2010).

Rathmann et al. berichten, dass ca. 9% der gesamten Bevölkerung in Deutschland an einem behandlungsbedürftigen Diabetes mellitus Typ II leiden, wobei im Alter zwischen 40-59 Jahren 4 bis 10% der Männer und Frauen von dieser Krankheit betroffen waren. Bei den über 60 Jährigen sind es hingegen 18-28% der Deutschen (Rathmann et al. 2009).

Vergleicht man diese Prävalenz mit denen aus unserem Kollektiv, so entspricht der Anteil derer mit einem Diabetes mellitus und ZAV, annähernd dem Anteil der deutschen Allgemeinbevölkerung.

Dennoch sollten Patienten mit retinalen arteriellen Verschlüssen auf das Vorhandensein eines Diabetes mellitus untersucht werden, um dessen Folge von mikro- als auch makrovaskulären Komplikationen zu senken.

4.4.3 Karotisstenose

Retinale Embolien gehören zu den häufigsten Ursachen eines arteriellen Verschlusses am Auge (Sharma 1998; Hayreh et al. 2009). Typischerweise stammen diese von arteriosklerotischen Plaques der A. carotis, mit oder ohne gleichzeitig bestehender Stenose (Hayreh 2005). *Cholesterinembolien* wurden mit ulzerierten und atherosklerotischen Plaques der größeren Arterien, vor allem der A. carotis in Zusammenhang gebracht (David et al. 1963; Hollenhorst 1966; Russell 1968; Bruno et al. 1995; Babikian et al. 2001; Hayreh et al. 2009).

In der Literatur existieren unterschiedliche Angaben über die Anzahl der betroffenen Patienten mit einer Karotisstenose. Brown und Magargal berichten von 32% mit einer Stenose der Karotis (Brown und Magargal 1982). Ähnliche Angaben mit 34% findet man in der Arbeit von Hayreh (Hayreh et al. 2009).

Appen hingegen fand in seinem Kollektiv bei nur 11% eine stenosierte Karotis (Appen et al. 1975). Auch im Studienkollektiv von Leavitt präsentieren lediglich 14% eine signifikante Veränderung der Karotis (Leavitt et al. 2011). Sharma et al. fanden bei 18,7% eine hämodynamisch signifikante Stenose (Sharma et al. 1998).

Unter den Betroffenen in der EAGLE-Studie konnten wir bei 40% eine hämodynamisch relevante Karotisstenose ($\geq 70\%$ Verschluss des Gefäßlumens) diagnostizieren. Die Angaben beziehen sich dabei stets auf die Seite des betroffenen Auges. Alleinige Kalkablagerungen wurden nicht mit berücksichtigt.

Die Unterschiede zwischen Literatur und Befunden der EAGLE-Studie sind erklärbar durch die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten sowie die unterschiedlich großen Patientengruppen in den jeweiligen Studien.

Im Laufe der Jahre, bis Jahrzehnte war der technische Fortschritt enorm. So liefern weiterführende Untersuchungen mittels MRT oder Angio-CT noch bessere und detaillierte Ergebnisse als früher.

Ein weiterer Ansatzpunkt könnten die mehr oder weniger klar definierten und abweichenden Untersuchungsmethoden, sowie die retrospektive Datenerhebung in den bereits vorhandenen Studien sein. Der Datensatz der vorliegenden EAGLE-Studie repräsentiert ein einheitliches und klar definiertes Patientenkollektiv. Wie im Studienprotokoll festgelegt und als sekundäres Studienziel eindeutig definiert, wurden alle Patienten internistisch und auch neurologisch untersucht, auch wenn es keinen fest vorgeschriebenen Untersuchungsablauf gab. Aufgrund dieser relativ einheitlichen Abklärung des Risikoprofils wurde bei jedem Patienten eine Duplexsonographie der extrakraniell hirnversorgender Arterien durchgeführt, was eine weitere Erklärung für die hohe Inzidenz sein könnte.

Aufgrund der unerwartet hohen Anzahl der Patienten mit einer hämodynamisch relevanten Stenose von ca. 40% ist eine Duplexsonographie dringend erforderlich und muss bei jedem Patienten mit ZAV zeitnah durchgeführt werden.

4.4.4 Stents

Eine Karotisstenose kann interventionell behandelt werden. Laut einer Studie von Barnett et al. ziehen insbesondere Patienten mit einer symptomatischen Stenose von >70% einen Nutzen aus einer Endarteriektomie. Bei einer Stenose von 50-69% bringt die Therapie ebenfalls noch eine signifikante Verbesserung. Lag die Stenose unter 50% so zeigten die Patienten von dieser Behandlungsform keinen Nutzen mehr (Barnett et al. 1998).

Zum anderen besteht die für den Patienten etwas schonendere Möglichkeit, die Verengung der Halsschlagader durch eine Ballondilatation, mit anschließender Stentimplantation zur Stabilisierung des Gefäßes, zu behandeln.

Es werden aber auch Fälle beschrieben, in denen Patienten erst nach Intervention an der Karotis einen ZAV erlitten haben (Carlson et al. 1976). Womöglich löste sich arteriosklerotisches Material, was folglich zu einem embolischen Verschluss führte. Somit kann ein ZAV auch als eine Komplikation einer Intervention entstehen. Daher bedarf es vor jedem Eingriff einer gründlichen Abwägung.

In der vorliegenden Studiengruppe wurden 9 Patienten (11%) mit einem Stent therapeutisch versorgt. Die Arteriosklerose als Grunderkrankung ist dadurch jedoch noch nicht behoben. Um in Zukunft eine erneute Stenosierung zu verhindern, sollte eine langfristige Reduzierung der Risikofaktoren erzielt werden und der Patient bei Bedarf medikamentös, z.B. mit einem Cholesterinsenker behandelt werden.

4.4.5 Apoplex

In dem Kollektiv der EAGLE-Studie hatten 11 Patienten (16%) einen Apoplex erlitten. Unsere Daten beinhalten Ereignisse bis 4 Wochen nach dem ZAV. Somit existieren keine Angaben über spätere Infarkte.

Bei 2 Patienten trat ein hämorrhagischer Apoplex unmittelbar nach der Lysetherapie auf. Klinisch manifestierte sich dieser bei einem Patienten in Form einer Kleinhirnblutung mit neurologischen Ausfällen, Schwindel, Erbrechen, Gleichgewichts- und Sprachstörungen. Der zweite Patient zeigte eine parietale Blutung links und hatte folglich eine linksseitige Hemiparese. Ein weiterer

ischämischer Apoplex ereignete sich einen Tag nach konventioneller Therapie in Form von Paresen und einer Eintrübung des Patienten, vermutlich als Folge des kompletten Verschlusses der A. carotis.

4 Wochen nach der konventionellen Intervention erlitt ein weiterer Patient einen ischämischen Apoplex.

In vielfachen Studien wird eine Assoziation zwischen erhöhtem Schlaganfallrisiko und einem retinalen Verschluss beschrieben (Savino et al. 1977; Bruno et al. 1995; Klein et al. 1999; Wong und Klein 2002; Chang et al. 2012).

In einer jüngst publizierten Studie wurde berichtet, dass Patienten mit einem ZAV doppelt so häufig einen Apoplex erleiden (2,07-fach), als jene Patienten ohne einen retinalen Verschluss der Zentralarterie. In der Gruppe der ≤ 60 Jährigen zeigte sich eine 3,3-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit gegenüber der Kontrollgruppe (Chang et al. 2012).

Andere epidemiologische Studien berichten von einem 2,6-fach erhöhten Risiko bei Patienten mit asymptomatischer, aber sichtbarer retinaler Embolie (Klein et al. 1999; Wong und Klein 2002). Savino et al. beschreiben, dass sich bei 6 von 16 Patienten (38%) mit symptomlosen retinalen Embolien ein Schlaganfall entwickelte (Savino et al. 1977). Auch Bruno et al. berichten über Patienten mit asymptomatischen Cholesterinembolien, dabei fanden sie eine zehnfache Erhöhung der Apoplexrate jährlich (8,5% gegenüber 0,8% pro Jahr, Fälle gegenüber Kontrollen; $p=0,002$), unabhängig vom Blutdruck und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (Bruno et al. 1995).

In der „*Beaver-Dam-Eye-Study*“ zeigten die Patienten mit sichtbarer Embolie eine 3-fach erhöhte Mortalität innerhalb von 8 Jahren an einen Schlaganfall zu versterben, als andere ohne sichtbare Embolie (Klein et al. 1999; Klein et al. 2003). Auch in einem gepoolten Datensatz über retinale arterielle Verschlüsse war die kumulative Mortalitätsrate bei den Patienten mit Embolie größer, als bei denen ohne sichtbare Embolie (Wang et al. 2006). Dabei wurden auch andere kardiovaskuläre Komplikationen mit eingeschlossen und die steigende Mortalität in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und anderen vaskulären Faktoren betrachtet.

Es wird empfohlen bei jedem Patienten mit asymptomatischen, aber sichtbaren retinalen Emboli eine Doppleruntersuchung der Karotis, sowie eine gründliche

Abklärung aller kardiovaskulären Risikofaktoren durchzuführen (Wong und Klein 2002).

4.5 Allgemeine Risikofaktoren

4.5.1 Hypercholesterinämie

Krankhafte Veränderungen des Lipidstoffwechsels sind im Zusammenhang mit retinalen arteriellen Verschlüssen schon mehrfach beschrieben worden. In der vorliegenden Arbeit haben wir uns hauptsächlich auf Veränderungen des Cholesterins konzentriert.

Bei 36 Patienten (44%) konnten wir erhöhte Gesamtcholesterinwerte (>200mg/dl bzw. 5,2mmol/l) nachweisen. In einer Vielzahl von Studien wird eine Assoziation zwischen retinalen Verschlüssen und erhöhten Cholesterinwerten beschrieben. Weger et al. untersuchte in seiner Fallserie 108 Patienten und fand bei 52 (48%) eine Hypercholesterinämie (Weger et al. 2001). Ähnliche Werte fanden Hayreh und Kollegen und beschrieben erhöhte Cholesterinwerte bei 52% der Frauen und 31% der Männer (Hayreh et al. 2009).

4.5.2 Nikotin

Seit langem ist Rauchen als einer der Hauptrisikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen bekannt (Yusuf et al. 2004). Das Nikotin greift dabei das gesamte Gefäßsystem an. Die Herzfunktion wird beschleunigt und die Blutgefäße verengen sich. Schwere Erkrankungen wie z.B. eine generalisierte Arteriosklerose sind die Folge. In vielen Arbeitsgruppen und Studien wurde der gefäßschädigende Konsum von Nikotin in Zusammenhang mit retinalen Verschlüssen untersucht (Hankey et al. 1991; Mead et al. 2002; Hayreh et al. 2009; Rudkin et al. 2010; Leavitt et al. 2011). Hayreh et al. beschreibt eine signifikante Erhöhung von männlichen Rauchern mit nicht-arteriitischem Verschluss der Zentralarterie (Hayreh et al. 2009). Auch findet er eine deutlich erhöhte Prävalenz von weiblichen Raucherinnen mit ZAV, diese ist jedoch nicht signifikant (Hayreh et al. 2009).

In dem vorliegenden Studienkollektiv fanden sich 38 (49%) aktive oder ehemalige Raucher (40% Männer und 9% Frauen).

Eine Beendigung des Nikotinkonsums führt zu einer deutlichen Reduzierung des kardiovaskulären Risikos (Dobson et al. 1991; McElduff et al. 1998; Kramer et al. 2006). Dabei reduziert sich das kardiovaskuläre Risiko linear und entspricht nach 3 bis 20 Jahren dem Risiko eines Nichtraucher (Kramer et al. 2006). Andere Studien zeigen auf, dass sich bereits nach 3 bis 6 Jahren nach Beendigung des Nikotinkonsums sich das Risiko für Koronare Herz- und Gefäßerkrankungen deutlich reduziert (Dobson et al. 1991; McElduff et al. 1998).

4.5.3 Größe und Gewicht

Zur besseren Einschätzung von möglichen Begleiterkrankungen wird mit diesen beiden Parametern der BMI berechnet. Ein Maß zur Bewertung des Körpergewichts. Denn auch Übergewicht bzw. Adipositas zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren für Herz-, Kreislauf- und Gefäßerkrankungen.

In der vorliegenden Studie sind 43 Patienten (56%) übergewichtig. Davon sind 27 Patienten (35%) präadipös, was mit einem gering erhöhten Risiko für Begleiterkrankungen einhergeht. Weitere 18 Patienten (23%) sind mit einem BMI von über 30 adipös bzw. schwer adipös. Dabei ist das Risiko für zusätzliche kardiovaskuläre Erkrankungen deutlich erhöht.

In der Literatur findet man keine genauen Angaben über die Häufigkeit der Patienten mit Übergewicht und ZAV. Dennoch ist Adipositas ein zentraler Risikofaktor des metabolischen Syndroms. Pathophysiologisch handelt es sich bei der Atherogenese um einen inflammatorischen Prozess in der Gefäßwand. In Stadien verlaufend, entsteht die gefäßschädigende Arteriosklerose und fördert somit die Entstehung von weiteren kardiovaskulären Erkrankungen. Deshalb sollten betroffene Patienten über die Risiken aufgeklärt und über Möglichkeiten zur Gewichtsreduktion informiert werden.

4.6 Einfluss der Risikofaktoren auf das funktionelle Endergebnis in Abhängigkeit von der angewendeten Therapie

Aus der multifaktoriellen Regressionsanalyse lassen sich 3 Aussagen ableiten:

1. Eine KHK ist mit einem schlechteren Ausgangsvisus assoziiert

Die Koronare Herzerkrankung zeigt sich als signifikant prognostischer Effekt für das Vorliegen eines schlechten Ausgangsvisus. Sicherlich nicht zuletzt deshalb, weil KHK Patienten insgesamt schon einen schlechteren Gefäßstatus aufweisen.

Obwohl die Faktoren in der statistischen Analyse einzeln betrachtet werden können, beeinflussen sich diese im klinischen Kontext. Die Beobachtung, dass ältere Patienten tendenziell einen schlechteren Ausgangsvisus aufweisen, hängt natürlich auch damit zusammen, dass bei älteren Patienten häufiger eine KHK gefunden wird. Zudem weisen alle Patienten mit einem ZAV vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren auf.

Aufgrund der studienbedingten Selektion lässt sich die Zahl der ZAV-Patienten mit einer KHK und somit mit einem schlechteren Ausgangsvisus als noch höher einschätzen, was die KHK als prognostischen Effekt verstärkt und unser Ergebnis weiterhin unterstreicht. Der ZAV ist als eine generalisierte arteriosklerotische Erkrankung ansehen.

2. Das Verschlussalter hat einen relevanten prognostischen Effekt (Ergebnis unabhängig von der Therapie)

Die Zeit zwischen Verschlussereignis und Therapiebeginn hatte einen relevanten prognostischen Effekt. Dieser Effekt ist unabhängig von der verwendeten Therapie. Es existieren keine genauen Daten darüber, wie lange die menschliche Netzhaut bei einem ZAV eine Ischämie tolerieren kann. Harey et al. zeigten in einem Tiermodell, dass nach ca. 105 Minuten ein irreversibler Retinaschaden beginnt, spätestens nach 240 min sind die Rezeptoren nekrotisch (Hayreh et al. 1980; Hayreh und Weingeist 1980). Der bei kompletter Unterbrechung der Blutzufuhr eintretende Defekt erscheint jedoch plausibel, wenn man bedenkt, dass es sich bei dem retinalen Kreislauf um ein Endarteriensystem handelt.

Beim Menschen ist die Ausgangssituation aber nicht mit einer kompletten Unterbindung beim Tierexperiment vergleichbar, da noch immer geringe Restmengen an Blut fließen. Das konnte sich in der EAGLE-Studie auch angiographisch nachweisen lassen. Deshalb ist die Grenze bis zur Nekrose vermutlich etwas länger, auch wenn das Rezeptorüberleben zweifellos von der Verschlussdauer abhängt. In der univariaten Analyse hatten Verschlüsse, die älter als 12 Stunden waren, eine signifikant geringere Visusänderung nach 30 Tagen, als Verschlüsse, die maximal 12 Stunden zurück lagen (Differenz der Visusänderung $> 12 \text{ h vs. } \leq 12 \text{ h}$ 0,266, 95%-KI [0,005;0,53], $p=0,046$). Es bestand ein positiver Zusammenhang zwischen Verschlussdauer und funktionellem Endergebnis. Bereits in der Primärstudie war dieser Zusammenhang erkennbar. Unsere Zahlen decken sich mit einer Analyse von Rumelt et al. und Hattenbach et al.. Auch diese Studiengruppen konnten bessere funktionelle Ergebnisse beobachten, wenn innerhalb von 12 Stunden (Rumelt) oder 6,5 Stunden (Hattenbach) nach Verschluss behandelt wurde (Rumelt et al. 1999; Hattenbach et al. 2008).

Auch in den Endergebnissen der EAGLE-Studie zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Visuentwicklung von der Verschlussdauer und dem Zeitpunkt des Therapiebeginns. Pro Stunde späteren Therapiebeginns war die Sehschärfe um 0,22 Zeilen (ca. 1 Buchstabe) schlechter (Schumacher et al. 2010). In dem Kollektiv der EAGLE-Studie wurde kein Patient innerhalb der ersten 4 Stunden lysiert. Somit kann über dieses Zeitfenster keine Aussage getroffen werden. Es wäre denkbar, dass Patienten in diesem Zeitfenster von 4 Stunden noch bessere Ergebnisse in Bezug auf die Visuentwicklung zeigen.

Gegen eine Therapie mittels intraarterieller Lyse sprechen jedoch die höhere Rate an Komplikationen, als auch die längere Vorbereitungszeit (im Mittel wurden die Lysepatienten erst 2 Stunden später behandelt). Innerhalb der EAGLE-Studie erlitten zwei Patienten nach der Lysetherapie und ein Patient unmittelbar nach konventioneller Therapie ein Apoplex. Ein weiterer Patient vier Wochen nach konventioneller Therapie. Es gilt somit weiterhin die Abwägung zwischen dem Risiko von Komplikationen und dem Nutzen einer eventuell verbesserten Visuentwicklung. Wobei am ehesten eher die jüngeren Patienten mit einer geringen Verschlusszeit von einer Lysetherapie profitieren würden.

Falls man sich für eine Therapie entscheidet, erscheint es jedoch sinnvoll, diese möglichst schnell zu beginnen. Im Idealfall innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Erstsymptomatik.

Ob eine frühzeitige Fibrinolysetherapie innerhalb der ersten Stunden nach Verschluss zu noch besseren Ergebnissen führt, lässt sich nicht mit Sicherheit beantworten. Um diese Frage in Zukunft zu klären, sind weitere gezielte Studien, in der sich die Patienten innerhalb kürzester Zeit (<12h) in einer Klinik vorstellen und behandelt werden, notwendig.

3. Das Patientenalter hat einen relevanten prädiktiven Effekt (Therapieeffekt)

Die Analyse über den prädiktiven Effekt der Faktoren ergab, dass das Alter der Patienten einen signifikant prädiktiven Effekt hat ($p=0,025$). Dabei zeigte sich, dass insbesondere für die Gruppe der Patienten ≤ 60 Jahre die Lysetherapie zu einer besseren Visusprognose führt (Differenz Lyse vs. Kons. Therapie $-0,672$, 95%-KI $[-1,20; -0,15]$). Dadurch lässt sich ein Therapieunterschied in Bezug auf das abschließende Endergebnis vermuten. Ein Grund dafür könnte sein, dass es sich bei jüngeren Patienten auch meist um gesündere Patienten handelt und diese primär einen besseren Gefäßstatus haben. Eine weitere Ursache könnte sein, dass sich jüngere Patienten eher in einer Klinik vorstellen als Ältere.

Da zudem bei jüngeren Patienten der Ursprung der Embolie meist eher eine kardiale Ursache zu sein scheint und sich somit auch häufiger als ein *Thrombozyten-Fibrin-Embolus* darstellt, erscheint es sinnvoll, warum besonders diese Patienten von einer Lysetherapie profitieren könnten. Schließlich wird in der Literatur mehrfach die mangelnde Wirksamkeit der Fibrinolytika, vor allem bei dem sehr häufigeren Cholesterinembolus, kritisiert (Hayreh 1999). Diese wiederum häufiger bei älteren Patienten zu finden sind. Dadurch würde womöglich ein kleiner Teil der Betroffenen (≤ 60 Jahre) von einer Lysetherapie profitieren.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Regressionsanalyse muss allerdings berücksichtigt werden, dass es sich um eine sekundäre Analyse handelt. Diese war darauf ausgerichtet, neue mögliche Zusammenhänge zu entdecken, die dann in weiteren Studien geprüft werden können. Da es sich bei einem ZAV um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, ist der wahre Stellenwert der einzelnen Risikofaktoren schwer abzuschätzen.

5 Zusammenfassung

Der Zentralarterienverschluss ist ein seltenes Ereignis mit akut einsetzendem schmerzlosen Visusverlust und einer schlechten Visusprognose. Bisher konnte mit keiner der vielfach eingesetzten Behandlungsmethoden ein Effekt in einer prospektiven und randomisierten Studie nachgewiesen werden. Daher nimmt die Abklärung der kardiovaskulären Risikofaktoren im klinischen Alltag einen besonderen Stellenwert ein, da ältere Daten eine deutlich verkürzte Lebenserwartung von ZAV-Patienten suggerieren. Die bisher existierenden Daten wurden alle retrospektiv und über einen sehr langen Analysezeitraum monozentrisch erhoben, wobei die Einschlusskriterien oftmals keine einheitliche Qualität aufwiesen.

Die internistischen Risikofaktoren wurden in der EAGLE-Studie nun erstmals an einem klar definierten Patientenkollektiv von insgesamt 77 Patienten mit frischem nicht-arteriischem Zentralarterienverschluss prospektiv und standardisiert untersucht.

Bei 82% der Patienten konnten bisher nicht bekannte individuelle Risikofaktoren identifiziert werden. Bei 29% aller Patienten waren zuvor keine Risikofaktoren bekannt, bei 53% der Studienteilnehmer fanden sich zusätzliche Risikofaktoren.

In Übereinstimmung mit vergleichbaren Studien haben sich die häufigsten Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Herzrhythmusstörungen, Karotisstenose und Apoplex bestätigt. Dabei nehmen Rhythmusstörungen, durch das zugleich deutlich erhöhte Risiko bei der Entstehung ischämischer Insulte, einen besonderen Stellenwert ein. Unerwartet hoch war die Prävalenz der Patienten mit einer signifikanten Karotisstenose (ca. 40%).

Zu den weiteren wesentlichen Risikofaktoren in unserem Kollektiv zählen Herzklappenerkrankungen, ein persistierendes Foramen ovale, koronare Herzerkrankung und die Implantation von Stents. Wenngleich in unserer Studie Veränderungen an der Herzklappe etwas seltener waren als Veränderungen an der Karotis, stellen sie dennoch einen anerkannten Risikofaktor für einen retinalen Verschluss dar.

Zudem zeigten sich andere klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z.B. Diabetes mellitus, die bisher einen höheren Stellenwert in der internistischen

Abklärung bei ZAV-Patienten einnahmen, weit seltener und entsprachen der Prävalenz der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung.

Verschlüsse der Netzhaut haben im Wesentlichen die gleichen systemischen Risikofaktoren, wie sie bei anderen kardiovaskulären Erkrankungen und beim ischämischen Insult auch zu finden sind. Jedoch gilt es die bisherige Stellung der Risikofaktoren bei Patienten mit frischem, nicht-arteriischem ZAV im diagnostischen Prozess neu zu überdenken und anders zu gewichten. Vor allem bedarf es einer interdisziplinären Zusammenarbeit und Kooperation zwischen Ophthalmologen, Internisten und Neurologen. Ziel muss es sein, durch eine adäquate und zeitnahe Abklärung sowie Therapie weitere vaskulären Ereignisse abzuwenden, die Mortalität zu senken und das Auftreten neuer thromboembolischer Ereignisse und Folgeerkrankungen auch außerhalb des Auges zu verhindern.

Einfluss der Faktoren auf das funktionelle Endergebnis

In einer ergänzenden Analyse wurde untersucht, ob bestimmte Faktoren einen Einfluss auf das funktionelle Endergebnis haben. Hierbei zeigte sich, dass eine KHK mit einem schlechten Ausgangsvisus korreliert. Damit sinken die Chancen einer abschließend besseren Sehschärfe. Das auch ältere Patienten initial einen schlechteren Ausgangsvisus haben, lässt sich damit erklären, dass das Lebensalter mit dem Vorliegen einer KHK korreliert. Da kardiovaskuläre Hochrisikopatienten aus therapeutischen Sicherheitsgründen nicht mit in die Studie eingeschlossen wurden, lässt sich vermuten, dass die Inzidenz einer KHK noch höher liegt.

Die Verschlussdauer bzw. der Zeitpunkt zwischen Beginn der Erstsymptomatik und Therapiebeginn hatte ebenfalls einen relevanten prognostischen Effekt auf die abschließende Sehschärfe. Dabei fanden wir in der univariaten Analyse, dass eine Verschlussdauer > 12 Stunden mit einer signifikant geringeren Visusänderung nach 30 Tagen einherging als jene, welche < 12 Stunden zurück lagen. Damit lässt sich ein positiver Zusammenhang zwischen Verschlussdauer und funktionellem Endergebnis nachweisen. Die Frage, ob eine frühzeitige Fibrinolysetherapie zu noch besseren Ergebnissen führt, lässt sich aus unseren Daten aber nicht mit Sicherheit beantworten.

Bei der Untersuchung des Effekts der Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis, hatte lediglich das Alter der Patienten einen signifikant prädiktiven (therapeutischen) Einfluss. Insbesondere für Patienten ≤ 60 Jahre (Differenz Lyse vs. Konservative Therapie) trifft dies zu. Im Alter zwischen 61- 69 Jahre fanden sich nur marginale Effekte und bei Patienten ≥ 70 Jahre geht die Lysetherapie mit einer schlechteren Visusprognose einher. Dadurch lässt sich ein Therapieunterschied auf das abschließende Ergebnis vermuten.

Zusammenfassend lässt sich unter allen Vorbehalten einer sekundären Analyse sagen, dass eine KHK die Ausgangschancen prinzipiell verschlechtert, eine Verschlussdauer über 12 Stunden ungünstig ist und vor allem Patienten unter 60 Jahren von der intraarteriellen Fibrinolysetherapie profitieren. Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums ist von einer Lysetherapie mittlerweile aber abzuraten.

6 Konsequenz

Als Folge der Ergebnisse aus der EAGLE-Studie wurde an der Universitätsmedizin Göttingen ein Kooperationsprojekt mit Neurologen, Kardiologen und Ophthalmologen gestartet (FIND-AF-EYE-Studie). Hierbei wurde versucht in einer noch definierteren Abklärung die kardiovaskulären Risikofaktoren von Patienten mit retinalem Gefäßverschluss zu erfassen (Ethikantrag 31/9/10).

Ziel der vorliegenden wie auch der FIND-AF-EYE-Studie ist es, ein möglichst genaues Risikoprofil von Patienten mit retinalen Arterienverschlüssen erstellen zu können und damit den Betroffenen und den behandelnden Ärzten ein evidenzbasiertes Diagnostikschema empfehlen zu können.

7 Literaturverzeichnis

Appen R E, Wray S H, Cogan D G (1975): Central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol* 79,3, 374-381

Arruga J, Sanders M D (1982): Ophthalmologic findings in 70 patients with evidence of retinal embolism. *Ophthalmology* 89,12, 1336-1347

Atebara N H, Brown G C, Cater J (1995): Efficacy of anterior chamber paracentesis and Carbogen in treating acute nonarteritic central retinal artery occlusion. *Ophthalmology* 102,12, 2029-2034; discussion 2034-2025

Babikian V, Wijman C A, Koleini B, Malik S N, Goyal N, Matjucha I C (2001): Retinal ischemia and embolism. Etiologies and outcomes based on a prospective study. *Cerebrovasc Dis* 12,2, 108-113

Ballerini L, Cifarelli A, Ammirati A, Gimigliano F (2007): Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. A critical review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 8,1, 34-38

Barnett H J, Taylor D W, Eliasziw M, Fox A J, Ferguson G G, Haynes R B, Rankin R N, Clagett G P, Hachinski V C, Sackett D L, Thorpe K E, Meldrum H E, Spence J D (1998): Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 339,20, 1415-1425

Bertram B, Wolf S, Fisches H, Schulte K, Hoberg A, Reim M (1991): [Thrombolytic treatment of retinal arterial occlusions with plasminogen activator]. *Klin Monbl Augenheilkd* 198,4, 295-300

Brown G C, Magargal L E (1982): Central retinal artery obstruction and visual acuity. *Ophthalmology* 89,1, 14-19

Brown G C, Magargal L E, Shields J A, Goldberg R E, Walsh P N (1981): Retinal arterial obstruction in children and young adults. *Ophthalmology* 88,1, 18-25

Bruno A, Jones W L, Austin J K, Carter S, Qualls C (1995): Vascular outcome in men with asymptomatic retinal cholesterol emboli. A cohort study. *Ann Intern Med* 122,4, 249-253

Carlson M R, Pilger I S, Rosenbaum A L (1976): Central retinal artery occlusion after carotoid angiography. *Am J Ophthalmol* 81,_1, 103-104

Castelli W P (1984): Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 76,_2A, 4-12

Chang Y S, Jan R L, Weng S F, Wang J J, Chio C C, Wei F T, Chu C C (2012): Retinal artery occlusion and the 3-year risk of stroke in Taiwan: a nationwide population-based study. *Am J Ophthalmol* 154,_4, 645-652 e641

Chen W J, Lin S L, Cheng J J, Lien W P (1991): The frequency of patent foramen ovale in patients with ischemic stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Formos Med Assoc* 90,_8, 744-748

Clifford L, Sievers R, Salmon A, Newsom R S (2006): Central retinal artery occlusion: association with patent foramen ovale. *Eye (Lond)* 20,_6, 736-738

David N J, Klintworth G K, Friedberg S J, Dillon M (1963): Fetal Atheromatous Cerebral Embolism Associated with Bright Plaques in the Retinal Arterioles. Report of a Case. *Neurology* 13,_708-713

Dobson A J, Alexander H M, Heller R F, Lloyd D M (1991): How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline? *J Clin Epidemiol* 44,_11, 1247-1253

Feltgen N, Schmidt D, Hansen L (2003): [Occlusion of the retinal artery]. *Ophthalmologie* 100,_8, 651-665; quiz 666-657

Feltgen N, Neubauer A, Jurklies B, Schmoor C, Schmidt D, Wanke J, Maier-Lenz H, Schumacher M (2006 a): 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* 244,_8, 950-956

Feltgen N, Reinhard T, Kampik A, Jurklies B, Bruckmann H, Schumacher M (2006 b): [Lysis therapy vs. conservative therapy: randomised and prospective study on the treatment of acute central retinal artery occlusion (EAGLE study)]. *Ophthalmologie* 103,_10, 898-900

Fraser S G, Adams W (2009): Interventions for acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*1, CD001989

Furlan A J, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers G W, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L (2012): Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 366,11, 991-999

Gabrielian A, Mieler W F, Hariprasad S M (2010): Retinal artery occlusion associated with a patent foramen ovale. *Eye (Lond)* 24,2, 396-397

Gautier J C (1993): Amaurosis fugax. *N Engl J Med* 329,6, 426-428

Goldberg R J, Burchfiel C M, Benfante R, Chiu D, Reed D M, Yano K (1995): Lifestyle and biologic factors associated with atherosclerotic disease in middle-aged men. 20-year findings from the Honolulu Heart Program. *Arch Intern Med* 155,7, 686-694

Grehn F, Prost M (1983): Function of retinal nerve fibers depends on perfusion pressure: neurophysiologic investigations during acute intraocular pressure elevation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24,3, 347-353

Greven C M, Slusher M M, Weaver R G (1995): Retinal arterial occlusions in young adults. *Am J Ophthalmol* 120,6, 776-783

Hagen P T, Scholz D G, Edwards W D (1984): Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 59,1, 17-20

Hankey G J, Slattery J M, Warlow C P (1991): Prognosis and prognostic factors of retinal infarction: a prospective cohort study. *BMJ* 302,6775, 499-504

Hattenbach L O, Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Baatz H (2008): Intravenous thrombolysis with low-dose recombinant tissue plasminogen activator in central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol* 146,5, 700-706

Hayreh S S (1971): Pathogenesis of occlusion of the central retinal vessels. *Am J Ophthalmol* 72,5, 998-1011

Hayreh S S (1999): Retinal arterial occlusion with LIF using rTPA. *Ophthalmology* 106,7, 1236-1239

Hayreh S S (2005): Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 24,_4, 493-519

Hayreh S S, Weingeist T A (1980): Experimental occlusion of the central artery of the retina. I. Ophthalmoscopic and fluorescein fundus angiographic studies. *Br J Ophthalmol* 64,_12, 896-912

Hayreh S S, Zimmerman M B (2005): Central retinal artery occlusion: visual outcome. *Am J Ophthalmol* 140,_3, 376-391

Hayreh S S, Kolder H E, Weingeist T A (1980): Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time. *Ophthalmology* 87,_1, 75-78

Hayreh S S, Podhajsky P A, Zimmerman M B (2009): Retinal artery occlusion: associated systemic and ophthalmic abnormalities. *Ophthalmology* 116,_10, 1928-1936

Hickam J B, Frayser R, Ross J C (1963): A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means. *Circulation* 27,_375-385

Hollenhorst R W (1966): Vascular status of patients who have cholesterol emboli in the retina. *Am J Ophthalmol* 61,_5 Pt 2, 1159-1165

Hollenhorst R W, Svien H J, Benoit C F (1954): Unilateral blindness occurring during anesthesia for neurosurgical operations. *AMA Arch Ophthalmol* 52,_6, 819-830

Holley K E, Bahn R C, McGoon D C, Mankin H T (1963): Calcific Embolization Associated W with Valvotomy for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation* 28,_175-181

Karjalainen K (1971): Occlusion of the central retinal artery and retinal branch arterioles. A clinical, tonographic and fluorescein angiographic study of 175 patients. *Acta Ophthalmol Suppl* 109,_1-95

Klein R, Klein B E, Jensen S C, Moss S E, Meuer S M (1999): Retinal emboli and stroke: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 117,_8, 1063-1068

Klein R, Klein B E, Moss S E, Meuer S M (2003): Retinal emboli and cardiovascular disease: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 121,_10, 1446-1451

Kogure S, Iijima H (1991): [Retinal arterial obstruction and systemic disorders]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 95,_1, 67-72

Kramer A, Jansen A C, van Aalst-Cohen E S, Tanck M W, Kastelein J J, Zwinderman A H (2006): Relative risk for cardiovascular atherosclerotic events after smoking cessation: 6-9 years excess risk in individuals with familial hypercholesterolemia. BMC Public Health 6,_262

Kramer M, Goldenberg-Cohen N, Shapira Y, Axer-Siegel R, Shmuely H, Adler Y, Weinberger D, Sagie A (2001): Role of transesophageal echocardiography in the evaluation of patients with retinal artery occlusion. Ophthalmology 108,_8, 1461-1464

Kroll A J (1968): Experimental central retinal artery occlusion. Arch Ophthalmol 79,_4, 453-469

Kutty S, Sengupta P P, Khandheria B K (2012): Patent foramen ovale: the known and the to be known. J Am Coll Cardiol 59,_19, 1665-1671

Leavitt J A, Larson T A, Hodge D O, Gullerud R E (2011): The incidence of central retinal artery occlusion in Olmsted County, Minnesota. Am J Ophthalmol 152,_5, 820-823 e822

Lechat P, Mas J L, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y (1988): Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. N Engl J Med 318,_18, 1148-1152

Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J, Appleyard M (1992): Stroke incidence in Copenhagen, 1976-1988. Stroke 23,_1, 28-32

Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J (1993 a): Risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. I. Basic demographic and social factors. Neuroepidemiology 12,_1, 37-42

Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J (1993 b): Risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. II. Life-style factors. Neuroepidemiology 12,_1, 43-50

Lorentzen S E (1969): Occlusion of the central retinal artery. A follow-up. Acta Ophthalmol (Copenh) 47,_3, 690-703

Mahonen M S, McElduff P, Dobson A J, Kuulasmaa K A, Evans A E (2004): Current smoking and the risk of non-fatal myocardial infarction in the WHO MONICA Project populations. *Tob Control* 13,3, 244-250

McElduff P, Dobson A, Beaglehole R, Jackson R (1998): Rapid reduction in coronary risk for those who quit cigarette smoking. *Aust N Z J Public Health* 22,7, 787-791

Mead G E, Lewis S C, Wardlaw J M, Dennis M S (2002): Comparison of risk factors in patients with transient and prolonged eye and brain ischemic syndromes. *Stroke* 33,10, 2383-2390

Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hara A, Hirose T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y (2006): Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasama Study. *J Hypertens* 24,9, 1841-1848

Mitchell P, Wang J J, Smith W (2000): Risk factors and significance of finding asymptomatic retinal emboli. *Clin Experiment Ophthalmol* 28,1, 13-17

Mueller A J, Neubauer A S, Schaller U, Kampik A (2003): Evaluation of minimally invasive therapies and rationale for a prospective randomized trial to evaluate selective intra-arterial lysis for clinically complete central retinal artery occlusion. *Arch Ophthalmol* 121,10, 1377-1381

Neubauer A S, Mueller A J, Schrieffer S, Gruterich M, Ulbig M, Kampik A (2000): [Minimally invasive therapy for clinically complete central retinal artery occlusion--results and meta-analysis of literature]. *Klin Monbl Augenheilkd* 217,1, 30-36

Neuzner J, Carlsson J (2000): [Socioeconomic aspects of the treatment of arrhythmias]. *Herz* 25,5, 526-537

Overell J R, Bone I, Lees K R (2000): Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 55,8, 1172-1179

Penther P (1994): [Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 87,1, 15-21

Pielen A, Junker B, Goldammer L, Schumacher M, Feltgen N (2011): [Ocular ischemic syndrome]. *Ophthalmologie* 108,3, 283-294; quiz 295

Pop G, Sutherland G R, Koudstaal P J, Sit T W, de Jong G, Roelandt J R (1990): Transesophageal echocardiography in the detection of intracardiac embolic sources in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 21,4, 560-565

Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, Meisinger C (2009): Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabet Med* 26,12, 1212-1219

Recchia F M, Brown G C (2000): Systemic disorders associated with retinal vascular occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 11,6, 462-467

Ros M A, Magargal L E, Uram M (1989): Branch retinal-artery obstruction: a review of 201 eyes. *Ann Ophthalmol* 21,3, 103-107

Rudkin A K, Lee A W, Chen C S (2010): Vascular risk factors for central retinal artery occlusion. *Eye (Lond)* 24,4, 678-681

Rumelt S, Dorenboim Y, Rehany U (1999): Aggressive systematic treatment for central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol* 128,6, 733-738

Russell R W (1961): Observations on the retinal blood-vessels in monocular blindness. *Lancet* 1961,2, 1422-1428

Russell R W (1968): The source of retinal emboli. *Lancet* 2,7572, 789-792

Sanborn G E (1997): Retinal artery obstruction in young patients. *Arch Ophthalmol* 115,7, 942

Savino P J, Glaser J S, Cassady J (1977): Retinal stroke. Is the patient at risk? *Arch Ophthalmol* 95,7, 1185-1189

Schmidt D, Hetzel A, Geibel-Zehender A, Schulte-Monting J (2007): Systemic diseases in non-inflammatory branch and central retinal artery occlusion--an overview of 416 patients. *Eur J Med Res* 12,12, 595-603

Schmidt D, Schulte-Monting J, Schumacher M (2002): Prognosis of central retinal artery occlusion: local intraarterial fibrinolysis versus conservative treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 23,8, 1301-1307

Schumacher M, Schmidt D, Wakhloo A K (1993): Intra-arterial fibrinolytic therapy in central retinal artery occlusion. *Neuroradiology* 35,8, 600-605

Schumacher M, Schmidt D, Jurklies B, Gall C, Wanke I, Schmoor C, Maier-Lenz H, Solymosi L, Brueckmann H, Neubauer A S, Wolf A, Feltgen N (2010): Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology* 117,7, 1367-1375 e1361

Sharma S (1998): The systemic evaluation of acute retinal artery occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 9,3, 1-5

Sharma S, Naqvi A, Sharma S M, Cruess A F, Brown G C (1996): Transthoracic echocardiographic findings in patients with acute retinal arterial obstruction. A retrospective review. Retinal Emboli of Cardiac Origin Group. *Arch Ophthalmol* 114,10, 1189-1192

Sharma S, Pater J L, Lam M, Cruess A F (1998): Can different types of retinal emboli be reliably differentiated from one another? An inter- and intraobserver agreement study. *Can J Ophthalmol* 33,3, 144-148

Sharma S, Sharma S M, Cruess A F, Brown G C (1997): Transthoracic echocardiography in young patients with acute retinal arterial obstruction. RECO Study Group. Retinal Emboli of Cardiac Origin Group. *Can J Ophthalmol* 32,1, 38-41

Stahrenberg R, Weber-Kruger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Vollmann D, Hasenfuss G, Groschel K, Wachter R (2010): Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 41,12, 2884-2888

Teo K K, Ounpuu S, Hawken S, Pandey M R, Valentin V, Hunt D, Diaz R, Rashed W, Freeman R, Jiang L, Zhang X, Yusuf S (2006): Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 368,9536, 647-658

von Graefe A (1859): Über die Embolie der A. centralis retinae als Ursache plötzlicher Erblindung. *Arch Ophthalmol* 5, 136-185

von Lanz T, Wachsmuth W, In: praktischer Anatomie; Ein Lehr -und Hilfsbuch der Anatomischen Grundlagen Ärztlichen Handelns, Erster Band; Teil 1B von Lang J, Wachsmuth W, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg 1979, 526

Wang J J, Cugati S, Knudtson M D, Rochtchina E, Klein R, Klein B E, Wong T Y, Mitchell P (2006): Retinal arteriolar emboli and long-term mortality: pooled data analysis from two older populations. *Stroke* 37,7, 1833-1836

Weger M, Renner W, Stanger O, Schmut O, Deutschmann H, Wascher T C, Haas A (2001). Role of factor XIII Val34Leu polymorphism in retinal artery occlusion. *Stroke* 32,12, 2759-2761

Wiek J, Krause M, Schade M, Wiederholt M, Hansen L L (1992): Haemorheological parameters in patients with retinal artery occlusion and anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 76,3, 142-145

Wisotsky B J, Engel H M (1993): Transesophageal echocardiography in the diagnosis of branch retinal artery obstruction. *Am J Ophthalmol* 115,5, 653-656

Wiznia R A, Pearson W N (1991): Use of transesophageal echocardiography for detection of a likely source of embolization to the central retinal artery. *Am J Ophthalmol* 111,1, 104-105

Wolter J R, Hansen K D (1981): Intimo-intimal intussusception of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol* 92,4, 486-491

Wong T Y, Klein R (2002): Retinal arteriolar emboli: epidemiology and risk of stroke. *Curr Opin Ophthalmol* 13,3, 142-146

Wong T Y, Mitchell P (2007): The eye in hypertension. *Lancet* 369,9559, 425-435

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L (2004): Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364,9438, 937-952

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Retinale Blutversorgung und der Verlauf des Sehnerven und der A. ophthalmica mit der rechtwinkligen Abzweigung aus der A. carotis interna, (von Lanz und Wachsmuth 1979).....	2
Abb. 2: Zentralarterienverschluss	3
Abb. 3: Arterienastverschluss	3
Abb. 4: Hemizentralarterienverschluss	4
Abb. 5: <u>Isoliert</u> verschlossene zilioretinale Arterie.....	4
Abb. 6: <u>Zusätzlich</u> verschlossene zilioretinale Arterie	4
Abb. 7: Retinale Embolieformen (oben) mit klinischer Ausprägung (in der Mitte) und den häufigsten Ursprungsorten	6
Abb. 8: frischer ZAV (ca. 6h) mit ausgedehntem ischämischem Netzhautödem. Das Ödem spart nur die Fovea aus, sichtbar als kirschroter Fleck (Pfeilspitze)	9
Abb. 9: Verlauf mit Rückbildung des Netzhautödems, A: akutes Stadium , grauweißliches Netzhautödem, die Netzhaut verliert ihre Transparenz, B: wenige Tage alter ZAV mit Wiederherstellung der Transparenz, C: chronisches Stadium , komplette Rückbildung des Ödems, Papille erscheint dabei blass.....	10
Abb. 10: 4-6 Wochen alter ZAV , Arterien sind verengt, die Papille erscheint dabei atroph und blass.....	10
Abb. 11: Perimetrische Untersuchung nach Goldmann bei einem frischen ZAV mit kleiner temporalen Restinsel, A: 4h nach Verschluss, B: 2-3 Wochen nach Verschluss	11

Abb. 12: Intraarterielle Lysetherapie mit rtPA über die linke Arteria femoralis.....	15
Abb. 13: Echokardiografischer Befund (im TEE) bei einem Patienten mit Offenem foramen ovale (Pfeilspitze), A: linker Vorhof B: rechter Vorhof C: rechte Kammer	22
Abb. 14: Farbduplex-Sonographie einer geringgradig stenosierten A. carotis links.....	23
Abb. 15: Farbduplex-Sonographie einer hochgradig stenosierten A. carotis links	23
Abb. 16 A: 3D Computertomographische Angiographie mit hochgradiger Stenose der ACI rechts (Pfeilspitze), B: 3D MRA mittelgradige Stenose rechts	23
Abb. 17: Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Verschlusses (n=77)	27
Abb. 18: Altersverteilung im Median (= 64).....	27
Abb. 19: Alle erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren	28
Abb. 20: Regression zwischen Alter des Patienten (y-Achse) und Visusänderung (x-Achse) für beide Therapiegruppen (CST und LIF) in logarithmischer Darstellung (logMAR)	39
Abb. 21: Lineare Regressionsgeraden zwischen Alter des Patienten und Visusänderung (logMAR).....	39

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Häufigste Ursachen und Risikofaktoren eines Zentralarterienverschlusses, Mod. (Feltgen, Schmidt et al. 2003).....	9
Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien der EAGLE-Studie, (Feltgen, Neubauer et al. 2006; Feltgen, Reinahrd et al. 2006)	17
Tab. 3: Untersuchungen bei Diagnosestellung.....	18
Tab. 4: Internistische Untersuchungsparameter vor Behandlung.....	18
Tab. 5: Richtlinien der WHO zur Gewichtsklassifikation.....	19
Tab. 6: Leitlinie der deutschen Hochdruckliga.....	19
Tab. 7: Anamnestisch erhobene Risikofaktoren.....	20
Tab. 8: Internistische und neurologische Untersuchungen	21
Tab. 9: Ausgewertete Zentren der EAGLE-Studie	26
Tab. 10: Patientenkollektiv der Sekundäranalyse	26
Tab. 11: Unterteilung der Blutdruckwerte in systolischen und diastolischen Hypertonus	29
Tab. 12: Klinisch relevante Herzklappenerkrankungen	31
Tab. 13: Gewichteinteilung nach WHO - Klassifikation	33
Tab. 14: Komplette Datensätze aller Untersuchungsparameter und Messung der best-korrigierten Sehschärfe (BCVA/ angegeben in logMAR) 1 Monat nach der Therapie	35

Tab. 15: Prognostischer Effekt der Faktoren auf die Ausgangssehstärke Patienten <i>baseline characteristics on BCVA (logMAR) at baseline</i>	36
Tab. 16: Prognostischer und prädiktiver Effekt der Patienten: Ausgangsdaten bezogen auf die Sehschärfenveränderungen in 1 Monat nach der Therapie, verglichen mit den Werten vor der Therapie.....	38
Tab. 17: Multivariate Regressionsanalyse analysiert die Faktoren gleichzeitig, angepasst für die mittlere Visusänderung.....	38
Tab. 18: Vergleich jüngst publizierter Daten von Patienten mit retinalem arteriellen Verschluss und kardiovaskulären Risikofaktoren	42