

Multifokale Elektroretinographie bei retinalen Gefäßverschlüssen

Laila Najjari

Multifokale Elektroretinographie bei retinalen Gefäßverschlüssen

**Von der Medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen
Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors
der Medizin genehmigte Dissertation**

vorgelegt von

**Laila Najjari
aus
Marrakesch (Marokko)**

**Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr.-Ing. Dr. med. Sebastian Wolf**

**Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Reim**

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Oktober 2004

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1. Blutgefäße der Netzhaut	3
1.2. Zentralvenenthrombosen der Retina.....	5
1.2.1. Prädisponierende Faktoren	5
1.2.2. Pathogenese	8
1.2.3. Klinisches Erscheinungsbild	10
1.2.4. Therapie	13
1.2.5. Verlauf und Prognose.....	14
1.3. Arterielle Gefäßverschlüsse der Retina.....	15
1.3.1. Zentralarterienverschluß.....	15
1.3.2. Astarterienverschlüsse	19
1.4. Das multifokale ERG	22
1.4.1. Die M-Sequenz.....	22
1.4.2. Der Kurvenverlauf beim multifokalen ERG	24
2. Aufgabenstellung	26
3. Material und Methoden	27
3.1. Gerätebeschreibung.....	27
3.2. Patienten	27
3.2.1. Patientenvorbereitung	28
3.3. Ableitung und Analyse eines multifokalen ERG	29
3.4. Datenverarbeitung.....	35
3.5. Statistik	35
4. Ergebnisse	37
4.1. Zentralvenenthrombose	37
4.2. Astvenenverschluß.....	43
4.3. Astarterienverschluß	49
5. Diskussion	55
6. Zusammenfassung	58
7. Literatur	59

1. Einleitung

1.1. Blutgefäße der Netzhaut

Von Bedeutung für die Blutversorgung der Retina sind zwei Gefäßsysteme: die retinalen und die choroidalen Gefäße. Beide Systeme entstammen der Arteria ophthalmica, die aus der Arteria carotis interna stammt. Die choroidalen Gefäße verzweigen sich in der Aderhaut, während die retinalen Gefäße in der Nervenfaserschicht verlaufen [9;83].

Die Arteria centralis retinae tritt durch die Lamina cribrosa in den Augapfel ein und teilt sich an der Papille in einen oberen und einen unteren Ast. Bei den retinalen Gefäßen handelt es sich um Endarterien, die keine Anastomosen mit anderen Gefäßen bilden [2;18;79]. Die weitere Aufzweigung der Gefäße in jeweils einen nasalen und einen temporalen Ast findet in der Regel noch in der Papille statt. Die temporalen Gefäße ziehen in einem Bogen um die Makula, zweigen sich in ihrem Verlauf weiter auf und senden ihre Äste radiär auf die Makula zu. Um die Makula bildet sich ein dichtes Kapillarnetz, welches die Fovea centralis arkadenförmig umgibt. Die Fovea centralis selbst bleibt in der Regel gefäßfrei [18], ihre Versorgung findet per Diffusion aus den umliegenden Gefäßen statt. Die kapillarfreie Zone der Makula ist fast identisch mit dem stäbchenfreien Areal der Fovea, sie misst in der Regel 0,4-0,5 mm [2]. Die retinale Kapillarisation reicht nur bis an den äußeren Rand der inneren nukleären Schicht. In einigen Fällen kann die foveale avaskuläre Zone durch gerade, verzweigte oder bogige Kapillaren durchkreuzt werden. Bei einigen Patienten findet man ein zilioretinales Gefäß, und in 15% der Fälle erfolgt die Blutversorgung der Makula über diese zilioretinalen Arterien [39].

Die Gefäßwand der retinalen Kapillaren wird von Endothelzellen und Perizyten gebildet. Die Endothelzellen kleiden die Kapillaren von innen aus, bilden die kapilläre Basalmembran und sind durch Zonulae occludentes fest untereinander verbunden. Sie bilden eine nicht gefensterte Endothelauskleidung und sind so am Aufbau der Blut-Retina-Schranke beteiligt [2]. Die Perizyten liegen der Basalmembran der Endothelzellen und bilden dort eine weitere Basalmembran zur Abdichtung der Kapillare nach außen. Eine physiologische Verminderung der Perizytenzahl (normales Verhältnis Endothelzellen zu Perizyten: 1:1) findet im Alter statt, eine pathologische bei der Retinopathia diabetica. Umhüllt werden die Gefäße von perivaskulärer Glia aus Astrozyten und Müllerschen Stütz-Zellen [91].

Nachdem das Blut das Kapillarnetz durchströmt hat, fließt es über Venolen wieder ab. Die Venolen folgen in ihrem Verlauf den retinalen Arteriolen. An Überkreuzungen liegt die Arterie meist über der Vene, beide sind von einer gemeinsamen Gefäßscheide umgeben, sodaß es an diesen Stellen zu Kreuzungsphänomenen kommen kann. Diese stellen sich bei der Fundusbetrachtung als Gunn'sche und Salus'sche Kreuzungszeichen dar [79]. Die Venolen vereinen sich und bilden an der Papille die Vena centralis retinae. Diese tritt durch die Lamina

cribrosa in den Sehnerv ein. Der Durchtritt stellt einen physiologischen Engpaß dar, sodaß es bei vaskulären oder bei hämorheologischen Störungen zu einer Verlangsamung und letztendlich zu einem Verschuß der Zentralvene kommen kann. Nach dem Durchtritt durch die Lamina cribrosa verläuft die Vena centralis retinae ein Stück im N. opticus und fließt dann in die Vena orbitalis superior [26;79]

1.2. Zentralvenenthrombosen der Retina

1.2.1. Prädisponierende Faktoren

Bei retinalen Venenverschlüssen handelt es sich um die zweithäufigste retinale Durchblutungsstörung nach der diabetischen Retinopathie [78]. Für ihre Entstehung werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht. Nach Virchow wird eine Thrombose durch Gefäßwandläsionen, Hämodynamikstörungen und Hyperkoagulabilität des Blutes charakterisiert [81]. Es bietet sich an, die Risikofaktoren für eine Zentralvenenthrombose nach Virchow zu unterteilen, wobei einige Risikofaktoren nicht klar unter einen einzigen Punkt einzuordnen sind.

Gefäßwandläsion

Die Gefäßwandläsion spielt bei der Pathogenese der Zentralvenenthrombose eine wichtige Rolle. Durch Einengung des Gefäßlumens, zum Beispiel durch arteriosklerotische Plaques, nimmt nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz die Stromstärke in den retinalen Kapillaren ab, so daß es zu einer Flußverlangsamung bis hin zur venösen Stase kommt; durch Defekte in der Gefäßwandoberfläche, zum Beispiel entzündlich induziert bei Vaskulitiden, wird das Gerinnungssystem aktiviert, sodaß die Entstehung von Abscheidungsthromben begünstigt wird. Im Folgenden werden einige Beispiele für Gefäßwandläsionen gegeben.

Arteriosklerose

Prädisponierend ist ein hohes Lebensalter. Der Hauptteil der Patienten ist jenseits des 50. Lebensjahres, wobei das Durchschnittsalter mit 60 Jahren angegeben wird [62]. Hierfür wird die Arteriosklerose der Arteria centralis retinae, die unter anderem zu einer Kompression der sie begleitenden Vene führt, eine Intima- und Endothelproliferation in der Zentralvene und eine hohe Inzidenz für hämatologische und biochemische Erkrankungen verantwortlich gemacht [36].

Arterielle Hypertonie

Es konnte eine gehäufte Koinzidenz der Zentralvenenthrombosen mit der arteriellen Hypertonie festgestellt werden. Laut Quinlan liegt in mehr als 50%, nach Lang in mehr als 34% der Fälle eine arterielle Hypertonie vor [62;76]. Es wird postuliert, daß die arteriosklerotisch verdickte A. centralis retinae die Zentralvene komprimiert. Dies findet vor allem an den Stellen statt, an denen Arterie und Vene eine gemeinsame Adventitia haben, wie zum Beispiel kurz hinter dem Durchtritt durch die Lamina cribrosa und an arteriovenösen Kreuzungsstellen [20;48].

Vaskulitiden

Durch Gefäßwandläsionen, ausgelöst durch Vaskulitiden, zum Beispiel Morbus Behcet, Sarkoidose, Morbus Eales oder Periphlebitis retinae [26], kann lokal eine Blutgerinnung ausgelöst werden.

Hämodynamikstörung

Hämodynamikstörungen können eine systemische oder eine lokale Ursache haben. Sie führen zur Abnahme des Blutflusses, und sind wegbereitend für die Ausbildung von Thrombosen.

Systemisch bedingte Strömungsverlangsamung

Eine Strömungsverlangsamung im Kreislauf, zum Beispiel bei Herzinsuffizienz, kann eine Strömungsverlangsamung in den retinalen Gefäßen bedingen, die beim Abfall des arteriellen Blutdrucks in den Nacht- und Morgenstunden bis zur Stase führen kann [79].

Anatomische Gefäßwandveränderungen

Der Durchtritt der Vena centralis durch die Lamina cribrosa stellt einen physiologischen Engpaß dar, der die Gefahr einer Strömungsverlangsamung mit Auslösung der Gerinnungskaskade birgt. Auch durch andere anatomische Variationen im Verlauf der Zentralvene kann eine Thrombose ausgelöst werden [79].

Externe Kompression der Zentralvene

Ein von außen auf die Zentralvene ausgeübter Druck führt zu einer Einengung des Gefäßlumens, somit zu einer Strömungsverlangsamung bis hin zur Stase. Solch ein erhöhter Druck liegt beim Glaukom vor [22;51;97]. Aber auch lokale Drucksteigerungen an der Lamina cribrosa, wie sie bei einem Orbitatumor, einem Abzess, einer Sinus-cavernosus-Thrombose oder nach retrobulbären Injektionen bestehen, lösen in seltenen Fällen eine Zentralvenenthrombose aus [27]. Eine Neuritis nervi optici kann durch ein intraaxiales Anschwellen ein der Zentralvenenthrombose ähnliches Bild erzeugen.

Diabetes mellitus

In der Literatur wurde in 13%-14% der Fälle eine Koinzidenz mit einem Diabetes mellitus beschrieben. Man vermutet, daß es durch Veränderungen der Kapillarstruktur zur Strömungsverlangsamung kommt.

Viskositätserhöhung des Blutes

Die Erhöhung der Blutviskosität spielt bei der Pathogenese der Zentralvenenthrombose durch Verschlechterung der Fließfähigkeit des Blutes eine wichtige Rolle [14;74;81;104]. Eine

Viskositätserhöhung wird durch Vermehrung der korpuskulären Bestandteile oder durch Veränderung der Plasmaproteine herbeigeführt. Eine erhöhte Zahl der korpuskulären Bestandteile drückt sich in einer Erhöhung des Hämatokrit aus.

Hyperkoabilität des Blutes

Zu einer gesteigerten Blutgerinnung kommt es durch eine Störung im Gleichgewicht zwischen Koagulation und Fibrinolyse durch Überwiegen des einen bzw. Verminderung des anderen.

Gesteigerte Aktivität des Gerinnungssystems

Die gesteigerte Aktivität des Gerinnungssystems kann zur Zunahme der intravasalen Gerinnung führen. Vor allem bei jungen Frauen stellt die Einnahme östrogenhaltiger Ovulationshemmer einen wichtigen pathogenetischen Faktor dar. Das Risiko wird verstärkt durch einen gleichzeitig bestehenden gesteigerten Nikotinkonsum [79]. Außerdem kann erhöhtes oder anormales Fibrinogen eine vermehrte Auslösung der Gerinnungskaskade bewirken. Dies liegt zum Beispiel bei entzündlichen Reaktionen, bei einer Dysfibrinogenämie oder bei malignen Tumoren vor [28].

Abnorme Fibrinolyseaktivität

Zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse besteht ein Gleichgewicht, das nicht nur durch eine gesteigerte Gerinnungsneigung, sondern auch durch eine verminderte Fibrinolyseaktivität gestört werden kann. Dies tritt zum Beispiel bei einem Mangel an Plasminogenaktivator, der physiologisch eine Aktivierung des Plasmins bewirkt, auf.

Durch einen Mangel an Inhibitoren der Blutgerinnung ist die Prävalenz für Zentralvenenthrombosen erhöht. Antithrombin III führt zu einer Hemmung der aktivierten Gerinnungsfaktoren IX, X, XI und XII [64]. Seine Wirkung wird durch die Anwesenheit von Heparin weiter gesteigert. Ein Mangel an Antithrombin III kann in seltenen Fällen angeboren sein, in den meisten Fällen handelt es sich um eine erworbene Störung. Eine verminderte Synthese an Antithrombin III findet sich bei Lebererkrankungen, ein erhöhter Verlust beim nephrotischen Syndrom oder bei der exsudativen Enteropathie [64].

Ein Mangel an den gerinnungshemmenden Faktoren Protein C und Protein S spielt nach neueren Studien ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese der Zentralvenenthrombose [27;32]. Protein C und sein Cofaktor Protein S werden Vitamin K-abhängig in der Leber gebildet, sodaß es zum Beispiel bei einer Synthesestörung durch Leberzirrhose oder beim Vitamin K-Mangel zum Mangel dieser beiden Gerinnungsinhibitoren kommen kann. Bereits bei Protein C-Werten von 70% der Norm tritt eine gesteigerte Gerinnungsneigung auf [64].

1.2.2. Pathogenese

Die Pathogenese der Zentralvenenthrombose wurde seit ihrer Erstbeschreibung durch Michel 1878 von vielen Autoren kontrovers diskutiert. Zur Zeit existieren drei verschiedene Ansätze zur Erklärung der Pathogenese bei retinalen Zentralvenenthrombosen:

Michel beschrieb 1878 bei der pathohistologischen Untersuchung der Zentralvene eines Patienten einen zellulären Thrombus [65]. Auch in nachfolgenden Studien durch Coats 1904 und 1913 wurde in der Mehrzahl der Fälle mit dem klinischen Bild einer Zentralvenenthrombose ein Thrombus nachgewiesen [16]. Coats untersuchte 36 Fälle und beschrieb in 34 Fällen eine "Verstopfung", die die typischen Kriterien einer Thrombose aufwies [17]. 1906 und 1907 beobachtete Verhoeff einen Venenverschluß als Resultat einer obliterierenden Endophlebitis oder einer Endothelzellproliferation [96;97]. In neueren Studien führte Green 1981 in 29 Fällen eine histopathologische Untersuchung am menschlichen Auge durch. Die Latenz zwischen dem Eintritt der klinische Symptome und seiner Untersuchung betrug zwischen sechs Stunden und mehr als zehn Jahren. Er fand in drei Augen einen frischen Thrombus, in 26 Augen einen rekanalisierten Thrombus und schloß aus dieser Untersuchung auf eine venöse Thrombose als Auslöser. Er folgerte, daß es sich bei den von anderen Autoren beschriebenen Erscheinungen um verschiedene Ausprägungsgrade der thrombotischen Veränderung handele. Eine weitere Untermauerung dieser These wurde durch einige Untersuchungen geliefert, in denen man das gemeinsame Auftreten einer Zentralvenenthrombose mit einem Verschluß einer cilioretinalen Arterie beobachtet hat [85]. Man schloss daraus, daß im Vordergrund die venöse Thrombose steht, und es erst sekundär durch den Rückstau und den dadurch bedingten langsameren Blutfluß in der cilioretinalen Arterie zu einem arteriellen Verschluß kommt, daß also die Ursache für die Arterienokklusion keine Embolie, sondern eine venöse Genese ist.

Einige Autoren vertreten die Meinung, daß es sich bei der Zentralvenenthrombose nicht um eine rein venöse Perfusionsstörung handelt, sondern daß eine arterielle Mitbeteiligung eine große Rolle spielt [36;37;73]. Hayreh et al. führten 1978 ein Experiment durch, in dem sie bei 45 Affen eine Zentralvenenthrombose durch laterale Orbitotomie und Kauterisation der Zentralvene erzeugten und in verschiedenen Modellen diese mit arterieller Ischämie von variierender Lokalisation und Dauer kombinierten [37]. Es zeigte sich, daß bei Versuchstieren mit keiner, kompletter oder nur kurzer transitorischer (2 bis 2 1/2 Stunden) Okklusion der Arteria centralis retinae sich eine nicht-ischämische Zentralvenenthrombose entwickelte, während sich bei Patienten mit längerer transitorischer (6 bis 7 1/2 Stunden) Okklusion der Arteria centralis retinae ein ischämischer Zentralvenenverschluß ausbildete. Auf diesen und anderen Untersuchungen basierend stellte er folgendes Modell zur Pathogenese auf:

Das zu beobachtende erhöhte Zusammentreffen von hohem Lebensalter, arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und anderen kardiovaskulären Erkrankungen ist durch eine generalisierte Arteriosklerose bedingt. Diese führt am Auge zu einer Arteriosklerose der Zentralarterie und zu einer Intima- und Endothelproliferation der Zentralvene, was unter anderem eine Abnahme des Gefäßlumens der Zentralvene beim Durchtritt durch die Lamina cribrosa zur Folge hat [38]. Unter normalen Bedingungen ist ein ausreichender Blutfluß gewährleistet. Die durch das verengte Lumen ausgelöste Flußverlangsamung bleibt asymptomatisch und so unentdeckt. Kommt es allerdings zum Beispiel zu einem Blutdruckabfall im Schlaf, so sinkt der Perfusionsdruck. Es resultiert eine Zunahme der Strömungsverlangsamung bis hin zur kompletten Stase in der Vene, die das Auftreten von Thrombosierungen und retinaler arterieller Ischämie ermöglicht [48;79]. Aus diesen transitorischen Ischämien resultiert eine ischämische Schädigung der Kapillarwand. Die Endothelzellen schwellen an und lösen sich teilweise von der Basallamelle ab [20]. Ihre Oberfläche bildet keine glatte Abgrenzung zum Gefäßlumen mehr hin [37]. Beim Anstieg des systolischen Blutdrucks und Reperfusion strömt das Blut in das geschädigte Gefäßbett. Die vorgeschädigten Kapillaren prädisponieren zur Ausbildung von Thromben, durch die Auflockerung des sonst sehr dichten Endothelverbandes und den erhöhten transmuralen Druck aufgrund der Stase kommt es zum Netzhautödem und zu Hämorrhagien. Es bilden sich die typischen Fundusveränderungen aus [37;73].

Eine weitere große Rolle in der Pathophysiologie der Zentralvenenthrombose spielt die Hämorheologie. In verschiedenen Studien konnte ein Einfluß von hämorheologischen Parametern auf Visusentwicklung und Prognose der Zentralvenenthrombose nachgewiesen werden. So fand Peduzzi 1986 in einer Untersuchung von 34 Patienten mit Ast- und Zentralvenenverschlüssen eine Erhöhung der Blutviskosität, der Plasmapviskosität, des Fibrinogens und des Hämatokrits und eine Erniedrigung der Filtrierbarkeit des Blutes [74]. Er stellte eine Korrelation zwischen der erhöhten Plasmapviskosität und der erniedrigten Filtrierbarkeit des Blutes auf der einen Seite und dem Auftreten von Blutstase und nicht perfundierten Arealen auf der anderen Seite her [74]. Auch Trope unterstrich in seiner Studie 1983 die Bedeutung der Hämorheologie. Er untersuchte den Zusammenhang bestimmter Parameter mit dem Auftreten von Kapillarakklusionen. Blutviskosität, Hämatokrit, Plasmapviskosität, Fibrinogen, Fibrinopeptid A und β -Thromboglobulin waren erhöht in den Fällen, bei denen fluoreszenzangiographisch nicht perfundierte Areale gesehen wurden, bei Zentralvenenthrombosen ohne Komplikationen waren die Werte für diese Parameter im Normbereich. In beiden Fällen waren allerdings Antithrombin III und Gerinnungsfaktor VIII erniedrigt. Er schloß aus diesen Messungen auf eine hohe Bedeutung der Blutviskosität, der Thrombozytenzahl und der Gerinnungswerte für den Verlauf und die Entwicklung von Komplikationen [96]. Auch Ring fand einen Zusammenhang zwischen der Blutviskosität und

retinalen nicht perfundierten Arealen, außerdem stellte er einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz arterieller Erkrankungen und dem Auftreten von angiographischen "non perfusion" Arealen als Zeichen für Komplikationen bei retinalen Zentralvenenthrombosen her. Eine Verifizierung dieser Thesen liefert außerdem der Erfolg, der durch die Hämodilution in der Therapie der Zentralvenenthrombosen erzielt werden kann [35;101].

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß pathogenetisch nicht einer der Faktoren venöse Thrombose, arterielle Perfusionsstörung und Veränderungen der Fließfähigkeit des Blutes für sich allein, sondern ein Zusammenwirken all dieser Faktoren verantwortlich gemacht werden muß [81].

1.2.3. Klinisches Erscheinungsbild

Subjektive Symptome

Die klinische Symptomatik der Zentralvenenthrombose entwickelt sich langsam über einen Zeitraum von Stunden bis Tagen, sie wird von den Patienten meist erst am frühen Morgen entdeckt, weil es meist im Schlaf durch ein Absinken des systolischen Blutdrucks und durch eine Bradykardie zur Ausbildung einer Zentralvenenthrombose kommt [37]. Die Patienten klagen über Gesichtsfeldeinschränkungen, die sie als schleierartige Verdunklung beschreiben. Ist die Makula miteinbezogen, so kommt es zu einer Verminderung der zentralen Sehschärfe, es können auch Metamorphopsien wahrgenommen werden. Der Visus bei der ersten Vorstellung des Patienten liegt im Durchschnitt zwischen 0,6 und 0,8. In seltenen Fällen kann die Symptomatik aber auch stumm verlaufen [48].

Ophthalmoskopische Befunde

Ophthalmoskopisch findet man bei der Zentralvenenthrombose prall gefüllte und gestaute Venen, die vermehrt geschlängelt verlaufen und Kaliberschwankungen aufweisen. Zu der venösen Stauung tritt eine hämorrhagische Infarzierung. Hierbei liegen streifenförmige Blutungen, die radiär angeordnet sind, in der Nervenfaserschicht, punkt- und fleckförmige Blutungen in der inneren Körnerschicht. Die Netzhaut ist ödematös, in vielen Fällen findet man eine Papillenödem. Die Makula kann normal erscheinen, ist aber oft primär hämorrhagisch infarziert, oder sekundär durch ein zystoides Ödem geschädigt. Weiche Exsudate sind, wenn sie auftreten, als prognostisch ungünstiges Zeichen zu bewerten [38].

Im weiteren Verlauf der Zentralvenenthrombose kann es nach Monaten zu einer Obliteration der betroffenen Netzhautvenen und zum Untergang des Netzhautparenchyms kommen [39].

Die Zentralvenenthrombose kann nach Hayreh in zwei verschiedene Ausprägungsformen unterteilt werden. Man unterscheidet die ischämische von der nicht-ischämischen Zentralvenenthrombose. Kennzeichnend für die retinale Ischämie ist die retinale

Kapillarakklusion. Nach neueren Arbeiten [35] wird die Klassifikation auf drei Hauptkriterien beschränkt, die auf der Sehschärfenbestimmung, dem ophthalmoskopischen Befund und dem fluoreszenzangiographischen Befund basieren.

Danach findet die Zuordnung einer Zentralvenenthrombose zum ischämischen Typ statt, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- non perfusion-Areale, die die Fläche von mindestens zwei Papillendurchmessern einnehmen
- zehn oder mehr weiche Exsudate
- Visus 0,1 oder schlechter

Die Unterschiede in Bezug auf zentrale Sehschärfe, ophthalmoskopischen und fluoreszenzangiographischen Befund sind im Folgenden dargestellt.

Nicht-ischämische Zentralvenenthrombose

Diese Form, die auch als venöse Stase-Retinopathie bezeichnet wird, liegt in 75-80% aller Fälle vor. Es liegt allerdings die Vermutung nahe, daß der Anteil höher ist, da einige Fälle so blande verlaufen, daß sie vom Patienten nicht bemerkt werden. Die nicht-ischämische Zentralvenenthrombose verläuft im Allgemeinen weniger fulminant, der Visusverlust ist geringer als bei der ischämischen Verlaufsform. In den meisten Fällen bleiben keine oder nur geringe Residuen zurück. Es können allerdings 16% aller Fälle, die bei der Erstuntersuchung als nicht-ischämische Zentralvenenthrombose klassifiziert werden, in ihrem Verlauf zur ischämischen Form der Zentralvenenthrombose konvertieren [105]. Folgende Kriterien sprechen für die nichtischämische Zentralvenenthrombose:

Visusveränderungen

Die zentrale Sehschärfe ist meist noch normal oder nur wenig abgeschwächt, sie liegt selten unter 0,1. Die Visusminderung ist abhängig von dem Ausmaß der Makulabeteiligung.

Ophthalmoskopie

Hier sind die Erscheinungen am Augenhintergrund im frühen und im späten Stadium zu unterscheiden. Im frühen Stadium sind die Venen als Zeichen der Stauung dilatiert und verlaufen stark geschlängelt. Durch die Stauung entstehen am hinteren Pol multiple Blutungen. Die Papille ist normalerweise ödematös. In einigen Fällen kann auch ein Makulaödem auftreten. Dieses erklärt in solchen Fällen den Abfall der zentralen Sehschärfe. Im Normalfall lassen sich bei der nicht-ischämischen Zentralvenenthrombose keine weichen Exsudate finden, sie treten hier nur in sehr seltenen Fällen und dann auch nur vereinzelt auf.

Vom späten Stadium spricht man nach 6-12 Monaten. Dieses Stadium ist vor allem durch eine komplette oder teilweise Resorption der Hämorrhagien gekennzeichnet. Die Geschwindigkeit der Rückbildung der Erscheinungen an der Netzhaut variieren von Patient zu Patient sehr stark. Die Blutungen werden resorbiert. An ihrer Stelle entwickeln sich kleine Glianarben mit phagozytiertem Hämosiderin in den Gliazellen [20]. Die Venen erscheinen weiterhin sehr dick, können aber auch perivenöse Einscheidungen aufweisen. Das Papillenödem verschwindet im Laufe der Zeit. Die Makula kann normal erscheinen, es können sich aber auch verschiedene pathologische Veränderungen manifestieren, wie ein zystoides Makulaödem, eine zystoide Makuladegeneration, eine praemakuläre Gliose oder Pigmentverschiebungen.

Fluoreszenzangiographie

Im frühen Stadium zeigt sich die deutliche venöse Stase. Auf der Papille und in der peripapillären Netzhaut findet man Mikroaneurysmen und Kapillarektasien. Liegt ein Makulaödem vor, zeigt sich ein fluoreszenter Stern in der Makula.

Im späten Stadium sieht man auch in der Fluoreszenzangiographie einen Rückgang der Phänomene. Hier finden sich keine oder nur kleine (Größe unter dem zweifachen Papillendurchmesser) non perfusion-Areale und keine Neovaskulationen. In einigen Fällen ist die perifoveale Gefäßarkade aufgebrochen, das perifoveale Kapillarbett ist rarefiziert [103].

Ischämische Zentralvenenthrombose:

Die ischämische Zentralvenenthrombose oder auch hämorrhagische Retinopathie tritt in 20-25% der Fälle auf. Diese Verlaufsform verläuft fulminanter als die nichtischämische Zentralvenenthrombose. In über der Hälfte der Fälle tritt nach einiger Zeit ein neovaskuläres Glaukom oder Glaskörperblutungen mit der Gefahr der konsekutiven Erblindung oder sogar eines Verlustes des Auges auf. Folgende Kriterien sprechen für die ischämischen Zentralvenenthrombose:

Visusveränderungen

Die Visusminderung ist bei dieser Form wesentlich stärker ausgeprägt, der Visus ist fast immer niedriger als 0,1, er ist nahezu immer Fingerzählen oder noch geringer [104]. Ursächlich für diese enorme Visusminderung können Blutungen am gesamten hinteren Pol, ein Makulaödem oder die makuläre Ischämie sein.

Ophthalmoskopie

Auch hier ist es wichtig, die Veränderungen im frühen und im späten Stadium zu unterscheiden.

In den ersten Tagen ähneln die Befunde den Befunden bei der nichtischämischen Zentralvenenthrombose, auffallend ist nur die unverhältnismäßig starke Visusminderung. Die typischen Fundusbefunde entwickeln sich erst nach einigen Tagen. Die Venenkaliber sind stark vergrößert, sie verlaufen vermehrt geschlängelt. Die Papille kann hämorrhagisch oder ödematös sein. Die Makula kann durch starke Blutungen überlagert sein, sie kann aber auch ödematös erscheinen. Die Befunde in der Fundusperipherie sind gekennzeichnet durch starke Blutungen und durch Ischämiezeichen, die in Form von weichen Exsudaten zum Ausdruck kommen können.

Im späten Stadium, also nach 6-12 Monaten, werden die Blutungen in der Regel resorbiert. Es finden sich in einigen Fällen perivenöse Ein-scheidungen. Die Makula ist fast immer degenerativ verändert, manchmal zeigt sich eine prämakuläre Gliose. Oft bilden sich retinociliare Kollateralen. Als Folge der Ischämie können Papillenneovaskularisationen oder Neovaskularisationen in der Netzhautperipherie auftreten, die zu den gefürchteten Komplikationen wie präretinalen Blutungen oder Glaskörperblutungen führen können [103].

Fluoreszenzangiographie

In der Fluoreszenzangiographie sind die Kennzeichen für eine Ischämie am besten zu beurteilen, die in Form von non perfusion Arealen oder kapillärer Obliteration zum Ausdruck kommen.

Im frühen Stadium der Erkrankung sind die Befunde ähnlich denen der nicht-ischämischen Zentralvenenthrombose, die Blutungen sind aber meist extensiver und es zeigen sich non perfusion Areale, die bei der nichtischämischen Form meist fehlen. Im späten Stadium der Erkrankung kann sich die Papille mit retinociliaren Kollateralen darstellen. Es können Neovaskularisationen vorhanden sein. In der Makula sind oft Pigmentdegenerationen sichtbar. In der Netzhautperipherie können sich arteriovenöse Shunts, Mikroaneurysmen und eine extensive Kapillarokklusion zeigen. Es erscheinen diffuse Fluoreszeinaustritte aus den Gefäßen als Leckage.

1.2.4. Therapie

Die Therapie der Zentralvenenthrombose kann medikamentös oder durch Licht- bzw. Laserkoagulation durchgeführt werden [79].

Es hat sich bewährt, bei den Patienten eine Hämodilutionstherapie durchzuführen. Da bei der Entwicklung der Zentralvenenthrombose hämorheologische Faktoren von großer Bedeutung sind spielt eine Verbesserung der Flußeigenschaften des Blutes eine wichtige Rolle [104].

Früher durchgeführte Therapieversuche mit Antikoagulantien wie Heparin oder Cumarinderivaten sind wegen einer möglichen Blutung in die Netzhaut oder in den Glaskörper nicht uneingeschränkt zu empfehlen. Auch die thrombolytische Therapie ist wegen der oft langen Latenz vom Auftreten der Zentralvenenthrombose bis zum Beginn der Therapie und hohen Gefahr der iatrogenen durch sie ausgelösten Blutungen nur in Einzelfällen durchzuführen [79].

Kombiniert wird die hämorheologische Therapie mit einer frühzeitigen fokalen oder panretinalen Laser- bzw. Lichtkoagulation bei ischämischer Zentralvenenthrombose [21]. Die Indikation besteht beim Auftreten eines zystoiden Makulaödems und dem angiographischen Nachweis von retinaler Ischämie [79]. Es hat sich gezeigt, daß das Auftreten von Komplikationen und somit die Prognose der Zentralvenenthrombose durch die Kombination von Hämodilution und Laserkoagulation entscheidend beeinflusst werden kann.

1.2.5. Verlauf und Prognose

Der Verlauf und die Prognose der Zentralvenenthrombose ist von ihrem Typ abhängig. Die nicht-ischämische Zentralvenenthrombose zeigt einen eher benignen Verlauf. Die Initialen Befunde sind nicht so stark ausgeprägt wie bei der ischämischen Form. In den meisten Fällen bleibt nach Rückgang der Akutsymptomatik gar kein oder nur ein geringer Schaden zurück. Jedoch entwickelt sich in 16% der Fälle im Verlauf der Erkrankung eine ischämische Zentralvenenthrombose [105]. Desweiteren kann die Prognose durch das Auftreten von permanenten Makulaveränderungen verschlechtert werden.

Im Gegensatz dazu ist die Prognose bei der ischämischen Zentrallvenenthrombose ungünstig. Der initiale Visusabfall ist fast immer unter 0,1, in der Regel kommt es zu keiner Remission auf normale Visuswerte. Es bleibt nahezu immer ein Visusdefizit. Durch die retinale Ischämie kann es zu Proliferationen in der Netzhaut, im Glaskörper und in den vorderen Augenabschnitten kommen. Bei einem großen Teil der Patienten treten Glaskörperblutungen auf, die zur Erblindung führen können. In über 50% der Fälle entwickelt sich ein neovaskuläres Glaukom mit konsekutiver Blindheit oder sogar ein Verlust des Auges. Eine Mitbeteiligung des Partnerauges wird auch beschrieben, die Angaben schwanken zwischen 5% und 25% [48;79].

1.3. Arterielle Gefäßverschlüsse der Retina

1.3.1. Zentralarterienverschuß

Die retinalen Arterienverschlüsse werden aufgeteilt in die Kategorien Zentralarterienverschuß und Astarterienverschuß. Ein Zentralarterienverschuß tritt auf, wenn die Blockage im Sehnerven selbst stattfindet und ist deswegen im allgemeinen ophthalmoskopisch nicht sichtbar. Ein Astarterienverschuß tritt auf, wenn der Ort der Blockage distal der Lamina cribrosa liegt. Behinderungen proximal der Zentralarterie, z. B. in der A. ophthalmica oder sogar in der A. carotis interna, können ebenfalls zu Sehstörungen führen. Verschlüsse der A. ophthalmica können schwer von Zentralarterienverschlüssen zu unterscheiden sein. Weiter proximal gelegene Behinderungen führen üblicherweise zu einer eher chronischen Form von Sehstörungen, dem okulären Ischämie-Syndrom. Die Mehrzahl der retinalen Arterienverschlüsse ist entweder thrombotischer oder embolischer Natur. Die möglichen unterschiedlichen Emboliequellen unterscheiden im allgemein nicht zwischen Zentralarterienverschlüssen und Astarterienverschlüssen, jedoch ist ein Astarterienverschuß weit häufiger embolischer Genese als ein Zentralarterienverschuß. Etwa 2/3 der Astarterienverschlüsse werden durch Embolien hervorgerufen, während weniger als 1/3 der Zentralarterienverschlüsse embolischer Genese sind. Die Netzhaut hat ein doppeltes Kreislaufsystem fast ohne Anastomosen, die innere Retina ist durch die Zentralarterie versorgt, die eine Endarterie ist. Die äußere Retina wird durch die Fusion aus dem Choroidalkreislauf ernährt. Retinale Arterienverschlüsse betreffen selektiv die innere Retina.

Epidemiologie und Pathogenese

Ein Zentralarterienverschuß ist ein seltenes Ereignis. Es wird geschätzt, daß etwa einer von 10.000 Patienten, die den Augenarzt aufsuchen, von einem Zentralarterienverschuß betroffen sind [13]. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Das mittlere Alter des Auftretens ist 60 Jahre. In der Literatur ist ein Auftreten von der 1. bis zur 9. Lebensdekade beschrieben. Das rechte und das linke Auge sind mit einer gleichen Inzidenz betroffen. Bilaterale Fälle existieren in 1 bis 2 % der Fälle.

Arteriosklerose wird als verursachendes Ereignis in den meisten Fällen angenommen, jedoch sind kongenitale Anomalien der Zentralarterie, systemische Koagulopathien und Flußverminderung durch weiter proximal gelegene arterielle Erkrankungen ebenfalls möglich. Nur in 20 bis 25 % der Fälle sind Embolien in der Zentralarterie oder einer ihrer Äste sichtbar. Entzündungen in Form von Vaskulitis, Neuritis nervi optici oder orbitalen Entzündungen können zu Zentralarterienverschlüssen führen. Traumata, die zu einem direkten Schaden des Sehnervens oder den Blutgefäßen führen, können ebenfalls in einen Zentralarterienverschuß

resultieren [89;90]. Außerdem können systemische Koagulopathien sowohl mit Zentral- als auch Astarterienverschlüssen assoziiert sein. Andere seltene Ursachen umfassen Strahlenretinopathie, Embolie durch die Applikation von Medikamentendepots durch Injektionen im Augenbereich, Drusen der Papille sowie medizinische Untersuchungen und Manipulationen wie Angiographien der Arteria carotis, Angioplastien und chiropraktische Nackenmanipulationen.

Okuläre Manifestationen

Das Hauptsymptom eines akuten Zentralarterienverschlusses ist ein abrupter, schmerzloser Sehverlust. Schmerz ist ungewöhnlich und spricht für ein assoziiertes okuläres, ischämisches Syndrom. Eine Amaurosis fugax geht dem Visusverlust bei etwa 10 % der Patienten voran. Bei der Untersuchung zeigt sich typischerweise ein Visus von 0,2 oder schlechter [12]. Ein Visus von Handbewegungen oder Lichtscheinwahrnehmung ist möglich, jedoch ist fehlende Lichtscheinwahrnehmung ungewöhnlich, außer in den Fällen eines Verschlusses der Arteria ophthalmica oder bei Morbus Horton. Bei Existenz eines offenen zilioretinalen Gefäßes, das die Fovea durchblutet, kann die Sehschärfe normal sein. Ein afferenter Pupillendefekt auf der betroffenen Seite ist die Regel. Der Untersuchungsbefund des vorderen Abschnittes ist unauffällig, außer in den Fällen von wiederholtem okulärem, ischämischen Syndrom mit Neovaskularisation der Iris. Innerhalb der ersten wenigen Minuten bis Stunden nach dem Verschluss, kann der Fundusbefund relativ normal erscheinen. Der verminderte Blutfluß führt zu einer ischämischen Weißfärbung der Retina im Bereich der verschlossenen Arterie, die am hinteren Pol, wo die Nervenfaserschicht am dicksten ist, betont ist. Im Akutfall erscheinen die Arterien dünn, in schweren Fällen können sowohl Venen als auch Arterien mit einer Segmentierung der Blutsäule imponieren. Typischerweise erscheint die Makula in Form von einem kirschroten Fleck, da die Nervenfaserschicht in diesem Bereich dünn ist. Dadurch ist die Transmission der normalen Erscheinung der Aderhaut nicht vermindert im Kontrast zu der umgebenden Weißfärbung der Nervenfaserschicht, die die normale Farbe der Aderhaut blockiert. Es gibt zwar andere Zustände, die mit einem kirschroten Fleck der Makula assoziiert sind; diese können jedoch einfach von einem Zentralarterienverschluss unterschieden werden (z. B. Tay-Sachs-Krankheit, Morbus Farber, Morbus Sandhoff, Morbus Niemann-Pick, Morbus Gaucher). Papillenrandblutungen sind möglich, jedoch sprechen ausgeprägte Papillenblutungen gegen einen Zentralarterienverschluss. Bei begleitender Papillenschwellung sollte ein Morbus Horton ausgeschlossen werden. Ein durchblutetes cilioretinales Gefäß führt zu einem kleinen Netzhautbereich im papillomakulären Bündel, das ein normales Erscheinungsbild hat. Nach 4 bis 6 Wochen verschwindet die Weißfärbung, der Sehnerv wird blaß und arterielle Kollateralen können sich auf der Papille bilden. Der Foveolarreflex verschwindet und leichte Pigmentverschiebungen können auftreten. In 18 % der Fälle kommt es zu Neovaskularisationen der Iris, von denen viele Fälle in ein Neovaskularisationsglaukom übergehen können [25;40].

Neovaskularisationen der Papille mit daraus folgender Glaskörperblutung treten bei etwa 2 % der Zentralarterienverschlüsse auf [23].

Diagnose

Die Diagnose des Zentralarterienverschlusses beruht auf der Feststellung des typischen Fundusbildes bei einem plötzlichen schmerzlosen Visusverlust. Die Fluorescein-Angiographie kann die Diagnosestellung in Zweifelsfällen unterstützen. Typischerweise zeigt sich eine verzögerte Arm-Retina- sowie arteriovenöse Passagezeit. Die Arm-Retinazeit kann bis zu mehreren Minuten verzögert sein. Elektroretinographisch ist typischerweise eine verminderte bis zu fehlende B-Welle bei intakter A-Welle nachweisbar. Im Gesichtsfeld ist oft eine verbliebene temporale Gesichtsfeldinsel nachweisbar. Studien mit der Color-Doppler-Imaging-Methode bei akuten Zentralarterienverschlüssen zeigten verminderten bis fehlenden Blutflußgeschwindigkeit in der Zentralarterie, oft in Verbindung mit dem Blutfluß in der Arteria ophthalmica und den Zweiggefäßen der Aderhaut. Mit Hilfe des CDI sind kalzifizierte Embolien im Bereich der Lamina cribrosa und Blutflußänderungen im Verlauf der Therapie nachweisbar.

Zugrunde liegende Systemerkrankungen

Etwa 60 % der Patienten haben einen begleitenden systemischen arteriellen Hochdruck, während Diabetes mellitus in 25 % der Fälle auftritt. Potentielle Emboliequellen werden in weniger als 40 % der Fälle gefunden. Die häufigst entdeckte pathogenetische Assoziation ist eine gleichzeitige hämodynamisch relevante Erkrankung der Arteria carotis, die bei einem Drittel der betroffenen Patienten festgestellt werden kann. Daher sollte ein Ultraschall der Arteria carotis bei allen Patienten mit einem Zentralarterienverschluß durchgeführt werden, obwohl diese Erkrankung bei einem Alter von <50 Jahren nur selten auftritt. Eine kardiale Emboliequelle ist in weniger als 10 % der Fälle festzustellen. Besonders bei jüngeren Patienten sollte routinemäßig eine Echocardiographie sowie eine 24 Std.-EKG-Messung durchgeführt werden. In manchen Fällen ist eine transoesophagiale Echocardiographie erforderlich, um Emboliequellen festzustellen.

Auch wenn eine Arteriitis temporalis Horton nur in weniger als 5 % der Fälle vorliegt, ist es von größter Wichtigkeit, diese Erkrankung bei allen Patienten, die älter als 50 Jahre sind, auszuschließen. Eine sofortige Feststellung der Blutsenkungsgeschwindigkeit ist indiziert, und bei BSG-Erhöhung oder klinischem Verdacht sollte eine Steroid-Therapie und eine Biopsie der Arteria temporalis in Erwägung gezogen werden.

Andere seltene Fällen umfassen Gerinnungsstörungen sowie Antiphospholipid-Antikörper, Protein S-Mangel, Protein C-Mangel und Antithrombin III-Mangel [31].

Therapie

Es existiert keine erwiesene wirkungsvolle Therapie des Zentralarterienverschlusses. Doch die Behandlungsstrategien gruppieren sich um folgende Ziele:

Erhöhung der retinalen Sauerstoff-Versorgung.

Erhöhung der retinalen Durchblutung.

Beseitigung der arteriellen Obstruktion.

Vermeidung von hypoxischem Schaden der Netzhaut.

Die retinale Oxygenierung kann durch eine hyperbare Sauerstoff-Therapie erhöht werden. Untersuchungen zeigen, daß eine hohe Konzentration von Sauerstoff die Sauerstoff-Versorgung der inneren Retina durch Diffusion aus dem intakten Aderhautkreislauf erhöhen kann. Unterstützend kann 5 %iges Kohlendioxid die normalen autoregulatorischen Mechanismen der Netzhaut von einer Konstriktion der retinalen Arterien abhalten. Es wird versucht, die retinale Durchblutung durch Erniedrigung des intraokularen Drucks zu erhöhen; dies wird durch Bulbusmassage, Parazentese und die Anwendung von drucksenkenden Medikamenten erreicht. Es ist ebenfalls versucht worden, eine Gefäßdilatation auf medikamentösem Wege herbeizuführen. Jedoch hat sich die Wirksamkeit von sublingualem Nitroglycerin, Pentoxifyllin oder Calciumkanalblockern und Betablockern nicht erweisen können. Es ist berichtet worden, daß arterielle Gefäßverschlüsse durch gerinnungshemmende und fibrinolytische Medikamente aufgehoben werden können. Die Wirksamkeit dieser Medikamente hat sich jedoch bis heute in kontrollierten klinischen Studien nicht beweisen können. Es gibt Fallbeschreibungen von erfolgreich eingesetztem intravenösen Heparin, TPA, Streptokinase und Urokinase. Außerdem ist sie in Einzelfällen Erfolg bei der Injektion dieser Medikamente durch eine selektive Katheterisierung der Arteria ophthalmica beschrieben worden. Die Prävention von hypoxischem Netzhautschaden ist derzeit nur theoretisch möglich. Medikamente, die derzeit diesbzgl. getestet werden, sind Antioxydantien und NDMA-Inhibitoren. Die Fälle von Zentralarterienverschlüssen, die in Verbindung mit Arteriitis temporalis auftreten, werden notfallmäßig mit hochdosierten Steroiden behandelt. Diese Therapie wird in erster Linie zum Schutz des 2. Auges angewendet. Es sind jedoch Fälle beschrieben, in der diese Therapie auch zur Visusbesserung des betroffenen Auges geführt haben. Es hat sich bewährt, bei dem Patienten eine Hämodilutionstherapie durchzuführen, um die Flußeigenschaften des Blutes und damit die Restversorgung der Netzhaut mit Sauerstoff zu bessern. Dabei wird unter Anwendung von intravenösem HAES und Ringerlösung systematisch der Hämatokrit gesenkt und eine Erniedrigung der Plasmaviskosität erreicht.

Verlauf und Prognose

Die meisten Zentralarterienverschlüsse resultieren in einem schweren dauerhaften Visusverlust. Bei etwa 1/3 der Patienten kommt es zu einem leichten Anstieg des Ausgangsvisus, egal ob mit oder ohne Therapie. Im Tierversuch hat sich gezeigt, daß bei einem Arterienverschluß, der mehr als 100 min. andauert, ein komplettes irreversibles Absterben der inneren Retina auftritt [42]. Spontane deutliche Visusbesserungen sind am ehesten bei jungen Kindern zu erwarten.

1.3.2. Astarterienverschlüsse

Einführung

Der Astarterienverschluß ist eine seltene Gefäßerkrankung. Derzeit stehen keine wirksamen Therapieverfahren zur Verfügung, jedoch kann in einem Großteil der Fälle eine Emboliequelle ausgemacht werden. Daher ist die systemische Ursachenabklärung dieser Patienten von größter Bedeutung.

Epidemiologie und Pathogenese

Ein Astarterienverschluß ist ein seltenes Ereignis, sogar seltener als der Zentralarterienverschluß. Allerdings ist der Astarterienverschluß bei jungen Patienten der häufigere Typ der retinalen Arterienverschlüsse [34]. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Dieser Zustand reflektiert die höhere Häufigkeit von Gefäßerkrankungen bei Männern. Bei Patienten, die jünger als 50 Jahre alt sind, sind Frauen und Männer gleich häufig betroffen. Das mittlere Alter des Auftretens liegt bei 60 Jahren, mit einer Spannweite von der 2. bis zur 10. Lebensdekade.

Das rechte Auge ist mit 60 % häufiger betroffen als das linke. Das liegt vermutlich an der höheren Wahrscheinlichkeit, daß cardiale oder aortale Emboli die rechte Arteria carotis passieren. Die temporale Netzhautdurchblutung ist weit häufiger betroffen als die nasale, beruhend auf dem größeren Blutfluß zur Makularegion. Mehr als 2/3 der Astarterienverschlüsse werden durch Embolien hervorgerufen [13;3]. In den meisten Fällen sind diese Embolien deutlich im arteriellen Gefäßbaum zu erkennen. Diese Embolien können ihren Ursprung an jedem Punkt im proximalen Kreislauf vom Herzen bis zur Arteria ophthalmica haben. Die Risikofaktoren umfassen wie bei allen Gefäßerkrankungen eine prädisponierende Familienanamnese, Hypertension, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und Diabetes mellitus.

Die Embolien lassen sich in 3 Hauptgruppen einteilen:

Cholesterin (Hollenhorst-Plaques).

Thrombozyten-/Fibrinemboli.

Kalzifizierte Emboli.

Cholesterol-Emboli stammen typischerweise von atheromatösen Plaques der gleichseitigen Arteria carotis, jedoch können die Aorta oder die Herzklappen ebenfalls Quellen darstellen. Sie sind gelb-orange und können rund oder rechteckig sein. Sie sind oft klein und führen nicht immer zu einer Behinderung der Blutflusses.

Thrombozyten-/Fibrin-Embolien sind lang, weich, weiß gefärbt, sie können beweglich sein oder nach einiger Zeit aufbrechen. Meistens gehen sie mit Thrombosen der Arteria carotis oder im Herzvorhof einher.

Kalzifizierte Embolien sind solide, weiß und gehen einher mit Verkalkungen im Bereich der Herzklappen oder der Aorta.

Weniger häufigere Typen von Embolien sind Tumorzellen von Vorhofmyxomen oder systemischen Metastasen, septischen Embolien bei Sepsis oder Endokarditis oder Fettembolie bei ausgedehnten Knochenfrakturen oder Embolien, die bei einer Angioplastie oder Angiographie auftreten. Selten führen lokale Mechanismen zu Astarterienverschlüssen. Diese umfassen Entzündungskrankheiten wie Toxoplasmose oder akute retinale Nekrose oder strukturelle Probleme wie Papillendrusen [13;34].

Okuläre Manifestationen

Die Patienten berichten typischerweise über einen plötzlichen schmerzlosen Visusverlust, in dem zu der betroffenen Arterie korrespondierenden Gesichtsfeldareal. Anders als bei venösen Verschlüssen, können die Patienten typischerweise den Zeitpunkt und das Ausmaß des Visusverlustes präzise beschreiben. Bei einem Viertel der Patienten kommt es vor dem Verschluss zu einer Amaurosis fugax, besonders bei Patienten mit Erkrankungen der Arteria carotis. In seltenen Fällen kann es zu bilateralen, simultanen Astarterienverschlüssen können, die homonyme Gesichtsfelddefekte imitieren können.

Bei etwa 50 % der Patienten ist im Anfangsstadium eine intakte zentrale Sehschärfe festzustellen. Ein relativ afferenter Pupillendefekt ist häufig. Der imponierendste Fundusbefund ist eine Weißfärbung der Retina in den ischämischen Bereichen. Die Weißfärbung reicht bis zu den angrenzenden Venen, da diese das Versorgungsterritorium der retinalen Arterien begrenzen. Retinale Embolien sind im 2/3 der Fälle sichtbar. Strichblutungen an den Rändern der retinalen Ischämiezone sind nicht ungewöhnlich. Außerdem können lokale Zonen von intensiverer Weißfärbung, die den Cotton-Wool-Herden ähneln, entstehen.

In der chronischen Phase, nach Ablassen der retinalen Weißfärbung, kann ein Nervenfaserverlust festgestellt werden. In den meisten Fällen ist das Erscheinungsbild der Retina dann unauffällig. Manchmal bleibt eine Gefäßeinscheidung im Bereich der Obstruktion

zurück. Arteriolare Kollateralen im Papillenbereich oder im Verschlußbereich können sich entwickeln.

Diagnose

Die Diagnose beruht auf der Anamnese und dem Fundusbefund. In der Fluorescein-Angiographie ist ein abrupter Abbruch der Blutsäule an der Obstruktionsstelle sichtbar. Die venöse Füllung der angrenzenden Gefäße ist verzögert. Durch Gesichtsfeld-Untersuchungen kann das Ausmaß des Gesichtsfeldverlustes quantifiziert werden.

Begleitende Systemerkrankungen

Von größter Bedeutung ist der Ausschluß von Emboliequellen im Bereich der Carotiden und des Herzens. Seltene systemische Ursachen sind Fruchtwasser-Embolien, Pankreatitiden, Sichelzell-Anämien, Homozystinurie sowie die Kawasaki-Krankheit junger Patienten. Insbesondere die mit wiederholten Astarterienverschlüssen sollten hinsichtlich der Gerinnungserkrankungen wie Protein S-Mangel, Protein C-Mangel, Antithrombin III-Mangel und Thrombozytenabnormalien untersucht werden. Ein Zusammenhang zwischen Astarterienverschlüssen und Arteriitis temporalis ist ausgesprochen selten [29]. Bei fehlendem klinischen Verdacht ist eine Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit im allgemeinen nicht erforderlich.

Therapie

Es existiert keine bewährte Therapie für Astarterienverschlüsse. Da die Visusprognose im Vergleich zum Zentralarterienverschluß deutlich besser ist, werden invasive Therapieverfahren mit zweifelhaften Erfolgschancen nur selten angewendet. In einigen Fällen erweist sich die Bulbusmassage oder eine Parazentese als erfolgreich, um einen Embolus zu mobilisieren. Zur Besserung der Flußeigenschaften des Blutes kann wie beim Zentralarterienverschluß eine Hämodilution durchgeführt werden.

Verlauf und Prognose

Bei den meisten Patienten verbleibt ein stabiler Gesichtsfelddefekt mit oft erhaltener zentraler Sehschärfe. Etwa 80 % der Augen erreichen eine Sehschärfe von 0,5 oder besser. Retinale Neovaskularisationen sind berichtet, aber sehr selten.

1.4. Das multifokale ERG

Sutter und Tran stellten 1992 eine Methode vor, mit der bis zu 241 fokale ERGs (sog. multifokale ERGs) in einer Größenordnung von <1 deg simultan abgeleitet werden können [92]. Das Prinzip besteht in der Stimulierung der Netzhaut durch ein schachbrettartiges Muster, dessen einzelne Felder jeweils in einer pseudorandomisierten Reihenfolge, die durch die sogenannte M-Sequenz gesteuert wird, entsprechende Areale der Retina durch Hell- bzw. Dunkelphasen reizen. Die Reaktionen, die in den einzelnen Netzhautarealen hervorgerufen werden, können mithilfe einer Kreuzkorrelationsfunktion aus dem von der Hornhaut abgeleiteten Summenpotential extrahiert werden [93]. Durch die simultane Aufzeichnung entfallen die überlangen Untersuchungszeiten, die beim fokalen ERG eine topographische (sequentiell erstellte) Analyse verbieten. So dauert die Ableitung eines mERG der Auflösung 61 Felder etwa 8 Minuten. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis wird dabei durch Mehrfachmessungen und Mittelwertbildung (Averaging) verbessert. Die einzelnen Felder werden im Laufe einer Untersuchungsreihe gleich oft auf hell und dunkel geschaltet; die mittlere Helligkeit des Reizfeldes bleibt konstant. Dadurch wird das Problem der Reaktionsbildung durch Streulicht im Auge vermindert.

1.4.1. Die M-Sequenz

Die Anwendung von M-Sequenzen ist eine effektive Methode, um eine Vielzahl von Meßwerten gleichzeitig zu erfassen, wenn es sich um gleichartige Meßwerte handelt und für die Meßdaten nur ein einziger Datenweg vorhanden ist. Durch die Erregung der einzelnen Meßobjekte mit gegeneinander versetzten M-Sequenzen lassen sich die Meßwerte für jedes einzelne Meßobjekt aus dem Signalgemisch, das über den Datenweg gewonnen wird, durch Bildung der Kreuzkorrelationsfunktion von Signalgemisch und der geeigneten Darstellung der M-Sequenzen wieder extrahieren.

Mithilfe der M-Sequenz wird die Reihenfolge von „Hell“-Schritten („1“) und „Dunkel“-Schritten („0“) im Stimulusbild für ein einzelnes Feld gesteuert. Die Steuerung der anderen Felder erfolgt durch jeweils um einen Schritt verschobene M-Sequenzen. Daraus folgt, daß man mit einer M-Sequenz von z.B. 7 Schritten sieben Einzelfelder ansteuern kann:

1. Feld:	0 0 1 0 1 1 1
2. Feld:	0 1 0 1 1 1 0
3. Feld:	1 0 1 1 1 0 0
...	
7. Feld:	1 0 0 1 0 1 1

Messung

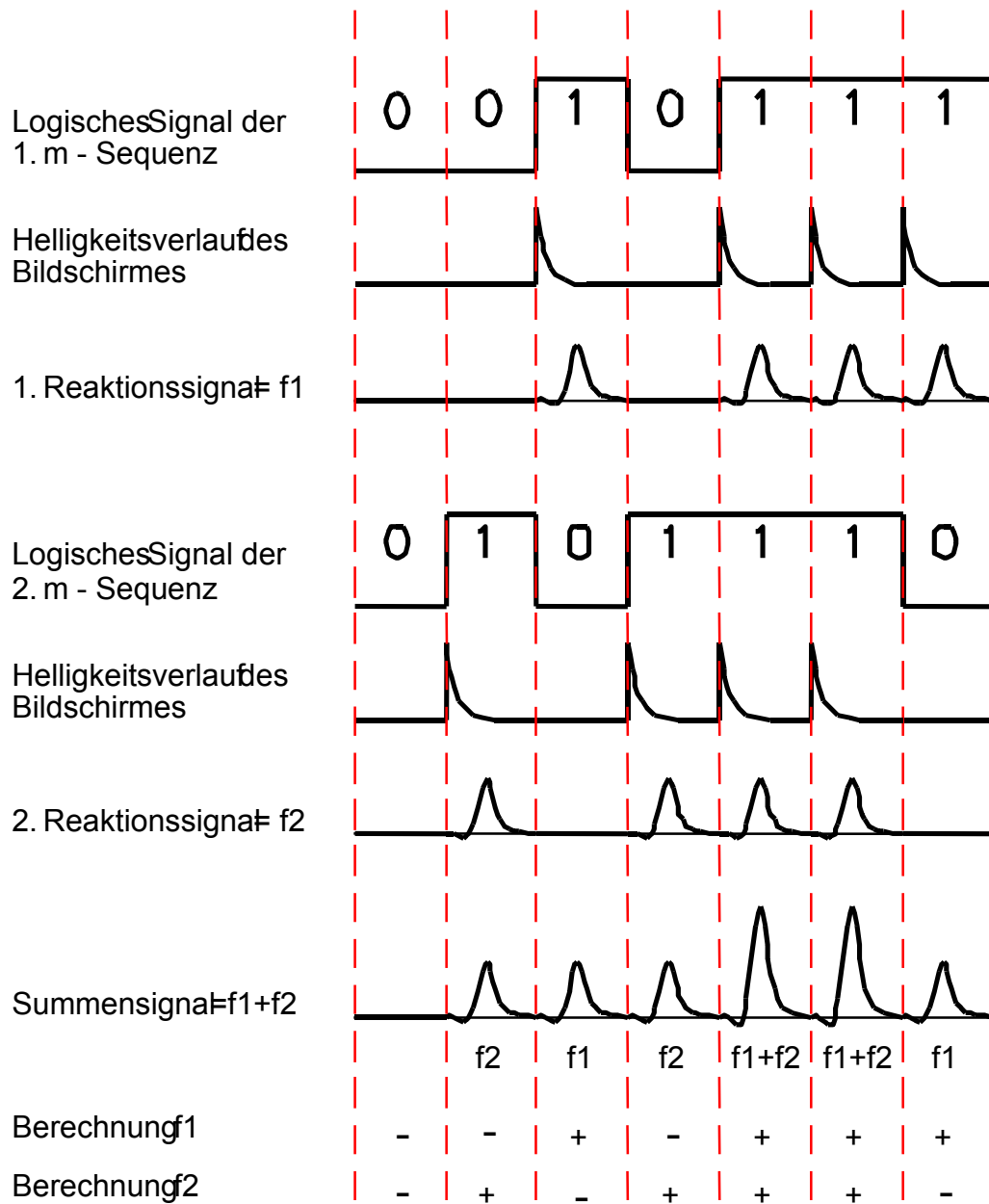


Abb. 1: Extraktion von Einzelantworten mit M-Sequenzen und Kreuzkorrelationsfunktion

Abb. 1 zeigt die logische Sequenz der Stimulierungsfolge für die ersten beiden Einzelfelder in der ersten und vierten Zeile. Die Zeilen drei und sechs verdeutlichen die Antworten, die diese Stimulationen jeweils isoliert in der Netzhaut hervorrufen würden. Gemessen werden kann jedoch nur die Summenantwort (Zeile 7). In Kenntnis der zugrundeliegenden Stimulierungsreihenfolge für jedes Feld können nun mithilfe der Kreuzkorrelationsfunktion die zugrundeliegenden Einzelantworten aus dem Summenpotential isoliert werden.

1.4.2. Der Kurvenverlauf beim multifokalen ERG

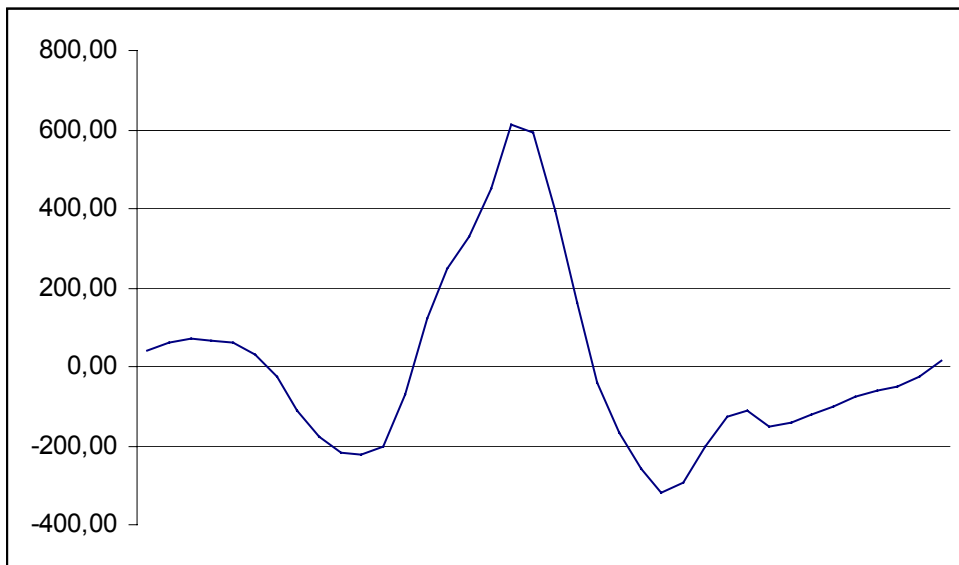


Abb.2: Kurvenverlauf beim MF-ERG

Abb. 2 zeigt den typischen Spannungsverlauf einer durch ein multifokales ERG erzeugten Reaktion mit einem negativen ersten und einem positiven zweiten Extremum. Nach anfänglichen Unklarheiten darüber, von welchen Zelltypen und Mechanismen diese Komponenten hervorgerufen werden [53;58;95], haben kürzliche Untersuchungen darauf hingewiesen, daß sie der a- und b-Welle bei der Ganzfeld-Elektroretinographie entsprechen, indem nachgewiesen werden konnte, daß ähnliche Veränderungen der Untersuchungsparameter bei mERG und Ganzfeld-ERG, wie z.B. Blitzintensität und Beleuchtungsstärke des Hintergrundfeldes, ähnliche Latenzveränderungen hervorrufen [46]. In dieser Arbeit wird mit a-Welle die negative, mit b-Welle die positive Komponente der Kurve bezeichnet, wobei definitionsgemäß die Amplitude der a-Welle die Differenz zwischen der Grundlinie und dem Extremum der a-Welle darstellt, während die Amplitude der b-Welle durch Subtraktion der Extrema von a- und b-Welle gebildet wird [44]. Da die lokalen Reaktionsamplituden von Feldern unterschiedlicher Größe hervorgerufen werden, haben sie zunächst keine direkte physiologische Bedeutung, bis sie nicht

in Amplitudendichten pro Einheit Netzhautfläche bzw. Grad Gesichtsfeld in [deg] umgerechnet werden.

2. Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die zentrale Netzhautfunktion von Patienten mit retinalen Gefäßverschlüssen wie Zentralvenenthrombose, Venenastverschluß und arteriellen Verschlüssen zu untersuchen und quantifizieren. Dazu wurden insgesamt 23 Patienten mit dem multifokalen Elektroretinogramm untersucht, und die charakteristischen Parameter des Kurvenverlaufs beim MF-ERG wie Amplitude von a- und b-Welle sowie die Latenz der b-Welle mit dem gesunden Partnerauge sowie mit einem Normalkollektiv verglichen.

3. Material und Methoden

3.1. Gerätebeschreibung

Zur Ableitung der multifokalen ERGs wurde ein RETIscan-Gerät der Firma Roland Consult verwendet. Dabei handelt es sich um ein Doppelsystem mit Framegrabber-Karte und optionalem Monitorstimulus, mit dem man die Stimulierung der Patientenretina wahlweise mit einem VGA-Monitor oder mit einem Scanning Laser Ophthalmoskop herbeiführen kann. Das System besteht aus mehreren Hauptteilen:

- dem Bedien- und Auswertesystem mit Hauptverstärker
- dem Vorverstärker
- dem Reizsystem mit Stimulator. Als Reizmonitor wurde verwendet ein 20“ CRT-Farbmonitor „ECOMO 20S96“ der Firma ELSA, Großbritannien, Taktfrequenz: 75 Hz.
- der Powerbox
- Zubehör wie Tisch etc.

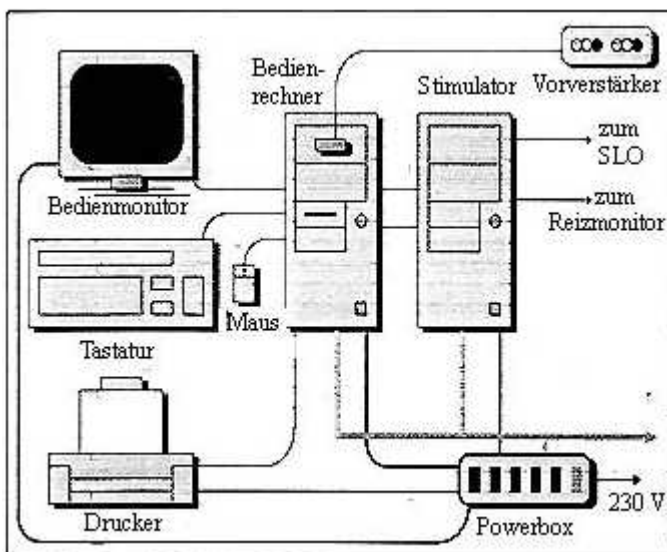


Abb. 3: Schema der Untersuchungseinheit

3.2. Patienten

Insgesamt wurden 26 Patienten untersucht. Davon gelangten die Ergebnisse von 23 Patienten, 9 Frauen und 14 Männer im Alter von 45 bis 83 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von $64,0 \pm 11,6$ Jahren zur Auswertung, die einseitig eine der folgenden Diagnosen aufwiesen: Zentralvenenthrombose, Venenastverschluss, Astarterienverschluss, während das Partnerauge in

der ophthalmologischen Untersuchung keine aktuellen Erkrankungen zeigte. Die Ergebnisse der anderen Patienten wurden wegen Beidseitigkeit des Auftretens bzw. einer anderen visusbeeinträchtigenden Erkrankung auf dem Partnerauge (Makulablutung) nicht ausgewertet.

Von den eingeschlossenen Patienten hatten 7, 3 Frauen und 4 Männer, einseitig einen Astarterienverschluß (Alter $65,3 \pm 14,0$), 7 Patienten, 4 Frauen und 3 Männer einen Venenastverschluß (Alter $85,7 \pm 11,0$) und 9 Patienten, 2 Frauen und 7 Männer eine Zentralvenenthrombose (Alter $67,2 \pm 9,8$).

Bei jedem Patienten wurde zu Beginn eine ausführliche Anamnese erhoben. Die anschließende ophthalmologische Untersuchung umfasste eine Visusbestimmung ohne und mit bester Korrektur, eine Spaltlampenuntersuchung und die Messung des Augeninnendruckes mit dem Applanationstonometer nach Goldmann. Nach Dilation der Pupille mit Mydriatikum Roche® wurde beidseits eine Fundusuntersuchung mit der indirekten Ophthalmoskopie durchgeführt. Anschließend wurde nach der Aufklärung des Patienten über die Risiken und unerwünschten Nebenwirkungen eine Videofluoreszenzangiographie durchgeführt und das betroffene Auge im Anschluß fotografiert.

Die Latenzzeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Durchführung multifokalen ERG betrug für die Patienten mit Zentralvenenthrombose 14 ± 10 , mit Venenastverschluß 11 ± 8 , und mit Astarterienverschluß 5 ± 4 Tage.

Zur Gewinnung von Normalwerten wurden außerdem 8 augengesunde Probanden im Alter von $52,5 \pm 20,1$ Jahren untersucht.

3.2.1. Patientenvorbereitung

Mydriasis

Vor der Untersuchung wurden die Pupillen des Patienten mit Phenylephrin/Tropicamid-Augentropfen weitgetropft. Dabei sollte der Pupillendurchmesser mindestens 6mm betragen.

Vorbehandlung

Um Signalantworten registrieren zu können, müssen Ableitelektroden am Patienten befestigt werden. Als Masse- sowie Minuselektroden wurden Silber EEG-Elektroden verwendet. Dabei müssen die Hautstellen, an der diese angebracht werden sollen, gereinigt werden, um den Übergangswiderstand zwischen der Haut und den Elektroden zu verringern. Dazu verwendeten wir OMNI-prep Peeling-Paste. Darauf wurden die Hautelektroden mithilfe von Spectra 360 Elektrodengel an den entsprechenden Positionen angebracht und mit Klebestreifen fixiert. Wir befestigten die Minuselektrode an der gleichseitigen Schläfe des zu untersuchenden Auges, die Masselektrode an der gegenseitigen Schläfe.

Die aktive Pluselektrode wird auf der Hornhaut angebracht. Wir verwendeten dafür ERG-jet Kontaktlinsenelektroden, mit denen im Vergleich zu DTL-Fadenelektroden, Goldfolienelektroden und c-glide-Elektroden die höchste Wiederholungsstabilität und die größten b-Amplitudendichten erreicht werden können [58]. Zuerst wurde die Hornhaut mit Proparacain-POS Augentropfen lokal betäubt. Nachdem ein Tropfen Vidisic-Gel auf die Kontaktlinse aufgebracht wurde, wurde sie dem Patienten eingelegt.

Positionierung des Patienten am Reizmonitor

Die Positionierung des Patienten am Monitor muß so erfolgen, daß sich die Mitte des Monitors sowohl in der horizontalen wie auch in der vertikalen Linie genau vor dem Zentrum des zu untersuchenden Auges befindet. Dies ist über die Höhenverstellung des Monitortisches und über die Verstellung der Kinnstütze nach oben und unten bzw. nach rechts und links möglich. Der Abstand zwischen Patientenaug und Monitor betrug bei unseren Messungen 31cm, das entspricht bei dem verwendeten 20" Monitor einem Reizfeld von 24grd. Bei Veränderung des Abstandes ändern sich nicht nur das Winkelmaß des Reizfeldes, sondern auch die Signalamplituden. Durch Anbringen von Korrekturgläsern an der Kinnstütze ist es möglich, eventuelle Refraktionsfehler seitens des Patienten auszugleichen.

Am Ende muß der Patient das Reizmuster und die Fixationshilfe scharf sehen können.

Beurteilung der Signalqualität

Es besteht die Möglichkeit, das Eingangssignal vor der Untersuchung zu überprüfen. Dabei sollte im Modus Biosignal ein leichtes Schwanken um die Nulllinie ohne 50Hz Anteile zu sehen sein.

Außerdem kann ein klassisches Blitz-ERG abgeleitet werden, bei der die a- und b-Welle deutlich sichtbar sein muß.

3.3. Ableitung und Analyse eines multifokalen ERG

Nach dem Hochfahren des RETIscan erscheint ein Menü, in dem man auswählen kann, ob man mit einem Stimulus durch den VGA-Monitor, das SLO oder den HRA-Laser arbeiten will. Außerdem besteht die Möglichkeit, die RETItool-Applikation aufzurufen, mit der man Untersuchungsergebnisse exportieren kann, um sie extern weiterzuverarbeiten. Die RETIscan-Benutzeroberfläche ist in zwei Hauptfenster aufgeteilt: Das Ableitungsfenster und das Auswertungsfenster. Der normale Untersuchungsabläuferfolgt in der Reihenfolge Messen im Ableitungsmodus – Auswerten und Eingabe von Patientendaten sowie Speichern und Ausdrucken der Ergebnisse im Auswertemodus.

Ableitung

Im Ableitungsfenster befinden sich :

Der Betriebsartenselektor, in dem man zwischen den Betriebsmodi „Test Flash ERG“, „1st Order Kernel“ und „2nd Order Kernel“ auswählen kann. Wir arbeiteten grundsätzlich im 1st Order Kernel. Mit dem Test Flash ERG ist eine Überprüfung des Elektrodensitzes vor der eigentlichen Untersuchung möglich.

Die Schalter der Meßsteuerung, mit denen man eine Untersuchung starten, stoppen, und eine unterbrochene Untersuchung fortsetzen kann. Außerdem kann man von hier aus ein kontinuierliches Biosignal starten, mit dem man ebenfalls den Sitz der Elektroden überprüfen kann. Nach Ende eines Meßzyklus besteht die Möglichkeit, diesen entweder zu übernehmen, zu verwerfen, oder ihn zunächst im Analysefenster zu begutachten.

Folgende, im Karteikartensystem angeordnete Seiten, mit denen die Meßfunktionen gesteuert werden können:

Seite „Signals“

Diese Seite wird während der Messung angezeigt. Auf ihr werden im Signalfenster die Rohdatenkurven dargestellt, wobei die Möglichkeit besteht, die Skalierung der Achsen zu verändern (y-Achse: Amplitude in mV, x-Achse: Zeit in s).

Im Online Analyse-Fenster wird während der Messung aus den laufenden Meßdaten die Antwort der gesamten Netzhaut berechnet. Die Form und Höhe dieser Kurve erlaubt eine Qualitätseinschätzung der aktuellen Messung und kann als Kriterium zur Akzeptanz des jeweiligen Zyklus herangezogen werden.

Seite „Controls“

Auf dieser Seite sind grundlegende Parameter der Messung einzustellen:

Im Feld „Resolution“ wird die Auflösung des Stimulusbildes und damit die Anzahl der dargestellten Wabenmuster vorgegeben. Es besteht die Möglichkeit, zwischen 19, 37, 61, 103 sowie 241 Feldern zu wählen, wobei sich die Zahl der notwendigen Zyklen pro Untersuchung ab zwei bei 19 Feldern mit jedem Schritt höherer Auflösung verdoppelt. Wir führten unsere Untersuchungen mit einer Auflösung von 61 Feldern durch.

Im Feld „View Angle“ wird die Größe des Stimulusbildes im Blickfeld des Patienten in Grad aus den einzugebenden Angaben „Bildschirmgröße“ und „Abstand Auge-Monitor“ errechnet. Der Abstand zwischen Patientenaugen und Monitor betrug bei unseren Messungen 31cm, das entspricht bei dem verwendeten 20“ Monitor einem Reizfeld von 24°.

Seite „Stimulus“

Auf der Stimulus-Seite befinden sich alle die Reizung betreffenden Einstellungen. Die Wirkung von Veränderungen auf dieser Seite werden nach einigen Sekunden auf dem Reizschirm bzw. dem SLO sichtbar.

Es können eingestellt werden: Die Helligkeitsstufen für den On-Reiz, den Off-Reiz und den Hintergrund, wobei die Skala von 0 (schwarz) bis 255 (weiß) reicht. Wir wählten für unsere Messungen 0 für den Off-Reiz, 255 für den On-Reiz und 128 (isoluminant grau) für den Hintergrund. Die mittlere Leuchtdichte betrug 100 cd/m^2 (Kontrast: 99%).

Das Wabenmuster kann entweder unverzerrt oder verzerrt dargestellt werden. Unverzerrt bedeutet, daß alle Felder des Reizbildes gleich groß sind. Durch Verzerrung des Musters vergrößern sich die Felder von innen nach außen im umgekehrten Verhältnis zur Rezeptorendichte um von allen Reizflächen in etwa gleich große Signalamplituden zu erhalten. Durch die Flächen-Normierung des Ergebnissignals (die Antwort wird in nV/deg^2 angegeben) wird diese Verzerrung kompensiert und eine Reaktion bezogen auf eine bestimmte Netzhautfläche ermittelt (bei unseren Messungen: „Distortion on“).

Form, Größe, Farbe und Position der Fixationshilfe können verändert werden. Hier wurde ein 10 deg großes rotes Kreuz im zentralen Feld verwendet.

Außerdem ist es möglich, zu Kontrollzwecken Wabennummern und die Umrandung der Waben einzublenden.

Seite „Amplifier Frequencies“

Die untere und obere Grenzfrequenz des Verstärkers können auf dieser Seite unter low- und high-cut-off-frequency eingestellt werden. Wir arbeiteten mit der Voreinstellung 10 und 100 Hz.

Seite „Impedance“

Durch die Impedanz-Messung können Sitz und Übergangswiderstand der Elektroden überprüft werden. „0 kOhm“ spricht für einen optimalen Sitz der Elektroden.

Artefaktunterdrückung

Das System ermöglicht die automatische Erkennung und Unterdrückung von Artefakten kurzer und mittlerer Dauer, die zB. durch Lidschläge hervorgerufen werden. Artefakte werden erkannt, wenn die gemessene Signalamplitude über einem vorgegebenen Maximalwert liegt. Das System wiederholt in diesem Fall den aktuellen Meßteil, bis die Stelle fehlerfrei passiert wurde. Die Unterdrückungsschwelle läßt sich zwischen 0 und 50% einstellen. Außerdem muß eine maximal zulässige Anzahl von Artefakten angegeben werden, ab der ein Zyklus abgebrochen wird. (Bei unseren Messungen: Unterdrückungsschwelle: 5%, maximal mögliche Artefakte: 100.)

Auswertung

Im Auswertungsfenster sind die Patienten- und Meßdaten dargestellt. Über Unterfenster sind verschiedene Analysen möglich.

Das Menü

Über „Check“ ist der Datenbankzugriff sowie das Ausdrucken von Untersuchungsergebnissen möglich. Unter „Analysis method“ kann man auswählen, nach welchem Gesichtspunkt die Untersuchungsergebnisse ausgewertet und graphisch dargestellt werden sollen, nämlich: b-Amplituden der Kurven, a-Amplituden, Latenz der a-Welle, Latenz der b-Welle, Skalarprodukte oder Fourieranalysen. Durch Filtereinstellungen („Filters“) ist es möglich, die Rohkurven gegebenenfalls mehrfach zu glätten und Hintergrundrauschen durch Einschalten von 50 bzw. 100Hz-Filtern zu unterdrücken sowie die Kurven zu invertieren. Schließlich kann man selbstermittelte Normalwerte unter „Setup“ von Hand als Referenz eingeben um die graphischen Darstellungen relativ zum Normalen zu eichen. Die Latenzen der a- und b-Wellen der einzelnen Segmente werden automatisch durch den Computer ausgehend von den Extremwertzeitpunkten der Summenkurve ermittelt. Unter „Auto-Marking Ranges“ kann man eine Intervallbreite angeben, innerhalb derer die Extremwerte der Einzelkurven gesucht werden sollen. Außerdem ist auf der Seite „Plots“ eine manuelle Latenzbestimmung für die einzelnen Felder möglich.

Seite „Plots“

Auf der Seite „Plots“ sind alle gemessenen Kurvenzüge dargestellt. In dieser Darstellung können die Markierungen der Latenzen mit den beiden Maustasten manuell korrigiert werden.

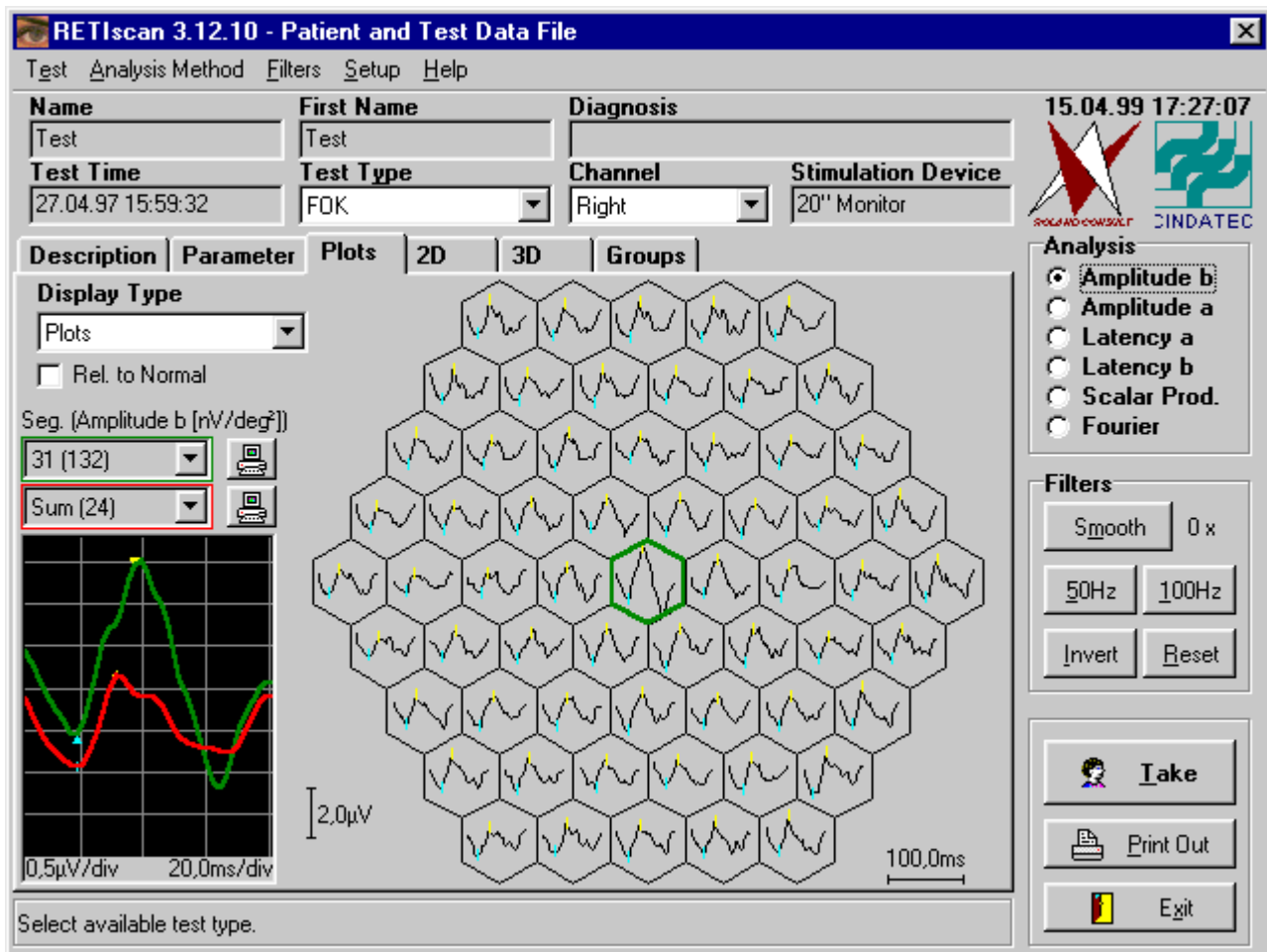


Abb. 4: Darstellung des Untersuchungsergebnisses durch die einzelnen Kurven

Seite „2D“

In der 2D-Darstellung wird jedem Waben-Wert eine Farbe zugeordnet und damit das Stimulusbild in der Ebene dargestellt. In der interpolierten Darstellung wird durch Bildung von Zwischenwerten an den Punkten, an denen drei Waben zusammenstoßen, ein feinerer Verlauf und damit eine Glättung des Profiles erreicht. Die interpolierten Daten werden nur für die Darstellung verwendet. Einen Einfluß auf die Meßdaten hat die Interpolation nicht.

Seite „3D“

Auf dieser Seite werden die Werte dreidimensional dargestellt. Das heißt, das der Wert jeder Wabe außer als Farbe wie auf der 2D-Seite auch als Höhe abgetragen ist. Dies führt zur typischen Gebirgsdarstellung. Um den räumlichen Eindruck besser beurteilen zu können, ist die Neigung um die X-Achse mit einem Scroller wählbar.

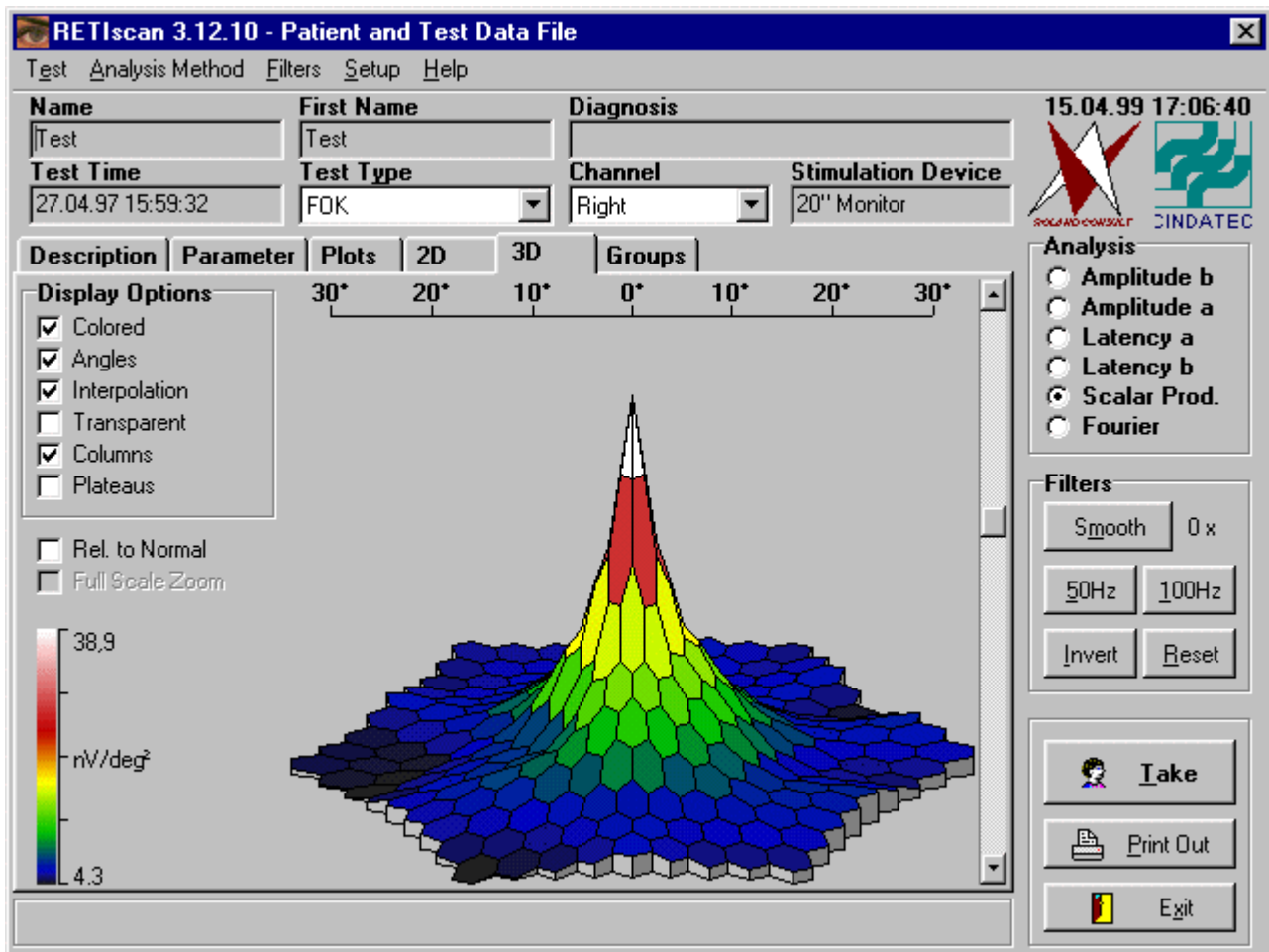


Abb. 5: 3D-Darstellung der Amplituden

Seite „Groups“

Zur detaillierten Bewertung des Ableitungsergebnisses ist es für verschiedene Fragestellungen sinnvoll, vordefinierte oder auch frei wählbare Antwortbereiche zusammenzufassen. Dazu können Summenkurven aller Ringe, Quadranten und frei definierten Wabengruppen gebildet werden.

Datenverwaltung

Abspeichern und Ausdrucken einer Untersuchung sowie Pflege der Datenbank, nämlich das Einfügen oder Löschen von Datensätzen und das Verändern von Daten der Patienten sind unter „Check“-Save, Print bzw. Database möglich. Von der Datenbank aus kann man auch Sicherungskopien („Backups“) erstellen und einzelne Untersuchungen in externe RETIscan-Datenbanken exportieren bzw. aus solchen importieren.

3.4. Datenverarbeitung

Mithilfe der RETItool-Applikation können die einzelnen Untersuchungsdaten im .csv-Tabellenformat exportiert werden, um extern verarbeitet werden zu können. Dabei sind neben Patientendaten und Informationen, die die Untersuchungseinstellungen betreffen, wie z.B. Reizmodus und Feldauflösung, jeweils die Amplituden, Latenzzeiten und Amplitudendichten für a- und b-Welle sowie Skalarprodukte und Fourieranalysen für alle Segmente, konzentrischen Ringe und Quadranten, sowie die Kurvenverläufe für alle Segmente und Gruppen verfügbar. Aus diesen Daten wurde durch ein EXCEL-Makro eine Urliste erstellt, die schließlich mit dem wissenschaftlichen Datenverarbeitungsprogramm StatView von Abacus Concepts importiert und ausgewertet wurde. Für unsere Untersuchungen verwendeten wir eine Auflösung von 61 Segmenten. Aus diesen wurden jeweils 16 Segmente ausgewählt, die im gleichen Abstand von 20° vom Zentrum (entsprechend dem vierten Ring) lagen. Unter der Annahme, dass die Amplitudendichte entsprechend der Dichteverteilung der Photorezeptoren von einem zentralen Maximum gleichmäßig nach peripher abfällt, wurden diese Segmente für die statistischen Auswertungen zusammengefasst [19]. Für die Venenastverschlüsse und Astarterienverschlüsse wurden nur jeweils die acht Segmente berücksichtigt, die in der betroffenen Hemispäre lagen. Die Daten der erkrankten Augen wurden per ungepaartem t-Test mit Normalwerten von einem gesunden Normalkollektiv und per gepaartem t-Test mit den eigenen gesunden Partneraugen verglichen.

3.5. Statistik

Normalverteilung der Stichproben wurde mit Kolmogoroff-Smirnow-Test geprüft. Mit diesem Test wurden die Summenhäufigkeiten der Meßwerte einer Stichprobe mit der Summenhäufigkeit einer Normalverteilung verglichen. Es wurde auf Vorliegen einer Normalverteilung geschlossen, wenn die größte absolute Differenz der Häufigkeitssummen einen vorgegebenen Schwellenwert nicht überschritt. Der Schwellenwert war von dem Stichprobenumfang und dem Signifikanzniveau abhängig. Eine Normalverteilung wird durch die Angabe zweier Größen gekennzeichnet: Durch den Mittelwert und die Streuung, die als Standardabweichung oder als Varianz angegeben werden kann. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde mithilfe der Standardabweichung gearbeitet. Die Standardabweichung ist die Quadratwurzel der Varianz und dient als das die mittlere Abweichung der Meßwerte dokumentierende Streumaß.

Die Strukturähnlichkeit der Gruppen wurde durch den gepaarten und ungepaarten t-Test untersucht. Der gepaarte t-Test stellt die Hypothese, der Mittelwert der Differenzen zwischen Paaren von Messwerten null beträgt. Der gepaarte t-Test vergleicht die beiden Gruppen und bestimmt die Wahrscheinlichkeit p , dass ein etwaiger Unterschied zufällig auftritt. Der

ungepaarte t-Test vergleicht die Mittelwerte von zwei Gruppen von Messwerten und bestimmt die Wahrscheinlichkeit p , dass ein Unterschied zufällig auftritt. P-Werte unter 5% wurden als signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1. Zentralvenenthrombose

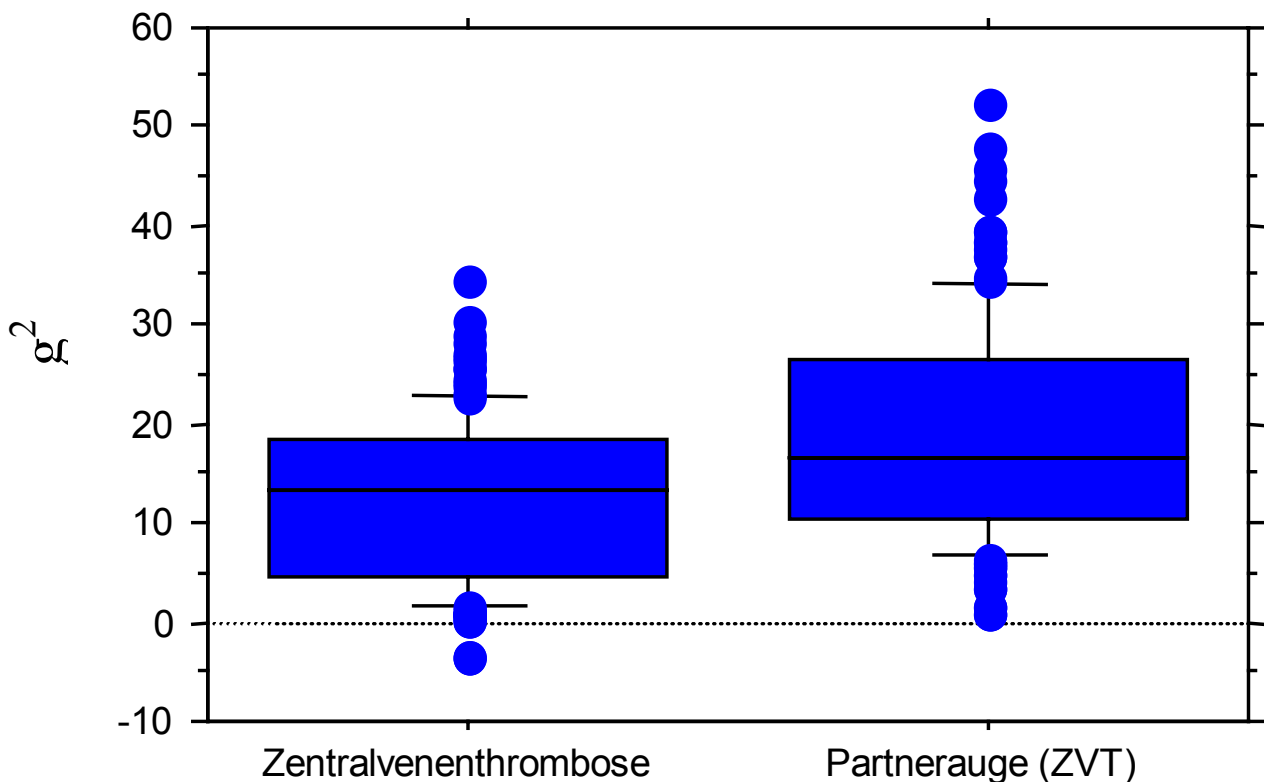
Bei den Patienten mit Zentralvenenthrombose zeigte sich eine im Vergleich zum Normalkollektiv tendentielle, im Vergleich zum gesunden Partnerauge signifikante Verminderung der Amplitude von a- und b-Welle. Eine selektive stärkere Beeinträchtigung der b-Welle im Sinne einer erniedrigten b/a-Wellen Ratio ließ sich nicht nachweisen. Es zeigte sich eine hochsignifikante Verzögerung der b-Latenz im Vergleich zum Normalkollektiv.

4.1.1. Vergleich mit gesundem Partnerauge

Tab. 1: Amplitudendichte der a-Welle [nV/deg²]

	Mittelwert	Standardabweichung
Zentralvenenthrombose	12,3	8,1
Partnerauge	19,1	11,1

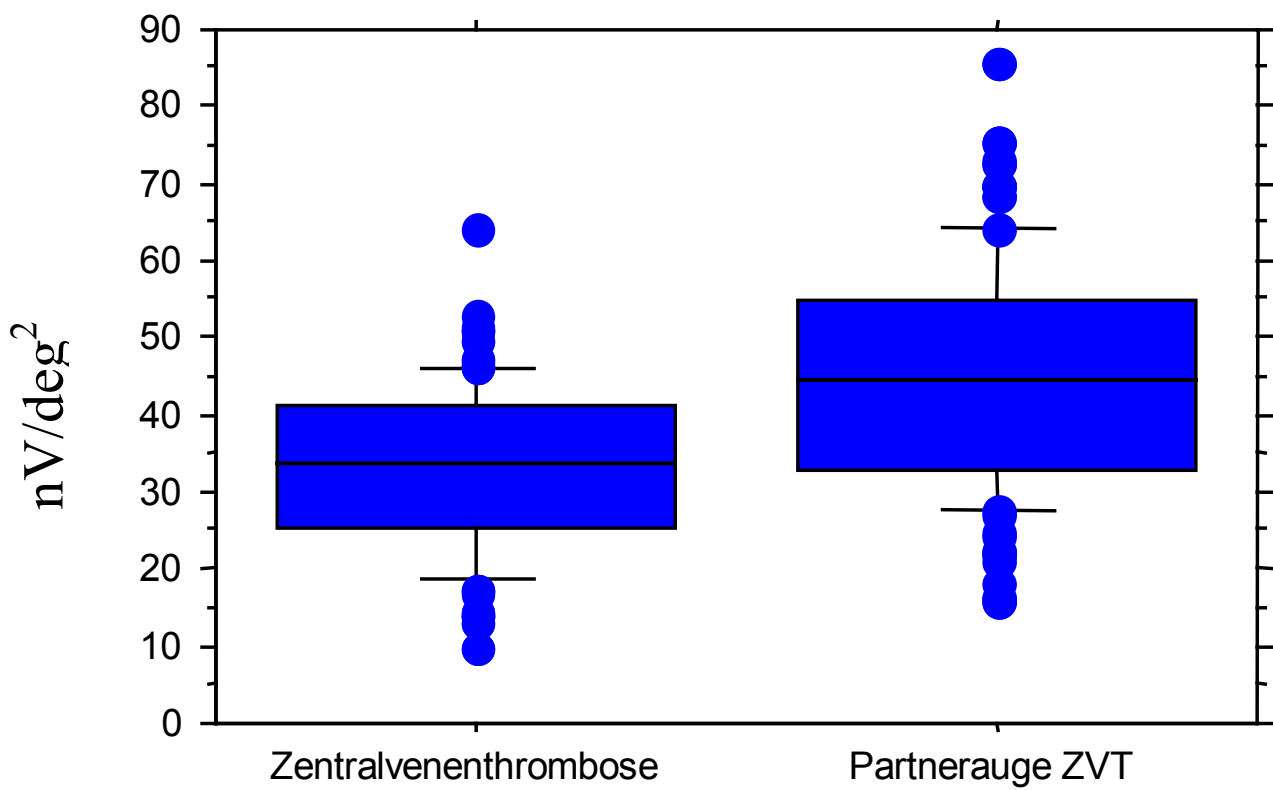
Gepaarter t-Test: signifikant $p < 0,0001$



Tab. 2: Amplitudendichte der b-Welle [nV/deg²]

	Mittelwert	Standardabweichung
Zentralvenenthrombose	33,2	10,6
Partnerauge	45,1	15,0

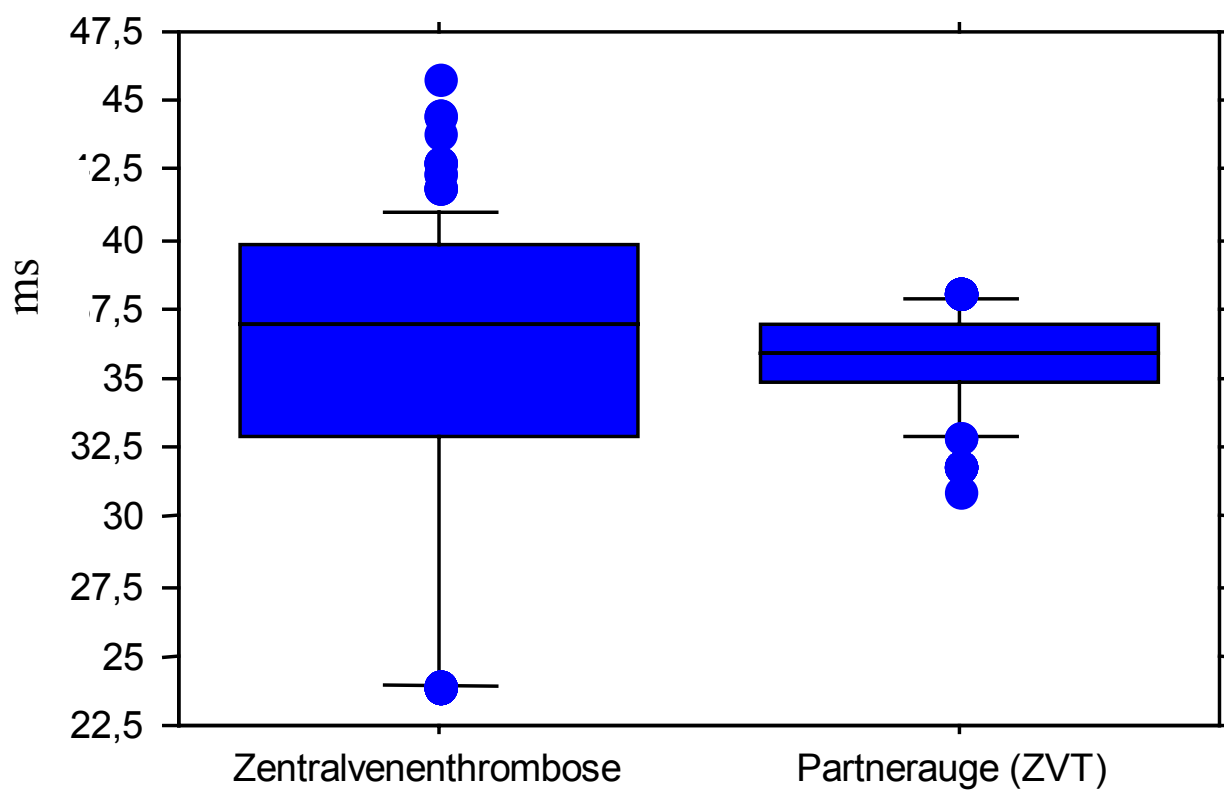
Gepaarter t-Test: signifikant $p < 0,0001$



Tab. 3: Latenz der b-Welle [ms]

	Mittelwert	Standardabweichung
Zentralvenenthrombose	35,10	6,25
Partnerauge	35,67	1,64

Gepaarter t-Test: nicht signifikant ($p = 0,28$)

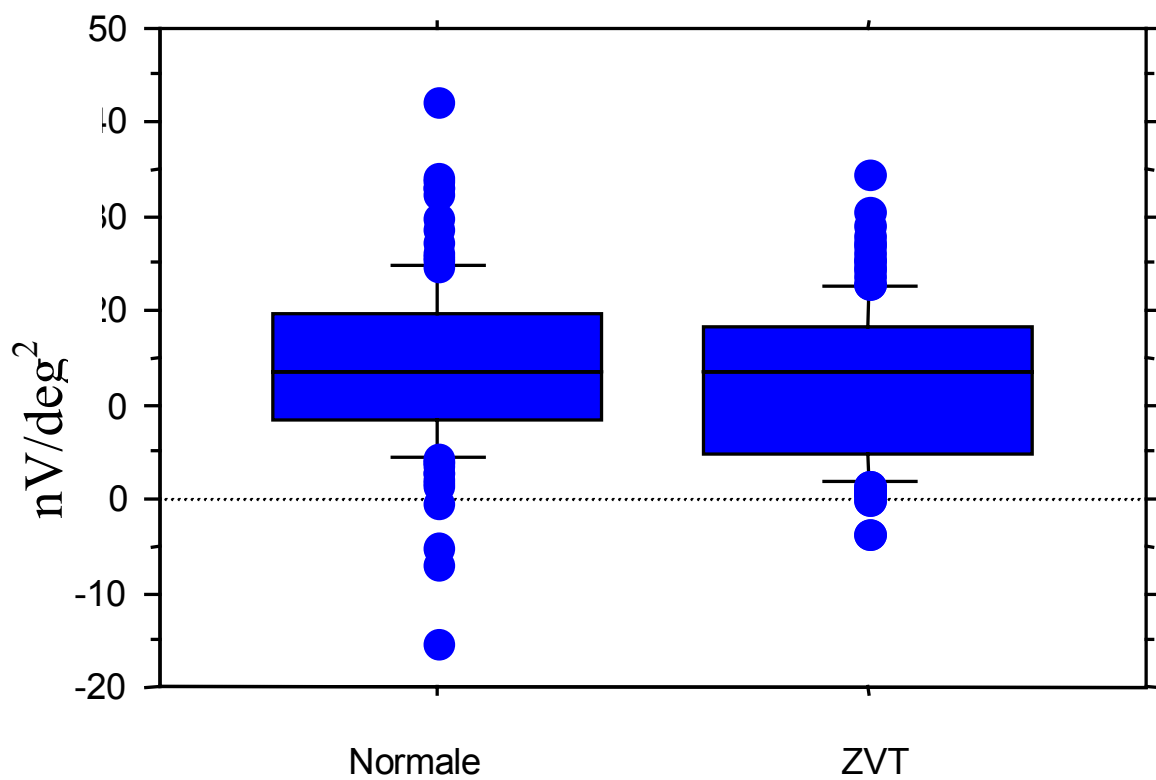


4.1.2. Vergleich mit Normalkollektiv

Tab. 4: Amplitudendichte der a-Welle [nV/deg²]

	Mittelwert	Standardabweichung
Zentralvenenthrombose	12,3	8,1
Normalkollektiv	19,1	8,6

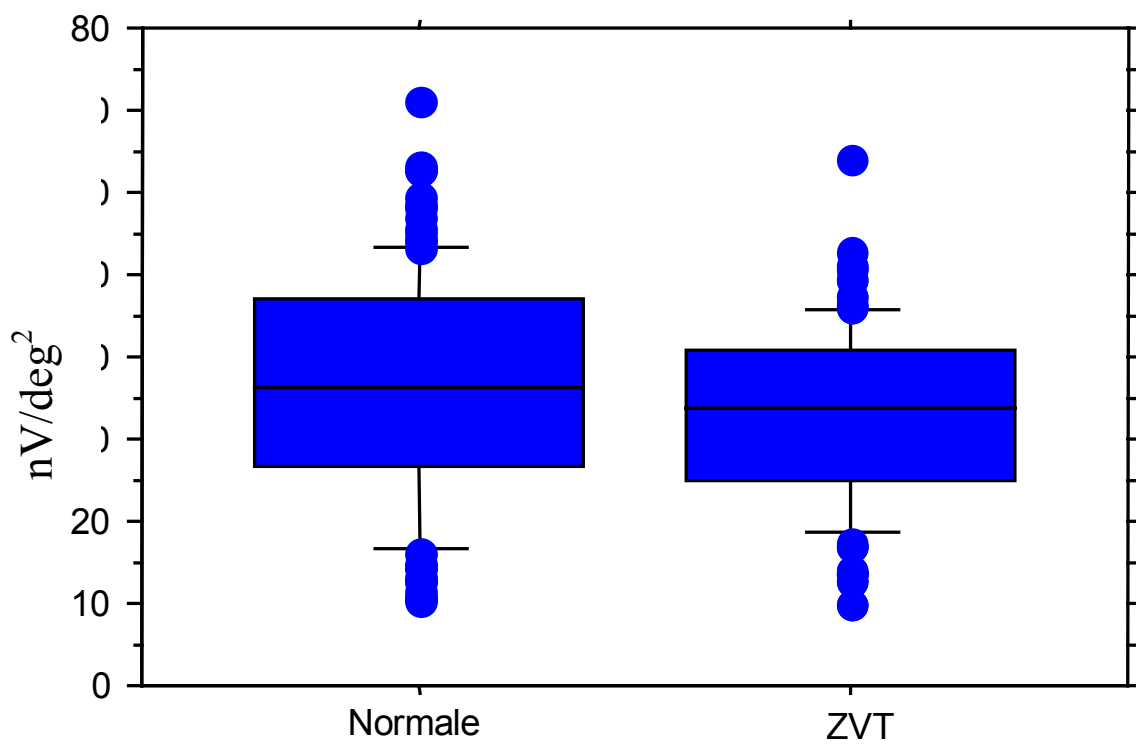
Ungepaarter t-Test: nicht signifikant ($p = 0,68$)



Tab. 5: Amplitudendichte der b-Welle [nV/deg²]

	Mittelwert	Standardabweichung
Zentralvenenthrombose	36,1	13,7
Normalkollektiv	33,2	10,6

Ungepaarter t-Test: nicht signifikant ($p = 0,04$)



Tab. 6: Latenz der b-Welle [ms]

	Mittelwert	Standardabweichung
Zentralvenenthrombose	41,0	10,0
Normalkollektiv	35,0	6,0

Ungepaarter t-Test: signifikant ($p < 0,0001$)

4.2. Astvenenverschuß

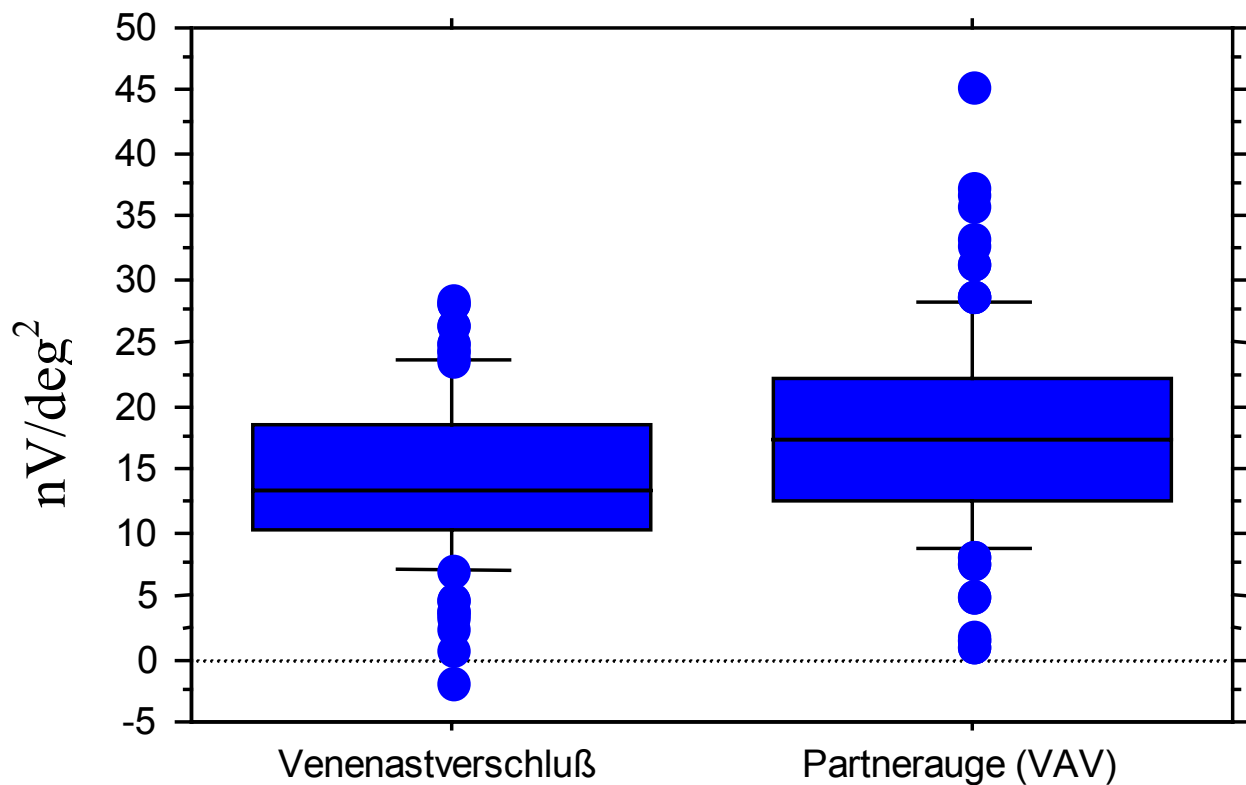
Bei den Patienten mit venösen Astverschlüssen zeigte sich ebenfalls eine im Vergleich zum Normalkollektiv tendentielle, im Vergleich zum Partnerauge jedoch hochsignifikante Verminderung der b-Wellen Amplitude ($p < 0,0001$). Eine Verkleinerung der a-Welle war nur im Vergleich zum Partnerauge festzustellen ($p < 0,0001$). Es zeigte sich eine hochsignifikante Verzögerung der b-Latenz im Vergleich zum Normalkollektiv.

4.2.1. Vergleich mit gesundem Partnerauge

Tab. 7: Amplitudendichte der a-Welle [nV/deg^2]

	Mittelwert	Standardabweichung
Venenastverschuß	14,2	6,3
Partnerauge	17,9	8,0

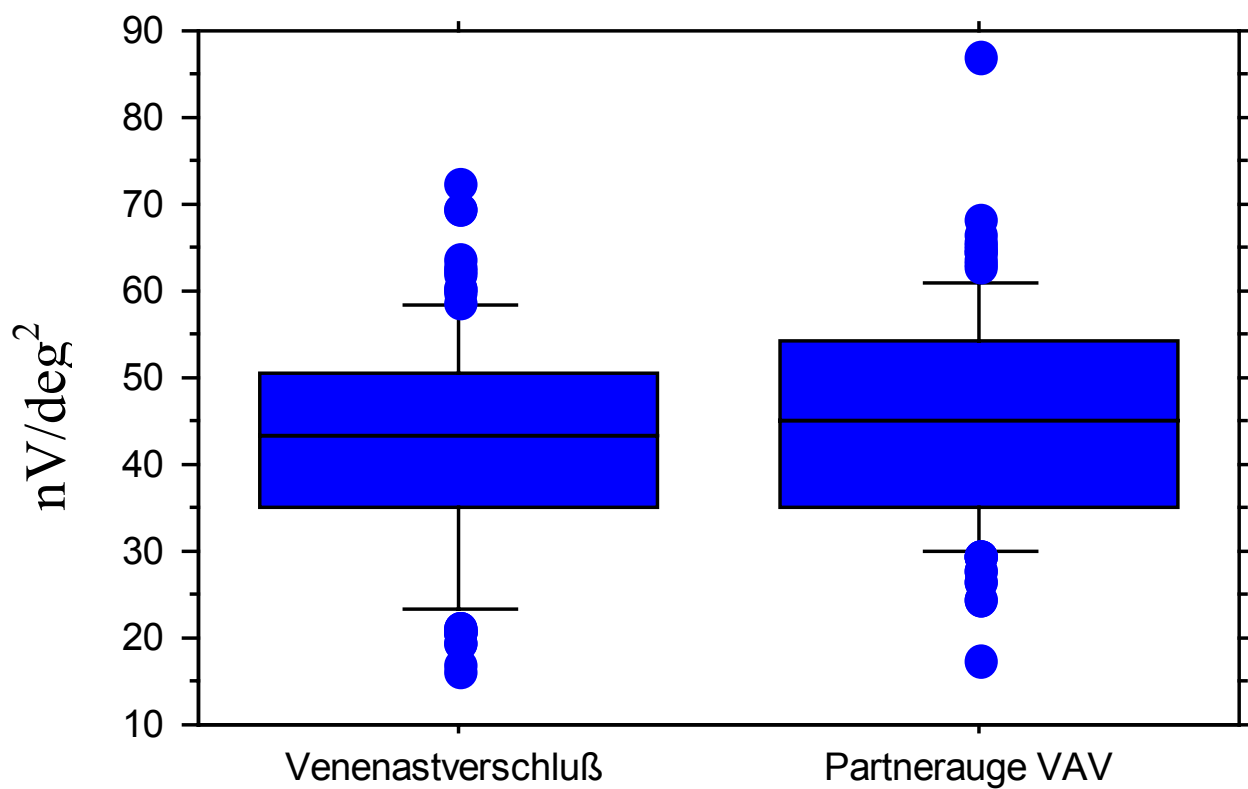
Gepaarter t-Test: signifikant ($p < 0,0001$)



Tab. 8: Amplitudendichte der b-Welle [nV/deg²]

	Mittelwert	Standardabweichung
Venenastverschluß	42,4	12,6
Partnerauge	44,9	12,2

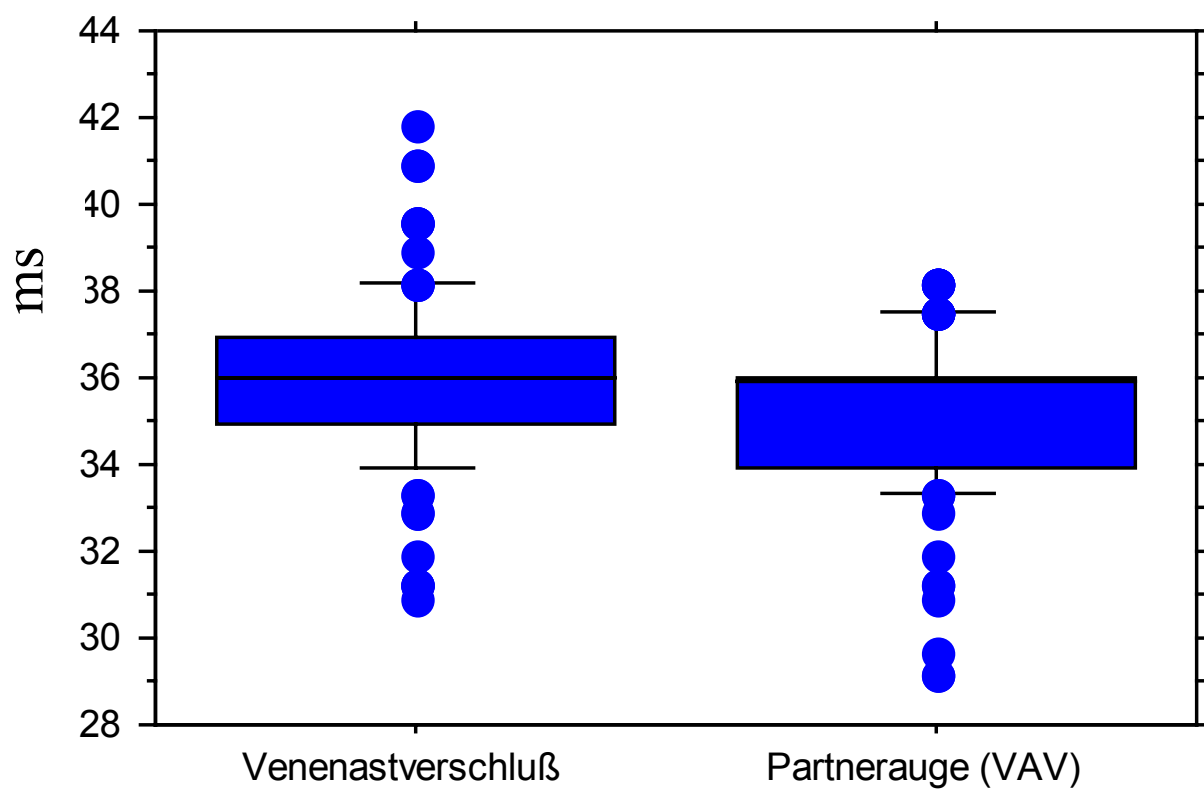
Gepaarter t-Test: nicht signifikant p=0,0326



Tab. 9: Latenz der b-Welle [ms]

	Mittelwert	Standardabweichung
Zentralvenenthrombose	35,85	2,01
Partnerauge	35,33	1,84

Gepaarter t-Test: nicht signifikant ($p = 0,0177$)

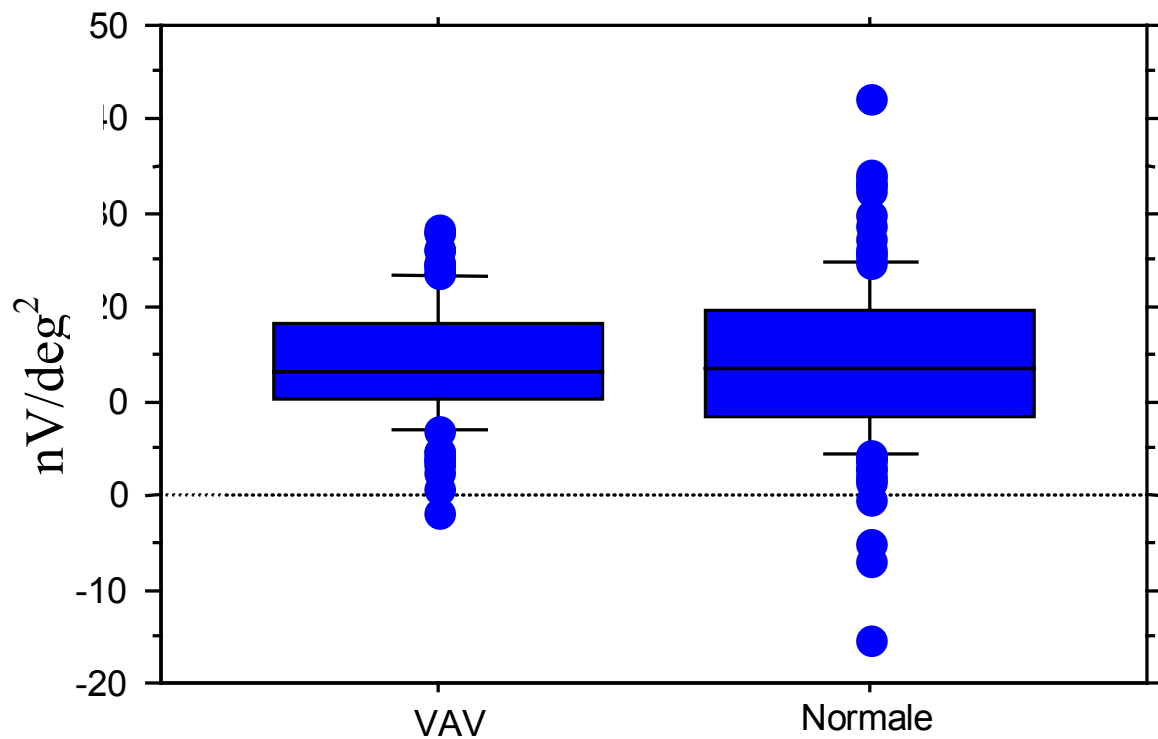


4.2.2. Vergleich mit Normalkollektiv

Tab. 10: Amplitudendichte der a-Welle [nV/deg²]

	Mittelwert	Standardabweichung
Venenastverschluß	14,2	6,3
Normalkollektiv	14,2	8,6

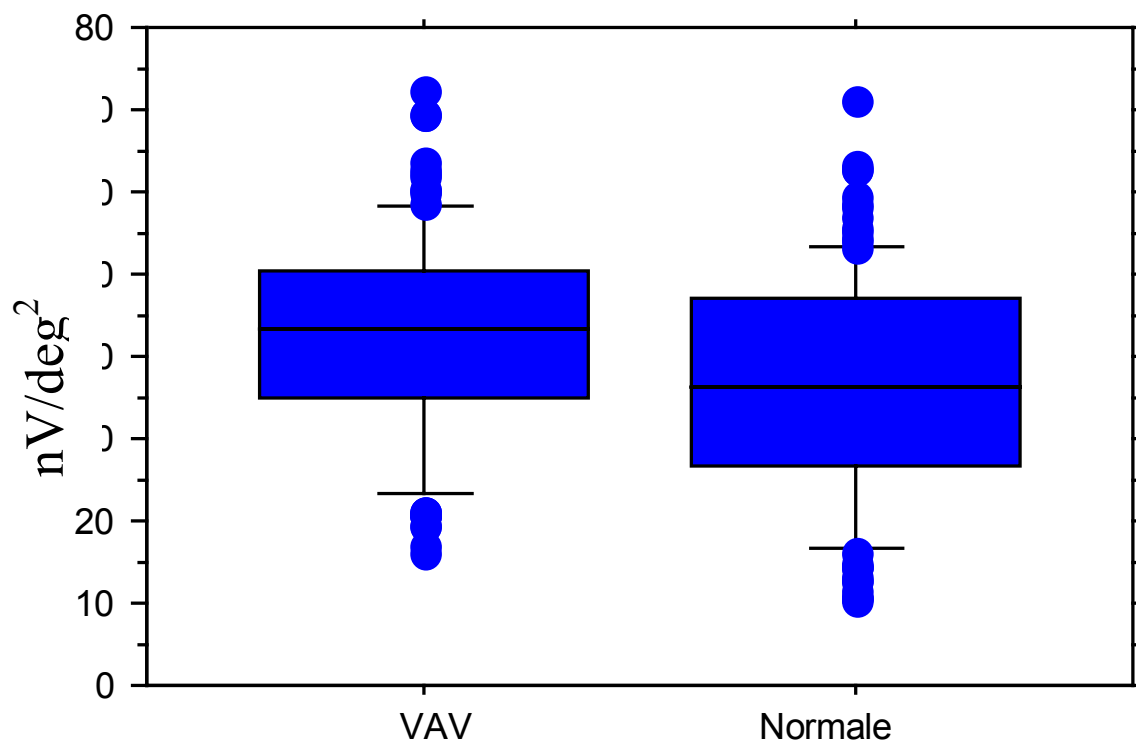
Ungepaarter t-Test: nicht signifikant



Tab. 11: Amplitudendichte der b-Welle [nV/deg²]

	Mittelwert	Standardabweichung
Venenastverschluß	42,4	12,6
Normalkollektiv	36,2	13,8

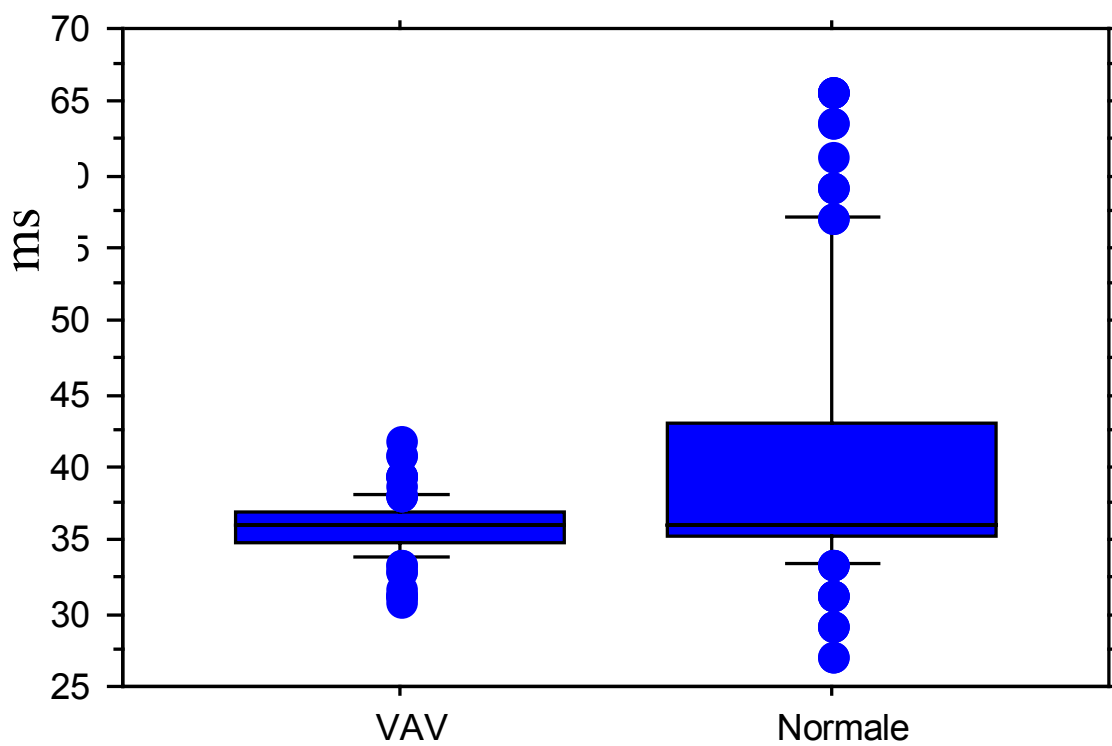
Ungepaarter t-Test: signifikant (p = 0,0004)



Tab. 12: Latenz der b-Welle [ms]

	Mittelwert	Standardabweichung
Venenastverschluß	35,85	2,0
Normalkollektiv	40,60	9,7

Ungepaarter t-Test: signifikant ($p < 0,0001$)



4.3. Astarterienverschuß

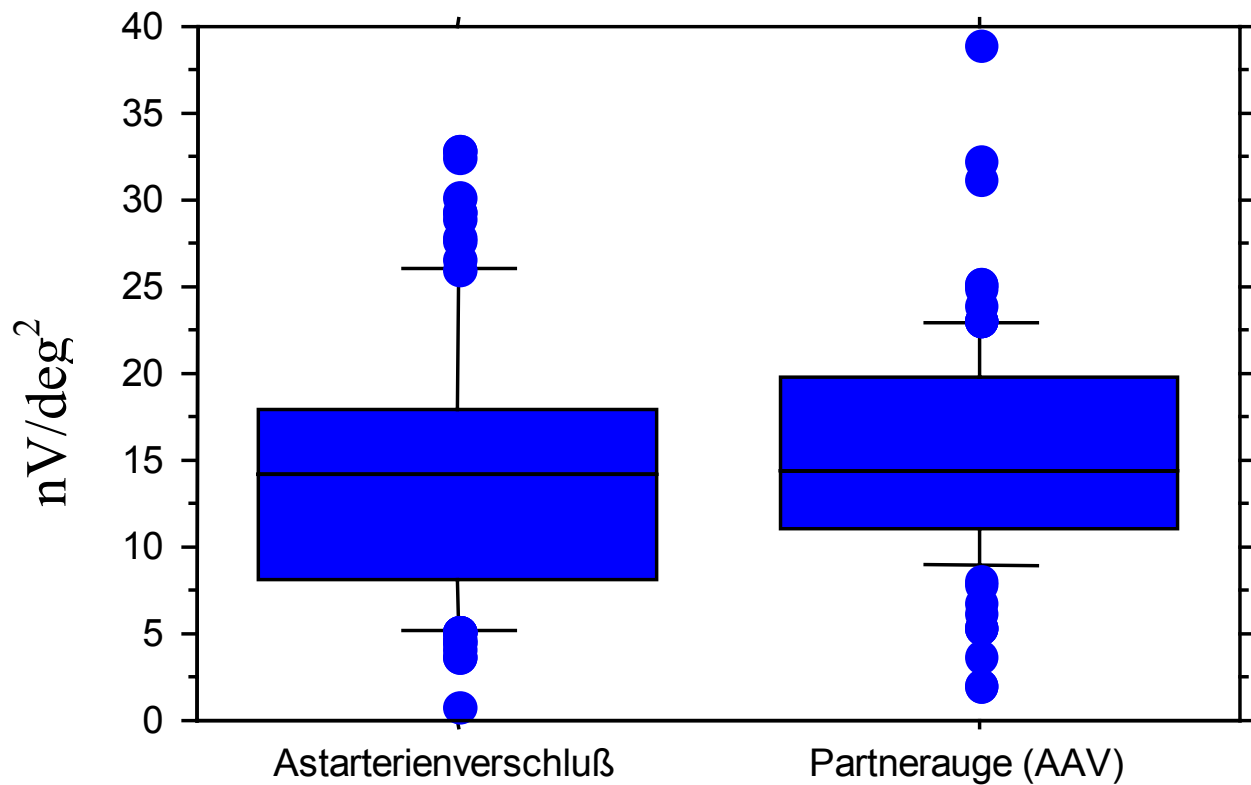
Bei unserem Patientenkollektiv mit arteriellen Astverschlüssen zeigten sich keine signifikanten Amplitudenveränderungen, jedoch ebenfalls eine signifikante Verzögerung der b-Latenz im Vergleich zum Normalkollektiv.

4.3.1. Vergleich mit gesundem Partnerauge

Tab. 13: Amplitudendichte der a-Welle [nV/deg²]

	Mittelwert	Standardabweichung
Astarterienverschuß	14,0	7,3
Partnerauge	15,4	6,1

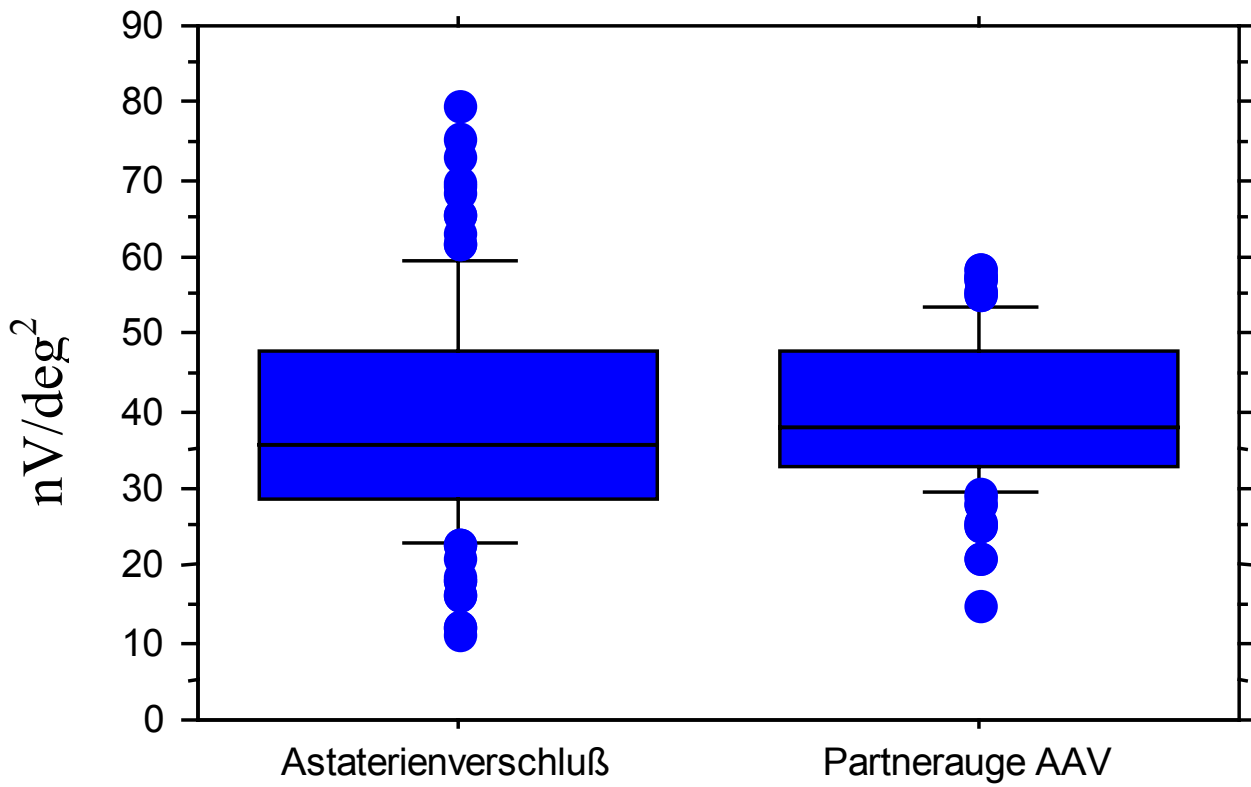
Gepaarter t-Test: nicht signifikant ($p < 0,082$)



Tab. 14: Amplitudendichte der b-Welle [nV/deg²]

	Mittelwert	Standardabweichung
Astaterienverschluß	38,9	14,6
Partnerauge	39,8	9,7

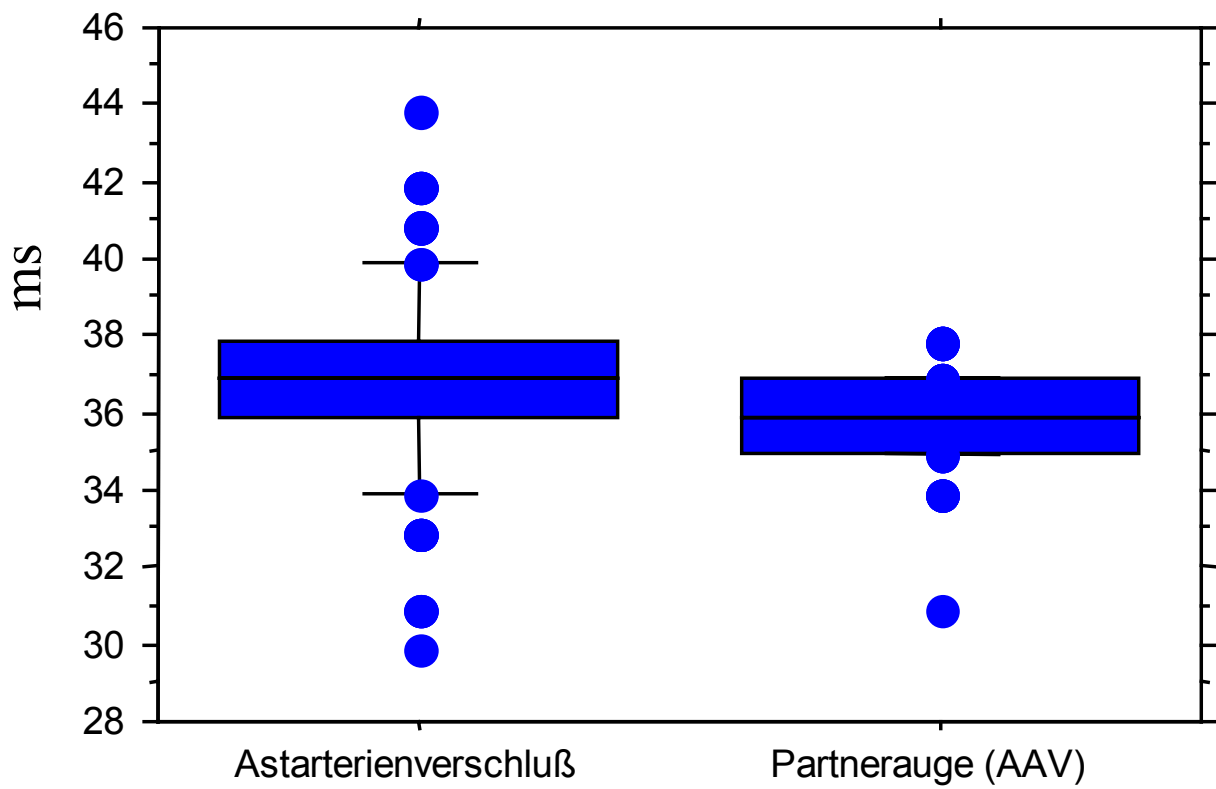
Gepaarter t-Test: nicht signifikant



Tab. 15: Latenz der b-Welle [ms]

	Mittelwert	Standardabweichung
Astarterienverschluß	36,64	2,41
Partnerauge	35,93	1,05

Gepaarter t-Test: signifikant ($p = 0,005$)

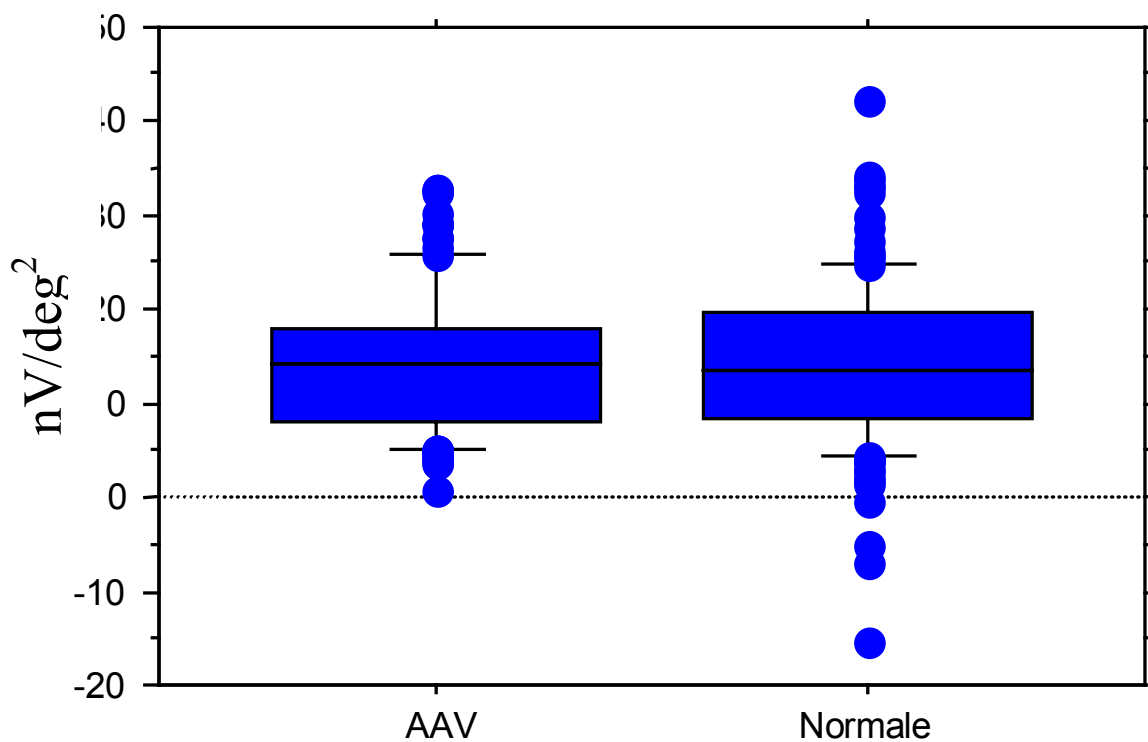


4.3.2. Vergleich mit Normalkollektiv

Tab. 16: Amplitudendichte der a-Welle [nV/deg²]

	Mittelwert	Standardabweichung
Astaterienverschluß	14,0	7,3
Normalkollektiv	14,2	8,6

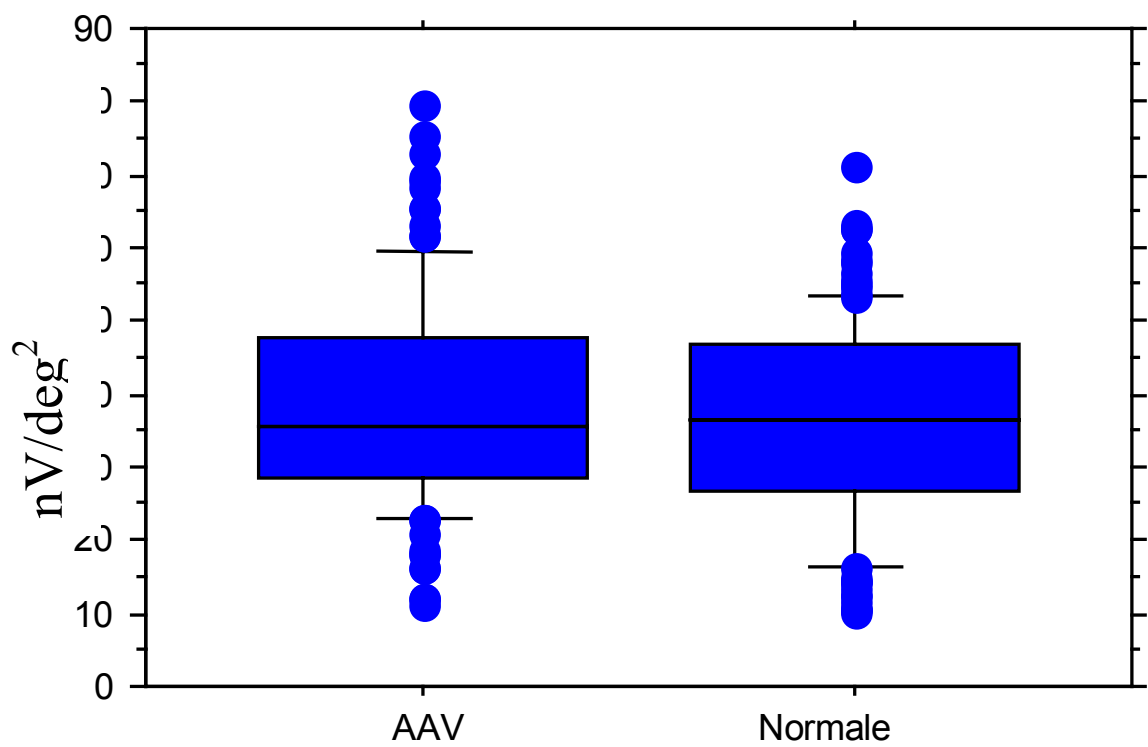
Ungepaarter t-Test: nicht signifikant



Tab. 17: Amplitudendichte der b-Welle [nV/deg²]

	Mittelwert	Standardabweichung
Astaterienverschluß	39,0	14,6
Normalkollektiv	36,2	13,8

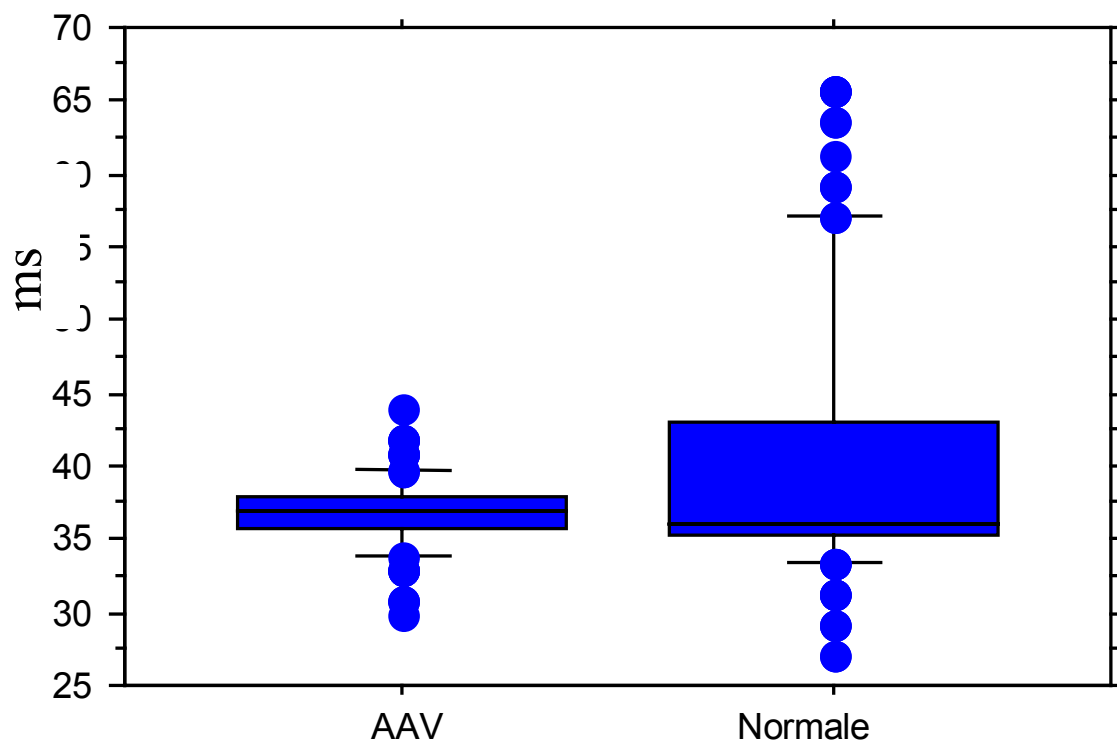
Ungepaarter t-Test: nicht signifikant ($p = 0,14$)



Tab. 18: Latenz der b-Welle [ms]

	Mittelwert	Standardabweichung
Astaterienverschluß	36,6	2,4
Normalkollektiv	40,6	9,8

Ungepaarter t-Test: signifikant ($p < 0,0001$)



5. Diskussion

Venöse Gefäßverschlüsse zählen zu den häufigsten retinalen Durchblutungsstörungen nach der diabetischen Retinopathie [40]. Wie bei allen retinalen Durchblutungsstörungen, bilden die Neovaskularisationen auch bei den venösen Verschlüssen eine ernste Komplikation. Die Identifikation von Risikopatienten für die Entwicklung einer Rubeosis iridis spielt bei der Zentralvenenthrombose eine besonders wichtige Rolle, wo etwa 20% der Fälle, die nicht mit panretinaler Laserkoagulation behandelt werden, in ein Neovaskularisationsglaukom übergehen [66].

Bis zu 82% der Fälle werden, je nach verwendeter Testmethode, als „ischämisch“ eingestuft [40]. Diese Methoden umfassten die Fluoreszenzangiographie [60;61], die Bestimmung von relativen afferenten Pupillendefekten [88;77] sowie das Colour Doppler Imaging [6], wobei die Quantifizierung von retinalen Ischämiearealen mithilfe der Fluoreszenzangiographie als Standardverfahren angesehen werden muß.

ERG-Veränderungen bei Patienten mit Zentralvenenthrombose wurde erstmals 1945 durch Karpe beschrieben (5, 809). Seitdem hat eine Vielzahl von Autoren ZVT-Patienten mit dem ERG untersucht. Dabei wurden unterschiedliche typische Veränderungen festgestellt; hinsichtlich der Bedeutung dieser einzelnen ERG-Veränderung als Prognoseparameter für Irisneovaskularisationen herrschen jedoch unterschiedliche Meinungen:

Bei einer Untersuchung von 149 ZVT-Patienten durch Hayreh [40] stellte sich heraus, dass eine subnormale Amplitude der b-Welle mit weniger als 60% bzw. mehr als einer Standardabweichung vom Normalmittelwert oder weniger als 64-69% im Vergleich zum gesunden Partnerauge den sensitivsten Parameter zur Unterscheidung von ischämischen und nicht-ischämischen Augen darstellt.

Sabates stellte 1983 fest, dass Patienten mit venösen Gefäßverschlüssen variable Veränderungen der a-Welle, jedoch immer eine signifikante, zur a-Wellenveränderung disproportionale Verkleinerung der Amplitude der a-Welle aufweisen, die sich in einem Abfall der b/a-Wellen Ratio ausdrücken lässt [82].

Diese Beobachtung wird dadurch erklärt, dass die a-Welle des ERG durch die Photorezeptoren in der Außenschicht der Retina erzeugt wird, während die b-Welle in den mittleren Schichten entsteht. Da die Versorgung der äußeren Retina durch den Aderhautkreislauf sichergestellt wird, sollten Störungen der retinalen Durchblutung die a-Welle nicht beeinträchtigen, im Gegensatz zur b-Welle, die von den durch den retinalen Kreislauf versorgten mittleren Zellschichten erzeugt wird.

Kaye und Harding fanden 1988 eine signifikante Verlängerung der Latenzzeit der b-Welle bei ZVT-Patienten im Vergleich zum Partnerauge, wobei die Latenzunterschiede bei Patienten, die im weiteren Verlauf eine Rubeosis iridis entwickelten, am ausgeprägtesten waren [49].

Studien über elektrophysiologische Untersuchungen bei Patienten mit arteriellen retinalen Gefäßverschlüssen sind in der Literatur deutlich seltener vertreten.

Yotsukura und Adachi berichteten 1993 über erniedrigte b-Amplituden bei unveränderten a-Amplituden bei Patienten mit Zentralarterienverschlüssen im Vergleich zum gesunden Partnerauge.

Trotz dieser und anderer Untersuchungen, die mehrere charakteristische Veränderungen in der Elektroretinographie bei retinalen Gefäßverschlüssen beschrieben und eine hohe prognostische Sensitivität hinsichtlich von ischämischen proliferativen Komplikationen festgestellt haben, hat sich die Elektrophysiologie auf diesem Gebiet bisher nicht gegenüber der Fluoreszenzangiographie durchsetzen können. Das mag daran liegen, dass das konventionelle photopische oder skotopische ERG nur eine unspezifische Summenantwort der gesamten Netzhautfunktion (der äußeren und mittleren Netzhautschichten) darstellt.

Seit den siebziger Jahren ist versucht worden, fokale Elektroretinogramme durch eine lokale Stimulation mit Beleuchtungsreizen aufzuzeichnen [84]. Diesen Versuchen standen jedoch ein äußerst niedriges Signal/Rauschverhältnis und eine intraokulare Streulichtentwicklung entgegen, die lange Untersuchungszeiten erforderlich machten und eine routinemäßige Anwendung und eine topographische Funktionsbeschreibung der Netzhaut ausschlossen.

Sutter und Tran stellten 1992 eine Methode vor, mit der bis zu 241 fokale ERGs (sog. multifokale ERGs) in einer Größenordnung von <1 deg simultan abgeleitet werden können [92]. Das Prinzip besteht in der Stimulierung der Netzhaut durch ein schachbrettartiges Muster, dessen einzelne Felder jeweils in einer pseudorandomisierten Reihenfolge, die durch die sogenannte M-Sequenz gesteuert wird, entsprechende Areale der Retina durch Hell- bzw. Dunkelphasen reizen. Die Reaktionen, die in den einzelnen Netzhautarealen hervorgerufen werden, können mithilfe einer Kreuzkorrelationsfunktion aus dem von der Hornhaut abgeleiteten Summenpotential extrahiert werden [93]. Durch die simultane Aufzeichnung entfallen die überlangen Untersuchungszeiten, die beim fokalen ERG eine topographische (sequentiell erstellte) Analyse verbieten. So dauert die Ableitung eines mERG der Auflösung 61 Felder etwa 8 Minuten. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis wird dabei durch Mehrfachmessungen und Mittelwertbildung (Averaging) verbessert. Die einzelnen Felder werden im Laufe einer Untersuchungsreihe gleich oft auf hell und dunkel geschaltet; die mittlere Helligkeit des Reizfeldes bleibt konstant. Dadurch wird das Problem der Reaktionsbildung durch Streulicht im Auge vermindert. Nach anfänglichen Unklarheiten darüber, von welchen Zelltypen und Mechanismen die beim multifokalen ERG ableitbaren Kurvenverläufe mit erstem negativem und zweitem positivem Extremum hervorgerufen werden [53;58;95], haben kürzliche Untersuchungen darauf hingewiesen, daß sie der a- und b-Welle bei der Ganzfeld-Elektroretinographie entsprechen, indem nachgewiesen werden konnte, daß ähnliche Veränderungen der Untersuchungsparameter bei mERG und Ganzfeld-ERG, wie z.B.

Blitzintensität und Beleuchtungsstärke des Hintergrundfeldes, ähnliche Latenzveränderungen hervorrufen [46].

Es ergibt sich zunächst die Frage, ob die bisher bei der konventionellen Elektroretinographie beobachteten typischen Veränderungen bei Augen mit retinalen Gefäßverschlüssen auch beim multifokalen ERG nachweisbar sind.

Bei den Patienten mit Zentralvenenthrombose zeigte sich eine im Vergleich zum Normalkollektiv tendentielle, im Vergleich zum gesunden Partnerauge signifikante Verminderung der Amplitude von a und b-Welle ($p < 0,0001$). Eine selektive stärkere Beeinträchtigung der b-Welle im Sinne einer erniedrigten b/a-Wellen Ratio ließ sich nicht nachweisen.

Bei den Patienten mit venösen Astverschlüssen zeigte sich ebenfalls eine im Vergleich zum Normalkollektiv tendentielle, im Vergleich zum Partnerauge jedoch hochsignifikante Verminderung der b-Wellenamplitude ($p < 0,0001$). Eine Verkleinerung der a-Welle war nur im Vergleich zum Partnerauge festzustellen ($p < 0,0001$).

Bei unserem Patientenkollektiv mit arteriellen Astverschlüssen zeigten sich keine signifikanten Amplitudenveränderungen.

Bei allen drei Patientengruppen zeigten sich hochsignifikante Verzögerungen der Latenz der b-Welle ($p < 0,0001$).

Aufbauend auf diesen Ergebnissen müssen zukünftige Untersuchungen zeigen, ob anhand der typischen MF-ERG-Veränderungen bei retinalen Gefäßverschlüssen, z.B. anhand des Ausmaßes der Amplitudenverminderung bzw. der Latenzverzögerung im Vergleich zum Partnerauge, eine Differenzierung von ischämischen und nicht-ischämischen Fällen bzw. eine Prognose von neovaskularisatorischen Komplikationen möglich ist, und ob diese Methode der derzeit etablierten, jedoch invasiveren Methode der Fluoreszenzangiographie ebenbürtig sein kann.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die zentrale Netzhautfunktion von Patienten mit retinalen Gefäßverschlüssen wie Zentralvenenthrombose, Venenastverschuß und arteriellen Verschlüssen zu untersuchen und quantifizieren. Dazu wurden insgesamt 23 Patienten mit dem multifokalen Elektretinogramm untersucht, und die charakteristischen Parameter des Kurvenverlaufs beim MF-ERG wie Amplitude von a- und b-Welle sowie die Latenz der b-Welle mit dem gesunden Partnerauge sowie mit einem Normalkollektiv verglichen.

Bei den Patienten mit Zentralvenenthrombose zeigte sich eine im Vergleich zum Normalkollektiv tendentielle, im Vergleich zum gesunden Partnerauge signifikante Verminderung der Amplitude von a und b-Welle ($p < 0,0001$). Eine selektive stärkere Beeinträchtigung der b-Welle im Sinne einer erniedrigten b/a-Wellen Ratio ließ sich nicht nachweisen.

Bei den Patienten mit venösen Astverschlüssen zeigte sich ebenfalls eine im Vergleich zum Normalkollektiv tendentielle, im Vergleich zum Partnerauge jedoch hochsignifikante Verminderung der b-Wellenamplitude ($p < 0,0001$). Eine Verkleinerung der a-Welle war nur im Vergleich zum Partnerauge festzustellen ($p < 0,0001$).

Bei unserem Patientenkollektiv mit arteriellen Astverschlüssen zeigten sich keine signifikanten Amplitudenveränderungen.

Bei allen drei Patientengruppen zeigten sich hochsignifikante Verzögerungen der Latenz der b-Welle ($p < 0,0001$).

Aufbauend auf diesen Ergebnissen müssen zukünftige Untersuchungen zeigen, ob anhand der typischen MF-ERG-Veränderungen bei retinalen Gefäßverschlüssen, z.B. anhand des Ausmaßes der Amplitudenverminderung bzw. der Latenzverzögerung im Vergleich zum Partnerauge, eine Differenzierung von ischämischen und nicht-ischämischen Fällen bzw. eine Prognose von neovaskularisatorischen Komplikationen möglich ist, und ob diese Methode der derzeit etablierten, jedoch invasiveren Methode der Fluoreszenzangiographie ebenbürtig sein kann.

7. Literatur

1. Alexandridis E, Krastel H. Elektrodiagnostik in der Ophthalmologie. 2. Auflage. Springer Verlag;1997
2. Apple D. J., Naumann G. O. H.: Embryologie, Anatomie und Untersuchungstechnik. In: Naumann G. O. H.: Pathologie des Auges. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York. (1980), 3 1-39
3. Arruga J, Sanders MD. Ophthalmologic findings in 70 patients with evidence of retinal embolism. *Ophthalmology*. 1982 Dec;89(12):1336-47. PMID: 7162779 [PubMed - indexed for MEDLINE]
4. Asher H. The electroretinogram of the blind spot. *J Physiol* 1996; 37: 12-40
5. Baseler HA, Schneck ME, Sutter EE. Contributions of different receptor populations to multi-focal ERGs and VEPs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: S1061
6. Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler flow imaging in central retinal vein occlusion: a new diagnostic technique? *Radiology*. 1993 Jun;187(3):847-50. PMID: 8497643 [PubMed - indexed for MEDLINE]
7. Bearnse MA, Jr., Sutter EE. Imaging localized retinal dysfunction with the multifocal electroretinogram. *J Opt Soc Am A* 1996; 13: 634-40
8. Bearnse MA, Sutter EE, Smith DN, Rose SJ. Early detection of macular dysfunction in the topography of the electroretinogram. *Vision Science and its Applications* 1995; 1: 318-321
9. Benninghoff A. Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen, 14., völlig neubearbeitete Auflage. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1985
10. Birch DG, Anderson JL. Standardized full-field electroretinography. Normal values and their variation with age. *Arch Ophthalmol* 1992; 10: 1571-6

11. Brown B, Yap MK. Contrast and luminance as parameters defining the output of the VERIS topographical ERG. *Ophthalmic Physiol Opt* 1996; 16: 42-8
12. Brown GC, Magargal LE. Central retinal artery obstruction and visual acuity. *Ophthalmology*. 1982 Jan;89(1):14-9. PMID: 7070767 [PubMed - indexed for MEDLINE]
13. Brown GC. Retinal artery obstructive disease. In: Schachat AP, Murphy RB, Patz A, eds. *Medical retina*, Vol. 2 of Ryan SJ, ed. *Retina*. St. Louis: CV Mosby; 1989:73:1361-77.
14. Chabanel A., Glacet- Bernard A., Lelong F., Taccoen A., Coscas O., Samama M. M.: Increased red blood cell aggregation in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 75 (1990), 127-131
15. Clarkson J. O.: Central retinal vein occlusion. In: Stephen J. Ryan: *Retina*. 2 (1989), 421-426
16. Coats O.: A case of thrombus of the central vein pathologically examined. *Trans Ophthalmol*. 24 (1904), 161-173
17. Coats G.: Der Verschluss der Zentralvene der Retina. Eine Übersicht über 36 pathologisch-anatomisch untersuchte Fälle. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 86(1913), 386-393
18. Crock G.: Kapillaren der Makula und Fovea der menschlichen Retina. *Klin Mbl Augenheilk*. 171 (1977), 53-59
19. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 1990; 292: 497-523
20. Daicker B.: Pathologische Anatomie der arteriellen und venösen Gefäßverschlüsse in der Netzhaut. *Klin Mbl Augenheilk*. 170 (1977), 198-211
21. Danisevskis P., Hansen L. L., Arntz H. R., Hövener O., Wiederholt M.: Die Behandlung der Zentralvenenokklusion mit isovolämischer Hämodilution und Photokoagulation. *Fortschr Ophthalmol*. 80(1983), 173-175

22. David R., Zangwill L., Badarna M., Yassur Y.: Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica*, Basel. 197 (1988), 69-74
23. Duker JS, Brown GC. Neovascularization of the optic disc associated with obstruction of the central retinal artery. *Ophthalmology*. 1989 Jan;96(1):87-91. PMID: 2465522 [PubMed - indexed for MEDLINE]
24. Duker JS, Brown GC. The efficacy of panretinal photocoagulation for neovascularization of the iris after central retinal artery obstruction. *Ophthalmology*. 1989 Jan;96(1):92-5. PMID: 2465523 [PubMed - indexed for MEDLINE]
25. Duker JS, Sivalingam A, Brown GC, Reber R. A prospective study of acute central retinal artery obstruction. The incidence of secondary ocular neovascularization. *Arch Ophthalmol*. 1991 Mar;109(3):339-42. PMID: 1706177 [PubMed - indexed for MEDLINE]
26. Elman M. J., Bhatt A. K., Quinlan P. M., Enger C.: The risk for systemic vascular disease and mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 97 (1990), 1543-1548
27. Elman M. J.: Systemic associations of retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol Clin*. 31(1991), 15-22
28. Favilla I., Stubbs K., Kowal L.: Abnormal fibrinolysis in retinal vein occlusion. *Australian J Ophthalmol*. 9(1981), 213-218
29. Fineman MS, Savino PJ, Federman JL, Eagle RC Jr. Branch retinal artery occlusion as the initial sign of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*. 1996 Sep;122(3):428-30. PMID: 8794719 [PubMed - indexed for MEDLINE]
30. Finkelstein D.: Laser treatment of branch and central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol Clin*. 30(1990), 84-88

31. Golub BM, Sibony PA, Collier BS. Protein S deficiency associated with central retinal artery occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1990 Jul;108(7):918. No abstract available. PMID: 2142417 [PubMed - indexed for MEDLINE]
32. Graham E. M.: The investigation of patients with retinal vascular occlusion. *Eye.* 4(1990). 464-468
33. Green W. R., Chan O., Hutchins G. M., Terry J. M.: Central retinal vein occlusions: A prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina.*1(1981), 27-55
34. Greven CM, Slusher MM, Weaver RG. Retinal arterial occlusions in young adults. *Am J Ophthalmol.* 1995 Dec;120(6):776-83. PMID: 8540551 [PubMed - indexed for MEDLINE]
35. Hansen L. L., Danisevskis P., Arntz H.R., Hövener G., Wiederholt M.: A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol.* 69 (1985), 108-116
36. Hayreh SS., van Heuren, W. A.J., Hayreh, M. S.: Experimental retinal vascular occlusion I. Pathogenesis of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 96(1978), 311-323
37. Hayreh SS.: An experimental study of the central retinal vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 84 (1964), 586-595
38. Hayreh SS.: So-called "Central retinal vein occlusion". II. Venous stasis retinopathy. *Ophthalmologica, Basel.* 172 (1976). 14-37
39. Hayreh SS.: Submacular choroidal vascular pattern. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 192(1974), 181-196
40. Hayreh SS, Podhajsky P. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion. II. Occurrence in central and branch retinal artery occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1982 Oct;100(10):1585-96. Review. PMID: 6182865 [PubMed - indexed for MEDLINE]
41. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular

neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983 May;90(5):488-506. Review. PMID: 6192376 [PubMed - indexed for MEDLINE]

42. Hayreh SS, Weingeist TA. Experimental occlusion of the central artery of the retina. I. Ophthalmoscopic and fluorescein fundus angiographic studies. *Br J Ophthalmol*. 1980 Dec;64(12):896-912. PMID: 7448143 [PubMed - indexed for MEDLINE]
43. Hayreh SS, Weingeist TA. Experimental occlusion of the central artery of the retina. IV: Retinal tolerance time to acute ischaemia. *Br J Ophthalmol*. 1980 Nov;64(11):818-25. PMID: 7426553 [PubMed - indexed for MEDLINE]
44. Heckenlively JR, Arden GB. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. St. Louis: Mosby, 1991; 101-111
45. Hood DC, Holopigian K, Greenstein V, Seiple W, Li J, Sutter EE, Carr RE. Assessment of local retinal function in patients with retinitis pigmentosa using the multi-focal ERG technique. *Vision Res* 1998; 38: 163-79
46. Hood DC, Seiple W, Holopigian K, Greenstein V. A comparison of the components of the multifocal and full-field ERGs. *Vis Neurosci* 1997; 14: 533-44
47. Jayle GE, Boyer RL, Saracco JB. *La Myopie, L'électroretinographie*. Paris: Masson & Cie, 1965; 965-969
48. Kanski JJ. *Clinical ophthalmology. A clinical approach*: Butterworth-Heinemann, 1989
49. Kaye SB, Harding SP. Early electroretinography in unilateral central retinal vein occlusion as a predictor of rubeosis iridis. *Arch Ophthalmol*. 1988 Mar;106(3):353-6. PMID: 2449883 [PubMed - indexed for MEDLINE]
50. Keating D, Parks S, Evans AL, Williamson TH, Elliott AT, Jay JL. The effect of filter bandwidth on the multifocal electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 1996; 92: 291-300
51. Kohner E. M.: Central retinal vein occlusion: natural history, associated medical conditions and treatment. *Bull Soc belge Ophthalmol*. 201 (1982), 1-13

52. Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Ito Y, Tanikawa A. [Normal values of retinal response densities in multifocal electroretinogram]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996; 100: 810-6
53. Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Tanikawa A. Clinical evaluation of multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 2146-50
54. Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Tanikawa A. Recording multifocal electroretinograms with fundus monitoring. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 1049-52
55. Kretschmann U, Gendo K, Seeliger M, Zrenner E. Multifocal ERG recording by the VERIS technique and its clinical applications. *Dev Ophthalmol* 1997; 29: 8-14
56. Kretschmann U, Gendo K, Wilhelm H, Schiefer U, Hettessheimer H, Zrenner E. Objektivierung von Gesichtsfelddefekten mit Hilfe der multifokalen Elektroretinographie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 212: 40-9
57. Kretschmann U, Ruther K, Usui T, Zrenner E. ERG campimetry using a multi-input stimulation technique for mapping of retinal function in the central visual field. *Ophthalmic Res* 1996; 28: 303-11
58. Kretschmann UH, Ruether KW, Zrenner E. Observations regarding the waveform of the ERG recorded with the m-sequence stimulation technique. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: S346
59. Kreyszig E. *Statistische Methoden und ihre Anwendung*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 1979
60. Laatikainen L, Blach RK. Behaviour of the iris vasculature in central retinal vein occlusion: a fluorescein angiographic study of the vascular response of the retina and the iris. *Br J Ophthalmol*. 1977 Apr;61(4):272-7. PMID: 857872 [PubMed - indexed for MEDLINE]
61. Laatikainen L, Kohner EM. Fluorescein angiography and its prognostic significance in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1976 Jun;60(6):411-8. PMID: 952814 [PubMed - indexed for MEDLINE]

62. Lang G. E., Händel A.: Klinische und fluoreszenzangiographische Veränderungen bei Patienten mit retinalen Zentralvenenthrombosen. Eine unizentrische Studie über 125 Patienten. *Klin Mbl Augenheilk.* 201 (1992), 302-308
63. Matsui Y, Katsumi O, Mehta MC, Hirose T. Correlation of electroretinographic and fluorescein angiographic findings in unilateral central retinal vein obstruction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994 Aug;232(8):449-57. PMID: 7926880 [PubMed - indexed for MEDLINE]
64. Meyer J. G.: *Labormedizin.* Deutscher Ärzte-Verlag Köln. (1990)
65. Michel J.: Die spontane Thrombose der Vena centralis des Opticus. *Graefes Arch Ophthalmol.* 24 (1878), 37-70
66. Minturn J, Brown GC. Progression of nonischemic central retinal vein obstruction to the ischemic variant. *Ophthalmology.* 1986 Sep;93(9):1158-62. PMID: 3808627 [PubMed - indexed for MEDLINE]
67. Mohidin N, Yap MK, Jacobs RJ. The repeatability and variability of the multifocal electroretinogram for four different electrodes. *Ophthalmic Physiol Opt* 1997; 17: 530-5
68. Nagatomo A, Nao-i N, Maruiwa F, Arai M, Sawada A. Multifocal electroretinograms in normal subjects. *Jpn J Ophthalmol* 1998; 42: 129-35
69. Newman EA, Frishman LJ. The b-Wave. In: Heckenlively JR, Arden GB, eds. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision.* St. Louis: Mosby, 1991; 101-111
70. Palmowski AM, Sutter EE, Bearnse MA, Jr., Fung W. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2586-96
71. Parks S, Keating D, Evans AL, Williamson TH, Jay JL, Elliott AT. Comparison of repeatability of the multifocal electroretinogram and Humphrey perimeter. *Doc Ophthalmol* 1996; 92: 281-9

72. Parks S, Keating D, Williamson TH, Evans AL, Elliott AT, Jay JL. Functional imaging of the retina using the multifocal electroretinograph: a control study. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 831-4
73. Paton A., Rubinstein K., Smith V. H.: Arterial insufficiency in retinal venous occlusion. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 84 (1964), 559-585
74. Peduzzi M., Debbia A., Guerrieri F., Bolzani R.: Abnormal blood rheology in retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 224 (1986), 83-85
75. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 256., neu bearbeitete Auflage. Berlin, New York: de Gruyter, 1990
76. Quinlan P. M., Elman M. J., Bhatt A. K., Mardesich P., Enger C.: The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 110 (1990), 118-123
77. Ramsay A, Williamson TH, Parks S, Keating D. Crossed polarising filters to measure relative afferent pupillary defects: reproducibility, correlation with neutral density filters and use in central retinal vein occlusion. *Eye.* 1995;9 (Pt 5):624-8. PMID: 8543084 [PubMed - indexed for MEDLINE]
78. Rath E. Z., Frank R. N., Shin D. H., Kirn C.: Risk factors for retinal vein occlusions. *Ophthalmology.* 99(1992), 509-514
79. Reim M. *Augenheilkunde.* 4., durchgesehene und ergänzte Auflage. Stuttgart: Enke, 1993
80. Riede U. N., Schaefer H. E., Wehner H.: *Allgemeine und spezielle Pathologie.* Georg Thieme Verlag Stuttgart. (1989)
81. Ring C. P., Pearson T. C., Sanders M. D., Wetherley-Mein G.: Viscosity and retinal vein thrombosis. *Br J Ophthalmol.* 60 (1976), 397-4 10
82. Sabates R, Hirose T, McMeel JW. Electroretinography in the prognosis and classification of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1983 Feb;101(2):232-5. PMID: 6824467 [PubMed - indexed for MEDLINE]

83. Sachs L. *Angewandte Statistik*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1984
84. Sandberg MA, Ariel M. A hand-held two channel stimulator ophthalmoscope. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1881-1882
85. Schatz H., Fong A. C. O., McDonald R., Johnson R. N., Joffe L., Wilkinson C. P., de Laey J.-J., Yannuzzi L. A., Wendel R. T., Joondeph B. C., Angioletti L. V., Meredith T. A.: Cilioretinal artery occlusion in young adults with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 98 (1991), 594-601
86. Schmidt RF, Thews G. *Physiologie des Menschen*. 24. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1990
87. Seeliger MW, Kretschmann UH, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E. Implicit time topography of multifocal electroretinograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 718-23
88. Servais GE, Thompson HS, Hayreh SS. Relative afferent pupillary defect in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1986 Mar;93(3):301-3. PMID: 2422618 [PubMed - indexed for MEDLINE]
89. Sharma S, Naqvi A, Sharma SM, Cruess AF, Brown GC. Transthoracic echocardiographic findings in patients with acute retinal arterial obstruction. A retrospective review. *Retinal Emboli of Cardiac Origin Group. Arch Ophthalmol*. 1996 Oct;114(10):1189-92. PMID: 8859076 [PubMed - indexed for MEDLINE]
90. Solomon SM, Solomon JH. Bilateral central retinal artery occlusions in polyarteritis nodosa. *Ann Ophthalmol*. 1978 Apr;10(5):567-9. PMID: 28059 [PubMed - indexed for MEDLINE]
91. Spitznas M., Bornfeld N.: The architecture of the most peripheral retinal vessels. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 203 (1977), 217-229
92. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res* 1992; 32: 433-46

93. Sutter EE. The fast m-transform: A fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. *Soc Ind Appl Math Journal on Computing* 1991; 20: 686-694
94. Suzuki S, Horiguchi M, Tanikawa A, Miyake Y, Kono M. Effect of age on short-wavelength sensitive cone electroretinogram and long- and middle-wavelength sensitive cone electroretinogram. *Jpn J Ophthalmol* 1998; 42: 424-430
95. Usui S, Nagasaka E. Spatial distribution of local flash electroretinogram by multi-input stimulation. *Doc Ophthalmol* 1994; 88: 57-63
96. Verhoeff F. H.: Obstruction of the central retinal vein. *Ophthalmol Rev.* 25 (1906), 353-357
97. Verhoeff F. N.: Effect of chronic glaucoma on the central retinal vessels. *Arch Ophthalmol.* 42(1913), 145
98. Webb RH, Hughes GW, Delori FC. Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope. *Applied Optics* 1987; 26: 1492-1499
99. Weleber RG. The effect of age on human cone and rod ganzfeld electroretinograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20:392-399
100. Werner MS, Latchaw R, Baker L, Wirtschafter JD. Relapsing and remitting central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1994 Sep 15;118(3):393-5. No abstract available. PMID: 8085599 [PubMed - indexed for MEDLINE]
101. Wiek J., Schade M., Wiederholt M., Arntz H. R., Hansen L. L.: Haemorheological changes in patients with retinal vein occlusion after isovolemic haemodilution. *Br J Ophthalmol.* 74 (1990), 665-669
102. Williamson TH, Keating D, Bradnam M. Electroretinography of central retinal vein occlusion under scotopic and photopic conditions: what to measure? *Acta Ophthalmol Scand.* 1997 Feb;75(1):48-53. PMID: 9088401 [PubMed - indexed for MEDLINE]
103. Wolf S. Digitale Fluoreszenzangiographie zur Funktionsdiagnostik von Netzhauterkrankungen. Habilitationsschrift RWTH Aachen, 1995

104. Wolf S., Arend O., Bertram B., Remky A., Schulte K., Wald K., Reim M.: Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 232 (1994), 33-39
105. Wolf S., Bertram B., Jung F., Kiesewetter H., Teping C., Reim M.: Videofluoreszenzangiographische Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit retinalem Stase-Syndrom. *Klin Mbl Augenheilk.* 193 (1988), 39-43
106. Wu S, Sutter EE. A topographic study of oscillatory potentials in man. *Vis Neurosci* 1995; 12: 1013-25
107. Yanoff M, Duker JS.: *Ophthalmology.* Mosby (1999)
108. Yoshii M, Yanashima K, Matsuno K, Wakaguri T, Kikuchi Y, Okisaka S. Relationship between visual field defect and multifocal electroretinogram. *Jpn J Ophthalmol* 1998; 42: 136-41
109. Yotsukura J, Adachi-Usami E. Correlation of electroretinographic changes with visual prognosis in central retinal artery occlusion. *Ophthalmologica.* 1993;207(1):13-8. PMID: 8278170 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Danksagung

Mein erster und ewiger Dank gebührt meinem Schöpfer

Ich danke meinen Eltern für alles, was Sie für mich getan haben und für Ihre unendliche Geduld und Unterstützung

Ich danke meinem Ehemann Dr. med. Babac Mazinani für die Hilfe bei der Durchführung des praktischen Teils dieser Dissertation, ohne die die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr.-Ing. Dr. med. Sebastian Wolf für die freundliche Überlassung des Themas und für die persönliche Betreuung und stetige Diskussionsbereitschaft

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Martin Reim für die Erstellung des Korreferates und Herrn Professor Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Hubert Korr für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Laila Najjari
Geburtsdatum: 17.10.1973
Geburtsort: Marrakesch, Marokko
Familienstand: verheiratet
Nationalität: deutsch

Schulbildung:

1979-1984 Grundschule in Marrakesch
1984-1991 Gymnasium in Marrakech, Abschluß: Baccalauréat

Studium:

1991-1992 Studium der Biologie an der Universität Marrakesch
1992-1993 Studienkolleg in Bonn
1993-2000 Studium der Humanmedizin, RWTH Aachen
30.05.00 3. Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit:

7/00-5/01 St. Augustinus Krankenhaus Düren, Abt. Frauenklinik
6/01-5/02 Kantonsspital Luzern, Abt. Frauenklinik
seit 8/02 Bethlehem Krankenhaus, Stolberg, Abt. Frauenklinik