

**JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN**

**Vergleich von persistierenden und transienten retinalen Arterienverschlüssen im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risikoprofil: eine Querschnittsstudie**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

**vorgelegt von**  
**Norma June Elisabeth Diel**  
**aus Heidelberg**

Gießen (2024)

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

**Klinik für Neurologie**

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Hagen B. Huttner

2. Gutachter: PD Dr. Lyubomyr Lytvynchuk

Tag der Disputation: 26.08.2024

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	SCHLAGANFALL	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Epidemiologie	1
1.1.3	Formen	1
1.1.4	Symptome	2
1.1.5	Ursachen	2
1.1.6	Vaskuläre Risikofaktoren	3
1.1.7	Diagnostik	3
1.1.8	Akuttherapie	4
1.2	RETINALE ARTERIELLE VERSCHLÜSSE	5
1.2.1	Analogie zur zerebralen Ischämie	5
1.2.2	Historie der retinalen arteriellen Verschlüsse	5
1.2.3	Arterielle Blutversorgung der Retina	6
1.2.4	Persistierende retinale arterielle Verschlüsse	7
1.2.5	Transiente retinale arterielle Verschlüsse	8
1.2.6	Therapieansätze bei retinalen arteriellen Verschlüssen	8
1.2.7	Leitlinienempfehlungen und Versorgungssituation in Deutschland	10
1.2.8	Diagnostik und Relevanz vaskulärer Risikofaktoren	11
1.3	FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	12
<b>2</b>	<b>METHODEN</b>	<b>12</b>
2.1	STUDIENDESIGN	12
2.2	STUDIENPOPULATION	13
2.3	ERHOBENE UND AUSGEWERTETE VARIABLEN	14
2.3.1	Klinische Basisparameter	14
2.3.2	Ophthalmologische Untersuchung	14
2.3.3	Ultraschalluntersuchungen	15
2.3.4	Parameter der klinisch-neurologischen Präsentation sowie zur Akutbehandlung	16
2.3.5	Intravenöse Thrombolyse	17
2.4	ENDPUNKTE	17
2.5	STATISTISCHE DATENAUSWERTUNG	18
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>19</b>
3.1	STUDIENKOLLEKTIV	19
3.2	KLINISCHE BASISPARAMETER	20
3.3	OPHTHALMOLOGISCHE UNTERSUCHUNG	23
3.4	ULTRASCHALLDIAGNOSTIK	23
3.5	ENDPUNKTE	26
3.5.1	Pharmakologische Interventionen	26
3.5.2	Vaskuläre Interventionen	27
3.5.3	Neurologisches Outcome und Aufenthaltslänge	27
3.5.4	Subgruppenanalyse der Patient:innen mit intravenöser Thrombolyse	28
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>29</b>
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER SCHLÜSSELERGEBNISSE	29
4.2	INTERPRETATION UND EINORDNUNG IN DIE BESTEHENDE LITERATUR	30
4.2.1	Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie pharmakologisches Management	30
4.2.2	Vaskuläre Interventionen und neurologisches Outcome	32
4.2.3	Intravenöse Lysetherapie	33
4.2.4	Relevanz der Ergebnisse in Bezug auf die derzeitige Versorgungssituation	34
4.3	LIMITATIONEN UND GENERALISIERBARKEIT DER ERGEBNISSE	36
4.4	SCHLUSSFOLGERUNGEN	37
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG – SUMMARY</b>	<b>39</b>
	ZUSAMMENFASSUNG	39

5.1		39
5.2	SUMMARY .....	40
<b>6</b>	<b>ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>43</b>
<b>8</b>	<b>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS .....</b>	<b>50</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>51</b>
<b>10</b>	<b>EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>52</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Schlaganfall

### *1.1.1 Definition*

Ein Schlaganfall wird definiert als ein fokalneurologisches Defizit, das durch eine plötzliche, lokale Schädigung im zentralen Nervensystem (einschließlich Gehirn, Netzhaut oder Rückenmark) infolge einer vaskulären Ursache entsteht (Sacco et al., 2013). Obwohl in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte in der Akuttherapie von Patient:innen mit Schlaganfall erzielt werden konnten, ist er weltweit die zweithäufigste Todesursache und eine der Hauptursachen für eine anhaltende Behinderung und Pflegebedürftigkeit im Erwachsenenalter (Collaborators et al., 2018; Katan & Luft, 2018).

### *1.1.2 Epidemiologie*

Jährlich erleiden Millionen Menschen einen Schlaganfall, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt. In den letzten Jahrzehnten konnte ein Rückgang der Schlaganfallrate in einigen Industrieländern beobachtet werden, was auf bessere Präventionsmaßnahmen und eine verbesserte medizinische Versorgung zurückzuführen ist. Dennoch bleibt die Schlaganfallinzidenz mit Blick auf die demographische Entwicklung in den Industrienationen sowie die weiterhin unzureichende Prävention und Versorgung in vielen Entwicklungsländern hoch, was erhebliche soziale und ökonomische Belastungen mit sich bringt. Im Jahr 2019 erlitten etwa 12 Millionen Menschen weltweit einen neuen Schlaganfall, von denen 62% ischämisch bedingt waren (Collaborators, 2021).

### *1.1.3 Formen*

Schlaganfälle lassen sich in Abhängigkeit ihres zugrundeliegenden Pathomechanismus in verschiedene Unterformen unterteilen. Am häufigsten sind ischämische Formen, bei denen es meistens aufgrund eines arteriellen Gefäßverschlusses zu einem verminderten

Blutfluss und folglich zu einer Unterversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen des entsprechenden Hirnareals kommt. Bilden sich die durch den gestörten Blutfluss verursachten Beschwerden innerhalb von 24 Stunden vollständig zurück und lassen sich keine bildmorphologischen Korrelate nachweisen, spricht man von einer transienten ischämischen Attacke (TIA) (Albers et al., 2002; Easton et al., 2009). Eine seltenere Unterform bildet die Gruppe der hämorrhagischen Schlaganfälle. Sie lassen sich wiederum in intrazerebrale Parenchymblutungen oder Einblutungen in den Subarachnoidalraum subklassifizieren (Campbell & Khatri, 2020). Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf den ischämischen Schlaganfall.

#### *1.1.4 Symptome*

Typisch für einen Schlaganfall ist das plötzliche, akute Auftreten fokaler neurologischer Defizite, abhängig vom betroffenen Hirnareal. Häufige Symptome umfassen eine Hemiparese/-plegie, eine faziale Parese, Sensibilitätsstörungen, eine Dysarthrie oder eine Aphasie. Bei Beteiligung der Sehbahn oder der Retina können Gesichtsfeldeinschränkungen auftreten. Zudem können Schwindel, Sehstörungen, Koordinationsstörungen oder eine Veränderung der Vigilanz beobachtet werden (Arch et al., 2016).

Ein Instrument zur Bewertung des Schweregrads eines Schlaganfalls ist die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Diese Skala umfasst 15 Parameter, die jeweils nach Schweregrad bewertet und zu einem Gesamtpunktwert addiert werden. Ein höherer Gesamtwert deutet auf eine schwerere Beeinträchtigung der Patient:in hin. Die NIHSS wird nicht nur zur Ersteinschätzung eingesetzt, sondern kann auch regelmäßig wiederholt werden, um klinische Veränderungen im Verlauf zu überwachen (Brott et al., 1989).

#### *1.1.5 Ursachen*

Um gezielte sekundärprophylaktische Maßnahmen ergreifen zu können, ist es notwendig die dem ischämischen Schlaganfall zugrunde liegende Ursache zu kennen. Die TOAST-Klassifizierung erlaubt eine Kategorisierung von Schlaganfällen in fünf Ätiologien: (i) Atherosklerose der großen Arterien, (ii) Kardioembolie, (iii) Verschluss der kleinen

Gefäße, (iv) Schlaganfall anderer Ätiologie und (v) Schlaganfall unbestimmter Ätiologie (Adams et al., 1993).

Wenn eine hirnersorgende Arterie verschließt und der Blutfluss in einem Hirnareal unter ein kritisches Niveau sinkt, wird zunächst die elektrische Funktion der Neuronen gestört, was bereits zu einem klinisch relevanten Defizit führt. Hält diese Unterversorgung an, kommt es schnell zu irreversiblen Gewebeschäden (Astrup et al., 1981).

### *1.1.6 Vaskuläre Risikofaktoren*

Neben nicht-modifizierbaren Risikofaktoren für einen Schlaganfall wie höheres Alter oder männliches Geschlecht existiert eine Reihe modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren, die bei der Entstehung eines Schlaganfalls eine entscheidende Rolle spielen. Hierzu gehören arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämien sowie Nikotin- und Alkoholkonsum. Vielen der ursächlich kardioembolischen Schlaganfälle liegt ein Vorhofflimmern zugrunde. Außerdem sind erhöhte Entzündungsmarker, insbesondere das C-reaktive Protein (CRP), mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert. Die genauen Mechanismen wie Entzündungsmarker das Risiko beeinflussen sind noch nicht vollständig geklärt, es wird jedoch angenommen, dass sie die Entzündungsbelastung der Gefäße durch Atherosklerose widerspiegeln und diese wiederum direkt zur Schlaganfallentstehung beitragen können (Boehme et al., 2017).

### *1.1.7 Diagnostik*

Eine zielgerichtete und unverzügliche Akutdiagnostik ist unerlässlich, um Patient:innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall zeitnah angemessen therapieren zu können. Bereits die Anamnese beziehungsweise Fremdanamnese sowie die neurologische Untersuchung können Hinweise auf das Vorliegen und gegebenenfalls die Lokalisation eines Schlaganfalls liefern. Zur Unterscheidung eines ischämischen von einem hämorrhagischen Schlaganfall und zur Auswahl des passenden Therapieregimes ist eine unmittelbare Bildgebung des Schädels mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) bei Schlaganfallpatient:innen notwendig. Mithilfe einer multimodalen Bildgebung können weiterhin in Perfusionskarten Informationen zum Infarktmaß

berechnet werden und es lässt sich zwischen bereits infarziertem Infarktkern und minder-perfundiertem, potenziell rettbarem Gewebe differenzieren. Zudem gehört bei Patient:innen, die die Kriterien für eine endovaskuläre Rekanalisationstherapie erfüllen eine akute Gefäßdarstellung mit CT- oder MR-Angiographie zur Standardakutdiagnostik (Ringleb et al., 2022).

Weitere diagnostische Maßnahmen im anschließenden stationären Verlauf umfassen die doppler-/duplexsonographische Untersuchung der hirnversorgenden Arterien, ein (Langzeit-)EKG zur Detektion von Herzrhythmusstörungen, eine Echokardiographie und Laboruntersuchungen zur Identifikation von Risikofaktoren (Ringleb et al., 2022; Yang et al., 2018).

### *1.1.8 Akuttherapie*

Die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls zielt auf eine schnellstmögliche Wiedereröffnung des Gefäßverschlusses ab, um so die Durchblutung des betroffenen Hirnareals wiederherzustellen, das Absterben von weiteren Neuronen und ein Fortschreiten der Schädigung zu verhindern. Eine etablierte Therapieoption stellt die intravenöse Gabe fibrinolytischer Medikamente dar. Die deutsche S2e Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls empfiehlt derzeit die Anwendung des rekombinanten Gewebsplasminogenaktivators Alteplase bei Patient:innen mit akutem ischämischen Schlaganfall, bei denen der Symptombeginn nicht länger als 4,5 Stunden zurückliegt und bei denen keine Kontraindikationen vorliegen. Weiterhin hat sich bei Patient:innen mit Großgefäßverschlüssen die endovaskuläre Thrombektomie, bei der mittels eines in das arterielle Gefäßsystem eingebrachten Katheters das thrombotische Material entfernt wird, als effektive Therapie in der Akutbehandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls etabliert. Der Symptombeginn sollte nicht länger als 24 Stunden vor Beginn des Eingriffs liegen, wobei bereits 6 Stunden nach Symptombeginn eine erweiterte Bildgebung im Sinne einer multimodalen CT oder MRT empfohlen wird. Systemische Thrombolyse und mechanische Thrombektomie können jeweils allein oder aber auch in Kombination angewendet werden (Berge et al., 2021; Goyal et al., 2016; Ringleb et al., 2022).

## 1.2 Retinale arterielle Verschlüsse

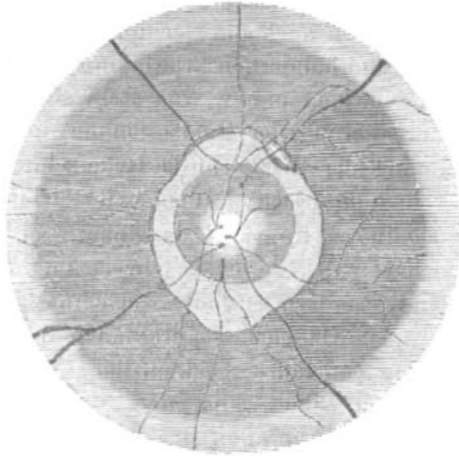
### 1.2.1 *Analogie zur zerebralen Ischämie*

Die Retina wird entwicklungsgeschichtlich sowie aufgrund ihrer strukturellen und funktionellen Ähnlichkeiten mit dem Gehirn als Teil des zentralen Nervensystems betrachtet (Trepel, 2021). Beide Strukturen werden durch die Arteria carotis interna (ACI) versorgt, wodurch retinalen und zerebralen Gefäßverschlüssen die gleichen Emboliequellen zugrunde liegen können. Diese enge anatomische Verbindung zwischen Auge und Gehirn spiegelt sich auch klinisch wider, da in beiden Fällen Gefäßverschlüsse sowohl transient als auch persistierend auftreten können. Der akute ischämische Schlaganfall (AIS) im Gehirn wird durch einen persistierenden Verschluss eines hirnversorgenden intra- oder extrakraniell gelegenen Blutgefäßes verursacht. Der persistierende retinale arterielle Verschluss, bei dem Thromboembolien aus dem gleichen Stromgebiet wie beim AIS zum Gefäßverschluss einer retinaversorgenden Arterie führen, kann als das ophthalmologische Äquivalent („retinaler Infarkt“) angesehen werden. Im Gegensatz dazu entspricht die episodenhafte Symptomatik der Amaurosis fugax (AF) dem ophthalmologischen Äquivalent einer transienten ischämischen Attacke (TIA), einer vorübergehenden Störung der zerebralen Blutversorgung. Die Unterscheidung zwischen persistierendem RAV und transienter AF entspricht somit der Unterscheidung zwischen persistierenden und vorübergehenden zerebralen Verschlüssen (Easton et al., 2009; Rim et al., 2020). Für eine mögliche Akuttherapie von Patient:innen mit RAV wurde - ebenfalls in Analogie zu den zerebralen Schlaganfällen - das Schlagwort „time is retina“ geprägt. So scheint in bestimmten Fällen eine intravenöse Thrombolyse (IVT) im Sinne einer Akutbehandlung eine Chance auf eine Verbesserung der visuellen Beeinträchtigung zu bieten.

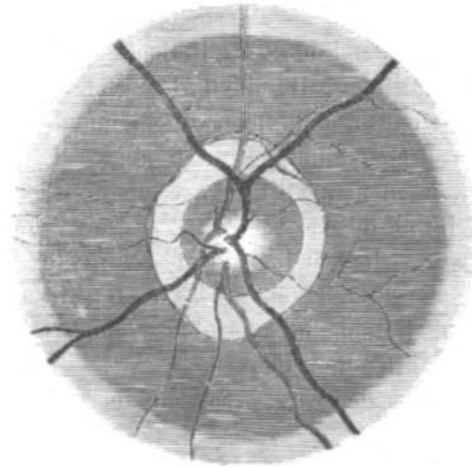
### 1.2.2 *Historie der retinalen arteriellen Verschlüsse*

Das Krankheitsbild eines Zentralarterienverschlusses wurde erstmals im Jahr 1859 durch den Berliner Augenarzt Albrecht von Graefe beschrieben (v. Graefe, 1859). Dieser konnte den Fall eines Patienten, der eine plötzliche, einseitige und vollständige Erblindung des rechten Auges erlitten hatte, durch eine Embolie der Zentralarterie erklären.

Figur 2.



Figur 1.



*Abbildung 1: Abbildungen aus der Originalarbeit des Erstbeschreibers Albrecht von Graefe. Gezeigt ist die Darstellung eines Augenhintergrundes des erkrankten und erblindeten rechten Auges des Patienten (links), sowie in Anlehnung daran die exemplarische Darstellung des Augenhintergrundes eines gesunden Auges (rechts). Die verminderte Durchblutung des erkrankten Auges wird im Vergleich der Gefäßdicken offensichtlich.*

### 1.2.3 Arterielle Blutversorgung der Retina

Um dem hohen Sauerstoffbedarf der Retina nachzukommen, wird diese von Gefäßästen der A. ophthalmica, einem aus der A. carotis interna (ACI) stammenden Endgefäß durchblutet. Die Versorgung der inneren zwei Drittel der Retina erfolgt durch die A. centralis retinae. Sie durchstößt einige Millimeter vor der Papille die Nervenscheide und verläuft im Nervus opticus bis ins Auge, wo sie sich meist in zwei Äste teilt, aus welchen wiederum mehrere Arteriolen entspringen. Das äußere Retinadrittel wird avaskulär über Diffusion aus dem Gefäßbett der Choroidea ernährt. Dieses Gefäßbett speist sich aus den Aa. ciliares posteriores. Diese Gefäße entspringen ebenfalls der A. ophthalmica und werden in eine variable Anzahl Aa. ciliares posteriores breves, welche häufig in der Sklera Anastomosen mit der A. centralis retinae um den Nervus opticus herum ausbilden (sog. Zinn-Haller-Gefäßkranz), und zwei Aa. ciliares posteriores longae unterteilt. In 6-30% aller Augen wird die Anlage einer oder mehrerer cilioretinalen Arterien beschrieben. Diese Arterien entspringen entweder den Aa. ciliares posteriores oder der Choroidea direkt und versorgen die Retina um die Papille herum in unterschiedlichem Ausmaß überlappend zur A. centralis retinae. Es wird angenommen, dass ihre Ausprägung das Outcome des klinischen Bildes eines ZAV positiv beeinflussen kann (Hayreh, 2018; Justice & Lehmann, 1976; Schneider et al., 2021).

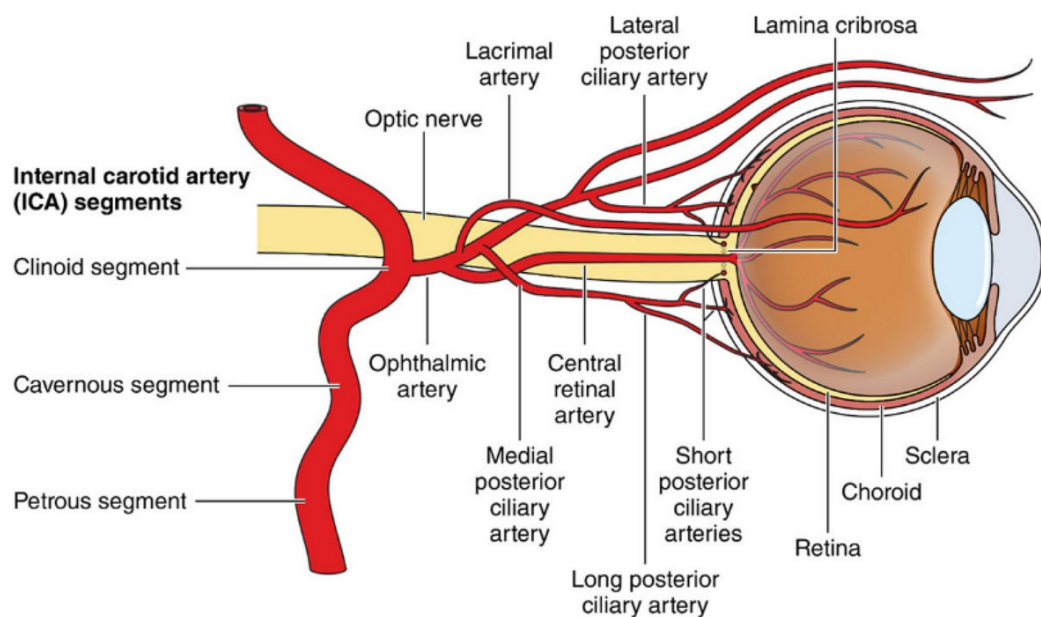


Abbildung 2: Darstellung der Blutversorgung der Retina. Copyright © 2023, Dylan Lescure et al.: Current Emergency and Hospital Medicine Reports, Spr, under exclusive licence to Springer Science Business Media, LLC, part of Springer Nature

#### 1.2.4 Persistierende retinale arterielle Verschlüsse

Nach heutigem Verständnis werden retinale arterielle Verschlüsse in persistierende und transiente Verschlüsse eingeteilt. Retinale arterielle Verschlüsse sind Erkrankungen, die sowohl die Zentralarterie (Zentralarterienverschluss / ZAV) als auch deren Äste (Arterienastverschluss / (AAV) betreffen können und zu einem retinalen Infarkt führen. Die klinischen Symptome bestehen in der Regel aus einer schmerzlosen, plötzlichen und meist einseitigen und häufig irreversiblen Visuseinschränkung. Arterienastverschlüsse führen hingegen zu einem einseitigen, teilweisen Ausfall des Gesichtsfeldes (Feltgen & Pielen, 2017). Zu den Hauptursachen persistierender retinaler arterieller Verschlüsse (RAVs) gehören Thromboembolien, die durch Karotisplaques oder Vorhofflimmern verursacht werden können. Ein großer Teil der Patient:innen mit RAV weist erhöhte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Rauchen, Hypercholesterinämie, Diabetes sowie Herzrhythmusstörungen auf (Feltgen et al., 2006; Schumacher et al., 2010). Die Inzidenz retinaler arterieller Verschlüsse in der deutschen Allgemeinbevölkerung wurde auf Grundlage von Krankenkassendaten zwischen 2,7 und 4,5/100.000 geschätzt. Die Inzidenz unterliegt jedoch einer starken Altersabhängigkeit mit einem steilen Anstieg auf bis zu 57/100.000 bei Patient:innen über 80 Jahren. Die erkrankten

Patient:innen sind in der Regel (90%) älter als 40 Jahre alt. (Pick et al., 2020). Männer sind von dieser Erkrankung etwas häufiger betroffen als Frauen (Schumacher et al., 2010). Retinale arterielle Verschlüsse stellen somit prinzipiell ein eher seltenes Ereignis dar, im Hinblick auf die sich ändernde Altersstruktur ist jedoch mit einer steigenden Inzidenz zu rechnen.

### *1.2.5 Transiente retinale arterielle Verschlüsse*

Die persistierenden einseitigen Sehverluste aufgrund von retinalen arteriellen Verschlüssen werden von jenen mit vorübergehendem monokularem Sehverlust vaskulären Ursprungs unterschieden, der sogenannten Amaurosis fugax (AF). Auch hier treten die Beeinträchtigungen des Sehvermögens in Form einer teilweisen oder kompletten Blindheit oder eines Gesichtsfeldverlustes auf dem betroffenen Auge typischerweise innerhalb von wenigen Sekunden bis Minuten auf. Die Beeinträchtigung wird jedoch nur temporär erlebt, das heißt die Symptome bilden sich in der Regel innerhalb weniger Minuten wieder zurück, sodass meist mit einer vollständigen Remission zu rechnen ist (Petzold et al., 2013). Betroffene Patient:innen beschreiben das Ereignis typischerweise als eine Art „Vorhang“, der sich einseitig über ihr Gesichtsfeld ziehe. Auch die Amaurosis fugax ist in der Regel schmerzfrei. Sie geht bei circa 15% der Patient:innen einem persistierenden Verschluss der Zentralarterie voraus (Deutsche Ophthalmologische et al., 2023). Eine Amaurosis fugax kann sowohl durch Thromboembolien als auch durch eine kritische hämodynamische Hypoperfusion der Netzhaut aufgrund proximaler extrakranieller Stenosen entstehen und ist, ebenso wie die persistierenden Verschlüsse, mit einem erhöhten Risiko für einen nachfolgenden Schlaganfall verbunden (Chen et al., 2024).

### *1.2.6 Therapieansätze bei retinalen arteriellen Verschlüssen*

Zwar ist bei einigen Patient:innen mit retinalen Verschlüssen eine Verbesserung der visuellen Beeinträchtigung im natürlichen Verlauf zu beobachten, die Mehrzahl zeigt jedoch keine spontane Besserung und erst recht keine vollständige Erholung der Sehkraft (Hayreh, 2014). Behandlungsversuche bei retinalen arteriellen Verschlüssen könnten darauf abzielen, im Falle von persistierenden Verschlüssen, eine Rekanalisation der betroffenen Gefäße zu erreichen. Im günstigsten Fall könnte damit der Visusverlust

rückgängig gemacht werden. Im Gegensatz zum akuten ischämischen Schlaganfall (AIS), bei dem die intravenöse Thrombolyse (IVT) als Therapie der ersten Wahl gilt, gibt es jedoch für den RAV bisher keine bewährten und etablierten Behandlungsstrategien (Olsen et al., 2017). Deshalb kann zum aktuellen Zeitpunkt auf einen Therapieversuch im Sinne einer Begünstigung der retinalen Durchblutung verzichtet werden, und einer Nichtbehandlung der Vorzug gegeben werden (Deutsche Ophthalmologische et al., 2023). In einer randomisierten kontrollierten Studie (EAGLE-Study) konnte keine Überlegenheit, jedoch ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil einer lokalen intraarteriellen Fibrinolyse mit dem rekombinanten Gewebefibrinolyseaktivator (rt-PA) Alteplase gegenüber einer konservativen Standardbehandlung nachgewiesen werden (Schumacher et al., 2010). Obwohl von den relevanten Leitlinien empfohlen (Amarenco et al., 2018; Deutsche Ophthalmologische et al., 2023; Mac Grory, Schrag, Biousse, et al., 2021; Schrag et al., 2015), fehlen für die IVT zur Behandlung von Patient:innen mit RAV belastbare Daten hinsichtlich eines klinischen Nutzens. In einem Cochrane-Review wird angemerkt, dass die IVT möglicherweise keine Vorteile gegenüber einer konservativen Standardbehandlung oder gegenüber non-treatment zu haben scheint (Lin et al., 2023). Insbesondere liegen derzeit über das Zeitfenster, innerhalb dessen ein Therapieversuch mittels IVT unternommen werden könnte und sollte, ausschließlich Hinweise aus tierexperimentellen Studien vor. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Zeitspanne innerhalb derer es zu irreversiblen Schäden der Retina kommen kann kürzer als bei der zerebralen Ischämie ist und eine IVT daher in einem kürzeren Zeitfenster wirksam ist. Derzeit laufen mehrere multizentrische, placebokontrollierte randomisierte Studien, welche die Wirksamkeit einer IVT in der Behandlung von Patient:innen mit RAVs untersuchen. Unter diesen Studien befindet sich REVISION (NCT04965038), eine in Deutschland noch in der Rekrutierungsphase befindliche Studie zur Anwendung von Alteplase, eine weitere Studie namens THEIA (NCT03197194) in Frankreich, die ebenfalls Alteplase verwendet und deren Rekrutierung gerade abgeschlossen wurde, sowie TenCRAOS (NCT04526951), eine Studie, die die intravenöse Anwendung von Tenecteplase bei RAV in mehreren europäischen Ländern und Australien untersucht und derzeit rekrutiert (Stand: Juni 2024). Weit verbreitete, aber wissenschaftlich ohne belegten Nutzen, sind teils risikobehaftete Verfahren zur Senkung des intraokulären Druckes, von denen man sich eine verbesserte Durchblutung und ein Weiterschwemmen des Embolus in distale Gefäßabschnitte erhofft. Diese Verfahren reichen von konservativen Maßnahmen wie einer Bulbusmassage oder hyperbarer Sauerstofftherapie über medikamentöse Ansätze bis hin zur Parazentese (Deutsche

Ophthalmologische et al., 2023). Trotz lokaler und systemischer Behandlungsmethoden verbessert sich das Sehvermögen bei der Mehrzahl der Patient:innen nur wenig oder gar nicht, weswegen von einer eher ungünstigen Prognose auszugehen ist. (Feltgen & Pielen, 2017). Neuere chirurgische und laserunterstützte Verfahren zeigen vielversprechende anatomische und funktionelle Ergebnisse, wenn sie rechtzeitig angewendet werden (Lytvynchuk, 2017).

### *1.2.7 Leitlinienempfehlungen und Versorgungssituation in Deutschland*

Es wird mehr und mehr gefordert, sowohl Patient:innen mit RAV als auch Patient:innen mit AF einer sofortigen, notfallmäßigen Vorstellung in einer (neurologischen) Notaufnahme zuzuführen. Hiermit soll zum einen auf Grundlage eines schnellen Neuroimaging für Patient:innen mit RAV die Indikation zu einer IVT gestellt, und diese zeitnah durchgeführt werden, um möglicherweise die Begünstigung einer schnellen Reperfusion und damit einhergehend eine Besserung der visuellen Beeinträchtigung und Verhinderung einer dauerhaften Schädigung der Retina zu erreichen (Biousse et al., 2018; Deutsche Ophthalmologische et al., 2023; Raber et al., 2023; Shah et al., 2023). Vor dem Hintergrund der oben genannten vaskulären Risikofaktoren und der damit verbundenen Gefahr von begleitenden und nachfolgenden Schläfanfällen soll eine notfallmäßige Vorstellung jedoch zudem für beide Patient:innengruppen dringlich sein, um die zügige Einleitung sekundärprophylaktischer Maßnahmen zu ermöglichen. So wird man häufig die Therapie mittels eines Thrombozytenfunktionshemmers einleiten beziehungsweise intensivieren. Auch eine Antikoagulation sowie medikamentöse Behandlung einer möglicherweise bestehenden Hypercholesterinämie wird regelmäßig durchgeführt (Choi et al., 2023).

Diese leitliniengemäßen Forderungen entsprechen jedoch an den wenigsten Standorten der klinischen Versorgungsrealität. So wird die neurologische Vorstellung von Patient:innen mit RAV/AF häufig verzögert, da regelmäßig zunächst eine Erstvorstellung bei einem Augenarzt erfolgt (Shah et al., 2023). Zudem scheint das Wissen um diese Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung nicht sehr verbreitet zu sein (Uhr et al., 2016). Insbesondere Patient:innen mit AF werden häufig überhaupt nicht ärztlich vorstellig, wenn die transiente Symptomatik von den Betroffenen selbst nicht als abklärungsbedürftig erachtet wird. Selbst wenn Patient:innen vorstellig werden, so existiert derzeit kein einheitlicher

Standard zur Abklärung der Risikofaktoren bei Patient:innen mit RAV/AF (Deutsche Ophthalmologische et al., 2023). Es besteht daher Handlungsbedarf, wenn Patient:innen mit RAV/AF tatsächlich wie Patient:innen mit zerebralen Schlaganfällen regelmäßig als neurologische Notfälle vorrangig behandelt werden sollen (Fallico et al., 2020; Raber et al., 2023).

### *1.2.8 Diagnostik und Relevanz vaskulärer Risikofaktoren*

Die Analogie und ätiologische Nähe zwischen den retinalen und zerebralen (vorrübergehenden) arteriellen Verschlüssen und ihrer entsprechenden Symptomatik spiegelt sich auch in den beobachteten vaskulären Risikofaktoren und der Rate an vaskulären Folgeereignissen wider. Prinzipiell besteht nach einem RAV ein erhöhtes Risiko für einen begleitenden (unentdeckten) oder nachfolgenden Schlaganfall, wobei dieses Risiko in den ersten Tagen und Wochen nach dem Ereignis besonders erhöht zu sein scheint. So ist einer koreanischen Studie zufolge das Risiko für einen Schlaganfall innerhalb der ersten Woche nach einem Zentralarterienverschluss um den Faktor 45 erhöht (Park et al., 2015). Jedoch auch bei einer Amaurosis fugax ist – genauso wie bei der TIA – die Wahrscheinlichkeit einer begleitenden oder nachfolgenden zerebralen Ischämie erhöht (Park et al., 2015), wengleich dies im Vergleich zur TIA nur in geringerem Ausmaß der Fall zu sein scheint (Petzold et al., 2013). Deshalb wird mittlerweile in den einschlägigen Leitlinien empfohlen, nicht nur den RAV sondern auch die AF als neurologischen Notfall zu betrachten. Neben der Akuttherapie von Patient:innen mit RAV und AF ist somit die Identifikation und Kontrolle von Risikofaktoren sowie die Behandlung der Verschlussursache wichtig, um konsekutive Ereignisse zu verhindern. Hierfür müssen im Rahmen der Anamnese kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie sowie weitere kardiale Erkrankungen erfragt werden. Eine sonographische Gefäßdarstellung ist mit Blick auf eine mögliche Stenose der Arteria Carotis indiziert. Weiterhin sollten ein Elektrokardiogramm (EKG), ein Langzeit-EKG sowie eine Echokardiographie durchgeführt werden. Auch eine routinemäßige Laboruntersuchung inklusive eines Lipidprofils und des HbA1c-Wertes gelten mittlerweile als obligat für beide Patient:innengruppen. Wichtig ist weiterhin der differentialdiagnostische Ausschluss einer arteriitischen Genese des RAV, das heißt einer möglichen

Riesenzellarteriitis, auf Grundlage der Anamnese, klinischen und laborchemischen Befunde und gegebenenfalls sonographischer Untersuchung. Kann eine arteriitische Genese nicht ausgeschlossen werden, müsste umgehend eine Verabreichung hochdosierter Steroide erfolgen um ein dauerhaftes Erblinden zu verhindern (Deutsche Ophthalmologische et al., 2023).

Bislang liegen jedoch kaum Daten vor, welche die spezifischen Risikoprofile der beiden Patient:innengruppen RAV/AF miteinander vergleichen. Für ihr zerebrales Äquivalent AIS/TIA liegen hingegen begrenzte Daten vor, die darauf hindeuten, dass sich die betreffenden Patient:innen in ihren Risikoprofilen unterscheiden, und dass Patient:innen mit TIA tendenziell jünger sind und seltener an vaskulären Risikofaktoren wie zum Beispiel einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit leiden (Huttner et al., 2010; von Weitzel-Mudersbach et al., 2013).

### 1.3 Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, kardiovaskuläre Risikoprofile und Komorbiditäten bei Patient:innen mit RAV und AF zu vergleichen und damit die Notwendigkeit einer sofortigen Vorstellung in der Notaufnahme und einer unmittelbaren stationären Abklärung beider Patient:innengruppen aufzuzeigen und eine bessere Datengrundlage zur diesbezüglichen Entscheidungsfindung zu schaffen. Weiterhin sollte untersucht werden, ob sich die RAV versus AF analog zu AIS versus TIA in ihren Risikoprofilen verhielten. Außerdem sollten die klinischen Outcomes in der Untergruppe der Patient:innen mit RAV, welche eine IVT erhielten analysiert werden.

## 2 **Methoden**

### 2.1 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung wurde als explorative Querschnittsstudie am Universitätsklinikum Gießen durchgeführt. Das Universitätsklinikum Gießen liegt in Mittelhessen

und verfügt über ein Einzugsgebiet von circa 1 Mio. Einwohnern. Bei diesem Studienort handelt es sich um ein tertiäres Versorgungszentrum, welches über eine neurologische Notfallambulanz sowie eine Stroke-Unit und Intensivstation zur Akutversorgung für Patient:innen mit Schlaganfall verfügt.

Das Forschungsvorhaben wurde von der Ethikkommission des Medizinischen Fachbereichs der Justus-Liebig-Universität Gießen befürwortet. Konkret besteht seit 2021 ein positives Votum für die systematische Nachverfolgung von Schlaganfallpatient:innen („Gießener Schlaganfallregister (GIST)“, Ethikvotum AZ 220/21, ClinicalTrials.gov-identifizier: NCT05295862). In diese monozentrische Registerstudie, die demographische, klinische und bildgebende Daten sowie das Outcome erfasst, werden alle konsekutiven Patient:innen eingeschlossen, die in der Abteilung für Neurologie am Universitätsklinikum Gießen aufgrund eines Schlaganfalls behandelt werden. Ziel von GIST ist es, die Versorgungssituation für Patient:innen mit zerebralen Schlaganfällen aufzuarbeiten und die Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen therapeutischen Strategien und diversen klinischen Endpunkten zu untersuchen. Ein Fokus liegt hierbei auf der Dokumentation des periprozeduralen Managements und der Einleitung sekundärpräventiver Maßnahmen nach stattgehabtem Schlaganfall.

Das vorliegende Forschungsvorhaben, welches als Amendment (AZ 220/21) bei der zuständigen Ethikkommission bewilligt worden ist, fokussierte auf die Analyse derjenigen Patient:innen von GIST, die mit einem retinalen arteriellen Verschluss (RAV) in der Abteilung für Neurologie untersucht und behandelt, bzw. von den Kolleg:innen der Ophthalmologie im Hause akut zugewiesen wurden.

## 2.2 Studienpopulation

Über einen Zeitraum von zwei Jahren (Juni 2020 bis Juni 2022) wurden alle Patient:innen mit RAV, also mit Symptomen eines vorübergehenden oder dauerhaften einseitigen Sehverlustes in die vorliegende Analyse eingeschlossen. Weiteres Kriterium für einen Studieneinschluss war, dass die Vorstellung in der Abteilung für Neurologie erfolgte und die Diagnose eines persistierenden oder vorübergehenden RAV bestätigt wurde.

Ausschlusskriterium war, wenn die Symptomatik der Patient:innen auf eine andere Diagnose wie beispielsweise einer anterioren oder posterioren ischämischen Optikusneuropathie (AION / PION) zurückführbar war. Die für die eingeschlossenen Patient:innen somit infrage kommenden Diagnosegruppen waren: (i) Patient:innen mit Zentralarterienverschlüssen (ZAV), (ii) Patient:innen mit Arterienastverschlüssen (AAV) sowie (iii) Patient:innen mit einer Amaurosis fugax (AF). Die Patient:innen mit ZAV und die Patient:innen mit AAV wurden dabei in einer Gruppe (ZAV / AAV) zusammengefasst, da es das Ziel der vorliegenden Untersuchung war, die klinischen Charakteristiken von Patient:innen mit persistierenden RAVs (ZAV / AAV) mit denen von Patient:innen mit transienten RAV (AF) zu vergleichen.

## 2.3 Erhobene und ausgewertete Variablen

### 2.3.1 *Klinische Basisparameter*

Für die beiden Patient:innengruppen ZAV/AAV und AF wurden zur Ausgangsuntersuchung die Lokalisation des Verschlusses, die grundlegenden soziodemographischen Charakteristika, die Daten zur Vormedikation und zu kardiovaskulären Komorbiditäten sowie routinemäßige Laborwerte inklusive eines Lipidprofils und des HbA1c-Wertes erfasst. Für die Parameter zu kardiovaskulärem Risikoprofil und Komorbiditäten wurden die einschlägigen etablierten, und von den jeweiligen Fachgesellschaften empfohlenen Diagnosekriterien angewandt. Dies betrifft die Diagnosen einer Hypercholesterinämie, einer koronaren Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, chronischen Nierenerkrankung oder eines Vorhofflimmerns (Alberti et al., 2005; Andrade et al., 2020; Chen & Aronowitz, 2022; Narula et al., 2020; Sacco et al., 2013; Webster et al., 2017).

### 2.3.2 *Ophthalmologische Untersuchung*

Im Rahmen der in der allgemeinen ophthalmologischen Ambulanz durchgeführten Untersuchung wurden die für einen persistierenden RAV, beziehungsweise für eine AF spezifischen augenärztlichen Befunde erhoben. Diese Untersuchungen schlossen Daten zur

Sehbeeinträchtigung des betroffenen Auges bei Erstaufnahme ein. Für die Einstufung des Sehkraftverlustes wurden die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlenen Kriterien der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (11. Auflage, ICD-11) verwendet.

Die WHO klassifiziert Sehbehinderungen in sechs Kategorien, um ein standardisiertes System für die Beurteilung und den Vergleich von Sehbeeinträchtigungen weltweit zu bieten (The, 2019). Diese Kategorien reichen von geringer Sehbehinderung bis zur vollständigen Blindheit: Kategorie 0 umfasst Patient:innen mit normaler Sehfunktion oder nur leichter Sehbeeinträchtigung. Die Kategorien 1 und 2 fassen Patient:innen mit moderater beziehungsweise starker Sehbeeinträchtigung. Diese Personen benötigen regelmäßig Sehhilfen, weisen damit dann aber keine Einschränkungen im Alltag (Kategorie 1) oder aber mögliche Schwierigkeiten bei der Detailerkennung (Kategorie 2) auf. Die Kategorien 3 bis 5 beschreiben in drei Abstufungen eine als Blindheit klassifizierte, schwere Sehbehinderung. Dabei sind in Kategorie 3 noch Handbewegungen und in Kategorie 4 noch eine Lichtwahrnehmung möglich, während in Kategorie 5 eine vollständige Blindheit vorliegt.

### 2.3.3 *Ultraschalluntersuchungen*

Es wurden vier verschiedene Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. Beide Patient:innengruppen erhielten einen Ultraschall der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien mit besonderem Augenmerk auf die A. carotis interna (ACI). Hiermit konnte eine mögliche Atherosklerose sowie das Vorliegen ipsilateraler, das heißt auf der Seite des von der Sehbeeinträchtigung betroffenen Auges gelegener Stenosen der ACI festgestellt werden. Es wurde hierbei eine ipsilaterale Stenose der ACI dann als solche gezählt, wenn eine mindestens 50%-ige Stenose nach den Graduierungsmethoden aus dem North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) vorlag (Gagne et al., 1996). Das Vorliegen einer symptomatischen, mindestens 50%-igen Stenose nach NASCET ist klinisch vor allem deshalb relevant, weil Patient:innen bei diesem Stenosegrad regelmäßig von der Einleitung zusätzlicher Interventionen, wie beispielsweise einer medikamentösen Eskalation, einer Carotis-Thrombendarteriektomie (Carotis-TEA) oder einem Stenting der ACI profitieren (Dörfler et al., 2020).

Zusätzlich wurde bei allen eingeschlossenen Patient:innen eine transthorakale oder transösophageale Echokardiographie (TTE/TEE) durchgeführt. Die Untersuchungen dienten der Stratifizierung möglicher Komorbiditäten des Herzens und der Suche nach Hinweisen auf eine kardiale Emboliequelle wie einem persistierendem Foramen Ovale (PFO). Zudem ermöglichte die TTE/TEE eine Messung der Ejektionsfraktion (EF) zur Abschätzung der Pumpleistung. Die TTE/TEE-Untersuchungen erfolgten entsprechend der Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie und der Gesellschaft der kardiovaskulären Anästhesiologen durch die kardiologische Abteilung des Universitätsklinikums Gießen (Hahn et al., 2013).

Eine transokuläre Ultraschalluntersuchung wurde bei denjenigen Patient:innen durchgeführt, die einen persistierenden retinalen arteriellen Verschluss (ZAV/AAV) aufwiesen. Hierdurch wurde auf das Vorliegen eines retrobulbären Spot Signs, welches eine hyperechogene Struktur im Bereich der verschlossenen Zentralarterie in Kombination mit einem fehlenden Blutfluss im Pulsed-Wave-Doppler darstellt, geprüft (Altmann et al., 2015).

Bei Patient:innen, bei denen zunächst differentialdiagnostisch eine arterielle Genese als Ursache des RAVs in Frage kam, wurde zusätzlich eine sonographische Untersuchung der A. temporalis durchgeführt. Hierbei wurde nach Hinweisen auf entzündliche Veränderungen der Gefäßwände wie dem „Halo“-Zeichen bei dem eine echoarme, konzentrische Verdickung der Gefäßwand vorliegt, einer verminderten Komprimierbarkeit der Gefäße oder einer erhöhten Flussgeschwindigkeit in der A. temporalis geachtet (Dejaco et al., 2018; Quinn et al., 2012).

#### *2.3.4 Parameter der klinisch-neurologischen Präsentation sowie zur Akutbehandlung*

Die neurologische Untersuchung beinhaltete die Klassifizierung der Beeinträchtigung der Patient:innen anhand der Kriterien der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Brott et al., 1989) sowie anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS) (van Swieten et al., 1988) sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung. Darüber hinaus wurden Daten

zur bildgebenden und neurovaskulären Diagnostik sowie die vermutete Ätiologie der Symptomatik anhand der TOAST-Klassifikation dokumentiert (Adams et al., 1993).

Neben diesen klinischen Parametern wurde darüber hinaus erfasst, bei welchen Patient:innen eine intravenöse Thrombolyse (IVT) durchgeführt wurde und bei welchen als sekundärprophylaktische Maßnahme eine vaskuläre Intervention, also ein Stenting der ACI oder eine Carotis-TEA durchgeführt wurde. Ferner wurden Parameter zur pharmakologischen Sekundärprävention erhoben, spezifisch welche Patient:innen bei Aufnahme, respektive bei Entlassung, eine antithrombotische Therapie und/oder orale Antikoagulation bzw. die Gabe von anti-atherosklerotisch wirkenden Statinen, erhielten. Als zusätzliche prozedurale Variable wurde die Länge des Krankenhausaufenthaltes dokumentiert.

### 2.3.5 *Intravenöse Thrombolyse*

Für die Subgruppe der Patient:innen, bei denen auf Grundlage der durchgeführten neurologischen Untersuchung eine IVT durchgeführt wurde, sind folgende Parameter zum Behandlungsablauf und -ergebnis erfasst worden: (i) das Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Initiierung der Thrombolyse sowie (ii) die Door-to-Needle-Time, also die Zeit zwischen Ankunft im Krankenhaus und Start der Thrombolysetherapie. Ferner wurde (iii) die Sehbeeinträchtigung der Patient:innen bei Entlassung aus dem stationären Aufenthalt entsprechend obiger WHO-Klassifikation erneut evaluiert.

## 2.4 Endpunkte

Es wurden a priori folgende Endpunkte definiert, die im Rahmen eines Vergleichs von Patient:innen mit persistierendem RAV gegen Patient:innen mit AF analysiert wurden. Aus diesen Endpunkten sollten Schlüsse daraus gezogen werden, ob beide Patient:innengruppen gleichermaßen von einer unmittelbaren stationären Abklärung profitieren könnten, oder ob Unterschiede in der Dringlichkeit bezüglich der Diagnostik und Einleitung therapeutischer Maßnahmen vorliegen.

- (i) Klinische Charakteristika und kardiovaskuläres Risikoprofil.
- (ii) Pharmakologische Interventionen in Form einer Neueinleitung oder Intensivierung einer bestehenden antikoagulativen, antithrombozytären oder anti-atherosklerotischen Therapie (Einleitung einer antithrombotischen Behandlung bei naiven Patient:innen, duale Thrombozytenaggregationsbehandlung (DAPT) bei Patient:innen, die zuvor eine Acetylsalicylsäure (ASS)-Monotherapie erhielten, oder die Einleitung einer oralen Antikoagulation (OAK) mittels direkter oraler Antikoagulanzen oder Vitamin-K-Antagonisten.
- (iii) Vaskuläre Interventionen in Form eines ACI-Stentings oder einer Carotis-TEA.
- (iv) Klinisch-neurologisches Outcome bei Entlassung (NIHSS und mRS).
- (v) Innerhalb der Subgruppe an Patient:innen welche eine intravenöse Thrombolysen erhielten, wurde ferner der Therapieeffekt, gemessen anhand einer vorliegenden oder ausbleibender Verbesserung der Sehbehinderung, numerisch erfasst und darüber hinaus im Hinblick auf die obig definierten Zeitfenster analysiert.

## 2.5 Statistische Datenauswertung

Die erhobenen Variablen wurden für beide Gruppen zunächst mittels deskriptiver Verfahren ausgewertet. Diese Statistiken umfassten für kontinuierliche Variablen Mittelwerte und Standardabweichungen, bzw. Mediane sowie Streubreite, für kategoriale Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten. Eine Normalverteilung der metrischen Variablen wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Bei normalverteilten Daten wurden die Mittelwerte für die beiden Gruppen mit zweiseitigen t-Tests verglichen. Bei nicht normalverteilten Daten wurden die Mediane dargestellt und die Gruppen auf Unterschiede in den Rangsummen mittels des Mann-Whitney U-Tests überprüft. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede in den Häufigkeiten hin untersucht. Wenn mindestens 20% der erwarteten Häufigkeiten kleiner als 5 waren., wurde der Exakte Fisher-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=0,05$  festgelegt. Ein statistischer Trend wurde in Fällen von  $0,05 > p < 0,1$  angenommen und

entsprechend als solcher angegeben. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS Version 29.0 durchgeführt ([www.spss.com](http://www.spss.com)).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienkollektiv

Während des festgelegten Studienzeitraums stellten sich insgesamt 166 Patient:innen mit einem nicht-arteriitischen einseitigen Sehverlust in der neurologischen Notaufnahme vor und wurden stationär aufgenommen. Die Patient:innen, bei denen die Symptome auf eine AION (n = 46) oder eine PION (n = 4) zurückzuführen waren, wurden ausgeschlossen. Von den verbliebenen 116 Patient:innen erfüllten 76 die Diagnosekriterien für einen persistierenden und 40 die für einen transienten retinalen Arterienverschluss (Abbildung 1). Unter den Patient:innen mit persistierendem RAV befanden sich 47 Patient:innen mit ZAV und 29 Patient:innen mit AAV.

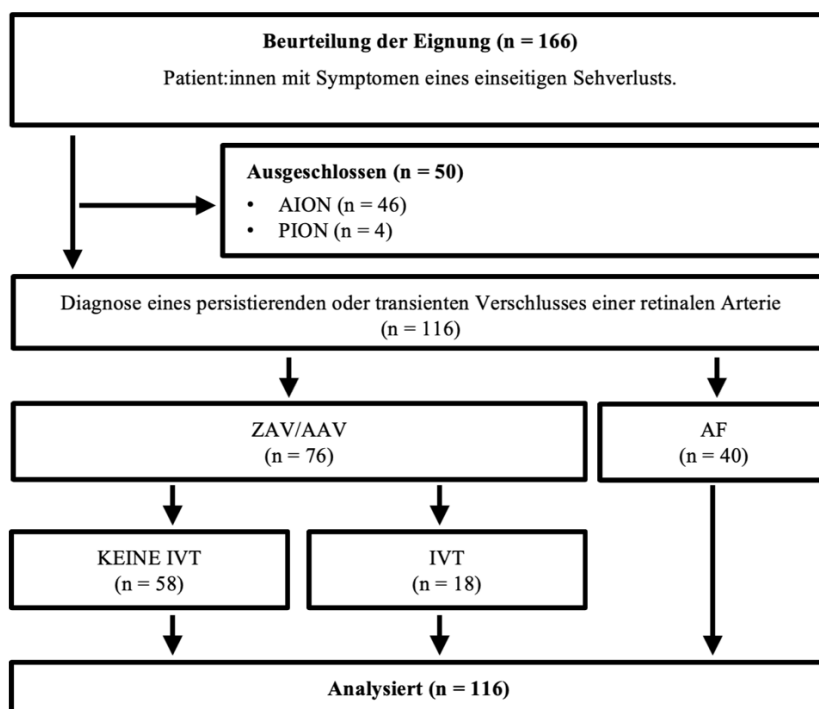


Abbildung 1: Flussdiagramm des Studienkollektivs

AION: anteriore ischämische Optikusneuropathie; PION: posteriore ischämische Optikusneuropathie; ZAV: Zentralarterienverschluss; AAV: Arterienastverschluss; AF: Amaurosis Fugax; IVT: intravenöse Thrombolyse.

### 3.2 Klinische Basisparameter

Tabelle 1 zeigt die soziodemografischen und klinisch-neurologischen Basisparameter des Studienkollektives aufgeteilt in die Gruppe der Patient:innen mit persistierendem RAV und die der Patient:innen mit AF. Die Gruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede in ihrem Alter (Mittelwert (*M*) (Standardabweichung (*SD*) / Spannweite): 71.9 (11,3 / 35-89) bzw. 70.9 (14,1 / 36-93), Geschlecht (weibliches Geschlecht *n* = 32 (42,1 %) versus *n* = 13 (32,5 %)) und der betroffenen Seite auf (rechtes Auge bei *n* = 44 (57,9 %) bzw. *n* = 27 (67,5 %) der Patient:innen betroffen). Es lagen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der ermittelten TOAST-Kriterien und somit der diagnostizierten Ätiologien zwischen den Patient:innen mit persistierendem RAV und den Patient:innen mit AF vor. Gemessen anhand des mRS-Scores, der in beiden Gruppen 0 betrug, lagen keine wesentlichen Behinderungen vor Aufnahme vor. Neurologisch waren die Patient:innen mit persistierendem RAV mit einem medianen NIHSS-Score von 1 (Interquartilsbereich (IQR) 0-1) im Vergleich zu denen mit AF (Median 0 (IQR 0-0)) signifikant schwerer betroffen.

Tabelle 1: Demographische Daten und klinische Basisparameter

Charakteristika	Persistierender RAV (n=76); ZAV (n=47) + AAV (n=29)	AF (n = 40)	P-Wert
Alter (Jahre) <sup>+</sup>	71.9 (11,3/35-89)	70.9 (14,1/36-93)	0,862
Weibliches Geschlecht *	32 (42,1)	13 (32,5)	0,313
Rechtsseitig *	44 (57,9)	27 (67,5)	0,313
TOAST-Klassifikation *			0,603
<i>Makroangiopathie</i>	22 (28,9)	14 (35)	
<i>Kardiale Embolie</i>	7 (9,2)	2 (5)	
<i>Mikroangiopathie</i>	28 (36,8)	12 (30)	
<i>Andere Ursachen</i>	5 (6,6)	1 (2,5)	
<i>Unklare Ätiologie</i>	14 (18,4)	11 (27,5)	
Prä-mRS (0-5) <sup>°</sup>	0 (0-0)	0 (0-0)	0,451
<b>NIHSS bei Aufnahme</b>	<b>1 (0-1)</b>	<b>0 (0-0)</b>	<b>&lt; 0,001</b>

(0-42) °			
----------	--	--	--

\* n (%); + M (SD/Spannweite); ° Median (IQR)

RAV: retinaler arterieller Verschluss; ZAV: Zentralarterienverschluss; AAV: Arterienastverschluss; AF: Amaurosis Fugax; TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; mRS: modified Rankin Scale; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; IQR: Interquartilsabstand.

Die Komorbiditäten und Vormedikationen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Patient:innen mit persistierendem RAV wiesen ein tendenziell ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil auf als Patient:innen mit AF; so lagen tendenziell, jedoch nicht signifikant höhere Raten an Arterieller Hypertonie (n = 63 (82,9 %) versus n = 27 (67,5 %), p = 0,059), Diabetes mellitus (n = 23 (30,3 %) versus (n = 6 (15 %), p = 0,071) und Vorhofflimmern (16 (21,1 % versus 3 (7,5 %), p = 0,061) vor. Hinsichtlich der Patient:innen mit antithrombozytären Therapien (TFH), oralen Antikoaganzien (OAK) oder Statinen in der Vormedikation wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden.

Tabelle 2: Komorbiditäten und Vormedikation

Charakteristika	Persistierender RAV (n=76); ZAV (n=47) + AAV (n=29)	AF (n = 40)	P-Wert
<b>Komorbiditäten</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>+</sup>	27,8 (4,6/17,3-41,4)	26,8 (4,04/19,1-35,4)	0,358
Arterielle Hypertonie *	63 (82,9)	27 (67,5)	0,059
Diabetes mellitus *	23 (30,3)	6 (15)	0,071
Hypercholesterinämie *	49 (64,4)	26 (65)	0,971
Schlaganfall *	12 (15,8)	5 (12,5)	0,634
KHK *	17 (22,4)	7 (17,5)	0,538
Herzinsuffizienz *	10 (13,3)	2 (5)	0,212
pAVK *	10 (13,2)	4 (10)	0,768
CNI *	18 (23,7)	8 (20)	0,651
Vorhofflimmern *	16 (21,1)	3 (7,5)	0,061
<b>Vormedikation *</b>			
TFH			0,25
ASS	30 (39,5)	10 (25)	
DAPT	1 (1,3)	1 (2,5)	
Orale Antikoagulation	14 (18,4)	5 (12,5)	0,413
Statin	33 (43,4)	14 (35)	0,38

\* n (%); + M (SD/Spannweite); ° Median (IQR)

RAV: retinaler arterieller Verschluss; ZAV: Zentralarterienverschluss; AAV: Arterienastverschluss; AF: Amaurosis fugax; BMI: body mass index; KHK: koronare Herzerkrankung; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; CNI: chronische Niereninsuffizienz; TFH: Thrombozytenfunktionshemmer; ASS: Acetylsalicylsäure; DAPT: dual antiplatelet therapy; *M*: Mittelwert; SD: Standardabweichung; IQR: Interquartilsabstand.

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse der labormedizinischen Untersuchung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme der Patient:innen zusammen. Auch hinsichtlich der Laborergebnisse ließen sich, bis auf einen signifikant höheren Ausgangswert des C-reaktives Proteins (CRP) in der Gruppe der Patient:innen mit persistierendem RAV ( $p=0,024$ ), keine signifikanten Unterschiede verzeichnen. Der Mittelwert des CRPs lag bei den Patient:innen mit persistierendem RAV bei 12,6 mg / l (SD 27) und bei den Patient:innen mit AF bei 3,3 mg / l (SD 4,3).

Tabelle 3: Laborwerte

Charakteristika <sup>+</sup>	Persistierender RAV (n=76); ZAV (n=47) + AAV (n=29)	AF (n = 40)	P-Wert
Hämoglobin (g/l)	139 (17,6/80-186)	139,6 (15,6/91-164)	0,891
Leukozyten (10 <sup>9</sup> /l)	8,8 (2,6/4,7-18,1)	7,9 (1,8/4,1-11,6)	0,081
Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l)	257 (84/123-574)	233,2 (72,7/139-558)	0,071
INR	1 (0,4/0,7-3,2)	0,9 (0,1/0,8-1,1)	0,108
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,1 (0,8/0,5-5,6)	1,1 (1,3/0,5-8,7)	0,923
<b>CRP (mg/l)</b>	<b>12,6 (27/0-166,3)</b>	<b>3,3 (4,3/0-18,1)</b>	<b>0,024</b>
Blutglukose (mg/dl)	121,8 (30,6/75-229)	123 (27,1/82-198)	0,616
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	79,1 (30,8/10,3-136,1)	82,9 (28,2/5,1-133,3)	0,609
HbA1c (%)	6,1 (0,7/5,1-8,1)	5,9 (0,6/5-8,5)	0,09
Triglyceride (mg/dl)	144,4 (86,7/38-583)	121,1 (64,7/46-359)	0,106
Gesamtcholesterin (mg/dl)	177 (41,3/104-281)	182,9 (41/108-293)	0,482
HDL-C (mg/dL)	55,6 (28,8/23-159)	50,1 (19,5/26-126)	0,564
LDL-C (mg/dL)	106,8 (45,5/21-206)	121,4 (44,3/47-238)	0,112

<sup>+</sup> *M* (SD/Spannweite)

RAV: retinaler arterieller Verschluss; ZAV: Zentralarterienverschluss; AAV: Arterienastverschluss; AF: Amaurosis fugax; INR: International Normalized Ratio; CRP: C-reaktives Protein; HDL-C: High Density Lipoprotein-Cholesterin; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; *M*: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### 3.3 Ophthalmologische Untersuchung

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchung. Der überwiegende Anteil derjenigen Patient:innen mit persistierenden RAVs (n = 57 (75 %)) stellte sich zwischen 4,5 und 12 Stunden nach Symptombeginn vor, nur der kleinere Anteil früher (n = 12 (15,8 %)), bzw. im unklaren Zeitfenster (n = 7 (9,2 %)). Von den Patient:innen mit AF hatte etwas weniger als die Hälfte (n = 17 (42,5 %)) eine Symptombdauer von weniger als 5 Minuten. Innerhalb der Gruppe mit persistierenden RAVs erfüllten 46 (62 %) Patient:innen die WHO-Kriterien für Blindheit auf dem betroffenen Auge.

*Tabelle 4: Ophthalmologische Daten*

Charakteristika	Persistierender RAV (n=76); ZAV (n=47) + AAV (n=29)	AF (n = 40)	P-Wert
Zeit von Symptombeginn bis zur Vorstellung			N/A
< 4,5 (h) *	12 (15,8)		
> 4,5-12 (h) *	57 (75)		
unbekannt *	7 (9,2)		
Zeitdauer des Sehverlusts			N/A
< 5 (min) *		17 (42,5)	
> 5 (min) *		17 (42,5)	
unbekannt *		6 (15)	
<b>Visuelle Beeinträchtigung °</b>	<b>3 (1-4)</b>	<b>0 (0-0)</b>	<b>&lt; 0,001</b>

\* n (%); ° Median (IQR)

RAV: retinaler arterieller Verschluss; ZAV: Zentralarterienverschluss; AAV: Arterienastverschluss; AF: Amaurosis Fugax; IQR: Interquartilsabstand.

### 3.4 Ultraschalldiagnostik

Beide Patient:innengruppen erhielten in vergleichbarem Umfang Ultraschalluntersuchungen zur Herz- und Gefäßdiagnostik. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 illustriert. Beim (i) Carotis-Ultraschall zeigte sich eine Tendenz zu einem häufigeren Vorliegen von Atherosklerose bei Patient:innen mit persistierendem RAV im Vergleich zu denen mit AF (n = 68 (95,8 %) versus n = 31 (83,8 %), p = 0,06)), wohingegen Patient:innen mit AF

verglichen mit Patient:innen mit persistierendem RAV tendenziell häufiger eine ipsilaterale ACI-Stenose  $\geq 50\%$  (s. Abb. 2) ( $n = 10$  (26,3 %) versus  $n = 9$  (12,3 %),  $p = 0,063$ ) aufwiesen.

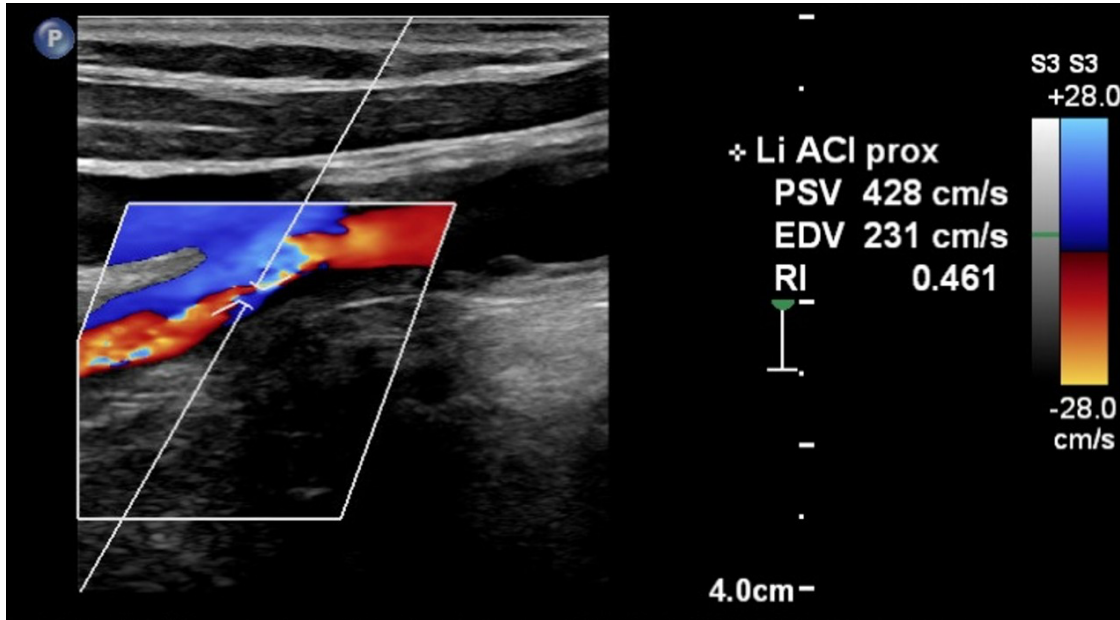


Abbildung 3: Exemplarisches Beispiel einer hochgradigen ACI-Abgangsstenose

Bezüglich (ii) der kardiologischen Diagnostik lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Art der Sonographie (TTE oder TEE), das Vorkommen eines PFOs ( $n = 1$  (14 %) versus  $n = 2$  (40 %),  $p = 0,523$ ) und der EF ( $M 56,8\%$  (SD 8,9) versus  $M 55,9\%$  (SD 8,9),  $p = 0,52$ ) vor.

(iii) Zwei Drittel ( $n = 52$  (67 %)) der Patient:innen mit persistierendem RAV erhielten zusätzlich einen transokulären Ultraschall. Bei 15 (29,4 %) dieser Patient:innen konnte ein Spot Sign (siehe Abbildung 3) nachgewiesen werden.

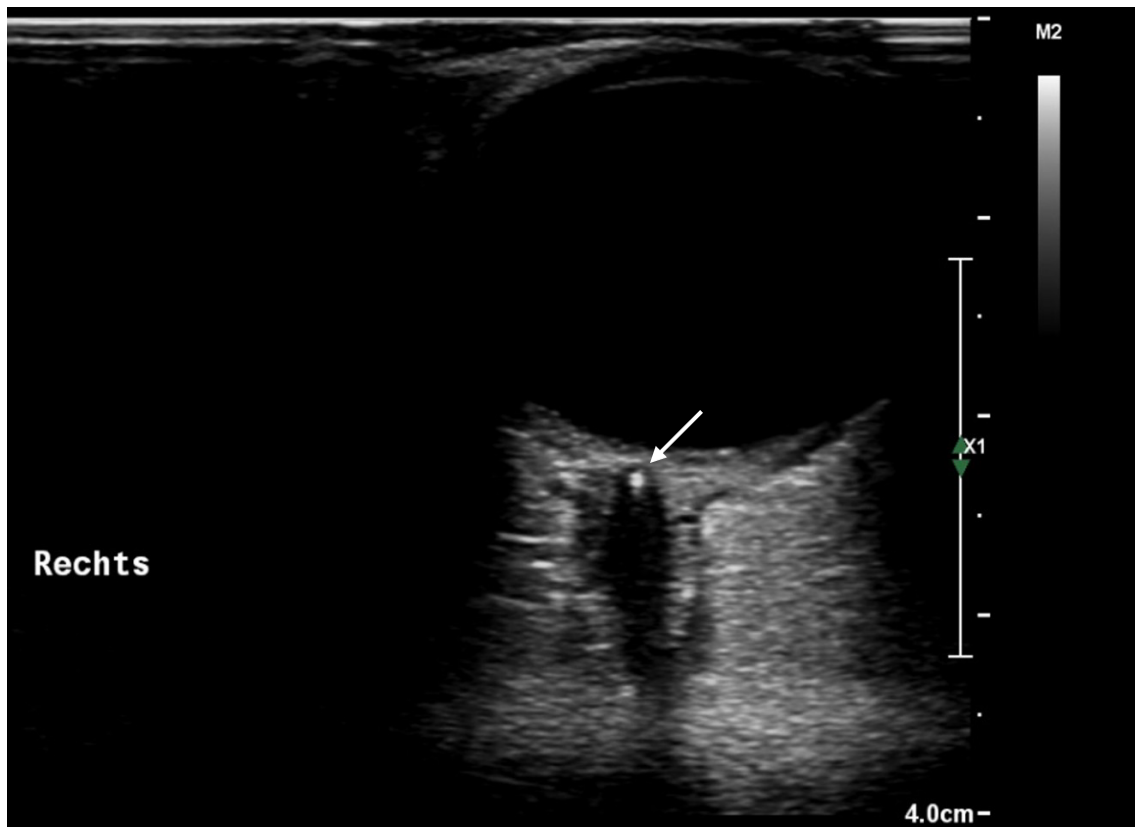


Abbildung 4: Nachweis eines Spot-Signs (Pfeil) bei einer Patientin mit Zentralarterienverschluss im transkranialen Ultraschall

Bei lediglich 7 (9,2 %) Patient:innen aus der Gruppe mit persistierenden RAVs und 5 (12,5 %) aus der Gruppe mit AF wurde zusätzlich (iv) eine Ultraschalluntersuchung der A. temporalis durchgeführt. Bei keiner dieser Patient:innen konnte ein Hinweis auf das Vorliegen einer Entzündung der Gefäßwände gefunden werden.

Tabelle 5: Vaskuläre und kardiale Ultraschalldiagnostik

Charakteristika	Persistierender RAV (n=76); ZAV (n=47) + AAV (n=29)	AF (n = 40)	P-Wert
Carotis-Ultraschall *	73 (96,1)	38 (95)	1,0
Atherosklerose *	68 (95,8)	31 (83,8)	0,06
Ipsilaterale ACI- Stenose $\geq$ 50% *	9 (12,3)	10 (26,3)	0,063
Echokardiographie			0,749
TTE *	36 (47,4)	17 (42,5)	

<i>TEE</i> *	7 (9,2)	5 (12,5)	
<i>PFO</i> *	1 (14,3)	2 (40)	0,523
<i>EF (%)</i> <sup>+</sup>	56,8 (8,9/15-60)	55,9 (8,9/30-60)	0,52
Transokulärer Ultraschall *	51 (67,1)		N/A
<i>Spot Sign</i> *	15 (29,4)		N/A
Temporalis-Ultraschall *	7 (9,2)	5 (12,5)	0,749

\* n (%); <sup>+</sup> *M* (SD/Spannweite)

RAV: retinaler arterieller Verschluss; ZAV: Zentralarterienverschluss; AAV: Arterienastverschluss; AF: Amaurosis fugax; ACI: Arteria carotis interna; TTE: transthorakale Echokardiographie; TEE: transösophageale Echokardiographie; PFO: persistierendes Foramen Ovale; EF: Ejektionsfraktion; *M*: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

## 3.5 Endpunkte

### 3.5.1 Pharmakologische Interventionen

Was die pharmakologischen Interventionen betraf, war die Intensivierung der Medikation, wie in Tabelle 6 gezeigt, in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Es zeigte sich jedoch eine Tendenz für eine häufigere Intensivierung einer antithrombozytären Medikation bei 72,5 % der Patient:innen mit AF im Vergleich zu 54 % der Patient:innen mit RAV ( $p = 0,052$ ). Eine Therapie mit Statinen wurde in 50 % (persistierende RAVs) beziehungsweise 65 % (AF) der Patient:innen begonnen. Eine neu eingeleitete orale Antikoagulation war nur bei 5 Patient:innen mit persistierendem RAV zu verzeichnen.

Tabelle 6: Medikation bei Entlassung

Charakteristika *	Persistierender RAV (n=76); ZAV (n=47) + AAV (n=29)	AF (n = 40)	P-Wert
TFH			0,314
<i>ASS</i>	53 (69,7)	27(67,5)	
<i>DAPT</i>	10 (13,2)	9 (22,5)	
<i>Änderung TFH</i>	41 (53,9)	29 (72,5)	0,052

Statin	71 (93,4)	40 (100)	0,163
Statin neu	38 (50)	26 (65)	0,123
Orale Antikoagulation	19 (25)	5 (12,5)	0,114
<i>Orale Antikoagulation neu</i>	5 (6,6)	0	0,163

\* n (%)

RAV: retinaler arterieller Verschluss; ZAV: Zentralarterienverschluss; AAV: Arterienastverschluss; AF: Amaurosis fugax; TFH: Thrombozytenfunktionshemmer; ASS: Acetylsalicylsäure; DAPT: dual antiplatelet therapy.

### 3.5.2 Vaskuläre Interventionen

Tabelle 7 gibt die Ergebnisse der durchgeführten Eingriffe während des Krankenhausaufenthalts wieder. Patient:innen mit AF erhielten signifikant häufiger vaskuläre Eingriffe (n = 4 (5,3 %) versus n = 7 (17,5 %); p = 0,05).

Tabelle 7: Vaskuläre Interventionen

Charakteristika	Persistierender RAV (n=76); ZAV (n=47) + AAV (n=29)	AF (n = 40)	P-Wert
<b>Vaskuläre Intervention *</b>			<b>0,05</b>
<i>ACI-Stenting</i>	0	1 (2,5)	
<i>Carotis-TEA</i>	4 (5,3)	6 (15)	

\* n (%)

RAV: retinaler arterieller Verschluss; ZAV: Zentralarterienverschluss; AAV: Arterienastverschluss; AF: Amaurosis fugax; ACI: Arteria carotis interna; TEA: Thrombendarteriektomie.

### 3.5.3 Neurologisches Outcome und Aufenthaltslänge

Es gab einen signifikanten Unterschied im medianen mRS- und NIHSS-Score zu Ungunsten der Patient:innen mit RAV (jeweils 1 (IQR 0-1) versus 0 (IQR 0-0); Tabelle 3). In der Dauer des stationären Aufenthaltes fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 8: Behandlung und Outcome

Charakteristika	Persistierender RAV (n=76); ZAV (n=47) + AAV (n=29)	AF (n = 40)	P-Wert
<b>NIHSS bei Entlassung (0-42) °</b>	<b>1 (0-1)</b>	<b>0 (0-0)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>mRS bei Entlassung (0-5) °</b>	<b>1 (0-1)</b>	<b>0 (0-0)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Gesamtlänge des stationären Aufenthalts (d) <sup>+</sup>	5,5 (3/1-18)	5,5 (2,8/1-13)	0,815
<i>Dauer des Aufenthalts auf der Stroke-Unit (d) <sup>+</sup></i>	3,6 (3/0-14)	3,1 (2,3/0-10)	0,262

<sup>+</sup>M (SD/Spannweite); ° Median (IQR)

RAV: retinaler arterieller Verschluss; ZAV: Zentralarterienverschluss; AAV: Arterienastverschluss; AF: Amaurosis Fugax; ACI: Arteria carotis interna; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; mRS: modified Rankin Scale; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; IQR: Interquartilsabstand.

### 3.5.4 Subgruppenanalyse der Patient:innen mit intravenöser Thrombolyse

Insgesamt 18 Patient:innen (23,7 %) mit einem persistierenden RAV erhielten eine IVT. Darunter waren 15 Patient:innen mit einem Zentralarterienverschluss (ZAV) und 3 Patient:innen mit einem Arterienastverschluss (AAV). Die Ergebnisse werden in Tabelle 7 dargestellt. In allen Fällen kam Alteplase zur Anwendung. Lediglich 8 Patient:innen wurden innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn lysiert. Bei den übrigen 10 erfolgte die Gabe entgegen den Leitlinienempfehlungen über diesen Zeitkorridor hinaus. Die mittlere Door-to-Needle-Time betrug 52 (Spannweite 20-198) Minuten.

Hinsichtlich der Effektivität der Lysetherapie, zeigte sich in der Analyse der ophthalmologischen Nachbeobachtung, dass sich die Sehschärfe bei 5 Patient:innen verbesserte, bei 2 verschlechterte und bei 9 unverändert blieb. In allen 5 Fällen beschränkte sich die Verbesserung jedoch auf eine Verbesserung um jeweils eine Stufe innerhalb der Blindheitsklassifikation der WHO.

Tabelle 9: Subgruppenanalyse der Patient:innen die IVT erhielten

Charakteristika	ZAV (n=15) + AAV (n=3); Gesamt (n=18)	
Alter (Jahre) *	68,50 (11,9/41-81)	
Weibliches Geschlecht *	6 (33)	
Zeit von Symptombeginn bis zur Vorstellung *		
< 4,5 (h)	8 (44)	
4,5-12 (h)	10 (56)	
TOAST-Klassifikation *		
<i>Makroangiopathie</i>	5 (27,8)	
<i>Kardiale Embolie</i>	5 (27,8)	
<i>Mikroangiopathie</i>	2 (11,1)	
<i>Andere Ursachen</i>	3 (16,7)	
<i>Unklare Ätiologie</i>	3 (16,7)	
DNT (min) <sup>+</sup>	52,2 (47,2/20-198)	
Visuelle Beeinträchtigung (VB) gemäß WHO *	bei Aufnahme	follow-up
<i>Milde oder keine VB</i>	2 (11,1)	1 (6,3)
<i>Moderate VB</i>	0 (0)	2 (12,5)
<i>Schwere VB</i>	1 (5,6)	1 (6,3)
<i>Blindheit I</i>	4 (22,2)	4 (25)
<i>Blindheit II</i>	9 (50)	8 (50)
<i>Blindheit III</i>	2 (11,1)	0 (0)

\* n (%); <sup>+</sup> M (SD/Spannweite)

IVT: intravenöse Thrombolyse; ZAV: Zentralarterienverschluss; AAV: Arterienastverschluss; AF: Amaurosis Fugax; TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment; DNT: Door-to-Needle-Time; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Schlüsselergebnisse

In dieser Querschnittsuntersuchung wurden die Ergebnisse der diagnostischen Abklärung und eingeleiteter therapeutischer Interventionen für Patient:innen mit persistierendem retinalen arteriellen Verschluss (RAV) und Patient:innen mit Amaurosis Fugax (AF) beschrieben und zwischen den beiden Krankheitsbildern verglichen. Die Untersuchung basierte auf Routinedaten der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Gießen. Aus dem Vergleich der beiden Gruppen ließen sich folgende Schlüsselergebnisse zusammenfassen:

- (i) Es lag kein maßgeblicher Unterschied hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils zwischen den beiden Gruppen vor.
- (ii) Eine Neueinleitung oder Intensivierung einer antithrombotischen pharmakologischen Therapie war häufig, wobei ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt wurden.
- (iii) Die Patient:innen mit AF erhielten signifikant häufiger eine sekundärprophylaktische vaskuläre Intervention in Form eines ACI-Stentings oder einer Carotis-TEA.
- (iv) Patient:innen mit RAV wiesen ein leicht ungünstigeres neurologisches Outcome auf.
- (v) Eine intravenöse Thrombolyse (IVT) führte unabhängig vom Zeitfenster bei keiner der behandelten Patient:innen zu einer relevanten Verbesserung des Sehvermögens.

## 4.2 Interpretation und Einordnung in die bestehende Literatur

### 4.2.1 *Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie pharmakologisches Management*

Patient:innen mit dauerhaftem (RAV) und transientem retinalen Arterienverschluss (AF) waren ungefähr gleich alt und wiesen ein allgemein hohes und für beide Gruppen vergleichbares vaskuläres Risiko- und Komorbiditätsprofil auf. Auch wurde zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Neueinleitung oder

Intensivierung einer antithrombotischen pharmakologischen Therapie festgestellt, in beiden Gruppen war diese häufig.

Diese Ergebnisse sind relevant vor dem Hintergrund, dass beide Erkrankungen (RAV und AF) als ophtalmologisches, das heißt retinales Korrelat des akuten zerebralen ischämischen Schlaganfalls (AIS) beziehungsweise der zerebralen transitorisch ischämischen Attacke (TIA) gewertet werden (Biousse et al., 2018). Die Tatsache, dass Patient:innen mit RAV eine hohe und mit der von Patient:innen mit AIS vergleichbare Rate an kardiovaskulären Komorbiditäten aufweisen, wurde bereits in der Literatur beschrieben (Callizo et al., 2015; Lavin et al., 2018). Bislang fehlten jedoch Daten zum direkten Vergleich mit Patient:innen mit AF. Das in der vorliegenden Studie festgestellte ähnliche Ausmaß an vaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Patient:innen mit AF steht in einem Widerspruch zur einschlägigen Literatur zum AIS, wo ein gewisses Ungleichgewicht festgestellt wurde. So liegen für den AIS und die TIA Ergebnisse vor, die darauf hindeuten, dass sich die Patient:innen in ihren Risikoprofilen unterscheiden könnten, und dass Patient:innen mit TIA tendenziell jünger sind und unter einer geringeren Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren wie einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit leiden (Huttner et al., 2010; von Weitzel-Mudersbach et al., 2013). Andererseits ist jedoch das Risiko für einen wiederkehrenden Schlaganfall gleichermaßen sowohl bei RAV als auch bei AF erhöht, was der Situation bei TIA und zerebralem Schlaganfall entspricht (Amarenco et al., 2018; Chen et al., 2024).

Als einziger signifikanter Unterschied wurde ein leicht erhöhter mittlerer CRP-Wert bei Aufnahme in der Gruppe der Patient:innen mit RAV beobachtet. Die Beobachtung passt gut in die aktuelle Debatte über einen zugrundeliegenden proinflammatorischen Prozess als Einflussfaktor für einen Schlaganfall (Kelly et al., 2021). So wurde für Patient:innen mit AIS bereits festgestellt, dass erhöhte CRP-Werte bei Aufnahme mit einer schlechteren Langzeitprognose einschließlich der Gesamtmortalität verbunden sind (Yu et al., 2019). Um einen solchen Einfluss nachzuweisen, müssten sich künftige Studien somit auf den langfristigen klinischen Verlauf von Patient:innen mit RAV/AF in ähnlicher Intensität konzentrieren, wie es derzeit bei Patient:innen mit AIS geschieht (Mac Grory, Schrag, Biousse, et al., 2021).

In Übereinstimmung mit den vergleichbaren Häufigkeiten an Risikofaktoren und Komorbiditäten wurden in beiden Gruppen eine vergleichbare Einleitung oder Intensivierung einer pharmakologischen antithrombotischen Therapie festgestellt. Diese Beobachtung legt die Interpretation nahe, dass es sich bei Patient:innen mit RAV und Patient:innen mit AF in der hier beschriebenen Untersuchung um eine ähnliche Klientel handelte und die Einleitung eines identischen Work-Ups für beide Patient:innengruppen vom Standpunkt des vaskulären Risikoprofils aus gerechtfertigt war.

#### *4.2.2 Vaskuläre Interventionen und neurologisches Outcome*

Die Patient:innen mit AF erhielten signifikant mehr Interventionen in Form eines ACI-Stenting oder einer Carotis-TEA. Somit lässt sich die Hypothese aufstellen, dass Patient:innen mit AF mindestens ebenso häufig eine sekundärprophylaktische vaskuläre Intervention benötigen, wie Patient:innen mit persistierendem retinalem Verschluss. Dies deckt sich wiederum mit Daten, welche die regelmäßige Notwendigkeit dieser Interventionen in Patient:innenkollektiven mit zerebralen transitorischen ischämischen Attacken belegen (Rothwell et al., 2004). Der Unterschied in den Häufigkeiten der vaskulären Interventionen war statistisch jedoch nicht signifikant ( $p = 0,05$ ). Zudem war aufgrund des explorativen Charakters dieser Untersuchung keine Korrektur der p-Werte auf multiples Testen durchgeführt worden. Somit kann spekuliert werden, dass in der Grundgesamtheit eher keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu finden wären und vielmehr von einer tatsächlichen Gleichwertigkeit der Gruppen ausgegangen werden kann. Hierzu würde die Vergleichbarkeit der Patient:innen hinsichtlich der makroangiopathischen Genese und der beobachteten Rate an ACI-Stenosen  $\geq 50\%$  nach NASCET in der Ultraschalluntersuchung passen.

Hinsichtlich des neurologischen Outcomes war ein geringfügig ungünstigerer Status für die Patient:innen mit RAV festzustellen. Es ist jedoch anzumerken, dass die funktionelle Beeinträchtigung in beiden Gruppen generell – sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung – gering war, und der beobachtete geringfügige Unterschied weitestgehend durch die ophthalmologische Beeinträchtigung der Patient:innen mit persistierendem Verschluss zu erklären war.

### 4.2.3 Intravenöse Lysetherapie

Nach intravenöser Lysetherapie konnte bei keiner der behandelten Patient:innen mit RAV ein klinischer Nutzen festgestellt werden. Diese Beobachtung unterscheidet sich von den positiven Erfahrungen welche mit einer IVT bei Patient:innen mit AIS innerhalb des therapeutischen Fensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn vorliegen und nach denen es bei einem erheblichen Anteil der Patient:innen zu einer Auflösung des Thrombus und einer damit einhergehenden klinischen Verbesserung kam (Wardlaw et al., 2014). Für Patient:innen mit RAV wird in der Literatur ebenfalls eine frühzeitige Thrombolyse empfohlen, um die Chance auf eine Revaskularisierung der retinalen Gefäße und damit die Verhinderung eines irreversiblen Sehverlusts zu erhöhen (Limaye et al., 2018). Auch die relevanten Leitlinien empfehlen dieses Prozedere (Deutsche Ophthalmologische et al., 2023; Mac Grory, Schrag, Biousse, et al., 2021). Jedoch mangelt es einem Cochrane-Review zufolge an höherwertigen Studienergebnisse, welche eine Effektivität für Patient:innen mit RAV tatsächlich belegen würden (Fraser & Siriwardena, 2002; Lin et al., 2023). Auch der häufig postulierte Schwellenwert von 4,5 Stunden nach Auftreten der Symptome basiert nur auf einer einzigen Tierstudie, in der sich die Augen von fünf Rhesusaffen nach einer künstlichen einseitigen retinalen Okklusion über diesen Zeitraum hinaus nicht erholen konnten (Hayreh et al., 1980). Daher muss zum jetzigen Zeitpunkt festgestellt werden, dass zu wenig über die Faktoren bekannt ist, welche eine Ischämietoleranz der Retina beeinflussen. In Anbetracht dieser Umstände scheint es nicht überraschend, dass eine IVT, wie sie in der klinischen Routine angewendet wird, in Zeitfenstern über 4,5 Stunden hinausgehend klinisch nutzlos zu sein scheint (Schrag et al., 2015). Entsprechend wurde auch in unserer Untersuchung, bei der die IVT bei der Mehrzahl der Patient:innen erst nach Ablauf des 4,5h-Zeitfensters durchgeführt wurde, bei keiner der Patient:innen eine Verbesserung beobachtet. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen wurde hinsichtlich einer IVT hypothetisiert, dass das Zeitfenster für eine potentiell effektive Intervention bei Patient:innen mit RAV im Vergleich zu Patient:innen AIS deutlich kürzer sein könnte (Tobalem et al., 2018). Eine mögliche Begründung hierfür wäre, dass bei Patient:innen mit AIS in der Regel ein gewisser Kollateralfluss in der Penumbra des ischämischen Kerns des Hirninfarkts vorliegt, welcher die Neuronen und das Gewebe des zentralen Nervensystems für einige Stunden rettbar halten kann (Astrup et al., 1981). Obwohl der ischämische Kern innerhalb von Minuten irreversibel nekrotisch wird, geht das verbleibende Gewebe – durch multimodale CT/MR-Bildgebung als Penumbra

identifizierbar – nur langsam zugrunde, während der Infarkt mit der Zeit bis zum endgültigen Ausmaß wächst. Innerhalb dieses Prozesses erweist sich die IVT als klinisch wirksam, was die IVT zu einem fundamentalen Bestandteil der AIS-Therapie macht (Campbell et al., 2019). Obwohl ähnliche Modelle für die retinale Penumbra vorgeschlagen wurden, und es möglicherweise signifikante interindividuelle Unterschiede in der Toleranz der Netzhaut gegenüber einer Ischämie gibt (Mac Grory, Schrag, Poli, et al., 2021), scheinen die retinalen Ganglienzellen, die den Sehnerv bilden, bereits nach 12-15 Minuten, das heißt deutlich schneller als zerebrales Gewebe, Apoptose zu erleiden (Tobalem et al., 2018). Es könnte somit sein, dass für eine IVT bei Patient:innen mit RAV kein klinisch realistisches Zeitfenster existiert. Dies würde wiederum die Relevanz rechtzeitiger prophylaktischer pharmakologischer und chirurgischer Interventionen unterstreichen. Bisher gibt es noch keine veröffentlichten Ergebnisse der randomisierten IVT-Studien bei RAV, wobei sich derzeit drei größere Studien in Rekrutierung beziehungsweise in der Auswertung befinden. Die REVISIO-Studie (NCT04965038) in Deutschland und THEIA (NCT03197194) in Frankreich untersuchen Alteplase in der intravenösen Anwendung bei RAV und TenCRAOS (NCT04526951), eine Studie in mehreren europäischen Ländern und Australien, testet die Verwendung von Tenecteplase. Mit Veröffentlichung der entsprechenden Studienergebnisse wird sich unser Verständnis um den möglichen Nutzen und das Zeitfenster für eine IVT bei Patient:innen mit RAV deutlich verbessern.

#### *4.2.4 Relevanz der Ergebnisse in Bezug auf die derzeitige Versorgungssituation*

Die obigen Ergebnisse scheinen eine gewisse Relevanz für die Akutversorgungssituation in Deutschland zu haben. Zum einen kann auf Grundlage der hier diskutierten Ergebnisse vertreten werden, dass die Versorgung von Patient:innen mit retinalen arteriellen Verschlüssen – unabhängig ob transienter oder persistierender Natur – den gleichen Stellenwert hinsichtlich der Therapie und deren Dringlichkeit haben sollten wie die von Patient:innen mit zerebralen Verschlüssen. Diese Interpretation hätte weitreichende Implikationen für die klinische Versorgungspraxis. Sie würde bedeuten, dass sowohl Patient:innen mit RAV als auch Patient:innen mit AF dieselbe spezifische, diagnostische Abklärung und potenziell Behandlung auf einer Schlaganfallstation erhalten sollten. Dies ist jedoch nicht etabliert und entspricht bei weitem nicht der aktuellen Versorgungspraxis. So

werden in Deutschland Patient:innen mit RAV/AF häufig ausschließlich ambulant und nicht auf einer Stroke Unit behandelt.

Wohlgermerkt ermöglichen Stroke Units nicht nur eine schnelle Diagnostik, sie sind auch für die frühe Rehabilitation und die Überwachung hinsichtlich früher (wiederkehrender) Schlaganfälle ausgelegt (Langhorne et al., 2020). Auch wenn Patient:innen mit RAV und AF weniger von den Frührehabilitationskapazitäten profitieren dürften, scheint eine rasche Diagnostik mit Blick auf das in dieser Untersuchung hohe beschriebene Risikoprofil durchaus angebracht. Die strukturierte und sofortige Schlaganfall-Abklärung müsste jedoch nicht unbedingt auf einer Stroke Unit erfolgen. Grundsätzlich könnte dies auch auf Normalstation mit entsprechender Expertise durchgeführt werden, um eine unnötige Überlastung der Stroke Units zu vermeiden. Hinsichtlich einer möglichen Unterversorgung ist jedoch noch ein weiterer Aspekt zu diskutieren. So könnte bei Patient:innen mit RAV/AF aufgrund des häufig positiven natürlichen Krankheitsverlaufs eine erheblichen Untererfassung von vorübergehenden Sehverlusten vorliegen (Fallico et al., 2020). Dies gilt sowohl für Patient:innen mit AF als auch in erheblichem Maße für Patient:innen mit RAV, insbesondere für diejenigen, bei denen sich die Sehschärfe aufgrund einer spontanen Rekanalisation oder des Vorhandenseins eines zilioretinalen Springers bereits nach wenigen Minuten verbessert (Hayreh, 2014). Diese Überlegungen lassen Anstrengungen zur Anpassung der diesbezüglichen Gesundheits- und Notfallversorgungssysteme, auch in Deutschland, erforderlich erscheinen. Das mangelnde Bewusstsein für die Erkrankungen RAV/AF in der Bevölkerung spiegelt sich in einem hohen Anteil von Patient:innen in der ophthalmologischen Notaufnahme wider, die nicht über die Existenz dieser Erkrankungen informiert sind (Uhr et al., 2016). Öffentlichkeitsarbeit sollte deutlich verstärkt werden, um Menschen mit vorübergehendem Sehverlust zu ermutigen, sofort eine Notfalluntersuchung einleiten zu lassen, um einen RAV oder eine AF schneller verifizieren oder ausschließen zu können (Mac Grory, Schrag, Biousse, et al., 2021). Nach neueren Erkenntnissen stellt sich nur maximal die Hälfte der Patient:innen mit RAV regelmäßig innerhalb des derzeit postulierten Zeitfensters für eine IVT in der Notaufnahme vor (Shah et al., 2023). Außerdem müsste der typische Erstkontakt der Patient:innen mit einer Augenärzt:in in diesem Zusammenhang kritisch hinterfragt werden, da dieser mit einer erheblichen Zeitverzögerung für eine mögliche IVT verbunden ist. Stattdessen könnten Patient:innen mit RAV/AF durch Notfallmediziner:innen, die sowohl über neurologische wie auch ophthalmologische Expertise verfügen, in einer interdisziplinären Notaufnahme oder andersartigen Einrichtung erstversorgt werden. Darüber hinaus könnten sich die

jeweiligen neurologischen und ophthalmologischen Fachgesellschaften auf ein gemeinsames Protokoll für das Akutmanagement dieser Patient:innen einigen, welches eine diagnostische Abklärung durch Augenärzt:innen und eine gleichzeitig unmittelbare Einleitung einer IVT-Behandlung durch Neurolog:innen vorsehen könnte. Diese Bemühungen sollten sicherlich zu einem höheren Anteil von Patient:innen mit korrekter Diagnose RAV/AF führen, einschließlich eines beschleunigten diagnostischen und therapeutischen Arbeitsablaufs, und potentiell günstigeren klinischen Ergebnissen (Biousse et al., 2018).

### 4.3 Limitationen und Generalisierbarkeit der Ergebnisse

Die vorliegende Studie weist gewisse Limitationen auf. Insbesondere ihr monozentrisches und retrospektives Design schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf andere Kohorten ein. Während davon ausgegangen werden kann, dass die meisten Patient:innen mit persistierendem RAV irgendwann im Verlauf ihrer Erkrankung neurologisch untersucht werden, wird wahrscheinlich nur ein ungewisser Teil der Patient:innen mit AF jemals von einer Augenärzt:in oder einer Neurolog:in gesehen, da ihre Symptome - ähnlich wie bei Patient:innen mit TIA - vorübergehender Natur sind (Amin et al., 2023), 2023).

Eine weitere Limitation betrifft die Ätiologie der AF. In dieser Studie wurden Patient:innen aufgenommen, bei denen der Verdacht auf eine zugrundeliegende Gefäßerkrankung bestand, so dass eine zügige vaskuläre Diagnostik angemessen erschien. Die Diagnose einer AF basierte hier also auf dem anamnestischen Bericht eines plötzlichen, schmerzlosen, einseitigen und vorübergehenden Sehverlust mit einer Anfallsdauer von weniger als 24 Stunden. Wie bei der TIA bestand jedoch die Möglichkeit, dass diese Symptome durch andere Krankheiten verursacht und nachgeahmt worden waren (Pula et al., 2016). Diese Überlegungen unterstreichen die Notwendigkeit einer besseren Stratifizierung von Patient:innen mit vorübergehendem monokularem Sehverlust in der Zukunft. Eine weitere Limitation ist, dass nur mRS-Scores dokumentiert wurden, um die Beeinträchtigung der Patient:innen zu bewerten. Dieses Maß ist nicht ideal für Patient:innen mit isoliertem Sehverlust, da es nicht sensitiv für Unterschiede im Verlauf des Krankenhausaufenthalts oder zwischen den beiden Patient:innengruppen war. Es kann angemerkt werden, dass der

mRS als Instrument zur Einschätzung der funktionellen Beeinträchtigung auch für andere spezifische Patient:innengruppen nur unzureichend ist. Da der mRS auf die Schlaganfallbedingte Beeinträchtigung der Mobilität fokussiert, werden Schlaganfallmuster nur schlecht erfasst, in denen andere, isoliertere Einschränkungen dominieren. Weitere Beispiele wären spezifische Beeinträchtigungen der Kognition, Emotion und Sprache (Banks & Marotta, 2007). Die in der Studie untersuchten Patient:innen wurden in einer Stroke Unit untersucht und im Rahmen des GIST-Registers dokumentiert, in dem der mRS das Standardinstrument zur Bewertung der klinischen Beeinträchtigung ist. Sicherlich wäre ein Instrument zur Messung einer eher Visus-spezifischen Funktionsbeeinträchtigung wertvoll gewesen. Ein Beispiel wäre die Bewertung der Sehbehinderung anhand der WHO-Kriterien für alle Patient:innen nicht nur bei der Aufnahme, sondern auch bei der Entlassung gewesen. Diese Informationen war jedoch nur für die Untergruppe der Patient:innen erhoben worden, welche eine IVT erhielten. Die mRS-Ergebnisse wiesen jedoch darauf hin, dass beide Patient:innengruppen sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Entlassung im Allgemeinen ein geringes Maß an Beeinträchtigung bei alltäglichen Aktivitäten aufwiesen. Dies stützt die Annahme, dass Patient:innen mit RAV oder AF im Allgemeinen einen geringen Grad an neurologischer Vorschädigung aufweisen und kurzfristig, d. h. während ihres stationären Aufenthalts, nur geringfügig beeinträchtigt sind.

#### 4.4 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie lieferte Hinweise auf eine generell hohe und innerhalb der beiden untersuchten Gruppen vergleichbare Rate an vaskulären Risikofaktoren, vaskulärer Krankheitslast und entsprechendem Behandlungsbedarf bei Patient:innen mit RAV und Patient:innen mit AF. Die Ergebnisse unterstützen die aktuellen Forderungen nach einer schnellen, möglicherweise notfallmäßigen und umfassenden neurologischen Abklärung der betroffenen Patient:innen. Außerdem scheint eine IVT bei der untersuchten Subgruppe der Patient:innen mit RAV nicht wirksam zu sein, wobei diese möglicherweise innerhalb eines deutlich kürzeren Zeitfensters durchgeführt werden müsste. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Augenärzt:innen und Neurolog:innen scheint notwendig, um eine Verbesserung des ophthalmologischen Outcomes und der vaskulären Sekundärprophylaxe von Patient:innen mit RAV/AF zu erreichen. Die Ergebnisse stärken

zudem die Forderung nach einer intensivierten Öffentlichkeitsarbeit, um das Bewusstsein für die Krankheitsbilder RAV und AF und ihre Einordnung als medizinische Notfälle in der Bevölkerung zu vergrößern.

## 5 Zusammenfassung – Summary

### 5.1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die kardiovaskulären Risikoprofile und Komorbiditäten zwischen Patient:innen mit persistierendem (RAV) und transientem (AF) retinalem arteriellem Verschluss verglichen. Die Untersuchung wurde am Universitätsklinikum Gießen durchgeführt, wobei alle zwischen Juni 2020 und Juni 2022 vorstelligen Patient:innen einbezogen wurden. Hauptziele waren es, festzustellen, ob sich RAV und AF analog zu akuten ischämischen Schlaganfällen (AIS) und transienten ischämischen Attacken (TIA) verhalten, und wie sich die klinischen Outcomes bei Patient:innen mit RAV nach intravenöser Thrombolyse (IVT) darstellen. Insgesamt wurden 116 Patient:innen untersucht, die entweder unter einem RAV oder einer AF litten. Es lagen keine signifikanten Unterschiede in Alter, Geschlecht oder in der Verteilung der zugrundeliegenden Ursachen (TOAST-Kriterien) vor. Auch in ihren vaskulären Risikoprofilen ähnelten die Gruppen einander. Patient:innen mit RAV zeigten jedoch tendenziell höhere Raten an arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern. Die ophthalmologischen Befunde ergaben, dass ein Großteil der Patient:innen mit RAV unter einer erheblichen visuellen Beeinträchtigung litt. Die klinischen Outcomes zeigten, dass in beiden Gruppen häufig eine Neueinleitung beziehungsweise Intensivierung einer antithrombotischen pharmakologischen Therapie notwendig wurde. Patient:innen mit AF erhielten häufiger vaskuläre Interventionen wie eine Carotis-Thrombendarteriektomien oder ein Stenting der A. carotis interna. Patient:innen mit RAV wiesen ein leicht schlechteres neurologisches Outcome auf, gemessen anhand des NIHSS- und mRS-Scores bei Entlassung. Eine IVT führte bei den entsprechend behandelten Patient:innen zu keiner relevanten Verbesserung des Sehvermögens, was Fragen zur Effektivität dieser Behandlungsmethode aufwirft. Die Ergebnisse der Arbeit legen nahe, dass sowohl Patient:innen mit RAV als auch Patient:innen mit AF ein hohes vaskuläres Risikoprofil aufweisen und eine intensive zügige diagnostische und therapeutische Abklärung benötigen. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Augenärzt:innen und Neurolog:innen ist notwendig, um die klinischen Ergebnisse in Zukunft zu verbessern und eine effektivere vaskuläre Sekundärprophylaxe zu ermöglichen. Zudem sollte die Öffentlichkeitsarbeit verstärkt werden, um das Bewusstsein für die Notwendigkeit einer schnellen medizinischen Abklärung bei transienten und persistierenden retinalen Verschlüssen zu erhöhen.

## 5.2 Summary

In the present study, the cardiovascular risk profiles and comorbidities were compared between patients with persistent (RAV) and transient (AF) retinal arterial occlusion. The study was conducted at Giessen University Hospital and included all patients presenting between June 2020 and June 2022. The main objectives were to determine whether RAV and AF behave analogously to acute ischemic strokes (AIS) and transient ischemic attacks (TIA), and what the clinical outcomes are in patients with RAV after intravenous thrombolysis (IVT). A total of 116 patients with either RAV or AF were analysed. There were no significant differences in age, gender or in the distribution of underlying causes (TOAST-criteria). The groups were also similar in their vascular risk profiles. However, patients with RAV tended to have higher rates of arterial hypertension, diabetes mellitus and atrial fibrillation. Ophthalmological findings revealed that the majority of patients with RAV suffered from significant visual impairment. Clinical outcomes showed that in both groups there was a frequent need to restart or intensify antithrombotic pharmacological therapy. Patients with AF received more frequent vascular interventions such as carotid endarterectomy or stenting of the internal carotid artery. Patients with RAV had a slightly worse neurological outcome as measured by the NIHSS and mRS score at discharge. IVT did not lead to any relevant improvement in vision in the patients treated accordingly, raising questions about the effectiveness of this treatment method. The results of the study suggest that both patients with RAV and patients with AF have a high vascular risk profile and require intensive, rapid diagnostic and therapeutic clarification. Close interdisciplinary collaboration between ophthalmologists and neurologists is necessary to improve clinical outcomes in the future and to enable more effective secondary vascular prophylaxis. In addition, public relations efforts should be intensified to raise awareness of the need for rapid medical evaluation of transient and persistent retinal occlusions.

## 6 Abkürzungen

AAV	Arterienastverschluss
ACI	A. carotis interna
AF	Amaurosis fugax
AION	Anteriore ischämische Optikusneuropathie
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Bodymassindex
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CRP	C-reaktives Protein
DAPT	Duale antithrombozytäre Therapie
DNT	Door-to-Needle-Time
EF	Ejections Fraktion
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIST	Gießener Schlaganfallregister
HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholesterin
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsrange
IVT	Intravenöse Thrombolyse
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
<i>M</i>	Mittelwert
mRS	Modified Rankin Scale
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OAK	Orale Antikoagulation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PION	Posteriore ischämische Optikusneuropathie
RAV	Retinaler arterieller Verschluss
rt-PA	Rekombinanter Gewebeplasminogenaktivator
SD	Standardabweichung

TEA	Thrombendarteriektomie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TFH	Thrombozytenfunktionshemmer
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VB	Visuelle Beeinträchtigung
WHO	World Health Organization
ZAV	Zentralarterienverschluss

## 7 Literaturverzeichnis

- Adams, H. P., Jr., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. E., 3rd. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24(1), 35-41.  
<https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
- Albers, G. W., Caplan, L. R., Easton, J. D., Fayad, P. B., Mohr, J. P., Saver, J. L., Sherman, D. G., & Group, T. I. A. W. (2002). Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med*, 347(21), 1713-1716.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMs020987>
- Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J., & Group, I. D. F. E. T. F. C. (2005). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, 366(9491), 1059-1062.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
- Altmann, M., Ertl, M., Helbig, H., Schomig, B., Bogdahn, U., Gamulescu, M. A., & Schlachetzki, F. (2015). Low endogenous recanalization in embolic central retinal artery occlusion--the retrobulbar "spot sign". *J Neuroimaging*, 25(2), 251-256. <https://doi.org/10.1111/jon.12112>
- Amarenco, P., Lavallee, P. C., Monteiro Tavares, L., Labreuche, J., Albers, G. W., Abboud, H., Anticoli, S., Audebert, H., Bornstein, N. M., Caplan, L. R., Correia, M., Donnan, G. A., Ferro, J. M., Gongora-Rivera, F., Heide, W., Hennerici, M. G., Kelly, P. J., Kral, M., Lin, H. F., . . . Investigators, T. I. o. (2018). Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, 378(23), 2182-2190. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802712>
- Amin, H. P., Madsen, T. E., Bravata, D. M., Wira, C. R., Johnston, S. C., Ashcraft, S., Burrus, T. M., Panagos, P. D., Wintermark, M., Esenwa, C., American Heart Association Emergency Neurovascular Care Committee of the Stroke, C., & Council on Peripheral Vascular, D. (2023). Diagnosis, Workup, Risk Reduction of Transient Ischemic Attack in the Emergency Department Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*, 54(3), e109-e121.  
<https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000418>
- Andrade, J. G., Aguilar, M., Atzema, C., Bell, A., Cairns, J. A., Cheung, C. C., Cox, J. L., Dorian, P., Gladstone, D. J., Healey, J. S., Khairy, P., Leblanc, K., McMurtry, M. S., Mitchell, L. B., Nair, G. M., Nattel, S., Parkash, R., Pilote, L., Sandhu, R. K., . . . Members of the Secondary, P. (2020). The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*, 36(12), 1847-1948. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.09.001>
- Arch, A. E., Weisman, D. C., Coca, S., Nystrom, K. V., Wira, C. R., 3rd, & Schindler, J. L. (2016). Missed Ischemic Stroke Diagnosis in the Emergency Department by Emergency Medicine and Neurology Services. *Stroke*, 47(3), 668-673.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010613>
- Astrup, J., Siesjo, B. K., & Symon, L. (1981). Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*, 12(6), 723-725.  
<https://doi.org/10.1161/01.str.12.6.723>
- Banks, J. L., & Marotta, C. A. (2007). Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*, 38(3), 1091-1096.  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6>

- Berge, E., Whiteley, W., Audebert, H., De Marchis, G. M., Fonseca, A. C., Padiglioni, C., de la Ossa, N. P., Strbian, D., Tsivgoulis, G., & Turc, G. (2021). European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*, 6(1), I-LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>
- Biousse, V., Nahab, F., & Newman, N. J. (2018). Management of Acute Retinal Ischemia: Follow the Guidelines! *Ophthalmology*, 125(10), 1597-1607. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.03.054>
- Boehme, A. K., Esenwa, C., & Elkind, M. S. (2017). Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*, 120(3), 472-495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
- Brott, T., Adams, H. P., Jr., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R., Hertzberg, V., & et al. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, 20(7), 864-870. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>
- Callizo, J., Feltgen, N., Pantenburg, S., Wolf, A., Neubauer, A. S., Jurklies, B., Wachter, R., Schmoor, C., Schumacher, M., Junker, B., Pielen, A., & European Assessment Group for Lysis in the, E. (2015). Cardiovascular Risk Factors in Central Retinal Artery Occlusion: Results of a Prospective and Standardized Medical Examination. *Ophthalmology*, 122(9), 1881-1888. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.05.044>
- Campbell, B. C. V., & Khatri, P. (2020). Stroke. *Lancet*, 396(10244), 129-142. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X)
- Campbell, B. C. V., Ma, H., Ringleb, P. A., Parsons, M. W., Churilov, L., Bendszus, M., Levi, C. R., Hsu, C., Kleinig, T. J., Fatar, M., Leys, D., Molina, C., Wijeratne, T., Curtze, S., Dewey, H. M., Barber, P. A., Butcher, K. S., De Silva, D. A., Bladin, C. F., . . . Investigators, E. (2019). Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 394(10193), 139-147. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31053-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31053-0)
- Chen, J., & Aronowitz, P. (2022). Congestive Heart Failure. *Med Clin North Am*, 106(3), 447-458. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.12.002>
- Chen, T. Y., Uppuluri, A., Aftab, O., Zarbin, M., Agi, N., & Bhagat, N. (2024). Risk factors for ischemic cerebral stroke in patients with acute amaurosis fugax. *Can J Ophthalmol*, 59(1), 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2022.10.010>
- Choi, S. E., Lip, G. Y. H., & Abdul-Rahim, A. H. (2023). Long-term Management Considerations for Retinal Artery Occlusion and Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality. *JAMA Netw Open*, 6(3), e233076. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.3076>
- Collaborators, G. B. D. L. R. o. S., Feigin, V. L., Nguyen, G., Cercy, K., Johnson, C. O., Alam, T., Parmar, P. G., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abd-Allah, F., Abejie, A. N., Abyu, G. Y., Ademi, Z., Agarwal, G., Ahmed, M. B., Akinyemi, R. O., Al-Raddadi, R., Aminde, L. N., Amlie-Lefond, C., . . . Roth, G. A. (2018). Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*, 379(25), 2429-2437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804492>
- Collaborators, G. B. D. S. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*, 20(10), 795-820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)

- Dejaco, C., Ramiro, S., Duftner, C., Besson, F. L., Bley, T. A., Blockmans, D., Brouwer, E., Cimmino, M. A., Clark, E., Dasgupta, B., Diamantopoulos, A. P., Direskeneli, H., Iagnocco, A., Klink, T., Neill, L., Ponte, C., Salvarani, C., Slart, R., Whitlock, M., & Schmidt, W. A. (2018). EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*, 77(5), 636-643. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212649>
- Deutsche Ophthalmologische, G., Retinologische Gesellschaft e. , V., & Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. , V. (2023). [Retinal arterial occlusions (RAV) : S2e guidelines of the German Society of Ophthalmology (DOG), the German Retina Society (RG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). Version: 7 October 2022]. *Ophthalmologie*, 120(Suppl 1), 15-29. <https://doi.org/10.1007/s00347-022-01780-7> (Retinale arterielle Verschlüsse (RAV) : S2e-Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG), des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands (BVA). Aktualisierte Version vom 07.10.2022.)
- Dörfler, A., Kopp, I., Langhoff, R., Lawall, H., Ringleb, P., Sander, D., Storck, M., Czerny, M., Engelhard, K., & Fraedrich, G. (2020). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose.
- Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., Alberts, M. J., Chaturvedi, S., Feldmann, E., Hatsukami, T. S., Higashida, R. T., Johnston, S. C., Kidwell, C. S., Lutsep, H. L., Miller, E., Sacco, R. L., American Heart, A., American Stroke Association Stroke, C., Council on Cardiovascular, S., Anesthesia, Council on Cardiovascular, R., Intervention, . . . Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular, D. (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 40(6), 2276-2293. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.192218>
- Fallico, M., Lotery, A. J., Longo, A., Avitabile, T., Bonfiglio, V., Russo, A., Murabito, P., Palmucci, S., Pulvirenti, A., & Reibaldi, M. (2020). Risk of acute stroke in patients with retinal artery occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*, 34(4), 683-689. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0576-y>
- Feltgen, N., Neubauer, A., Jurklies, B., Schmoor, C., Schmidt, D., Wanke, J., Maier-Lenz, H., Schumacher, M., & Group, E. A.-S. (2006). Multicenter study of the European Assessment Group for Lysis in the Eye (EAGLE) for the treatment of central retinal artery occlusion: design issues and implications. EAGLE Study report no. 1 : EAGLE Study report no. 1. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244(8), 950-956. <https://doi.org/10.1007/s00417-005-0140-2>
- Feltgen, N., & Pielen, A. (2017). [Retinal artery occlusion]. *Ophthalmologie*, 114(2), 177-190. <https://doi.org/10.1007/s00347-016-0432-4> (Retinaler Arterienverschluss.)
- Fraser, S., & Siriwardena, D. (2002). Interventions for acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD001989. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001989>
- Gagne, P. J., Matchett, J., MacFarland, D., Hauer-Jensen, M., Barone, G. W., Eidt, J. F., & Barnes, R. W. (1996). Can the NASCET technique for measuring carotid

- stenosis be reliably applied outside the trial? *J Vasc Surg*, 24(3), 449-455; discussion 455-446. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(96\)70201-x](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(96)70201-x)
- Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., Dippel, D. W., Mitchell, P. J., Demchuk, A. M., Davalos, A., Majoie, C. B., van der Lugt, A., de Miquel, M. A., Donnan, G. A., Roos, Y. B., Bonafe, A., Jahan, R., Diener, H. C., van den Berg, L. A., Levy, E. I., Berkhemer, O. A., Pereira, V. M., . . . collaborators, H. (2016). Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*, 387(10029), 1723-1731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
- Hahn, R. T., Abraham, T., Adams, M. S., Bruce, C. J., Glas, K. E., Lang, R. M., Reeves, S. T., Shanewise, J. S., Siu, S. C., Stewart, W., & Picard, M. H. (2013). Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*, 26(9), 921-964. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.07.009>
- Hayreh, S. S. (2014). Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res*, 41, 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.04.001>
- Hayreh, S. S. (2018). Central retinal artery occlusion. *Indian J Ophthalmol*, 66(12), 1684-1694. [https://doi.org/10.4103/ij.o.IJO\\_1446\\_18](https://doi.org/10.4103/ij.o.IJO_1446_18)
- Hayreh, S. S., Kolder, H. E., & Weingeist, T. A. (1980). Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time. *Ophthalmology*, 87(1), 75-78. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(80\)35283-4](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(80)35283-4)
- Huttner, H. B., Kohrmann, M., Mauer, C., Lucking, H., Kloska, S., Doerfler, A., Schwab, S., & Schellinger, P. D. (2010). The prevalence of peripheral arteriopathy is higher in ischaemic stroke as compared with transient ischaemic attack and intracerebral haemorrhage. *Int J Stroke*, 5(4), 278-283. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2010.00440.x>
- Justice, J., Jr., & Lehmann, R. P. (1976). Cilioretinal arteries. A study based on review of stereo fundus photographs and fluorescein angiographic findings. *Arch Ophthalmol*, 94(8), 1355-1358. <https://doi.org/10.1001/archoph.1976.03910040227015>
- Katan, M., & Luft, A. (2018). Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*, 38(2), 208-211. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>
- Kelly, P. J., Lemmens, R., & Tsvigoulis, G. (2021). Inflammation and Stroke Risk: A New Target for Prevention. *Stroke*, 52(8), 2697-2706. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034388>
- Langhorne, P., Ramachandra, S., & Stroke Unit Trialists, C. (2020). Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 4(4), CD000197. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000197.pub4>
- Lavin, P., Patrylo, M., Hollar, M., Espallat, K. B., Kirshner, H., & Schrag, M. (2018). Stroke Risk and Risk Factors in Patients With Central Retinal Artery Occlusion. *Am J Ophthalmol*, 196, 96-100. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.08.027>
- Limaye, K., Wall, M., Uwaydat, S., Ali, S., Shaban, A., Al Kasab, S., & Adams, H., Jr. (2018). Is Management of Central Retinal Artery Occlusion the Next Frontier in Cerebrovascular Diseases? *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27(10), 2781-2791. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.006>
- Lin, J. C., Song, S., Ng, S. M., Scott, I. U., & Greenberg, P. B. (2023). Interventions for acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1), CD001989. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001989.pub3>

- Lytvynchuk, L. (2017). Embolectomy for branch retinal artery occlusion: a case report. *Acta Ophthalmol*, 95(5), e428-e429. <https://doi.org/10.1111/aos.12929>
- Mac Grory, B., Schrag, M., Biousse, V., Furie, K. L., Gerhard-Herman, M., Lavin, P. J., Sobrin, L., Tjoumakaris, S. I., Weyand, C. M., Yaghi, S., American Heart Association Stroke, C., Council on Arteriosclerosis, T., Vascular, B., Council on, H., & Council on Peripheral Vascular, D. (2021). Management of Central Retinal Artery Occlusion: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*, 52(6), e282-e294. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000366>
- Mac Grory, B., Schrag, M., Poli, S., Boisvert, C. J., Spitzer, M. S., Schultheiss, M., Nedelmann, M., Yaghi, S., Guhwe, M., Moore, E. E., Hewitt, H. R., Barter, K. M., Kim, T., Chen, M., Humayun, L., Peng, C., Chhatbar, P. Y., Lavin, P., Zhang, X., . . . Feng, W. (2021). Structural and Functional Imaging of the Retina in Central Retinal Artery Occlusion - Current Approaches and Future Directions. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 30(7), 105828. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105828>
- Narula, N., Olin, J. W., & Narula, N. (2020). Pathologic Disparities Between Peripheral Artery Disease and Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 40(9), 1982-1989. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312864>
- Olsen, T. W., Pulido, J. S., Folk, J. C., Hyman, L., Flaxel, C. J., & Adelman, R. A. (2017). Retinal and Ophthalmic Artery Occlusions Preferred Practice Pattern(R). *Ophthalmology*, 124(2), P120-P143. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.09.024>
- Park, S. J., Choi, N. K., Yang, B. R., Park, K. H., Lee, J., Jung, S. Y., & Woo, S. J. (2015). Risk and Risk Periods for Stroke and Acute Myocardial Infarction in Patients with Central Retinal Artery Occlusion. *Ophthalmology*, 122(11), 2336-2343 e2332. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.07.018>
- Petzold, A., Islam, N., Hu, H. H., & Plant, G. T. (2013). Embolic and nonembolic transient monocular visual field loss: a clinicopathologic review. *Surv Ophthalmol*, 58(1), 42-62. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.02.002>
- Pick, J., Nickels, S., Saalman, F., Finger, R. P., & Schuster, A. K. (2020). Incidence of retinal artery occlusion in Germany. *Acta Ophthalmol*, 98(5), e656-e657. <https://doi.org/10.1111/aos.14369>
- Pula, J. H., Kwan, K., Yuen, C. A., & Kattah, J. C. (2016). Update on the evaluation of transient vision loss. *Clin Ophthalmol*, 10, 297-303. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S94971>
- Quinn, E. M., Kearney, D. E., Kelly, J., Keohane, C., & Redmond, H. P. (2012). Temporal artery biopsy is not required in all cases of suspected giant cell arteritis. *Ann Vasc Surg*, 26(5), 649-654. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2011.10.009>
- Raber, F. P., Gmeiner, F. V., Dreyhaupt, J., Wolf, A., Ludolph, A. C., Werner, J. U., Kassubek, J., & Althaus, K. (2023). Thrombolysis in central retinal artery occlusion: a retrospective observational study. *J Neurol*, 270(2), 891-897. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11439-7>
- Rim, T. H., Teo, A. W. J., Yang, H. H. S., Cheung, C. Y., & Wong, T. Y. (2020). Retinal Vascular Signs and Cerebrovascular Diseases. *J Neuroophthalmol*, 40(1), 44-59. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000888>
- Ringleb, P. A., Köhrmann, M., & Leitlinien-Gruppe, d. (2022). S2E-Leitlinie: akuttherapie des ischämischen schlaganfalls. *DGNeurologie*, 5(1), 17-39.

- Rothwell, P. M., Eliasziw, M., Gutnikov, S. A., Warlow, C. P., Barnett, H. J., & Carotid Endarterectomy Trialists, C. (2004). Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*, 363(9413), 915-924. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15785-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15785-1)
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J., Culebras, A., Elkind, M. S., George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J. M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L., . . . Metabolism. (2013). An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(7), 2064-2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- Schneider, M., Molnar, A., Angeli, O., Szabo, D., Bernath, F., Hajdu, D., Gombocz, E., Mate, B., Jiling, B., Nagy, B. V., Nagy, Z. Z., Peto, T., & Papp, A. (2021). Prevalence of Cilioretinal Arteries: A systematic review and a prospective cross-sectional observational study. *Acta Ophthalmol*, 99(3), e310-e318. <https://doi.org/10.1111/aos.14592>
- Schrag, M., Youn, T., Schindler, J., Kirshner, H., & Greer, D. (2015). Intravenous Fibrinolytic Therapy in Central Retinal Artery Occlusion: A Patient-Level Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 72(10), 1148-1154. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1578>
- Schumacher, M., Schmidt, D., Jurklics, B., Gall, C., Wanke, I., Schmoor, C., Maier-Lenz, H., Solymosi, L., Brueckmann, H., Neubauer, A. S., Wolf, A., Feltgen, N., & Group, E. A.-S. (2010). Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology*, 117(7), 1367-1375 e1361. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.03.061>
- Shah, R., Gilbert, A., Melles, R., Patel, A., Do, T., Wolek, M., & Vora, R. A. (2023). Central Retinal Artery Occlusion: Time to Presentation and Diagnosis. *Ophthalmol Retina*, 7(6), 527-531. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2023.01.005>
- The, L. (2019). Icd-11. *Lancet*, 393(10188), 2275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31205-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31205-X)
- Tobalem, S., Schutz, J. S., & Chronopoulos, A. (2018). Central retinal artery occlusion - rethinking retinal survival time. *BMC Ophthalmol*, 18(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0768-4>
- Trepel, M. (2021). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Elsevier Health Sciences.
- Uhr, J. H., Mishra, K., Wei, C., & Wu, A. Y. (2016). Awareness and Knowledge of Emergent Ophthalmic Disease Among Patients in an Internal Medicine Clinic. *JAMA Ophthalmol*, 134(4), 424-431. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.6212>
- v. Graefe, A. (1859). Ueber Embolie der Arteria centralis retinae als Ursache plötzlicher Erblindung. *Archiv für Ophthalmologie*, 5(1), 136-157. <https://doi.org/10.1007/BF02720764>
- van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., & van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604-607. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>
- von Weitzel-Mudersbach, P., Andersen, G., Hundborg, H. H., & Johnsen, S. P. (2013). Transient ischemic attack and minor stroke are the most common manifestations of acute cerebrovascular disease: a prospective, population-based study--the

- Aarhus TIA study. *Neuroepidemiology*, 40(1), 50-55.  
<https://doi.org/10.1159/000341696>
- Wardlaw, J. M., Murray, V., Berge, E., & del Zoppo, G. J. (2014). Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(7), CD000213.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000213.pub3>
- Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic Kidney Disease. *Lancet*, 389(10075), 1238-1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- Yang, H., Nassif, M., Khairy, P., de Groot, J. R., Roos, Y., de Winter, R. J., Mulder, B. J. M., & Bouma, B. J. (2018). Cardiac diagnostic work-up of ischaemic stroke. *Eur Heart J*, 39(20), 1851-1860. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy043>
- Yu, B., Yang, P., Xu, X., & Shao, L. (2019). C-reactive protein for predicting all-cause mortality in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Biosci Rep*, 39(2).<https://doi.org/10.1042/BSR20181>

## 8 Publikationsverzeichnis

Diel, N.J. *et al.* Comparison of vascular risk profile and clinical outcomes among patients with central (branch) retinal artery occlusion versus amaurosis fugax. *Neurol. Res. Pract.* **6**, 27 (2024). <https://doi.org/10.1186/s42466-024-00326-3>

## **9 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Dr. Hagen B. Huttner danke ich herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die Betreuung dieser Arbeit und seine ständige Hilfsbereitschaft.

Ebenso danke ich meiner Familie für die Durchsicht der Arbeit.

## 10 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Gießen,

Norma Diel