

Beeinträchtigung der Sehbahn bei Glaukomen

Impairment of the Visual System in Glaucoma

Autoren

Manuel A. Schmidt¹, Tobias Engelhorn¹, Arnd Dörfler¹, Georg Michelson²

Institute

- 1 Neuroradiologie, Universitätsklinikum Erlangen
- 2 Interdisziplinäres Zentrum für Präventive Augenheilkunde und Imaging, Augenklinik, Universitätsklinikum Erlangen

Schlüsselwörter

Glaukom, Neuroophthalmologie, Diffusions-Tensor-Bildgebung, metabolisches MRT

Key words

diffusion tensor imaging, metabolic MRI, glaucoma

eingereicht 26. 8. 2018

akzeptiert 8. 10. 2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0762-0822>

Klin Monatsbl Augenheilkd 2019; 236: 134–141 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Dr. Manuel Schmidt
Neuroradiologie, Universitätsklinikum Erlangen
Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
Tel.: + 49 (0) 9 13 18 54 44 94
manuel.schmidt@uk-erlangen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Glaukomen ist die Darstellung der Sehbahn mittels Diffusionsbildgebung und metabolischer MRT möglich; es findet sich mit zunehmendem Alter eine Atrophie der Sehstrahlung, welche das Ausmaß der physiologischen Hirnvolumenminderung deutlich übersteigt. Bei den unterschiedlichen Glaukomsotypen erlaubt die qualitative Auswertung der Diffusionsbildgebung mit Berechnung von fraktionaler Anisotropie

(FA) und radialer Diffusivität (RD) die Beurteilung der axonalen Integrität entlang der Sehbahn. Es finden sich bei Glaukomen bereits im Anfangsstadium der Erkrankung deutliche FA- und RD-Veränderungen sowohl entlang der Sehbahn wie auch in weiteren Hirnregionen außerhalb der Sehbahn, die nahelegen, dass es sich beim Glaukom um eine komplexe neurodegenerative Erkrankung handelt. Die metabolische MRT wird uns künftig weitere Einblicke in die Pathophysiologie verschiedener Glaukormformen geben und damit zum Therapiemonitoring beitragen und die Diagnostik verbessern.

ABSTRACT

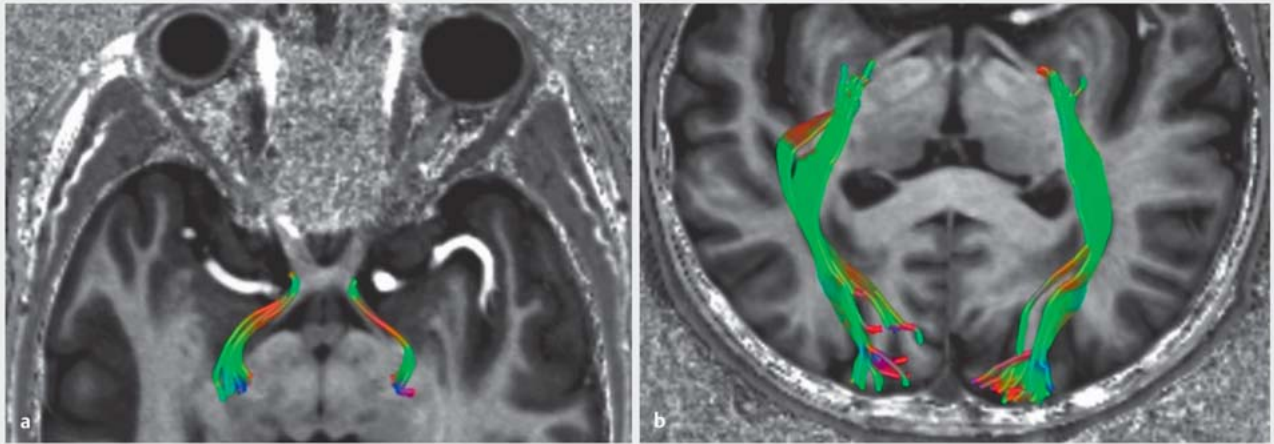
MR Diffusion Tensor Imaging (DTI) enables visualisation of the visual system in glaucoma; it has been shown that the atrophy of the optic radiation is more pronounced in glaucoma than in age-matched controls. The atrophy of the optic radiation thereby correlates with OCT and visual field measures. Diffusion tensor imaging permits quantification of the axonal integrity of the optic radiation by calculation of fractional anisotropy (FA) and radial diffusivity (RD). Both within and also outside the visual system, there are substantial changes in FA and RD, changes suggesting a complex neurodegenerative disease. Metabolic MRI by specific Na⁺-coils and by the CEST-technique (CEST: chemical exchange saturation transfer) will enable visualisation of neuronal cell death and pathological protein accumulation in the visual system. It is proposed that glaucomatous atrophy of the visual system may be induced by antero- and retrograde axonal degeneration. In normal tension glaucoma and PEX glaucoma, retrograde degeneration is induced by ischemic lesions or pathological protein accumulation within the cerebral portion of the visual system. Magnetic resonance imaging of the visual system with DTI and metabolic imaging will potentially improve therapeutic monitoring and diagnosis of glaucoma.

Einführung

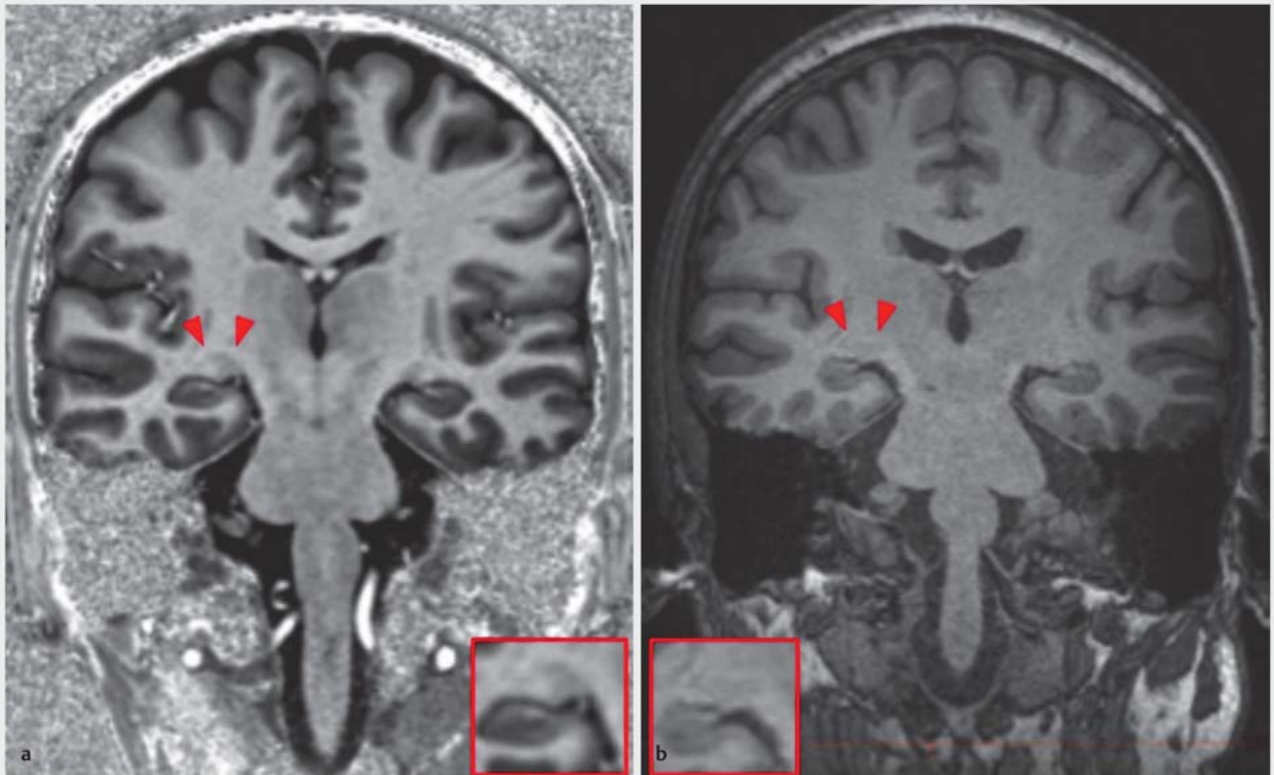
Funktionelle MR-Bildgebung hat die Art und Weise, wie das Krankheitsbild Glaukom heute verstanden wird, grundlegend verändert. Bis vor wenigen Jahren wurde das Glaukom nur aus rein ophthalmologischer Sicht wahrgenommen. Erst die Etablierung der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) und die Anwendung dieser Methode bei Patienten mit verschiedenen Subtypen des Glau-

koms hat Erkenntnisse geliefert, das Glaukom heute nicht nur als eine okuläre Erkrankung, sondern als Manifestation weitreichender neurodegenerativer Prozesse zu sehen.

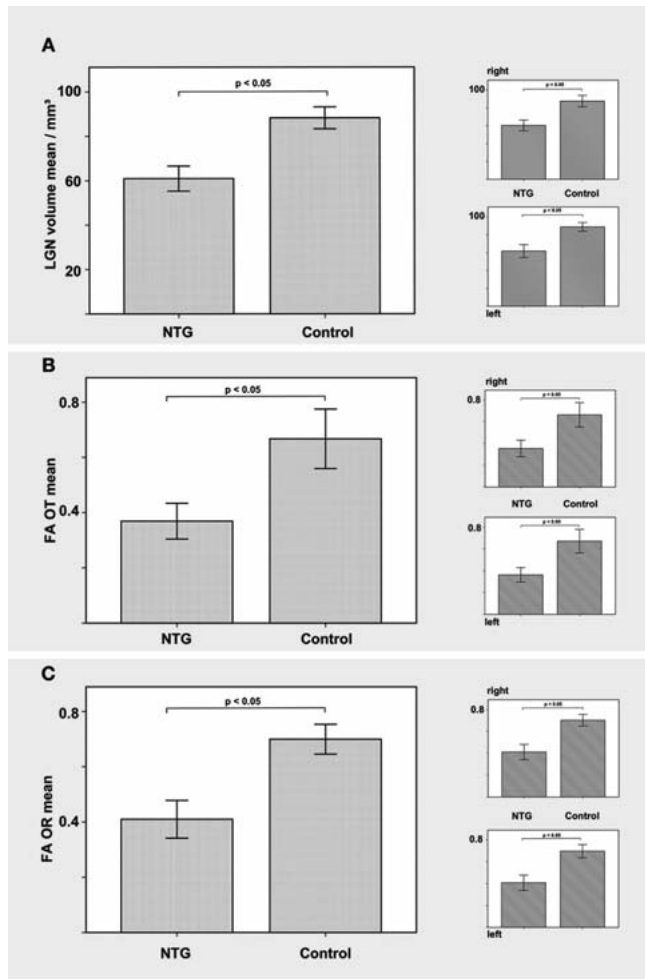
Zahlreiche Studien an Sehgesunden und Glaukompatienten zeigen, dass die DTI mit Berechnung von Diffusionskoeffizienten, wie der fraktionalen Anisotropie (FA) als Marker der axonalen Integrität sowie der mittleren und radialen Diffusivität als Surrogatparameter für Demyelinisierung, die Beurteilung der intrakraniell-



► **Abb. 1** Selektive Traktografie des N. opticus und der Radiatio optica bei einem Patienten mit Normaldruckglaukom. Entlang der rekonstruierten Faserbündel wird die fraktionale Anisotropie (FA), die mittlere (MD) und radiale Diffusivität (RD) bestimmt. (Quelle: Schmidt MA et al. [7]. Attribution 4.0 International [CC BY 4.0]; creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



► **Abb. 2** a Ultrahochauflöster anatomischer 7T-Datensatz (0,8 mm isotrope Auflösung) bei einem gesunden Probanden. Das Corpus geniculatum laterale (CGL) kann sehr gut abgegrenzt werden (rote Pfeile und Vergrößerung). b Im Vergleich ein konventioneller Datensatz aufgenommen bei einer magnetischen Feldstärke von 3T (gleiche Auflösung) mit deutlich schlechterer Abgrenzbarkeit des CGL. (Quelle: Schmidt MA et al. [7]. Attribution 4.0 International [CC BY 4.0]; creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



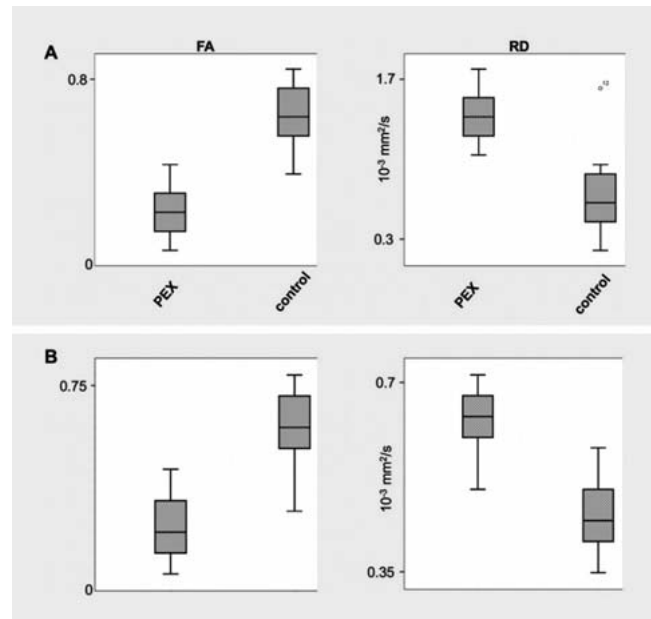
► **Abb. 3** Mittelwerte des Volumens des CGL (A) sowie der fraktionalen Anisotropie des Tractus opticus (B) sowie der Radiatio optica (C) jeweils für rechts und links sowie gemittelt. (© 2018 Schmidt MA et al. [7]. Attribution 4.0 International [CC BY 4.0]; creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

len Sehbahn in hoher Korrelation zu etablierten augenärztlichen Untersuchungen erlaubt [1–6] (► **Abb. 1**).

Die automatisierte 3-D-Volumetrie mithilfe hochaufgelöster anatomischer MR-Datensätze erlaubt es, Degenerationsprozesse entlang der Sehbahn, bspw. des Corpus geniculatum laterale (CGL), der „Verschaltungsstation“ vom 3. auf das 4. Neuron, exakt zu erfassen und zu quantifizieren [7].

Mikro- und makroischämische Läsionen entlang der Sehbahn können mittels neuartiger Segmentierungsalgorithmen quantifiziert und der Bezug zur intrakraniellen Sehbahn mittels 3-dimensionaler Fusion mit funktionellen MRT-Datensätzen wie bspw. Diffusions-Tensor-Bilddaten visualisiert werden. Die (post-)ischämische Degeneration und Rarefizierung der Nervenfasern kann damit zuverlässig evaluiert werden [8].

Die metabolische Bildgebung zur Erfassung von pathologischen Proteinablagerungen und zur Evaluation der intra- und extrazellulären Na⁺-Homöostase entlang der gesamten extra- und intrakraniellen Sehbahn wird in Zukunft weitere Einblicke in die Pathophysiologie verschiedener Glaukomsotypen liefern.



► **Abb. 4** Mittelwerte der fraktionalen Anisotropie (FA) sowie der radialen Diffusivität (RD) bei Patienten mit PEX-Glaukom (beide Augen betroffen; noch nicht publizierte Daten) für (A) den Tractus opticus und (B) die Radiatio optica (jeweils rechts und links gemittelt).

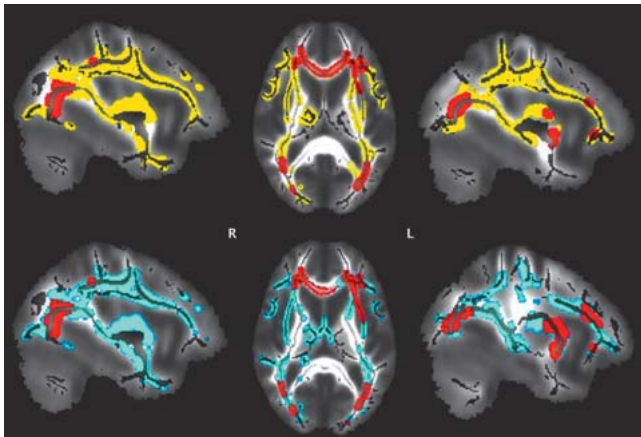
Ultrahochfeld-Magnetresonanztomografie der Sehbahn

Neurodegeneration, axonale Schädigung und Demyelinisierung

Der intrakranielle, mittels MRT sehr gut untersuchbare Teil der Sehbahn besteht aus den 3. Neuronen – Soma der retinalen Ganglienzellen einschließlich ihrer Axone, die den N. opticus bilden – und aus der sich direkt anschließenden Sehstrahlung, den 4. Neuronen der Sehbahn – Soma im Corpus geniculatum laterale einschließlich ihrer Axone, welche die im Temporal- und Okzipitallappen lokalisierte Sehstrahlung formen und im optischen Kortex enden [9] (► **Abb. 1**).

Das 3. und 4. Neuron der Sehbahn kann von räumlich und pathophysiologisch unterschiedlichen Mechanismen betroffen sein: von direkten Neuronenschädigungen durch Ischämien und/oder von einer indirekten Schädigung primär nicht betroffener Neurone durch eine transneuronalen Degeneration. Der Begriff der „transneuronalen Degeneration“ wird synonym zur „transsynaptischen Degeneration“ verwendet [10].

Die transneuronalen Degeneration ist definiert als Degeneration von Nervenzellen und Axonen, die dem primär geschädigten Neuron vor- oder nachgeschaltet sind. Sie kann also in anterograde oder retrograde Richtung erfolgen und ist die Folge des Verlustes trophischer Substanzen, die durch das untergegangene Zielneuron abgegeben wurden. Die anterograde Degeneration entsteht u. a. durch Kompression oder Ischämie des Axons mit dadurch verursachten Funktionsausfällen. Der Mechanismus der transneu-



► **Abb. 5** Gruppenbasierte Voxel-per-Voxel-Statistik der FA (rot), MD (gelb) und RD (blau). Werte einer Gruppe mit Normaldruckglaukom im Vergleich zu einer gleichaltrigen Kohorte sehgesunder Probanden. Überlappende Darstellung der Diffusionsindizes in der Sehstrahlung und in optischen Assoziationsfaserbahnen (FA beim Glaukom erniedrigt, MD und RD erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe, $p < 0,05$, korrigiert für multiples Testen. © 2015 Schmidt MA et al. [25]).

ronalen Degeneration wurde bereits für neurologische Erkrankungen wie Morbus Alzheimer [11] und als Folge von Gehirntraumata [12] beschrieben.

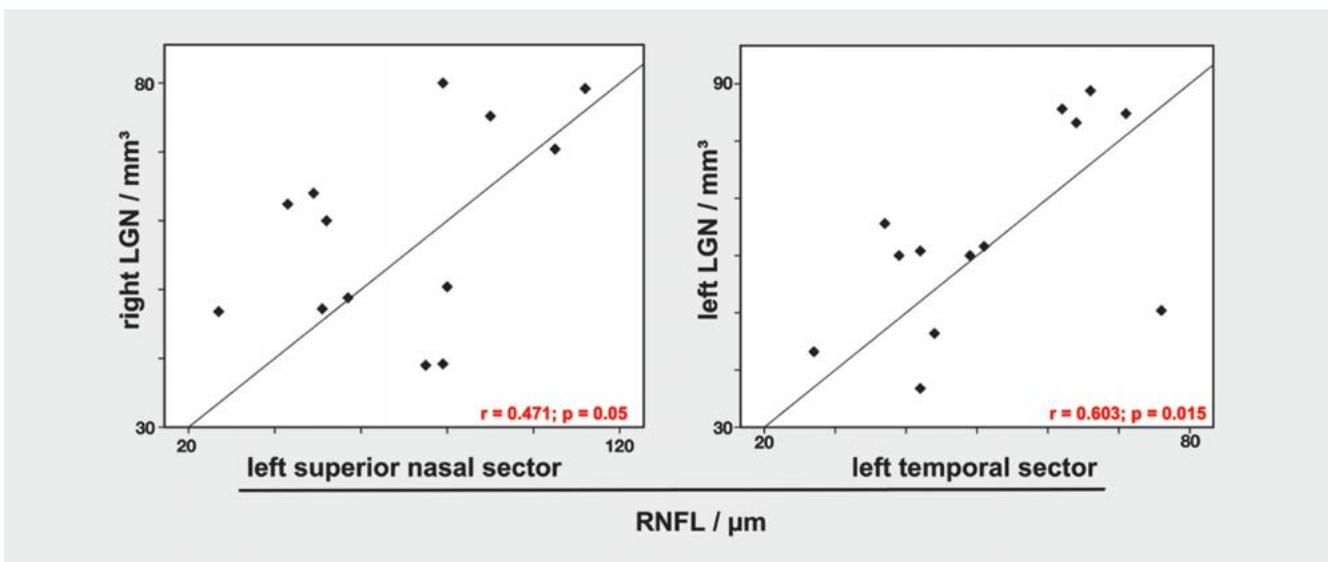
Beim Glaukom geht man bisher von einem 3-schrittigen Degenerationsprozess aus: Initial werden die Axone des 3. Neurons segmental im Bereich der Lamina cribrosa durch einen erhöhten Augendruck bzw. einen erniedrigten Perfusionsdruck oder durch weitere, noch unklare Ursachen geschädigt. In einem 2. Schritt kommt es zur Schädigung der CGL-Anschluss-Synapse im CGL.

Im 3. Schritt erfolgt die Degeneration der retinalen Ganglienzelle und des mit dem Axon verbundenen CGL-Neurons.

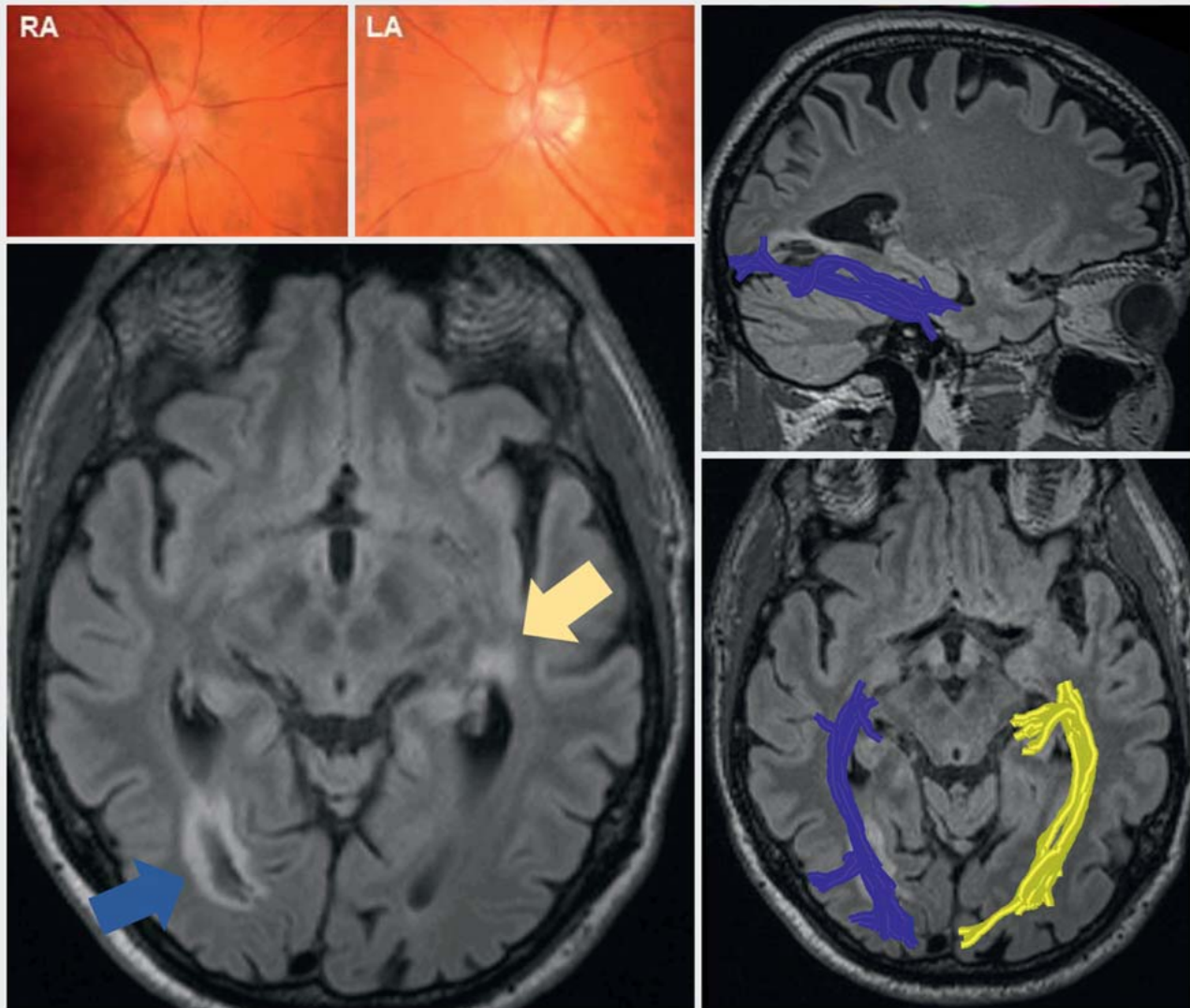
Die Neurodegeneration mit nachfolgendem Zelltod kann exzitotoxisch/nekrotisch und/oder apoptotisch erfolgen. Beim exzitotoxischen/nekrotischen Zelltod wird u. a. die Plasmamembran fenestriert und gibt den Zellinhalt frei. Dagegen finden sich beim apoptotischen Zelltod u. a. eine Zellschrumpfung und ein Zusammenbruch des zellulären Metabolismus mit Fragmentierung der genomischen DNA [13]. Beide Mechanismen können Ursache für die Änderung des Signals in Hochfeld-Diffusionsuntersuchungen der Wassermoleküle sein.

Sowohl bei akuten Läsionen als auch bei chronischer Degeneration kann der apoptotische Zelltod auftreten. Bei den retinalen Ganglienzellen (RGZ) wurde unter experimentellen Bedingungen jedoch auch eine gelegentlich sekundär auftretende Nekrose infolge einer mechanischen oder inflammatorischen Schädigung beobachtet [15].

Ischämien können sich entsprechend der betroffenen Gefäßversorgung im Sinne einer Makroangiopathie seitendifferent auf den anterioren, medialen oder posterioren Bereich des Gehirns mit den dort verlaufenden Anteilen der Sehbahn auswirken. Der Effekt einer transneuronalen Degeneration tritt bei dieser Art der Schädigung nicht notwendigerweise auf, da gleichzeitig mehr als ein Neuron innerhalb der Sehbahn geschädigt wird. Demgegenüber steht die Mikroangiopathie mit Perfusionsstörungen in den kleinen Blutgefäßen. Der inadäquate Perfusionsdruck kann indirekt zu Anoxie und dem Absterben der Neurone mit ihren Axonen und nachfolgendem Gesichtsfeldausfall führen. Man unterscheidet die zerebrale von der retinalen Mikroangiopathie. Die gemeinsamen Ursachen sind u. a. ein höheres Alter, eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus sowie zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Erkrankungen [16–18]. Häufig sind White Matter Lesions (WML) vorhanden [19]. Dabei haben Patienten mit zerebraler



► **Abb. 6** Korrelation des Volumens des Corpus geniculatum laterale (LGN = lateral geniculate nucleus) mit der Dicke des korrespondierenden Sektors der retinalen Nervenfaserschicht. (© 2018 Schmidt MA et al. [7]. Attribution 4.0 International [CC BY 4.0]; creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



► **Abb. 7** Postischämische Defekte in der Sehstrahlung bei einem Patienten mit beidseitigem Glaukom. Großer Defekt in der posterioren Sehstrahlung rechts (blauer Pfeil) und zugehörige selektive Traktografie der Radiatio optica (blau) sowie postischämischer Defekt im Verlauf der anterioren Radiatio optica links (gelber Pfeil) mit zugehöriger Traktografie (gelb). Die sagittale Reformation (links oben im Bild) zeigt die deutliche Rarefizierung der Sehstrahlung im Bereich des postischämischen Defekts.

Mikroangiopathie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auch eine retinale Mikroangiopathie im Vergleich zu Patienten ohne zerebrale Mikroangiopathie [20]. Die Anatomie und Physiologie der retinalen und zerebralen Arteriolen ist ähnlich und die alterungs- und blutdruckbedingten mikrovaskulären Retinaveränderungen scheinen die mikrovaskulären zerebralen Erkrankungen widerzuspiegeln [21].

Dreidimensionale Volumetrie und diffusionsgewichtete Ultrahochfeld-MRT

Mit der Ultrahochfeld-MR-Bildgebung (UHF-MRT) bei 7 Tesla Feldstärke ergeben sich künftig völlig neue Möglichkeiten zur Diagnostik des Glaukoms. Die zuvor nicht erreichte anatomische Auflösung im Submillimeterbereich und detailgetreue Abbildung auch kleinster Strukturen der Sehbahn wird die bildgebungs-

basierte Glaukomdiagnostik weiter vorantreiben. Unsere ersten Arbeiten zeigen dabei, dass sich das Corpus geniculatum laterale (CGL), die Verschaltungsstation der intrakraniellen Sehbahn vom 3. auf das 4. Neuron, außergewöhnlich präzise darstellen lässt. Dadurch kann das CGL als Ausgangspunkt für exakte selektive Traktografien des Tractus opticus und der Radiatio optica genutzt werden. Außerdem kann das CGL präzise volumetriert werden, um eine (frühe) Degeneration zu detektieren. Beim Glaukom ist das Volumen des CGL signifikant geringer als bei sehgesunden Kontrollprobanden (rechts: 60,4 vs. 87,7 mm³, $p < 0,05$; links: 61,8 vs. 88,8 mm³, $p < 0,05$; gemittelt: 60,9 vs. 88,3 mm³, $p = 0,05$). Es gibt eine starke positive Korrelation des Volumens des CGL mit der jeweiligen Gegenseite ($r = 0,768$, $p = 0,001$) [7] (► **Abb. 2** und **3 A**).

Die Ergebnisse der hochaufgelösten selektiven Traktografien (Faserbahndarstellung) zeigen hier eine signifikant reduzierte fraktionale Anisotropie im Tractus opticus (3. Neuron) beim Glaukom im Vergleich zu gesunden Probanden (rechts: 0,35 vs. 0,66, $p < 0,05$; links 0,36 vs. 0,67, $p < 0,05$; gemittelt 0,37 vs. 0,67, $p < 0,05$). Die FA in der Sehstrahlung (4. Neuron) ist ebenfalls signifikant reduziert (rechts 0,41 vs. 0,70, $p < 0,05$; links 0,41 vs. 0,69, $p < 0,05$; gemittelt 0,41 vs. 0,69) [7] (► **Abb. 3 B und C**).

Dabei reflektiert der reduzierte FA-Wert den Zusammenbruch der Axonorganisation und kann so als Marker der axonalen Integrität verwendet werden [22]. Vergleichbar der fraktionalen Anisotropie gibt auch die mittlere Diffusivität (MD) Auskunft über die axonale Integrität [23, 24] und ist beim Glaukom in der Sehstrahlung erhöht [25]. Weiter kann auch über die Berechnung der radialen Diffusivität (RD) die Schädigung der Myelinscheiden der Axone quantifiziert werden [26]. Dabei führt eine Myelinschädigung zu einer Zunahme der Wasserdiffusivität orthogonal zur axonalen Transportrichtung bzw. zu einer Zunahme der radialen Diffusivität.

Daher ist die radiale Diffusivität beim Glaukom, z. B. beim Pseudoexfoliationsglaukom (PEX) erhöht, und zwar sowohl im 3. Neuron als auch in der Sehstrahlung (► **Abb. 4**). Unsere Ergebnisse zeigen hierbei, dass die Demyelinisierung und Dysmyelinisierung auch zu einer bildgebend fassbaren Rarefizierung der Sehstrahlung beim Glaukom beitragen (► **Abb. 5**). Die DTI-Parameter der axonalen Integrität und der Demyelinisierung korrelieren dabei mit HRT-Indizes (HRT: Heidelberg-Retina-Tomograph) des Glaukomschweregrades [27].

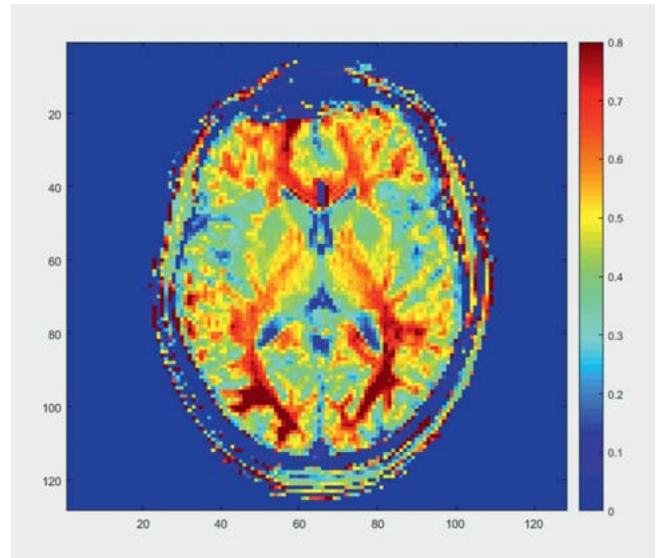
Eine Korrelationsanalyse des CGL-Volumens mit der Nervenfaserdicke (RNFL) zeigte eine hohe, signifikante Korrelation des nasalen Sektors der Retina mit dem Volumen des kontralateralen CGL ($r = 0,471$, $p = 0,05$) und des temporalen Sektors der Retina mit dem Volumen des ipsilateralen CGL (superior temporaler und temporaler Sektor: $r = 0,509$, $p = 0,038$ und $r = 0,603$, $p = 0,015$) [7] (► **Abb. 6**).

Unsere Ergebnisse zeigen also eine signifikante Atrophie des CGL beim Glaukom. Diese Atrophie korreliert mit dem Verlust der retinalen Nervenfaserschicht in Bezug auf die komplexe Anatomie der Sehbahn und ihre somatotopische Organisation.

Mikroangiopathische Läsionen des zerebralen Marklagers beim Glaukom

Das Ausmaß der zerebralen Mikroangiopathie kann mittels MRT (T2-Wichtung, liquorunterdrückte T2-Wichtung = FLAIR) nach Fazekas et al. [28] in Grad 1 (leicht) bis Grad 3 (schwer) eingeteilt werden. Dabei finden sich bei Glaukompatienten signifikant häufiger eine Mikroangiopathie sowie auch signifikant häufiger umschriebene mikroangiopathische Läsionen innerhalb der Sehstrahlung [8] (► **Abb. 7**).

Bei Patienten mit Normaldruckglaukom (NDG) sind die höheren Mikroangiopathiestadien 2 und 3 signifikant häufiger zu finden als bei Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom (POWG). Unsere Ergebnisse ließen vermuten, dass der mögliche pathophysiologische Unterschied zwischen POWG-Patienten und NDG-Patienten darin besteht, dass bei den NDG-Patienten primär eine Schädigung des 4. Neurons der Sehbahn durch mikroangiopathische Schädigung der Sehstrahlung erfolgt und eine retinale



► **Abb. 8** 7T-Ultrahochfeld-CEST (CEST: chemical exchange saturation transfer). Die Kontrastdarstellung mithilfe von Apparent Exchange-dependent Relaxation (AREX) und Nuclear Overhauser Enhancement (NOE) bei einem gesunden Probanden (nach $B_1 + B_0$ -Korrektur) zeigt die Konzentration endogener Proteine im Hirnparenchym als Parameterkarte. CEST-Bildgebung ermöglicht die molekulare Bildgebung von PEX-assoziierten Proteinablagerungen in der Sehbahn beim Glaukom.

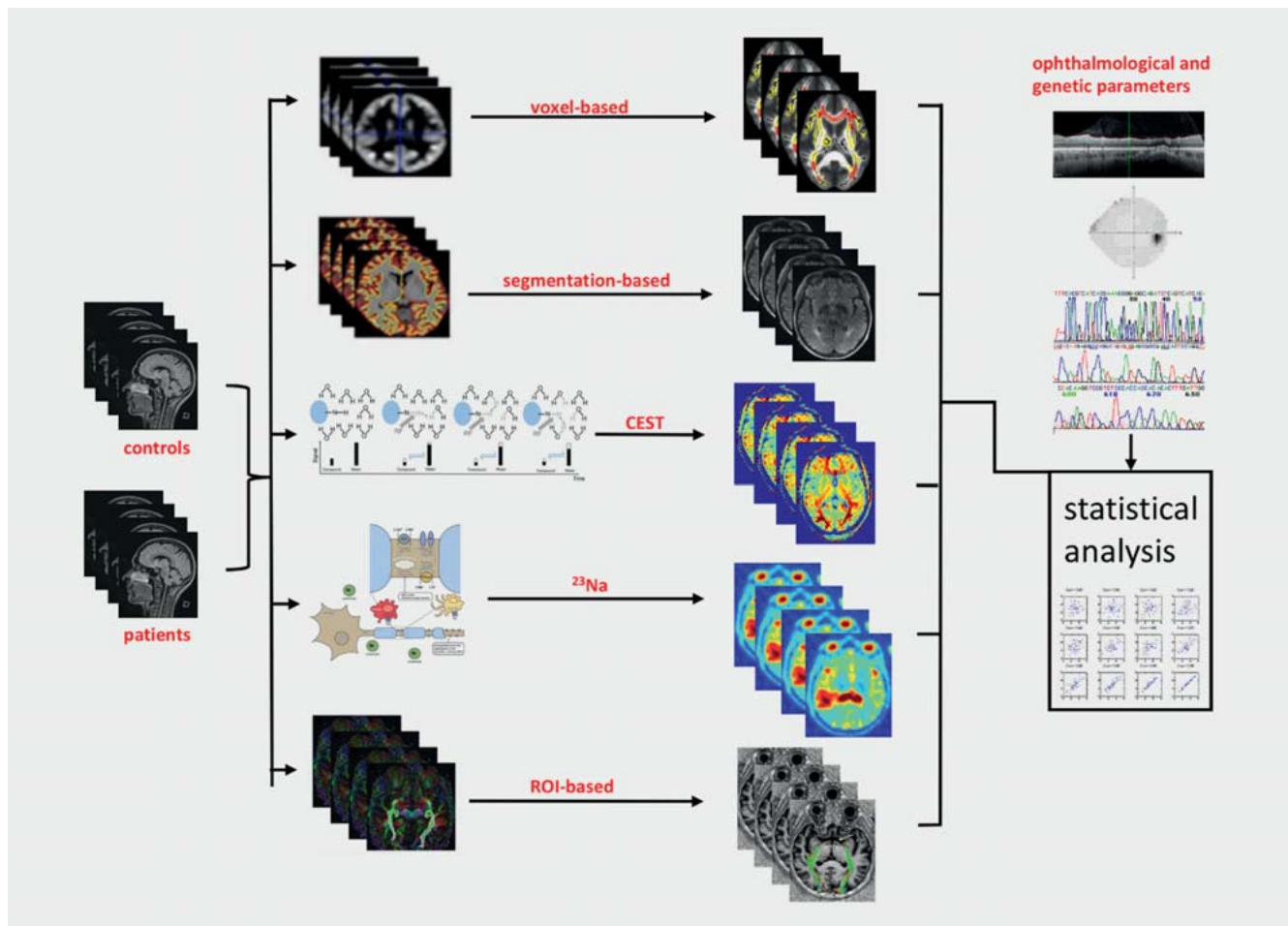
Schädigung des 3. Neurons (zunächst) in den Hintergrund tritt und diese erst spät durch eine retrograde axonale Degeneration auftritt.

Verglichen mit altersgematchten Kontrollen findet sich in unserem Kollektiv bei Patienten mit NDG auch signifikant häufiger ein arterieller Hypertonus (46% der NDG-Patienten vs. 28% der Kontrollen); dagegen findet sich kein Unterschied zwischen Patienten mit POWG (30% haben einen Hypertonus) und Kontrollen. Diabetes mellitus findet sich bei 8% der Glaukompatienten (in gleicher Häufigkeit bei den NDG- und POWG-Patienten) und bei 4% der Kontrollen. Inwieweit die beschriebenen Veränderungen also glaukومتypisch sind oder ob es sich dabei (zumindest teilweise) um ein Epiphänomen der systemischen Begleiterkrankungen Hypertonus und Diabetes mellitus handelt, bleibt aktuell noch offen.

Ausblick: metabolische Bildgebung beim Glaukom

Eine neue und innovative Sequenztechnik auf Grundlage des chemischen Austausch-Sättigungs-Transfers ist die CEST-Bildgebung (CEST: chemical exchange saturation transfer). Dieses Verfahren liefert einen Bildkontrast, der sich fundamental vom konventionellen MRT unterscheidet. Bei der CEST-Bildgebung basiert das Signal auf der Konzentration von endogenen Proteinen und Peptiden. Mittels CEST-Bildgebung können physiologische und molekulare Informationen mit einer räumlichen Auflösung ähnlich der konventionellen MRT bildgebend erfasst werden.

Die CEST-Bildgebung könnte sich in der Zukunft als Schlüsseltechnologie in der Bildgebung bestimmter Glaukomformen etablieren. Beispielsweise beim PEX-Glaukom kommt es zu pathologi-



► **Abb. 9** Workflow zur bildbasierten Glaukomdiagnostik. Voxel- und segmentierungsbasierte Algorithmen zur Verarbeitung der Bilddaten werden mit Diffusions-Tensor- und metabolischer Bildgebung kombiniert und bilden zusammen mit den ophthalmologischen Untersuchungsergebnissen eine komplementäre Glaukomdiagnostik.

schen Proteinablagerungen in okulären und extraokulären Geweben [29]. Ähnlich der Pathophysiologie bei Morbus Alzheimer können diese Proteinablagerungen zum Zelluntergang und nachfolgend zur Funktionsbeeinträchtigung von Teilen der Sehbahn führen. Mittels CEST lassen sich diese pathologischen Proteinablagerungen bereits frühzeitig nachweisen (► **Abb. 8**); damit könnte die CEST-MRT in der Zukunft eine entscheidende Rolle bei der Diagnostik und der Aufklärung der pathophysiologischen Vorgänge bei bestimmten Glaukomsotypen wie dem PEX-Glaukom zukommen.

Daneben kann die direkte Na^+ -MRT (hierfür braucht man allerdings eine spezielle Na^+ -Spule) sehr sensitiv neuronalen Zelluntergang nachweisen. Die nukleare magnetische Resonanzsensitivität von Na^+ ist zwar nur etwa $\frac{1}{10}$ so groß wie die von Wasserstoffkernen bei der konventionellen H^+ -MRT, was zur Folge hat, dass das mittlere Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (SNR) etwa 1000- bis 20000-mal kleiner als das SNR der H^+ -MRT ist. Mithilfe von Ultrahochfeld-Scannern der neuesten Generation wird Na^+ -Bildgebung allerdings nun in klinisch vertretbarer Messzeit (10–15 min) möglich. Die Na^+ -MRT könnte so zur Charakterisierung von Zelluntergang und axonaler Degeneration und damit zur komplementären

Glaukomdiagnostik wie auch zur frühen Therapiekontrolle entscheidend beitragen (► **Abb. 9**).

Zusammenfassend konnte in klinischen Studien bislang gezeigt werden, dass

1. die Darstellung der Sehbahn mittels Diffusionsbildgebung möglich ist.
2. sich beim Glaukom mit zunehmendem Alter eine Atrophie der Sehstrahlung findet, die das Ausmaß der physiologischen Hirnvolumenminderung deutlich übersteigt.
3. die Atrophie der Sehstrahlung bei Glaukompatienten im Vergleich zu gleichaltrigen Sehgesunden ausgeprägter ist und insbesondere bei fortgeschrittenem Glaukom gut mit ophthalmologischen Tests korreliert.
4. die qualitative Auswertung der Diffusionsbildgebung mit Berechnung von fraktionaler Anisotropie (FA) und radialer Diffusivität (RD) als Marker der axonalen Integrität entlang der Sehbahn möglich ist.
5. sich bei Glaukompatienten bereits im Anfangsstadium der Erkrankung deutliche FA- und RD-Veränderungen finden, die sehr gut mit ophthalmologischen Tests korrelieren.

6. sich beim Glaukom ausgeprägte FA- und RD-Veränderungen sowohl innerhalb der Sehbahnen als auch in multiplen weiteren Hirnregionen außerhalb der Sehbahnen finden und dies nahelegt, dass es sich beim Glaukom um eine komplexe neurodegenerative Erkrankung handelt.
7. die metabolische MRT mittels spezieller Na⁺-Spulen und CEST-Technik neuronalen Zelluntergang und pathologische Proteinablagerungen im Neuroparenchym bildgebend erfassen kann.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann vermutet werden, dass

1. bei Glaukomen die Atrophie der Sehstrahlung wie auch die FA- und RD-Veränderungen entlang der Sehbahn durch antero-grade axonale Degeneration zustande kommen.
2. bei einem Teil der Glaukompatienten (insbesondere beim Normaldruckglaukom und beim Pseudoexfoliationsglaukom) eine retrograde Schädigung der Sehbahn durch ischämische Läsionen oder pathologische Proteinablagerungen der Sehstrahlung auftritt, d.h. dass die systemische Begleiterkrankung eine mögliche Ursache des Glaukoms darstellt.
3. die metabolische MRT in Zukunft einen wichtigen Beitrag zur Erforschung von Glaukomursachen leisten wird.

Danksagung

Gefördert durch das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) des Universitätsklinikums Erlangen, Projekt J53 (M.A. Schmidt).

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Engelhorn T, Haider S, Michelson G et al. A new semi-quantitative approach for analysing 3T diffusion tensor imaging of optic fibres and its clinical evaluation in glaucoma. *Acad Radiol* 2010; 17: 1313–1316
- [2] Engelhorn T, Michelson G, Waerntges S et al. Diffusion tensor imaging detects rarefaction of optic radiation in glaucoma patients. *Acad Radiol* 2011; 18: 764–769
- [3] Engelhorn T, Michelson G, Waerntges S et al. A new approach to assess intracranial white matter abnormalities in glaucoma patients changes of fractional anisotropy detected by 3T diffusion tensor imaging. *Acad Radiol* 2012; 19: 485–488
- [4] Schmidt MA, Mennecke A, Michelson G et al. DTI analysis in patients with primary open-angle glaucoma: impact of registration on voxel-wise statistics. *PLoS One* 2014; 9: e99344
- [5] Michelson G, Engelhorn T, Waerntges S et al. Diffusion tensor imaging for in vivo detection of degenerated optic radiation. *ISRN Ophthalmol* 2011; 2011: 648450
- [6] Michelson G, Wäerntges S, Engelhorn T et al. [Integrity/demyelination of the optic radiation, morphology of the papilla, and contrast sensitivity in glaucoma patients]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012; 229: 143–148
- [7] Schmidt MA, Knott M, Heidemann R et al. Investigation of lateral geniculate nucleus volume and diffusion tensor imaging in patients with normal tension glaucoma using 7 tesla magnetic resonance imaging. *PLoS One* 2018; 13: e0198830. doi:10.1371/journal.pone.0198830
- [8] Schoemann J, Engelhorn T, Waerntges S et al. Cerebral microinfarcts in primary open-angle glaucoma correlated with DTI-derived integrity of optic radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 7241–7247. doi:10.1167/jovs.14-14919
- [9] Rubino PA, Rhoton AL Jr., Tong X. Three-dimensional relationships of the optic radiation. *Neurosurgery* 2005; 57: 219–227
- [10] Yücel YH, Zhang Q, Weinreb RN et al. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22: 465–481
- [11] Su JH, Deng G, Cotman CW. Transneuronal degeneration in the spread of Alzheimer's disease pathology: immunohistochemical evidence for the transmission of tau hyperphosphorylation. *Neurobiol Dis* 1997; 4: 365–375
- [12] Conti AC, Raghupathi R, Trojanowski JQ et al. Experimental brain injury induces regionally distinct apoptosis during the acute and delayed post-traumatic period. *J Neurosci* 1998; 18: 5663–5672
- [13] Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA et al. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 774–786
- [14] Bien A, Seidenbecher CI, Böckers TM et al. Apoptotic versus necrotic characteristics of retinal ganglion cell death after partial optic nerve injury. *J Neurotrauma* 1999; 16: 153–163
- [15] Wen W, Sachdev PS. Extent and distribution of white matter hyperintensities in stroke patients: the Sydney Stroke Study. *Stroke* 2004; 35: 2813–2819
- [16] Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994; 44: 1246–1252
- [17] Longstreth WT Jr., Manolio TA, Arnold A et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274–1282
- [18] Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 273–280
- [19] Wong TY, Klein R, Sharrett AR et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002; 288: 67–74
- [20] Wong TY, Klein R, Klein BE et al. Retinal microvascular abnormalities and their relations with hypertension, cardiovascular diseases and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 59–80
- [21] Goto I, Kimoto K, Katsuki S et al. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebrovascular diseases. *Stroke* 1975; 6: 263–269
- [22] Sotak CH. The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury – a review. *NMR Biomed* 2002; 15: 561–569
- [23] Xu J, Sun SW, Naismith RT et al. Assessing optic nerve pathology with diffusion MRI: from mouse to human. *NMR Biomed* 2008; 21: 928–940
- [24] Song SK, Yoshino J, Le TQ et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage* 2005; 26: 132–140
- [25] Schmidt MA, Haider S, Mennecke A et al. Voxel based analysis of diffusion indices in patients with primary open-angle glaucoma using tract-based spatial statistics. *J Clin Exp Ophthalmol* 2015; 6: 415. doi:10.4172/2155-9570.1000415
- [26] Takagi T, Nakamura M, Yamada M et al. Visualization of peripheral nerve degeneration and regeneration: monitoring with diffusion tensor tractography. *Neuroimage* 2009; 44: 884–892
- [27] Michelson G, Engelhorn T, Wäerntges S et al. DTI parameters of axonal integrity and demyelination of the optic radiation correlate with glaucoma indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 243–253
- [28] Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993; 43: 1683–1689
- [29] Schlötzer-Schrehardt U. Genetics and genomics of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011; 18: 30–36