

Augenklinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Dr. Chris P. Lohmann)

**Evaluation
systemischer Risikofaktoren für
venöse okuläre Gefäßverschlüsse**

Veronika Josefine Lachnit

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Ines Lanzl

2. Prof. Dr. Dr. Chris P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 16.01.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.02.2018 angenommen.

I	Einleitung	5
I.1	Das retinale Gefäßsystem	5
I.2	Der Zentralvenenverschluss	6
I.3	Der Venenastverschluss	7
II	Fragestellung	9
III	Material und Methodik	11
III.1	Vorgehen	11
III.2	Diagnosekriterien	11
III.3	Einschlusskriterien	12
III.4	Ausschlusskriterien	12
III.5	Datenerhebung	12
III.6	Demographische Daten	13
III.6.1	Alter	13
III.6.2	Geschlecht	13
III.6.3	Verschlussart	13
III.6.4	Lokalisation	13
III.7	Okuläre Vorerkrankungen	13
III.7.1	Zustand nach retinal venösem Verschluss	13
III.8	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	14
III.8.1	Arterielle Hypertonie	14
III.8.2	Lipidstoffwechsel	15
III.8.3	Diabetes mellitus Typ 2	17
III.8.4	Nikotinabusus	17
III.8.5	Body Mass Index	17
III.9	Thrombophiliefaktoren	18
III.9.1	APC-Resistenz	19
III.9.2	Homocystein und Vitamin-Status	20
III.10	Hypofibrinolyse	20
III.10.1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1	20
III.11	Statistik	21
IV	Ergebnisse	22
IV.1	Demographische Daten	22
IV.1.1	Verschlussart	22
IV.1.2	Geschlechtsverteilung	22

IV.1.3	Altersverteilung	23
IV.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	24
IV.2.1	Arterielle Hypertonie	24
IV.2.2	Lipidstoffwechsel	25
IV.2.3	Diabetes mellitus Typ 2	28
IV.2.4	Nikotinabusus	28
IV.2.5	Body Mass Index	30
IV.4	Thrombophiliefaktoren.....	32
IV.4.1	APC Resistenz	32
IV.4.2	Protein C	32
IV.4.3	Protein S.....	33
IV.4.4	Prothrombin G20210A Mutation	33
IV.4.5	Antiphospholipid-Syndrom / Lupus-Antikörper	34
IV.4.6	Antithrombin III	34
IV.4.7	Homocystein	34
IV.4.8	Vitamin B12, Folsäure und Vitamin B6.....	35
IV.5	Hypofibrinolyse	35
IV.5.1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1	35
V	Diskussion	36
V.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	36
V.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	37
V.3	Arterielle Hypertonie	37
V.4	Raucher/Ex-Raucher	38
V.6	Lipidstoffwechsel	39
IV.6.1	Lipoprotein (a) Erhöhung.....	42
IV.7	Diabetes mellitus Typ 2	42
IV.8	Body Mass Index	44
IV.9	Thrombophilie.....	44
IV.9.1	Aktivierte Protein C Resistenz und Faktor V Leiden Mutation	45
IV.9.2	kombinierter Protein C-, Protein S- und Faktor-XII-Mangel	48
IV.9.3	Prothrombin G20210A Mutation	49
IV.9.4	Antiphospholipidsyndrom	50
IV.9.5	Antithrombin III-Mangel.....	51
IV.9.6	Hyperhomocysteinämie	52

IV.10	Hypofibrinolyse	54
IV.10.1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1	54
IV.11	Limitationen der Studie	54
V	Zusammenfassung	56
A	Literaturverzeichnis.....	59
B	Abbildungsverzeichnis.....	68
C	Tabellenverzeichnis.....	69
C	Abkürzungen.....	70
D	Dankvermerk.....	71

I Einleitung

I.1 Das retinale Gefäßsystem

Die Retina zählt zu den Organen mit dem höchsten Stoffwechselumsatz des Körpers. Die unaufhörliche Signaltransduktion der Photorezeptoren verlangt eine ebenso kontinuierliche wie ausreichende Sauerstoffversorgung. Gewährleistet wird dies von zwei unabhängigen arteriellen Endstrombahnen. Die gefäßfreie äußere Netzhautschicht einschließlich der Foveola werden über die Choroidea (Choriodokapillaris) per Diffusion mitversorgt. Die inneren zwei Drittel der Netzhaut erhalten ihre Oxygenierung über die Arterienäste der A. centralis retinae, welche der A. ophthalmica entspringt und vom Sehnerven umgeben ins Auge tritt. Nach dem Kapillarbett erfolgt der Blutrückfluss der inneren Netzhautschichten über die Venolen und die retinalen Venenäste in die Zentralvene (Vena centralis retinae), welche das Auge in Nachbarschaft der gleichnamigen Arterie verlässt. Dabei treten die Gefäße gemeinsam mit den Fasern des Nervus opticus durch die Sklera. Dies geschieht im Bereich der siebartig gefensterten Lamina cribrosa (Grehn 2003).

I.2 Der Zentralvenenverschluss

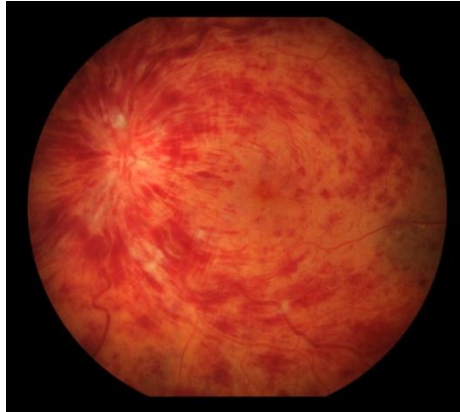


Abb. 1: Zentralvenenverschluss (Fundusfoto)

Die Zentralvenenverschlüsse (ZVV) zählen neben der diabetischen Retinopathie zu den häufigsten Gefäßerkrankungen der Netzhaut, die eine ausgeprägte Visusminderung zur Folge haben (Grehn 2003). Die Wahrscheinlichkeit für eine starke Visusherabsetzung bis hin zur Erblindung ($\text{Visus} \leq 0,1$) liegt dabei bei 50 bis 93% (Quinlan et al. 1990). Die Zentralvenenverschlüsse gehören zu den häufigsten Erblindungsursachen des älteren Menschen, wobei 90% der Erkrankten älter als 50 Jahre sind und Männer etwas häufiger betroffen sind (Albert und Jakobiec 1994).

Das Risiko für einen Zweit-Verschluss des Partnerauges liegt nach Hayreh et al. bei ca. 7% innerhalb von vier Jahren. In seltenen Fällen kann es auch nach Rekanalisierung eines Zentralvenenverschlusses zu einem erneuten Verschlussereignis kommen, wobei das Risiko bei etwa 2% innerhalb von 5 Jahren liegt (Hayreh et al. 1994).

Histopathologische Untersuchungen durch haben gezeigt, dass die Thrombosierung im Bereich der Lamina cribrosa liegt (Green et al. 1981). Diese stellt durch ihre siebartig gefensterte Struktur eine physiologische Engstelle für die hier verlaufenden Strukturen Zentralarterie, Zentralvene und Nervus opticus dar.

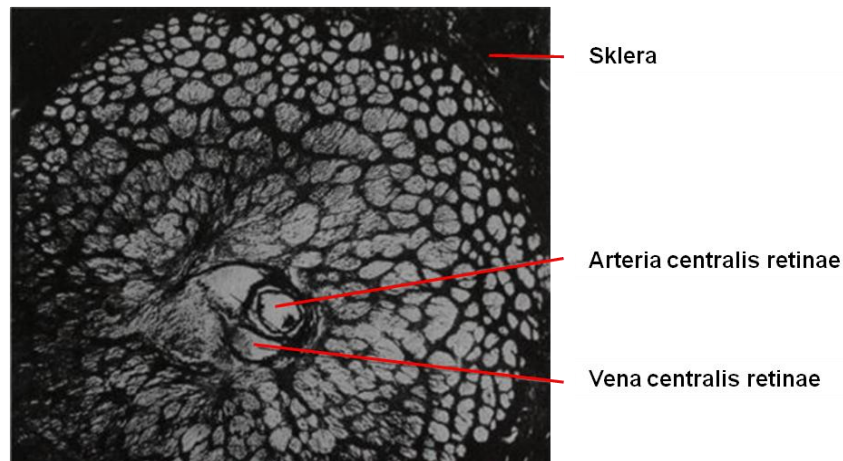


Abb. 2: Flachschnitt durch die Lamina cribrosa mit zentralem Gefäßbündel, Azanfärbung, 56 fach vergr. (modifiziert aus Velhagen 1969)

Desweiteren sind sowohl die Zentralvene als auch die Zentralarterie hier von einer gemeinsamen Adventitia umgeben, welches eine weitere mechanische Beeinträchtigung der Gefäßausdehnung in diesem Bereich zur Folge hat. In der Pathophysiologie des Zentralvenenverschlusses scheint diese Enge mit potentieller Auswirkung auf die Hämodynamik ebenso eine Rolle zu spielen, wie eine hinzukommende Gerinnungsneigung bzw. eine Schädigung des Gefäßendothels im Sinne der von Virchow (1859) beschriebenen Trias zur Thrombose-Entstehung.

Es ist somit anzunehmen, dass dem Verschlussereignis eine multifaktorielle Pathogenese vorausgehen kann, hervorgerufen durch sowohl lokale als auch systemische Faktoren.

I.3 Der Venenastverschluss

Verschlüsse eines Venenastes sind häufiger als Verschlüsse der Zentralvene. Sie führen aufgrund einer unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomatik zu einer unregelmäßigeren Konsultation des Arztes. Die funktionelle Beeinträchtigung variiert dabei in Abhängigkeit von der Lage des verschlossenen Gefäßes. Je näher das Verschlussgebiet an die Makula reicht

oder diese direkt mit einbezieht, desto ausgeprägter ist der Visus durch Gewebeischämie als auch Blutungen und Ödem als Folgen der Gefäßstauung beeinträchtigt. Verschlüsse dagegen, die nur das periphere Gesichtsfeld beeinträchtigen verlaufen häufig unbemerkt.

Auch die Pathogenese der Venenastverschlüsse ist eng an die anatomischen Gegebenheiten geknüpft. Sie liegen typischer Weise im Bereich einer arteriovenösen Kreuzungsstelle. Auch hier teilen sich die Gefäße eine gemeinsame Adventitia und haben damit mechanisch begrenzten Raum zur Ausdehnung. Zudem wird die Vene in den meisten Fällen von einer Arterie überkreuzt (Weinberg et al. 1990, Sekimoto et al. 1992, Christofferson et al. 1999). Diese anatomische Nähe begünstigt eine direkte mechanische Übertragung von arteriellen Gefäßwandveränderungen auf den venösen Strom. Arteriosklerotische Wandveränderungen der Arteriole können so zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung im darunter liegenden venösen Strom führen. Klinisch zeigt sich dann das Bild arteriovenöser Kreuzungszeichen.

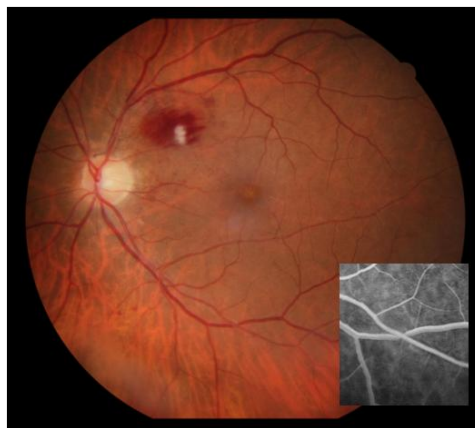


Abb. 3: Venenastverschluss und Kreuzungszeichen der Gefäße,
(Fundusfoto und Angiographieausschnitt)

Da die meisten arteriovenösen Kreuzungsstellen im Bereich der Vena temporalis superior zu finden sind, ist diese laut Dithmar am häufigsten von Verschlüssen betroffen (Dithmar et al. 2003). Die Prognose einer Sehverbesserung auf einen Visus $\geq 0,5$ innerhalb der ersten 6 Monate liegt nach Kansky beim Venenastverschuß bei 50% (Kansky 2004).

II Fragestellung

Die Ätiologie der Zentralvenenverschlüsse und der Venenastverschlüsse des Auges ist noch nicht vollständig geklärt. Dabei erlaubt eine genauere Kenntnis der Genese dieser Verschlüsse eine zielgerichtetere und damit auch kosteneffizientere Diagnostik. Im Weiteren ermöglicht die gezielte Therapie ursächlicher Grunderkrankungen ebenso eine Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung des Verschlussbildes durch Ausweitung des Verschlussgebietes als auch eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit für ein weiteres Verschlussereignis, z.B. am noch unbeteiligten Partnerauge.

Darüber hinaus können bei bekanntem Risikopotential präventive Maßnahmen im Rahmen der Patientenbetreuung Berücksichtigung finden.

Nach histopathologischen Untersuchungen entstehen die Thrombosierungen im Bereich prädisponierender Engstellen im venösen Gefäßverlauf. Diese liegen für den Zentralvenenverschluss im Durchtritt durch die Lamina cribrosa und für den Venenastverschluss an den arteriovenösen Kreuzungsstellen (Christoffersen et al. 1999, Green et al. 1981). An diesen Prädilektionsstellen teilen sich die Vene und die benachbarte Arterie eine gemeinsame Gefäßscheide, die Adventitia. Darauf stützt sich die Annahme, dass im Falle arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen diese eine direkte mechanische Auswirkung auf den venösen Strom haben und gemeinsam mit thrombophilen Ursachen im Sinne der Virchowschen Trias zur venösen Thrombosierung führen können.

Zur Ermittlung eines Zusammenhanges zwischen eben diesen Grunddispositionen und der Entwicklung eines Zentralvenen- oder eines Venenastverschlusses werden die Häufigkeiten vorliegender kardiovaskulärer als auch thrombophiler Risikofaktoren an einem selektierten Patientengut der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München im Vergleich zur Gesamtbevölkerung anhand aktueller Prävalenzraten retrospektiv ermittelt.

Dabei soll diese retrospektive Fallstudie zeigen, ob die kardiovaskulären und die thrombophilen Risikofaktoren in der Pathogenese sowohl des Zentralvenenverschlusses als auch des Venenastverschlusses eine ursächliche Rolle spielen. Darüber hinaus soll ein Vergleich unter den Verschlussarten zeigen, ob die Relevanz der Risikofaktoren für das Verschlussereignis möglicherweise unter den Verschlussarten signifikant differiert und damit ein unterschiedliches diagnostisches Procedere offengelegt wird.

III Material und Methodik

III.1 Vorgehen

Grundlage der Studie waren die Daten aller Patienten, die in den Jahren von 1997 bis 2004 mit der Diagnose eines Zentralvenenverschlusses oder eines Venenastverschlusses in der Augenklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar stationär aufgenommen wurden.

Initial erfolgte eine umfassende Literaturrecherche mittels MEDLINE und OPAC, dem Suchsystem der Staatsbibliothek München. Anschliessend wurden die Daten aufgenommen und statistisch ausgewertet.

III.2 Diagnosekriterien

Die Diagnosen wurden durch die Ärzte der Augenklinik gestellt. Dabei wurde ein Zentralvenenverschluss diagnostiziert, wenn eine ausgeprägte Visusminderung mit den klinischen Zeichen eines frischen Zentralvenenverschlusses, d.h. Netzhautblutungen in allen Quadranten, einer venösen Stauung und einem begleitenden Makulaödem korrelierte.

Die Kriterien für einen Venenastverschluss waren eine Störung des Seheindrucks im Sinne von Schwommensehen bis hin zu einer ausgeprägten Visusminderung bei funduskopisch imponierenden Netzhautblutungen im Verschlussgebiet, fakultativ begleitet von einem Makulaödem.

III.3 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die unter der Hauptdiagnose Zentralvenenverschluss respektive Zentralvenenthrombose oder Venenastverschluss respektive Venenastthrombose im Zeitraum von 1997 bis 2004 in der Augenklinik der Technischen Universität München stationär waren.

III.4 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Fälle, bei denen ein okulärer Eingriff dem Verschlussereignis vorausgegangen war, um eine Bias durch iatrogenes Einwirken zu vermeiden. Auch Patienten mit einer Prästase, der Frühform eines Verschlussereignisses blieben aufgrund der schwierigen Abgrenzbarkeit zu sekundären Fundusveränderungen aufgrund z.B. einer hypertensiven Retinopathie von der Auswertung ausgeschlossen.

III.5 Datenerhebung

Die folgenden Daten wurden erhoben und nach den im Weiteren beschriebenen Einteilungen geordnet:

III.6 Demographische Daten

III.6.1 Alter

unterteilt in:

Altersgruppe 1: ≤ 50 Jahre

Altersgruppe 2: > 50 Jahre

III.6.2 Geschlecht

männlich oder weiblich

III.6.3 Verschlussart

Zentralvenenverschluss oder Venenastverschluss

III.6.4 Lokalisation

rechtes Auge / linkes Auge

III.7 Okuläre Vorerkrankungen

III.7.1 Zustand nach retinal venösem Verschluss

Z.n. Zentralvenenverschluss rechtes Auge / linkes Auge / beidseits

Z.n. Venenastverschluss rechtes Auge / linkes Auge / beidseits

III.8 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

III.8.1 Arterielle Hypertonie

Festgehalten wurden:

- Anamnestisch bekannte arterielle Hypertonie: ja oder nein;
- 24-h-Blutdruckmessung / Ambulante Blutdruckmessungen (ABDM).
- bekannte antihypertensive Medikation (Betablocker, Alphablocker und Angiotensin- Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer)

In dieser Studie wurde nach den Leitlinien der Deutschen Hypertonie Gesellschaft 2003 und der WHO 2003 in folgende Klassen unterteilt:

arterielle Hypertonie zum Verschlusszeitpunkt vorliegend, wenn

A ABDM-Werte oberhalb der oberen Normgrenze lagen:

- Tagesmittelwerte (TMW): syst. ≥ 135 mmHg und/oder diast. ≥ 85 mmHg
 - Nachtmittelwerte (NMW): syst. ≥ 120 mmHg und/oder diast. ≥ 75 mmHg
 - 24-h Mittelwerte (24hMW): syst. ≥ 130 mmHg und/oder diast. ≥ 80 mmHg
- und/oder

B eine antihypertensive Medikamenteneinnahme erfolgte.

und/oder

C in der Anamnese eine arterielle Hypertonie vorlag.

keine arterielle Hypertonie vorliegend, wenn

A ABDM-Werte unterhalb der oberen Normgrenze lagen:

- Tagesmittelwerte (TMW): gesamt $< 135/85$ mmHg
- Nachtmittelwerte (NMW): gesamt $< 120/75$ mmHg
- 24-h Mittelwerte (24hMW): gesamt $< 130/80$ mmHg

und

B keine antihypertensive Medikamenteneinnahme erfolgte

und

C eine negative Anamnese für eine arterielle Hypertonie vorlag.

III.8.2 Lipidstoffwechsel

Parameter	Material	Methode	Richtwerte
Cholesterin	Serum	photometrisch	140 - 240 mg/dl
Triglyceride	Serum	photometrisch	70 - 200 mg/dl
VLDL-Cholesterin	Serum	photometrisch	5 - 40 mg/dl
LDL-Cholesterin	Serum	photometrisch	90 - 190 mg/dl
HDL-Cholesterin	Serum	photometrisch	≥ 35 mg/dl
HDL/LDL-Ratio			≤ 3,9

Tab. 1: Lipoproteine (Alber, Mößmer 2004)

Festgehalten wurden:

- Anamnestisch bekannte Hyperlipidämie: ja oder nein
- Lipidparameterkonstellation während stationärem Aufenthalt
- Einnahme von Statinen und anderen Lipidsenkern

In dieser Studie wurde primär in folgende Klassen unterteilt:

Hyperlipidämie vorliegend, wenn:

- A Anamnese für eine Hyperlipidämie positiv
- B Einnahme von Statinen oder anderen Lipidsenkern
- C Blutentnahme:
 - Gesamtcholesterin ≥ 200 mg/dl und/oder Triglyceride ≥ 200 mg/dl und/oder VLDL ≥ 40 mg/dl und/oder LDL ≥ 190 mg/dl und/oder Lipoprotein (a) > 30 mg/dl

Hyperlipidämie nicht vorliegend, wenn:

- A keine positive Anamnese

und

B keine Einnahme von Statinen

und

C Lipidparameter nach Blutentnahme im Normbereich.

Es erfolgte eine Unterteilung aller isolierter **LDL-Hypercholesterinämien** nach kardiovaskulärem Risiko gemäß den Kriterien der Lipid-Liga (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen, 2004):

leicht erhöhtes Risiko, wenn

- Gesamtcholesterin 200-300mg/dl (ausgenommen: das Verhältnis LDL- zu HDL-Cholesterin ist <3!)
- Triglyceride <200mg/dl und keine weiteren Risikofaktoren vorliegen.

mässig erhöhtes Risiko, wenn

- Gesamtcholesterin 200-300 mg/dl (ausgenommen: das Verhältnis LDL- zu HDL-Cholesterin ist <3!)
- und ein zusätzlicher Risikofaktor vorhanden, oder gleichzeitig das Verhältnis LDL- zu HDL-Cholesterin >3 ist.
- Triglyceride <200mg/d

hohes Risiko, wenn

- Gesamtcholesterin > 300 mg/dl (ausgenommen: das Verhältnis LDL- zu HDL-Cholesterin ist <3!)
- oder Gesamtcholesterin zwischen 200-300 mg/dl und zwei oder mehr Risikofaktoren vorhanden sind.
- Triglyceride <200 mg/dl

III.8.3 Diabetes mellitus Typ 2

Festgehalten wurden

- Diabetes mellitus Typ 2 vorliegend: ja oder nein
- Diabetes Therapie: Diät, orale Antidiabetika oder Insulin

In dieser Studie wurde in folgende Klassen unterteilt:

Diabetes mellitus vorliegend, wenn:

- Anamnese für einen Diabetes mellitus Typ 2 positiv
- antidiabetische Therapie

Diabetes mellitus nicht vorliegend, wenn:

- keine positive Anamnese und
- keine antidiabetische Therapie

III.8.4 Nikotinabusus

ja, Ex-Raucher oder nein

III.8.5 Body Mass Index

berechnet nach der Formel (Quetelet 1832):

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körperlänge (m}^2\text{)}$$

In dieser Studie wurde nach Empfehlung der WHO (Weltgesundheitsorganisation 2003) in folgende Klassen unterteilt :

BMI	Gewichtstatus
<18,5	untergewichtig
20-25	normal gewichtig
25,0-29,9	übergewichtig
30,0 und darüber	adipös
>40	sehr adipös

Tab. 2: Body Mass Index

III.9 Thrombophiliefaktoren

Parameter	Material	Methode	Richtwert
Protein C, funktionell (Protein-C-Aktivität)	Citrat-Blut	Gerinnungszeit optisch oder chromogenes Substrat	70 - 140 %
Protein S, funktionell (Protein-S-Aktivität)	Citrat-Blut	Gerinnungszeit optisch	m: 65 - 145% w: 50 - 120%
Antithrombin (ATIII), funktionell	Citrat-Blut	chromogenes Substrat	75 - 125%
Lupus-Antikoagulantien, funktionell	Citrat-Blut	Gerinnungszeit optisch	ja oder nein
Fibrinogen, funktionell	Citrat-Blut	Gerinnungszeit Trübheit	200 - 450 mg/dl
Prothrombin-20210A-Mutation (20210G → A)	Citrat- oder EDTA-Blut	PCR	Mutation nicht vorhanden (Genotyp 20210-GG)
APC-Ratio	Citrat-Blut	aPTT mit/ohne APC	2,2 - 3,5%
Faktor-V-Leiden-Mutation (1691G → A)	Citrat- oder EDTA-Blut		Mutation nicht vorhanden (Genotyp 1691-GG)

Tab. 3: Thrombophiliefaktoren (Alber, Mößmer 2004)

III.9.1 APC-Resistenz

Als Nachweisverfahren einer APC-Resistenz wurde das Verfahren der Klassik-APC-Ratio nach Dahlbäck durchgeführt (Dahlbäck et al. 1993). Die Nachweisgrenze wurde bei einer Ratio von 2,2 festgelegt, sodass bei einem geringeren Wert vom Vorliegen einer APC-Resistenz ausgegangen werden kann. Da diese Methode keine definitiven Rückschlüsse auf die Ätiologie der APC-Resistenz erlaubt (Es können lediglich Vermutungen über das Vorliegen einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation bei Werten von 1,5 - 2,2 oder einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation bei Werten von 1,1 - 1,3 angestellt werden), bedarf deren Absicherung der weitergehenden Diagnostik mittels modifiziertem Chromogenix-Test oder Polymerase-Chain-Reaktion (PCR). Beim modifizierten Chromogenix-Test werden durch die Verdünnung des Patientenplasmas mit einem Faktor-V-Mangelplasma die Störfaktoren (Antikoagulantien, Gravidität, orale Kontrazeptiva, Lupus-Antikoagulans, erhöhte Faktor-VIII-Konzentrationen etc.) weitestgehend ausgeschaltet. Dieser Test erlaubt mit einer Spezifität von über 97% die relativ sichere Diagnose einer Faktor-V-bedingten APCR.

Die Genotypisierung in Form einer durchgeführten PCR, erlaubt die definitive Unterscheidung zwischen einer homozygoten oder einer heterozygoten Faktor-V-Mutation.

III.9.2 Homocystein und Vitamin-Status

Parameter	Material	Methode	Richwerte
Homocystein	lysiertes Vollblut	High performance liquid chromatography	<8 µmol/l
Folsäure	Serum	Elektrochemischer Lumineszenz-Immunoassay	3 - 17 ng/ml
Vitamin B12	Serum	Elektrochemischer Lumineszenz-Immunoassay	200 - 950pg/ml
Vitamin B6	EDTA-Plasma	High performance liquid chromatography	3,6 - 18,0µg/l

Tab. 4: Homocystein und Vitamin-Status (Alber, Mößmer 2004)

III.10 Hypofibrinolyse

III.10.1 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1

Parameter	Material	Methode	Richwerte
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 funktionell	Citrat-Blut	Chromogenes Substrat	0,3 - 3,5 U/ml

III.11 Statistik

Die Patientendaten und Laborparameter wurden in eine Datenbank in Microsoft® Access® 2000 aufgenommen. Die statistische Datenauswertung erfolgte unter Verwendung des Software- Programms SPSS Version 12.0 für Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Hierbei kamen der T-Test für unabhängige oder gepaarte Stichproben, der Fisher-Exakt-Test und der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung. In allen Tests wurde $p < 0,05$ als signifikant erachtet.

IV Ergebnisse

IV.1 Demographische Daten

IV.1.1 Verschlussart

112 Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden. Davon hatten 32 einen Venenastverschluss und 80 einen Zentralvenenverschluss.

In insgesamt neun Fällen (8%) handelte es sich um einen Reverschluss. Bei sechs der ZVV-Patienten (7,5%) ging dem aktuellen Verschlussereignis in jeweils drei Fällen ein Venenast- oder ein Zentralvenenverschluss am Partnerauge voraus.

Drei Patienten mit VAV (9,4%) hatten anamnestisch in zwei Fällen einen Zentralvenen- und in einem Fall einen Venenastverschluss.

IV.1.2 Geschlechtsverteilung

Kenngroße	ZVV	VAV	gesamt	
Frauen	27	10	37	n
	33,8	31,3	33,0	%
Männer	53	22	75	n
	66,3	68,8	67,0	%

Tab. 5: Geschlechtsverteilung

IV.1.3 Altersverteilung

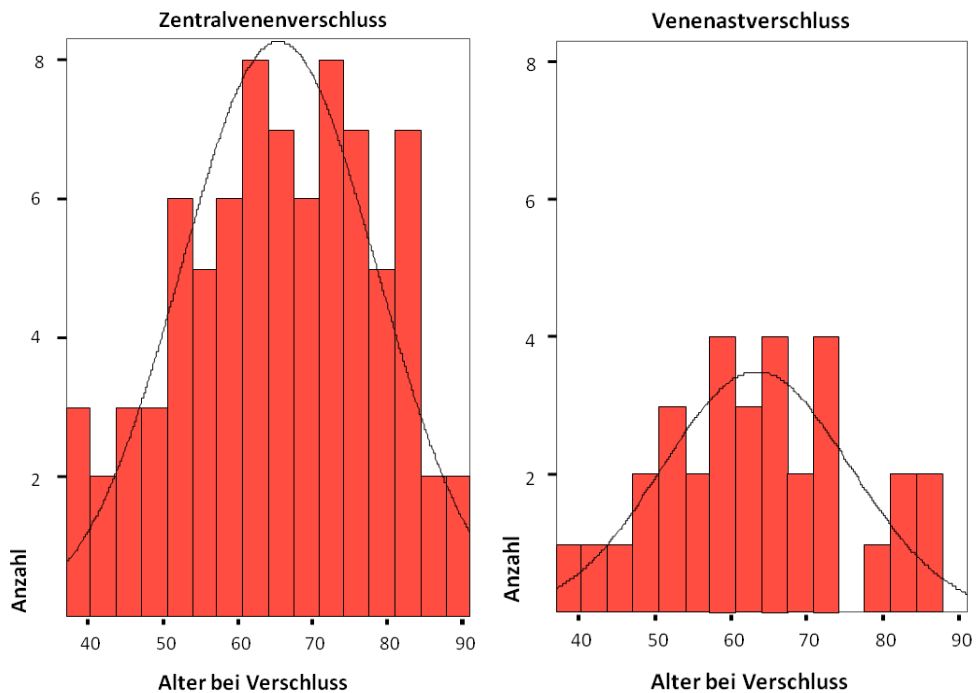


Abb. 4: Alter zum Verschlusszeitpunkt

Kenngröße	ZVV	VAV	gesamt	
Anzahl	80	32	112	n
Durchschnittsalter	65,4 ± 13,0	63,3 ± 12,3	64,8 ± 12,8	Jahre
Spannweite	37 - 91	40 - 80	37 - 91	Jahre
Altersgruppe 1	11	5	16	n
(≤ 50 Jahre)	13,8	15,6	14,3	%
Altersgruppe 2	69	27	96	n
(> 50 Jahre)	86,3	84,4	85,7	%

Tab. 6: Altersverteilung

Stichprobenumfang

n = 112

Fisher-Exakt-Test

p = 0,772

Beide Verschlussarten ergeben in der Altersverteilung keinen signifikanten Unterschied (p = 0,772).

IV.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

IV.2.1 Arterielle Hypertonie

KenngroÙe	ZVV	VAV	gesamt	
arterielle Hypertonie	49	22	71	n
	61,3	68,8	63,4	%
keine arterielle Hypertonie	31	10	41	n
	38,8	31,3	36,6	%
gesamt	80	32	112	n
	100	100	100	%

Tab. 7: Arterielle Hypertonie

Stichprobenumfang	n = 112
davon ZVV	n = 80
davon VAV	n = 32
Chi-Quadrat nach Pearson	p = 0,858

Unter den 112 Venenverschlusspatienten hatten insgesamt 71 Patienten (63,4%) eine arterielle Hypertonie. Unter den 80 Zentralvenenverschlusspatienten waren 49 (61,25%) und unter den 32 Venenastverschlüssen waren 22 (68,75%) Hypertoniker. Der Anteil antihypertensiv vorbehandelter Patienten lag insgesamt bei 44 (39,3%) versus 27 (24,1%) un behandelter Verschlusspatienten.

Der Anteil der Hypertoniker variiert dabei nicht signifikant ($p=0,858$) zwischen den Verschlussarten.

IV.2.2 Lipidstoffwechsel

Kenngröße	ZVV	VAV	gesamt	
Hyperlipidämie	36	7	43	n
	45	21,9	38,4	%
keine Hyperlipidämie	44	25	69	n
	55	78,1	61,6	%
gesamt	80	32	112	n
	100	100	100	%

Tab. 8: Hyperlipidämien

Stichprobenumfang	n = 112
davon ZVV	n = 80
davon VAV	n = 32
Chi-Quadrat Test	p = 0,031

Insgesamt wiesen 43 Patienten (38,4%) erhöhte Lipidwerte auf. 36 Patienten davon (45%) zählten zu den ZVV- und 7 (21,9%) zu den VAV-Patienten. Der Unterschied zwischen den Verschlußarten war dabei signifikant (p=0,031).

Klassifizierung der Lipidparameter nach kardiovaskulärem Risiko

Stichprobenumfang	n = 33
davon ZVV	n = 29
davon VAV	n = 4

isolierte LDL-Hypercholesterinämie	ZVV	VAV	gesamt	
leicht erhöhtes Risiko	1	0	1	n
	0,3	/	3	%
mässig erhöhtes Risiko	8	1	9	n
	27,6	25	27,3	%
hohes Risiko	0	0	0	n

Tab. 9: isolierte LDL-Hypercholesterinämie

Lipoprotein (a)-Erhöhung

Stichprobenumfang	n = 32
davon ZVV	n = 28
davon VAV	n = 4

Eine Erhöhung des Lipoprotein (a) lag bei 8 Patienten mit ZVV vor (28,6%). In vier Fällen davon handelte es sich um eine isolierte Lp (a)-Erhöhung. Bei keinem Patient mit VAV war dagegen eine Lp (a)-Erhöhung nachzuweisen.

Lipoproteine	ZVV	VAV	gesamt	
Cholesterin	42	9	51	n
≥200 mg/dl	26	6	32	n
	61,9	66,7	62,8	%
Triglyceride	40	9	49	n
≥200 mg/dl	9	1	10	n
	22,5	11,1	20,4	%
VLDL	29	4	33	n
≥40 mg/dl	4	0	4	n
	13,8	0	12,1	%
LDL	29	4	33	n
≥190 mg/dl	1	0	1	n
	3,5	0	3,0	1%
HDL	29	4	33	n
<35 mg/dl	3	0	3	n
	10,4	0	9,1	%
LDL/HDL-Ratio	29	4	33	n
≥3	14	1	15	n
	48,3	25	45,5	%
Lipoprotein(a)	28	4	32	n
≥30 mg/dl	8	0	8	n
	28,6	0	25	%

Tab. 10: Lipoproteine: Anteil erhöhter Werte zum Verschlusszeitpunkt

IV.2.3 Diabetes mellitus Typ 2

	ZVV	VAV	gesamt	
Diabetes mellitus	17	6	23	n
	21,25	18,75	20,5	%
kein Diabetes mellitus	63	26	89	n
	78,75	81,25	79,5	%

Tab. 11: Diabetes mellitus

Stichprobenumfang	n = 112
davon ZVV	n = 80
davon VAV	n = 32
Chi-Quadrat nach Pearson	p = 0,804

Insgesamt konnten unter den 112 Verschlusspatienten 23 Diabetiker ausgemacht werden. Anteilig fanden sich n=17 (21,5 %) unter den 80 ZVV- und n=6 (18,75%) unter den VAV-Patienten.

Unsere Studie zeigt keinen signifikanten Unterschied (p=0,804) für die Diabetes mellitus Typ 2-Häufigkeit zwischen Zentralvenenverschluss- und Venenastverschlusspatienten.

IV.2.4 Nikotinabusus

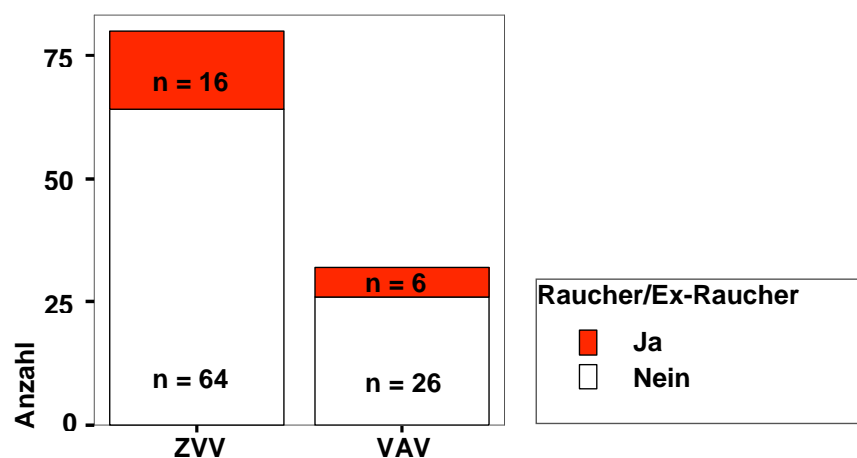


Abb. 5: Verhältnis Nichtraucher zu Rauchern / Ex- Rauchern
(Balkendiagramm gestapelt)

Insgesamt fanden sich unter den 112 Patienten 22 Raucher bzw. Ex-Raucher. Unter den Zentralvenenverschlusspatienten lag bei 20% und unter den Venenastverschlusspatienten bei 18,8% ein Nikotinabusus vor.

	ZVV	VAV	gesamt	
Raucher/ Ex-Raucher	16 20	6 18,8	22 19,6	n %
Nichtraucher	64 80	26 81,3	90 80,4	n %

Tab. 12: Rauchen

Stichprobenumfang n = 112
 Chi-Quadrat nach Pearson p = 1,000

Das Verhältnis der Raucher zu den Nichtrauchern zeigt in Abhängigkeit von der Verschlussart keinen signifikanten Unterschied (p=1,000).

IV.2.5 Body Mass Index

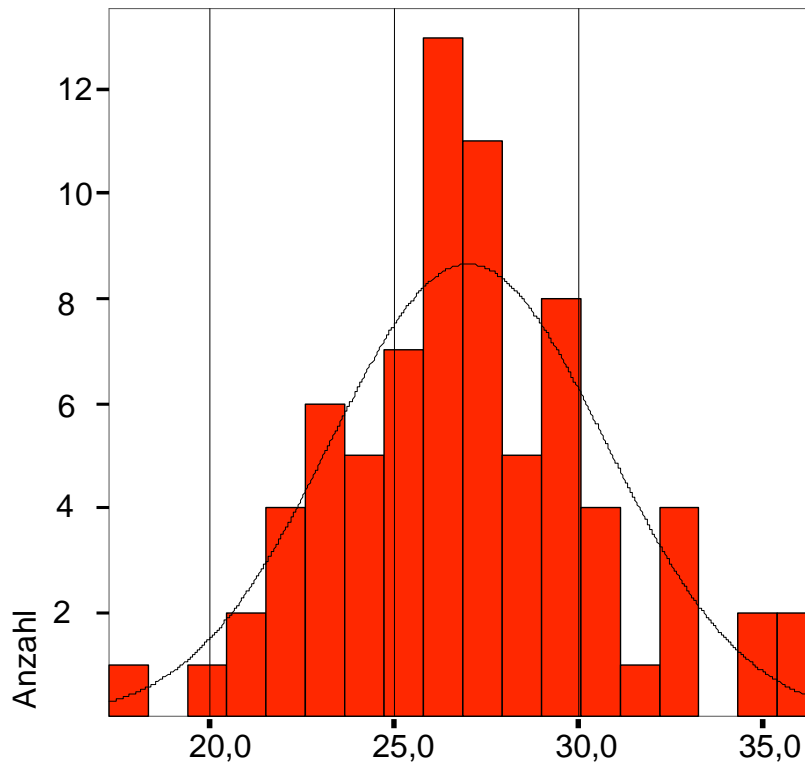


Abb. 6: Verteilung der BMI-Werte

BMI	Gewichtsstatus	n	%
<18,5	untergewichtig	1	n
20-<25	normal gewichtig	18	23,7 %
25,0 - 29,9	übergewichtig	43	56,6 %
30-40	adipös	13	17,1 %

Tab. 13: Verteilung der BMI-Werte nach WHO-Kriterien

Stichprobenumfang

n = 76

Insgesamt haben 56 von 76 Verschlusspatienten (73,68%) ein erhöhtes Körpergewicht.

	ZVV	VAV	
übergewichtig	43	13	n
- adipös	71,7	81,25	%

Tab. 14: Anteil übergewichtiger Patienten

Stichprobenumfang	n = 76
davon ZVV	n = 60
davon VAV	n = 16
T-Test für unabhängige Stichproben	p = 0,568

Unsere Studie zeigt keine Signifikanz ($p = 0,568$) im Unterschied der Häufigkeit von Übergewicht bei ZVV im Gegensatz zu VAV.

IV.4 Thrombophiliefaktoren

IV.4.1 APC Resistenz

APC-Ratio	ZVV	VAV	gesamt	
<2,2%	1	0	1	n
	4,6	/	3,8	%
2,2-3,5%	17	2	19	n
	77,3	50	73,1	%
>3,5%	4	2	6	n
	18,2	50	23,1	%

Tab. 15: APC-Ratio

Stichprobenumfang	n = 26
davon ZVV	n = 22
davon VAV	n = 4

Von 22 ZVV-Patienten konnte in unserer Studie einem Patienten eine APC-Resistenz nachgewiesen werden. Bei drei ZVV-Patienten wurde zusätzlich zur APC-Ratio ein Chromogenix-Test unternommen. Dabei fiel das Ergebnis in einem Fall positiv aus und konnte mittels PCR als heterozygote Form des Faktor-V-Leiden spezifiziert werden.

Keiner von 4 untersuchten VAV-Patienten hatte eine verringerte APC-Ratio.

IV.4.2 Protein C

Protein C	ZVV	AVV	gesamt	
<70%	1	0	1	n
	4,5	/	3,9	%
70-140%	21	4	25	n
	95,5	100	96,2	%

Tab. 16: Protein C-Werte

Stichprobenumfang	n = 26
davon ZVV	n = 22
davon VAV	n = 4

Bei einem Patienten von 22 mit ZVV wurde ein Protein C-Mangel (4,5%) nachgewiesen.

Keiner der untersuchten VAV-Patienten hatte einen Protein C-Mangel.

IV.4.3 Protein S

Protein S	ZVV	VAV	gesamt	
Mangel1	1	0	1	n
	4,5	/	3,9	%
normal2	21	4	25	n
	95,5	100	96,2	%

Tab. 17: Protein S-Werte

Stichprobenumfang	n = 26
davon ZVV	n = 22
davon VAV	n = 4

Dem Patienten mit ZVV und Protein C-Mangel konnte in unserer Studie ein kombinierter Protein C- und Protein S-Mangel nachgewiesen werden.

IV.4.4 Prothrombin G20210A Mutation

Stichprobenumfang	n = 8
davon ZVV	n = 7
davon VAV	n = 1

Ein ZVV-Patient von 7 getesteten (14,3%) hatte die heterozygote Form der Prothrombin G20210A Mutation.

IV.4.5 Antiphospholipid-Syndrom / Lupus-Antikörper

Es konnte lediglich einem Patienten von insgesamt drei getesteten Patienten mit ZVV positive Lupus-Antikörper nachgewiesen werden. Bei einer weiteren ZVV-Patientin lagen grenzwertige Ergebnisse vor.

IV.4.6 Antithrombin III

Stichprobenumfang	n = 39
davon ZVV	n = 31
davon VAV	n = 8

Keinem der 39 in unserer Studie diesbezüglich untersuchten Patienten konnte ein Antithrombin III-Mangel nachgewiesen werden. Sowohl 31 Patienten mit ZVV, als auch 8 Patienten mit VAV lagen im Normbereich zwischen 75-125%.

IV.4.7 Homocystein

Homocystein	ZVV	VAV	
<8 µmol/l	1	0	n
	20	/	%
≥8 µmol/l	4	0	n
	80	/	%

Tab. 18: Homocystein

Stichprobenumfang	n = 5
davon ZVV	n = 5
davon VAV	n = 0

In unserer Studie haben vier von fünf untersuchten Patienten mit ZVV (80%) erhöhte Homocystein-Werte. Aufgrund fehlender Daten der VAV-Patientengruppe kann jedoch keine Signifikanz abgeleitet werden.

IV.4.8 Vitamin B12, Folsäure und Vitamin B6

Vitamin B12 Stichprobenumfang	n = 3
davon ZVV	n = 3
davon VAV	n = 0
Folsäure und Vitamin B6	
Stichprobenumfang	n = 1
davon ZVV	n = 1
davon VAV	n = 0

Bei 2 von 3 ZVV-Patienten wurden erniedrigte Vitamin B12 Werte gemessen. Einer dieser Patienten wies darüberhinaus erhöhte Homocysteinwerte auf. Folsäure und Vitamin B6 lagen in einem Fall im Normbereich und waren in den anderen Fällen nicht erhoben.

IV.5 Hypofibrinolyse

IV.5.1 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1

PAI-1	ZVV	VAV	gesamt	
0,3-3,5U/ml	12	2	14	n
	75	100	77,8	%
>3,5U/ml	4	0	4	n
	25	/	22,2	%

Tab. 19: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1

Stichprobenumfang	n = 18
davon ZVV	n = 16
davon VAV	n = 2

In unserer Studie hatten vier von 16 untersuchten Patienten mit ZVV (25%) eine erhöhte PAI-1-Aktivität. Beide getesteten VAV-Patienten lagen im Normbereich.

V Diskussion

V.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Risiko, einen retinal venösen Verschluss zu erleiden, steigt mit zunehmendem Alter. Dafür sprechen auch die Ergebnisse unserer Studie, nach denen der überwiegende Anteil der betroffenen Patienten mit 85,7% der Altersgruppe 2 (> 50 J.) angehört. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Shahsuvarayan et al., welcher ein Alter von 61-70 Jahren als signifikanten Risikofaktor für einen Zentralvenenverschluss beschreibt (Shahsuvarayan et al. 2003) und auch Hayreh, nach dessen Angaben etwa die Hälfte der Venenverschlüsse jenseits des 65. Lebensjahres auftreten (Hayreh et al. 1994). Mit zunehmendem Alter steigt die kardiovaskuläre Komorbidität, welche im Einzelnen ein weiteres Risikopotential für den venösen retinalen Verschluss darstellt. So kann nach den Ergebnissen des Bundesgesundheits surveys 1998 bereits bei 80% der über 65-jährigen Männer und Frauen ein hypertensives Blutdruckniveau nachgewiesen werden (Statistisches Bundesamt 1998). Zwischen den Verschlussarten zeigt sich kein signifikanter ($p=0,772$) Altersunterschied (Durchschnittsalter $65,4\pm 13,03$ beim ZVV und $63,3\pm 12,32$ beim VAV).

Inwieweit der venöse Gefäßverschluss eine unterschiedliche Geschlechtsverteilung findet oder sogar das Geschlecht als ein Risikofaktor gewertet werden darf, ist umstritten. Sowohl Männer, so Quinlan et al. und Rath et al., als auch Frauen, so Shahsuvarayan et al. werden als stärker gefährdet diskutiert (Quinlan et al. 1990, Rath et al. 1992, Shahsuvarayan et al. 2003). In den meisten großen Fall-Kontroll-Studien wird auf eine statistische Auswertung der Geschlechtsverteilung verzichtet. In unserer Studie sind die Männer sowohl vom ZVV als auch vom VAV häufiger betroffen.

V.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bereits die Eye Disease Case-control Study Group konnte aufzeigen, dass kardiovaskuläre Faktoren zu einer Risikoerhöhung für retinal venöse Verschlüsse führen: in der Auswertung von 270 Patienten mit Venenastverschluss und 258 Patienten mit Zentralvenenverschluss zeigte sich eine signifikante Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen (Eye Disease Case-control Study Group 1993 und 1996).

Dagegen konnten Elman et al. in einer Querschnittsstudie an 191 Patienten mit Zentralvenenverschluss keine erhöhte Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen (Ischämische Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen u.a.) feststellen (Elman et al. 1990).

V.3 Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie wurde angenommen, wenn entweder eine positive Anamnese für Bluthochdruckerkrankung, eine antihypertensive Medikation oder im Rahmen der durchgeführten 24-h Blutdruckmessung Messergebnisse mit Tagesmittelwerten größer gleich 135/85 mmHg bzw. Nachtmittelwerten größer gleich 120/75mmHg bzw. 24h-Mittelwerten größer gleich 130/80mmHg vorlagen. Die Kriterien zur Diagnostik einer arteriellen Hypertonie (24h RR-Messung) entsprachen den Leitlinien der Deutschen Hypertonie Gesellschaft, Stand 2003 (Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes, 2003) und der World Health Organisation, Stand 2003.

Damit lag bei insgesamt 63,4% der Verschlusspatienten eine arterielle Hypertonie vor. Verglichen mit der Gesamtprävalenz einer arteriellen Hypertonie in Deutschland, die nach dem Bundesgesundheitsurvey 1998 für Frauen mit 44% und für Männer mit 51% angegeben wird, lagen unsere deutlich darüber (Statistisches Bundesamt: Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998). Die hohe Korrelation zwischen der arteriellen Hypertonie und den retinal venösen Verschlüssen konnte sowohl in fünf Fall-Kontroll-Studien für den

Zentralvenenverschluss (Shahsuvaryan et al. 2003, Rath et al. 1992, The Eye Disease Case-control Study Group 1998, Elman et al. 1990, Hayreh et al. 2001) als auch für den Venenastverschluss (Rath et al. 1992, The Eye Disease Case-control Study Group 1993, Malayan et al. 1999, Hayreh et al. 2001, Kadayifcilar et al 2001) belegt werden. Unter Berücksichtigung der Verschlussarten lag der prozentuale Anteil in unserem Kollektiv bei den Venenastverschlüssen mit 22 von 32 (68,75%) höher als bei den Zentralvenenverschlüssen mit 49 von 80 (61,25%) Patienten. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Hayreh et al. konnten in einer prospektiv angelegten Fall-Kontroll-Studie bei vorliegender hypertensiver Grunderkrankung eine höhere Prävalenz für den Venenastverschluss als für die Zentralvenenverschlüsse feststellen (Hayreh et al. 2001). Auch die Ergebnisse der Eye Disease Case-Control Study Group postulieren die höhere Korrelation zum Venenastverschluss im Vergleich zum Zentralvenenverschluss (The Eye Disease Case-control Study Group 1998). Aufgrund der Pathogenese des Venenastverschlusses lässt sich vermuten, dass die hypertoniebedingten Gefäßwandveränderungen der Arteriolen an der arteriovenösen Kreuzungsstelle eine direkte mechanische Übertragung auf den venösen Strom finden und so den Verschluss begünstigen. Da die Zentralvene mit der Zentralarterie zwar benachbart, jedoch parallel zum Sehnerven verläuft, könnte hier eine entsprechende Gefäßwandveränderung der Arterie keine entsprechend ausgeprägte Strömungsbehinderung verursachen.

Unsere Ergebnisse unterstreichen tendenziell einen engeren Zusammenhang zwischen einem Bluthochdruck und dem Venenastverschluss als gegenüber dem Zentralvenenverschluss.

V.4 Raucher/Ex-Raucher

Ein weiterer klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor ist das Rauchen. Wir ermittelten in unserer Studie die Rauchgewohnheiten der Patienten, wobei sowohl Raucher als auch Ex-Raucher in eine Gruppe gefasst wurden. Dabei fand sich unter 80 Zentralvenenverschlüssen ein Raucher/Ex-Raucher-Anteil (n

= 16) von 20%, der sich von dem Anteil mit Venenastverschlüssen (18,8%) nicht signifikant unterschied.

Verglichen mit dem gesamten Raucher-Anteil Deutschlands, der für 1998 für Männer bei 37,7% und für Frauen bei 27,9% lag, kann auf Grund des geringeren Anteils unter den Verschlusspatienten keine starke Korrelation angenommen werden.

Die überwiegende Anzahl der Studien, welche das Rauchen als einen möglichen Risikofaktor untersucht haben, konnte keinen signifikanten Zusammenhang zum Zentralvenen- oder Venenastverschluss nachweisen (The Eye Disease Case-control Study Group 1993, Hayreh et al. 2001, Kadayifcilar et al. 2001, Bandello et al. 1998, Marcucci et al. 2003, Chabanel et al. 1990)

Dagegen konnten Hayreh et al. in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie über 1090 Patienten eine signifikant höhere Korrelation zwischen dem Nikotinabusus und dem Venenastverschluss gegenüber dem Zentralvenenverschluss nachweisen (Hayreh et al. 2001).

Es bleibt demnach umstritten, ob das Rauchen einen unabhängigen Risikofaktor für den Zentralvenen- oder Venenastverschluss darstellt. Als anerkannter Risikofaktor für die Arteriosklerose ist seine Beteiligung an der multifaktoriellen Pathogenese vor allem des Venenastverschlusses theoretisch annehmbar.

Unsere Studie, wie auch der überwiegende Anteil an vorliegenden Studien, sprechen gegen eine hohe Relevanz des Nikotinabusus als auslösender Faktor in der venösen Verschlussgenese.

V.6 Lipidstoffwechsel

Eine Fettstoffwechselstörung galt in unserer Auswertung als vorliegend, wenn anamnestisch eine Hyperlipidämie und/oder eine Medikation mit Lipidsenkern dokumentiert waren und/oder die Auswertung nach erfolgter Lipidparameterbestimmung eine Erhöhung der Cholesterinwerte (Gesamtcholesterin, VLDL, LDL), der Triglyceridwerte oder des Lipoproteins (a) ergab.

Unabhängig von der Verschlussart hatten dabei 43 Patienten (38,4%) eine Erhöhung der Blutfettwerte. Unter den ZVV-Patienten betraf dies 36 von 80 (45%) und unter den VAV-Patienten 7 von 32 (21,9%). Der Unterschied war dabei signifikant ($p=0,031$).

Die Lebenszeitprävalenz für eine ärztlich festgestellte Cholesterinerhöhung liegt für Frauen bei 27,6% und für Männer bei 30,3%. Im Vergleich dazu lagen unsere Patienten deutlich über dem Durchschnitt.

Da die Cholesterinwerte eine enge Korrelation zum Alter zeigen, sollte der Vergleich zu einem entsprechenden Altersausschnitt herangezogen werden. Das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs lag unter den Zentralvenenverschlusspatienten bei $65,4\pm 13,0$ und unter den Venenastverschlusspatienten bei $63,3\pm 12,3$ Jahren.

In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz bei den Frauen im Alter von 50-64 Jahren bei 39,0% und steigt auf 44,1% der über 65-Jährigen. Bei den Männern im Alter von 50-64 Jahren liegt die Prävalenz bei 48,8% mit einem Abfall auf 41,6% bei den über 65-Jährigen (Robert Koch-Institut; Telefonischer Gesundheitssurvey 2002/2003). Im Vergleich dazu liegt die Häufigkeit einer Hyperlipidämie bei den Patienten mit ZVV mit 45% (36 von 80 Pat.) nur noch leicht über dem Durchschnitt, bei den Patienten mit VAV mit 21,9% sogar deutlich darunter. Der Unterschied zwischen den Verschlussarten war signifikant. Die Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen erhöhten Blutfettwerten und einem Zentralvenenverschluss hin, wohingegen sie gegen eine ursächliche Rolle der Hyperlipidämien im Zusammenhang mit einem Venenastverschluss sprechen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer hyperlipidämischen Stoffwechsellage und retinal venösen Verschlüssen (sowohl ZVV als auch VAV) wurde bereits mehrfach nachgewiesen (Marcucci et al. 2003 und Dodson et al. 1982).

Da sich die Lipoproteine hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikos im Einzelnen unterscheiden, sollte zwischen den Formen der Hyperlipidämien mit ihren Lipidparameterkonstellationen weiter differenziert werden. Aus diesem Grund wurde unsererseits eine weitere Unterteilung nach der individuellen Risikoeinschätzung, wie sie die Klassifikation der Lipid-Liga vorschlägt,

unternommen (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF e.V. 2004).

Danach konnte für insgesamt 10 Patienten eine isolierte LDL-Hypercholesterinämie leichten bzw. mäßig erhöhten Risikos ausgemacht werden. Dabei überwog der Anteil von acht ZVV-Patienten mit mäßig erhöhtem Risiko (27,6%) gegenüber einem ZVV-Patienten mit leicht erhöhtem Risiko. Nur einem von vier erfassten VAV-Patienten konnte ein mäßig erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nachgewiesen werden.

Dodson et al. konnte sowohl den Zentralvenen- als auch den Venenastverschlüssen eine enge Korrelation zum Vorliegen einer LDL-Erhöhung nachweisen (Dodson et al. 1982).

Desweiteren wird postuliert, dass eine alleinige Erniedrigung des HDL mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet ist. Eine Erniedrigung der HDL-Werte unter die Normgrenze von 35mg/dl fand sich in unserer Studie bei 3 Patienten mit ZVV (10,4%) und keinem der vier gemessenen VAV-Patienten. Dagegen lagen 26 Zentralvenenverschlusspatienten mit ihren HDL-Werten im protektiven Bereich ≥ 40 mg/dl.

Ähnlich hierzu fielen auch die Ergebnisse von Dodson et al. aus, die im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie an 99 Venenverschlusspatienten keinen protektiven Effekt des HDL-Wertes auf die retinale Mikrozirkulation nachweisen konnten. Vielmehr lagen die HDL-Werte der Verschlusspatienten höher als die der Kontrollgruppe (Dodson et al. 1982).

Dagegen stehen die Ergebnisse der Eye Disease Case-Control Study Group, welche bei Venenastverschlusspatienten im Vergleich der höchsten HDL-Werte mit den geringsten Werten eine 50%-ige Risikoreduktion fanden (The Eye Disease Case-control Study Group, 1993).

Insgesamt kann eine differenzierte Kontrolle der Lipidparameter nach retinal venösem Verschluss empfohlen werden, um eine entsprechende medikamentöse Einstellung einzuleiten.

IV.6.1 Lipoprotein (a) Erhöhung

Lipoprotein (a) besitzt neben einem arteriosklerotisch auch ein hypofibrinolytisches Wirkungspotential. Damit kann es zusätzlich die Thromboseentstehung unterstützen. Die hypofibrinolytische Wirkung erfolgt dabei über eine homologe Gen-Sequenz zu Plasminogen. Über diese kann es mit Plasminogen um dieselbe Bindungsstelle des Fibrins konkurrieren und damit die Fibrinspaltung blockieren (McLean et al. 1987).

Wir konnten eine Lipoprotein (a)-Erhöhung bei 8 ZVV-Patienten (28,6%), allerdings bei keinem der VAV-Patienten ausmachen. Eine isolierte Lipoprotein (a)-Erhöhung lag unter diesen Fällen bei der Hälfte, d.h. 4 (14,3%) der ZVV-Patienten vor. Da die Lipoprotein (a)-Erhöhung eine sehr seltene Erkrankung darstellt, deuten wir die Häufigkeit in unserem Kollektiv als eine enge Korrelation zwischen einer Lipoprotein (a)-Erhöhung und einem Zentralvenenverschluss. Diese Annahme stützen auch die Ergebnisse von Glueck et al. und Stojakovic et al., die jeweils einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Lipoprotein (a)-Erhöhung und retinal venösen Verschlüssen belegen konnten (Glueck et al.1999, Stojakovic et al. 2007).

Eine Lipoprotein (a)-Erhöhung sollte nach Verschlussereignis ausgeschlossen werden, da hier eine enge Korrelation zum retinalen Verschluss zu sehen ist.

IV.7 Diabetes mellitus Typ 2

Die in unserer Studie ermittelten Häufigkeiten einer diagnostizierten diabetischen Grunderkrankung liegen sowohl beim Zentralvenenverschluss mit 21,25% als auch beim Venenastverschluss mit 18,75% deutlich über der Anzahl gesicherter Diabeteserkrankungen in der erwachsenen Gesamtbevölkerung, die etwa bei 5% liegt (Thefeld 1999). Ein signifikanter Unterschied bezüglich eines bekannten Diabetes mellitus Typ 2 konnte unter den Verschlussarten dabei nicht ermittelt werden.

Dies deutet insgesamt auf eine hohe Korrelation zwischen einer diabetischen Grunderkrankung und dem Auftreten eines venösen Verschlusses hin, wobei

sowohl die Venenäste als auch die Zentralvene durch eine Thrombosierung gleichermaßen gefährdet sind.

In vier großen Fall-Kontroll-Studien gelang bisher der Nachweis eines signifikanten Zusammenhanges zwischen der diabetischen Grunderkrankung und dem Auftreten eines Zentralvenenverschlusses. Die Eye-Disease Case-control Studie konnte in der multivariaten Analyse einen positiven Zusammenhang sowohl zum Zentralvenen- als auch zum Hemizentralvenenverschluss aufweisen, wohingegen der Zusammenhang mit dem Venenastverschluss keine Signifikanz erreichte (The Eye Disease Case-control Study Group, 1998). Elman et al. und Hayreh et al. unternahmen, wenn auch nach unterschiedlichen diagnostischen Kriterien, eine Unterteilung der Verschlüsse in ischämische und nicht-ischämische Ausprägung und gelangten zu ähnlichen, aufgrund der o.g. Kriterien jedoch nicht direkt vergleichbaren Ergebnissen. Elman et al. konnten gegenüber einer weißen Kontrollpopulation den Diabetes mellitus als signifikanten Risikofaktor nur für den schweren, ischämischen Zentralvenenverschluss aufzeigen. Auffällig hierbei war, dass alle Diabetespatienten zusätzlich eine arterielle Hypertonie hatten (Elman et al. 1990).

Hayreh et al. konnten in einer prospektiven Studie an 1090 Venenverschlusspatienten eine signifikante Korrelation zwischen dem ischämischen Zentralvenenverschluss und dem Diabetes mellitus gegenüber den nicht-ischämischen Zentralvenenverschlüssen, als auch gegenüber einer weißen Kontroll-Population aufzeigen (Hayreh et al. 2001).

Ein möglicher Zusammenhang zum Ischämiegrad des Verschlusses ist durch die vorbestehenden diabetischen Mikroangiopathien des Kapillarbettes denkbar. Ein multifaktorielles Geschehen ist anzunehmen, da zu den Gefäßwandveränderungen, ob diabetischer oder arteriosklerotischer Genese, zusätzlich eine diabetisch bedingte Aggregationsneigung mit erhöhter Blutviskosität hinzukommt.

Unsere Ergebnisse stützen die Annahme des Diabetes mellitus als einen wichtigen Risikofaktor in der Entstehung eines venös retinalen Verschlusses.

IV.8 Body Mass Index

Über die Hälfte der von uns untersuchten Patienten waren nach WHO-Kriterien zum Verschlusszeitpunkt übergewichtig (56,6% mit BMI = 25,0-29,9 kg/m²) bis adipös (17,1% mit BMI = 30-40 kg/m²).

Zwischen den Verschlussarten gab es dabei keine signifikanten Unterschiede (p=0,568).

Nach einer Stichprobe an 35 869 Patienten konnten Hauner et al. 2008 eine Prävalenz für die Übergewichtigkeit (BMI ≥ 25 , <30) in Deutschland von etwa 36,5% und für die Adipositas (BMI ≥ 30) von etwa 23,9% ermitteln (Hauner et al. 2008).

Demnach könnten wir einen überdurchschnittlich hohen Anteil übergewichtiger Patienten unter unseren Patienten ausmachen. Ein vermehrter Körperfettanteil ist als Risikofaktor für die venösen Verschlüsse anzunehmen. Diese Annahme korreliert mit den Ergebnissen der Eye Disease Case-control Studie, in der der Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index und dem Auftreten des Zentralvenen-, Hemizentralvenen- und Venenastverschlusses untersucht wurde. Dabei wurde der erhöhte Body-Mass-Index (im Alter von 20 Jahren) als signifikanter Risikofaktor für den Venenastverschluss gegenüber einer Kontrollgruppe ermittelt.

Die Skalierung lag allerdings etwas unter den von uns gewählten WHO-Kriterien (BMI: ≤19,3 / 19,4 - 24,3 / ≥24,4).

IV.9 Thrombophilie

Neben den kardiovaskulären Risikofaktoren wird eine Störung der Gerinnungskaskade in der Pathogenese des retinalen Venenverschlusses diskutiert. Gerade bei jungen, kardiovaskulär nicht vorbelasteten Patienten die einen Venenverschluss erleiden ist eine hereditäre Gerinnungsstörung ursächlich möglich. Eine erhöhte Gerinnungsneigung kann an verschiedenen Stellen der plasmatischen Gerinnungskaskade durch angeborene und

erworbene Defekte hervorgerufen werden, wie z.B. eine Konzentrationserhöhung von Fibrinogen oder Faktor VIII. Aber auch ein Defekt der hemmenden Rückkopplung über das Protein C-System kann sich begünstigend auf die Thromboseentstehung auswirken. Hierzu zählen ein Mangel an Protein C, Protein S und Thrombomodulin oder eine aktivierte Protein C Resistenz.

Als angeborene Ursachen einer Thrombophilie kommen u.a. eine Prothrombin-Mutation wie auch die Hyperhomocysteinämie vor. Der Antithrombin III-Mangel kann sowohl angeboren als auch erworben sein. Als weitere prokoagulatorische Ursache ist das Antiphospholipid-Syndrom zu nennen.

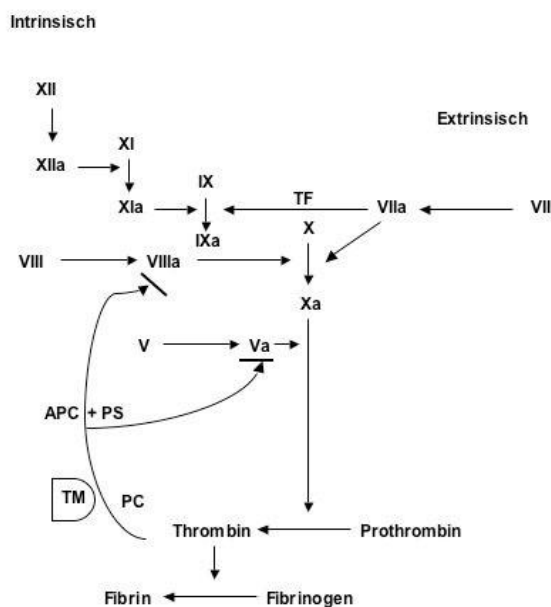


Abb. 7: Protein C System

IV.9.1 Aktivierte Protein C Resistenz und Faktor V Leiden Mutation

Die APC-Resistenz ist mit einer Prävalenz von 3,6 - 6,0% die häufigste thrombophile Ursache venöser Thrombosen bei Europäern (Rosendaal FR 1997 aus Thomas L 1998). Andere Rassen weisen eine geringere (Asien) bis gar keine Prävalenz auf (Ureinwohner Australiens, Amerikas und

Schwarzafrikaner) (Faude et al. 1999).

Die APC-Resistenz wurde 1993 erstmals durch Dahlbäck et al. im Zusammenhang mit Thrombosen bei jungen Patienten beschrieben (Dahlbäck et al. 1993).

Das Protein C-System stellt den wichtigsten negativen Rückkopplungsmechanismus der plasmatischen Gerinnung dar. Aktiviertes Protein C wird durch Thrombin als Enzym aktiviert und spaltet unter der Beteiligung von Protein S die aktivierten Faktoren V und VIII. So wird eine übermäßige Gerinnungsaktivität herunterreguliert (Thomas L. 1998).

Eine APC-Resistenz ist in den meisten Fällen (über 80%) durch eine Punktmutation (Austausch von Arginin durch Glutamin an Position 1691) im Faktor V Gen verursacht, der sogenannten Faktor V-Leiden-Mutation (Bertina et al. 1994). Die familiäre Vererbung erfolgt autosomal dominant. Dabei wird das venöse Thromboserisiko bei der heterozygoten Form als 5-10fach erhöht, bei der homozygoten Form als 50-100fach erhöht angegeben (Lahey et al. 2002). Ursachen für eine erworbene APC-Resistenz können u.a. Lupusantikoagulantien, Schwangerschaft oder hormonelle Kontrazeptiva sein. Seit den 1990er Jahren wurden eine Reihe von Kollektiven ausgewertet, um die mögliche Assoziation zwischen der APC-Resistenz bzw. dem Faktor V-Leiden und den retinal venösen Verschlüssen zu ermitteln. Trotzdem gibt es noch keine eindeutigen Ergebnisse. Einige Studien fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Zentralvenenverschluss (Güven et al. 1999, Williamson et al. 1996, Greiner et al. 1999 und 2001) und den retinal venösen Verschlüssen allgemein unabhängig vom Patientenalter (Glueck et al. 1999). Weitere Studien belegen explizit einen Zusammenhang bei einem jungen Patientenkollektiv (≤ 50 J., ≤ 45 J. respektive ≤ 45 J.) (Larsson et al. 1996 und 1999, Kuhli et al. 2002).

Eine ähnlich große Studienanzahl liegt vor, die einen Zusammenhang nicht unterstützt (Ciardella et al. 1998, Larsson et al. 1997, Gottlieb et al. 1998, Kalayci et al. 1999, Lahey et al. 2002, Faude et al. 1999, Fruschelli et al. 2002, Aras et al. 2001).

In einigen der frühen Studien erfolgte der Nachweis einer APC-Resistenz durch die erste Generation der Nachweisverfahren, die einer Störanfälligkeit für falsch

positive Ergebnisse unterliegen: Güven et al., Williamson et al. und Larsson et al (Güven et al. 1999, Williamson et al. 1996, Larsson et al. 1996).

Ursprünglich wurde der Gerinnungstest nach Dahlbäck angewandt, welcher nicht zwischen einer genetisch bedingten und einer erworbenen APC-Resistenz differenzierte. Hier lag die Spezifität bei 69% (Faude et al. 1999). Durch die Zugabe von Faktor-V-Mangelplasma wurde der funktionelle Test modifiziert und eine Spezifität von über 97% erreicht.

Eine sichere Differenzierung zwischen einem heterozygoten oder homozygoten Gendefekt gelingt im molekulargenetischen Nachweis durch DNA-polymerase chain reaction 1995 (Thomas L. 1998).

In unserer Studie konnte einem von 22 ZVV-Patienten eine APC-Resistenz mittels der Klassik-APC-Ratio nachgewiesen werden, die jedoch durch keine molekulargenetische Diagnostik spezifiziert wurde. Aufgrund der oben beschriebenen Störanfälligkeit dieses Testverfahrens ist diese Diagnose daher unter Vorbehalt zu bewerten. In unserem Fall wurde lediglich bei drei Patienten zusätzlich ein Test im APC-spezifischen Ansatz durchgeführt, von denen eine Patientin von 63 Jahren nach zusätzlicher PCR als Trägerin der heterozygoten Form eines Faktor V-Leiden identifiziert wurde. Aufgrund der minimalen Anzahl getesteter Patienten lässt sich hieraus keine Aussage ableiten. Damit unterlag unsere Studie neben der mangelnden Patientenzahl auch den Einschränkungen, die durch die labortechnischen Testverfahren gegeben waren.

Ein anschauliches Beispiel für die daraus möglicherweise resultierende Ungenauigkeit bietet eine Studie von Ciardella et al.: an 84 Patienten mit retinalem Venenverschluss wurde mittels PTT-basiertem Test eine APC-Resistenz bei 45% der Patienten nachgewiesen. Nach Durchführung der PCR ließ sich davon lediglich ein Patient als heterozygoter Defekträger (3%) verifizieren (Ciardella et al. 1998).

Unter den von uns ausgewerteten VAV-Patienten wurde bei vier Patienten eine Klassik-APC-Ratio durchgeführt, die in allen Fällen negativ ausfiel.

Zum Venenastverschluss liegen zwar wenige Studienergebnisse vor, diese belegten aber fast ausschließlich, wie in unserem Fall, einen negativen Zusammenhang (Greiner et al. 1999 und 2001, Kalayci et al.1999).

So ist der Zusammenhang zwischen einer mutationsbedingten APC-Resistenz und den Zentral- und Venenastverschlüssen noch ungeklärt und eine entsprechende Diagnostik kann nur in Einzelfällen nach Ausschluss aller anderen Risikofaktoren empfohlen werden.

IV.9.2 kombinierter Protein C-, Protein S- und Faktor-XII-Mangel

Protein C und Protein S inhibieren als Bestandteile des Protein C-Systems die Gerinnungskaskade. Ein angeborener oder erworbener Mangel geht mit einer erhöhten Thromboseneigung einher. Beide Proteasen werden Vitamin K-abhängig in der Leber synthetisiert. Protein C bindet in Anwesenheit von Thrombin an den Membranrezeptor Thrombomodulin, wodurch es in die aktivierte Form überführt wird. Unter Mitwirkung des Kofaktors Protein S werden die Faktoren V und VIII gespalten.

Ein hereditärer Protein C-Mangel hat in der Allgemeinbevölkerung eine Prävalenz von 0,14-0,5%. Die Prävalenz des Protein S-Mangels ist unbekannt. Unter Patienten mit Venenthrombosen liegt die Prävalenz bei 3,2%, ein Protein S-Mangel von 2,2% (De Stefano et al. 1996).

Wir konnten einem von 22 untersuchten ZVV-Patienten im funktionellen Testverfahren einen kombinierten Protein C und S Mangel nachweisen (4,5%). Es handelt sich dabei um einen 79-jährigen Patienten, der neben einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil (Z.n. Apoplex, KHK, Carotisstenose, Diabetes mellitus) desweiteren einen Faktor XII-Mangel aufwies. Interessanterweise erlitt dieser Patient den Zentralvenenverschluss trotz medikamentöser Antikoagulation durch Marcumar®.

Somit ist nicht mit Sicherheit auszuschließen, dass es sich hier um einen erworbenen Mangel von Protein C und S handelt, hervorgerufen durch den Vitamin K-Mangel unter Marcumar-Therapie. Desweiteren bietet die Anamnese dieses Patienten ein multifaktorielles Risikoprofil.

In den meisten Studien gelang es nicht, einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Protein C- oder S-Mangel und den retinal venösen Verschlüssen zu belegen (Glueck et al. 1999, Greiner et al. 1999 und 2001, Lahey et al. 2002, Fruschelli et al. 2002, Bertram et al. 1995). El-Asrar und Kollegen wiesen in

einer Studie an 57 Venenverschlusspatienten bei 19% einen Protein C- und bei 21,4% einen Protein S-Mangel nach. Hinsichtlich des Patientenalters als auch der Verschlussart bestanden keine signifikanten Unterschiede. Die relativ hohe Anzahl aller gemessenen Thrombophiliefaktoren konnte mangels Kontrollgruppe nicht überprüft werden (Abu El-Asrar et al. 1998).

Lerche et al. untersuchten 66 Patienten mit retinal venösem Verschluss und fanden in 16% der Fälle einen Protein S-Mangel. Ein Protein C-Mangel erwies mit einer Häufigkeit von 3% keinen Unterschied zur Kontrollgruppe (Lerche et al. 2001).

Mit Häufigkeiten von 42,9% gegenüber 9,7% errechneten Tekeli et al. an 45 Patienten einen signifikanten Unterschied zwischen einem Protein S-Mangel bei Zentralvenenverschlüssen gegenüber den Venenastverschlüssen (Tekeli et al. 1999).

Unter unseren vier untersuchten Venenastverschlüssen fand sich kein Mangel an Protein C oder S.

Aufgrund der geringen Prävalenz sowohl eines Protein C- als auch Protein S-Mangels ist ein entsprechend umfangreiches Studienkollektiv erforderlich, um die Häufigkeiten ermitteln zu können. Desweiteren besitzen sowohl Protein C als auch Protein S eine labile Struktur, weshalb sie gewissen Schwankungen unterliegen sind. Um diese auszugleichen ist es empfehlenswert, zwei Proben abzunehmen und deren Ergebnis durch eine Testwiederholung zu verifizieren (Fegan CD 2002).

IV.9.3 Prothrombin G20210A Mutation

Die Prothrombin G20210A-Punktmutation führt zu einer Konzentrationserhöhung von Prothrombin. Die hierdurch verursachte Thromboseneigung liegt bei 6% der Patienten mit Venenthrombosen gegenüber 1-3% in der Allgemeinbevölkerung vor (Thomas 1998). Ein Zusammenhang zu den retinal venösen Verschlüssen ist nicht belegt. Sämtliche hierzu vorliegende Studien konnten keine signifikante Häufung gegenüber der Bevölkerung oder einer Kontrollgruppe belegen (Glueck et al. 1999, Greiner et al. 2001, Kalayci et al. 1999, Aras et al. 2001).

Sieben unserer ZVV-Patienten wurden hinsichtlich einer Prothrombin G20210A-Mutation untersucht. Bei einem 53-jährigen Patienten ließ sich eine heterozygote Mutation nachweisen.

Ein auf die Prothrombin-Mutation untersuchter VAV-Patient war unauffällig. Nach den Literaturdaten scheint die Prothrombin G20210A-Mutation in der Genese des Venenverschlusses am Auge keine oder nur eine sehr untergeordnete Rolle zu spielen.

IV.9.4 Antiphospholipidsyndrom

Das Antiphospholipidsyndrom ist eine Autoimmunerkrankung unklarer Ätiologie, die isoliert aber auch assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie z.B. einem systemischen Lupus erythematoses einhergehen kann. Die Erkrankung führt zu multiplen arteriellen und venösen Thrombosen und hat entsprechende Komplikationen u.a. in der Schwangerschaft oder unter hormoneller Kontrazeption zur Folge. Die Rezidivrate für Thrombosen ist mit 9-31% sehr hoch. Fallberichte von Patienten mit primärem Antiphospholipidsyndrom deuten auf eine häufige Augenbeteiligung u.a. im Sinne einer vasookklusiven Retinopathie (Dunn et al. 1996, Castañón et al. 1995, Kim et al. 2001) hin.

Die Diagnosestellung eines Antiphospholipidsyndromes verlangt das Vorliegen von jeweils mindestens einem klinischen Kriterium und einem Laborkriterium (Lupusantikoagulans, Antikardiolipin-Antikörper und/oder Anti-beta2-Glykoprotein I-Antikörper). Dieses muss durch mindestens eine Untersuchungswiederholung nach mind. 12 Wochen bestätigt werden, da ebenso z.B. Infekte zu einem falsch positiven Ergebnis führen können (International consensus statement on an update of the classification for definite antiphospholipid syndrome 2006).

In unserem Patientenkollektiv wurden nur drei Patienten mit ZVV hinsichtlich eines Antiphospholipidsyndroms untersucht. Bei einem dieser Patienten ließen sich Lupus-Antikörper nachweisen und bei einem weiteren als grenzwertig testen. In beiden Fällen erfolgte keine Verifizierung der Testergebnisse nach dem erforderlichen Zeitraum, sodass die uns vorliegende Datenlage zur

Ermittlung eines Antiphospholipidsyndromes trotz klinischem Verschlusskriterium nicht ausreichte.

Da die prokoagulatorische Wirkung vor allem auf die Antiphospholipid-Antikörper zurückzuführen ist, wird auch deren alleiniges Vorliegen in Zusammenhang mit retinalen Gefäßverschlüssen gebracht. Lupus-Antikörper sind dabei gegen einen Prothrombin-Phospholipid-Komplex gerichtet. Anticardiolipin-Antikörper reagieren mit einem Komplex negativ geladener Phospholipide und Beta 2-Glykoprotein, einem physiologischen Antikoagulans (Triplet DA 1995).

So liegen einige Studien vor, die einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Antiphospholipidantikörpern und einem retinal venösen Verschluss postulieren (Abu El-Asrar et.al. 1998 und 1996, Cobo-Soriano et al. 1999, Fruschelli et al. 2002, Kalogeropoulos et al.1998, Kuhli-Hattenbach et al. 2009). Gesondert an einem jungen Patientenkollektiv (≤ 56 Jahren) gelang dieser Nachweis Lahey et al. und Abu El-Asrar et al. fanden ebenfalls eine höheren Tendenz im jungen Alter (≤ 45 J.) (Lahey et al. 2002, Abu El-Asrar et.al. 1998 und 1996).

Greiner et al. hingegen gelang in zwei unterschiedlichen Studien kein Nachweis von Lupus-Antikörpern bei 76 respektive 116 Patienten mit retinalem Gefäßverschluss (Greiner et al. 1999 und 2001).

Nach der vorliegenden Studienlage ist von einem Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern und retinalen Venenverschlüssen, vor allem bei jungen Patienten auszugehen. Unsere Ergebnisse lassen hier aufgrund der geringen Anzahl getesteter Patienten keine sichere Aussage zu.

IV.9.5 Antithrombin III-Mangel

Antithrombin ist der wichtigste Inhibitor der plasmatischen Gerinnung. Der Serin-Protease-Inhibitor hemmt vor allem die aktivierten Faktoren Xa, IXa und Thrombin, in geringerem Ausmaß auch die aktivierten Faktoren XIa, XIIa und Kallikrein. Der angeborene und autosomal dominant vererbte Antithrombin-III-Mangel tritt mit einer Häufigkeit von 1:2000 bis 1:5000 auf und lässt sich in

einen Typ I (geringere AT- Konzentration) mit deutlich erhöhtem Thromboserisiko und einen Typ II (geringere AT-Aktivität) mit geringerem Risiko unterteilen. Eine erworbene Verminderung der Antithrombin-Aktivität ist u.a. beim nephrotischen Syndrom, postoperativ sowie posttraumatisch zu beobachten (Thomas 1998).

In unserem Patientenkollektiv ließ sich keinem der hierauf untersuchten Patienten ein AT III-Mangel nachweisen (31 Patienten mit ZVV und 8 Patienten mit VAV).

Dieses deckt sich mit den Ergebnissen von Lahey et al., die in einem jungen Patientenkollektiv (<56 Jahre) mit ZVV keinen AT III-Mangel ausmachen konnten (Lahey et al. 2002).

In einigen Studien ließen sich in einem sehr heterogenen Patientenkollektiv jeweils ein Patient mit AT III-Mangel nachweisen (Larsson et al. 1999, Fruschelli et al. 2002, Bertram et al. 1995, Abu El-Asrar 1996 und Glueck et al 2005).

Demgegenüber konnten Hayreh et al. bei 12 von 81 Patienten mit retinalem Venenverschluss einen AT-III-Mangel ausmachen (15%), verfügten jedoch über keine Kontrollgruppe, um die Signifikanz des Ergebnisses zu bestimmen (Hayreh et al. 2002).

Anhand der vorliegenden Studienlage und unserer Ergebnisse scheint der Antithrombin-III-Mangel in der Pathogenese der retinalen Venenverschlüsse eine, wenn überhaupt, nur sehr untergeordnete Rolle zu spielen. Ein entsprechendes Routinescreening kann somit nicht empfohlen werden.

IV.9.6 Hyperhomocysteinämie

Homocystein entsteht im Eiweißstoffwechsel als Abbauprodukt von Methionin. Es wird entweder unter Mitwirkung von Vitamin B6 durch die Cystation-beta-Synthase weiter in das ausscheidungsfähige Cystein umgewandelt oder aber durch Remethylierung in Methionin zurückverwandelt. Hierzu sind das Vitamin B12 als Kofaktor der Methioninsynthase sowie die Folsäure als Methylgruppendonor notwendig.

Eine schwere angeborene Hyperhomocysteinämie, meist zurückzuführen auf einen homozygoten Defekt der Cystation-beta-Synthase kann schon im frühen

Alter zu arteriellen Thrombosen führen (Thomas 1998). Die häufigste Ursache für eine milde Hyperhomocysteinämie ist ein homozygoter Defekt der 5,10 Methylen- Tetrahydrofolatreduktase.

Eine erworbene Hyperhomocysteinämie kann u. a. medikamentöse (Folsäureantagonisten, Östrogene, Carbamacepin, Phenytoin etc.), organische (Niereninsuffizienz), diätetische oder einen Folsäure-, Vitamin B6- oder Vitamin B12-Mangel als Ursache haben (Thomas 1998).

Homocystein hat eine gefäßaggressive Wirkung, die bei erhöhten Konzentrationen zu einer vermehrten Arteriosklerose und thrombophilen Diathese führt.

Homocystein wurde als eigenständiger Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen ermittelt, der eine dem Cholesterin oder dem Rauchen entsprechende Wertigkeit besitzt. Der Homocysteinspiegel im Plasma steigt mit zunehmendem Alter und ist bei Männern höher als bei Frauen (Graham et al 1997).

In unserer Datenerhebung waren von fünf ZVV-Patienten Homocysteinwerte verfügbar, die in vier Fällen leicht über dem Richtwert ($<8\mu\text{mol/l}$) lagen ($8,3-9,9\mu\text{mol/l}$).

Eine Angabe von Referenzbereichen ist für die Homocysteinbestimmung nicht empfehlenswert, da die Risikoerhöhung bereits bei Homocystein-konzentrationen $<10\mu\text{mol/l}$ einen graduellen Bezug zeigt. Zur Beurteilung des Handlungsbedarfs wurden die folgenden Homocystein-Bereiche berücksichtigt:

- $<10\mu\text{mol/l}$ günstiger Bereich / Therapieziel,
- $10 - 12\mu\text{mol/l}$ bei Gesunden tolerabel / Handlungsbedarf bei Patienten mit erhöhtem Risiko und
- $>12 - 30\mu\text{mol/l}$ moderate Hyperhomocysteinämie mit Handlungsbedarf für alle

(Stanger et al. 2003).

Dementsprechend lagen alle untersuchten Patienten im therapeutischen Homocystein-Bereich. Daraus hervorzuheben ist der Fall eines gesunden 45-jährigen ZVV-Patienten, der außer dieser grenzwertigen Homocysteinerhöhung von $8,9\mu\text{mol/l}$ und einem Vitamin B12-Mangel keinerlei kardiovaskuläre oder thrombophile Risikofaktoren aufwies. Lattanzio et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Studie an 58 ZVV-Patienten einen signifikanten Zusammenhang

zwischen einer moderaten Hyperhomocysteinämie und einem frühen Verschluss (<56 J.) (Lattanzio et al.2006).

Auch Lahey et al. fanden bei 42 jungen ZVV-Patienten (<56 J.) signifikant höhere Homocysteinwerte gegenüber der Kontrollgruppe (Lahey et al. 2002). Unsere Daten konnten hier keine Tendenz aufzeigen.

IV.10 Hypofibrinolyse

IV.10.1 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1

Der Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 wird in den Endothelzellen gebildet und hemmt durch Komplexbildung die Fibrinolyse-Aktivatoren Gewebeplasminogenaktivator (t-PA) und Urokinase. Die Freisetzung von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 wird durch Zytokine, Hormone und Wachstumsfaktoren induziert (Thomas 1998). Eine erhöhte PAI-1-Aktivität ließ sich bei vier von 16 getesteten ZVV-Patienten (25%) nachweisen. Unter den VAV wurden lediglich zwei Patienten im Normbereich gemessen. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit denen von Glueck et al., die bei 6 von 16 (38%) Patienten mit Venenverschlüssen eine erhöhte PAI-1-Aktivität ausmachten und deuten auf einen Zusammenhang hin (Glueck et al. 1999).

Eine entsprechende Diagnostik kann somit empfohlen werden.

IV.11 Limitationen der Studie

Als retrospektive Datenauswertung hat diese Studie einen eher beschreibenden Charakter. Sie unterliegt den Einschränkungen, die sich aus der vorliegenden Datenlage mit teils schwankenden Fallzahlen ergeben. Die individualisierte Datenerhebung hatte teilweise einen nur kleinen Stichprobenumfang zur Folge, was die allgemeine Aussagekraft der insgesamt kleinen Fallzahl weiter beeinträchtigt. Eine Empfehlung zur routinemäßig durchzuführenden Diagnostik kann dabei nicht erfolgen.

Die verhältnismäßig große Anzahl von Zentralvenen- gegenüber Venenastverschlüssen ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die ausgeprägtere Sehbeeinträchtigung beim Zentralvenenverschluss zu einer konstanteren Arzt-Konsultation führt als bei den teilweise gering beeinträchtigenden Venenastverschlüssen.

Einige Untersuchungsergebnisse bzw. Laborparameter benötigen zu Ihrer Verifizierung eine Wiederholung nach einem bestimmten Zeitintervall, dieses war in den untersuchten Fällen nicht erfolgt. Die Aussagen müssen auch unter diesem Aspekt kritisch hinterfragt werden.

V Zusammenfassung

Ein retinal venöser Verschluss hat eine moderate bis ausgeprägte Sehinderung zur Folge. Darüber hinaus bedrohen Sekundärkomplikationen die noch erhaltene Funktion, in schweren Fällen sogar den Bulbus. Eine ursächliche Therapie steht nicht zur Verfügung. Die sich anschließende Durchuntersuchung des Patienten gestaltet sich aufgrund bestehender Unklarheiten zu den auslösenden Faktoren uneinheitlich und ist sehr vom Untersucher abhängig. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Verschlusspathogenese auf eine Vielzahl von möglichen Risikofaktoren hindeutet, deren Relevanz und Wichtung für die unterschiedlichen Verschlussarten (Zentralvenen- als auch Venenastverschluss) noch nicht in Gänze erschlossen sind.

Ziel unserer Studie war es zu ermitteln, in wie fern die allgemeinen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie eine Thrombose begünstigende Grunddisposition (Thrombophilie und Hypofibrinolyse) als ursächliche Faktoren des Zentralvenenverschlusses und des Venenastverschlusses eine Rolle spielen. Weitere Erkenntnisse hierzu sollten eine gezielte, vereinheitlichte und damit zeit- und kosteneffiziente Diagnostik ermöglichen.

In der vorliegenden Studie wurden die Daten aller Patienten mit retinalem Venenverschluss ausgewertet, die sich im Zeitraum 1997 bis 2004 zur stationären Behandlung in der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar befanden. Diese Daten wurden mit denen der Allgemeinbevölkerung soweit verfügbar verglichen.

Eine arterielle Hypertension ließ sich insgesamt bei 71 von 112 Venenverschlusspatienten nachweisen (63,4%). Der Anteil lag dabei bei den Venenastverschlüssen tendenziell höher (22 von 32; 68,75%) als bei den Zentralvenenverschlüssen (49 von 80; 61,25%), jedoch nicht signifikant.

Ein zugrundeliegender Diabetes mellitus zeigte sich bei 20,5% der Verschlusspatienten und lag unter den Zentralvenenverschlüssen mit 21,25% und den Venenastverschlüssen mit 18,75% gleich auf ($p = 0,804$).

Auch der Anteil von Rauchern bzw. Ex-Rauchern unterschied sich zwischen den Verschlussarten nicht signifikant (ZVV 16 von 80, 20%; VAV 6 von 32, 18,8%).

Über die Hälfte der Verschlusspatienten waren übergewichtig (43 von 76, 56,6%) oder adipös (13 von 76, 17,1%), worin statistisch unter den Verschlussarten keine signifikanten Unterschiede bestanden ($p = 0,568$).

Insgesamt wiesen 38,4% der untersuchten Patienten eine Hyperlipidämie auf.

Eine Hyperlipidämie liess sich für 45% der Patienten mit Zentralvenenverschluss und für 21,9% der Patienten mit Venenastverschluss nachweisen. Der Unterschied zwischen den Verschlussarten war dabei signifikant ($p=0,031$). Eine isolierte LDL-Hypercholesterinämie mit mäßig erhöhtem kardiovaskulärem Risiko fand sich dabei bei 27,6% der Patienten mit Zentralvenenverschluss. Eine Lipoprotein (a)-Erhöhung fand sich bei 28,6% der Zentralvenenverschlusspatienten.

Als thrombophile Disposition wurden eine APC-Resistenz, ein Protein C- oder Protein S-Mangel, eine Prothrombin G20210A Mutation, ein Antiphospholipidsyndrom (als auch Antiphospholipidantikörper), ein Antithrombin III-Mangel und eine Hyperhomocysteinämie angesehen.

Eine APC-Resistenz in Form eines heterozygoten Faktor-V-Leiden fand sich bei einem von 22 getesteten Zentralvenenverschlusspatienten (4,5%).

Ein kombinierter Protein C- und Protein S-Mangel konnte einem von 22 Zentralvenenverschlusspatienten (4,5%) nachgewiesen werden. Ein AT-III-Mangel konnte keinem von 31 Zentralvenenverschluss- und 8 Venenastverschlusspatienten nachgewiesen werden.

Aufgrund eines zu geringen Stichprobenumfangs konnten zur Prothrombin-G20210A-Mutation, zum Antiphospholipidsyndrom als auch zur Hyperhomocysteinämie keine statistisch aussagekräftigen Ergebnisse abgeleitet werden.

Unter einer Hypofibrinolyse wurde das Vorliegen einer erhöhten Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Aktivität gewertet, die sich in vier von 16 Fällen mit Zentralvenenverschluss fand (25%).

Die in unserem Patientenkollektiv ermittelten Häufigkeiten zu den kardiovaskulären Risikofaktoren unterstützen die Annahme eines Zusammenhanges zwischen einer arteriellen Hypertonie, einem Diabetes mellitus und einem Körper-Übergewicht und dem Auftreten eines Zentralvenen- als auch eines Venenastverschlusses.

Desweiteren unterstützen die Daten die Annahme einer Hyperlipidämie, insbesondere einer LDL-Hypercholesterinämie als auch einer Lipoprotein (a)-Erhöhung als Risikofaktor für die Entstehung eines Zentralvenenverschlusses, nicht aber eines Venenastverschlusses.

Einen Nikotinabusus konnten wir nicht als gefährdenden Faktor für die Verschlüsse nachweisen.

Keiner der untersuchten thrombophilen Faktoren trat im untersuchten Kollektiv gehäuft auf, so dass für die Diagnostik der APC-Resistenz, des Protein C-/Protein S-Mangels, einer Prothrombin-G20210A-Mutation und der Phospholipid-Antikörper keine generelle Empfehlung gegeben werden kann. Die entsprechende Diagnostik bleibt damit den sonst kardiovaskulär unbelasteten jungen Verschlusspatienten vorbehalten. Ein Antithrombin III-Mangel besitzt nach unseren Ergebnissen in der Genese des Zentralvenen- als auch des Venenastverschlusses keine kausale Bedeutung.

Eine Hypofibrinolyse, hervorgerufen durch eine erhöhte Aktivität des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors-1, welche bei 25% unserer ZVV-Patienten nachgewiesen werden konnte, scheint dagegen in der Entwicklung eines Zentralvenenverschlusses eine ursächliche Rolle zu spielen. Eine entsprechende Diagnostik kann somit im Rahmen der Thrombophiliediagnostik bei ZVV empfohlen werden.

A Literaturverzeichnis

Abu El-Asrar AM, Abdel Garder AGM, Al-Amro S, Al-Momen A-K.

Hypercoagulable states in patients with retinal venous occlusion.

Documenta Ophthalmologica 1998; 85: 133-143

Abu El-Asrar AM, Al-Momen A-K, Al-Amro S, Abdel Garder AGM, Tabbara KF.

Prothrombotic states associated with retinal venous occlusion in young adults

International Ophthalmology 1996; 20: 197-204

Alber B, Mößmer.

Leistungsverzeichnis des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, 3. Ausgabe Januar 2004

Albert DM, Jakobiec FA.

Principles and Practice of Ophthalmology: Clinical Practice;

W.B.Saunders Company, 1994 [ISBN 20-7216-6594-2], 735-746

Aras S, Yilmaz G, Alpas I, Baltaci V, Tayanc E, Aydin P.

Retinal vein occlusion and factor V Leiden and prothrombin 20210 G:A mutations.

Eur J Ophthalmol 2001; 11: 351-5

Augustin AJ.

Augenheilkunde; begründet von Collins JF, 2. Auflage;

Springer: 345-348

Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH.

Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C;

Nature 1994; 369: 64 - 7.

Bertram B, Remky A, Arend O, Wolf S, Reim M.

Protein C, protein S, and antithrombin III in acute ocular occlusive disease.

German J Ophthalmol 1995; 4: 332-335

Castañón C, Amigo M-C, Bañales JL, Nava A, Reyes PA.

Ocular vasoocclusive disease in primary antiphospholipid syndrome.
Ophthalmology 1995;2:256-262

Chabanel A, Glacet-Bernard A, Lelong F, et al.

Increased red blood cell aggregation in retinal vein occlusion.
Br J Haematol 1990;75:127-131

Christoffersen NLB, Larsen M.

Pathophysiology and Hemodynamics of Branch Retinal Vein Occlusion.
Ophthalmology 1999; 106: 2054-2062

Ciardella AP, Yannuzzi LA, Freund KB, DiMichele D, Nejat J, De Rosa JT et al.

Factor V Leiden, activated protein C resistance, and retinal vein occlusion.
Retina 1998; 18: 308-315

Cobo-Soriano R, Sanchez-Ramn S, Aparicio J, Teijeiro A, Vidal P, Surez-Leoz M, Rodriguez-Mahou M, Rodriguez-Huerta A, Fernandez-Cruz E, Corts C.

Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors: a prospective case-control study.
Am J Ophthalmol 1999; 6: 725-732

Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ.

Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterised by a poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C.
Proc Natl Sci USA 1993; 90: 1004-1008

De Stefano V, Finazzi G, Manucci PM.

Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management.
Blood 1996; 87:3531-44

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.:

Diagnostik & Therapie-Empfehlungen;
www.lipid-liga.de/inhalt/empfehlungen.htm#index1; Stand 2004

Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes:

Leitlinien für Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie, Stand: 11/2003;
www.hochdruckliga.info

Dithmar S, Hansen LL, Holz FG.

Venöse retinale Verschlüsse.
Der Ophthalmologe 2003; 7: 561-577

Dodson PM, Galton DJ, Hamilton AM, Blach RK.

Retinal vein occlusion and the prevalence of lipoprotein abnormalities.
Br J Ophthalmol 1982;66:161-164

Dunn JP, Noorly SW, Petri M, Finkelstein D, Rosenbaum JT and Jabs DA.

Antiphospholipid antibodies and retinal vascular disease.
Lupus 1996; 5: 313-322

Elman MJ, Kaur Bhatt A, Quinlan PM, Enger C.

The Risk for Systemic Vascular Diseases and Mortality in Patients with Central Retinal Vein Occlusion.
Ophthalmology 1990;97:1543-1548

Faude S, Faude F, Siegemund A, Wiedemann P.

APC-Resistenz bei Patienten mit Zentralvenenverschluss.
Der Ophthalmologe 1999;96: 594 - 599

Fegan CD.

Central retinal vein occlusion and thrombophilia.
Eye 2002; 16: 98-106

Fruschelli M, Puccetti L, Bruni F, Auteri A.

Coagulative, fibrinolytic and metabolic pattern in patients with central retinal vein occlusion.
Ophthalmologica 2002; 216: 108-112

Glueck CJ, Bell H, Vadlamani L, Gupta A, Fontaine N, Wang P, Stroop D, Gruppo R.

Heritable Thrombophilia and Hypofibrinolysis.
Arch Ophthalmol 1999; 117: 43-9

Glueck CJ, Wang P, Bell H, Rangaraj V, Goldenberg N.

Associations of thrombophilia, hypofibrinolysis and retinal vein occlusion.
Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2005;11:375-389

Gottlieb JL, Blice JP, Mesticelli B, Konkle BA, Benson WE.

Activated protein C resistance, factor V Leiden, and central retinal vein occlusion in young adults.
Arch ophthalmol 1998; 116: 577-579

Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Battstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH.

Plasma Homocysteine as a risk factor for vascular disease:
The European Concertes Action Project.
J Am Med Assoc 1997;277:1775-1781

Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM.

Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases.
Trans Am Ophthalmol Soc 1981; 79: 371-422

Grehn F.

Augenheilkunde
Springer, Berlin Heidelberg 2003,248-250

Greiner K, Hafner G, Dick B, Peetz D, Prellwitz W, Pfeiffer N.

Retinal vascular occlusion and deficiencies in the protein C pathway.
Am J Ophthalmol 1999; 128: 69-74

Greiner K, Peetz D, Winkgen A, Prellwitz W, Pfeiffer N, Hafner G.

Genetic thrombophilia in patients with retinal vascular occlusion.
Int Ophthalmol 2001; 23: 155-160

Güven D, Sayinalp N, Kalayci D, Dnar S, Hasiripi H.

Risk factors in central retinal vein occlusion and activated protein C resistance.
Eur J Ophthalmol 1999;9:43-48

Hauner H.

Quelle: modifiziert nach einem Artikel in Deutsche Medizinische Wochenschrift, 123 (1998), 777-782 (www.diabetes-deutschland.de)

Hauner H, Braunlage P, Lösch C, Steinhagen-Thiessen E, Schunkert H, Wasern J, Jöckel K-H, Moebius S.

Prävalenz und regionale Verteilung von Übergewicht und Adipositas nach Body-Mass-Index und Bauchumfang in der hausärztlichen Versorgung in Deutschland.

(<http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=print&sid=793>) Stand: 21.01.2008

Hayreh SS, Zimmermann MB, Podhajsky P.

Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics.

Am J Ophthalmol 1994; 117: 429-441.

Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P.

Systemic Diseases Associated With Various Types of Retinal Vein Occlusion.

Am J Ophthalmol 2001;131:61-77

Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P.

Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion.

Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2002; 240: 180-196

International consensus statement on an update of the classification for definite antiphospholipid syndrome;

J Thromb Haemost 2006;4:295-306

Kadayifcilar S, Özatli D, Özcebe Oİ et al.

Is activated factor VII associated with retinal vein occlusion?

Br J Ophthalmol 2001;8:1174-1178

Kalayci D, Gurgey A, Guven D, Parlak H, Hasiripi H.

Factor V Leiden and prothrombin 20210 A mutations in patients with central and branch retinal vein occlusion.

Acta Ophthalmol Scand 1999; 77: 622-4

Kalogeropoulos CD, Spyrou P, Stefaniotou MI, Tsironi EE, Drosos AA, Psilas KG.

Anticardiolipin antibodies and occlusive vascular disease of the eye: prospective study.

Documenta Ophthalmologica 1998; 95: 109-120

Kanski JJ.

Klinische Ophthalmologie; Lehrbuch und Atlas; 5. Auflage;
Urban & Fischer, München Jena. 2004

Kim JK, Kim MY, Yu HS, Jong HK, Hwang IS, Lee CW.

Retinal vein occlusion in two patients with primary antiphospholipid syndrome.
Korean J Intern Med 2001;16:274-276

Koster T, Rosendaal FR, deRonde H, et al.

Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study.
Lancet 1993;342:1503-6

Kuhli C, Hattenbach L-O, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C.

High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion.
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2002; 240: 163-168

Lahey JM, Tunc M, Kearney J, Modlinski B, Koo H, Johnson RN, Tanaka S.

Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age.
Ophthalmology 2002; 109: 126-131

Larsson J, Olafsdottir E, Bauer B.

Activated protein C resistance in young adults with central retinal vein occlusion.
Br J Ophthalmol 1996; 80: 200- 202

Larsson J, Sellman A, Bauer B.

Activated protein C resistance in patients with central retinal vein occlusion.
Br J Ophthalmol 1997; 81: 832-834

Larsson J, Hillarp A, Olafsdottir E, Bauer B.

Activated protein C resistance and anticoagulant proteins in young adults with central retinal vein occlusion.
Acta Ophthalmol Scand 1999; 77: 634-637

Lattanzio R, Sampietro F, Ramoni A, Fattorini A, Brancato R, D'Angelo A.

Moderate Hyperhomocysteinemia and early-onset central retinal vein occlusion.

Retina 2006;26:65-70

Lerche RC, Wilhelm C, Eifrig B, Richard G.

Thrombophiliefaktoren als Auslöser retinaler Gefäßverschlüsse.

Der Ophthalmologe 2001; 98: 529-534

Malayan AS, Shahsuvaryan ML, Grigoryan GL, Melkonyan AK.

Retinal vein occlusion in Armenia.

Eur J Ophthalmol 1999;9:196-201

Marcucci R, Giusti B, Betti I, et al.

Genetic determinants of fasting and post-methionine hyperhomocysteinaemia in patients with retinal vein occlusion.

Thrombosis Research 2003;110:7-12

Mclean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM.

CDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen.

Nature 1987;330:132-137

Quinlan PM, Elman MJ, Kaur Bhatt A, et al.

The Natural Course of Central Retinal Vein Occlusion.

Am J Ophthalmol 1990;110: 118-123

Rath EZ, Frank RN, Shin DH, et al.

Risk Factors for Retinal Vein Occlusions - A Case-Control Study.

Ophthalmology 1992;99:509-514

Robert Koch-Institut; Telefonischer Gesundheitssurvey 2002/2003.

(<https://www.gbe->

[bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=8390&suchstring=blutfettwerte&query_id=&sprache=D&fund_typ=TAB&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=5&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gastg&p_aid=92074293&hlp_nr=3&p_janein=#tab2](https://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=8390&suchstring=blutfettwerte&query_id=&sprache=D&fund_typ=TAB&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=5&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gastg&p_aid=92074293&hlp_nr=3&p_janein=#tab2)). Dokumentationsstand 15.12.2010.

Rosendaal FR.

Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction.

Sem Hematol 1997;34:171-187

Sekimoto M, Hayasaka S, Segatogawa T.

Type of arteriovenous crossing at site of branch retinal vein occlusion.

Jpn J Ophthalmol 1992; 36: 192-196

Shahsuvaryan ML, Melkonyan AK.

Central retinal vein occlusion risk profile: A case-control study.

Eur J Ophthalmol 2003;13 no. 5: 445-452

Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M.

Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B-Vitaminen bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen - Richtlinien und Empfehlungen.

J Kardiol 2003;10:190-199

Statistisches Bundesamt: Gesundheitsbericht für Deutschland.

Verlag Metzler-Poeschel, Stuttgart, 1998, ISBN 3-8246-0569-4.

Stojakovic T, Scharnagl H, März W, Winkelmann BR, Boehm BO, Schmut O.

Low density lipoprotein triglycerides and lipoprotein (a) are risk factors for retinal vascular occlusion.

Clinica Chimica Acta 2007;382:77-81

Tekeli O, Gursel E, Buyurgan H.

Protein C, protein S and antithrombin III deficiencies in retinal vein occlusion.

Acta Ophthalmol Scand 1999; 77: 628-630

The Eye Disease Case-control Study Group.

Risk Factors for Branch Retinal Vein Occlusion.

Am J ophthalmol 1993;116:286-296

The Eye Disease Case-Control Study Group.

Risk Factors for Central Re- tinal Vein Occlusion.

Arch Ophthalmol 1996; 114: 545-554

The Eye Disease Case-control Study Group.

Risk Factors for Hemiretinal Vein Occlusion: Comparison with Risk Factors for Central and Branch Retinal Vein Occlusion.

Ophthalmology 1998;105:765-771

Thefeld W.

Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands.

Gesundheitswesen 61 (Sonderheft 2) 1999: 85 - 89

Thomas L.

Labor und Diagnose; 5. Auflage; 1998

TH-Books;594 - 600

Triplett DA.

Antiphospholipid-protein antibodies: laboratory detection and clinical relevance.

Thromb Res 1995; 78: 1-31

Weinberg DV, Dodwell DG, Fern SA.

Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion.

Am J Ophthalmol 1990; 109: 298-302

Weinberg DV, Egan KM, Seddon JM.

Asymmetric distribution of arterio- venous crossings in the normal retina.

Ophthalmology 1993; 100: 31-36

Weltgesundheitsorganisation, Regionalbüro für Europa;

Blutdruckwerte nach WHO-Kriterien:

www.euro.who.int/nutrition/20030507 1

Williamson TH, Rumley A, Lowe GDO.

Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population controlled study.

Br J Ophthalmol 1996; 80: 203 - 208

B Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Zentralvenenverschluss (Fundusfoto)
- Abb. 2:** Flachschnitt durch die Lamina cribrosa mit zentralem Gefäßbündel, Azanfärbung, 56 fach vergr.
(modifiziert aus Velhagen 1969)
- Abb. 3:** Venenastverschluss und Kreuzungszeichen der Gefäße,
(Fundusfoto und Angiographieausschnitt)
- Abb. 4:** Alter zum Verschlusszeitpunkt
- Abb. 5:** Verhältnis Nichtraucher zu Rauchern/Ex-Rauchern
(Balkendiagramm gestapelt)
- Abb. 6:** Verteilung der BMI-Werte
- Abb. 7:** Protein C System

C Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Lipoproteine
Tab. 2:	Body Mass Index
Tab. 3:	Thrombophiliefaktoren
Tab. 4:	Homocystein und Vitaminstatus
Tab. 5:	Geschlechtsverteilung
Tab. 6:	Altersverteilung
Tab. 7:	Arterielle Hypertonie
Tab. 8:	Hyperlipidämien
Tab. 9:	isolierte LDL-Hypercholesterinämie
Tab. 10:	Lipoproteine: Anteil erhöhter Werte zum Verschlusszeitpunkt
Tab. 11:	Diabetes mellitus
Tab. 12:	Rauchen
Tab. 13:	Verteilung der BMI-Werte nach WHO-Kriterien
Tab. 14:	Anteil übergewichtiger Patienten
Tab. 15:	APC-Ratio
Tab. 16:	Protein C Werte
Tab. 17:	Protein S Werte
Tab. 18:	Homocystein
Tab. 19:	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1

C Abkürzungen

ABDM	Ambulante Blutdruckmessung
ACA	Antikardiolipin-Antikörper
APC	aktiviertes Protein C
aPTT	aktivierte Thromboplastinzeit
art.Hyp.	arterielle Hypertonie
AT III	Antithrombin III
BMI	Body mass index
D.m.	Diabetes mellitus
EMW	Einzelmesswert (Blutdruck)
LA	Lupus-Antikörper
Lp (a)	Lipoprotein (a)
NMW	Nachtmittelwert der Ambulanten Blutdruckmessung
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
SD	Standardabweichung
TMW	Tagesmittelwert der Ambulanten Blutdruckmessung
VAV	Venenastverschluss
24hMW	24-Stunden-Mittelwert der Ambulanten Blutdruckmessung
ZVV	Zentralvenenverschluss

D Dankvermerk

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. M. Mertz, ohne den diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre und der die Arbeitsmöglichkeit in der Augenklinik geebnet hat. Dabei standen die Mitarbeiter der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar immer hilfsbereit und freundlich zur Seite.

Herrn Dr. med. A. M. Parasta danke ich für die Vermittlung des Themas, viele zündende Ideen und die motivierende Begleitung der Arbeit.

Desweiteren gilt mein ausgesprochener Dank Frau Professor Dr. med. I. Lanzl, die mit konstruktiv kritischen Anregungen die Fertigstellung der Arbeit entscheidend vorangetrieben hat.

Bei Herrn Professor Dr. med. A. Böhm möchte ich mich für seine unermüdliche Motivation und seine hilfreichen Korrekturvorschläge bedanken.

Meiner lieben Familie sei für Ihre reiche Ausdauer und Motivation von Herzen gedankt.