

# Diplomarbeit

## **Die Rolle von Zytokin- und Chemokingenpolymorphismen bei Patienten mit retinalen Zentralvenenthrombosen**

eingereicht von  
**Maksida Selimovic**  
Mat.Nr.: 0433323

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Universitäts-Augenklinik**  
Auenbruggerplatz 4, A-8036 Graz, Austria

unter der Anleitung von  
**Univ.-Prof. Dr. Martin Weger**  
und  
**Univ.-Prof. Mag. Dr. phil. Otto Schmut**

Graz, November 2010

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, November 2010*

*Unterschrift .....*

## **Vorwort**

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit – vor allem in Hinblick auf die Vermeidung einer ausufernden Verwendung von Pronomen - habe ich mich dazu entschlossen, alle geschlechtsbezogenen Wörter nur in eingeschränkter Form – der deutschen Sprache gemäß zumeist die männliche – zu verwenden. Selbstredend gelten alle Bezeichnungen gleichwertig für Frauen.

## Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen Betreuern Univ. Prof. Dr. Martin Weger und Univ. Prof. Dr. Otto Schmut für die Bereitstellung dieses Themas und die sorgfältige Begutachtung meiner Diplomarbeit bedanken. Ihre wertvollen Hinweise bzw. Ratschläge und fachliche Kompetenz haben wesentlich zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen.

Auch Herrn Univ. Prof. Dr. Wilfried Renner (Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Laboratoriumsdiagnostik) möchte ich für die Bestimmung der Genotypen und Durchführung der statistischen Analyse danken.

Für die Anfertigung der augenspezifischen Abbildungen bedanke ich mich bei Herrn Heimo Bauer (Augenklinik-Fotolabor). Ebenso möchte ich Univ. Prof. Dr. Kurt Tiesenhausen für die Bereitstellung der gefäßchirurgischen Abbildungen danken.

Nicht zuletzt bin ich für die finanzielle Unterstützung durch den Jubiläumsfonds der Oesterreichischen Nationalbank (Projekt Nr.12245), die uns die Durchführung dieser Studie ermöglicht hat, zu Dank verpflichtet.

Ein spezieller Dank gilt meiner Familie, die in allen Belangen hinter mir gestanden ist und mir durch ihren finanziellen und emotionalen Rückhalt eine schöne Studienzeit ermöglicht hat. Ein weiterer besonderer Dank ist meinem Freund gewidmet, der mich in allen Höhen und Tiefen stets motiviert hat und mir immer zu Seite gestanden ist. Danke für das Verständnis während stressiger Zeiten und die liebevolle Unterstützung.

An dieser Stelle möchte ich auch meinen Freunden danken, wobei ein ganz besonderer Dank meiner besten Freundin, die mir in den letzten 20 Jahren immer zur Seite gestanden ist, gebührt.

# Zusammenfassung

**Einleitung:** Die retinale Zentralvenenthrombose ist eine visusbedrohende Krankheit, welche hauptsächlich bei Patienten über dem 50. Lebensjahr auftritt. Arteriosklerose, Hypercholesterinämie, Hyperhomocysteinämie, arterieller Bluthochdruck und Diabetes mellitus werden als Risikofaktoren eingestuft. Eine Kompression der retinalen Zentralvene durch eine arteriosklerotisch veränderte Arterie an der Lamina cribrosa spielt in der Pathogenese der retinalen Zentralvenenthrombose eine Rolle. Funktionelle Genpolymorphismen von Zytokinen oder Chemokinen, welche einen nachgewiesenen Einfluss auf die Entstehung von Arteriosklerose bzw. Hämostase haben, sind somit potentielle Risikofaktoren für die Entstehung einer Zentralvenenthrombose. Das Ziel dieser Studie besteht darin, zu prüfen, ob Zytokin- bzw. Chemokingenpolymorphismen einen Risikofaktor für die Zentralvenenthrombose darstellen.

**Methoden:** Es erfolgte eine statistische Auswertung von bereits vorliegenden Daten bezüglich der Genotypenverteilung von 10 Polymorphismen bei 315 Patienten mit retinaler Zentralvenenthrombose und 335 Kontrollgruppenteilnehmern. Mittels Polymerasekettenreaktion erfolgte die Bestimmung der Genotypen folgender Polymorphismen:

Interleukin 1 Beta (IL-1 $\beta$ ) -511C>T, Interleukin 1 Rezeptor Antagonist (IL-1RN) 1018T>C, Interleukin 4 (IL-4) -584C>T, Interleukin 6 (IL-6) -174G>C, Interleukin 10 (IL-10) -592C>A, Interleukin 18 (IL-18) +183A>G, Tumornekrose Faktor Alpha (TNF- $\alpha$ ) -308G>A, Monozyten Chemoattractant Protein 1 (MCP-1/CCL2) -2518A>G, Interleukin 8 (IL-8) -251A>T und RANTES (CCL-5) -403G>A.

**Ergebnisse:** Weder die Genotypenverteilung noch die Allelfrequenzen der untersuchten Polymorphismen zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p>0,05$ ). Hingegen war die Häufigkeit von arteriellem Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Nikotinabusus signifikant höher in der Gruppe mit Zentralvenenthrombosen als in der Kontrollgruppe (arterieller Hypertonus: 67,0% vs. 52,2%,  $p<0,001$ ; Diabetes mellitus: 16,8% vs. 6,3%,  $p<0,001$ ; Nikotinabusus: 32,1% vs. 23,6%,  $p=0,02$ ). In einer logistischen Regressionsanalyse war der arterielle Hypertonus mit einer Odds Ratio von 1,75 (95% Konfidenzintervall [KI]: 1,26-2,44) für die retinale Zentralvenenthrombose assoziiert, während eine Odds Ratio von 2,52 (95% KI: 1,46-4,35) bei Patienten mit Diabetes mellitus gefunden wurde. Nikotinabusus war mit einer Odds Ratio von 1,57 (95% KI: 1,09-2,25) für die retinale Zentralvenenthrombose vergesellschaftet.

**Diskussion:** Unsere Daten deuten darauf hin, dass die untersuchten Genpolymorphismen keine bedeutende Rolle als Risikofaktoren für die retinale Zentralvenenthrombose spielen dürften. Um das Risiko zu senken, eine retinale Zentralvenenthrombose zu bekommen, steht es im Vordergrund, einen möglichst gut eingestellten Bluthochdruck und Diabetes mellitus anzustreben.

**Schlüsselwörter:** Zentralvenenthrombose, Zentralvenenverschluss, Zytokin, Chemokin, Genpolymorphismen, Arteriosklerose

## Abstract

**Introduction:** Central retinal vein occlusion (CRVO) is a disease which can lead to blindness and affects mainly patients over the age of 50 years. Arteriosclerosis, hypercholesterolemia, hyperhomocysteinaemia, arterial hypertension and diabetes mellitus are known as risk factors. Compression of the central retinal vein by an arteriosclerotic retinal artery at the lamina cribrosa has also been implicated in the pathogenesis of CRVO. Functional gene polymorphisms of chemokines and cytokines previously shown to affect arteriogenesis and/or homeostasis are potential risk factors for CRVO. The purpose of this study was to investigate a possible role of functional inflammation related cytokine- and chemokine- gene polymorphisms as risk factors for CRVO.

**Methods:** The study group consisted of 315 patients with CRVO and 335 control subjects. Genotypes of interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) -511C>T, interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RN) 1018T>C, interleukin 4 (IL-4) -584C>T, interleukin 6 (IL-6) -174G>C, interleukin 10 (IL-10) -592C>A, interleukin 18 (IL-18) +183A>G, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) -308G>A, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1/CCL-2) -2518A>G, interleukin 8 (IL-8) -251A>T und RANTES (CCL-5) -403G>A polymorphisms were determined by 5' exonuclease assays (TaqMan).

**Results:** Genotype distributions and allele frequencies of the determined gene polymorphisms did not significantly differ between both groups ( $p > 0.05$ ). Interestingly, the prevalences of arterial hypertension, diabetes mellitus and cigarette smoking were significantly higher in the CRVO group than among the controls (arterial hypertension: 67.0% vs. 52.2%,  $p < 0.001$ ; diabetes mellitus: 16.8% vs. 6.3%,  $p < 0.001$ ; cigarette smoking: 32.1% vs. 23.6%,  $p = 0.02$ ). In a logistic regression analysis the presence of arterial hypertension was associated with an odds ratio of 1.75 (95% confidence interval [CI]: 1.26-2.44) for CRVO. An odds ratio of 2.52 (95% CI: 1.46-4.35) was found among patients with diabetes mellitus, while a history of cigarette smoking was associated with an odds ratio of 1.57 (95% CI: 1.09-2.25) for CRVO.

**Discussion:** As for genotype distribution of the investigated polymorphisms no significant difference between both groups was found. Our data thus suggest that the investigated gene polymorphisms are unlikely to play a major role in the pathogenesis of CRVO. To reduce the risk for developing CRVO it might be necessary to optimize the therapy of arterial hypertension and diabetes mellitus.

**Key Words:** Central retinal vein occlusion, chemokine, cytokine, gene polymorphism, arteriosclerosis

## Glossar und Abkürzungen

Apo-E	Apolipoprotein-E
CRVO	Central Retinal Vein Occlusion
CVOSG	Central Vein Occlusion Study Group
DM	Diabetes mellitus
ED	Endotheliale Dysfunktion
ERG	Elektroretinogramm
FAG	Fluoreszenzangiographie
GF	Growth Factor
HDL	High Density Lipoprotein
HT	Arterieller Hypertonus
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IL-1Ra	Interleukin Rezeptor Antagonist
KI	Konfidenzintervall
LAM	Leukozyten Adhäsions Molekül
LDL	Low Density Lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharide
MCP	Monozyten Chemoattractant Protein
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NO	Stickstoffmonoxid
OCT	Optische Kohärenztomographie
OR	Odds Ratio
PGE	Pigmentepithel
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted
RAPD	Relativer afferenter Pupillendefekt
SNP	Single Nukleotid Polymorphismus
t-PA	Tissue-Type Plasminogen Aktivator
TF	Tissue Factor
TFP	Tissue Factor Procoagulant
TNF	Tumornekrose Faktor
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose

VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
ZVT	Zentralvenenthrombose
ZVV	Zentralvenenverschluss

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Funduskopie - Augenhintergrund.....	8
Abbildung 2: Augenhintergrund - nicht ischämische Zentralvenenthrombose .....	9
Abbildung 3: Augenhintergrund - ischämische Zentralvenenthrombose.....	9
Abbildung 4: FAG in der Spätphase – nicht ischämisch .....	12
Abbildung 5: FAG in der Frühphase – nicht ischämisch .....	12
Abbildung 6: FAG in der Spätphase - ischämisch.....	12
Abbildung 7: FAG in der Frühphase - ischämisch.....	12
Abbildung 8: Fatty Streak .....	16
Abbildung 9: Atherom .....	16
Abbildung 10: Thrombose.....	16
Abbildung 11: Arteriosklerotische Veränderungen einer Arterie .....	21
Abbildung 12: Endothel einer Arterie mit exulceriertem Plaque .....	21
Abbildung 13: OCT .....	25
Abbildung 14: Makulaödem bei ZVT vor intravitrealer Anti-VEGF Therapie .....	27
Abbildung 15: Makulaödem bei ZVT nach intravitrealer Anti-VEGF Therapie .....	27

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für die retinale Zentralvenenthrombose .....	22
Tabelle 2: Diagnostische Maßnahmen bei retinaler Zentralvenenthrombose .....	24
Tabelle 3: Darstellung der Therapiemöglichkeiten .....	29
Tabelle 4: Zytokin- und Chemokinmuster .....	32
Tabelle 5: Sequenzen der Primer und Sonden .....	43
Tabelle 6: Verteilung der Risikofaktoren in beiden Gruppen .....	46
Tabelle 7: Genotypenverteilung und Allelfrequenzen der 10 untersuchten Polymorphismen ..	47
Tabelle 8: Multivariate logistische Regressionsanalyse .....	49

## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>ii</b>
<b>Danksagungen</b> .....	<b>iii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>v</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>2</b>
1.1 <i>Ziel und Relevanz dieser Arbeit</i> .....	2
<b>2 Die retinale Zentralvenenthrombose</b> .....	<b>3</b>
2.1 <i>Epidemiologie</i> .....	4
2.2 <i>Ätiologie</i> .....	5
2.3 <i>Klassifikation</i> .....	6
2.3.1 <i>Nicht-ischämische Zentralvenenthrombose</i> .....	6
2.3.2 <i>Ischämische Zentralvenenthrombose</i> .....	10
2.4 <i>Symptome</i> .....	13
2.5 <i>Pathogenese</i> .....	13
2.5.1 <i>Systemische Risikofaktoren</i> .....	14
2.5.2 <i>Lokale Risikofaktoren</i> .....	22
2.5.3 <i>Andere Ursachen für Zentralvenenthrombosen</i> .....	23
2.6 <i>Diagnostik</i> .....	23
2.7 <i>Therapie</i> .....	26
2.7.1 <i>Medikamentöse Therapie</i> .....	26
2.7.2 <i>Lasertherapie</i> .....	28
2.7.3 <i>Chirurgische Therapie</i> .....	28
2.8 <i>Relevanz der Zytokine bei der retinalen Zentralvenenthrombose</i> .....	30
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>41</b>
3.1 <i>Genetik</i> .....	42
3.2 <i>Statistische Analyse</i> .....	44
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>45</b>
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>50</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>52</b>
<b>7 Curriculum Vitae</b> .....	<b>62</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Ziel und Relevanz dieser Arbeit

Die retinale Zentralvenenthrombose ist eine häufige, visusbedrohende Netzhautgefäßerkrankung. Tatsächlich sind retinale Venenthrombosen nach der diabetischen Retinopathie die zweithäufigste Netzhautgefäßerkrankung. Sie betrifft vor allem Patienten nach dem 50. Lebensjahr und ist in vielen Fällen mit einer bleibenden Einschränkung der Sehkraft vergesellschaftet. Durch die Häufigkeit und Schwere der Erkrankung ist diese auch aus sozioökonomischer Sicht von besonderer Relevanz. Eine Vielzahl von Risikofaktoren konnte bislang identifiziert werden, wobei dem arteriellen Hypertonus, dem Diabetes mellitus, Hyperlipidämien und erhöhten Homocysteinwerten eine wesentliche Rolle zukommt. Die genannten Faktoren begünstigen die Entstehung von arteriosklerotischen Veränderungen (1-6). Tatsächlich gilt die Kompression der retinalen Zentralvene durch eine arteriosklerotisch veränderte Netzhautarterie als ein wesentlicher Mechanismus für die Entstehung einer retinalen Zentralvenenthrombose (7).

Arteriosklerose wird als eine chronische entzündliche Erkrankung mit einem typischen Zytokinmuster angesehen. Anhand von Tiermodellen und *in vitro*-Studien konnte bewiesen werden, dass eine erhöhte Freisetzung an proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, wie zum Beispiel Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 18 (IL-18), Monozyten Chemoattractant Protein 1 (MCP-1), zu einer vermehrten Entstehung der Arteriosklerose führt, während die gesteigerte Expression des antiinflammatorischen Zytokins Interleukin 10 (IL-10) eine Reduktion der Arteriosklerose bedingen kann (8-10).

Neben dieser Wirkung auf die Entstehung der Arteriosklerose beeinflussen manche Zytokine auch die Gerinnung (8-13). Interleukin 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, Tumornekrose Faktor Alpha (TNF- $\alpha$ ) und MCP-1 erhöhen die Expression von Tissue Factor (TF), welcher den Hauptaktivator der extrinsischen Koagulationskaskade darstellt (11, 14-15).

Ebenso senken IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  die Freisetzung von Tissue-Type Plasminogen Activator (t-PA), einem Enzym, das die Auflösung von Thromben einleitet (16-17). Weiters konnten erhöhte Plasmakonzentrationen von IL-6, IL-8, MCP-1 und TNF- $\alpha$  als Risikofaktoren für die tiefe Beinvenenthrombose (TVT) nachgewiesen werden (13). Umgekehrt wirken Interleukin 4 (IL-4) und IL-10 antithrombogen, da IL-4 die Freisetzung von t-PA erhöht und IL-10 die Expression von TF senkt (18-19).

In früheren Studien konnten Genpolymorphismen identifiziert werden, die mit einer verminderten Expression von Zytokinen bzw. Chemokinen, welche die Arteriogenese und/oder die Hämostase beeinflussen, assoziiert sind. Mittels Literaturrecherche wurden 10 Genpolymorphismen verschiedener Zytokine bzw. Chemokine ermittelt, für welche die oben genannten Eigenschaften gelten und deren Rolle als potentielle Risikofaktoren für die retinale Zentralvenenthrombose bislang noch nicht untersucht worden ist: IL-1 $\beta$  -511C>T, Interleukin 1 Rezeptor Antagonist (IL-1RN) 1018T>C, IL-4 -584C>T, IL-6 -174G>C, IL-10 -592C>A, IL-18 +183A>G, TNF- $\alpha$  -308G>A, MCP-1/CCL2 -2518A>G, IL-8 -251A>T und RANTES (CCL-5) -403G>A (20-31).

Das Ziel dieser Studie ist es, eine mögliche Bedeutung der genannten Genpolymorphismen als Risikofaktoren für die retinalen Zentralvenenthrombosen zu untersuchen.

## **2 Die retinale Zentralvenenthrombose**

Die Zentralvenenthrombose ist gekennzeichnet durch intraretinale Blutungen in allen vier Quadranten der Netzhaut, vermehrte Dilatation und Tortuositas der retinalen Venen sowie fakultativ eine Papillenschwellung (32-33). Erstmals wurde diese Form der Erkrankung im Jahre 1855 beschrieben und 1878 auch als Thrombose bezeichnet (34-35).

Die retinale Zentralvenenthrombose tritt vor allem bei Patienten nach dem 50. Lebensjahr auf. Wie bereits erwähnt, zählen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hyperhomocysteinämie und Arteriosklerose zu den Hauptrisikofaktoren. Die Pathogenese der Zentralvenenthrombose ist nicht

vollständig geklärt, und es ist nicht gesichert, warum zum Beispiel nur ein Teil aller Patienten mit Hypertonus diese Augenerkrankung entwickelt (1-6, 36). Abhängig vom Ausmaß und der Lokalisation, an der sich die Thrombose bildet, kann man die Venenthrombosen klassifizieren. Gemäß der Lokalisation erfolgt eine Unterteilung in eine Zentralvenenthrombose, Hemizentralvenenthrombose, Hauptvenenastthrombose und Makulavenenastthrombose.

Die klinische Ausprägung kann stark variieren, wobei die Bandbreite von vereinzelt Netzhautblutungen bis hin zu ausgeprägten Blutungen und retinalen Neovaskularisationen reichen kann (37).

Eine Unterscheidung, die man bei der Einteilung einer Zentralvenenthrombose treffen sollte, ist jene des Ausmaßes der Ischämie. Eine Ischämie stellt eine Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff dar. Aus prognostischen Gründen ist es wichtig zu differenzieren, ob es sich um eine ischämische oder eine nicht-ischämische Thrombose handelt. Bei einer nicht-ischämischen Thrombose ist die Minderdurchblutung und somit die Sauerstoffversorgung der Retina nicht so ausgeprägt wie bei der ischämischen Form. Es sind im Regelfall keine retinalen Neovaskularisationen zu erwarten. Bei der ischämischen Form der Erkrankung ist der Blutfluss stark reduziert, und so kann es durch eine vermehrte Expression von VEGF zu sogenannten retinalen Neovaskularisationen bzw. Neovaskularisationen an der Iris (Rubeosis iridis) kommen. Sollten auch Gefäße im Kammerwinkel auftreten, so kann im schlimmsten Fall ein Neovaskularisationsglaukom entstehen, das mit dem vollständigen Verlust des Sehvermögens einhergeht. Es ist möglich, dass Patienten mit initial nicht-ischämischer Venenthrombose im weiteren Verlauf die ischämische Form entwickeln. So wurde berichtet, dass etwa ein Viertel der Patienten mit nicht-ischämischer Thrombose innerhalb der ersten Wochen in eine ischämische Thrombose übergehen (38-39).

## **2.1 Epidemiologie**

Die Auswertung zahlreicher Studien zeigte, dass etwa 16 Millionen Menschen in Australien, Europa, USA und Asien von der Zentralvenenthrombose betroffen sind. Es ist daher wichtig, sich mit diesem Thema zu befassen und angesichts der oft irreversiblen Schäden die genaue Pathogenese zu entschlüsseln, um somit

diese Erkrankung eventuell vermeiden zu können bzw. neue Therapieansätze zu entwickeln (40). Die Inzidenz der retinalen Venenthrombose wird mit 2 bis 8 auf 1000 Personen angegeben und steigt mit dem Alter an (41). Es kann jede Altersgruppe betroffen sein, angefangen mit dem neunten Lebensmonat bis über das 90. Lebensjahr. Die meisten Menschen erleiden diese Erkrankung jedoch zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (33). Das Durchschnittsalter bezüglich der unterschiedlichen Typen der Zentralvenenthrombose liegt bei dem 60. Lebensjahr für die nicht-ischämische Form und beim 70. Lebensjahr für die ischämische Variante. Männer und Frauen sind annähernd gleich häufig von der Erkrankung betroffen (33, 42-43). Wesentlich ist es auch zu wissen, wie hoch das Risiko ist, in weiterer Folge am zweiten, initial nicht betroffenen Auge, eine retinale Venenthrombose zu erleiden. Dieses liegt bei 11,9% innerhalb der nächsten 4 Jahre. Das Risiko, in der gleichen Zeitspanne ein Rezidiv am selben Auge zu entwickeln, liegt bei 2,5% (42).

## **2.2 Ätiologie**

Da die Risikofaktoren individuell variieren, ist es wesentlich, die Risikofaktoren zu identifizieren, welche im jeweiligen Fall zur Thrombose der Vena centralis retinae führten. Dies ist allein deshalb schon von großer Bedeutung, da das zweite Auge in weiterer Folge betroffen sein kann und Patienten mit Zentralvenenthrombose eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität aufweisen können (37).

Für die Minderdurchblutung der Vene können vier mögliche Hauptmechanismen fokussiert werden. Zu diesen zählen: Kompression der Venenwand, Gefäßwandveränderungen, Veränderungen der Blutviskosität, Gerinnungsstörungen und andere seltene Ursachen (z.B. arteriovenöse Malformationen) (37). Insbesondere systemische Risikofaktoren, arterieller Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Hyperhomocysteinämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus und die daraus resultierenden arteriosklerotisch veränderten Gefäße, werden als Hauptursachen für die ZVT vermutet (2, 33, 44-47).

## **2.3 Klassifikation**

Je nach Ausprägung der Zentralvenenthrombose unterscheidet man eine ischämische von einer nicht-ischämischen Form. Mittels unterschiedlicher diagnostischer Verfahren können diese beiden Formen voneinander unterschieden werden (48-49).

Hayreh et al. haben festgestellt, dass die Unterscheidung von ischämischen bzw. nicht-ischämischen Formen von wesentlicher Bedeutung für den natürlichen Verlauf der Erkrankung ist. Patienten mit der ischämischen Form zeigen häufig eine schlechtere Sehleistung, während Patienten mit einer nicht-ischämischen Zentralvenenthrombose in Bezug auf den Endvisus deutlich bessere Ergebnisse aufwiesen. Dies kann dadurch erklärt werden, dass es bei der ischämischen Form zu einem ausgeprägten irreversiblen Verlust von Kapillaren und Ganglienzellen kommt (49).

### **2.3.1 Nicht-ischämische Zentralvenenthrombose**

Bei der nicht-ischämischen Zentralvenenthrombose besteht im Vergleich zur ischämischen Form eine bessere Blutversorgung der Netzhaut. Es kommt daher auch seltener zur Ausbildung von Neovaskularisationen an der Netzhaut oder an der Iris (so genannte Rubeosis iridis) (37). Was die Häufigkeit anbelangt, so sind 75% aller Zentralvenenthrombosen vom nicht-ischämischen Typ (50).

Typischerweise bemerken die Patienten am betroffenen Auge verschwommen zu sehen oder eine Linie nicht mehr als gerade, sondern als wellig wahrzunehmen (so genannte Metamorphopsien). Die Sehminderung ist im Regelfall weniger stark ausgeprägt als bei der ischämischen Form. Im Vergleich zur ischämischen Form fehlt ein relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD). Bei der Fundusuntersuchung zeigt sich eine Dilatation und Tortuositas der retinalen Venen in allen vier Quadranten der Netzhaut. Netzhautblutungen und fallweise Cotton Wool Herde treten ebenso in der gesamten Netzhaut auf. Häufig findet sich auch ein Papillenödem bzw. ein Makulaödem. In der Fluoreszenzangiographie sieht man oft lediglich einen verzögerten venösen Abfluss, eine gute Kapillarperfusion und

eine späte Leckage. Fallweise kann man Kollateralen, eine epiretinale Gliose und Pigmentverschiebungen beobachten (48).

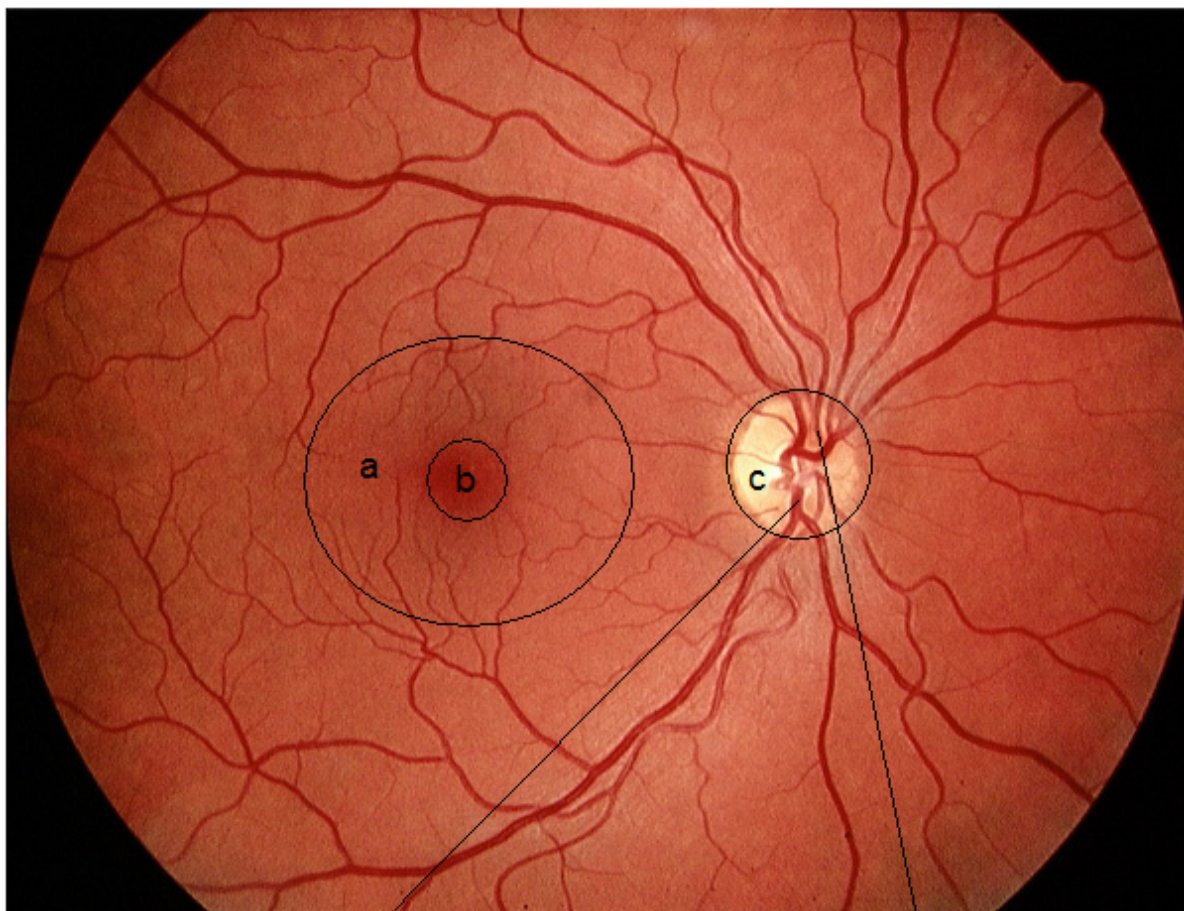
Es ist wesentlich, darauf hinzuweisen, dass eine initial nicht-ischämische Form nach einer gewissen Zeit in eine ischämische Form übergehen kann. So wurde nachgewiesen, dass innerhalb der ersten 4 Monate 15% der Patienten mit initialer nicht-ischämischer Form eine ischämische Zentralvenenthrombose entwickeln. Beobachtet man Patienten mit initial nicht-ischämischer Zentralvenenthrombose über 4 Jahre, so entwickeln 34% der Fälle eine ischämische Form der Thrombose. Bleibt der Verschluss nicht-ischämisch, so erreicht etwa die Hälfte der Patienten mit dieser Form einen nahezu normalen Endvisus.

Die häufigste Ursache für eine deutliche Einschränkung der zentralen Sehleistung ist ein persistierendes, zystoides Makulaödem. Dieses kann auch zu sekundären Pigmentepithelveränderungen führen. Ein wichtiger prognostischer Faktor für den Endvisus ist die initiale Sehschärfe. Man unterteilt diese in verschiedene Grade. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Patienten über einen Zeitraum von 3 Jahren regelmäßig von augenärztlicher Seite kontrolliert werden müssen, um einen ischämischen Verlauf frühzeitig zu erkennen und eventuell auftretende Neovaskularisationen rechtzeitig behandeln zu können (48).

---

**Darstellung vom Augenhintergrund - Funduskopie**

---



Vena centralis retinae

Arteria centralis retinae

a Makula

b Fovea

c Sehnervenkopf

**Abbildung 1: Funduskopie - Augenhintergrund**

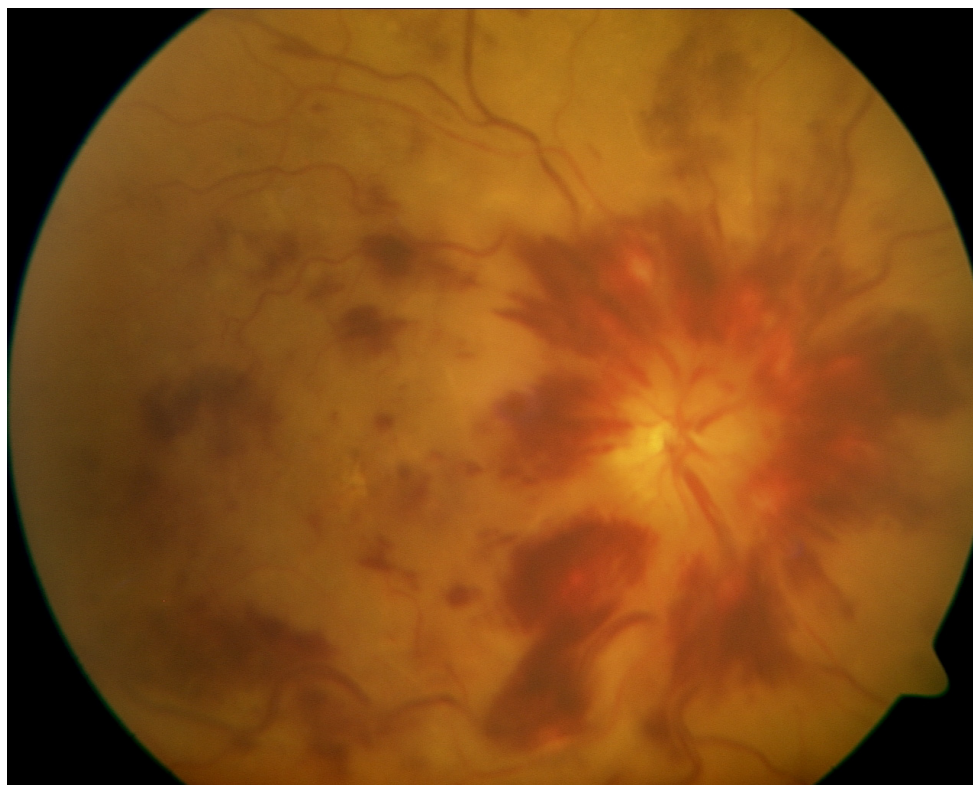
---

**Darstellung vom Augenhintergrund - Funduskopie**

---



**Abbildung 2: Augenhintergrund - nicht-ischämische Zentralvenenthrombose**



**Abbildung 3: Augenhintergrund - ischämische Zentralvenenthrombose**

### **2.3.2 Ischämische Zentralvenenthrombose**

Bei der ischämischen Form der Zentralvenenthrombose ist die Perfusion gegenüber der Norm stark herabgesetzt. Die Sauerstoffversorgung der Retina ist so stark reduziert, dass es zu ausgeprägten Ischämien mit deutlichem Kapillarausfall kommt. Daher geht diese Form der retinalen Zentralvenenthrombose meist mit einer deutlichen Abnahme der zentralen Sehleistung und dem häufigen Auftreten von retinalen Neovaskularisationen einher (37).

Die Patienten berichten meist über eine deutliche Minderung der Sehleistung am betroffenen Auge. Das Ausmaß der Sehverschlechterung kann so stark ausgeprägt sein, dass der Visus am betroffenen Auge nur noch Fingerzählen beträgt (48). Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu einer nicht-ischämischen Zentralvenenthrombose stellt der RAPD dar. Liegt eine ischämische Zentralvenenthrombose vor, so ist der RAPD im Regelfall deutlich ausgeprägt. Am Fundus ist eine erhebliche Dilatation und Tortuosität aller Äste der Zentralvene nachweisbar. Flächenhafte, dichte Blutungen treten in allen vier Quadranten der Netzhaut auf. Ein Papillenödem, Makulaödem oder Cotton Wool Herde sind typischerweise nachweisbar. Elektrophysiologische Veränderungen weisen ebenso auf die Ischämie hin (32, 48).

Die Central Vein Occlusion Study Group (CVOSG) definierte die ischämische Form der Thrombose anhand des Nachweises von Neovaskularisationen oder einer avaskulären Zone von mehr als zehn Papillenflächen. Diese avaskuläre Zone wird mittels Fluoreszenzangiographie diagnostiziert (37).

Sechs verschiedene Untersuchungsmethoden, haben Hayreh et al. in einer prospektiven Studie angewendet, um die effizienteste Basisdiagnostik für die Differenzierung des ischämischen Typs von der nicht-ischämischen Form der retinalen Zentralvenenthrombose herauszufinden. Dabei wendeten sie vier funktionelle (Sehschärfebestimmung, Gesichtsfeldbestimmung, Nachweis eines RAPD, Elektretinogramm [ERG]) und zwei morphologische (Ophthalmoskopie und Fluoreszenzangiographie) Testverfahren an. Es stellte sich heraus, dass in der akuten Phase keine dieser genannten Untersuchungsmethoden eine 100%ige

Sensitivität oder Spezifität lieferten. Die besten Ergebnisse erreichte man durch eine Kombination aus dem Nachweis eines RAPD und Veränderungen im ERG, wodurch bei 97% eine Unterscheidung der beiden Formen möglich war. Die Gesichtsfeld- und Sehschärfebestimmungen lieferten zufriedenstellende Ergebnisse, wohingegen die morphologischen Tests nicht sehr aussagekräftig waren. Die Fluoreszenzangiographie war lediglich bei einem Drittel der Patienten aussagekräftig. Dafür verantwortlich zeichneten die meist sehr ausgeprägten Netzhautblutungen, wodurch ein eventuelles Fehlen des Kapillarnetzes nur äußerst bedingt nachweisbar war (51).

Hayreh et al. untersuchten in einer weiteren prospektiven Studie 667 Patienten in den Jahren von 1973 bis 2000. Die Studiengruppe beobachtete das natürliche, nicht therapierte, bestmögliche Ergebnis des Sehvermögens von 588 nicht-ischämischen und 108 ischämischen Augen, welche eine Zentralvenenthrombose erlitten hatten. In den ersten drei Monaten erreichten 78% der nicht-ischämischen und 1% der ischämischen einen Visus von  $\geq 20/100$ . Nach der Auflösung des Makulaödems beobachtete man einen Visus von  $\geq 20/100$  bei 83% der nicht-ischämischen und nur bei 12% der ischämischen Fälle (49).

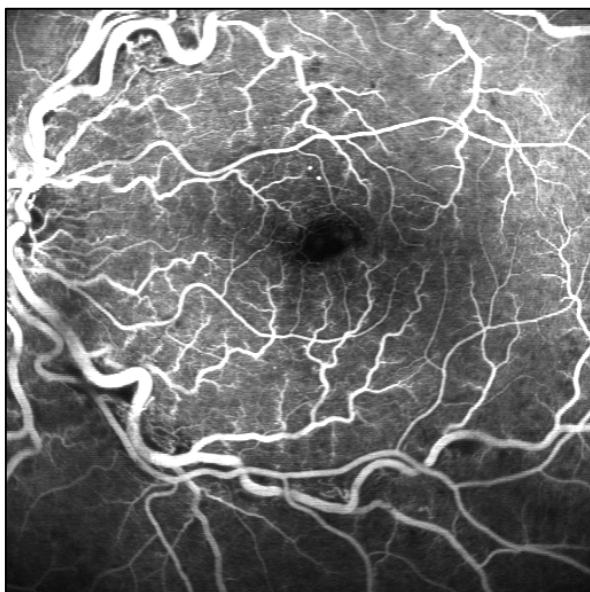
Bei Betroffenen, welche initial einen Visus von  $\geq 20/70$  hatten, zeigte sich nach der Resorption des Makulaödems bei 59% der Patienten mit nicht-ischämischer Zentralvenenthrombose eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe. 89% der Patienten mit nicht-ischämischer Zentralvenenthrombose hatten auch eine signifikante Besserung der Gesichtsfelddefekte.

Als signifikante Visusverbesserung definierte man den Anstieg der zentralen Sehschärfe um mindestens 3 Zeilen Snellen Äquivalent. Im Gegensatz dazu hatte die Anwesenheit oder das Fehlen eines Makulaödems bei Patienten mit der ischämischen Form keinen signifikanten Einfluss auf eine Verbesserung der Sehschärfe oder des Gesichtsfelddefekts. Der Grund für diese Tatsache ist, dass es bei der ischämischen Form der retinalen Zentralvenenthrombose häufig zu einem meist irreversiblen Untergang von Ganglienzellen kommt und daher die Anwesenheit eines Makulaödems per se keinen so wesentlichen Einfluss auf die Besserung des Visus hat (49).

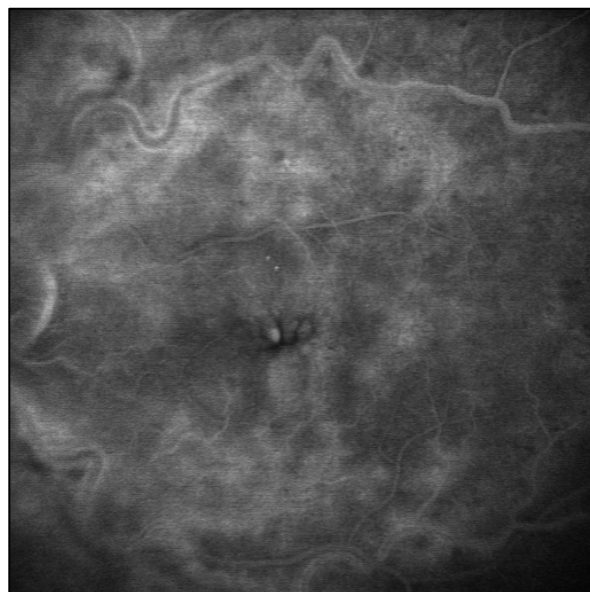
---

**Fluoreszenzangiographie bei der nicht-ischämischen Zentralvenenthrombose**

---



**Abbildung 5: FAG in der Frühphase – nicht ischämisch**

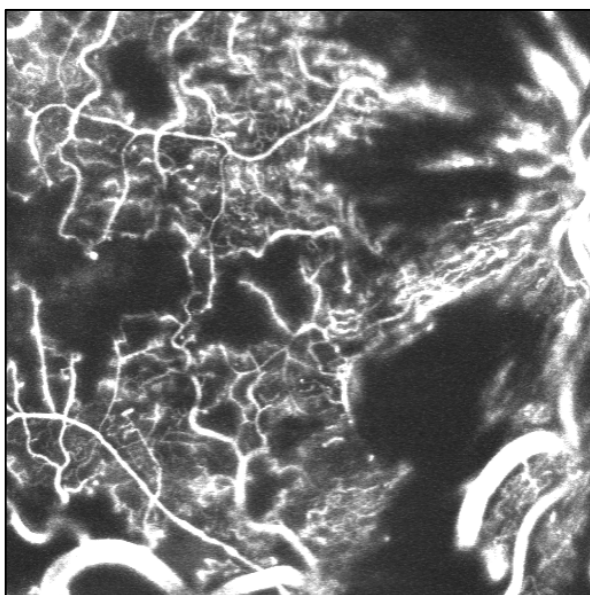


**Abbildung 4: FAG in der Spätphase – nicht ischämisch**

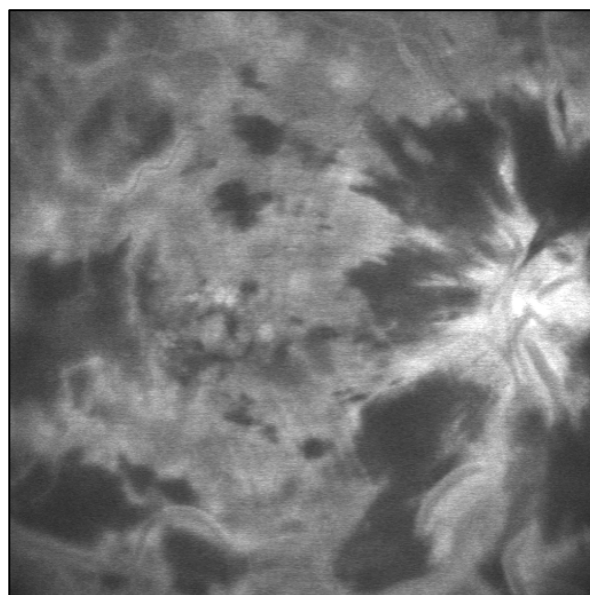
---

**Fluoreszenzangiographie bei der ischämischen Zentralvenenthrombose**

---



**Abbildung 7: FAG in der Frühphase - ischämisch**



**Abbildung 6: FAG in der Spätphase - ischämisch**

## **2.4 Symptome**

Betroffene klagen meist über eine plötzliche Sehverminderung am betroffenen Auge. Diese ist in den meisten Fällen schlechter oder gleich 20/200 oder bereits so stark reduziert, dass bei der Überprüfung der Sehleistung nur der Nachweis von Fingerzählen möglich ist. Der RAPD ist abhängig vom Schweregrad der Thrombose. Manche Patienten berichten, dass sie eine Sehverminderung nur über einen kurzen Zeitraum von Sekunden bis Minuten bemerkt haben und nach dieser Zeit am betroffenen Auge wieder normal sahen. Diese Symptomatik kann über Wochen oder Monate rezidivierend auftreten, wobei schlussendlich entweder das Vollbild einer Zentralvenenthrombose oder eine vollständige Rückbildung der incipienten Zentralvenenthrombose resultieren kann. Der typische Befund an der Netzhaut stellt dann dilatierte Venen oder retinale Blutungen in allen Quadranten der Netzhaut dar. Der Patient kann auch Schmerzen am betroffenen Auge entwickeln, wenn es durch Neovaskularisationen an der Iris bzw. im Kammerwinkel zu einem Auftreten eines Neovaskularisationsglaukoms kommt (50).

## **2.5 Pathogenese**

Die Pathogenese der retinalen Zentralvenenthrombose ist bis dato noch nicht vollständig geklärt. Es konnte jedoch bislang eine Vielzahl von Risikofaktoren für die Erkrankung nachgewiesen werden, die in weiterer Folge näher dargestellt werden sollen. Prinzipiell ist jedoch zu sagen, dass eine Zentralvenenthrombose dadurch entstehen kann, dass an der Lamina cribrosa das Lumen der Vena centralis retinae durch die arteriosklerotisch veränderte A. centralis retinae komprimiert werden kann. Dadurch können Turbulenzen mit konsekutiven Schädigungen des Endothels und Aktivierung der Gerinnungskaskade hervorgerufen werden. Andererseits kann es durch Hyperviskositäten des Blutes oder Entzündungen der Venenwand ebenfalls zu einer Thrombusbildung kommen (52). Aus diesem Grund ist es wichtig, die Patienten internistisch abzuklären und somit die individuellen Risikofaktoren zu identifizieren und, falls möglich, zu eliminieren. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, um das Risiko für den Befall des zweiten Auges möglichst zu reduzieren (6, 32).

## **2.5.1 Systemische Risikofaktoren**

### **2.5.1.1 Arteriosklerose**

Trotz der Einführung von blutfettsenkenden und blutdruckregulierenden Medikamenten sowie dem Versuch, Lebensstiländerungen in der Bevölkerung zu verankern, stellen kardiovaskuläre Erkrankungen nach wie vor die Haupttodesursache in Europa, den USA und in Asien dar (53-56). Für diese erschreckende Tatsache ist hauptsächlich die durch Hyperlipidämien und arteriellen Hypertonus bedingte Arteriosklerose verantwortlich. Sie wird heute als eine chronisch entzündliche Erkrankung der Arterienwand angesehen. Häufig verläuft diese Erkrankung über Jahre klinisch stumm, bis es plötzlich zu einem Gefäßverschluss, wie bei einem Myokardinfarkt, kommt. An der Entstehung von Arteriosklerose sind eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren beteiligt, darunter vor allem arterieller Hypertonus, Hyperlipidämien und Diabetes mellitus (57). Eine hochspezifische zelluläre und molekulare Antwort bzw. entzündliche Reaktion des Immunsystems, die durch die oben genannten Faktoren ausgelöst werden kann, spielt in der Pathogenese der Arteriosklerose die entscheidende Rolle (58-61).

Jahrelang wurde die „response-to-injury“-Hypothese anhand von Studien an Tieren und Menschen als Ursache der beginnenden Arteriosklerose verfolgt. Diese Theorie besagte, dass es erst zu einer Entwicklung von arteriosklerotischen Läsionen kommt, sofern Endothelzellen zugrunde gehen (58).

Aktuellen Erkenntnissen zufolge liegt der Arteriosklerose jedoch viel mehr eine Dysfunktion des Endothels zugrunde. Erhöhte Cholesterolverwerte, insbesondere des Low Density Lipoproteins (LDL), sowie freie Radikale, verursacht durch Zigarettenkonsum, arterieller Bluthochdruck und Diabetes mellitus führen zu einer Schädigung des Endothels und somit zu einer Dysfunktion desselbigen. Infektiöse Ursachen wie Herpesviren und Chlamydia pneumoniae und genetische Veränderungen wie z.B. die bei der Homocysteinurie stark erhöht auftretenden Plasmahomocysteinkonzentrationen haben den gleichen Effekt auf die Arterienwand (58-62). In weiterer Folge können sich Leukozyten und Thrombozyten an das Endothel anhaften, und die Permeabilität der Gefäßwand wird gesteigert. Anstelle von antikoagulatorischen werden nun prokoagulatorische

Eigenschaften am Endothel nachgewiesen und die Freisetzung von vasoaktiven Molekülen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren beschrieben (63).

Wird durch die Entzündung das auslösende Antigen nicht beseitigt, kann dieser Prozess sich verselbstständigen. Die Folge ist eine Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen in das bestehende entzündliche Areal und die Bildung einer arteriosklerotischen Läsion. Das früheste makroskopische Anzeichen einer beginnenden Arteriosklerose wird als "Fatty Streak" bezeichnet. Dabei handelt es sich um eine entzündliche Plaque, zusammengesetzt aus Makrophagen und T-Lymphozyten (64-67).

In der bestehenden arteriosklerotischen Läsion kommt es bei fortlaufender Entzündung zu einer vermehrten Ansammlung von Lymphozyten und Makrophagen. In weiterer Folge kann es zu einer Freisetzung von hydrolytischen Enzymen, Zytokinen, Chemokinen und Growth Faktoren (Wachstumsfaktoren, GF) kommen. Diese Mediatoren können die bestehende Läsion vergrößern und eine fokale Nekrose auslösen (68-69). Die Arterienwand kompensiert vorerst diesen Prozess durch Dilatation nach außen. Schlussendlich kommt es jedoch zu einer Einengung des Lumens und somit zu einer Veränderung des Blutflusses (70).

---

## Phasen der Arteriosklerosebildung

---



Abbildung 8: Fatty Streak

### Fatty Streak

Erste makroskopisch sichtbare Veränderung bei Arteriosklerose.  
Breits im Kindesalter nachweisbare Ablagerung von Lipiden am Endothel.

---



Abbildung 9: Atherom

### Atherom

Plaqueformation.  
Ausbildung einer fibrösen Abdeckung.  
Der Plaque wächst bereits in die nächste Schicht der Arterienwand.

---



Abbildung 10: Thrombose

### Thrombose

Okklusion des Arterienlumens.  
Gefahr der Embolie.  
Dilatation der Arterienwand nach außen.

---

### **2.5.1.2 Hypercholesterinämie**

Erhöhte Plasmakonzentrationen an Lipiden sind mit Erkrankungen des Gefäßsystems vergesellschaftet. Hyperlipidämien sind in der Lage, eine Dysfunktion bzw. ein Ungleichgewicht in der Gerinnungskaskade auszulösen und erklären somit den möglichen Einfluss auf die Entwicklung der retinalen Zentralvenenthrombose. In einer Meta-Analyse wurden 21 Studien (2.916 Patienten mit retinalem Gefäßverschluss versus 28.646 Kontrollgruppenmitglieder) herangezogen, um die Risikofaktoren für retinale Gefäßverschlüsse zu evaluieren. Dabei stellte man fest, dass Patienten mit Hyperlipidämien ein deutlich erhöhtes Risiko haben, eine Zentralvenenthrombose zu entwickeln (3, 71).

Da die Fette aufgrund ihres lipophilen Charakters im Blut nicht aufgelöst werden können, benötigen sie als Transportmittel Lipoproteine. Je nach Dichte erfolgt eine Unterscheidung der Lipoproteine in Chylomikronen, Very Low Density Lipoproteins (VLDL), Intermediate Low Density Lipoproteins (IDL), Low Density Lipoproteins (LDL) oder High Density Lipoproteins (HDL). Während erhöhte HDL-Werte erzielt werden sollten, um die Arterioskleroseentstehung zu reduzieren, stellen hohe Konzentrationen an LDL, VLDL oder Triglyceriden ein Risiko für die Entwicklung von chronisch inflammatorischen Entzündungen und in weiterer Folge auch Gefäßverletzungen dar (72-73). In einer retrospektiv durchgeführten Studie konnte man Dyslipidämien als Risikofaktoren für retinale Venenthrombosen identifizieren. Erhöhte Konzentrationen von Lipoprotein (a), LDL-Cholesterol und LDL-Apo B konnten bei Patienten mit einem retinalem Venenverschluss gefunden werden. Interessanterweise stellte man bei den Betroffenen höhere HDL-Konzentrationen als bei den Kontrollgruppenteilnehmern fest. Das heißt, High Density Lipoproteine welche eigentlich zur Senkung von Arteriosklerose führen, dürften keine wesentliche Schutzfunktion vor dem Auftreten einer retinalen Zentralvenenthrombose haben (36).

Interessanterweise konnte auch eine familiäre Häufigkeit bei Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie vom Typ II mit dem frühen Auftreten (vor dem 40. Lebensjahr) mit einer ZVT in Zusammenhang gebracht werden (74).

Erhöhte Blutfette, besonders erhöhte LDL-Mengen im Blut stellen die Hauptursache für die Entwicklung der Arteriosklerose bzw. Verletzung des Endothels dar. Das LDL kann durch Glykierung, Oxidation, Aggregation oder durch Immunkomplexe in seine proarteriogene Form verändert werden. Werden LDL-Partikel in der Arterienwand abgelagert, untergehen sie einem progressiven Prozess der Oxidation. Die Scavenger Rezeptoren an der Oberfläche von Makrophagen erkennen diese Partikel, bilden aus ihnen Fett Peroxide, und in weiterer Folge entstehen aus ihnen Schaumzellen, welche sich in die Arterienwand einlagern und zugrunde gehen (62, 75-81).

Das Entfernen/Abtragen von verändertem LDL stellt die Hauptaufgabe von Makrophagen dar. Modifiziertes LDL ist chemotaktisch für Monozyten und weitere Mediatoren wie TNF-Alpha, IL-1 und Makrophagen Colony Stimulating Factor. Diese erhöhen die Anbindung des LDL an das Endothel und glatte Muskelzellen und verstärken somit das Fortschreiten von arteriosklerotischen Veränderungen (82-83). Einen präventiven Effekt auf die Arteriosklerose-Entstehung haben Antioxidantien, indem sie die Produktion der Adhäsionsmoleküle für Monozyten inhibieren können.

Bei hypercholesterinämischen Tieren konnte nachgewiesen werden, dass Antioxidantien die Größe einer arteriosklerotischen Läsion reduzieren (82, 84-85). Anhand von klinischen Studien konnte auch gezeigt werden, dass die Einnahme von Vitamin E invers mit dem Auftreten von Myokardinfarkt korreliert und damit das Risiko senkt, ein kardiovaskuläres Ereignis zu bekommen (86-88). Andere Antioxidantien, wie z.B. Beta-Carotin, zeigten keinen Benefit (89).

### **2.5.1.3 Homocysteinämie**

Patienten mit einem homozygoten Defekt des Enzyms Cystathion-Betasynthase oder Methylentetrahydrofolat-Reduktase weisen im Plasma erhöhte Homocystein Werte auf. Diese konnten anhand von Autopsie Untersuchungen mit erhöhtem Auftreten von arteriosklerotischen Läsionen in Zusammenhang gebracht werden. Personen, welche eine Mutation des Enzyms Cystathion- $\beta$ -Synthase aufweisen, entwickeln bereits im Kindesalter Arteriosklerose und erleiden meistens ihren

ersten Herzinfarkt im Alter von 20 Jahren (90-93). Homocystein wirkt sich toxisch auf das Endothel aus und wirkt prothrombotisch. Es steigert die Produktion von Kollagen und senkt die Verfügbarkeit an Stickstoffmonoxid, welches gefäßerweiternde Eigenschaften aufweist (94-97). Mäßig erhöhte Homocysteinspiegel werden auch bei Patienten beobachtet, welche keinen Enzymdefekt aufweisen. Diese haben ein erhöhtes Risiko, arteriosklerotische Läsionen an den Herzkranz-, peripheren und zerebralen Gefäßen zu erleiden (98).

Erhöhte Homocystein- und erniedrigte Folsäurekonzentrationen wurden auch bei Patienten mit einer retinalen Zentralvenenthrombose festgestellt und werden aus diesem Grund als Risikofaktoren für diese Erkrankung eingestuft. Jedoch konnte keine Assoziation zwischen der ZVT und der Genmutation C677T des Enzyms Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), welche zu erhöhten Homocysteinkonzentration führt, gefunden werden. Aus diesem Grund sollte ein Screening auf diesen Defekt bei Patienten mit ZVT nicht als diagnostische Routineuntersuchung durchgeführt werden (1, 4, 99).

Eine Behandlung mit Folsäure, Vitamin B12 und Vitamin B6 kann die Plasmakonzentrationen von Homocystein senken. Es ist jedoch nicht eindeutig geklärt, ob somit auch das Risiko von Gefäßverschlüssen reduziert werden kann (100).

#### **2.5.1.4 Arterieller Hypertonus**

In der bereits angeführten Meta-Analyse von O'Mahoney et al. konnte auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen arteriellem Hypertonus und der retinalen Zentralvenenthrombose gefunden werden. In einer weiteren Studie untersuchte man die Auswirkungen des Bluthochdrucks auf retinale Gefäßveränderungen und beschreibt ein mehr als 2-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung der ZVT bei Hypertonikern im Vergleich zu Kontrollprobanden. Diese Erkenntnisse führen zum Schluss, dass Personen, welche an einem arteriellen Hypertonus leiden, ein deutlich erhöhtes Risiko haben, einen ischämischen oder nicht-ischämischen retinalen Zentralvenenverschluss zu erleiden (2-3). Angiotensin II ist ein Produkt

des Renin-Angiotensin-Systems, welches vasokonstriktorische Eigenschaften aufweist und somit bei erhöhtem Blutdruck nachzuweisen ist. Es hat auch einen wachstumsfördernden Einfluss auf die glatten Muskelzellen und somit einen proarteriogenetischen Einfluss (101).

Der Bluthochdruck selbst trägt zur arteriosklerotischen Plaquebildung durch Erhöhung von Wasserstoffperoxid, Superoxid Anionen und Hydroxyl Radikalen bei (80, 93, 102). Diese freien Radikale senken die Bildung von vasodilatativem Stickstoffmonoxid im Endothel und erhöhen die Adhäsion von Leukozyten an diesem (102-103).

### **2.5.1.5 Diabetes mellitus**

Beim Diabetes mellitus handelt es sich um eine Stoffwechselstörung, bei der die Patienten permanent erhöhte Blutzuckerwerte aufweisen. Der Grund für diese Pathologie kann einerseits an einer Minderproduktion von Insulin (DM Typ I) und andererseits an einem herabgesetzten Ansprechen des Insulins an Rezeptoren von Zielorganen (DM Typ II) liegen. Insulinrezeptoren finden sich an Leber-, Fett- und Muskelzellen (104).

Die generalisierte Insulinresistenz führt zu einer Hyperglykämie und Hyperlipidämie. Erhöhte Blutfette bzw. Blutzuckerspiegel sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (105). In einer Studie zeigte sich, dass Personen welche an DM Typ II leiden, einerseits eine Dyslipidämie und andererseits eine erhöhte Bereitschaft zur Aktivierung der Gerinnung bzw. Inflammation haben. Ebenso konnte erwiesen werden, dass insulinresistente Diabetiker eine höhere Neigung zur Ausbildung von prothrombotischen bzw. proarteriogenen Eigenschaften haben, als nicht insulinresistente Betroffene. Um das Risiko zu senken, eine kardiovaskuläre Erkrankung oder Thrombose zu bekommen, wäre es prognostisch von Vorteil, die Insulinresistenz zu reduzieren. Das könnte entweder auf nicht-pharmakologische (Gewichtsreduktion, Bewegung) oder pharmakologische Weise erreicht werden (5). Es konnte ein Zusammenhang zwischen Arteriosklerose, DM und einer endothelialen Dysfunktion in experimentellen und klinischen Studien gezeigt werden. Gefäßerkrankungen

welche auf Basis eines DM entstehen, sind auch auf eine endotheliale Dysfunktion (ED) zurückzuführen (106). Eine endotheliale Dysfunktion beim Diabetes mellitus entsteht durch Abnahme von NO und der Entwicklung eines pro-inflammatorischen Phänotyps, welcher die Entstehung von Arteriosklerose und kardiovaskulären Ereignissen fördert (107). Auch hier konnten frühere Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen retinalen Zentralvenenthrombosen und Diabetes mellitus bestätigen. Personen, welche mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt wurden, wiesen im Vergleich zu Kontrollgruppenteilnehmern ein 2-fach erhöhtes Risiko auf, eine ZVT zu erleiden (2-3).

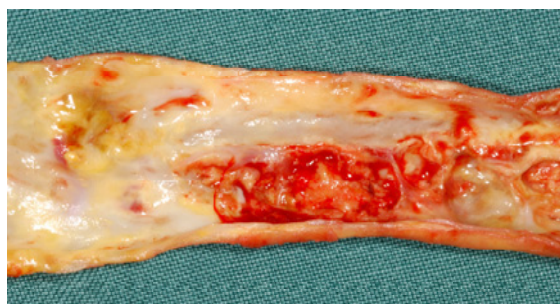
---

### **Arteriosklerotische Veränderungen von Arterien (Karotiden)**

---



**Abbildung 11: Arteriosklerotische Veränderungen einer Arterie**



**Abbildung 12: Endothel einer Arterie mit exulceriertem Plaque**

## 2.5.2 Lokale Risikofaktoren

Lokale Faktoren, wie die Augeninnendruckerhöhung (so genanntes Glaukom) oder arteriovenöse Malformationen, stellen ebenso Risikofaktoren für die retinale Zentralvenenthrombose dar. Was die lokalen Risikofaktoren betrifft, ist ein Glaukom bezogen auf die Häufigkeit und die Risikoerhöhung von besonderer Bedeutung. So wurde berichtet, dass Patienten mit einem Glaukom im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 2,3-fach erhöhtes Risiko haben, eine Thrombose zu erleiden. In seltenen Fällen kann auch eine Drusenpapille einen Risikofaktor für das Auftreten einer retinalen Zentralvenenthrombose darstellen (2, 108-109).

---

**Tabelle 1: Risikofaktoren für die retinale Zentralvenenthrombose**

---

### Systemische Risikofaktoren

Diabetes mellitus  
Arterieller Hypertonus  
Hypercholesterinämie  
Hyperhomocysteinämie  
Gerinnungsstörungen  
    -Antiphospholipidsyndrom  
    -Faktor V Leiden  
    -Antithrombin-III Mangel  
    -Protein-C/S Mangel

### Lokale Risikofaktoren

Glaukom  
arteriovenöse Malformationen  
Trauma  
Drusenpapille

### **2.5.3 Andere Ursachen für Zentralvenenthrombosen**

Inflammatorische Prozesse, wie sie z.B. bei Sarkoidose oder Mb. Behcet auftreten, bzw. Traumata können durch eine Schädigung der Venenwand und somit einer Einengung des Lumens der V. retinae centralis das Auftreten einer Zentralvenenthrombose erklären. Zu den seltenen Ursachen zählt eine durch Anämie bedingte Hypoxie, welche im Rahmen einer Eisenmangelanämie auftreten kann und ebenso eine Endothelschädigung der Venenwand induzieren kann (38, 110). Eine retinale Zentralvenenthrombose kann auch im Rahmen eines Hyperviskositätssyndroms (z.B. bei Mb. Waldenström) auftreten. Meist sind hierbei jedoch beide Augen zur gleichen Zeit betroffen (111-113). Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen sind ebenso potentielle Ursachen für die Entstehung einer retinalen Zentralvenenthrombose.

Zu diesen zählen ein Antithrombin III-Mangel, Mangel von Protein C und S, das Antiphospholipidsyndrom sowie die Faktor V Leiden Mutation und/oder eine APC Resistenz. Eine Bestimmung dieser Faktoren sollte bei jungen Patienten mit ZVT, Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus oder Diabetes mellitus sowie bei Patienten mit einer positiven Anamnese auf Thrombosen durchgeführt werden (114).

## **2.6 Diagnostik**

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung sollte eine bestmögliche Differenzierung zwischen der ischämischen und der nicht-ischämischen Form der retinalen Zentralvenenthrombose erfolgen (Tabelle 2) (49). Eine genaue Anamnese, die Messung des Blutdrucks, sowie die Untersuchung des Blutbilds könnten schon einen Rückschluss auf die Ursache der retinalen Zentralvenenthrombose geben. Die Durchführung eines Thrombophiliescreenings ist insbesondere bei jungen Patienten mit dieser Erkrankung ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren (<45. Lebensjahr) wichtig (37).

---

**Tabelle 2: Diagnostische Maßnahmen bei retinaler Zentralvenenthrombose**

---

<u>Ophthalmologische Diagnostik</u>	<u>Interdisziplinäre Diagnostik</u>
Augeninnendruckmessung	Abklärung kardiovaskulärer Risikofaktoren
Fluoreszenzangiographie (FAG)	Blutdruckmessung
Funduskopie	Blutzuckerbestimmung (HbA1c)
Gesichtsfeldbestimmung	Differentialblutbild
Optische Kohärenztomographie (OCT)	Serumelektrophorese
Ophthalmodynamometrie	Thrombophiliediagnostik
Relativer Pupillenaferenztest	
Sehschärfebestimmung	

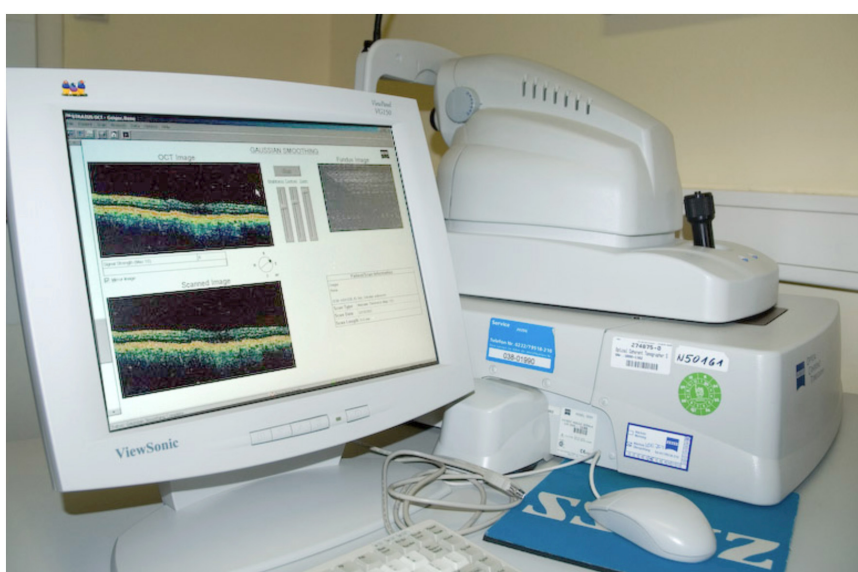
---

Der ophthalmologische Status wird sowohl bei der Erstuntersuchung als auch bei jeder Nachuntersuchung erhoben. Hier wird besonders auf Bestimmung der Sehschärfe, der eventuellen Präsenz von Neovaskularisationen, der Messung des intraokulären Drucks sowie der Beurteilung des Augenhintergrunds Wert gelegt. Bei nicht dilatierter Pupille untersucht der Augenarzt mittels Spaltlampe, ob Neovaskularisationen an der Iris bzw. im Kammerwinkel vorhanden sind. Um ein Glaukom auszuschließen, muss unter anderem der intraokuläre Druck mittels Applanationstonometrie bestimmt werden (50).

Die Fluoreszenzangiographie dient primär der Unterscheidung zwischen der ischämischen und der nicht-ischämischen Form der retinalen Zentralvenenthrombose. Es können eine verzögerte venöse Füllung, eine retinale Ischämie oder ein Zusammenbruch der inneren Blut-Netzhaut-Schranke nachgewiesen werden. Jedoch muss darauf hingewiesen werden, dass bei flächenhaften Netzhautblutungen eine Unterscheidung der beiden Formen der Zentralvenenthrombose mittels Fluoreszenzangiographie nur eingeschränkt möglich ist (37).

Fluoreszenzangiographisch gelingt eine Unterscheidung der retino/optiko-zilliaren Shuntgefäße von Neovaskularisationen an der Papille. Eine reine ophthalmoskopische Unterscheidung kann mitunter schwierig sein. Die Fluoreszenzangiographie ist hinsichtlich dieser Fragestellung hilfreich. Bei Neovaskularisationen treten Leckagen auf, die bei den Shuntgefäßen nicht zu detektieren sind (37). Der Nachweis eines relativen afferenten Pupillendefekts (RAPD) kann zur Unterscheidung der beiden Formen der retinalen Zentralvenenthrombose hilfreich sein. Mittels Elektroretinogramm können zusätzliche Informationen zur Differenzierung der ischämischen von der nicht-ischämischen Form erhoben werden (50).

Durch eine Gesichtsfeldbestimmung ist es möglich, das Ausmaß peripher betroffener Teile der Netzhaut zu evaluieren. Nicht-ischämische Zentralvenenthrombosen zeigen in vielen Fällen ein normales Gesichtsfeld, während Patienten mit ischämischen Thrombosen relative periphere Gesichtsfelddefekte aufweisen (49). Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine weitere wichtige diagnostische Untersuchungsmethode, die sich zwischenzeitlich vor allem bei der Beurteilung des Ansprechens auf eine intravitreale Therapie mit Anti-VEGF oder Kortikosteroiden als bedeutend erwiesen hat (115).



**Abbildung 13: OCT**

## **2.7 Therapie**

Die Therapie einer Zentralvenenthrombose umfasst die Identifizierung von Risikofaktoren und die Modifizierung derselbigen, um das Risiko zu minimieren, auch am zweiten Auge eine Thrombose zu entwickeln.

Eine kausale Therapie der retinalen Zentralvenenthrombose, die wieder zur Etablierung des normalen Blutflusses führen könnte, wurde nach evidenzbasierten Kriterien bislang nicht nachgewiesen. Eine Therapie des im Rahmen der retinalen Zentralvenenthrombose auftretenden Makulaödems sowie der Neovaskularisationen kann zwischenzeitlich angeboten werden (116).

### **2.7.1 Medikamentöse Therapie**

Verschiedene medikamentöse Therapieansätze zur Auflösung des Thrombus bzw. zur Verbesserung des Blutflusses wurden bislang bei Patienten mit retinalen Zentralvenenthrombosen erprobt, ohne jedoch gemäss evidenzbasierter Kriterien als erfolgreich klassifiziert werden zu können (Tabelle 3) (37). Zu diesen gehören die systemische Fibrinolyse, die systemische Antikoagulation mit Heparin und Kumarinderivaten, die lokale Applikation von rt-PA in die Vena centralis retinae, sowie die Gabe von Kortikosteroiden, Acetylsalicylsäure, Pentoxifyllin und Acetazolamid sowie die Durchführung einer Hämodilution (37).

Was die erfolgreiche Behandlung eines Makulaödems anbelangt, konnten Studien bislang für intravitreal verabreichte Kortikosteroide (Triamcinolon) den Nachweis erbringen, dass sich zumindest das Makulaödem vorübergehend zurückbildet.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass meist mehrere Behandlungen notwendig sind und es durch das Kortikosteroid vermehrt zu Augeninnendrucksteigerungen sowie zur Ausbildung einer Linsentrübung kommen kann (117). Ein zweiter Ansatz beinhaltet die Gabe von Antikörpern, die VEGF hemmen. Zu diesen zählen die Präparate Macugen®, Avastin® und Lucentis® (118-121). Diese VEGF-Hemmer führen zu einer zumindest passageren Rückbildung des Makulaödems. Es sind jedoch meist zahlreiche Injektionen notwendig. Wesentlich ist, darauf hinzuweisen, dass diese Präparate im off-label-use verwendet werden und

Langzeitbeobachtungen bezüglich Nebenwirkungen noch nicht vorliegen (115, 120-124).

---

### OCT- Darstellung der Netzhautschichten

---

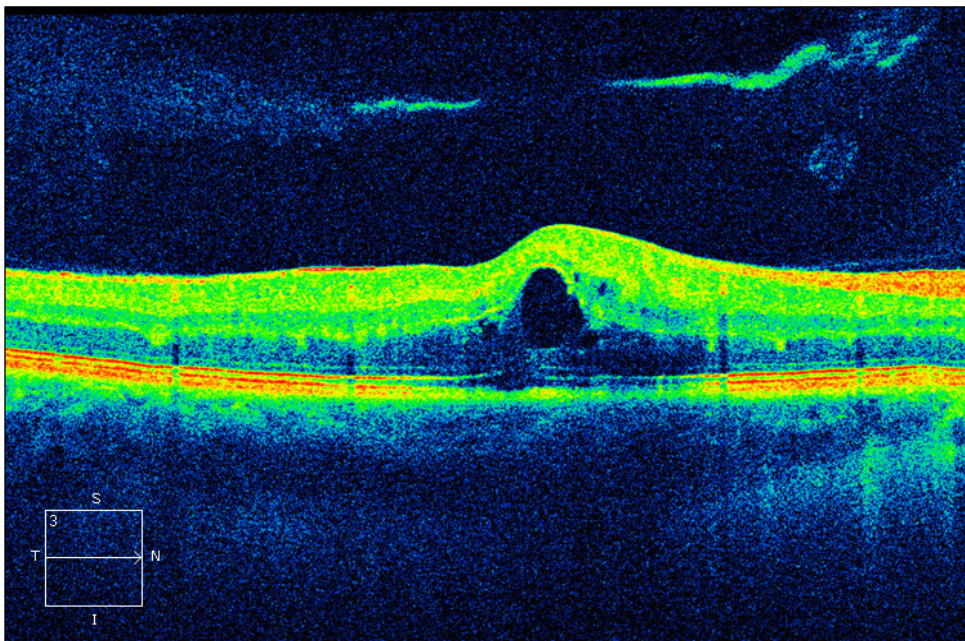


Abbildung 14: Makulaödem bei ZVT vor intravitrealer Anti-VEGF Therapie

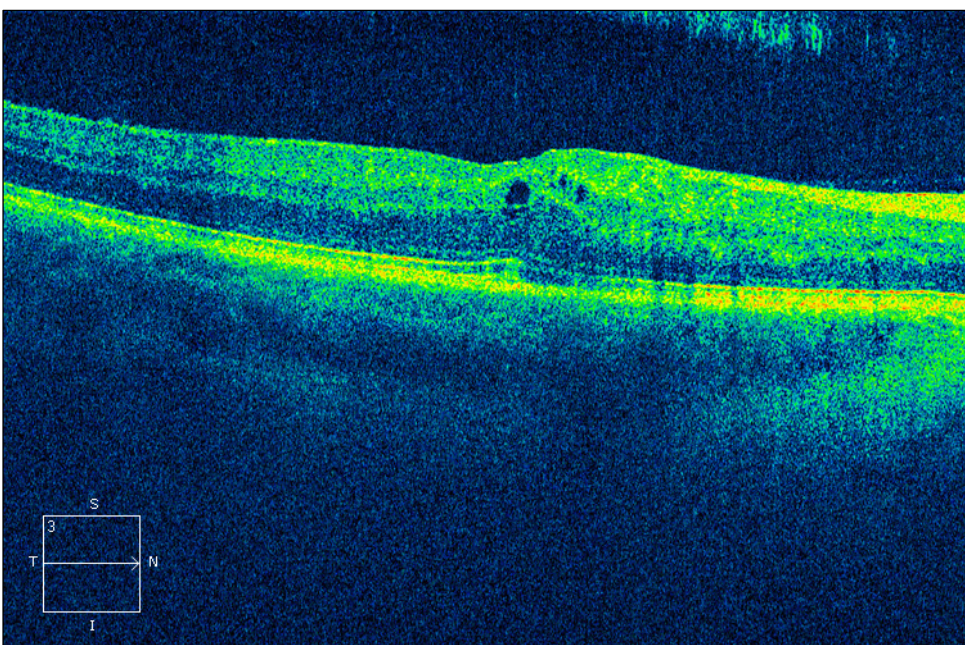


Abbildung 15: Makulaödem bei ZVT nach intravitrealer Anti-VEGF Therapie

### **2.7.2 Lasertherapie**

Eine Makula-Grid Laserkoagulation bewirkt bei Patienten mit retinaler Zentralvenenthrombose und einem Makulaödem im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe keine Besserung bezüglich des Endvisus. Eine Resorption des Makulaödems ist zwar nachzuweisen, jedoch kam es nicht zu einer signifikanten Verbesserung der zentralen Sehschärfe (125). Im Gegensatz dazu konnte für bestimmte Formen der retinalen Venenastthrombose sehr wohl eine Verbesserung der zentralen Sehschärfe nach Durchführung einer Laserkoagulation im Makulabereich bewiesen werden (126).

Die panretinale Laserkoagulation ist bei Patienten mit Zentralvenenverschluss mit Neovaskularisationen an der Netzhaut oder der Iris sehr wohl geeignet, diese Gefäßneubildungen zurückzudrängen.

Die Anwendung einer panretinalen Laserkoagulation, bevor Neovaskularisationen aufgetreten sind, kann nicht empfohlen werden. Der Grund dafür ist, dass nicht jeder der Patienten mit retinaler Zentralvenenthrombose eine Neovaskularisation entwickelt und somit nur die Nebenwirkungen der Lasertherapie wie z.B. Gesichtsfelddefekte erleiden würde (125, 127).

### **2.7.3 Chirurgische Therapie**

Als chirurgischer Ansatz zur Therapie einer retinalen Zentralvenenthrombose wurde von Opremcak et al. die Durchführung einer radiären Optikusneurotomie vorgeschlagen. Hierbei erfolgt an der nasalen Seite der Papille eine Inzision. Es besteht jedoch die Gefahr, durch diese Methode Nerven- oder Gefäßverletzungen zu verursachen. Diese Therapie ist noch umstritten und kann derzeit nach evidenzbasierten Kriterien nicht als etabliert gelten (37).

Abschließend ist noch zu erwähnen, dass körperliche Aktivität und moderater Alkoholkonsum zu einer Risikoreduktion für die Entstehung von retinalen Zentralvenenthrombosen führen könnten. Ebenfalls sollte die Behandlung mit Östrogen bei postmenopausalen Frauen in Betracht gezogen werden. Dadurch

könnte das Risiko für eine retinale ZVT im Vergleich zu Frauen ohne Östrogentherapie um 70% gesenkt werden (2).

**Tabelle 3: Darstellung der Therapiemöglichkeiten**

<b>Medikamentöse Therapie</b>	<b>Lasertherapie</b>	<b>Chirurgische Therapie</b>
Systemische Fibrinolyse	<u>Panretinale Laserkoagulation</u>	Radiäre Optikusneurotomie
Spülung“ der Vene mit r-tPA	Makula-Grid-Laserkoagulation	
Systemische Antikoagulation	Bildung einer chorioretinalen venösen Anastomose	
Medikamentöse Gefäßdilatation		
Acetylsalicylsäure		
Rheologische Therapie		
<u>Augeninnendrucksenkung</u>		
Karboanhydrasehemmer		
Systemische Steroidtherapie		
<u>Intravitreale Steroidtherapie</u>		
<u>Intravitreale Anti-VEGF-Therapie</u>		

## **2.8 Relevanz der Zytokine bei der retinalen Zentralvenenthrombose**

Zytokine sind immunmodulierende Proteine, welche eine bedeutende Rolle in der Immunreaktion spielen. Zu den Zytokinen zählen Interleukine, Tumornekrose Faktor Alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interferone. Es sind 26 Interleukin Typen bekannt, welche unterschiedliche Funktionen erfüllen.

Zum Aufgabenspektrum der Interleukine gehören: Zellaktivierung, Differenzierung, Chemotaxis und Proliferation. Experimenten zufolge sind an der Entstehung von arteriosklerotischen Plaques eine Vielzahl von Interleukinen wie IL-1, IL-4, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15 und IL-18 beteiligt, wobei IL-10 antiinflammatorische und antiatherogene Eigenschaften aufweist.

TNF- $\alpha$  besitzt ebenfalls proinflammatorische Eigenschaften. Interferone (IFN) werden in Alpha, Beta und Gamma unterteilt, jedoch spielen nur IFN- $\beta$  und IFN- $\gamma$  bei der Arteriosklerose eine Rolle (9, 128).

Zytokine können den Entzündungsprozess verstärken oder diesen abschwächen. Typischerweise gehören IL-1 und TNF- $\alpha$  zu den klassischen proinflammatorischen Interleukinen, während IL-10 zu den antiinflammatorischen Interleukinen gezählt wird. Das Gleichgewicht der pro- und anti-inflammatorischen Zytokine hängt von der Verteilung der T-Helferzellen (Th) ab, welche die vorwiegende Zellart der arteriosklerotischen Plaques darstellen. Je nachdem ob Th1 oder Th2 Populationen in der Läsion überwiegen, entsteht entweder ein proinflammatorisches oder ein antiinflammatorisches Zytokinprofil. Th1 Helferzellen führen zur Produktion von IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ , welche in weiterer Folge zu einer Aktivierung von Makrophagen und zu einer zusätzlichen Sekretion von proinflammatorischen Interleukinen führen. So löst IL-18 einerseits gemeinsam mit IL-12 die Freisetzung von IFN- $\gamma$  in den T-Lymphozyten aus, und andererseits hemmt es die Produktion von Th2 Helferzellen und die Produktion des antiinflammatorischen IL-10. Diese Effekte zusammen genommen führen zu einer vermehrten Bildung von arteriosklerotischen Plaques (9, 129-130). Th2 Helferzellen hingegen sezernieren das antiinflammatorische Zytokin IL-10. Bei Menschen konnte in arteriosklerotischen Plaques nachgewiesen werden, dass Th1 Helferzellen gegenüber den Th2 Helferzellen überwiegen (129).

Anhand von Tiermodellen konnte weiters nachgewiesen werden, dass ein Mangel an antiinflammatorischen Zytokinen mit vermehrter Bildung von arteriosklerotischen Läsionen verbunden ist, während eine vermehrte Expression von proinflammatorischen Zytokinen mit proarteriosklerotischen Effekten einhergeht (8, 10, 131). IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$  und Monozyten Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) werden nicht nur inflammatorische Eigenschaften nachgewiesen, sondern auch eine Beeinflussung der Homeostase, welche die Thrombenbildung verstärken kann (11, 15, 132-133).

**Tabelle 4: Zytokin- und Chemokinmuster**

<b>Th1</b>	proinflammatorisches Zytokinmuster	<b>Th2</b>	antiinflammatorisches Zytokinmuster
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ICAM</li> <li>↑VCAM</li> <li>↑IL-8</li> <li>↑MCP-1</li> <li>↑TF</li> <li>↓t-PA</li> </ul>	<b>IL-10</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓IL-1<math>\beta</math></li> <li>↓IL-6</li> <li>↓IL-12</li> <li>↓TNF<math>\alpha</math></li> <li>↓IFN-<math>\gamma</math></li> </ul>
<b>IL-1Ra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓IL-1<math>\beta</math></li> </ul>		
<b>IL-4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑MCP-1</li> <li>↑IL-6</li> <li>↑VCAM-1</li> <li>↑Lipoxygenase</li> </ul>	<b>IL-4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑t-PA</li> </ul>
<b>IL-6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑TF</li> <li>↑Fibrinogen</li> <li>↑Faktor VIII</li> </ul>		
<b>IL-12</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑IFN-<math>\gamma</math></li> <li>↓Th2</li> <li>↓IL-10</li> </ul>		
<b>IL-18</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑IFN-<math>\gamma</math></li> <li>↓IL-10</li> <li>↑IL-1<math>\beta</math></li> <li>↑IL-8</li> </ul>		
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ICAM</li> <li>↑VCAM</li> <li>↑MCP-1</li> <li>↑TF</li> <li>↓t-PA</li> <li>Blockade von Protein C</li> </ul>		
<b>IL-8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑TF</li> </ul>		
<b>RANTES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑Adhäsion von Monozyten</li> </ul>		

Aufgrund der Wichtigkeit und individuellen Ausprägung einer Entzündungsreaktion ist es wesentlich, Genpolymorphismen zu untersuchen, um einen möglichen Zusammenhang mit dem Auftreten einer retinalen Zentralvenenthrombose zu finden. Die Inflammation steht bei der Entstehung von Arteriosklerose im Vordergrund, jedoch nimmt man auch an, dass diese auch eine primäre Ursache für die Bildung von Thromben darstellt. Aus diesem Grund ist es wichtig, die unterschiedlichen Zytokin- bzw. Chemokinmuster und deren Funktionalität genau zu untersuchen.

Beispielsweise hat man festgestellt, dass das proinflammatorische Zytokin IL-1 $\beta$  eine wichtige Rolle zwischen Inflammation und Koagulation einnimmt (20). Durch die Expression von intrazellulären Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 und VCAM-1 ermöglicht es die Anhaftung von Monozyten bzw. T-Lymphozyten am Endothel. Weiters induziert es die Synthese von IL-8 und MCP-1 und ermöglicht damit die transendotheliale Migration von Entzündungszellen in die Läsion (9, 134). Zusätzliche Beweise, dass dieses Zytokin zur Arteriosklerose-Bildung führt, liefert ein Tierversuch an Ratten mit Apolipoprotein E-Mangel. Diese hatten aufgrund des Apo E-Defektes erhöhte Cholesterolvere. Die Gruppen unterschieden sich lediglich am Vorliegen des IL-1 $\beta$ . In der Gruppe ohne das proinflammatorische Zytokin, konnte im Vergleich zur IL-1 $\beta$ -positiver Gruppe eine signifikante Reduktion von arteriosklerotischen Läsionen um circa 30% Prozent und die Abnahme von Adhäsionsmolekülen erreicht werden. Ein Mangel an IL-1 $\beta$  ist mit reduzierter Bildung von Arteriosklerose verbunden (135).

Prokoagulatorische Eigenschaften weist es durch die Freisetzung von Tissue Factor (TF) auf. Dieser gehört zu den Aktivatoren der extrinsischen Gerinnungskaskade. Er verhindert die Auflösung von Thromben (Fibrinolyse), da er gleichzeitig die Freisetzung von Tissue Type Plasminogen Activator (t-PA) reduziert (16).

Ein Genpolymorphismus des IL-1 $\beta$  konnte als Risikofaktor für ischämische Ereignisse identifiziert werden. Patienten, welche den TT Genotyp an der Stelle -511C/T des IL-1 $\beta$  hatten, waren einem niedrigeren Risiko ausgesetzt, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden. Im Vergleich zum CC Genotyp konnte eine signifikant erniedrigte Freisetzung sowohl von IL-1 $\beta$  als auch TF entdeckt werden. Das homozygote Vorliegen des T Allel hat protektive Eigenschaften und

wird als Schutz vor einem Myokardinfarkt eingestuft, während das Vorliegen vom C Allel mit erhöhtem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis einhergeht (20).

Die Aktivität des IL-1 $\beta$  wird durch das Anbinden an den IL-1 $\beta$  Rezeptor und von der Signaltransduktion bestimmt. Ausschlaggebend ist hier das Vorliegen des IL-1 Rezeptor Antagonisten. Dieser ist in der Lage, die Aktivität des IL-1 $\beta$  zu unterbinden, indem er an diesen andockt. Anhand von Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass ein Mangel an IL-1Ra die Bildung von arteriosklerotischen Plaques beeinträchtigt (134, 136-137).

Auch bei der Entschlüsselung des Gens IL-1Ra (IL1RN 1018 T>C) wurde ein Polymorphismus beschrieben, welcher sich als proinflammatorisch erwies, da er erhöhte Plasmakonzentrationen an IL-6 und C-reaktivem Protein und eine erniedrigte IL-1Ra Produktion aufwies (21).

Ein weiteres Zytokin, das äußerst interessant für unsere Fragestellung erscheint, ist das Interleukin 4 (IL-4). Verschiedene Studien konnten dem IL-4 eine pathologische Relevanz bei der Arteriosklerose-Entstehung nachweisen. Die erhöhte Freisetzung von MCP-1, IL-6, VCAM-1 und der 15-Lipoxygenase, welche das LDL in seine arteriogenetische Form durch Oxidation verändern, tragen zur Arteriogenese bei (138-141). Nach der Inkubation von umbilikalen venösen Endothel-Zellen mit IL-4 wurde eine erhöhte Expression von MCP-1 gemessen. Die Aktivierung der NADPH-Oxidase der Endothelzellen resultierte in einer Erniedrigung der NO-Bioverfügbarkeit. Diese Ergebnisse deuten somit auch auf proinflammatorische Eigenschaften des IL-4 hin. Eine weitere Bestätigung, dass IL-4 eine wichtige Rolle des Zytokin-Musters bei der Entstehung der Arteriosklerose einnimmt, konnte anhand eines Ratten-Experiments erbracht werden. Hier zeigte sich bei den Tieren mit einem Mangel an IL-4 eine verminderte Bildung von arteriosklerotischen Plaques (141-142).

Angesichts der Tatsache, dass IL-4 in der Lage ist, Thromben aufzulösen, zeichnet es sich durchaus auch als antithrombogen aus. Der Grund für diese Eigenschaft liegt in der Stimulierung der Monozyten, t-PA zu produzieren, welches die Fibrinolyse einleitet. Ein funktioneller Genpolymorphismus des IL-4 konnte

entdeckt werden. Dieser zeigt eine C zu A Substitution in der Promoter Region des IL4 Gens (-584C>T) (27).

Ein weiteres wichtiges Zytokin, welches sich sowohl proarteriogen als auch prothrombogen erweist, ist Interleukin 6 (IL-6). Produziert wird es von Monozyten und Endothelzellen. Es hat sich gezeigt, dass es durch das Auslösen einer Endotheldysfunktion und durch die Freisetzung von Adhäsionsmolekülen bei der Entstehung der Arteriosklerose einen Einfluss hat (143-144).

Tiermodelle haben auch hier bewiesen, dass es eine wesentliche Bedeutung bei der Entstehung von frühen arteriosklerotischen Plaques hat. Huber et al. deuten mit einem Tiereexperiment auf die Wichtigkeit des IL-6 hin. Genetisch veränderte Ratten wurden entweder fettreich oder normal ernährt. Nach einer wöchentlich verabreichten Injektion von rekombinantem IL-6 (rIL-6) zeigte sich eine signifikante Erhöhung an proinflammatorischen Zytokinen. Das IL-6 war um das 4,6-fache; IL-1 $\beta$  um das 1,6-fache; Tumornekrose Faktor Alpha um das 1,7-fache und Fibrinogen um das 2-fache erhöht. Die nicht dickleibige/adipöse an Diabetes erkrankte Ratte entwickelte trotz rIL-6-Injektionen keine arteriosklerotischen Läsionen, während bei der C57Bl/6 bzw. Apo E-Ratte eine deutliche Zunahme der Läsionen beobachtet wurde. Eine um zu 1,9- bis 5,1-fache Entwicklung von „Fatty Streaks“ konnte im Vergleich zu den Saline therapierten Tieren entdeckt werden (8).

Einen Einfluss auf die Gerinnung hat IL-6, indem es Konzentrationen von Tissue Factor, Fibrinogen und Faktor VIII erhöhen kann. Durch die Stimulation von IL-6 oder IL-8 konnte eine deutliche Erhöhung der TF-mRNA und somit eine vermehrte Expression des TF an der Oberfläche von Monozyten erkannt werden. Da die Fibrinogen-Synthese unter anderem durch Zytokin-Muster beeinflusst wird, ist eine erhöhte Bildung von Fibrinogen mit IL-6 assoziiert. Eine bis zu 9-fache Erhöhung von Faktor VIII zeigt sich nach der Stimulation mit IL-6. Interessanterweise konnten auch bei venösen Thrombosen erhöhte IL-6 Konzentrationen im Plasma nachgewiesen werden (14, 145-147).

Mehrere Studien bestätigen eine genetisch festgelegte Unterscheidung in der Ausprägung der IL-6 Konzentrationen. Fishman et al. haben einen funktionellen Genpolymorphismus in der Promoter Region des IL-6 entdeckt. Dieser zeichnet sich durch eine C zu T Substitution an der Stelle -174 aus (IL-6 -174G>C). Abhängig vom Genotyp konnten nach einer Stimulation mit LPS oder IL-1 unterschiedliche Konzentrationen an IL-6 gemessen werden. Träger des G Allels weisen signifikant höhere Konzentrationen als jene mit dem C Allel auf (29).

Eine weitere Studie konnte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen gesteigerten IL-6 Konzentrationen und dem G Allel an der Stelle -174 finden. Mit anti-CD3/CD28 stimulierten Lymphozyten konnte man bei Trägern des G Allels eine 3-fach höhere Konzentration an IL-6 messen (31).

Dieser häufige Polymorphismus des IL-6 -174G>C wird nicht nur als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, sondern auch für retinale Gefäßerkrankungen angenommen. Weger et al. weisen darauf hin, dass das Vorliegen des CC Genotypes des IL-6 an der Stelle -174G>C einen protektiven Einfluss auf die Entstehung eines retinalen Arterienverschlusses haben könnte. Aufgrund dieser Ergebnisse war die Fragestellung, ob dieser Polymorphismus des IL-6 bei der Entstehung von der Zentralvenenthrombose eine Rolle spielt, von besonderem Interesse (148).

In Kontrast zu den bereits erwähnten proinflammatorischen Zytokinen gibt es Glykoproteine, welche antiinflammatorische Eigenschaften zeigen. Zu diesen gehört IL-10. Es verhindert das Fortschreiten der Arteriosklerose, indem es die Bildung entzündungsfördernder Zytokine, wie IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$ , unterdrückt (149).

Seine protektiven Eigenschaften konnten anhand von Tier-Modellen bewiesen werden. In der transgenetischen IL-10-Gruppe konnte im Vergleich zum Wildtyp-Knochenmark der anderen Gruppe, eine deutliche Reduktion von Läsionen gesehen werden. Auch eine Änderung der T-Helferzellen konnte erforscht werden. Die inflammatorische Th1 Population änderte als Reaktion auf das IL-10, ihren Phänotyp in die antiinflammatorische Th2 Population. Eine reduzierte Aktivität der Monozyten konnte anhand der erniedrigten Produktion von weiteren

inflammatorischen Markern wie IFN- $\gamma$  registriert werden. Durch die Beeinflussung von entzündungsbedingten Mediatoren hat das IL-10 eine wesentliche Bedeutung bei der Immunantwort und ist dazu fähig, die Entwicklung von Arteriosklerose zu minimieren (10). Wesentlich ist es, die Funktion des IL-10 in Bezug auf die Gerinnung zu verdeutlichen. Es kann die Aktivierung der Gerinnungskaskade blockieren, indem es die Überproduktion von Tissue Factor senkt. Somit erklärt sich die Rolle des IL-10 bei der Homeostase und unterstreicht die schützenden Eigenschaften vor Arteriosklerose bzw. Thrombenbildung/Thrombosen (19). Genpolymorphismen zufolge wird eine bis zu 75%ige Variabilität der IL-10 Produktionen vermutet (150).

Eine erhöhte Expression von IL-10 wurde aufgrund eines TCATA Haplotyps, gebildet durch Polymorphismen an der Position -3575, -2763, -1082, -819 und -592 in der Promotor Region des IL-10, in Verbindung gebracht. Während das IL10 -592A Allel ein Vorliegen des vermuteten antiinflammatorischen TCATA Haplotyps aufweist, ist dieser Trägern des -592C Allels nicht vorhanden. Es wird daher das Vorliegen des Polymorphismus IL-10 -592C>A als ein Risikofaktor für retinale Gefäßerkrankungen angenommen (22, 24, 151).

Tierexperimente konnten zeigen, dass es sich bei Interleukin 18 (IL-18) um ein proinflammatorisches Zytokin handelt, welches sich auf die Arteriosklerose Entstehung positiv auswirkt. In Kombination mit IL-12 fördert es die Th1 Immunantwort aufgrund der Synthese von IFN- $\gamma$  (9).

Es weist eine Verstärkung der Freisetzung von weiteren proinflammatorischen Zytokinen sowie IL-1 $\beta$ , IL-8 und von Adhäsionsmolekülen auf. Männliche Apo-E-Ratten wurden in einer Studie normal ernährt. Die Untersuchung beruhte auf den Effekt der intraperitoneal verabreichten rIL-18-Injektionen im Vergleich zu intraperitoneal applizierter Saline. Entlang der Aorta konnte bei der Versuchsgruppe mit rIL-18 eine 2-fach höhere Bildung von Arteriosklerose nachgewiesen werden. Um den Einfluss des IFN- $\gamma$  zu erforschen, hatten die Versuchstiere einen IFN- $\gamma$ -Mangel. Diese Studie konnte beweisen, dass trotz des Fehlens von endogenem IFN- $\gamma$  dieses durch exogen verabreichtes rIL-18 nachproduziert werden kann und somit einen bedeutenden Einfluss auf die inflammatorische Reaktion zeigt (12).

Interferon Gamma ist besonders wichtig, da es ist für den Th1 Phänotyp, welcher den Hauptang in arteriosklerotischen Läsionen darstellt, verantwortlich ist. Die Höhe der Konzentrationen von IFN- $\gamma$  hängen von der Stimulation von anderen proinflammatorischen Zytokinen ab. Beispielsweise erhöhen IL-18 und IL-12 die Konzentrationen an IFN- $\gamma$  und beweisen damit die Wichtigkeit der Interaktion zwischen den Zytokinen, welche für die Arteriosklerosebildung verantwortlich ist. Elhage et al. haben anhand einer Apolipoprotein E-Ratte festgestellt, dass die Abwesenheit von IL-18 zu einer Verminderung von arteriosklerotischen Plaques führt und befürworten aufgrund dieser Feststellung den proatherogenetischen Effekt des IL-18. Personen mit einem GCAGT Haplotyp zeigten eine erniedrigte Freisetzung von IL-18 (12, 30, 152-153).

Bei der genauen Untersuchung des IL18 +183A>G Polymorphismus kam man zum Schluss, dass das IL-18 +183G Allel die Präsenz des GCAGT Haplotyps nachweist, während das beim IL-18 +183A Allel nicht der Fall war. Das impliziert, dass Träger des IL-18 +183G Allels eine erniedrigte IL-18 Konzentration aufweisen und vermutlich ein geringeres Risiko haben, arteriosklerotische Läsionen zu entwickeln (154).

Der nächste Mediator, welcher sich als proinflammatorisch auszeichnet ist TNF- $\alpha$ . Dieses Zytokin ist bei der Entstehung von infektiösen bzw. autoimmunentzündlichen Erkrankungen involviert. Sezerniert wird es von T-Zellen und Makrophagen. Seinen Beitrag zur Verstärkung einer Entzündungsreaktion zeigt TNF- $\alpha$  durch die Freisetzung von Adhäsionsmolekülen (ICAM-1, VCAM-1) und Chemokinen (MCP-1, Monozyten Chemoattractant Protein 1). Dieser Mechanismus hat zur Folge, dass die Monozyten vermehrt angezogen werden und sich an die arteriosklerotische Läsion anlagern und diesen Prozess verstärken. Es konnte hier auch anhand von Tiermodellen bewiesen werden, dass eine Apo-E defiziente Ratte auf einen Mangel mit TNF- $\alpha$  mit einer Reduktion der Läsionen reagierte (25, 155-156).

Es wird angenommen, dass dieses Zytokin eine wichtige Rolle bei der Aktivierung der extrinsischen Gerinnungskaskade spielen könnte. Seine prothrombotischen Eigenschaften werden durch den Nachweis der Erhöhung von Tissue Factor, der Blockade von Protein C und der Senkung von t-PA vermutet (15, 17, 132).

Dass die Konzentrationen von TNF- $\alpha$  bei Personen variieren können, hängt mit Genpolymorphismen zusammen. Bezüglich des TNF- $\alpha$  -308G>A Genpolymorphismus konnte eine erhöhte Produktion von TNF- $\alpha$  bei Trägern des -308GG Genotyp verglichen mit dem -308A Allel gefunden werden. Trägern des Polymorphismus TNF- $\alpha$  -308G>A wird ein höheres Risiko zugeschrieben, eine proinflammatorische Reaktion zu entwickeln (25).

Weitere interessante Erkenntnisse bzw. Veränderungen, welche die TNF- $\alpha$  Konzentration an der Stelle 308 betreffen, konnten von El-Shabrawi et al. entdeckt werden. Sie untersuchten Single Nukleotid Polymorphismen (SNP) des Tumornekrose Faktor Alpha Promotors an der Stelle -308G>A und -238G>A. Eine Assoziation zwischen dem erniedrigten Vorkommen des TNF- $\alpha$  -238GA als auch -308GA Genotyps konnte mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von autoimmunologischen entzündlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Das heißt, ein erhöhtes Risiko, eine intraokulare entzündliche Erkrankung (bei HLA-B-27 positiven Patienten) zu erleiden, wird mit dem Vorliegen des A Allels an der Stelle -238 bzw. 308 in Zusammenhang gebracht (157).

Zu den weiteren wichtigen Mediatoren, welche die Leukozyten zur Läsion anlocken, zählen MCP-1, IL-8 und RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted). Durch den Reiz von Zytokinen, wie z.B. IL-1, IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ , veranlassen die Monozyten oder Endothelzellen die Freisetzung von MCP-1 oder IL-8 (25, 158). MCP-1 spielt gemeinsam mit IL-8 auch beim Gleichgewicht der Homeostase eine Rolle. Durch die synergetische Wirkung dieser zwei Mediatoren wird die Tissue Factor Produktion stimuliert und ein prothrombotischer Effekt angenommen. Bei einem Tierexperiment konnte der Einfluss auf die Arteriosklerose von IL-8 bewiesen werden. Es wurde eine verringerte Bildung von arteriosklerotischen Plaques bei Ratten gesehen, sobald ein Mangel an IL-8 induziert wurde (11, 159-162).

Dass IL-8 und MCP-1 Genpolymorphismen einen Einfluss auf die Arterioskleroseentstehung haben können, wurde auch hier erforscht. Eine A zu G Substitution an der Stelle -2518 konnte mit einer Veränderung der MCP-1 Expression in Verbindung gebracht werden. Es wurde nach einer Stimulation mit IL-1 $\beta$  eine signifikant erhöhte Expression von MCP-1 bei Personen mit dem -2518G Allel im Vergleich zu -2518A festgestellt (28). Dauerhaft erhöhte

Konzentrationen an IL-8 sind bei einer chronischen Magenentzündung nachweisbar. Bei der Untersuchung des -251A>T Allels konnte eine signifikant höhere Transkriptionsrate beim -251T im Vergleich zum -251A Allel gemessen werden (23).

Zuletzt zählt auch RANTES zu den primären Zytokin- bzw. Chemokinmustern, welches eine essentielle Rolle bei der Entstehung der inflammatorischen Reaktion bei der Arteriosklerose spielt. RANTES wird von den T-Zellen produziert und fördert die Anhaftung von Monozyten an die Endothelwand und gehört somit zu den proinflammatorischen Chemokinen (163-164). Hier zeigt auch ein Tierexperiment, dass eine Reduktion von Arteriosklerose in Tieren erzielt werden konnte, wenn man Mäuse mit dem Antagonisten Met-RANTES behandelte (165).

Ein SNP in der Promoter Region des RANTES Gens (CCL-5), gekennzeichnet durch eine G zu A Substitution an der Position -403, konnte ebenfalls nachgewiesen werden (26). Bei Zellen, welche eine -403A Variante hatten, wurde eine erhöhte Transkription von RANTES beobachtet (154).

Abschließend ist es wichtig zu erwähnen, dass die untersuchten Polymorphismen einen wesentlichen Einfluss auf die Höhe der Konzentrationen von Zytokinen bzw. Chemokinen haben. Eine mögliche Erklärung für den Pathomechanismus, welcher chronisch inflammatorische Krankheiten auslöst und weshalb Individuen trotz gleicher Umwelteinflüsse ein unterschiedliches Ansprechen auf Reize haben, könnten Genpolymorphismen liefern. Auch wenn die untersuchten Genpolymorphismen keine Hauptrisikofaktoren für die retinale Zentralvenenthrombose darstellen, konnte man mit einer Literaturrecherche deren Einfluss bei der Entstehung von anderen Krankheiten in Verbindung bringen. Es ist durchaus möglich, dass andere, hier nicht behandelte Zytokin- bzw. Chemokingenpolymorphismen, als Hauptrisikofaktoren für die Thrombose der Zentralvene verantwortlich sind.

### 3 Material und Methoden

An der vorliegenden Studie nahmen 315 Patienten mit retinaler Zentralvenenthrombose und 335 Kontrollprobanden teil. Alle Teilnehmer waren kaukasischer Abstammung und unterzeichneten vor Einschluss in die Studie eine Einverständniserklärung. Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz hatte vorher ein positives Votum für die Durchführung der Studie abgegeben. Bei allen Teilnehmern wurde eine umfassende ophthalmologische Untersuchung durchgeführt, welche die Bestimmung der zentralen Sehschärfe, eine Spaltlampenuntersuchung sowie die genaue Beurteilung des Augenhintergrundes beinhaltete.

Die Diagnose einer retinalen Zentralvenenthrombose wurde gestellt, wenn sich bei der Fundusuntersuchung eine Papillenschwellung, Dilatation und Tortuositas der retinalen Venen sowie intraretinale Blutungen in allen vier Quadranten zeigten. Patienten mit einer retinalen Zentralvenenthrombose im Rahmen einer Vaskulitis waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Die Kontrollgruppe wurde aus Patienten, die an der Universitäts-Augenklinik Graz stationär zur Therapie aufgenommen worden waren, rekrutiert. Die überwiegende Mehrheit dieser Personen wurde wegen einer Katarakt oder eines Glaukoms behandelt. Als Ausschlusskriterien galten für die Kontrollgruppe der Nachweis eines retinalen Gefäßverschlusses oder eine positive Anamnese auf eine der folgenden Erkrankungen: tiefe Beinvenenthrombose, Pulmonalarterienembolie, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult.

Ein systolischer Blutdruck  $\geq 140$ mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 90$ mmHg bzw. die gegenwärtige Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten wurden als Kriterien für eine arterielle Hypertonie definiert. Personen wurden als Diabetiker eingestuft, wenn ein insulinpflichtiger Diabetes vorlag oder ein nicht-insulinpflichtiger Diabetes mit oralen Antidiabetika therapiert wurde. Abhängig von den Rauchgewohnheiten erfolgte eine Unterteilung in Nicht-Raucher oder Raucher. Eine Hypercholesterinämie wurde als solche definiert,

wenn eine Einnahme von blutfettsenkenden Medikamenten bestand und/oder ein Nüchterncholesterinwert über 200mg/dl im Plasma gemessen wurde.

Ein standardisierter Fragebogen wurde verwendet, um Informationen bezüglich der Einnahme von Medikamenten und dem Vorliegen von Vorerkrankung, wie z.B. einer tiefen Venenthrombose, einer Pulmonalarterienembolie, eines Myokardinfarkts oder eines zerebralen Insults, zu erfassen.

### **3.1 Genetik**

Folgende Kriterien lagen der Auswahl der Genpolymorphismuskandidaten zugrunde:

- Assoziation des Polymorphismus mit der Genexpression oder der Aktivität des Genproduktes.
- Nachgewiesene Bedeutung des Genproduktes an entzündungsfördernden oder –hemmenden Prozessen.
- Minor Allel-Frequenz  $\geq 5\%$ .
- Bislang keine Daten für den zu untersuchenden Genpolymorphismus als möglichen Risikofaktor für die retinale Zentralvenenthrombose aufliegend.

Genomische DNA wurde aus Vollblut mittels Standardmethoden isoliert und bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert. Die Genotypen der vorher genannten Polymorphismen wurden mit sogenannten "5'-Exonuclease Assays" (TaqMan Assays) bestimmt. Für das Design und die Produktion der Primer und der Sonden wurde das "Assay-by-design" Service der Firma Applied Biosystems herangezogen. Die Sequenzen der Primer und der Sonden sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Endpunktfluoreszenz der einzelnen Reaktionsansätze wurde in eine Exceltabelle übertragen und als Streudiagramm ausgewertet. Zur Qualitätskontrolle wurden negative Proben (Wasser statt DNA) mitanalysiert. Bei insgesamt 50 Proben wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt, wobei sich keine abweichenden Genotypen zeigten.

**Tabelle 5: Sequenzen der Primer und Sonden**

Polymorphismus	Primer/Probe	Sequence
IL-1B -511C>T	forward primer	GAGGCTCCTGCAATTGACAGA
	reverse primer	TCTCTACCTTGGGTGCTGTTCT
	C probe	VIC-CTGCCTCGGGAGCT-NFQ
	T probe	FAM-CTGCCTCAGGAGCT-NFQ
IL-1RN 1018T>C	forward primer	CCGGTGAGCCCTAAGTCTAAGATAG
	reverse primer	GCCCTTCAGACCTCATTGTTGACA
	T probe	VIC-AAAATGGACCTGATGCTAT-NFQ
	G probe	FAM-AATGGACCTGGTGCTAT-NFQ
IL-4 -584C>T	forward primer	GACCTGTCCTTCTCAAACACCTAA
	reverse primer	GGCAGAATAACAGGCAGACTCT
	C probe	VIC-CATTGTCCCCCAGTGCT-NFQ
	T probe	FAM-CATTGTTCCCCCAGTGCT-NFQ
IL-6 -174G>C	forward primer	GACGACCTAAGCTGCACTTTTC
	reverse primer	GGGCTGATTGGAAACCTTATTAAGATTG
	G probe	VIC-CCTTTAGCATCGCAAGAC-NFQ
	C probe	FAM-CCTTTAGCATGGCAAGAC-NFQ
IL-10 -592C>A	forward primer	GGTAAAGGAGCCTGGAACACATC
	reverse primer	GCCCTTCCATTTTACTTTCCAGAGA
	C probe	VIC-CCCGCCTGTCCTGTAG-NFQ
	A probe	FAM-CCGCCTGTACTGTAG-NFQ
IL-18 +183A>G	forward primer	AGCTGAGTGTAGTGACGCATG
	reverse primer	CTCCTGCCTCAGCCTCTTG
	A probe	VIC-CCTCAATCCCAGCTACT-NFQ
	G probe	FAM-CTCAATCCCGGCTACT-NFQ
TNF -308G>A	forward primer	CCAAAAGAAATGGAGGCAATAGGTT
	reverse primer	GGACCCTGGAGGCTGAAC
	G probe	VIC-CCCGTCCCCATGCC-NFQ
	A probe	FAM-CCCGTCCCTCATGCC-NFQ

Polymorphismus	Primer/probe	Sequenz
CCL2 -2518A>G	forward primer	GGAGGGCATCTTTTCTTGACAGA
	reverse primer	GGAAGGTGAAGGGTATGAATCAGAA
	A probe	VIC-CAGACAGCTATCACTTT-NFQ
	G probe	FAM-AGACAGCTGTCACCTTT-NFQ
IL-8 -251A>T	Assay-on-demand (C__11748116_10)	<b>Assay wurde von Applied Biosystems zur Verfügung gestellt</b>
CCL5 -403G>A	forward primer	ACTGAGTCTTCAAAGTTCCTGCTT
	reverse primer	GAGGACCCTCCTCAATAAAACACTTTATAAAT
	G probe	VIC-CATTACAGATCTTACCTCCTTT-NFQ
	A probe	FAM-CATTACAGATCTTATCTCCTTT-NFQ

### 3.2 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde unter der Anwendung von SPSS Software (SPSS, Version 16.0, Chicago, Illinois) durchgeführt. Kontinuierliche Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angeführt. Mittelwerte wurden unter der Verwendung des t-Test verglichen. Häufigkeitsdaten wurden unter der Verwendung eines  $\chi^2$ -Test verglichen. Die Odds Ratio (OR) und das 95% Konfidenzintervall (KI) wurden mittels einer logistischen Regression berechnet. Die Genotypen wurden unter einer Annahme eines kodominanten Effektes (Wildtyp=0, heterozygoter Träger des mutierten Allels=1, homozygoter Träger der mutierten Allele=2) kodiert. Das Kriterium statistischer Signifikanz war  $p < 0,05$ . Die statistische Power wurde unter der Verwendung von PS Power und Sample Size Calculation Software Version 2.1.30 [Dupont WD, Plummer WD: PS power and Sample Size Program available for free on the Internet. Controlled Clin Trials. 1997; 18:274] bestimmt.

## 4 Ergebnisse

An der vorliegenden Studie nahmen 315 Patienten mit retinaler Zentralvenenthrombose (169 [53,7%] Frauen) und 335 Kontrollteilnehmer (199 [59,4%] Frauen) teil. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Zentralvenenthrombose lag bei  $67,2 \pm 15$  Jahre (Intervall: 17-93 Jahre) und  $69,1 \pm 13,3$  Jahre (Intervall: 21-93 Jahre) in der Kontrollgruppe.

Tabelle 6 gibt die Verteilung der Risikofaktoren in beiden Gruppen wieder. Die Prävalenz von arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus und Nikotinabusus waren in der Gruppe mit retinalen Zentralvenenthrombosen signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die Prävalenz der Hypercholesterinämie unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 7 gibt die Genotypenverteilungen und Allelfrequenzen der zehn untersuchten Polymorphismen wieder. Diese unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Da in manchen Studien darauf hingewiesen worden war, dass jüngere Patienten mit retinaler Zentralvenenthrombose ein anderes Risikoprofil zeigen als Patienten nach dem 50. Lebensjahr, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, die nur jene Patienten beinhaltete, die zum Zeitpunkt der retinalen Zentralvenenthrombose jünger als 50 Jahre waren. Es zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied in der Genotypenverteilung verglichen mit der Kontrollgruppe ( $p > 0,05$ ).

In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse konnte nachgewiesen werden, dass die Präsenz von arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus und Nikotinabusus, jedoch keiner der untersuchten Genpolymorphismen, mit einem erhöhten Risiko für eine retinale Zentralvenenthrombose assoziiert war (Tabelle 8).

Auf einem Signifikanzniveau von 0,05 hat die aktuelle Studie eine statistische Power von 0,8 um eine Odds Ratio von 1,6 (IL-1 $\beta$  -511T, IL-4 584T, IL-10 -592A, IL-18 183G, TNF- $\alpha$  -308A, CCL-2 -2518G, CCL-5 -403A), 1,7 (IL-1RN 1018C, IL-6 -174C) und 1,9 (IL-8 -251T) für die retinale Zentralvenenthrombose nachzuweisen.

**Tabelle 6: Verteilung der Risikofaktoren in beiden Gruppen**

	Patienten mit retinaler Zentral- venenthrombose (n = 315)	Kontrollgruppe (n = 335)	p-Wert
Frauen	169 (53,7%)	199 (59,4%)	0,14
Mittleres Alter	67,2 ± 15,0	69,1 ± 13,3	0,09
Arterieller Hypertonus	211 (67,0%)	175 (52,2%)	<0,001
Diabetes mellitus	53 (16,8%)	21 (6,3%)	<0,001
Hypercholesterinämie	228 (72,4%)	247 (73,7%)	0,70
Raucher	101 (32,1%)	79 (23,6%)	0,02

**Tabelle 7: Genotypenverteilung und Allelfrequenzen der 10 untersuchten Polymorphismen**

Polymorphismus	Genotypen	Patienten mit retinaler Zentral- venenthrombose	Kontrollgruppe	p-Wert
IL-1B -511C>T (rs16944)	CC	146 (46,3%)	152 (45,4%)	0,97
	CT	139 (44,1%)	150 (44,8%)	
	TT	30 (9,5%)	33 (9,9%)	
	T Allelfrequenz	0,316	0,322	0,80
IL-1RN 1018T>C (rs4251961)	TT	110 (34,9%)	136 (40,6%)	0,33
	TC	162 (51,4%)	156 (46,6%)	
	CC	43 (13,7%)	43 (12,8%)	
	C Allelfrequenz	0,394	0,361	0,28
IL-4 -584C>T (rs2243250)	CC	226 (71,7%)	236 (70,4%)	0,93
	CT	82 (26,0%)	91 (27,2%)	
	TT	7 (2,2%)	8 (2,4%)	
	T Allelfrequenz	0,152	0,160	0,72
IL-6 -174G>C (rs1800795)	GG	115 (36,9%)	108 (32,2%)	0,43
	GC	144 (46,2%)	162 (48,4%)	
	CC	53 (17,0%)	65 (19,4%)	
	C Allelfrequenz	0,401	0,436	0,20
IL-10 -592C>A (rs1800872)	CC	185 (58,7%)	173 (51,6%)	0,19
	CA	108 (34,3%)	134 (40,0%)	
	AA	22 (7,0%)	28 (8,4%)	
	A Allelfrequenz	0,241	0,284	0,08
IL-18 +183A>G (rs5744292)	AA	182 (57,8%)	188 (56,1%)	0,20
	AG	122 (38,7%)	125 (37,3%)	
	GG	11 (3,5%)	22 (6,6%)	
	G Allelfrequenz	0,229	0,252	0,32

TNF -308G>A (rs1800629)	GG	222 (70,5%)	234 (69,9%)	0,98
	GA	88 (27,9%)	96 (28,7%)	
	AA	5 (1,6%)	5 (1,5%)	
	A Allelfrequenz	0,156	0,158	0,90
CCL2 -2518A>G (rs1024611)	AA	194 (61,6%)	192 (57,3%)	0,54
	AG	109 (34,6%)	128 (38,2%)	
	GG	12 (3,8%)	15 (4,5%)	
	G Allelfrequenz	0,211	0,236	0,29
IL-8 -251A>T (rs4073)	AA	55 (17,5%)	77 (23,0%)	0,16
	AT	156 (49,5%)	163 (48,7%)	
	TT	104 (33,0%)	95 (28,4%)	
	T Allelfrequenz	0,578	0,527	0,07
CCL5 -403G>A (rs2107538)	GG	212 (67,5%)	221 (66,0%)	0,80
	GA	86 (27,4%)	99 (29,6%)	
	AA	16 (5,1%)	15 (4,5%)	
	A Allelfrequenz	0,188	0,193	0,83

**Tabelle 8: Multivariate logistische Regressionsanalyse**

Risikofaktor	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Arterieller Hypertonus	1,75	1,26 – 2,44	0,001
Diabetes mellitus	2,52	1,46 – 4,35	0,001
Raucher	1,57	1,09 – 2,25	0,016
IL-1B -511T	0,97	0,76 – 1,24	0,80
IL-1RN 1018C	1,14	0,89 – 1,44	0,30
IL-4 -584T	0,92	0,67 – 1,26	0,61
IL-6 -174C	0,88	0,70 – 1,11	0,29
IL-10 -592A	0,80	0,62 – 1,03	0,08
IL-18 +183G	0,90	0,68 – 1,18	0,43
TNF -308A	1,00	0,72 – 1,39	0,99
CCL2 -2518G	0,85	0,65 – 1,13	0,27
IL-8 -251T	1,21	0,97 – 1,52	0,10
CCL5 -403A	0,98	0,74 – 1,29	0,88

## 5 Diskussion

Retinale Zentralvenenthrombosen stellen eine häufige Ursache für eine Visusminderung bei Patienten nach dem 50. Lebensjahr dar. Nach der diabetischen Retinopathie handelt es sich bei der retinalen Venenthrombose um die zweithäufigste Netzhautgefäßerkrankung. Obwohl bereits eine Vielzahl von Risikofaktoren für die retinale Zentralvenenthrombose identifiziert werden konnte, können jedoch nicht alle Fälle durch diese Faktoren vollständig erklärt werden. Die Identifizierung von neuen Risikofaktoren erscheint unter diesen Gesichtspunkten als wesentlich. In Anbetracht der Bedeutung von Atherosklerose in der Pathogenese der Erkrankung sind Genpolymorphismen, die die Expression von Zytokinen, welche eine bedeutende Rolle in der Atherogenese spielen, plausible Kandidaten als Risikofaktoren. Dies umso mehr, da manche dieser Zytokine auch einen wesentlichen Einfluss auf die Aktivierung der Blutgerinnung und/oder die Fibrinolyse haben. Die zu untersuchenden Genpolymorphismen wurden weiters nach strengen Kriterien, wie sie im Methodenteil dargestellt sind, sorgfältig ausgesucht.

Obwohl eine relativ große Gruppe von Patienten mit retinaler Zentralvenenthrombose untersucht wurde, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Genotypenverteilung sowie den Allelfrequenzen zwischen Patienten mit retinaler Zentralvenenthrombose und der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse entsprechen auch jenen, die bereits vorher in einer Studie mit Patienten mit retinalen Astvenenthrombosen erhoben werden konnte (154).

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist die hohe statistische Power, die es ermöglichte, eine durch die Genpolymorphismen bedingte starke Risikoerhöhung auszuschließen. Es sollte jedoch bedacht werden, dass auch noch andere Polymorphismen bzw. Haplotypen der untersuchten Zytokine existieren. Daher ist nicht auszuschließen, dass andere Genpolymorphismen dieser Zytokine mit dem Auftreten einer retinalen Zentralvenenthrombose assoziiert sein könnten. Fortführende Studien sind diesbezüglich erforderlich.

Weiters muss darauf hingewiesen werden, dass die Expression von Zytokinen nicht nur durch Genvarianten, sondern auch z.B. durch andere Zytokine beeinflusst werden kann. So konnte gezeigt werden, dass IL-4 die Expression von MCP-1 mitbestimmt (138-141). Ebenso muss betont werden, dass unsere Ergebnisse in einer Population kaukasischer Abstammung erhoben wurden und somit auch nur für diese Ethnie gelten können. Studien in anderen Ethnien fehlen bislang.

Im Einklang mit der bisherigen Literatur konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit von arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus signifikant höher als in der Kontrollgruppe war. Es ist somit für diese Patientengruppe wesentlich, eine optimale Einstellung der Blutdruck- und Blutzuckerwerte zu erzielen. Der Patient muss diesbezüglich eingehend aufgeklärt werden. Durch diese Maßnahmen soll sowohl die Häufigkeit des Befalls am anderen Auge als auch die begleitende kardiovaskuläre Komorbidität gesenkt werden.

Für die Zukunft könnte es sich darüber hinaus als nützlich erweisen, Genvarianten, die mit dem arteriellen Hypertonus und/oder einem Diabetes mellitus vergesellschaftet sind, bei Patienten mit retinaler Zentralvenenthrombose zu untersuchen.

Zusammenfassend weisen die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass keiner der untersuchten Genpolymorphismen einen bedeutenden Risikofaktor für die retinale Zentralvenenthrombose darstellt.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Weger M, Stanger O, Deutschmann H, Temmel W, Renner W, Schmut O, et al. Hyperhomocyst(e)inemia and MTHFR C677T genotypes in patients with central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002 Apr;240(4):286-90.
2. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1996 May;114(5):545-54.
3. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008 May;126(5):692-9.
4. McGimpsey SJ, Woodside JV, Cardwell C, Cahill M, Chakravarthy U. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2009 Sep;116(9):1778-87 e1.
5. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Insulin resistance, haemostatic and inflammatory markers and coronary heart disease risk factors in Type 2 diabetic men with and without coronary heart disease. *Diabetologia*. 2004 Sep;47(9):1557-65.
6. Blice JB BG. Retinal vascular occlusive disease. In: Spaide RF (ed). *Diseases of the Retina and the Vitreous*. Philadelphia: WB Saunders; 1994.:109-27,.
7. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina*. 1981;1(1):27-55.
8. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Oct;19(10):2364-7.
9. Young JL, Libby P, Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2002 Oct;88(4):554-67.
10. Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, Fishbein MC, Kubo N, Cheroutre H, et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient Mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res*. 2002 May 31;90(10):1064-71.
11. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica*. 2000 Sep;85(9):967-72.
12. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon-gamma. *Circ Res*. 2002 Feb 8;90(2):E34-8.
13. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost*. 2005 Aug;94(2):362-5.
14. Neumann FJ, Ott I, Marx N, Luther T, Kenngott S, Gawaz M, et al. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Dec;17(12):3399-405.
15. van der Poll T, Buller HR, ten Cate H, Wortel CH, Bauer KA, van Deventer SJ, et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med*. 1990 Jun 7;322(23):1622-7.
16. Noguchi T, Noguchi M, Masubuchi H, Seki T, Ariga T. IL-1beta down-regulates tissue-type plasminogen activator by up-regulating low-density lipoprotein receptor-related protein in AML 12 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Oct 19;288(1):42-8.
17. Ulfhammer E, Larsson P, Karlsson L, Hrafnkelsdottir T, Bokarewa M, Tarkowski A, et al. TNF-alpha mediated suppression of tissue type plasminogen activator expression in vascular endothelial cells is NF-kappaB- and p38 MAPK-dependent. *J Thromb Haemost*. 2006 Aug;4(8):1781-9.
18. Hart PH, Burgess DR, Vitti GF, Hamilton JA. Interleukin-4 stimulates human monocytes to produce tissue-type plasminogen activator. *Blood*. 1989 Sep;74(4):1222-5.

19. Ramani M, Ollivier V, Khechai F, Vu T, Ternisien C, Bridey F, et al. Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced tissue factor mRNA production by human monocytes. *FEBS Lett.* 1993 Nov 8;334(1):114-6.
20. Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Gattone M, Pezzini A, Assanelli D, Lorenzet R, et al. Polymorphisms of the interleukin-1beta gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Jan;25(1):222-7.
21. Reiner AP, Wurfel MM, Lange LA, Carlson CS, Nord AS, Carty CL, et al. Polymorphisms of the IL1-receptor antagonist gene (IL1RN) are associated with multiple markers of systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Jul;28(7):1407-12.
22. Gibson AW, Edberg JC, Wu J, Westendorp RG, Huizinga TW, Kimberly RP. Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2001 Mar 15;166(6):3915-22.
23. Lee WP, Tai DI, Lan KH, Li AF, Hsu HC, Lin EJ, et al. The -251T allele of the interleukin-8 promoter is associated with increased risk of gastric carcinoma featuring diffuse-type histopathology in Chinese population. *Clin Cancer Res.* 2005 Sep 15;11(18):6431-41.
24. Lin MT, Storer B, Martin PJ, Tseng LH, Gooley T, Chen PJ, et al. Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2003 Dec 4;349(23):2201-10.
25. Louis E, Franchimont D, Piron A, Gevaert Y, Schaaf-Lafontaine N, Roland S, et al. Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF-alpha production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. *Clin Exp Immunol.* 1998 Sep;113(3):401-6.
26. Nickel RG, Casolaro V, Wahn U, Beyer K, Barnes KC, Plunkett BS, et al. Atopic dermatitis is associated with a functional mutation in the promoter of the C-C chemokine RANTES. *J Immunol.* 2000 Feb 1;164(3):1612-6.
27. Rosenwasser LJ, Borish L. Promoter polymorphisms predisposing to the development of asthma and atopy. *Clin Exp Allergy.* 1998 Nov;28 Suppl 5:13-5; discussion 26-8.
28. Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999 Jun 7;259(2):344-8.
29. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest.* 1998 Oct 1;102(7):1369-76.
30. Tiret L, Godefroy T, Lubos E, Nicaud V, Tregouet DA, Barbaux S, et al. Genetic analysis of the interleukin-18 system highlights the role of the interleukin-18 gene in cardiovascular disease. *Circulation.* 2005 Aug 2;112(5):643-50.
31. Hoffmann SC, Stanley EM, Darrin Cox E, Craighead N, DiMercurio BS, Koziol DE, et al. Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine production in anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes. *Transplantation.* 2001 Oct 27;72(8):1444-50.
32. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost.* 2010 May 12.
33. Brown G. Central retinal vein obstruction: diagnosis and management. In: Reinicke RD (ed) 1985 *Ophthalmol Annual* 1: 65 - 97]

34. Liebreich R. Ophthalmologische Notizen 3. Apoplexia retinae. Graefes Arch 1855:Ophthalmol 1:346-51.
35. Michel vJ. Die spontane Thrombose der Vena centralis des Opticus. Graefes Arch 1878:Ophthalmol 24:37-70
36. Stojakovic T, Scharnagl H, Marz W, Winkelmann BR, Boehm BO, Schmut O. Low density lipoprotein triglycerides and lipoprotein(a) are risk factors for retinal vascular occlusion. Clin Chim Acta. 2007 Jul;382(1-2):77-81.
37. Dithmar S, Hansen LL, Holz FG. [Retinal vein occlusions]. Ophthalmologe. 2003 Jul;100(7):561-77; quiz 78.
38. Dithmar S., Hansen L.L., F.G. H. Venöse retinale Verschlüsse. Ophthalmologie 7 2003. 2003 100:562.
39. Hansen LL. [Treatment possibilities of central retinal vein occlusion]. Ophthalmologe. 1994 Feb;91(1):131-45.
40. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology. 2010 Feb;117(2):313-9 e1.
41. David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. Ophthalmologica. 1988;197(2):69-74.
42. Fong AC, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. Surv Ophthalmol. 1993 May-Jun;37(6):393-417.
43. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. Am J Ophthalmol. 1994 Apr 15;117(4):429-41.
44. Elman MJ, Bhatt AK, Quinlan PM, Enger C. The risk for systemic vascular diseases and mortality in patients with central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 1990 Nov;97(11):1543-8.
45. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol. 2001 Jan;131(1):61-77.
46. McGrath MA, Wechsler F, Hunyor AB, Penny R. Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. Arch Intern Med. 1978 Feb;138(2):216-20.
47. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, Blair N, Burton TC, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. Ophthalmology. 1998 May;105(5):765-71.
48. Kanski JJ. Lehrbuch und Atlas Klinische Ophthalmologie. 6, aktualisierte und erweiterte Auflage, Urban und Fischer Verlag, München - Jena 2008 SS 984
49. Singh Hayreh S, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural History of Visual Outcome in Central Retinal Vein Occlusion. Ophthalmology. 2010 Aug 17.
50. Guyer DR. Retina-Vitreous-Macula. Verlag Saunders, Philadelphia. 1999:SS 1502.
51. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1990;228(3):201-17.
52. A. M. Jousseaume TWG, B. Kirchhof, S. J. Ryan Retinal Vascular Disease. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg 2007:SS 778.
53. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.

54. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Nov 16;333(20):1301-7.
55. Breslow JL. Cardiovascular disease burden increases, NIH funding decreases. *Nat Med.* 1997 Jun;3(6):600-1.
56. Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med.* 1997 Nov 6;337(19):1360-9.
57. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA.* 1993 Jun 16;269(23):3015-23.
58. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science.* 1973 Jun 29;180(93):1332-9.
59. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1976 Aug 19;295(8):420-5.
60. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1976 Aug 12;295(7):369-77.
61. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993 Apr 29;362(6423):801-9.
62. Ross R. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherosclerosis: a problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Arteriosclerosis.* 1981 Sep-Oct;1(5):293-311.
63. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999 Nov;138(5 Pt 2):S419-20.
64. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1997 Dec 1;100(11):2680-90.
65. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994 May;89(5):2462-78.
66. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis.* 1986 Mar-Apr;6(2):131-8.
67. van der Wal AC, Das PK, Bentz van de Berg D, van der Loos CM, Becker AE. Atherosclerotic lesions in humans. In situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. *Lab Invest.* 1989 Aug;61(2):166-70.
68. Libby P RR. Cytokines and growth regulatory molecules. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease.* Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, . 1996:585-94. .
69. Raines EW RM, Ross R. . The role of macrophages. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease.* Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven,. 1996: 539-55. .
70. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999 Jan 14;340(2):115-26.
71. Ribeau-deau-Saindelle F, Glacet-Bernard A, Lelong F, Coscas G, Soubrane G. [Retinal vein occlusion and lipoprotein (a)]. *J Fr Ophtalmol.* 1998 Apr;21(4):245-50.

72. Marz W, Scharnagl H, Winkler K, Tiran A, Nauck M, Boehm BO, et al. Low-density lipoprotein triglycerides associated with low-grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation*. 2004 Nov 9;110(19):3068-74.
73. Florian Horn. *Biochemie des Menschen 3, grundlegend überarbeitete und erweiterte Auflage*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2005:SS 624.
74. Castella A, Othenin-Girard P. [Familial occlusion of central veins associated with type II familial hyperlipoproteinemia]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1992 May;200(5):346-8.
75. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*. 1997 Aug 22;272(34):20963-6.
76. Khoo JC, Miller E, McLoughlin P, Steinberg D. Enhanced macrophage uptake of low density lipoprotein after self-aggregation. *Arteriosclerosis*. 1988 Jul-Aug;8(4):348-58.
77. Khoo JC, Miller E, Pio F, Steinberg D, Witztum JL. Monoclonal antibodies against LDL further enhance macrophage uptake of LDL aggregates. *Arterioscler Thromb*. 1992 Nov;12(11):1258-66.
78. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996 Jul;16(7):831-42.
79. Morel DW, Hessler JR, Chisolm GM. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *J Lipid Res*. 1983 Aug;24(8):1070-6.
80. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation*. 1997 Nov 18;96(10):3264-5.
81. Han J, Hajjar DP, Febbraio M, Nicholson AC. Native and modified low density lipoproteins increase the functional expression of the macrophage class B scavenger receptor, CD36. *J Biol Chem*. 1997 Aug 22;272(34):21654-9.
82. Stopeck AT, Nicholson AC, Mancini FP, Hajjar DP. Cytokine regulation of low density lipoprotein receptor gene transcription in HepG2 cells. *J Biol Chem*. 1993 Aug 15;268(23):17489-94.
83. Hajjar DP, Haberland ME. Lipoprotein trafficking in vascular cells. Molecular Trojan horses and cellular saboteurs. *J Biol Chem*. 1997 Sep 12;272(37):22975-8.
84. Carew TE, Schwenke DC, Steinberg D. Antiatherogenic effect of probucol unrelated to its hypocholesterolemic effect: evidence that antioxidants in vivo can selectively inhibit low density lipoprotein degradation in macrophage-rich fatty streaks and slow the progression of atherosclerosis in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Nov;84(21):7725-9.
85. Kita T, Nagano Y, Yokode M, Ishii K, Kume N, Ooshima A, et al. Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Aug;84(16):5928-31.
86. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*. 1996 Mar 23;347(9004):781-6.
87. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 1993 May 20;328(20):1450-6.
88. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med*. 1993 May 20;328(20):1444-9.

89. Reaven PD, Khouw A, Beltz WF, Parthasarathy S, Witztum JL. Effect of dietary antioxidant combinations in humans. Protection of LDL by vitamin E but not by beta-carotene. *Arterioscler Thromb*. 1993 Apr;13(4):590-600.
90. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1969 Jul;56(1):111-28.
91. Mudd SH SF, Levy HL, et al. . The natural history of homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency. 1985;(Am J Hum Genet 37:1-3154Nehler MR, Taylor LM Jr, Porter JM. Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review. *Cardiovasc Surg* 1997;6:559-567).
92. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1997 Jul 24;337(4):230-6.
93. Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: a mini-review. *Clin Chem*. 1995 Jan;41(1):173-6.
94. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest*. 1976 Sep;58(3):731-41.
95. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest*. 1993 Jun;91(6):2873-9.
96. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Oct;17(10):2074-81.
97. Upchurch GR, Jr., Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF, Jr., et al. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem*. 1997 Jul 4;272(27):17012-7.
98. Verhoef P, Stampfer MJ. Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease. *Nutr Rev*. 1995 Oct;53(10):283-8.
99. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*. 2005 Jun;93(6):1021-6.
100. Fowler B. [Homocystein--an independent risk factor for cardiovascular and thrombotic diseases]. *Ther Umsch*. 2005 Sep;62(9):641-6.
101. Chobanian AV DV. Renin angiotensin system and atherosclerotic vascular disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol 1 Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996::237-42.
102. Swei A, Lacy F, DeLano FA, Schmid-Schonbein GW. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat. *Hypertension*. 1997 Dec;30(6):1628-33.
103. Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertens Res*. 1995 Jun;18(2):87-98.
104. Herbert Lenz-Polster SK. *Basislehrbuch Innere Medizin 4. Auflage 2008* Urban und Fischer Verlag 1376 Seiten.
105. Eckel RH, Wassef M, Chait A, Sobel B, Barrett E, King G, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation*. 2002 May 7;105(18):e138-43.
106. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003 Sep 30;108(13):1655-61.
107. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Mar;11(1):61-74.

108. Chern S, Magargal LE, Annesley WH. Central retinal vein occlusion associated with drusen of the optic disc. *Ann Ophthalmol.* 1991 Feb;23(2):66-9.
109. Galvin R, Sanders MD. Peripheral retinal haemorrhages with papilloedema. *Br J Ophthalmol.* 1980 Apr;64(4):262-6.
110. Kirkham TH, Wrigley PF, Holt JM. Central retinal vein occlusion complicating iron deficiency anaemia. *Br J Ophthalmol.* 1971 Nov;55(11):777-80.
111. Arend O, Remky A, Jung F, Kiesewetter H, Reim M, Wolf S. Role of rheologic factors in patients with acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1996 Jan;103(1):80-6.
112. Fong AC, Schatz H, McDonald HR, Burton TC, Maberley AL, Joffe L, et al. Central retinal vein occlusion in young adults (papillophlebitis). *Retina.* 1992;12(1):3-11.
113. Wiek J, Schade M, Wiederholt M, Arntz HR, Hansen LL. Haemorheological changes in patients with retinal vein occlusion after isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol.* 1990 Nov;74(11):665-9.
114. Fegan CD. Central retinal vein occlusion and thrombophilia. *Eye (Lond).* 2002 Jan;16(1):98-106.
115. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005 Jul-Aug;36(4):336-9.
116. Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J.* 2008 Dec;38(12):904-10.
117. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol.* 2009 Sep;127(9):1115-28.
118. Wroblewski JJ, Wells JA, 3rd, Adamis AP, Buggage RR, Cunningham ET, Jr., Goldbaum M, et al. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2009 Apr;127(4):374-80.
119. Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter JS, et al. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2009 Feb;147(2):298-306.
120. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2009 Apr;93(4):452-6.
121. Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer TC, Kook D, Hofer A, Strauss RW, et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina.* 2007 Oct;27(8):1004-12.
122. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117(6):1124-33 e1.
123. Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, Fossen K, Haugstad M, Helgesen OH, et al. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study. *Am J Ophthalmol.* 2010 Sep;150(3):310-4.
124. Rouvas A, Petrou P, Vergados I, Pechtasides D, Liarakos V, Mitsopoulou M, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for treatment of central retinal vein occlusion: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Dec;247(12):1609-16.

125. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology*. 1995 Oct;102(10):1425-33.
126. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1984 Sep 15;98(3):271-82.
127. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Servais GE, Perkins ES. Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(4):281-96.
128. Palmer H, Libby P. Interferon-beta. A potential autocrine regulator of human vascular smooth muscle cell growth. *Lab Invest*. 1992 Jun;66(6):715-21.
129. Frostegard A, Courtois S, Ramisse V, Clerc S, Bernillon D, Le Gall F, et al. Quantification of bias related to the extraction of DNA directly from soils. *Appl Environ Microbiol*. 1999 Dec;65(12):5409-20.
130. Ushio S, Namba M, Okura T, Hattori K, Nukada Y, Akita K, et al. Cloning of the cDNA for human IFN-gamma-inducing factor, expression in *Escherichia coli*, and studies on the biologic activities of the protein. *J Immunol*. 1996 Jun 1;156(11):4274-9.
131. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. IFN-gamma deficiency exerts gender-specific effects on atherogenesis in apolipoprotein E-/- mice. *J Interferon Cytokine Res*. 2002 Jun;22(6):661-70.
132. Conway EM, Rosenberg RD. Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cells. *Mol Cell Biol*. 1988 Dec;8(12):5588-92.
133. Stouthard JM, Levi M, Hack CE, Veenhof CH, Romijn HA, Sauerwein HP, et al. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost*. 1996 Nov;76(5):738-42.
134. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996 Mar 15;87(6):2095-147.
135. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, Wada H, Saito K, Iwakura Y, et al. Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Apr 1;23(4):656-60.
136. Devlin CM, Kuriakose G, Hirsch E, Tabas I. Genetic alterations of IL-1 receptor antagonist in mice affect plasma cholesterol level and foam cell lesion size. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 30;99(9):6280-5.
137. Isoda K, Sawada S, Ishigami N, Matsuki T, Miyazaki K, Kusuhara M, et al. Lack of interleukin-1 receptor antagonist modulates plaque composition in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Jun;24(6):1068-73.
138. Iademarco MF, Barks JL, Dean DC. Regulation of vascular cell adhesion molecule-1 expression by IL-4 and TNF-alpha in cultured endothelial cells. *J Clin Invest*. 1995 Jan;95(1):264-71.
139. Barks JL, McQuillan JJ, Iademarco MF. TNF-alpha and IL-4 synergistically increase vascular cell adhesion molecule-1 expression in cultured vascular smooth muscle cells. *J Immunol*. 1997 Nov 1;159(9):4532-8.
140. Conrad DJ, Kuhn H, Mulkins M, Highland E, Sigal E. Specific inflammatory cytokines regulate the expression of human monocyte 15-lipoxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Jan 1;89(1):217-21.
141. Walch L, Massade L, Dufilho M, Brunet A, Rendu F. Pro-atherogenic effect of interleukin-4 in endothelial cells: modulation of oxidative stress, nitric oxide and monocyte chemoattractant protein-1 expression. *Atherosclerosis*. 2006 Aug;187(2):285-91.
142. Davenport P, Tipping PG. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Pathol*. 2003 Sep;163(3):1117-25.
143. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol*. 1990;8:253-78.

144. Romano M, Sironi M, Toniatti C, Polentarutti N, Fruscella P, Ghezzi P, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity*. 1997 Mar;6(3):315-25.
145. Amrani DL. Regulation of fibrinogen biosynthesis: glucocorticoid and interleukin-6 control. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1990 Oct;1(4-5):443-6.
146. Stirling D, Hannant WA, Ludlam CA. Transcriptional activation of the factor VIII gene in liver cell lines by interleukin-6. *Thromb Haemost*. 1998 Jan;79(1):74-8.
147. Reitsma PH, Rosendaal FR. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *J Thromb Haemost*. 2004 Apr;2(4):619-22.
148. Weger M, Steinbrugger I, Haas A, Marz W, El-Shabrawi Y, Weger W, et al. Role of the interleukin-6 -174 G>C gene polymorphism in retinal artery occlusion. *Stroke*. 2005 Feb;36(2):249-52.
149. Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, et al. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol*. 1991 May 15;146(10):3444-51.
150. de Craen AJ, Posthuma D, Remarque EJ, van den Biggelaar AH, Westendorp RG, Boomsma DI. Heritability estimates of innate immunity: an extended twin study. *Genes Immun*. 2005 Mar;6(2):167-70.
151. Weger M, Steinbrugger I, El-Shabrawi Y, Wegscheider BJ, Weger W, Renner W, et al. Haplotype-tagging interleukin-10 promoter polymorphism is associated with reduced risk of retinal artery occlusion. *Mol Vis*. 2007;13:549-52.
152. Elhage R, Jawien J, Rudling M, Ljunggren HG, Takeda K, Akira S, et al. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res*. 2003 Jul 1;59(1):234-40.
153. Puren AJ, Fantuzzi G, Gu Y, Su MS, Dinarello CA. Interleukin-18 (IFN-gamma-inducing factor) induces IL-8 and IL-1beta via TNF-alpha production from non-CD14+ human blood mononuclear cells. *J Clin Invest*. 1998 Feb 1;101(3):711-21.
154. Steinbrugger I, Haas A, Maier R, Renner W, Mayer M, Werner C, et al. Analysis of inflammation- and atherosclerosis-related gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Mol Vis*. 2009;15:609-18.
155. Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, et al. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2005 May;180(1):11-7.
156. Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol*. 1992;10:411-52.
157. El-Shabrawi Y, Wegscheider BJ, Weger M, Renner W, Posch U, Ulrich S, et al. Polymorphisms within the tumor necrosis factor-alpha promoter region in patients with HLA-B27-associated uveitis: association with susceptibility and clinical manifestations. *Ophthalmology*. 2006 Apr;113(4):695-700.
158. Sica A, Wang JM, Colotta F, Dejana E, Mantovani A, Oppenheim JJ, et al. Monocyte chemotactic and activating factor gene expression induced in endothelial cells by IL-1 and tumor necrosis factor. *J Immunol*. 1990 Apr 15;144(8):3034-8.
159. Schechter AD, Rollins BJ, Zhang YJ, Charo IF, Fallon JT, Rossikhina M, et al. Tissue factor is induced by monocyte chemoattractant protein-1 in human aortic smooth muscle and THP-1 cells. *J Biol Chem*. 1997 Nov 7;272(45):28568-73.
160. Kaplanski G, Farnarier C, Kaplanski S, Porat R, Shapiro L, Bongrand P, et al. Interleukin-1 induces interleukin-8 secretion from endothelial cells by a juxtacrine mechanism. *Blood*. 1994 Dec 15;84(12):4242-8.
161. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA, Jr., et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature*. 1999 Apr 22;398(6729):718-23.

162. Boisvert WA, Santiago R, Curtiss LK, Terkeltaub RA. A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest.* 1998 Jan 15;101(2):353-63.
163. von Hundelshausen P, Weber KS, Huo Y, Proudfoot AE, Nelson PJ, Ley K, et al. RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium. *Circulation.* 2001 Apr 3;103(13):1772-7.
164. Wilcox JN, Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Schall TJ. Local expression of inflammatory cytokines in human atherosclerotic plaques. *J Atheroscler Thromb.* 1994;1 Suppl 1:S10-3.
165. Veillard NR, Kwak B, Pelli G, Mulhaupt F, James RW, Proudfoot AE, et al. Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice. *Circ Res.* 2004 Feb 6;94(2):253-61.

## 7 Curriculum Vitae

---

### **Persönliche Daten**

---

Name: Maksida Selimovic  
Geburtstag: 10.07.1985  
Geburtsort: Tuzla, Bosnien und Herzegowina  
Staatsbürgerschaft: Österreich  
Beziehungsstatus: ledig  
E-Mail: m.selimovic@gmx.net



### **Studium und Ausbildung**

---

2004 – 2010 **Medizinische Universität Graz**  
09/2004 Inskription Diplomstudium Humanmedizin

1996 – 2004 **Bundesrealgymnasium Petersgasse, Graz**  
Unterstufe und Oberstufe

1992 – 1996 **Volksschule Brucknerstrasse, Graz**

### **Praktikumserfahrung**

---

#### **Praktisches Jahr:**

11/2010, 5 Wochen **Landeskrankenhaus Graz**  
Universitäts-Augenklinik

10/2010, 5 Wochen **Pflichtfamulatur Allgemeinmedizin Graz**  
bei Dr. Snjezana Müller

04/2010, 10 Wochen **Landeskrankenhaus Graz**  
Gefäßchirurgie

#### **Pflichtfamulaturen:**

09/2009, 4 Wochen **Landeskrankenhaus Graz**  
Universitäts-Augenklinik

02/2009, 2 Wochen **Landeskrankenhaus Graz**  
Radiologie  
Kinderradiologie  
Allgemeine Radiologie

09/2008, 4 Wochen **Barmherzige Brüder Graz**  
Innere Medizin

09/2007, 2 Wochen **Landeskrankenhaus Graz**  
Neurologie

02/2006, 4 Wochen **Unfallkrankenhaus Graz**  
Unfallchirurgie

## **Auslandsaufenthalte**

---

02/2010, 4 Wochen	<b>Famulatur, Royal Melbourne Hospital, Australien</b> Department of Ophthalmology, Dr. Mark Daniell
07/2010, 6 Wochen	<b>Praktisches Jahr, Charité Berlin, Deutschland</b> Abteilung für Gastroenterohepatologie, Priv. Doz. Carsten Büning

## **Arbeitserfahrung**

---

2006 – 2010	Verkaufsangestellte im Textilhandel (Firma s.Oliver)
-------------	------------------------------------------------------

## **Sprachen**

---

Bosnisch/ Serbokroatisch:	fließend in Wort und Schrift
Englisch:	fließend in Wort und Schrift
Italienisch:	Grundkenntnisse
Basic Medical English	Teil I und II 2007/08
Basic Medical Communication	Teil I und II 2005/06

---