

**Diplomarbeit**

**Risikofaktoren für retinale Arterienverschlüsse**

eingereicht von

**Julia Panzenböck**

Mat.Nr.: 0210749

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Augenheilkunde**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Mag. Dr.phil. Otto Schmut**

und

**Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Martin Weger**

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

*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, am .....

Unterschrift

---

## **Vorwort:**

In meiner Arbeit habe ich aus Gründen der leichteren Lesbarkeit, ausschließlich die männliche Form für Pronomen verwendet. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass bei Entsprechung auch die weibliche Form inkludiert ist.

## **Danksagung:**

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei all jenen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit motiviert und unterstützt haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei Univ.-Prof. Mag. Dr.phil. Otto Schmut bedanken, der mir bei der Themenauswahl und während meiner gesamten Arbeit, zu jeder Zeit mit unermüdlichem Einsatz und endloser Geduld zur Seite stand.

Ebenso möchte ich mich bei ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Martin Weger bedanken, der mich als Zweitbetreuer unterstützt und mir einige Denkansätze, in Hinsicht auf die klinischen Aspekte dieser Diplomarbeit gegeben hat.

Anschließend bedanke ich mich recht herzlich bei Herrn Heimo Bauer im Fotolabor der Grazer Augenklinik, der mir die Fundusbilder für meine Arbeit zur Verfügung gestellt hat.

*Ich möchte diese Diplomarbeit meiner verstorbenen Mutter und meinem Vater widmen, die mich während meiner gesamten Studienzeit durch finanziellen und emotionalen Rückhalt gefördert haben und mir somit die Möglichkeit geboten haben, mich voll und ganz auf mein Medizinstudium konzentrieren zu können.*

## **Zusammenfassung:**

Diese Diplomarbeit soll die verschiedenen Risikofaktoren für retinale Arterienverschlüsse zusammenfassen. Durch ausführliche Literaturrecherche konnten die wichtigsten Risikofaktoren erfasst und in dieser Arbeit erläutert werden.

Die Fragestellung besteht darin, welche Risikofaktoren mit den Arterienverschlüssen der Netzhaut assoziiert sind. Die einzelnen Faktoren erklären für sich alleine nicht alle Fälle eines retinalen Arterienverschlusses. Es kann angenommen werden, dass sich die einzelnen Faktoren untereinander beeinflussen und verstärken und somit gemeinsam zum Auftreten der Erkrankung führen können.

Ein bedeutender Risikofaktor ist die Atherosklerose, an deren Genese Fettstoffwechselstörungen und arterieller Bluthochdruck einen wesentlichen Einfluss haben. Die Atherosklerose ist einer der häufigsten Erkrankungen in den westlichen Industrieländern und ist ursächlich mit dem Auftreten von Gefäßerkrankungen, wie kardialen oder/und cerebralen Insulten vergesellschaftet. Die Bedeutung der Atherosklerose in der Pathogenese des arteriellen Netzhautverschlusses spiegelt sich in der Beobachtung wider, dass kardiale und/oder cerebrale Insulte auch gehäuft bei Patienten mit Netzhautarterienverschluss beobachtet werden können.

Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes mellitus oder der erhöhte Homocysteinspiegel im Blut, welche selbst Risikofaktoren für die Atherosklerose darstellen, werden auch bei Patienten mit retinalem Arterienverschluss festgestellt.

Ebenso müssen genetische Veränderungen, so genannten Genpolymorphismen, welche zum Beispiel die Konzentrationen von Blutgerinnungsfaktoren und/oder Entzündungsmediatoren beeinflussen, bei der Entstehung von Netzhautarterienverschlüssen berücksichtigt werden.

Kommt es durch eine Obstruktion oder einen Verschluss der retinalen Arterien zu einer Minderperfusion der Netzhaut, kann diese nicht mehr ausreichend mit Blut und Sauerstoff versorgt werden. Dadurch kommt es in weiterer Folge bei entsprechender Dauer der Minderperfusion zur Infarzierung der inneren Netzhautschichten. Die Patienten bemerken eine plötzliche Sehverminderung oder einen Sehverlust. Die Therapiemöglichkeiten des retinalen Arterienverschlusses sind eingeschränkt und führen häufig nicht zu einer Verbesserung der Sehleistung. Oberstes Ziel muss es daher sein, durch Modifizierung von

bekanntem Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Netzhautarterienverschlusses zu senken.

## **Summary :**

By means of literature research the present thesis summarizes important risk factor for retinal artery occlusion. Retinal artery occlusion is a vision-threatening disease, mainly affecting patients older than 50 years. It commonly leads to persistent severe visual impairment. Although great efforts have been made, a successful treatment regimen has not yet been established for non-inflammatory retinal artery occlusion. Thus, identification and, if possible, modification of risk factors is of paramount importance. The present thesis focuses and discusses the following risk factors for retinal artery occlusion: arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperhomocysteinemia, which all are well known to initiate or promote atherogenesis. As a matter of fact, atherosclerosis itself is a major risk factor for non-inflammatory retinal artery occlusion.

Novel research efforts have also suggested that genetic variants encoding proteins involved in either inflammatory pathways or the coagulation cascade may also play a role in the pathogenesis of retinal artery occlusion.

Identification and knowledge of risk factor for retinal artery occlusion provides a better insight into the pathomechanism of the disease and may subsequently lead to the development of new therapeutic options.

<b>1. Risikofaktor Homocystein</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Definition von Homocystein</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. Wie kommt es zu erhöhten Plasma-Homocysteinspiegeln?</b> .....	<b>3</b>
1.2.1. Definiton der Hyperhomocysteinämie .....	3
1.2.2. Bestimmung des totalen Homocysteinspiegels.....	3
1.2.3. Genetische Ursachen.....	4
1.2.4. Mangelnde Ernährung.....	4
1.2.5. Andere Ursachen .....	6
<b>1.3. Hyperhomocysteinämie und Atherosklerose</b> .....	<b>6</b>
<b>1.4. Therapiemöglichkeiten</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Lipoproteine</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1. Der Lipoproteinstoffwechsel</b> .....	<b>10</b>
<b>2.2. Störungen des Lipoproteinmetabolismus</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3. Lipoproteine und retinale Arterienverschlüsse</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4. Prävention und Therapie</b> .....	<b>20</b>
2.4.1. Lipidsenkende Medikamente.....	21
<b>3. Polymorphismen</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1. Polymorphismen und retinale arterielle Verschlüsse</b> .....	<b>25</b>
3.1.1. Die Rolle der Interleukine .....	26
3.1.2. Die Rolle der Blutgerinnungsfaktoren .....	31
<b>4. Häufige Erkrankungen als Risikofaktoren</b> .....	<b>37</b>
<b>4.1. Atherosklerose</b> .....	<b>37</b>
4.1.1. Ätiologie .....	37
4.1.2. Entstehung von Plaques .....	39
4.1.3. Prävention und Therapie .....	40
<b>4.2. Diabetes mellitus</b> .....	<b>40</b>
4.2.1. Ursachen des Diabetes mellitus .....	41
4.2.2. Spätfolgen des Diabetes mellitus.....	41
4.2.3. Diabetische Retinopathie .....	43
4.2.4. Therapie Möglichkeiten .....	44
<b>4.3. Arterieller Hypertonus</b> .....	<b>46</b>
4.3.1. Ursachen und Entstehung.....	46

4.3.2.	Augenschädigung durch Hypertension .....	47
4.3.3.	Therapiemöglichkeiten.....	47
<b>5.</b>	<b><i>Retinale Zentral- und Astarterienverschlüsse</i></b> .....	<b>49</b>
5.1.	<b>Gefäßversorgung der Retina</b> .....	<b>49</b>
5.2.	<b>Epidemiologie</b> .....	<b>49</b>
5.3.	<b>Zentralarterienverschluss</b> .....	<b>50</b>
5.3.1.	Klinische Symptome.....	52
5.3.2.	Maßnahmen und Therapie bei Zentralarterienverschluss .....	52
5.4.	<b>Netzhautarterienastverschlüsse</b> .....	<b>54</b>
5.5.	<b>Verschluss der Arteria cilioretinalis</b> .....	<b>54</b>
5.6.	<b>Verschluss der Arteria ophthalmica</b> .....	<b>55</b>
5.7.	<b>Kombinierte zentrale retinale arterielle und venöse Verschlüsse</b> .....	<b>55</b>
<b>6.</b>	<b><i>Sonderformen des Netzhautarterienverschlusses</i></b> .....	<b>56</b>
6.1.	<b>Riesenzellarteriitis</b> .....	<b>56</b>
6.1.1.	Klinische Symptome.....	56
6.1.2.	Therapie .....	57
6.2.	<b>Susac Syndrom</b> .....	<b>58</b>
	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>59</b>
	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>60</b>

## I. Einleitung:

Vor ca. 150 Jahren wurden die ersten retinalen arteriellen Verschlüsse von Dr. Albrecht von Graefe diagnostiziert. Bis heute sind Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung nicht vollständig geklärt [1].

Die Netzhautarterienverschlüsse können gemäß ihrer Lokalisation eingeteilt werden:

Der retinale Zentralarterienverschluss, bei dem alle vier Quadranten der Netzhaut betroffen sind und der retinale Arterienastverschluss, bei dem nur ein Teil der Netzhaut betroffen ist. Es kommt in beiden Fällen zu einer plötzlichen Sehverschlechterung bzw. zum Auftreten von Gesichtsfelddefekten, wobei das Ausmaß der visuellen Einschränkung beim Zentralarterienverschluss im Regelfall deutlich ausgeprägter ist [1].

Weiters kann es zu Verschlüssen im Versorgungsbereich der Arteria cilioretinalis kommen. Bei diesem Gefäß handelt es sich um eine Normvariante, welche nur bei 20% der Bevölkerung auftritt. Diese Arterie hat ihren Ursprung im Ziliarkreislauf und versorgt einen umschriebenen Bereich der Netzhaut. Der isolierte zilioretinale Arterienverschluss kommt im Unterschied zu den zwei anderen oben genannten Verschlüssen häufiger bei Patienten mit einer systemischen Vaskulitis (Riesenzellerarteriitis) vor. Er kann aber auch in Kombination mit einem Zentralvenenverschluss oder mit einer anterioren ischämischen Optikusneuropathie assoziiert sein [2].

„Die Atherosklerose ist die führende Ursache für Tod und Behinderung in der industrialisierten Welt. Schätzungen zufolge werden die kardiovaskulären Erkrankungen, allen voran die Atherosklerose, etwa ab dem Jahr 2020 die bedeutendste Rolle für die allgemeine Gesundheit spielen“ [4].

Es ist eine Erkrankung der Arterienwand, betroffen sind die Intima (innerste Schicht) und die Media (mittlere Schicht). Es kommt zur Verdickung der Intima durch pathologisch veränderte Zellen, die aus der glatten Muskulatur, aus Bindegewebe und lipidhaltigen Schaumzellen besteht. Die Ätiologie und Pathogenese sind bei der Arteriosklerose bis heute noch nicht vollständig geklärt, es handelt sich sicherlich um ein multifaktorielles Geschehen. Beobachtet wurde das gehäufte Auftreten der Erkrankung mit zunehmendem Alter.

Arterieller Hypertonus, Dyslipidämien, Diabetes mellitus und Nikotinabusus können zu einer endothelialen Dysfunktion führen, welche eine bedeutende Rolle im Anfangsstadium der Atherosklerose spielt [3].

Wie kommt es nun zu so einem Thrombus der letztendlich Gefäße verschließt und eine Ischämie in dem zu versorgenden Areal verursacht?

Durch die Verletzungen der Intima kommt Blut mit Zucker und Fetten zwischen Intima und Media. Monozyten und Makrophagen werden zu den Fresserzellen, um das dort abgelagerte Cholesterin zu entfernen. So entstehen die schon oben genannten Schaumzellen. Es kommt zur Plaquebildung, welche nichts anderes als ein Entzündungsherd an der Gefäßwand ist und bei sofortigem Ausschalten der Risikofaktoren (z.B. Rauchen) sich rückbilden kann. Mit der Zeit wird die Plaque immer größer, wodurch es zu einer Ruptur der Plaque kommen kann. Sofort wird das Gerinnungssystem aktiviert. An der rupturierten Stelle bildet sich ein Blutgerinnsel, ein so genannter Thrombus. Dieser kann entweder gleich vorort das Gefäß verschließen oder in andere Gefäße verschleppt werden. Beide Mechanismen spielen bei Netzhautarterienverschlüssen eine Rolle [2]. Dieser Thrombembolus stammt meist aus der atherosklerotisch veränderten bzw. verengten Arteria carotis. Das Herz kann auch Ursprung solcher Thrombemboli sein, wie zum Beispiel bei Vorhofflimmern, Auflagerungen auf Aorten- oder Mitralklappen oder nach Herzinfarkt.

Weitere Ursachen für solche Netzhautarterienverschlüsse können Entzündungen der Gefäßwände sein, da es hier zu einer Einengung des Gefäßlumens mit sekundärer Thrombosebildung kommen kann. Dies führt wiederum zu einer Ischämie in den zu versorgenden Arealen. Gleich wie bei der Atherosklerose ist auch hier nicht eindeutig geklärt, welche Ursache der Vaskulitis zugrunde liegt und wie sie genau entsteht.

Immunologische Prozesse spielen hierbei eine bedeutende Rolle, wobei auch Infektionen als Trigger der Vaskulitis nicht ausgeschlossen werden können. Durch die Ablagerung der Antigen-Antikörper-Immunkomplexe in der Gefäßwand wird diese geschädigt, und es kommt zur Aktivierung von Leukozyten und von Komplementbestandteilen. Wie alle Entzündungsprozesse führt auch diese zur Schwellung und somit zur Obstruktion der betroffenen Gefäße. Angenommen wird, dass für die Entstehung einer Vaskulitis nicht ausschließlich ein Faktor verantwortlich ist [4].

Die am häufigsten im Zusammenhang mit Netzhautarterienverschlüssen vorkommende Arteriitis ist die Riesenzellerarteriitis (Morbus Horton). Diese Erkrankung betrifft häufiger Frauen als Männer und tritt erst nach dem 50. Lebensjahr auf. Heftige meist einseitig auftretende Kopfschmerzen im Schläfenbereich werden oft als Erstsymptome beschrieben. Die Kopfschmerzen können allerdings auch beidseitig sein und frontal, parietal und okzipital auftreten. Die Patienten geben meist einen Gewichtsverlust von durchschnittlich

fünf Kilogramm in den letzten sechs Wochen, subfebrile Temperaturen und Abgeschlagenheit an. Typisch sind auch Schmerzen beim Kauen von festen Speisen, eine so genannte Claudicatio des Kiefergelenks. Zur Diagnose des Morbus Horton dient eine Laboruntersuchung, wobei die Entzündungsparameter, wie Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein bestimmt werden. Zur Diagnosesicherung sollte dann eine Biopsie der Arteria temporalis durchgeführt werden. Ophthalmologische Manifestationen des Morbus Horton beinhalten unter anderem eine vordere ischämische Optikusneuropathie, eine Amaurosis fugax (ein plötzlicher, transienter, monokularer Sehverlust), Doppelbilder und retinale Arterienverschlüsse. Manchmal kann ein retinaler Arterienverschluss auch die initiale Manifestation eines Morbus Horton sein [4]. Die Unterscheidung, ob es sich um einen entzündlichen Gefäßverschluss oder um einen atherosklerotisch bedingten Gefäßprozess handelt, ist essenziell, da für Gefäßverschlüsse im Rahmen eines Morbus Horton durch Kortikosteroide eine prinzipiell andere und erfolgreiche Therapie zur Verfügung steht.

In der Regel gehen Netzhautarterienverschlüsse mit einer plötzlichen, deutlichen Visus- und/oder Gesichtsfeldeinschränkung einher. Patienten mit ausgeprägtem Netzhautzentralarterienverschluss können Sehstufen von keiner Lichtempfindung bis Lichtscheinwahrnehmung zeigen. Die Überprüfung der Sehschärfe mit Sehtafel oder Projektor ist dann nicht mehr möglich [5].

Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, dass nach einer ausgeprägten Minderdurchblutung über 90 Minuten die Netzhaut irreversibel geschädigt wird [1]. Bei der Fundusuntersuchung am Menschen zeigt sich im betroffenen Areal eine Weiß-Verfärbung der Netzhaut. Histologisch lässt sich eine Infarzierung der inneren Netzhautschichten nachweisen. Mit der Zeit bildet sich die Weiß-Färbung zurück und die betroffenen Netzhautschichten atrophieren partiell. Es kommt weiters zu einer Abblassung des Sehnervenkopfs und im betroffenen Aral zu einer Engstellung der Netzhautarterien [5].

Die Therapieansätze für einen akuten, nicht entzündlichen Arterienverschluss sind in Bezug auf den Therapieerfolg umstritten. Diese beinhalten Bulbusmassagen mit dem Dreiwinkelglas, welche den Embolus aus dem Zentrum weiter in die Peripherie befördern sollen. Selbes versucht man über eine plötzliche Augendrucksenkung durch Parazentese (Ablassen von Kammerwasser) und/oder die intravenöse Gabe von Karboanhydrasehemmern zu erzielen. Durch diese Maßnahmen soll der Perfusionsdruck

am Augenhintergrund gesteigert werden. Die Therapieoption einer Fibrinolyse, wie sie bei einem Thrombus oder Embolus bei Myokardinfarkt oder zerebralem Insult durchgeführt wird, kann nach evidenzbasierten Kriterien bei der Behandlung von Netzhautarterienverschlüssen als nicht gesichert angesehen werden [5].

Durch das plötzliche Auftreten eines Netzhautarterienverschlusses und die ungünstigen Therapieaussichten, ist es wichtig, Risikofaktoren für Netzhautarterienverschlüsse zu erkennen und diese im Vorhinein zu modifizieren, in der Hoffnung, dass es dadurch erst gar nicht zu einem Netzhautarterienverschluss kommt.

## II. Abkürzungsverzeichnis

ZAV	Zentralarterienverschluss
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
SD	Standard deviation
HPLC	High performance liquid chromatography
KHK	Koronare Herzerkrankung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
LDL	Low density lipoprotein
HDL	High density lipoprotein
VLDL	Very low density lipoprotein
TG	Triglyzerid
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymA
Apo	Apolipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
WHO	World Health Organization
BMI	Body mass index
HGP	Humangenomprojekt
SNP	Single nucleotide polymorphism
TNF	Tumor Nekrose Faktor
VEGF	Vascular endothelial growth factor
IGF	Insulin-like growth factor
GLP	Glukoselipase
ACE	Angiotensin converting enzyme
MR	Magnetresonanz
ADH	Antidiuretisches Hormon

# 1. Risikofaktor Homocystein

Vor allem in den letzten beiden Jahrzehnten wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Plasma-Homocysteinspiegel und dem Auftreten von Atherosklerose und sekundären Gefäßereignissen, wie Myokardinfarkt und zerebralem Insult postuliert.

Erstmals wurden 1969 hohe Homocysteinspiegel mit atherosklerotischen Gefäßläsionen in Verbindung gebracht. Damals wurde beobachtet, dass Kinder welche atherosklerotische Läsionen entwickelt und eine erhöhte Thromboseneigung hatten, meistens eine massiv erhöhte Homocystein-Konzentration im Plasma aufwiesen und eine Homocysteinurie diagnostiziert wurde [6].

In den folgenden Studien wurde postuliert, dass auch milde Hyperhomocysteinämien einen Risikofaktor, vergleichbar mit arteriellem Hypertonus und Nikotinabusus für die Entstehung der Atherosklerose darstellen [6]. In prospektiven Untersuchungen konnte die Rolle des Homocysteins als unabhängiger Risikofaktor jedoch nicht immer etabliert werden.

## 1.1. Definition von Homocystein

Homocystein ist eine schwefelhaltige Aminosäure, welche als Nebenprodukt des Methionin-Metabolismus im Körper anfällt. Es gibt zwei Möglichkeiten, wie das Homocystein verstoffwechselt werden kann.

Einerseits durch die Vitamin B12 abhängige Methioninsynthetase wird Homocystein methyliert und zu Methionin katalysiert, wobei N5-Methyltetrahydrofolat als Methyl-Donator zu Verfügung steht. Diese Verbindung entsteht aus dem N5, N10-Methylentetrafolat, welches durch eine NADH-abhängige Reduktase reduziert wird. Für diese Vorläuferverbindung wird wiederum Serin und Tetrahydrofolat benötigt. Dieser Abbau wird als Remethylierungs-Cyclus bezeichnet [7, 8].

Wichtige Substanzen wie Neurotransmitter, Dopamin, DNA, RNA und wichtige Proteine werden durch diesen Zyklus methyliert [6].

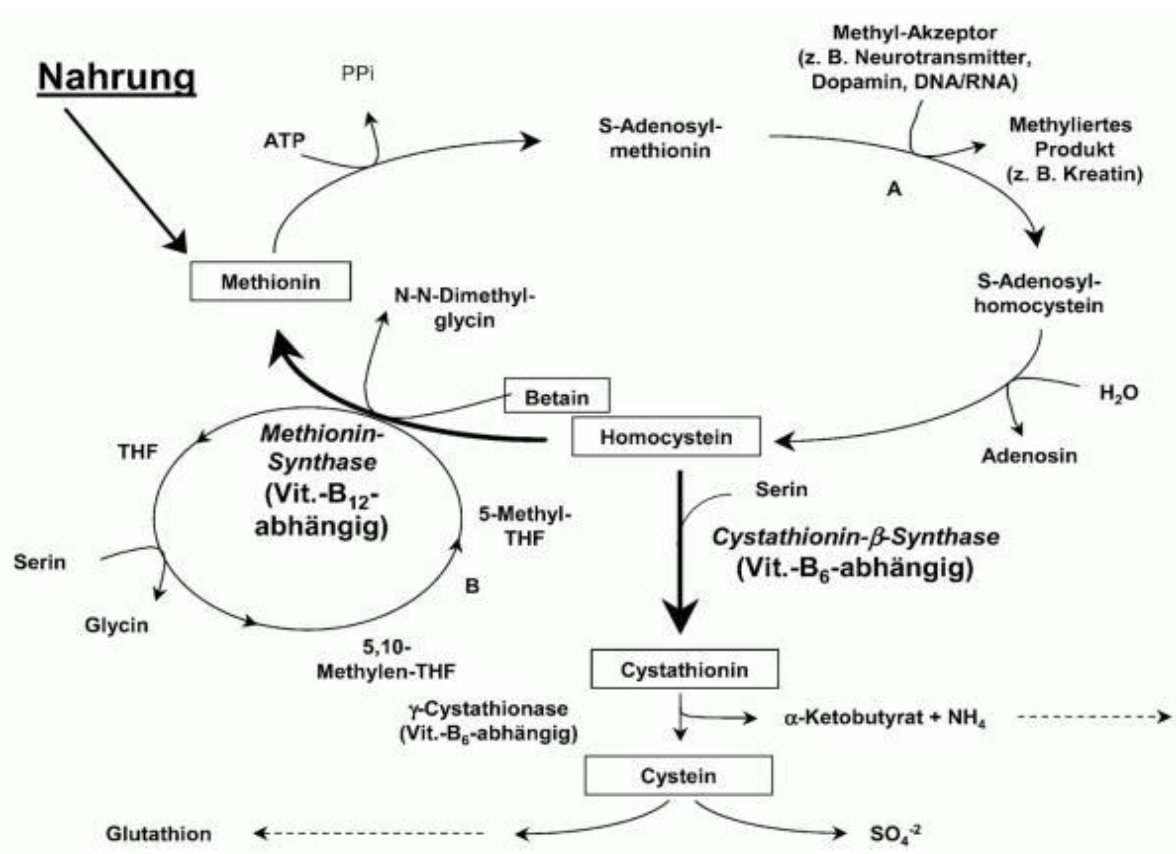
Andererseits kann das Homocystein durch eine Reaktion abgebaut werden, welche von der Vitamin B6 abhängigen Cystathionin-Beta-Synthase katalysiert wird. Dieser Weg wird eingeschlagen, wenn zu viel Methionin oder zu wenig Cystein vorhanden ist. Homocystein reagiert zusammen mit Serin zu Cystathionin, welches von der bereits oben genannten

Vitamin B6 abhängigen Synthese zu Cystein und Homoserin umgebaut wird. Das Cystein kann weiter verstoffwechselt und als Sulfat im Harn ausgeschieden werden. Diesen Abbau nennt man Transsulfurierung.

Die weiter unten angeführte Abbildung stellt die beiden Abbauwege dar.

Besondere Bedeutung für den Homocystein- Metabolismus haben:

- Vitamin B2 (Riboflavin)
- Vitamin B6 (Pyridoxin)
- Vitamin B12 (Cobalamin)
- Methioninsynthase
- N5,N10-Methylen tetrahydrofolat-Reduktase
- Cystathionin-β-Synthase



Stanger O et al. Journal für Kardiologie 2003; 10 (5): 190-199 ©

[8].

## 1.2. Wie kommt es zu erhöhten Plasma-Homocysteinspiegeln?

Es gibt verschiedene Ursachen, die zu einer erhöhten Homocystein Konzentration im Plasma führen können:

- Genetische Faktoren
- Mangelernährung an Folsäure, Vitamin B 6+12
- Gesteigerte Aufnahme von Methionin (tierisches Eiweiß)
- Renale Ursachen

### 1.2.1. Definiton der Hyperhomocysteinämie

Homocystein kommt im Plasma in vier verschiedenen Formen vor:

- am häufigsten (70-80%) als Disulfid an Albumin gebunden
- bis zu 30% kommt es als Gemisch Homocystein-Cystein vor (mit Cystein oder andern Thiolen)
- bis zu 1 % als freies Homocystein. [8]

Bei der Bestimmung von Plasmaspiegeln, werden jedoch alle vier Formen zusammengefasst und als Totalhomocystein definiert. Der Normwert liegt zwischen 5-15  $\mu\text{mol/L}$ .

Die Hyperhomocysteinämie kann entsprechend der Höhe der Plasmakonzentration eingeteilt werden in:

- leichte Hyperhomocysteinämie: Spiegel zwischen 15-30  $\mu\text{mol/L}$
- mäßige Hyperhomocysteinämie: Spiegel zwischen 31-100  $\mu\text{mol/L}$
- schwere Hyperhomocysteinämie: über 100  $\mu\text{mol/L}$  [7]

### 1.2.2. Bestimmung des totalen Homocysteinspiegels

Unter Verwendung eines EDTA- oder Citratplasma-Röhrchens wird dem Patienten Blut abgenommen. Die Konzentrationen können mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie oder immunchemisch bestimmt werden [9].

Auch kann man am Patienten selbst einen Methionin-Belastungstest durchführen. Der Patient sollte 100 mg Methionin pro kg Körpergewicht zu sich nehmen. Die Spiegel werden vor dem Test sowie vier und acht Stunden nach dem Test gemessen. Der Wert sollte nicht über 2 SD des Normwertes des Patienten steigen [7].

### **1.2.3. Genetische Ursachen**

Für den Homocysteinmetabolismus sind die eingangs erwähnten Enzyme und die Vitamine relevant. Mutationen, welche die am Homocystein-Stoffwechsel beteiligten Enzyme betreffen, führen zu erhöhten Plasma-Konzentrationen von Homocystein. Bei einer Inzidenz von 1: 200.000 kommen schwere Homocysteinämien mit Homocysteinurie vor. Der zugrunde liegende genetische Defekt findet sich in der Vitamin B6 abhängigen Cystathionin-Beta-Synthase. Die Hemmung des Abbaus von Cystathionin zu Cystein führt zur Anhäufung von Homocystein.

Liegt die Mutation in ihrer homozygoten Ausprägung vor, zeigen die Patienten bereits im Kindesalter Homocystein-Plasmakonzentrationen bis zu 400 µmol/L. Bei den meisten Kindern treten neben anderen Deformitäten schon in frühen Jahren ausgeprägte atherosklerotische Veränderungen der Gefäße auf. Erst nach der Pubertät kann es zu schweren thrombotischen Ereignissen kommen. Sollte die Mutation in der heterozygoten Form auftreten, so verläuft die Erkrankung milder. Die Plasmaspiegel sind auch bei weitem nicht so hoch, sie betragen im Regelfall zwischen 20 und 40 µmol/L. Beide Formen kann man mit Diät und Verabreichung von Vitamin B6 therapieren. Jedoch ist dies eher eine symptomatische als eine kausale Therapieform.

Es gibt aber auch Erkrankungsverläufe bei dem der Enzymdefekt die Vitamin B12 abhängige N5-N10-Methylen-tetrahydrofolat-reduktase betrifft. Dieser Defekt führt zu Hyperhomocysteinämie durch Ausbleiben der Remethylierung von Homocystein. Menschen mit diesem Enzymdefekt schlechte Prognose, da keinerlei therapeutische Möglichkeiten bestehen [7].

### **1.2.4. Mangelnde Ernährung**

Durch Mangel- oder Fehlernährung kann es zur verminderten Aufnahme von Vitamin B12 und/oder Folsäure kommen, und daher ist auch der Homocystein Metabolismus gestört. Pflanzen oder Tiere können Vitamin B12 nicht selbst produzieren. Es wird von Mikroorganismen, wie sie im Darm oder auf ungereinigter Nahrung zu finden sind, hergestellt. In der menschlichen Darmflora sind solche Mikroorganismen vorhanden, aber nur in einem bestimmten Darmabschnitt, dem Ileum. Dieser Teil des Darms ist jedoch nicht mehr im Stande, die selbst produzierten Vitamin-B12-Mengen zu absorbieren. Daher muss Vitamin B12 mit der Nahrung zugeführt werden. Pflanzen enthalten wenig Vitamin B12, Fleisch, Eier und Milch hingegen haben einen höheren Anteil [10].

Eine Auflistung von verschiedenen Nahrungsmitteln, welche Vitamin B12 enthalten, soll einen Vergleich ermöglichen:

- Rinderleber 100g enthalten 60 µg
  - Rinderniere 100g - 30 µg
  - Heringe 100g - 14 µg
  - Mageres Rindfleisch 100g - 2-3 µg
  - Milch 100g - 0,3-0,6 µg
  - Käse 100g - 0,2- 2 µg
  - Eier pro Stück- 2µg
- Tab [11].

Es gibt auch die Möglichkeit, dass Vitamin B12 nicht aufgenommen werden kann, weil die Bildung des Intrinsic Faktors im Magen genetisch defekt ist oder zu wenig produziert werden kann (z.B. nach einer Magenresektion). Ohne Substitution von Vitamin B12, können diese Mängel zu einer perniziösen Anämie führen. Klinische Symptome treten erst bei voll ausgeprägten Mangelzuständen auf [12].

Vitamin B12 Mangel- Trias:

- Hämatologische Störung
  - Neurologische Störung
  - Gastrointestinale Störung
- [12].

Dieser Vitaminmangel kann auch mit einer verminderten Aufnahme von Folsäure kombiniert sein. Aber auch chronischer Alkohol-Abusus kann zu solchen Mangelerscheinungen führen. Durch den Folsäuremangel kommt es zu Veränderungen des Blutbilds, es entwickelt sich eine megaloblastische Anämie [12].

Seltener sind die Vitamin B6-Mangelanämien, sie führen ebenfalls zu einer Steigerung des Homocysteinspiegels im Plasma. Auch kann die vermehrte Aufnahme von Methionin zu einem pathologischen Totalhomocystein-Wert führen. Methionin ist eine Aminosäure, welche vermehrt in Tierprodukten vorkommt. [12].

Solche Vitaminmängel sind einfach zu therapieren und können durch Substitution der jeweils fehlenden Vitamine den Homocysteinspiegel wieder in den Normbereich bringen. Auch beim Fehlen des Intrinsic Faktors ist es wichtig, genügend Vitamin B12 zu sich zu nehmen. Klinische Symptome bilden sich oft nach einer Woche zurück, und das Blutbild ist nach zwei Wochen wieder normal [12].

### **1.2.5. Andere Ursachen**

Einen weiteren Grund für eine Erhöhung des Plasma-Homocysteinwerts kann zunehmendes Alter darstellen. Aber auch bei chronischer Niereninsuffizienz können Homocysteinämien beobachtet werden. Im Zellversuch konnte gezeigt werden, dass maligne Erkrankungen ebenso zu einem erhöhten Spiegel an Homocystein führen können [7].

Als letzte Ursache für die Störung des Homocystein-Metabolismus könnten noch Arzneimittel eine Rolle spielen. Zum Beispiel führt Methotrexat zu einem Folsäuremangel. Auch Phenytoin kann mit dem Folsäuremetabolismus interferieren. Das bekannte Asthma bronchiale Medikament Theophyllin ist ein Phosphodiesterase-Hemmer und blockiert so die Phosphorylierung von Vitamin B6. Wie bereits beschrieben, ist dieses Vitamin auch am Homocysteinmetabolismus beteiligt [7].

### **1.3. Hyperhomocysteinämie und Atherosklerose**

In diesem Kapitel möchte ich schon im voraus betonen, dass die exakten Pathomechanismen der Atherosklerose trotz Jahrzehnte langen Forschungsanstrengungen noch nicht vollständig aufgeklärt sind. Nachgewiesen ist jedoch, dass erhöhtes Cholesterin zur Fettablagerungen in den Gefäßwänden führt und eine Schädigung der Endothelzellen bzw. der Arterienwand zur Folge hat. Jedoch glaubt man, dass mehrere Faktoren zusammen spielen müssen.

So gilt Homocystein auch als ein Risikofaktor. Experimentelle und klinische Studien wurden durchgeführt, welche Patienten mit erhöhten Homocysteinspiegeln mit einer erhöhten Frequenz von thromboembolischen Ereignissen in Zusammenhang brachten [8]. Es wurden mehrere große Studien durchgeführt, deren Ergebnis auf das erhöhte Risiko einer koronaren Herzerkrankung in Zusammenhang mit erhöhten Homocysteinspiegeln hinwies [7].

In der „Physicians Health Study“, an der 14916 Ärzte ohne bekannte Atherosklerose teilnahmen, wurde initial der Homocysteinspiegel gemessen und alle fünf Jahre kontrolliert. Es wurde in dieser prospektiven Studie festgestellt, dass Männer, welche initial einen Totalhomocysteinwert über dem Normwert zeigten, ein dreifach erhöhtes Risiko für einen späteren Myokardinfarkt hatten [7].

Diese Befunde wurden ebenfalls durch die prospektive Tromso Study bestätigt. Beide Studien gehen davon aus, dass Homocystein ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von atherothrombotischen vaskulären Erkrankungen ist [13].

Forscher aus Irland und Norwegen publizierten 2000 eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, welche eine mögliche Assoziation zwischen erhöhtem Plasma-Homocystein-Spiegel und Netzhautgefäßverschlüssen untersucht hatte. Die Patienten wurden an der Royal Victoria Eye and Ear Klinik in Dublin rekrutiert [14].

Es konnten 87 Fälle in die Studie einbezogen werden, davon waren 40 Fälle mit zentraler und/oder hemiretinale Venenthrombose, 21 Fälle mit Venenastthrombosen und 26 Fälle mit arteriellen Netzhautgefäßverschlüssen. Ausschlussgründe aus der Studie waren Herz-Kreislaufkrankungen wie zum Beispiel Myokardinfarkt, aber auch Vaskulitiden, Nieren- und/oder Lebererkrankungen. Die Kontrollgruppe bestand ebenfalls aus 87 Probanden, welche altersgematcht waren und keine Anamnese oder klinischen Hinweis auf retinale Gefäßverschlüsse hatten. Probanden, die sich einer Katarakt- oder anderen Augenoperationen unterzogen, wurden für die Kontrollgruppe rekrutiert. Ebenso wurden Angestellte des Royal Victoria Hospitals in die Kontrollgruppe mit einbezogen. Demographische Daten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Augenerkrankungen wurden für jeden Patienten schriftlich dokumentiert und in einem standardisierten Formular festgehalten. Die Laborparameter beinhalteten unter anderem Fettstoffwechselfparameter sowie Plasma-Homocysteinspiegel. Alle Blutproben wurden an nüchternen Patienten abgenommen, um die Fettstoffwechsel- und Homocysteinspiegel nicht zu verfälschen. Blutproben für die Homocysteinproben wurden sofort gekühlt, um anschließend bei 4°C und 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert zu werden. Das Plasma wurde vom Restbestand des Blutes getrennt und bei minus 70°C gelagert. Bestimmt wird der Gesamthomocysteinspiegel dann mittels HPLC (high performance liquid chromatography). Homocysteinspiegel über 12 µmol/L wurden als erhöht definiert [14].

Die Ergebnisse der Studie waren:

26 Fälle mit retinalen arteriellen Gefäßverschlüssen, 61 Fälle mit retinalen Venenverschlüssen mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren wurden mit einer Kontrollgruppe von 87 Probanden (Durchschnittsalter 70,2) verglichen. Die Anzahl von Frauen und Männern war in der retinalen Venenthrombosegruppe verglichen mit der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich. In der Gruppe mit

Netzhautarterienverschlüssen fand sich jedoch ein signifikant höherer Anteil an Männern als in der Kontrollgruppe.

Zuerst wurden die klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Netzhautgefäßverschlüsse bestimmt sowie die Häufigkeit vaskulärer Ereignisse zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe verglichen.

- Keine signifikante Differenz fand sich bei:
  - Gesamtcholesterinspiegel,
  - Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten
  - Prävalenz von Diabetes mellitus
  - Prävalenz einer koronaren Herzerkrankung (KHK)
  - Prävalenz einer transienten ischämischen Attacke (TIA)
  - Prävalenz eines cerebralen Insults
  
- Signifikant erhöhte Prävalenz einer Carotis Operation in der Anamnese bei Patienten mit retinalen Arterienverschlüssen
  
- Signifikante Differenzen zwischen den Fallgruppen gegenüber der Kontrollgruppe:
  - Therapie mit Antihypertensiva
  - Nikotinabusus

Anschließend daran wurden die Totalhomocysteinspiegel im Plasma von den jeweiligen Gruppen verglichen. Die mittleren Homocysteinspiegel waren bei den Fallgruppen signifikant höher als in der Kontrollgruppe [14].

In drei weiteren, teilweise eine größere Anzahl von Patienten beinhaltenden Studien, konnte ein Zusammenhang zwischen dem Plasma-Homocysteinspiegel und arteriellen Netzhautgefäßverschlüssen bestätigt werden [15, 16, 17].

Prospektive Studien, die einen kausalen Zusammenhang zwischen erhöhten Plasma-Homocysteinspiegeln und dem Auftreten von arteriellen Netzhautverschlüssen herstellen, sind bislang aber noch nicht durchgeführt worden.

## 1.4. Therapiemöglichkeiten

In erster Linie ist es für den Patienten wichtig, die Ursache für den erhöhten Plasma-Homocysteinspiegel herauszufinden und mögliche Ursachen zu eliminieren. In der Regel sind erhöhte Homocysteinspiegel durch die Gabe von Folsäure und Vitamin B6 und B12 wirkungsvoll zu senken.

Bei genetisch bedingtem, hohem Gesamthomocysteinspiegel im Plasma, wie z. B. durch den Mangel an Cystathionin- $\beta$ -Synthase, kommt es zu einem verminderten Abbau von Cystathionin zu Cystein und dadurch zur Erhöhung von Homocystein. Die

Standardtherapie bei der heterozygoten Form ist die Verabreichung von hohen Dosen an Vitamin B6. Bei der homozygoten Form ist oft keine Therapie möglich bzw. wirksam.

Erhöhte Homocysteinspiegel aufgrund einer Mangelernährung sind mit

Substitutionstherapie wesentlich leichter zu behandeln, als erhöhte Werte die durch genetische Variationen entstehen. Allerdings ist nicht bewiesen, dass durch die Gabe von Vitaminpräparaten die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität vermindert werden kann [7].

## 2. Lipoproteine

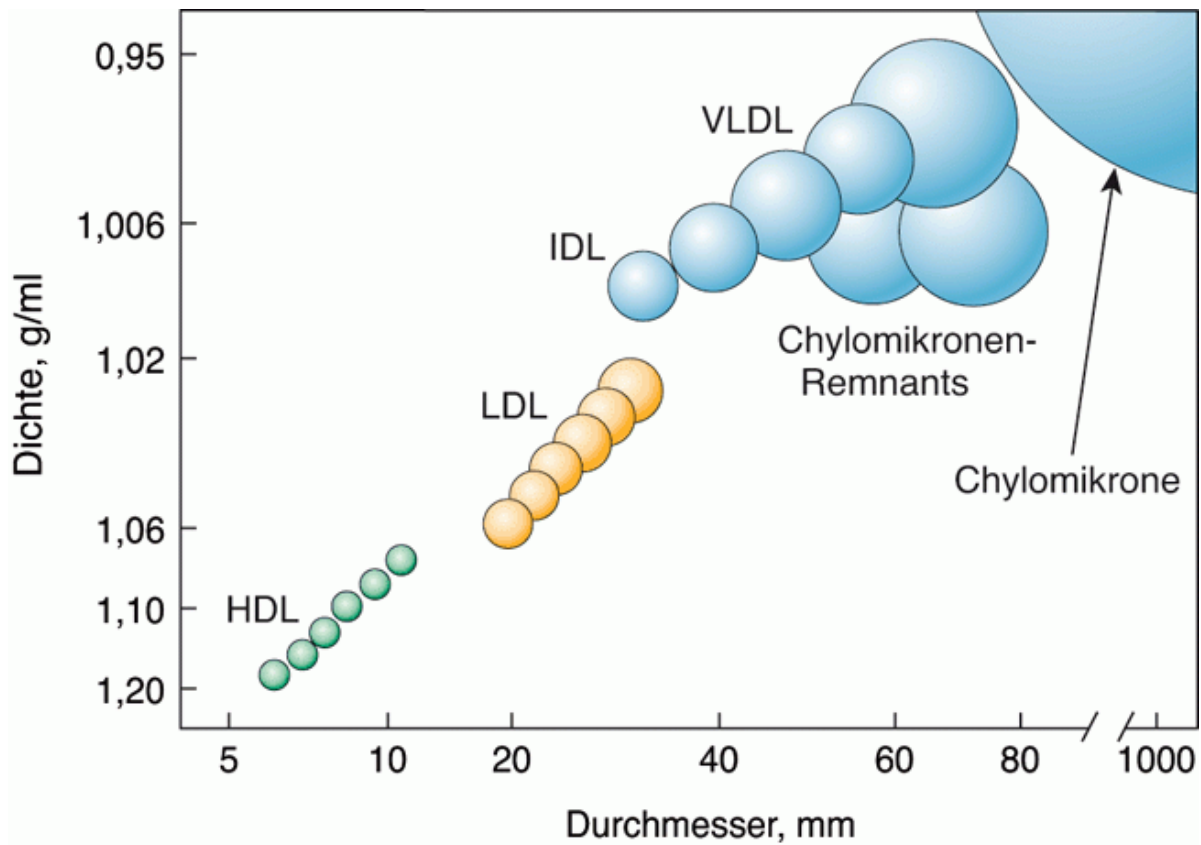
Es wurde schon sehr früh durch Studien bewiesen, dass der Lipoproteinstoffwechsel eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen spielt. Heute ist die Hypercholesterinämie einer der wichtigsten Risikofaktoren bei kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch für retinale arterielle Gefäßverschlüsse. Es stellt sich hier erneut die Frage, inwiefern Lipidstoffwechselstörungen alleine oder gemeinsam mit anderen Faktoren einen Risikofaktor darstellen und zu diesen Krankheitsbildern führen können?

### 2.1. Der Lipoproteinstoffwechsel

Um die hydrophoben Lipide (Cholesterin, Triglyzeride) im menschlichen Körper durch hydrophile Bereiche (Blut, Lymphe, Plasma) überhaupt transportieren zu können, werden Lipoproteine benötigt. Sie sind für die Aufnahme des Nahrungscholesterins, der langkettigen Fettsäuren und der fettlöslichen Vitamine verantwortlich. Auch der Transport von Triglyzeriden, Cholesterin, langkettigen Fettsäuren und fettlöslichen Vitaminen von der Leber in das periphere Gewebe und der Transport von Cholesterin aus der Peripherie zur Leber zurück, gehören zu den Aufgaben der Lipoproteine [18, 19].

Diese sind große molekulare Komplexe, deren Hülle aus amphiphilen Lipiden, wie Phospholipiden, nicht verestertem Cholesterin und Proteinen besteht. Die Lipoproteine besitzen dazu einen Kern aus stark hydrophoben Lipiden, den Cholesterin-Estern und Triglyzeriden, welcher die Transport- und Speicherform für Cholesterin und Triglyzeride ist. Weiteres gibt es noch Strukturelemente, die mit den Lipoproteinen assoziiert sind und als Liganden für die Lipoproteinrezeptoren und deren Zielzellen, aber auch als Enzymaktivator eine Rolle spielen. Die sogenannten Apolipoproteine werden in der Leber gebildet und sind für die Lipoproteine essenziell [18, 19].

Die Komplexe kann man durch Größe, Dichte und Bildungsort unterscheiden und sie werden in fünf Hauptgruppen eingeteilt.



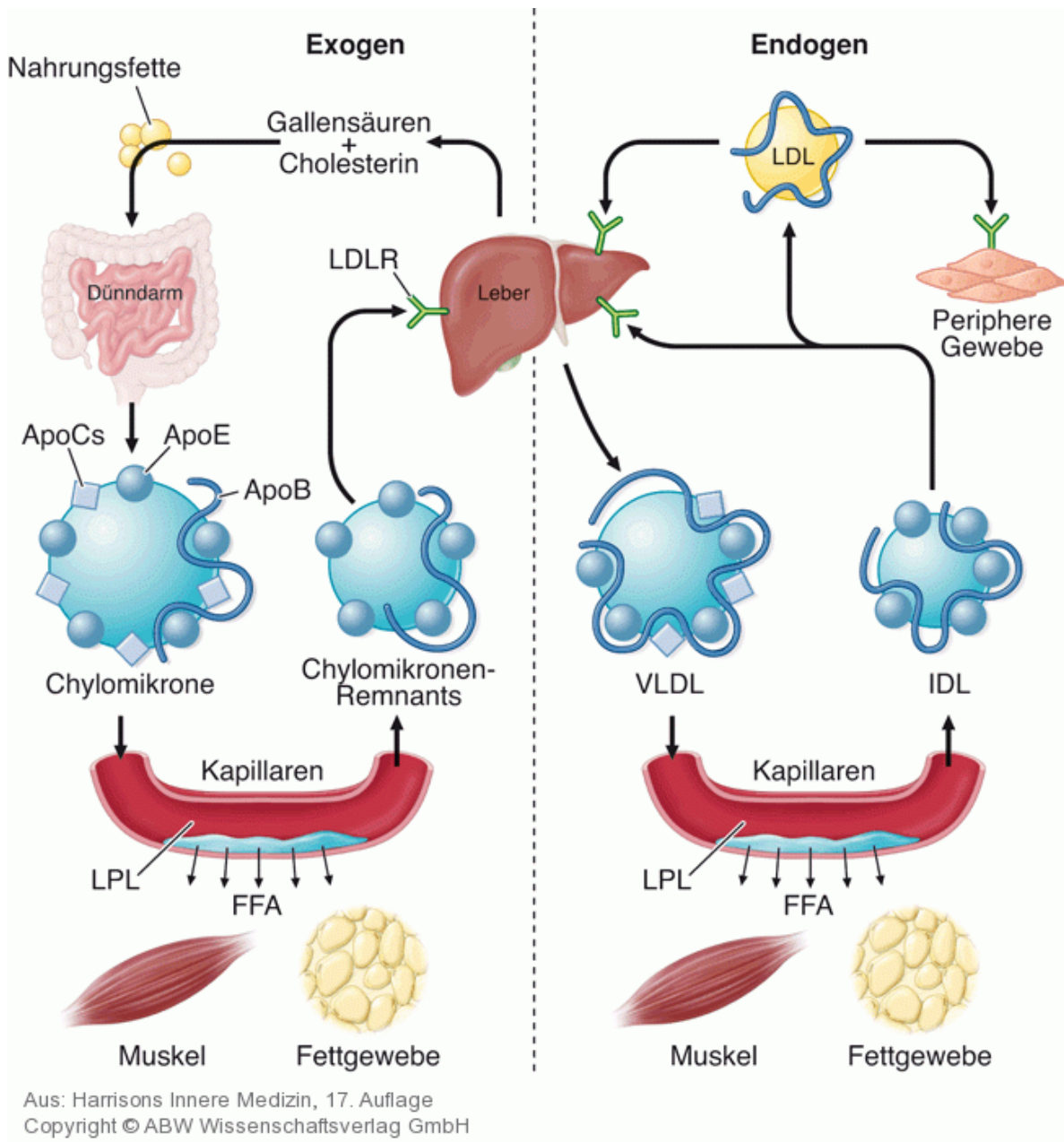
Aus: Harrisons Innere Medizin, 17. Auflage  
 Copyright © ABW Wissenschaftsverlag GmbH

Tabelle 1

Lipoprotein	Dichte, g/ml	Größe, nm	Mobilität i. d. Elektrophorese	Haupt-Apolipoproteine
Chylomikronen	0,930	75 - 1200	Ausgangspunkt	ApoB 48
Chylomikronen-Remnants	0,930 – 1,006	30 – 80	Slow – Pre – $\beta$	ApoB 48
VLDL	0,930 – 1,006	30 - 80	Pre - $\beta$	ApoB 100
IDL	1,006 – 1,019	25 - 35	Slow – Pre - $\beta$	ApoB 100
LDL	1,019 – 1,063	18 - 25	$\beta$	ApoB 100
HDL	1,063 – 1,210	5 - 12	$\alpha$	ApoA I
Lp(a)	1,050 – 1,120	25	Pre - $\beta$	ApoB 100

(VLDL = Very low density Lipoprotein; IDL = Intermediate density Lipoprotein; LDL = Low density Lipoprotein; HDL = High density Lipoprotein) [20].

Durch Ultrazentrifugation kann die Dichte, welche sich aus der Partikelgröße und Menge an Lipiden und Proteinen pro Partikel ergibt, bestimmt werden. Zum Beispiel ist HDL das kleinste Lipoprotein mit der größten Dichte im Gegensatz zu den Chylomikronen oder VLDL- Partikeln, welche die größten Partikel mit der geringsten Dichte sind. Die Größe der Partikel wird mittels Gel-Elektrophorese gemessen und die Mobilität der Lipoproteine wird anhand von Größe und Oberflächenladung im Agarose-Gel bestimmt [18]. Jedes einzelne Lipoprotein hat seine eigenen Aufgaben und Transportwege zu erfüllen.



Die Chylomikronen sind am exogenen Weg beteiligt (siehe Abbildung). Sie bringen das Fett von der aufgenommenen Nahrung über den Darm in das periphere Gewebe, zum Beispiel zu der Skelettmuskulatur oder gleich zum Fettgewebe. Durch ihre

Apolipoproteine wird die Lipoproteinlipase aktiviert und diese spaltet Fettsäuren von den Partikeln ab, sodass sich freie Fettsäuren im Gewebe befinden. Diese werden von den umliegenden Zellen aufgenommen. Der Rest, genannt Chylomikronen Remnants, wird in der Leber wieder durch ein anderes Apolipoprotein gebunden, und es werden Triglyzeride und Cholesterin in die Leber aufgenommen. Diese so aufgenommenen, aber auch neu synthetisierte Fette, werden von der Leber wieder in Form von VLDL an die Peripherie abgegeben [19].

Das VLDL und seine Apolipoproteine aktivieren in der Peripherie wiederum die Lipoproteinlipase, um Fettsäuren abzuspalten. Übrig bleibt das IDL, welches zu 50% zur Leber zurückkehrt und dort wieder mit neuen TG und Cholesterin beladen wird. Die anderen 50% von IDL werden durch eine hepatische Lipase zu LDL umgewandelt [19]. Das LDL, auch bekannt als „böses“ Cholesterin, transportiert großteils Cholesterin und Cholesterin - Ester. Zwei Drittel davon gehen zur Leber zurück und werden durch Endozytose aufgenommen. Etwa ein Drittel wird im extrahepatischen Gewebe freigesetzt. Für beide Mechanismen werden wieder das Apolipoprotein, in diesem Fall das ApoB 100 und ein LDL- Rezeptor benötigt. In der Zelle kommt es zur Fusion von Endosomen und Lysosomen, dadurch werden die Apolipoproteine verdaut und die Cholesterin- Ester gespalten, so dass sich freies Cholesterin im Zytosol befindet.

Der Anstieg an freiem Cholesterin in der Zelle bewirkt:

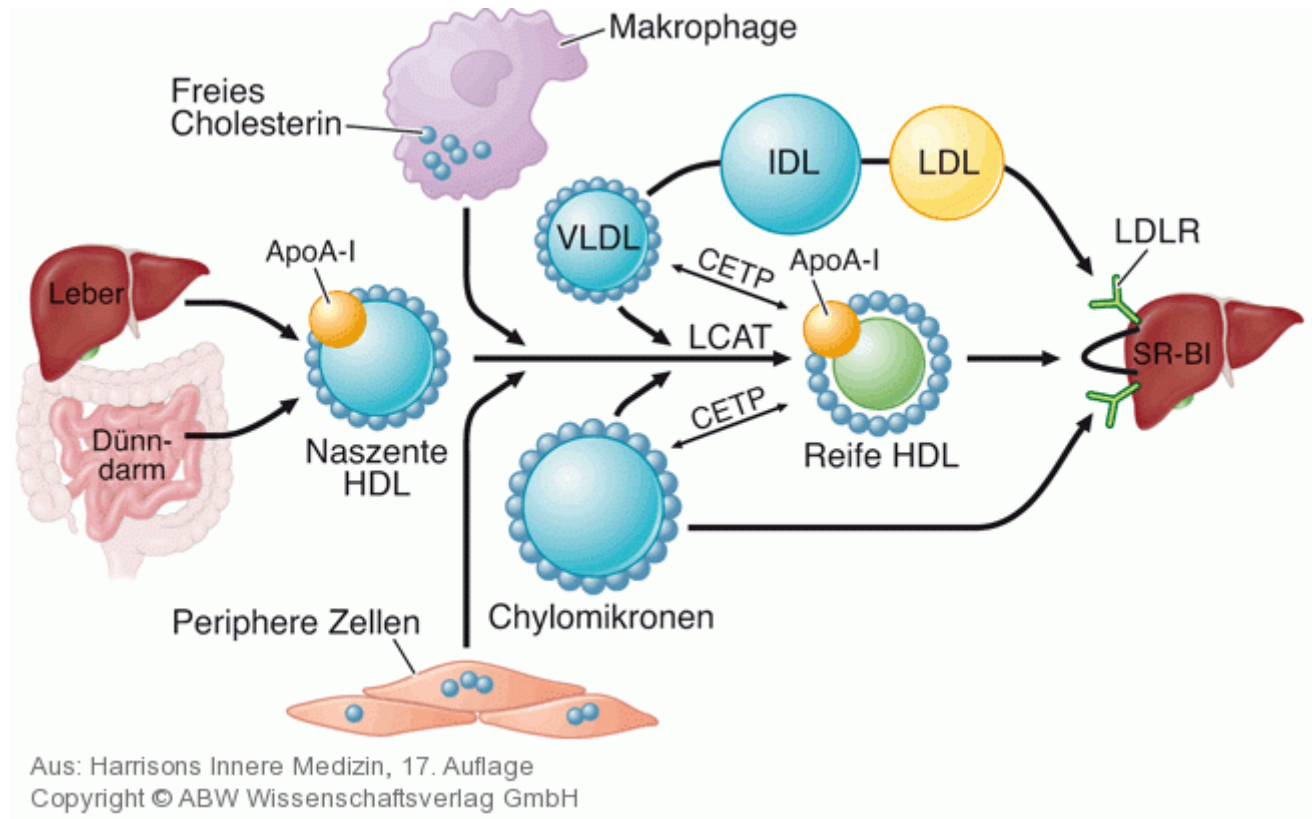
1. Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, dadurch wird die Cholesterinsynthese gehemmt
2. Aktivierung der Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase, welche das freie Cholesterin wieder verestert
3. LDL- Rezeptor Synthese Hemmung [18,19]

Es gibt noch ein Lipoprotein, welches dem LDL in Lipid- und Proteinzusammensetzung gleicht, jedoch zusätzlich ein Apolipoprotein mehr besitzt als das LDL, das Lipoprotein(a). Dieser Partikel wird in der Leber synthetisiert und mit Disulfidbrücken an das Apo B 100 gebunden, wie schon oben erwähnt, hat es noch zusätzlich das Apo A.

Angenommen wird, dass Lipoprotein(a) eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Atherosklerose spielt. Dieses Thema wird im nächsten Kapitel abgehandelt.

Im menschlichen Körper können nur Hepatozyten und Enterozyten Cholesterin effektiv über Galle oder Darm aus dem Körper entfernen. Hingegen können alle Gewebezellen Cholesterin synthetisieren. Die Aufgaben des HDL beinhalten, Cholesterin aus der

Peripherie zurück zur Leber zu transportieren, aber auch Cholesterinreste von VLDL und Chylomikronen aufzunehmen. Das mit dem HDL assoziierte Apo A I aktiviert ein Plasmaenzym, die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase. Dieses Enzym verestert Cholesterin und sorgt dafür, dass die stark hydrophoben Cholesterinester in das Innere des Partikels transferiert werden [18,19].



## 2.2. Störungen des Lipoproteinmetabolismus

Dieses Thema ist sehr umfangreich, alles im Detail zu erwähnen, würde hier den Rahmen sprengen. Ich werde versuchen, einen Überblick über die vielen verschiedenen Hyperlipoproteinämien zu geben. Meist findet man erhöhte Cholesterin oder erhöhte Triglyzerid-Spiegel, es können aber auch beide gemeinsam erhöht sein.

Die Normwerte für die Blutfette sind:

- Cholesterin gesamt < 200 mg / dl
- LDL < 100 mg / dl
- HDL > 40 mg / dl
- Triglyzeride < 175 mg / dl
- Gesamtcholesterin/ HDL < 5

Es ist also nicht nur das Gesamtcholesterin von Bedeutung, sondern auch die einzelnen Cholesterinuntergruppen und andere Fettstoffwechselfparameter sind sehr wichtig. Von großer Relevanz ist das Verhältnis zwischen LDL und HDL. Ebenfalls ist der Faktor, der sich aus dem Gesamtcholesterin und dem HDL-Wert bestimmen lässt, essenziell. Hat jemand ein erhöhtes Gesamtcholesterin z. B. über 200 mg/dl, jedoch ein LDL von 90 mg/dl und ein HDL von 50mg/dl, sind diese Werte akzeptabel. Vorausgesetzt der Patient hat nicht weitere vaskuläre Risikofaktoren. Sollte anamnestisch zusätzlich ein Diabetes mellitus oder Hypertonus erhoben werden, muss immer darauf geachtet werden, dass auch das Gesamtcholesterin unter 200 mg/dl liegt.

Die Störungen kann man in zwei Gruppen einteilen:

- Primäre Hyperlipoproteinämien (genetisch bedingt)
- Sekundäre Hyperlipoproteinämien (erworben)

Bei den primären Hyperlipoproteinen gibt es eine Vielfalt genetischer Veränderungen, um es möglichst einfach dazustellen, habe ich die häufigsten der verschiedenen Erkrankungen in einer Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 2:

<b>Genetische Störung</b>	<b>Erhöhte Lipoproteine</b>	<b>Klinik</b>	<b>Inzidenz</b>
Familiäre Hypercholesterinämie	LDL	Sehnenxanthome, KHK	1/500
Familiärer ApoB-100-Mangel	LDL	Sehnenxanthome, KHK	1/1000
Familiäre Dysbetaloproteinämie	Chylomikronen und VLDL	Palmare und tuberoeruptive Xanthome, KHK, PAVK	1/10.000
Familiärer Hepatischer-Lipase-Mangel	VLDL-Remnants	Frühzeitige Atherosklerose, Pankreatitis	1/1.000.000

[18]

Die am häufigsten vorkommende **primäre Hyperlipoproteinämie** ist die familiäre Hypercholesterinämie. Das Plasmacholesterin ist schon von Geburt an sehr hoch (meist über 500mg/dl). Die Kinder fallen durch kutane Xanthome (Fettablagerung unter der Haut) an Händen, Handgelenken, Ellenbogen, Knien und Fersen auf. Die früh auftretende Atherosklerose ist eine schwere Komplikation dieser Erkrankung. Schon im jugendlichen Alter kann es zu Herzinfarkten kommen, die letztendlich auch zum Tod führen können.

Ursachen sind genetische Defekte des LDL-Rezeptors, welcher die zelluläre LDL-Aufnahme verhindert. Einerseits kommt es zu vermehrter Anhäufung von Cholesterin, weil es nicht in die Zelle aufgenommen werden kann, andererseits synthetisiert das Gewebe weiter Cholesterin, da durch die verminderte Aufnahme die Hemmung der HMG-Co-Reduktase ausbleibt. Die homozygote Form ist weitaus schlimmer und kann nur mit Plasmapherese therapiert werden. Bei der heterozygoten Form können mit Diäten oder mit Ionenaustauscher-Therapie die Gallensalze im Darm gebunden und so die Rezirkulation von Galle verhindert werden. So kommt es zu Neusynthese von Gallensalzen aus Cholesterin. Durch die Senkung des Cholesterinwertes kann die Anzahl der LDL-Rezeptoren wieder vermehrt werden.

Die **sekundären Hyperlipoproteinämien** werden bei vielen verschiedenen anderen Grunderkrankungen beobachtet. An erster Stelle steht die Adipositas, die häufigste erworbene Erkrankung welche mit einer Hyperlipoproteinämie einhergeht. Durch zu viele freie Fettsäuren, produziert die Leber vermehrt VLDL was letztendlich wieder zu LDL führt. Das HDL ist meist aufgrund der mangelnden Lipolyse erniedrigt. Übergewichtige Menschen haben eine Reihe zusätzlicher Erkrankungen, die wiederum Einfluss auf den Lipoproteinmetabolismus haben. Wenn Adipositas, Diabetes mellitus und Bluthochdruck gemeinsam vorhanden sind, spricht man gemäß der WHO-Definition von einem metabolischen Syndrom. Bei Diabetes mellitus ist die Sensitivität von Insulin herabgesetzt, und dies hat mehrere Wirkungen auf den Fettstoffwechsel:

1. verminderte Lipoproteinlipase-Aktivität, führt zu einem reduzierten Abbau von VLDL und Chylomikronen
2. gesteigerte Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe
3. in der Leber kommt es zur gesteigerten Fettsäuresynthese
4. und zu vermehrter Produktion von VLDL

Diese Effekte führen meist zu einem gestörten Lipidhaushalt, wobei die Triglyzerid-Werte und die LDL-Werte meist viel zu hoch, hingegen die HDL-Werte meist viel zu niedrig sind. Ebenso können auch Nierenerkrankungen zu ausgeprägten Hyperlipoproteinämien führen, z. B. das nephrotische Syndrom. Aber auch Lebererkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen und Medikamente können den Lipoproteinmetabolismus beeinflussen. All diese Faktoren führen letztendlich wieder zu Schädigungen an den Gefäßwänden [18].

### 2.3. Lipoproteine und retinale Arterienverschlüsse

Bereits im Jahr 1980 wurde eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, welche den Zusammenhang zwischen Lipoproteinen und retinalen vaskulären Verschlüssen darstellen sollte.

Es wurden insgesamt 210 Patienten und Patientinnen mit verschiedenen Augenerkrankungen in die Studie einbezogen und der HDL-Cholesterin-Wert bestimmt. Die Kontrollgruppe bestand aus 89 Personen bei denen ebenfalls der HDL-Cholesterin-Wert bestimmt wurde.

Zur Bestimmung der HDL-Cholesterin-Konzentration wurden die Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL und LDL) durch Phosphorwolframsäure und Magnesium-Ionen ausgefällt und anschließend zentrifugiert, wobei das HDL im Überstand verblieb. Der Cholesterinanteil wurde nach der CHOD-PAP-Methode (Boehringer-Mannheim, Deutschland) bestimmt und die LDL-Cholesterin-Konzentration konnte mit der Friedewald-Gleichung berechnet werden [20].

Friedewald- Gleichung:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamt Cholesterin} - (\text{HDL-Cholesterin} + \text{TGL}/5)$$

Die Ergebnisse der HDL-Cholesterin-Konzentration der einzelnen Patienten sind in der Tabelle 3 zusammengefasst. Es wurde als Normwert bei Frauen 50-60 mg/100 ml und bei Männern 40-50 mg/ 100 ml angenommen [20].

Tabelle 3: Verteilung der HDL- Konzentration

Vergleichs- und Krankheitsgruppe	Fälle n	HDL – Konzentrationen	
		Normal %	Erniedrigt %
Normalpersonen	89	66	34
Katarakt, Glaukom	35	52	48
Retinopathia diabetica	43	54	46
Uveitis, Retinitis	90	69	31
Venenverschlüsse	27	37	63
<b>Arterienverschlüsse</b>	<b>15</b>	<b>6,7</b>	<b>93,3</b>

[20]

Das Ergebnis zeigte, dass Patienten mit Glaukom, diabetischer Retinopathie, Uveitis und Retinitis eher normale HDL-Konzentrationen zeigten, im Gegensatz zu den Patienten mit vaskulären Verschlüssen, welche eine deutliche Minderung der HDL-Konzentration aufwiesen. In dieser Studie wird auch hervorgehoben, dass in den 15 Fällen mit retinalen arteriellen Verschlüssen, bei 9 Fällen (60%) ein normaler Cholesterin- und ein normaler Triglyzeridspiegel nachzuweisen war. Diese neun Patienten wären also bei ausschließlicher Bestimmung von Cholesterin und Triglyzeriden als unauffällig angesehen worden. Erst die Bestimmung des HDL- und des LDL-Wertes ließ erkennen, dass bei normaler Cholesterinkonzentration, das Verhältnis von HDL zu LDL nicht im Normbereich war [20].

Diese Erkenntnisse stehen im Einklang mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen. So fanden Berg, Börresen und Dahlen 1976 bei Patienten mit einem erlittenen Herzinfarkt, einen massiv erniedrigten HDL-Cholesterinwert, als bei vergleichbaren Kontrollpersonen ohne Infarkt [21].

Auch zu erwähnen ist eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, welche im Jahr 2007 publiziert wurde. Hier wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen Lipoproteinen und retinalen vaskulären Verschlüssen nachgewiesen [22].

An der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz wurden für diese Studie 66 Fälle mit retinalen Arterienverschlüssen und 87 Fälle mit retinalen Venenverschlüssen einbezogen. Als Kontrollgruppe standen 405 randomisierte Personen zu Verfügung.

Tabelle 4

	Kontrollgruppe 405	Retinale arterielle Verschlüsse 66	Retinale venöse Verschlüsse 87
Männer	47,2 %	59,1 %	47,1 %
Frauen	52,8 %	40,9 %	52,9 %
Alter in Jahren	66 ± 8	68 ± 12	67 ± 13
BMI kg/m <sup>2</sup>	27,6 ± 4,4	24,5 ± 4,8	26,8 ± 3,6
Raucher	42,5 %	47 %	28,7 %
Art. Hypertension	53,3 %	83, 6 %	73, 3 %
Diabetes Mellitus	12,1 %	16,4 %	12 %
Lipidsenkende Med.	29,4 %	28,8 %	19,5 %

[22]

Der LDL- Cholesterinwert wurde bestimmt und die Werte untereinander verglichen. Eine erhöhte LDL-Konzentration im Blut ist ein bedeutender Risikofaktor sowohl für die Atherosklerose als auch für koronare Herzerkrankungen. Es gilt als erwiesen, dass die Senkung des LDL-Cholesterinwertes bei Patienten mit KHK zu einer Verminderung der Morbidität und Mortalität führt.

Den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde Blut abgenommen und mittels Ultrazentrifugation die Lipoproteine voneinander getrennt und ihre Konzentrationen bestimmt. Cholesterin, Triglyzeride und Phospholipide wurden durch enzymatische Methoden getrennt. Die Apolipoproteine ließen sich durch Immunturbidimetrie in Apo AI, Apo AII, Apo B und Lipoprotein(a) trennen [22].

Tabelle 5:

	<b>Kontrollgruppe (n=405)</b>	<b>Retinale Arterienverschlüsse (n=66)</b>	<b>Retinale Venenverschlüsse (n=87)</b>
<b>LDL- Cholesterol mmol/L</b>	3,07±0,83	3,59±0,90	3,82±1,06
<b>LDL- Triglyceride mmol/L</b>	0,35±0,14	0,40±0,12	0,39±0,14
<b>LDL-apo B g/L</b>	0,84±0,21	1,05±0,26	1,06±0,27

[22]

Die Messungen und Auswertungen ergaben, dass bei beiden Fallgruppen (retinale Arterien- als auch Venenverschlüsse) der LDL-Cholesterinspiegel eindeutig im Vergleich zur Kontrollgruppen erhöht war.

Aufgefallen ist auch, dass bei den Patienten mit retinalen arteriellen Verschlüssen der LDL-Cholesterinwert höher war als bei den Patienten mit venösen Verschlüssen. Die Lipoprotein(a)-Konzentrationen waren hingegen bei den venösen Verschlüssen höher als bei den arteriellen Verschlüssen [22].

Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien überein, welche gezeigt haben, dass Lipoprotein(a) ein bedeutenderer Risikofaktor für venöse Thromboembolien darstellt [23]. Im Großen und Ganzen kommt auch diese Studie zum Schluss, dass Dyslipidämien mit retinalen Gefäßverschlüssen assoziiert sind und erhöhte Konzentrationen von LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) nicht nur als Risikofaktoren für kardiovaskuläre

Erkrankungen gelten, sondern auch wichtige Risikofaktoren für arterielle sowie venöse retinale Verschlüsse sind [22].

Bis heute fehlen allerdings prospektive Studien zur Rolle der Dyslipidämien bei retinalen Gefäßverschlüssen und bislang wurde auch nicht untersucht, ob die Reduktion von pathologisch erhöhten Fettstoffwechselfparametern mit einer Verringerung der Rezidivrate einhergeht.

## 2.4. Prävention und Therapie

Die unterschiedlichen Dyslipidämien und Störungen des Lipoproteinmetabolismus sind die am besten untersuchten Risikofaktoren der Atherosklerose.

Es ist wichtig, dass bei jedem Erwachsenen, der über 20 Jahre alt ist, ein Cholesterin-Screening im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung gemacht wird und dies sollte bei normalen Werten alle fünf Jahre wiederholt werden [39].

Wenn bereits erhöhte Werte vorliegen, ist die erste Maßnahme zur Erzielung eines Normalwertes, die Änderung des Lebensstils. Dazu gehören:

- Ernährungsberatung bzw. Ernährungsumstellung
- Körperliche Fitness, die auf den jeweiligen Patienten angepasst werden muss.

Zur medikamentösen Therapie wird erst ab bestimmten Werten geraten.

Im NCEP (National Cholesterol Education Programm) sind die ATP (Adult Treatment Panel)- III- Richtlinien wie folgt festgehalten:

### LDL-Spiegel, mg/dl

Risikoklasse	Ziel	Lebensstiländerung empfohlen	Medikamentöse Therapie
Sehr hoch	<70	>70	>70
Hoch	<100	>100	>100
Mäßig	<130	>130	>160
niedrig	<160	>160	>190

(Risikoklassen: Sehr hoch = KHK, DM, akutes Koronarsyndrom; Hoch = KHK oder KHK Risiko; mäßig = zwei vorhandene Risikofaktoren; niedrig = 0 bis 1 vorhandener Risikofaktor)

Als Risikofaktoren werden dieselben Faktoren wie für die Atherosklerose angenommen (z.B. Rauchen, Alter, Diabetes, Hypertonus usw.) [39].

In vielen Studien wurde nachgewiesen, dass Lipidsenker, wie Statine, welche die HMG-CoA- Reduktase hemmen, einen bedeutenden Einfluss auf die Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse haben. Langzeitstudien mit eingeschlossenen KHK Patienten zeigten eine deutliche Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und unter Statin-Therapie sogar eine signifikante Senkung der Gesamtmortalität um 30% [41].

#### **2.4.1. Lipidsenkende Medikamente**

Als Goldstandard unter den Lipidsenkern werden immer noch die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer angesehen. Sie inhibieren das Enzym, welche für die Cholesterinbiosynthese verantwortlich ist.

Weitere Effekte der Statine sind:

- Vermehrte hepatische LDL-Rezeptoraktivität und dadurch beschleunigte Entfernung von LDL-Partikeln aus der Blutbahn.
- Senkung der Cholesterinkonzentration
- Senkung der Triglyzeridkonzentration
- Erhöhung der HDL- Konzentration

Statine sind im Regelfall gut verträglich und können in Tablettenform eingenommen werden. Insgesamt sind die Statine eine Substanzklasse erster Wahl und dementsprechend auch die am häufigsten eingesetzten Lipidsenker.

Sollten Statine nicht vertragen werden oder nicht zum gewünschten Ergebnis führen, können folgende Lipidsenker eingesetzt werden:

- Cholesterinabsorptionshemmer
- Anionenaustauscherharze
- Nikotinsäure
- Fibrate

Sollten auch diese Ansätze nicht zum gewünschten Erfolg führen, besteht die Möglichkeit durch die LDL-Apherese den Lipidstoffwechsel zu beeinflussen. Dabei wird das Plasma vom Patienten über ein Säulensystem abgeleitet und vom LDL-Cholesterin befreit. Diese Methode wird bei refraktärer oder behandlungsresistenter Hypercholesterinämie verwendet. Oft sind das Patienten, die eine genetische Ursache ihrer Dyslipidämien haben. [41].

### 3. Polymorphismen

Als Polymorphismen werden Sequenzvariationen in der DNA bezeichnet, die mit einer Häufigkeit von mindestens einem Prozent in der Bevölkerung auftreten. Meistens führen diese Genvarianten zu keinem wahrnehmbaren Phänotyp. Die meisten dieser Polymorphismen bestehen aus der Substitution einzelner Basenpaare, welche die Aminosäuresequenz des Proteins nicht verändern, dies wird als synonymer Polymorphismus bezeichnet. Im Gegensatz dazu gibt es auch die nicht synonymen Polymorphismen, die durch Veränderungen an der m-RNS-Stabilität, an der Translation oder an der Aminosäuresequenz definiert sind [24].

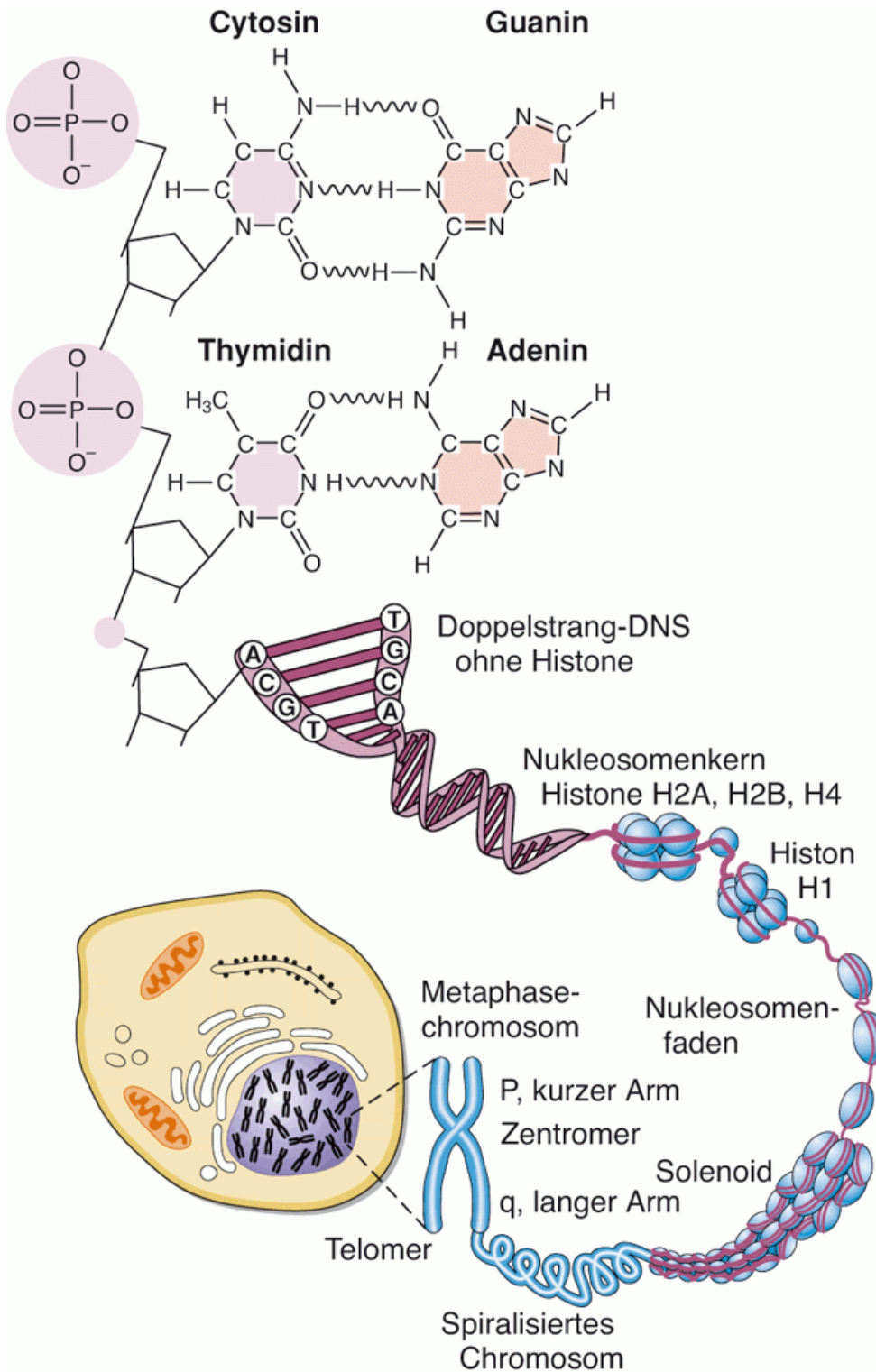
Die Single Nukleoid Polymorphismen sind, wie der Name schon sagt, Variationen einzelner Basenpaare in einem DNS-Strang. Häufig kommt es zum Austausch von Cytosin und Thymin [25].

Diese Sequenzvariationen stellt man nur fest, wenn sich der Patient genetisch untersuchen lässt.

#### Allgemeines zur Humangenetik

Der Versuch das humane Genom zu charakterisieren und die komplette DNS-Sequenz zu entschlüsseln, wurde Mitte der 1980er-Jahre durch das Humangenomprojekt unternommen. Das menschliche Genom besteht aus 23 Chromosomen und 30.000 bis 40.000 Genen [26].

Anfang 2000 konnte bereits vermeldet werden, dass ein sehr großer Teil des menschlichen Genoms sequenziert ist. Schlussendlich wurde im Mai 2006 von der beteiligten Forschungsgruppe die Identifizierung der gesamten menschlichen DNS-Sequenz mitgeteilt.



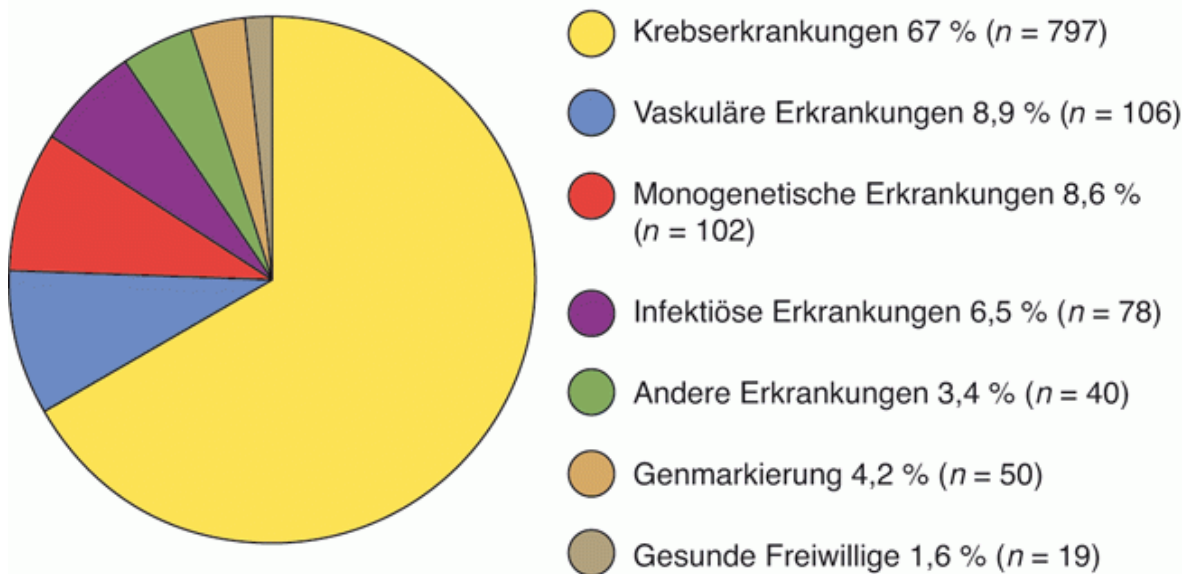
Aus: Harrisons Innere Medizin, 17. Auflage  
 Copyright © ABW Wissenschaftsverlag GmbH

Die Information, die nun den Medizinern zur Verfügung stand, brachte entscheidende Einblicke in Ätiologie und Pathogenese einiger Erkrankungen. Dieser Schritt war auch für

die praktische Medizin sehr wichtig, da die Genetik eine immer wichtigere Rolle für Diagnostik, Prävention und Behandlung von Erkrankungen spielt.

Die genetischen Methoden, die sich im Laufe der Jahre entwickelten, wurden zum Nachweis von infektiösen Krankheitserregern genutzt, wie schwer kultivierbare Mykobakterien, Viren oder Parasiten. Ebenso eröffnen die Erkenntnisse neue Wege zur Gen- und Zelltherapie. Es werden zum Beispiel Hormone, Wachstumsfaktoren, Zytokine und Impfstoffe in großen Mengen durch rekombinante DNS-Technologien hergestellt. Für die Zukunft hofft man, dass das bessere Verständnis der genetischen Grundlagen von Erkrankungen, einen bedeutenden Einfluss auf die Präventionsmedizin haben wird [24,26]. Das folgende Diagramm soll veranschaulichen, welche klinischen Gentransferstudien anhand von Erkrankungsklassifikationen durchgeführt wurden.

Indikationen klinischer Gentherapiestudien:



Aus: Harrisons Innere Medizin, 17. Auflage  
Copyright © ABW Wissenschaftsverlag GmbH

Früher wurde die Genetik als eine Fachrichtung angesehen, welche sich mit seltenen monogenen Erkrankungsbildern auseinandersetzte. Nachgewiesen ist jedoch, dass diese seltenen Erkrankungen doch bis zu zehn Prozent der Kindererkrankungen und der kindlichen Mortalität ausmachen. Es wird auch davon ausgegangen, dass jede Erkrankung, außer akuten Verletzungen, eine genetische Komponente haben. Durch das gehäufte

Auftreten von Krankheiten in der Familienanamnese, wird einem klar, dass Krankheiten wie Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung, Asthma, Diabetes mellitus und psychische Erkrankungen einen genetischen Hintergrund haben müssen. Man darf jedoch den Einfluss von Umweltfaktoren, welche ebenfalls das Erkrankungsrisiko beeinflussen, nicht unterschätzen. Die Krebsentstehung hat ebenfalls einen Platz in der Humangenetik. Sie basiert auf erworbenen, somatischen Mutationen in Genen, die die Zellproliferation und Zelldifferenzierung kontrollieren [26].

Bei weiteren familiär gehäuften Erkrankungen, wie z.B.

- Mukoviszidose (cystische Fibrose),
- hereditäre Kardiomyopathien,
- Adipositas,
- hämatologische Erkrankungen (Gerinnungsstörung, thrombotische Erkrankungen)

konnte die Pathophysiologie durch genetische Forschung besser verstanden werden.

Trotz des vielen neuen Wissens und der Hoffnung, dass die Identifikation von krankheitsauslösenden Genen, Diagnose, Therapie und Prävention in der Medizin verbessern könnte, gilt es auch, ethische Aspekte zu berücksichtigen. Als Beispiel seien die Klonierung von Säugetieren und die Einführung der menschlichen embryonalen Stammzellen genannt. Bis heute ist dieses Thema sehr umstritten, einerseits sollte auf die ethischen Überlegungen Rücksicht genommen werden, andererseits ist es auch wichtig zu forschen, um in der Präventionsmedizin weiter zu kommen [26].

Zukünftige Ziele des HGP sind:

- Vergleich von ganzen Genomen
- Analyse der Expression der RNS und der Proteine um Unterschiede zwischen gesunden und erkrankten Geweben festzustellen.
- Charakterisierung von Sequenzvarianten (Polymorphismen) zwischen Individuen, um einen Katalog der Variationen und SNPs zu erstellen
- Identifikation von Genen, welche eine Rolle bei der Entstehung von polygenen und multifaktoriellen Erkrankungen spielen [26].

### **3.1. Polymorphismen und retinale arterielle Verschlüsse**

In den letzten Jahren wurde viel auf diesem Gebiet geforscht. Viele Studien wurden durchgeführt, einige brachten aufschlussreiche Erklärungen, bei anderen konnte die untersuchende Hypothese nicht bestätigt werden. Ich möchte einige Studien hier erwähnen,

um zu zeigen, wie viele unterschiedliche Genpolymorphismen als Risikofaktoren für den retinalen Arterienverschluss untersucht worden sind.

### **3.1.1. Die Rolle der Interleukine**

Interleukin ist ein Sammelbegriff für hochpotente Regulatorproteine, welche nicht in den Zellen gespeichert sind, sondern bei Bedarf gebildet werden. Wie der Name schon sagt, inter = zwischen und leuko = weiß, sind diese Proteine Botenstoffe zwischen Leukozyten. Sie spielen daher eine große Rolle bei Entzündungen. Bis heute wurden IL 1 – 35 identifiziert (Stand Nov. 2009), doch wird davon ausgegangen, dass es noch weitere gibt [27, 28, 29].

Die Hauptaufgaben der Interleukine sind:

- Aktivierung, Differenzierung und Proliferation von Lymphozyten
- Aktivierung von Granulozyten
- Aktivierung von Makrophagen [28].

Obwohl es fünfunddreißig verschiedene Interleukine gibt, möchte ich nur IL- 6 und IL- 10 genauer beschreiben, da diese zwei womöglich in Zusammenhang mit retinalen arteriellen Verschlüssen stehen könnten.

Das Interleukin 6 wird produziert von:

- Monozyten/ Makrophagen
- B-Zellen
- Fibroblasten
- Epithelien (z.B. Thymusepithel)
- Endothelzellen

Zielzellen sind:

- T- Zellen
- B- Zellen
- Epithelzellen
- Hepatozyten
- Monozyten/ Makrophagen

Die speziellen Aufgaben des Interleukin 6 sind:

- die Induktion der Produktion von Akut-Phase-Proteinen, diese zu unspezifischen Immunabwehr gehören.
- Differenzierung und Wachstum von T- und B- Zellen
- Förderung von Myelomzellwachstum
- Förderung von Osteoklastenwachstum [30].

Bei Interleukin 6 handelt es sich um ein proinflammatorisches Zytokin welches für inflammatorische Prozesse eine wesentliche Rolle spielt. IL- 6 kann in der Intensivmedizin auch als diagnostischer Faktor herangezogen werden, denn der Wert des IL-6 steigt rasant bei einer beginnenden Sepsis an und diese kann mit Hilfe der IL-6 Kontrollen rasch erkannt und unter anderem das Ansprechen der Therapie überprüft werden [31].

Im Tiermodell konnten schon einige Zusammenhänge von IL-6 mit der Atherosklerose nachgewiesen werden. Des Weiteren wurde beim Menschen beobachtet, dass erhöhte IL-6-Plasmakonzentrationen mit einem gehäuften Auftreten von instabiler Angina pectoris einhergehen. Außerdem gelang es, durch immunhistochemische Methoden erhöhte IL-6-Konzentrationen in Atherosklerose Plaques nachzuweisen [32].

Im Jahr 1998 konnte ein funktioneller Single Nucleotide Polymorphism im IL- 6 Gen an Position 174 (-174G>C) identifiziert werden. Im Zellversuch führte die Stimulierung mit Lipopolysacchariden und IL-1 bei Zellen mit der IL-6 -174G-Allel Variante zu einem deutlichen Anstieg der IL-6 Transkriptionsrate im Vergleich zu der IL-6 -174C-Allel Variante. Ebenfalls konnte bei anti CD3/ CD28 stimulierten Lymphozyten, die das Interleukin 6 -174G-Variante trugen, eine drei Mal höhere IL-6 Konzentration nachgewiesen werden als bei Lymphozyten ohne dem -174G-Allel. Es scheint also plausibel, dass der IL-6 -174G>C Genpolymorphismus ein Risikofaktor für KHK, Atherosklerose der Carotis und cerebralen Insult sein könnte [32].

Eine mögliche Assoziation zwischen dem oben genannten Interleukin-6 Polymorphismus und retinalen Arterienverschlüssen wurde in einer retrospektiven Studie an der Grazer Universitätsklinik für Augenheilkunde untersucht. Die insgesamt 182 Fälle mit retinalem Arterienverschluss und die Kontrollgruppe mit 307 Personen, wurden an der Univ.-Augenklinik Graz rekrutiert. Bei allen Probanden wurde eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt welche Visus-Tests, Spaltlampenuntersuchungen und Beurteilung des Fundus beinhalteten.

Unter den 182 Fällen befanden sich 89 Zentralarterienverschlüsse und 93 Arterienastverschlüsse. Ausgeschlossen wurden Patienten, die in ihrer Anamnese eine Riesenzellarteriitis oder andere Vaskulitiden aufwiesen. An der Kontrollgruppe wurden nur Personen inkludiert, die keine retinalen Gefäßverschlüsse, anteriore ischämische Optikusneuropathien oder Vaskulitiden in ihrer Anamnese aufwiesen [32]. Die folgende Tabelle zeigt die verschiedenen Eigenschaften der Patienten und der Kontrollgruppe:

	<i>Patienten mit Netzhautarterienverschluss</i>	<i>Kontrollgruppe</i>
Männer (%)	57,7	56
Frauen (%)	77	135
Durchschnittsalter (Jahre)	69 ± 11,3	70,9 ± 11,4
Arterieller Hypertonus (%)	67,6	46,3
Diabetes mellitus (%)	17,0	18,2
Hypercholesterinämie (%)	76,9	65,8
Raucher (%)	20,3	10,4
Durchgemachter Myokardinfarkt (%)	12,1	6,8
Durchgemachter Insult (%)	16,5	6,2

[32]

Die jeweiligen Eigenschaften wurden definiert und schriftlich festgehalten:

- Arterieller Hypertonus : RR systolisch > 160 mm Hg; RR diastolisch > 90 mm Hg
- Diabetes mellitus: wenn eine medikamentöse Diabetes-Therapie angegeben wurde oder indiziert war
- Hypercholesterinämie: Gesamtcholesterin nüchtern > 200mg/dl
- Zigarettenrauchen: wurde unterteilt in Raucher und Nichtraucher

Anschließend wurde allen Teilnehmern Blut abgenommen, die DNA aus Lymphozyten isoliert und bei minus 20°C gelagert. Danach wurden die Genotypen bestimmt.

Folgende Tabelle zeigt die Verteilung der IL-6 -174 G>C Genotypen:

	<i>Patienten mit Netzhautarterienverschluss</i>	<i>Kontrolle</i>
GG (%)	35,2	34,9
GC (%)	54,4	45,3
CC (%)	10,4	19,9
C Allel Frequenz	0,376	0,421

[32]

Es zeigt sich eine signifikant niedrigere Prävalenz des CC Genotyps in der Gruppe mit retinalen arteriellen Verschlüssen verglichen mit der Kontrollgruppe. Gemäß diesem Ergebnis und dem Nachweis, dass Plasmakonzentration von IL-6 bei dem CC- Genotyp deutlich vermindert sind, scheint die homozygote Form CC eine protektive Wirkung gegenüber den Netzhautarterienverschlüssen zu haben [32].

2007 folgte eine weitere Studie mit einem IL-10 Polymorphismus, die ich hier auch mit einbeziehen möchte [33].

Interleukin 10 wird produziert von:

- Monozyten/ Makrophagen
- T- Zellen
- B- Zellen
- Keratinozyten
- Mastzellen

Zielzellen sind:

- Monozyten /Makrophagen
- T- Zellen
- B- Zellen
- Natürliche Killerzellen
- Mastzellen

Die Eigenschaften des IL- 10 sind:

- Hemmung der proinflammatorischen Zytokinproduktion (z.B. IL-1 $\beta$ , IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-6)
- Reguliert die MHC Klasse II herab
- Hemmung der Differenzierung von T<sub>H</sub> 1-Zellen
- Hemmung der NK- Zell- Funktion
- Förderung der Mastzellproliferation und -Funktion
- Aktivierung und Differenzierung von B- Zellen

[30]

Gemäß den Eigenschaften kann man zusammenfassend sagen, das IL-10 ein pleiotropes, antiinflammatorisches Zytokin ist.

Ein Zusammenhang zwischen erhöhten IL-10 Plasmakonzentrationen und der Atheroskleroseentstehung wurde schon in Tierexperimenten gezeigt. Eindeutig hatte die erhöhte Plasmakonzentration von IL-10 eine protektive Wirkung auf die Entstehung von atherosklerotischen Läsionen. Es stellt sich somit die Frage, ob Genpolymorphismen, die die Expression von Interleukin-10 beeinflussen, die Häufigkeit von kardiovasulären Erkrankungen beeinflussen. Das Interleukin 10-Gen ist am Chromosom 1q31-q32 lokalisiert.

An der Universitäts-Augenklinik Graz wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, um die mögliche Rolle des [TCATA] Haplotyp anzeigenden IL-10 -592C>A Genpolymorphismus als neuen Risikofaktor für die retinalen Arterienverschlüsse zu überprüfen.

Diese Studie war die erste, welche diese Fragestellung bei Patienten mit retinalem Arterienverschluss untersuchte. Von Oktober 1998 bis Juli 2006 wurden 194 Fälle mit retinalem Arterienverschluss rekrutiert. Die Kontrollgruppe umfasste 257 Teilnehmer. Gleich wie bei der oben genannten Studie, umfassten die ophthalmologischen Untersuchungen eine Visusüberprüfung und Fundus-Beurteilungen. In der Patientengruppe fanden sich 93 Personen mit Zentralarterienverschluss und 101 Personen mit Arterienastverschluss. Die Ausschlusskriterien aus der Studie beinhalteten die Präsenz von Vaskulitiden oder Riesenzellarteriitiden. Die Bestimmung der Genotypen, wurde mittels der Polymerasekettenreaktion (PCR) durchgeführt. Zuvor wurde DNA aus Lymphozyten isoliert.

Bei dieser Studie wurden ebenfalls wie bei der vorangegangenen Studie die vaskulären Risikofaktoren definiert [33].

Der Vergleich der verschiedenen Genotypen ist in der folgenden Tabelle zu sehen:

<i>Genotyp</i>	<i>Patienten mit Netzhautarterienverschluss</i>	<i>Kontrollgruppe</i>
CC (%)	63,9	51,4
CA (%)	32,5	41,6
AA (%)	3,6	7,0

[33]

Die Träger des IL-10 -592-A Allels (AA+CA Genotypen) waren signifikant häufiger in der Kontrollgruppe als in der Gruppe mit Netzhautarterienverschlüssen zu finden. Dieses Allel ist mit einer erhöhten Expression von IL-10 assoziiert, wodurch man auf eine protektive Wirkung des Allels auf die Erkrankung schließen könnte.

Ebenso waren die Häufigkeiten der unterschiedlichen Genotypen in den Subgruppen (Zentralarterienverschluss und Arterienastverschluss) nicht signifikant unterschiedlich [33].

Somit konnten in den beiden Studien erste Hinweise gesammelt werden, dass die beiden untersuchten Interleukin-Polymorphismen Risikofaktoren für den Netzhautarterienverschluss darstellen. Weitere Studien sind jedoch dringend erforderlich, um die Bedeutung dieser Polymorphismen für den Netzhautarterienverschluss abzusichern.

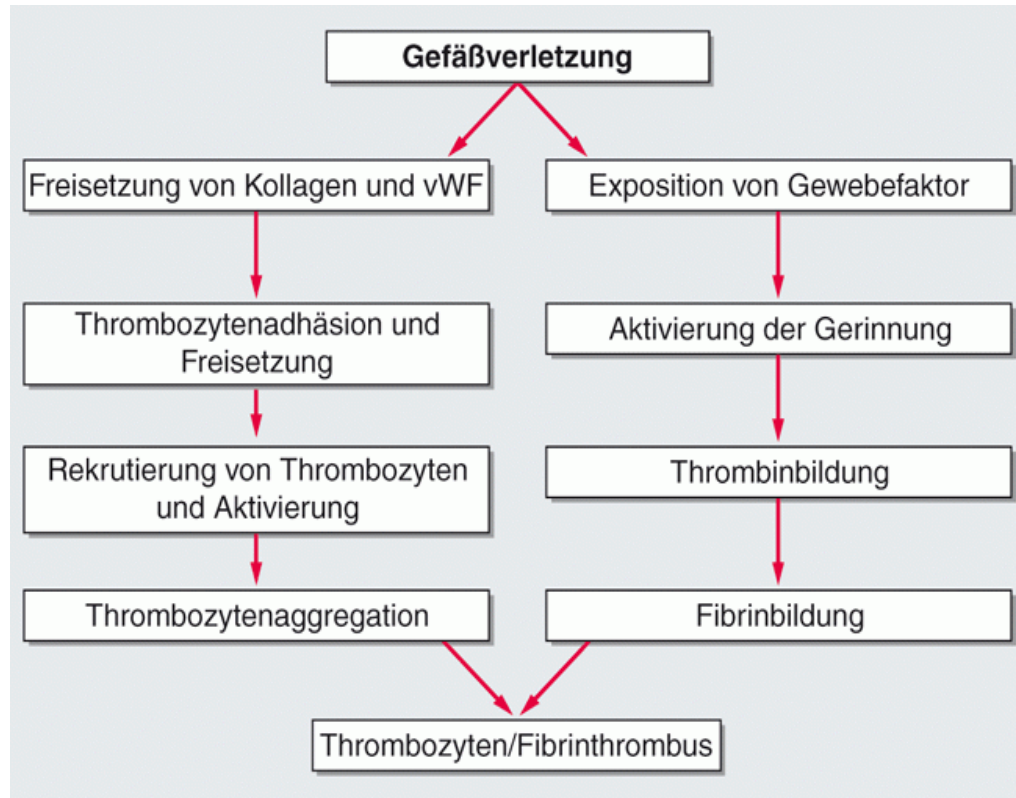
### **3.1.2. Die Rolle der Blutgerinnungsfaktoren**

Nach kurzer Erläuterung der Blutgerinnungsfaktoren möchte ich dann bisher untersuchte Zusammenhänge von Gerinnungsfaktoren bzw. ihre genetischen Veränderungen als Risikofaktoren für den Netzhautarterienverschluss besprechen.

Gerinnungsfaktoren spielen neben anderen Faktoren eine wesentliche Rolle im hämostatischen System. Dieses schützt bei Verletzungen vor Blutungen und Blutverlust. Wesentlich dabei sind die Interaktionen von Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten und der Gefäßwand selbst. Die Freisetzung des von Willebrand-Faktors aktiviert die Thrombozyten, die wiederum den Schaden in der Gefäßwand vorübergehend verschließen. Dieser Vorgang läuft sehr rasch ab. Zum endgültigen Verschluss wird das plasmatische Gerinnungssystem durch Gewebefaktoren aktiviert. Ebenfalls triggern die Gewebefaktoren die Thrombinbildung. Thrombin ist ein starker Thrombozytenagonist und

ist auch für die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin verantwortlich. Die entstandenen Fibrinstränge bilden zusammen mit den Blutplättchenaggregaten ein stabiles Thrombozyten/ Fibrin Netz [34].

Zum Überblick hier eine Abbildung:



Aus: Harrisons Innere Medizin, 17. Auflage  
Copyright © ABW Wissenschaftsverlag GmbH

Damit es jedoch nicht zu einer überschießenden Thrombusbildung kommt, der in weiterer Folge zu einem embolischen Ereignis führen könnte, werden Hemmfaktoren und das Fibrinolyse-System benötigt. Bei der Fibrinolyse entsteht aus Plasminogen Plasmin, das durch den Gewebsplasminogenaktivator, Plasmakallikrein oder Urokinase aktiviert werden kann. Plasmin selbst hat die Eigenschaft die Fibrinnetze zu spalten, so entstehen dann lösliche Fibrinopeptide [34].

Bei all diesen Faktoren, außer  $\text{Ca}^{2+}$ , handelt es sich um globuläre Proteine, die zum Großteil in der Leber gebildet werden.

Man kann sich vorstellen, dass es zu jedem Faktor eine genetische Mutation oder Polymorphismen gibt und sich diese in gewissen Krankheitsbildern äußern könnten. Manche führen zu vermehrter Blutungsneigung (hereditäre Koagulopathien), andere Mutationen zeigen eine verstärkte Blutgerinnung (Thrombophilie).

An dieser Stelle möchte ich zwei Studien vorstellen. Die eine Studie zeigt die Rolle des Faktor V Leidens und Prothrombin (Faktor II) 20210G>A in Patienten mit Netzhautarterienverschlüssen. Die zweite Studie untersuchte den möglichen Zusammenhang des Faktor XIII Val34Leu Polymorphismus und Netzhautarterienverschlüssen.

2001 gab es erstmals eine Veröffentlichung, in der diskutiert wurde, welche Rolle der Faktor XIII Val34Leu Polymorphismus bei Netzhautarterienverschlüssen spielen könnte [35].

Der Faktor XIII ist der „fibrinstabilisierende Faktor“. In seiner aktiven Form, die er durch das Thrombin erreicht, wirkt er auf die Fibrinvernetzung verstärkend und schützt zusammen mit  $\alpha$ 2-Antiplasmin das Gerinnsel kurzfristig vor dem Abbau durch Plasmin. Faktor XIII Mängel können zu erhöhten Blutungsrisiko und bei Frauen zu einem erhöhten Risiko einer Fehlgeburt führen. Ein Polymorphismus des Faktor XIII A Gens, welcher durch den Austausch von Val und Leu an der Aminosäurestelle 34 (Faktor XIII Val34Leu) charakterisiert ist, wurde als potentieller Gefäßrisikofaktor postuliert. Studien zeigten, dass Träger mit dem Leu Allel ein vermindertes Risiko hatten, einen cerebralen Insult, einen Myokardinfarkt oder eine tiefe Beinvenenthrombose zu erleiden. Umgekehrt zeigten Träger dieses Allels jedoch ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien [35, 36]. Dem möglichen Zusammenhang dieses Polymorphismus und Netzhautarterienverschlüssen wurde in einer Studie an der Grazer Universitätsklinik für Augenheilkunde nachgegangen. Es wurden 108 Patienten mit Netzhautarterienverschluss und 313 Kontrollprobanden in die Studie eingeschlossen. In der nachfolgenden Tabelle sind die demografischen Daten und die Häufigkeit vaskulärer Risikofaktoren angegeben.

	<b>Patienten mit Netzhautarterienverschluss</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
Männer (%)	55,6	55,0
Frauen (%)	44,4	45,0
Durchschnittsalter in Jahren	69,0±12,6	68,6±10,6
Arterielle Hypertension (%)	61,1	41,5
Diabetes mellitus (%)	19,4	19,2
Hypercholesterinämie (%)	48,1	53,0
Myokardinfarkt (%)	11,1	- *
Cerebraler Insult (%)	15,7	- *
Raucher (%)	17,6	14,4
Nichtraucher (%)	46,3	70,3
Ex- Raucher (%)	36,1	15,3

[35].

Die Häufigkeit von arteriellen Hypertonikern und Ex-Rauchern waren in der Patientengruppe mit Netzhautarterienverschluss signifikant höher als in der Kontrollgruppe. DNA wurde aus Lymphozyten isoliert und die Genotypen mittels PCR bestimmt.

Die Genotypenverteilung stellte sich wie folgt dar:

<b>Genotypen</b>	<b>Patienten mit Netzhautarterien- verschluss</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
Val/Val (%)	55,5	49,8
Val/Leu (%)	41,7	39,3
Leu/Leu (%)	2,8	10,9

[35].

Hier zeigt sich, dass die Häufigkeit des Leu/Leu Genotyps in der Kontrollgruppe signifikant höher war als bei Patienten mit Netzhautarterienverschluss. Daraus lässt sich schließen, dass der Leu/Leu Genotyp mit einer protektiven Wirkung gegenüber Netzhautarterienverschlüssen assoziiert ist. Der exakte Mechanismus, wie diese

Genvariante möglicherweise vor einem Netzhautarterienverschluss schützt, ist noch nicht bekannt.

Zwei Jahre später untersuchte man eine mögliche Assoziation zwischen Faktor V Leiden und der Prothrombin-20210G>A Mutation und retinalen Arterienverschlüssen.

Die Faktor V Leiden-Mutation wurde erstmals 1994 beschrieben. Diese Mutation betrifft die Faktor V Spaltungsstelle, an die normalerweise das aktive Protein C ansetzt und so den Faktor spaltet und inaktiviert. Das aktivierte Protein C ein Hemmungsfaktor der Gerinnung. Kommt es durch die Mutation zu einer verminderten oder verzögerten Spaltung des Faktor V, verändert sich die Blutviskosität. Träger der heterozygoten Form haben ein 8-fach erhöhtes Thromboembolierisiko, Träger der homozygoten Form ein 80-fach erhöhtes Risiko, eine Thrombose zu entwickeln. Es ist für junge Frauen vor allem wichtig, dass diese Mutation durch genetische Tests bestimmt wird, bevor sie die Antibabypille einnehmen [37].

In der Studie, die 2003 veröffentlicht wurde, wollte man untersuchen, ob die Faktor V Leiden- und die Prothrombin 20210G>A Mutationen mit Netzhautarterienverschlüssen assoziiert sind. Prothrombin wird in der Gerinnungskaskade zu Thrombin umgewandelt, welches wiederum für die Fibrinbildung zuständig ist. Bei dieser Prothrombinmutation ist die Plasmakonzentration von Prothrombin deutlich erhöht. So ist auch bei dieser Mutation die Blutviskosität verändert, und es besteht ein erhöhtes Thromboembolierisiko [37, 38].

Die an der Universitäts-Augenklinik Graz durchgeführte retrospektive Studie beinhaltete 136 Patienten mit Netzhautarterienverschluss und 136 Kontrollprobanden, die mit den Patienten mit Netzhautarterienverschluss gemäß Alter und Geschlecht gematcht worden waren. [38].

	<b>Patienten mit Netzhautarterien- verschluss</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
Frauen (%)	42,6	42,6
Durchschnittsalter in Jahren	69,8±10,1	70,0±10,3
Arterieller Hypertonus (%)	67,6	42,6
Diabetes mellitus (%)	16,9	18,4
Hypercholesterinämie (%)	71,3	70,6
Schlaganfall (%)	16,2	3,7
Myokardinfarkt (%)	13,2	5,1
Raucher (%)	19,1	13,9

[38].

DNA wurde aus Lymphozyten mittels Standardmethoden isoliert und die zu untersuchenden Genotypen wurden mit Polymerasekettenreaktion bestimmt. Es zeigte sich weder für Faktor V Leiden noch die Prothrombin G20210A Mutation ein signifikanter Unterschied in der Genotypenverteilung zwischen Patienten mit Netzhautarterienverschluss und der Kontrollgruppe.

<b>Genotypen</b>	<b>Patienten mit Netzhautarterien- verschluss</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
<i>Faktor V Leiden:</i>		
GG (%)	94,1	91,9
GA (%)	5,9	8,1
AA (%)	-	-
<i>Prothrombin G20210A:</i>		
GG (%)	97,8	98,5
GA (%)	2,2	1,5
AA (%)	-	-

[38]

Die Hypothese, dass die Faktor V Leiden und die untersuchte Prothrombin-Mutation mit Netzhautarterienverschlüssen assoziiert sind, konnte in dieser Studie nicht verifiziert werden.

## **4. Häufige Erkrankungen als Risikofaktoren**

In diesem Kapitel werden verschiedene Krankheitsbilder vorgestellt, die ebenfalls zu den Risikofaktoren von Netzhautarterienverschlüssen gezählt werden können. Allen voran die Atherosklerose, welche durch die oben genannten Faktoren, wie Lipidstoffwechselstörungen beeinflusst werden kann. Auch der arterielle Hypertonus ist ein wesentlicher Risikofaktor. Da ebenso der Diabetes mellitus in der Entstehung der Atherosklerose eine große Rolle spielt und diese Erkrankung in den westlichen Ländern in Bezug auf die Prävalenz stark zunimmt, werde ich sie in diesem Kapitel erwähnen.

### **4.1. Atherosklerose**

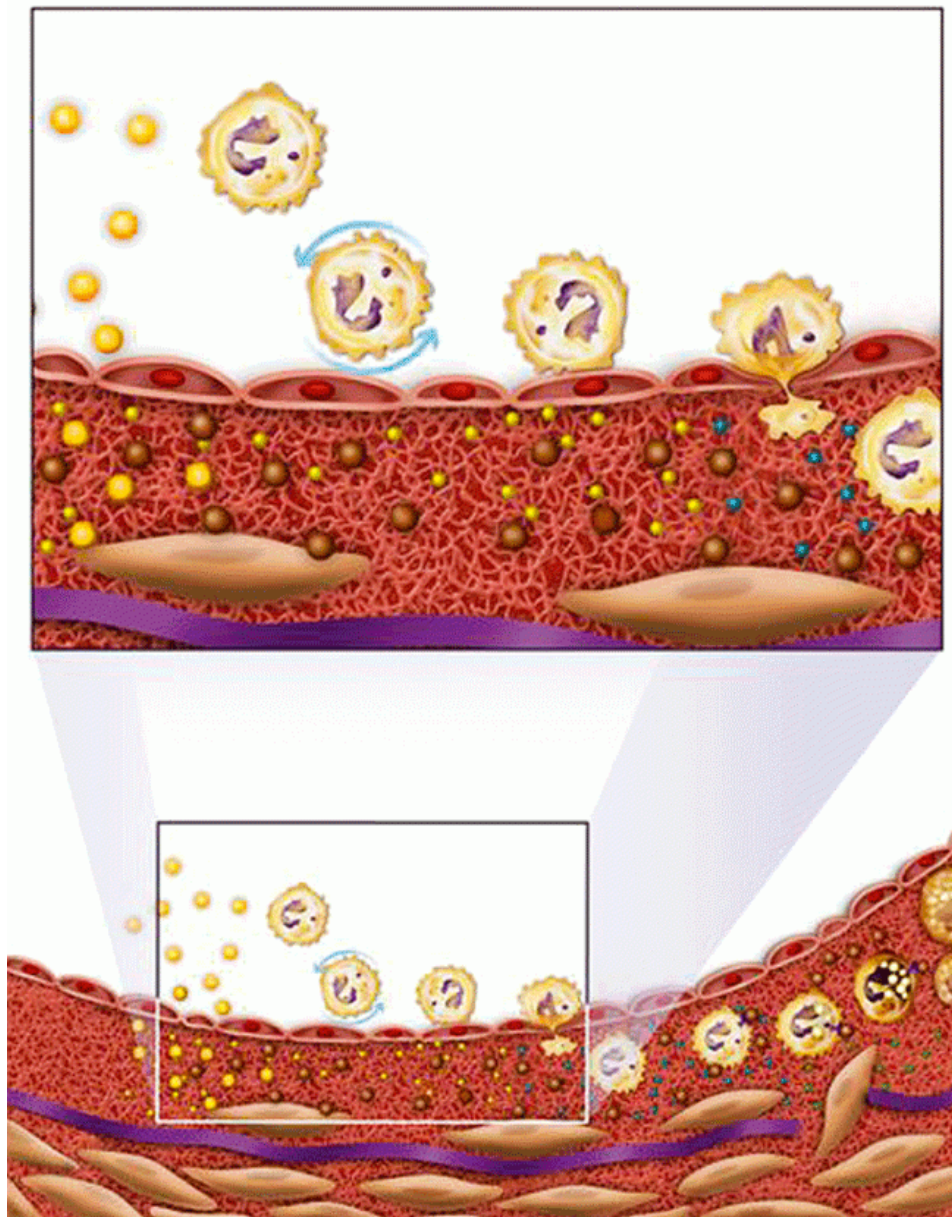
Ist eine Schädigung der Gefäßwand durch verschiedene Reize und Mechanismen. Die Erkrankung kann sich im Laufe der Jahre schleichend entwickeln. Man vermutet, dass die Entstehung, der sogenannten atherosklerotischen Plaques, nicht kontinuierlich sondern diskontinuierlich verläuft [39].

Es gibt Phasen in denen die Plaques sehr langsam wachsen und dann wieder Perioden mit sehr schnellem Wachstum. Manifestationen einer Atherosklerose sind unter anderem stabile, belastungsabhängige Angina pectoris oder Claudicatio intermittens. Akut und schwerwiegender kann die Atherosklerose einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder einen plötzlichen Herztod hervorrufen. Natürlich können trotz nachgewiesener atherosklerotischer Veränderungen manche Personen asymptomatisch sein [39].

#### **4.1.1. Ätiologie**

Tierexperimente aber auch einige Studien am Menschen haben darauf hingewiesen, dass womöglich Fatty Streaks die initialen Zeichen der Schädigung der Arterienwand sind. Diese Fettstreifen sind Folgen von erhöhten Blutfettwerten bzw. des Anstiegs der Lipoproteine im Blut. Sie können sich innerhalb der Intima (der innersten Schicht der Gefäßwand) ansammeln und sich mit Glykosaminoglykanen verbinden, welche sich in der extrazellulären Matrix der Intima befinden. Durch die Verknüpfung der beiden Strukturen wird der Abtransport durch die Lipoproteine erschwert. Es kommt zur Aktivierung von Leukozyten und zu Entzündungsprozessen, die genauso die Gefäßwand schädigen können. Um die vermehrt angehäuften Lipoproteine aus der Intima zu entfernen, penetrieren Monozyten und Lymphozyten in die Endothelzellschicht. Des Weiteren differenzieren sie

sich zu Makrophagen. Diese nehmen die Fettkomponenten durch Endozytose auf und werden so zu den sogenannten Schaumzellen [39].



Aus: Harrisons Innere Medizin, 17. Auflage  
Copyright © ABW Wissenschaftsverlag GmbH

Zusätzlich treten bei Gefäßaufzweigungen laminare Scherkräfte auf, die sich bei erhöhtem Blutdruck verstärken können und so zu weiteren Schäden an der Arterienwand führen. Das Risiko für eine Atherosklerose bzw. einen Gefäßverschluss steigt also mit dem chronischen arteriellen Hypertonus weiter an [39,40].

Ebenfalls ein wichtiger Faktor, welcher die Atherosklerose-Progression begünstigt, ist der Diabetes mellitus.

Die Risikofaktoren für die Atherosklerose werden in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren eingeteilt:

Beeinflussbar:

- Rauchen
- LDL-Cholesterol-Werte
- Arterieller Bluthochdruck
- Diabetes mellitus
- Bewegungsmangel
- HDL-Cholesterol-Werte
- Stress

Unbeeinflussbar:

- Alter
- Männliches Geschlecht
- Genetische Vorbelastung

[39,40]

#### **4.1.2. Entstehung von Plaques**

Am Anfang des Kapitels wurde beschrieben, dass Fatty Streaks die Vorläuferläsionen in den Gefäßwänden sind, welche dann weitere Prozesse in Gang setzen und es schlussendlich zur Plaquebildung kommt. Doch nicht jede Fettablagerung muss zwangsläufig zu einer Plaque führen. Wieder spielen hier mehrere Einflüsse eine Rolle. Oben sind schon die Makrophagen (Fresserzellen) genannt worden, die als Schaumzellen versuchen, das Fett ab zu transportieren. Schaffen sie es nicht, wird die programmierte Apoptose eingeleitet. Dies führt wiederum zu einem nekrotischen Kern inmitten des abgelagerten Fetts und lockt weitere Entzündungszellen an.

Weiters transportieren die HDL-Lipoproteine, das Cholesterin zurück zur Leber, wo es zur Gallensäure verarbeitet wird. Die genauen Abläufe wurden im Kapitel 2 schon beschrieben. Es ist verständlich, wenn wir zuviel an Cholesterin haben und zu wenig HDL-Lipoproteine, der Abtransport des Fetts nicht mehr adäquat stattfinden kann.

In weiterer Folge kommt es bei der Atherogenese zur Einsprossung von glatten Muskelzellen, die eine extrazelluläre Matrix synthetisieren. Die Plaque hat eine fibröse Hülle und kann im fortgeschrittenen Stadium auch Kalzium einlagern. Anfangs wächst die Plaque nach außen, also nicht in das Arterienlumen hinein. Da das Lumen initial nicht beeinträchtigt ist, besteht auch keine klinische Symptomatik.

Sobald es durch unterschiedliche Ursachen jedoch zu einer Ruptur der Plaque kommt, werden die Gerinnungsfaktoren aktiviert und es bildet sich ein Gerinnsel. Oft können diese

Gerinnsel durch Fibrinolyse wieder aufgelöst werden. Gelingt dies jedoch nicht, kann es zu einem Verschluss des Lumens kommen [39].

#### **4.1.3. Prävention und Therapie**

In erster Linie ist es wichtig, die Risikofaktoren, die einen atherogenen Prozess auslösen können, zu minimieren. Zum Beispiel, wenn ein Mensch bereits einen erhöhten Blutdruck aufweist, sollte man zumindest auf Normalgewicht achten und er sich auch körperlich betätigen. Die Fettwerte können auch mit Lipidsenkern, der Blutdruck mit Antihypertensiva therapiert und der Diabetes mellitus optimal eingestellt werden [39]. Ist die Atherosklerose bereits soweit fortgeschritten, dass es zu einer Angina pectoris kommt, bzw. ein Herzinfarkt oder Schlaganfälle hervorgerufen werden, sollte man versuchen, mittels Stents das eingeengte Gefäß offen zu halten oder bei akuten thrombotischen Verschlüssen das Gerinnsel zu lysieren [40].

#### **4.2. Diabetes mellitus**

Der Diabetes mellitus wird zu den metabolischen Erkrankungen gezählt und geht mit einer Hyperglykämie einher. Diese Erkrankung kann in unterschiedliche Formen eingeteilt werden, welche durch verschiedene genetische Dispositionen und exogene Faktoren hervorgerufen werden. Es kann zu einer gestörten oder herabgesetzten Insulinsekretionen kommen, die wiederum die Glukoseverwertung oder Produktion beeinflusst. Die Folgen sind Schädigungen multipler Organsysteme, wie z.B.

- Niereninsuffizienz bis zum Nierenversagen
- Diabetische Retinopathie bis zur Erblindung
- Periphere arterielle Verschlusskrankungen bis hin zur Amputation der unteren Extremitäten durch Gefäßschädigung

Die durch den Diabetes mellitus und seine Folgeerkrankungen hervorgerufenen finanziellen Kosten sind eine große Belastung für jedes Gesundheitssystem.

Die weltweite Prävalenz des Diabetes mellitus betrug im Jahr 1985 noch etwa 30 Millionen, im Jahr 2000 bereits 177 Millionen. Vor allem durch das vermehrte Auftreten der Adipositas in den westlichen Industrieländern, lässt die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II rasch zunehmen [41].

#### **4.2.1. Ursachen des Diabetes mellitus**

Der Diabetes mellitus lässt sich in verschiedene Typen einteilen, wobei ich nur auf Typ I und Typ II eingehen möchte.

Beim Typ I Diabetes liegt ein absoluter Insulinmangel vor, der aufgrund von B-Zell-Läsionen in den Pankreasinseln zustande kommt. Meistens verursacht durch eine Autoimmunerkrankung, aber auch Virusinfektionen können solche Zellschädigungen auftreten. Um den Zucker zu verwerten, müssen sich Patienten Insulin spritzen [43]. Der Typ II Diabetes ist weitaus häufiger als der Typ I. Hier spielt auch die genetische Disposition eine Rolle, wobei beim Typ II noch die Adipositas dazu kommt. Die Zielorgane des Insulins haben eine verminderte Resistenz gegenüber dem Hormon. Durch übermäßiges Essen und wenig Bewegung kommt es zum Missverhältnis von Energiezufuhr und Energieverbrauch. Im Blut steigt die Fettsäure-Konzentration an und die Glukoseverwertung im Muskel- und Fettgewebe wird gesenkt. Die Insulinproduktion wird weiter gesteigert und bewirkt bei den Zielorganen eine down- Regulation ihrer Rezeptoren, wodurch das Insulin seine gewünschte Wirkung nicht mehr entfalten kann. Trotz der verminderten Insulinempfindlichkeit, welche vorwiegend den Glukosestoffwechsel betrifft, bleibt die Wirkung auf den Fett- und Proteinstoffwechsel erhalten. Nicht nur der Mangel an Bewegung und die Fettleibigkeit führen zum Typ II, es gibt auch genetische Variationen die zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Insulin führen können. Menschen mit diesen genetischen Mutationen haben nicht nur ein erhöhtes Risiko an Diabetes Typ II zu erkranken, sondern erkranken häufiger an Fettleibigkeit, Hypertonus, Dyslipidämien und arteriellen Verschlusskrankheiten. Alle Faktoren gemeinsam sind als metabolisches Syndrom bekannt [42].

#### **4.2.2. Spätfolgen des Diabetes mellitus**

Ist der Diabetes mellitus nicht gut eingestellt oder der Patient nicht compliant, ist über Jahre der Blutzuckerspiegel immer zu hoch. Die Hyperglykämie spielt eine wichtige Rolle für den Verlauf der Erkrankung und führt zu deutlichen Schäden in verschiedenen Organen.

Eingeteilt werden die Spätkomplikationen in vaskuläre und nicht vaskuläre Komplikationen. Die vaskulären Komplikationen werden weiters in mikrovaskuläre Schädigungen und makrovaskuläre Schädigungen unterteilt.

Zu den mikrovaskulären Erkrankungen zählen:

- Augenerkrankungen, wie Retinopathie und Makulaödem
- Neuropathie (sensorisch und motorisch)
- Nephropathie

Zu den makrovaskulären Erkrankungen zählen:

- Koronare Herzerkrankungen
- Periphere arterielle Verschlusskrankheiten
- Zerebrovaskuläre Insuffizienz

Zu den nicht vaskulären Erkrankungen zählen:

- Gastroparese, Diarrhö
- Blasendysfunktion
- Sexuelle Dysfunktion
- Hautinfektionen
- Katarakt
- Glaukom
- Parodontalerkrankung

Es ist dennoch unbekannt, warum oder wie es zu den zellulären Dysfunktionen durch den erhöhten Zucker kommt. Es gibt verschiedene Erklärungsansätze, die sich gegenseitig ergänzen. Die erste Hypothese besagt, dass die erhöhten Glukosespiegel intrazellulär zu Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGE's) führen. Die AGE's führen zu einer Quervernetzung von Proteinen z.B. Kollagen oder extrazellulären Matrixproteinen.

Ebenfalls beschleunigen die AGE's den Atheroskleroseprozess, begünstigen die glomeruläre Dysfunktion, reduzieren die Stickstoffsynthese und können zu endothelialen Dysfunktionen führen [42].

Ein weiterer Erklärungsansatz beruht auf der Beobachtung, dass der Glukosemetabolismus bei einer Hyperglykämie über den Sorbitolstoffwechsel gesteigert wird. Die überschüssige Glukose wird durch das Enzym Aldosereduktase zu Sorbitol umgewandelt. Diese Reaktion führt wiederum zu erhöhten Sorbitolspiegeln, diese verändern die Osmolarität in den Zellen und aktivieren reaktive Sauerstoffspezies [42].

Eine andere Hypothese besagt, dass Hyperglykämien zu vermehrter Bildung von Diacylglycerol führen und dieses dann die Proteinkinase C aktiviert. Über Jahre hinweg kann diese Proteinkinase C die Transkription der Gene für Fibronektin, Kollagen Typ IV und extrazelluläre Matrixproteine beeinflussen [42].

Alle drei Annahmen haben eines gemeinsam, nämlich, dass sie die Produktion von Wachstumsfaktoren, die ebenfalls eine große Rolle bei diabetogenen Spätschäden spielen, erhöhen.

Hohe Konzentrationen vom Vaskulären Endothel Growth Faktor A zeigen sich bei der proliferativen Retinopathie. Erhöhte Spiegel an Transforming Growth Faktor  $\beta$  findet sich bei der diabetischen Nephropathie, welche die Kollagen und Fibronectin Produktion beeinflussen können. Möglicherweise haben noch andere Wachstumsfaktoren wie Platelet-derived Growth Faktor, Epidermal Growth Faktor, Insulin-like Growth Faktor, Basic Fibroblast Growth Faktor und auch Insulin selbst Einfluss auf die diabetischen Spät komplikationen [42].

#### **4.2.3. Diabetische Retinopathie**

Die diabetische Retinopathie gehört zu den häufigsten Erblindungsursachen mit einer Inzidenz von 2 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Wie schon oben bei der Einteilung beschrieben, ist die diabetische Retinopathie eine Folge der mikrovaskulären Schädigungen. Im Anfangsstadium kommt es zu Verdickung der Basalmembran in den Gefäßen und zum Verlust von Perizyten und Gefäßendothelzellen. Später kann es zu Kapillarverschlüssen und retinaler Ischämie kommen. Die Folge ist eine vermehrte Bildung von VEGF und IGF1. Diese Wachstumsfaktoren sind für die retinalen Neovaskularisationen verantwortlich und können auch zu Rubeosis iridis (Neubildung von Gefäßen an der Iris) führen. Ein Zusammenbruch der Blut-Netzhaut-Schranke kann die Bildung eines Makulaödems und somit eine Sehverminderung auslösen [42, 44].

Die Patienten bleiben in vielen Fällen vorerst symptomlos, erst im Spätstadium bzw. bei Beteiligung der Makula oder auch bei Einblutung in den Glaskörper bemerken sie eine Visusverminderung [44].

Man kann die diabetische Retinopathie in zwei Gruppen einteilen: nicht-proliferative bzw. proliferative Retinopathie. Erstere manifestiert sich häufig am Ende des ersten Krankheitsjahrzehnts und wird durch Mikroaneurysmen, Punktblutungen und sogenannte Cotton-Wool-Herde definiert. Die nicht-proliferative Retinopathie kann in eine proliferative Retinopathie übergehen. Sie ist durch retinale Neovaskularisationen charakterisiert und ist Zeichen einer retinalen Hypoxie.

Makulaödeme können bei beiden Krankheitsbildern auftreten und können anhand der Fluoreszenzangiographie diagnostiziert werden. Nach erster Diagnosestellung hat der

Patient ein 25%iges Risiko, in den nächsten drei Jahren einen mäßigen Sehverlust zu erleiden [42].

Es ist sehr wichtig, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus regelmäßig eine Funduskontrolle beim Augenfacharzt durchgeführt wird. Für die erfolgreiche Prävention einer Visusminderung durch die diabetische Retinopathie sind gute Blutzuckereinstellungen und richtige Schulungen der Patienten von großer Bedeutung. Therapeutische Maßnahmen bei Makulaödem oder proliferativer Retinopathie umfassen Laserkoagulationen als auch die intravitreale Applikation von Kortikosteroiden oder VEGF-Hemmern [42, 44].

#### 4.2.4. Therapie Möglichkeiten

In erster Linie ist es wichtig, durch eine gute Blutzuckereinstellung Spätkomplikationen sowohl mikrovaskulärer als auch makrovaskulärer Natur entgegen zu wirken. Sobald die Diagnose Diabetes mellitus gestellt wurde, muss der Patient daher auch eine adäquate Schulung erhalten, in deren Rahmen die Patienten über Ernährungsumstellung, körperliche Bewegung und über ihre Blutzucker-senkenden Medikamente aufgeklärt werden sollten. Ebenfalls ist eine Aufklärung über plötzliche Blutzuckerentgleisungen wichtig [45].

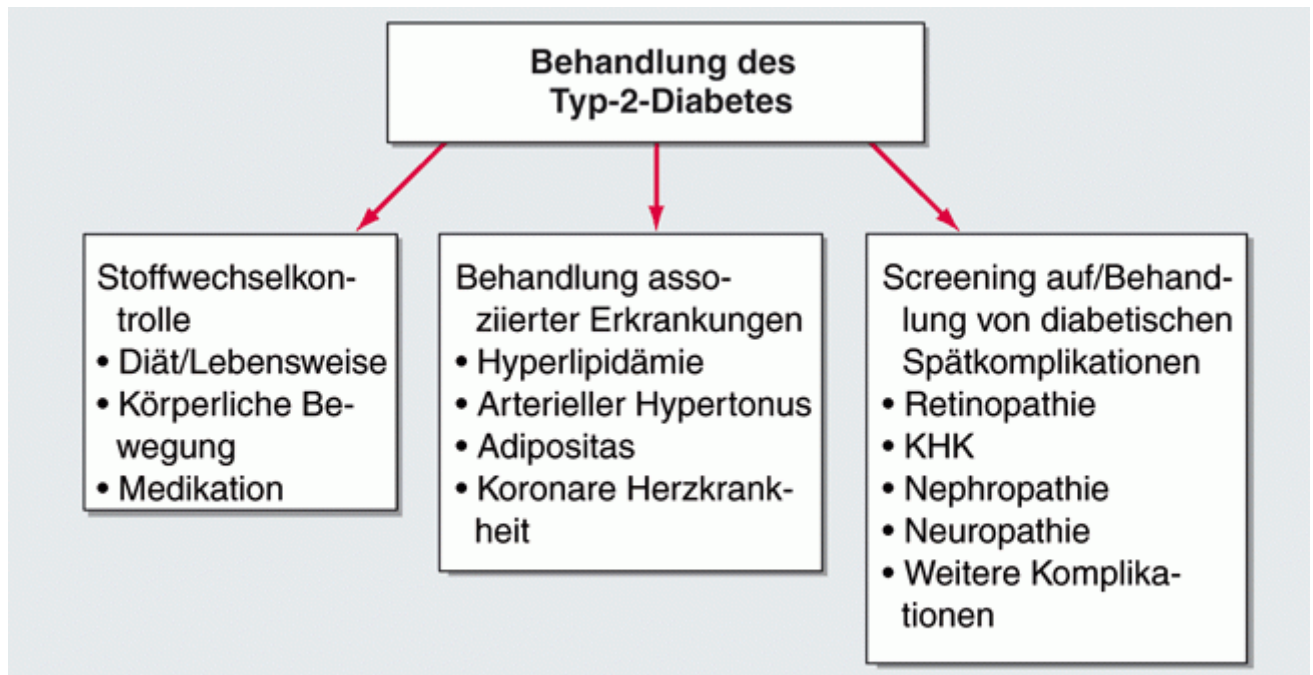
Nach der American Diabetes Association gelten folgende Zielwerte für einen Erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus:

<i>Parameter</i>	<i>Ziel</i>
<b>Blutzucker:</b>	
HbA1c	<7,0
Präprandiale Plasmaglukose	90-130 mg/dl
Postprandiale Plasmaglukose	<180 mg/dl
<b>Blutdruck</b>	<130/80 mm Hg
<b>Lipide:</b>	
LDL-Cholesterol	<100 mg/dl
HDL-Cholesterol	>40 mg/dl
Triglyzeride	< 150 mg/dl

[47]

Die medikamentöse Grundlage für den Diabetes Typ I ist an erster Stelle das exogen zugeführte Insulin, da bei dem Typ I ja ein partieller bis absoluter Insulinmangel besteht.

Insulin wird benötigt, um die Regulation von Glukoneogenese, Lipolyse und Ketogenese aufrecht zu erhalten. Die Insulineinheiten sollten auf den mit der Nahrung aufgenommenen Zucker abgestimmt sein [45].



Aus: Harrisons Innere Medizin, 17. Auflage  
Copyright © ABW Wissenschaftsverlag GmbH

Beim Typ II Diabetes mellitus ist nicht nur der Blutzuckerspiegel zu normalisieren, sondern es müssen auch eventuelle Begleiterkrankungen (Adipositas, arterieller Hypertonus, Hyperlipidämien) behandelt werden. Die Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren steht hier im Vordergrund, da kardiovaskuläre Erkrankungen für die gesteigerte Mortalität bei Patienten mit Typ II Diabetes mellitus ursächlich sind. Es gibt eine Vielzahl von oralen Medikamenten zur Behandlung:

- Biguanide (Metformin) > Senkung der hepatischen Glukoseproduktion, Gewichtsverlust, Glukoseverwertung
- Alpha-Glucosidase-Hemmer (Acarbose, Miglitol) > Senkung der Glukoseaufnahme
- Dipetidyl-Peptidase IV Inhibitoren (Vildagliptin) > Steigerung der Insulinsekretion, Verlängern die GLP-1 Wirkung
- Insulinsekretagoga-Sulfonylharnstoffe > steigern die Insulinsekretion [45].

### 4.3. Arterieller Hypertonus

Der Blutdruck steigt physiologisch vom Kindesalter bis zum Erwachsenenalter kontinuierlich an. In der mitteleuropäischen Bevölkerung jedoch leiden ca. 20-40 % an arteriellem Hypertonus, ab einem Alter von 60 Jahren sind sogar 80% der Bevölkerung betroffen [46].

Die Normwerte wurden von der WHO als systolischer Wert >140 mm Hg und diastolischer Wert >90 mm Hg definiert [47].

#### 4.3.1. Ursachen und Entstehung

Durch zahlreiche Studien wurden einige Gendefekte als Ursache für die Hypertension nachgewiesen. Jedoch wird bei den meisten Fällen (>95%) kein charakteristischer oder genetisch bedingter Hintergrund gefunden. Die arterielle Hypertonie ist eine polygene Erkrankung, bei der wieder Umwelteinflüsse, genetische Dispositionen und vermehrter Stress zusammen spielen. Auch die oben genannten Erkrankungen wie Dyslipidämien, Adipositas oder Insulinresistenz haben Einfluss auf den erhöhten Blutdruck [46].

Um diese Erkrankung zu verstehen, ist es wichtig zu wissen, dass es zwei Faktoren gibt, welche den arteriellen Blutdruck beeinflussen können. Einerseits ist es das Herzminutenvolumen (HZV), welches sich aus Schlagvolumen x Herzfrequenz zusammensetzt. Andererseits spielt der totale periphere Widerstand (TPR), der von Gefäßstruktur und Gefäßfunktion abhängig ist, auch eine Rolle.

$$\text{Arterieller Blutdruck} = \text{HZV} \times \text{TPR} \quad [46, 47]$$

Ein Anstieg von HZV oder TPR oder beides führt also zu einem erhöhten arteriellen Blutdruck. Das HZV wird durch eine gesteigerte Herzfrequenz oder ein erhöhtes Extrazellulärvolumen, welches zu einem vermehrten venösen Rückstrom zum Herzen und damit zu einem erhöhten Schlagvolumen führt, beeinflusst. Die Steigerung der Sympathikusaktivität und vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen können das HZV ansteigen lassen. Der TPR lässt sich durch vermehrte Blutviskosität und periphere Vasokonstriktion der Arteriolen beeinflussen. Beim letzteren Einflussfaktor spielt die Angiotensin II Konzentration eine essentielle Rolle [46, 47].

Angiotensin II ist ein Faktor im Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS). Renin wird in der Niere in dem juxtaglomerulären Apparat bei renaler Ischämie, Abfall der NaCl-Konzentration in der aufsteigenden Henle-Schleife und durch adrenerg vermittelte Stimulationen freigesetzt. Das Enzym spaltet nun das von der Leber produzierte

Angiotensinogen zu Angiotensin I, aus dem durch das Converting Enzym das vasokonstriktive Angiotensin II entsteht. Durch die Freisetzung von Angiotensin II werden ADH und Aldosteron aktiviert und führen zu einer vermehrten Retention von NaCl und Wasser über die jeweiligen Kanäle in der Niere, wodurch es zu einer Blutdrucksteigerung kommt [47].

#### **4.3.2. Augenschädigung durch Hypertension**

Patienten mit manifester Hypertonie sollten regelmäßig zum Augenfacharzt gehen und ihren Augenhintergrund kontrollieren lassen, nur so können die meisten schweren Erkrankungen am Auge erkannt und rasch therapiert werden [48].

Es gibt viele verschiedene Augenerkrankungen, welche durch eine arterielle Hypertonie hervorgerufen werden:

- Hypertensive Retinopathie
- Hypertensive Chorioidopathie
- Ischämische Optikusneuropathie

Der arterielle Hypertonus ist weiters auch ein Risikofaktor für:

- Retinale arterielle Gefäßverschlüsse
- Retinale venöse Gefäßverschlüsse
- Retinale arterielle Emboli
- Diabetische Retinopathie

In Kombination mit anderen Risikofaktoren kann Hypertonie ebenfalls das Auftreten einer altersbedingten Makuladegeneration begünstigen und zu Glaukom führen [48].

Wichtig für den Patienten ist, einen gut eingestellten Blutdruck zu haben und regelmäßig Blutdruckkontrollen durchführen zu lassen.

#### **4.3.3. Therapiemöglichkeiten**

Ähnlich wie beim Diabetes mellitus ist es nicht nur wichtig, den arteriellen Hypertonus mit Medikamenten adäquat einzustellen, sondern auch den Lebensstil zu modifizieren. Die Patienten benötigen eine Ernährungsberatung, um ihre Essgewohnheiten umzustellen. Weiters sollte besonderes Augenmerk auf eine körperliche Ertüchtigung gelegt werden [49].

Am besten für die Patienten wäre

- Reduktion des Gesamtcholesterins
- Verminderung der NaCl-Zufuhr (< 6g/d)
- Erhöhung der Kaliumaufnahme
- Moderater Alkoholkonsum (30g/d für Männer, 15g/d für Frauen)
- Gesundes Diätprofil
- Körperliche Aktivität ( mind. 30 Min. täglich)

Die medikamentöse Therapie ist ab einem Blutdruckwert von 140/90 mmHg indiziert.

Das ist wichtig, weil festgestellt wurde, dass ein Senken des systolischen Blutdrucks um 10-12 mmHg und des diastolischen Werts um 5-6 mmHg, das relative Fünf-Jahres-Risiko für Schlaganfälle bzw. chronische Herzinsuffizienz um 35 bis 40 Prozent bzw. um 12 bis 16 Prozent reduziert wird [49].

Die folgende Auflistung zeigt einige der wirksamsten Blutdrucksenker:

- Diuretika
- Aldosteronantagonisten
- Beta-Blocker
- Alpha-Blocker
- ACE-Hemmer
- Sympatholytika
- Angiotensin II-Antagonisten
- Kalziumantagonisten
- Direkte Vasodilatoren

[49]

Je nach Patientenprofil und Verträglichkeit können die Präparate auf einander abgestimmt werden, solange bis der Blutdruck konstant eingestellt ist.

## 5. Retinale Zentral- und Astarterienverschlüsse

In den vorangehenden Kapiteln wurden die Risikofaktoren, die zu einem Netzhautarterienverschluss führen können, besprochen. Diese Erkrankung wird in diesem Kapitel nun genauer beschrieben.

Man kann die Netzhautarterienverschlüsse wie folgt einteilen:

- Zentralarterienverschlüsse
- Arterienastverschlüsse
- Verschlüsse der Arteria cilioretinalis
- Verschlüsse der Arteria ophthalmica
- Kombinierte Verschlüsse von retinalen arteriellen und venösen Gefäßen

[50]

### 5.1. Gefäßversorgung der Retina

Die retinale Zentralarterie ist ein Ast der Arteria ophthalmica, welche wiederum einen Ast der Arteria carotis interna darstellt. Bevor die Arteria ophthalmica in die Orbita eintritt, verläuft sie für eine kurze Strecke intrakraniell und tritt anschließend zusammen mit dem Nervus opticus in die Orbita ein. Dort spaltet sich die retinale Zentralarterie ab, und tritt durch den spinalen Liquorraum zusammen mit dem Nervus opticus ins Auge ein. Die retinale Zentralarterie versorgt die innere Retina und die Oberfläche der Papille. Bei ca. 15% der Patienten sind ein Teil der Retina und die Makula durch zilioretinale Arterien versorgt. Dieses zusätzliche Gefäß kann bei Perfusionsstörung der Zentralarterie, je nachdem wie stark diese ausgeprägt ist, einen Teil der Retina weiter mit Blut versorgen. Das kann auch der Grund sein, warum bei manchen Netzhautarterienverschlüssen nicht sofort ein Sehverlust eintreten muss [51].

### 5.2. Epidemiologie

Der Zentralarterienverschluss hat eine Inzidenz von ca. 1:100.000 Einwohnern. Der Arterienastverschluss tritt ein wenig seltener auf [52].

Ein gehäuftes Auftreten der Erkrankung wurde nach dem 50. Lebensjahr beobachtet [52,53].

Über 90% der Erkrankten sind über 40 Jahre alt, aber es wurden auch Fälle beschrieben, in denen Kinder unter 12 Jahren wegen eines Verschlusses ihr Augenlicht verloren haben. Männer sind häufiger betroffen als Frauen [53, 54, 55].

### **5.3. Zentralarterienverschluss**

Die Risikofaktoren, welche bei Patienten mit Zentralarterienverschluss gehäuft anzufinden sind, werden hier aufgelistet:

- 66% arterieller Hypertonus
- 60% bilaterale Carotis Stenose (basierend auf einer Atherosklerose)
- 45% einseitige Carotis Stenose
- 25% Diabetes mellitus
- 25% kardiale Erkrankungen [56].

Wenn die Blutversorgung zu den inneren Schichten der Retina vermindert ist, kann es zu einem ischämischen Untergang der betroffenen Zellen kommen. Ursachen sind in den meisten Fällen Embolien oder intraluminale Thromben. Seltene Ursachen für einen Zentralarterienverschluss sind Vaskulitiden oder Vasospasmen [57].

Da Embolien sehr oft die Ursache für retinale arterielle Gefäßverschlüsse sind, werde ich hier noch kurz darauf eingehen. Es gibt drei verschiedene Typen:

- Cholesterol-Embolus (erscheint glitzernd-gelb bei der Netzhautuntersuchung)
- Fibrin-Thrombozyten-Embolus (erscheinen größer und sind nicht glitzernd)
- Kalzifizierter Embolus [57].

Am häufigsten ist der Cholesterol-Embolus, der von einer atherosklerotisch veränderten Carotis abgehen kann.

Wie sehen die verschiedenen Emboli in der Fundus-Spiegelung aus?

Hier einige Beispiele:



Abbildung 1: Arterienastverschluss



Abbildung 2: Zentralarterienverschluss

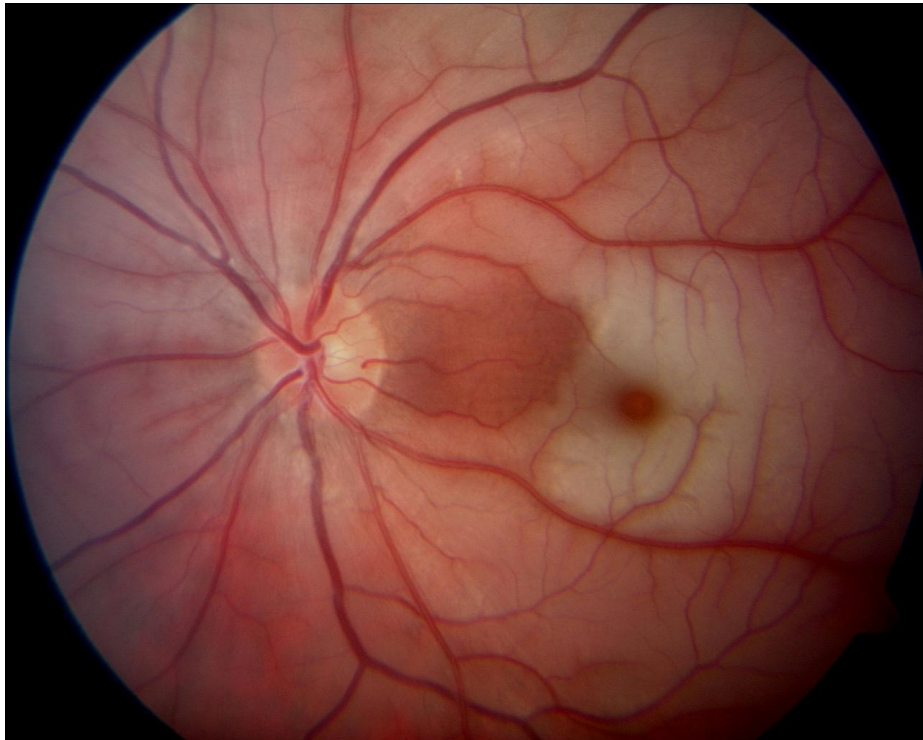


Abbildung 3: Zentralarterienverschluss mit nicht-verschlossener Arteria cilioretinalis

### **5.3.1. Klinische Symptome**

Häufig geben die Patienten eine plötzliche, schmerzlose Sehverschlechterung auf einem Auge an. Seltener wird auch eine vorangegangene Amaurosis fugax beschrieben. In 90% der Fälle liegt die Sehschärfe der Patienten zwischen Fingerzählen und Lichtempfindung [57].

Die Fundusbeurteilung kann initial noch unauffällig sein. Nach kurzer Zeit verfärbt sich die Netzhaut diffus weiß-gelblich mit einem zentral rötlichen Areal („kirschröter Fleck“). In manchen Fällen kann bei Zentralarterienverschluss die Durchblutung der Makula durch ein zilioretinales Gefäß aufrechterhalten werden [57].

### **5.3.2. Maßnahmen und Therapie bei Zentralarterienverschluss**

Das Auftreten von Netzhautarterienverschlüssen erfordert eine systemische Untersuchung des Patienten. Da bei über 90% der Patienten mit Zentralarterienverschluss eine systemische Erkrankung schon im Voraus besteht, sollte die initiale Maßnahme folgende Punkte beinhalten:

- Aktuelle Medikation
- Messen von Blutdruck
- Blutbild
- Prothrombinzeit und partielle Thromboplastinzeit
- Blutsenkung
- C-reaktives Protein

Es ist wesentlich, sofern der Verschluss embolisch bedingt ist, die Quelle des Embolus zu identifizieren. Es sollten die Carotiden mit Ultraschall untersucht werden. Ebenfalls ist es wichtig, eine kardiale Ursache mit Echokardiographie auszuschließen. Eine internistische Durchuntersuchung inklusive 24-Stunden-Blutdruck- und EKG-Messung sowie die Bestimmung von Fettstoffwechselfparametern und HbA1c sind essenziell.

Sollten diese Untersuchungen keine ausreichenden Erklärungen für einen Verschluss liefern, muss ebenso an genetische Thrombophiliefaktoren gedacht werden [58].

Viele unterschiedliche Therapieansätze wurden versucht, aber bei den meisten Patienten zeigte sich keine Besserung der Sehleistung. Unbedingt erforderlich ist es, die Durchblutung der Retina wieder herzustellen, z.B. durch Bulbusmassage zu versuchen, den Embolus weiter in die peripheren Äste des Gefäßbaumes zu schieben, um eine bessere Durchblutung, zumindest der größeren retinalen arteriellen Gefäße zu gewährleisten [58].

Mögliche Therapien:

- Acetylsalicylsäure
  - Hat bei dem Zentralarterienverschluss nicht denselben therapeutischen Effekt, wie er bei der Therapie von Herzkranzgefäßverschlüssen erzielt wird [58].
- Parazentese der vorderen Augenkammer:
  - Hier wird versucht, durch den Abfall des Augendrucks den Embolus in eine andere Position zu bringen.
  - Eine Alternative dazu ist die Gabe von Acetazolamid, das durch den Abfall des Augendrucks und der somit egehenden Erhöhung des Perfusionsdrucks ebenfalls das Ziel, den Embolus weiter in die Peripherie zu verschieben [58].

- Augenmassage:
  - Die Massage bewirkt eine Gefäßdilatation und der Embolus sollte sich in die Peripherie verschieben [59].
- Inhalation von CO<sub>2</sub>
  - Das zu inhalierende Gemisch, besteht aus 95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxid [59].
  - Kohlendioxid führt zu einer Gefäßdilatation und erhöht die Durchblutungsrate
- Systemische Vasodilatation

#### **5.4. Netzhautarterienastverschlüsse**

Die Pathophysiologie ist ziemlich ident mit der von Zentralarterienverschlüssen. In bis zu 90% der Fälle mit Arterienastverschlüssen sind die temporalen Äste der Arteria centralis retinae involviert. Die Sehschärfe beträgt in den meisten Fällen 20/40. Die meisten Patienten mit Arterienastverschlüssen zeigen jedoch einen Gesichtsfelddefekt, passend zu den Ischämie-Arealen [60].

Zusätzlich wurden als Folge von Arterienastverschlüssen, Neovaskularisationen der Iris beschrieben. Diese können jedoch mit Photokoagulation zur Regression gebracht werden. Bei Diagnose der Arterienastverschlüsse wird dieselbe Abklärung wie bei Zentralarterienverschlüssen angewandt [61].

#### **5.5. Verschluss der Arteria cilioretinalis**

Die zilioretinalen Arterien entspringen nicht aus der Zentralarterie, sondern werden aus dem Ziliararterienkreislauf versorgt. Der Verschluss der Arteria cilioretinalis kann sich in drei verschiedenen klinischen Bildern manifestieren:

- Isolierter Verschluss
- Verschluss mit kombiniertem retinalem Venenverschluss
- Verschluss assoziiert mit vorderer ischämischer Optikusneuropathie [61].

In 40% der Fälle findet man einen isolierten Verschluss der Arteria cilioretinalis. Generell ist die Prognose für den Visus relativ gut. 90% der Patienten erreichen schlussendlich eine Sehschärfe von 20/40 und 60% erlangen 20/20.

Ebenfalls in 40% der Fälle tritt der Verschluss der Arteria cilioretinalis kombiniert mit retinalem venösen Verschlüssen auf, wobei die Visusprognose auch günstig ist.

Ist Verschluss der Arteria cilioretinalis mit einer vorderen ischämischen Optikus-neuropathie vergesellschaftet, kommt es im Regelfall zu einem ausgeprägten Visusverlust [61].

Die Kombination aus diesen beiden Erkrankungen kommt nur in 15% der Fälle vor, und man muss unbedingt eine Riesenzellerarteriitis ausschließen [62].

## **5.6. Verschluss der Arteria ophthalmica**

Bei bis zu 5 % der Patienten mit Zeichen eines retinalen Zentralarterienverschlusses kann der Verschluss in der Arteria ophthalmica lokalisiert sein. Hier zeigt sich ein wesentlich stärker ausgeprägtes klinisches Bild. Die Patienten haben einen akuten monookulären Sehverlust und haben häufig keine Lichtempfindung mehr [62].

Bei der Fundus-Beurteilung kann es vereinzelt vorkommen, dass sich keine typischen Veränderungen zeigen. In 40% der Fälle sind keine kirschroten Flecken in der Fundusdarstellung zu sehen. Das kommt daher, dass der choroidale Blutfluss durch den Verschluss in der Arteria ophthalmica vermindert ist [62].

Ebenfalls zu den typischen klinischen Zeichen zählen die weißen Areale auf der Retina, die auch bei den anderen retinalen arteriellen Verschlüssen auftreten können. Diese Flecken können sich nach Wochen bis Monaten jedoch wieder zurückbilden [62].

Auch hier wurden dieselben Therapieschemata wie beim Zentralarterienverschluss versucht.

## **5.7. Kombinierte zentrale retinale arterielle und venöse Verschlüsse**

Patienten mit einer Kombination aus retinalen arteriellen und venösen Verschlüssen, zeigen einen akuten Sehverlust und die Prognose ist in den meisten Fällen sehr schlecht. Die Fundusuntersuchung zeigt häufig eine Weißverfärbung der Netzhaut, Netzhaut-Blutungen, dilatierte Venolen und einen kirschroten Fleck. Auch Netzhautödeme können sich ausbilden [63].

## 6. Sonderformen des Netzhautarterienverschlusses

Hier möchte ich noch kurz auf zwei Sonderformen des Netzhautarterienverschlusses eingehen:

- Riesenzellarteriitis - Morbus Horton
- Susac Syndrom

### 6.1. Riesenzellarteriitis

Die Riesenzellarteriitis ist eine chronische Vaskulitis, die vor allem Arterien des Kopf-Hals-Bereichs betrifft. Sie kommt typischerweise bei Patienten über dem 50. Lebensjahr vor und das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung ist 72 Jahre [64, 65].

Für die Diagnose von Riesenzellarteriitis werden verschiedene Kriterien herangezogen. Das American College of Rheumatology hat diese Kriterien, wie folgt formuliert:

- Beginn der Erkrankung nach dem 50. Lebensjahr
- Neu aufgetretener lokalisierter Kopfschmerz
- Schmerzhafter oder verminderter Puls der Arteria temporalis
- Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit größer als 50mm/h
- Biopsie der betroffenen Arterien mit Nachweis von mononukleären Zellen oder eines granulomatösen Prozesses mit multinukleären Riesenzellen [66].

Der größte Risikofaktor für die Riesenzellarteriitis ist das Alter. Je älter der Patient, umso wahrscheinlicher ist das Auftreten dieser Erkrankung.

Häufiger sind die kranialen Gefäße befallen, wie z. B. die Arteria temporalis. Aber auch die Arteria ophthalmica, Ziliararterien oder die Zentralarterie können mitbetroffen sein. Der Zentralarterienverschluss tritt bei ca. 10% der Patienten mit Riesenzellarteriitis auf, was ca. 1-2% aller Patienten mit Netzhautzentralarterienverschluss entspricht [60].

#### 6.1.1. Klinische Symptome

Die meisten Patienten beschreiben allgemeine Beschwerden wie:

- Subfebrile Temperaturen
- Gewichtsverlust
- Müdigkeit

[67]

Ebenfalls häufige Beschwerden sind plötzlich einsetzende lokalisierte Kopfschmerzen, meistens im Bereich der Arteria temporalis. Zusätzlich können Kiefergelenksschmerzen hinzukommen. Visuelle Symptome treten dann auf, wenn die retinalen Arterien mitbetroffen sind. Die Patienten klagen über eine Amaurosis fugax. Hier ist die sofortige Gabe von Kortison indiziert, um das Fortschreiten der Erkrankung so gut wie möglich aufzuhalten. Es kann sich auch das klinische Bild einer vorderen ischämischen Optikusneuropathie zeigen [68].

Weitere Symptome können sein:

- Polymyalgia rheumatica
- Beschwerden im oberen Respirationstrakt (Husten oder Schmerzen) [68].

### **6.1.2. Therapie**

Wie schon oben erwähnt, ist eine sofortige und hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden zur Behandlung dieser Erkrankung erforderlich. Kortison in niedriger Dosierung muss eventuell jahrelang eingenommen werden. Um die Kortikosteroiddosis zu minimieren, gibt es auch die Möglichkeit, mit Immunsuppressiva, wie Methotrexat die Riesenzellerarteriitis zu therapieren [69].

## 6.2. Susac Syndrom

Wurde das erste Mal 1979 von John O. Susac beschrieben. Dieses Syndrom ist extrem selten und bis jetzt wurden weltweit bislang in ungefähr 100 Fällen beschrieben. Diese Erkrankung ist eine Mikroangiopathie der Arteriolen:

- im Gehirn
- in der Retina
- im Innenohr

Diese wiederum können zu folgender Symptomatik führen:

- Enzephalopathie
- Arterienastverschlüsse
- Hörverlust.

[70].

Man vermutet, dass das Susac Syndrom eine Autoimmunreaktion gegen die präkapillären Ateriolen ist, die Ursachen kennt man bislang jedoch nicht [70].

Die Diagnostik wird mit einer Magnetresonanz-Untersuchung des Gehirns gestellt. Im Corpus callosum sollten Mikroinfarkte zu sehen sein. Die Therapie wird ebenfalls mit Gabe von hohen Kortison-Dosen begonnen. Anschließend können die Dosen vermindert werden oder aber auch mit Immunglobulinen und Cyclophosphamiden weiter therapiert werden [71].

## Diskussion

Der retinale Arterienverschluss wurde erstmals vor mehr als 150 Jahren beschrieben. Trotz eingehender Forschung und verschiedenen Therapieansätzen konnte bislang keine gesicherte Therapie für den nicht-entzündlich bedingten Netzhautarterienverschluss etabliert werden. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Ursachen und die zugrunde liegenden Pathomechanismen noch eingehender zu untersuchen.

Ziel sollte es sein, dass das Auftreten der genannten Arterienverschlüsse reduziert bzw. die durch die Risikofaktoren bedingte Mortalität gesenkt werden kann.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln dargestellt, steht die Atherosklerose bei den Netzhautarterienverschlüssen im Zentrum.

Es gilt somit Faktoren, welche die Entstehung bzw. die Progression von Atherosklerose bedingen, zu modifizieren.

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass Bluthochdruck, Lipidstoffwechselstörungen, Hyperhomocysteinämie und Diabetes mellitus, welche alle eine große Rolle in der Entstehung der Atherosklerose spielen, von essenzieller Bedeutung für das Auftreten von Netzhautarterienverschlüssen sind.

Diese Faktoren sind erwiesenermaßen durch eine Vielzahl von Maßnahmen, wie Ernährungsumstellung, Medikamente, körperliche Betätigung positiv beeinflussbar. Neben diesen modifizierbaren Faktoren gibt es auch Hinweise darauf, dass genetische Polymorphismen in der Pathogenese der Erkrankung eine Rolle spielen. Die genaue Bedeutung dieser Genvarianten muss jedoch noch stärker abgesichert werden, da anhand der hier durchgeführten Literaturrecherche erkennbar ist, dass die durchgeführten Studien sowohl vom Design als auch von der Anzahl der Probanden ziemlich heterogen erscheinen. Die geringe Anzahl der Probanden in einzelnen Studien spiegelt wider, dass die Netzhautarterienverschlüsse in der Bevölkerung eine geringere Prävalenz aufweisen als Myokardinfarkte und Schlaganfälle. Multizentrische Studien könnten dazu beitragen, diese Limitierungen zu überwinden.

Da es bei akuten, nicht-entzündlichen Verschlüssen der retinalen Gefäße wenig bis keine erfolgreichen Interventionen gibt und es letztendlich meist zu stark ausgeprägten, bleibenden Sehverschlechterungen kommt, ist es wichtig, weitere Forschungsanstrengungen zu unternehmen, um neue Risikofaktoren und neue Therapieansätze festzustellen.

## Literaturverzeichnis

1. Blice JP, Brown GC. Diseases of the Retina and Vitreous, Retinal vascular occlusive Disease. 1st ed; Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999; Kapitel 8, 109.
2. Kanski JJ. Klinische Ophthalmologie. 6. Auflage; München: Urban und Fischer Verlag; 2008; 607-614.
3. Seelig HP. Arteriosklerose. URL:  
<http://www.laborseelig.de/analysenspektrum/DOCS/20/arteriosklerose.pdf>, Stand: 15.11.2009.
4. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrisons Innere Medizin. 17. Auflage, Band 2; Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009; Kapitel 235, 1850.
5. Grehn F. Augenheilkunde. 29. Auflage; Heidelberg: Springer Verlag; 2006; 246-248.
6. Homocystein und Athersklerose. Der Mediziner. 2000; 1-2: 14.
7. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. New England Journal of Medicine. 1998; 338:1042-1050.
8. Auer J, Berent R, Eber B. Homocystein and Risk of Cardiovascular disease. Journal of Clinical and Basic Cardiology. 2001; 4: 261.
9. Homocystein. URL: <http://de.wikipedia.org/wiki/Homocystein>, Stand: 20.12.2009.
10. Cobalamine. URL: <http://www.wikipedia.org/wiki/cobalamine>, Stand: 20.12.2009.
11. Arlits S. Vitamin B-12/Cobalamin. URL:  
[http://www.bleibfit.at/vitamin\\_b12\\_cobalamin.phtml#Vorkommen](http://www.bleibfit.at/vitamin_b12_cobalamin.phtml#Vorkommen), Stand: 21.12.2009.
12. Herold G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold Verlag; 2007; 29.
13. Jacobsen BK. URL:  
[http://www2.uit.no/ikbViewer/page/ansatte/organisasjon/artikkel?p\\_menu=42374&p\\_lang=2&p\\_document\\_id=80172&p\\_dimension\\_id=88111](http://www2.uit.no/ikbViewer/page/ansatte/organisasjon/artikkel?p_menu=42374&p_lang=2&p_document_id=80172&p_dimension_id=88111) Stand: 14.1.2010
14. Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, Refsum H, Ueland P, Shields D, Mooney D, Graham I. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. British Journal of Ophthalmology. 2000; 84: 154-157.
15. Weger M, Stanger O, Deutschmann H, Leitner FJ, Renner W, Schmut O, Semmelrock J, Haas A. The role of hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with retinal artery occlusion. American Journal of Ophthalmology 2002; 134(1); 57-61.

16. Marcucci R, Sodi A, Giambene B, Liotta AA, Poli D, Mannini L, Falciani M, Abbate R, Menchini U, Prisco D. Cardiovascular and thrombophilic risk factors in patients with retinal artery occlusion. *Blood coagulation & fibrinolysis, international journal in haemostasis and thrombosis* 2007; 18(4);321-6.
17. Narin F, Narin N, Halici C, Oner AO, Dogan H, Karakukcu M. Plasma homocysteine and retinal artery occlusive disease: a case-control study. *Annals of Saudi Medicine*. 2004; 24(3):186-8.
18. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrisons Innere Medizin*. 17. Auflage, Band 2; Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009; Kapitel 350, 2982-2984.
19. Silbernagel S. *Taschenatlas der Pathophysiologie*. 2. Auflage; Stuttgart-New-York: Thieme Verlag; 2005; 246.
20. Schmut O, Hofmann H. HDL- Cholesterin- Bestimmungen bei Augenerkrankungen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde und augenärztliche Fortbildung*. 1980; 6; 112; 665-882.
21. Berg K, Børresen AL, Dahlen G. Serum-high-density-lipoprotein and atherosclerotic heart-disease. *The Lancet* . 1976; 1; 499.
22. Stojakovic T, Scharnagel H, März W, Winkelmann BR, Boehm BO, Schmut O. Low density lipoprotein triglycerides and lipoprotein(a) are risk factors for retinal vascular occlusion. *International Journal of Clinical Chemistry and Diagnostic Laboratory Medicine*. 2007; 5.
23. Marcucci R, Bertini L, Giusti B. Thrombophilic risk factors in patients with central retinal artery occlusion. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2001; 86; 772-6.
24. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrisons Innere Medizin*. 17. Auflage, Band 1; Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009; Kapitel 62, 496.
25. Single Nucleotide Polymorphism. URL: [http://de.wikipedia.org/wiki/Single\\_Nucleotide\\_Polymorphism](http://de.wikipedia.org/wiki/Single_Nucleotide_Polymorphism), Stand: 23.2.2010.
26. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrisons Innere Medizin*. 17. Auflage, Band 1; Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009; Kapitel 62, 485, 495.
27. Interleukine. URL: <http://de.wikipedia.org/wiki/Interleukine>, Stand: 24.2.2010.
28. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold Verlag; 2008, 19.

29. Service Betrieb ÖH-Uni Graz. Skriptum Funktionelle Pathologie. 2. Auflage, Graz: ÖH-Uni Graz; 2004, 28.
30. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrisons Innere Medizin. 17. Auflage, Band 2; Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009; Kapitel 304, 2498.
31. Interleukin-6. URL: <http://de.wikipedia.org/wiki/Interleukin-6>, Stand: 24.2.2010.
32. Weger M, Steinbrugger I, Haas A, März W, El-Shabrawi Y, Weger W, Schmut O, Renner W. Role of Interleukin 6- 174 G>C Gene Polymorphism in Retinal Artery Occlusion. Stroke Journal of the American Heart Assosiation. 2005; 36; 249.
33. Weger M, Steinbrugger I, El-Shabrawi Y, Wegscheider BJ, Weger W, Renner W, Schmut O, Haas A. Haplotype tagging IL-10 promoter polymorphism is associated with reduced risk of retinal artery occlusion. Molecular Vision. 2007; 13; 549-52.
34. Silbernagel S. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2. Auflage; Stuttgart-New-York: Thieme Verlag; 2005; 60-62.
35. Weger M, Renner W, Stanger O, Schmut O, Deutschmann H, Wascher T, Haas A. Role of Factor XIII Val34Leu Polymorphism in Retinal Artery Occlusion. Stroke. 2001; 32; 2759.
36. Fibrinstabilisierender Faktor. URL: [http://de.wikipedia.org/wiki/Fibrinstabilisierender\\_Faktor](http://de.wikipedia.org/wiki/Fibrinstabilisierender_Faktor), Stand am 27.2.2010.
37. Herold G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold Verlag; 2007; 734.
38. Weger M, Renner W, Pinter O, Stanger O, Temmel W, Fellner P, Schmut O, Haas A. Role of factor V Leiden and prothrombin 20210A in patients with retinal artery occlusion. Eye. 2003; 17; 731-734.
39. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrisons Innere Medizin. 17. Auflage, Band 2; Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009; Kapitel 235, 1850-1854.
40. Arteriosklerose. URL: <http://de.wikipedia.org/wiki/Arteriosklerose>, Stand: 4.3.2010.
41. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrisons Innere Medizin. 17. Auflage, Band 2; Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009; Kapitel 350, 2993-2994.
42. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrisons Innere Medizin. 17. Auflage, Band 2; Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009; Kapitel 338, 2808-2809, 2822.

43. Silbernagel S. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2. Auflage; Stuttgart-New-York: Thieme Verlag; 2005; 286-293.
44. Lang G. Augenheilkunde. 3. Auflage; Stuttgart-New York: Thieme Verlag; 2004; 340-345.
45. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrisons Innere Medizin. 17. Auflage, Band 2; Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009; Kapitel 338, 2830- 2837.
46. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrisons Innere Medizin. 17. Auflage, Band 2; Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009; Kapitel 241, 1907-1908, 1919-1920.
47. Silbernagel S. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2. Auflage; Stuttgart-New-York: Thieme Verlag; 2005; 114, 208-209.
48. Kaplan NM. Ocular effects of hypertension. URL: [www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hyperten/2962&view](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hyperten/2962&view), Stand: 7.3.2010.
49. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrisons Innere Medizin. 17. Auflage, Band 2; Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009; Kapitel 241, 1919-1920.
50. Blice JP, Brown GC. Diseases of the Retina and Vitreous, Retinal vascular occlusive Disease. 1st ed; Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999; Kapitel 8, 109.
51. Hedges TR. central and branch retinal artery occlusion. URL: [www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=neuro\\_op/2126&view](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=neuro_op/2126&view), Stand: 7.3.2010.
52. Rumelt S, Dorenboim Y, Rehany U. Aggressive systemic treatment for central retinal artery occlusion. American Journal of Ophthalmology. 1999; 128; 733.
53. Yuzurihara D, Iijima H. Visual outcome in central retinal and branch retinal artery occlusion. Japanese Journal of Ophthalmology. 2004; 48; 490.
54. Karjalainen, K. Occlusion of central retinal artery and retinal branch arterioles. A clinical, tonographic and fluorescein angiographic study of 175 patients. Acta Ophthalmologica Supplementum. 1971; 109; 1.
55. Warrasak S, Tapaneya-Olarn W, Euswas A. Fibromuscular dysplasia. a rare cause of cilioretinal artery occlusion in childhood. Ophthalmology. 2000; 107; 737.
56. Blice JP, Brown GC. Diseases of the Retina and Vitreous, Retinal vascular occlusive Disease. 1st ed; Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999; Kapitel 8, 110.

57. Haymore JG, Mejico LJ. Retinal vascular occlusion syndromes. International Ophthalmology clinics. 2009; 3; 70.
58. Blice JP, Brown GC. Diseases of the Retina and Vitreous, Retinal vascular occlusive Disease. 1st ed; Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999; Kapitel 8, 111.
59. Blice JP, Brown GC. Diseases of the Retina and Vitreous, Retinal vascular occlusive Disease. 1st ed; Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999; Kapitel 8, 112.
60. Haymore JG, Mejico LJ. Retinal vascular occlusion syndromes. International Ophthalmology clinics. 2009; 3; 72.
61. Blice JP, Brown GC. Diseases of the Retina and Vitreous, Retinal vascular occlusive Disease. 1st ed; Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999; Kapitel 8, 113.
62. Blice JP, Brown GC. Diseases of the Retina and Vitreous, Retinal vascular occlusive Disease. 1st ed; Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999; Kapitel 8, 114.
63. Blice JP, Brown GC. Diseases of the Retina and Vitreous, Retinal vascular occlusive Disease. 1st ed; Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999; Kapitel 8, 115.
64. Sementa, GW, Shmerling, RH. Does this patient have temporal arteritis. Journal of the American Medical Association. 2002; 287; 92.
65. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis & Rheumatism Journal. 1998; 41;778
66. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA. Criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis & Rheumatism Journal. 1990; 33; 1122.
67. Calamia KT, Hunder GG. Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. Arthritis & Rheumatism Journal. 1981; 24; 1414.
68. Hunder GG. Clinical manifestations of giant cell (temporal) arteritis. URL: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=vasculit/2816&view>, Stand: 7.3.2010.
69. Riesenzellarteriitis. URL: <http://de.wikipedia.org/wiki/Riesenzellarteriitis>, Stand: 9.3.2010.
70. Haymore JG, Mejico LJ. Retinal vascular occlusion syndromes. International Ophthalmology clinics. 2009; 3; 72-73.
71. Susac-Syndrom. URL: <http://de.wikipedia.org/wiki/Susac-Syndrom>, Stand: 9.3.2010.