

Aus dem Institut für Hämostaseologie,
Hämotherapie und Transfusionsmedizin
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger E. Scharf

Risikofaktoren der
nichtarteriitischen anterioren ischämischen Opticusneuropathie
(NAION, Apoplexia papillae, Sehnervenfarkt)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Max Mosters

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Meinen Eltern und meiner Familie
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Zusammenfassung

Die nichtarterielle anteriore ischämische Opticusneuropathie (NAION) ist Folge einer Durchblutungsstörung der vorderen Anteile des Sehnerven im Bereich der Lamina cribrosa. In der Literatur wird über potentielle Risikofaktoren einer NAION berichtet. Ziel dieser Studie ist es, diese Risikofaktoren erstmals gemeinsam in einem grossen Patientenkollektiv mittels einer multivariaten Analyse zu identifizieren und quantifizieren. Damit soll eine tragfähige Basis für Empfehlungen zur interdisziplinären Diagnostik bei NAION-Patienten gelegt werden.

Es wurden die Daten von 405 NAION-Patienten retrospektiv untersucht und mit den Daten von ebenfalls 405 altersangepassten Patienten hinsichtlich der klinischen Risikofaktoren verglichen. Die labordiagnostischen Parameter der NAION-Patienten wurden mit den Untersuchungsergebnissen eines Kollektivs von Blutspendern verglichen.

Die Evaluation der klinischen Erkrankungen als Risikofaktoren einer NAION umfasste Diabetes mellitus, Hypertonie, Vorhofflimmern, weitere Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, cerebraler Insult, Thrombose, Infekt, Glaukom, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie.

Die labordiagnostischen Parameter umfassten Aktivitäten bzw. Konzentrationen von Gerinnungsfaktor I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, von-Willebrand-Faktor, Antithrombin, Plasminogen, Alpha-2-Antiplasmin, Lipoprotein (a), Homocystein, C-reaktives Protein (CRP) sowie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und die genetische Analyse für Faktor-V-Leiden (G1691A), Prothrombinmutation (G20210A), Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR 677CT), Humanes-Plättchen-Antigen-1 (HPA-1) und Glykoprotein-Ia-Polymorphismus (GPIa807CT).

Die Ergebnisse wurden mittels logistischer Regression auf Alter und Geschlecht korrigiert, zudem erfolgte eine multivariate Analyse, in der alle klinischen Risikofaktoren in einem Modell evaluiert wurden.

Die Ergebnisse zeigten ein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten einer NAION für sämtliche o.g. klinischen Erkrankungen. Das höchste relative Risiko für eine NAION wurde für einen vorausgegangenen cerebralen Insult, einen stattgehabten Myokardinfarkt sowie für Infekte und systemische Entzündungen ermittelt (*Odds Ratio* = 16-45). Ein erhöhtes relatives Risiko (4-6-fach) für eine NAION zeigte sich für Vorhofflimmern, Nikotinabusus, Herzrhythmusstörungen sowie für ein Glaukom und eine stattgehabte venöse Thrombose. Eine *Odds Ratio* von 2-4 fand sich für das Vorliegen einer Hypercholesterinämie, eines Diabetes mellitus und einer Hypertonie.

In der Untersuchung der Laborparameter zeigte sich ein gesteigertes relatives Risiko für das Auftreten einer NAION bei erhöhten Werten für CRP, Alpha-2-Antiplasmin, BSG, Faktor XI, Lipoprotein (a), von-Willebrand-Faktor-Antigen und Fibrinogen (2-4-fach). Für die übrigen Parameter fand sich kein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten einer NAION.

In dieser Arbeit wurden erstmals die potentiellen Risikofaktoren gemeinsam in einem grossen Patientenkollektiv untersucht. Die multivariate Analyse erlaubt eine Evaluation des voneinander unabhängigen Einflusses der einzelnen Risikofaktoren auf eine NAION. Die Ergebnisse zeigen, dass eine umfassende interdisziplinäre Abklärung angezeigt ist, da eine Vielzahl potentieller Risikofaktoren mit dem Auftreten einer NAION assoziiert sein kann.

Abkürzungsverzeichnis

AION	arteriitische anteriore ischämische Opticusneuropathie	HPA-1	Humanes Plättchenantigen-1
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ASRA	Allelspezifische Restriktionsenzymanalyse	KI	Konfidenzintervall
ATP	Adenosintriphosphat	LDL	Low Density Lipoprotein
BCS	Behring Coagulation System	Lsg	Lösung
BCT	Behring Coagulation Timer	MD	Mittlerer Defekt
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit	mg	Milligramm
°C	Grad Celsius	mg/dl	Milligramm pro Deziliter
CaCl₂	Calciumchlorid	Min	Minuten
CRP	C-reaktives Protein	ml	Milliliter
CTP	Cytidintriphosphat	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
dB	Dezibel	mol/l	Mol pro Liter
dNTP	Desoxyribonucleotidphosphaten	MTHFR	Methylentetrahydrofolatreduktase
EDTA	Ethylendiamintetraacetat	Na	Natrium
SNP	single nucleotide polymorphism	Na₂CO₃	Natriumcarbonat
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay	NAION	Nichtarteriitische anteriore ischämische Opticusneuropathie
Fa	Firma	nm	Nanometer
g	Gramm	TTP	thrombotisch thrombozytopenische Purpura
GPIa807CT	Glykoprotein-Ia-Polymorphismus	OH	Hydroxyl-Radikal
GTP	Guanosintriphosphat	PBS-Puffer	Phosphat-gepufferte Salzlösung
H₂O₂	Wasserstoffperoxid	PCR	Polymerasekettenreaktion
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin	PTA	Plasmathromboplastin Antecedent
HDL	High Density Lipoprotein	p-Wert	Signifikanzwert
HIV	Humanes Immundefizienz Virus	PION	Posteriore ischämische Opticusneuropathie
HMWK	High molecular weight kininogen	RID	Radiale Immundiffusion
		SAS	Statistical Analysis Systems
		Sek	Sekunden

SNP	single nucleotide polymorphism	vWF-Ag	von-Willebrand-Faktor- Antigen
TEMED	Tetramethylethylendiamin	$\Delta E/\text{min}$	Extinktionsänderung pro Minute
TF	Gewebefaktor		
t-PA	gewebespezifischer Plasminogenaktivator	μl	Mikroliter
		$\mu\text{mol/l}$	Mikromol pro Liter
TPZ	Thromboplastinzeit		

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Zielsetzung der Studie</u>	5
3. <u>Material und Methoden</u>	6
3.1 Patienten und Kontrollkollektive	6
3.2 Untersuchungen und Dokumentation	9
3.3 Statistische Auswertung	34
3.4 Ethikvotum	34
4. <u>Ergebnisse</u>	35
4.1 Erläuterung der Ergebnisdarstellung	35
4.2 Tabellen	36
4.3 Untersuchungsergebnisse	45
5. <u>Diskussion</u>	47
Literatur- und Quellenverzeichnis	56
Anhang	60

Risikofaktoren der nichtarteriitischen anterioren ischämischen Opticusneuropathie (NAION, Apoplexia papillae, Sehnerveninfarkt)

1. Einleitung

Die NAION (nichtarteriitische anteriore ischämische Opticusneuropathie) ist Folge einer Durchblutungsstörung der vorderen Anteile des Sehnerven im Bereich der Lamina cribrosa. Die klinische Symptomatik besteht in einem meist schmerzlosen Visusverlust, der sich in der Regel innerhalb von Stunden und Tagen entwickelt. Meist kommt es dabei zu einem altitudinalen oder sektorförmigen Gesichtsfeldausfall am häufigsten in der unteren Gesichtsfeldhälfte und einer Papillenschwellung mit und ohne peripapilläre Blutungen, die innerhalb von Wochen in eine Opticusatrophie übergeht.

Die NAION gehört zu den häufigsten Erblindungsursachen im höheren Erwachsenenalter. Obwohl viele assoziierte Erkrankungen und pathogene Faktoren beschrieben sind, ist deren Bedeutung für die Entstehung einer NAION noch nicht sicher geklärt. Insbesondere ist offen, über welche Pathomechanismen sie im Einzelfall zur Sehnervenschämie führen.

Vieles spricht dafür, dass die NAION in den meisten Fällen ein multifaktorielles Geschehen mit komplex ineinandergreifenden Pathomechanismen ist.^{1, 2, 3, 4}

Unter den systemischen Risikofaktoren und Erkrankungen werden in der Literatur vor allem die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus, Hyperlipidämien und nächtliche Hypotonien beschrieben.^{1, 3, 4} Dabei lassen die meisten Studien offen, welche Bedeutung den einzelnen systemischen Risikofaktoren zukommt. Um dies zu klären, bedarf es einer umfangreichen kontrollierten Studie, die die identifizierten Risikofaktoren in einer multivariaten Analyse evaluiert.

Das Krankheitsbild der nichtarteriitischen anterioren ischämischen Opticus-neuropathie (NAION)

Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz der NAION beträgt bis zu 10 auf 100.000 Einwohner im Alter über 50 Jahre. Ab diesem Alter tritt sie vermehrt auf, ist jedoch in allen Altersgruppen möglich. Das Verhältnis der NAION bei Männern und Frauen ist weitgehend gleich.^{5, 6, 7}

Bei der anterioren ischämischen Opticusneuropathie wird zwischen einer arteriitischen (AION) und einer nichtarteriitischen (NAION) Form unterschieden. Die arteriitische Form wird durch eine Arteriitis temporalis Horton verursacht.⁵ Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten handelt es sich ausschliesslich um Patienten mit der nichtarteriitischen Form der ischämischen Opticusneuropathie. In unserer Studie überwiegen die männlichen Patienten mit 254 gegenüber 151 weiblichen Patienten.

Klinik und Symptome

Bei der NAION wird meist ein akuter Visusverlust und/oder Gesichtsfeldausfall bemerkt. Bei der klinischen Untersuchung finden sich eine afferente Störung der Lichtreaktion der Pupille der betroffenen Seite sowie eine Papillenschwellung oftmals mit peripapillären Blutungen und ein Gesichtsfeldausfall. Der Gesichtsfeldausfall ist meist sektorförmig oder altitudinal definiert, kann aber auch kleinere Bereiche zentral oder parazentral betreffen. Bewegungsschmerzen sind eher untypisch, es wird jedoch in bis zu 10 Prozent über leichtere retrobulbäre Schmerzen berichtet.

Die NAION ist in der Regel im akuten Fall eine einseitige Erkrankung, kann aber in bis zu 15 Prozent gleichzeitig beidseits und bis zu 40 Prozent zeitlich versetzt beidseits auftreten. In ca. 10 Prozent werden Rezidive an der betroffenen Seite beobachtet.⁵

Anatomie

Der Nervus opticus (Sehnerv) enthält ca. 1,2 Millionen afferente Nervenfasern. Den Ursprung nehmen die Axone in den retinalen Ganglienzellen. Hinter dem Bulbus tritt der

Sehnerv durch die Lamina cribrosa, ca. 200 bis 300 Poren in der Choroidea und der Sklera, deren Blutversorgung eine besondere Rolle bei der Entstehung einer NAION spielt. Der Sehnerv verläuft danach bis zum Canalis opticus, durch den er von der Orbita nach intrakraniell zum Chiasma opticum zieht, wo seine Fasern teilweise auf die Gegenseite kreuzen. Kreuzende und nicht kreuzende Fasern bilden den Tractus opticus und ziehen zum Corpus geniculatum laterale.⁷

Die Blutzufuhr zum Auge erfolgt über die Arteria ophthalmica. Diese stammt aus der Arteria carotis interna und verlässt sie am inneren Ende des Opticuskanals. Danach verläuft sie unter dem Sehnerv und verzweigt sich in die Arteria centralis retinae und die vorderen und hinteren Ciliararterien.

Die kurzen hinteren Ciliararterien (Arteriae ciliares posteriores breves) bilden den Hauptteil des um die Lamina cribrosa gelegenen Zinn-Haller-Gefässkranzes.⁷

Hier handelt es sich um eine Anordnung von Gefässkonvoluten, die auch Anastomosen mit den retinalen Gefässen und den Gefässen der Pia mater aufweist. Das Besondere an dieser anatomischen Gegebenheit ist, dass es sich hier nicht, wie bei den retinalen Gefässen, um reine Endarterien handelt, sondern über die Anastomosen noch eine geringe Sauerstoffversorgung aufrechterhalten werden kann.

Ursachen

Die Ätiologie der NAION ist nicht sicher geklärt. Nach bisherigem Kenntnisstand ist meist eine multifaktorielle Entstehung anzunehmen.^{1, 2, 3, 4, 5}

Das Vorliegen kleiner Papillen mit geringer Excavation stellt aufgrund der raschen ödembedingten Kompression mit Eintritt einer Ischämie einen ungünstigen Faktor für den Verlauf einer NAION dar.⁸ Ebenso gelten Drusenpapillen und Papillenanomalien wie Grubenpapillen als lokale Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf.⁹

Unter den systemischen Risikofaktoren und Erkrankungen werden in der Literatur vor allem die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus, Hyperlipidämien, nächtliche Hypotonien beschrieben sowie über eine Assoziation mit einem Glaukom, Vaskulitiden, Nikotinabusus, Vorhofflimmern, Koagulopathien und Schlafapnoe berichtet.^{1, 2, 3, 4, 5, 10, 11}

Therapie

Es existiert keine erwiesenen wirksame Therapie der NAION.¹

In der Literatur finden sich medikamentöse Therapieversuche in der Akutphase mit Thrombocytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen sowie Steroiden, Rheologika, Thrombolytika, Vasodilatoren, neuroprotektiver Medikamente und Sauerstoff-Therapie etc.^{12, 13, 14, 15, 16} Eine operative Entlastung der Opticusscheide erwies sich als ineffektiv und nicht selten schädlich. Auch eine Neurotomie, eine Pars-plana-Vitrektomie und die intravitreale Applikation von Steroiden oder VEGF-Hemmern haben sich als unwirksam erwiesen.^{17, 18, 19, 20, 21}

Für die Langzeittherapie wird die dauerhafte Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern als Sekundärprophylaxe zur Vermeidung eines Rezidivs am gleichen Auge oder einer NAION am Partnerauge diskutiert.²² Ihre Wirksamkeit ist nicht erwiesen.

2. Zielsetzung der Studie

Die Ätiopathogenese der NAION ist nicht geklärt.¹ Nach bisherigem Kenntnisstand scheint es sich meist um ein multifaktoriell bedingtes Krankheitsbild zu handeln. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der am häufigsten diskutierten Risikofaktoren der NAION an einem grossen Patientenkollektiv im Vergleich zu einem geeigneten Kontrollkollektiv durch eine multivariate Analyse.

Es soll geklärt werden, welche Konsequenzen sich aus den ermittelten Resultaten für die interdisziplinäre Diagnostik bei NAION-Patienten ergeben und welche Ansatzpunkte sich für eine risikoadaptierte Sekundärprophylaxe daraus ergeben.

3. Material und Methoden

3.1 Patienten und Kontrollkollektive

Basisinformationen über Kollektive

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von einem Patientenkollektiv sowie 2 Kontrollkollektiven ausgewertet.

Patientenkollektiv:

Das Patientenkollektiv umfasste 405 konsekutive NAION-Patienten (151 weiblich, 254 männlich, Alter im Mittel 61 Jahre, Median 62 Jahre) mit dem Krankheitsbild der nichtarteriitischen anterioren ischämischen Opticusneuropathie (NAION). Alle Patienten wurden in der Zeit von 1995 bis 2011 in der neuroophthalmologischen Schwerpunktpraxis von Frau Prof. Dr. med. Unsöld in Düsseldorf untersucht. Die labordiagnostischen Untersuchungen erfolgten im Institut für Hämostaseologie, Hämotherapie und Transfusionsmedizin der Universitätsklinik Düsseldorf (Direktor Prof. Dr. Scharf).

Erstes Kontrollkollektiv

Für das erste Kontrollkollektiv wurde eine identische Patientenzahl von 405 Patienten (161 weiblich, 244 männlich, Alter im Mittel 65 Jahre, Median 68 Jahre) hinsichtlich der klinischen Begleiterkrankungen untersucht (Details s.u.). Hierbei handelte es sich ebenfalls um Patienten der Praxis von Frau Prof. Dr. med. Unsöld in Düsseldorf, die im gleichen Zeitraum (s.o.) untersucht wurden und bei denen keine NAION vorlag.

Zweites Kontrollkollektiv

Für das zweite Kontrollkollektiv wurde auf bereits vorhandene Untersuchungsergebnisse von Blutspendern des Instituts für Hämostaseologie, Hämotherapie und Transfusionsmedizin der Universitätsklinik Düsseldorf (Direktor Prof. Dr. Scharf) zugegriffen. Dieses Kollektiv umfasste 797 Personen (440 weiblich, 357 männlich, Alter im Mittel 37 Jahre, Median 33 Jahre), welche im Zeitraum von 1996 bis 2007 Blut gespendet haben. Diese Daten dienten dem Vergleich mit dem Patientenkollektiv (s.o.) bzgl. der labordiagnostischen Parameter und Gerinnungsfaktoraktivitäten /-konzentrationen (Details s.u.).

Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs

Einschlusskriterium für die Untersuchungsgruppe waren Patienten mit einer stattgehabten oder neu aufgetretenen ein- oder beidseitigen nichtarteriitischen anterioren ischämischen Opticusneuropathie (NAION).

Ausschlusskriterium bildeten Patienten mit Erkrankungen, die neben der NAION zu Gesichtsfeldausfällen führen konnten. Hierzu zählen glaukomatöse Schädigungen, retinale Embolien, Zentralarterienverschlüsse, Venenastverschlüsse, Zentralvenenverschlüsse, ausgeprägte neurovaskuläre Kompressionen, Gesichtsfeldausfälle bei Läsionen im Bereich der Sehbahn bis zur Sehrinde, Netzhautdefekte, Netzhautablösungen und Traumata.

Bekannte Glaukomerkrankungen ohne glaukomatöse Schädigungen des Sehnerven und ohne glaukombedingte Gesichtsfeldausfälle waren kein Ausschlusskriterium.

Nicht eingeschlossen in diese Studie waren Patienten mit einer arteriitischen ischämischen Opticusneuropathie (AION) und einer posterioren ischämischen Opticusneuropathie (PION).

Ein- und Ausschlusskriterien des ersten Kontrollkollektivs

Einschlusskriterium für das erste Kontrollkollektiv waren Patienten ohne speziell neuroophthalmologische Erkrankungen, die sich zu einer augenärztliche Routinekontrolle in o.g. Praxis vorstellten.

Ausschlusskriterium waren das Vorliegen einer NAION oder anderer okulärer Durchblutungsstörungen (s.o.).

Ein- und Ausschlusskriterien des zweiten Kontrollkollektivs

Im zweiten Kontrollkollektiv wurden zum einen gesunde Individuen im Alter von 18 bis 65 Jahren als Blutspender zugelassen. Ein Ausschlusskriterium waren bekannte Infektionen mit HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, pathologische Leberwerte (Transaminasen) sowie Anämie, Tumorerkrankungen oder eine regelmässige Medikamenteneinnahme.

Zudem wurden in diesem Kollektiv Angehörige von Blutspendern und Mitarbeiter des Instituts für Hämostaseologie, Hämotherapie und Transfusionsmedizin der

Universitätsklinik Düsseldorf (Direktor Prof. Dr. Scharf) untersucht, welche sich freiwillig zu einer Blutuntersuchung bereiterklärt hatten und bei welchen die körperliche Verfassung eine Blutabnahme im o.g. Institut ohne Einwände zuließ. Für diesen Personenkreis galten sonst keine weiteren Einschlusskriterien.

3.2 Untersuchungen und Dokumentation

Augenärztliche Untersuchungen und Datenerhebung

Die Datenerhebung des Patientenkollektivs und des 1. Kontrollkollektivs erfolgte retrospektiv anhand von Patientenakten der neuroophthalmologischen Schwerpunktpraxis von Frau Prof. Dr. med. Unsöld. Der Untersuchungszeitraum umfasste Patienten, die von 1995 bis 2011 in der Praxis behandelt wurden.

Im Rahmen der Erstvorstellung wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und dokumentiert. Dabei wurden die Patienten hinsichtlich ihrer bekannten Vorerkrankungen und der aktuellen medikamentösen Therapie befragt. Es wurden zudem, soweit vorhanden, Diagnosen und Befunde aus externen Unterlagen dokumentiert.

Zum ersten Untersuchungszeitpunkt wurden neben einer ausführlichen Anamnese eine Visusprüfung auf 5 Meter Distanz und beim Patientenkollektiv eine Gesichtsfelduntersuchung durchgeführt.

Zusätzlich erfolgte die Untersuchung des vorderen Augenabschnitts an der Spaltlampe, eine applanatorische Messung des Augeninnendrucks mittels Goldmann-Tonometrie sowie eine direkte und indirekte Spiegelung des Augenhintergrundes.

Die Visusprüfung auf 5 Meter wurde standardmässig in Werten zwischen 0,05 und 1,5 angegeben. Wenn kein 5-Meter-Visus erreicht wurde, erfolgte die Dokumentation einheitlich mit der Visustafel auf 1 Meter Distanz gemessen als Metervisus = 0,01.

Die Untersuchung der Gesichtsfelder erfolgte am *Octopus 1-2-3* der Firma Haag-Streit Deutschland GmbH mit dem *Programm GIX*. Hierbei wurde eine Messung an 59 Punkten im 30°-Gesichtsfeld mit unterschiedlicher Lichtintensität für das jeweilige Auge durchgeführt. Der Verlauf der Gesichtsfelduntersuchungen wurde anhand des *Mittleren Defekts* ermittelt. Der *Mittlere Defekt (MD)* wurde als Mittelwert aller Differenzwerte berechnet und stellte somit einen altersunabhängigen globalen Vergleich mit den Normalwerten dar. Der normale Wert liegt zwischen -2 und +2 dB. Bei Gesichtsfeldausfällen steigt der Wert des *Mittleren Defekts* an, bei einem totalen Ausfall des Gesichtsfeldes beträgt der Wert des *Mittleren Defekts* 27,0 dB. Der *Mittlere Defekt* gilt als der wichtigste Index für den globalen Defekt und ist für die Analyse der Tendenz der Gesichtsfeldentwicklung am besten geeignet.

Für die Dokumentation der Daten des zweiten Kontrollkollektivs wurde auf eine bereits vorhandene Access-Datenbank des Instituts für Hämostaseologie, Hämotherapie und Transfusionsmedizin der Universitätsklinik Düsseldorf (Direktor Prof. Dr. Scharf) zugegriffen (ein Ethikvotum liegt vor, s.u.).

Klinische und labordiagnostische Parameter

Alle Patienten, die in der Augenarztpraxis von Frau Prof. Dr. med. Unsöld in Düsseldorf untersucht worden sind (Patientenkollektiv und 1. Kontrollkollektiv), wurden bezüglich klinischer Begleiterkrankungen (s.u.) befragt bzw. untersucht und die Befunde dokumentiert.

Zudem wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich der laborchemischen Parameter (s.u.) untersucht.

Die Evaluation der klinischen Begleiterkrankungen umfasste (Details s.u.):

Diabetes mellitus

Hypertonie

Vorhofflimmern

Herzrhythmusstörungen (ausser Vorhofflimmern)

Myokardinfarkt

Cerebraler Insult

Thrombose

Infekt

Glaukom

Nikotinabusus

Hypercholesterinämie

Neben den klinischen Parametern wurden beim Patientenkollektiv labordiagnostische Parameter anhand der Patientenakten und externer Unterlagen erfasst.

Die labordiagnostischen Parameter umfassten (Details/Methodik s.u.):

Gerinnungsfaktor I
Gerinnungsfaktor II
Gerinnungsfaktor V
Gerinnungsfaktor VII
Gerinnungsfaktor VIII
Gerinnungsfaktor IX
Gerinnungsfaktor X
Gerinnungsfaktor XI
Gerinnungsfaktor XII
Gerinnungsfaktor XIII
von-Willebrand-Faktor
Antithrombin-Aktivität
Plasminogen
Alpha-2-Antiplasmin
Lipoprotein (a)
Homocystein
C-reaktives Protein (CRP)
Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Genetische Parameter:

Faktor-V-Leiden (G1691A)
Prothrombinmutation (G20210A)
Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR 677CT)
Humanes-Plättchen-Antigen (HPA-1)
Glykoprotein-Ia-Polymorphismus (GPIa807CT)

Beschreibung der klinischen Parameter:

Diabetes mellitus

Es wurde dokumentiert, ob ein bekannter Diabetes mellitus (Typ I oder Typ II) vorliegt und ob eine medikamentöse Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika eingenommen wird. Zudem wurde, soweit aus externen Unterlagen vorhanden, der Nüchternblutzucker (Normwert < 110 mg/dl) und der Blutzucker-Langzeitwert HbA1c (Normwert < 6,5%) vermerkt.

Hypertonie

Es wurde dokumentiert, ob eine bekannte arterielle Hypertonie vorliegt und ob eine medikamentöse Therapie mit Blutdrucksenkern (jeglicher Art) eingenommen wird. Zudem wurde, soweit aus externen Unterlagen vorhanden, der systolische und diastolische Blutdruck vermerkt.

Vorhofflimmern

Es wurde dokumentiert, ob ein bekanntes Vorhofflimmern (intermittierend oder permanent) besteht und ob eine medikamentöse Therapie (orale Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmer) vorliegt.

sonstige Herzrhythmusstörungen

Neben dem Vorhofflimmern wurden weitere relevante kardiale Rhythmusstörungen (Salven, längere Pausen, häufige Extrasystolen), soweit aus externen Unterlagen vorhanden, vermerkt.

Myokardinfarkt

Es wurde dokumentiert, ob in der Vorgeschichte ein Myokardinfarkt stattgefunden hat.

Cerebraler Insult

Es wurde dokumentiert, ob in der Vorgeschichte ein cerebraler ischämischer Insult stattgefunden hat.

Thrombose

Es wurde dokumentiert, ob in der Vorgeschichte eine tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose oder eine Lungenarterienembolie stattgefunden hat.

Infekt

Es wurde dokumentiert, ob im Zeitraum bis zu 6 Wochen vor dem Ereignis ein Infekt oder eine sonstige inflammatorische Erkrankung (Atemwegserkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen, entzündliche lokale oder systemische Erkrankungen) aufgetreten war.

Glaukom

Es wurde dokumentiert, ob in früheren augenärztlichen Untersuchungen ein Glaukom festgestellt wurde und ob eine antiglaukomatöse Therapie (lokal oder systemisch) erfolgt. Zudem wurden die am Untersuchungstag gemessenen Druckwerte (Normwert < 21 mmHg) vermerkt. Die Messung erfolgte applanatorisch an beiden Augen mittels Goldmann-Applanations-Tonometer an der Spaltlampe.

Nikotin

Es wurde ein aktuell bestehender oder stattgehabter Nikotinkonsum vermerkt.

Hypercholesterinämie

Es wurde dokumentiert, ob eine Hypercholesterinämie bekannt ist und ob eine Therapie mit oralen Cholesterinsenkern eingenommen wird. Zudem wurde, soweit aus externen Unterlagen vorhanden, der Wert für Cholesterin (Gesamtcholesterin, HDL, LDL) dokumentiert.

Beschreibung der labordiagnostischen Parameter:

Den Patienten wurde venöses Blut mit dem Vacutainer-System der Fa. Becton Dickinson abgenommen. Als Antikoagulans wurde Natrium-Citrat in der Verdünnung 1 Teil 0,11 molares Natrium-Citrat, 9 Teile Blut für Gerinnungsuntersuchungen sowie in der Verdünnung 1 Teil 0,11 molares Natrium-Citrat, 4 Teile Blut für die Bestimmung der BSG verwendet. Das Antikoagulans EDTA wurde in der Konzentration 2 mg EDTA/ml Blut für molekulargenetische Untersuchungen genutzt. Die CRP-Bestimmung erfolgte mit aus Vollblut gewonnenem Blutserum.

Alle Gerinnungsuntersuchungen erfolgten aus plättchenarmem Natrium-Citrat-Plasma, das durch 5 min Zentrifugation mit 2000 x g bei 4 °C und anschließendem Abpipettieren des plasmatischen Überstandes aus dem Natrium-Citrat-Blut gewonnen wurde. Alle Gerinnungsuntersuchungen wurden automatisiert koagulometrisch, chromogen oder turbidimetrisch mit dem Behring Coagulation Timer (BCT) und dem Behring Coagulation System (BCS) der Fa. Dade Behring, Marburg, bestimmt.

Faktor I, Fibrinogen

Material:	Citrat-Blut	
	Multifibren [®] U	Fa. Dade Behring, Marburg
Methode:	Turbidimetrie	
	100 µl Natrium-Citrat-Plasma werden 1 Min bei 37 °C inkubiert und dann mit 200 µl Multifibren [®] U versetzt. Gemessen wird die Zeit in Sekunden von der Zugabe des Reagenz bis zur Gerinnungsbildung. Der Fibrinogengehalt der Probe wird über eine durch standardisierte Kontrollplasmen erstellte Bezugskurve in mg/dl angegeben.	
erhöhte Werte:	Akute-Phase-Reaktion	
erniedrigte Werte:	Lebersynthesestörung, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse	
Beschreibung:	Fibrinogen (Faktor I) ist das Substrat des Thrombins und des Plasmins. Es gehört zur Gruppe der Akute-Phase-Proteine. Fibrinogen ist ein unabhängiger Risikofaktor für atherosklerotische Erkrankungen.	

Faktor II

Material:	Citrat-Blut
	Gerinnungsfaktor II-Mangelplasma Fa. Dade Behring, Marburg
	Thromborel® S Fa. Dade Behring, Marburg
Methode	100 µl Natrium-Citrat-Plasma werden mit 100 µl entsprechendem Mangelplasma sowie 100 µl Pathromtin® SL 2 Minuten bei 37 °C inkubiert. Die Zeitmessung beginnt mit der Zugabe von 100 µl CaCl ₂ . Die gemessene Zeit in Sekunden bis zur Fibringerinnungsbildung wird anhand einer Bezugskurve, die unter Zunahme von standardisierten Kontrollplasmen erstellt wird, in Prozent der Norm als Aktivität der einzelnen Faktoren angegeben.
erhöhte Werte:	Thrombophilie, Prothrombinpolymorphismus
erniedrigte Werte:	Vitamin-K-Mangel, Leberparenchymschädigung, Verbrauchs-koagulopathie, Hyperfibrinolyse, angeborene Synthesestörungen, gelegentlich bei Lupusantikoagulanz (besonders bei Kindern)
Beschreibung:	Faktor II, Prothrombin, ist ein alpha-2-Globulin, das durch den Faktor-Xa-Komplex zu Thrombin, dem wichtigsten Enzym der Gerinnung, aktiviert wird. Er ist ein Vitamin-K abhängiges Proenzym. Daher wurden die Ergebnisse im Falle einer Antikoagulation mit Marcumar nicht in die Analyse einbezogen.

Faktor V

Material:	Citrat-Blut
	Gerinnungsfaktor V-Mangelplasma Fa. Dade Behring, Marburg
	Thromborel® S Fa. Dade Behring, Marburg
Methode	100 µl Natrium-Citrat-Plasma werden mit 100 µl entsprechendem Mangelplasma sowie 100 µl Pathromtin® SL 2 Minuten bei 37 °C inkubiert. Die Zeitmessung beginnt mit der Zugabe von 100 µl CaCl ₂ . Die gemessene Zeit in Sekunden bis zur Fibringerinnungsbildung wird anhand einer Bezugskurve, die unter

	Zunahme von standardisierten Kontrollplasmen erstellt wird, in Prozent der Norm als Aktivität der einzelnen Faktoren angegeben.
erhöhte Werte:	Diabetes, im letzten Drittel der Schwangerschaft, bei Cholestase, nach Operationen
erniedrigte Werte:	Hyperfibrinolyse, schwere Leberschäden, Verbrauchskoagulopathie, angeborener Mangel
Beschreibung:	Faktor V, Proakzelerin, wird in der Leber synthetisiert und zum Teil in Granula der Thrombozyten gespeichert. Faktor V wird durch Thrombin aktiviert und ist dann ein Cofaktor der Faktor-II-Aktivierung. Der physiologische Inhibitor des Faktor Va ist das aktivierte Protein C, nicht aktivierter Faktor V unterstützt durch aktiviertes Protein C die Inaktivierung von Faktor VIIIa.

Faktor VII

Material:	Citrat-Blut
	Gerinnungsfaktor VII-Mangelplasma Fa. Dade Behring, Marburg
	Thromborel® S Fa. Dade Behring, Marburg
Methode	100 µl Natrium-Citrat-Plasma werden mit 100 µl entsprechendem Mangelplasma sowie 100 µl Pathromtin® SL 2 Minuten bei 37 °C inkubiert. Die Zeitmessung beginnt mit der Zugabe von 100 µl CaCl ₂ . Die gemessene Zeit in Sekunden bis zur Fibringerinnungsbildung wird anhand einer Bezugskurve, die unter Zunahme von standardisierten Kontrollplasmen erstellt wird, in Prozent der Norm als Aktivität der einzelnen Faktoren angegeben.
erhöhte Werte:	Schwangerschaft, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankungen, Thrombophilie, akute Thrombosen
erniedrigte Werte:	Vitamin-K-Mangel, Leberparenchymschädigung, angeborener Mangel
Beschreibung:	Faktor VII, Prokonvertin, ist ein Beta-Globulin, seine Synthese in der Leber ist Vitamin-K-abhängig. Die Aktivierung des Faktor VII erfolgt durch andere Serinproteasen und autokatalytisch. Der

Komplex aus Faktor VIIa/TF hat proteolytische Aktivität, und aktiviert die Faktoren X und IX.

Faktor VIII:C-Aktivität

Material:	Citrat-Blut
	Gerinnungsfaktor VIII-Mangelplasma Fa. Dade Behring, Marburg
	Pathromtin® SL Fa. Dade Behring, Marburg
	CaCl ₂ (0,025 mol/l) Fa. Dade Behring, Marburg
Methode	100 µl Natrium-Citrat-Plasma werden mit 100 µl entsprechendem Mangelplasma sowie 100 µl Pathromtin® SL 2 Minuten bei 37 °C inkubiert. Die Zeitmessung beginnt mit der Zugabe von 100 µl CaCl ₂ . Die gemessene Zeit in Sekunden bis zur Fibringerinnungsbildung wird anhand einer Bezugskurve, die unter Zunahme von standardisierten Kontrollplasmen erstellt wird, in Prozent der Norm als Aktivität der einzelnen Faktoren angegeben.
erhöhte Werte:	rezidivierende Venenthrombosen, Thrombophilie, Tumoren, Schwangerschaft, Leberzirrhose, Leberversagen, Niereninsuffizienz, nach Myokardinfarkt, physischer und psychischer Stress, Akute-Phase-Reaktion
erniedrigte Werte:	Hämophilie A, Konduktorin der Hämophilie A, von-Willebrand-Syndrom, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse, Faktor VIII-Inhibitor
Beschreibung:	Faktor VIII, antihämophiler Faktor A, ist ein Alpha-2-Globulin mit geringer Stabilität. Als Syntheseort gelten wahrscheinlich Endothelzellen. Faktor VIII ist ein Akute-Phase-Protein. Faktor VIIIa ist Cofaktor des Faktor IXa bei der Aktivierung von Faktor X. Das Faktor-VIII-Molekül ist nicht kovalent an den von-Willebrand-Faktor gebunden, der den Faktor VIII im Plasma vor Proteolyse schützt. Aktiviertes Protein C spaltet Faktor VIIIa.

Faktor IX

Material:	Citrat-Blut
	Gerinnungsfaktor IX-Mangelplasma Fa. Dade Behring, Marburg
	Pathromtin® SL Fa. Dade Behring, Marburg
	CaCl ₂ (0,025 mol/l) Fa. Dade Behring, Marburg
Methode	100 µl Natrium-Citrat-Plasma werden mit 100 µl entsprechendem Mangelplasma sowie 100 µl Pathromtin® SL 2 Minuten bei 37 °C inkubiert. Die Zeitmessung beginnt mit der Zugabe von 100 µl CaCl ₂ . Die gemessene Zeit in Sekunden bis zur Fibringerinnungsbildung wird anhand einer Bezugskurve, die unter Zunahme von standardisierten Kontrollplasmen erstellt wird, in Prozent der Norm als Aktivität der einzelnen Faktoren angegeben.
erhöhte Werte:	Diabetes mellitus
erniedrigte Werte:	Hämophilie B, Vitamin-K-Mangel, orale Antikoagulantien, Amyloidose, Lebererkrankungen, Faktor-IX-Inhibitor
Beschreibung:	Faktor IX (antihämophiler Faktor B, <i>Christmas</i> -Faktor) fehlt bei der Hämophilie B. Er ist Vitamin-K-abhängig. Die Aktivierung des Faktor IX erfolgt durch Faktor XIa und TF-Faktor-VIIa-Komplex. In Gegenwart von Faktor VIII (Cofaktor) aktiviert Faktor IXa den Faktor X.

Faktor X

Material:	Citrat-Blut
	Gerinnungsfaktor X-Mangelplasma Fa. Dade Behring, Marburg
	Thromborel® S Fa. Dade Behring, Marburg
Methode	100 µl Natrium-Citrat-Plasma werden mit 100 µl des entsprechenden Mangelplasmas für 1 Min bei 37 °C inkubiert. Danach wird durch Zugabe von 200 µl Thromborel® S bei 37 °C die Zeit in Sekunden bis zum Gerinnungseintritt gemessen. Anhand einer Bezugskurve, die mit Hilfe von standardisierten Kontrollplasmen erstellt wird,

kann die jeweilige Aktivität der Faktoren II, V, VII und X in Prozent der Norm abgelesen werden.

erhöhte Werte: klinisch nicht relevant

erniedrigte Werte: bei pathologischer TPZ (Quick) und leicht verlängerter oder normaler aPTT mit unbekannter Ursache, Leberfunktionsstörungen, Vitamin-K-Mangel, orale Antikoagulanzen, Leberparenchymschädigung, Amyloidose (Halbwertszeit verkürzt), Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse, angeborener Mangel

Beschreibung: Der Faktor X (Stuart-Prower-Faktor) ist ein alpha-Globulin mit stabilen Eigenschaften. Faktor X wird Vitamin-K-abhängig in der Leber synthetisiert. Die Aktivierung zu Faktor Xa erfolgt durch den Faktor IXa-Komplex und durch TF/Faktor VIIa. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin und Faktor VII zu Faktor VIIa.

Faktor XI

Material: Citrat-But

Gerinnungsfaktor XI-Mangelplasma Fa. Dade Behring, Marburg

Pathromtin® SL Fa. Dade Behring, Marburg

CaCl₂ (0,025 mol/l) Fa. Dade Behring, Marburg

Methode 100 µl Natrium-Citrat-Plasma werden mit 100 µl entsprechendem Mangelplasma sowie 100 µl Pathromtin® SL 2 Minuten bei 37 °C inkubiert. Die Zeitmessung beginnt mit der Zugabe von 100 µl CaCl₂. Die gemessene Zeit in Sekunden bis zur Fibringerinnselbildung wird anhand einer Bezugskurve, die unter Zunahme von standardisierten Kontrollplasmen erstellt wird, in Prozent der Norm als Aktivität der einzelnen Faktoren angegeben.

erhöhte Werte: Thrombophilie

erniedrigte Werte: Verbrauchskoagulopathie, Leberparenchymschäden, Hyperfibrinolyse, angeborener Faktor XI-Mangel ist selten, aber in der jüdischen Bevölkerung relativ häufig

Beschreibung: Faktor XI, Plasmathromboplastin Antecedent (PTA), ist ein β-Globulin mit stabilen Eigenschaften und gehört zu den sog.

Kontaktfaktoren. Die Aktivierung von FXI erfolgt durch Faktor XIIa in Gegenwart von Fremdoberflächen und HMW-Kininogen. Im Plasma kommt Faktor XI im Komplex mit HMW-Kininogen vor. Faktor XIa aktiviert den Faktor IX.

Faktor XII

Material:	Citrat-Blut
	Gerinnungsfaktor XII-Mangelplasma Fa. Dade Behring, Marburg
	Pathromtin® SL Fa. Dade Behring, Marburg
	CaCl ₂ (0,025 mol/l) Fa. Dade Behring, Marburg
Methode	100 µl Natrium-Citrat-Plasma werden mit 100 µl entsprechendem Mangelplasma sowie 100 µl Pathromtin® SL 2 Minuten bei 37 °C inkubiert. Die Zeitmessung beginnt mit der Zugabe von 100 µl CaCl ₂ . Die gemessene Zeit in Sekunden bis zur Fibringerinnungsbildung wird anhand einer Bezugskurve, die unter Zunahme von standardisierten Kontrollplasmen erstellt wird, in Prozent der Norm als Aktivität der einzelnen Faktoren angegeben.
erhöhte Werte:	Schwangerschaft, Diabetes mellitus
erniedrigte Werte:	Thrombosen, Hyperfibrinolyse, Leberfunktionsstörung, nephrotisches Syndrom, Amyloidose, angeborener Mangel
Beschreibung:	Faktor XII, auch Hageman-Faktor, ist ein β-Globulin mit stabilen Eigenschaften. Der aktivierte Faktor XII ist nur in der intrinsischen Frühphase der plasmatischen Gerinnung beteiligt (aPTT). <i>In vivo</i> ist seine Funktion als Bindeglied zur Fibrinolyse relevant, bei schwerem Mangel wird eine Thromboseneigung beschrieben.

Faktor XIII

Material:	Citrat-Blut
	Berichrom® FXIII Fa. Dade Behring, Marburg

Methode:	Photometrie, 100 µl Natrium-Citrat-Plasma werden bei 37 °C mit 1000 µl Berichrom® FXIII versetzt. Bei einer Wellenlänge von 340 nm wird die Geschwindigkeit der Extinktionsänderung ($\Delta E/\text{min}$) gemessen, die proportional zur Faktor-XIII-Aktivität ist. Anhand einer mit standardisierten Kontrollplasmen erstellten Bezugskurve wird die Aktivität von Faktor XIII ermittelt.
erhöhte Werte:	klinisch nicht relevant
erniedrigte Werte:	angeborener Faktor-XIII-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Leukämien, Lebererkrankungen, Tumoren, postoperative Phase (in Abhängigkeit von der Größe der Wundfläche), Colitis ulcerosa, Autoimmunerkrankungen, Gravidität
Beschreibung:	Der Faktor XIII (fibrinstabilisierender Faktor) wird durch Thrombin und Calciumionen am Fibrin zur Transglutaminase aktiviert und quervernetzt. Die Synthese der A-Ketten des Faktor XIII erfolgt in Megakaryozyten und Makrophagen, die der B-Ketten erfolgt in der Leber. Faktor XIII vernetzt das Fibringerinnsel und schützt es so vor vorzeitiger Fibrinolyse. Er ist für die Wundheilung essentiell.

von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag)

Material:	Citrat-Blut Asserachrom® vWF Fa.Boehringer,Mannheim
Methode:	Radiale Immundiffusion (RID), das vWF-Ag wird mit Hilfe des ELISA-Testes Asserachrom® vWF ermittelt. In der Mikrotiterplatte des Testes sind vWF-spezifische Antikörper an der Wand fixiert. Durch Zugabe des Patientenplasmas reagiert das freie Antigen mit den wandfixierten Antikörpern. Eine anschließende Auswaschung entfernt die restlichen Plasmabestandteile und Störfaktoren. In einer 2. Immunreaktion werden enzymmarkierte vWF-spezifische Antikörper zugegeben, die sich ebenfalls in einem Komplex mit dem fixierten Antigen binden. Überschüssige Antikörper werden in einem weiteren Waschgang eliminiert. Durch Zugabe von o-Phenylendiamin / H_2O_2 als Substrat des am markierten Antikörper

gebundenen Enzyms wird eine Farbreaktion gestartet, mit der photometrisch ($\lambda=492$ nm) die Enzymaktivität des Mikrotiterplatten-Inhaltes gemessen werden kann. Durch die Proportionalität von gebundener Enzymaktivität und Antigenkonzentration kann die vWF:Ag-Konzentration mit Hilfe einer Bezugskurve, die mit Hilfe von standardisierten Kontrollplasmen erstellt wird, in Prozent der Norm wiedergegeben werden.

erhöhte Werte: Akute-Phase-Reaktion, Malignome, Stress, Myokardinfarkt, Diabetes, Alter, Gefässerkrankungen, Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, Schwangerschaft

erniedrigte Werte: hereditäres von-Willebrand-Syndrom, erworbenes von-Willebrand-Syndrom bei Lymphomen, monoklonalen Gammopathien, Polycythämia vera, systemischer Lupus erythematodes

Beschreibung: Der von-Willebrand-Faktor ist ein Glykoprotein, welches in Endothelzellen und Megakaryozyten gebildet und in den alpha-Granula der Thrombozyten und in den Endothelzellen gespeichert wird. Der vWF fungiert als Trägerprotein des Faktor VIII und schützt diesen vor proteolytischem Abbau. Während der primären Hämostase vermittelt der vWF die Thrombozytenadhäsion an Kollagen der verletzten Gefäßwand über Glykoprotein Ib. Über Glykoprotein IIb/IIIa vermittelt vWF die Aggregation der Thrombozyten untereinander. Mit dem vWF-Ag wird die Konzentration des von Willebrand-Faktor bestimmt.

Antithrombin-Aktivität

Material: Citrat-Blut

Berichrom[®] Antithrombin Fa. Dade Behring, Marburg

Methode: Photometrie (Chromogenes Substrat), 1 µl Natrium-Citrat-Plasma wird mit 60 µl Thrombin-Reagenz 3 Min bei 37 °C inkubiert. Mit Zugabe von 10 µl Substrat-Reagenz wird die Extinktionsänderung ($\Delta E/\text{min}$) bei einer Wellenlänge von 405 nm gemessen. Anhand der

Extinktionsänderung kann die Antithrombin-Aktivität der Probe als Prozent der Norm über eine Bezugskurve, die mit standardisierten Kontrollplasmen ermittelt wird, bestimmt werden.

erhöhte Werte:	Cholestase, Vitamin-K-Mangel, Niereninsuffizienz
erniedrigte Werte:	angeborener oder erworbener Mangel, disseminierte intravasale Gerinnung, nach großen Operationen, Leberparenchymschäden (Zirrhose, Hepatitis, Drogenintoxikation, Alkoholismus), Sepsis, nephrotisches Syndrom, exsudative Gastroenteropathie
Beschreibung:	Antithrombin ist der wichtigste physiologische Inhibitor aller Serinproteasen mit hoher Affinität zu Thrombin und Faktor Xa. Es gehört zur Gruppe der Serpine. Bereits geringe Verminderungen bedeuten ein Ungleichgewicht mit erhöhter Gerinnbarkeit und Thrombemboliegefährdung. Antithrombin bildet mit den Gerinnungsenzymen einen irreversiblen Komplex. Heparin beschleunigt die Komplexbildung um das 1000fache. Ein angeborener Antithrombin-Mangel ist selten, hat aber eine hohe Penetranz.

Plasminogen

Material:	Citrat-Blut Berichrom [®] Plasminogen	Fa. Dade Behring, Marburg
Methode:	Photometrie (chromogenes Substrat), 20 µl Natrium-Citrat-Plasma werden mit 1000 µl Streptokinase-Reagenz 5 Min bei 37 °C inkubiert. Plasminogen wird vollständig in einem Streptokinase-Plasmin-Komplex gebunden, der enzymatische Aktivität besitzt und aus 100 µl hinzugefügtem chromogenen Plasmin-Substrat p-Nitroanilin abspaltet, dessen Extinktionsänderung ($\Delta E/\text{min}_{\text{Probe}}$) bei einer Wellenlänge von 405 nm bestimmt wird und proportional der Plasminogenaktivität ist. Über den laborinternen Faktor F_L , der sich aus dem Referenzwert eines standardisierten Kontrollplasmas ($\Delta E/\text{min}_{\text{Ref}}$) wie folgt errechnet $F_L = \frac{\text{Sollwert}_{\text{Ref}}}{\Delta E/\text{min}_{\text{Ref}}}$, wird die Plasminogen-	

	Konzentration in Prozent der Norm gemäß der Formel $\text{Konzentration} = F_L \times \Delta E / \text{min}_{\text{Probe}}$ berechnet.
erhöhte Werte:	Akute-Phase-Reaktion, Diabetes mellitus, paraneoplastisch, Schwangerschaft, Einnahme von Östrogenen
erniedrigte Werte:	hereditäre Defekte sind selten, Verbrauchskoagulopathie mit und ohne reaktiver Fibrinolyse, Lysetherapie, postoperativ, Leberparenchym-schaden, physiologisch bei Neugeborenen
Beschreibung:	Plasminogen ist das Proenzym der fibrinolytischen Serinprotease Plasmin. Fibrin und Fibrinogen werden zu Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukten abgebaut. Die Aktivierung <i>in vivo</i> zu Plasmin erfolgt vor allem durch t-PA und Urokinase über Faktor XIIa-HMWK-Komplexe. Plasminogenmangel führt zu verringerter Reaktionsfähigkeit auf überschüssende Gerinnungsaktivität, das Thromboserisiko steigt.

α_2 -Antiplasmin

Material:	Citrat-Blut
	Berichrom [®] α_2 -Antiplasmin Fa. Dade Behring, Marburg
Methode:	Photometrie (chromogenes Substrat), 20 µl Natrium-Citrat-Plasma werden mit 1000 µl Plasmin für 1 Min bei 37 °C inkubiert. α_2 -Antiplasmin wird vollständig in einem Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex gebunden. Der verbleibende Plasmin-Rest spaltet aus 100 µl hinzugefügtem chromogenen Plasmin-Substrat p-Nitroanilin ab, was als Extinktionsänderung ($\Delta E / \text{min}_{\text{Probe}}$) bei einer Wellenlänge von 405 nm gemessen wird. Über den laborinternen Faktor F_L , der sich aus Plasmin-Enzymwert ($\Delta E / \text{min}_{\text{PEW}}$) und Referenzwert eines standardisierten Kontrollplasmas ($\Delta E / \text{min}_{\text{Ref}}$) wie folgt errechnet $F_L = \frac{\text{Sollwert}_{\text{Ref}}}{\Delta E / \text{min}_{\text{PEW}} - \Delta E / \text{min}_{\text{Ref}}}$, wird die α_2 -Antiplasmin-Konzentration in Prozent der Norm gemäß der Formel $\text{Konzentration} = F_L \times (\Delta E / \text{min}_{\text{PEW}} - \Delta E / \text{min}_{\text{Probe}})$ berechnet.
erhöhte Werte:	Diabetes mellitus

erniedrigte Werte:	hereditär (extrem selten), Hyperfibrinolyse, Lysetherapie, Leberzirrhose, Promyelozytenleukämie
Beschreibung:	Alpha-2-Antiplasmin ist ein Sofortinhibitor des Plasmins, indem es mit freiem Plasmin einen inaktiven Komplex bildet. Alpha-2-Antiplasmin wird in den Hepatozyten synthetisiert und gilt als der wichtigste physiologische Inhibitor der Fibrinolyse. Ein ausgeprägter α_2 -Antiplasminmangel geht mit einer erhöhten Blutungsneigung einher.

Lipoprotein (a)

Material:	EDTA-Blut
Methode:	Immunturbidimetrie
erhöhte Werte:	erhöhtes Atheroskleroserisiko, Schwangerschaft
erniedrigte Werte:	klinisch nicht relevant
Beschreibung:	Lipoprotein (a) ist ein genetisch determinierter, unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose. Es handelt sich um eine genetische Variante des LDL, dessen Apo B100 mit Apolipoprotein (a) verbunden ist. Sequenzhomologien von Apo (a) mit Plasminogen deuten auf einen Zusammenhang von gerinnungsphysiologischen und atherosklerotischen Prozessen hin. Die Verdrängung von Plasminogen durch Lipoprotein (a) an Endothelzellen beeinflusst die Fibrinolyse und stimuliert die Bildung atheromatöser Plaques. Im Gegensatz zu anderen Lipoproteinen kann die Lipoprotein-(a)-Konzentration durch Diät nicht beeinflusst werden.

Homocystein

Material:	EDTA-Plasma
Methode:	HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

erhöhte Werte:	höhere Konzentrationen > 15 µmol/l werden bei 5-10 % der Allgemeinbevölkerung und bei 40 % der Patienten mit Gefässerkrankungen gemessen.
erniedrigte Werte:	klinisch nicht relevant
Beschreibung:	Homocystein ist ein schwefelhaltiges Intermediärprodukt im Stoffwechsel der essentiellen Aminosäure Methionin. Es hat Bedeutung als atherogener Risikofaktor, außerdem ist erhöhte Homocystein-Konzentration ein sensibler diagnostischer Marker für manifesten Folat-, Vitamin-B6- und Vitamin-B12-Mangel. Hyperhomocysteinämie führt zu einem Verlust der antithrombotischen Endothelfunktion. Homocystein kommt in freier und gebundener Form im Plasma vor. Bestimmt wird Gesamthomocystein. Durch Reduktion werden alle Formen in Gesamthomocystein umgewandelt.

C-reaktives Protein (CRP)

Material:	Serum
Methode:	Immunturbidimetrie
erhöhte Werte:	1-10 mg/dl zeigen leicht bis mäßig entzündliche Prozesse oder solche geringer Ausdehnung an, z.B. lokale bakterielle Infektionen, unkomplizierte Zystitis, Bronchitis, Traumen, postoperativ, Unfall, Myokardinfarkt, Tuberkulose, Sarkoidose. Werte >10 mg/dl bei akuten Krankheitsgeschehen sprechen für hohe und/oder ausgedehnte Entzündungsaktivität (Sepsis, größere Traumen, bakterielle Infektionen, metastasierende Tumoren, aktive rheumatoide Arthritis, seronegative Spondylarthritis. Immunvaskulitis, Polymyalgia rheumatica, Morbus Crohn, tiefe Venenthrombose usw.). Andere unspezifische Einflussgrößen sind: orale Kontrazeptiva, Hormontherapie, Rauchen.
Erniedrigte Werte:	klinisch nicht relevant
Beschreibung:	CRP gehört zur Pentraxin-Familie. Als das klassische Akute-Phase-Protein ist es ein empfindlicher, wenn auch unspezifischer Indikator

für akute Entzündungen (akute Gewebsläsionen, Infektionen). Die Akute-Phase-Proteine werden in der Leber synthetisiert und dienen teilweise der humoralen Abwehr. CRP vermag ein breites Spektrum von Liganden, sowohl exogenen als auch endogenen Ursprungs, zu binden und das Komplementsystem zu aktivieren. Normale CRP-Werte sprechen nicht generell gegen ein entzündliches Geschehen.

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Material:	Citratblut
Methode:	nach Westergren
erhöhte Werte:	Akute-Phase-Reaktion, chronische entzündliche Systemerkrankungen, Tumoren, Dys- und Paraproteinämie, Amyloidose
erniedrigte Werte:	Polyglobulie, Polycythämia rubra vera, Lebererkrankungen
Beschreibung:	Mit Hilfe eines graduierten Röhrchens wird die Sedimentationsgeschwindigkeit von Erythrozyten in ungerinnbar gemachtem Blut bestimmt.

Beschreibung der molekulargenetischen Untersuchungen

Um die Punktmutationen bestimmen zu können, wurde DNA aus Leukozyten extrahiert und mit Hilfe der PCR (Polymerase Kettenreaktion) amplifiziert und vervielfältigt. Nachfolgend wurden durch weitere molekularbiologische Verfahren die Mutationen bestimmbar gemacht.

Material

- Proteine

Ampli-Taq-Gold	Fa. Perkin-Elmer, USA
Restriktionsenzym Mnl I	Fa. New England Biolabs, USA
Restriktionsenzym Hind III	Fa. New England Biolabs, USA
Restriktionsenzym Hinf I	Fa. New England Biolabs, USA

- Nukleotide und Nukleinsäuren

Adenosin 5'-triphosphat	Fa. Perkin-Elmer, USA
Guanosin 5'-triphosphat	Fa. Perkin-Elmer, USA
Cytidin 5'-triphosphat	Fa. Perkin-Elmer, USA
Thymidin 5'-triphosphat	Fa. Perkin-Elmer, USA
DNA-Längenstandard IX	Fa. Boehringer, Mannheim
123 bp DNA-Marker	Life Technologies, USA

- Feinchemikalien

AccuGel® 29:1 Acrylamid-Bisacrylamid Lsg.	Fa. Biozym, Oldendorf
TEMED	Fa. Pharmacia Biotech, Uppsala
Agarose	Fa. Serva, Heidelberg
Chelex 100	Fa. Bio Rad, USA
Ammoniumperoxodisulfat	Fa. Pharmacia Biotech, Uppsala
Brohmphenolblau	Fa. Pharmacia Biotech, Uppsala
Glycerol	Fa. Pharmacia Biotech, Uppsala
Silbernitrat	Fa. Merck, Heidelberg
Mineralöl	Fa. Sigma

- Allgemeine Puffer

PBS-Puffer, pH 7,3	Fa. Serag-Wiessner, Naila / Bayern
Tris-Sulfat-Puffer, pH 9,0	Fa. Serag-Wiessner, Naila / Bayern
Tris-Borat-Puffer, pH 9,0	Fa. Serag-Wiessner, Naila / Bayern

- Verschiedenes

Gelbond® PAG-Film	Fa. Biozym, Oldendorf
Aqua ad iniectabilia, steril u. pyrogenfrei	Fa. Delta Pharma, Pfullingen
Na ₂ CO ₃ -Entwickler	Fa. Merck, Heidelberg

Allgemeine Molekularbiologische Methoden

- DNA-Isolierung

1000 µl PBS-Puffer wird mit 200 µl Vollblut gemischt und über Nacht inkubiert. Dabei platzen die Erythrozyten in der hyperosmotischen Lösung und verbleiben in

der Lösung. Anschließend wird dieses Gemisch 3 Min bei 2750 x g zentrifugiert, der Überstand wird abgegossen und die pelletierten Leukozyten wieder mit 1000 µl PBS-Puffer inkubiert. Dieser Prozeß wird solange durchgeführt, bis das Pellet keine Verunreinigungen mehr durch Erythrozyten aufweist. Danach wird das Pellet in 200 µl 5%igem Chelex gelöst, für 30 Min bei 56 °C inkubiert und anschließend 10 Sek lang gevortext. Durch die folgende Inkubation für 8 Min bei 100 °C werden die Leukozyten aufgeschlossen und anschließend wiederum für 10 Sek gevortext. Die Zelltrümmer werden 3 Min bei 4000 x g abzentrifugiert, so dass sich im Überstand die DNA befindet, die abpipettiert wird und so gewonnen in die PCR eingesetzt werden kann.

- Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)

Die PCR wird in mehreren Schritten durchgeführt, wobei der Thermocycler der Fa. Perkin-Elmer und der 9700-Perkin-Elmer Platten-Cycler die Temperatureinstellungen der einzelnen Schritte gewährleistet und überwacht.

- Denaturierung des DNA-Templates

Der DNA-Doppelstrang trennt sich bei 94 °C in zwei Einzelstränge auf.

- Annealing der Primer

An die komplementären Sequenzen der aufgeschmolzenen Einzelstränge hybridisieren die spezifischen Primer bei einer speziellen Annealing-Temperatur.

- Elongation

Die DNA-abhängige Taq-DNA-Polymerase synthetisiert bei 72 °C ausgehend von den freien 3' OH-Enden der Primer komplementär zum Template die neue DNA aus den zugegebenen Desoxyribonucleotidphosphaten (dNTP's) ATP, GTP, CTP und TTP. Die dabei verwendete Taq-DNA-Polymerase ist thermostabil und somit auch bei den hohen Temperaturen während der Denaturierung in der Lage, ihre Funktionsfähigkeit zu behalten.

- ASRA (Allelspezifische Restriktionsenzymanalyse)

Die Restriktion der amplifizierten DNA-Fragmente dient zur Detektion der Punktmutationen, die innerhalb der spezifischen Erkennungsstelle der Restriktionsenzyme liegen. Diese Endonukleasen schneiden die DNA-Fragmente entsprechend ihrer Erkennungssequenz. Tritt eine Punktmutation auf, so kommt es zu

einer neuen Erkennungsstelle, die von den Restriktionsenzymen erkannt wird und zu einer neuen Schnittstelle führt. Die so entstehenden neuen Fragmente lassen aufgrund ihrer unterschiedlichen Länge Rückschlüsse auf Vorhandensein oder Abwesenheit der Punktmutation zu.

- **Gelelektrophorese**

Für die Auftrennung der erzeugten DNA-Fragmente werden horizontale Flachbett-Polyacrylamid-Gelsysteme benutzt. Hierzu werden 12% bzw. 9% Polyacrylamid-Gele auf Gelbond® PAG-Film gegossen. Die DNA-Fragmente werden auf das Gel aufgetragen und anschließend einem elektrischen Feld ausgesetzt, wodurch die Fragmente aufgrund ihrer unterschiedlichen Länge und Fließgeschwindigkeit im elektrischen Feld aufgetrennt werden. Durch eine Silberfärbung mit Silbernitrat werden die Fragment-Banden sichtbar gemacht und anhand mitgelaufener Kontroll-Fragmente mit jeweils spezifischer Fragment-Länge identifiziert.

Faktor-V-Leiden G1691A

Material:	Citrat-Blut
Methode:	ASRA nach PCR-Amplifikation (s.o)
Beschreibung:	Faktor V dient als Ko-Faktor der Serin-Protease Faktor Xa. Er wird durch Thrombin und Faktor Xa aktiviert. Die Inaktivierung durch den Protein-C/Protein-S-Komplex im Rahmen des durch Thrombomodulin und Protein C vermittelten Feedback-Mechanismus geschieht durch proteolytische Spaltungen (Arg306, Arg506). Die Faktor-V-Leiden-Mutation (G1691A) führt zum Verlust der Protein-C-Schnittstelle Arg506. Dies beeinträchtigt die Inaktivierung von Faktor Va und verschiebt das hämostatische Gleichgewicht in Richtung Thrombophilie. Faktor-V-Leiden ist ein häufiger und etablierter Risikofaktor für venöse Thrombosen. Circa 5% der kaukasischen Bevölkerung sind heterozygot. Faktor-V-Leiden interagiert mit anderen, selteneren Risikofaktoren für Thrombophilie (Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Antithrombin-Mangel, Prothrombinmutation). Die Bedeutung des

Faktor-V-Leiden bei der Entstehung arterieller Embolien ist noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Eine Assoziation von Faktor-V-Leiden und arteriellen Embolien scheint sich auf spezielle Patienten-Kollektive zu beschränken.

Prothrombin-Nukleotidaustausch G20210A

Material:	Citrat-Blut
Methode:	ASRA nach PCR-Amplifikation (s.o)
Beschreibung:	Thrombin entsteht durch proteolytische Spaltung von Prothrombin durch den Prothrombinase-Komplex. Thrombin ist das zentrale Molekül der Hämostase. Es aktiviert Thrombozyten, stimuliert seine eigene Entstehung durch Aktivierung der Faktoren V und VIII, stabilisiert das entstehende Fibrin-Gerinnsel durch Aktivierung des Faktor XIII und reguliert einen negativen <i>Feedback</i> -Mechanismus nach Bindung an Thrombomodulin. Ein Polymorphismus (G20210A) in der 3'untranslationierten Region des Prothrombin-Gens ist assoziiert mit erhöhten Plasma-Prothrombin-Spiegeln. Die Prävalenz des Allels 20210A beträgt in der kaukasischen Bevölkerung ca. 2%. Prothrombin 20210 ist ein etablierter schwacher Risikofaktor für venöse Thrombosen. Die Prothrombin Mutation interagiert mit anderen thrombophilen Diathesen (Faktor-V-Leiden, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Antithrombin-Mangel).

Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR C677T)

Material:	Citrat-Blut
Methode:	ASRA nach PCR-Amplifikation (s.o)
Beschreibung:	Das Enzym Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR C677T) ist am Folat-Metabolismus beteiligt. Es katalysiert die Reduktion von 5,10-Methylentetrahydrofolat zu 5-Methyltetrahydrofolat. Folat ist ein Kofaktor für die Remethylierung von Homocystein, ohne den die

Plasma-Spiegel von Homocystein ansteigen. Der Basenaustausch C677T führt zur einer Aminosäuresubstitution von Alanin zu Valin. Dieser ist mit einer reduzierten Enzymaktivität und erhöhten Nüchtern-Homocystein-Plasmaspiegeln assoziiert. In früheren Studien wurde gezeigt, dass die homozygote Mutation MTHFR C677T ein unabhängiger Risikofaktor für thromboembolische Erkrankungen ist und mit anderen vererbaren Thrombophilien interagiert. Diese Assoziation konnte allerdings in neueren Studien nicht reproduziert werden.

Plättchenrezeptor-Polymorphismen

Plättchenrezeptor-Polymorphismen sind stabile DNA-Sequenzvarianten, die in mehr als 1% der Allgemeinbevölkerung nachweisbar sind. Ein singulärer Nukleotid-Polymorphismus ist entweder „still“ oder resultiert in einem Aminosäure-Austausch, der die Antigenität des Genprodukts, also des Glykoproteins, verändern kann. Unter den thrombozytären Membranglykoproteinen wurden Integrine und Nicht-Integrine als Adhäsionsrezeptoren identifiziert. Verschiedene Rezeptoren tragen spezifische Polymorphismen.

HPA-1 (PI^A)-Polymorphismus von $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb-IIIa)

Material: Citrat-Blut

Methode: ASRA nach PCR-Amplifikation (s.o)

Beschreibung: GPIIb-IIIa gehört in die Familie der Integrine und ist einer der wichtigsten adhäsiven Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche. Er bindet an von-Willebrand-Faktor, Fibronectin und Vitronectin. GPIIb-IIIa ist auch für die von-Willebrand-Faktor- und Fibrinogen-vermittelte Plättchenaggregation verantwortlich. Ein SNP (single nucleotide polymorphism) in der kodierenden Sequenz führt zu einem Aminosäureaustausch (Leucin33Prolin). Homozygote Träger der Mutation haben ein erhöhtes Risiko für vorzeitig auftretende Myokardinfarkte und akute koronare Syndrome.

α_2 -C807T-(GPIa)-Polymorphismus von $\alpha_2\beta_1$ (GPIa-IIa)

Material: Citrat-Blut

Methode: ASRA nach PCR-Amplifikation (s.o)

Beschreibung: Das Vorliegen des homozygoten Genotyps 807TT für den thrombozytären Kollagenrezeptor bedingt eine erhöhte Dichte dieses Rezeptors an der Plättchenoberfläche, das Risiko für vorzeitig auftretende arterielle Gefäßverschlüsse ist erhöht, insbesondere beim Vorliegen weiterer atherosklerotischer Risikofaktoren. So konnte gezeigt werden, dass Herzinfarkte und Schlaganfälle insbesondere bei jüngeren Patienten mit diesem Genotyp assoziiert sind. Das Vorliegen des homozygoten Genotyps 807CC bedingt entsprechend eine verminderte Expressionsdichte des Kollagenrezeptors an der Plättchenoberfläche. Ein erhöhtes Blutungsrisiko und eine erhöhte Empfindlichkeit auf nichtsteroidale Antiphlogistika sind die Folge.

3.3 Statistische Auswertung

Die NAION-Patienten und die Kontrollkollektive wurden im *Case-Control-Design* auf das Vorliegen der erhobenen Parameter hin untersucht. Die Signifikanz der Unterschiede in den Prävalenzen beider Gruppen wurde mittels des exakten Tests von Fischer ermittelt. Zudem erfolgte eine multivariate Analyse mittels logistischer Regression. Dies erlaubt eine Korrektur der zu untersuchenden Variable unter Berücksichtigung des zusätzlichen Effekts anderer Einflussfaktoren (Geschlecht, Alter, andere Risikofaktoren). Hierdurch wird das unabhängige eigenständige Risiko der zu untersuchenden Variable abgeschätzt (*Adjustment*). Die *Odds Ratio* ist ein Mass für das relative Risiko. Statistische Signifikanz wird ab einem p-Wert von $<0,05$ angenommen. Die Konfidenzintervalle wurden mit einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95% angegeben.

Die Referenzbildung der Laborparameter erfolgte anhand der jeweiligen 90%- bzw. 10%-Perzentile der Kontrollgruppe.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der SAS-Statistik-Software (Version 9.2, SAS-Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

3.4 Ethikvotum

Ein Ethikvotum liegt vor, Referenznummer 3621 vom 06.05.2011.

4. Ergebnisse

4.1 Erläuterung der Ergebnisdarstellung

Die Ergebnisse sind für eine bessere Gesamtübersicht in den Tabellen 4.1 bis 4.8 zusammengefasst.

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit des Vorkommens der klinischen bzw. labordiagnostischen Parameter sowie der genetischen Determinanten in der Patientengruppe mit NAION (prozentual und absolut) im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe.

Mit dem exakten Test von Fischer werden die *Odds Ratio* (relatives Risiko) für das Auftreten einer NAION bei Vorliegen des untersuchten Risikofaktors (klinisch und labordiagnostisch) mit einem 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert (beschreibt das statistische Signifikanzniveau, s.o.) wiedergegeben.

Zudem werden die Ergebnisse der Logistischen Regression (Korrektur der zu untersuchenden Variable unter Berücksichtigung des zusätzlichen Effekts anderer Einflussfaktoren, s.o.) in gleicher Weise aufgeführt.

4.2 Tabellen

Tabelle 4.1: Häufigkeit und relatives Risiko der klinischen Risikofaktoren in der Gruppe der Patienten mit NAION gegenüber der ersten Kontrollgruppe (Augenpatienten ohne NAION)

<i>Risikofaktoren/ Parameter</i>	<i>NAION-Gruppe</i>		<i>Kontrollgruppe</i>		<i>Fisher-Exakt-Test</i>		<i>Logistische Regression</i>	
	<i>%</i>	<i>(n/n)</i>	<i>%</i>	<i>(n/n)</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (mit 95%-Konfidenzintervall)</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (mit 95%-Konfidenzintervall)</i>
Diabetes	16,3	(66/405)	6,4	(26/405)	<0,0001	2,8 (1,73-4,76)	<0,0001	3,1 (1,90-5,02)
Hypertonie	52,1	(211/405)	37,8	(153/405)	<0,0001	1,8 (1,34-2,39)	<0,0001	2,4 (1,78-3,29)
Vorhofflimmern	11,6	(47/405)	2,2	(9/405)	<0,0001	5,8 (2,74-13,6)	<0,0001	7,0 (3,33-14,5)
Rhythmusstörungen	23,7	(84/355)	5,4	(22/405)	<0,0001	5,4 (3,24-9,28)	<0,0001	6,1 (3,68-10,1)
Myokardinfarkt	4,0	(16/405)	0,25	(1/405)	<0,0001	16,6 (2,55-699)	0,0051	18,2 (2,39-138)
Cerebraler Insult	8,9	(36/405)	0,25	(1/405)	<0,0001	39,4 (6,55-1603)	0,0002	45,3 (6,16-333)
Thrombose/Embolie	4,7	(19/405)	0,99	(4/405)	0,0023	4,9 (1,62-20,1)	0,0034	5,1 (1,72-15,4)
Infekt	18,7	(76/405)	1,2	(5/405)	<0,0001	18,5 (7,44-59,1)	<0,0001	16,7 (6,65-41,8)
Glaukom	11,6	(47/405)	2,7	(11/405)	<0,0001	4,7 (2,35-10,2)	<0,0001	5,4 (2,71-10,6)
Nikotin	24,3	(72/296)	6,4	(26/405)	<0,0001	4,6 (2,84-7,40)	<0,0001	4,4 (2,75-7,31)
Hypercholesterinämie*	37,2	(105/282)	12,1	(124/1028)	<0,0001	4,3 (3,14-5,93)	<0,0001	3,5 (2,51-4,74)

(*Mischkollektiv bestehend aus beiden Kontrollgruppen, erhöhte Werte oder Lipidsenker, n=1028)

Tabelle 4.2: Häufigkeit und relatives Risiko der pathologischen Gerinnungsfaktor-Aktivitäten in der Gruppe der Patienten mit NAION gegenüber der zweiten Kontrollgruppe (gesunde Individuen)

<i>Risikofaktoren/ Parameter</i>	<i>NAION-Gruppe</i>		<i>Kontrollgruppe</i>		<i>Fisher-Exakt-Test</i>		<i>Logistische Regression</i>	
	<i>%</i>	<i>(n/n)</i>	<i>%</i>	<i>(n/n)</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Odds Ratio</i> <i>(mit 95%-Konfidenzintervall)</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Odds Ratio</i> <i>(Korrigiert auf Alter und Geschlecht)</i> <i>(mit 95%-Konfidenzintervall)</i>
Gerinnungsfaktoren (>90%-Perzentile für alle Parameter, ausser <10%-Perzentile bei Antithrombin-Aktivität und <10% und >90%-Perzentile bei Faktor XII)								
Fibrinogen	33,3	(45/135)	9,6	(75/783)	<0,0001	4,7 (2,99-7,39)	0,0092	2,0 (1,19-3,47)
Faktor II	10,6	(13/123)	9,2	(72/782)	0,62	1,2 (0,57-2,21)	0,91	1,0 (0,47-1,96)
Faktor V	20,6	(28/136)	10,1	(79/783)	0,0012	2,3 (1,38-3,79)	0,87	1,0 (0,54-1,69)
Faktor VII	4,9	(6/122)	9,7	(74/767)	0,12	0,5 (0,17-1,14)	0,14	0,5 (0,20-1,26)
Faktor VIII	22,6	(31/137)	9,3	(73/783)	0,0001	2,8 (1,72-4,62)	0,31	1,4 (0,76-2,43)
Faktor IX	17,7	(23/130)	9,7	(70/724)	0,0134	2,0 (1,14-3,42)	0,41	1,3 (0,70-2,40)
Faktor X	4,9	(6/122)	9,7	(74/760)	0,091	0,5 (0,17-1,13)	0,048	0,4 (0,16-1,0)
Faktor XI	28,4	(38/134)	9,6	(43/447)	<0,0001	3,7 (2,20-6,24)	0,0017	2,5 (1,42-4,54)
Faktor XII (>90%-Perz.)	8,3	(11/133)	8,7	(66/762)	1,0	1,0 (0,44-1,88)	0,63	0,8 (0,37-1,83)
Faktor XII (<10%-Perz.)	9,8	(13/133)	10,5	(80/762)	0,88	0,9 (0,46-1,74)	0,79	1,1 (0,52-2,34)
Faktor XIII	9,9	(13/131)	9,1	(53/585)	0,74	1,1 (0,54-2,14)	0,52	0,8 (0,39-1,60)
vW-Faktor- Antigen	35,3	(43/122)	9,7	(71/731)	<0,0001	5,1 (3,15-8,06)	0,0033	2,3 (1,31-3,89)
Antithrombin- Aktivität	16,4	(26/159)	12,1	(95/785)	0,15	1,4 (0,85-2,31)	0,32	0,7 (0,39-1,36)
Plasminogen	9,2	(12/131)	9,8	(71/723)	1,0	0,9 (0,44-1,79)	0,59	1,2 (0,56-2,74)
Alpha-2- Antiplasmin	19,7	(12/61)	9,2	(66/715)	0,015	2,4 (1,11-4,88)	0,0017	3,8 (1,65-8,70)

Tabelle 4.3: Häufigkeit und relatives Risiko der sonstigen pathologischen Laborparameter in der Gruppe der Patienten mit NAION gegenüber der zweiten Kontrollgruppe (gesunde Individuen)

<i>Risikofaktoren/ Parameter</i>	<i>NAION-Gruppe</i>		<i>Kontrollgruppe</i>		<i>Fisher-Exakt-Test</i>		<i>Logistische Regression</i>	
	<i>%</i>	<i>(n/n)</i>	<i>%</i>	<i>(n/n)</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (mit 95%-Konfidenzintervall)</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (mit 95%-Konfidenzintervall)</i>
Lipoprotein (a)	22,5	(18/88)	10,2	(34/333)	0,017	2,3 (1,13-4,39)	0,018	2,4 (1,16-5,05)
Homocystein	15,8	(20/127)	9,7	(24/247)	0,093	1,7 (0,87-3,44)	0,76	1,1 (0,51-2,55)
CRP	30,1	(75/249)	10,8	(36/332)	<0,0001	3,5 (2,24-5,66)	<0,0001	4,2 (2,37-7,48)
BSG	33,7	(88/261)	9,3	(18/194)	<0,0001	5,0 (2,82-9,13)	0,0029	2,6 (1,38-4,72)

(>90%-Perzentile für alle Parameter)

Tabelle 4.4: Häufigkeit und relatives Risiko der pathologischen genetischen Determinanten in der Gruppe der Patienten mit NAION gegenüber der zweiten Kontrollgruppe (gesunde Individuen)

<i>Risikofaktoren/ Parameter</i>	<i>NAION-Gruppe % (n/n)</i>	<i>Kontrollgruppe % (n/n)</i>	<i>Fisher-Exakt-Test p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (mit 95%-Konfidenzintervall)</i>	<i>Logistische Regression (Korrigiert auf Alter und Geschlecht) p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (mit 95%-Konfidenzintervall)</i>
Faktor-V-Leiden						
G1691A (homozygot oder heterozygot)	10,7 (19/178)	7,7 (65/849)	0,18	1,4 (0,79-2,51)	0,32	1,4 (0,72-2,68)
Prothrombin-Mutation G20210A (homozygot oder heterozygot)						
	3,9 (7/182)	2,6 (22/848)	0,33	1,5 (0,53-3,71)	0,52	1,5 (0,46-4,56)
Faktor-V-Leiden (G1691A) und Prothrombinmutation (G20210A):						
+/-	10,4 (18/173)	7,6 (63/826)	0,22	1,4 (0,76-2,49)	0,31	1,4 (0,72-2,77)
++/-	0 (0/155)	0 (0/763)	---	---	---	---
-/+	2,5 (4/159)	2,6 (20/783)	1,0	1,0 (0,24-3,0)	0,94	1,1 (0,26-4,32)
-/++	0 (0/155)	0 (0/763)	---	---	---	---
+/+	0,6 (1/156)	0,3 (2/765)	0,43	2,5 (0,04-47,5)	0,97	1,1 (0,03-34,7)
++/+	0 (0/155)	0 (0/763)	---	---	---	---
+/- nur Patienten mit heterozygotem Faktor-V-Leiden und negativer Prothrombinmutation						
++/- nur Patienten mit homozygotem Faktor-V-Leiden und negativer Prothrombinmutation						
-/+ nur Patienten mit negativem Faktor-V-Leiden und heterozygoter Prothrombinmutation						
-/+ + nur Patienten mit negativem Faktor-V-Leiden und homozygoter Prothrombinmutation						
+/+ nur Patienten mit heterozygotem Faktor-V-Leiden und heterozygoter Prothrombinmutation						
++/+ nur Patienten mit homozygotem Faktor-V-Leiden und heterozygoter Prothrombinmutation						

Fortsetzung Tabelle 4.4: Häufigkeit und relatives Risiko der pathologischen genetischen Determinanten in der Gruppe der Patienten mit NAION gegenüber der zweiten Kontrollgruppe (gesunde Individuen)

<i>Risikofaktoren/ Parameter</i>	<i>NAION-Gruppe % (n/n)</i>	<i>Kontrollgruppe % (n/n)</i>	<i>Fisher-Exakt-Test p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (mit 95%-Konfidenzintervall)</i>	<i>Logistische Regression (Korrigiert auf Alter und Geschlecht) p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (mit 95%-Konfidenzintervall)</i>	
<u>MTHFR C677T:</u>							
CT+TT	48,0	(71/148)	56,8	(482/848)	0,049	0,7 (0,49-1,01)	0,6 (0,41-0,94)
TT	10,1	(15/148)	10,6	(90/848)	1,0	1,0 (0,50-1,71)	0,8 (0,40-1,49)
TT*	16,3	(15/92)	19,7	(90/456)	0,56	0,8 (0,50-1,47)	0,6 (0,29-1,21)
CT+TT nur Patienten mit heterozygoter Mutation CT oder homozygoter Mutation TT							
TT	nur Patienten mit homozygoter Mutation TT						
TT*	nur Patienten mit homozygoter Mutation TT (gegenüber Wildtyp CC ohne heterozygote Mutation CT)						
<u>HPA-1-(PI^A)-Polymorphismus von $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb-IIIa):</u>							
1b1b	3,1	(5/163)	2,8	(22/785)	0,80	1,1 (0,32-3,0)	0,7 (0,22-2,36)
1a1b+1b1b	30,7	(50/163)	27,6	(217/785)	0,44	1,2 (0,78-1,69)	1,2 (0,76-1,82)
1b1b*	4,2	(5/118)	3,7	(22/590)	0,79	1,1 (0,33-3,18)	0,9 (0,50-1,63)
1b1b	nur Patienten mit homozygoter Mutation 1b1b						
1a1b+1b1b	nur Patienten mit heterozygoter Mutation 1a1b oder homozygoter Mutation 1b1b						
1b1b *	nur Patienten mit homozygoter Mutation 1b1b (gegenüber Wildtyp 1a1a ohne heterozygote Mutation 1a1b)						
<u>α_2-C807T-(GPIa)-Polymorphismus von $\alpha_2\beta_1$ (GPIa-IIa):</u>							
TT	15,1	(24/159)	15,5	(131/844)	1,0	1,0 (0,58-1,57)	0,9 (0,55-1,63)
CT + TT	61,6	(98/159)	62,2	(525/844)	0,93	1,0 (0,68-1,41)	1,0 (0,67-1,51)
TT*	28,2	(24/85)	29,1	(131/450)	1,0	1,0 (0,55-1,64)	1,0 (0,52-1,73)
TT	nur Patienten mit homozygoter Mutation TT						
CT+TT	nur Patienten mit heterozygoter Mutation CT oder homozygoter Mutation TT						
TT*	nur Patienten mit homozygoter Mutation TT (gegenüber Wildtyp CC ohne heterozygote Mutation CT)						

**Tabelle 4.5: Multivariate Analyse der klinischen Risikofaktoren
in der Gruppe der Patienten mit NAION gegenüber der ersten Kontrollgruppe (Augenpatienten ohne NAION)**
(alle unten aufgeführten Variablen zzgl. Alter und Geschlecht in einem Modell evaluiert, nicht enthalten die Variablen „Rhythmusstörungen“, „Hypercholesterinämie“ und „Nikotin“)
Patientenzahl n=405/405 (NAION-Gruppe/Kontrollgruppe)

<i>Risikofaktoren/ Parameter</i>	<i>Logistische Regression p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (mit 95%-Konfidenzintervall)</i>
Diabetes	0,0015	2,4 (1,41-4,24)
Hypertonie	<0,0001	2,0 (1,41-2,84)
Vorhofflimmern	<0,0001	5,2 (2,36-11,5)
Myokardinfarkt	0,0090	15,7 (1,99-123)
Cerebraler Insult	0,0004	38,9 (5,15-293)
Thrombose/Embolie	0,0050	5,3 (1,65-16,9)
Infekt	<0,0001	17,6 (6,91-45,0)
Glaukom	<0,0001	4,5 (2,17-9,41)

Tabelle 4.6: Multivariate Analyse der klinischen Risikofaktoren in der Gruppe der Patienten mit NAION gegenüber der ersten Kontrollgruppe (Augenpatienten ohne NAION)
 (alle unten aufgeführten Variablen zzgl. Alter und Geschlecht in einem Modell evaluiert, nicht enthalten die Variablen „Hypercholesterinämie“ und „Nikotin“)
 Patientenzahl n=355/405 (NAION-Gruppe/Kontrollgruppe)

<i>Risikofaktoren/ Parameter</i>	<i>Logistische Regression p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (mit 95%-Konfidenzintervall)</i>
Diabetes	0,0004	2,8 (1,58-5,02)
Hypertonie	<0,0001	2,2 (1,50-3,28)
Vorhofflimmern	<0,0001	5,3 (2,33-12,1)
Rhythmusstörungen	<0,0001	4,2 (2,31-7,57)
Myokardinfarkt	0,0110	15,5 (1,87-128)
Cerebraler Insult	0,0003	44,1 (5,76-337)
Thrombose/Embolie	0,0015	7,0 (2,10-23,3)
Infekt	<0,0001	21,5 (8,33-55,6)
Glaukom	<0,0001	5,4 (2,49-11,7)

**Tabelle 4.7: Multivariate Analyse der klinischen Risikofaktoren
in der Gruppe der Patienten mit NAION gegenüber der ersten Kontrollgruppe (Augenpatienten ohne NAION)**
(alle unten aufgeführten Variablen zzgl. Alter und Geschlecht in einem Modell evaluiert)
Patientenzahl n=200/405 (NAION-Gruppe/Kontrollgruppe)

<i>Risikofaktoren/ Parameter</i>	<i>Logistische Regression p-Wert</i>	<i>Odds Ratio (mit 95%-Konfidenzintervall)</i>
Diabetes	0,0057	2,7 (1,33-5,53)
Hypertonie	0,0400	1,7 (1,03-2,85)
Vorhofflimmern	0,0020	4,9 (1,82-13,8)
Rhythmusstörungen	0,0001	4,1 (1,99-8,60)
Myokardinfarkt	0,0116	15,7 (2,67-300)
Cerebraler Insult	0,0214	11,9 (2,11-224)
Thrombose/Embolie	0,0282	5,1 (1,22-23,3)
Infekt	<0,0001	18,7 (7,35-57,9)
Glaukom	0,0002	5,7 (2,32-14,5)
Hypercholesterinämie	<0,0001	3,9 (2,32-6,51)
Nikotin	<0,0001	3,5 (1,86-6,55)

Tabelle 4.8: Multivariate Analyse der in der univariaten Analyse signifikanten Laborparameter in der Gruppe der Patienten mit NAION gegenüber der zweiten Kontrollgruppe (gesunde Individuen)
(evaluiert wurden: Alter, Geschlecht, Fibrinogen, Faktor XI, von-Willebrand-Faktor-Antigen, Alpha-2-Antiplasmin)*

<i>Risikofaktoren/ Parameter</i>	<i>Logistische Regression</i>	
	<i>p-Wert</i>	<i>Odds Ratio</i> (mit 95%-Konfidenzintervall)
Faktor XI	0,0758	2,1 (0,92-4,94)
vW-Faktor-Antigen	0,0112	1,9 (1,13-5,32)

*In der schrittweisen logistischen Regression (korrigiert auf Alter und Geschlecht) Integration relevanter Variablen ins Modell nur bei P-Wert <0,2. Fibrinogen und Alpha-2-Antiplasmin wurden nicht integriert (P >0,2).

4.3 Untersuchungsergebnisse

Untersuchungsergebnisse der klinischen Risikofaktoren (Tabelle 4.1)

In der Untersuchung der klinischen Risikofaktoren zeigte sich sowohl in der univariaten Auswertung als auch in der auf Alter und Geschlecht korrigierten logistischen Regression für alle untersuchten Parameter ein signifikant gesteigertes relatives Risiko (*Odds Ratio*). Das höchste relative Risiko (45-fach) für eine NAION wurde für einen vorausgegangenen cerebralen Insult ermittelt. Weiterhin wurde eine hohe *Odds Ratio* (15-20-fach) für einen stattgehabten Myokardinfarkt sowie für einen Infekt/Inflammation festgestellt. Ein leicht erhöhtes relatives Risiko (4-6-fach) für eine NAION zeigte sich für Vorhofflimmern, Nikotinabusus, Rhythmusstörungen sowie für ein Glaukom und eine stattgehabte venöse Thrombose. Die geringste *Odds Ratio* (2-4-fach) wurde für das Vorliegen einer Hypercholesterinämie, eines Diabetes mellitus und einer Hypertonie ermittelt.

Untersuchungsergebnisse der pathologischen Gerinnungsfaktor-Aktivitäten und der sonstigen pathologischen Laborparameter (Tabelle 4.2 und 4.3)

Auch in der Untersuchung der Laborparameter zeigt sich z.T. eine signifikant gesteigerte *Odds Ratio*, am grössten für erhöhte Werte für CRP (4,2-fach) und Alpha-2-Antiplasmin (3,8-fach). Weniger ausgeprägt war das relative Risiko (2-3-fach) für eine NAION für erhöhte Werte für BSG, Faktor XI, Lipoprotein (a), von-Willebrand-Faktor-Antigen und Fibrinogen. Für die übrigen Parameter zeigte sich kein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten einer NAION.

Für erhöhte Faktor-X-Aktivität ist formal ein protektiver Effekt für eine NAION zu diskutieren (*Odds Ratio* 0,5).

Um eine Beeinflussung der entsprechenden Faktoren (CRP, BSG, Fibrinogen, Faktor VIII, von-Willebrand-Faktor-Antigen) durch akut entzündliche Prozesse auszuschliessen, wurden Untergruppen im Patientenkollektiv erstellt. Hier wurden die Ergebnisse hinsichtlich der unterschiedlichen Zeitabstände der Laboruntersuchung zum Ereigniszeitpunkt der NAION ausgewertet. Es wurde der Zeitraum „ ≥ 6 Wochen zwischen Ereigniszeitpunkt und Zeitpunkt der Blutentnahme“ und „ ≥ 3 Monate zwischen Ereigniszeitpunkt und Zeitpunkt der Blutentnahme“ mit dem Gesamtkollektiv der NAION-

Patienten verglichen. Hier zeigt sich, dass bei den Ergebnissen keine Unterschiede in den jeweiligen Gruppen im Hinblick auf die *Odds Ratio* bestehen (s.Anhang, Tabelle A1).

Untersuchungsergebnisse der genetischen Determinanten (Tabelle 4.4)

In der Analyse der genetischen Determinanten zeigten sich weder bei den homozygoten noch bei den heterozygoten Genotypen (Faktor-V-Leiden G1691A, Prothrombinmutation G20210A, MTHFR C677T, HPA-1-(P1^A)-Polymorphismus von $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb-IIIa), α_2 -C807T-(GPIa)-Polymorphismus von $\alpha_2\beta_1$ (GPIa-IIa)) statistisch relevante Unterschiede zwischen der NAION-Gruppe und dem Kontrollkollektiv.

Ergebnisse der multivariaten Analyse der klinischen Risikofaktoren (Tabelle 4.5, 4.6, 4.7)

In den multivariaten Analysen der klinischen Risikofaktoren (alle Variablen zzgl. Alter und Geschlecht in einem Modell evaluiert) bestätigen sich die Ergebnisse der univariaten Auswertung und der logistischen Regression (nur korrigiert auf Alter und Geschlecht). Es zeigt sich für sämtliche klinischen Risikofaktoren ein unabhängig erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten einer NAION.

Ergebnisse der multivariaten Analyse der pathologischen Gerinnungsfaktor-Aktivitäten und der sonstigen pathologischen Laborparameter (Tabelle 4.8)

Im multivariaten Modell der in der univariaten Analyse signifikanten Laborparameter wurden folgende Faktoren evaluiert: Fibrinogen, Faktor XI, von-Willebrand-Faktor-Antigen, Alpha-2-Antiplasmin sowie Alter und Geschlecht. Hier zeigt sich lediglich für den von-Willebrand-Faktor und den Faktor XI ein ca. 2fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer NAION. Die übrigen Parameter wiesen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf.

5. Diskussion

Die Pathogenese der NAION (nichtarteriitische anteriore ischämische Opticusneuropathie) ist nicht geklärt. Die meisten in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren der NAION decken sich mit denen anderer Gefässprozesse wie z.B. kardialen und cerebralen Ischämien.^{1, 2, 3}

In dieser Studie erfolgte eine Untersuchung der NAION-Patienten hinsichtlich der bekannten Gefässrisikofaktoren.^{1, 2, 3, 4} Ferner wurde auf embolierelevante Herzrhythmusstörungen untersucht, da in früheren Studien ein gehäuftes Auftreten gefunden wurde.^{2, 23, 24} Ausserdem erfolgte eine breitbasige Thrombophiliediagnostik, da in der Literatur zahlreiche NAION-assoziierte Gerinnungsstörungen beschrieben sind.^{1, 3, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31}

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen in der multivariaten Analyse ein erhöhtes relatives Risiko (*Odds Ratio*) für eine NAION für alle untersuchten klinischen Risikofaktoren: das höchste relative Risiko für eine NAION wurde für einen vorausgegangenen cerebralen Insult, einen stattgehabten Myokardinfarkt sowie für Infekte und systemische Entzündungen ermittelt (*Odds Ratio* = 16-45). Ein erhöhtes relatives Risiko (4-6-fach) für eine NAION zeigte sich für Vorhofflimmern, Nikotinabusus, Herzrhythmusstörungen sowie für ein Glaukom und eine stattgehabte venöse Thrombose. Eine *Odds Ratio* von 2-4 fand sich für das Vorliegen einer Hypercholesterinämie, eines Diabetes mellitus und einer Hypertonie.

In der Untersuchung der Laborparameter zeigt sich ein gesteigertes relatives Risiko für das Auftreten einer NAION bei erhöhten Werten für CRP, Alpha-2-Antiplasmin, BSG, Faktor XI, Lipoprotein (a), von-Willebrand-Faktor-Antigen und Fibrinogen (2-4-fach). Für die übrigen Parameter fand sich kein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten einer NAION (s. Kapitel 4.3).

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die einzelnen Risikofaktoren mit bisher publizierten Daten verglichen.

Diabetes mellitus

In dieser Studie zeigt sich ein gesteigertes relatives Risiko (*Odds Ratio* = 3,1) für das Auftreten einer NAION bei Vorliegen eines Diabetes mellitus ($p < 0,0001$, 95%-Konfidenzintervall 1,90-5,02).

In bisherigen Studien wird eine Assoziation eines Diabetes mellitus mit einer NAION mehrfach beschrieben. Die *Odds Ratio* dieser Studie entspricht mit 3,1 den in der Literatur beschriebenen Werten, die mit 1,4 bis 5,0 angegeben wird.^{32, 33, 34, 35} Weitere Studien beschreiben lediglich die Prävalenz von Diabetes mellitus bei NAION-Patienten-Kollektiven.^{17, 36, 37, 38, 39}

Hypertonie

In dieser Studie findet sich bei 52% der NAION-Patienten eine Hypertonie, das relative Risiko beträgt 2,4. Die Hypertonie stellt einen unabhängigen Risikofaktor in der multivariaten Analyse dar ($p < 0,0001$, 95%-Konfidenzintervall 1,78-3,29).

In der Literatur wird die Assoziation einer NAION mit einer arteriellen Hypertonie aufgrund einer erhöhten Prävalenz in einer Patientengruppe mit NAION im Vergleich zur Normalbevölkerung vermutet ($p < 0,02$). Es werden Prävalenzen von 14% bis 55% beschrieben.^{17, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42}

Andere Untersuchungen zeigten hingegen kein erhöhtes relatives Risiko einer NAION bei Vorliegen einer Hypertonie im Vergleich zu Kontrollkollektiven.^{34, 43}

Eine arterielle Hypertonie kann dabei über ganz verschiedene Mechanismen zur Entstehung einer NAION beitragen:

1. Während einer hypertensiven Entgleisung kann es durch Gefäßspasmen zum akuten Auftreten einer NAION kommen. Hier besteht eine Analogie zum cerebralen Infarkt.
2. Zusammen mit anderen Gefäßrisikofaktoren kommt es bei der arteriellen Hypertonie zu einer Atherosklerose mit Gefäßstenosen, Gefäßverschlüssen und Embolisationen von

Plaques und atheromatösen Beeten (Arteria carotis interna und Aorta ascendens). Auch hier besteht eine Analogie zum cerebralen Infarkt.

3. Bei einer länger bestehenden ausgeprägten arteriellen Hypertonie kommt es zu einer Überdehnung des linken Vorhofs, wodurch ein Vorhofflimmern begünstigt wird, das über die Bildung von Vorhofthromben zu kardiogenen Embolien führt (analog zum embolischen Hirninfarkt).

4. Im Rahmen der medikamentösen Therapie der arteriellen Hypertonie vor allem bei der abendlichen Applikation von Beta-Blockern kann es insbesondere bei gestörter Autoregulation zu protrahierten nächtlichen Hypotonien kommen, wie dies auch bei cerebralen Infarkten beobachtet wird. Daraus ergeben sich unterschiedliche therapeutische Konsequenzen bzgl. der Blutdruckeinstellung, einer Aggregationshemmung bzw. einer Antikoagulation.

Vorhofflimmern, Rhythmusstörungen

Die Untersuchungen der NAION-Patienten in dieser Studie zeigten ein erhöhtes relatives Risiko (*Odds Ratio* = 7) für eine NAION bei Vorliegen von Vorhofflimmern ($p < 0,0001$, 95%-Konfidenzintervall 3,33-14,5). Zudem wurde auch bei weiteren Rhythmusstörungen (Salven, längere Pausen, häufige Extrasystolen) eine erhöhte *Odds Ratio* von 6,1 ermittelt ($p < 0,0001$, 95%-Konfidenzintervall 3,68-10,1).

In der Literatur finden sich einzelne Berichte über ein NAION-assoziiertes Vorhofflimmern.^{2, 23, 24}

Kardiogene Embolien überwiegend durch Vorhofflimmern sind in bis zu 30% der Patienten mit ischämischen Insulten beschrieben.⁴⁴ Es bestehen eindeutige Belege für die Effektivität einer Sekundärprävention durch Antikoagulation. Bei Nachweis eines Vorhofflimmerns ist daher eine Antikoagulation indiziert.⁴⁵ In einer Studie von Biermann (2001) war bei 2/3 der Patienten ein Vorhofflimmern bei Auftreten der NAION nicht bekannt.²³ Daraus ergibt sich, dass es sinnvoll ist, bei Auftreten einer NAION ein Vorhofflimmern auszuschliessen, um der Gefahr einer weiteren NAION oder eines Schlaganfalls im Sinne einer Sekundärprävention vorzubeugen.

Myokardinfarkt, Cerebraler Insult

Die sehr hohe *Odds Ratio* in dieser Studie für einen Myokardinfarkt (*Odds Ratio* = 18,2) und für einen cerebralen Insult (*Odds Ratio* = 45,3) bei NAION-Patienten lässt eine gemeinsame Ätiologie vermuten. Dabei ist zu beachten, dass in der Kontrollgruppe jeweils nur ein Patient einen Myokardinfarkt bzw. einen cerebralen Insult erlitten hatte, was das breite Konfidenzintervall für die *Odds Ratio* erklärt. Allerdings deckt sich die Häufigkeit eines Myokardinfarkts oder cerebralen Insults im Kontrollkollektiv mit dem in der Literatur beschriebenen allgemeinen Risiko für einen Myokardinfarkt und einen cerebralen Insult von 0,3%.^{46, 47}

In der Literatur ist eine erhöhte Prävalenz cerebraler Ischämien und von Myokardinfarkten bei NAION-Patienten beschrieben, z.T. werden diese mit der Normalbevölkerung verglichen (statistische Signifikanz $p < 0,0001$). Allerdings finden sich keine Angaben zu einem relativen Risiko bzw. einer *Odds Ratio*.^{23, 37, 48, 49, 50}

Hypercholesterinämie

In dieser Studie wurde ein 3,5-fach erhöhtes relatives Risiko für eine NAION bei Vorliegen einer Hypercholesterinämie ermittelt ($p < 0,0001$, 95%-Konfidenzintervall 2,51-4,74). Dies liegt leicht über den in der Literatur beschriebenen Werten, bei denen die *Odds Ratio* mit 2,3 bis 3,3 angegeben wird.^{27, 32, 43, 51}

Erhöhte Cholesterinwerte stellen somit einen unabhängigen Risikofaktor für eine NAION dar.

Infekte und systemische Erkrankungen

Mit einer *Odds Ratio* von 16,7 in dieser Studie besteht ein deutlich erhöhtes relatives Risiko einer NAION bei vorausgegangenem Infekt bzw. einer entzündlichen Erkrankung ($p < 0,0001$, 95%-Konfidenzintervall 6,65-41,8).

In der Literatur finden sich Hinweise auf diesen Zusammenhang. Vaskulitiden im Rahmen von Infekten und Systemerkrankungen werden als Risikofaktor einer NAION beschrieben.

5, 24, 52, 53, 54, 55 Es wurde ein gesteigertes relatives Risiko für das Auftreten einer NAION bei nachgewiesener Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* gefunden (*Odds Ratio* = 3,84).⁵⁶ Auf eine Assoziation mit akuten Entzündungsparametern wird weiter unten gesondert eingegangen.

Glaukom

In unseren Untersuchungen zeigt sich ein erhöhtes relatives Risiko für eine NAION bei Vorliegen eines Glaukoms (*Odds Ratio* = 5,4, $p < 0,0001$, 95%-Konfidenzintervall 2,71-10,6).

In der Literatur wird eine Assoziation eines Glaukoms mit einer NAION kontrovers diskutiert. In kleineren Patientengruppen wurden erhöhte Augeninnendruck-Werte im Vergleich zu Kontrollgruppen gemessen ($p = 0,034$).^{5, 57, 58}

Nikotin

In den Ergebnissen dieser Studie lag der Anteil an Rauchern im NAION-Kollektiv deutlich über dem im Kontrollkollektiv (24,3% gegenüber 6,4%), so dass ein 4,4-fach erhöhtes relatives Risiko für eine NAION bei Nikotinabusus besteht ($p < 0,0001$, 95%-Konfidenzintervall 2,75-7,31). Nikotin gilt als gesicherter Risikofaktor für Gefässerkrankungen. Zusammenhänge zwischen Nikotinabusus und NAION werden in der Literatur widersprüchlich diskutiert. In kleineren Patientengruppen wird eine *Odds Ratio* von 16 für eine NAION bei Rauchern beschrieben,⁴⁸ in weiteren Untersuchungen sowie einer grösser angelegten Studie liess sich jedoch kein gesicherter Zusammenhang erkennen.^{34, 59}

Labordiagnostische Untersuchungen

In der vorliegenden Studie zeigte sich ebenfalls ein gesteigertes relatives Risiko für das Auftreten einer NAION bei erhöhten Werten für CRP, BSG, Lipoprotein (a), von-Willebrand-Faktor-Antigen, Fibrinogen, Faktor XI und Alpha-2-Antiplasmin (*Odds Ratio* 2-4-fach).

In der Literatur werden erhöhte Werte für CRP ($p = 0,021$) und BSG ($p = 0,025$) bei NAION-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe beschrieben. Angaben zu einer *Odds Ratio* werden nicht gemacht.⁶⁰

Für Fibrinogen finden sich unterschiedliche Aussagen. In einigen Studien wurden keine erhöhten Werte für Fibrinogen bei NAION-Patienten gefunden,^{29, 60} in einer anderen Studie wird ein erhöhtes relatives Risiko (*Odds Ratio* = 5) für eine NAION bei Vorliegen von erhöhten Fibrinogen-Werten beschrieben.⁵¹

Erhöhte Werte von Faktor VIII scheinen in einer Untersuchung mit einem erhöhten Risiko einer NAION assoziiert zu sein ($p = 0,04$).²⁶

In einem kleinen Kollektiv von NAION-Patienten werden auffällige Werte für Protein C und S, Antithrombin III und Lupusantikoagulans beschrieben.³¹ In weiteren Untersuchungen von NAION-Patienten wurden jedoch keine Unterschiede für diese Parameter im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gefunden.^{29, 32}

In mehreren Untersuchungen wird eine Assoziation einer NAION mit erhöhten Werten für Lipoprotein (a) angenommen. Die *Odds Ratio* wird mit 1,27 ($p = 0,04$) angegeben,²⁵ in einer anderen Studie wird eine statistische Signifikanz mit $p = 0,03$ ohne Angabe einer *Odds Ratio* beschrieben.²⁶

Die genetische Analyse der thrombophilen Risikofaktoren (Faktor-V-Leiden (G1691A), Prothrombinmutation (G20210A), Methylenetetrahydrofolatreduktase (MTHFR 677CT), Humanes-Plättchen-Antigen-1 (HPA-1), Glykoprotein-Ia-Polymorphismus (GPIa807CT)) bei den Patienten in dieser Studie zeigte keine sichere Assoziation zu einer NAION.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Aussagen über genetische Mutationen bzw. Polymorphismen und eine Assoziation mit einer NAION.

Eine heterozygote Faktor-V-G1691A-Mutation (Faktor-V-Leiden) wird mit einem erhöhten Risiko für eine NAION in Verbindung gebracht (*Odds Ratio* = 4,97, $p = 0,021$),⁶¹ ferner wird diese Mutation in einigen Einzelfallberichten von NAION-Patienten beschrieben.^{62, 63} Eine andere Untersuchung findet keinen Zusammenhang zwischen einer Faktor-V-G1691A-Mutation und einer NAION.^{29, 32}

Es wird ein gesteigertes relatives Risiko für das Auftreten einer NAION bei Vorliegen eines homozygoten MTHFR-677TT-Genotyps beschrieben (*Odds Ratio* = 16,78, $p = 0,054$).²⁹ In anderen Untersuchungen findet sich kein Zusammenhang zwischen einer NAION und einem heterozygoten MTHFR-677CT- bzw. einem 677TT-Genotyp.^{30, 32, 64}

Ebenso gibt es unterschiedliche Aussagen zu einer Assoziation einer NAION mit Hyperhomocysteinämie. Zum einen wird ein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten

einer NAION bei erhöhten Werten für Homocystein beschrieben (*Odds Ratio* = 5,74, $p = 0,0001$ bzw. *Odds Ratio* = 5,8, $p = 0,02$),^{25, 30} in einer anderen Studie lässt sich keine Assoziation finden.⁶⁴

Limitationen

Eine Limitation dieser Studie besteht in der getrennten Auswertung der klinischen und labordiagnostischen Parameter jeweils in einem Modell bedingt durch 2 getrennte Kontrollgruppen. Dies erlaubt nur eine nach Kontrollgruppen getrennte multivariate statistische Auswertung. Dennoch konnte im Gegensatz zu vorherigen Studien erstmals anhand einer grossen Patientenzahl eine multivariate Analyse der häufigsten klinischen und labordiagnostischen Risikofaktoren erfolgen.

Bei dem zweiten Kontrollkollektiv, bestehend aus Blutspendern, ist zu erwähnen, dass es sich hierbei um gesunde Individuen handelt, die gegebenenfalls nicht die tatsächliche Verteilung in der Normalbevölkerung widerspiegeln. Es ist jedoch zu bemerken, dass auffällige Gerinnungsfaktoren und Cholesterinwerte nicht zu einem Ausschluss aus dem Kollektiv führten. So ist die Verteilung z.B. der Cholesterinwerte innerhalb des Blutspenderkollektivs vergleichbar mit denen grosser epidemiologischer Studien.⁶⁵

Fazit

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass hinsichtlich der klinischen Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonie, Vorhofflimmern, weitere Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, cerebraler Insult, Thrombose, Infekt, Glaukom, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie), der Entzündungsparameter (CRP und BSG) sowie der Thrombophiliediagnostik (Alpha-2-Antiplasmin, Faktor XI, Lipoprotein (a), von-Willebrand-Faktor-Antigen und Fibrinogen) eine Vielzahl von Risikodeterminanten mit dem Auftreten einer NAION assoziiert ist.

Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Nikotinabusus gelten als gesicherte Risikofaktoren für Atherosklerose, bei der es zu einer Endothelschädigung mit Ablagerungen von Plaques und Auflagerung von Thromben kommt.^{66, 67, 68, 69} Dies ist

mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte und cerebrale ischämische Insulte assoziiert.

Das vermehrt nachgewiesene Vorhofflimmern bei den NAION-Patienten spricht ebenfalls für eine dem cerebralen ischämischen Insult ähnliche Genese, die Ausbildung von Vorhofthromben bei Vorhofflimmern gilt als gesicherte Ursache für embolische Gefässprozesse.^{23, 24, 44} Das in älteren Publikationen vermutete gehäufte Vorkommen vaskulärer Ereignisse v.a. von Myokard- und Hirninfarkten bei NAION-Patienten bestätigt sich in unserem Krankengut^{37, 49, 50}

Ferner wurden akute Blutzuckerentgleisungen mit Stoffwechseländerungen und erhöhter Gerinnungsneigung sowie Exsikkose und Gefäßspasmen als Folge hypertensiver Entgleisungen als Ursache der NAION beobachtet,² ebenso eine durch Nikotin bedingte Erhöhung der Viskosität und Thromboseneigung.

Neben den atherosklerotischen Risikofaktoren scheinen auch entzündliche Veränderungen eine Rolle in der Pathogenese der NAION zu spielen. Dafür sprechen die erhöhten Werte für BSG, CRP und Fibrinogen bei den NAION-Patienten in dieser Studie. Entzündliche Veränderungen finden sich auch gehäuft bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung mit Myokardinfarkt sowie bei venösen Thrombosen.⁷⁰

Einen weiteren Aspekt in der Pathogenese der NAION scheint die Prothrombogenität darzustellen. Erhöhte Werte für Fibrinogen und von-Willebrand-Faktor werden mit arteriellen und venösen Gefäßverschlüssen in Verbindung gebracht.⁷¹

Die in dieser Studie untersuchten Risikofaktoren verteilen sich somit auf Elemente der Atherosklerose, der Entzündung und der Prothrombogenität.

Diese Konstellationen finden sich ebenfalls in der Pathogenese von Myokardinfarkten und cerebralen ischämischen Insulten.^{66, 67, 68, 69} Dies ist ein Hinweis darauf, dass es sich bei der NAION häufig um ein multifaktoriell bedingtes Krankheitsbild mit einer ähnlichen Risikokonstellation wie bei kardialen und cerebralen ischämischen Ereignissen handelt.

Die Ergebnisse widersprechen damit einer viel zitierten Arbeit von Hayreh, die zu dem Schluss kommt, dass es sich bei NAION und ischämischem Hirninfarkt um grundlegend verschiedene Ätiopathogenesen handelt.⁷²

Aus der gemeinsamen Ätiopathogenese lässt sich die Erfordernis ableiten, bei den Patienten ein Langzeit-EKG bzw. einen Event-Recorder einzusetzen, um intermittierendes Vorhofflimmern mit grösstmöglicher Sicherheit abzuklären und ggf. eine Langzeitantikoagulation durchzuführen.

Neben der konsequenten Behandlung der Hypertonie, eines Diabetes mellitus und von Stoffwechselstörungen ergibt sich auch die Notwendigkeit zur Vermeidung des Nikotinkonsums.

Wegen der gehäuften Assoziation von NAION und erhöhten Entzündungsparametern im Rahmen von Infektionen und chronisch entzündlichen Systemerkrankungen sollte auch eine frühzeitige antibiotische Behandlung von Infekten und einer entzündungshemmenden Therapie bei Schüben entzündlicher chronischer Systemerkrankungen - insbesondere bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren - erwogen werden.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- ¹ Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol.* 2010 Jan-Feb;55(1):47-63.
- ² Unsöld R. Anterior ischemic optic neuropathy: Etiology, pathogenetic mechanisms and therapy. *Ophthalmologe.* 2008 Sep;105(9):867-82.
- ³ Miller NR, Arnold AC. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye (Lond).* 2015 Jan;29(1):65-79.
- ⁴ Hayreh SS. Ischaemic optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol.* 2000 Sep;48(3):171-94.
- ⁵ Arnold A. Ischemic Optic Neuropathy. in: Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. 6th Edition. N. Miller, N. Newman, V. Biousse, J Kerrison, Editors. page 349-84. Lipincott Williams and Wilkins Philadelphia 2005
- ⁶ Lee AG, Brazis PW (eds) Clinical pathways in neuro-ophthalmology - an evidence-based approach. page 49-91, Thieme, Stuttgart New York 1998
- ⁷ Paulsen F, Wree A. Auge und visuelles System. in: Anatomie, K. Zillen, B.N. Tillmann, Editors, page 665-91, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2010
- ⁸ Hayreh SS, Zimmerman MB. Optic disc edema in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Aug;245(8):1107-21
- ⁹ Beck RW, Servais GE, Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. *Ophthalmology.* 1987 Nov;94(11):1503-8.
- ¹⁰ Stein JD, Kim DS, Mundy KM, Talwar N, Nan B, Chervin RD, Musch DC. Am J Ophthalmol. The association between glaucomatous and other causes of optic neuropathy and sleep apnea. 2011 Dec;152(6):989-998.
- ¹¹ Archer EL, Pepin S. Obstructive sleep apnea and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: evidence for an association. *J Clin Sleep Med.* 2013 Jun 15;9(6):613-8.
- ¹² Botelho PJ, Johnson LN, Arnold AC. The effect of aspirin on the visual outcome of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 1996 Apr;121(4):450-1.
- ¹³ Kajiwar K, Tsubota K, Hara Y. High dose urokinase thrombolysis and stellate ganglion block for anterior ischemic optic neuropathy. *Folia Ophthalmol Jpn.* 1990;41(1):59-64
- ¹⁴ Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy. III. Treatment, prophylaxis, and differential diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 1974 Dec;58(12):981-9.
- ¹⁵ Kaderli B, Avci R, Yucel A, Guler K, Gelisken O. Intravitreal triamcinolone improves recovery of visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2007 Sep;27(3):164-8.
- ¹⁶ Bennett JL, Thomas S, Olson JL, Mandava N. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with intravitreal bevacizumab. *J Neuroophthalmol.* 2007 Sep;27(3):238-40.
- ¹⁷ Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol.* 1996 Nov;114(11):1366-74.
- ¹⁸ Kelman SE. Intravitreal triamcinolone or bevacizumab for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: do they merit further study? *J Neuroophthalmol.* 2007 Sep;27(3):161-3.
- ¹⁹ Bennett JL, Thomas S, Olson JL, Mandava N. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with intravitreal bevacizumab. *J Neuroophthalmol.* 2007 Sep;27(3):238-40.
- ²⁰ Soheilian M, Koochek A, Yazdani S, Peyman GA. Transvitreal optic neurotomy for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Retina.* 2003 Oct;23(5):692-7.

-
- 21 Modarres M, Sanjari MS, Falavarjani KG. Vitrectomy and release of presumed epipapillary vitreous traction for treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy associated with partial posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):340-4.
- 22 Kupersmith MJ, Frohman L, Sanderson M, Jacobs J, Hirschfeld J, Ku C, Warren FA. Aspirin reduces the incidence of second eye NAION: a retrospective study. *J Neuroophthalmol*. 1997 Dec;17(4):250-3.
- 23 Biermann VJ. Sehstörungen durch kardiogene Embolien. Med. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (2001)
- 24 Stammen J, Unsöld R, Arendt G, Vester EG, Heering P, Freund H, Strauer B, Grabensee B. Etiology and pathogenetic mechanisms of optic disc swelling with visual loss. An interdisciplinary prospective pilot study of 102 cases. *Ophthalmologica*. 1999;213(1):40-7.
- 25 Giambene B, Sodi A, Sofi F, Marcucci R, Fedi S, Abbate R, Prisco D, Menchini U. Evaluation of traditional and emerging cardiovascular risk factors in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 May;247(5):693-7.
- 26 Kuhl-Hattenbach C, Scharrer I, Lüchtenberg M, Hattenbach LO. Thrombophilic disorders associated with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy in patients < 60 years of age. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008 Dec;225(12):1065-9.
- 27 Talks SJ, Chong NH, Gibson JM, Dodson PM. Fibrinogen, cholesterol and smoking as risk factors for non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye (Lond)*. 1995;9 (Pt 1):85-8.
- 28 Kawasaki A, Purvin VA, Burgett RA. Hyperhomocysteinaemia in young patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 1999 Nov;83(11):1287-90.
- 29 Felekis T, Kolaitis NI, Kitsos G, Vartholomatos G, Bourantas KL, Asproudis I. Thrombophilic risk factors in the pathogenesis of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Jun;248(6):877-84.
- 30 Weger M, Stanger O, Deutschmann H, Simon M, Renner W, Schmut O, Semmelrock J, Haas A. Hyperhomocyst(e)inaemia, but not MTHFR C677T mutation, as a risk factor for non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2001 Jul;85(7):803-6.
- 31 Acheson JF, Sanders MD. Coagulation abnormalities in ischaemic optic neuropathy. *Eye (Lond)*. 1994;8 (Pt 1):89-92.
- 32 Salomon O, Huna-Baron R, Kurtz S, Steinberg DM, Moisseiev J, Rosenberg N, Yassur I, Vidne O, Zivelin A, Gitel S, Davidson J, Ravid B, Seligsohn U. Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*. 1999 Apr;106(4):739-42.
- 33 Lee MS, Grossman D, Arnold AC, Sloan FA. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: increased risk among diabetic patients. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):959-63.
- 34 Jacobson DM, Vierkant RA, Belongia EA. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. A case-control study of potential risk factors. *Arch Ophthalmol*. 1997 Nov;115(11):1403-7.
- 35 Chen T, Song D, Shan G, Wang K, Wang Y, Ma J, Zhong Y. The association between diabetes mellitus and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Sep 30;8(9):e76653.
- 36 Cerovski B, Sarić B. Risk factors in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Acta Med Jugosl*. 1990;44(5):533-40.
- 37 Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA, Long CR. Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1994 Dec 15;118(6):766-80.
- 38 Repka MX, Savino PJ, Schatz NJ, Sergott RC. Clinical profile and long-term implications of anterior ischemic optic neuropathy. Repka MX, Savino PJ, Schatz NJ, Sergott RC. *Am J Ophthalmol*. 1983 Oct;96(4):478-83.
- 39 Tian GH, Jia N, Lu CF, Zhang XJ. Clinical characteristics of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2009 Dec;45(12):1064-7.

-
- 40 Bawazir A, Gharebaghi R, Hussein A, Hazabbah Wan Hitam W. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy in Malaysia: a 5 years review. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(3):272-4.
- 41 Lin MC, Hsu FM, Sheu SJ. Nonarteritic ischemic optic neuropathy. *J Chin Med Assoc*. 2007 Feb;70(2):61-4.
- 42 McCulley TJ, Lam BL, Feuer WJ. A comparison of risk factors for postoperative and spontaneous nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2005 Mar;25(1):22-4.
- 43 Deramo VA, Sergott RC, Augsburger JJ, Foroozan R, Savino PJ, Leone A. Ischemic optic neuropathy as the first manifestation of elevated cholesterol levels in young patients. *Ophthalmology*. 2003 May;110(5):1041-6.
- 44 Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2735-40.
- 45 Hobbs FR, Taylor CJ, Jan Geersing G, Rutten FH, Brouwer JR; on behalf of the European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) SPAF working group. European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Feb 20.
- 46 Wiberg B, Kilander L, Sundström J, Byberg L, Lind L. The relationship between executive dysfunction and post-stroke mortality: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2; 2012:e000458
- 47 Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013 May;56(5-6):650-5.
- 48 Hayreh SS, Jonas JB, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and tobacco smoking. *Ophthalmology*. 2007 Apr;114(4):804-9.
- 49 Guyer DR, Miller NR, Auer CL, Fine SL. The risk of cerebrovascular and cardiovascular disease in patients with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1985 Aug;103(8):1136-42.
- 50 Sawle GV, James CB, Russell RW. The natural history of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 Oct;53(10):830-3.
- 51 Talks SJ, Chong NH, Gibson JM, Dodson PM. Fibrinogen, cholesterol and smoking as risk factors for non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye (Lond)*. 1995;9 (Pt 1):85-8.
- 52 Unsöld R. Neuropathies of the optic nerve in inflammatory systemic diseases and vasculitis. A frequently misdiagnosed early symptom. *Ophthalmologe*. 1994 Apr;91(2):251-62.
- 53 Jabs DA, Miller NR, Newman SA, Johnson MA, Stevens MB. Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol*. 1986 Apr;104(4):564-8.
- 54 Kansu T, Kirkali P, Kansu E, Zileli T. Optic neuropathy in Behçet's disease. *J Clin Neuroophthalmol*. 1989 Dec;9(4):277-80.
- 55 Tesar JT, McMillan V, Molina R, Armstrong J. Optic neuropathy and central nervous system disease associated with primary Sjögren's syndrome. *Am J Med*. 1992 Jun;92(6):686-92.
- 56 Weger M, Haas A, Stanger O, El-Shabrawi Y, Temmel W, Maier R, Berghold A, Haller-Schober EM. Chlamydia pneumoniae seropositivity and the risk of nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2002 Apr;109(4):749-52.
- 57 Katz B. Anterior ischemic optic neuropathy and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 1992 May;110(5):596-7.
- 58 Kalenak JW, Kosmorsky GS, Rockwood EJ. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 1991 May;109(5):660-1.

-
- 59 Newman NJ, Scherer R, Langenberg P, Kelman S, Feldon S, Kaufman D, Dickersin K; Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. *Am J Ophthalmol*. 2002 Sep;134(3):317-28.
- 60 Kesler A, Irge D, Rogowski O, Bornstein N, Berliner S, Shapira I, Shani ST, Ben Assayag E. High-sensitivity C-reactive protein measurements in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: a clue to the presence of a microinflammatory response. *Acta Ophthalmol*. 2009 Mar;87(2):216-21.
- 61 Nagy V, Facsko A, Takacs L, Balazs E, Berta A, Balogh I, Edes I, Czuriga I, Pfliegler G. Activated protein C resistance in anterior ischaemic optic neuropathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004 Apr;82(2):140-3.
- 62 Titlic M, Karaman K, Andelinovic S. Anterior ischemic optic neuropathy comorbid with Factor V Leiden and PAI-1 4G/5G mutation. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110(3):192-4.
- 63 Srinivasan S, Fern A, Watson WH, McColl MD. Reversal of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy associated with coexisting primary antiphospholipid syndrome and Factor V Leiden mutation. *Am J Ophthalmol*. 2001 May;131(5):671-3.
- 64 Biousse V, Kerrison JB, Newman NJ. Is non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy related to homocysteine? *Br J Ophthalmol*. 2000 May;84(5):555.
- 65 Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger A, et al. Sex and time trends in cardiovascular disease incidence and mortality: the Framingham Heart Study, 1950-1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 338-350.
- 66 Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, et al. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology* 2004; 63: 1868-1875.
- 67 Rossner S, Kjellin KG, Mettinger KL, et al. Normal serum-cholesterol but low H.D.L.-cholesterol concentration in young patients with ischaemic cerebrovascular disease. *Lancet* 1978; 1: 577-579.
- 68 Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B 12B.
- 69 Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-737.
- 70 Voetsch B, Loscalzo J. Genetics of thrombophilia: impact on atherogenesis. *Current Opinion in Lipidology* 2004; 15: 129-143.
- 71 Martinelli I. von Willebrand factor and factor VIII as risk factors for arterial and venous thrombosis. *Seminars in Hematology* 2005; 42: 49-55.
- 72 Hayreh SS. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy versus cerebral ischemic stroke. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Sep;250(9):1255-60.

Anhang

Tabelle A1: Auswertung der durch akut entzündliche Prozesse beeinflussbaren Laborparameter in Abhängigkeit des zeitlichen Abstands zur NAION

Untergruppen:

„alle“ = gesamtes NAION-Kollektiv

„> 6 Wochen“ = Blutentnahme nach 6 Wochen und später nach Auftreten der NAION

„> 12 Wochen“ = Blutentnahme nach 12 Wochen und später nach Auftreten der NAION

Parameter	Zeitabstand zwischen Blutentnahme und NAION	NAION-Gruppe % (n/n)	Kontrollgruppe % (n/n)	Fisher-Exakt-Test P-Wert	Odds ratio (mit 95%-Konfidenzintervall)
Fibrinogen	alle	33,3 (45/135)	9,6 (75/783)	<0,0001	4,7 (2,99-7,39)
	> 6 Wochen	30,4 (35/115)		<0,0001	4,1 (2,51-6,69)
	> 12 Wochen	32,6 (31/95)		<0,0001	4,6 (2,69-7,63)
Faktor VIII	alle	22,6 (31/137)	9,1 (53/585)	<0,0001	2,8 (1,72-4,62)
	> 6 Wochen	22,3 (27/121)		<0,0001	2,8 (1,64-4,65)
	> 12 Wochen	22,6 (23/102)		<0,0001	2,8 (1,60-4,88)
vW-Faktor-Antigen	alle	35,3 (43/122)	9,7 (71/731)	<0,0001	5,1 (3,15-8,06)
	> 6 Wochen	33,0 (35/106)		<0,0001	4,6 (2,76-7,51)
	> 12 Wochen	33,7 (30/89)		<0,0001	4,7 (2,74-8,00)
CRP	alle	30,1 (75/249)	10,8 (36/332)	<0,0001	3,5 (2,24-5,66)
	> 6 Wochen	29,4 (53/180)		<0,0001	3,4 (2,09-5,67)
	> 12 Wochen	29,7 (43/154)		<0,0001	3,5 (2,04-5,88)
BSG	alle	33,7 (88/261)	9,3 (18/194)	<0,0001	5,0 (2,82-9,13)
	> 6 Wochen	32,8 (65/198)		<0,0001	4,8 (2,64-8,95)
	> 12 Wochen	34,8 (55/158)		<0,0001	5,2 (2,82-9,94)

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Renate Unsöld für ihr unermüdliches Engagement und ihre grosse Hilfsbereitschaft bei dieser Arbeit.

Ebenso möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Rüdiger Scharf und besonders bei Herrn PD Dr. Rainer Zotz für die sehr gute Betreuung während dieser Arbeit bedanken.

Ausserdem danke ich dem Verein zur Förderung der Augenheilkunde in Düsseldorf e.V. sehr herzlich für die ausserordentliche Unterstützung.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

13.10.2015, Max Mosters