

Aus der Augenklinik und Poliklinik  
Der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

## **Lösliches P-Selektin bei retinalen Venenverschlüssen**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
vorgelegt von

Nikola Rieser  
aus Worms

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand: xxxxxxxx

1. Gutachter: xxxxxxxx

2. Gutachter: xxxxxxxx

Tag der Promotion: 12.07.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung und Zielsetzung</b>	<b>1</b>
<b>2 Literaturdiskussion</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Retinale Venenverschlüsse</b>	<b>3</b>
2.1.1 Einteilung	3
2.1.2 Epidemiologie	4
2.1.3 Klinik und Komplikationen	4
2.1.4 Pathophysiologie des retinalen Venenverschlusses	5
2.1.5 Risikofaktoren	6
2.1.6 Diagnostik	8
2.1.7 Therapie und Prognose	10
<b>2.2 P-Selektin</b>	<b>12</b>
2.2.1 Struktur und Vorkommen von P-Selektin	12
2.2.2 Lösliches P-Selektin	13
2.2.3 Physiologische Funktion von P-Selektin: die zelluläre Adhäsionskaskade	14
2.2.4 Pathophysiologische Eigenschaften von P-Selektin	15
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>18</b>
<b>3.1 Material</b>	<b>18</b>
3.1.1 Geräte	18
3.1.2 Verbrauchsmaterialien	18
3.1.3 Software	18
<b>3.2 Methoden</b>	<b>19</b>
3.2.1 Ethische Aspekte	19
3.2.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer	19
3.2.3 Messwerterhebung	21
3.2.4 Statistik	24
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>27</b>
<b>4.1 Gesamtkollektiv RVO Studie</b>	<b>27</b>

<b>4.2</b>	<b>Kollektiv der P-Selektin-Substudie</b>	<b>29</b>
<b>4.3</b>	<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	<b>30</b>
4.3.1	Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren	30
4.3.2	Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Substudienkollektiv	31
<b>4.4</b>	<b>Hämostaseologische Risikofaktoren</b>	<b>32</b>
4.4.1	Definition hämostaseologischer Risikofaktoren	32
4.4.2	Verteilung hämostaseologischer Risikofaktoren im Substudienkollektiv	34
<b>4.5</b>	<b>P-Selektin-Plasmaspiegel im Substudienkollektiv</b>	<b>35</b>
4.5.1	P-Selektin-Plasmaspiegel bei retinalem Venenverschluss	35
4.5.2	P-Selektin-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Verschlusstyp	36
4.5.3	P-Selektin-Plasmaspiegel im Verlauf	38
4.5.4	P-Selektin-Plasmaspiegel in Abhängigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren	39
4.5.5	P-Selektin-Plasmaspiegel in Abhängigkeit hämostaseologischer Risikofaktoren	41
4.5.6	Einfluss einzelner Risikofaktoren auf den Plasmaspiegel von löslichem P-Selektin	43
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>46</b>
<b>5.1</b>	<b>Innovative Aspekte der RVO Studie</b>	<b>46</b>
<b>5.2</b>	<b>Empirische Daten des Patientenkollektivs</b>	<b>47</b>
5.2.1	Demografische Daten des Patientenkollektivs	47
5.2.2	Risikoprofil der Patienten mit retinalem Venenverschluss	47
5.2.3	Risikoprofil einzelner Verschlusstypen	49
<b>5.3</b>	<b>Lösliches P-Selektin und retinale Venenverschlüsse</b>	<b>50</b>
5.3.1	Plasmaspiegel von P-Selektin bei retinalem Venenverschluss	50
5.3.2	Einfluss kardiovaskulärer und hämostaseologischer Risikofaktoren	50
5.3.3	P-Selektin-Plasmaspiegel im Verlauf	52
5.3.4	P-Selektin in seiner Funktion als Zelladhäsionsrezeptor	53
<b>5.4</b>	<b>Limitationen der Studie</b>	<b>54</b>
<b>5.5</b>	<b>Ausblick</b>	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>58</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Befund Fundoskopie bei Zentralvenen- und Venenastverschluss	9
Abbildung 2: Befund Fluoreszeinangiografie bei Zentralvenenverschluss	9
Abbildung 3: Befund optische Kohärenztomografie bei Zentralvenenverschluss	10
Abbildung 4: schematische Darstellung des P-Selektin-Moleküls	13
Abbildung 5: Schematische Darstellung der zellulären Adhäsionskaskade	15
Abbildung 6: Verteilung lösliches P-Selektin Patienten und Kontrollen	36
Abbildung 7: Plasmaspiegel lösliches P-Selektin im Patienten- und Kontrollkollektiv	36
Abbildung 8: Verteilung lösliches P-Selektin ZVV und zugehörige Kontrollen	37
Abbildung 9: Verteilung lösliches P-Selektin sonstiger RVV und zugehörige Kontrollen	37
Abbildung 10: lösliches P-Selektin bei ZVV und sonstiger RVV sowie zugehöriger Kontrollen	38
Abbildung 11: Verteilung lösliches P-Selektin bei Erstabnahme und im Verlauf	39
Abbildung 12: Differenz der Werte für lösliches P-Selektin zwischen Erstabnahme und im Verlauf	39
Abbildung 13: Verteilung lösliches P-Selektin bei Patienten mit CVRF und zugehöriger Kontrollen	40
Abbildung 14: Verteilung lösliches P-Selektin bei Patienten ohne CVRF und zugehöriger Kontrollen	40
Abbildung 15: Lösliches P-Selektin bei Patienten mit und ohne CVRF sowie zugehöriger Kontrollen	41
Abbildung 16: Verteilung lösliches P-Selektin bei Patienten mit HRF und zugehöriger Kontrollen	42
Abbildung 17: Verteilung lösliches P-Selektin bei Patienten ohne HRF und zugehöriger Kontrollen	42
Abbildung 18: Lösliches P-Selektin bei Patienten mit und ohne HRF sowie zugehöriger Kontrollen	43

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1: Geräte</b>	<b>18</b>
<b>Tabelle 2: Verbrauchsmaterialien</b>	<b>18</b>
<b>Tabelle 3: Software</b>	<b>18</b>
<b>Tabelle 4: Verteilung der Verschlusstypen im Gesamtkollektiv RVO</b>	<b>28</b>
<b>Tabelle 5: Verteilung des Geschlechts im Gesamtkollektiv RVO Studie</b>	<b>28</b>
<b>Tabelle 6: Altersverteilung im Gesamtkollektiv RVO Studie</b>	<b>28</b>
<b>Tabelle 7: Zusammensetzung Kontrollprobanden im Gesamtkollektiv RVO Studie</b>	<b>28</b>
<b>Tabelle 8: Verteilung des Verschlusstyp im Studienkollektiv</b>	<b>29</b>
<b>Tabelle 9: Geschlechterverteilung im Studienkollektiv</b>	<b>29</b>
<b>Tabelle 10: Altersverteilung im Studienkollektiv RVO</b>	<b>29</b>
<b>Tabelle 11: Zusammensetzung Kontrollprobanden im Studienkollektiv</b>	<b>30</b>
<b>Tabelle 12: Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Studienkollektiv</b>	<b>32</b>
<b>Tabelle 13: Verteilung thrombophiler Risikofaktoren im Studienkollektiv</b>	<b>35</b>
<b>Tabelle 14: Verteilung der Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin bei Patienten- und Kontrollkollektiv</b>	<b>35</b>
<b>Tabelle 15: Verteilung der Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin in Abhängigkeit des Verschlusstyps</b>	<b>37</b>
<b>Tabelle 16: Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin im Verlauf</b>	<b>38</b>
<b>Tabelle 17: Verteilung der Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin bei Patienten mit und ohne CVRF</b>	<b>40</b>
<b>Tabelle 18: Verteilung lösliches P-Selektin bei Patienten mit und ohne HRF</b>	<b>42</b>
<b>Tabelle 19: Verteilung CVRF im Gesamtkollektiv bei Probanden mit P-Selektinwerten <math>\geq 75</math> /95. Perzentile</b>	<b>44</b>
<b>Tabelle 20: Verteilung HRF im Gesamtkollektiv bei Probanden mit P-Selektinwerten <math>\geq 75</math>./95. Perzentile</b>	<b>45</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A	Aminosäure Adenosin
Abb.	Abbildung
AG	Aktiengesellschaft
AHT	Arterielle Hypertonie
AK	Antikörper
APS	Antiphospholipidsyndrom
AT-Mangel	Antithrombinmangel
BMI	Body Mass Index
BV	Blutviskosität
ca.	circa
CRF	case report form (Prüfbogen)
CVRF	Kardiovaskulärer Risikofaktor
dl	Deziliter
Dr.	Doktor
dRVVT	diluted Russel Viper venom Time
EA	Eigenanamnese
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EGF	endothelium growth factor (endothelialer Wachstumsfaktor)
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
F VIII-Akt	Faktor VIII Aktivität
F XII-Akt	Faktor XII Aktivität
FA	Familienanamnese,
Faktor IXa	antihämophiles Globulin B (Christmasfaktor)
Faktor V	Accelerin
Faktor VIII	antihämophiles Globulin A
Faktor XII	Hagemann-Faktor
Faktors X	Stuart-Prower-Faktor
FLA	Fluoreszeinangiografie
fT3	freies Trijodthyronin
FVL	Faktor V Leiden Mutation
G	Aminosäure Guanin
ggf.	gegebenenfalls
GHS	Gutenberg-Health-Study (Gutenberg-Gesundheitsstudie)
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin A1c
HDL	high density lipoprotein
HHC	Hyperhomocysteinämie
HRF	Hämostaseologische Risikofaktoren
HRVV	Hemiretinaler Venenverschluss
IBM	International Business Machines
ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1
IgM	Immunglobulin M
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
IU	international Unit (internationale Einheit)
kDa	Kilodalton

kg.....	Kilogramm
KHK.....	Koronare Herzkrankheit
LDL.....	Low-density Lipoprotein
LFA-1.....	$\alpha$ L $\beta$ 2-Integrin
Lp (a).....	Lipoprotein a
m <sup>2</sup> .....	Quadratmeter
Max.....	Maximum
mg.....	Milligramm
Min.....	Minimum
ml.....	Milliliter, Milliliter
mmHg.....	Millimeter Quecksilbersäule
MW.....	Mittelwert
ng.....	Nanogramm
OCT.....	Optische Kohärenz-Tomografie
oxLDL.....	oxidiertes LDL
pos.....	positiv
Prothrombin-Gen-Mut.....	Prothrombin-Gen-Mutation
PSGL-1.....	P-Selektin-Glykoprotein-Ligand-1
PTM.....	Prothrombingenmutation
rpm.....	Revolutions per minute (Umdrehungen pro Minute)
RVO.....	Retinal Vein Occlusion (retinaler Venenverschluss)
RVV.....	retinaler Venenverschluss
SD.....	standard deviation (Standardabweichung)
USA.....	United States of America
v.a.....	vor allem
VAV.....	Venenastverschluss
VEGF.....	vascular endothelium growth factor (endothelialer Wachstumsfaktor)
WHO.....	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZVV.....	Zentralvenenverschluss
$\mu$ l.....	Mikroliter
$\mu$ m.....	Mikrometer
$\mu$ mol.....	Mikromol



# 1 Einleitung und Zielsetzung

Retinale Venenverschlüsse sind nach der diabetischen Retinopathie die häufigste Gefäßerkrankung der Netzhaut und eine der Hauptursachen für einen Sehverlust [1, 2]. Weltweit sind ca. 16 Millionen Menschen von der Erkrankung betroffen [3, 4].

Der venöse Verschluss kann die Zentralvene, eine Hemisphäre der Zentralvene oder einen ihrer Äste betreffen [3]. Zentralvenenverschlüsse führen häufig zu einer deutlich schwerwiegenderen Klinik als Venenastverschlüsse. So beklagen Patienten mit einem Venenastverschluss meist nur einen sektoriellen Gesichtsfelddefekt oder weisen gar asymptomatische Verläufe auf, während Patienten mit Zentralvenenverschlüssen teilweise einen vollständigen Visusverlust erleiden [5].

Trotz einer bisher noch nicht vollständig geklärten Pathogenese sind bereits einige Risikofaktoren retinaler Venenverschlüsse bekannt. Hierbei sind vor allem kardiovaskuläre Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, der Diabetes Mellitus, ein Nikotinabusus, eine Dyslipidämie sowie ein erhöhter Body Mass Index zu nennen [5-7]. Daneben gibt es lokale Faktoren am Auge, die das Risiko eines retinalen Venenverschlusses bergen. Dies betrifft das Offenwinkelglaukom sowie den erhöhten intraokulären Druck, die jedoch fast ausschließlich Einfluss auf die Entstehung eines Zentralvenenverschlusses haben [5, 8, 9]. Jüngst stehen auch thrombophile Erkrankungen, die zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes führen im Fokus der Untersuchungen. Diese konnten vor allem bei jüngeren Patienten mit retinalen Venenverschlüssen nachgewiesen werden [10-13].

Zur Behandlung des retinalen Venenverschlusses und den damit verbundenen Komplikationen stehen verschiedene therapeutische Optionen zur Verfügung. Die Prognose lässt sich hierdurch langfristig verbessern [7]. Insbesondere bei Patienten, die bei Diagnosestellung bereits eine deutliche Visusverschlechterung aufweisen geht die Erkrankung jedoch mit starken bleibenden Einschränkungen der Sehfähigkeit und damit erheblichen sozialen Konsequenzen der Patienten einher [14].

Ein vollständiges Verständnis der Pathogenese und das Erforschen weiterer Risikofaktoren ist daher notwendig, um neue Therapieansätze und die Möglichkeit einer besseren Primärprophylaxe zu etablieren.

Ein möglicher, noch nicht bekannter Risikofaktor für die Entstehung retinaler Venenverschlüsse ist der Zelladhäsionsrezeptor P-Selektin. Dieses Protein steht nach

einer 1993 durch Wu et al. veröffentlichten Studie im Fokus der Untersuchungen kardiovaskulärer Ereignisse. Wu et al. konnten zeigen, dass nach einem Myokardinfarkt sowie zerebralen thrombembolischen Ereignissen die Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin ansteigen [15, 16]. Dies gab Anlass zu weiterer Forschungsarbeit, in der der Einfluss von P-Selektin auf den Krankheitsverlauf der Arteriosklerose und die Entstehung venöser Thrombosen in Tiermodellen mehrfach belegt wurde [17-19]. Untersuchungen über die Plasmaspiegel von löslichem P-Selektin bei retinalen Venenverschlüssen gibt es aktuell noch keine. Die Entdeckung von löslichem P-Selektin als Marker thrombembolischer Ereignisse schürt jedoch Interesse an dieser Fragestellung [16].

Die vorliegende Dissertation geht der Fragestellung nach, ob die Plasmaspiegel von löslichem P-Selektin bei retinalen Venenverschlüssen ansteigen und soll hierüber klären, ob der Zelladhäsionsrezeptor P-Selektin ein möglicher unabhängiger Risikofaktor retinaler Venenverschlüsse sein könnte.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Retinale Venenverschlüsse

#### 2.1.1 Einteilung

Unter einem retinalen Venenverschluss versteht man den Verschluss eines venösen Gefäßes der Netzhaut. Je nach Lokalisation der Engstelle erfolgt eine Einteilung in folgende Gruppen [5, 13] :

- Zentralvenenverschluss (ZVV)
- Hemiretinale Venenverschluss (HRVV)
- Venenastverschluss (VAV)

Bei einem Zentralvenenverschluss befindet sich der Thrombus innerhalb der Zentralvene, wodurch es zu einer Drainagestörung aller 4 Quadranten der Netzhaut kommt. Bei einem Venenastverschluss liegt der Verschluss innerhalb eines von der Zentralvene abgehenden Astes [5, 7]. In Abhängigkeit der Lage des Verschlusses kann dies die venöse Drainage der Netzhautperipherie, eines Quadranten der Netzhaut aber auch von Teilen der Macula lutea betreffen [5, 7]. Bei Venenastverschlüssen gibt es daher starke Unterschiede bezüglich der Schwere der Klinik [7].

Bei ca. 20 Prozent der Bevölkerung teilt sich die Zentralvene in ihrem Verlauf durch den Nervus opticus in eine obere und eine untere Stammvene [20, 21]. Kommt es innerhalb eines dieser Stammvenen zu einem Verschluss, so liegt ein Hemiretinale Venenverschluss vor. Je nach Vene ist dadurch die venöse Drainage des oberen oder des unteren Teils der Netzhaut gestört [5].

Für den klinischen Alltag ist eine Unterteilung in Zentralvenenverschluss und Venenastverschluss von ausreichender Relevanz [13, 20]. Diese unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Risikofaktoren, der Pathogenese, der Klinik und Prognose und stellen streng genommen zwei eigenständige Krankheitsbilder dar [4, 22].

## 2.1.2 Epidemiologie

Der Venenverschluss ist nach der diabetischen Retinopathie die häufigste Gefäßerkrankung der Netzhaut. Es wird geschätzt, dass weltweit ca. 16 Millionen Menschen von der Erkrankung betroffen sind [3, 4, 7, 23, 24].

Die Gesamtprävalenz eines retinalen Venenverschlusses in einer Gruppe über 30-jähriger Patienten unterschiedlicher Ethnizität wurde von Rogers et al. mit 0,52 % angegeben. Sie berechnet sich aus den Einzelprävalenzen von Venenastverschlüssen und Zentralvenenverschlüssen, die 0,44 % bzw. 0,08 % betragen [4]. Ein Venenastverschluss tritt demnach deutlich häufiger auf als ein Zentralvenenverschluss [1]. Zudem wird aufgrund der oft fehlenden Klinik eine hohe Dunkelziffer an Venenastverschlüssen vermutet [25].

Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit dem Alter zu [4, 26]. Nur jeder zehnte Patient ist bei Erstdiagnose 50 Jahre oder jünger [27]. Die meisten Fälle treten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr auf [3]. Geschlechterunterschiede können nur bei Patienten unter 55 Jahren festgestellt werden. Hier sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen [3]. Kumulativ betrachtet liegt die Erkrankungsrate bei Frauen jedoch 1,3-fach höher, dies möglicherweise aufgrund des höheren Durchschnittsalters des weiblichen Geschlechts [3].

Die Erkrankung betrifft beide Augen gleichermaßen [28]. Die Gefahr einen venösen Netzhautverschluss des nicht erkrankten Nachbarauges zu erleiden beträgt ca. 5 bis 12 % innerhalb von 5 Jahren nach Erstereignis, während die 5-Jahres-Inzidenz für einen erneuten Verschluss desselben Auges mit 2% deutlich niedriger liegt. [3]. Zu einem gleichzeitigen Verschluss beider Augen kommt es in rund 5 % der Fälle [3].

## 2.1.3 Klinik und Komplikationen

Patienten die einen venösen Verschluss der Netzhaut erleiden, werden durch eine Beeinträchtigung ihrer Sehfähigkeit darauf aufmerksam [1, 7, 13]. Typisch ist ein verschwommenes Sehen, das sich meist innerhalb weniger Tage bis Wochen entwickelt und nicht selten tageszeitlichen Schwankungen unterliegt [13, 29]. Da die venöse Drainage der Netzhaut im Liegen schlechter ist als in aufrechter Körperhaltung ist die Klinik morgens stärker ausgeprägt als am Abend [13, 29].

Die Gefahr für eine Visusminderung steigt mit dem Ausmaß der retinalen Drainagestörung [1, 25]. Zentralvenenverschlüsse, bei denen die Drainage aller vier Quadranten der Netzhaut gestört ist, zeigen meist eine deutlich stärkere Klinik als

Venenastverschlüsse, die in der Regel nur einen Quadranten der Netzhaut oder deren Peripherie betreffen [5, 21]. Bleibt die Makula lutea unbeteiligt, so können Patienten mit einem Venenastverschluss vollkommen asymptomatische Krankheitsverläufe aufweisen [13, 25]. Oft beklagen sie jedoch einen sektoriellen Gesichtsfelddefekt, entsprechend dem betroffenen Netzhautareal [7]. Zentralvenenverschlüsse dagegen gehen nicht selten mit einem nahezu vollständigen Visusverlust einher [5, 7].

Ein wesentlicher Grund für die Visusminderung ist die Entwicklung eines Makulaödems [5, 7, 13, 29]. Dieses entsteht durch den Stau des venösen Blutes vor der Verschlussstelle, wodurch es zu einem Anstieg des intravasalen Drucks und damit zu einem Austritt von Flüssigkeit aus dem Gefäß in das umliegende Gewebe kommt [7]. Daneben führen retinale Perfusionsstörungen zu einer Visusverschlechterung [1, 13]. Der Ischämiegrad ist ein wichtiges Maß für die Schwere der Erkrankung [7, 13, 29, 30]. Je nach Größe des ischämischen Areals werden retinale Venenverschlüsse in ischämische und nicht-ischämische Formen aufgeteilt [7, 13, 29, 30]. Ab einer nicht-perfundierten Fläche von zehn oder mehr Papillendurchmessern spricht man von einem ischämischen Zentralvenenverschluss. Bei einem Venenastverschluss liegt die Grenze bereits bei fünf oder mehr Papillendurchmessern [3, 7]. Nicht selten geht ein zunächst nicht-ischämischer retinaler Venenverschluss in eine ischämische Form über [5]. Innerhalb der ersten drei Jahre werden Konversionsraten von bis zu 33 % beschrieben [3]. Durch die Ischämie-bedingte Hypoxie kommt es zur Freisetzung von Vascular Endothelium Growth Factor (VEGF) [5, 29]. Dieser begünstigt zum einen die Ödembildung durch Schädigung der Blut-Retina-Schranke, zum anderen führt er zur Ausbildung von Neovaskularisationen, um hiermit die Sauerstoffversorgung des Gewebes sicherzustellen. Die neu gebildeten Gefäße sind instabil und platzen leicht, wodurch es zu Glaskörperblutungen kommen kann [1, 5]. Bilden sich die Neovaskularisationen innerhalb des Kammerwinkels aus, so führt dies durch Behinderung des Kammerwasserabflusses zur Entstehung eines Sekundärglaukoms [1, 5, 29]. Diese Komplikationen können als Spätfolge die Sehfähigkeit ebenfalls stark beeinträchtigen [1].

#### 2.1.4 Pathophysiologie des retinalen Venenverschlusses

Die Pathogenese des retinalen Venenverschlusses ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt [13]. . Es wird ein multifaktorielles Geschehen vermutet [27]. Die Virchowsche Trias aus Veränderungen der Blutströmung (Stase),

Veränderungen der Gefäßwand (Endothelschaden) und Veränderungen der Blutzusammensetzung (Hyperkoagulabilität) scheint wie bei der tiefen Beinvenenthrombose eine entscheidende Rolle zu spielen [1, 7, 22]. Die spezielle Gefäßanatomie des Auges bringt jedoch Besonderheiten in der Pathogenese mit sich. Ein anatomisches Merkmal der Vena centralis retinae ist ihr enger Verlauf mit der gleichnamigen Arterie im Zentralkanal des Nervus opticus [3, 5, 7, 13]. Sie teilt sich auf dieser Gefäßstrecke mit der Arterie eine gemeinsame Adventitia [3, 5, 7, 13]. Durch diese Nähe können Veränderungen im Bereich der Arterienwand zu einer Kompression der Zentralvene führen und so die Entstehung eines Zentralvenenverschlusses fördern [3, 5, 7, 13]. Sehr häufig tritt dies an bestehenden Engstellen auf [13]. Eine Prädilektionsstelle hierfür ist die Lamina cribrosa, an der Arterie und Vene den Sehnerv verlassen und zur Netzhaut durchtreten [3, 5, 7]. Bei einem Venenastverschluss wird ein ähnlicher Pathomechanismus vermutet. An arteriovenösen Kreuzungsstellen der kleineren distal gelegenen Venen kann es zu einer Kompression der Vene durch die meist oberhalb verlaufende Arterie kommen [5, 14, 25, 31]. Dies betrifft bevorzugt die Äste der Zentralvene im oberen äußeren Quadranten der Netzhaut [5].

## 2.1.5 Risikofaktoren

### 2.1.5.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Risikofaktoren, die primär Veränderungen im arteriellen Gefäßsystem bedingen können durch die spezielle Gefäßanatomie des Auges sekundär zu einer venösen Lumeneinengung und damit zu venösen Verschlüssen der Netzhautvenen führen [23, 24]. Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren, die einen retinalen venösen Verschluss fördern gehören die arterielle Hypertonie [5-7, 20, 32-34], der Diabetes Mellitus [2, 5-7, 20, 32], die Dyslipidämie [5-7, 35], ein chronischer Nikotinabusus [5-7, 36] sowie ein erhöhter Body Mass Index [5-7, 35]. Arteriosklerotische Wandveränderungen, die durch das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren begünstigt werden, aber auch der isolierte Einfluss eines erhöhten arteriellen Blutdrucks machen die Arterienwand rigide [23, 37]. Durch den engen Verlauf von Arterie und Vene komprimiert die Arterienwand so die deutlich dünnere Venenwand [7]. Die resultierende Lumeneinengung der Vene bedingt einen turbulenten Blutstrom, der zu Endothelschäden und in der Folge zur Thrombusformation führt [5, 14, 25].

### *2.1.5.2 Hämostaseologische Risikofaktoren*

Wie im Modell der Virchowschen Trias dargelegt, spielen neben Veränderungen der Blutströmung (Stase) und Endotheldefekten auch Veränderungen der Blutzusammensetzung (Hyperkoagulabilität) eine Rolle bei der Thrombogenese [38]. Eine Stagnation des Blutflusses sowie Verletzungen des Gefäßendothels – bedingt durch kardiovaskuläre Risikofaktoren - gelten seit langem als gesichert im Krankheitsprozess des retinalen Venenverschlusses [39]. Thrombophile Erkrankungen, die eine Hyperkoagulabilität des Blutes bewirken stehen jüngst als weiterer möglicher Risikofaktor im Fokus der Untersuchungen. Koagulopathien konnten vor allem bei jüngeren Patienten mit retinalen Venenverschlüssen nachgewiesen werden [10-13]. Kardiovaskuläre Risikofaktoren fehlen in dieser Patientengruppe oft [40]. Zudem fällt eine familiäre Häufung thrombembolischer Ereignisse auf [12, 40]. Studien, die den Einfluss von Koagulopathien auf die Entstehung eines retinalen Venenverschlusses untersuchten gibt es zahlreiche, jedoch ist deren Aussagekraft oft eingeschränkt, da es sich in der Regel um nur sehr kleine Fallzahlen oder um retrospektive Betrachtungen ohne entsprechende Kontrollgruppe handelt [1, 7, 11, 12, 41]. Die Studienergebnisse sind recht uneinheitlich und werden daher kontrovers diskutiert [9, 22]. Einige prospektive Studien mit adäquaten Kontrollgruppen und geeigneten Kriterien der Patientenselektion lassen darauf schließen, dass in erster Linie thrombophile Risikomarker wie die heterozygote Faktor V Leiden Mutation [11, 12, 42, 43], ein Mangel an Faktor XII [44], ein Mangel der antikoagulatorisch wirkenden Proteine C und S [45] sowie die Hyperhomocysteinämie [45, 46] und das Antiphospholipid-Syndrom [47] Einfluss auf die Entstehung retinaler Venenverschlüsse haben [40]. Daneben gilt auch ein erhöhter Spiegel an Lp (a) als unabhängiger Risikofaktor für einen venösen Verschluss der Netzhaut [48, 49]. Lp (a) besitzt aufgrund seiner strukturellen Homologie zu LDL und Plasminogen sowohl ein atherogenes als auch ein thrombogenes Potential [49-51]. Gleiches gilt für die Hyperhomocysteinämie und das Antiphospholipidsyndrom, die ebenfalls die Entstehung von Thrombosen im venösen und arteriellen Gefäßsystem fördern [41, 52].

### *2.1.5.3 Risiko sonstiger systemischer Erkrankungen*

Neben Koagulopathien führen einige hämatologische Erkrankungen aber auch chronische Entzündungszustände zu einem Anstieg der Blutviskosität und steigern so das thrombogene Potential [13]. Vaskulitiden und verschiedene neoplastische

Erkrankungen des blutbildenden Systems konnten als weitere Risikofaktoren retinaler Venenverschlüsse identifiziert werden [5, 7]. Beispiele hierfür sind Morbus Behcet, Lupus erythematoses, Polycythaemia vera, multiples Myelom und Leukämien [5, 7, 9, 53].

#### *2.1.5.4 Okuläre Risikofaktoren*

Abgesehen von systemischen Erkrankungen gibt es auch lokale Faktoren, die die Gefahr eines retinalen Venenverschlusses fördern. Zu den wichtigsten okulären Risikofaktoren für einen Zentralvenenverschluss gehört das Offenwinkelglaukom sowie ein erhöhter intraokulärer Druck [5, 8, 9]. Auf die Entstehung eines Venenastverschlusses scheinen diese ophthalmologischen Grunderkrankungen keinen Einfluss zu haben [8]. Der erhöhte Augeninnendruck führt zu anatomischen Veränderungen, die den venösen Blutstrom v.a. im Verlauf der Zentralvene behindern [8]. Das Offenwinkelglaukom bedingt einen Anstieg der Cup to Disc Ratio [8]. In der Folge wird das die Vene umgebende Gewebe geschädigt, die nun dem Einfluss des erhöhten intraokulären Drucks verstärkt ausgeliefert ist [8]. Ein möglicher weiterer Erklärungsmechanismus ist, dass sich die Lamina cribrosa durch Anstieg des intraokulären Drucks verlagert und dadurch der venöse Abfluss der Zentralvene an dieser Engstelle zusätzlich erschwert wird [5, 8].

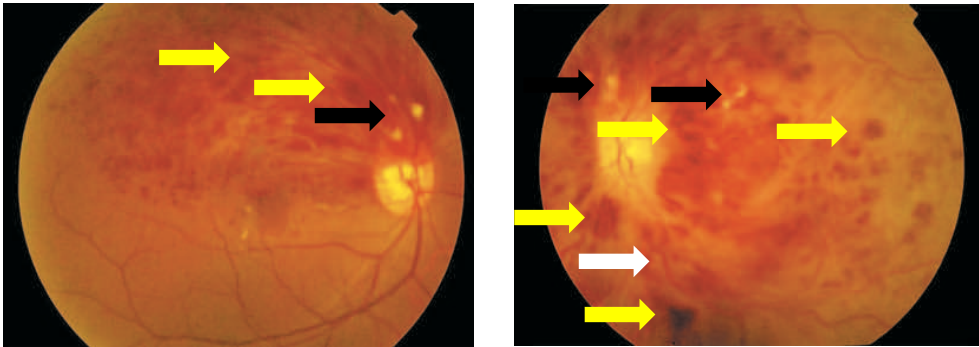
#### 2.1.6 Diagnostik

Grundsätzlich ist bei Verdacht eines retinalen Venenverschlusses eine umfangreiche augenärztlich Untersuchung empfohlen, die neben der Untersuchung des Augenhintergrunds (Fundoskopie) auch die Überprüfung des Visus, eine Pupillenreaktionstestung sowie die Messung des Augeninnendrucks beinhaltet [3].

Die Fundoskopie dient der Diagnosesicherung. Sie zeigt je nach Schwere des Venenverschlusses ein mehr oder weniger ausgeprägtes Bild aus gestauten und geschlängelten Venen, die von flammenförmigen Blutungen begleitet werden [3]. Die Papille präsentiert sich bei Zentralvenenverschlüssen hyperämisch und meist randunscharf [3]. Zudem lassen sich Cotton Whool Herde als Zeichen von Nervenfaserinfarkten nachweisen [1, 5, 7]. Mittels der Fundoskopie kann zwischen einem Zentralvenen- und einem Venenastverschluss unterschieden werden. Typisch für den Venenastverschluss ist, dass er die horizontale Mittellinie respektiert [3]. Gestaute Venen, intraretinale Blutungen und Cotton Whool Herde sind auf das betroffenen Netzhautareal begrenzt während sie bei einem Zentralvenenverschluss

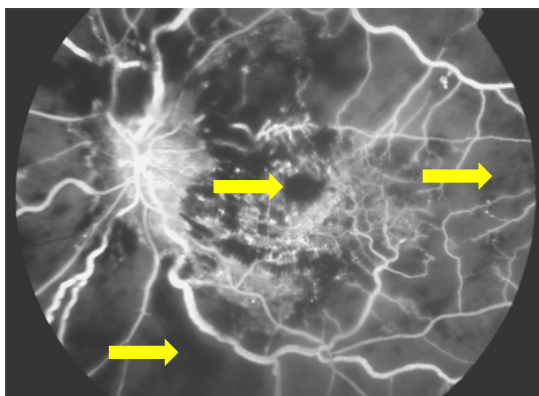


über die gesamte Netzhaut verteilt vorkommen [5, 7]. In Abb. 1 [1] ist der Befund einer Fundoskopie bei Venenastverschluss (links) und Zentralvenenverschluss (rechts) dargestellt. Die Pfeile zeigen auf retinale Blutungen (gelbe Pfeile), gestaute und geschlängelte Venen (weißer Pfeil) sowie Cotton Wool Spots (schwarze Pfeile).



**Abbildung 1 [1]: Befund Fundoskopie bei Zentralvenen- und Venenastverschluss**

Die fluoreszeinangiografische Untersuchung (FLA) ist ein weiterer diagnostischer Standard, der die Beurteilung des Ischämiegrads ermöglicht [13, 29]. Als Grundlage dient die Messung der Zeit zwischen der kompletten Füllung der Arterien und der Venen, welche bei ischämischen Verschlüssen auf über 20 Sekunden verlängert ist [3]. Abb. 2 [1] stellt den FLA Befund eines Zentralvenenverschlusses dar. Die gelben Pfeile zeigen auf nicht perfundierte Netzhautareale.



**Abbildung 2 [1]: Befund Fluoreszeinangiografie bei Zentralvenenverschluss**

Zur Quantifizierung des Maculaödems eignet sich die optische Kohärenztomographie (OCT) mittels derer die Netzhautdicke gemessen werden kann [13, 29]. Diese nicht-invasive Methode ist nicht nur für diagnostische Zwecke geeignet, sondern dient als Verlaufsuntersuchung auch der Objektivierung des Therapieerfolgs [7, 13].

In Abb. 3 [1] ist der Befund einer OCT bei Zentralvenenverschluss dargestellt. Sowohl das Makulaödem (gelber Pfeil) als auch die erhöhte Makualdicke (weißer Pfeil) sind gut erkennbar.

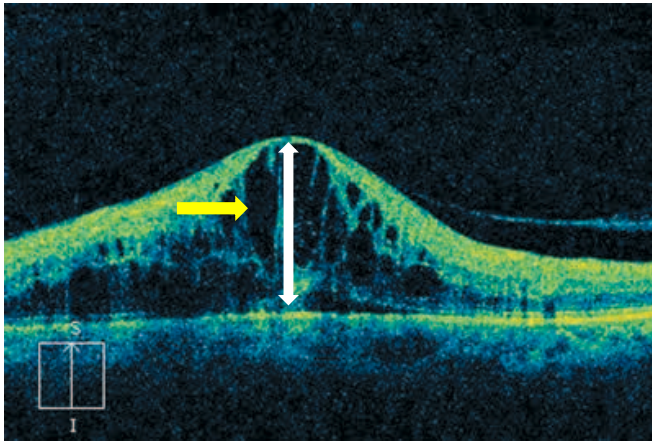


Abbildung 3 [1]: Befund optische Kohärenztomografie bei Zentralvenenverschluss

### 2.1.7 Therapie und Prognose

Die Prognose eines retinalen Venenverschlusses ist abhängig von der Stärke der Sehinderung bei Diagnose und dem Ausmaß der Ischämie [7, 14, 29]. Über zwei Drittel der Patienten, die bei Diagnose einen Visus von 20/40 haben können diesen langfristig aufrechterhalten oder sogar verbessern. Bei Patienten mit einem Visus von 20/100 gelingt dies nur in 1 % der Fälle [1]. Patienten mit einem Venenastverschluss besitzen daher allgemein eine deutlich bessere Prognose als solche mit einem Zentralvenenverschluss [7, 14, 29]. Die schlechteste Prognose besteht für ischämische Verläufe eines Zentralvenenverschlusses [13].

Die Aussicht auf Sehverbesserung erhöht sich mittels der vorhanden therapeutischen Optionen [5]. Hierzu müssen neben der Aufrechterhaltung der Perfusion auch ophthalmologische Komplikationen wie die Entstehung eines Maculaödems oder die Ausbildung von Neovaskularisationen verhindert werden.

Eine akuttherapeutisch angewandte Methode ist die isovolämische Hämodilution, mittels derer die Fließeigenschaft des Blutes verbessert und damit die Perfusion des betroffenen Netzhautareals gefördert wird [29, 54, 55]. Sie wird eingesetzt bei einem frischen venösen Netzhautverschluss mit einem initialen Hämatokrit  $> 40\%$  [29]. Der Hämatokrit soll durch Aderlass und anschließende Substitution von Plasmaexpandern vorübergehend auf einen Zielwert von 35% bis 37% gesenkt werden [13, 54, 55]. Hierdurch lässt sich die Prognose sowohl beim Zentralvenen- als auch beim

Venenastverschluss langfristig verbessern [29, 55, 56]. Zum Schutz vor Neovaskularisationen dient die thermische Laserkoagulation als Mittel der Wahl. Sie soll entsprechende Spätkomplikationen wie Glaskörperblutungen, Neovaskularisationsglaukom oder eine Netzhautablösung verhindern [13, 29]. Indiziert ist dieser therapeutische Ansatz bei ischämischen Formen des Zentralvenenverschlusses sowie bei einem Venenastverschluss mit einem nicht-perfundierten Netzhautareal von fünf oder mehr Papillendurchmessern [29].

Intravitreale Injektionen von VEGF-Antikörpern und Corticosteroiden erhöhen die Integrität der Blut-Retina-Schranke und bieten hierdurch eine vielversprechende Behandlung des Makulaödems [13, 14, 28]. Zur intravitrealen Applikation stehen die VEGF Inhibitoren Bevacizumab, Ranibizumab und Aflibercept sowie die Steroide Triamcinolon und Dexamethason zur Verfügung. Diese Medikamente finden größtenteils jedoch nur als off label use Anwendung [13, 14, 28].

Die Diagnose und Einstellung bestehender Risikofaktoren ist ein weiterer wichtiger Therapiepfiler, um dem Auftreten von Rezidiven vorzubeugen. So sollten kardiovaskuläre Risikofaktoren wie ein Nikotinabusus, ein Diabetes Mellitus, die arterielle Hypertonie oder eine Hyperlipidämie in einer interdisziplinären Zusammenarbeit überprüft und ggf. optimiert werden [28].

## 2.2 P-Selektin

### 2.2.1 Struktur und Vorkommen von P-Selektin

P-Selektin ist ein Zelladhäsionsrezeptor, der zu der Familie der Lektine gehört. Er wurde erstmals 1984 von zwei Arbeitsgruppen beschrieben, die unabhängig voneinander einen Antikörper entdeckten, der nur an aktivierte Thrombozyten bindet [57]. Es handelt sich um ein 140 kDa schweres Glykoprotein, bestehend aus 789 Aminosäuren, dessen Gen auf Chromosom 1 enthalten ist [58]. Es wird sowohl in den alpha-Granula von Thrombozyten, als auch in den Weibel-Palade-Körperchen von Endothelzellen gespeichert [57, 59]. Durch Zellaktivierung mittels bestimmter Mediatoren wie Thrombin, Histamin oder Komplementfaktoren wird das in den Zellorganellen gespeicherte P-Selektin mobilisiert und auf die Zelloberfläche verlagert [57-59]. Hier liegt es in dimerer oder oligomerer Form vor [58].

Es besitzt, wie alle Selektine, einen charakteristischen Aufbau aus einer zytoplasmatischen und einer extrazellulären Domäne, die über eine Transmembraneinheit miteinander verbunden sind [57-59]. Die extrazelluläre Domäne, bestehend aus einer Lektinstruktur, einer EGF-Einheit sowie mehreren Konsensus repeats macht den größten Anteil des Proteins aus [57]. Sie ist nach Einbau der Transmembraneinheit in die Plasmamembran für die im Blut zirkulierenden Zellen zugänglich [57, 59]. Für die Vermittlung des Zellkontaktes dient die am N-Terminus befindliche Lektinstruktur. Es handelt sich um ein C-Typ-Lektin, das Calcium-abhängig an bestimmte Glycanreste von Glykoproteinen bindet [57]. Die für die Interaktion wichtige Grundstruktur der Glycane ist das Sialyl-Lewis X Tetrasaccharid [58, 59]. Der wichtigste Ligand des P-Selektins ist das Glykoprotein P-Selektin-Glykoprotein-Ligand-1 (PSGL-1), das sich auf der Oberfläche von Leukozyten befindet [18]. Die Liganden-Rezeptor Interaktion ist schnell und reversibel, wodurch P-Selektin die Rollen der Leukozyten an der Gefäßwand während der zellulären Adhäsionskaskade optimal vermitteln kann [57].



Abbildung 4 [60]: schematische Darstellung des P-Selektin-Moleküls

Die extrazelluläre Domäne, bestehend aus der am N-Terminus befindlichen Lektin-Struktur, einer EGF Einheit sowie 9 Konsensus repeats werden über eine Transmembraneinheit mit der zytoplasmatischen Domäne verbunden.

## 2.2.2 Lösliches P-Selektin

Neben der zellgebundenen Form des P-Selektins gibt es auch das frei im Blut zirkulierende lösliche P-Selektin [57]. Die Synthese und Freisetzung des löslichen P-Selektin erfolgt durch aktivierte Thrombozyten und Endothelzellen und liefert ein messbares Korrelat für den Aktivitätszustand dieser Zellen [57]. Der größte Teil entsteht durch eine proteolytische Abspaltung (Shedding) der extrazellulären Domäne von der membranständigen Form des P-Selektin [60]. Dieser Prozess ist abhängig von der Bindung an den PSGL-1 Rezeptor auf Leukozyten [60]. Die extrazelluläre Domäne flottiert dann als lösliches P-Selektin frei im Plasma [60].

Ein kleinerer Prozentsatz des löslichen P-Selektins entsteht durch alternatives Splicing im Rahmen der Genexpression, wodurch diesem das Exon 14 und damit die gesamte Transmembraneinheit aus insgesamt 40 Aminosäuren fehlt [58].

Da das lösliche P-Selektin die zur Dimerisierung bzw. Oligomerisierung benötigte Transmembraneinheit nicht besitzt liegt es im Plasma in monomerer Form vor [59, 60]. Die Bindung an den Liganden PSGL-1 setzt jedoch eine Dimerisierung des Proteins voraus [59, 60]. Lösliches P-Selektin fungiert daher nicht als Zelladhäsionsrezeptor, sondern übernimmt vielmehr die Rolle eines Biomarkers [60]. Bestimmte pathophysiologische Zustände gehen mit einem erhöhten Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin einher. Hierunter sind vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen wie die Hyperlipidämie, der Diabetes Mellitus, die arterielle Hypertonie, die Arteriosklerose und das akute Koronarsyndrom zu nennen [60]. Aber auch bei Vorliegen anderer vaskulärer Erkrankungen wie dem ischämischen Schlaganfall oder tiefer venöser Thrombosen werden erhöhte Spiegel an löslichem P-Selektin im Blut gemessen [61]. Die Plasmakonzentration variiert individuell sehr stark und liegt unter physiologischen Bedingungen zwischen 100 und 200 ng/ml [57, 58, 60]. Ein Anstieg über 500 ng/ml wird auch bei Vorliegen entsprechender Erkrankungen nicht beobachtet [60].

## 2.2.3 Physiologische Funktion von P-Selektin: die zelluläre

### Adhäsionskaskade

Das Auswandern von Leukozyten aus der Blutbahn in umliegendes Gewebe ist ein physiologischer Vorgang, der Bestandteil des angeborenen Immunsystems ist [62]. Bei der zellulären Immunabwehr wandern die zur Phagozytose befähigten neutrophilen Granulozyten an den Ort der Entzündung, um dort vorhandene Pathogene zu eliminieren [62]. Die Rückkehr von immunkompetenten Lymphozyten aus der Lymphbahn in Lymphknoten oder die Transmigration von Vorläufer T-Zellen in den Thymus sind weitere Beispiele die ebenfalls ein gerichtetes Auswandern der Zellen aus dem Blutstrom voraussetzen [59].

Die Adhärenz der Zellen am Gefäßendothel und die anschließende Transmigration ins umliegende Gewebe ist ein kaskadenförmiger Ablauf der durch Zelladhäsionsmoleküle vermittelt wird [62, 63]. Zu Beginn der zellulären Adhäsionskaskade nähern sich die im Blutstrom zirkulierenden Leukozyten der Gefäßwand, an der sie langsam vorbeierollen. Dieser erste lockere Kontakt (tethering) und das Rollen (rolling) am Gefäßendothel wird durch Selektine hergestellt, wobei v.a. P-Selektin und E-Selektin die Bindung an Leukozyten vermittelt [59]. Die lange extrazelluläre Domäne ermöglicht es den Selektinen in idealerweise die vorbeikommenden Leukozyten aus dem Blutstrom abzufangen [61]. Dies erfolgt durch Bindung der Selektine an den Liganden PSGL-1 auf der Oberfläche der Leukozyten [61]. Diese Liganden-Rezeptor-Interaktion ist schnell und reversibel, womit das langsame Rollen (slow rolling) an der Gefäßwand möglich wird [57]. Durch diesen initialen Kontakt können Leukozyten mit Chemokinen in Verbindung treten. Dies ist Bedingung für die folgende feste Adhärenz (arrest) der Zellen am Gefäßendothel, welche durch Integrine und Mitglieder der Immunglobulinsuperfamilie vermittelt wird [59, 61]. Die am besten untersuchte Funktionseinheit besteht zwischen dem leukozytären Integrin LFA-1 und dem Zelladhäsionsrezeptor ICAM-1 auf der Oberfläche der Gefäßendothelzellen [61]. Chemokine induzieren eine leukozytäre Signalkaskade die das LFA-1 aktiviert und eine feste Bindung an ICAM-1 möglich macht [59]. Dies generiert eine stabile Bindung der Leukozyten am Gefäßendothel [61]. In weiteren Schritten wandern die Leukozyten nun unter dem Einfluss chemotaktischer Moleküle durch die Gefäßwand an den Ort ihrer Bestimmung (transmigration) [61]. Die ineinander übergreifenden Schritte der zellulären Adhäsionskaskade sind in Abb. 5 [63] schematisch dargestellt.

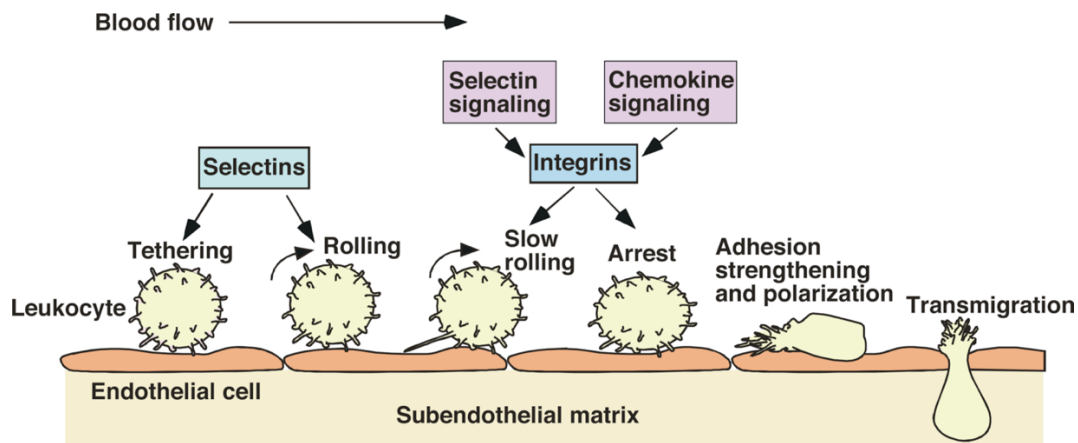


Abbildung 5 [63]: Schematische Darstellung der zellulären Adhäsionskaskade

## 2.2.4 Pathophysiologische Eigenschaften von P-Selektin

Die gerichtete Wanderung von Leukozyten aus dem Intravasalraum in Gewebe und Organe ist ein Vorgang, der an zahlreichen biologischen Funktionen des Organismus beteiligt ist [61]. Durch die Interaktion der Blutzellen mit dem Gefäßendothel kommt es jedoch auch zu krankhaften Prozessen, bei denen P-Selektin als Mediator fungiert [57-59]. In seiner Funktion als Zelladhäsionsrezeptor begünstigt P-Selektin das Wachstum und die Metastasierung verschiedener Tumorentitäten [57, 58]. Aber auch dort, wo es zu unerwünschten Entzündungsreaktionen im Körper kommt oder wo sich im Rahmen von Endothelverletzungen Thromben sowohl im venösen als auch im arteriellen Gefäßsystem bilden übernimmt P-Selektin eine entscheidende Rolle [61].

### 2.2.4.1 P-Selektin und Arteriosklerose

Arteriosklerose ist eine chronische Gefäßerkrankung, die weltweit jährlich 15 Millionen Todesfälle verursacht (WHO, Genf, 2000). Sie stellt damit die Haupttodesursache der westlichen Industriegesellschaften dar [64-66]. Noch vor einigen Jahren herrschte die vereinfachte Vorstellung, dass der arteriosklerotische Prozess durch eine Ablagerung von Lipiden und Lipoproteinen in der Gefäßwand bestimmt wird. Diese Vorstellung ist jedoch längst überholt. Arteriosklerose wird vielmehr als ein hoch komplexer, aktiver Prozess betrachtet, der wesentlich durch eine inflammatorische Reaktion in der Gefäßwand charakterisiert ist [65, 67]. Die Entwicklung beginnt mit einer endothelialen Dysfunktion, einer Endothelschädigung, die durch verschiedene Faktoren wie z.B. Bluthochdruck, Hypercholesterinämie oder Nikotin ausgelöst werden kann [68]. Das geschädigte Endothel wird permeabel, wodurch es zu einer Einschwemmung von „Low Density“ Lipoproteinen (LDL) in den subintimalen Raum der Gefäßwand kommt [67,

68]. Beim Durchtritt durch das Endothel ist es verstärkt chemischen Modifikationen ausgesetzt und wird in oxLDL umgewandelt [65]. In der Folge werden die geschädigten Endothelzellen aktiviert und exprimieren vermehrt Adhäsionsmoleküle auf der Zelloberfläche, wodurch es zu einer Anheftung von Monozyten und T-Lymphozyten an das Gefäßendothel kommt [64, 65, 67]. Unter dem Einfluss von chemotaktischen Molekülen migrieren die adhären Zellen durch das vaskuläre Endothel in die Arterien-Intima [65, 67]. Die subendotheliale Differenzierung von Monozyten zu Gewebsmakrophagen und die folgende Akkumulation von Lipidbestandteilen führen schließlich zur Bildung der Schaumzellen, die die Basis der vaskulären „Fettstreifenläsion“ darstellen [64, 65, 67, 68].

Eines der im Zuge des Krankheitsprozesses exprimierten Zelladhäsionsmoleküle ist P-Selektin, das in allen Stadien der Arteriosklerose auf der Oberfläche betroffener Endothelzellen nachgewiesen werden kann [19, 69, 70]. Sein Einfluss auf den Krankheitsprozess der Arteriosklerose ist durch Tiermodelle wissenschaftlich belegt. [69, 71]. Zur Erforschung pathophysiologischer Mechanismen der Arteriosklerose werden verschiedene Mausmodelle herangezogen. Dies sind ApoE- defiziente Mäuse sowie Mäuse denen der LDL-Rezeptor fehlt [69, 71]. Diese Mäuse entwickeln spontan bzw. unter fetthaltiger Ernährung ausgeprägte arteriosklerotische Läsionen [69]. Wird ihnen durch eine weitere Züchtung zusätzlich das Gen für P-Selektin ausgeschaltet, so ist ein merklicher Rückgang der arteriosklerotischen Wandveränderungen zu beobachten [19, 69, 71, 72].

#### *2.2.4.2 P-Selektin und die Entstehung venöser Thrombosen*

Neben seinem proatherogenen Effekt fördert P-Selektin die Entstehung von Thromben im venösen Gefäßsystem. In Tiermodellen mit P-Selektin defizienten Mäusen ließ sich zeigen, dass der Zelladhäsionsrezeptor die Ausbildung des Fibrinnetzes im wachsenden Thrombus verstärkt und dass dieser Effekt abhängig ist von Tissue Factor [17, 18]. Tissue Factor ist ein Gerinnungsfaktor der konstitutiv auf der Oberfläche von Fibroblasten und glatten Muskelzellen exprimiert wird und sich hauptsächlich im extravaskulären Raum befindet [73]. Erst nach Endothelverletzung tritt Tissue Factor mit dem Blutplasma in Kontakt und initiiert den kaskadenförmigen Ablauf der sekundären Hämostase an dessen Ende die Ausbildung des Fibrinnetzes steht [74, 75]. Neben der zellgebundenen extravaskulären Form des Tissue Factor können geringe Mengen auch im Plasma nachgewiesen werden [76]. Hier ist Tissue Factor Bestandteil von Mikropartikeln. Dies sind kleine Membranvesikel, die durch



Abschnürung von Membranfragmenten aus Thrombozyten, Leukozyten oder Endothelzellen im Zuge der Zellaktivierung oder Apoptose entstehen und zwischen 0,1 und 1  $\mu\text{m}$  groß sind [77, 78]. Sie enthalten zahlreiche Oberflächenproteine die für ihre gerinnungsfördernden Eigenschaften wichtig sind [77]. Leukozytäre Mikropartikel tragen neben dem Tissue Factor auch das Glykoprotein PSGL-1 auf ihrer Oberfläche, wodurch sie mit dem P-Selektin aktivierter Blutplättchen interagieren können [17]. Über dieses Zusammenspiel kann P-Selektin die lokale Ansammlung von Tissue Factor im wachsenden Thrombus fördern was mit einer gesteigerten Fibrinbildung einhergeht [18].

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Material

##### 3.1.1 Geräte

Gerät	Bezugsquelle
PrimoR Thermo Fisher Scientific Eppendorfzentrifuge 5416	Eppendorf AG, Hamburg
Pipetten ( 200 µl und 1000 µl)	Eppendorf AG, Hamburg
Gefrierschrank -80 °C	Eppendorf AG, Hamburg

Tabelle 1: Geräte

##### 3.1.2 Verbrauchsmaterialien

Verbrauchsmaterial	Bezugsquelle
Pipettenspitzen (50 – 1000 µl)	Eppendorf AG, Hamburg
Reaktionsgefäße ( 1,5 ml und 2,0 ml)	Eppendorf AG, Hamburg
Reaktionsgefäße (15 ml und 20 ml)	Falcon, Gräfeling-Lochham
EDTA Monovette (2,7 ml)	Sarstedt AG, Nümbrecht
Natrium-Citrat Monovette (10 ml)	Sarstedt AG, Nümbrecht
Lithium Heparin Monovette (7,5 ml)	Sarstedt AG, Nümbrecht
Serum Monovette (7,5 ml)	Sarstedt AG, Nümbrecht
Homocystein Monovette (2,7 ml)	Sarstedt AG, Nümbrecht
Venofix Safety System	Braun Melsungen AG, Melsungen

Tabelle 2: Verbrauchsmaterialien

##### 3.1.3 Software

Programm	Anwendung	Bezugsquelle
SPSS Statistics Version 23	Statistische Auswertung	IBM, Armonk, USA
Endnote X9 für Mac	Literaturverwaltung	Thomas Reuter Corporation, New York City, USA
Microsoft Word für Mac Version 16.16.27	Textverarbeitung	Microsoft Corporation, Redmond, USA

Tabelle 3: Software

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Ethische Aspekte

Bei der RVO Studie handelt es sich um eine monozentrische prospektive Fall-Kontroll-Studie, die an der Universitätsklinik in Mainz durchgeführt wurde. Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Nr.: 837.554.12) und entspricht den Anforderungen an die Deklaration von Helsinki.

Alle Studienteilnehmer wurden mündlich über den Ablauf der Studie, deren Risiken und wissenschaftlichen Zweck aufgeklärt und erst nach Unterschrift der Einwilligungserklärung in die Studie aufgenommen. Die Datenerhebung erfolgte in pseudonymisierter Form. Hierzu erhielt jeder Patient eine eigene Studienidentifikationsnummer.

### 3.2.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer

#### 3.2.2.1 *Patientenkollektiv*

Innerhalb des Rekrutierungszeitraumes von März 2013 bis Oktober 2017 wurden im Rahmen der notfallmedizinischen Vorstellung an der universitären Augenklinik in Mainz Patienten mit einem venösen Gefäßverschluss der Netzhaut registriert. Die Diagnosestellung erfolgte durch eine ärztlich durchgeführte Fundoskopie und Fluoreszeinangiografie.

Nach Verifizierung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie einem ausführlichen Gespräch über den Ablauf, die Risiken und den wissenschaftlichen Nutzen der Studie wurden die Patienten nach schriftlicher Einwilligungserklärung in die Studie aufgenommen.

#### **Einschlusskriterien:**

- Frischer, innerhalb der vergangenen 60 Tage aufgetretener venöser Gefäßverschluss der Netzhaut
- Volljährigkeit
- Einwilligungsfähigkeit
- Schriftliche Einwilligungserklärung

**Ausschlusskriterien:**

- Terminale Niereninsuffizienz
- Akute infektiöse oder maligne Erkrankung
- Fehlende kognitive oder physische Fähigkeiten zur Teilnahme am Untersuchungszyklus der GHS

Das Studienprotokoll sah eine Einteilung der Patienten hinsichtlich des Verschlusstyps und des Lebensalters vor. Die Altersgrenze von unter 65 Jahre oder 65 Jahre und älter wurde in Anlehnung an die bisher durchgeführten klinischen Studien über retinale Venenverschlüsse gezogen [79]. Eine Vorgabe bezüglich des Geschlechts gab es nicht. Hieraus ergaben sich die unten aufgeführten 4 Subgruppen. Entsprechend der Fallzahlplanung war eine Gesamtzahl von 92 Patienten nötig, sodass jede Subgruppe eine Anzahl von 23 Patienten aufwies. Für die vorliegende Dissertation waren nur die Daten der Subgruppen 3 und 4 von Relevanz.

**Subgruppen**

1. ZVV  $\geq$  65 Jahre
2. Sonstige RVV (VAV oder HRVV)  $\geq$  65 Jahre
3. ZVV  $<$  65 Jahre
4. Sonstige RVV (VAV oder HRVV)  $<$  65 Jahre

**3.2.2.2 Kontrollkollektiv**

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden mit nach Geburtsjahrgang und Geschlecht gematchten Kontrollen verglichen. Die Rekrutierung der Kontrollen erfolgte zum einen im Patientenpool der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz, zum anderen wurden auch Mitarbeiter der Augenklinik sowie Freunde oder Angehörige der an der Studie beteiligten Doktoranden in das Kollektiv aufgenommen. Ein kleiner Teil der Kontrollprobanden wurde durch freiwillige externe Teilnehmer gestellt.

Der Einschluss setzte ebenfalls eine Aufklärung über den Ablauf, die Risiken und den wissenschaftlichen Nutzen der Studie voraus und wurde durch eine schriftliche Einverständniserklärung des Probanden legitimiert.

### **Einschlusskriterien**

- Volljährigkeit
- Einwilligungsfähigkeit
- Schriftliche Einverständniserklärung

### **Ausschlusskriterien**

- Terminale Niereninsuffizienz
- Akute infektiöse oder maligne Erkrankung
- Gefäßerkrankung der Netzhaut

## **3.2.3 Messwerterhebung**

### *3.2.3.1 Case Report Form (CRF)*

Nach Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung des Studienteilnehmers erfolgte ein ausführliches Anamnesegespräch, in dem Informationen über kardiovaskuläre, hämostaseologische, ophthalmologische sowie maligne Erkrankungen in der Eigen- als auch in der Familienanamnese erfragt sowie Angaben zum Rauchverhalten und über die aktuelle Medikamenteneinnahme erhoben wurden. Weiterhin wurden allgemeine Grunderkrankungen festgehalten sowie der Body Mass Index (BMI) bestimmt. Für alle in die Studie aufgenommenen Patienten erfolgten durch den Stationsarzt durchgeführte ophthalmologische Untersuchungen. Dazu zählten der beidseits ermittelte bestkorrigierte Visus bei Aufnahme und Entlassung, ein Tagesprofil des Augeninnendrucks, die Überprüfung eines relativen afferenten Pupillendefizits, eine Fundoskopie, eine Gesichtsfelduntersuchung sowie die objektive Refraktion. Zudem wurden spezielle Untersuchungen durchgeführt, die der Diagnostik venöser Gefäßverschlüsse der Netzhaut dienen, darunter die Fluoreszeinangiographie sowie die okuläre Kohärenztomographie. Neben den speziellen ophthalmologischen Untersuchungen wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes ein Blutdruck- und Blutzuckertagesprofil erhoben. Voraussetzung für die Blutdruckmessung war eine vorausgehende 8-minütige Ruhephase der Patienten. Die im Anamnesegespräch erhobenen Daten und im stationären Aufenthalt ermittelten Untersuchungsergebnisse wurden in einem hierfür speziell entworfenen Prüfbogen (Case Report Form) festgehalten. Das Kontroll-Kollektiv erhielt einen eigenen Prüfbogen, in dem lediglich anamnestische Daten festgehalten wurden. Körperliche

Untersuchungen und Messung von Vitalparametern wurden ausschließlich bei den Patienten nicht jedoch bei Kontrollprobanden durchgeführt.

### *3.2.3.2 Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS)*

Die GHS ist eine populationsbasierte, prospektive, monozentrische Kohortenstudie im Landkreis Mainz-Bingen, die seit 2007 am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wird [80-82]. Das Studienprotokoll ist in mehreren Übersichtsarbeiten ausführlich beschrieben [81-83]. In einem vorgegebenen 5-stündigen Untersuchungszyklus wird der Gesundheitszustand der Probanden insbesondere in Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Tumor- und Augenerkrankungen sowie Erkrankungen des Immunsystems, des Stoffwechsels und der Psyche überprüft [80].

Alle Patienten, nicht jedoch die Kontrollen nahmen nach gesonderter mündlicher Aufklärung innerhalb eines Zeitraums von 3 Wochen nach der Diagnosestellung an dem vorgegebenen Untersuchungszyklus der GHS teil und wurden somit einer weiteren ophthalmologischen und kardiologischen Abklärung sowie neurokognitiven Tests und einer Datenerhebung mittels standardisierter Fragebögen unterzogen.

Die Untersuchungen fanden in den Räumlichkeiten der GHS und durch deren Personal statt.

### *3.2.3.3 Parameterbestimmung durch das Zentrallabor*

Zur Bestimmung von Laborparametern erfolgte eine peripher-venöse Blutentnahme. Um keine verfälschten Werte zu erhalten, durfte zuvor maximal eine Hämodilution gelaufen sein. Da die Hämodilution ein wichtiger therapeutischer Schritt bei der Behandlung retinaler Venenverschlüsse ist, erfolgte die Blutentnahme wenn möglich noch am gleichen Tag nach Diagnosestellung. Jedem Patient und jedem Kontrollproband wurde eine Blutmenge von insgesamt drei EDTA Röhrchen (2,7 ml), einem Lithium-Heparin Röhrchen (7,5 ml), drei Serum-Röhrchen (7,5 ml), zwei Natrium-Citrat-Röhrchen (4,3 ml) und einem Homocystein-Röhrchen (2,7 ml) peripher-venös entnommen. Die Thrombophiliediagnostik erfolgte nur bei den Gruppen der unter 65- Jährigen. Die genetische Testung erforderte eine zusätzlich unterschriebene Einverständniserklärung. Für die Untersuchung war ein weiteres Natrium-Citrat Röhrchen (4,3 ml) notwendig. Die Monovetten wurden unmittelbar nach Abnahme des Blutes zur Parameterbestimmung in das Zentrallabor der Universitätsklinik Mainz geschickt.

#### *3.2.3.4 Anlegen der Biobank*

Die Biobank wurde als Reserve für mögliche Nachbestimmungen, aber auch für zukünftige weitere Forschungsprojekte im Rahmen der Risikofaktorenklärung retinaler Venenverschlüsse angelegt. Es wurden nochmals vier Natrium-Citrat-Röhrchen (10 ml), drei EDTA-Röhrchen ( 2,7 ml) und vier Serum Röhrchen (7,5 ml) an Blut peripher-venös entnommen. Das Blut zum Anlegen der Biobank wurde sofort nach Abnahme bei 3000 rpm für insgesamt zehn Minuten bei 16°C zentrifugiert. Der Überstand wurde mit Hilfe einer Pipette vom festen Zellrest getrennt und das so separierte Plasma in Eppendorf-Reaktionsgefäße aufgeteilt. Diese wurden mittels Stegeinsätzen in Kryoboxen sortiert und bei – 80 °C tiefgefroren. Jedem Patienten und jeder Kontrolle wurde eine eigene Box zugeordnet.

#### *3.2.3.5 Materialgewinnung lösliches P-Selektin*

Die Bestimmung des löslichen P-Selektin fand nur mit den Patienten und Probanden aus den beiden Gruppen jünger als 65 Jahre statt. Mittels peripher-venöser Blutentnahme wurden diesen ein Citrat-Röhrchen (10ml) Blut entnommen. Das gewonnene Blut wurde für 10 Minuten bei 3000 rpm und 16°C zentrifugiert und der Überstand mit Hilfe einer Pipette vom festen Zellrest getrennt. Das so separierte Plasma wurde in 1,5 ml Eppendorf-Reaktionsgefäße aufgeteilt und in die für den jeweiligen Studienteilnehmer vorgesehene Kryobox bei -80 °C tiefgefroren.

#### *3.2.3.6 Bestimmung des P-Selektin-Plasmaspiegel*

Die Analyse der P-Selektin-Plasmaspiegel erfolgte durch Frau Rosemarie Lott, medizinisch-technische-Assistentin des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz unter Verwendung des Human sP-selectin Platinum ELISA-Kits nach den Vorgaben des Herstellers (eBioscience<sup>R</sup>). Der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) beruht auf einer enzymatischen Farbreaktion. Das nachzuweisende Antigen wird über einen Erstantikörper an eine Mikrotiterplatte gebunden. In einem weiteren Schritt wird der Antikörper-Antigen-Komplex an einen Enzym-gekoppelten Zweitantikörper gebunden. Das Reporterenzym katalysiert eine Reaktion, bei der es zu einem Farbumschlag kommt. Anhand der Signalstärke, die mit einem Photometer gemessen wird, kann die Antigenkonzentration detektiert werden [84].

Um die Konzentration des löslichen P-Selektin in den vorhandenen Proben bestimmen zu können wurde durch Frau Rosemarie Lott zum Vergleich eine Standardreihe mit

genau definierten Konzentrationen an löslichem P-Selektin erstellt und die durch die vorhandenen Proben erzeugte Signalstärke hiermit verglichen.

#### *3.2.3.7 Verlaufsuntersuchung*

Die Gruppen der unter 65-Jährigen Patienten wurden zu einer zweiten Blutabnahme in die Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz einbestellt. Dieser Termin erfolgte in einem Zeitraum von vier bis sechs Wochen nach Erstabnahme. Das hierbei gewonnene Blut diente als Verlaufsparemeter der Biobank sowie der Verlaufsbestimmung des P-Selektin-Plasmaspiegels. Die Materialgewinnung und Aufarbeitung erfolgte analog wie bei Erstabnahme. Bei den Kontrollen wurde auf eine zweite Blutentnahme verzichtet.

### 3.2.4 Statistik

#### *3.2.4.1 Fallzahlplanung*

Die Planung der benötigten Fallzahl erfolgte durch Frau Dr. Isabella Zwiener, Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.

Patienten mit Zentralvenenverschluss und Patienten mit Venenastverschluss / Hemiretinalem Venenverschluss wurden als zwei unabhängige Studienzweige angesehen, denen jeweils ein globales Signifikanzniveau von 5% zugewiesen wurde. Als Parameter wurde das freie Trijodthyronin (fT3) herangezogen, da dessen Normbereich unabhängig von Alter und Geschlecht ist. Es wurde ein Odds Ratio von 2.0 pro Einheit angenommen. Um eine Power von 80% zu erreichen, benötigt man 92 Patienten um ein Odds Ratio von 2.0 nachweisen zu können. Pro Gruppe wurden demnach 46 Patienten benötigt.

#### *3.2.4.2 Statistische Auswertung*

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software SPSS.

Zunächst wurde eine Deskriptivstatistik erstellt, in der das Studienkollektiv und die erhobenen Messwerte beschrieben wurden. Kategoriale Variablen wurden mittels Kreuztabellen dargestellt. Stetige Variablen wurden durch die Berechnung des Median, des Mittelwerts mit Standardabweichung, sowie der Minima und Maxima und des 1. und 3. Quartils beschrieben.



Die anschließende induktive Statistik beschränkte sich auf das Substudienkollektiv der RVO-Studie, da die P-Selektin-Plasmaspiegel nur bei Patienten und Kontrollen, die jünger als 65 Jahre waren bestimmt wurden. Das initial aus 92 Probanden (46 Patienten und 46 nach Geschlecht und Geburtsjahrgang gematchte Kontrollen) bestehende Gesamtkollektiv wurde auf eine Anzahl von 88 Probanden (44 Patienten und 44 nach Geschlecht und Geburtsjahrgang gematchte Kontrollen) reduziert. Grund hierfür waren fehlende P-Selektin-Werte bei 2 der 46 Patienten, sodass diese mit den zugehörigen Kontrollen aus den Berechnungen rausgenommen wurden. Für insgesamt 8 der 44 Kontrollprobanden waren ebenfalls keine Werte für P-Selektin-Plasmaspiegel vorhanden. Diese wurden mittels einer Mittelwert-Inputation ersetzt. Von den 44 Patienten erschienen 6 Patienten nicht zu der Verlaufsuntersuchung, sodass die Berechnung zu den P-Selektin-Verlaufswerten lediglich bei 38 Patienten durchgeführt wurde. Aufgrund der geringen Fallzahl Hemiretinaler Venenverschlüsse wurden diese für die statistischen Berechnungen mit der Gruppe der Venenastverschlüsse zusammengefasst und als sonstige retinale Venenverschlüsse bezeichnet.

Mittels der Tests nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk wurden die zu jeder Fragestellung speziell gebildeten Patienten- und Kontrollgruppen zunächst auf Normalverteilung getestet. Die Auswertung normalverteilter stetiger Variablen wurde mit einem unverbundenen t-Test durchgeführt. Nicht normalverteilte stetige Variablen wurden mit dem Man-Whitney-U Test ausgewertet. Zur Darstellung der Ergebnisse wurde ein Boxplot angewandt. Berechnungen zu den P-Selektin-Verlaufswerten wurden aufgrund der normalverteilten stetigen Zielvariablen mit dem t-Test für verbundene Stichproben erhoben. Die grafische Darstellung erfolgte mittels eines Differenzenboxplot.

Weiterhin wurde der Einfluss verschiedener hämostaseologischer und kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die P-Selektin-Plasmaspiegel unabhängig vom Vorliegen eines retinalen Venenverschlusses überprüft. Hierzu wurden alle Probanden aus dem Gesamtkollektiv betrachtet, die P-Selektinspiegel oberhalb des 75. bzw. des 95. Perzentil aufwiesen. Die Auswertung erfolgte nach dem exakten Fischer Test und wurde nur bei Gruppen mit einer Mindestfallzahl von 3 Probanden vorgenommen.

Zur Auswertung wurde ein Signifikanzniveau von 5 % festgelegt. Die Hauptfragestellung bezog sich auf die Unterschiede der P-Selektin-Plasmaspiegel zwischen Patienten mit retinalem Venenverschluss und den zugehörigen Kontrollen.

Hier wurde ab einem p-Wert von  $< 0,05$  ein statistisch signifikanter Unterschied angenommen. Alle Nebenfragestellungen wurden rein explorativ beurteilt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Gesamtkollektiv RVO Studie

Das Studienprotokoll sah eine Einteilung der Patienten hinsichtlich Alter und Verschlusstyp vor, woraus sich die folgenden 4 Subgruppen ergaben:

- Subgruppe 1: ZVV, Alter  $\geq$  65 Jahre
- Subgruppe 2: Sonstiger RVV (VAV oder HRVV), Alter  $\geq$  65 Jahre
- Subgruppe 3: ZVV, Alter  $<$  65 Jahre
- Subgruppe 4: Sonstiger RVV (VAV oder HRVV), Alter  $<$  65 Jahre

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Zeitraum zwischen März 2013 und Oktober 2017. Während dieses Zeitraums wurden insgesamt 121 Patienten mit retinalem Venenverschluss an der Universitätsklinik in Mainz für den Einschluss in die RVO Studie gescreent, von denen jedoch 13 Patienten nicht ihr Einverständnis gaben. Bei 4 Patienten wurde im Verlauf die anfängliche Diagnose des retinalen Venenverschlusses revidiert, so dass eine Teilnahme an der Studie nicht möglich war. Weitere 3 Patienten beendeten die Studie aufgrund von terminlichen bzw. organisatorischen Gründen vorzeitig. Insgesamt 9 Patienten konnten wegen physischer Gründe oder kognitiver Einschränkungen nicht an dem Untersuchungszyklus der GHS teilnehmen und wurden daher von der Studie ausgeschlossen. Demnach wurden 29 der 121 gescreenten Patienten nicht in die Studie eingeschlossen. Bei insgesamt 92 Patienten konnte die Studie erfolgreich beendet werden, was der erforderlichen Gesamtzahl an Patienten entsprach.

Von den 92 Patienten hatten 46 (50%) Patienten einen ZVV, 31 (33,7%) hatten einen VAV und 15 (16,3 %) einen HRVV. Unter den 92 Patienten waren 43 (46,7%) Frauen (ZVV 23/46 (50%); VAV 14/31 (15,2%); HRVV 6/15 (6,5%)) und 49 (53,3%) Männer (ZVV 23/46 (50%); VAV 17/31 (54,8%); HRVV 9/15 (60%)). Das Durchschnittsalter betrug 64 Jahre (ZVV 64 Jahre, 22 – 88 Jahre; VAV 63 Jahre, 38 – 88 Jahre; HRVV 65 Jahre, 37- 84 Jahre). 50% der Patienten mit ZVV bzw. VAV / HRVV waren 65 Jahre

oder älter, die restlichen 50 % entsprechend jünger als 65 Jahre. Es wurden somit in jede Subgruppe insgesamt 23 Patienten eingeschlossen.

	<b>Absolute Häufigkeit (n)</b>	<b>Relative Häufigkeit (%)</b>
<b>ZVV</b>	46	50
<b>VAV</b>	31	33,7
<b>HRVV</b>	15	16,3

**Tabelle 4: Verteilung der Verschlusstypen im Gesamtkollektiv RVO**

	<b>Gesamt (n)</b>	<b>Gesamt (%)</b>	<b>ZVV (n)</b>	<b>ZVV (%)</b>	<b>VAV (n)</b>	<b>VAV (%)</b>	<b>HRVV (n)</b>	<b>HRVV (%)</b>
<b>Männer</b>	49	53,3	23	25	17	18,5	9	9,8
<b>Frauen</b>	43	46,7	23	25	14	15,2	6	6,5
<b>Gesamt</b>	92	100	46	50	31	33,7	15	16,3

**Tabelle 5: Verteilung des Geschlechts im Gesamtkollektiv RVO Studie**

	<b>ZVV</b>	<b>VAV</b>	<b>HRVV</b>	<b>Gesamt</b>
<b>n (%)</b>	46 (50)	31 (33,7)	15 (16,3)	92 (100)
<b>Median</b>	64,0	63,0	65,0	64,0
<b>Minimum</b>	22,0	38,0	37,0	22,0
<b>Maximum</b>	88,0	88,0	84,0	88,0
<b>Mittelwert</b>	59,5	62,1	62,9	61,2
<b>SD</b>	17,0	11,7	12,7	14,7

**Tabelle 6: Altersverteilung im Gesamtkollektiv RVO Studie**

Jeder der 92 Patienten hatte jeweils eine nach Geburtsjahrgang und Geschlecht gematchte Kontrolle, die aus dem Mitarbeiterpool bzw. durch Studenten der Universitätsmedizin Mainz (n = 13 / 14,1%), durch freiwillige externe Teilnehmer (n = 17 / 18,5%) und zu einem Großteil durch Patienten der Augenklinik (n = 62 / 67,4%) gestellt wurden.

<b>Kontrolle</b>	<b>Häufigkeit (n)</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Patient Augenklinik</b>	62	67,4
<b>Externe Teilnehmer</b>	17	18,5
<b>Kliniksmitarbeiter / Student</b>	13	14,1
<b>Gesamt</b>	92	100

**Tabelle 7: Zusammensetzung Kontrollprobanden im Gesamtkollektiv RVO Studie**

## 4.2 Kollektiv der P-Selektin-Substudie

Die Bestimmung des P-Selektin Plasmaspiegels war Teil einer Substudie, die nur bei Patienten mit einem Alter unter 65 Jahre durchgeführt wurde, so dass für die Haupt- und Nebenfragestellungen der vorliegenden Dissertation lediglich der Patientenpool der Subgruppen 3 und 4 sowie deren gematchte Kontrollen von Relevanz waren. Dies entsprach einer Gesamtzahl von 46 Patienten, von denen 23 Patienten einen ZVV (50%) hatten und damit der Subgruppe 3 angehörten. Die übrigen 23 Patienten wurden der Subgruppe 4 zugeordnet. Hiervon hatten 16 (34,8%) Patienten einen VAV und die übrigen 7 (15,2 %) Patienten einen HRVV. Unter dem Gesamtkollektiv der Substudien waren 16 (34,8 %) Frauen, darunter 8 (17,4 %) Frauen mit ZVV, 5 (10,9 %) Frauen mit VAV und 3 (6,5 %) Frauen mit HRVV. 30 (65,2 %) Patienten waren männlichen Geschlechts, darunter 15 (32,6 %) Männer mit ZVV, 11 (23,9 %) Männer mit VAV und 4 (8,7 %) Männer mit HRVV. Das durchschnittliche Alter der Substudienpatienten bei Studieneinschluss betrug 52 Jahre (22 – 63 Jahre) (ZVV 44,5 Jahre (22 – 63 Jahre), VAV 56 Jahre (38 – 63 Jahre), HRVV 53 Jahre (37 – 58 Jahre)).

	<b>Absolute Häufigkeit (n)</b>	<b>Relative Häufigkeit (%)</b>
<b>RVV</b>	46	100
<b>ZVV</b>	23	50
<b>VAV</b>	16	34,8
<b>HRVV</b>	7	15,2

**Tabelle 8: Verteilung des Verschlusstyp im Studienkollektiv**

	<b>Gesamt (n)</b>	<b>Gesamt (%)</b>	<b>ZVV (n)</b>	<b>ZVV (%)</b>	<b>VAV (n)</b>	<b>VAV (%)</b>	<b>HRVV (n)</b>	<b>HRVV (%)</b>
<b>Männer</b>	30	65,2	15	32,6	11	23,9	4	8,7
<b>Frauen</b>	16	34,8	8	17,4	5	10,9	3	6,5
<b>Gesamt</b>	46	100	23	50	16	34,8	7	15,2

**Tabelle 9: Geschlechterverteilung im Studienkollektiv**

	<b>ZVV</b>	<b>VAV</b>	<b>HRVV</b>	<b>Gesamt</b>
<b>n</b>	23	16	7	46
<b>Median</b>	44,5	56	53	52
<b>Minimum</b>	22	38	37	22
<b>Maximum</b>	63	63	58	63
<b>Mittelwert</b>	44,3	52,7	54,2	49,1
<b>SD</b>	11,0	8,3	3,7	10,3

**Tabelle 10: Altersverteilung im Studienkollektiv RVO**

Jedem Patienten wurde eine nach Geschlecht und Geburtsjahrgang gematchte Kontrolle zugewiesen. Die Rekrutierung der Kontrollprobanden fand zu einem Großteil im Patientenpool der Augenklinik statt (n=23 (50%)), aber auch Mitarbeiter und Studenten der Universitätsmedizin Mainz (n=12 (26,1%)) wurden als Kontrolle in die Studie eingeschlossen. Ein kleinerer Anteil der Kontrollgruppe wurde als externe Teilnehmer durch Bekannte oder Familienangehörige der an der RVO Studie beteiligten Doktoranden gestellt ( n=11 (23,9 %)).

Kontrolle	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Patient Augenklinik	23	50
Kliniksmitarbeiter / Student	12	26,1
Externe Teilnehmer	11	23,9
Gesamt	46	100

Tabelle 11: Zusammensetzung Kontrollprobanden im Studienkollektiv

## 4.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

### 4.3.1 Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren

#### 4.3.1.1 Arterielle Hypertonie

Alle Patienten erhielten während ihres stationären Aufenthaltes ein Blutdrucktagesprofil. Voraussetzung jeder Blutdruckmessung war eine mindestens 8-minütige vorausgehende Ruhephase des Patienten. Patienten die in mehrfachen Messungen einen systolischen Blutdruck von  $\geq 140$  mmHg oder einen durchschnittlichen diastolischen Blutdruck von  $\geq 90$  mmHg aufwiesen sowie diejenigen, die regelmäßig antihypertensive Medikamente einnahmen wurden als positiv hinsichtlich des Risikofaktors arterielle Hypertonie gewertet.

#### 4.3.1.2 Adipositas

Als Maß zur Definition einer Adipositas diente der Body Mass Index (BMI). Die Berechnung erfolgte durch die im CRF festgehaltenen Angaben über Körpergröße und Gewicht der Patienten nach folgender Formel:

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

In Anlehnung an die Vorgaben der World Health Organisation (WHO) lag eine Adipositas bei einem BMI von  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> vor ([www.who.int](http://www.who.int)).

#### 4.3.1.3 *Nikotinabusus*

Als positiv hinsichtlich einer Nikotinanamnese galten in der vorliegenden Studie aktive Raucher und Gelgenheitsraucher. Nichtraucher oder ehemalige Raucher wurden als negativ gewertet.

#### 4.3.1.4 *Diabetes Mellitus*

Alle Patienten erhielten während ihres stationären Aufenthaltes ein Blutzuckertagesprofil. Desweiteren erfolgten laborchemische Bestimmungen des HbA1c Wertes durch das Zentrallabor. Patienten die ein Nüchtern-Blutglukosespiegel am Morgen von  $\geq 126$  mg/dl hatten oder die bei einer einmaligen Messung im Tagesverlauf einen Blutzuckerspiegel von  $\geq 200$  mg/dl aufwiesen wurden als positiv gewertet. Ebenfalls positiv hinsichtlich eines Diabetes Mellitus galten Patienten mit bereits ärztlich diagnostiziertem Diabetes Mellitus, einer medikamentösen antidiabetischen Therapie und/oder einem HbA1c Wert von  $\geq 6.5$  %.

#### 4.3.1.5 *Dyslipidämie*

Eine Dyslipidämie lag vor bei bereits vorbestehender ärztlicher Diagnose und/oder einem ermittelten LDL / HDL Verhältnis von  $\geq 3,5$ .

#### 4.3.1.6 *Koronare Herzkrankheit*

Angaben über das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit erfolgten mittels einer anamnestischen Erhebung. Sowohl eine positive Eigenanamnese als auch die positive Familienanamnese von Verwandten 1. Grades wurde als kardiovaskulärer Risikofaktor definiert.

### 4.3.2 Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Substudienkollektiv

Die arterielle Hypertonie ist unter den kardiovaskulären Risikofaktoren die am häufigsten auftretende Erkrankung (Gesamt 24 (52,2 %), ZVV 10 (43,5%), VAV 11 (68,8 %), HRVV 3 (42,9 %)). Im entsprechenden Kontrollkollektiv weisen nur 11 (23,9%) Probanden einen Bluthochdruck auf, womit die arterielle Hypertonie bei den Patienten in etwa doppelt so häufig vorkommt wie bei den Kontrollen. Ein ähnliches Verteilungsmuster zwischen Patienten und Kontrollen ist bei der Dyslipidämie zu beobachten. Insgesamt 14 (30,4 %) Patienten ( ZVV 5 (21,7%), VAV 8 (50%), HRVV 1 (14,3%)) leiden an einer Dyslipidämie während nur 8 (17,4%) Kontrollen von der Erkrankung betroffen sind. Sowohl ein Nikotinabusus als auch die Adipositas und die positive Familienanamnese hinsichtlich KHK treten zwischen Patienten und Kontrollen

annähernd gleich häufig auf. Eine manifeste KHK (0) sowie ein Diabetes Mellitus (1 (2,2%)) sind als Risikofaktoren fast bzw. gar nicht vertreten. Bei allen kardiovaskulären Risikofaktoren mit Ausnahme der Adipositas ist ein leichter Trend in Richtung Venenastverschluss zu verzeichnen.

	Gesamt		ZVV		VAV		HRVV		Kontrollen	
Häufigkeit (n)	46		23		16		7		46	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>CVRF</b>										
<b>AHT</b>	24	52,2	10	43,5	11	68,8	3	42,9	11	23,9
<b>Dyslipidämie</b>	14	30,4	5	21,7	8	50,0	1	14,3	8	17,4
<b>Diabetes</b>	1	2,2	1	4,3	0	0	0	0	0	0
<b>Rauchen</b>	7	15,2	1	4,3	5	31,3	1	14,3	8	17,4
<b>Adipositas</b>	12	26,1	5	21,7	3	18,8	4	57,1	12	26,1
<b>KHK</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Pos FA KHK</b>	16	34,8	8	34,8	6	37,5	2	28,6	16	34,8

Tabelle 12: Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Studienkollektiv

## 4.4 Hämostaseologische Risikofaktoren

### 4.4.1 Definition hämostaseologischer Risikofaktoren

#### 4.4.1.1 Hyperhomocysteinämie

Als Hyperhomocysteinämie wurde ein Homocystein-Plasmaspiegel  $\geq 15 \mu\text{mol/l}$  definiert. Erhöhte Homocysteinspiegel führen sowohl im arteriellen als auch im venösen Gefäßsystem zu einem gehäuften Auftreten von Thrombosen und sind daher als thrombophiler Risikofaktor bekannt [41].

#### 4.4.1.2 Antiphospholipidsyndrom (APS)

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist gekennzeichnet durch zirkulierende Immunkomplexe, die mit den Epitopen von Phospholipiden oder phospholipidbindenden Plasmaproteinen reagieren (anti-Cardiolipin-AK, Lupus-Antikoagulans). Es verursacht sowohl im arteriellen und venösen Gefäßsystem das gehäufte Auftreten von Thrombosen [22]. Folgende laborchemische Messungen entsprechender Antikörper wurden als positiver thrombophiler Risikofaktor gewertet:

- Cardiolipin Antikörper: IgG  $\geq 16.6$  IU and IgM  $\geq 46$  IU
- Lupus anticoagulans: dRVVT (diluted Russel Viper venom Time)-ratio  $< 1.2$



#### *4.4.1.3 Erhöhte Blutviskosität*

Als Maß einer erhöhten Blutviskosität galt ein Hämatokrit > 44% zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie.

#### *4.4.1.4 Faktor VIII Aktivität*

Der Gerinnungsfaktor VIIIa ist eine Protease, die im Zuge der Gerinnungskaskade im Komplex mit dem Faktor IXa für die Aktivierung des Faktors Xa zuständig ist [75]. Eine Aktivität des Gerinnungsfaktor VIIIa von > 150 % wurde in der vorliegenden Dissertation als thrombophiler Risikofaktor gewertet.

#### *4.4.1.5 Faktor XII Mangel*

Obgleich Faktor XII Teil der Gerinnungskaskade ist, führt ein Mangel an diesem Enzym nicht unbedingt zur Blutungsneigung. Der Gerinnungsfaktor ist zudem Teil des intrinsischen Wegs der Fibrinolyse, weshalb Menschen mit einem Mangel an Faktor XII eher zu thrombembolischen Ereignissen neigen [44].

Eine verminderte Faktor XII Aktivität galt in der vorliegenden Dissertation als thrombophiler Risikofaktor.

#### *4.4.1.6 Protein C/S Mangel*

Die antikoagulatorisch wirkenden Proteine C und S hemmen die Gerinnungskaskade. Ein Mangel der Proteine birgt daher die Gefahr der Entstehung venöser Thrombosen und galt in der vorliegenden Dissertation als thrombophiler Risikofaktor [85].

#### *4.4.1.7 Antithrombin Aktivität*

Antithrombin ist ein Protease-Inhibitor, der sowohl die Aktivität des Faktor Xa als auch die Aktivität von Thrombin hemmt [41, 75]. Eine Antithrombin Aktivität von < 80 % geht mit einem erhöhten Risiko für venöse Thrombosen einher und galt in der vorliegenden Dissertation als thrombophiler Risikofaktor.

#### *4.4.1.8 Faktor V Leiden Mutation*

In der vorliegenden Studie erfolgte durch das Zentrallabor der Universitätsklinik Mainz eine genetische Testung auf das Vorliegen einer heterozygoten oder homozygoten Faktor V Leiden Mutation (c.1691G>A). Die Faktor V Leiden Mutation wird verursacht durch eine Punktmutation an der Position 1691 des Chromosom 1, bei der Guanin durch Adenosin ersetzt ist. Dies führt zu einer strukturellen Veränderung des Faktor V Proteins und damit zu einer gesteigerten Resistenz gegenüber dem antikoagulatorisch wirkenden aktivierten Protein C [27]. Die Faktor V Leiden Mutation

ist eine der häufigsten Ursachen familiär bedingter tiefer Beinvenenthrombosen [11, 41].

#### 4.4.1.9 *Prothrombin-Gen-Mutation*

In der vorliegenden Studie erfolgte durch das Zentrallabor der Universitätsklinik Mainz eine genetische Testung auf das Vorliegen einer heterozygoten oder homozygoten Prothrombin-Gen-Mutation (g.20210G>A).

Eine Punktmutation bei der an der Position 20210 des Prothrombin-Gens Guanin gegen Adenosin ausgetauscht ist bewirkt eine verstärkte Expression des Gens, was die erhöhte Gerinnungsneigung bei diesem genetischen Defekt erklärt [86] .

#### 4.4.1.10 *Eigen- oder Familienanamnese thrombembolischer Ereignisse*

Eine positive Eigen- oder Familienanamnese hinsichtlich venöser thrombembolischer Ereignisse wie einer tiefen Bein- oder Armvenenthrombose, einer Lungenarterienembolie oder einem retinalen Venenverschluss wurde in der vorliegenden Dissertation als thrombophiler Risikofaktor gewertet.

### 4.4.2 Verteilung hämostaseologischer Risikofaktoren im Substudienkollektiv

Unter den hämostaseologischen Risikofaktoren ist die erhöhte Blutviskosität am häufigsten zu beobachten (23 (50%)), gefolgt von einer erhöhten Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII (11 (23,9%)). In beiden Fällen lässt sich zudem ein annähernd doppelt so häufiges Auftreten im Vergleich zu den Kontrollen (erhöhte Blutviskosität 14 (30,4%), Faktor VIII Aktivität 6 (13%)) beobachten. Auch die positive Eigen- bzw. Familienanamnese hinsichtlich eines venösen Verschlusses wird bei den Patienten (EA 4 (8,7%), FA 8 (17,4%)) wesentlich häufiger beschrieben als bei den Kontrollen (EA 0, FA 2 (4,3%)). Dahingegen sind sowohl die Hyperhomocysteinämie (4 (8,7%)), die Faktor V Leiden Mutation (9 (19,6%)), die erhöhte Faktor XII Aktivität (4 (9,1%)) und der Protein C / S Mangel (3 (6,8%)) unter den Patienten und Kontrollen gleichmäßig verteilt. Eine verminderte Antithrombin-Aktivität (1(2,2%)) und das Antiphospholipidsyndrom (0) sind bei den Patienten fast bzw. gar nicht vertreten. Ein Trend in Richtung Zentralvenenverschluss zeichnet sich für die erhöhte Faktor VIII Aktivität (ZVV 8 (34,8%), VAV 2 (12,5%), HRVV 1 (14,3%)) und die positive Familienanamnese (ZVV 6 (26,1%), VAV 2 (12,5%), HRVV 0) ab. Die relative

Häufigkeit der übrigen hämostaseologischen Risikofaktoren ist unter der einzelnen Verschlussstypen weitestgehend ausgeglichen verteilt.

	Gesamt		ZVV		VAV		HRVV		Kontrollen	
Häufigkeit (n)	46		23		16		7		46	
HRF	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hyperhomocysteinämie	4	8,7	2	8,7	2	12,5	0	0	4	8,7
APS	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,2
Faktor V Leiden-Mut.	9	19,6	5	21,7	3	18,8	1	14,3	9	19,6
Prothrombin-Gen-Mut.	5	10,9	2	8,7	1	6,3	2	28,6	2	4,3
Faktor VIII Aktivität	11	23,9	8	34,8	2	12,5	1	14,3	6	13,0
Antithrombin Aktivität	1	2,2	1	4,3	0	0	0	0	2	4,3
Faktor XII Aktivität	4	9,1	3	13,0	0	0	1	14,3	4	9,1
Protein C / S Mangel	3	6,8	0	0	2	12,5	1	14,3	3	6,8
Erhöhte Blutviskosität	23	50	10	43,5	10	62,5	3	42,9	14	30,4
Positive EA	4	8,7	3	13	1	6,3	0	0	0	0
Positive FA	8	17,4	6	26,1	2	12,5	0	0	2	4,3

Tabelle 13: Verteilung hämostaseologischer Risikofaktoren im Studienkollektiv

#### 4.5 P-Selektin-Plasmaspiegel im Substudienkollektiv

##### 4.5.1 P-Selektin-Plasmaspiegel bei retinalem Venenverschluss

Der Spiegel an löslichem P-Selektin im Plasma betrug bei den Patienten im Durchschnitt  $160,8 \pm 45,1$  ng/ml und bei den Kontrollen  $163,8 \pm 40,3$  ng/ml. In den Tests nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro Wilk zeigt sich für beide Kollektive eine Normalverteilung. Nach dem t-Test für unverbundene Stichproben lässt sich kein signifikanter Unterschied an löslichem P-Selektin zwischen den Patienten und den zugehörigen Kontrollen feststellen ( $p = 0,757$ ).

		Patienten	Kontrollen
Anzahl n, (%)		44 (100)	44 (100)
Lösliches P- Selektin [ng/ml]	Median	163,5	163,7
	1./3. Quartil	126,3 / 188,3	134,3 / 191,3
	Min/Max	73 / 238	72 / 272
	MW $\pm$ SD	$160,8 \pm 45,1$	$163,8 \pm 40,3$

Tabelle 14: Verteilung der Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin bei Patienten- und Kontrollkollektiv

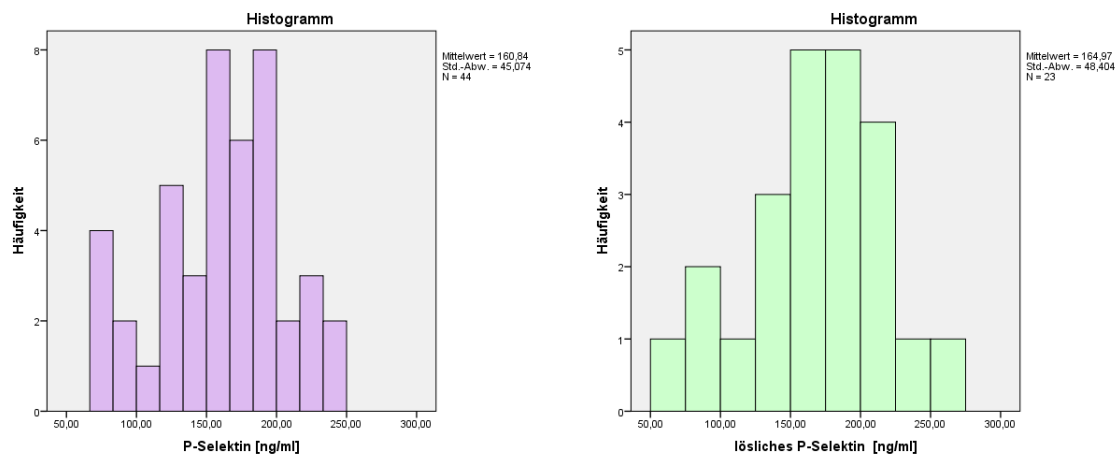


Abbildung 6: Verteilung lösliches P-Selektin Patienten (lila) und Kontrollen (grün)

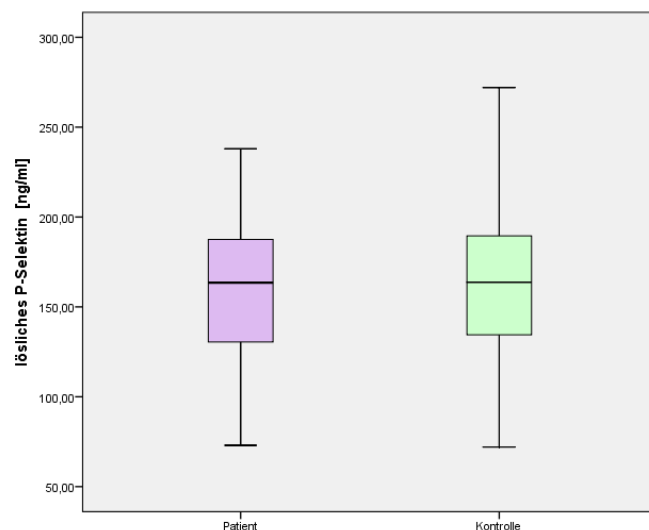


Abbildung 7: Plasmaspiegel lösliches P-Selektin im Patienten (lila)- und Kontrollkollektiv (grün)

#### 4.5.2 P-Selektin-Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Verschlusstyp

Der Spiegel an löslichem P-Selektin im Plasma betrug bei Patienten mit ZVV im Durchschnitt  $159,6 \pm 43,3$  ng/ml und bei den zugehörigen Kontrollen  $163,8 \pm 40,3$  ng/ml. In den Tests nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro Wilk zeigt sich für beide Kollektive eine Normalverteilung. Nach dem t-Test für unverbundene Stichproben gab es keinen Trend bezüglich erhöhter Spiegel an löslichem P-Selektin zwischen den Patienten mit ZVV und den zugehörigen Kontrollen ( $p = 0,794$ ).

Bei Patienten mit sonstigem RVV (VAV und HRVV) lag das lösliche P-Selektin im Plasma im Durchschnitt bei  $159,6 \pm 51,4$  ng/ml und bei den zugehörigen Kontrollen bei  $163,3 \pm 48,8$  ng/ml. In den Tests nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro Wilk zeigt sich für das Patienten-Kollektiv eine Normalverteilung, das Kollektiv der Kontrollen war

nicht normalverteilt. Nach dem Man Whitney U Test für unverbundene Stichproben gab es auch in dieser Gruppe keinen Trend hinsichtlich erhöhter Plasmaspiegel der Patienten im Vergleich zu den Kontrollen ( $p = 0,742$ ).

		ZVV	ZVV-Kontrollen	Sonstiger RVV	Sonstiger RVV-Kontrollen
<b>Anzahl n</b>		22	22	22	22
<b>Lösliches P-Selektin [ng/ml]</b>	Median	162	163,7	168	163,7
	1./3. Quartil	126,5 / 187,5	130,5 / 265	118,0 / 191,5	137,3 / 224,4
	Min - Max	77 - 236	72 - 272	73 - 238	121 - 225
	MW±SD	159,6±43,3	163,8±40,3	159,6±51,4	163,3,0±48,8

Tabelle 15: Verteilung der Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin in Abhängigkeit des Verschlusstyps

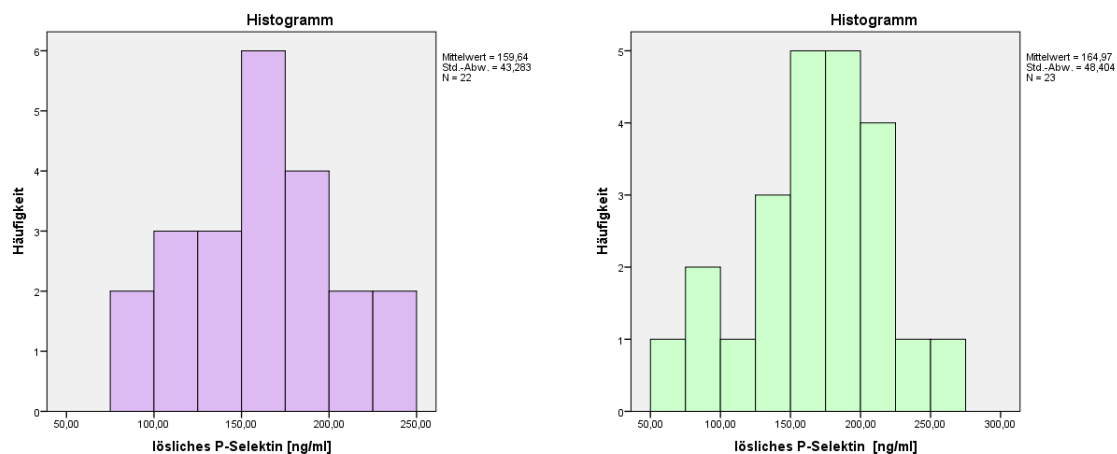


Abbildung 8: Verteilung lösliches P-Selektin ZVV (lila) und zugehörige Kontrollen (grün)

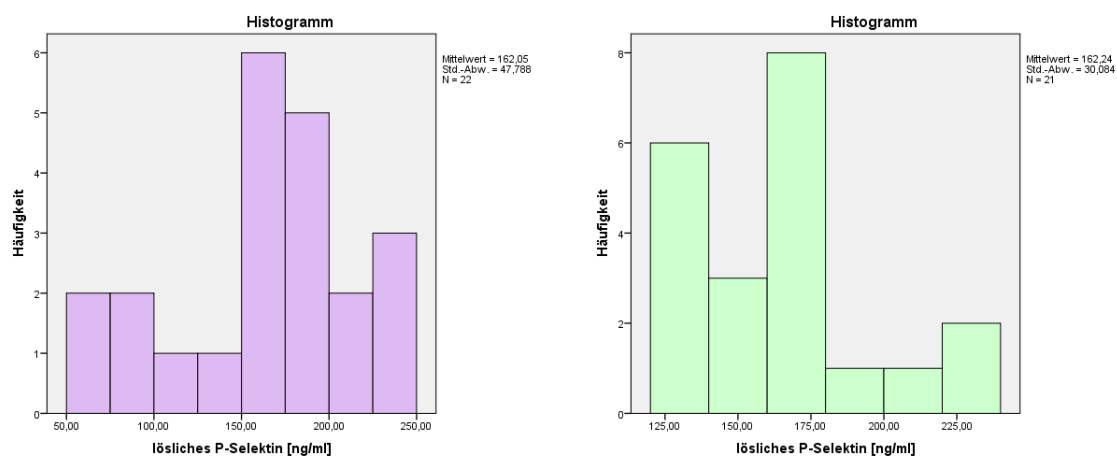


Abbildung 9: Verteilung lösliches P-Selektin sonstiger RVV (lila) und zugehörige Kontrollen (grün)

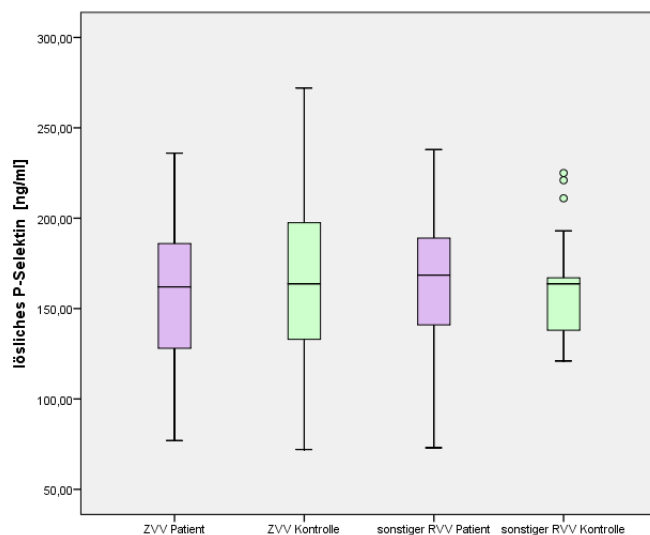


Abbildung 10: lösliches P-Selektin bei ZVV und sonstiger RVV sowie zugehöriger Kontrollen

#### 4.5.3 P-Selektin-Plasmaspiegel im Verlauf

Der Spiegel an löslichem P-Selektin im Plasma betrug zum Zeitpunkt des Studieneinschluss im Durchschnitt  $160,3 \pm 43,0$  ng/ml und bei der Verlaufsuntersuchung nach 4 bis 6 Wochen  $158,5 \pm 41,9$  ng/ml. In den Tests nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro Wilk zeigt die Zielvariable lösliches P-Selektin für beide Kollektive eine Normalverteilung. Nach dem t-Test für verbundene Stichproben konnte keine Tendenz veränderter P-Selektin-Plasmaspiegel im Verlauf festgestellt werden ( $p = 0,800$ ).

		Anfangswert	Verlaufswert
Anzahl n (%)		38 (86,4)	38 (86,4)
Lösliches P- Selektin [ng/ml]	Median	162	156
	1./3. Quartil	131,8 / 186,8	126,5/183,8
	Min-Max	73 - 238	72 - 247
	MW $\pm$ SD	160,3 $\pm$ 43,0	158,5 $\pm$ 41,9

Tabelle 16: Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin im Verlauf

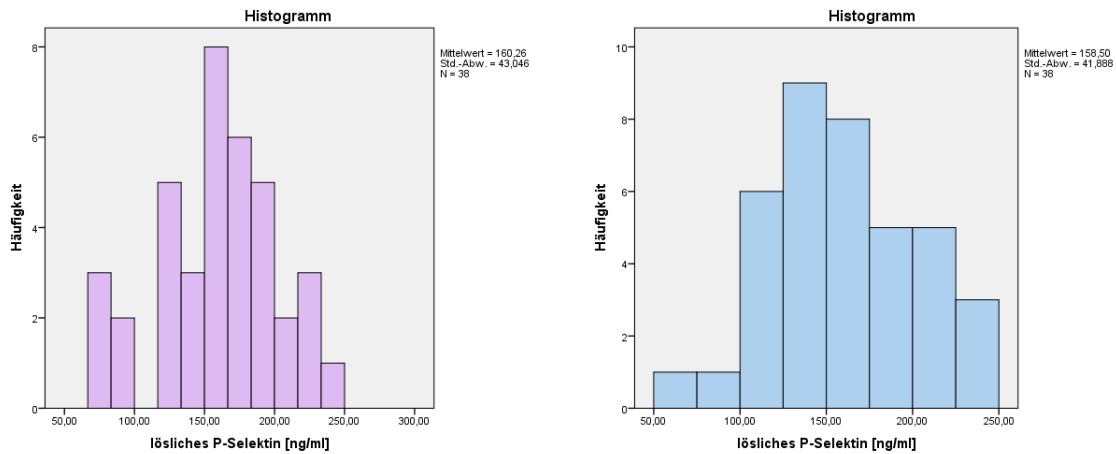


Abbildung 11: Verteilung lösliches P-Selektin bei Erstabnahme (lila) und im Verlauf (blau)

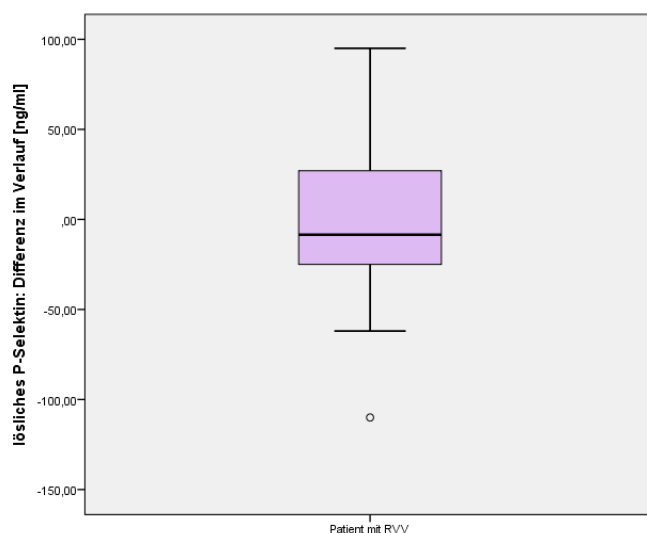


Abbildung 12: Differenz der Werte für lösliches P-Selektin zwischen Erstabnahme und im Verlauf

#### 4.5.4 P-Selektin-Plasmaspiegel in Abhängigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren

Der Spiegel an löslichem P-Selektin im Plasma betrug bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren im Durchschnitt  $161,38 \pm 49,0$  ng/ml und bei den zugehörigen Kontrollen  $166,1 \pm 37,9$  ng/ml. In der Gruppe ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren lagen die durchschnittlichen Werte an löslichem P-Selektin bei den Patienten bei  $159,4 \pm 32,6$  ng/ml und bei den zugehörigen Kontrollen bei  $156,5 \pm 47,9$  ng/ml.

In den Tests nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro Wilk zeigt sich für beide Gruppen sowohl im Patienten- als auch im Kontrollkollektiv eine Normalverteilung. Entsprechend dem t-Test für unabhängige Stichproben gab es sowohl für die Patienten mit kardiovaskuläre Risikofaktoren ( $p = 0,633$ ) als auch für die ohne

kardiovaskuläre Risikofaktoren ( $p = 0,305$ ) keinen manifesten Unterschied bezüglich der Spiegel an löslichem P-Selektin im Vergleich zu den zugehörigen Kontrollen.

		<b>RVV mit CVRF</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>RVV ohne CVRF</b>	<b>Kontrollen</b>
<b>Anzahl n (%)</b>		33 (75)	33 (75)	11 (25)	11 (25)
<b>Lösliches P-Selektin [ng/ml]</b>	Median	169	163,7	161	156
	1./3. Quartil	121,5 / 196	136,5 / 188	133 / 185,5	123 / 201
	Min - Max	73 – 238	72 – 272	107 - 226	81 - 225
	MW±SD	161,3±49,0	166,1±37,9	159,4±32,6	156,5±47,9

Tabelle 17: Verteilung der Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin bei Patienten mit und ohne CVRF

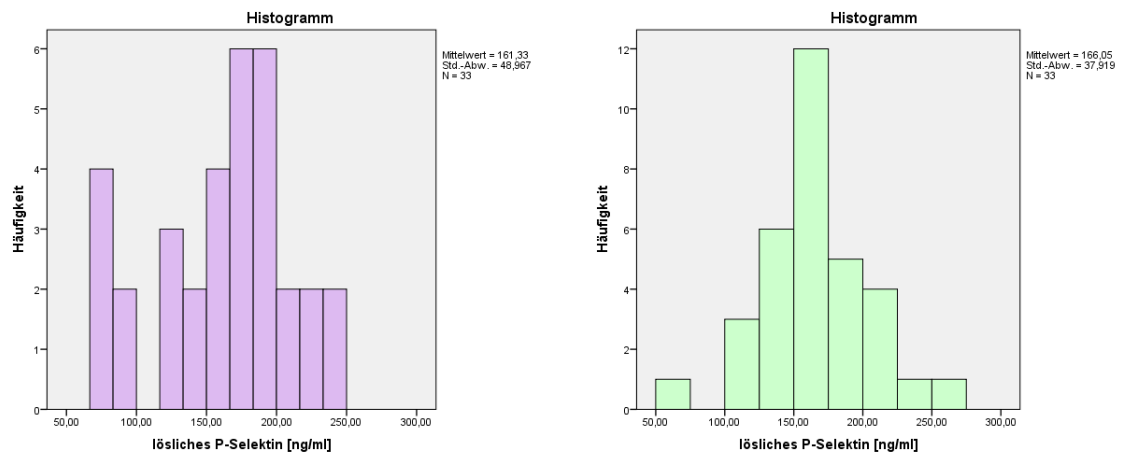


Abbildung 13: Verteilung lösliches P-Selektin bei Patienten mit CVRF (lila) und zugehöriger Kontrollen (grün)

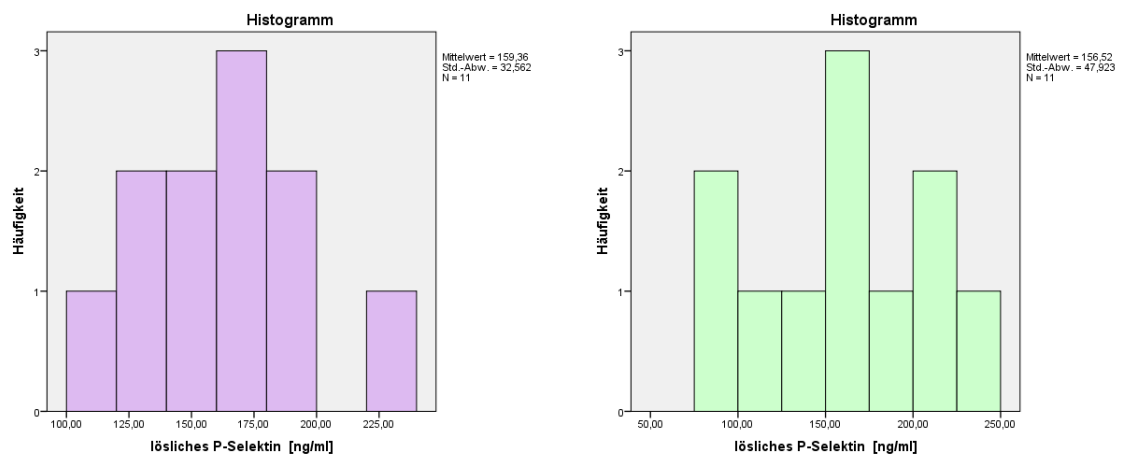
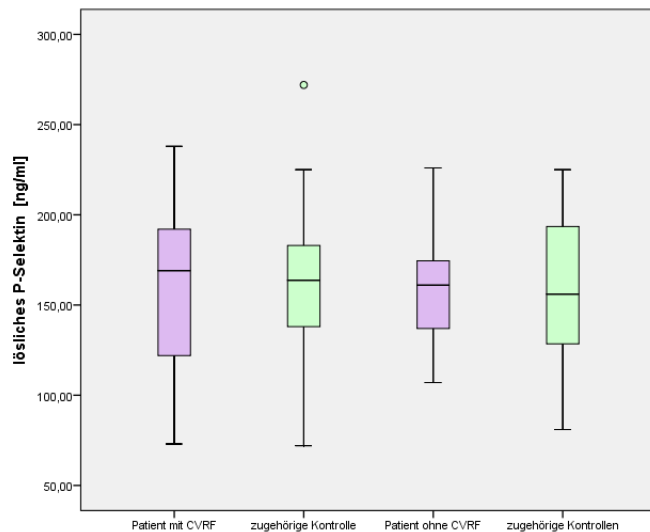


Abbildung 14: Verteilung lösliches P-Selektin bei Patienten ohne CVRF (lila) und zugehöriger Kontrollen (grün)





**Abbildung 15: Lösliches P-Selektin bei Patienten mit und ohne CVRF sowie zugehöriger Kontrollen**

#### 4.5.5 P-Selektin-Plasmaspiegel in Abhängigkeit hämostaseologischer Risikofaktoren

Der Spiegel an löslichem P-Selektin im Plasma betrug bei Patienten mit hämostaseologischen Risikofaktoren im Durchschnitt  $165,2 \pm 45,7$  ng/ml und bei den zugehörigen Kontrollen  $166,5 \pm 44,6$  ng/ml. In den Tests nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro Wilk zeigt sich für beide Kollektive eine Normalverteilung. Nach dem t-Test für unabhängige Stichproben konnte kein Unterschied bezüglich der Spiegel an löslichem P-Selektin zwischen den Patienten und den zugehörigen Kontrollen festgestellt werden ( $p = 0,914$ ).

Bei Patienten ohne hämostaseologische Risikofaktoren lag das lösliche P-Selektin im Plasma im Durchschnitt bei  $153,3 \pm 44,3$  ng/ml und bei den zugehörigen Kontrollen mit  $158,7 \pm 32,1$  ng/ml etwas höher. In den Tests nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro Wilk zeigt sich für das Patienten- und das Kontroll-Kollektiv eine Normalverteilung. Nach dem t-Test für unabhängige Stichproben konnte kein aussagekräftiger Unterschied zwischen den P-Selektin Werten von Patienten und Kontrollen festgestellt werden ( $p = 0,692$ ).

		RVV mit HRF	Kontrollen	RVV ohne HRF	Kontrollen
Anzahl n (%)		28 (63,6)	28 (63,6)	16 (36,4)	16 (36,4)
Lösliches P-Selektin [ng/ml]	Median	169	163,7	162	163,7
	1./3. Quartil	135,0 / 198	132,5 / 199	120 / 179,0	140,5 / 176
	Min - Max	73,0 - 238,0	72 - 272	77,0 - 231,0	81 - 213
	MW±SD	165,2±45,7	166,5±44,6	153,3±44,3	158,7±32,1

Tabelle 18: Verteilung lösliches P-Selektin bei Patienten mit und ohne HRF

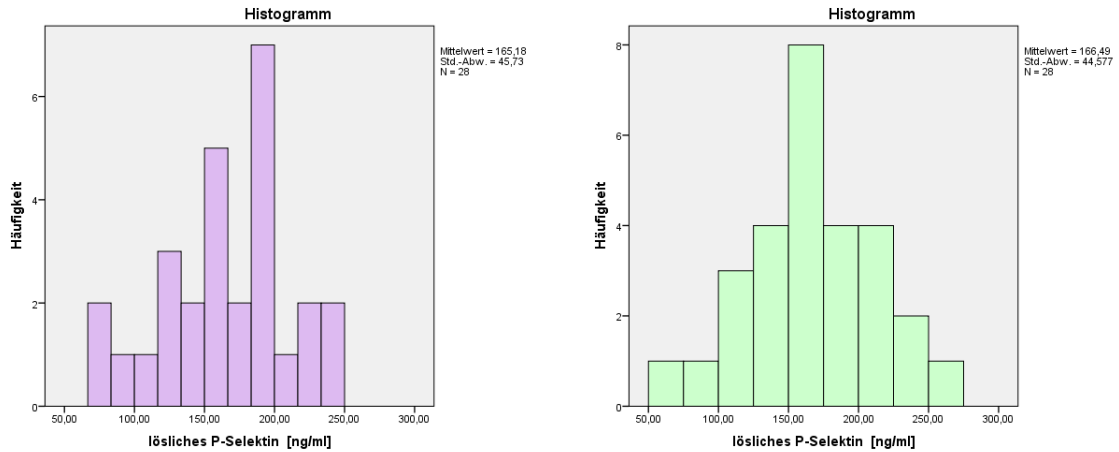


Abbildung 16: Verteilung lösliches P-Selektin bei Patienten mit HRF (lila) und zugehöriger Kontrollen (grün)

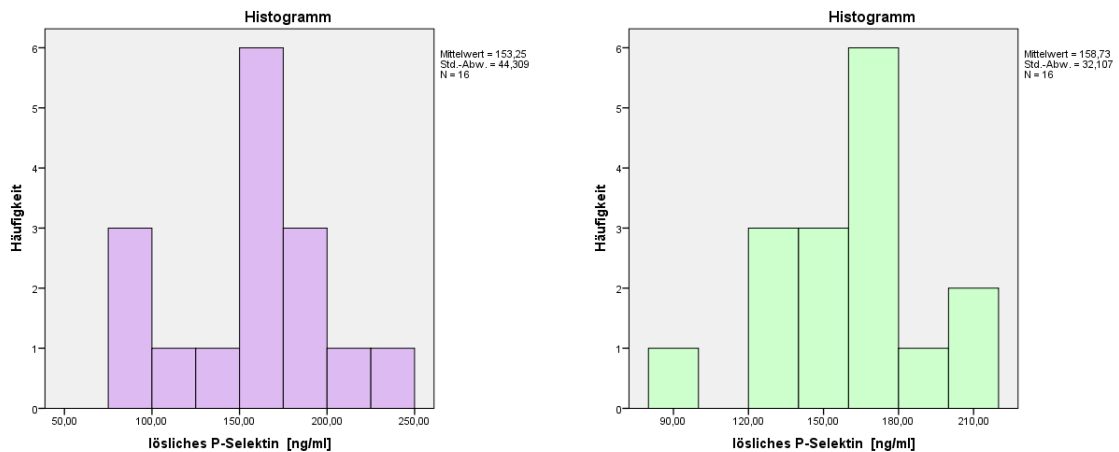
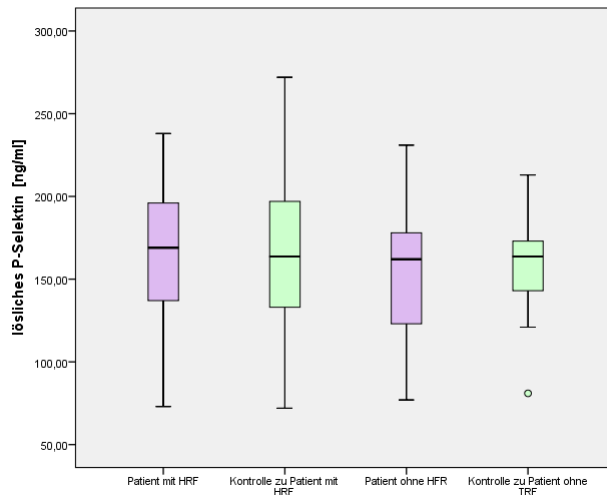


Abbildung 17: Verteilung lösliches P-Selektin bei Patienten ohne HRF (lila) und zugehöriger Kontrollen (grün)



**Abbildung 18: Lösliches P-Selektin bei Patienten mit und ohne HRF sowie zugehöriger Kontrollen**

#### 4.5.6 Einfluss einzelner Risikofaktoren auf den Plasmaspiegel von löslichem P-Selektin

##### 4.5.6.1 Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren aller Studienteilnehmer zeigt, dass 64,8% der Probanden mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen (57/88). Durch eine Selektion der Studienteilnehmer deren Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin oberhalb der 75. bzw. 95. Perzentile liegen nimmt der Anteil derer mit kardiovaskulären Risikofaktoren weiter zu (75. Perzentile 77,3% (17/22), 95. Perzentile 100% (4/4)). Den gleichen Trend beobachtet man bei isolierter Betrachtung der arteriellen Hypertonie (gesamt 38,6% (34/88), 75. Perzentile 45,5% (10/22), 95. Perzentile 75% (3/4)). Dieser Effekt lässt sich beim Nikotinabusus, der Dyslipidämie und der Adipositas nicht beobachten. Lediglich die Dyslipidämie und die Adipositas zeigen einen leichten Anstieg der relativen Häufigkeit bei P-Selektinspiegeln oberhalb der 95. Perzentile. Die Koronare Herzkrankheit und der Diabetes Mellitus sind aufgrund der geringen Fallzahl von der Berechnung ausgenommen.

CVRF	positiv	AHT	Diabetes	KHK	Nikotin	Dyslipidämie	Adipositas
<b>P-Selektin gesamt</b>							
Probanden	57/88	34/88	1/88	0/88	14/88	20/88	23/88
Patienten	33/44	24/44	1/44	0/44	7/44	14/44	12/44
Kontrollen	24/44	10/44	0/44	0/44	7/44	6/44	11/44
<b>P-Selektin ≥ 75. Perzentile</b>							
Gesamt	17/22	10/22	1/22	0/22	3/22	6/22	6/22
Patienten	10/11	7/11	1/11	0/11	2/11	5/11	2/11
Kontrollen	7/11	3/11	0/11	0/11	1/11	1/11	4/11
Sig75 p	0,202	0,218	*	*	1,00	0,567	1,00
<b>P-Selektin ≥ 95. Perzentile</b>							
Gesamt	4/4	3/4	1/4	0/4	1/4	2/4	2/4
Patienten	3/3	2/4	1/4	0/4	1/4	2/4	2/4
Kontrollen	1/1	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Sig95 p	0,293	0,294	*	*	*	*	*

**Tabelle 19: Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Gesamtkollektiv bei Probanden mit P-Selektinwerten ≥ 75 /95. Perzentile**

#### 4.5.6.2 Verteilung hämostaseologischer Risikofaktoren

Bei Betrachtung aller Studienteilnehmer zeigt sich, dass über die Hälfte der Probanden (56,8% (50/88)) mindestens einen hämostaseologischen Risikofaktor aufweisen (50/88). Mittels selektierter Auswahl derer Studienteilnehmer deren Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin oberhalb der 75. bzw. 95. Perzentile liegen nimmt die relative Häufigkeit hämostaseologischer Risikofaktoren weiter zu (75. Perzentile 68,2% (15/22), 95. Perzentile 75% (3/4)). Den gleichen Trend beobachtet man bei isolierter Betrachtung des Antithrombin Mangels (gesamt 3,4% (3/88), 75. Perzentile 13,6 % (3/22), 95. Perzentile 25% (1/4)), der erhöhten Faktor VIII Aktivität (gesamt 19,3% (17/88), 75. Perzentile 27,3% (6/22), 95. Perzentile 50% (2/4)) sowie dem Vorliegen einer positiven Eigenanamnese (gesamt 3,4% (3/88), 75. Perzentile 9,1% (2/22), 95. Perzentile 25% (1/4)). Dieser Effekt lässt sich bei der Faktor V Leiden Mutation, der Prothrombin-Gen-Mutation, der Hyperhomocysteinämie, der verminderten Faktor XII Aktivität sowie dem Vorliegen einer positiven Familienanamnese nicht beobachten. Bei der erhöhten Blutviskosität sowie dem Protein C/S Mangel zeigt sich sogar ein gegenteiliger Verlauf. Mit steigenden P-Selektinspiegeln nimmt die relative Häufigkeit dieser Risikofaktoren ab. Blutviskosität: gesamt 44,0 % (37/88), 75. Perzentile 4,5% (1/22), 95. Perzentile 0. Protein C/S Mangel: gesamt 6,8% (6/88), 75. Perzentile 4,5% (1/22), 95. Perzentile 0). Das Antiphospholipid-Syndrom ist aufgrund der geringen Fallzahl von der Berechnung ausgenommen.

HRF	pos	FVL	PTM	APS	HHC	AT-Mangel	F VIII-Akt	F XII-Akt	P C/S-Mangel	BV	Pos EA	Pos FA
<b>P-Selektin gesamt</b>												
Probanden	50/88	17/88	7/88	1/88	8/88	3/88	17/88	8/88	6/88	37/88	3/88	8/88
Patienten	28/44	9/44	5/44	0/44	4/44	1/44	11/44	4/44	3/44	23/44	3/88	7/44
Kontrollen	22/44	8/44	2/44	1/44	4/44	2/44	6/44	4/44	3/44	14/44	0/88	1/44
<b>P-Selektin ≥ 75. Perzentile</b>												
Gesamt	15/22	5/22	2/22	1/22	2/22	3/22	6/22	2/22	1/22	1/22	2/22	2/22
Patienten	8/11	3/11	2/11	0/11	1/11	1/11	4/11	1/11	1/11	1/22	2/11	2/11
Kontrollen	7/11	2/11	0/11	1/11	1/11	2/11	2/11	1/11	0/11	0/22	0/11	0/11
Sig75 p	0,221	0,756	*	*	*	0,014	0,350	*	*	*	*	*
<b>P-Selektin ≥ 95. Perzentile</b>												
Gesamt	3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	2/4	1/4	0/4	0/4	1/4	0/4
Patienten	2/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	1/3	0/3	0/3	1/3	0/3
Kontrollen	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
Sig95 p	0,617	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

**Tabelle 20: Verteilung hämostaseologischer Risikofaktoren im Gesamtkollektiv bei Probanden mit P-Selektinwerten ≥ 75./95. Perzentile**

## 5 Diskussion

### 5.1 Innovative Aspekte der RVO Studie

Ziel der RVO Studie war es, neue Risikofaktoren für die Entstehung retinaler Venenverschlüsse zu identifizieren, um so eine bessere Prophylaxe sowie mögliche neue Therapieansätze etablieren zu können. Durch das Studiendesign als prospektive Fall-Kontroll-Studie, in der jedem Patienten eine nach Geburtsjahrgang und Geschlecht gematchte Kontrolle zugewiesen wurde, hebt sie sich von vielen der bisher zum Risikoprofil retinaler Venenverschlüsse durchgeführten Studien ab. Bei der Mehrzahl der bisherigen Studien handelt es sich um pro- oder retrospektive Kohortenstudien, denen ein entsprechendes Vergleichskollektiv fehlt [26, 79, 87-90]. Zwar existieren auch prospektive Fall-Kontroll-Studien zu retinalen Venenverschlüsse, viele dieser Studien weisen jedoch eine vergleichbar kleine Patientenzahl auf oder besitzen ein nur unvollständiges oder sehr heterogenes Kontrollkollektiv [27, 42, 46, 91-95].

Die RVO Studie zeichnet sich zudem im Hinblick auf die Auswahl des Patientenkollektivs aus. So wurden in die RVO Studie ausschließlich Patienten mit einem frischen, das heißt nicht länger als 60 Tage bestehenden venösen Gefäßverschluss der Netzhaut eingeschlossen. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden durch die Erstellung eines Blutzucker- und Blutdrucktagesprofils sowie den detaillierten Untersuchungen im Studienzentrum der Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) nicht nur anamnestisch erhoben, sondern durch eigenständige Untersuchungen am Patienten verifiziert und gegebenenfalls neu diagnostiziert. Die systematische Untersuchung vor allem im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren im Studienzentrum der GHS ist bisher weltweit einzigartig. Um mögliche Störgrößen zu reduzieren, wurden weder Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, noch Patienten mit einer akuten malignen oder infektiösen Erkrankung in die Studie eingeschlossen. Diese Ausschlusskriterien galten ebenfalls für die Kontroll-Probanden, die darüber hinaus keine bestehende Gefäßerkrankung der Netzhaut aufweisen durften. Durch diese sehr detaillierte Untersuchung und systematische Auswahl der Patienten und Kontrollprobanden sind die erhaltenen

Daten der RVO Studie von großem wissenschaftlichem Nutzen und unterstreichen den innovativen Aspekt dieser Studie.

## 5.2 Empirische Daten des Patientenkollektivs

### 5.2.1 Demografische Daten des Patientenkollektivs

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in einem durch das Studienprotokoll vorgegebenen Rahmen, der eine Vergleichbarkeit mit den demografischen Daten der aktuellen Literatur nur bedingt möglich macht. Diese Einschränkungen betreffen sowohl das Alter der Patienten sowie den Verschlusstyp. Ausgehend vom Gesamtkollektiv deckt sich das Durchschnittsalter der Patienten von 64 Jahren dennoch mit dem bisher beschriebenen Erkrankungsgipfel retinaler Venenverschlüsse, der zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr liegt [3, 4, 88]. Die Häufigkeitsverteilung der Verschlusstypen ist durch das Studienprotokoll bereits so stark limitiert, dass eine Spiegelung der Prävalenzen, wie sie in der Literatur zu finden sind, nicht möglich ist. So treten Venenastverschlüsse in der Gesamtbevölkerung bis zu 4-fach häufiger als Zentralvenenverschlüsse auf [1, 4, 25], während in der RVO Studie bereits die Hälfte der Patienten einen Zentralvenenverschluss aufweist.

Anders sieht es bei der Geschlechterverteilung aus, für die es keine Reglementierung durch das Studienprotokoll gab. Hier lässt sich eine Altersabhängigkeit beobachten, die mit einer Verschiebung zum männlichen Geschlecht in der jüngeren Patientengruppe einhergeht. Dieser Effekt gleicht sich im Gesamtkollektiv wieder aus, in dem eine annähernd gleiche Verteilung zwischen Männern und Frauen besteht. Dies stimmt mit den Ergebnissen der meisten bisher veröffentlichten großangelegten epidemiologischen Studien zu retinalen Venenverschlüssen überein [3, 26, 96].

### 5.2.2 Risikoprofil der Patienten mit retinalem Venenverschluss

Das kardiovaskuläre und hämostaseologische Risikoprofil wurde durch eine detaillierte Anamnese sowie laborchemische und klinische Untersuchungen der Patienten eingehend evaluiert. Ein Großteil der Kontrollprobanden stammte aus der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz und wurde dort aufgrund eines Glaukoms behandelt. Da daher mit einer nur sehr eingeschränkten Aussagekraft zu rechnen war, wurde aus gegebenem Anlass auf eine zusätzliche Auswertung ophthalmologischer Risikofaktoren verzichtet.

### *5.2.2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren*

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind seit langem als Risikofaktoren retinaler Venenverschlüsse bekannt [97]. Betrachtet man die Patientendaten rein deskriptiv, so spiegelt sich dieser Sachverhalt in Teilen auch in den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation wieder. Die arterielle Hypertonie ist einer der häufigsten Risikofaktoren retinaler Venenverschlüsse [20, 33, 37] und ist unter den kardiovaskulären Erkrankungen auch im Substudienkollektiv der Patienten am meisten vertreten. Unterschiede in Bezug auf das Kontrollkollektiv können jedoch nur für die arterielle Hypertonie und die Dyslipidämie verzeichnet werden, alle weiteren kardiovaskulären Erkrankungen zeigen ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Patient und Kontrolle. Ein Grund für das fehlende Hervorstechen einzelner kardiovaskulärer Erkrankungen bei den Patienten könnte die Altersbegrenzung des Substudienkollektivs auf unter 65 Jahre sein. Zwar besteht auch bei jüngeren Patienten eine Assoziation kardiovaskulärer Risikofaktoren mit retinalen Venenverschlüssen, jedoch ist diese weniger ausgeprägt als bei Patienten höheren Alters [7, 98]. Dies wird bestätigt durch eine wissenschaftliche Analyse von Ponto et al., in der alle Subgruppen der RVO Studie hinsichtlich ihres Risikoprofils detailliert untersucht wurden. So zeigt sich, dass bei isolierter Betrachtung der jungen Patientengruppe einzig die arterielle Hypertonie als signifikanter kardiovaskulärer Risikofaktor einzustufen ist, während im Gesamtkollektiv neben der arteriellen Hypertonie auch der chronische Nikotinabusus und die Adipositas einen entsprechenden Stellenwert einnehmen [2].

### *5.2.2.2 Hämostaseologisches Risikoprofil*

Neben kardiovaskulären und ophthalmologischen Erkrankungen sind hämostaseologische Risikofaktoren nach neueren Forschungsergebnissen ebenfalls am multikausalen Entstehungsmechanismus venöser Verschlüsse der Netzhaut beteiligt [10-13]. Sie führen zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes und erfüllen damit einen wesentlichen Punkt der Virschowschen Trias [38]. Da thrombophile Gerinnungsstörungen vor allem bei jüngeren Patienten mit retinalem Venenverschluss festgestellt werden konnten, ist das hämostaseologische Risikoprofil gerade in der Subgruppe der unter 65-Jährigen Patienten besonders interessant [10-13]. Geht man von den vorliegenden, wohlgerneht rein deskriptiv betrachteten Daten aus, dann heben sich unter den hämostaseologischen Risikofaktoren der Patienten neben eines erhöhten Hämatokritwertes und der positiven Eigen- oder Familienanamnese die erhöhte Faktor VIII Aktivität sowie die Prothrombin-Gen-Mutation in der Häufigkeit



ihres Auftretens von den Kontrollprobanden ab. Als statistisch signifikant einzustufen sind in der Subgruppe der unter 65-Jährigen Patienten jedoch nur ein Anstieg des Hämatokrits sowie die positive Eigen- oder Familienanamnese, wie im Vorfeld bereits durch Ponto et al. beschrieben [2]. In der aktuellen Literatur herrscht kein einheitlicher Konsens bezüglich thrombophiler Gerinnungsstörungen und retinaler Venenverschlüsse. Es existieren zwar zahlreiche Studien diesbezüglich, jedoch werden die Ergebnisse kontrovers diskutiert [9, 22]. Die in diesem Zusammenhang am häufigsten zitierten Gerinnungsstörungen sind die Hyperhomocysteinämie [45, 46], und das Antiphospholipid-Syndrom [47]. Dies deckt sich nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, da die Hyperhomocysteinämie gleichermaßen unter Patienten und Kontrollen vorkommt und das Antiphospholipidsyndrom wiederum gar nicht vertreten ist. Bei vielen der bisher zum hämostaseologischen Risikoprofil retinaler Venenverschlüsse durchgeführten Studien handelt es sich um retrospektive Betrachtungen ohne entsprechende Kontrollgruppe deren Design damit vom Design der vorliegenden prospektiven Fall-Kontroll-Studie abweicht [27]. Ein entscheidender Faktor für das Ergebnis einer Studie ist jedoch ihr Studiendesign, sodass eine direkte Vergleichbarkeit nicht möglich ist und zumindest in Teilen das abweichende Ergebnis in Bezug auf die vorliegenden Daten erklärt [20].

### 5.2.3 Risikoprofil einzelner Verschlusstypen

Eine Analyse der Patientendaten hinsichtlich bestehender Risikofaktoren sollte auch das unterschiedliche Risikoprofil einzelner Verschlusstypen mitberücksichtigen. Hervorzuheben sind hier auf kardiovaskulärer Seite die arterielle Hypertonie sowie der Diabetes Mellitus, deren Vorkommen bei Zentralvenen- und Venenastverschlüssen differiert [20, 99, 100]. Viele Autoren messen der arteriellen Hypertonie eine stärkere Assoziation mit Venenastverschlüssen zu, während sie den Diabetes Mellitus vermehrt mit Zentralvenenverschlüssen in Verbindung bringen [6, 7, 20, 99, 100]. Ophthalmologische Erkrankungen wie das Offenwinkelglaukom treten fast ausschließlich bei Zentralvenenverschlüssen auf [5, 8, 9]. Mit Blick auf die einzelnen Verschlusstypen kann von einem leichten Trend kardiovaskulär erkrankter Patienten in Richtung Venenastverschluss gesprochen werden. Eindringliche Unterschiede im Risikoprofil der einzelnen Verschlusstypen können jedoch nicht beobachtet werden. Nicht zuletzt gibt es jedoch auch nur einen an einem Diabetes Mellitus erkrankten Patienten während eine Auswertung hinsichtlich der ophthalmologischen Risikofaktoren gar nicht durchgeführt wurde.

## 5.3 Lösliches P-Selektin und retinale Venenverschlüsse

### 5.3.1 Plasmaspiegel von P-Selektin bei retinalem Venenverschluss

Die RVO-Studie ist die bisher einzige wissenschaftlich angelegte Studie, die die Plasmaspiegel von löslichem P-Selektin bei Patienten mit retinalem Venenverschluss untersucht. Weitere Daten über lösliches P-Selektin bei venösen Verschlüssen der Netzhaut liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht vor, obgleich ein gesteigertes Interesse an dieser Fragestellung besteht. Betrachtet man die mit erhöhten P-Selektin-Werten einhergehenden Erkrankungen so fällt auf, dass diese mit dem Risikoprofil venöser Verschlüsse der Netzhaut korrelieren. Zudem ist lösliches P-Selektin bei Vorliegen eines venösen Gefäßverschlusses im Plasma erhöht [101-103]. Ziel der vorliegenden Dissertation war es daher herauszufinden, ob lösliches P-Selektin ein möglicher Marker für die Entstehung retinaler Venenverschlüsse ist. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin zwischen dem Patienten- und Kontrollkollektiv festgestellt werden. Dies änderte sich auch bei Betrachtung der einzelnen Verschlussstypen nicht, bei der sich ebenfalls kein Trend in Richtung erhöhter P-Selektin-Werte bei den Patienten abzeichnete. Die einzige zu beobachtende Tendenz ist, dass die Probanden mit P-Selektinwerten oberhalb der 95. Perzentile zu 75 % aus dem Patientenkollektiv stammen. Unterhalb der 95. Perzentile zeigt sich ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Patienten und Kontrollen.

### 5.3.2 Einfluss kardiovaskulärer und hämostaseologischer Risikofaktoren

Bei der Interpretation der vorliegenden Werte muss berücksichtigt werden, dass Störgrößen wie bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer nicht als Ausschlusskriterium galten. Lösliches P-Selektin ist jedoch bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen im Plasma erhöht. Wu et al. veröffentlichte 1993 eine Studie in der erstmals gezeigt werden konnte, dass das lösliche P-Selektin nach akutem Myokardinfarkt sowie einem zerebralen thrombembolischen Ereignis im Plasma ansteigt [15, 16]. Die Entdeckung von P-Selektin als Marker thrombembolischer Ereignisse bildete die Grundlage zu weiterer Forschungsarbeit [16]. Zahlreiche Studien konnten sodann einen Zusammenhang zwischen der Höhe des P-Selektin-Spiegels und dem Vorliegen einer arteriellen

Hypertonie [104], einem Diabetes Mellitus [105], einer Hyperlipoproteinämie [106, 107], einem chronischen Nikotinabusus [108], einer Adipositas [108] und der Koronaren Herzkrankheit [109] belegen [16, 108]. Während unter physiologischen Bedingungen in aller Regel P-Selektin-Werte zwischen 100 und 200 ng/ml im Blut gemessen werden, so steigen diese unter den genannten Erkrankungen auf bis das 4-fache an [57, 60]. Die Protein-Messung erfolgt in aller Regel mittels ELISA, jedoch schwanken die Werte je nach verwendetem Reagenz und Antikörper [57]. Die Spannweite der gemessenen P-Selektin-Werte im Plasma ist daher sehr groß und wird von einigen Arbeitsgruppen mit weniger als 100 ng/ml angegeben [16, 72, 110]. Unter dieser Prämisse liegen die in der vorliegenden Dissertation ermittelten Durchschnittswerte mit 160,8 ng/ml  $\pm$  45,1 bei den Patienten und 163,8 ng/ml  $\pm$  40,3 bei den Kontrollen eher im oberen Normbereich, zumal Almohaidi mit einem Durchschnittswert von 24,99  $\pm$  2,44 ng/ml unter Verwendung desselben ELISA Kit wie in der vorliegenden Arbeit sehr niedrige Spiegel an löslichem P-Selektin gemessen hat [111]. Interessanterweise ergab sich dieser Wert in einem Kontrollkollektiv von 20- bis 60-jährigen Frauen, die frei von kardiovaskulären Risikofaktoren waren [111]. Es wäre daher denkbar, dass aufgrund bestehender kardiovaskulärer Risikofaktoren der Studienteilnehmer in der vorliegenden Arbeit bereits eine leichte Anhebung der P-Selektin-Plasmaspiegel erfolgt. Mit Augenmerk auf das kardiovaskuläre Risikoprofil der Studienteilnehmer wird diese These bestärkt. Je höher die P-Selektinspiegel desto größer wird der Anteil mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Oberhalb der 75. Perzentile weisen über dreiviertel der Studienteilnehmer kardiovaskuläre Risikofaktoren auf, oberhalb der 95. Perzentile haben alle Probanden mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor. Den gleichen Trend beobachtet man bei isolierter Betrachtung der arteriellen Hypertonie, wobei hier Studienteilnehmer mit P-Selektinspiegeln oberhalb der 95. Perzentile in 3 von 4 Fällen an einer arteriellen Hypertonie leiden. Im Hinblick dessen, dass kardiovaskuläre Erkrankungen zu den Volkskrankheiten zählen [65, 112-114] und gleichzeitig auch die Entstehung eines venösen Verschlusses der Netzhaut fördern [23, 24] ist der Ausschluss dieser Störfaktoren beim Patienten- und Kontrollkollektiv eher ein theoretisches Konstrukt und in der Praxis kaum umsetzbar. Durch die Altersbegrenzung des Substudienkollektivs wurde bereits versucht in Teilen diesem Problem entgegenzuwirken. Bei Selektion derer Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren blieb jedoch letztendlich nur ein Viertel des ursprünglichen Patientenkollektivs übrig. Verglichen mit dem Kontrollkollektiv war auch hier kein Unterschied in den Werten für lösliches P-Selektin festzustellen. Es bleibt

jedoch zu bemerken, dass der Ausschluss kardiovaskulärer Erkrankungen nur für das Patienten- und nicht für das Kontrollkollektiv galt, sodass sich die P-Selektin-Spiegel der Kontrollprobanden nicht wirklich gut als Vergleichswert eignen. Zudem besitzt die Untersuchung aufgrund der sehr kleinen Fallzahl nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

Ein ähnlicher Sachverhalt ergibt sich bei Selektion derer Patienten, die unter keinem der dokumentierten hämostaseologischen Risikofaktoren leiden. Auch hier besteht eine ähnlich niedrige Fallzahl, bei der sich ebenfalls keine Tendenz höherer P-Selektin-Werte im Patientenkollektiv verglichen mit den Kontrollprobanden abzeichnet. In wieweit beim Vorliegen hämostaseologischer Risikofaktoren von einer Störgröße hinsichtlich des P-Selektin-Spiegels gesprochen werden kann bleibt unklar, da die Werte diesbezüglich noch nicht gut untersucht sind. Ausgehend von der vorliegenden Arbeit kann festgehalten werden, dass je höher der Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin, desto größer ist die Anzahl derer mit hämostaseologischen Risikofaktoren. Signifikant ( $p=0,014$ ) ist der Trend für das Vorliegen eines AT-Mangels in der Gruppe mit P-Selektinwerten oberhalb der 75. Perzentile.

### 5.3.3 P-Selektin-Plasmawerte im Verlauf

Eine weitere Überlegung der vorliegenden Dissertation war, dass sich eventuell Änderungen im P-Selektin-Plasmaspiegel im Verlauf abzeichnen und sich über die Dynamik der Werte eine Assoziation zu retinalen Venenverschlüssen ergibt. Hierzu wurden die Patienten in einem Zeitraum von 4 bis 6 Wochen nach Erstuntersuchung zu einer erneuten Blutabnahme in die Klinik einbestellt. Es ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,800$ ) der P-Selektin-Werte feststellen, sondern lediglich eine leicht abnehmende Tendenz im Verlauf. So beträgt der Mittelwert bei Erstuntersuchung  $160,3 \text{ ng/ml} \pm 43,0$  und fällt im Verlaufsintervall nach 4 bis 6 Wochen auf  $158,5 \text{ ng/ml} \pm 41,9$  ab. Vergleichsdaten über den Verlaufswert von löslichem P-Selektin nach thrombembolischem Ereignis gibt es in der aktuellen Literatur nur wenige. Papalambros et al. konnte bereits 7 Tage nach Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose eine signifikante Abnahme der P-Selektin-Spiegel im Plasma nachweisen [115]. Hodeib et al. haben ebenfalls die Verlaufswerte von löslichem P-Selektin nach tiefer Beinvenenthrombose untersucht und festgestellt, dass diese 3 bis 12 Wochen nach Diagnosestellung signifikant abfallen, solange die Patienten keine erneute Thrombose erlitten [116]. Eine sehr detaillierte Verlaufsdarstellung von zellgebundenem P-Selektin nach ischämischem Apoplex erfolgte durch Marquardt et

al. [117]. Sie stellten fest, dass es zu einer kontinuierlichen Abnahme an P-Selektin auf der Oberfläche von Thrombozyten innerhalb der ersten 90 Tage nach Ereignis kommt [117]. Da in dieser Studie das P-Selektin Antigen CD62p mittels Durchflusszytometrie bestimmt wurde sind die Werte nicht mit den Daten der vorliegenden Dissertation vergleichbar. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass Marquardt et al. bereits nach 14 Tagen keinen Unterschied mehr in der Höhe des detektierten P-Selektins im Vergleich zu den Kontrollen feststellen konnten. Eine Zeitspanne, in der sich die Patienten der RVO Studie zum Teil noch nicht in ärztliche Behandlung begeben haben [117].

#### 5.3.4 P-Selektin in seiner Funktion als Zelladhäsionsrezeptor

Nicht unerwähnt muss bleiben, dass P-Selektin in seiner Funktion als Zelladhäsionsrezeptor Einfluss auf die Entstehung arteriosklerotischer Läsionen sowie die venöse Thrombogenese ausübt und dass diese Eigenschaften das Protein als Risikofaktor retinaler Venenverschlüsse interessant macht. Um in der Funktion des Zelladhäsionsrezeptors agieren zu können, muss das Protein in di- oder oligomerer Form vorliegen, denn nur so ist eine Interaktion mit seinem Liganden PSGL-1 möglich [59, 60]. Die Dimerisierung setzt das Vorhandensein der Transmembraneinheit und damit die Verankerung in der Zellmembran voraus [59, 60]. In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch die Spiegel an löslichem P-Selektin im Plasma gemessen. Lösliches P-Selektin flottiert im Plasma in monomerer Form, sodass ihm die Funktion des Zelladhäsionsrezeptors nicht mehr zu eigen ist [57, 60]. Es entsteht größtenteils durch proteolytische Abspaltung aus der membranständigen Form und kann daher als Maß für die Aktivität von Thrombozyten oder Endothelzellen herangezogen werden [59, 60]. In wie weit die Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin mit der membrangebunden Form korrelieren ist unklar. Die Tatsache, dass die proteolytische Abspaltung eine Interaktion des membranständigen P-Selektin mit seinem Liganden PSGL-1 voraussetzt deutet jedoch daraufhin, dass solch eine Korrelation existiert [57, 60]. Nicht auszuschließen ist jedoch, dass trotz fehlender Unterschiede in den Plasmaspiegeln von löslichem P-Selektin zwischen Patienten und Kontrollen der membranständige Zelladhäsionsrezeptor zur Entstehung retinaler Venenverschlüsse beitragen könnte. Eine genauere Untersuchung dieses Sachverhaltes wäre beispielsweise durch die Etablierung von Tiermodellen möglich. In der Praxis ist jedoch zur Primärprophylaxe retinaler Venenverschlüsse ein schnell und nicht-invasiv

messbares Korrelat im Plasma wie das lösliche P-Selektin anwendungstauglicher, was den Hintergrund der vorliegenden Studie erklärt.

#### 5.4 Limitationen der Studie

Die Fallzahlplanung der RVO Studie sah ursprünglich eine Gesamtzahl von 92 Patienten vor und schloss alle Altersklassen an Patienten mit ein. Die P-Selektinspiegel wurden jedoch nur bei Patienten, die jünger als 65 Jahre alt waren bestimmt. Durch diese Altersselektion schrumpfte die Anzahl auf 46 Patienten und musste aufgrund fehlender P-Selektin-Werte um weitere 2 Patienten reduziert werden. Die Minimierung der Patientenzahl schwächt die wissenschaftliche Aussagekraft der verwendeten statistischen Tests ab und macht sich vor allem bei weiterer Aufteilung in die einzelnen Verschlusstypen bemerkbar. Das Ziel der Altersbegrenzung war eine Eingrenzung bestehender kardiovaskulärer Risikofaktoren im vorhandenen Patienten- und Kontrollkollektiv. Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen bereits einen eigenständigen Faktor für erhöhte Spiegel an löslichem P-Selektin im Plasma dar und können so zu einer Verfälschung der Werte beitragen [60]. Weiterhin ist die Suche nach neuen Risikofaktoren retinaler Venenverschlüsse gerade bei jüngeren Patienten interessant, da diese häufig noch nicht unter dem klassischen kardiovaskulären Risikoprofil venöser Verschlüsse der Netzhaut leiden [40]. Es bliebe daher die Überlegung für nachfolgende Studien, ein Patienten- und Kontrollkollektiv zu generieren, das – unabhängig vom Alter - weitestgehend frei von kardiovaskulären Erkrankungen ist. Dazu müsste bei der Rekrutierung eventuell auf niedergelassene Augenärzte zurückgegriffen werden, da gerade junge und körperlich gesunde Patienten mit wenig Symptomen, wie es häufig bei Venenastverschlüssen der Fall ist, vollständig ambulant behandelt werden.

Die Tatsache, dass der retinale Venenverschluss einen eher schleichenden Verlauf hat und die Patienten daher zum Teil erst Wochen nach Eintritt des Ereignisses den Arzt konsultieren macht eine unmittelbare Messung der P-Selektin-Plasmaspiegel bei Auftreten des venösen Verschluss oft nicht möglich. Ob dies Einfluss auf die ermittelten Plasmaspiegel hat bleibt unklar, sollte jedoch in Betracht gezogen werden. Weiterhin bleibt zu sagen, dass die Proben zur Bestimmung des P-Selektins in der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz abgenommen wurden und von hier aus für die Weiterverarbeitung zunächst fußläufig in das auf dem gleichen Campus liegende

Labor transportiert werden mussten. Obgleich der Transport unmittelbar an die Blutabnahme stattfand, erfolgte er jedoch ungekühlt und kann zu einem teilweisen Abbau des Proteins geführt haben. Für zukünftige Untersuchungen empfiehlt es sich daher den Transport der Blutproben auf Eis durchzuführen um so sicherzustellen dass das Plasmaprotein vollständig erhalten bleibt.

## 5.5 Ausblick

Das Verständnis von der Entstehung retinaler Venenverschlüsse hat sich in den letzten Jahren durch Ergebnisse aus verschiedenen Bereichen der Molekularbiologie, aber auch aus der klinischen Forschung stark verändert. Man weiß heutzutage, dass die Erkrankung auf einer multifaktoriellen Genese beruht und sowohl kardiovaskuläre, hämostaseologische und ophthalmologische Risikofaktoren mit einschließt [13, 27]. Trotz verschiedenster Therapieoptionen erleiden einige Patienten mitunter starke bleibende Beeinträchtigungen ihrer Sehfähigkeit, was die Suche nach weiteren Risikofaktoren zur Etablierung einer neuen präventiven Therapieform notwendig macht [14].

Der Zelladhäsionsrezeptor P-Selektin ist aufgrund seiner pathophysiologischen Eigenschaften im Prozess der Arteriosklerose [69, 71] und der venösen Thrombogenese [17, 18] diesbezüglich ein interessanter Kandidat. Seine lösliche Form ist sowohl bei kardiovaskulären Erkrankungen als auch nach thrombembolischen Ereignissen im Plasma erhöht [60, 61].

In der vorliegenden Arbeit wurden die Plasmaspiegel von löslichem P-Selektin bei retinalem Venenverschluss untersucht, wobei kein Unterschied zu den gesunden Kontroll-Probanden gefunden werden konnte und sich auch keine Dynamik der Werte im Verlauf zeigte. Es ließ sich daher keine Assoziation von P-Selektin mit retinalen Venenverschlüssen belegen. Die Studie zeigt sich jedoch durch das bestehende kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten und Kontrollen limitiert, da diese die P-Selektin-Plasmaspiegel mitbeeinflussen. Für zukünftige Studien wäre daher ein Patienten- und Kontrollkollektiv ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren zu empfehlen. Da dies im Klinikalltag sehr schwierig zu generieren ist, müsste gegebenenfalls eine Zusammenarbeit mit niedergelassenen Augenärzten erfolgen.

## 6 Zusammenfassung

Retinale Venenverschlüsse sind nach der diabetischen Retinopathie die häufigste Gefäßerkrankung der Netzhaut und eine der Hauptursachen für einen Sehverlust [2]. Mit einem Gipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr betrifft die Erkrankung vor allem die ältere Bevölkerungsschicht [4, 26]. Hier sind kardiovaskuläre Risikofaktoren prädisponierend [28]. Neuere Forschungsergebnisse zeigen zudem, dass auch hämostaseologische Risikofaktoren einen Beitrag zur Entstehung retinaler Venenverschlüsse leisten. Dies betrifft vor allem jüngere Patienten, die oft noch kein kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen [10-13]. Den Betroffenen stehen zahlreiche therapeutische Optionen zur Verfügung [7]. Insbesondere bei Patienten, die bereits zu Beginn eine deutliche Visusbeeinträchtigung aufweisen geht die Erkrankung jedoch mit starken bleibenden Beeinträchtigungen der Sehfähigkeit und damit erheblichen sozialen Konsequenzen einher [7]. Die Suche nach bisher noch nicht bekannten Risikofaktoren ist daher sehr wichtig, um eine neue effektive und präventive Therapieform zu etablieren.

Verschiedene Eigenschaften des Zelladhäsionsrezeptors P-Selektin machen dieses Protein auf der Suche nach neuen Risikofaktoren retinaler Venenverschlüsse interessant. So wurde mehrfach wissenschaftlich belegt, dass P-Selektin an der Entstehung thrombembolischer Ereignisse beteiligt ist und einen entscheidenden Beitrag im Krankheitsprozess der Arteriosklerose sowie der venösen Thrombogenese leistet [60]. Das im Plasma messbare Korrelat ist das lösliche P-Selektin [57]. Seine Plasmakonzentration ist bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren aber auch der tiefen Beinvenenthrombose erhöht [60]. Betrachtet man die mit erhöhten P-Selektin-Werten einhergehenden Erkrankungen so fällt auf, dass diese mit dem Risikoprofil venöser Verschlüsse der Netzhaut korrelieren. Es stellte sich daher für uns die Frage, ob der Zelladhäsionsrezeptor P-Selektin ein möglicher, noch nicht bekannter Risikofaktor für die Entstehung retinaler Venenverschlüsse ist.

Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurden in der vorliegenden Arbeit die Plasmaspiegel an löslichem P-Selektin bei Patienten mit retinalem Venenverschluss untersucht und mit den Werten gesunder Kontrollprobanden verglichen. Die Untersuchung erfolgte im Rahmen der RVO Studie. Dies ist eine monozentrische prospektive Fall-Kontroll-Studie, in die während des Rekrutierungszeitraums von März



2013 bis Oktober 2017 insgesamt 92 Patienten mit einem frischen, nicht länger als 60 Tage bestehenden retinalen Venenverschluss sowie eine gleiche Anzahl an nach Geburtsjahrgang und Geschlecht gematchten Kontrollen eingeschlossen wurden. Ausgehend von dem Gesamtkollektiv wurden insgesamt 44 Patienten sowie die gleiche Anzahl an Kontrollen für die vorliegende Arbeit berücksichtigt, die zum Zeitpunkt des Einschlusses jünger als 65 Jahre waren. Es wurden die P-Selektin-Plasmaspiegel bestimmt und überprüft, ob es signifikante Unterschiede der Werte zwischen Patienten und Kontrollen - auch unter Berücksichtigung der einzelnen Verschlusstypen - gibt. Ferner interessierte, ob sich eine Dynamik der Werte im Verlauf abzeichnet und dadurch eine Assoziation zu retinalen Venenverschlüssen aufgezeigt werden kann. Die Patienten wurden hierfür in einem Zeitraum von 4 bis 6 Wochen nach Studieneinschluss zu einer erneuten Blutabnahme in die Universitätsklinik Mainz einbestellt. In einer Nebenfragestellung wurde weiterhin der Einfluss kardiovaskulärer und hämostaseologischer Risikofaktoren auf den P-Selektin-Plasmaspiegel sowohl im Patienten- als auch im Kontrollkollektiv überprüft.

Zusammenfassend konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in den Plasmaspiegeln an löslichem P-Selektin zwischen den Patienten und Kontrollen festgestellt werden. Dies änderte sich auch bei Betrachtung der einzelnen Verschlusstypen nicht. Ferner waren keine Veränderungen der P-Selektin-Plasmaspiegel im Verlauf zu verzeichnen. Es zeigt sich einzig, dass mit steigenden P-Selektinwerten die Anzahl kardiovaskulärer und hämostaseologischer Risikofaktoren im Patienten- und Kontrollkollektiv zunimmt, wobei der AT-Mangel einen als signifikant einzustufenden Einfluss auf die P-Selektinspiegel oberhalb der 95. Perzentile hat.

In der vorliegenden Arbeit ließ sich somit keine Assoziation zwischen erhöhten P-Selektin-Plasmaspiegeln und retinalen Venenverschlüssen aufzeigen. Es muss jedoch bedacht werden, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren für sich bereits zu einer Erhöhung der P-Selektin-Plasmaspiegel führen, sodass diese das Ergebnis der vorliegenden Studie mitbeeinflussen. Für zukünftige Studien wäre daher die Generierung eines Patienten- und Kontrollkollektivs ohne bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren interessant. Da Patienten mit retinalem Venenverschluss oft ältere, kardiovaskulär vorerkrankte Menschen sind ist dies in der Praxis jedoch schwierig umzusetzen und erfordert gegebenenfalls die Zusammenarbeit mit niedergelassene Augenärzte, da gerade junge und körperlich gesunde Patienten mit wenig Symptomen oft vollständig ambulant behandelt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Wong, T.Y. and I.U. Scott, *Clinical practice. Retinal-vein occlusion*. N Engl J Med, 2010. **363**(22): p. 2135-44.
2. Ponto, K.A., et al., *Hypertension and multiple cardiovascular risk factors increase the risk for retinal vein occlusions: results from the Gutenberg Retinal Vein Occlusion Study*. J Hypertens, 2019. **37**(7): p. 1372-1383.
3. Feltgen, N. and A. Pielen, *[Retinal vein occlusion : Epidemiology, classification and clinical findings]*. Ophthalmologe, 2015. **112**(7): p. 607-18; quiz 619-20.
4. Rogers, S., et al., *The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia*. Ophthalmology, 2010. **117**(2): p. 313-9 e1.
5. Ehlers, J.P. and S. Fekrat, *Retinal vein occlusion: beyond the acute event*. Surv Ophthalmol, 2011. **56**(4): p. 281-99.
6. O'Mahoney, P.R., D.T. Wong, and J.G. Ray, *Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis*. Arch Ophthalmol, 2008. **126**(5): p. 692-9.
7. Rehak, M. and P. Wiedemann, *Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management*. J Thromb Haemost, 2010. **8**(9): p. 1886-94.
8. Beaumont, P.E. and H.K. Kang, *Cup-to-disc ratio, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in retinal venous occlusion*. Ophthalmology, 2002. **109**(2): p. 282-6.
9. Kolar, P., *Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data*. J Ophthalmol, 2014. **2014**: p. 724780.
10. Arsene, S., et al., *Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age*. Thromb Haemost, 2005. **94**(1): p. 101-6.
11. Kuhli, C., et al., *High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2002. **240**(3): p. 163-8.
12. Kuhli-Hattenbach, C., et al., *Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion*. Thromb Haemost, 2010. **103**(2): p. 299-305.
13. Mirshahi, A., et al., *Retinal vascular occlusions: an interdisciplinary challenge*. Dtsch Arztebl Int, 2008. **105**(26): p. 474-9.
14. Coscas, G., et al., *Management of retinal vein occlusion--consensus document*. Ophthalmologica, 2011. **226**(1): p. 4-28.
15. Wu, G., et al., *Detection of plasma alpha-granule membrane protein GMP-140 using radiolabeled monoclonal antibodies in thrombotic diseases*. Haemostasis, 1993. **23**(2): p. 121-8.
16. Blann, A.D., S.K. Nadar, and G.Y. Lip, *The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease*. Eur Heart J, 2003. **24**(24): p. 2166-79.
17. Cambien, B. and D.D. Wagner, *A new role in hemostasis for the adhesion receptor P-selectin*. Trends Mol Med, 2004. **10**(4): p. 179-86.
18. Furie, B. and B.C. Furie, *Role of platelet P-selectin and microparticle PSGL-1 in thrombus formation*. Trends Mol Med, 2004. **10**(4): p. 171-8.
19. Johnson-Tidey, R.R., et al., *Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying atherosclerotic plaques. Coexpression with intercellular adhesion molecule-1*. Am J Pathol, 1994. **144**(5): p. 952-61.

20. Hayreh, S.S., et al., *Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion*. Am J Ophthalmol, 2001. **131**(1): p. 61-77.
21. Sperduto, R.D., et al., *Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study*. Ophthalmology, 1998. **105**(5): p. 765-71.
22. Seidel, H., E. Stegemann, and C. Heiss, [*Cardiovascular and hemostaseological view of retinal vascular occlusions*]. Ophthalmologie, 2014. **111**(1): p. 23-30.
23. Wong, T.Y. and P. Mitchell, *The eye in hypertension*. Lancet, 2007. **369**(9559): p. 425-35.
24. Woo, S.C., G.Y. Lip, and P.L. Lip, *Associations of retinal artery occlusion and retinal vein occlusion to mortality, stroke, and myocardial infarction: a systematic review*. Eye (Lond), 2016. **30**(8): p. 1031-8.
25. Christoffersen, N.L. and M. Larsen, *Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion*. Ophthalmology, 1999. **106**(11): p. 2054-62.
26. Ponto, K.A., et al., *Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study*. J Thromb Haemost, 2015. **13**(7): p. 1254-63.
27. Kuhli-Hattenbach, C., et al., [*Thrombophilic and systemic risk factors in patients with retinal vein occlusion*]. Ophthalmologie, 2011. **108**(2): p. 104-10.
28. German Ophthalmological Society; Retinological Society; Professional Association of German Ophthalmologists. Hoerauf, H., Barzt-Schmidt, K.U., Betrarm, B., Bornfeld, N., Hansen, L.L., Heimann, H., Helbig, H., Kampik, A., Kirchhof, B., Lemmen, K.D., Pauleikoff D., Roider, J., *Statement of the German Ophthalmologists Society, the Retinological Society and the Professional Association of German Ophthalmologists on Therapy for Macula Oedema in Cases of Retinal Vein Occlusion*. Klin Monbl Augenheilkd, 2010. **227**(7): p. 542-56.
29. Feltgen, N. and A. Pielen, [*Retinal vein occlusion: Therapy of retinal vein occlusion*]. Ophthalmologie, 2015. **112**(8): p. 695-704; quiz 705-6.
30. McIntosh, R.L., et al., *Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review*. Ophthalmology, 2010. **117**(6): p. 1113-1123 e15.
31. Jefferies, P., R. Clemett, and T. Day, *An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions*. Aust N Z J Ophthalmol, 1993. **21**(4): p. 213-7.
32. Elman, M.J., et al., *The risk for systemic vascular diseases and mortality in patients with central retinal vein occlusion*. Ophthalmology, 1990. **97**(11): p. 1543-8.
33. Rath, E.Z., et al., *Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study*. Ophthalmology, 1992. **99**(4): p. 509-14.
34. Stem, M.S., et al., *A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion*. Ophthalmology, 2013. **120**(2): p. 362-70.
35. Kim, J., et al., *Retinal Vein Occlusion is Associated with Low Blood High-Density Lipoprotein Cholesterol: A Nationwide Cohort Study*. Am J Ophthalmol, 2019. **205**: p. 35-42.
36. Khan, Z., et al., *10-Year Framingham risk in patients with retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis*. Can J Ophthalmol, 2013. **48**(1): p. 40-45 e1.
37. Pesin, N., et al., *The role of occult hypertension in retinal vein occlusions and diabetic retinopathy*. Can J Ophthalmol, 2017. **52 Suppl 1**: p. S30-S33.
38. Janssen, M.C., et al., *Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors*. Thromb Haemost, 2005. **93**(6): p. 1021-6.

39. Marcucci, R., et al., *Retinal vein occlusions: a review for the internist*. Intern Emerg Med, 2011. **6**(4): p. 307-14.
40. Kuhli-Hattenbach, C., et al., *[Multiple thrombophilic risk markers in patients precedes 65 years of age with retinal vein occlusion]*. Ophthalmologie, 2017. **114**(12): p. 1149-1154.
41. Fegan, C.D., *Central retinal vein occlusion and thrombophilia*. Eye (Lond), 2002. **16**(1): p. 98-106.
42. Rehak, M., et al., *The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors*. Can J Ophthalmol, 2010. **45**(2): p. 171-5.
43. Rehak, M., et al., *The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis*. Thromb Haemost, 2008. **99**(5): p. 925-9.
44. Kuhli, C., et al., *Factor XII deficiency: a thrombophilic risk factor for retinal vein occlusion*. Am J Ophthalmol, 2004. **137**(3): p. 459-64.
45. Bucciarelli, P., et al., *Thrombophilic and cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion*. Eur J Intern Med, 2017. **44**: p. 44-48.
46. Dong, N., B. Xu, and X. Tang, *Plasma homocysteine concentrations in acute and convalescent changes of central retinal vein occlusion in a Chinese population*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014. **55**(7): p. 4057-62.
47. Bashshur, Z.F., et al., *Anticardiolipin antibodies in patients with retinal vein occlusion and no risk factors: a prospective study*. Retina, 2003. **23**(4): p. 486-90.
48. Bandello, F., et al., *Hypercoagulability and high lipoprotein(a) levels in patients with central retinal vein occlusion*. Thromb Haemost, 1994. **72**(1): p. 39-43.
49. Sofi, F., et al., *High lipoprotein (a) levels are associated with an increased risk of retinal vein occlusion*. Atherosclerosis, 2010. **210**(1): p. 278-81.
50. Grassi, P., et al., *Central retinal vein occlusion associated with high blood levels of lipoprotein (a): Is lipoprotein (a) a reliable marker for identification of predisposed individuals?* Saudi J Ophthalmol, 2016. **30**(4): p. 250-252.
51. Kuhli-Hattenbach, C., et al., *[Prevalence of Elevated Lipoprotein (a) Levels in Patients < 60 Years of Age with Retinal Vein Occlusion]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2018. **235**(1): p. 81-86.
52. Amiral, J., et al., *Anti-phospholipid syndrome: Current opinion on mechanisms involved, laboratory characterization and diagnostic aspects*. Transfus Apher Sci, 2017. **56**(4): p. 612-625.
53. Ziaei, M., M.A. Elgohary, and F.D. Bremner, *Bilateral central retinal vein occlusion in multiple myeloma*. Can J Ophthalmol, 2013. **48**(2): p. e24-5.
54. Chen, H.C., et al., *Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion*. Br J Ophthalmol, 1998. **82**(2): p. 162-7.
55. Wolf, S., et al., *Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year results of a prospective randomized study*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1994. **232**(1): p. 33-9.
56. Greiner, K.H. and G.E. Lang, *[Risk-adapted management of central vein occlusions]*. Ophthalmologie, 1999. **96**(11): p. 736-40.
57. Kappelmayer, J., et al., *The emerging value of P-selectin as a disease marker*. Clin Chem Lab Med, 2004. **42**(5): p. 475-86.
58. Chen, M. and J.G. Geng, *P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2006. **54**(2): p. 75-84.

59. McEver, R.P., *Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall*. Cardiovasc Res, 2015. **107**(3): p. 331-9.
60. Panicker, S.R., et al., *Circulating soluble P-selectin must dimerize to promote inflammation and coagulation in mice*. Blood, 2017. **130**(2): p. 181-191.
61. Schurmann, G., [*Cell adhesion. Molecular principles and initial implications for surgery*]. Chirurg, 1997. **68**(5): p. 477-87.
62. Zarbock, A., et al., *Leukocyte ligands for endothelial selectins: specialized glycoconjugates that mediate rolling and signaling under flow*. Blood, 2011. **118**(26): p. 6743-51.
63. McEver, R.P. and C. Zhu, *Rolling cell adhesion*. Annu Rev Cell Dev Biol, 2010. **26**: p. 363-96.
64. Glass, C.K. and J.L. Witztum, *Atherosclerosis. the road ahead*. Cell, 2001. **104**(4): p. 503-16.
65. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 868-74.
66. Tanner, F.C., et al., [*Gene therapy in heart diseases*]. Schweiz Med Wochenschr, 1999. **129**(46): p. 1784-91.
67. Ross, R., *Atherosclerosis is an inflammatory disease*. Am Heart J, 1999. **138**(5 Pt 2): p. S419-20.
68. Böcker W., D.H., Heitz P. U., *Pathologie*. Urban & Fischer Verlag 2001. **2. Auflage**: p. 465 - 479.
69. Dong, Z.M., A.A. Brown, and D.D. Wagner, *Prominent role of P-selectin in the development of advanced atherosclerosis in ApoE-deficient mice*. Circulation, 2000. **101**(19): p. 2290-5.
70. Woollard, K.J. and J. Chin-Dusting, *Therapeutic targeting of p-selectin in atherosclerosis*. Inflamm Allergy Drug Targets, 2007. **6**(1): p. 69-74.
71. Johnson, R.C., et al., *Absence of P-selectin delays fatty streak formation in mice*. J Clin Invest, 1997. **99**(5): p. 1037-43.
72. Ridker, P.M., J.E. Buring, and N. Rifai, *Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events*. Circulation, 2001. **103**(4): p. 491-5.
73. Drake, T.A., J.H. Morrissey, and T.S. Edgington, *Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis*. Am J Pathol, 1989. **134**(5): p. 1087-97.
74. Monroe, D.M. and M. Hoffman, *What does it take to make the perfect clot?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. **26**(1): p. 41-8.
75. Versteeg, H.H., et al., *New fundamentals in hemostasis*. Physiol Rev, 2013. **93**(1): p. 327-58.
76. Falati, S., et al., *Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin*. J Exp Med, 2003. **197**(11): p. 1585-98.
77. Anghel, L., et al., *From Classical Laboratory Parameters to Novel Biomarkers for the Diagnosis of Venous Thrombosis*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(6).
78. Jamaly, S., et al., *Elevated plasma levels of P-selectin glycoprotein ligand-1-positive microvesicles in patients with unprovoked venous thromboembolism*. J Thromb Haemost, 2018.
79. Klein, R., et al., *The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study*. Arch Ophthalmol, 2008. **126**(4): p. 513-8.
80. Wild, P.S., et al., [*The Gutenberg Health Study*]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(6-7): p. 824-9.

81. Ponto, K.A., et al., *Prevalence of diabetic retinopathy in screening-detected diabetes mellitus: results from the Gutenberg Health Study (GHS)*. *Diabetologia*, 2016. **59**(9): p. 1913-9.
82. Mirshahi, A., et al., *[Ophthalmological aspects of the Gutenberg Health Study (GHS): an interdisciplinary prospective population-based cohort study]*. *Ophthalmologie*, 2013. **110**(3): p. 210-7.
83. Mirshahi, A., et al., *Myopia and level of education: results from the Gutenberg Health Study*. *Ophthalmology*, 2014. **121**(10): p. 2047-52.
84. R. A. Goldsby, T.J.K., B.A. Osborne, J. Kuby, *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*. *Immunology*, 2003. **5**. **Auflage**: p. 148-150.
85. Tekeli, O., E. Gursel, and H. Buyurgan, *Protein C, protein S and antithrombin III deficiencies in retinal vein occlusion*. *Acta Ophthalmol Scand*, 1999. **77**(6): p. 628-30.
86. Poort, S.R., et al., *A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis*. *Blood*, 1996. **88**(10): p. 3698-703.
87. Cheung, N., et al., *Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008. **49**(10): p. 4297-302.
88. Cugati, S., et al., *Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study*. *Arch Ophthalmol*, 2006. **124**(5): p. 726-32.
89. Rim, T.H., et al., *Association between retinal vein occlusion and risk of heart failure: A 12-year nationwide cohort study*. *Int J Cardiol*, 2016. **217**: p. 122-7.
90. Tsaloumas, M.D., et al., *Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion*. *Eye (Lond)*, 2000. **14**(Pt 6): p. 821-7.
91. Bertelsen, M., et al., *Comorbidity in patients with branch retinal vein occlusion: case-control study*. *BMJ*, 2012. **345**: p. e7885.
92. Glueck, C.J., et al., *Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion*. *Arch Ophthalmol*, 1999. **117**(1): p. 43-9.
93. Gottlieb, J.L., et al., *Activated protein C resistance, factor V Leiden, and central retinal vein occlusion in young adults*. *Arch Ophthalmol*, 1998. **116**(5): p. 577-9.
94. Graham, S.L., et al., *Activated protein C resistance--low incidence in glaucomatous optic disc haemorrhage and central retinal vein occlusion*. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1996. **24**(3): p. 199-205.
95. Kruger, K. and I. Witt, *[Inhibitors of blood coagulation in vascular occlusion of the retina and optic nerve]*. *Fortschr Ophthalmol*, 1990. **87**(2): p. 178-81.
96. Hayreh, S.S., M.B. Zimmerman, and P. Podhajsky, *Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics*. *Am J Ophthalmol*, 1994. **117**(4): p. 429-41.
97. Martin, S.C., et al., *Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion*. *Br J Ophthalmol*, 2002. **86**(7): p. 774-6.
98. Fong, A.C. and H. Schatz, *Central retinal vein occlusion in young adults*. *Surv Ophthalmol*, 1993. **37**(6): p. 393-417.
99. *Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group*. *Am J Ophthalmol*, 1993. **116**(3): p. 286-96.
100. Appiah, A.P. and C.L. Trempe, *Differences in contributory factors among hemicentral, central, and branch retinal vein occlusions*. *Ophthalmology*, 1989. **96**(3): p. 364-6.
101. Blann, A.D., W.M. Noteboom, and F.R. Rosendaal, *Increased soluble P-selectin levels following deep venous thrombosis: cause or effect?* *Br J Haematol*, 2000. **108**(1): p. 191-3.

102. Ramacciotti, E., et al., *Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis*. Clin Appl Thromb Hemost, 2011. **17**(4): p. 425-31.
103. Smith, A., et al., *Changes in the levels of soluble adhesion molecules and coagulation factors in patients with deep vein thrombosis*. Thromb Haemost, 1999. **82**(6): p. 1593-9.
104. Lip, G.Y., et al., *Soluble adhesion molecule P-selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis? A preliminary report*. J Hypertens, 1995. **13**(12 Pt 2): p. 1674-8.
105. Jilma, B., et al., *Elevated circulating P-selectin in insulin dependent diabetes mellitus*. Thromb Haemost, 1996. **76**(3): p. 328-32.
106. Davi, G., et al., *Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients*. Circulation, 1998. **97**(10): p. 953-7.
107. Ferroni, P., et al., *Soluble P-selectin and proinflammatory cytokines in patients with polygenic type IIa hypercholesterolemia*. Haemostasis, 1999. **29**(5): p. 277-85.
108. Bielinski, S.J., et al., *P-selectin and subclinical and clinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Atherosclerosis, 2015. **240**(1): p. 3-9.
109. Blann, A.D., et al., *von Willebrand factor, soluble P-selectin, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in atherosclerosis*. Thromb Haemost, 1995. **74**(2): p. 626-30.
110. Gurbel, P.A., et al., *Relation of soluble and platelet P-selectin to early outcome in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic therapy*. Am J Cardiol, 2001. **87**(6): p. 774-7, A7.
111. Almohaidi, A.M.S., *Association among P-selectin, Blood system ABO and Family history in the sera of Iraqi Arab females patients with Diabetes Mellitus type II with Hypertension*. BAOJ Diabetes, 2015. **1**(1): p. 1 -5.
112. Hansson, G.K. and A. Hermansson, *The immune system in atherosclerosis*. Nat Immunol, 2011. **12**(3): p. 204-12.
113. Strauer, B.E., G. Ott, and C.M. Schannwell, *[Arterial hypertension: widespread disease and cardiovascular risk-factor. Third Expert Forum in Cardiology, Berlin, 22-24 July 2007]*. Internist (Berl), 2007. **48**(12): p. 1453-7.
114. Lehnert, H. and M. Reincke, *[Obesity: an increasing problem]*. Internist (Berl), 2015. **56**(2): p. 109-10.
115. Papalambros, E., et al., *P-selectin and antibodies against heparin-platelet factor 4 in patients with venous or arterial diseases after a 7-day heparin treatment*. J Am Coll Surg, 2004. **199**(1): p. 69-77.
116. Hossam Hodeib, A.G., Nagat S. El-Shmaa, Ahmed Esam, Mohamed Hantera, *Soluble P-Selectin as a diagnostic and prognostic Biomarker in recurrent unprovoked Venous Thromboembolism*. International Journal of Medicine an Pharamceutical Sciences, 2016. **6**(2): p. 35-42.
117. Marquardt, L., et al., *Course of platelet activation markers after ischemic stroke*. Stroke, 2002. **33**(11): p. 2570-4.

## **Danksagung**



## Lebenslauf

---

Nikola Rieser

Humanmedizinerin und Diplom-Oecotrophologin

geboren am 15.12.1980 in Worms

ledig

## Berufliche Erfahrungen

---

seit 08/2017

### **Zentralklinikum Augsburg**

Seit 04/2019 Assistenzärztin in der 4. Medizinischen Klinik,  
Klinik für

08/2017 – 03/2019 Assistenzärztin in der 3. Medizinischen Klinik,  
Klinik für Gastroenterologie

01/2017 – 07/2017

### **Reha Zentrum Worms**

Ärztliche Betreuung der Koronarsportgruppe

04/2016 – 06/2017

### **Klinikum Worms**

Assistenzärztin in der Abteilung Innere Medizin II, Klinik für  
Gastroenterologie, Hepatologie, Diabetologie und Onkologie

05/2011 – 10/2013

### **Universitätsmedizin, Mainz**

Pflegehelferin im Bereich Ophthalmologie

03/2008 – 05/2008

### **Sanofi Pasteur MSD**

Praktikantin im Bereich klinische Forschung und Arzneimittelsicherheit

12/2007 – 05/2008

### **Mibeg-Institut Köln**

Weiterbildung Klinische Forschung/CRA/Data Manager

05/2007 – 09/2007    **Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg**  
Naturwissenschaftliche Doktorandin (Ph.D.- Programm), Abteilung  
Molekulare Stoffwechselkontrolle

## **Praktisches Jahr**

---

11/2014-03/2015    **Universitätsmedizin, Mainz**  
Chirurgie-Tertial  
Abteilungen: Unfallchirurgie, Allgemeinchirurgie

03/2015-05/2015    **Universitätsmedizin, Köln**  
Wahlfach-Tertial, 1. Teil  
Abteilung: Orthopädie

05/2015-06/2015    **Klinikum Worms**  
Wahlfach-Tertial, 2. Teil  
Abteilung: Orthopädie

07/2015-10/2015    **Klinikum Worms**  
Innere Medizin-Tertial  
Abteilungen: Gastroenterologie, Kardiologie

## **Studienbegleitende Famulaturen**

---

Praxisfamulatur: **Universitätsmedizin Mainz**  
Unfallchirurgische Ambulanz

Klinikfamulatur: **Klinikum Worms**  
Kardiologie

Klinikamulatur: **Rheinessen-Fachklinik Alzey**  
Psychiatrie

Klinikamulatur: **Universitätsmedizin, Mainz**  
Pädiatrie

## **Hochschulstudium**

---

10/2008 – 11/2015 **Johannes Gutenberg-Universität, Mainz**  
Studium der Humanmedizin  
Staatsexamen

03/2005 – 01/2006 **Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg**  
Abteilung Molekulare Stoffwechselkontrolle  
Diplomarbeit

04/2001 – 10/2006 **Justus-Liebig-Universität, Gießen**  
Studium der Oecotrophologie  
Diplom

## **Schulbildung**

---

08/1991 – 06/2000 **Eleonoren-Gymnasium, Worms**  
Abitur

