

## Retinale Verschlüsse

### AAD Kurs: Hansen, Hattenbach & Wolf:

## Notwendige Diagnostik und Auswahl der adäquaten Therapie bei Gefäßverschlüssen des Auges

Thema sind primäre arterielle und venöse Gefäßverschlüsse der hinteren Augenabschnitte: retinale Venen- und Arterienverschlüsse sowie die anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION). Unter diesen Verschlüssen kommen die venösen mit etwa 60% aller Fälle am häufigsten vor. Der Rest verteilt sich etwa zu gleichen Anteilen auf arterielle Verschlüsse der Retina und des Sehnerven.

Allen primären Gefäßverschlüssen liegt in der Regel ein multifaktorielles Geschehen zugrunde, dessen wesentliche Komponenten in der Schädigung des Gefäßendothels, der Verlangsamung der Blutströmungsgeschwindigkeit sowie einer vermehrten Gerinnungsneigung bestehen (Virchow-Trias). Diese Komponenten werden wiederum durch eine Vielzahl von lokalen und systemischen Veränderungen und Risikofaktoren beeinflusst (Rauchen, kardiovaskuläre Erkrankungen etc.). Die thromboembolischen Ereignisse entstehen meist an typischen Prädilektionsstellen wie arteriovenösen Kreuzungsstellen (Venenastverschlüsse) oder im Bereich der Lamina cribrosa (Zentralarterienverschluss, Zentralvenenverschluss).

### Anteriore ischämische Optikusneuropathie

Pathogenese, Klinik. Bei der nichtarteriitischen, eher arteriosklerotischen Form (NAION) werden Verschlüsse der kleinen Arteriolen vermutet, die vom Zinn-Hallerschen Gefäßkranz ausgehen. Hierdurch kommt es meist zu einer segmentalen Infarzierung der Papille mit Schwellung. Typischerweise findet man bei der arteriosklerotischen AION horizontale Gesichtsfeldausfälle. Das Ausmaß der Visusreduktion ist variabel. Bei der arteriitischen AION (Arteriitis temporalis, M. Horton) kommt es zum Verschluss der Arteriolen auf dem Boden einer Riesenzellarteriitis. Hierbei ist meist der gesamte Sehnervenkopf infarziert und die Sehschärfe ist stärker herabgesetzt als bei der NAION. Typischerweise sind bei der arteriitischen AION die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG >50 mm/h), das C-reaktive Protein (CRP) und andere Akutphaseproteine (z.B. Fibrinogen) stark erhöht.

Diagnostik. Gesichtsfeld, Blutsenkung, CRP, Fibrinogen, evtl. Arterienbiopsie.

Therapie. Für die NAION gibt es keine durch klinische Studien sicher nachgewiesene funktionsverbessernde Therapie. Jedoch werden Erfolge durch Hämodilution (s.u.) in kleinen nicht randomisierten Studien berichtet. Eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (100mg/d) zur sekundären Prophylaxe weiterer Gefäßverschlüsse sollte erwogen werden. Bei Verdacht auf eine Arteriitis temporalis ist eine sofortige hochdosierte Steroidtherapie (500 – 1000 mg/d Prednison) indiziert. Innerhalb von 3 Tagen sollte anschließend eine Biopsie der Arteria temporalis durchgeführt werden, um die Diagnose der Riesenzellarteriitis zu sichern. Die Steroidtherapie sollte nach Normalisierung der Blutsenkungsgeschwindigkeit reduziert und unter Kontrolle der Blutsenkungsgeschwindigkeit langfristig (mindestens 1 Jahr) fortgeführt werden.

### Retinale arterielle Gefäßverschlüsse

Pathogenese, Klinik. Retinale Arterienverschlüsse treten auf (1) in Folge von Embolien (atheromatöse Plaques der A. carotis, Herzvitien oder Vorhofthromben bei Rhythmusstörungen) oder (2) durch Thrombosen der Arteria centralis retinae oder eines ihrer Äste (Störung des Zusammenspiels von blutgerinnungshemmenden und -fördernden Mechanismen durch den Mangel oder Überschuss eines oder mehrerer Faktoren). Selten können auch entzündliche Gefäßerkrankungen, insbesondere die Arteriitis temporalis, zum Gefäßverschluss führen. Als Folge eines arteriellen Gefäßverschlusses kommt es zu einem sofortigen Visusverlust mit einem intrazellulärem Ödem der Retinazellen. Nach einer Verschlussdauer von ein bis zwei Stunden ist die Neuroretina irreversibel geschädigt. Jedoch sind retinale Arterienverschlüsse häufig inkomplett, so daß eine Restdurchblutung besteht, welche die Überlebenszeit der Netzhaut verlängern kann.

Diagnostik. Nach Hauptrisikofaktoren fahnden: arterielle Hypertension, Herzvitien, Rhythmusstörungen (Herzecho?), Carotisstenose (Doppersonographie), Hypercholesterinämie und Nikotinabusus. Evtl. Gerinnungsdiagnostik [Faktor V Mutation (APC-Resistenz), Protein C, Protein S, Antithrombin 3, Antiphospholipid-Antikörper] bei jüngeren Patienten ohne Risikofaktoren.

Therapie. Eine Behandlung sollte innerhalb von höchstens 24 Stunden eingeleitet werden, da später mit einer Funktionsverbesserung durch eine Therapie nicht mehr zu rechnen ist. Eine schnelle Verbesserung der retinalen Perfusion läßt sich durch Erhöhung des Perfusionsdruckes (Senkung des Augeninnendruckes durch Bulbusmassage, Azetazolamid) oder/und Hämodilution (s.u.) erreichen. Eine Erhöhung des O<sub>2</sub>-Partialdruckes (hyperbare O<sub>2</sub>-Beatmung) wäre theoretisch sinnvoll. Ein Nutzen all dieser nicht oder wenig invasiven Maßnahmen ist jedoch nicht belegt.

Als ursächliche Therapie kommt eine Fibrinolyse (s.u.) in Frage. Diese kann systemisch oder in spezialisierten Zentren lokal im Bereich der A. ophthalmica durch einen Mikrokatheter durchgeführt werden. Jedoch sollten zwischen Verschluss und Therapiebeginn nicht mehr als 6–20 Stunden verstreichen. Nach den Ergebnissen der vorliegenden (nicht-randomisierten) Studien zur Lysetherapie arterieller retinaler Gefäßverschlüsse kann in etwa einem Drittel der Fälle (27–47%) eine deutliche Verbesserung der zentralen Sehschärfe erreicht werden (Schmidt 1992, 1999; Hattenbach 1998; Richard 1999). Bei Kontraindikationen (s.u.) kann eine Hämodilutionstherapie erwogen werden. Eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (100mg/d) zur sekundären Prophylaxe weiterer Gefäßverschlüsse sollte erwogen werden. Seit Mitte 2002 wird durch die randomisierte, kontrollierte prospektive EAGLE-Studie\* die Wirksamkeit der lokalen Mikrokatheterlyse geprüft.

## Retinale Venenverschlüsse

Pathogenese, Klinik. Der retinale Venenverschluss kommt durch eine Abflussstörung an anatomischen Engstellen (AV-Kreuzung, Lamina cribrosa) wahrscheinlich als Folge einer partiellen Thrombose zustande. Die Abflussstörung selbst kann durch ein nächtliches Absinken des arteriellen Blutdruckes bei gleichzeitigem Anstieg des zentralvenösen Druckes im Liegen ausgelöst werden. Die eigentlichen Ursachen sind nicht bekannt, jedoch kann man einige Risikofaktoren ausmachen. Hierzu zählen vor allen Dingen kardiovask. Risikofaktoren (arterielle Hypertension, Arteriosklerose, Diabetes mell.) aber auch ein erhöhter Augendruck. An messbaren Faktoren findet sich auch eine leicht erhöhte Blutviskosität im Vergleich zur Normalbevölkerung. In einem Teil der Fälle kann, insbesondere in der Gruppe der jüngeren Patienten mit (venösem) retinalem Gefäßverschluss, eine Thrombophilie aufgrund genetischer oder erworbener Defekte des Blutgerinnungssystems (z.B. Resistenz gegen aktiviertes Protein C) nachgewiesen werden (s. Merkblatt zur Gerinnungsdiagnostik bei retinalen Gefäßverschlüssen).

Als Folge der Abflussstörung kommt es zu einer geringen bis starken Visuseinschränkung ohne Gesichtsfeldverlust, die meist morgens entdeckt wird und sich häufig im Laufe des Tages bessert. Im weiteren Verlauf sind erhebliche Unterschiede zu beobachten, je nach Ausdehnung und Ischämiegrad. Besonders bei ausgedehnten Kapillarverschlussgebieten kann es zu neovaskulären Komplikationen kommen, die bis zur schmerzhaften Erblindung führen.

Diagnostik. Ausschluss assoziierter Erkrankungen (Tab.1). Relativer Pupillenafferenzdefekt (RAPD), Fluoreszenzangiographie (Kapillarverschlussgebiete, Passagezeiten). Eine Gerinnungsdiagnostik (Faktor V Mangel, Protein C, Protein S, Antithrombin III, Antiphospholipid-Antikörper) ist nur bei jüngeren Patienten ohne Risikofaktoren oder bei multiplen Venenastverschlüssen sinnvoll.

Tabelle 1: Assoziierte Erkrankungen und Faktoren des Zentralvenenverschlusses

|  |  |
|--|--|
| <b>Kardiovaskuläre Erkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriosklerose • Arterielle Hypertonie • Diabetes mellitus • Kardiovask. Risikofaktoren • Erhöhung der Blutviskosität</li> </ul> | <b>Hämatologische Erkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyzythämie • Leukämie • Dys-, Paraproteinämien • Hämoglobinopathien • Thrombophilie</li> </ul> |
| <b>Entzündungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• retinale Phlebitis • retinale Vaskulitis</li> </ul>   | <b>Immunerkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kollagenosen • generalisierte Vaskulitis</li> </ul>  |
| <b>Lokale Faktoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glaukom • arteriovenöse Malformationen • Trauma ?</li> </ul>   | <b>Medikamente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrazeptiva?</li> </ul>  |

T herapeutische Ansatzpunkte ergeben sich demnach aus der Senkung von Risikofaktoren, der Fibrinolyse oder Gerinnungshemmung sowie aus der Viskositätssenkung durch Hämodilution. Das Therapieziel muß dabei sein, die Sehschärfe zu verbessern oder zu erhalten und die schweren Komplikationen (persistierendes zystoides Makulaödem, Neovaskularisationsglaukom) durch eine zusätzliche Lasertherapie zu verhindern.

Therapie des frischen Venenverschlusses. Eine Verbesserung der Sehschärfe lässt sich am besten bei Therapiebeginn spätestens innerhalb der ersten 4–8 Wochen erreichen. Für die Hämodilution (s. Hansen 1994, Chen 1998, Glacet Bernard 01) und die Gabe von Toxerutin (Glacet-Bernard 1994) wurde durch random. Studien eine bessere Prognose belegt. Durch die Behandlung mit Hämodilution kann der Anteil der Patienten, die eine Visusverbesserung erfahren, etwa verdoppelt werden. Für die Thrombolysen liegen bislang noch keine Daten aus randomisierten Studien vor. Die Ergebnisse einer noch nicht publizierten aktuellen prospektiven randomisierten Studie zur Therapie frischer ischämischer Zentralvenen- und Venenastverschlüsse weisen jedoch auf einen deutlichen Vorteil der Thrombolysetherapie im Vergleich zur Hämodilution hin. Diese Beobachtung bestätigt die Ergebnisse früherer nicht-randomisierter Untersuchungen, die nach Thrombolysetherapie eine Besserung in etwa 40% der Fälle ergaben (Hattenbach et al. 1999). Durch den Einsatz eines niedrigdosierten Therapieschemas (50 mg rt-PA) kann auch das potentielle Risiko von Blutungen reduziert werden. Dennoch wird sich die Anwendung der Thrombolysen aufgrund häufig vorliegender Kontraindikationen weiterhin auf streng selektierte Fälle beschränken (s. Checkliste zur Thrombolysetherapie bei retinalen Gefäßverschlüssen).

Die Schaffung von Umgehungskreisläufen mit dem Laser bei ZVV (McAllister et al 1995) hat sich nicht durchsetzen können. Die **chirurgische Therapie retinaler Venenverschlüsse** (vgl. Dithmar et al., 2003; Feltgen et al. 2004 {PDF}) wie Durchtrennung des Skleralringes im Sehnervenkopf, retinale Venenkannulierung mit rtPA-Lyse (ZVV) stehen immer noch in der Erprobung. Die Dissektion von arteriovenösen Kreuzungen bei VAV scheint die Visusprognose zu verbessern (Mester 01), eine randomisierte multizentrische Studie wird gerade begonnen.

Therapie der Komplikationen bei Venenverschlüssen erfolgt im wesentlichen durch Laserkoagulation. Da es sich hier um destruirende Massnahmen handelt, muss die Indikation sehr sorgfältig gestellt werden. Von besonderer Bedeutung ist das rechtzeitige Erkennen des ischämischen Zentralvenenverschlusses (Tab.2).

Tabelle 2: Wichtige Parameter zum Erkennen eines ischämischen Zentralvenenverschlusses. Wertigkeit: • mäßig, •• stark, ••• beweisend.

| Untersuchung                  | Befund  | Wertigkeit |
|-------------------------------|---|------------|
| Spaltlampe                    | Rubeosis iridis   | •••        |
| Fundus                        | # 10 Cotton-wool-Flecke dunkle fächerige Blutungen                  | •••        |
| Sehschärfe                    | # 0,1   | •          |
| Relat. Afferenzdefekt Pupille | deutlich (# 0,7 log Einheiten)                                      | ••         |
| Fluoreszenzangiographie       | # 10 PD Kapillarverschlussgebiet maximale venöse Füllungszeit # 20s | •••        |
| Gesichtsfeld                  | diffuse Schwellenerhöhung   | •          |
| Blitz-ERG                     | erniedrigte b-Amplitude reduziertes b/a Amplitudenverhältnis        | ••••       |

## Hämodilutionsbehandlung

### Behandlungsprotokoll der Hämodilution

Einleitung der Hämodilution mit einem Aderlaß von 500 ml (HKT #42) oder 250 ml Venenblut (HKT < 42%) bei gleichzeitiger Infusion von 600 bzw. 300ml Hydroxyäthylstärke [(HAES, MW 200.000, Subst.grad 0,5, 10%ige Lösung (HAES-steril®)]. Der Aderlaß und die Infusion erfolgen gleichzeitig über zwei Zugänge innerhalb von ca. 30 Minuten. Das Venenblut wird dabei über ein steriles, pyrogenfreies Schlauchsystem in einen Plasmapheresebeutel geleitet (z.B. Biopack P Doppelbeutel, Firma Biotest, Frankfurt /Main) oder verworfen.

Wiederholung der isovolämischen Hämodilution am nächsten oder übernächsten Tag. Die Menge des Aderlasses richtet sich dabei nach dem Ausmaß der ersten Hämatokritabsenkung und dem Befinden des Patienten. Die Behandlung wird solange wiederholt, bis der Zielhämatokrit von 33–37% erreicht ist.

Die Fortsetzung der Hämodilutionsbehandlung erfolgt nun in der gleichen Weise 1x wöchentlich immer nur dann, wenn der Zielhämatokrit (zB: 35) um mindestens 2 Punkte überschritten ist (zB.: 37). Die Dauer der gesamten Hämodilutionsbehandlung erstreckt sich damit über 5 bis 6 Wochen.

Der Patient bzw. dessen Hausarzt werden darüber informiert, daß sich der Patient durch die Behandlung in einer Eisenmangelanämie befindet und eine Therapie derselben in den nachfolgenden 6 Wochen bei Ausbleiben eines Wiederanstieges des Hämatokrit unterlassen werden soll. Übermäßige körperliche Anstrengungen sollen während dieser Zeit vermieden werden.

### Einschlusskriterien zur Hämodilution

- Alle Patienten mit einem frischen retinalen Venenverschluss bei einer Symptombdauer von weniger als 4, höchstens 8 Wochen.
- Das Alter der Patienten sollte in der Regel nicht über 80 liegen.
- Es werden sowohl ischämische als auch nichtischämische retinale Venenverschlüsse behandelt.
- Arterielle Verschlüsse nur bei letztem Auge versuchen.

### Ausschlussgründe

- Patienten mit manifester Herzinsuffizienz trotz Behandlung mit Digitalis, respiratorischer Insuffizienz infolge restriktiver oder obstruktiver Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz.
- Anämie mit einem Hämatokrit # 38%, Thrombozytose # 450x 109/l.
- kleinere Makulavenenastverschlüsse wegen guter Spontanprognose.

## Behandlungsschema der Komplikationen bei Venenverschlüssen (Freiburg)

Patienten mit ischämischem ZVV werden im Allgemeinen nicht vor der Dreimonatsuntersuchung panretinal photokoaguliert. Eine Ausnahme bilden solche Patienten, bei denen in dieser Zeit bereits eine Rubeosis iridis auftritt. Hier ist bei Auftreten der Rubeosis iridis sofort eine panretinale Photokoagulation durchzuführen. Anzustreben ist die Koagulation einer Fläche von etwa 30–50% (1250–2000 Laserherde á 600µm, 1800–2500 Laserherde á 500µm). Alle anderen ischämischen RVV werden nach dem dritten Monat oder, wenn das Bild sich im Verlauf der Erkrankung ändert, nach dem 6. Monat photokoaguliert.

| Prophylaxe neovaskulärer Komplikationen        |  |               |
|--|--|---------------|
| Ischämischer ZVV                               | panretinale Laserung                                       | 2.–12. Woche  |
| Ischämischer VAV                               | Flächenkoagulation   | 6.–12. Woche  |
| Persistierendes zystoides Maculaödem           |  |               |
| VAV  | zentrale Laserung  | 3.–6. Monat   |
| ZVV  | Grid?  | nein          |
| Rubeosis iridis, retinale Neovaskularisationen |  |               |
| ZVV, VAV                                       | Ergänzung der Flächenkoagulation                           | bei Auftreten |
| ZVV mit Neovaskularisationsglaukom             | Periphere retinale Kryokoagulation<br>Zyklokryokoagulation | bei Auftreten |

## Niedrigdosierte Lysetherapie bei retinalen Verschlüssen (Frankfurt)

Basis Die Anwendung fibrinolytisch wirksamer Substanzen wie Streptokinase, Urokinase oder rt-PA (rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator) erscheint aus pathophysiologischer Sicht für die Behandlung arterieller oder venöser retinaler Gefäßverschlüsse prinzipiell geeignet. Neben der systemischen Gabe von Fibrinolytika (Streptokinase, rt-PA 70–100 mg oder niedrigdosiert 50 mg) kommen auch lokale Thrombolyse zur Anwendung. Dabei wurden 200.000–1300.000 IU Urokinase bzw. 40–80 mg rt-PA über einen am Abgang der A. ophthalmica plazierten Mikrokatheter gegeben. Leider wird die Zahl der für eine solche Therapie geeigneten Patienten aufgrund des hämorrhagischen Risikos der Thrombolyse durch zahlreiche Kontraindikationen (s.u)

beträchtlich reduziert (Bertram et al. 1991). Für jede Form der Lysetherapie retinaler Gefäßverschlüsse empfiehlt sich neben der strengen Berücksichtigung von Kontraindikationen einschließlich einer "Altersgrenze" (>70 J. Schlaganfall-Rate erhöht) auch die Verwendung einer niedrigen Dosierung zur Minimierung des Blutungsrisikos. Zusätzlich sollten bei der Indikationsstellung die Schwere des Krankheitsbildes (z.B. Vorliegen einer deutlichen Visusminderung < 0,4) sowie die maximalen Latenzzeiten (arteriell 12–24h, venös 11 Tage) unbedingt berücksichtigt werden.

Behandlungsschema für eine systemische, niedrigdosierte Lyse

- 50 mg rt-PA i.v. über 60 Minuten ohne vorherige Bolusgabe
- gleichzeitig Beginn einer Vollheparinisierung (Ziel-PTT: 60–80 s)
- Fortsetzung der Vollheparinisierung über insgesamt 8 Tage

Absolute und relative Kontraindikationen der Thrombolyse

- Alter >70 Jahre
- intramuskuläre Injektion (7 Tage)
- schweres Trauma, OP, Punktion großer Gefäße (4 Wochen)
- Gastrointestinal-Ulcus oder Blutung (3 Monate)
- Schlaganfall (1 Jahr)
- Schwangerschaft seit weniger als 14 Wochen
- Bestehender maligner Tumor
- Blutungsneigung oder orale Antikoagulation (Marcumar)
- RR syst. >160 mmHg, diastol. >100 mmHg oder hypertensive Retinopathie
- V.a. bakterielle Endokarditis / V.a. Arteriitis temporalis
- Lokale Lysetherapie: Verschluss der ipsilateralen A. carotis

## Literatur

Chen et al.: Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *British Journal of Ophthalmology*. 82(2):162–7, 1998

Glacet-Bernardet al.: A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *American Journal of Ophthalmology*. 118(4):421–9, 1994

Glacet-Bernardet al.: Effect of isovolemic hemodilution in central vein occlusion. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 239: 909–914 (2001)

Hansen LL : Behandlungsmöglichkeiten bei Zentralvenenverschlüssen. *Ophthalmologie* 91: 131–145 (1994)

Hattenbach LO, Wellermann G, Steinkamp GWK, Scharrer I, Koch FHJ, Ohrloff C. Visual Outcome After Treatment With low Dose rt-PA or Hemodilution in Ischemic Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica* 1999; 213:360–366.

Kohner EM, Pettit JE, Hamilton AM, et al: Streptokinase in central retinal vein occlusion: A controlled clinical trial. *BMJ* 1: 550: 553, (1976)

McAllister IL. Constable IJ: Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for treatment of nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 113:456–62, (1995)

Mester U, Dillinger P: Behandlung retinaler Venenastverschlüsse. Vitrektomie mit arteriovenöser Dekompression und Präparation der membrana limitans interna. *Ophthalmologie* 98:1104–09 (2001)

Schmidt D, Schumacher M, Waklooh AK: Microcatheter urokinase infusion in central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol* 113: 429–434, (1992)

## Adressen

Prof. Dr. L. L.Hansen  
Universitäts-Augenklinik  
Killianstraße 5  
79106 Freiburg  
[Email](#)

PD. Dr. L.-O.Hattenbach  
Universitäts-Augenklinik  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt/Main  
[Email](#)

Prof.Dr.Dr. S. Wolf  
Universitäts-Augenklinik  
Liebigstr 10-14  
04103 Leipzig  
[Email](#)