

Zentralvenenthrombosen bei jüngeren Patienten

Jürg Messerli, Josef Flammer

Universitäts-Augenklinik Basel (Direktor: Prof. Dr. J. Flammer)

Zusammenfassung

Hintergrund Venenthrombosen sind auch bei jüngeren Patienten nicht selten. Die Pathogenese dieser Durchblutungsstörungen ist schlecht geklärt – entsprechend schwierig sind kausale Therapie und Prophylaxe gegen Rezidive.

Patienten und Methode In einer retrospektiven Studie analysieren wir die klinischen Daten von sieben Patienten unter 45 Jahren, die in den beiden letzten Jahren einen retinalen Venenverschluss erlitten.

Resultate Anatomische Veränderungen der Gefäße im Carotis- und Ophthalmica-Gebiet wurden nicht gefunden, ebenso wenig Störungen der Hämostase und Fibrinolyse. Hingegen fiel auf, daß alle Patienten über eine Streß-Belastung in Familie und Beruf berichteten. In der Anamnese wurde auch häufig eine Migräne angegeben. Auf eine vermehrte Vasospastizität weisen kalte Extremitäten und Perfusionsstörungen in den Nagelfalzgefäßen bei der Kapillarmikroskopie.

Schlußfolgerungen Venenthrombosen sind Erkrankungen des arteriellen und des venösen Schenkels. Wir stellen die Hypothese auf, daß Dysregulationen des Gefäßtonus bei der Genese der retinalen Venenthrombosen eine wesentliche Rolle spielen. Vermehrte Vasospasmen und das Unvermögen zur reaktiven Dilatation sind potentielle Mechanismen bei diesen Perfusionsstörungen. Bei der Beratung des Patienten und bei der medikamentösen Therapie sollte diese mögliche Pathogenese mitberücksichtigt werden.

Schlüsselwörter Zentralvenenthrombose – Papillophlebitis – Vasospasmus – vasospastisches Syndrom – Migräne

Central Vein Thrombosis in Young Patients

Background Vein thromboses are not seldom, even in young patients. The pathogenesis of such perfusion disorders is poorly understood – accordingly, it is difficult to choose therapy specific to the causality and appropriate prophylaxis against recurrence.

Patients and methods In a retrospective study we analyzed the clinical findings of seven patients under 45 years of age who suffered a retinal vein occlusion in the past two years.

Results Anatomical changes of the vessels in carotis and ophthalmica regions were not found, as was the case in hemostasis and fibrinolysis, as well. However, all patients reported stress problems in family and occupation. Migraine was often mentioned in the anamnesis. Coldness of the extremities and perfusion disorders in the nailfold capillaries examined under capillary microscopy indicated increased vasospasm.

Conclusions Vein thromboses are affections of both the arterial and venous circulation. We hypothesize that dysregulation of vascular tone plays an essential role in the genesis of retinal vein thromboses. Increased vasospasm and the incapacity to reactively dilate are potential mechanisms for such perfusion disorders. When counseling patients and applying medical therapy, such a possible pathogenesis should be taken into consideration.

Key words Central vein thrombosis – papillophlebitis – vasospasm – vasospastic syndrome – migraine

Bei älteren Patienten wird das Auftreten von Zentralvenenthrombosen (ZVT) mit verschiedenen internistischen Erkrankungen in Verbindung gebracht: so mit Gefäßerkrankungen, arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus (1, 2, 8, 17, 18). Bei Patienten unter 50 Jahren bleibt die Genese der venösen retinalen Verschlüsse aber meistens im Dunkeln.

Das klinische Bild der Zentral- oder Venenastthrombose bei jüngeren Patienten ist seit langem bekannt und wurde unter anderem mit den Begriffen Retinale Vasculitis, venöse Stasis-Retinopathie, benigne retinale Vasculitis, nicht-ischämische Zentralvenenthrombose und „presumed papillophlebitis“ beschrieben (7, 10, 13, 15, 16). Betroffen ist beiderlei Geschlecht in gutem Allgemeinzustand, wobei normalerweise keine Störung der Hämostase und keine Bluterkrankung nachweisbar sind. Bedeutsame Hyperlipidämien und Arteriosklerose sind ebenfalls nicht zu finden (2, 6). Eine früher postulierte entzündliche Genese konnte eigentlich nie bewiesen werden und ist ziemlich unwahrscheinlich (1, 9, 10).

In den letzten beiden Jahren haben wir 7 Patienten unter 45 Jahren mit retinalen Durchblutungsstörungen v. a. auf dem venösen Schenkel beobachtet. Aufgrund von gemeinsamen biographischen, anamnestischen und auch funktionellen Besonderheiten möchten wir die Hypothese aufstellen, daß bei den venösen retinalen Gefäßverschlüssen funktionelle Dysregulationen eine der möglichen Ursachen sein können.

Patienten und Methode

Retrospektiv haben wir die Krankengeschichten der 7 Patienten mit venösen retinalen Gefäßverschlüssen analysiert, die wir in den vergangenen zwei Jahren an der Universitäts-Augenklinik Basel ambulant oder stationär gesehen haben. Neben der genauen Anamnese und dem ophthalmologischen Status gehörte ein hämatologisches Routinelabor zur Untersuchung. Ein vollständiger Gerinnungsstatus wurde nur gezielt bei Rezidiven durchgeführt. Die Nachbeobachtungszeit beträgt mindestens 6 Monate.

Das Kollektiv umfaßt zwei Frauen und fünf Männer im Alter zwischen 22 und 41 Jahren. Bei sechs Patienten zeigte sich das Bild eines Zentralvenenverschlusses; bei einer Patientin war dieser mit einem Arterienastverschluss kombiniert. Ein Pati-

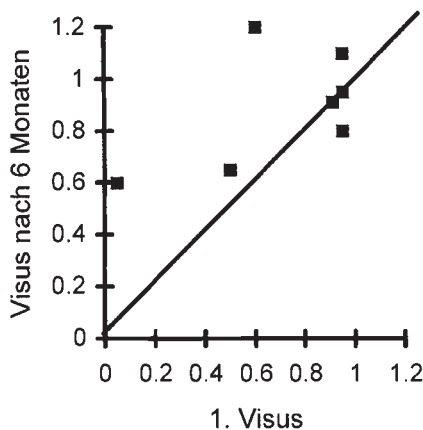


Abb. 1 Visusentwicklung nach ZVT

entlernt eine Venenastthrombose. Cotton-wool-Herde als Zeichen einer retinalen Ischämie waren bei drei Patienten vorhanden, bei den andern vier nicht. Der Visus war bei der Erstuntersuchung bei der Patientin mit zusätzlichem Arterienastverschluss auf 0,05, bei den andern mäßig oder kaum reduziert. Im Verlauf der Beobachtungszeit besserte sich die Sehschärfe in der Mehrzahl der Fälle auf praktisch normale Werte; bei den beiden Frauen, die beide eine wesentliche ischämische Papillenbeteiligung zeigten, stieg der Visus nur auf ca. 0,6 an (**Abb. 1**).

Anamnestisch wurden keine nicht-okulären Thrombosen oder Fehlgeburten als Hinweis auf eine Fibrinolysestörung angegeben. Die Untersuchungen des Blutes fielen alle normal aus: es wurden namentlich keine Blastosen und keine Störungen der Bluteiweiße gefunden. Hämatokrit und Hämoglobin bewegten sich generell leicht im oberen Normbereich. Bei 2 Patienten wurde ohne pathologische Ergebnisse ein vollständiger Gerinnungsstatus vorgenommen. Wir konnten bei unseren Kranken nie ein Glaukom, eine anatomische Einengung oder eine hämatologische oder eine vaskuläre Grunderkrankung finden. Carotis-Doppler-Sonographien und in einzelnen Fällen Herz-Echographien blieben ohne Nachweis einer Stenose oder eines Herzklappenfehlers.

Es wurde intensiv nach internistischen Risikofaktoren gefahndet, insbesondere nach Diabetes mellitus, Hyperlipidämien und arterieller Hypertonie. Einzige manifeste Grunderkrankung blieb in einem Fall eine grenzwertige Hypertonie. Obwohl die arterielle Hypertonie bei älteren Patienten als Risikofaktor für die Entstehung einer ZVT angesehen wird, fiel bei den meisten unserer Patienten sogar eine Tendenz zur Hypotonie auf.

In allen Fällen konnten wir – mehr oder weniger stark – in der Anamnese eine Streß-Belastung in Beruf oder Familie in Erfahrung bringen. Die Ergebnisse der gezielten Anamnese sind in der **Tabelle 1** zusammengefaßt. Häufig erwähnen unsere Patienten eine klassische Migräne, teilweise mit Flimmerskotomen. Auf eine gestörte Gefäßregulation weisen auch die mehrmals angegebenen kalten Extremitäten hin. Analog den Patienten mit Normaldruckglaukom, bei denen ebenfalls eine gestörte Regulation der Durchblutung nachgewiesen wurde, finden wir bei unseren Patienten – in unterschiedlichem Ausmaß – bei der Kapillarmikroskopie akrale Vasospasmen und in der Farbduplex-Sonographie der extraokulären Gefäße eine reduzierte Blutflußgeschwindigkeit und einen erhöhten Widerstand. Wie schon erwähnt, besteht sehr häufig auch eine Tendenz zu

Tab. 1 Jüngere Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen: Tabellarische Übersicht der Anamnese bezüglich vaskulärer Dysregulationen

Patient	Geschlecht	Anamnese	Streß	Migräne
1	w	Probleme in Partnerschaft und Beruf	+++	+++
2	m	unter Leistungsdruck im Beruf	++	+
3	m	starke Belastung in Konzernleitung Probleme in Partnerschaft	+++	+
4	w	Belastungen in Familie	++	Kopfschmerzen bei Mens
5	m	hohe Belastung im Beruf	+++	–
6	m	Belastung im Beruf	++	+
7	m	Stellenwechsel, Leistungssport	+++	–

arterieller Hypotonie. Die beiden Frauen in unserem Kollektiv nahmen keine oralen Kontrazeptiva ein.

Diskussion

Bei älteren Leuten mit ZVT werden häufig Hyperlipidämien und eine deutliche Arteriosklerose gefunden und für die Pathogenese mitverantwortlich gemacht. Bei jüngeren Leuten scheinen diese Faktoren aber weniger bedeutsam zu sein. Obschon venöse retinale Durchblutungsstörungen in dieser Altersgruppe relativ häufig auftreten, wissen wir wenig Gesichertes über die auslösenden Mechanismen. Die Patienten befinden sich meist in gutem Allgemeinzustand. Bluterkrankungen, Störungen der Hämostase oder der Fibrinolyse werden selten gefunden. Die Prognose des Visus ist meist günstig; bleibende Visusabnahmen aber sind durchaus möglich (2, 5, 6, 8).

Auch bei unseren sieben Patienten mit venösen retinalen Verschlüssen konnten wir keine Hinweise auf eine internistische Allgemeinerkrankung finden. In Anamnese und Routinelabor fehlten Anhaltspunkte für hämatologische Erkrankungen oder Störungen der Fibrinolyse (19). Dopplersonographische Untersuchungen der großen Halsgefäße wiesen nicht auf anatomische Gefäßeinengungen hin (12). In der Literatur wird die orale Kontrazeption als Risikofaktor betrachtet; bei unseren Patientinnen spielte sie hingegen keine Rolle (11). Anders als bei älteren Leuten mit ZVT fanden wir auch keine okulären Druckerhöhungen.

Während also bei den internistischen Gründen wenig klassische Dispositionsfaktoren eruierbar waren, konnten wir – mehr oder weniger stark – bei allen Patienten in der Anamnese eine Belastung in Beruf oder Familie in Erfahrung bringen. Mehrere Patienten sind ausge-

sprochen ambitioniert und bekleiden Kaderpositionen in Industriekonzernen und Banken. Sie geben zu, im Beruf unter einem ausgeprägtem Leistungsdruck zu stehen. Mehrmals wurde auch eine belastete partnerschaftliche Beziehung angegeben.

Die häufige Kombination von Migräne und ZVT wurde schon früher beschrieben (2,3). Unsere Erklärung ist, daß sowohl Migräne wie Zentralvenenthrombose in gleicher Weise ursächlich eine gestörte Gefäßregulation haben. Bei der Migräne ist die Fähigkeit zur reaktiven Gefäßdilatation im Anfall eingeschränkt (14). Zur funktionellen Dysregulation der Gefäße paßt auch die Tendenz zu hypotonen Blutdruckwerten. Gass und Mitarbeiter haben kürzlich gerade gezeigt, das Patienten mit niederem Blutdruck deutlich empfindlicher auf den endogenen Vasokonstriktor Endothelin reagieren (4).

Schon früher wurde darauf hingewiesen, das für die Entstehung der venösen retinalen Verschlüsse der arterielle Schenkel eine wichtige Rolle spielt. Aufgrund unserer Beobachtungen stellen wir die Hypothese auf, das bei den venösen Gefäßverschlüssen bei Patienten unter 45 Jahren die funktionelle Dysregulation des Gefäßtonus im arteriellen und im venösen Stromgebiet eine wichtige Rolle spielt. Psychische Belastungen, Streß, Migräneattacken und arterielle Hypotonie können funktionelle Gefäßspasmen auslösen, die bei gestörter Gegenregulation venöse Verschlüsse begünstigen. Die verschiedenen Zeichen einer gestörten Gefäßregulation sind in unserem Krankengut uneinheitlich vorhanden und verschieden stark ausgeprägt. Das Gesamtbild aber ist charakteristisch.

Wenn wir also v.a. bei jüngeren Patienten eine Dysregulation der Durchblutung – ähnlich wie sie bei der Migräne vorkommt – als eine der vielen Ursachen von Zentralvenenthrombosen zur Diskussion stellen, so gilt es, den Patienten nach Möglichkeit vor auslösenden Faktoren zu schützen. Das soll im Rahmen der akuten Behandlung, mehr aber noch im Sinne einer Prophylaxe erfolgen. Falls eine medikamentöse Therapie nötig wird, bieten sich als Substanzgruppen insbesondere Kalziumblocker und Betablocker sowie Magnesium an, die auch bei der Therapie der Migräne und der Koronarerkrankungen ihren Platz haben. Der Patient muß angehalten werden, nach Möglichkeit sein Verhalten zu ändern und beispielsweise regelmäßig Ausgleichsport zu treiben. Nikotinguß kann die allfällige Disposition zu Vasospasmen verschlimmern.

Die Patienten sprechen auf die verschiedenen Medikamente recht unterschiedlich an. Das subjektive Befinden sowie Kapillarmikroskopie und Farbduplex-Sonographie der orbitalen Gefäße helfen uns bei der Beurteilung, ob die Tendenz zu Vasospasmen abnimmt. Diese Verfahren sind nicht-invasiv und relativ kostengünstig. Bei einzelnen Patienten persistierte der akrale Vaso-

spasmus trotz Einsatzes von verschiedenen Medikamenten.

Zusammenfassend: Die Venenthrombosen sind nicht eine isolierte Erkrankung der lokalen Venen, sondern eine Perfusionsstörung sowohl des arteriellen wie des venösen Schenkels. Funktionelle Dysregulationen der Durchblutung scheinen uns ein wichtiger pathogenetischer Faktor bei der Genese der ZVT im jüngeren Alter zu sein – im Gegensatz zum älteren Patienten, wo die Arteriosklerose hauptverantwortlich sein dürfte.

Literatur

- ¹ Fong ACO, Schatz H, Macdonald RH, Burton TC, Maberley AL, Joffe L, Zegarra H, Nadel AJ, Johnson RN. Central Retinal Vein Occlusion in Young Adults (Papillophlebitis). *Retina* 1992; 12: 1–13
- ² Fong ACO, Schatz H. Central Retinal Vein Occlusion in Young Adults. *Surv Ophthalmol* 1993; 37: 93–117
- ³ Friedmann MW. Occlusion of central retinal vein in migraine. *Arch Ophthalmol* 1951; 44: 678–682
- ⁴ Gass A, Haefely WE. Hautdoppler-Flußmessungen bei Glaukompatienten. In Vorbereitung
- ⁵ Giuffrè G, Randazzo-Papa G, Palumbo C. Central retinal vein occlusion in young people. *Doc Ophthalmol* 1992; 80: 127–132
- ⁶ Gupta A, Agarwal A, Bansal RK, Agarwal A, Chugh KS. Ischemic Central Retinal Vein Occlusion in the Young. *Eye* 1993; 7: 138–142
- ⁷ Hart CD, Sanders MD, Miller SJH. Benign retinal vasculitis: Clinical and fluorescein angiographic study. *Br J Ophthalmol* 1971; 55: 721
- ⁸ Hayreh SS, Zimmermann MB, Podhajsky P. Incidence of Various Types of Retinal Vein Occlusion and their Recurrence and Demographic Characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 429–441
- ⁹ Hayreh SS. So-called „CRVO“: I. Pathogenesis, terminology, clinical features. *Ophthalmologica* 1976; 172: 1–13
- ¹⁰ Hayreh SS. So-called „CRVO“: II. Venous stasis retinopathy. *Ophthalmologica* 1976; 172: 14–37
- ¹¹ Hollwich F, Jünemann G, Verbeck B. Über Nebenwirkungen der Ovulationshemmer am Netzhautvenensystem und am Sehnerv. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1969; 154: 830–837
- ¹² Keyser BJ, Flaharty PM, Sergott RC, Brown GC, Lieb WE, Annesley WH. Color Doppler Imaging of Arterial Blood Flow in Central Vein Occlusion. *Ophthalmology* 1994; 101: 1357–1361
- ¹³ Laibovitz RA. Presumed phlebitis of the optic disc. *Ophthalmology* 1979; 86: 313–320
- ¹⁴ Lauritzen M, Olsen TS, Lassen NA, Paulson OB. Regulation of regional cerebral blood flow during and between migraine attacks. *Ann Neurol* 1983; 14: 569–572
- ¹⁵ Lonn LI, Hoyt WF. Papillophlebitis: A cause of protracted yet benign optic disc edema. *The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly* 1966; 45: 62–68
- ¹⁶ Lyle TK, Wybar K. Retinal vasculitis. *Br J Ophthalmol* 1961; 45: 778–788
- ¹⁷ Rath EZ, Frank RN, Shin DS, Kim C. Risk factors for Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 1992; 99, No. 4: 509–514
- ¹⁸ The Eye Disease Case-control Study Group. Risk Factors for Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 286–296
- ¹⁹ Vine AK, Samama MM. The Role of Abnormalities in the Anticoagulant and Fibrinolytic Systems in Retinal Vascular Occlusions. *Surv Ophthalmol* 1993; 37, No. 4: 283–292

Dr. Jürg Messerli

Universitäts-Augenklinik
Postfach
CH-4012 Basel