

Primäre vaskuläre Dysregulation und Glaukom

(Primary Vascular Dysregulation and Glaucoma)

Katarzyna Konieczka¹, Stephan Fränkl²

Basel, Bern

Zusammenfassung: Die Pathogenese der glaukomatösen Optikusneuropathie wird noch immer kontrovers diskutiert. In dieser Übersichtsarbeit erklären wir, warum eine vaskuläre Dysregulation zum Glaukomschaden beitragen kann. Bei Menschen mit primärer vaskulärer Dysregulation ist die Autoregulation der Augendurchblutung gestört. Damit führen Schwankungen des Augeninnendruckes und des Blutdruckes zur instabilen Sauerstoffversorgung des Auges. Dies wiederum hat zur Folge, dass der oxidative Stress vor allem in den Mitochondrien des Sehnervenkopfes zunimmt. Dadurch werden die Astrozyten aktiviert und tragen durch eine veränderte Gen-Expression sowohl zum Umbau der extrazellulären Matrix in der Papille wie auch zum Untergang der retinalen Ganglienzellen bei. Die aktivierten Astrozyten bilden vermehrt Metalloproteinasen, welche die extrazelluläre Matrix verdauen. Durch den Abbau und Wiederaufbau der extrazellulären Matrix kommt es zu einem Gewebeumbau, der entscheidend zur Entstehung der Exkavation des Sehnervenkopfes beiträgt.

Z. prakt. Augenheilkd. 34: 207–215 (2013)

Summary: The pathogenesis of the glaucomatous optic neuropathy is still debated. In this review we try to explain why a vascular dysregulation can contribute to the glaucomatous damage. In people with primary vascular dysregulation the autoregulation of ocular perfusion is disturbed. Therefore fluctuations of IOP or blood pressure lead to instable oxygen supply. This in turn increases the oxidative stress, particularly in the mitochondria of the optic nerve head. The resulting activation of the astrocytes leads to an altered gene expression which contributes to both, tissue remodeling in the optic nerve head and death of retinal ganglion cells. The activated astrocytes produce more metalloproteinases degrading the extracellular matrix. This results in an increased degradation and thereby to a remodeling of extracellular matrix, which is crucial for development of the optic nerve head excavation.

Z. prakt. Augenheilkd. 34: 207–215 (2013)

Die Pathogenese des Glaukomschadens und insbesondere die Rolle des okulären Blutflusses (OBF) dabei ist noch nicht endgültig geklärt. Die Diskussion begann bereits, als Albrecht von Graefe Mitte des 19. Jahrhunderts die glaukomatöse Exkavation des Sehnervenkopfes beschrieb. Dass ein erhöhter Augeninnendruck das Risiko für das Auftreten und die Progression des Glaukomschadens erhöht, war und bleibt unbestritten. Ebenso unbestritten ist aber auch die Tatsache, dass andere Faktoren ebenfalls eine Rolle spielen müssen. Sehr kontrovers war und ist teilweise noch heute

die Antwort auf die Frage, ob der okuläre Blutfluss dabei eine Rolle spielt. In der Vergangenheit war es technisch schwierig, den okulären Blutfluss zu messen, dies ist heute leichter möglich. Heute wissen wir, dass bei Glaukopatienten der okuläre Blutfluss im Durchschnitt vermindert ist, insbesondere bei Patienten mit Progression des Glaukomschadens trotz eines normalen Augeninnendruckes. Hingegen blieb lange Zeit die Frage offen, ob dies lediglich sekundär durch den Schaden bedingt ist, oder ob es eine primäre Störung des okulären Blutflusses gibt, die aktiv zum Schaden beiträgt. In diesem Review fokussieren wir uns genau auf diese Frage und insbesondere auf die Rolle der primären vaskulären Dysregulation [2,3].

Was ist ein Glaukomschaden? Phasen des Glaukomschadens

Die glaukomatöse Optikusneuropathie (GON) ist definiert durch den vollständigen Verlust von retinalen Nervenzellen, d. h. einschließlich ihrer Axone, kombiniert mit einem Gewebeumbau, was zusammen zum klinischen Bild einer Papillenexkavation führt.

Der Nervenzellverlust in der Retina sowie im Corpus geniculatum laterale ist zwar essentiell, nicht aber spezifisch für Glaukom, denn Zellverlust gibt es auch bei anderen Erkrankungen. Spezifisch hingegen ist der Gewebeumbau, weshalb wir unter Glaukom alle jene Krankheiten zusammenfassen, welche zu einer fortschreitenden Papillenexkavation führen.

¹ Universitätsspital Basel, Augenklinik, Basel, Schweiz (Leiter: Prof. Dr. med. J. Flammer)

² Universitätsklinik für Augenheilkunde, Inselspital, Bern, Schweiz (Leiter: Prof. Dr. Dr. med. S. Wolf)

Dies bedeutet, dass wir das Glaukom phänomenologisch und unabhängig von der Ätiologie definieren. Wir möchten aber betonen, dass nicht alle Autoren Glaukom so definieren.

Der entscheidende Unterschied zwischen einer glaukomatösen und einer einfachen Optikusatrophie besteht im Verhalten der Glia. Die Glia verträgt Hypoxie erstaunlich gut, solange sie stabil ist; d.h. die Sauerstoffversorgung ist zwar reduziert, aber konstant. Ist die Sauerstoffversorgung aber instabil, dann entstehen in den Mitochondrien freie Sauerstoffradikale. Übersteigt die Produktion der freien Sauerstoffradikale die Kapazität zur Elimination dieser Radikale, dann kommt es zum oxidativen Stress. Dies führt unter an-

derem zur Aktivierung der Gliazellen, die empfindlich auf oxidativen Stress reagieren. Die aktivierten Gliazellen tragen entscheidend zum Umbau der extrazellulären Matrix bei, in einer späten Phase sterben sie selbst ab – die Papille exkaviert.

Dies steht im Gegensatz zur einfachen Optikusatrophie, bei welcher als Folge des Unterganges von Nervenzellen eine Glianarbe entsteht und die Papille deshalb zwar abblässt, aber nicht exkaviert. Wir wissen aus Tierexperimenten, dass eine Blockade der Astrozytenaktivierung die Entwicklung eines Glaukomschadens hemmt. Die wichtigsten Gliazellen im Sehnervenkopf sind Astrozyten. Werden diese durch oxidativen Stress aktiviert, so ändern sie nicht nur

ihre Genexpression, sondern auch ihre Morphologie. Die Astrozytenfortsätze werden unregelmässiger und führen dadurch zu einer erhöhten Lichtstreuung. In der Papille kann das zu einer leichten Abblassung des neuroretinalen Randsaums führen. Bei der einfachen Optikusatrophie ist diese Abblassung viel ausgeprägter, weil eine Glianarbe das Licht stark streut. In der Netzhaut kommt es durch die Vorwärtsstreuung zu einer Blendung des Patienten und durch die Rückwärtsstreuung zu glitzernden Flecken, welche besonders im rotfreien Licht beobachtet werden können (Abbildung 1). Dies ist vor allem in der Frühphase der Glaukomschädigung zu beobachten (weil in der Spätphase die Astrozyten verloren gehen) und häufiger bei Glaukompatienten mit vaskulärer Komponente als bei den übrigen. Die veränderte Genexpression führt zum Anstieg der Metalloproteinasen und damit primär zum Abbau und sekundär zum Umbau der extrazellulären Matrix. Gleichzeitig bilden diese aktivierten Astrozyten vermehrt Stickoxid. Dieses kleine und kurzlebige Molekül diffundiert auch in die benachbarten Axone und verbindet sich dort mit dem Superoxid und bildet so das sehr toxische Peroxinitrit.

Wenn der oxidative Stress durch instabile Sauerstoffversorgung eine wichtige Rolle spielt, so müssen wir uns fragen wie es dazu kommt.

Ist der okuläre Blutfluss primär oder sekundär vermindert?

Die Augendurchblutung hat vier Komponenten: die Durchblutung der vorderen Bulbus Abschnitte, der Chorioidea, der Retina und der Papille. Die Gefäßbette unterscheiden sich deutlich – sowohl in Bezug auf die Morphologie als auch hinsichtlich der Physiologie der Gefäße. Wie

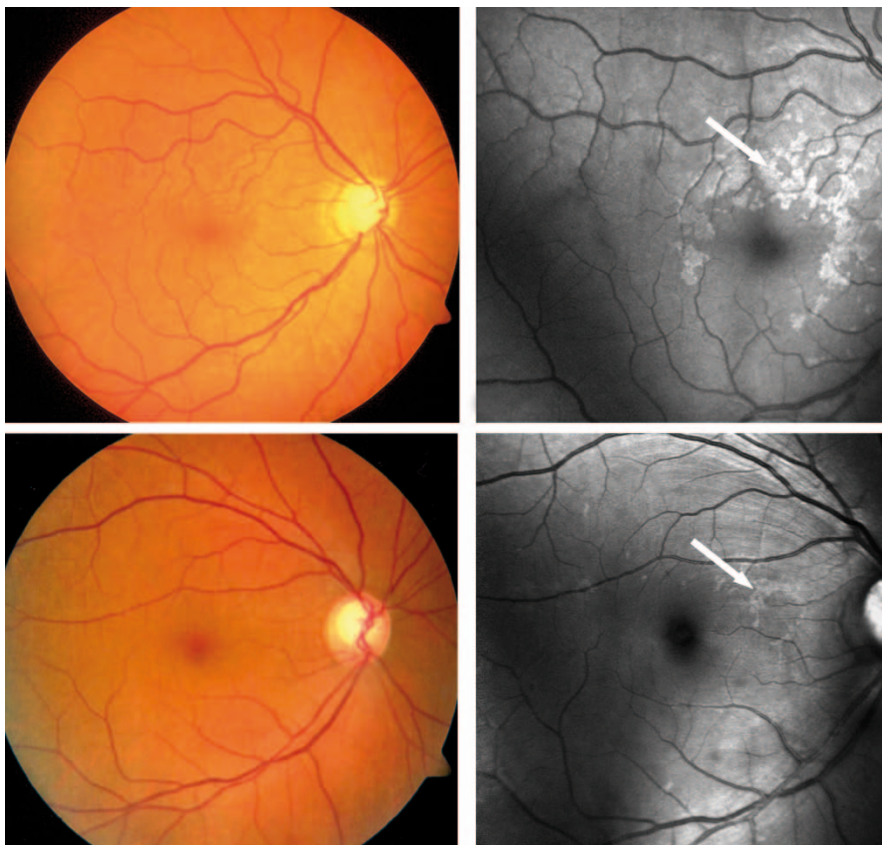


Abbildung 1: Während aktivierte Astrozyten in der Untersuchung mit weißem Licht (links) kaum sichtbar sind, können sie im rotfreien Licht (rechts) gut beobachtet werden (Pfeile). Rechts und links handelt es sich um die gleichen Augen (aus [1], mit Genehmigung).

bereits erwähnt, wissen wir heute, dass der Blutfluss beim Glaukom im Durchschnitt reduziert ist und zwar sowohl in der Netzhaut, als auch in der Chorioidea, der Papille und den retrookulären Gefäßen. Eine solche Reduktion kann sekundär sein: Einerseits als Folge eines erhöhten Augeninnendrucks (v. a. wenn die Autoregulation gestört ist), andererseits als Folge des Glaukomschadens – denn bei jeder Atrophie nimmt die Durchblutung ab. Die Frage ist aber, ob zusätzlich noch eine primäre Komponente den okulären Blutfluss stört.

Der hohe Augeninnendruck selbst kann nicht der einzige Faktor sein, der den okulären Blutfluss reduziert, weil: 1. Der okuläre Blutfluss beim Normaldruckglaukom (NDG) stärker reduziert ist als beim Hochdruckglaukom und 2. der Effekt des erhöhten Augeninnendruckes durch die Autoregulation normalerweise kompensiert wird. Mit anderen Worten, der Augeninnendruck wird erst dann relevant, wenn er entweder stark erhöht ist oder

wenn die Autoregulation gestört ist. Dies ist tatsächlich bei einigen Glaukomformen – insbesondere beim Normaldruckglaukom – der Fall.

Primäre vaskuläre Dysregulation: Störung der Autoregulation

Die Autoregulation ist leider in der Literatur nicht einheitlich definiert. Wir verstehen darunter die Fähigkeit eines Organes oder Organteiles, die Durchblutung konstant zu halten, auch wenn der Perfusionsdruck sich ändert. Diese Fähigkeit hat natürlich Grenzen. Sinkt der Perfusionsdruck zu stark ab oder steigt er zu stark an, dann wird diese autoregulatorische Kapazität überfordert.

Für eine primäre vaskuläre Komponente sprechen, dass:

- die Dysfunktion der Durchblutung nicht auf das Auge beschränkt ist, sondern auch in anderen Organen, z. B. den Akren, vorkommt. In den Fingerspitzen vor allem von Patienten mit Normal-

druckglaukom (siehe Diagnostik) ist der Blutfluss verlangsamt und die Reaktion auf Kälteprovokation ist überschießend (Abbildung 2).

- die Reduktion des okulären Blutflusses der glaukomatösen Optikusneuropathie meist vorausgeht.

- der okuläre Blutfluss invers mit der zukünftigen Progression des Schadens korreliert.

- bei Glaukopatienten mit Progression trotz eines normalen Augeninnendrucks die Autoregulation des okulären Blutflusses gestört ist, was sich u. a. auch in einer Korrelation des okulären Blutflusses und der peripheren Durchblutung äußert.

Risikofaktoren für eine Progression der glaukomatösen Optikusneuropathie

Das Auflisten der möglichen Risikofaktoren ist nicht so einfach, weil es zwischen ihnen eine Interaktion gibt. Das möchten wir am Beispiel des Augeninnendruckes

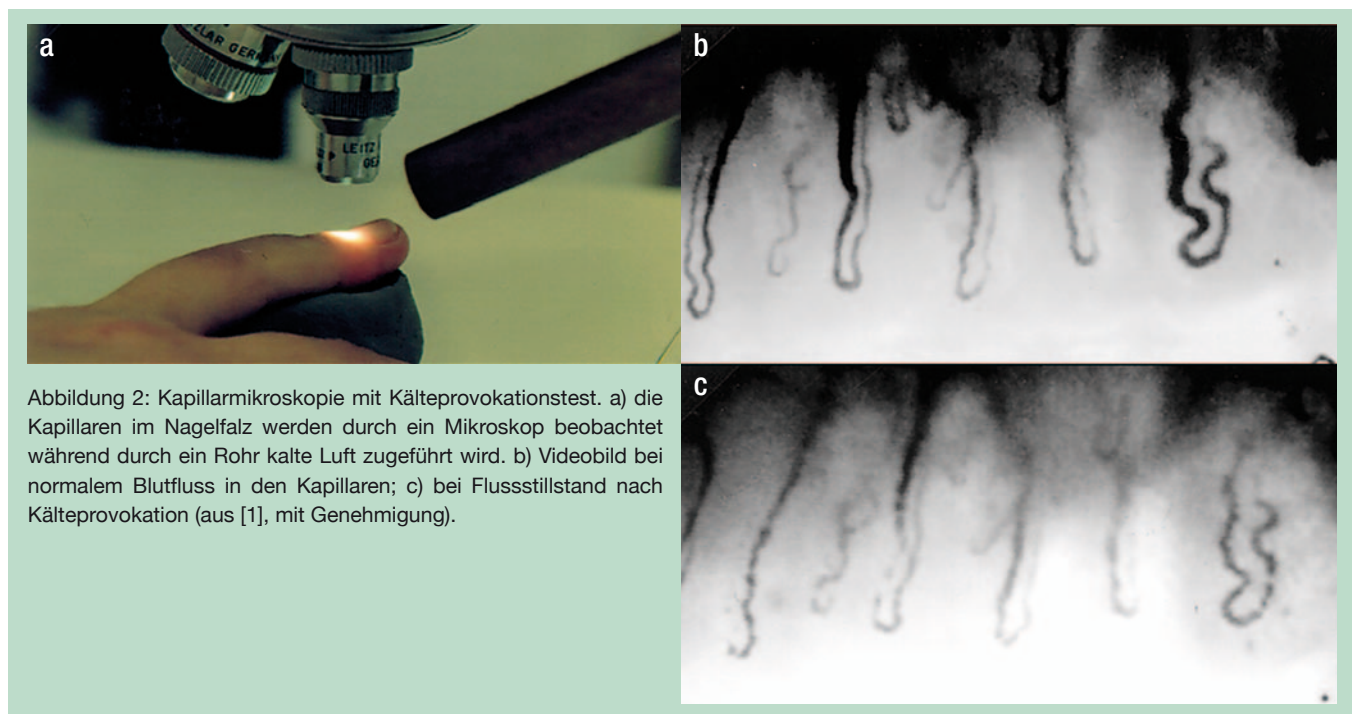


Abbildung 2: Kapillarmikroskopie mit Kälteprovokationstest. a) die Kapillaren im Nagelfalz werden durch ein Mikroskop beobachtet während durch ein Rohr kalte Luft zugeführt wird. b) Videobild bei normalem Blutfluss in den Kapillaren; c) bei Flussstillstand nach Kälteprovokation (aus [1], mit Genehmigung).

und der Durchblutung kurz erklären. Hat ein Patient eine gute Regulation des okulären Blutflusses, dann führen ein erhöhter Augeninnendruck oder auch ein verminderter Blutdruck zu keiner Reduktion des okulären Blutflusses. Hat ein Patient aber eine gestörte Autoregulation, dann führt jede Augeninnendrucksteigerung oder Blutdrucksenkung zur Reduktion des okulären Blutflusses. Damit ist es jetzt eine Frage der Sichtweise, ob wir den Augeninnendruck oder die Regulationsstörung als Ursache des Schadens sehen. Deswegen ist es für das Verständnis wichtig, diese Faktoren im Zusammenspiel zu sehen.

Fluktuierende Durchblutung mit instabiler Sauerstoffversorgung führt zum oxidativen Stress

Betrachten wir den okulären Blutfluss, so gibt es ein scheinbares Paradoxon, da einerseits die Dysfunktion des okulären Blutflusses zum Schaden beiträgt, andererseits aber die Arteriosklerose zwar ein Risikofaktor für den Augeninnendruckanstieg ist, aber per se nicht wesentlich zu einer glaukomatösen Optikusneuropathie beiträgt. Dies kann

man verstehen, wenn man begreift, dass nicht so sehr die Reduktion des okulären Blutflusses an sich ein Risikofaktor für eine glaukomatöse Optikusneuropathie ist, sondern vielmehr die fluktuierende Durchblutung, die wegen der instabilen Sauerstoffversorgung zum oxidativen Stress (insbesondere in den Mitochondrien) führt. Der erhöhte oxidative Stress wiederum führt – wie oben bereits erwähnt – unter anderem zur Hochregulierung von Metalloproteinasen und damit zum Gewebeumbau. Abbildung 3 zeigt eine typische Papille, bei der vaskuläre Faktoren entscheidend zur glaukomatösen Optikusneuropathie beigetragen haben. Ist die Exkavation vorwiegend augendruckbedingt, dann sind die Blutgefäße nach nasal verdrängt, d. h. sie laufen auf der nasalen Seite entlang dem Exkavationsrand. Ist die Exkavation hingegen eher vaskulär bedingt, dann ist diese nasale Verdrängung schwächer und entsprechend laufen die Gefäße nur über kurze Strecken entlang dem Exkavationsrand.

Es hat sich gezeigt, dass die wichtigste systemische Ursache für die Störung der Autoregulation die primäre vaskuläre Dysregulation (PVD) ist. Wohlwissend,

dass es viele weitere Risikofaktoren für eine glaukomatöse Optikusneuropathie gibt, fokussieren wir uns in diesem Beitrag auf die Rolle des PVD-Syndroms.

Vaskuläre Dysregulationen: Primäre und sekundäre Variante

Um sich den ständig wechselnden Bedürfnissen der Blutversorgung anzupassen, muss die Blutgefäßweite permanent reguliert werden. Viele Faktoren sind in diese Regulation involviert, insbesondere die vaskulären Endothelzellen.

Durchblutungsstörungen kommen in kranken Gefäßen (z. B. bei Atherosklerose oder Entzündung), aber auch in anatomisch gesunden Gefäßen vor. Falls bei normaler Morphologie der Blutgefäße ihre Regulation nicht dem Bedarf angepasst wird, spricht man von einer funktionellen vaskulären Dysregulation.

Eine vaskuläre Dysregulation kann sich manifestieren als eine inadäquate Verengung (Vasospasmus) oder eine ungenügende Erweiterung einer Arterie, Arteriole oder Kapillare trotz Bedarfs. Häufig ist eine relative Engstellung verbunden mit einer gleichzeitigen inadäquaten Erweiterung in einem anderen Bereich des Gefäßbettes, insbesondere der Venen. Diesen Phänomenen gemeinsam ist eine Durchblutung, die nicht dem momentanen Bedarf angepasst ist. Solche Dysregulationen der Gefäßweite sind oft sowohl mit anderen vaskulären Dysfunktionen (z. B. Schrankenstörungen [3]), als auch mit nicht vaskulären Symptomen und Zeichen verbunden, wie sie weiter unten beschrieben werden.

Wir unterscheiden die primäre vaskuläre Dysregulation (PVD) von einer sekundären vaskulären Dysregulation (SVD). Die sekundäre vaskuläre Dysregulation ist Folge einer Grundkrankheit, wie z. B. einer Autoimmunerkrankung. Die primäre

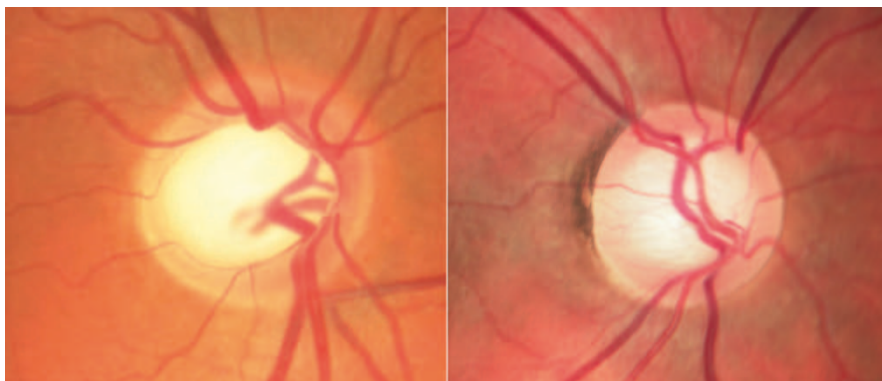


Abbildung 3: Typische augeninnendruckbedingte glaukomatöse Optikusneuropathie mit nach nasal verdrängten Blutgefäßen, d. h. die Gefäße laufen auf der nasalen Seite entlang dem Exkavationsrand (links). Im Gegensatz dazu eine typische vaskulär bedingte glaukomatöse Optikusneuropathie mit deutlich schwächerer nasaler Verdrängung der Gefäße, entsprechend laufen die Gefäße nur eine kurze Strecke entlang dem Exkavationsrand (rechts).

re vaskuläre Dysregulation hingegen ist eine (wahrscheinlich angeborene) Veranlagung, auf Stimuli anders zu reagieren.

Primäre vaskuläre Dysregulation

Menschen mit primärer vaskulärer Dysregulation reagieren mit ihren Blutgefäßen anders oder verstärkt auf verschiedene Reize wie Kälte, emotionalen oder mechanischen Stress. Die Folge ist eine erhöhte – oder häufiger eine verminderte – Durchblutung gewisser Organe oder Organanteile. In der Vergangenheit wurde häufig der Begriff „vasospastisches Syndrom“ verwendet wurde. Das PVD-Syndrom umfasst aber viele zusätzliche Symptome, die oft nur indirekt oder scheinbar gar nicht in Zusammenhang mit der Durchblutung stehen. Da es sich dabei nicht nur um vaskuläre Aspekte handelt, ist der Begriff primäre vaskuläre Dysregulation eigentlich nicht ganz be-

friedigend und wir brauchen einen besseren Begriff. Da Flammer dieses Syndrom als erster und am umfassendsten beschrieben hat [2, 3], schlagen wir vor, es Flammer-Syndrom zu nennen.

Symptome und Zeichen beim Flammer-Syndrom

Menschen mit Flammer-Syndrom (Tabelle 1) haben eine Reihe von Symptomen und Zeichen, die zwar nicht spezifisch sind, aber deutlich gehäuft vorkommen. Das Syndrom kann verschieden stark ausgeprägt sein.

Das auffallendste Symptom sind kalte Hände (Abbildung 4) und/oder Füße (sowohl subjektiv wie auch objektiv). Dabei können die Extremitäten bereits bei völlig normaler Umgebungstemperatur kalt sein, vor allem aber ist die Gefäßreaktion auf Kälte, emotionalen Stress oder Vibration verstärkt.

Der Blutdruck ist meist niedrig (Abbildung 5), besonders im Schlaf oder beim Wechsel vom Liegen zum Stehen (Orthostase), normalisiert sich dann häufig im Laufe des Lebens und ist im Alter manchmal sogar hoch. Die arterielle Hypotonie ist unter anderem durch den

Tabelle 1: Symptome und Zeichen beim Flammer-Syndrom

Häufige (aber nicht absolut obligate) Symptome und Zeichen

- Kalte Hände und/oder Füße
- Arterielle Hypotonie
- Niedriger Body-Mass-Index
- Vermindertenes Durstgefühl
- Verlängerung der Einschlafzeit
- Erhöhte Empfindlichkeit: Geruchsempfindlichkeit, Schmerzempfindlichkeit, Empfindlichkeit auf bestimmte Medikamente (z. B. Kalziumantagonisten, Betablocker)
- Migräne
- Tinnitus
- Reversible fleckförmige weiße oder rote Verfärbungen der Haut

Goldstandard der Untersuchung

- Stillstand des Blutflusses in den Kapillaren im Finger-Nagelfalz nach standardisierter Kältestimulation > 11 s

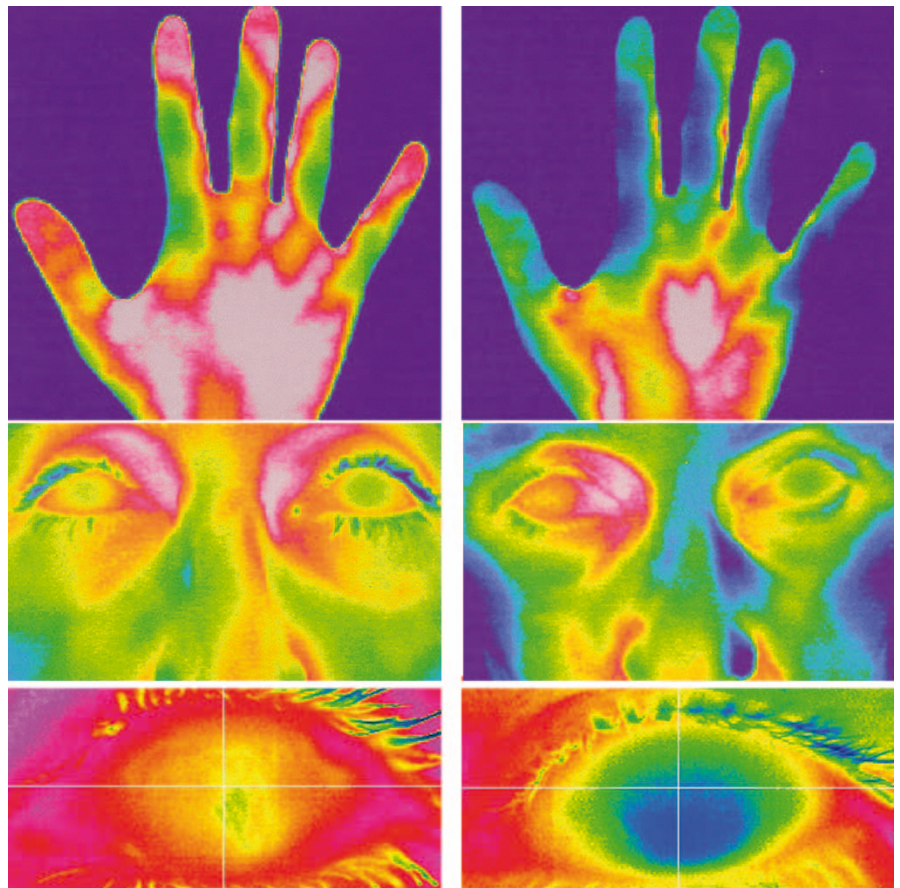


Abbildung 4: Thermographie von Hand, Gesicht und Auge bei einem Menschen ohne (links) und einem Menschen mit Flammer-Syndrom (rechts) aufgenommen bei normaler Raumtemperatur (aus. [1], mit Genehmigung). Das Ergebnis ist in Falschfarben dargestellt. Bei Menschen mit Flammer-Syndrom (rechts) ist die Oberfläche kälter, d. h. man sieht einen Shift der Farben von Rot gegen Blau.

vermehrten Salzverlust wegen einer reduzierten Natrium-Rückresorption in den proximalen Tubuli der Niere als Folge der Aktivierung der Endothelin-1/Prostaglandin-E2-Achse bedingt.

Die Einschlafzeit ist verlängert (Abbildung 6). Der Grund liegt darin, dass das Einschlafen beim Menschen (teilweise auch bei Tieren) strikt an die Erwärmung der Füße gekoppelt ist. Da Menschen mit Flammer-Syndrom meist kältere Füße haben, brauchen sie auch länger, um sie aufzuwärmen. Zudem ist der zirkadiane Rhythmus oft (um zirka 1 Stunde) verschoben. D.h., dass diese Menschen am Abend später das Bedürfnis nach Schlaf haben und am Morgen länger brauchen, um wirklich wach zu sein.

Das Durstgefühl ist reduziert. Auch das ist die Folge der aktivierten Endothelin-1/Prostaglandin-E2-Achse (Abbildung 7) und damit nicht spezifisch, sondern kann z. B. auch bei MS-Patienten beobachtet werden.

Die Empfindlichkeit ist allgemein erhöht, so z.B. auch die Geruchsempfindlichkeit (Abbildung 8) oder die Reaktion auf Medikamente. Gewisse Klassen von Medikamenten (z.B. Kalziumantagonisten oder systemische Betablocker) werden schlecht in normaler Dosis, aber gut in sehr niedriger Dosis vertragen. Die Hauptursache dafür liegt in der veränderten Expression von ABC-Transportproteinen, die auch Medikamente durch die Zellmembranen transportieren. Die Schmerzempfindlichkeit ist ebenfalls erhöht, bedingt durch den Effekt von Endothelin auf die periphere Schmerzschwelle.

Die Vasokonstriktion – als Reaktion auf Kälte oder psychischen Stress – kommt auch häufig im Auge vor. Meist ist dies relativ harmlos, kann aber in seltenen Fällen sogar zu retinalen arteriellen oder venösen Verschlüssen führen. Ist die Vasokonstriktion im Ohr, so leiden diese Menschen an Tinnitus, Hörstörungen

oder sogar Hörsturz. Beim Herz manifestieren sie sich v. a. in Form von stummen Ischämien.

Das Flammer-Syndrom kommt häufiger bei Frauen als bei Männern, bei Akademikern als bei Arbeitern, bei Schlanken als bei Übergewichtigen, bei Asiaten als bei Europäern vor. Eine relative Häufung beobachtet man bei besonders pflichtbewussten Personen, sowie bei Leuten mit Migräne (inklusive retinale Migräne). Illustrativ, aber völlig harmlos, sind fleckförmige weiße und rote Verfärbungen im Gesicht oder Hals bei einigen Menschen mit diesem Syndrom, wenn sie unter Stress stehen. Alle diese Symptome nehmen im Alter meist ab.

Menschen mit Flammer-Syndrom haben meist wenig Symptome, solange sie nicht auslösenden Momenten (sogenannten Trigger-Faktoren) wie Kälte, emotionalem und mechanischem Stress, Medikamenten, Migräneattacken, Hunger etc. ausgesetzt sind.

Augendurchblutung beim Flammer-Syndrom korreliert mit Nagelfalzdurchblutung

Die Augendurchblutung ist beim Fehlen von Trigger-Faktoren meist normal oder nur leicht vermindert. Steigt der Augeninnendruck oder fällt der Blutdruck, so wird das beim Gesunden durch die Autoregulation des okulären Blutflusses ausgeglichen. Beim Flammer-Syndrom ist diese Autoregulation vermindert oder sie fehlt sogar. Daher führen Schwankungen des Perfusionsdruckes zu einer instabilen Durchblutung und damit zu einer schwankenden Sauerstoffversorgung mit den oben beschriebenen Konsequenzen. Interessant und für uns klinisch nutzbar ist die Beobachtung, dass die Augendurchblutung beim Flammer-Syndrom, nicht aber bei den übrigen Menschen

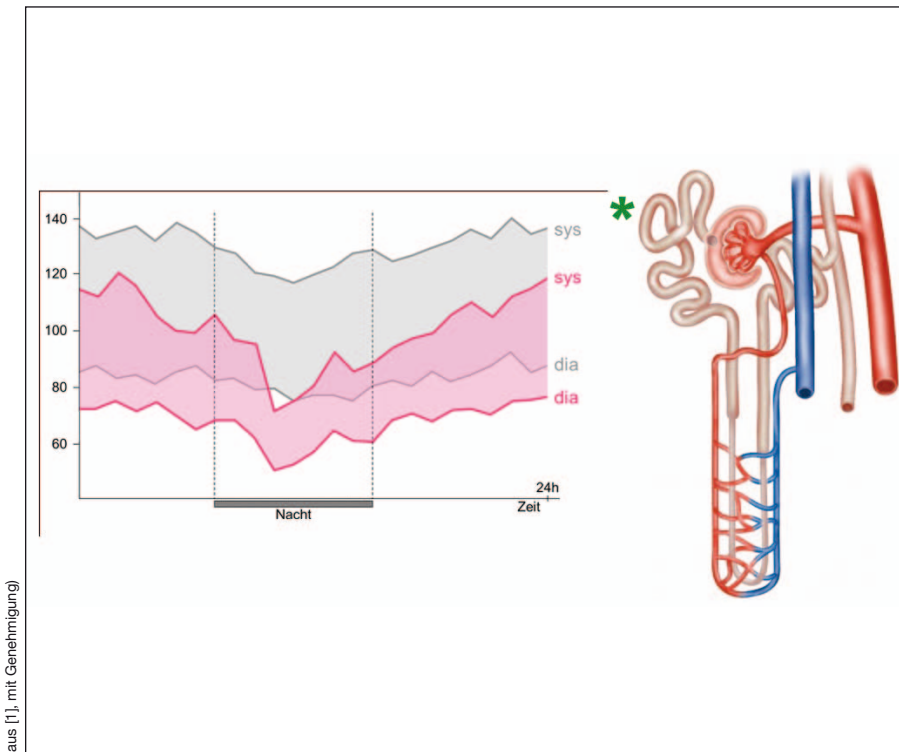
mit der Durchblutung der Peripherie (z. B. im Nagelfalz, Abbildung 2) korreliert. Obwohl diese Korrelation hochsignifikant ist, kann man jedoch im Einzelfall keine absolut sicheren Schlüsse ziehen.

Papillenrandblutungen korreliert mit Blutungen im Nagelfalz

Obwohl Papillenrandblutungen nicht spezifisch sind für Glaukom, korrelieren sie mit der Progression des Schadens und gehen dem Schaden meist voraus. Sie treten häufiger bei Normaldruckglaukom als bei Hochdruckglaukom, bei Frauen als bei Männern und bei Menschen mit Flammer-Syndrom auf als bei anderen Menschen. Interessanterweise korrelieren die Blutungen an der Papille mit Blutungen im Nagelfalz. Dies weist darauf hin, dass ein systemisches Problem die Ursache sein muss. Obwohl solche Blutungen beim Glaukom bereits vor mehr als 100 Jahren beschrieben wurden, blieb die Pathogenese lange unklar. Heute gehen wir davon aus, dass sie nicht durch eine Gefäßruptur, sondern durch eine Schrankenstörung der Blutgefäße bedingt sind [3].

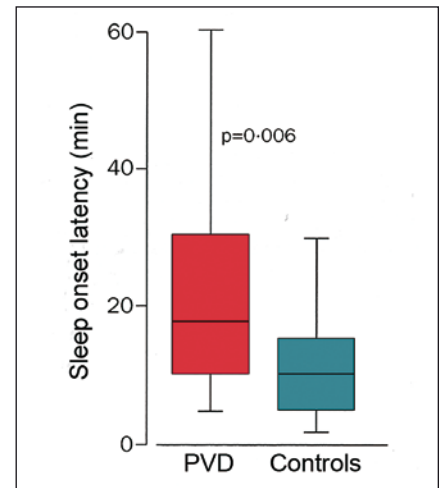
Flammer-Syndrom insbesondere beim Normalkdruckglaukom

Obwohl das Flammer-Syndrom zur Entstehung, zur Manifestierung oder zum Verlauf verschiedener systemischer und okulärer Krankheiten beitragen kann, wie z. B. retinale Arterien- und Venenverschlüsse, anteriore ischämische Optikusneuropathie, Susac-Syndrom, Optikus Kompartment-Syndrom, Chorioretinopathia centralis serosa, Leber-Optikusatrophie oder Retinitis pigmentosa (siehe [3]), wurde es v. a. im Zusammenhang mit Glaukom, insbesondere Normaldruckglaukom beschrieben. Die



(aus [1], mit Genehmigung)

Abbildung 5: Beispiel eines 24-Stunden-Blutdruckprofils bei einer Person ohne (grau) und einer Person mit (rot) Flammer-Syndrom. Die arterielle Hypotonie ist v.a. durch eine reduzierte Natrium-Rückresorption in den proximalen Tubuli (Stern) der Niere verursacht.



(modifiziert nach Pachre M et al. (2007) Cold feet and prolonged sleep-onset latency in vasospastic syndrome. The Lancet, mit Genehmigung)

Abbildung 6: Einschlafzeit bei Menschen mit (links) und ohne (rechts) Flammer Syndrom. Die Ergebnisse sind mit einem Boxplot dargestellt: Der Strich in der Box repräsentiert den Median. Das andere ist die Perzentile (P): Die obere und untere Grenze der Box sind P75 und P25 und der obere und untere Balken P90 und P10. PVD = primäre vaskuläre Dysregulation (n=32), Kontrolle (n=31).

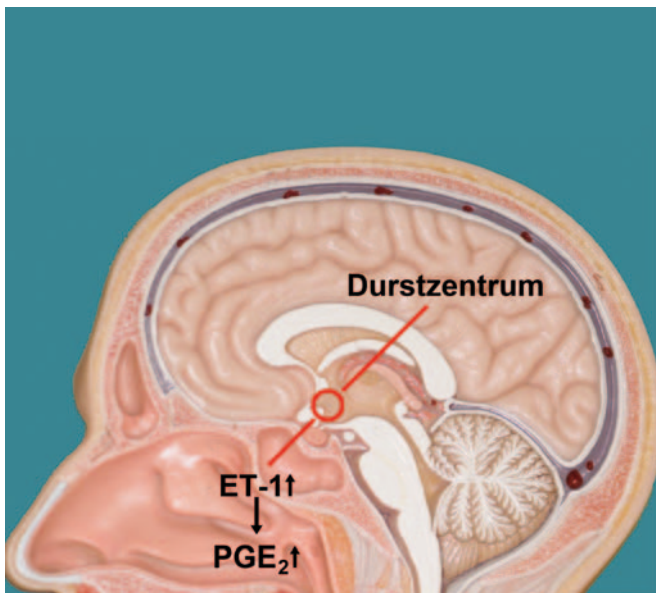
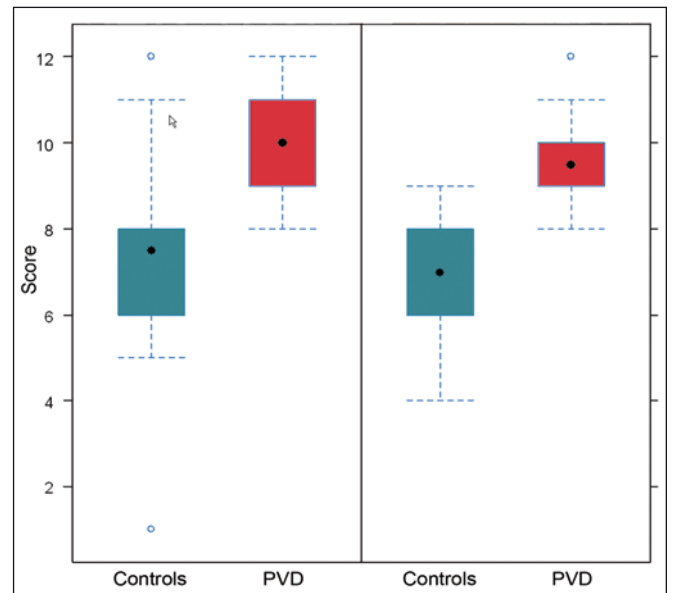


Abbildung 7: Das Durstgefühl von Menschen mit Flammer-Syndrom ist reduziert, weil die aktivierte Endothelin-1/Prostaglandin-E2-Achse das Durstzentrum im Hirn unterdrückt.



(modifiziert nach Mozaffarian M, Hauenstein D, Schroetzau A, Konieczka K, Flammer J (2010) Smell perception in normal tension glaucoma patients. Mol Vis, mit Genehmigung)

Abbildung 8: Die Geruchsempfindlichkeit ist sowohl bei Gesunden (links) als auch bei Normaldruckglaukom Patienten (rechts) dann erhöht, wenn ein Flammer-Syndrom vorkommt.

Ursache ist der erhöhte oxidative Stress, v. a. in den Mitochondrien der Papille. Solange die antioxidativen Mechanismen des Körpers nicht überfordert sind, bleiben diese Menschen gesund. Ist aber die Balance nicht mehr gewährt, so kommt es zum Gewebeschaden. Bis zu einem gewissen Grad kann dieser Schaden noch repariert werden. Wird auch das Reparatursystem überfordert, so akkumuliert sich schleichend ein Schaden, der schließlich klinisch als glaukomatöse Optikusneuropathie sichtbar wird.

Diagnose des Flammer-Syndroms: Vor allem durch Anamnese und Nagelfalzkapillarmikroskopie

In der Praxis kann man die Diagnose eines Flammer-Syndroms bereits mit einer gezielten Anamnese und einer klinischen Untersuchung einfach und mit recht großer Sicherheit stellen. Eine Vermutung kann dann bei Bedarf durch etwas aufwendigere Zusatzuntersuchungen bestätigt werden. Zu diesen Untersuchungen gehören u. a. die Kapillarmikroskopie mit Kältestimulation, der Retinal Vessel

Analyzer mit Flickerlicht-Stimulation, die Quantifizierung der Gen-Expression der Lymphozyten und die Messung des Endothelin-Spiegels.

Als „Goldstandard“ für die Diagnose gilt der Flussstillstand in den Kapillaren im Finger-Nagelfalz nach Kälteprovokation. Diese Untersuchung wird mit Hilfe der Kapillarmikroskopie gemacht (Abbildung 2). Zeigt ein Patient bei einer standardisierten Kältestimulation in den Kapillaren einen Flussstillstand von mehr als 11 Sekunden, so ist dies ein ganz eindeutiges Indiz für eine vaskuläre Dysregulation.

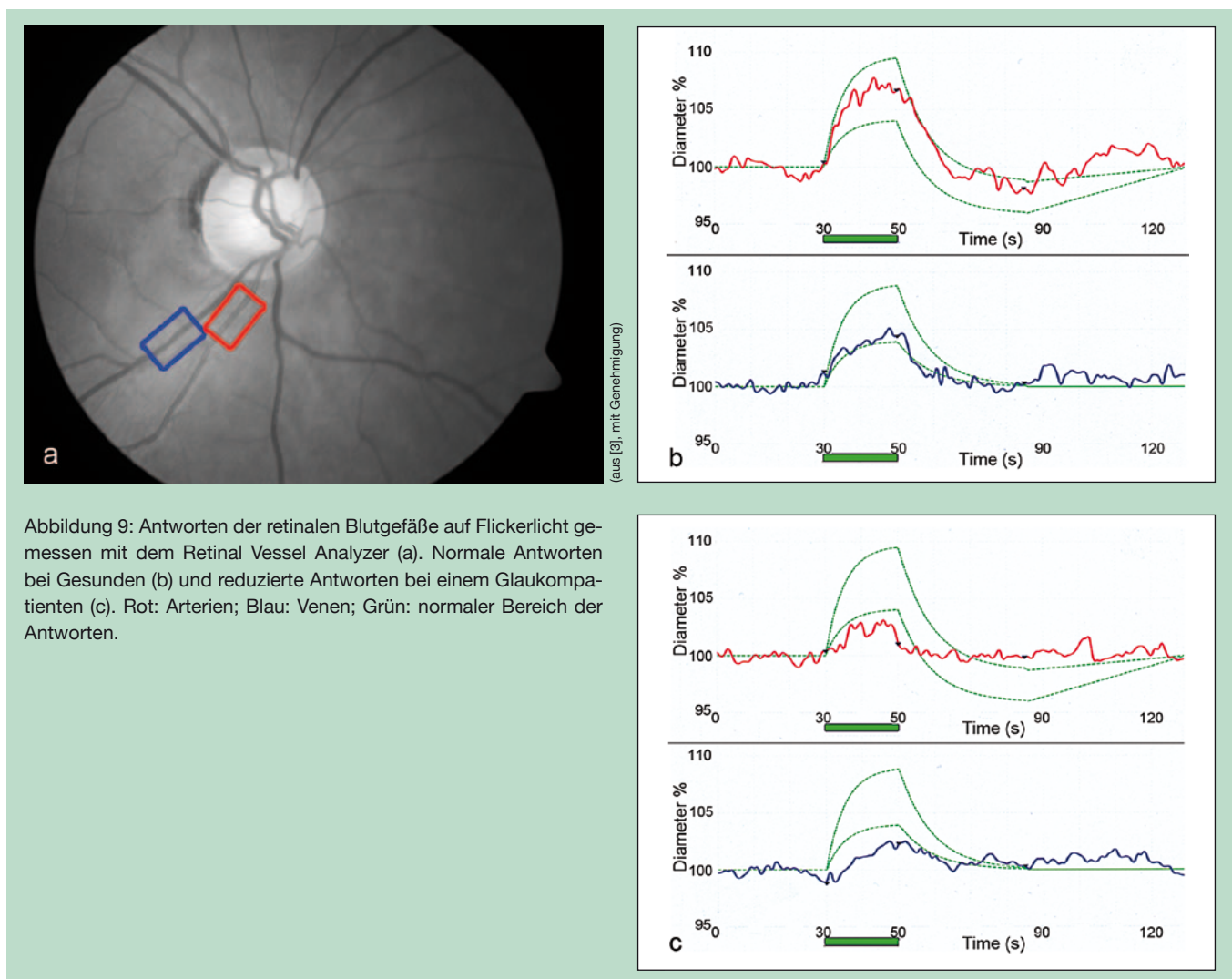


Abbildung 9: Antworten der retinalen Blutgefäße auf Flickerlicht gemessen mit dem Retinal Vessel Analyzer (a). Normale Antworten bei Gesunden (b) und reduzierte Antworten bei einem Glaukoma-Patienten (c). Rot: Arterien; Blau: Venen; Grün: normaler Bereich der Antworten.

Ebenfalls typisch ist ein reduziertes neurovaskuläres Coupling, was man mit dem Retinal Vessel Analyzer (RVA) beobachten kann. Wird die Netzhaut mit Flickerlicht beleuchtet, so dilatieren die retinalen Gefäße (Arterien wie auch Venen) normalerweise innerhalb von Sekunden. Beim Flammer-Syndrom ist diese Antwort vermindert (Abbildung 9) oder sogar fehlend.

Eine weitere Untersuchung, die sich sehr bewährt hat, ist eine 24-Stunden-Blutdruckmessung, in der Blutdruckabfälle (v. a. in der Nacht) oder starke Blutdruckschwankungen (also Risikofaktoren für eine Progression des Glaukoms) gefunden werden können.

All diesen erwähnten Untersuchungen ist die Beobachtung gemeinsam, dass die Ergebnisse sowohl bei Gesunden mit Flammer-Syndrom, als auch bei Glaukompatienten mit Progression trotz normalem Augeninnendruck gestört sind. Interessanterweise ist sogar die Veränderung der Gen-Expression in den Lymphozyten in diesen beiden Gruppen gleich oder ganz ähnlich. Dies alles belegt, dass es zwischen dem Flammer-Syndrom und dem Glaukom einen Zusammenhang geben muss.

Therapie beim Flammer-Syndrom: Primär mit dem Kalziumantagonisten Magnesium

Das Flammer-Syndrom an sich ist meist harmlos und bedarf damit keiner Therapie. Leiden diese Menschen hingegen stark unter ihren Symptomen oder tritt eine Krankheit, wie z. B. das Normaldruckglaukom, auf, dann sollte man eine Therapie in Erwägung ziehen. Die Intensität einer Therapie hängt natürlich vom klinischen Bild ab. Grundsätzlich muss man leider sagen, dass bis heute noch

wenig über die therapeutischen Möglichkeiten geforscht wurde.

Bei nicht zu weit fortgeschrittenem Glaukomschaden behandeln wir das Flammer-Syndrom primär mit Magnesium, einem physiologischen Kalziumantagonisten. Es reduziert den vasokonstriktiven Effekt des Endothelin-1 und verbessert die Regulation der Augendurchblutung. Man benötigt zwar eine relativ hohe Dosis von 10–20 mmol/Tag, die aber fast keine Nebenwirkungen hat.

Reicht das nicht aus, so kombinieren wir mit einem sehr niedrig dosierten Kalziumantagonisten, bevorzugt Nifedipin oder Amlodipin. Kontrollierte Studien haben gezeigt, dass Kalziumantagonisten das Gesichtsfeld kurzfristig sogar verbessern und langfristig stabilisieren können. Wichtig ist eine niedrige Dosis und dies aus folgenden Gründen: 1. Bereits niedrige Dosen haben einen guten Effekt auf die Regulation der Gefäße. 2. Diese Menschen haben eine erhöhte Medikamentenempfindlichkeit und 3. möchten wir in den meisten Fällen den Blutdruck nicht weiter senken. Deshalb sollte der Blutdruck nach Einleitung der Therapie kontrolliert werden. Bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck kann man die Dosis steigern oder den Kalziumantagonisten mit einem ACE-Hemmer kombinieren.

Zum Schutz der Mitochondrien vor oxidativem Stress empfehlen wir Ginkgo biloba (120 mg Extrakt pro Tag). Des Weiteren empfehlen wir eine möglichst antioxidative Ernährung (z.B. Grün- und Schwarztee, Kaffee, Rotwein, blaue Früchte und Beeren, Tomaten, Fisch [4]). Kakao (dunkle Schokolade) verbessert die Funktion des Endothels und damit die vaskuläre Regulation. Omega-3-Fettsäuren (am besten in Form von Fisch) verbessern ebenfalls die vaskuläre Regulation.

Ist der Blutdruck zu tief, dann empfehlen wir die Salzzufuhr zu steigern. In extremen Fällen kann man den Blutdruck auch mit niedrig dosiertem Fludrocortison (0,1mg 2x/pro Woche) steigern. Dieses Mineralokortikoid hat weniger Nebenwirkungen als die Glukokortikoide. Bei dieser niedrigen Dosis haben wir kaum Nebenwirkungen gesehen.

Zudem verbessern auch Karboanhydrase-Inhibitoren (auch lokal appliziert) die Augendurchblutung. Der Betablocker Betaxolol hat einen kalziumantagonisierenden Nebeneffekt und ist damit bei solchen Menschen geeignet.

Die Autoren danken Frau Daniela Hauenstein für die Vorbereitung der Abbildungen.

Literatur

1. Flammer J (2009) Glaukom. Hans Huber, Bern
2. Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Virdis A, Flammer AJ, Taddei S (2013) The eye and the heart. Eur Heart J Feb 10 (Epub ahead of print)
3. Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ (im Druck) The primary vascular dysregulation syndrome, implications for eye diseases. EPMA J
4. Flammer J, Mozaffarieh M, Bebie H (2013) Basic Sciences in Ophthalmology – Physics and Chemistry. Springer, Heidelberg
5. Mozaffarieh M, Flammer J (2009) Pocket reference to ocular blood flow and glaucomatous optic neuropathy. Springer, Heidelberg

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Katarzyna Konieczka
 Universitätsspital Basel, Augenklinik
 Mittlere Strasse 91
 CH-4031 Basel

E-Mail: katarzyna.konieczka@usb.ch