

Phänomenologie und klinische Bedeutung des Flammer-Syndroms

Phenomenology and Clinical Relevance of the Flammer Syndrome

Autoren

K. Konieczka, J. Flammer

Institut

University of Basel, Department of Ophthalmology, Switzerland

Schlüsselwörter

- primäre vaskuläre Dysregulation
- Glaukom
- Retinitis pigmentosa
- multiple Sklerose
- kalte Hände

Key words

- primary vascular dysregulation
- glaucoma
- retinitis pigmentosa
- multiple sclerosis
- cold hands

eingereicht 16. 8. 2016

akzeptiert 8. 9. 2016

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-118881>
 Klin Monatsbl Augenheilkd 2016; 233: 1331–1336 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Dr. Katarzyna Konieczka
 University of Basel
 Department of Ophthalmology
 Mittlere Str. 91
 4031 Basel
 Switzerland
 Tel.: + 41 6 12 65 88 03
 Fax: + 41 6 12 65 86 52
 Katarzyna.Konieczka@usb.ch

Zusammenfassung

Das Flammer-Syndrom (FS) beschreibt den Phänotyp von Menschen mit einer Prädisposition für eine veränderte Reaktion der Blutgefäße auf Stimuli wie Kälte, emotionellen Stress oder große Höhe. Häufige Symptome sind: kalte Hände und/oder Füße, tiefer Blutdruck, verlängerte Einschlafzeit, reduziertes Durstgefühl, gesteigerte Empfindlichkeit für Gerüche, Schmerzen, Vibrationen und gewisse Medikamente. Menschen mit FS sind im Allgemeinen strebsam und erfolgreich, aber auch perfektionistisch und teils grüblerisch. Häufige Zeichen sind: veränderte Genexpression, verlängerter Flussstillstand in den Nagelfalzkapillaren nach Kälteprovokation, verminderte Autoregulation der okularen Durchblutung, reduzierte Gefäßerweiterung auf Flickerlichtstimulation. Der retinale Venendruck ist im Mittel höher und die Astrozyten sind häufiger aktiviert. FS ist häufiger bei Frauen als bei Männern, häufiger bei dünnen als bei dicken und bei jungen als bei alten Menschen, häufiger bei Akademikern als bei Nichtakademikern. Es ist sehr selten bei Menschen mit Berufen im Freien. Es ist assoziiert mit Normaldruckglaukom, okularen Gefäßverschlüssen, Retinitis pigmentosa, multipler Sklerose, Tinnitus und seltener sogar mit Hörstürzen.

Was ist das Flammer-Syndrom?

Das Flammer-Syndrom (FS) [1] beschreibt den Phänotyp von Menschen mit einer Prädisposition für eine veränderte Reaktion der Blutgefäße auf Stimuli wie Kälte, emotionellen Stress oder große Höhe.

Dieses Reaktionsmuster der Blutgefäße ist unter dem Begriff der primären vaskulären Dysregulation (PVD) [2,3] bekannt. Viele (aber nicht alle) Symptome und Zeichen des FS sind direkte oder indirekte Folge dieses vaskulären Reaktionsmus-

Abstract

The Flammer syndrome (FS) describes the phenotype of people with a predisposition for an altered reaction of the blood vessels to stimuli like coldness, emotional stress or high altitude. Frequent symptoms are: cold hands and/or feet, low blood pressure, prolonged sleep onset time, reduced feeling of thirst, increased sensitivity to odour, pain, vibration and certain drugs. SF subjects are often ambitious and successful but also perfectionistic and sometimes brooding. Frequent signs are: altered gene expression, prolonged blood flow cessation in nailfold capillaroscopy after cold provocation, reduced autoregulation of ocular blood flow, and reduced vasodilation after stimulation with flickering light. Retinal venous pressure is on the average higher and retinal astrocytes are more often activated. FS occurs more often in females than in males, in thin than in obese subjects, in young than in old people, in graduates than in blue collar workers, in subjects with indoor than outdoor jobs. Associated diseases are: normal tension glaucoma, occlusion of ocular vessels, retinitis pigmentosa, multiple sclerosis, tinnitus or even sudden hearing loss.

ters. Ein FS ist per se noch keine Krankheit, es kann sogar vor gewissen Krankheiten wie z.B. der Arteriosklerose eher schützen, während es aber die Entwicklung anderer Krankheiten wie z.B. des Normaldruckglaukoms [4] begünstigt (● **Abb. 1**).

Historischer Rückblick

FS ist zwar mit verschiedenen Augenerkrankungen (z.B. Retinitis pigmentosa [5,6]) und All-

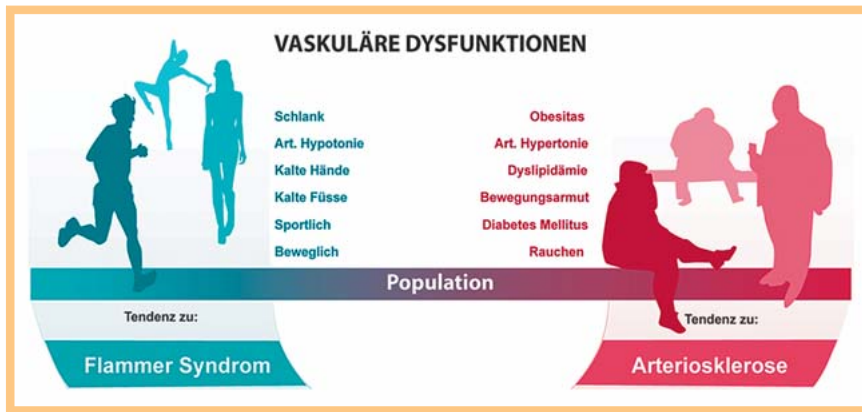


Abb. 1 Beide Extreme in der Population neigen zu vaskulären Dysfunktionen. Links: Schlanke, sportliche Menschen mit einem erhöhten Risiko für ein Flammer-Syndrom. Rechts: Menschen mit Diabetes, Adipositas etc. mit erhöhtem Risiko für eine Arteriosklerose (mit freundlicher Genehmigung des Biermann Verlags, Köln).

gemeinerkrankungen (z. B. multipler Sklerose [7]) assoziiert, seine Beschreibung und Erforschung aber stammt ursprünglich aus der Glaukomforschung. Seit der ersten Beobachtung einer glaukomatösen Optikusneuropathie (GON) durch Albrecht von Graefe wurde vermutet, dass die Augendurchblutung bei der Entstehung und der Progression von GON mit einer Rolle spielen könnte. Trotzdem waren die Studienergebnisse immer wieder voller Widersprüche. Diese paradoxe Situation klärte sich erst mit der Erkenntnis, dass die Arteriosklerose und ihre Risikofaktoren zwar das Risiko für einen Augendruckanstieg erhöhen und damit indirekt zum Glaukomschaden beitragen, dass sie aber bei einem gegebenen Augendruck das Risiko für GON nicht oder nur unwesentlich beeinflussen [8]. Dies zeigt sich exemplarisch an der Beobachtung, dass eine Karotisstenose kein wesentliches Risiko für eine GON darstellt [9]. Das bedeutet, dass GON nicht einfach die Folge einer Hypoxie sein kann. Heute wissen wir, dass vielmehr chronischer oxidativer Stress in den Axonen eine wichtige Rolle spielt. Die Hauptursache für diesen oxidativen Stress ist eine instabile Sauerstoffversorgung [4, 10–12]. Diese schwankt bei einer Schlafapnoe, aber noch häufiger bei einer instabilen Durchblutung. Die Durchblutung ist inkonstant, wenn der Augendruck auf hohem oder der Blutdruck auf einem tiefen Niveau schwankt, sodass die Kapazität der Autoregulation überfordert wird. Die Durchblutung ist aber noch instabiler, wenn die Autoregulation selbst gestört ist. Dafür gibt es viele Ursachen. Im Zusammenhang mit Glaukom und insbesondere dem Normaldruckglaukom besonders wichtige Ursache ist die PVD, ein Bestandteil des FS. Dieser Forschungszweig begann anfangs der 80er-Jahre mit der klinischen Beobachtung, dass viele Patienten mit einem Normaldruckglaukom auffallend kalte Hände hatten [13, 14]. Dies konnte anschließend mithilfe einer Kapillarmikroskopie [15] objektiviert und mit der damals üblichen Terminologie eines vasospastischen Syndroms beschrieben werden. Es zeigte sich aber dann später, dass Spasmen nur die Spitze des Eisbergs darstellen und dass es sich vielmehr um eine globale vaskuläre Dysregulation handelt [16]. Die Fokussierung der Forschung auf diese Subgruppe von Patienten ergab dann immer deutlicher ein Bild eines ganzen Clusters von Symptomen und Zeichen, die heute unter dem Begriff des Flammer-Syndroms zusammengefasst werden. Viele dieser Symptome wurden erforscht, bevor der Begriff FS eingeführt wurde und erscheinen deswegen in der Literatur teilweise unter den Begriffen PVD oder auch vasospastisches Syndrom [1, 17]. Unabhängig von diesem historischen Hintergrund wird heute der ganze Symptomkomplex mit dem Begriff FS beschrieben, und dies unabhängig davon, ob ein Betroffener gesund oder krank ist.

Symptome und Zeichen von FS



Am auffallendsten ist die subjektive Angabe von häufig kalten Händen [2, 17, 18]. Misst man jedoch mithilfe einer Thermografie, dann sind auch andere Extremitäten wie die Nasenspitze oder die Füße betroffen. Das konstanteste Zeichen ist eine vergrößerte Temperaturdifferenz zwischen Ober- und Unterschenkeln. Die Kerntemperatur hingegen ist sogar leicht erhöht, auch dann, wenn die Betroffenen das Gefühl haben, es sei ihnen kalt. Diese Umverteilung der Temperatur ist nur am Tage messbar, in der Nacht (im Schlaf) passen sich die Temperaturen der Menschen mit FS den Temperaturen der Kontrollpersonen an. Der Blutdruck ist sehr häufig – v. a. in jungen Jahren – auffallend tief [19]. Oft besteht auch eine Orthostase. Die physiologische nächtliche Blutdrucksenkung kann verstärkt (over-dipping) oder seltener auch fehlend (non-dipping) sein. Menschen mit FS haben einen veränderten circadianen Rhythmus [20]. Sie fühlen sich eher als Abend- denn als Morgenmenschen und objektiv ist der Melatoninzyklus leicht nach hinten verschoben. Menschen mit FS haben durchschnittlich eine verlängerte Einschlafzeit [21]. Wir können alle erst einschlafen, wenn unsere Füße eine gewisse Temperatur erreicht haben. Menschen mit FS haben meist kältere Füße und brauchen deswegen länger, um ihre Füße auf diesen Sollwert aufzuwärmen. Menschen mit FS haben eine erhöhte Empfindlichkeit. Dies äußert sich bspw. in einem sehr guten Riechvermögen [22]. Erkrankten diese Menschen hingegen z. B. an MS oder Glaukom, dann kann dieses gute Riechvermögen schnell abnehmen, denn neurodegenerative Erkrankungen befallen v. a. das Riechvermögen besonders frühzeitig. Die Empfindlichkeit auf Vibrationen ist vergrößert, weshalb solche Menschen bspw. nicht mit Kompressoren arbeiten können. Aber auch die Wetterfühligkeit oder die Empfindlichkeit auf rasche Höhendifferenzen ist verstärkt. Für die Betroffenen oft störend ist die erhöhte Schmerzempfindlichkeit, gelegentlich bis hin zu einer Fibromyalgie. Diese Empfindlichkeit ist teilweise erklärt durch die Aktivierung der Endothelin-Prostaglandin-Achse, welche die periphere Schmerzschwelle beeinflusst. Klinisch besonders relevant ist die veränderte Medikamentenempfindlichkeit. Bei gewissen Substanzklassen – wie den Schmerzmitteln – brauchen diese Menschen normale oder selten sogar höhere Dosen als üblich, andere Substanzen hingegen werden nur in viel kleineren Dosen vertragen. Dazu gehören bspw. systemisch verabreichte Betablocker oder Kalziumantagonisten. Das erklärt auch die verbreitete Skepsis der Betroffenen gegenüber Medikamenten oder ihre Vorliebe zur Homöopathie. Diese veränderte Medikamentenempfindlichkeit kann



Abb. 2 Symptome und Zeichen des Flammer-Syndroms (mit freundlicher Genehmigung von J. Krattiger).

mindestens teilweise durch eine quantitativ veränderte Genexpression von ABC-Transportproteinen erklärt werden [23], welche auch Medikamente transportieren. Das Durstgefühl ist oft reduziert [24], weil die Endothelin-Prostaglandin-Achse das Durstzentrum im Gehirn beeinflusst. Meist trinken diese Menschen aber genug, vor allem, weil sie wissen, dass sie trinken müssen.

Menschen mit FS sind im Allgemeinen strebsam und erfolgreich, oft neigen sie zu Perfektionismus, können aber auch grüblerisch sein. Sie sind meist geistig und physisch überdurchschnittlich aktiv und bevorzugen gewisse Sportarten wie Joggen oder Radfahren. Einige typische Symptome und Zeichen des FS sind in der **Abb. 2** dargestellt.

Diagnose

Im klinischen Alltag ist die Frage nach den erwähnten Symptomen hilfreich und für eine Diagnose oft bereits ausreichend. Zur Sicherung der Diagnose und v.a. für das Verständnis des Syndroms sind hingegen die objektiven Zeichen wichtig. Dazu gehören: verlängerter Flussstillstand in den Nagelfalzkapillaren nach Kälteprovokation [15,17,25] (**Abb. 3**), veränderte Genexpression in den zirkulierenden Lymphozyten [26], stumme myokardiale Ischämien in Ruhe, v.a. im Schlaf, oder die veränderte „beat to beat variation“ als Ausdruck einer Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems. Im Auge ist die Autoregulation vermindert [27], was dazu führt, dass die Augendurchblutung stärker vom Perfusionsdruck abhängig wird und sich dann weitgehend parallel zur Durchblutung der Peripherie verändert. Die Steifigkeit der retinalen Gefäße ist erhöht [28], was sich in einer schnelleren Propagation der Pulswelle ausdrückt. Die retinalen Blutgefäße zeigen auch eine höhere räumliche Variabilität. Besonders interessant ist die verminderte Antwort der retinalen Gefäße auf Flickerlichtstimulation bei der dynamischen retinalen Gefäßanalyse (DVA) [29] (**Abb. 3**). Dieser Befund ist nicht nur für die Di-

agnose sehr hilfreich, sondern gibt uns auch Einsicht in die Pathophysiologie. Die vaskuläre Dysregulation wird oft mit einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems erklärt, was aber nur sehr bedingt richtig sein kann, denn die nicht innervierten retinalen Blutgefäße sind ebenfalls beteiligt. Wird die Netzhaut durch Flickerlicht stimuliert, so kommt es durch die sog. neurovaskuläre Kopplung zur Dilatation der kleinen Gefäße und sekundär auch der größeren Gefäße in der Netzhaut. Diese sekundäre Gefäßerweiterung (flow mediate vasodilatation) wird durch die vaskulären Endothelzellen vermittelt. Von einer verminderten Antwort können wir also indirekt auf eine vaskuläre Endotheliopathie schließen. Sind andere Ursachen für eine Endotheliopathie (v.a. gewisse Risikofaktoren für Arteriosklerose) ausgeschlossen, so weist diese verminderte Gefäßantwort mit großer Wahrscheinlichkeit auf ein FS hin.

Menschen mit FS haben häufiger Papillenrandblutungen [30] (**Abb. 4**), welche wir als Folge einer lokalen Dysregulation der Blut-Hirn- respektive der Blut-Retina-Schranke interpretieren. Diese Schranke wird auf der Ebene der Endothelzellen durch Endothelin und VEGF und auf der Ebene der Basalmembran durch MMP-9 geschwächt. Verursachende Moleküle können aus dem Kreislauf via die fenestrierten Kapillaren der Chorioidea in die Umgebung der Papille diffundieren oder bei Hypoxie auch lokal gebildet werden [31].

Interessanterweise ist der retinale Venendruck bei FS höher [32], während er bei Rauchern nicht erhöht ist, sondern sogar eher tiefer ist [33]. Wir nehmen an, dass der Venendruck eben nicht nur aus mechanischen Gründen ansteigt, wie etwa erhöhter Hirndruck oder Veränderungen der Lamina cribrosa, sondern auch durch lokale funktionelle Kontraktionen der Venen [34], was im Extremfall bis zum klinischen Bild eines retinalen Venenverschlusses führen kann. Auch bei dieser venösen Konstriktion spielen lokale Hormone, insbesondere Endothelin, eine entscheidende Rolle [34]. Dies erklärt dann auch: a) warum der Venendruck in großer Höhe ansteigt [35], b) warum bei einem retinalen Venenverschluss auch der Venendruck auf der kontralateralen,

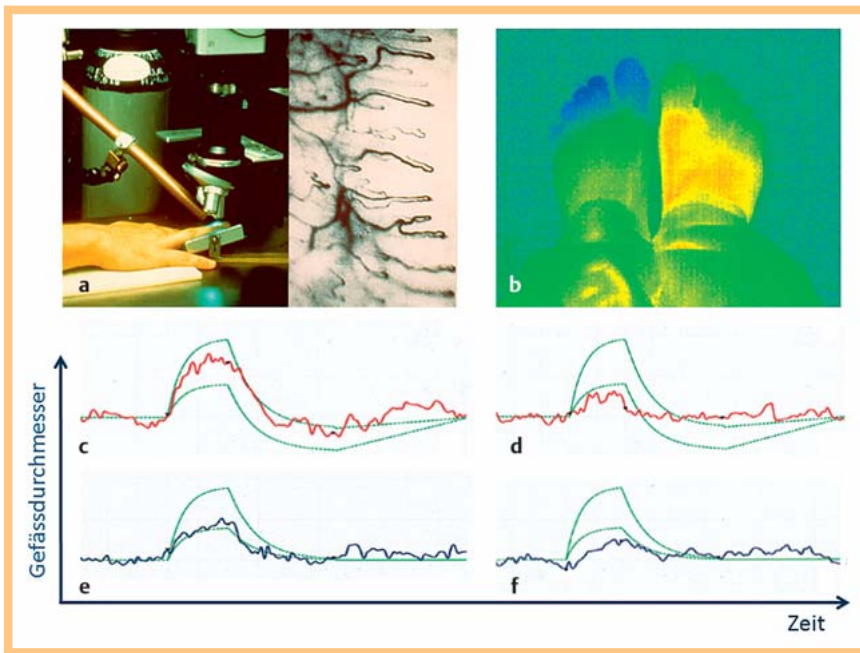


Abb. 3 Mögliche diagnostische Untersuchungen beim Flammer-Syndrom: Kapillarmikroskopie (a); Thermografie (b); dynamische retinale Gefäßanalyse (c–f): normale Antwort einer Arterie (c) und einer Vene (e); verminderte Antwort einer Arterie (d) und einer Vene (f).

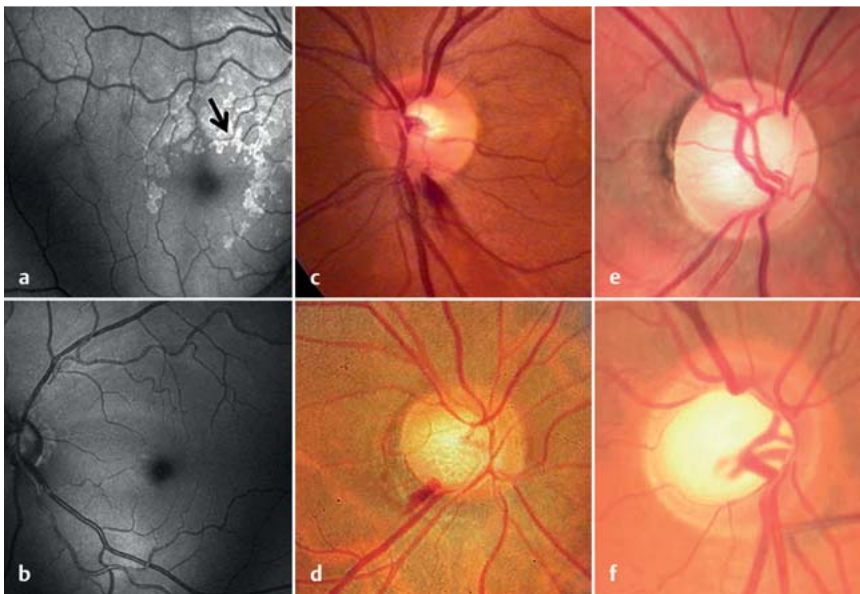


Abb. 4 a Aktivierte retinale Astrozyten (Pfeil), gut sichtbar in einer rotfreien Aufnahme; b ohne aktivierte Astrozyten; c Papillenrandblutung bei einem Menschen mit Flammer-Syndrom (ohne Glaukom); d Glaukompapille mit einer Blutung; e–f Glaukompapille mit (e) und ohne (f) vaskuläre Komponente.

klinisch nicht befallenen Seite erhöht ist [36] und c) warum der retinale Venendruck durch Kalziumantagonisten [37] und Endothelinblocker beeinflusst werden kann [38].

Menschen mit FS haben auch häufiger aktivierte retinale Astrozyten [39]. Werden diese Zellen mechanisch oder biochemisch z. B. durch Endothelin aktiviert, so ändern sie nicht nur ihre Genexpression, sondern auch ihre Morphologie, was zu einem erhöhten „Back-Scatter“ von Licht führt. Das kann man im rotfreien Licht an der Spaltlampe gut beobachten [31] (♣ **Abb. 4**).

Epidemiologie des FS

Große epidemiologische Feldstudien wurden bis jetzt leider noch nicht durchgeführt. Wir kennen aber bereits die Häufigkeit der wichtigsten Symptome in der durchschnittlichen Population ei-

niger Länder und auch Faktoren, welche mit dem FS assoziiert sind: FS ist bei Frauen häufiger als bei Männern, bei schlanken Menschen häufiger als bei übergewichtigen [40,41], bei Akademikern häufiger als bei Arbeitern. FS ist sehr selten bei Menschen mit Berufen im Freien [42].

Die FS-Symptome verstärken sich während der Pubertät und nehmen im Laufe des Lebens langsam an Intensität ab. Bei Frauen beobachtet man insbesondere wenige Jahre nach der Menopause eine Reduktion der Symptomatik, die aber unter Östrogensubstitution wieder zunehmen kann.

Mit FS assoziierte Krankheiten

Am besten bekannt ist das FS beim Normaldruckglaukom [4,8,10,12,42] (♣ **Abb. 4**). Es tritt aber auch gehäuft bei Patienten mit

Retinitis pigmentosa (RP) [5,6] auf. Die Kausalität dieser Beziehung ist noch nicht bekannt. Wir sehen 2 Möglichkeiten: Mutationen, die zu RP führen, könnten auch für FS prädisponieren, oder aber FS könnte die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass eine genetische Veränderung klinisch manifest wird, z.B. wegen des erhöhten oxidativen Stresses. Menschen mit FS scheinen auch häufiger an einem Optikuskompartmentsyndrom zu leiden [2]. Dieses ist unter Behandlung des FS teilweise reversibel [43]. Menschen mit FS haben gehäuft okuläre arterielle und v.a. venöse Gefäßverschlüsse [44–46] trotz Fehlen klassischer vaskulärer Risikofaktoren. FS scheint auch das perioperative Risiko einer anterioren ischämischen Optikusneuropathie (AION) zu erhöhen [47, 48]. Wir haben auch Hinweise dafür, dass Mutationen der mitochondrialen DNA bei Menschen mit FS häufiger klinisch manifest werden. Eine FS-bedingte oxidative Schädigung könnte sich mit der genetisch bedingten Schwäche der Mitochondrien addieren und so den klinischen Verlauf, z.B. der Leber'schen hereditären Optikusatrophie, beeinflussen. Patienten mit Chorioretinopathia centralis serosa haben eine Dysregulation der Choroidalgefäße [49]. Wir haben bei diesen Patienten auch oft ein FS beobachtet, aber die Zusammenhänge sind noch nicht endgültig geklärt.

Das FS ist signifikant gehäuft bei MS-Patienten [2, 7]. MS-Patienten haben eine gestörte Hirndurchblutung, die Ursache ist aber noch ungeklärt. Wir nehmen an, dass es einen doppelten Zusammenhang gibt: a) Ein FS könnte im jungen Alter, wenn die Symptome am stärksten sind, gelegentlich zu subklinischen Mikroinfarkten im Gehirn führen und diese könnten eine Autoimmunreaktion triggern; b) eine chronische autoimmun bedingte Entzündung kann sekundär zu einer vaskulären Endotheliopathie führen, welche dann ihrerseits in einer späteren Krankheitsphase zur chronischen Progredienz beiträgt.

FS prädisponiert auch zu Tinnitus oder seltener sogar Hörstürzen [2, 50] und beeinflusst wahrscheinlich auch den Verlauf von Tumorerkrankungen [51], insbesondere von metastasierenden Mammakarzinomen. Entsprechende Studien sind aber noch am Laufen.

Therapie des FS

Wie eingangs erwähnt, ist ein FS an sich noch keine Krankheit und bedarf deswegen meist auch keiner Therapie. Eine Therapie erscheint uns aber sinnvoll, wenn Patienten unter ihren Symptomen sehr leiden oder wenn FS-assoziierte Erkrankungen auftreten. Allerdings gibt es bis heute noch keine kontrollierten Studien, die den Einfluss auf den Verlauf dieser Erkrankungen studiert haben. Beim Glaukom gibt es unkontrollierte Studien und eine sehr große klinische Erfahrung, die auf einen positiven Effekt hinweisen [1, 2, 42]. Es ist sicher wichtig, diese wissenschaftliche Unsicherheit dem Patienten offen zu kommunizieren. Die Therapie basiert auf 3 Säulen [52]: (a) Lebensstil, (b) Ernährung, und (c) Medikamente.

Lebensstil

Die meisten Menschen mit FS wissen, welche Umstände und Faktoren ihre Symptome auslösen oder verstärken. Diese sollten – wenn möglich – vermieden werden. Konkret kann das bedeuten: Guter Schutz vor Kälte, Stressabbau (evtl. mithilfe von autogenem Training oder Yoga), gesunder Schlafrythmus und regelmäßiger, aber nicht exzessiver Sport, langsames Anpassen an größere Höhen etc.

Ernährung

Sehr schlanke Menschen haben mehr Symptome. Deswegen sollte ein Normalgewicht angestrebt werden. Fastenperioden können Symptome verstärken. Deswegen sollten Betroffene darauf verzichten. Ist der Blutdruck tief, so sollte die Salz- und Flüssigkeitseinnahme gesteigert werden. Die Regulation der Blutgefäße wird durch die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren, am besten in Form von Fisch, verbessert. Da bei FS die instabile Durchblutung den oxidativen Stress erhöht, sollte die Ernährung möglichst antioxidativ sein, z. B. Grüntee, Kaffee, Rotwein, blaue Früchte und Beeren, Tomaten, Kakao (dunkle Schokolade) etc.

Medikamente

Vasokonstriktive Medikamente sollten möglichst vermieden und gewisse andere Medikamente in geringerer Dosis als üblich eingenommen werden. Magnesium (mindestens 10–20 mmol Magnesium täglich) verbessert die Regulation der Durchblutung. Magnesium hat eine relativ schwache Wirkung, dafür aber auch kaum Nebenwirkungen. Es kann lediglich Durchfälle machen, die durch eine Dosisanpassung schnell verschwinden. Bei Bedarf kombinieren wir Magnesium mit einem sehr niedrig (!) dosierten Kalziumantagonisten [53]. Ein günstiger Effekt wurde für Trifusal [54], Dipyridamol [55] und für Ginkgo-biloba-Extrakte [31, 56] nachgewiesen. Viele weitere Substanzen, die das FS positiv beeinflussen könnten, werden zurzeit untersucht.

Danksagung

Wir danken Frau Simone Koch für die Durchsicht des Manuskripts. Herrn Jakob Krattiger und Frau Rebekka Heeb danken wir für die Grafiken.

Interessenkonflikt

Nein.

Literatur

- 1 Konieczka K, Ritch R, Traverso CE et al. Flammer syndrome. EPMA J 2014; 5: 11
- 2 Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. EPMA J 2013; 4: 14
- 3 Flammer J, Konieczka K, Bruno RM et al. The eye and the heart. Eur Heart J 2013; 34: 1270–1278
- 4 Flammer J, Orgul S, Costa VP et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog Retin Eye Res 2002; 21: 359–393
- 5 Konieczka K, Flammer AJ, Todorova M et al. Retinitis pigmentosa and ocular blood flow. EPMA J 2012; 3: 17
- 6 Konieczka K, Koch S, Schoetzau A et al. Increased prevalence of Flammer syndrome in patients with retinitis pigmentosa. Klin Monatsbl Augenheilkd 2016; 233: 448–452
- 7 Konieczka K, Koch S, Binggeli T et al. Multiple sclerosis and primary vascular dysregulation (Flammer syndrome). EPMA J 2016; 7: 13
- 8 Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? Surv Ophthalmol 2007; 52 (Suppl. 2): S162–S173
- 9 Pillunat LE, Stodtmeister R. Inzidenz des Niederdruckglaukoms bei hämodynamisch relevanter Karotisstenose. Spektrum Augenheilkd 1988; 2: 24–27
- 10 Flammer J. Psychophysical mechanisms and treatment of vasospastic disorders in normal-tension glaucoma. Bull Soc Belge Ophthalmol 1992; 244: 129–134
- 11 Emre M, Orgul S, Gugleta K et al. Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation. Br J Ophthalmol 2004; 88: 662–666

- 12 Konieczka K, Frankl S, Todorova MG et al. Unstable oxygen supply and glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014; 231: 121–126
- 13 Flammer J, Guthauser U, Mahler F. Do ocular vasospasms help cause low-tension glaucoma? *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1987; 49: 397–399
- 14 Guthauser U, Flammer J, Mahler F. The relationship between digital and ocular vasospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226: 224–226
- 15 Gasser P, Flammer J. Blood-cell velocity in the nailfold capillaries of patients with normal-tension and high-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 585–588
- 16 Flammer J, Haefliger IO, Orgul S et al. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma* 1999; 8: 212–219
- 17 Saner H, Wurbel H, Mahler F et al. Microvasculatory evaluation of vasospastic syndromes. *Adv Exp Med Biol* 1987; 220: 215–218
- 18 Mahler F, Saner H, Wurbel H et al. Local cooling test for clinical capillaroscopy in Raynaud's phenomenon, unstable angina, and vasospastic visual disorders. *Vasa* 1989; 18: 201–204
- 19 Gherghel D, Orgul S, Gugleta K et al. Retrobulbar blood flow in glaucoma patients with nocturnal over-dipping in systemic blood pressure. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 641–647
- 20 Vollenweider S, Wirz-Justice A, Flammer J et al. Chronobiological characterization of women with primary vasospastic syndrome: body heat loss capacity in relation to sleep initiation and phase of entrainment. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R630–R638
- 21 Pache M, Krauchi K, Cajochen C et al. Cold feet and prolonged sleep-onset latency in vasospastic syndrome. *Lancet* 2001; 358: 125–126
- 22 Mozaffarieh M, Hauenstein D, Schoetzau A et al. Smell perception in normal tension glaucoma patients. *Mol Vis* 2010; 16: 506–510
- 23 Wunderlich K, Zimmerman C, Gutmann H et al. Vasospastic persons exhibit differential expression of ABC-transport proteins. *Mol Vis* 2003; 9: 756–761
- 24 Teuchner B, Orgul S, Ulmer H et al. Reduced thirst in patients with a vasospastic syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 738–740
- 25 Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 319–349
- 26 Yeghiazaryan K, Flammer J, Orgul S et al. Vasospastic individuals demonstrate significant similarity to glaucoma patients as revealed by gene expression profiling in circulating leukocytes. *Mol Vis* 2009; 15: 2339–2348
- 27 Gherghel D, Orgul S, Dubler B et al. Is vascular regulation in the central retinal artery altered in persons with vasospasm? *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1359–1362
- 28 Oettli A, Gugleta K, Kochkorov A et al. Rigidity of retinal vessel in untreated eyes of normal tension primary open-angle glaucoma patients. *J Glaucoma* 2011; 20: 303–306
- 29 Gugleta K, Zawinka C, Rickenbacher I et al. Analysis of retinal vasodilation after flicker light stimulation in relation to vasospastic propensity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4034–4041
- 30 Grieshaber MC, Terhorst T, Flammer J. The pathogenesis of optic disc splinter haemorrhages: a new hypothesis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 62–68
- 31 Flammer J, Mozaffarieh M, Bebie H. *Basic Sciences in Ophthalmology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013
- 32 Fang L, Baertschi M, Mozaffarieh M. The effect of flammer-syndrome on retinal venous pressure. *BMC Ophthalmol* 2014; 14: 121
- 33 Vahedian Z, Amini H, Tehrani MH et al. Retinal venous pressure in chronic smokers. *EPMA J* 2015; 6: 8
- 34 Flammer J, Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J* 2015; 6: 21
- 35 Baertschi M, Dayhaw-Barker P, Flammer J. The effect of hypoxia on intra-ocular, mean arterial, retinal venous and ocular perfusion pressures. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; 63: 293–303
- 36 Mozaffarieh M, Bartschi M, Henrich PB et al. Retinal venous pressure in the non-affected eye of patients with retinal vein occlusions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 1569–1571
- 37 Fang L, Turtschi S, Mozaffarieh M. The effect of nifedipine on retinal venous pressure of glaucoma patients with the Flammer-Syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 935–939
- 38 Neumann T, Baertschi M, Vilser W et al. Retinal vessel regulation at high altitudes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; 63: 281–292
- 39 Grieshaber MC, Orgul S, Schoetzau A et al. Relationship between retinal glial cell activation in glaucoma and vascular dysregulation. *J Glaucoma* 2007; 16: 215–219
- 40 Mozaffarieh M, Fontana Gasio P, Schotzau A et al. Thermal discomfort with cold extremities in relation to age, gender, and body mass index in a random sample of a Swiss urban population. *Popul Health Metr* 2010; 8: 17
- 41 Kavroulaki D, Gugleta K, Kochkorov A et al. Relation of body mass index and blood pressure to subjective and objective acral temperature. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009; 226: 328–331
- 42 Konieczka K, Gugleta K. *Glaukom*. 4. Aufl. Bern: Hans Huber; 2015
- 43 Konieczka K, Todorova MG, Bojinova RI et al. Unexpected effect of calcium channel blockers on the optic nerve compartment syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2016; 233: 387–390
- 44 Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: The potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J* 2010; 1: 253–261
- 45 Messerli J, Flammer J. [Central vein thrombosis in younger patients]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996; 208: 303–305
- 46 Konieczka K, Todorova MG, Chackathayil TN et al. Cilioretinal artery occlusion in a young patient with flammer syndrome and increased retinal venous pressure. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2015; 232: 576–578
- 47 Bojinova RI, Konieczka K, Todorova MG. Unilateral loss of vision after spinal surgery in a patient with Flammer syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2016; 233: 429–431
- 48 Bojinova RI, Konieczka K, Meyer P et al. The trilateral link between anaesthesia, perioperative visual loss and Flammer syndrome. *BMC Anesthesiol* 2016; 16: 10
- 49 Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 26–34
- 50 Pirodda A, Brandolini C, Cassandro E et al. Primary vascular dysregulation syndrome: possible implications for inner ear acute diseases? *Med Hypotheses* 2015; 85: 586–587
- 51 Golubnitschaja O, Debal M, Yeghiazaryan K et al. Breast cancer epidemic in the early twenty-first century: evaluation of risk factors, cumulative questionnaires and recommendations for preventive measures. *Tumour Biol* 2016; DOI: 10.1007/s13277-016-5168-x
- 52 Konieczka K, Fränkl S. Primäre vaskuläre Dysregulation und Glaukom (Primary vascular dysregulation and glaucoma). *Z prakt Augenheilkd* 2013; 34: 207–215
- 53 Mozaffarieh M, Konieczka K, Flammer J. Calcium channel blockers: their use in normal tension glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol* 2010; 5: 617–625
- 54 Shin S, Kim KJ, Cho JJ et al. Effect of Triflusal on primary vascular dysregulation compared with Aspirin: a double-blind, randomized, crossover trial. *Yonsei Med J* 2015; 56: 1227–1234
- 55 Kaiser HJ, Stumpf D, Flammer J. Short-term effect of dipyridamole on blood flow velocities in the extraocular vessels. *Int Ophthalmol* 1995; 19: 355–358
- 56 Cybulska-Heinrich AK, Mozaffarieh M, Flammer J. Ginkgo biloba: an adjuvant therapy for progressive normal and high tension glaucoma. *Mol Vis* 2012; 18: 390–402