

Aus der Augenklinik Dardenne; Universitätsmedizin Mainz

(Direktor: Prof. Dr. med. A. Mirshahi, FEBO; Prof. Dr. med. N. Pfeiffer)

**“Retinale Gefäßanalyse in der Gutenberg-Gesundheitsstudie:
Normative Daten einer deutschen Kohorte”**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
David J. Werner

aus
Mainz
2017

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Alireza Mirshahi, FEBO

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG.....	4
1.1 Anatomische und pathophysiologische Grundlagen.....	7
1.1.1 Aufbau der Netzhaut ²³ und Funduskopie.....	7
1.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren Screening	8
1.1.3 Pathophysiologische Erkenntnisse zu Netzhautgefäßen und AVR-Veränderungen.....	9
1.2 Darstellung der bisher wichtigsten Arbeiten zur AVR-Bestimmung	10
1.3 Vorgehensweise dieser Arbeit.....	14
2 MATERIAL UND METHODEN.....	16
2.1 Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ⁴⁸	16
2.1.1 Studiendesign und Ziele ⁴⁸	16
2.1.2 Studienpopulation ⁴⁸	16
2.1.3 Erhobene Daten und Messungen	17
2.1.4 Erste Ergebnisse der Gutenberg-Gesundheitsstudie ⁴⁸	19
2.2 Ophthalmologische Aspekte der GHS ²²	19
2.2.1 Augenärztliche Untersuchungen.....	19
2.2.2 Erste ophthalmologische Ergebnisse der GHS.....	19
2.3 Ablauf (SOP) Fundusfotografie.....	20
2.3.1 Augenärztliche Untersuchungen der GHS ⁴⁹	20
2.3.2 Untersuchungsablauf und Durchführung ⁴⁹	20
2.3.3 Genauer Ablauf der Fundusfotografie ⁴⁹	21
2.4 Auswertung Fundusbilder	23
2.4.1 Aufteilung der Probanden, Randomisierung, Kontrollauswertungen .	23
2.4.2 Untersuchungsvorgaben.....	23
2.4.3 Ablauf der Auswertung der Bilder mit VesselMap II ⁵⁰	26
2.4.4 Bewertungsgrundlagen VesselMap II ⁵⁰	29

2.5	Berechnung und statistische Auswertung des AVR.....	31
3	ERGEBNISSE	32
3.1	Patientenkollektiv.....	32
3.1.1	Darstellung der Ergebnisse	32
3.2	Untersuchung der Methodik	33
3.2.1	Interobserver-Variabilität der Notengebung	33
3.2.2	Interobserver-Qualität bezogen auf das AVR	34
3.2.3	Einfluss der Randomisierung auf die Qualität der Aufnahme	36
3.2.4	Einfluss der Randomisierung auf das AVR.....	37
3.2.5	Abhängigkeit der AVR-Mittelwerte von der Qualität des Auges.....	39
3.3	Beschreibende Statistiken	39
3.3.1	AVR / CRAE / CRVE und Alter	39
3.3.2	Zusammenhang AVR / CRAE / CRVE und Geschlecht.....	51
3.3.3	Zusammenhang AVR / CRAE / CRVE gesund und krank	56
3.4	Nomogramme, geschlechts- und altersbezogen für AVR / CRAE / CRVE ..	66
3.4.1	AVR von allen Probanden	66
3.4.2	Nomogramme AVR.....	67
3.4.3	Nomogramme CRVE / CRAE	73
4	DISKUSSION	81
4.1	Zusammenfassung der Daten	81
4.2	Einordnung der beschreibenden Statistiken in die Studienlage.....	82
4.2.1	Nomogramme	82
4.2.2	AVR / CRAE / CRVE und Alter	82
4.2.3	AVR / CRAE / CRVE und Geschlecht.....	83
4.2.4	AVR / CRAE / CRVE und Subgruppen gesund / krank.....	84
4.3	Diskussion der Methodik, Stärken und Schwächen der Arbeit	85
4.3.1	Grundsätzliche Überlegungen	85
4.3.2	Interobserver-Variabilität der Notengebung	88
4.3.3	Interobserver-Variabilität der AVR-Werte	88
4.3.4	Einfluss der Randomisierung auf AVR und Qualität der Aufnahme ...	89
4.3.5	Abhängigkeit der AVR-Mittelwerte von der Aufnahmequalität	90
4.3.6	Stärken/Schwächen der GHS	91

4.3.7	Stärken/Schwächen des AVR.....	92
4.4	Sinnvolle weiterführende Untersuchungen	93
4.4.1	Weiterführende Untersuchungen der Methodik	93
4.4.2	Weiterführende Untersuchungen im Bereich des AVR	94
4.5	Abschließende Wertung	95
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	96
5.1	Zusammenfassung	96
5.2	Summary	97
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	98
7	LEBENS LAUF	104
8	DANKSAGUNG	105

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A =	Arterie
Aa =	Arterien
ARIC =	Atherosclerosis Risk in Communities Study
AVI _x =	Arterien-Venen-Index
AVR =	Arterien-Venen-Ratio
BDES =	Beaver Dam Eye Study
BMES =	Blue Mountain Eye Study
BMI =	Body-Mass-Index
BZ =	Blutzucker
CHS =	Cardiovascular Health Study
CRAE =	Central retinal artery equivalent
CRVE =	Central retinal vein equivalent
DEGAM =	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin
DETECT =	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluations: Targets and essential Data for Commitment of Treatment
DVA =	Dynamic Vessel Analysis
EKG =	Elektrokardiogramm
GHS =	Gutenberg Health Study, Gutenberg-Gesundheitsstudie
HbA1c =	Glykosyliertes Hämoglobin Typ C
HDL =	High Density Lipoprotein
HsCRP =	High sensitivity C-reaktives Protein
ICC =	Interclasskorrelationskoeffizient
IL6 =	Interleukin 6
IMBEI =	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Mainz
KHK =	Koronare Herzkrankheit
LDL =	Low Density Lipoprotein
MESA =	The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
mmHg =	Millimeter Quecksilbersäule
MW =	Mittelwert
N =	Nervus
NO =	Stickstoffmonoxid
OR =	Odds Ratio
pAVK =	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PROCAM =	Prospective Cardiovascular Münster Study
RR =	Riva-Rocci, nicht-invasive Blutdruckmessung
RS =	Rotterdam-Studie
SD =	Standardabweichung
SOP =	Standard Operating Procedures
U =	Untersucher
V =	Vena
VMII =	VesselMap II
WESDR =	The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der bisherigen Studien, modifiziert nach Wong ²⁹	13
Tabelle 2: Untersuchungen der GHS ⁴⁶	18
Tabelle 3: Ophthalmologische Untersuchungen der GHS ²²	19
Tabelle 4: Vergleich der Benotung der beiden Untersucher	33
Tabelle 5: Vergleich der Benotung der beiden Untersucher, ausgehend von Untersucher 1	34
Tabelle 6: Qualität der randomisierten Aufnahmen	36
Tabelle 7: Zusammenhang AVR rechtes und AVR linkes Auge	37
Tabelle 8: AVR-Differenzen abhängig von der Qualität der Aufnahme.....	39
Tabelle 9: AVR und Alter	40
Tabelle 10: CRVE und Alter binär.....	42
Tabelle 11: CRAE und Alter binär.....	42
Tabelle 12: Zusammenhang AVR und Altersdekaden	45
Tabelle 13: Zusammenhang CRVE und Altersdekaden	47
Tabelle 14: Zusammenhang CRAE und Altersdekaden	48
Tabelle 15: Zusammenhang AVR und Geschlecht.....	51
Tabelle 16: Zusammenhang CRVE und Geschlecht	53
Tabelle 17: Zusammenhang CRAE und Geschlecht	53
Tabelle 18: AVR aller Probanden, AVR der Kranken, AVR der Gesunden.....	56
Tabelle 19: Alter aller Probanden, Alter der Gesunden, Alter der Kranken	57
Tabelle 20: Zusammenhang CRVE Kranke und CRVE Gesunde	62
Tabelle 21: Zusammenhang CRAE Kranke und CRAE Gesunde	64
Tabelle 22: Grundlage quantile Regression, AVR gesamte Kohorte	66
Tabelle 23: Grundlage quantile Regression, AVR gesunde Subgruppe	67
Tabelle 24: Grundlage quantile Regression, AVR gesunde Männer	68
Tabelle 25: Grundlage quantile Regression, AVR gesunde Frauen	69
Tabelle 26: Grundlage quantile Regression, CRVE gesunde Subgruppe in μm	73
Tabelle 27: Grundlage quantile Regression, CRVE aller gesunden Männer in μm ..	74
Tabelle 28: Grundlage quantile Regression, CRVE aller gesunden Frauen in μm ...	75
Tabelle 29: Grundlage quantile Regression, CRAE gesunde Subgruppe in μm	76
Tabelle 30: Grundlage quantile Regression, CRAE aller gesunden Männer in μm ..	77
Tabelle 31: Grundlage quantile Regression, CRAE aller gesunden Frauen in μm ...	78
Tabelle 32: Vergleich der bisherigen Studien, modifiziert nach Wong+GHS ²⁹	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienzentrum der GHS, Fundusfotografie 1	21
Abbildung 2: Studienzentrum der GHS, Fundusfotografie 2	22
Abbildung 3: Studienzentrum der GHS, Fundusfotografie 3	22
Abbildung 4: Fundusfotografie, Bewertung: 1	24
Abbildung 5: Fundusfotografie, Bewertung: 2	25
Abbildung 6: Fundusfotografie, Bewertung: 3	25
Abbildung 7: Fundusfotografie, Beginn der AVR-Messung	27
Abbildung 8: Fundusfotografie, Papille markieren	27
Abbildung 9: Fundusfotografie, Gefäßursprung markieren	28
Abbildung 10: Fundusfotografie, Venen markieren	28
Abbildung 11: Fundusfotografie, Arterien markieren	29
Abbildung 12: Fundusfotografie, Endbegutachtung	29
Abbildung 13: Bland-Altman Plot Test zur Darstellung der Interobserver-Variabilität beim AVR	35
Abbildung 14: Boxplots: Zusammenhang AVR rechtes und linkes Auge	38
Abbildung 15: Boxplots: AVR und Alter in Subgruppen über und unter 55 Jahren ...	41
Abbildung 16: Boxplots: CRVE und Alter binär	43
Abbildung 17: Boxplots: CRAE und Alter binär	44
Abbildung 18: Boxplots: Zusammenhang AVR und Altersdekaden	46
Abbildung 19: Boxplots: Zusammenhang CRVE und Altersdekaden	49
Abbildung 20: Boxplots: Zusammenhang CRAE und Altersdekaden	50
Abbildung 21: Boxplots: Zusammenhang AVR und Geschlecht	52
Abbildung 22: Boxplots: Zusammenhang CRVE und Geschlecht	54
Abbildung 23: Boxplots: Zusammenhang CRAE und Geschlecht	55
Abbildung 24: Zusammenhang Alter Kranke und Alter Gesunde	58
Abbildung 25: Histogramm Altersverteilung mit Gesunden und Kranken	59
Abbildung 26: Histogramm Zusammenhang gesund und krank mit AVR	60
Abbildung 27: Zusammenhang AVR Gesunde und AVR Kranke	61
Abbildung 28: Zusammenhang CRVE Kranke und CRVE Gesunde	63
Abbildung 29: Zusammenhang CRAE Kranke und CRAE Gesunde	65
Abbildung 30: Quantile Regression AVR gesamte Kohorte	66
Abbildung 31: Quantile Regression AVR gesunde Subgruppe	67
Abbildung 32: Quantile Regression AVR gesunde Männer	68
Abbildung 33: Quantile Regression AVR gesunde Frauen	69
Abbildung 34: Nomogramm AVR Männer	70
Abbildung 35: Nomogramm AVR Frauen	71
Abbildung 36: Nomogramm AVR Männer und Frauen	72
Abbildung 37: Quantile Regression CRVE [μm] aller gesunden Probanden	73
Abbildung 38: Quantile Regression CRVE [μm] aller gesunden Männer	74
Abbildung 39: Quantile Regression CRVE [μm] aller gesunden Frauen	75
Abbildung 40: Quantile Regression CRAE [μm] aller gesunden Probanden	76
Abbildung 41: Quantile Regression CRAE [μm] aller gesunden Männer	77
Abbildung 42: Quantile Regression CRAE [μm] aller gesunden Frauen	78
Abbildung 43: Nomogramme CRVE Männer und Frauen	79
Abbildung 44: Nomogramme CRAE Männer und Frauen	80

1 EINLEITUNG

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Todesursache Nummer eins in Deutschland und Mitteleuropa. 349.217 Menschen (40,16% der Gesamtsterbefälle in der Bundesrepublik Deutschland) sind im Jahre 2012 an Krankheiten des Kreislaufsystems verstorben. 128.171 (14,74% der Gesamtsterbefälle) davon an ischämischen Herzkrankheiten und 35.990 (4,13% der Gesamtsterbefälle) an Folgen zu hohem Blutdrucks¹. Die Therapiekosten für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland beliefen sich 2008 auf 37 Milliarden Euro². Die Prävalenz für arterielle Hypertonie lag in der DETECT-Studie von 2005 in Deutschland zwischen 35 und 40%³.

Ein weit verbreitetes Problem ist die zu späte Diagnose und die zu späte oder inadäquate Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Hyperdyslipidämie oder Diabetes mellitus. Trotz Screenings durch Hausärzte werden viele Patienten mit einem behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktor nur unzureichend entdeckt und behandelt. 30% der Hypertoniker wissen nicht, dass sie erkrankt sind, und von den bekannten Hypertonikern sind 50% unzureichend behandelt⁴. Das kardiovaskuläre Risiko steht in direkter Relation zum arteriellen Blutdruck.

In der Literatur wurde immer wieder diskutiert, ob das nicht invasiv zu bestimmende Arterien-Venen-Ratio (AVR) am Augenhintergrund, das über die statische retinale Gefäß-Analyse ermittelt werden kann, ein Parameter sei, mit dem sich kardiovaskuläre Erkrankungen oder deren Risikofaktoren früher erkennen oder eventuell auch deren Therapien individuell überwachen lassen. Erste Kriterien zur Untersuchung retinaler Gefäße stammen von Parr aus dem Jahr 1974⁵. Parr stellte Formeln zur Berechnung des Durchmessers arterieller retinaler Gefäße auf^{6, 7}, die von Hubbard 1999 überarbeitet wurden, und mit deren Hilfe nun auch der Durchmesser venöser retinaler Gefäße berechnet werden konnten⁸. Das AVR, das sich als Quotient aus dem „central retinal artery equivalent“ (CRAE) und dem „central retinal vein equivalent“ (CRVE) ergibt, zeigte sich dabei als klinisch interessanter Marker.

$$AVR=CRAE/CRVE$$

2002 konnte in der Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC-Studie), der ersten großen populationsbasierten Studie, in der das AVR semi-automatisch gemessen und mit kardiovaskulären Risikofaktoren verglichen wurde, ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus sowie Hypertonie und einem erniedrigten AVR nachgewiesen werden⁹. 2008 wurde in derselben Studie gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen erniedrigtem AVR und koronarer Herzerkrankung (KHK) bei Frauen ohne Diabetes mellitus gibt¹⁰. 2003 wurde in der Blue Mountains Eye Study ein Zusammenhang zwischen den vier Therapiegraden der arteriellen Hypertonie (keine Hypertonie, kontrollierte Hypertonie, unkontrollierte Hypertonie, unbehandelte Hypertonie) und dem AVR gezeigt¹¹. Ein weiteres Ergebnis der großen Kohortenstudien war, dass niedriges AVR mit dem Neuauftreten einer Hypertonie korreliert. Durch die Beaver Dam Eye Study (BDES, begonnen 1988 mit zehnjährigem Follow-up) zeigte sich, dass erniedrigtes AVR bei gesunden Patienten mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie einher geht¹².

Eine große europäische Studie, die Rotterdam Study, zeigte 2004 ebenfalls einen Zusammenhang von erhöhten Blutdruckwerten und erniedrigtem arteriellen Durchmesser. Allerdings wurde in dieser Studie auch nachgewiesen, dass größere venöse Durchmesser zusammen mit Arteriosklerose, Entzündung und erhöhten Cholesterin-Werten vergesellschaftet waren, wodurch die Autoren schlussfolgerten, dass das AVR alleine nicht als Parameter ausreicht¹³. Auf diese Problematik wird in Kapitel 1.1.3 und in der Diskussion noch einmal eingegangen.

Auch in Deutschland wurden bereits Arbeiten zum Thema AVR veröffentlicht. Eine große Studie aus Erlangen (Talking-Eyes-Studie¹⁴) untersuchte 2005 bei mehr als 7000 zufällig ausgewählten Probanden das AVR und zeigte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen den bekannten Faktoren arterielle Hypertonie und Alter mit erniedrigtem AVR. In dieser Studie sind über 1000 Aufnahmen doppelt ausgewertet worden, und der Alpha-Kronbach-Koeffizient (Maß der Übereinstimmung) wurde berechnet. Dieser lag bei 0,77. Die ARIC-Studie erreichte einen Wert von 0,84, was für eine adäquate Reproduzierbarkeit ausreichend ist. Weiterhin wurde in der Talking-Eyes-Studie ein AVR-Mittelwert von 0,83 +/- 0,09 errechnet¹⁴.

Insgesamt ist die Studienlage zu diesem Thema relativ ausführlich. Trotzdem beschrieben Ikram, Ong, Cheung und Wong in ihrem Review von 2013 folgende Problematik:

„...despite the vast amount of data on retinal vascular measurement in numerous population-based-studies, there is a lack of knowledge about the normative data for this measurement. Defining what is normal and abnormal is crucial for a clinical tool development¹⁵.“

Sie forderten für die Zukunft Studien an jungen, gesunden Populationen, um systemische Effekte wie Hypertension, Diabetes mellitus und Rauchen ausschließen zu können¹⁵. Aus diesem Grunde werden in der vorliegenden Untersuchung aus der gesunden Subgruppe AVR-Werte gewonnen, die dann als Nomogramme dargestellt werden.

Die AVR-Bestimmung und die in dieser Arbeit erstellten Nomogramme könnten folgende Ziele verfolgen:

1. Entdeckung von Patienten mit einem noch nicht messbaren kardiovaskulären Risikofaktor, beispielsweise arterieller Hypertonie, und aufgrund des pathologischen AVR-Wertes frühzeitige Einbestellung dieser betroffenen Patienten zu engmaschigen Kontrollen. Die Beaver Dam Eye Study, die Rotterdam Study, die ARIC-Studie, die Blue Mountains Eye Studie und die MESA hatten in ihren longitudinalen Verläufen bereits erste Ansätze dafür geliefert, dass Patienten mit erniedrigtem AVR gefährdet sind, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln^{12, 16-19}.
2. Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren. Die kardiovaskuläre Risikoabschätzung wird im Moment anhand des PROCAM-Score²⁰ oder des Framingham-Score²¹ durchgeführt. Die Bestimmung des AVR könnte helfen, die Gefäßsituation des Patienten insgesamt, individuell und in vivo einzuschätzen.

3. Patienten mit bestehendem kardiovaskulärem Risikofaktor könnten im langfristigen Verlauf der Therapie kontrolliert werden. Die Blue Mountains Eye Study hatte einen Zusammenhang von AVR mit den vier Therapiegraden der arteriellen Hypertonie gezeigt¹¹. Das AVR an sich könnte dem behandelnden Arzt eine Hilfestellung liefern, um Patienten mit schlecht eingestelltem Hypertonus oder Diabetes mellitus herausfiltern zu können und ein strengeres Therapieregime zu etablieren, bis sich das AVR wieder im Normbereich befindet.

Ziel dieser Arbeit ist es, Normwerte für das AVR, das CRAE und das CRVE in einer gesunden mitteleuropäischen Bevölkerung zu erstellen und die Untersuchungsmethodik zu überprüfen. Als Grundlage und Patientenkollektiv dient die im April 2007 begonnene Gutenberg-Gesundheitsstudie²² (GHS), eine populationsbasierte, prospektive, monozentrische Kohortenstudie mit 15.010 Teilnehmern im Landkreis Mainz-Bingen, Rheinland-Pfalz und in der Bundesrepublik Deutschland. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden Fundusfotografien, Laborparameter sowie eine ausführliche Anamnese nach einem standardisierten Fragebogen erstellt. Die Bilder des Augenhintergrundes sind dann bei 5.007 Patienten von zwei Doktoranden semiautomatisch ausgewertet worden (siehe Kapitel 2, Material und Methoden).

Als Ergebnisse dieser Arbeit (siehe Kapitel 3, Ergebnisse) werden im Folgenden alters- und geschlechtsangepasste Nomogramme vorgestellt, mit denen das AVR, das CRAE und das CRVE eines einzelnen Patienten, bezogen auf die Normalbevölkerung dargestellt wird. Des Weiteren wurde die Methodik der Datenerhebung untersucht, in dem durch zwei Untersucher 5.007, zuvor auf links oder rechts randomisierte, Fundusfotografien ausgewertet wurden. Im Mittelpunkt steht, ob die Interobserver-Variabilität, das Geschlecht oder die Randomisierung der Fundusfotografien einen Einfluss auf das AVR haben.

Kapitel 4 arbeitet Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den wichtigsten Studien im Rahmen der AVR Untersuchung und dieser Arbeit heraus. Weiterhin werden Stärken und Schwächen der Methodik, des AVR und der Nomogramme aufgezeigt.

Diese Dissertation beschäftigt sich primär mit der Methodik der Datenerhebung und den Normwerten, des AVR, die in dieser Form bis jetzt in der Literatur fehlen.

1.1 Anatomische und pathophysiologische Grundlagen

1.1.1 Aufbau der Netzhaut und Funduskopie²³

Embryologie

Die Netzhaut wird als vorgeschobener Gehirnteil bezeichnet. Sie entspringt embryologisch aus den Zellen des vorderen Medullarrohrs. Die ersten Anlagen zeigen sich beim 22 Tage alten Embryo als flache Furchen des noch nicht geschlossenen Vorderhirns. Durch Schluss des Neuralrohrs werden die Furchen dann zu Ausbuchtungen des Vorderhirns, die als Augenbläschen dem Oberflächenektoderm anliegen, und paarig heranwachsen²⁴. Durch Einstülpung der distalen Wand bildet sich die sekundäre Augenblase, deren Stiel zum Sehnerv und deren innere Zellschicht zum retinalen Pigmentepithel werden.

Aufbau der Retina

Die Retina ist aus mehreren Schichten aufgebaut und enthält etwa 127 Millionen Fotorezeptoren. Die Rezeptoren liegen in der äußeren Schicht und nehmen die Lichtreize auf. Nach Weitergabe an die Ganglienzellen ziehen die Zellfortsätze zur Papille und bilden dort den Nervus opticus. Dies ist die einzige Stelle, die keine Fotorezeptoren enthält, wodurch der blinde Fleck entsteht. Temporal der Papille findet man die Macula lutea mit einer kleinen Vertiefung in der Mitte, der Fovea centralis. Dort findet man ausschließlich Fotorezeptoren, wodurch sich die Stelle des schärfsten Sehens ausgebildet²³.

Blutgefäßversorgung der Netzhaut²⁵

Die gesamten Arterien des Bulbus oculi entspringen aus der Arteria ophthalmica, die ihrerseits aus der Arteria carotis interna entsteht. Zwei Gefäße erreichen den Bulbus oculi:

1. A. centralis retinae: Diese tritt 10-15 Millimeter vor dem Bulbus von unten in den Nervus opticus ein. Daraufgehend wird am Eintritt in den Bulbus ein kleiner Gefäßkranz gebildet, der Discus nervi optici. Dieser teilt sich in einen oberen und einen unteren Ast, die beide jeweils mehrere variable Verzweigungen aufweisen. Die Äste bilden ein Endgefäßsystem, welches nicht über Kollateralen verfügt.
2. Aa. ciliares: Die Aa. ciliares folgen zunächst dem N.opticus. Dann ziehen sie mit etwa 20 Ästen zur Choroidea, wo sie ein dichtes Gefäßnetz zur Versorgung der gefäßlosen Schicht der Sinneszellen bilden.

Der venöse Abfluss erfolgt über die V. centralis retinae, die mit dem Sehnerv den Augapfel verlässt und in die V. ophthalmica superior mündet²⁵.

Funduskopie²³

Die einzige Stelle im menschlichen Körper, an der man Blutgefäße und Nervengewebe in vivo betrachten kann, ist die Netzhaut. Mittel der Wahl ist die bereits Mitte des 19. Jahrhunderts durch Hermann von Helmholtz entwickelte Funduskopie. Die Netzhaut ist bei dieser Untersuchung nicht zu sehen. Das ophthalmoskopische Bild wird durch

den Pigmentgehalt, das Lebensalter und die Refraktion beeinflusst. Die rötliche Färbung des Fundus entsteht durch den Blutgehalt der Aderhaut. Das Bild des Fundus wird durch altersbedingte Änderungen und durch die Refraktion beeinflusst²³.

Die Funduskopie wird heute vor allem zur Diagnose und zur Therapiekontrolle bei diabetischer Retinopathie, retinalen Venen- und Arterienverschlüssen oder der hypertensiven Retinopathie benutzt. In der Funduskopie steht allerdings vor allem die makroskopische Betrachtung der Netzhaut im Vordergrund. Da diese immer durch die Erfahrung und das Können des Untersuchers geprägt ist, sind auch die Einteilungen der Veränderungen immer vom Untersucher abhängig. Demgegenüber bietet das AVR eine Möglichkeit, die Veränderungen an den zentralen Gefäßen zu quantifizieren.

1.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren Screening

Als klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren zählen hohes Alter, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Angina pectoris, Rauchen, erhöhte Triglyceride sowie eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen. Weitere Faktoren sind zu geringe körperliche Bewegung und Übergewicht²⁶. Die Hausärztliche Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) beschäftigt sich vor allem damit, wie der Hausarzt beim individuellen Patienten kardiovaskuläre Prävention betreiben kann. Es wird beschrieben, dass bei der Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren immer nur Surrogatparameter, wie zum Beispiel der aktuelle Blutdruckwert, der HbA1c und der HDL-Wert gemessen werden. Man sei zwar in der Lage den Krankheitsverlauf zu verfolgen, ob aber eine Verbesserung der Situation am Gefäß direkt eintritt, ist für den Arzt beim individuellen Patienten nur schwer zu beurteilen. Dazu wären weitere, gut durchgeführte Studien notwendig, die dann in die Leitlinien einfließen könnten²⁷.

Der Sinn eines kardiovaskulären Screenings ist zudem bisher nicht ausreichend belegt²⁸. Zur bisherigen Risikoabschätzung werden vor allem zwei Systeme benutzt:

Der PROCAM-Score²⁰, der in einer großen Beobachtungsstudie in Münster entwickelt wurde, basiert auf der Beurteilung von neun kardiovaskulären Risikofaktoren, mit deren Hilfe das Gesamtrisiko abgeschätzt werden kann. Im Vergleich der gesunden mit der erkrankten Gruppe wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren ausgemacht. Diese Faktoren beeinflussen das Risiko eines Herzinfarktes unabhängig voneinander und mit unterschiedlicher Bedeutung. In an Wichtigkeit abnehmender Reihenfolge gehören hierzu männliches Geschlecht, hohes Lebensalter, hohes LDL-Cholesterin, Raucherstatus, niedriges HDL Cholesterin, systolischer Blutdruck, frühzeitige Herzinfarkte in der Familie, Diabetes mellitus und erhöhte Triglyceride. Nach Berücksichtigung dieser Risikofaktoren wird durch verschiedene Algorithmen das Globalrisiko der einzelnen Person geschätzt, in den nächsten zehn Jahren einen Herzinfarkt zu erleiden.

Der Framingham-Score²¹ basiert auf einer 1948 begonnen Studie in den Vereinigten Staaten von Amerika. Darin werden folgende Parameter mit einbezogen: Geschlecht, Alter, Raucherstatus, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin. Mit verschiedenen Algorithmen wird ein Score berechnet, der das koronare Risiko in den nächsten zehn Jahren angibt.

Beide Scores nutzen, wie oben schon erwähnt, nur Surrogatparameter. Durch die direkte Sicht auf retinale- und damit zentrale- Gefäße, könnte sich das AVR als Parameter zum Screening des kardiovaskulären Risikos und gleichzeitig zur Kontrolle der Therapie eignen.

1.1.3 Pathophysiologische Erkenntnisse zu Netzhautgefäßen und AVR-Veränderungen

Cong Sun et al. fassten in ihrem Major Review von 2009²⁹ die wichtigsten Grundlagen der Pathophysiologie der veränderten arteriellen und venösen Durchmesser zusammen:

Das komplette Verständnis der Mechanismen der retinalen Gefäßkaliberänderungen fehlte noch. In vorherigen Arbeiten war postuliert worden, dass die retinalen Kaliberänderungen auf Grundlage des kumulativen strukturellen vaskulären Schadens von multiplen Prozessen wie Altern, Langzeit-Hypertension, Arteriosklerose, Entzündung und endothelialer Dysfunktion beruhen könnten. Kaliberänderungen der arteriellen und venösen Gefäße könnten allerdings auch durch physiologische Parameter wie Oxygenierung und intravasale Scherkräfte bedingt sein. Auch genetische Ursachen wurden diskutiert²⁹.

Mechanismen der Veränderungen der retinalen Arterien²⁹

Die pathophysiologischen Veränderungen der Arterien hängen meist mit dem arteriellen Blutdruck zusammen und sind relativ ausführlich untersucht und dokumentiert. Erhöhter Blutdruck führt zu Vasospasmen, die dann eine lokale Autoregulation initiieren, woraufhin der kapillare Druck steigt. Diese Stufe erscheint klinisch als generalisierte Verengung der Arteriolen. Bei chronisch persistierender Blutdruckerhöhung schreiten arteriosklerotische Schädigungen der Gefäße weiter voran (Intima-Verdickung, Media-Wand-Hyperplasie und hyaline Degeneration)²⁹.

Diese Veränderungen bewirken eine diffuse und fokale arterielle Verengung, die zur Trübung der Wände der Arterien und zu einer Kompression der Venen durch die Arterien an deren Kreuzungspunkten führt. Daran schließt sich eine exsudative Phase an, die mit einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke und einer fokalen oder generalisierten Erweiterung der Arteriolen einhergeht. Weitere Folgen sind Nekrose von glatten Muskelzellen und endothelialen Zellen mit Exsudation von Blut und Lipiden²⁹.

Die Gefäßverengung ist also eine Art Frühzeichen der hypertensiven Retinopathie. Retinale Blutgefäße besitzen keine vasomotorische nervale Innervation. Der retinale Blutfluss hängt von myogenen Veränderungen, der endothelialen Funktion und der metabolischen Autoregulation ab. Frühere Studien zeigten bei kultivierten Gehirn-Endothelzellen eine direkte Interaktion mit glatten Muskelzellen und Perizyten über Gap junctions, worüber der Gefäßtonus abhängig von den lokalen Bedürfnissen aktiv gesteuert wurde. In diesem Zusammenwirken spielen lokale Vasodilatoren (NO, Adenosin und Prostanoid) und Vasokonstriktoren (Endothelin 1, Angiotensin 2) eine wichtige Rolle. Stickstoffmonoxid (NO) ist also ein entscheidender Faktor in der retinalen Gefäßregulation²⁹.

Cong Sun et al. diskutieren, ob eine Ursache der essentiellen Hypertonie eventuell eine NO abhängige endotheliale Dysfunktion sein könnte. Klinische Studien konnten nachweisen, dass Patienten mit essentieller Hypertonie eine niedrigere NO-Produktion

aufweisen als eine Kontrollgruppe. Die Beaver-Dam-Eye-Study unterstützte diese Hypothese, indem sie zeigte, dass Gene in der „linkage region“ der arteriellen und venösen Kaliber in NO-abhängige Wege verwickelt sind. In Bezug auf Diabetes mellitus spielte die endotheliale Dysfunktion auch eine wichtige Rolle. Sowohl in-vivo als auch in-vitro Studien konnten beweisen, dass die Synthese und die Freisetzung von Vasokonstriktoren bei Patienten mit Diabetes mellitus erhöht waren²⁹.

Mechanismen der Veränderung der retinalen Venen²⁹

Das Verständnis der retinalen venösen Veränderungen war bei Erscheinen des Reviews deutlich geringer als es bei den retinalen Arterien der Fall war. Epidemiologische Studien konnten Zusammenhänge zwischen venösen Gefäßveränderungen und systemischen Entzündungsmarkern nachweisen. Die BDES zeigte, dass Teilnehmer mit den höchsten Werten bei inflammatorischer und endothelialer Dysfunktion die größten venösen Kaliber hatten. Inflammation und endotheliale Dysfunktion standen ebenfalls im Verdacht, die beobachtete Verbindung zwischen Übergewicht und erweiterten venösen Gefäßen zu erklären. Übergewichtige Patienten hatten erhöhte Marker von endothelialer Aktivierung und chronischer vaskulärer Inflammation²⁹.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass die Pathophysiologie der retinalen Gefäße noch nicht ausreichend erforscht ist. Vor allem im Bereich der venösen Veränderungen existieren bisher zu wenige Erklärungsmodelle. Kritisch betrachtet werden muss ebenfalls, wie in Kapitel 1 schon erwähnt, ob das AVR aufgrund der vielfältigen Beeinflussungsmöglichkeiten im arteriellen und venösen Bereich den korrekten Parameter zur Beobachtung der retinalen Gefäßveränderungen darstellt. Im Kapitel 4 der vorliegenden Arbeit wird dieser Punkt diskutiert.

1.2 Darstellung der bisher wichtigsten Arbeiten zur AVR-Bestimmung

Die Grundlagen zur AVR-Bestimmung und Berechnung stammen von Parr und Spears aus dem Jahre 1974^{6, 7}. Sie versuchten, das bis dahin bestehende Problem der fast rein subjektiven Beurteilung von Fundusfotos zu erweitern, um ein quantitatives Maß für den Arterienradius zu finden und erstellten eine Formel zur Berechnung des CRAE.

Hubbard et al. weiteten die Berechnung im Rahmen der ARIC-Studie auch auf die venösen Gefäße aus⁸. Durch halbautomatische computergestützte Messmethoden wurde die Bildbegutachtung deutlich objektiver. Einige große populationsbasierte Studien untersuchten in den vergangenen 25 Jahren den Zusammenhang zwischen dem quantitativ erfassten AVR und kardiovaskulären Risikofaktoren:

In der ARIC Studie wurden zwischen 1987 und 1989 15.792 Probanden zwischen 45 und 64 Jahren untersucht. Von 9.300 Teilnehmern konnte während der dritten Untersuchungsrunde eine Fundusfotografie angefertigt werden. Bereits in dieser Studie konnte eine signifikante Beziehung von erniedrigtem AVR zu erhöhtem momentanem Blutdruck bei Männern und Frauen im Alter von 50-71 Jahren ohne Diabetes mellitus hergestellt werden³⁰. Weiterhin existiert eine Beziehung zwischen erniedrigtem AVR und linksventrikulärer Hypertrophie bei schwarzen Menschen³¹.

Die Beaver Dam Eye Study mit ungefähr 5.000 Probanden zur Basisuntersuchung zwischen 1988 und 1990 untersuchte die Patienten in 5- 10- 15- und 20- jährigem Follow-up und endete 2010. Durch die dort erhobenen Daten konnte nachgewiesen

werden, dass ein erniedrigtes AVR mit hohem Alter, männlichem Geschlecht, Diabetes mellitus, hohen HbA1c Konzentrationen, erhöhtem systolischen und diastolischen Blutdruck, hohem BMI, hohem Gesamtcholesterin, erniedrigtem HDL-Cholesterin, Rauchen und Alkoholkonsum assoziiert ist. 721 Personen entwickelten nach zehnjährigem Follow-up eine Hypertonie. Nach Adjustierung zeigte sich, dass diese Patienten in der Erstuntersuchung schon erniedrigte AVR-Werte aufwiesen¹². 2012 veröffentlichten Myers et al. weitere Daten. In der longitudinalen Untersuchung wurde festgestellt, dass das mittlere CRVE mit dem Alter abnimmt und das männliche Geschlecht und Rauchen mit einem höheren CRVE assoziiert waren. Mittlerer arterieller Blutdruck, und erhöhtes HDL-Cholesterin korrelierten mit einem niedrigen CRVE. Frühere kardiovaskuläre Erkrankungen und das Vorhandensein von chronischer Nierenerkrankung führten zu einer höheren Abnahme des CRVE in dem longitudinalen Beobachtungszeitraum³². Weiterhin demonstrierten Klein et al., ebenfalls mit den longitudinalen Daten (insgesamt vier Untersuchungen jeweils im Abstand von fünf Jahren) aus dieser Studie, dass das CRAE mit zurückliegender und aktueller arterieller Hypertonie, dem Einsatz von Kalzium-Kanal-Blockern, Raucherstatus und dem Body-Mass-Index (BMI) verknüpft war. Die Beziehungen zwischen CRAE und den einzelnen Faktoren waren für aktuelle Ereignisse stärker als für diese, die länger zurück liegen³³.

Die Cardiovascular Health Study (CHS) war eine populationsbasierte Studie, in der zwischen 1989 und 1990 erste Basisuntersuchungen in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurden. Ihre Kohorte bestand aus 5.201 Personen, die 65 Jahre oder älter waren. 1992 und 1993 wurden 687 schwarze Personen in die Studie eingeschlossen. 1997 und 1998 erfolgten Nachfolgeuntersuchungen, um bei 2.793 Probanden eine Fundusfotografie durchzuführen. Als Ergebnis fand man heraus, dass Personen mit schlecht kontrollierter oder unkontrollierter Hypertonie das höchste Risiko zeigen, mikrovaskuläre Veränderungen aufzuweisen. Weiterhin beschrieben die Autoren, dass es eine Beziehung zwischen erhöhtem Blutdruck und retinalen mikrovaskulären Veränderungen gibt, die unabhängig von klinischer Symptomatik einer KHK, Rauchen und dem Einnehmen von antihypertensiver Medikation ist. Zum Abschluss stellte man fest, dass generalisierte arterielle Verengung, die auf retinalen Aufnahmen festgestellt wurde, mit dem Blutdruck der letzten acht Jahre in Zusammenhang zu stehen schien³⁴.

Die Rotterdam Study untersuchte zwischen 1990 und 1993 in einer ebenfalls populationsbasierten Kohortenstudie 7.983 Probanden im Alter von über 55 Jahren im Umkreis von Rotterdam. 6.780 der Teilnehmer wurden ophthalmologisch untersucht. Deutlich wurde, dass erhöhter Blut- und Pulsdruck mit erniedrigten arteriellen Durchmessern korrelieren. Weitere Faktoren, wie zum Beispiel der Knöchel-Arm-Index, Aortenverkalkung, hohes Gesamt-Cholesterin, niedriges HDL Cholesterin, ein hohes waist-to-hip ratio oder Rauchen konnten mit einem erhöhten venösen Durchmesser in Beziehung gebracht werden und führten zu einem erniedrigten AVR. Eine genauere Erklärung für dieses Phänomen konnte in der Rotterdam Studie jedoch noch nicht geliefert werden. Zum Ende empfahlen die Autoren, weitere Nachforschungen über die Rolle der venösen Parameter anzustellen, da diese offensichtlich das AVR deutlich verändern, die pathophysiologischen Erkenntnisse sich dazu aber noch nicht als ausreichend erwiesen¹³. Ein weiterer Zusammenhang, der sich durch diese Studie herauskristallisierte, war, eine signifikante Assoziation zwischen größeren venösen Durchmessern und dem Vorkommen von Schlaganfällen. Erneut wurde darauf hingewiesen, dass die Rolle der retinalen Venendurchmesser bei kardiovaskulären Erkrankungen noch geklärt werden muss³⁵.

Zwischen 1992 und 1994 untersuchte die Blue Mountains Eye Study 3.654 Probanden über 49 Jahre in einem Raum westlich von Sydney, Australien. Es wurde eine strenge Beziehung zwischen erhöhtem Blutdruck und retinalen mikrovaskulären Zeichen gezeigt, wie sie in der ARIC-Studie, der BDES und der CHS auch schon gefunden wurden. Das AVR der Patienten ohne arterielle Hypertonie war deutlich höher als das der Probanden, die an einer unkontrollierten oder unbehandelten Hypertonie erkrankt waren¹¹.

Die Untersucher der MESA-Studie erstellten im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie zwischen 2000 und 2004 6.147 Fundusfotografien von Probanden aus ganz Nordamerika zwischen 45 und 84 Jahren. Die Autoren konnten beweisen, dass schmales arterielles Kaliber mit arterieller Hypertonie verknüpft war. Vergrößertes venöses Kaliber zeigte sich in dieser Studie bei Diabetes, momentanem Rauchen, Übergewicht, Dyslipidämie und systemischen Entzündungszeichen (hsCRP, Plasma Fibrinogen und IL6). Weiterhin zeigten sich größere arterielle und venöse Gefäßdurchmesser bei schwarzen Menschen und Menschen hispanischen Ursprungs³⁶. Bei einer weiteren Kontrolluntersuchung nach drei bis vier Jahren wurde der Zusammenhang von Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und den retinalen Gefäßdurchmessern bestimmt. Niedriges CRAE und hohes CRVE war mit der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie assoziiert (Odds Ratio=1,80)¹⁶.

Die bisher größte deutsche Studie zum Screening der retinalen Gefäße stammt aus Erlangen. Zwischen 2001 und 2002 untersuchte die Talking-Eyes-Studie 7.163 Probanden. Alle Personen, die bereit waren teilzunehmen, wurden ohne Ausschlusskriterien untersucht. Das AVR war im Mittel 0,83 +/- 0,09 und zeigte eine ausgeprägte Altersabhängigkeit. Des Weiteren korrelierte das AVR signifikant mit den Faktoren systolischer und diastolischer Blutdruck und dem BMI. Außerdem konnte ein Zusammenhang mit dem klinischen Symptom der Angina pectoris gezeigt werden. Alle Patienten mit einem AVR unter 0,76 (n=107) wurden klinisch nachuntersucht. Zwei Drittel dieser Patienten hatten pathologisch erhöhte Blutdruckwerte tagsüber oder nachts. Weiterhin konnte dargestellt werden, dass das AVR am stärksten mit den nächtlichen Blutdruckwerten korrelierte. Michelson et al. zogen daraus die Konsequenz, dass es sinnvoll wäre bei Patienten mit erniedrigtem AVR eine 24h Blutdruckmessung durchzuführen¹⁴.

Von 2004 bis 2006 wurden in der Singapore Malay Eye Study Daten von 3.280 Patienten ausgewertet. Geringeres CRAE war mit erhöhtem momentanem Blutdruck und männlichem Geschlecht assoziiert. Erhöhter venöser Gefäßdurchmesser zeigte einen Zusammenhang mit jüngerem Alter, momentanem Rauchen, höherem BMI, hohem HbA1c Level und niedrigem HDL- Cholesterin. Die Beziehung zwischen arterieller Gefäßverengung und Blutdruck war bei Männern und jungen Probanden stärker als bei älteren Probanden und Frauen³⁷.

2007 fassten Wang et al. die Populationen der BDES und der BMES zusammen, um die longitudinale Beziehung zwischen retinalem Gefäßdurchmesser und dem Langzeitauftreten von KHK und Schlaganfall zu untersuchen. 7.494 Probanden lieferten komplette Datensätze, die ausgewertet werden konnten. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen retinalem Gefäßdurchmesser und kardiovaskulärer Mortalität. Allerdings wurde darauf hingewiesen, dass sowohl geringere arterielle Durchmesser als auch zu große venöse Durchmesser mit erhöhtem Risiko an einer KHK oder einem Schlaganfall zu sterben, assoziiert sind³⁸.

Die aktuellsten Studien zu diesem Thema stammen aus den Jahren 2013-15. Howard et al. untersuchten das Verhalten der retinalen Gefäße unter Medikamenteneinfluss auf Grundlage der Daten der Beaver Dam Eye Study. Es konnte nachgewiesen werden, dass jede antihypertensive Medikation, insbesondere aber Calciumkanalblocker, zu einer Erweiterung des CRAE führen. Betablocker und Glucocorticoide führten zu einer Veränderung der venösen Gefäßkaliber³⁹.

2013 wurden AVR-Veränderungen in Beziehung mit erektiler Dysfunktion bei Typ-2-Diabetikern⁴⁰, erhöhter Intima-Media-Dicke der Arteria carotis bei Patienten mit arterieller Hypertonie⁴¹ und hypertensivem Nierenschaden bei Patienten mit essentieller Hypertonie entdeckt⁴². Garcia-Ortiz et al. konnten zeigen, dass AVR ein guter Parameter sei, um unerkannte Gefäßdefekte, aufzudecken⁴³. Welikala et al. untersuchten 2015 die Möglichkeit der vollautomatischen Messung der retinalen Parameter⁴⁴.

Tabelle 1: Vergleich der bisherigen Studien, modifiziert nach Wong²⁹

AVR

	ARIC	BDES	BMES	RS	CHS	MESA	WESDR
steigendes Alter		n.s.	---				---
weibliches Geschlecht		---	+++		+++		
aktuelle Hypertonie	---	---	---	---	---		---

CRAE

	ARIC	BDES	BMES	RS	CHS	MESA	WESDR
steigendes Alter		---	---			---	---
weibliches Geschlecht			+++			+++	
aktuelle Hypertonie	---	---	---	---	---	---	---

CRVE

	ARIC	BDES	BMES	RS	CHS	MESA	WESDR
steigendes Alter		---	+++		---	---	---
weibliches Geschlecht			n.s.		n.s.	n.s.	
aktuelle Hypertonie	n.s.	n.s.	+++	---	---	n.s.	---

Legende:

---: Wert fällt

+++ : Wert steigt

n.s.: nicht signifikant

1.3 Vorgehensweise dieser Arbeit

Das AVR wurde bis jetzt noch nicht als Standarduntersuchung zum kardiovaskulären Risiko angeboten. In der Einleitung, mit der ausführlichen Darstellung der bisherigen Studien zu diesem Thema, wird aufgezeigt, dass das AVR schon in einigen großen populationsbasierten Studien untersucht wurde. Die in der vorliegenden Arbeit erstellten Nomogramme können dabei helfen, den Übergang von großen populationsbasierten Studien zum klinischen Gebrauch der AVR-Werte beim individuellen Patienten zu ermöglichen. Wie in Kapitel 1 erwähnt, könnte das AVR zum Screening, zur Risikoabschätzung, Therapieinitiierung und Therapiekontrolle geeignet sein. Um diese Themenbereiche zu untersuchen, ist die Arbeit in drei große Teilbereiche gegliedert:

Untersuchung der Methodik

Da die Untersuchung durch zwei gleich geschulte Untersucher durchgeführt wurde, ist zunächst die Interobserver-Variabilität gemessen worden. Aus diesem Grund wurden die Notengebung und der Mittelwert des AVR bei den 160 gemeinsam ausgewerteten Aufnahmen bestimmt. Der Alpha-Cronbach-Koeffizient, der in der vorliegenden Arbeit ebenfalls erhoben wurde, lag in der ARIC-Studie bei 0,84 und in der Talking-Eyes-Studie bei 0,77¹⁴.

Grundsätzlich soll durch die Überprüfung der Methodik herausgefunden werden, ob es einen signifikanten Unterschied in der Benotung und im AVR macht, welcher Beobachter welches Auge untersucht hat. Ziel dieser Arbeit ist, die Interobserver-Variabilität zu quantifizieren, indem der Interclasskorrelationskoeffizient (ICC) und das Maß der Übereinstimmung, Kappa, bestimmen werden.

Wie in Kapitel 2 (Material und Methoden) beschrieben, wurden die 5.007 Fundusfotografien zunächst auf rechtes und linkes Auge randomisiert. Deshalb wurde untersucht, ob diese Randomisierung eine Auswirkung auf die Qualität der Aufnahme hatte. Durch die Verteilung wurde jeweils nur eine Fundusaufnahme von einem Patienten untersucht. Im Zuge des Vergleichs zwischen der Aufnahme von rechtem und linkem Fundus wurde ebenfalls überprüft, ob die Randomisierung eine Auswirkung auf das AVR der jeweiligen Aufnahme hat.

Ein weiterer Fokus lag darauf, ob die Qualität der Aufnahme (siehe Kapitel 2 Material und Methoden) eine Auswirkung auf das AVR hat. Zu erwarten wäre eine geringere Abweichung des AVR-Mittelwertes bei besseren Bewertungen der Fundusaufnahmen. Eventuell ist es von Bedeutung, dass die Qualität der Aufnahme einen Einfluss auf die Interobserver-Variabilität hat. Gute Fundusaufnahmen scheinen elementar für eine adäquate und sichere AVR- Bestimmung.

Beschreibende Statistiken

In diesem Kapitel wurde das AVR mit verschiedenen Normparametern in Zusammenhang gebracht, dafür wurde es zunächst mit dem Alter korreliert.

In vorherigen Studien wurde schon eine Abhängigkeit von hohem Alter zu niedrigem AVR gefunden⁴⁵⁻⁴⁷, so dass dies in unserer Untersuchung ebenfalls zu erwarten war. Darauf folgend wurde das AVR mit männlichem und weiblichem Geschlecht verglichen. In den meisten Studien wurde eine Absenkung des AVR bei männlichen Patienten, bedingt durch eine arterielle Verengung gefunden^{30, 36, 47}, weshalb dies in der vorlie-

genden Untersuchung auch anzunehmen war. Als letzter Unterpunkt der beschreibenden Statistiken wurden die AVR-Werte der gesunden und der kranken Subgruppe verglichen.

Anzunehmen war, dass sich ein niedrigeres AVR bei der kranken Subgruppe zeigt, da vorhergehende Studien eine Beziehung zwischen erniedrigtem AVR und z.B. arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus gezeigt haben^{13, 46, 47}.

Darstellung von alters- und geschlechtsbezogenen Nomogrammen

Zum Schluss werden Nomogramme vorgestellt, die auf der gesunden Studienpopulation beruhen. Ikram et al. hatten dies in ihrem Review¹⁵ von 2013 gefordert. Die meisten vorherigen Arbeiten haben sich bis jetzt auf die pathologischen Korrelationen des AVR konzentriert. Dabei wurde kein „AVR-Normwert“ für eine gesunde Gruppe definiert. Es gibt in der Literatur bisher keine alters- und geschlechtsabhängigen Nomogramme, so wie sie in Kapitel 3 dargestellt werden.

Zu erwarten wäre, dass diese Nomogramme einen altersabhängigen sinkenden AVR Verlauf zeigen. Weiterhin sollte das AVR im Nomogramm der männlichen Probanden einen niedrigeren Wert einnehmen.

Ziel der Benutzung der Nomogramme im klinischen Alltag wäre, die Demaskierung eines klinisch stummen kardiovaskulären Risikofaktors, die individuelle kardiovaskuläre Risikoeinschätzung am Nomogramm abzuschätzen und den Therapieverlauf, beispielsweise bei arterieller Hypertonie, über das AVR zu beurteilen. Der praktische Einsatz solcher Nomogramme müsste dann entweder im Rahmen der GHS longitudinal oder in einer eigenen Studie noch einmal untersucht werden.

In einer korrespondierenden Arbeit (Linn Wiedemer, vorr. Titel: „Statische retinale Gefäßanalyse in einer Kohortenstudie- Zusammenhänge mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen“, noch nicht veröffentlicht), die auf den gleichen AVR Daten beruht, wird der auch vorher in großen populationsbasierten Studien gezeigte Zusammenhang zu den großen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus ausführlich dargestellt^{13, 46, 47}.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Die Gutenberg-Gesundheitsstudie⁴⁸

Die Studie ist nach den ethischen Vorgaben der Deklaration von Helsinki durchgeführt worden. Vor Beginn der Studie wurde ein positives Ethikvotum der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz eingeholt, und alle Patienten sind um ihr schriftliches Einverständnis zu den folgenden vier Punkten gebeten worden:

1. Studienteilnahme mit Entnahme von Biomaterialien und Entbindung aller handelnden Ärzte von der Schweigepflicht über studienrelevante Erkrankungen.
2. Durchführung genetischer Analysen.
3. Weitergabe des anonymisierten Biomaterials an Kooperationspartner.
4. Datenabgleich mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz.

2.1.1 Studiendesign und Ziele⁴⁸

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine populationsbasierte, prospektive, monozentrische Kohortenstudie, die Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebserkrankungen, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Psyche untersucht. Hierzu erfolgt die Erhebung vieler verschiedener Faktoren, auf die im Einzelnen noch genauer eingegangen wird. Primärer Endpunkt ist eine Kombination aus dem erstmalig aufgetretenen Myokardinfarkt sowie dem Tod kardialer Ursache.

Sekundäre Endpunkte sind zum Beispiel das Auftreten von Schlaganfall, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und der Tod jeglicher Ursache. Zu den tertiären Endpunkten zählen die Augenerkrankungen, die in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht werden. Die Studienteilnehmer wurden zunächst zur Basisuntersuchung in das Studienzentrum eingeladen. Nach zweieinhalb Jahren ist ein standardisiertes Telefoninterview durchgeführt worden, und nach fünf Jahren, begonnen im April 2012, fand eine ausführliche Follow-up Untersuchung statt. Diese Untersuchung ähnelte der Eingangsuntersuchung⁴⁸.

2.1.2 Studienpopulation⁴⁸

Die Studienteilnehmer rekrutierten sich aus der Region Mainz-Bingen (Rheinland-Pfalz, Deutschland). Die definierte Zielregion umfasste zu Beginn des Jahres 2007 eine Population von 397.796 Einwohnern (Stadt Mainz n=196.425, Landkreis Mainz-Bingen n=201.371). Als Zielgruppe wurden Männer und Frauen zwischen 35 und 74 Jahren definiert (n=210.867). Die Zufallsstichprobe wurde eins zu eins nach Geschlecht und Wohnort (ländlich versus städtisch) stratifiziert und in vier verschiedene Altersdekaden gleichmäßig aufgeteilt⁴⁸.

Ausschlusskriterien gemäß Studienprotokoll waren Personen, die nur unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache vorweisen konnten und Personen die physisch oder psychisch nicht in der Lage waren, das Studienzentrum aufzusuchen. So kam nach allen Auswahlkriterien eine Studienpopulation von n=15.010 zusammen. Es bestehen drei Subkohorten von jeweils circa 5.000 Probanden pro Gruppe, die ebenfalls nach den bekannten Kriterien stratifiziert sind. Dies ermöglicht die

Untersuchung von Fragestellungen in den Subkohorten und kann auch zur Generierung von Hypothesen dienen⁴⁸.

2.1.3 Erhobene Daten und Messungen⁴⁸

Um das kardiovaskuläre Risiko zu bestimmen und die später wichtige Aufteilung von gesunden und kranken Probanden zu vollziehen, wurden die Probanden in jedem der folgenden Punkte einer Gesundheitsanamnese unterzogen. Zusätzlich sind weitere Parameter erhoben worden (Darstellung in Stichpunkten):

- Drei Blutdruckmessungen im Sitzen nach fünf minütiger Ruhe. Eine Hypertonie lag bei systolischen Werten ≥ 140 mmHg und diastolischen Werten ≥ 90 mmHg vor.
- Nüchtern-Blutzucker (BZ) ≥ 126 mg/dl oder Gelegenheits-BZ ≥ 200 mg/dl entspricht einem Diabetes mellitus.
- LDL/HDL-Verhältnis von $\geq 3,5$ entspricht einer Dyslipidämie.
- Ex-Raucher und aktuelle Nichtraucher wurden der Kohorte Nichtraucher zugeteilt. Gelegenheits- und aktuelle Raucher der Kohorte Raucher, Quelle: Eigenanamnese.
- BMI > 25 kg/m² entspricht Übergewicht.
- Positive Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades für Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurde anamnestisch erfragt. Ebenso die Eigenanamnese für den Myokardinfarkt und den Schlaganfall.
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) wurde in der Eigenanamnese erfragt.
- Medikamentös therapierte Herzinsuffizienz wurde ebenfalls im Interview erfragt.

Alle erfassten Gesundheitsangaben, Diagnosen und Laborwerte wurden unter der persönlichen, bei Studieneinschluss vergebenen Identifikationsnummer des Probanden zusammengefasst und anonymisiert auf einem zentralen Datencomputer abgespeichert. So konnte dann eine kardiovaskulär „gesunde Subgruppe“ und eine kardiovaskulär „kranke Subgruppe“ erstellt werden.

Zusammenfassend erhoben die Mitarbeiter der GHS in der fünfstündigen Eingangsuntersuchungen folgende Daten:

Tabelle 2: Untersuchungen der GHS⁴⁸

Tab. 1 Untersuchungen im Studienzentrum der Gutenberg Gesundheitsstudie	
Computerassistiertes persönliches Interview	<ul style="list-style-type: none"> - Soziodemografie - Inanspruchnahme medizinischer Versorgung - Krebsvorsorge - Geschlechtsspezifische Fragen - Medizinische Anamnese – Gesundheit und Erkrankungen - Klassische Risikofaktoren - Erkrankungsspezifische Beschwerden und Pathologie - Familienanamnese - Kinder - Gesundheitsverhalten - Hobbys und Freizeitverhalten - Rauchen, Passivrauchen, Alkoholkonsum - Berufsanamnese - Feinstaub- und Lärmbelastung - Lebenszufriedenheit und Umweltfaktoren - Häusliche Umgebung
Medizinisch technische Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> - Erfassung der Medikation - Spirometrie - Messung von Kohlenmonoxid in der Alveolarluft - Ruheblutdruck und Ruhepuls - Zahntaschenabstrich - Simultane Bestimmung von flussmediierter Vasodilatation sowie arterieller Steifigkeit mittels Messung der Reaktivität der A. brachialis mittels Ultraschall, Volumenplethysmographie der Digitalarterie mittels Endo-PAT sowie digitaler photoplethysmographischer Pulskurvenanalyse - Neurokardiale Regulation - Verschlussdruckmessung der Beine mit Bestimmung des Ankle-Brachial-Index - Erfassung der aktuellen Wetterdaten - Anthropometrie - Körpertemperatur - Elektrokardiogramm, Rhythmusstreifen - Venöse Blutentnahme mit Bestimmung laborchemischer Routineparameter - Sonographie der Halsschlagadern - Zwei- und dreidimensionale Echokardiographie - Ophthalmologische Untersuchung mit Bestimmung von Visus und Refraktion, Perimetrie (FDT), Fundusfotografie, Pachymetrie, Tonometrie und Spaltlampenuntersuchung
Befragung mittels Fragebögen	<ul style="list-style-type: none"> - Körperliche Aktivität - Persönlichkeit, psychische Erkrankung und seelische Belastung - Alltägliche Belastungen - Soziale Integration - Psychosoziale Belastung am Arbeitsplatz - Lebensereignisse - Visuelle Lebensqualität - Ernährung
Gewinnung von Biomaterialien für das Biobanking	<ul style="list-style-type: none"> - Blutplasma - Blutserum - DNA (isoliert) - RNA (isoliert) - Gewaschene Erythrozyten - Urin - Zahntaschenabstrich

Die Untersuchungen sind von den Teilnehmern in einer festgelegten Reihenfolge durchlaufen worden, spezielle Standard Operating Procedures (SOP) regelten die Durchführung der Untersuchungen. Bei Entlassung bekamen die Studienteilnehmer eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse zur Besprechung mit ihrem Hausarzt. Weiterhin sind ein Studienausweis und ein Ereignistagebuch ausgeteilt worden, in dem

alle auftretenden Erkrankungen, die länger als drei Wochen andauern, dokumentiert werden sollten.

2.1.4 Erste Ergebnisse der Gutenberg-Gesundheitsstudie⁴⁸

Die Hauptstudie begann im April 2007 und lieferte bereits erste Ergebnisse im Bereich der Zwischenauswertung. So wurden Prävalenzen für verschiedene psychische Erkrankungen sowie Referenzwerte für kardiovaskuläre Phänotypen (Intima-Media-Dicke, Maß der endothelialen Dysfunktion) beschrieben. Die GHS ist zudem in verschiedene internationale Konsortien populationsbasierter Kohortenstudien integriert worden (CHARGE-Studie)⁴⁸.

2.2 Ophthalmologische Aspekte der GHS²²

2.2.1 Augenärztliche Untersuchungen

Sämtliche augenärztlichen Baseline-Untersuchungen erfolgten durch einen Facharzt der Augenheilkunde. In der Follow-up Phase führten die ophthalmologischen Untersuchungen zertifiziertes nicht-medizinisches Personal durch. Einen Überblick über alle durchgeführten augenärztlichen Untersuchungen gibt folgende Tabelle:

Tabelle 3: Ophthalmologische Untersuchungen der GHS²²

Tab. 2 Augenuntersuchung der Gutenberg Gesundheitsstudie bei Baseline (2007–2012) und Follow-up (2012–2017)		
Untersuchung	Gerät/Hersteller/Spezifikationen	
	Baseline	Follow-up
Objektive Refraktion	Humphrey® Automatisches Refrakto-/Keratometer (HARK) 599 ^{TM, a}	Humphrey® Automatisches Refrakto-/Keratometer (HARK) 599 ^{TM, a}
Korrigierter Visus		
Pachy- und Keratometrie	Pachycam ^{TM, b}	Pentacam ^{TM, b}
Gesichtsfeld	FDT Humphrey® Matrix Perimeter ^a	FDT Humphrey® Matrix Perimeter ^a
Augeninnendruck	Nidek NT-2000 TM Non-Kontakt-Tonometer ^c	Nidek NT-2000 TM Non-Kontakt-Tonometer ^c
Biometrie	–	Lenstar LS 900 ^{®b}
Biomikroskopie vorderer Augenabschnitt	Spaltlampe ^d	–
Fotodokumentation Augenhintergrund	Visucam ^{PRO NM, TM, a} 45° Übersichtsaufnahme 30° Aufnahme Papille und Makula	Visucam ^{PRO NM, TM, a} 45° Übersichtsaufnahme 30° Aufnahme Papille und Makula
Optische Kohärenztomographie	Spectralis ^{TM, e, h} (Makula und Papille)	Spectralis ^{TM, e} (Makula und Papille)
Schirmer-II-Test/Tränenflüssigkeitsabnahme	Oxybuprocain-Hydrochlorid 0,4% Augentropfen ^f , Schirmer-Teststreifen ^g	Oxybuprocain-Hydrochlorid 0,4% Augentropfen ^f , Schirmer-Teststreifen ^g

^aCarl Zeiss Meditac AG, Jena, Deutschland. ^bOculus, Wetzlar, Deutschland. ^cNidek Co., Japan. ^dHaag Streit, Bern, Schweiz. ^eHeidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland. ^fOmniVision, Puchheim, Deutschland. ^gOptitech Eyecare, Allahabad, Indien. ^hSeit 2011 Teil der Untersuchung.

2.2.2 Erste ophthalmologische Ergebnisse der GHS

Erstmalig wurde in einer großen mitteleuropäischen Kohorte der Zusammenhang zwischen Myopie und Bildungsgrad analysiert. Die Rate der myopen Patienten nimmt mit der Schulbildung zu. Bezüglich der Genetik konnten mit der GHS genomweite genetische Assoziationsanalysen zu verschiedenen ophthalmologischen Phänotypen (Refraktion, Astigmatismus, Augeninnendruck) durchgeführt werden. Des Weiteren wurde gezeigt, dass der intraokulare Druck mit der zentralen Hornhautdicke korreliert²².

2.3 Ablauf (SOP) Fundusfotografie

Die ophthalmologischen Untersuchungen im Rahmen der GHS verwendeten nur berührungsfreie Untersuchungsmethoden. Dies reduzierte die Belastung der Studienteilnehmer auf ein Minimum. Es sind immer beide Augen untersucht worden, wobei grundsätzlich mit dem rechten Auge begonnen wurde. Eine medikamentöse Erweiterung der Pupille war nicht vorgesehen.

2.3.1 Augenärztliche Untersuchungen der GHS⁴⁹

1. Bestimmung von Visus und Refraktion mit dem Refraktometer-Keratometer der Firma Carl Zeiss Meditec AG
2. Gesichtsfeldscreening-Untersuchung mit dem Humphrey Matrix Perimeter der Fa. Carl Zeiss Meditec AG
3. Tonometrie mit dem Non-Kontakt Tonometer NT-2000 der Fa. NIDEK
4. Pachymetrie mit der berührungsfreien Pachycam der Fa. Oculus
5. Erhebung des Organbefundes durch die Spaltlampe (BM 900 Fa. Haag-Streit), ausdrücklicher Verzicht auf medikamentöse Erweiterung der Pupille
6. Fundusfotografie mit der digitalen Kamera VISUCAM pro der Fa. Carl Zeiss Meditec AG (siehe Kapitel 2.3.3)
7. Tränenentnahme
8. Standardisierter Fragebogen (NEI-VFQ-25)

2.3.2 Untersuchungsablauf und Durchführung⁴⁹

Der Untersuchungsraum musste vor Beginn der augenärztlichen Untersuchung immer abgedunkelt sein. Der Teilnehmer wurde zunächst begrüßt und zu seinem Stuhl geleitet. Jegliche Art von Sehhilfe (Brille/ Kontaktlinsen) wurde vor der Untersuchung entfernt.

Zu Beginn der Untersuchung sollte der Studienteilnehmer eine bequeme Position bezüglich der Höhe des Tisches einnehmen. Dann folgten die ophthalmologischen Untersuchungen in der oben vorgegebenen Reihenfolge. Auf den genauen Ablauf der Fundusfotografie wird in Kapitel 2.3.3 noch einmal eingegangen. Die Eingabe der erhobenen Daten erfolgte während der Untersuchung, wobei die Gesichtsfelduntersuchung und die Fundusfotografie von zwei unabhängigen augenärztlichen Gutachtern durchgeführt wurden.

Bei der Verabschiedung des Probanden händigten die Mitarbeiter diesem einen Befundbericht aus, der neben den ophthalmologischen Messwerten Angaben über das Gesichtsfeldscreening und die Tränensekretion enthielt. Auffällige Befunde wurden dem Probanden mitgeteilt. Je nach Einschätzung der Dringlichkeit der Befunde wurde der Patient zur weiterführenden Diagnostik und Therapie verwiesen. In Notfallsituationen sind die Patienten an die Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz übergeben worden.

Sämtliche ermittelten Daten der Probanden wurden als Originalbefunde aufbewahrt. Alle Untersuchungen sind von erfahrenen Mitarbeitern der Augenklinik durchgeführt worden, die Auswertung vor Ort erfolgte durch einen erfahrenen Assistenzarzt oder einen Facharzt der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz⁴⁹.

2.3.3 Genauer Ablauf der Fundusfotografie⁴⁹

Der Patient wurde zunächst zehn Minuten vor Untersuchungsbeginn in den abgedunkelten Raum gebeten, um physiologische Mydriasis zu erreichen. Daraufhin erfolgte eine 45-Grad-Aufnahme des rechten Auges. Der Proband musste hierbei auf ein nur für ihn sichtbares grünes Kreuz schauen. Der Untersucher versuchte dann die Funduskamera optimal auszurichten und die Helligkeit anzupassen. Über den Monitor konnte kontrolliert werden, ob die Bedingungen für die Aufnahme stimmten. Ein Druck auf den Joystick löste die Aufnahme aus. Die Qualität des Bildes konnte auf dem Monitor sofort begutachtet werden. Nach der 45 Grad Aufnahme erfolgte am rechten Auge dann die 30 Grad Aufnahme.

Nach Abschluss der Aufnahmen wurde die gleiche Prozedur am linken Auge in selber Art und Weise durchgeführt. Bei Bedarf konnten die Bilder mehrfach aufgenommen werden. Bei inadäquater Weitung der Pupille, trotz maximaler Dunkelheit, konnte eine Fundusfotografie nicht ausgeführt werden. Weitere Probleme bei der Aufnahme waren schielende Patienten, Spontannystagmen, eine verunreinigte Linse und Wimpern, die das Bild verschlechtern. Mangelnde Mitarbeit oder Fixationsprobleme des Patienten konnten die Bildqualität ebenfalls verschlechtern oder den Untersucher dazu veranlassen, den Patient von der Studie auszuschließen⁴⁹.

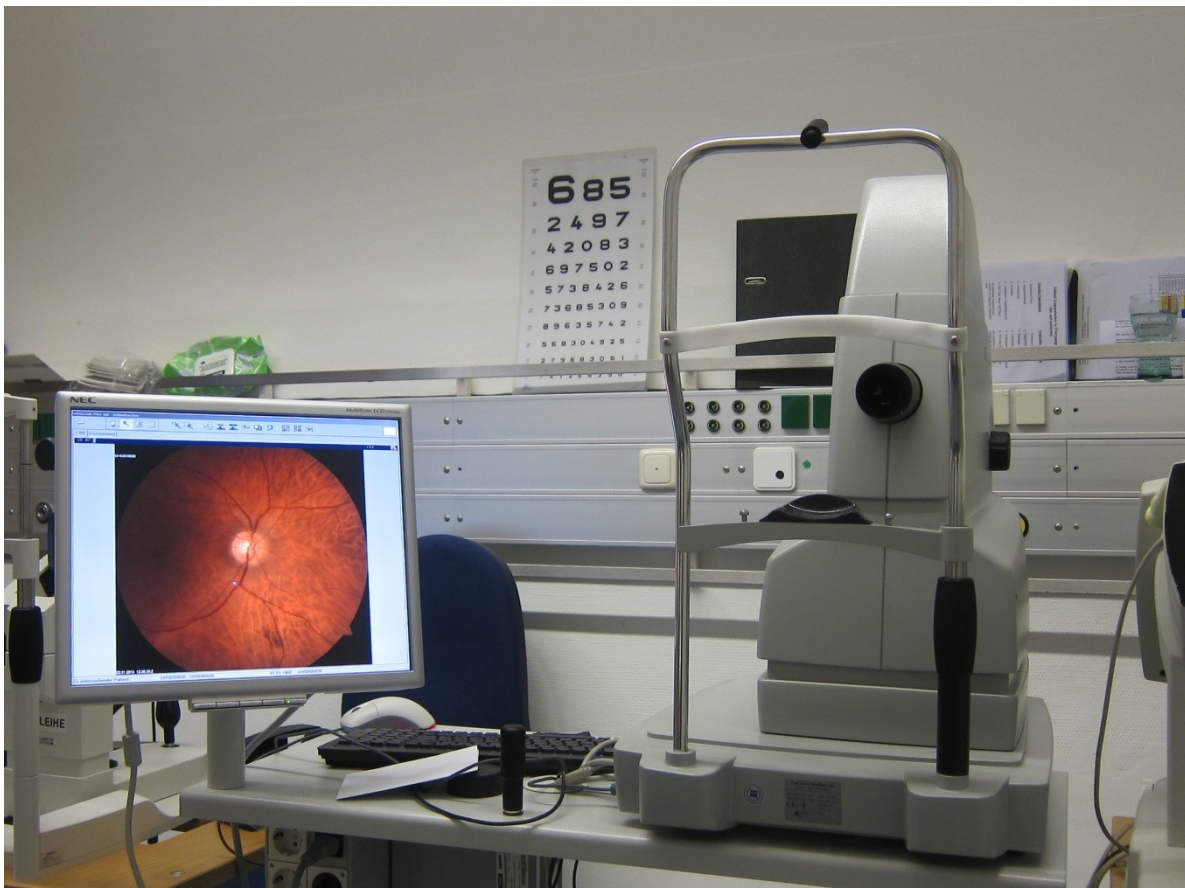


Abbildung 1: Studienzentrums der GHS, Fundusfotografie 1

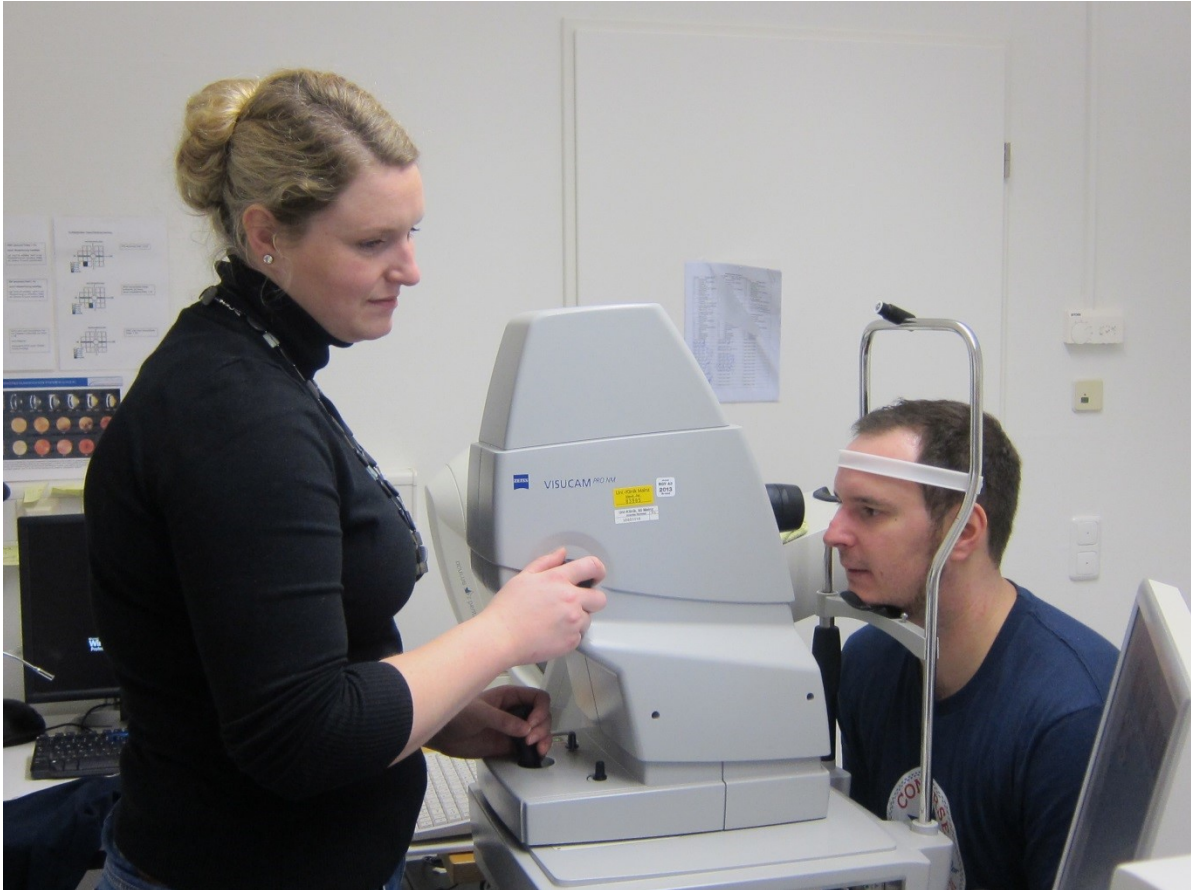


Abbildung 2: Studienzentrum der GHS, Fundusfotografie 2



Abbildung 3: Studienzentrum der GHS, Fundusfotografie 3

2.4 Auswertung Fundusbilder

Das Patientenkollektiv belief sich auf insgesamt 5.007 der 15.010 Patienten der GHS. Da die Auswertung aller Bilder alleine einen unangemessenen Zeitaufwand dargestellt hätte, wurden die Bilder unter zwei Doktoranden aufgeteilt. Zur Auswertung wurde das Programm VesselMap II (Version 3.02) der Firma Imedos benutzt.

2.4.1 Aufteilung der Probanden, Randomisierung, Kontrollauswertungen

Um zu überprüfen, inwieweit Unterschiede bei der Begutachtung der einzelnen Fundusfotografien gemacht vorlagen, wurden 160 gleiche Probanden getrennt voneinander ausgewertet. Die ersten 50 parallelen Auswertungen wurden zu Untersuchungsbeginn, das zweite Drittel in der Mitte (nach ca. vier Monaten) und die restlichen Untersuchungen am Schluss der Auswertung (nach ca. neun Monaten) durchgeführt. Die Zuordnung zu rechtem oder linkem Auge des Probanden erfolgte nach dem Zufallsprinzip durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz. Die Durchführung der Analyse der einzelnen Probanden wurde folgendermaßen aufgeteilt:

Untersucher 1: (n= 2593)

Untersucher 2: n=(2574)

GHS ID: 1-50

GHS ID: 51-100

GHS ID: 632-2475

GHS ID: 2476-2525

GHS ID: 4409-4418

GHS ID: 4419-4950

GHS ID: 4951-5000

GHS ID: 5001-5007

GHS ID: 1-50

GHS ID: 101-631

GHS ID: 2476-2525

GHS ID: 2526-4408

GHS ID: 4409-4418

GHS ID: 4951-5000

n gesamt= 5167, n gemeinsam= 160

Fett markiert= parallel ausgewertet

Die parallele Auswertung der Bilder 1-50 erfolgte zu Beginn der Auswertung. Nach der Hälfte der ausgewerteten Bilder wurden erneut 60 Bilder parallel ausgewertet (2.476-2.525, 4.409-4.418). Nach Begutachtung aller 5.007 Aufnahmen folgte die letzte parallele Befundung von 50 Fundusfotografien (4.951-5.000).

2.4.2 Untersuchungsvorgaben

Grundsätzlich wurden zur AVR-Bestimmung immer die papillenzentrierten 45° Aufnahmen verwendet. Falls die Auswertung dieser Bilder nicht möglich war, wurde auf die papillenzentrierten 30° Bilder zurückgegriffen. Die maculazentrierten 45° Bilder wurden teilweise als Hilfestellung eingesetzt, jedoch in keinem Fall zur AVR-Bestimmung genutzt. Als Entscheidungsgrundlage, welches Auge auszuwerten war, diente die in 2.4.1 schon erwähnte zufällige Zuordnung zu rechtem (0) und linkem (1) Auge. Die temporale Lage der Macula half bei der Unterscheidung zwischen rechtem und linkem

Auge. Falls die Untersuchung des primär vorgeschlagenen Auges nicht möglich war (Bewertung der Aufnahme (3) oder (4)), wurde das Partnerauge zur Begutachtung ausgewählt. Dieses wurde dann ebenfalls bewertet. Musste das nicht randomisierte Auge ebenfalls mit der Note (3) oder (4) bewertet werden, wurde der Patient aus der Analyse ausgeschlossen. Als Bewertungssystem ist folgendes Ranking benutzt worden:

- (1)= sehr gute Aufnahmen, ohne Probleme auszuwerten
- (2)= noch auszuwertende Aufnahmen, jedoch qualitative Abstriche
- (3)= Qualität der Aufnahme zu schlecht, nicht auswertbar
- (4)= Aufnahme nicht vorhanden

Kriterien für die Bewertung der Fundusaufnahmen waren zum Beispiel die Helligkeit des Bildes (mean brightness), die grundsätzliche Qualität der Aufnahme in Bezug auf Bewegungsartefakte oder Lichtreflexe und die Markierbarkeit von möglichst vielen Gefäßen im äußeren Drittel.



Abbildung 4: Fundusfotografie, Bewertung: (1)

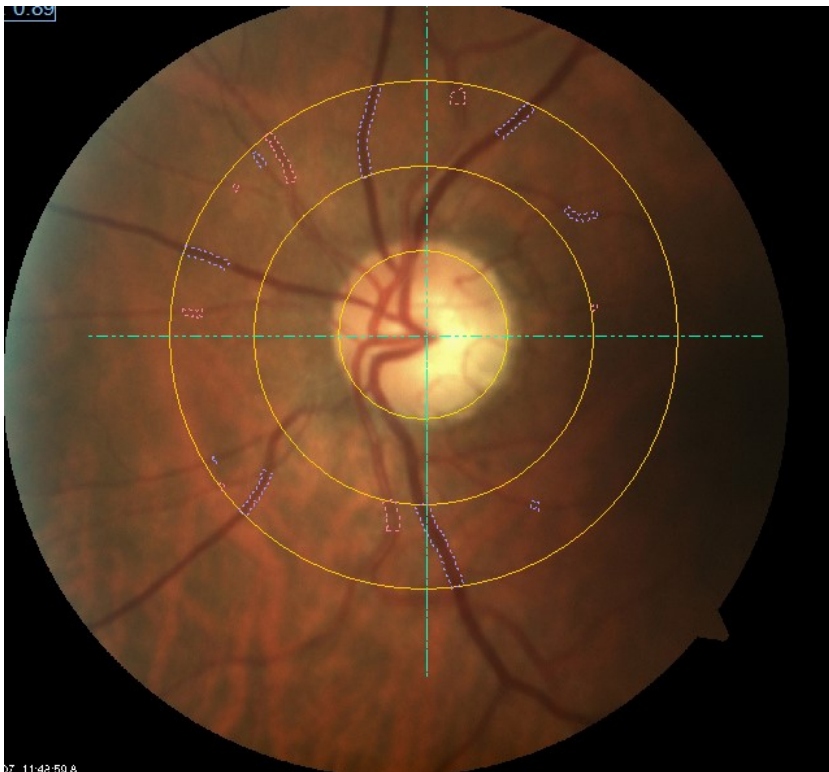


Abbildung 5: Fundusfotografie, Bewertung: (2)

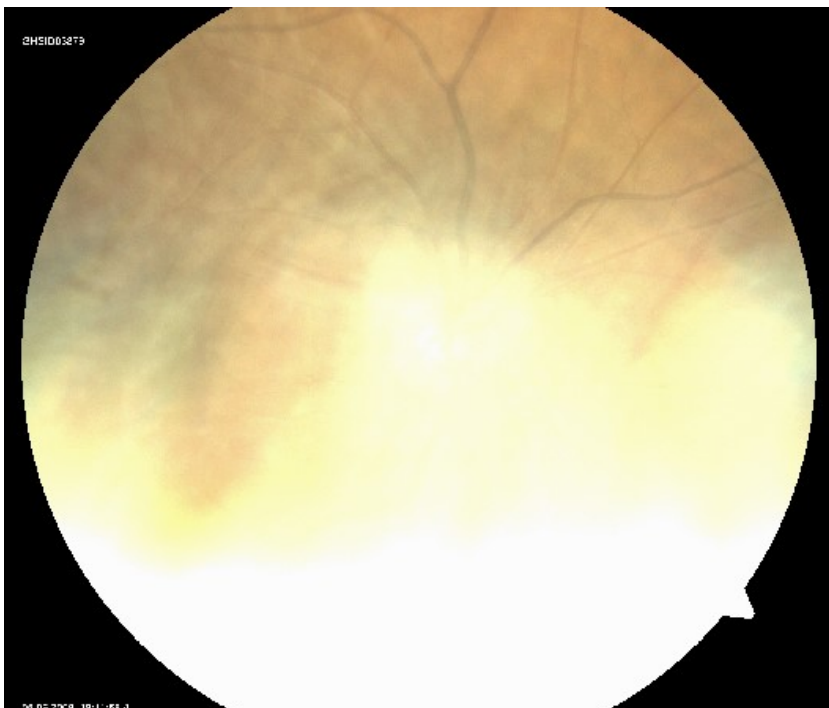


Abbildung 6: Fundusfotografie, Bewertung: (3)

Zu Beginn wurden die beiden Untersucher durch eine Doktorandin der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz (Frau Schader) und einen Mitarbeiter der Firma Imedos (Herr Floßmann) in das Programm eingewiesen. Frau Schader und Herr Floßmann sahen jeweils 50 Probenbilder von beiden Doktoranden und bewerteten die Qualität der Untersuchung.

Als Ausschlusskriterium für die Untersuchung mit VesselMap II sind arterielle und venöse Gefäßverschlüsse und offensichtliche Pathologien an den Gefäßen festgelegt worden.

Nach Abschluss der Untersuchung der Fundusfotografie, die in Kapitel 2.4.3 genau erklärt wird, wurden folgende Daten in eine Excel Tabelle eingepflegt: GHS ID, Randomisierung (0/1, rechts/ links), AVR, CRAE, CRVE, mean brightness (Helligkeit des Auges, Zielbereich 70-120) und die vom Untersucher beurteilte Qualität der Aufnahme (1-4).

2.4.3 Ablauf der Auswertung der Bilder mit VesselMap II⁵⁰

Die Auswertung der Fundusfotografien erfolgte als statische retinale Gefäßanalyse mit dem Programm VesselMap II der Firma Imdeos. Bei dieser Art der Gefäßanalyse erfolgte die Erfassung der retinalen Blutgefäße auf Grundlage einer digitalen Fundusfotografie. Somit war es möglich über das CRAE und CRVE das AVR zu berechnen (siehe Kapitel 2.5). Da die Ermittlung der Durchmesser der Gefäße auf Grundlage der Kontrastunterschiede zwischen dem Augenhintergrund und den aufgenommenen Gefäßen erfolgte, war es essentiell, qualitativ hochwertige, kontrastreiche und optimal beleuchtete Fundusfotografien zu erzeugen⁵⁰.

Zur Verdeutlichung der einzelnen Schritte der eigentlichen Gefäßanalyse wurden Screenshots des kompletten Vorgangs angefertigt. Anhand dieser Bilder wird die Auswertung mit dem Programm erläutert.

1. **Beginn:** Auswählen der korrekten GHS-ID und sicherstellen, dass die richtige Seite (0/1) ausgewählt wurde.

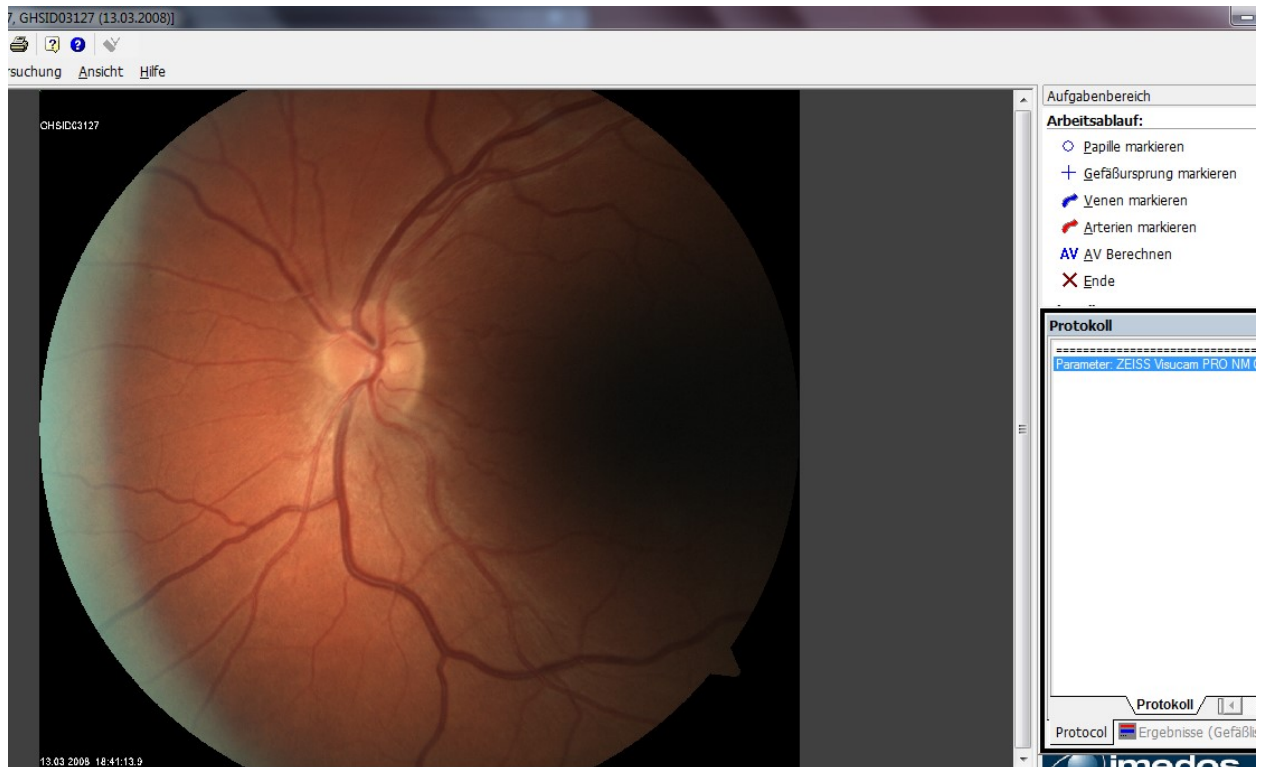


Abbildung 7: Fundusfotografie, Beginn der AVR-Messung

2. **Papille markieren:** VesselMapII stellt dem Benutzer einen Zielkreis zur Verfügung, der möglichst genau auf die Papille zentriert werden kann. Es musste darauf geachtet werden, dass die Papille symmetrisch und scharf abgrenzbar erscheint.

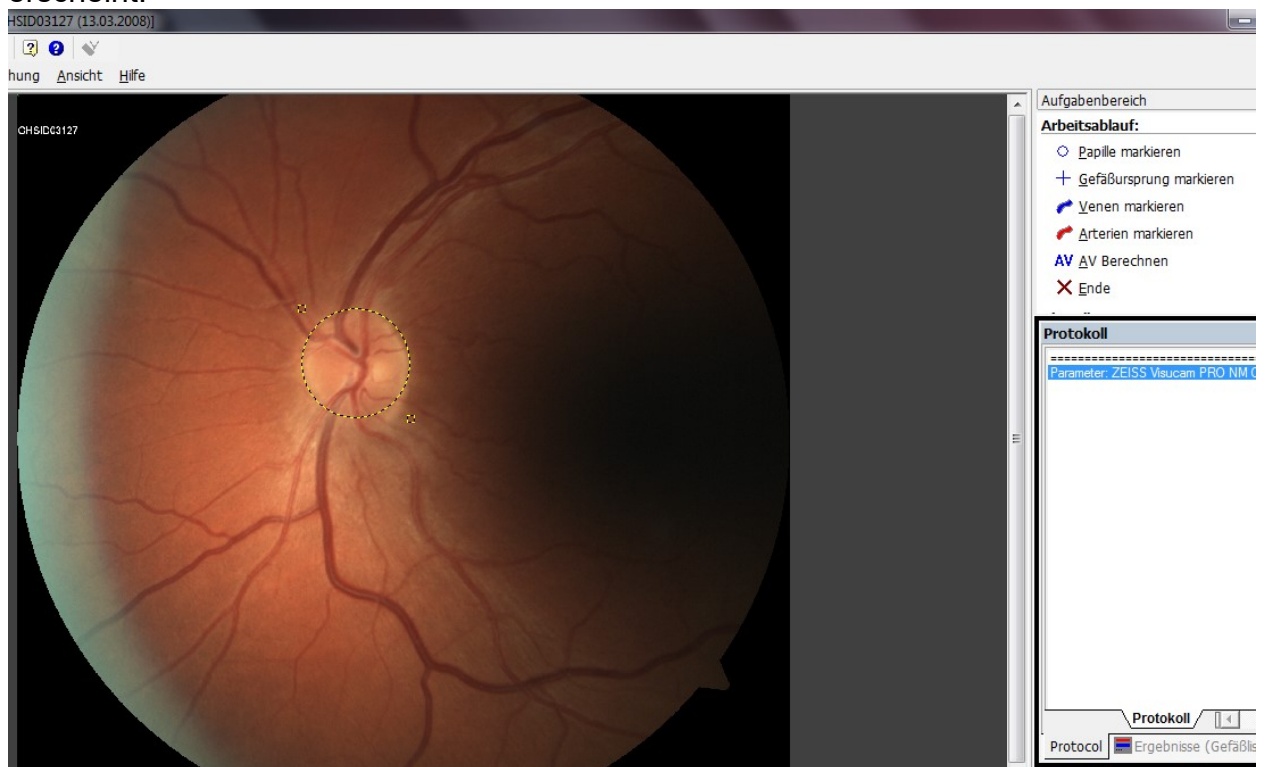


Abbildung 8: Fundusfotografie, Papille markieren

3. Gefäßursprung markieren: Als nächstes wurde der Ursprung der Gefäße in der Papille markiert. Nach Abschluss dieses Teilschritts teilte das Programm eine bestimmte Fläche um die Fundusaufnahme in drei Kreise ein. Die Gefäßanalyse wurde im äußersten Bereich des Kreises durchgeführt.

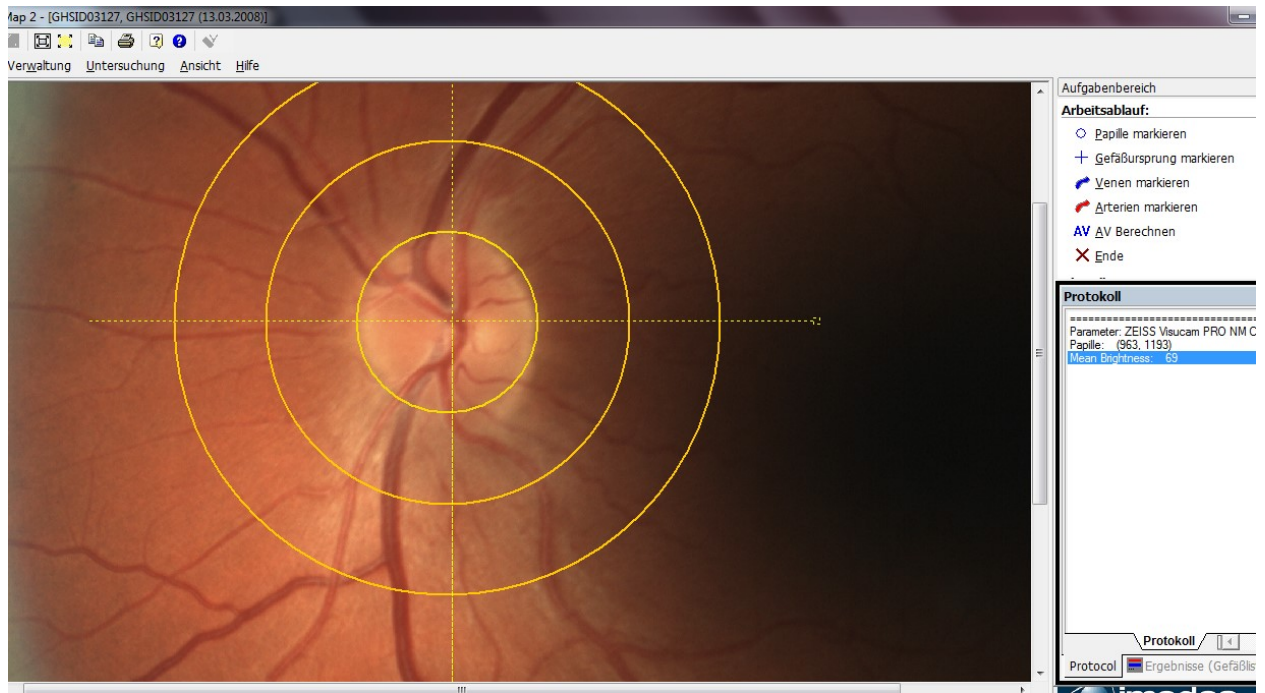


Abbildung 9: Fundusfotografie, Gefäßursprung markieren

4. Venen markieren: Nun wurden zunächst die Venen der Fundusaufnahme im äußeren Bereich markiert. Zur Beurteilungsgrundlage, wie Venen und Arterien unterschieden wurden, siehe Kapitel 2.4.4

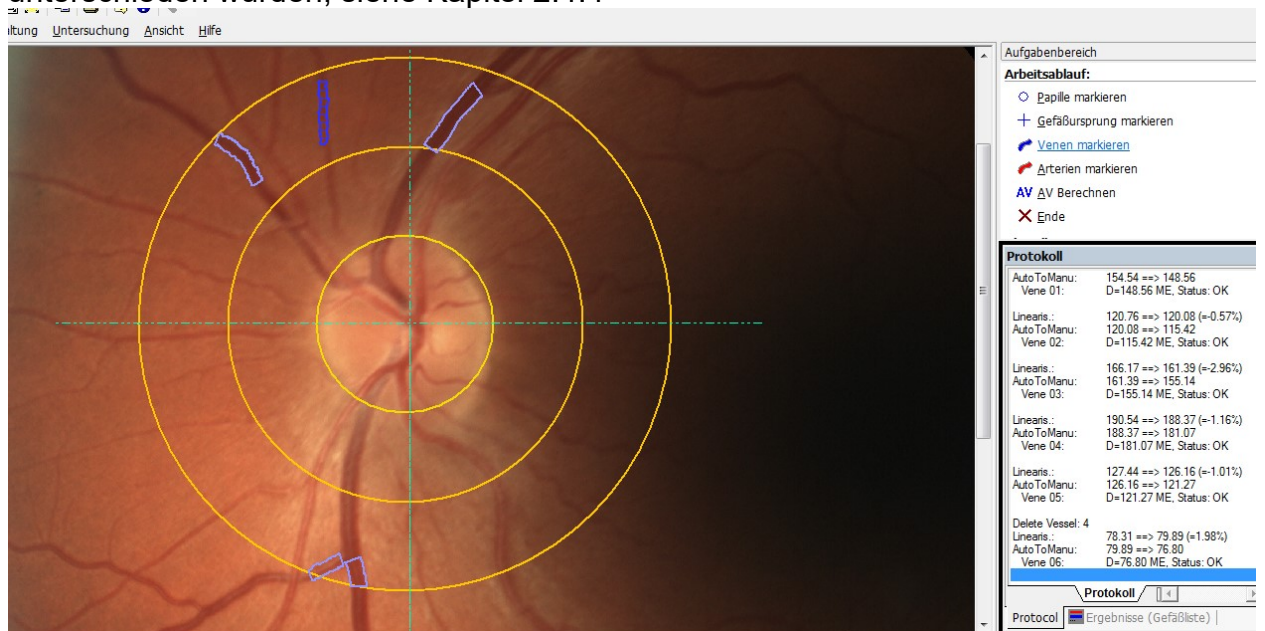


Abbildung 10: Fundusfotografie, Venen markieren

5. Arterien markieren: Der nächste Schritt bestand in der Markierung aller verfügbaren Arterien im äußeren Bereich.

Abbildung 11: Fundusfotografie, Arterien markieren

6. Endbegutachtung: Letzte Überprüfung und Endkontrolle auf schlecht oder falsch markierte Gefäße und AVR-Berechnung.



Abbildung 12: Fundusfotografie, Endbegutachtung

Zum Abschluss der Untersuchung der Fundusaufnahme wurden die Daten in eine Excel Tabelle eingefügt. Nach Bewertung aller 5.167 Fundusaufnahmen erfolgte die Auswertung durch das IMBEI der Universitätsmedizin Mainz (siehe Kapitel 2.5 Statistische Auswertung des AVR).

2.4.4 Bewertungsgrundlagen VesselMap II⁵⁰

Grundsätzliche Voraussetzung für eine qualitativ hochwertige AVR-Analyse war die optimale Bildqualität und ein gut ausgebildeter und im Umgang mit VMII geübter Untersucher.

Der erste Schritt war die Markierung der Papille. Die Papille musste mit einer Vorlage so gut wie möglich umschlossen werden. In einigen Fällen war das nicht optimal möglich, da die Papille unregelmäßig oder zu groß war. In diesen Ausnahmen wurde die Zentrierung vom Untersucher so optimal wie möglich gewählt. Nach der Markierung der Papille erfolgte die Festlegung des Gefäßursprungs. In den meisten Fällen konnte der Durchtritt des N. opticus mit den Gefäßen gut identifiziert werden, so dass der Gefäßursprung sicher festgelegt werden konnte. Störfaktoren für die Markierung waren vor allem mangelnde Qualität der Aufnahme und Veränderungen der Papille, die zur unsicheren Markierung des Ursprunges führten. Darauf folgend wurden Arterien und Venen markiert. Grundlage zur Beurteilung war in den meisten Fällen das farblose

Bild. Zur Hilfestellung bei schwierigen Differenzierungen zwischen Gefäßen und Venen konnte immer wieder auf das Farbbild zurückgegriffen werden.

Zur Vorbeugung von Verwechslungen wurden Richtlinien vereinbart, um Arterien und Venen sicher zu unterscheiden⁵⁰:

1. Ursprung: Gefäßursprung beachten und verfolgen
2. Farbe: Venen erscheinen meist dunkler als Arterien
3. Kaliber: Venen sind im Durchmesser größer als Arterien
4. Kreuzungen: Gleichartige Gefäße kreuzen sich nie, es überkreuzen sich nur Arterien und Venen
5. Verteilung: In der Peripherie alternieren Arterie und Vene häufig
6. Verlauf: Arterien verlaufen eher geradlinig, Venen im Vergleich eher geschlängelt

Relevanz der Gütekriterien im Verlauf von 1. nach 6. abnehmend.

Gefäßmarkierungen konnten grundsätzlich in drei verschiedenen Modi durchgeführt werden. Zunächst wurde probiert, mit der automatischen Gefäßfassung zu arbeiten. Sollte dies nicht funktionieren, konnte die semiautomatische H-Methode benutzt werden. Hierbei waren keine Qualitätseinbußen zu befürchten. Als dritte und letzte, sehr selten benutzte Möglichkeit, blieb die manuelle Messung des Gefäßes⁵⁰.

Kriterien zur Gefäßmarkierung⁵⁰:

1. Das zu vermessende Gefäß muss in seinem kompletten Durchmesser erfasst werden.
2. Gefäße dürfen nicht doppelt oder mehrfach markiert werden.
3. Das Analysegefäß soll so langstreckig wie möglich vermessen werden.
4. Des Weiteren soll das Gefäß so peripher wie möglich markiert werden, ein möglichst langstreckiger Abschnitt ist exakter als eine kurze periphere Markierung.
5. Es darf nicht über eine Aufzweigung der Gefäße hinweg gemessen werden, die Abgänge zu erfassen ist exakter, als den Stamm zu vermessen.
6. Falls die Abgänge nicht komplett erfasst werden können, darf der Stamm vermessen werden.
7. Soweit eine sichere Zuordnung möglich ist, sollen alle abgebildeten Gefäße markiert werden.
8. Falls keine genaue Unterscheidung zwischen Vene und Arterie zu treffen ist, soll das Gefäß nicht zur Analyse herangezogen werden.

Zu vermeidende Fehler bei der Gefäßanalyse⁵⁰:

1. Auf Grund von Reflexstreifen kann es passieren dass nur die Hälfte des Gefäßes automatisch erfasst wird. Falls die automatische Zuordnung nicht funktioniert, muss auf die semi-automatische Methode zurückgegriffen werden.
2. Gefäße dürfen im Verlauf nicht doppelt analysiert werden. Die markierte Länge hat grundsätzlich keinen Einfluss auf das Ergebnis. Ein Fehler wäre, Gefäßstücke zwei- oder mehrmals zu markieren, was zu fehlerhaften Berechnungen des AVR führen würde.
3. Bei Gefäßverzweigungen ist darauf zu achten, dass entweder nur der Stamm oder alle Gefäßabgänge markiert werden.
4. Es muss immer versucht werden alle möglichen Gefäße im äußeren Teilbereich zu markieren. Das Weglassen von Gefäßen führt zu einem fehlerhaften AVR. Falls ein Gefäß aufgrund seiner Größe vernachlässigt werden kann zeigt VesselMap II dies dem Untersucher in einem Dialogfeld an.

2.5 Berechnung und statistische Auswertung des AVR

Die Berechnung des AVR erfolgte durch die Formel nach Hubbard und Parr, die in der ARIC-Studie ebenfalls benutzt wurde^{8, 9, 51}. Die Darstellung der Methodik der Gefäßberechnung wurde in anderen Arbeiten erklärt und ist nicht Teil dieser Arbeit. Als Grundlagenarbeit zu diesem Thema wird die Arbeit von Garhöfer und Vilser empfohlen⁵². Die ausgewerteten Daten aus der statischen Gefäßanalyse wurden durch das IMBEI der Universitätsmedizin Mainz mit dem Statistikprogramm IBM SPSS 22 ausgewertet. Bei den quantilen Regressionen zur Erstellung der Nomogramme wurde zusätzlich das Statistikprogramm SAS, Version 9.3, eingesetzt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden 5.007 Patienten. Bei 4.313 (86,26%) konnte das AVR korrekt gemessen werden. In 251 Fällen waren Aufnahmen des randomisierten und des Partnerauges von zu schlechter Qualität, in 417 Fällen fehlten beide Aufnahmen, in neun Fällen fehlte die randomisierte Aufnahme und die Alternative war nicht auszuwerten und in sieben Fällen war die randomisierte Aufnahme zu schlecht und die Alternative fehlte. Von den korrekt ausgewerteten Aufnahmen waren 2.149 weiblichen und 2.164 männlichen Geschlechts. Der Mittelwert des Alters der Patienten lag bei 55,77 Jahren wobei der älteste Patient 74 und der jüngste Patient 35 Jahre alt waren. Des Weiteren wurden 3.408 (79,02%) Patienten als krank und 891 (20,66%) als gesund definiert. Die Zuordnung zur kranken Subgruppe erfolgte wie in Kapitel 2 beschrieben. 14 (0,003%) Patienten fehlten aus unbekanntem Gründen in dieser Zuordnung.

3.1.1 Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden entweder anhand von Tabellen, Boxplots, Histogrammen oder durch Nomogramme auf Basis einer quantilen Regression visualisiert. Im Folgenden wird eine kurze Beschreibung der Darstellungsweise vorgestellt:

Tabellen:

Alle Tabellen enthalten eine Beschriftung der Abkürzungen und eine kurze Aufarbeitung der wichtigsten Daten.

Boxplots:

T-Balken (Fühler): Anderthalbfacher Interquartilsabstand, bei nicht vorhandenen Ausreißern wird die Länge durch den minimalen bzw. maximalen Wert festgelegt.

Punkte: Ausreißer zwischen anderthalb- bis dreifachem Interquartilsabstand.

Sterne: Extreme Ausreißer über dreifachem Interquartilsabstand.

Unteres Ende der Box: 25. Perzentil, 25% der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Wert.

Strich in der Box: Median, 50% der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Wert

Oberes Ende der Box: 75. Perzentil, 75% der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Wert.

Histogramme:

Histogramme sind eine grafische Darstellung der Häufigkeit eines Merkmales.

Nomogramme⁵³:

Eine ausführliche und detaillierte methodische Beschreibung der quantilen Regression würde den Rahmen dieses Kapitels sprengen, hierzu wird auf die Arbeit von Koenker⁵⁴ verwiesen. Nomogramme sind die graphische Darstellung multivariabler Analysen, die eine individuelle Eintrittswahrscheinlichkeit eines Ereignisses zulassen. Zu den Gütekriterien von Nomogrammen zählen Diskrimination, Generalisierbarkeit und klinischer

Nutzen. Nomogramme können grundsätzlich eine Unterstützung in der Patientenbetreuung bieten, ersetzen jedoch nicht die klinische Entscheidung. Trotzdem sind Nomogramme aufgrund ihres Aufbaus und ihrer Einfachheit gute klinische Vorhersagemodelle⁵³. In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst die beschriebenen Voraussetzungen für die kardiovaskulär gesunde und die kranke Subgruppe definiert. Nach Aufstellung der kardiovaskulär gesunden Subgruppe (891 Probanden), wurde eine quantile Regression⁵⁴ durchgeführt, um das 1%-Quartil, das 5%-Quartil und das 10%-Quartil zu bestimmen. Aufgrund dieser Daten konnten dann alters- und geschlechtsabhängige Nomogramme für CRAE, CRVE und AVR definiert werden.

3.2 Untersuchung der Methodik

Zunächst wurde die grundsätzliche Methodik der Datenerfassung untersucht. Da die Auswertung der Fundusaufnahmen von zwei Doktoranden durchgeführt wurde, wurde bei 160 Bildern getrennt voneinander eine doppelte Analyse durchgeführt, um die Interobserver-Variabilität zu bestimmen.

3.2.1 Interobserver-Variabilität der Notengebung

Wie in Kapitel 2 schon erwähnt, waren sehr gute Bilder mit (1), noch auswertbare Bilder mit (2), nicht mehr auszuwertende Bilder mit (3) und nicht vorhandene Bilder mit (4) bewertet worden. Zur Auswertung wurde das Maß der Übereinstimmung (Kappa) berechnet.

Tabelle 4: Vergleich der Benotung der beiden Untersucher

U1= Untersucher 1, U2= Untersucher 2, Notengebung siehe Kapitel 2.

Qualität randomisiertes Auge U2						
Qualität randomisiertes Auge U1			1	2	3	Gesamt
	1	Absolut Relativ	50 36,76%	10 7,35%	0 0%	60
	2	Absolut Relativ	13 9,56%	44 32,35%	3 2,21%	60
	3	Absolut Relativ	0 0%	3 2,21%	13 9,56%	16
	Gesamt		63	57	16	136

Tabelle 4 zeigt den Vergleich der Benotung der 136 gemeinsam ausgewerteten Bilder. 36,76% der Messungen wurden von beiden Untersuchern mit der Note 1 bewertet. In 78,67% der Fälle ist die gleiche Note vergeben worden. In keiner der Untersuchungen ist eine Abweichung um mehr als eine Note vorgekommen.

Tabelle 5: Vergleich der Benotung der beiden Untersucher, ausgehend von Untersucher 1

U1= Untersucher 1, U2= Untersucher 2, Notengebung siehe Kapitel 2.

Qualität randomisiertes Auge U 2				
		1	2	3
		Qualität randomisiertes Auge U 1	1	83,3%
2	21,7%		73,3%	5,0%
3	0%		18,8%	81,2%

Tabelle 5 zeigt den Vergleich der Notengebung der beiden Untersucher, ausgehend von Untersucher 1. Hier ist zu sehen, dass in 83,3% der Fälle in denen Untersucher 1 die Note 1 vergeben hat, Untersucher 2 dieselbe Note gegeben hat. In 16,7% der Fälle wurde von Untersucher 1 die Note 1 gegeben und von Untersucher 2 die Note 2 gegeben. Wenn Untersucher 1 die Note 2 gegeben hat, wurde von Untersucher 2 in 21,7% der Fälle die Note 1, in 73,3% die Note 2 und in 5,0% der Fälle die Note 3 vergeben.

Als symmetrisches Maß der Übereinstimmung wird Kappa berechnet. Hier zeigt sich bei 136 Versuchspersonen ein Kappa-Wert von 0,643 (näherungsweise Signifikanz $<0,001$).

3.2.2 Interobserver-Qualität bezogen auf das AVR

Im Folgenden wird die Untersuchung der Interobserver-Qualität in Bezug auf das AVR bei den 160 getrennt voneinander ausgewerteten Fundusaufnahmen unter Benutzung eines Brand-Altman-Plot Testes gezeigt, der Mittelwert und Standardabweichung des Unterschiedes untersucht.

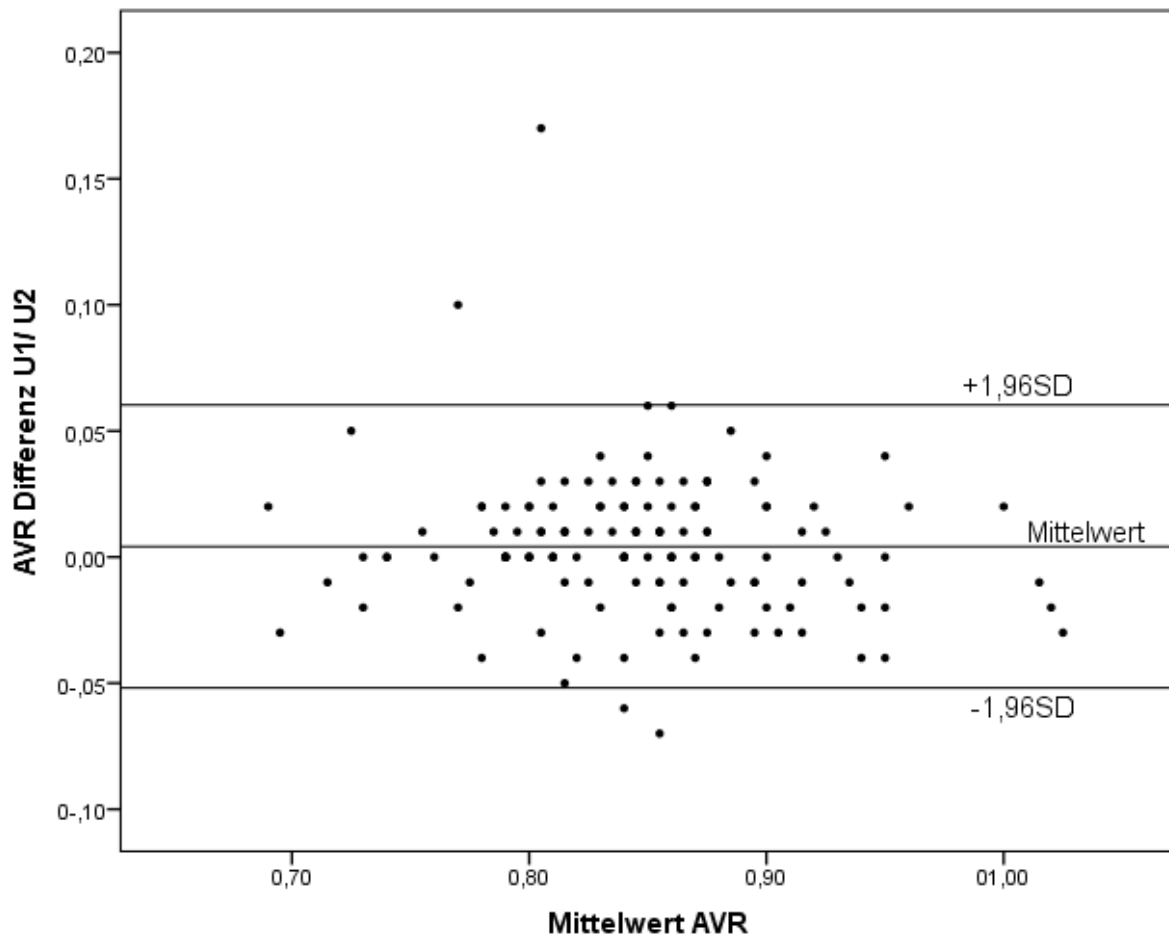


Abbildung 13: Bland-Altman Plot Test zur Darstellung der Interobserver-Variabilität beim AVR

Abbildung 13 zeigt den Bland-Altman-Plot Test zur Darstellung der Interobserver Variabilität der gemeinsamen AVR-Untersuchungen bei letztendlich 136 gewerteten Fundusbildern, die von beiden Untersuchern ausgewertet wurden. Diese zeigen einen Mittelwert der Abweichung der beiden Untersucher von 0,0042 und eine Standardabweichung der Abweichung der beiden Untersucher von 0,02861.

Das Maß der Reliabilität, der Interclasskorrelationskoeffizient in Bezug auf den Unterschied in der AVR-Bewertung beträgt 0,896 ($p < 0,001$).

3.2.3 Einfluss der Randomisierung auf die Qualität der Aufnahme

Tabelle 6: Qualität der randomisierten Aufnahmen

		Randomisierung			
			Rechts	Links	Gesamt
Qualität randomisiertes Auge	1	Absolut Relativ	1021 20,46%	954 19,11%	1975 39,57%
	2	Absolut Relativ	845 16,93%	1028 20,60%	1873 37,53%
	3	Absolut Relativ	408 8,17%	277 5,55%	685 13,72%
	4	Absolut Relativ	241 4,83%	217 4,35%	458 9,18%
Gesamt		Absolut Relativ	2515 50,39%	2476 49,61%	4991 100,0%

In Tabelle 6 wird die Abhängigkeit der Randomisierung auf rechtes und linkes Auge zur Notengebung gezeigt.

3.2.4 Einfluss der Randomisierung auf das AVR

Mit den folgenden Untersuchungen wurde ermittelt, ob ein Unterschied im AVR zwischen rechtem und linkem Auge vorliegt.

Tabelle 7: Zusammenhang AVR rechtes und AVR linkes Auge

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

	AVR rechts	AVR links
N	2167	2150
Fehlend	354	336
MW	0,8395	0,8448
SD	0,0674	0,0707
Schiefe	-0,003	0,010
Standardfehler der Schiefe	0,053	0,053
Minimum	0,60	0,56
Maximum	1,05	1,10
25. Perzentile	0,80	0,80
50. Perzentile	0,84	0,85
75. Perzentile	0,88	0,89

Insgesamt wurden 4.317 Fundusaufnahmen untersucht (2.167 rechte und 2.150 linke Augen). Der AVR-Mittelwert der rechten Augen lag bei 0,8385, das Minimum bei 0,6 und das Maximum bei 1,05. Bei den linken Augen lag der AVR-Mittelwert bei 0,8448, das Minimum bei 0,56 und das Maximum bei 1,10. ($p=0,014$)

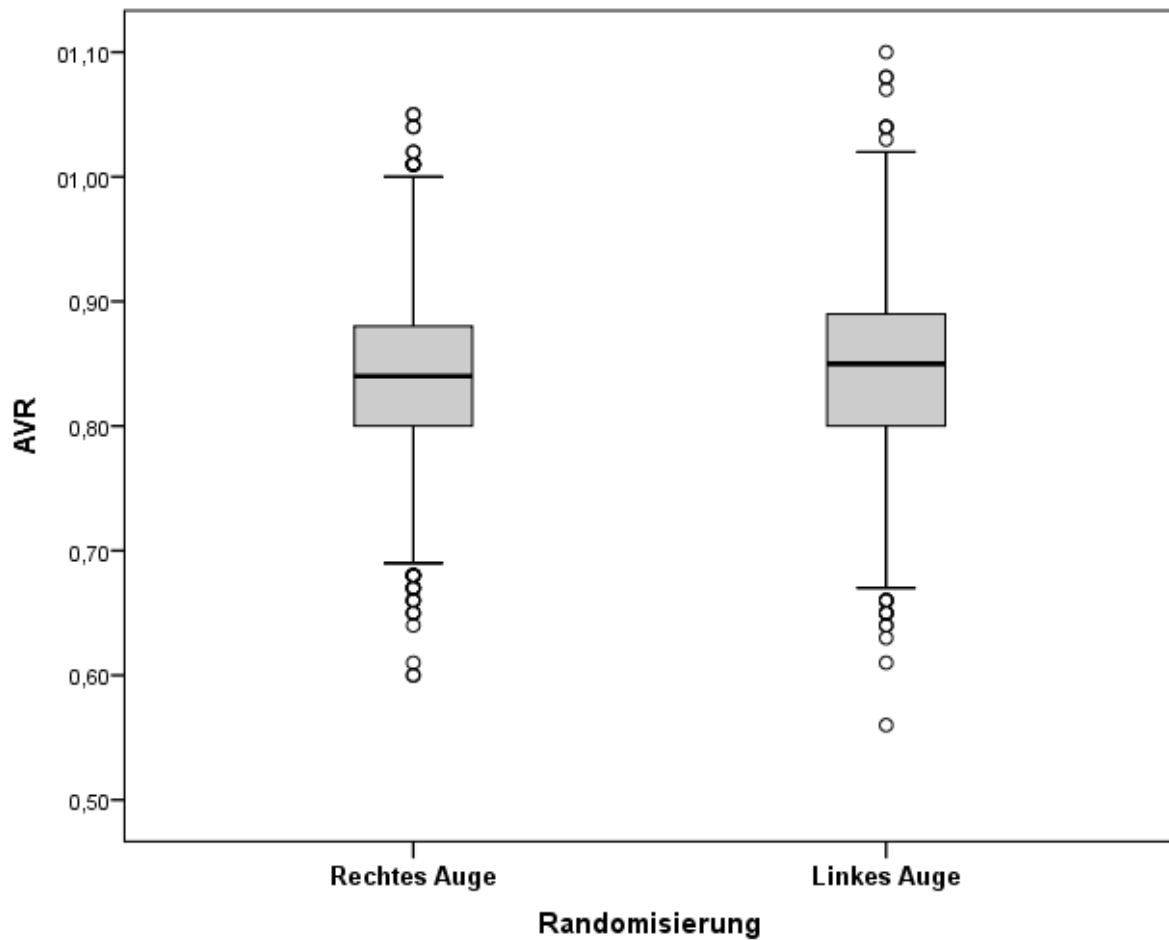


Abbildung 14: Boxplots: Zusammenhang AVR rechtes und linkes Auge

In den Boxplots wird das AVR mit der Randomisierung zu rechtem und linkem Auge verglichen. Die Daten stammen aus Tabelle 7.

3.2.5 Abhängigkeit der AVR-Mittelwerte von der Qualität des Auges

Tabelle 8: AVR-Differenzen abhängig von der Qualität der Aufnahme

N= Anzahl, U1= Untersucher 1, U2= Untersucher 2 MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Noten siehe Kapitel 2

	Note	N	Minimum	Maximum	MW	SD
AVR-Differenz MW U 1	1	60	-0,300	0,200	-0,0013	0,010521
AVR-Differenz MW U1	2	60	-0,020	0,035	0,0000	0,012756
AVR-Differenz MW U2	1	63	-0,020	0,030	0,0008	0,01048
AVR-Differenz MW U2	2	57	-0,030	0,090	0,0048	0,01698

Der Mittelwert der Standardabweichung beträgt bei Untersucher Nummer 1 0,0105 bei Bildqualität (1) und 0,0128 bei Bildqualität (2).

Der Mittelwert der Standardabweichung beträgt bei Untersucher Nummer 2 0,0105 bei Bildqualität (1) und 0,0170 bei Bildqualität (2).

3.3 Beschreibende Statistiken

3.3.1 AVR / CRAE / CRVE und Alter

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse des Zusammenhangs zwischen AVR / CRAE / CRVE und Alter und AVR / CRAE / CRVE und Geschlecht dargestellt. Des Weiteren werden Daten gezeigt, die den Zusammenhang zwischen Alter und der in Kapitel 3.1 schon vorgestellten Definitionen von krank und gesund darstellen.

Tabelle 9: AVR und Alter

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Alter		
	≤55 Jahre	>55 Jahre
N	2244	2069
MW	0,8533	0,8301
SD	0,06763	0,06871
Minimum	0,56	0,60
Maximum	1,10	1,07
25. Perzentile	0,81	0,79
50. Perzentile	0,85	0,83
75. Perzentile	0,90	0,87

Tabelle 9 vergleicht die AVR-Werte in Bezug auf das Alter als binäre Größe (Gruppe 1 ≤55 Jahren und Gruppe 2 >55 Jahren). ($p < 0,001$)

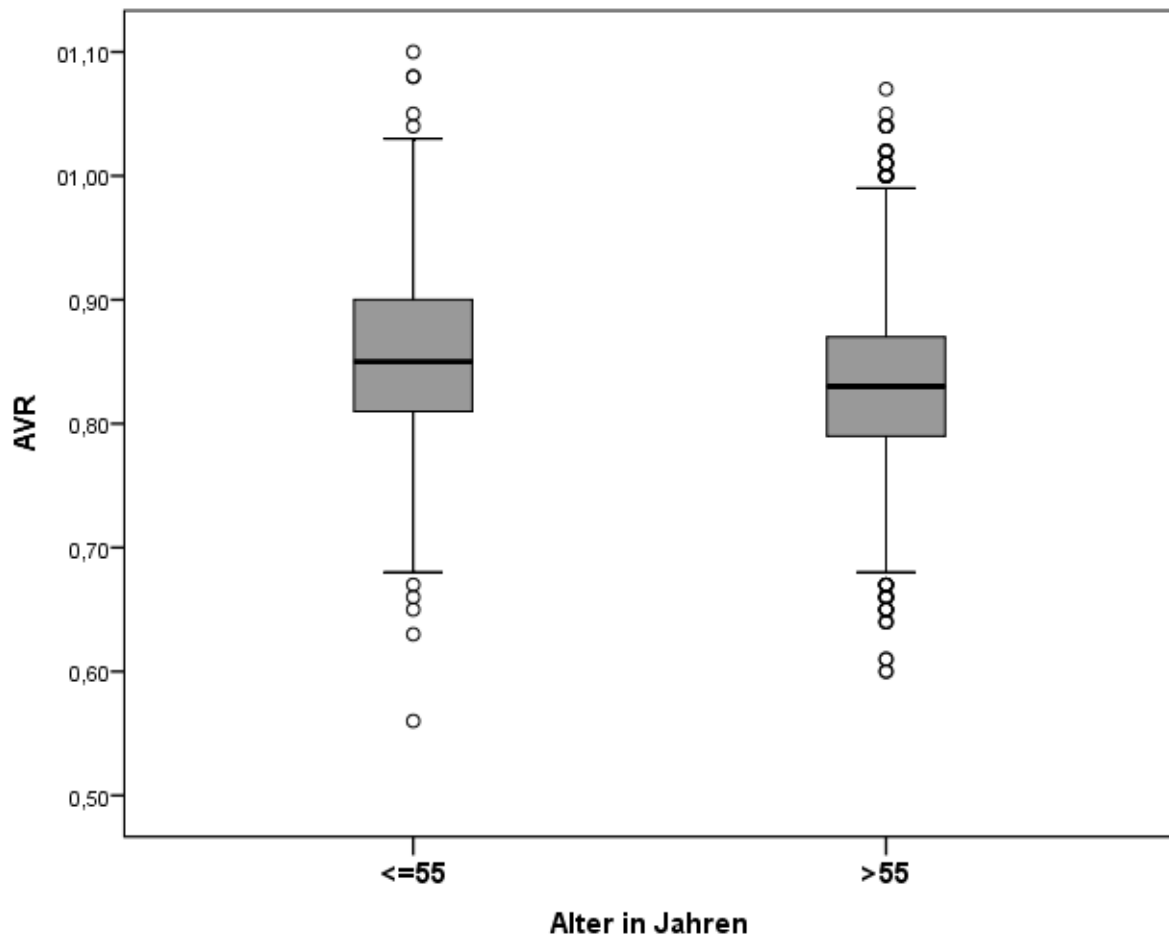


Abbildung 15: Boxplots: AVR und Alter in Subgruppen über und unter 55 Jahren

Legende: ≤ entspricht ≤

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 9 und zeigen den Vergleich zwischen den AVR-Werten und dem Alter als binäre Größe (≤55 Jahren und >55 Jahren).

Tabelle 10: CRVE und Alter binär

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Alter in Jahren		
	≤55	>55
N	2242	2067
MW in μm	212,79	211,75
SD in μm	17,25	17,66
T-Test	0,051	

Tabelle 10 vergleicht die CRVE-Werte mit dem Alter als binäre Größe (≤55 Jahre und >55 Jahre).

Tabelle 11: CRAE und Alter binär

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Alter in Jahren		
	≤55	>55
N	2241	2068
MW in μm	181,25	175,25
SD in μm	17,67	17,65
T-Test	<0,001	

Tabelle 11 vergleicht die CRAE-Werte mit dem Alter als binäre Größe (≤ 55 Jahre und > 55 Jahre).

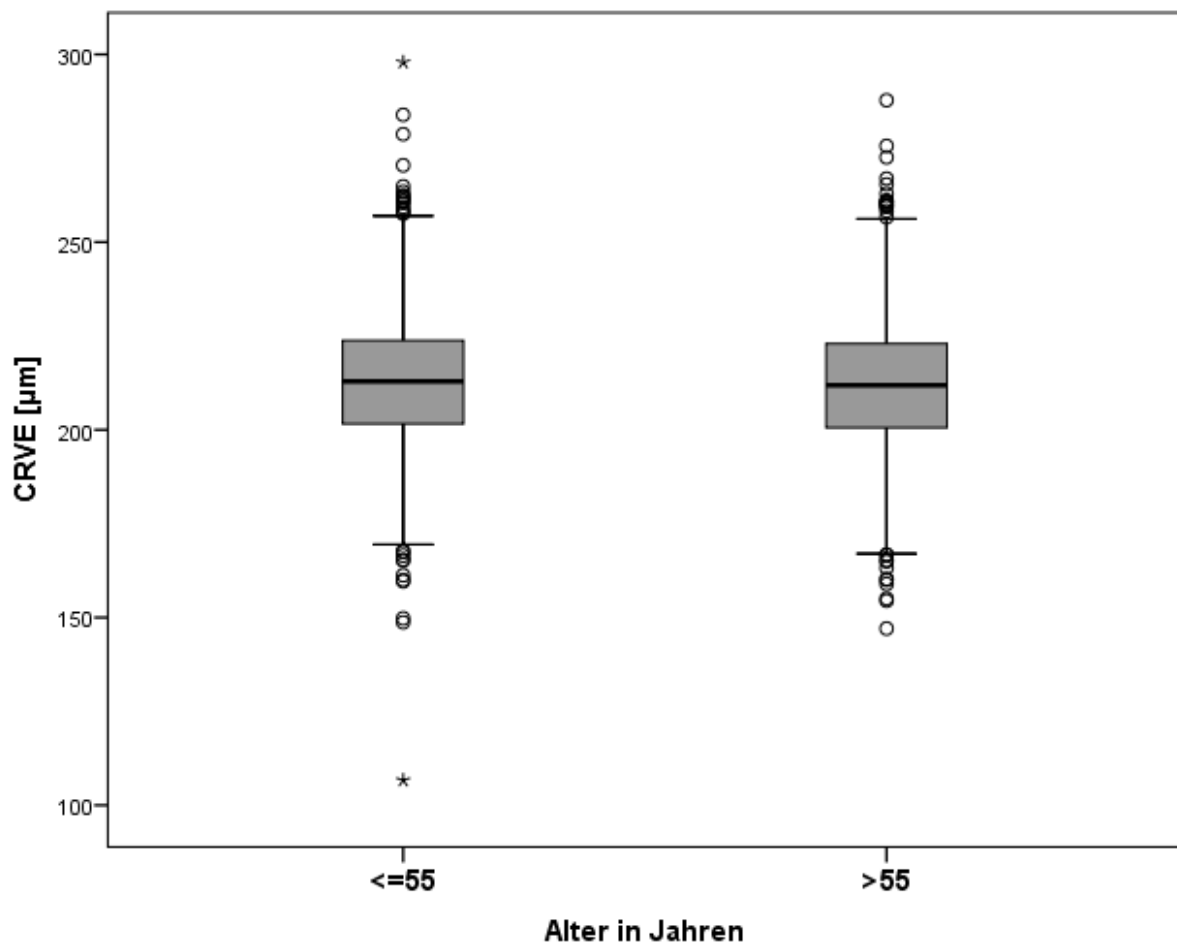


Abbildung 16: Boxplots: CRVE und Alter binär

Legende: \leq entspricht \leq

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 10 und vergleichen die CRVE-Werte mit dem Alter als binäre Größe.

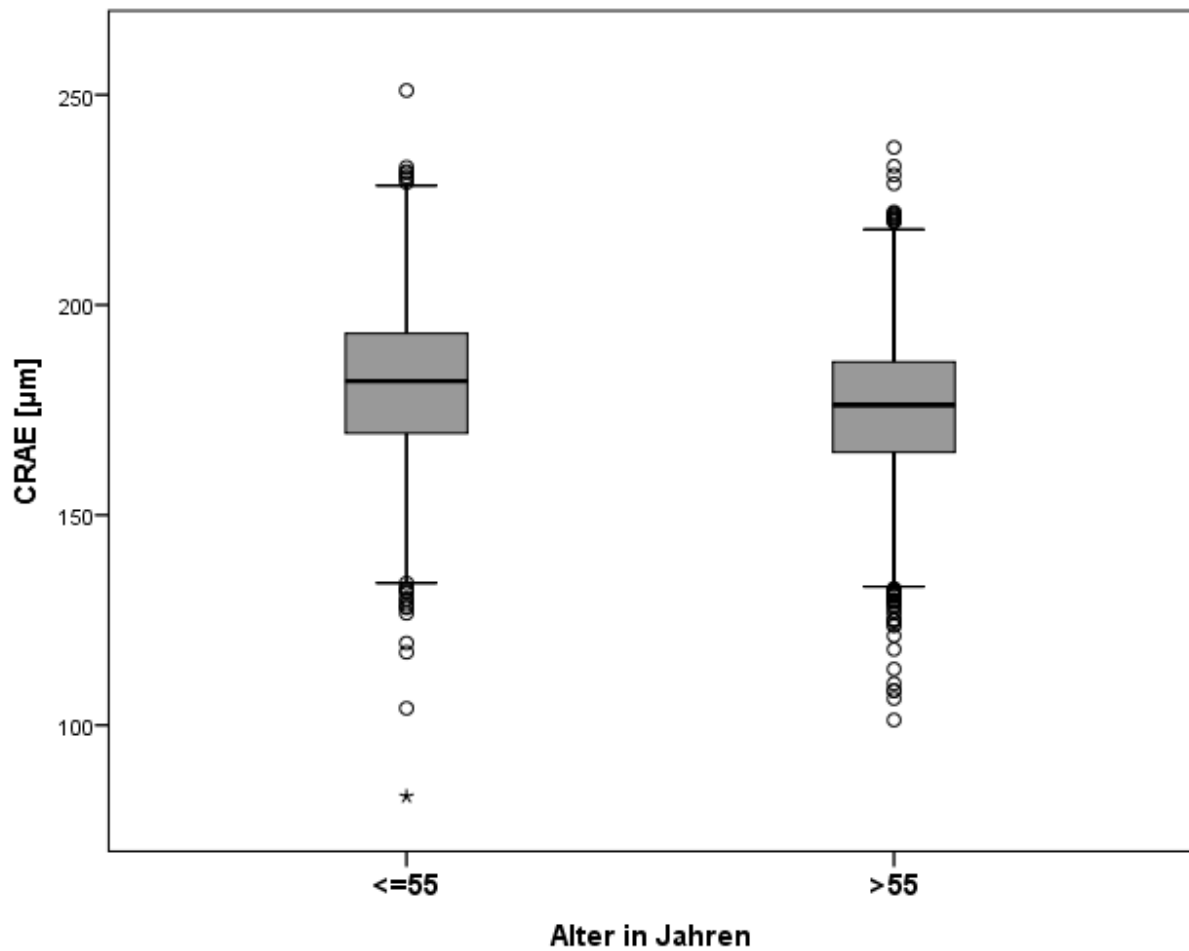


Abbildung 17: Boxplots: CRAE und Alter binär

Legende: <= entspricht ≤

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 11 und vergleichen die CRAE-Werte mit dem Alter als binäre Größe.

Tabelle 12: Zusammenhang AVR und Altersdekaden

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Alter in Jahren				
	35-44	45-54	55-64	65-74
N	917	1250	1169	977
Fehlend	0	0	0	0
MW	0,8625	0,8489	0,8328	0,8256
SD	0,06551	0,06755	0,06808	0,06976
Minimum	0,69	0,63	0,56	0,60
Maximum	1,08	1,10	1,07	1,05
25. Perzentile	0,82	0,80	0,79	0,78
50. Perzentile	0,86	0,85	0,83	0,82
75. Perzentile	0,91	0,89	0,88	0,87

Tabelle 12 vergleicht die AVR-Werte mit den verschiedenen Altersdekaden (35-44 Jahre, 45-54 Jahre, 55-64 Jahre und 65-74 Jahre). ($p < 0,001$)

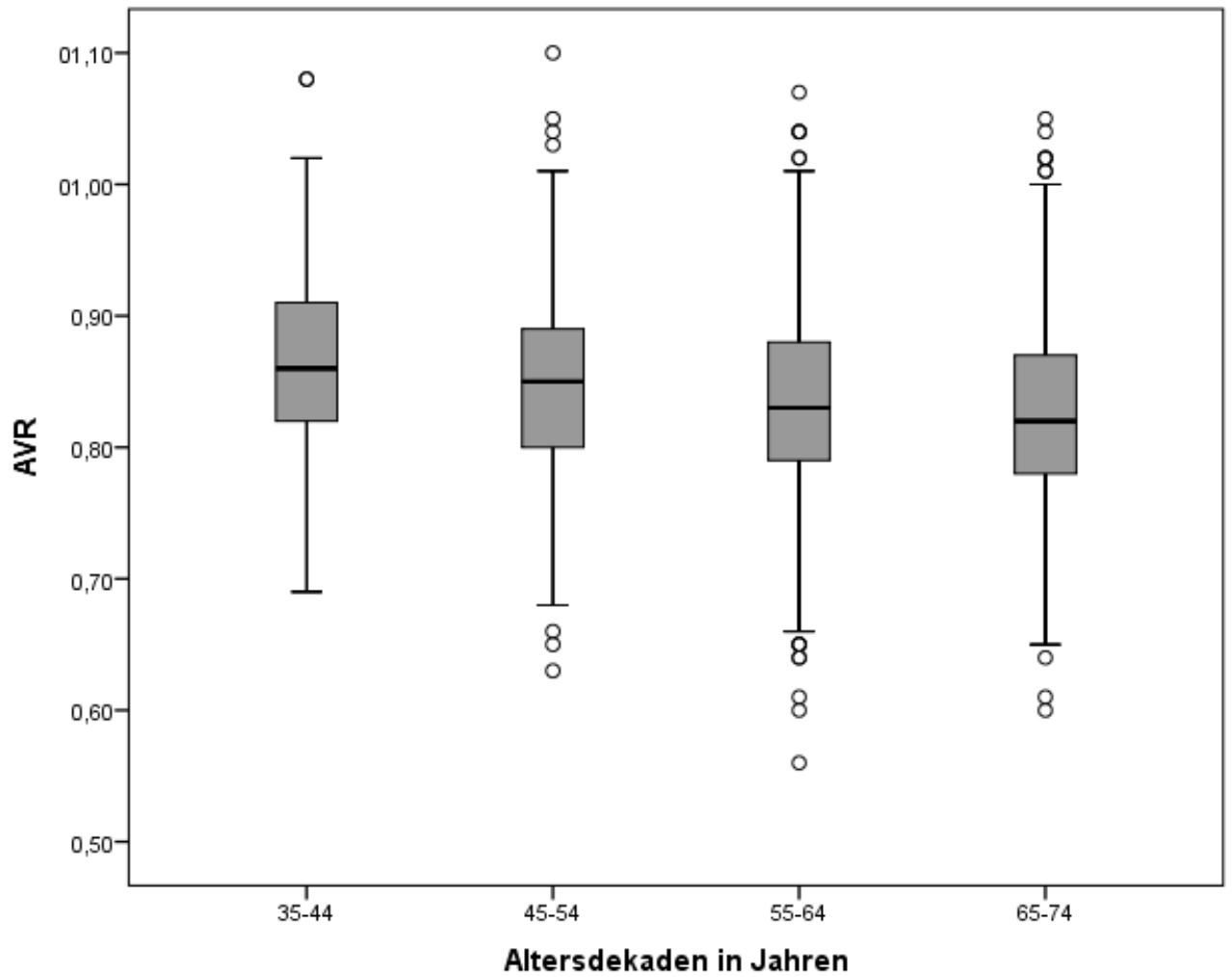


Abbildung 18: Boxplots: Zusammenhang AVR und Altersdekaden

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 12 und zeigen die AVR-Werte in den verschiedenen Altersdekaden.

Tabelle 13: Zusammenhang CRVE und Altersdekaden

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Alter in Jahren				
CRVE in μm	35-44	45-54	55-64	65-74
N	911	1244	1151	958
Fehlend	2	0	1	1
MW	213,57	212,31	212,35	210,78
SD	16,603	17,782	17,610	17,555
Minimum	170	107	147	155
Maximum	298	284	288	265
25. Perzentile	202,37	201,30	201,71	199,24
50. Perzentile	213,30	212,37	212,78	210,70
75. Perzentile	224,42	223,34	222,71	222,42

Tabelle 13 vergleicht die CRVE-Werte mit den verschiedenen Altersdekaden (35-44 Jahre, 45-54 Jahre, 55-64 Jahre und 65-74 Jahre). ($p=0,005$)

Tabelle 14: Zusammenhang CRAE und Altersdekaden

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Alter in Jahren				
CRAE in μm	35-44	45-54	55-64	65-74
N	910	1244	1152	958
Fehlend	3	0	0	1
MW	183,86	179,91	176,29	173,60
SD	16,952	17,815	18,164	16,977
Minimum	130	104	83	106
Maximum	231	251	229	237
25. Perzentile	172,77	168,34	165,90	163,48
50. Perzentile	184,90	180,91	177,48	174,44
75. Perzentile	195,05	191,91	187,65	183,74

Tabelle 14 vergleicht die CRAE-Werte mit den verschiedenen Altersdekaden (35-44 Jahre, 45-54 Jahre, 55-64 Jahre und 65-74 Jahre). ($p < 0,001$)

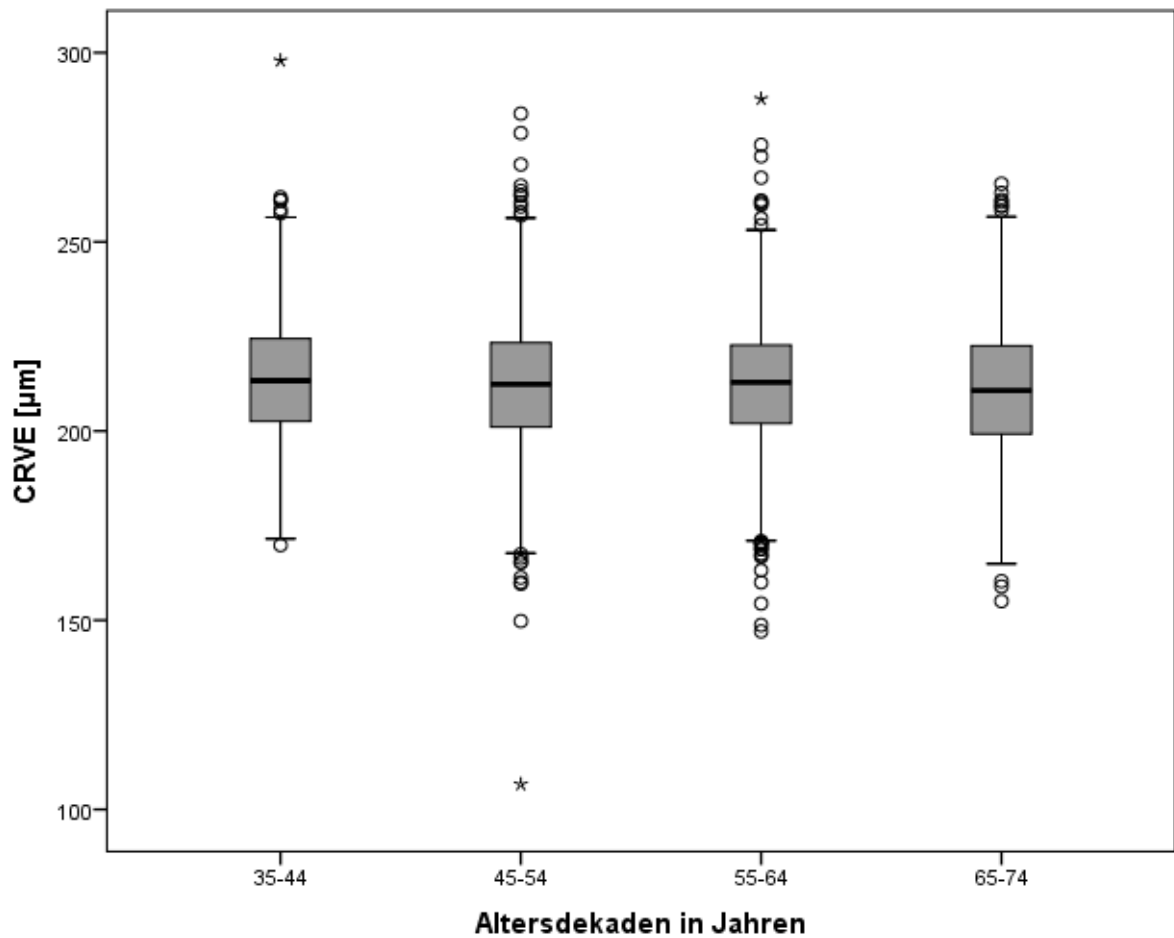


Abbildung 19: Boxplots: Zusammenhang CRVE und Altersdekaden

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 13 und zeigen die CRVE-Werte bei den verschiedenen Altersdekaden.

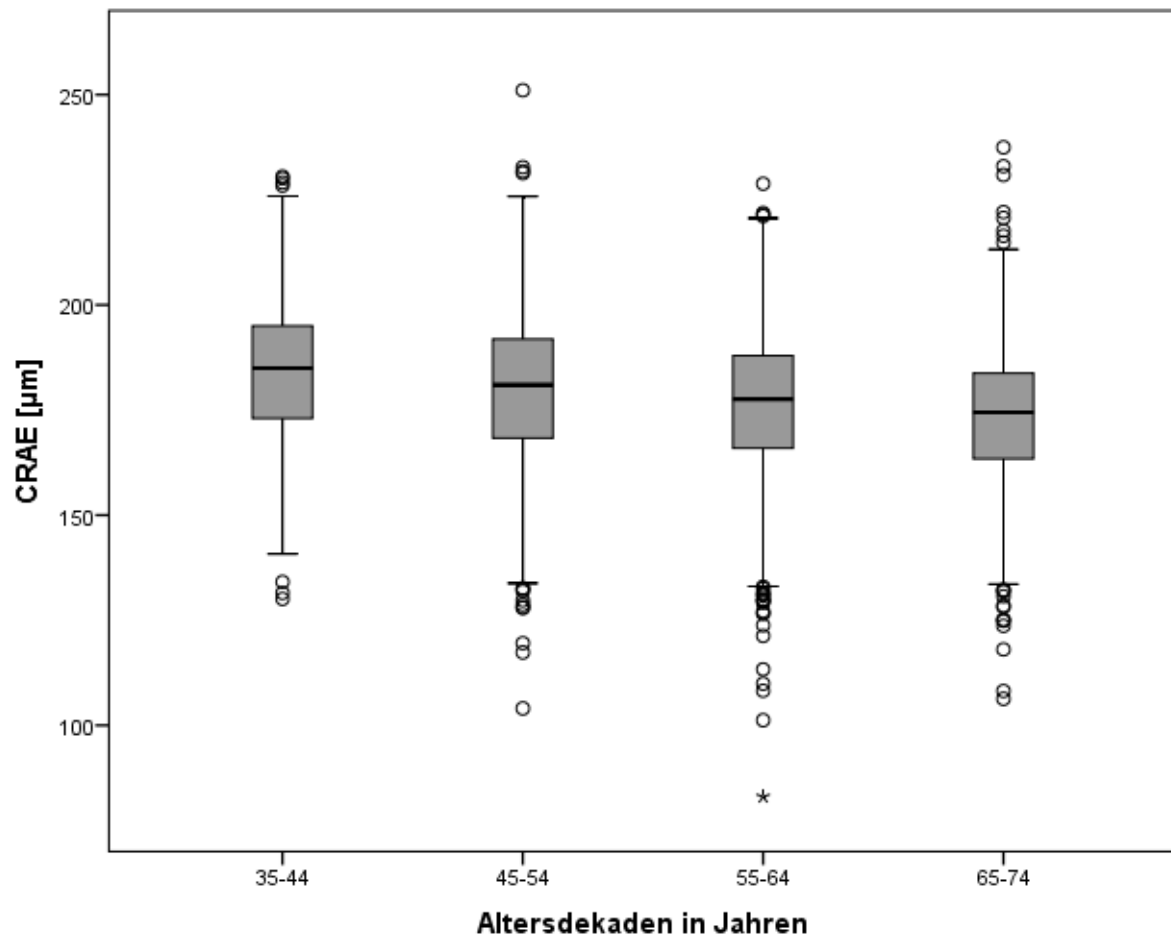


Abbildung 20: Boxplots: Zusammenhang CRAE und Altersdekaden

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 14 und zeigen die CRAE-Werte bei den verschiedenen Altersdekaden.

3.3.2 Zusammenhang AVR / CRAE / CRVE und Geschlecht

Tabelle 15: Zusammenhang AVR und Geschlecht

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

	Männer	Frauen
N	2164	2149
MW	0,8344	0,8499
SD	0,6820	0,6918
Minimum	0,60	0,56
Maximum	1,04	1,10
25. Perzentile	0,79	0,80
50. Perzentile	0,84	0,85
75. Perzentile	0,88	0,90

Tabelle 15 vergleicht die AVR-Werte mit männlichem und weiblichem Geschlecht. (p<0,001)

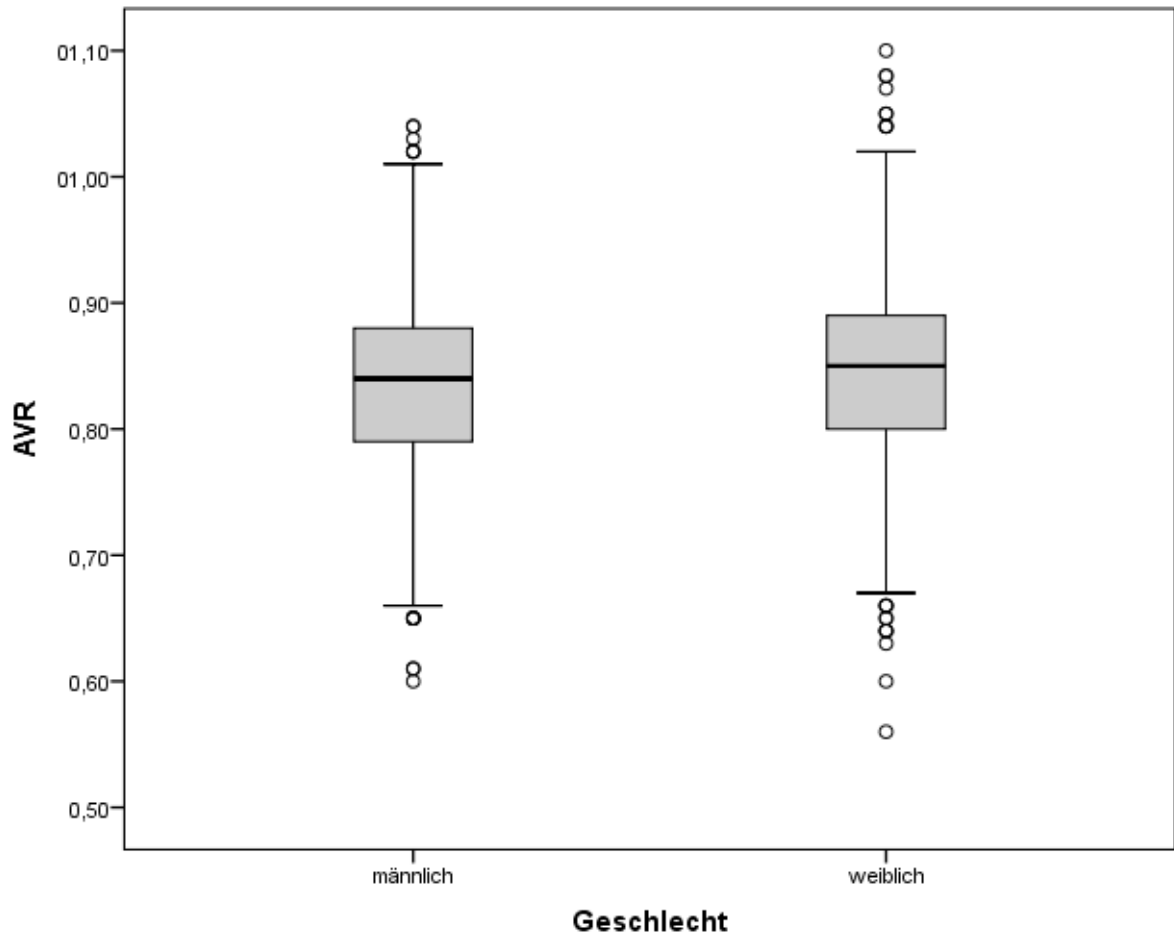


Abbildung 21: Boxplots: Zusammenhang AVR und Geschlecht

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 15 und setzen AVR und Geschlecht zueinander in Beziehung.

Tabelle 16: Zusammenhang CRVE und Geschlecht

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

CRVE in μm	Männlich	Weiblich
N	2162	2147
MW	211,6434	212,9435
SD	17,37172	17,52031
Standardfehler des MW	0,37361	0,37812
T-Test	0,014	

Tabelle 17: Zusammenhang CRAE und Geschlecht

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

CRAE in μm	Männlich	Weiblich
N	2162	2147
MW	176,16100	180,59457
SD	17,997711	17,545104
Standardfehler des MW	0,387070	0,378652
T-Test	<0,001	

Tabelle 16 vergleicht das CRVE und Tabelle 17 das CRAE mit dem Geschlecht.

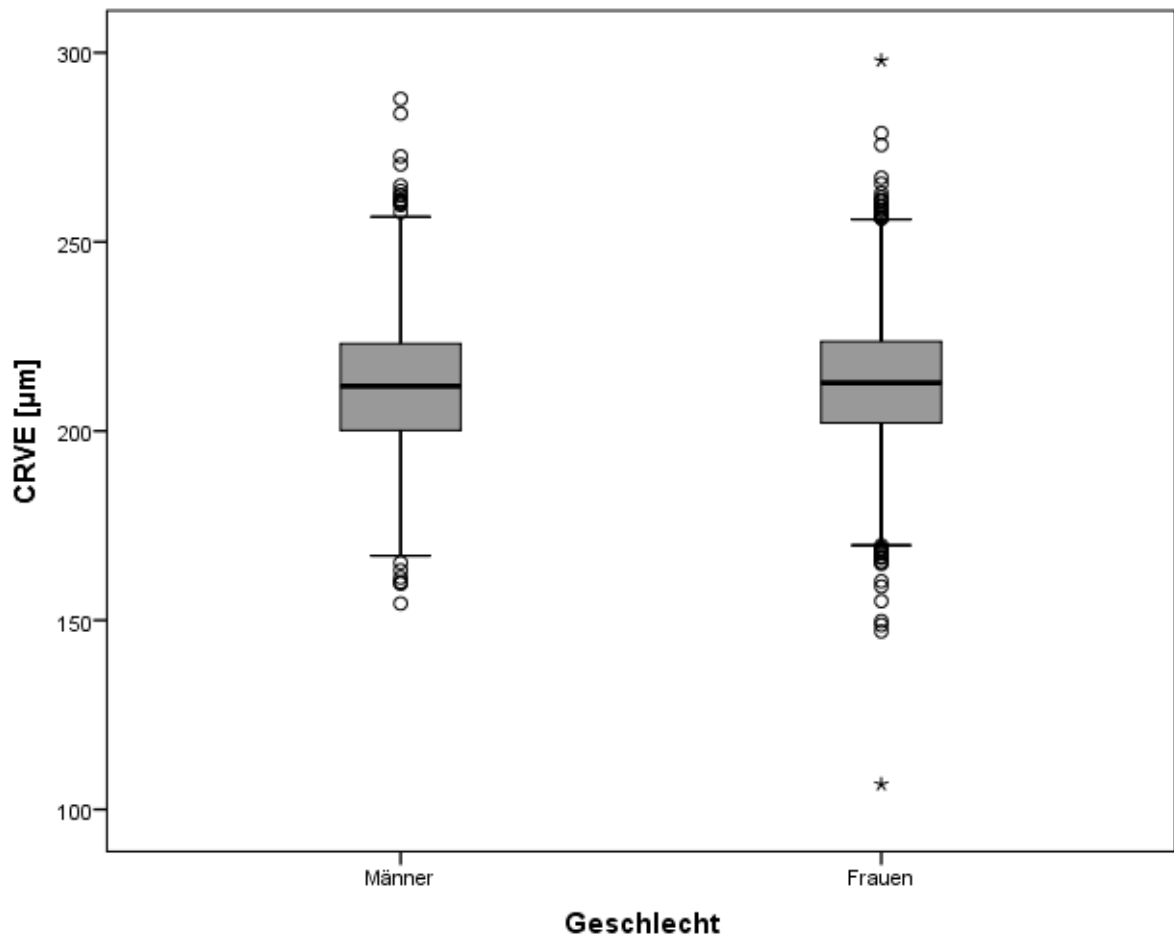


Abbildung 22: Boxplots: Zusammenhang CRVE und Geschlecht

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 16 und setzen CRVE und Geschlecht zueinander in Beziehung.

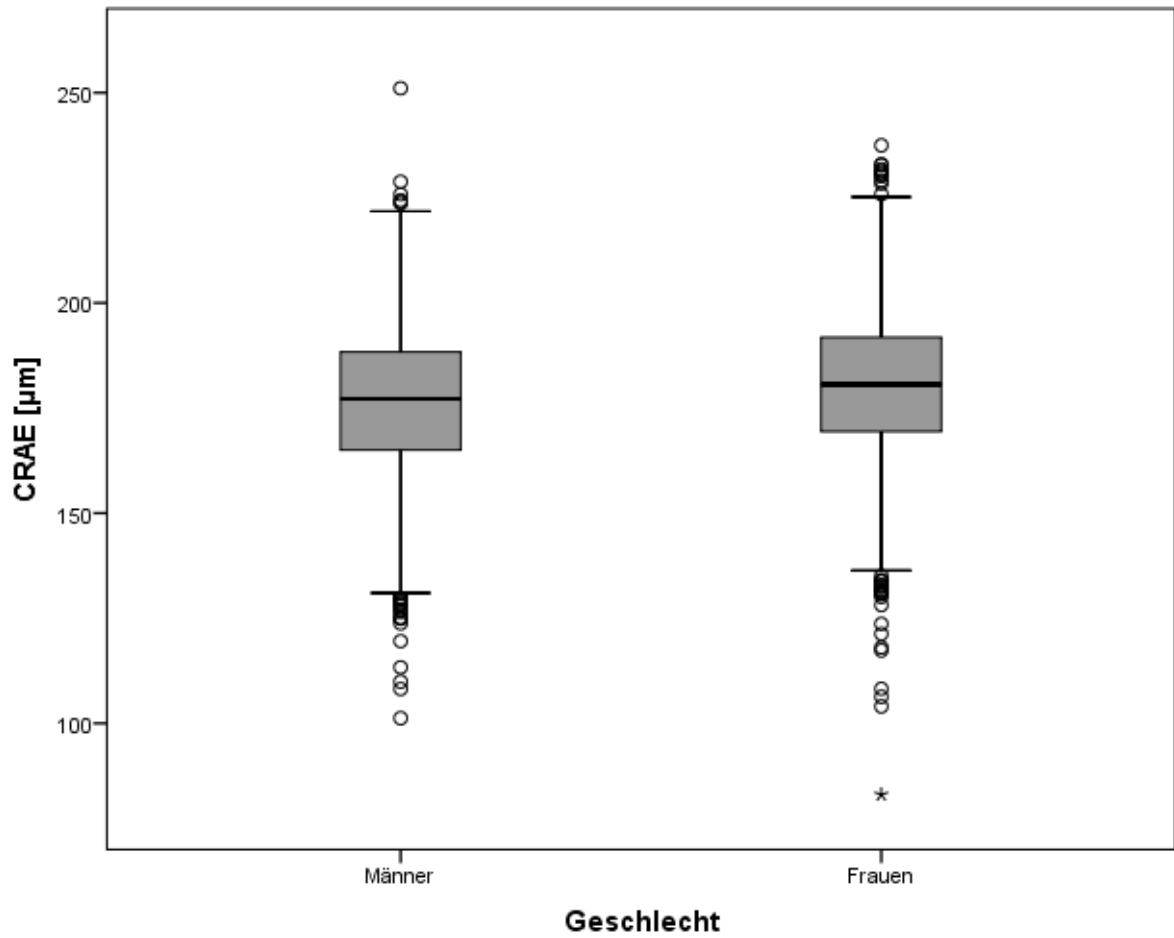


Abbildung 23: Boxplots: Zusammenhang CRAE und Geschlecht

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 17 und setzen CRAE und Geschlecht zueinander in Beziehung.

3.3.3 Zusammenhang AVR / CRAE / CRVE gesund und krank

Tabelle 18: AVR aller Probanden, AVR der Kranken, AVR der Gesunden

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

AVR			
	Alle	Kranke	Gesunde
N	4313	3408	891
MW	0,8421	0,8363	0,8651
SD	0,06912	0,06922	0,06394
Schiefe	0,009	0,042	-0,021
Minimum	0,56	0,56	0,66
Maximum	1,10	1,08	1,10
25. Perzentile	0,80	0,79	0,82
50. Perzentile	0,84	0,84	0,86
75. Perzentile	0,89	0,88	0,91

Tabelle 18 vergleicht das AVR aller Probanden mit dem der gesunden und der kranken Subgruppe. ($p < 0,001$)

Tabelle 19: Alter aller Probanden, Alter der Gesunden, Alter der Kranken

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Alter			
	Alle	Krank	Gesund
N	4313	3408	891
MW	55,77	56,11	49,66
SD	10,789	10,598	10,023
Schiefe	0,007	-0,129	0,568
Minimum	35	35	35
Maximum	74	74	74
25. Perzentile	45	48	41
50. Perzentile	54	57	48
75. Perzentile	64	65	57

Tabelle 19 vergleicht das Alter aller Probanden mit dem der gesunden und der kranken Subgruppe.

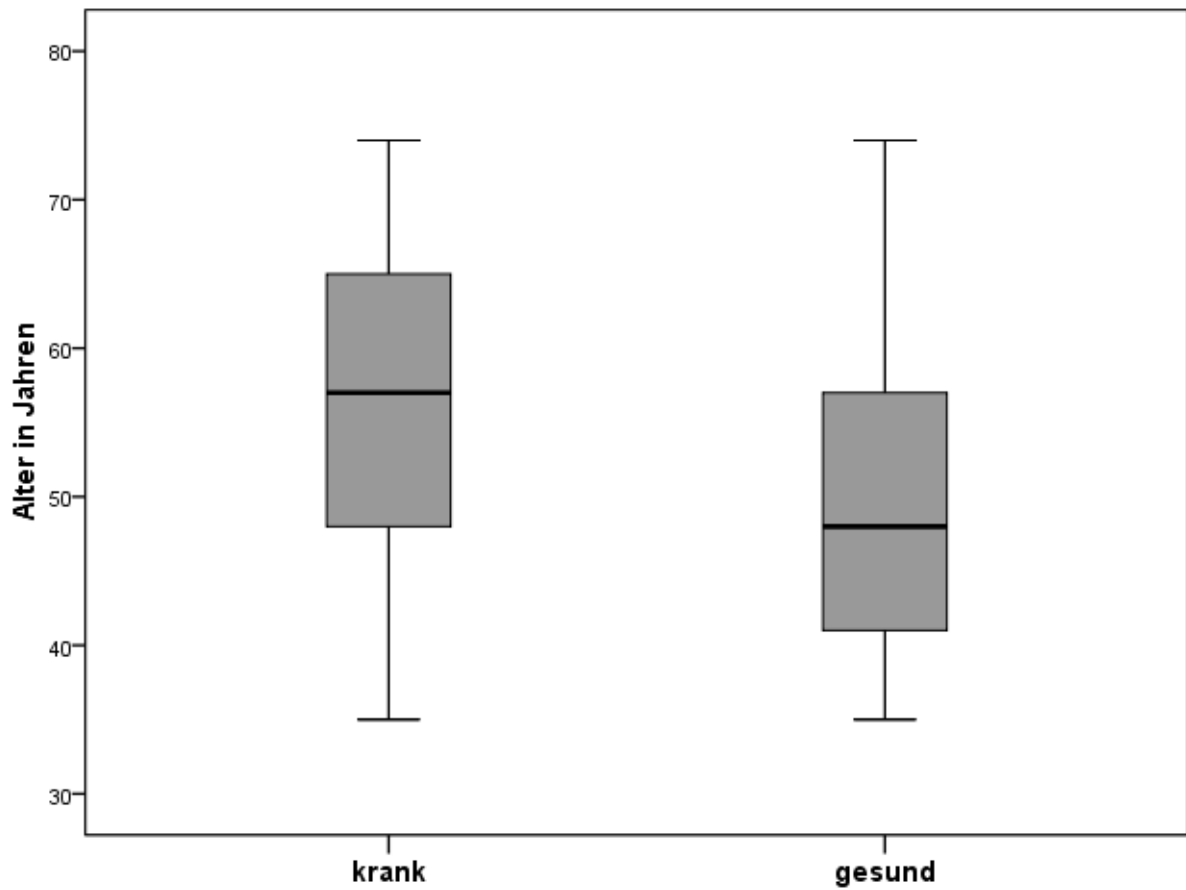


Abbildung 24: Zusammenhang Alter Kranke und Alter Gesunde

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 19 und vergleichen das Alter der gesunden mit dem der kranken Subgruppe.

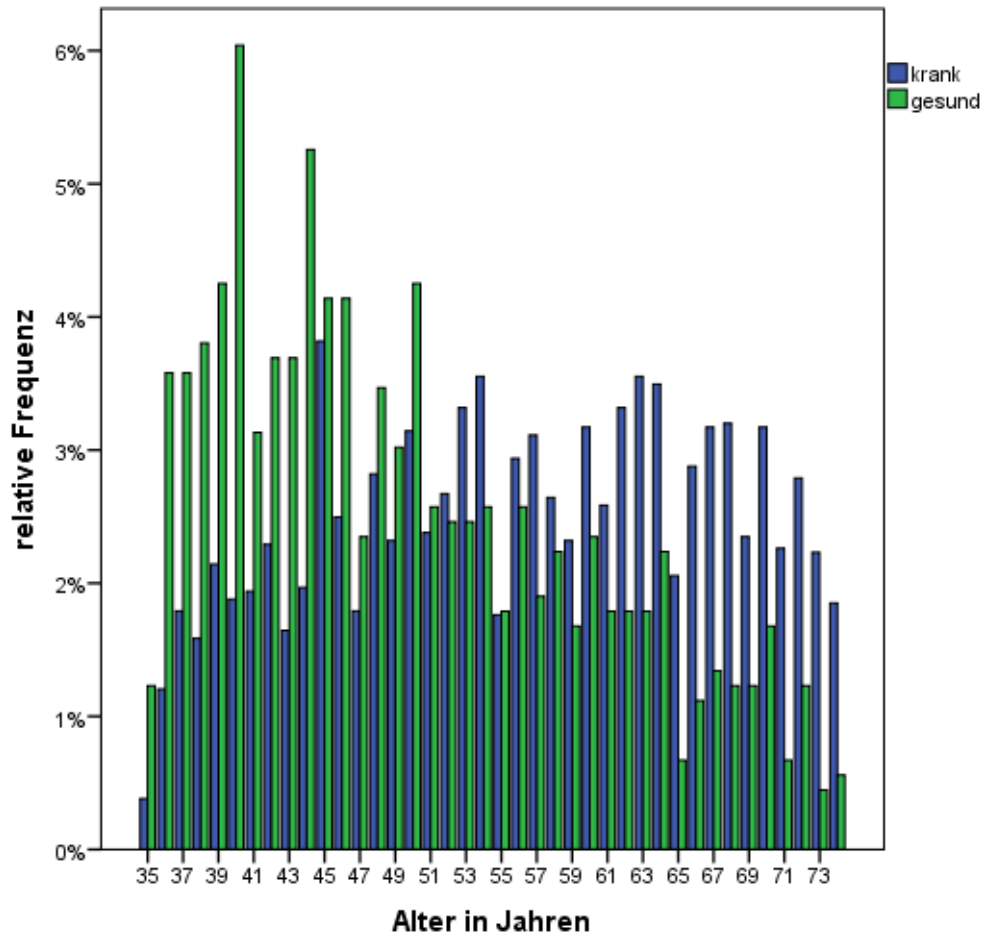


Abbildung 25: Histogramm Altersverteilung mit Gesunden und Kranken

Das Histogramm bezieht sich auf Tabelle 19 und zeigt die Altersverteilung der gesunden und der kranken Subgruppe in der vorliegenden Arbeit.

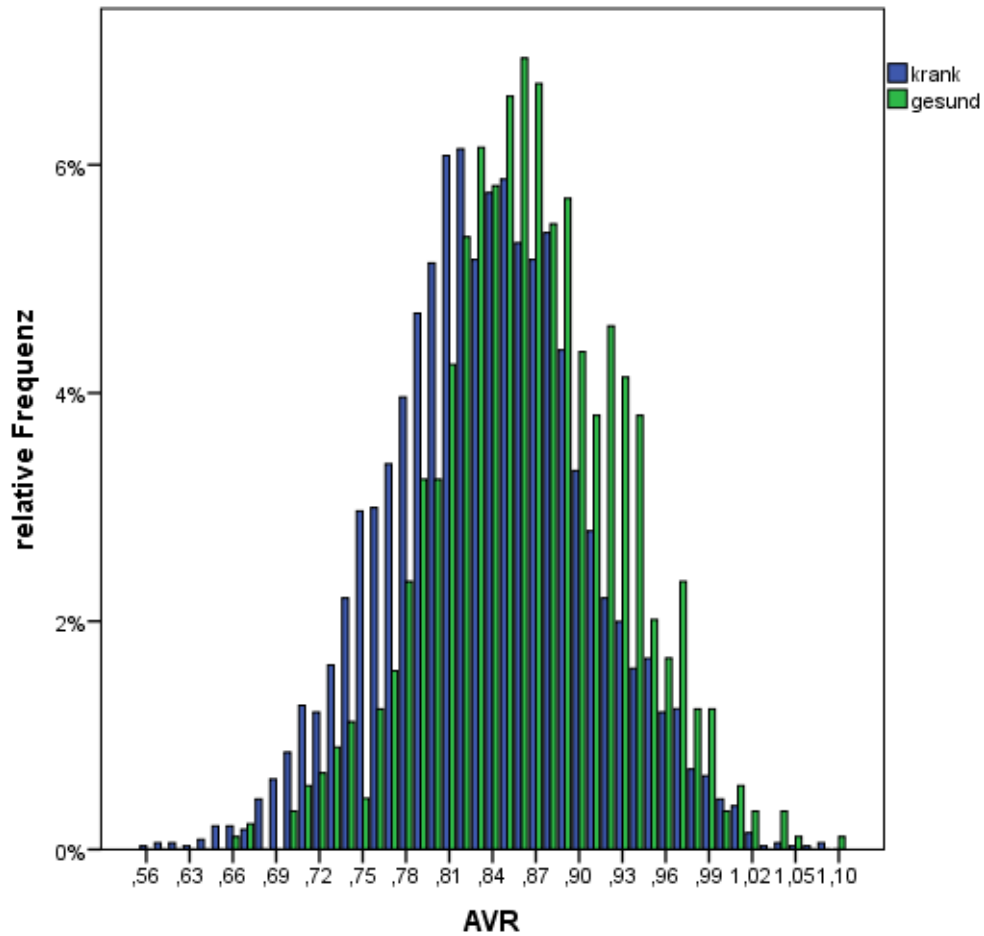


Abbildung 26: Histogramm Zusammenhang gesund und krank mit AVR

Das Histogramm bezieht sich auf Tabelle 18 und zeigt die Beziehung von AVR zu gesunder und kranker Subgruppe.

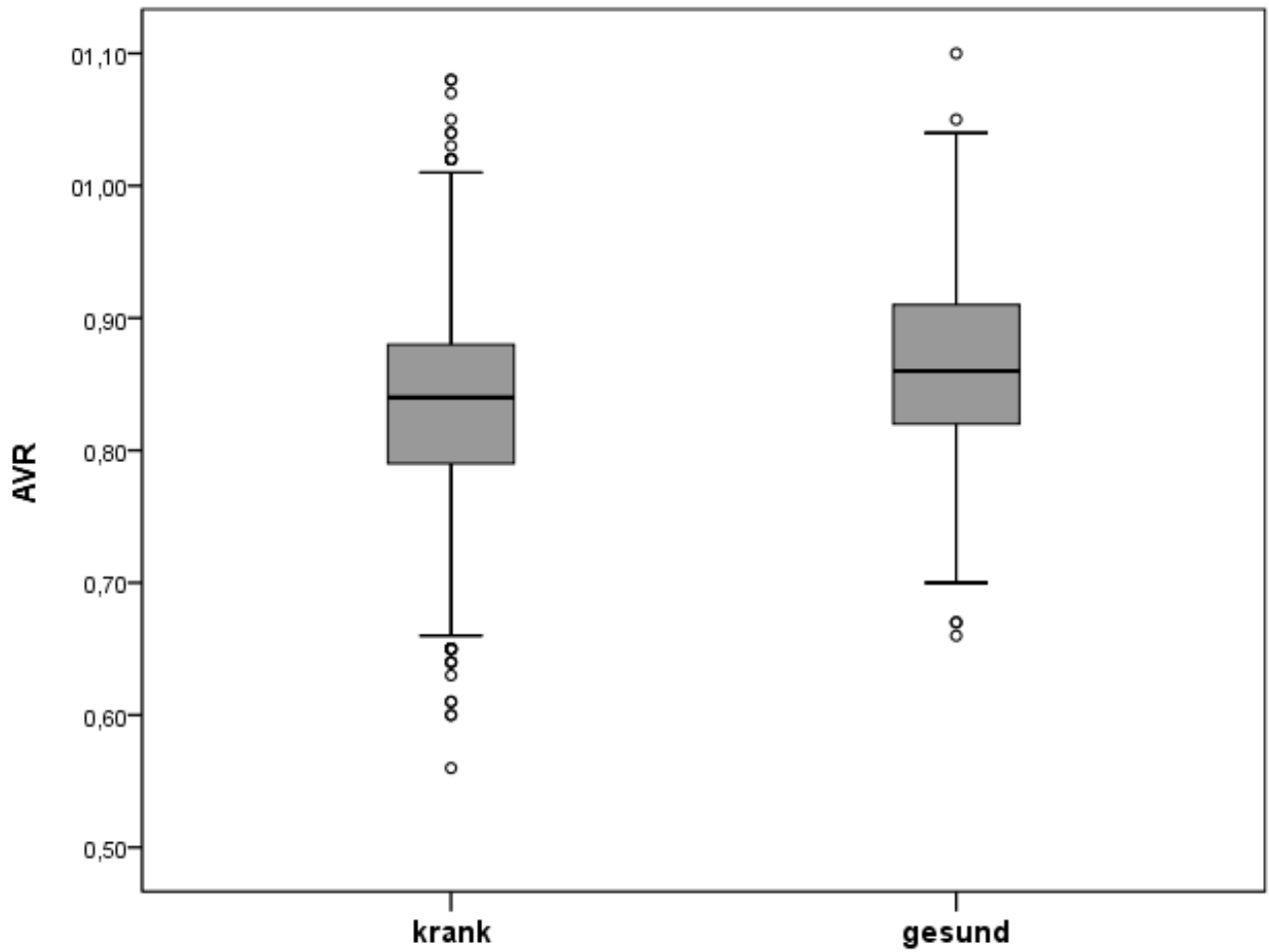


Abbildung 27: Zusammenhang AVR Gesunde und AVR Kranke

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 18 und vergleichen die AVR-Werte der gesunden und der kranken Subgruppe.

Tabelle 20: Zusammenhang CRVE Kranke und CRVE Gesunde

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

CRVE in μm	Alle	Krank	Gesund
N	4309	3405	890
Fehlend	691	564	122
MW	212,2912	212,5465	211,2374
SD	17,456	17,549	17,085
Schiefe	0,015	0,045	-0,129
Minimum	106,65	147,06	106,65
Maximum	297,91	297,91	262,93
25. Perzentile	201,1450	201,4000	199,9975
50. Perzentile	212,3100	212,5300	210,8650
75. Perzentile	223,4550	223,7300	222,3750

Tabelle 20 vergleicht die CRVE-Werte der gesunden und der kranken Subgruppe. (p=0,046)

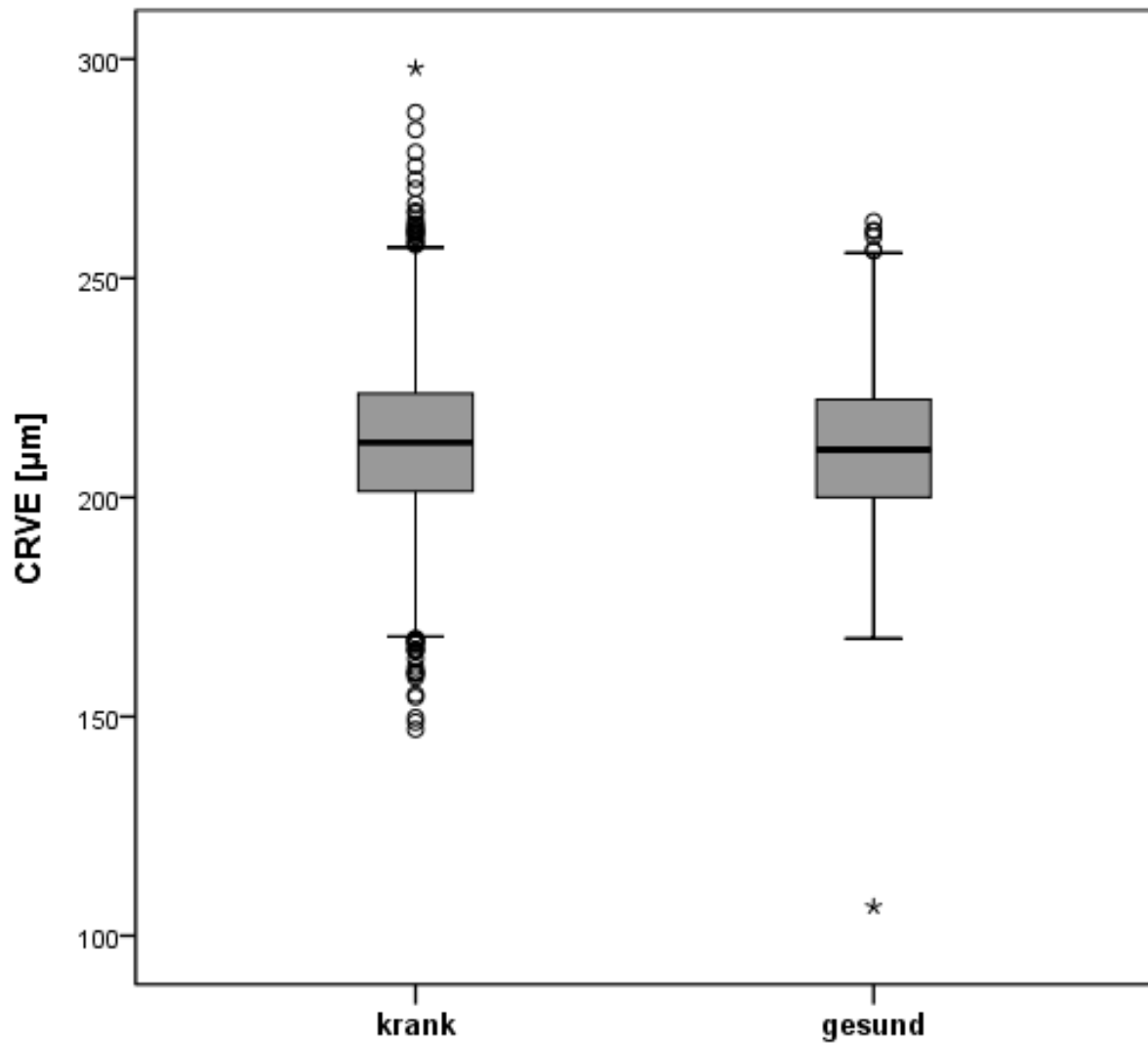


Abbildung 28: Zusammenhang CRVE Kranke und CRVE Gesunde

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 20 und vergleichen die CRVE-Werte der gesunden und der kranken Subgruppe.

Tabelle 21: Zusammenhang CRAE Kranke und CRAE Gesunde

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

CRAE in μm	Alle	Krank	Gesund
N	4309	3405	890
Fehlend	691	564	122
MW	178,37007	177,32186	182,41538
SD	17,909	17,838	17,558
Schiefe	-0,233	-0,257	-0,190
Minimum	83,050	83,050	109,920
Maximum	251,040	251,040	233,000
25. Perzentile	167,26000	166,26500	171,31000
50. Perzentile	179,06000	177,92000	182,80500
75. Perzentile	190,32000	189,45500	193,36000

Tabelle 21 vergleicht die CRAE-Werte der gesunden und der kranken Subgruppe. ($p < 0,001$)

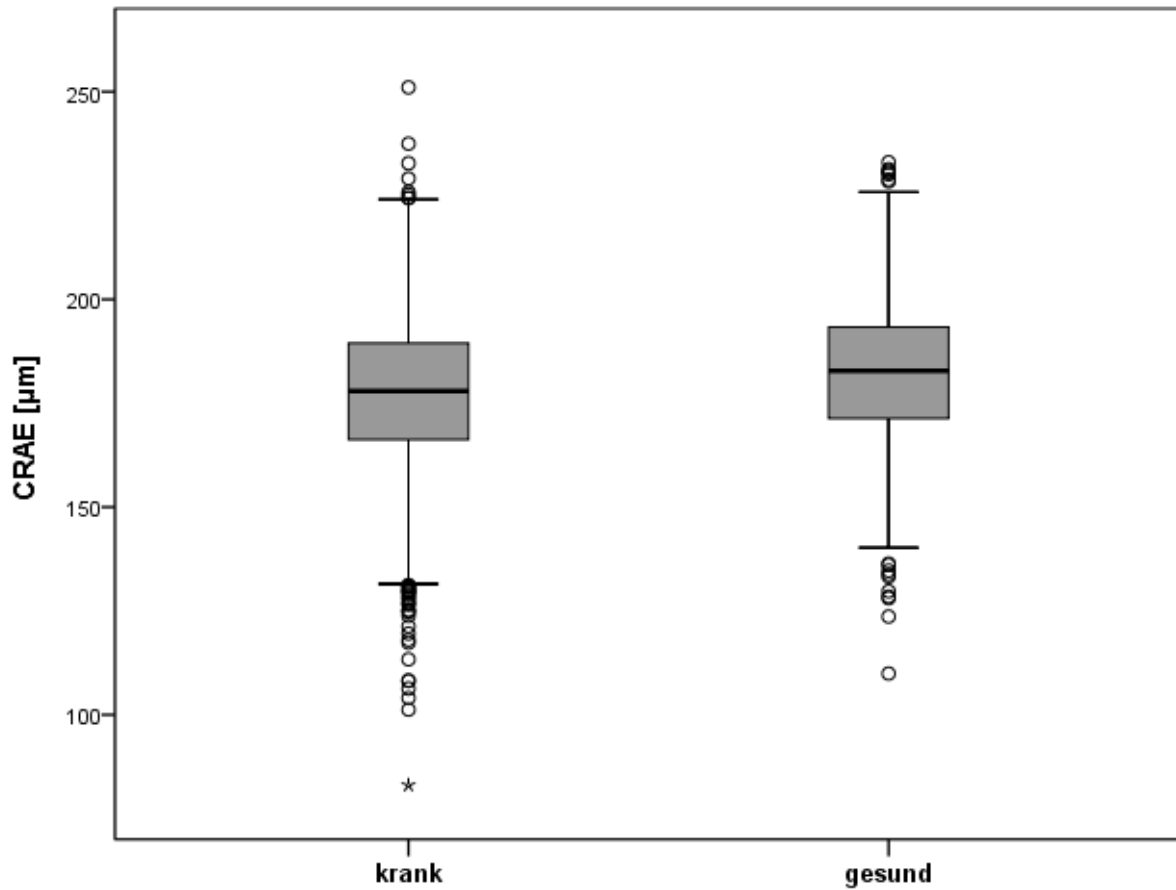


Abbildung 29: Zusammenhang CRAE Kranke und CRAE Gesunde

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 21 und vergleichen die CRAE-Werte der gesunden und der kranken Subgruppe.

3.4 Nomogramme, geschlechts- und altersbezogen für AVR / CRAE / CRVE

3.4.1 AVR von allen Probanden

Tabelle 22: Grundlage quantile Regression, AVR gesamte Kohorte

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Q= Quartile

	N	Q1	Median	Q3	MW	SD
AVR alle	4313	0,80	0,84	0,89	0,8421	0,0691

Geradengleichung 0,01: $-0,0017 \cdot \text{Alter} + 0,7767$
 Geradengleichung 0,025: $-0,0016 \cdot \text{Alter} + 0,7972$
 Geradengleichung 0,05: $-0,0016 \cdot \text{Alter} + 0,8172$
 Geradengleichung 0,5: $-0,0013 \cdot \text{Alter} + 0,9116$
 Geradengleichung 0,95: $-0,0009 \cdot \text{Alter} + 1,0053$
 Geradengleichung 0,975: $-0,0008 \cdot \text{Alter} + 1,0200$
 Geradengleichung 0,99: $-0,0004 \cdot \text{Alter} + 1,0225$

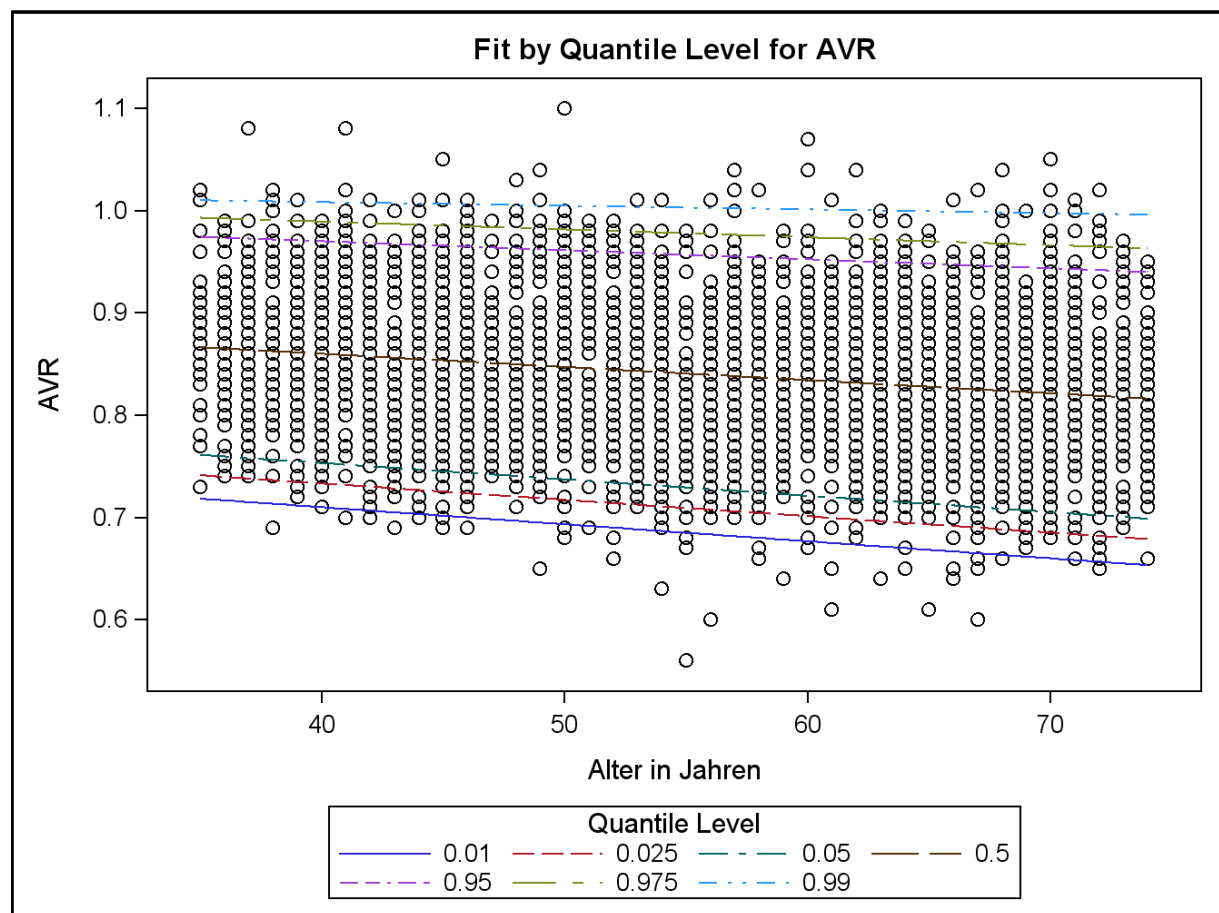


Abbildung 30: Quantile Regression AVR gesamte Kohorte

Tabelle 22 und Abbildung 30 zeigen die quantile Regression der gesamten Kohorte für das AVR.

3.4.2 Nomogramme AVR

Tabelle 23: Grundlage quantile Regression, AVR gesunde Subgruppe

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Q= Quartile

	N	Q1	Median	Q3	MW	SD
AVR Ge- sunde	891	0,82	0,86	0,91	0,8651	0,0639

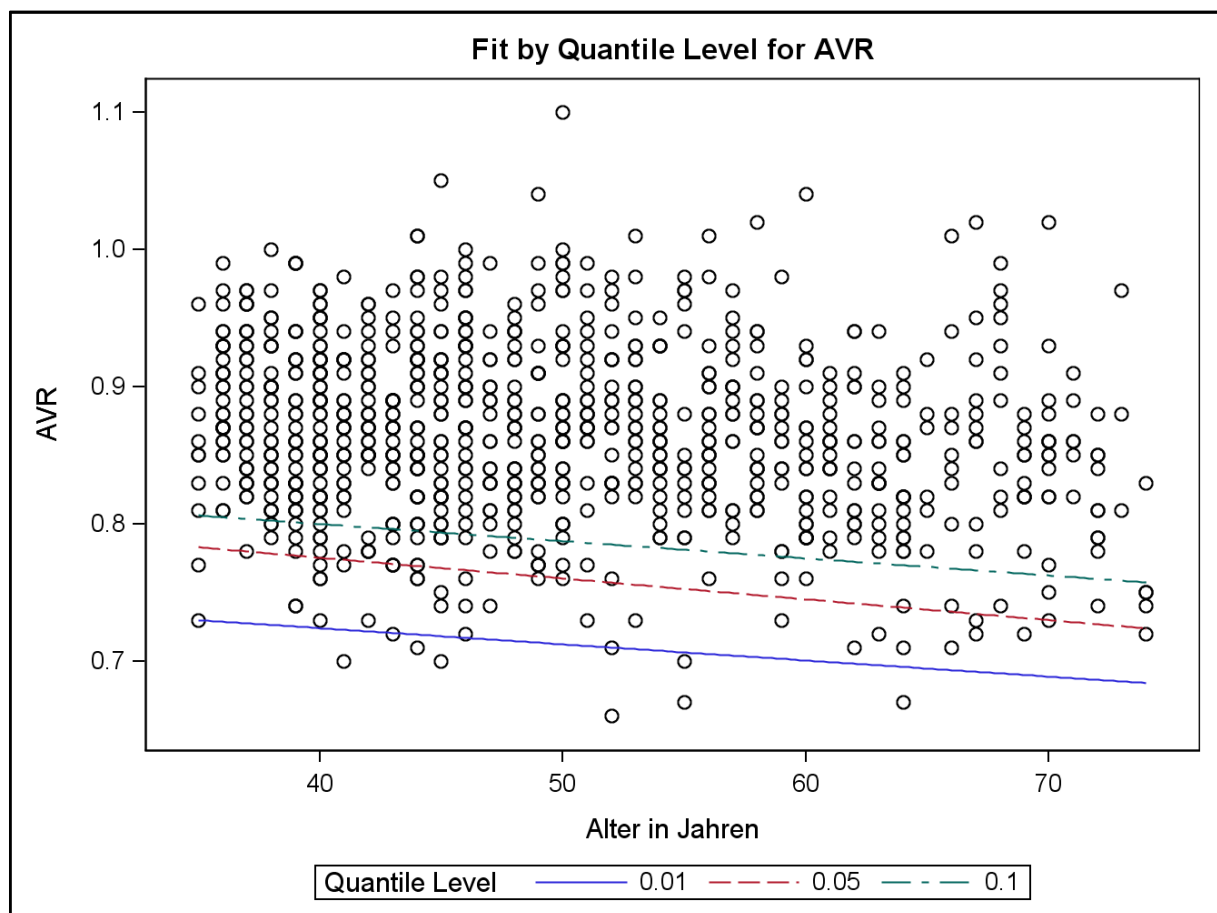
Geradengleichung 0,01: $-0,0012 \cdot \text{Alter} + 0,7712$ Geradengleichung 0,05: $-0,0015 \cdot \text{Alter} + 0,8361$
(95% Konfidenzintervall: 0,6638-0,8785)Geradengleichung 0,1: $-0,0013 \cdot \text{Alter} + 0,8500$ 

Abbildung 31: Quantile Regression AVR gesunde Subgruppe

Tabelle 23 und Abbildung 31 zeigen die quantile Regression in Bezug auf das AVR für die gesunde Subgruppe.

Tabelle 24: Grundlage quantile Regression, AVR gesunde Männer

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Q= Quartile

	N	Q1	Median	Q3	MW	SD
AVR gesunde Männer	352	0,82	0,86	0,90	0,8556	0,0641

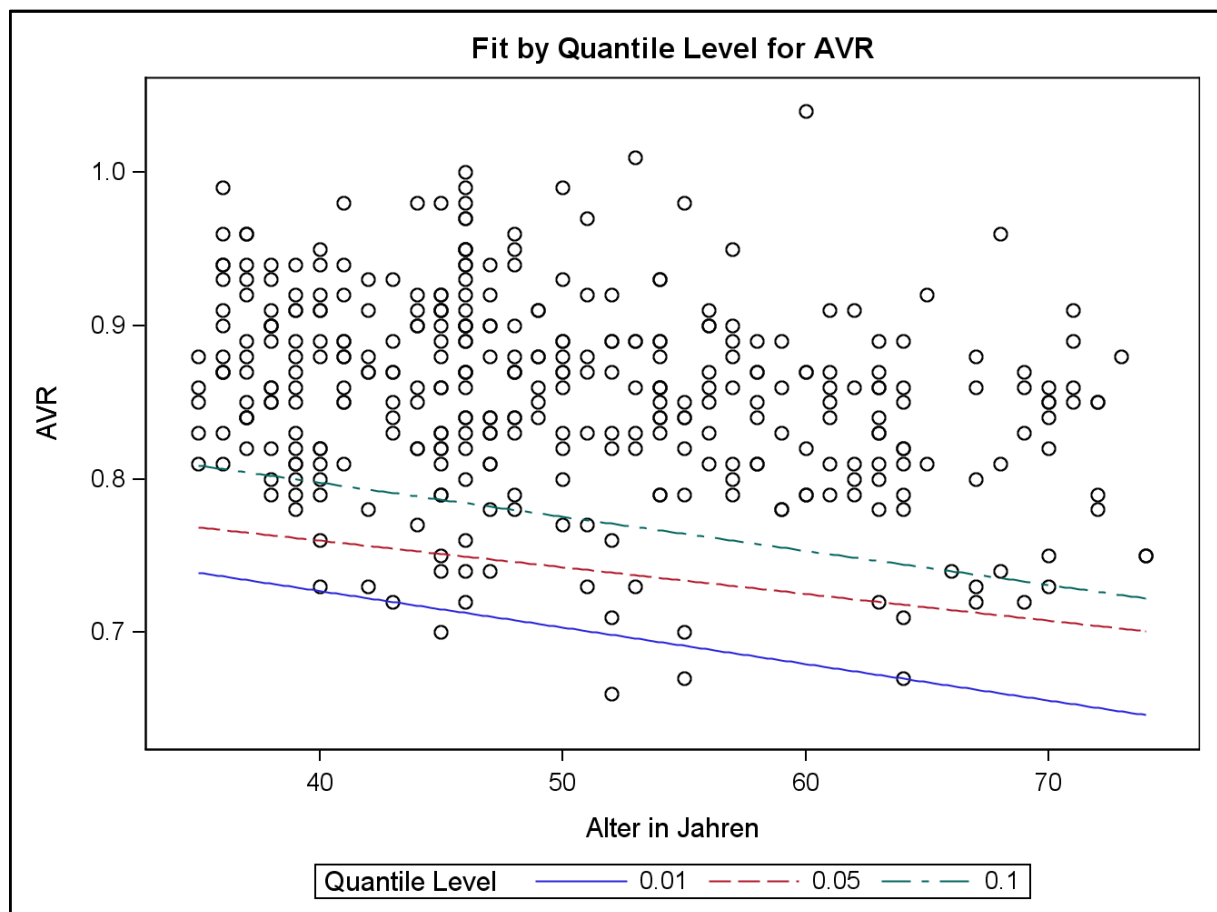
Geradengleichung 0,01: $-0,0024 \cdot \text{Alter} + 0,8224$ Geradengleichung 0,05: $-0,0017 \cdot \text{Alter} + 0,8296$
(95% Konfidenzintervall: 0,7226-0,9365)Geradengleichung 0,1: $-0,0022 \cdot \text{Alter} + 0,8867$ 

Abbildung 32: Quantile Regression AVR gesunde Männer

Tabelle 24 und Abbildung 32 zeigen die quantile Regression in Bezug auf das AVR und gesunde Männer.

Tabelle 25: Grundlage quantile Regression, AVR gesunde Frauen

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Q= Quartile

	N	Q1	Median	Q3	MW	SD
AVR gesunde Frauen	539	0,83	0,87	0,92	0,8714	0,0631

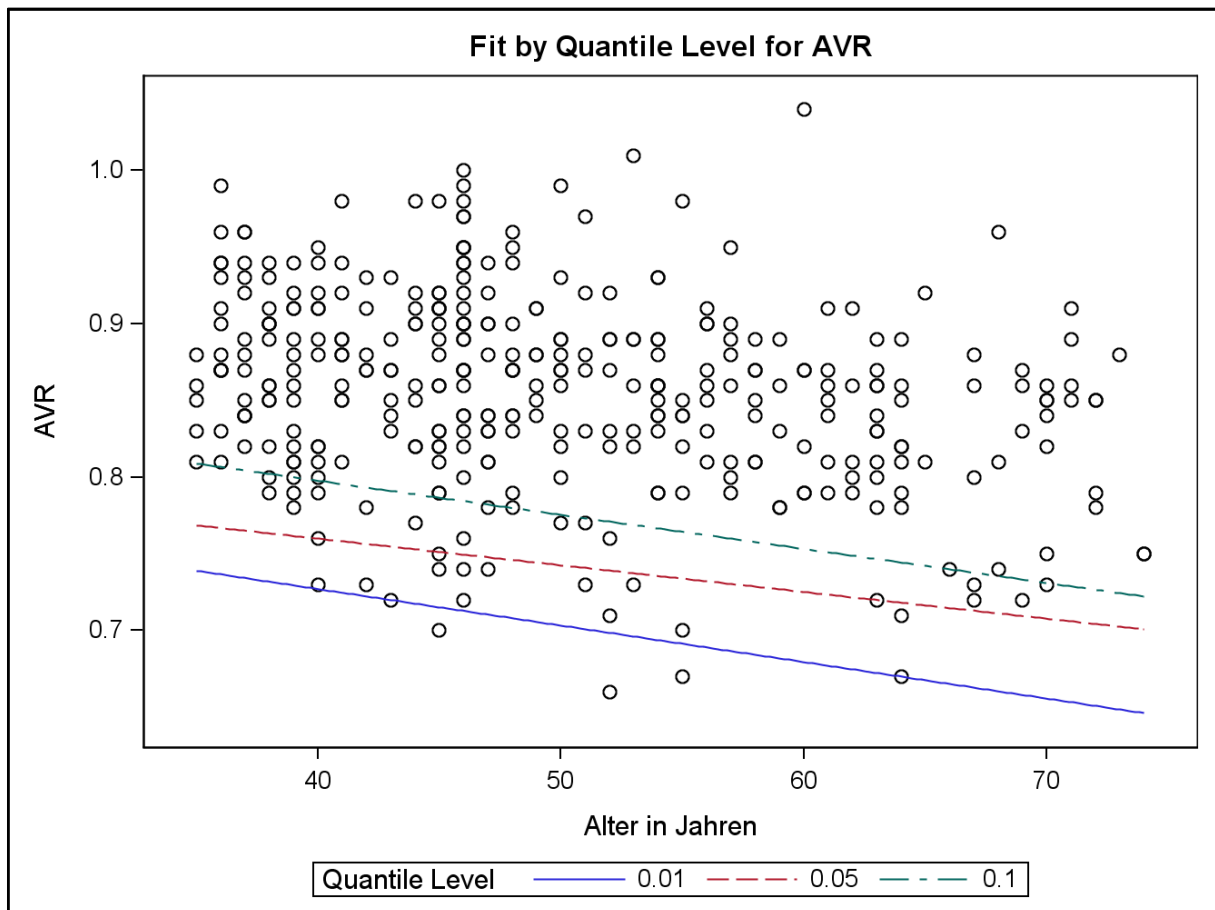
Geradengleichung 0,01: $-0,0006 \cdot \text{Alter} + 0,7623$ Geradengleichung 0,05: $-0,0010 \cdot \text{Alter} + 0,8190$
(95% Konfidenzintervall: 0,7617-0,8763)Geradengleichung 0,1: $-0,0008 \cdot \text{Alter} + 0,8331$ 

Abbildung 33: Quantile Regression AVR gesunde Frauen

Tabelle 25 und Abbildung 33 zeigen die quantile Regression in Bezug auf das AVR und gesunde Frauen.

Männer

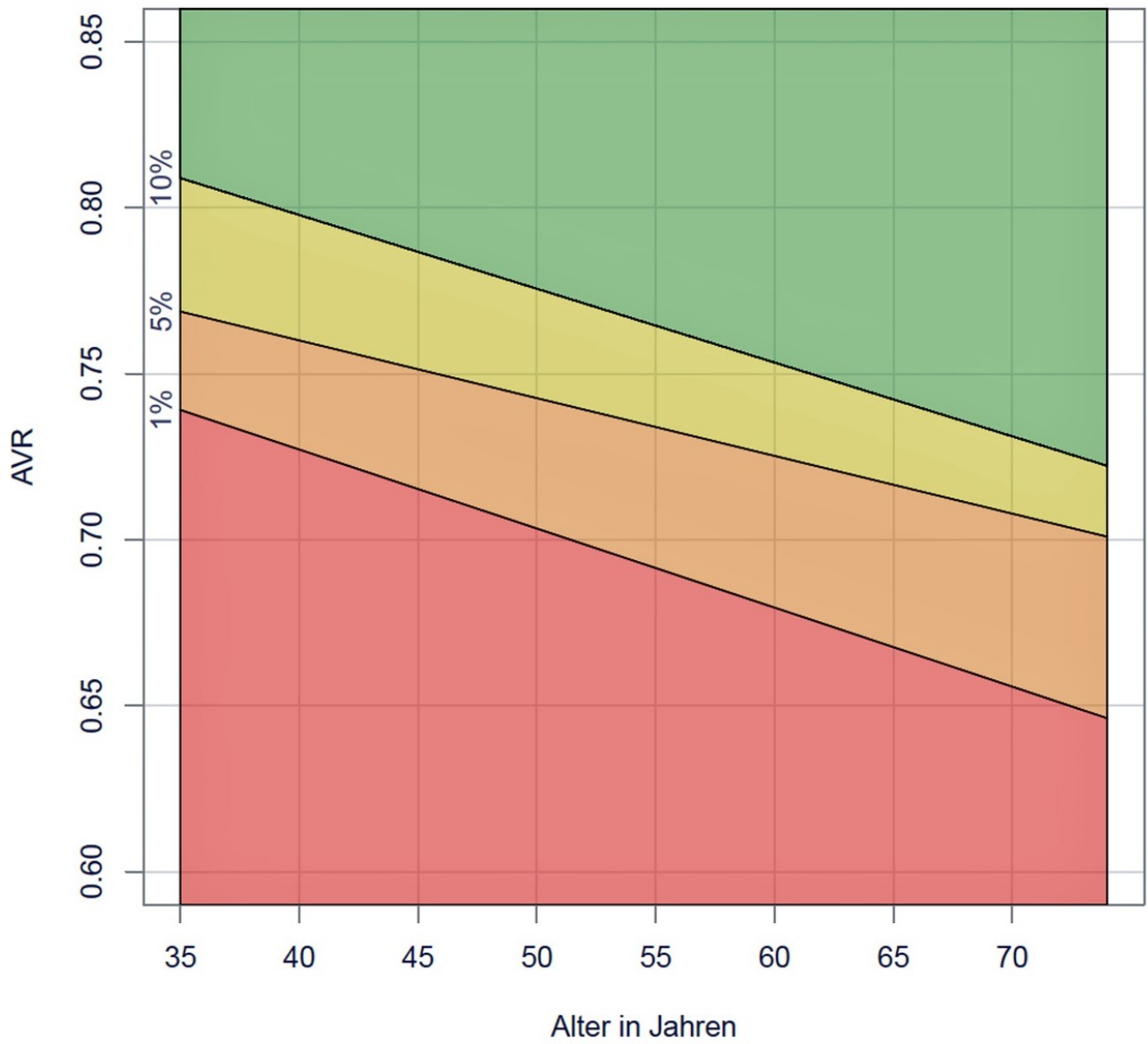


Abbildung 34: Nomogramm AVR Männer

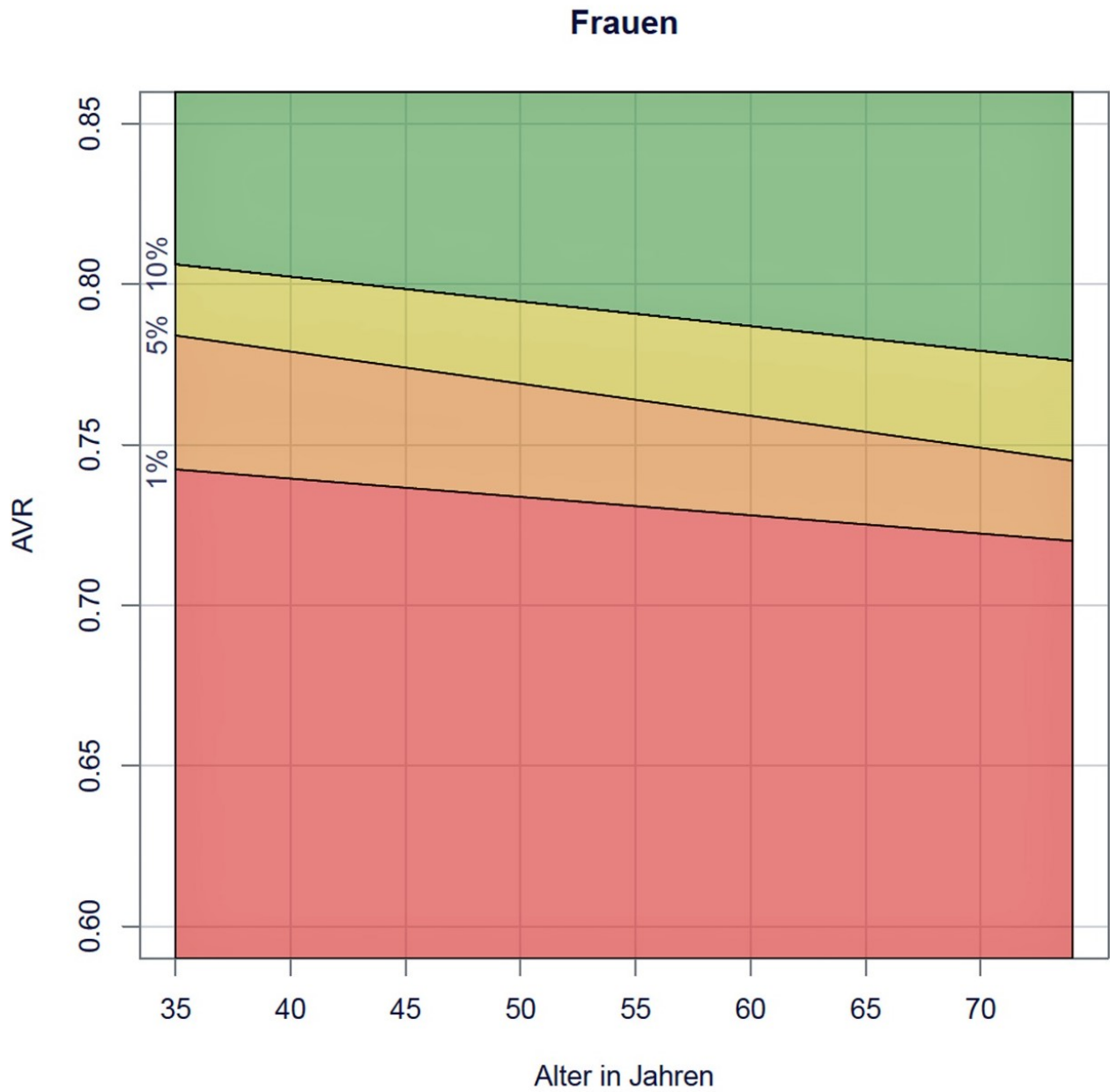


Abbildung 35: Nomogramm AVR Frauen

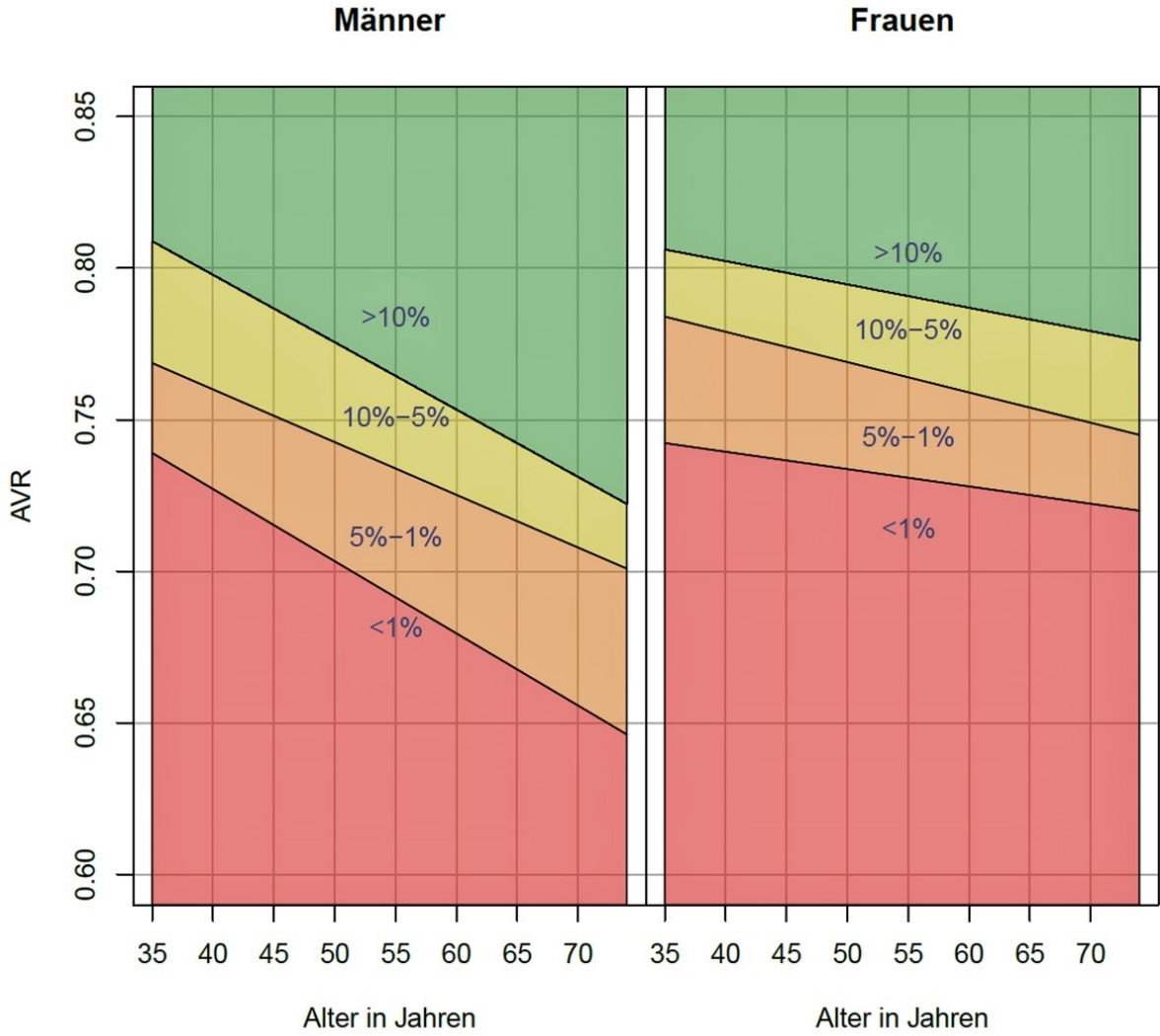


Abbildung 36: Nomogramm AVR Männer und Frauen

3.4.3 Nomogramme CRVE / CRAE

Tabelle 26: Grundlage quantile Regression, CRVE gesunde Subgruppe in μm

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Q= Quartile

	N	Q1	Median	Q3	MW	SD
CRVE aller Gesunden in μm	890	200,0	210,9	222,4	211,2	17,0845

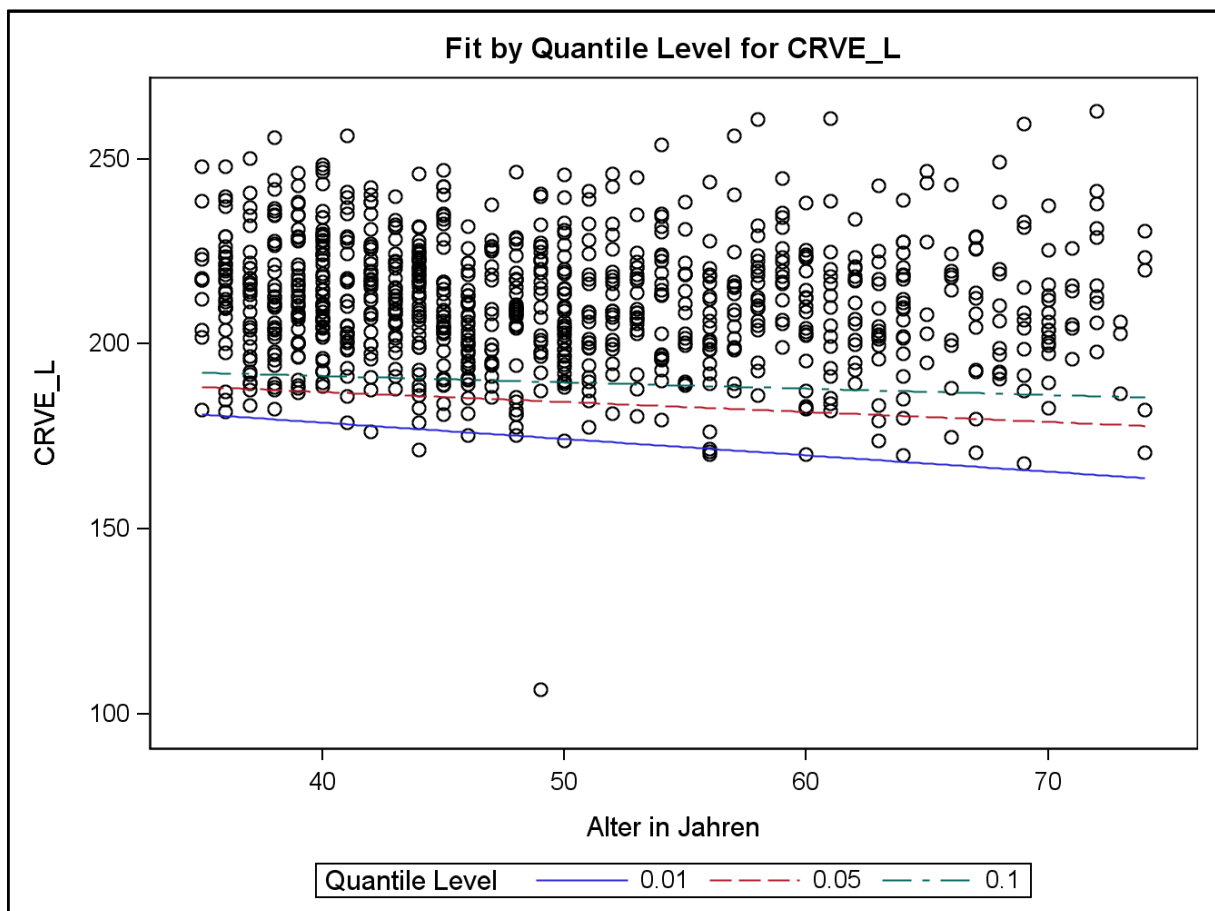
Geradengleichung 0,01: $-0,4413 \cdot \text{Alter} + 196,4500 \mu\text{m}$ Geradengleichung 0,05: $-0,2697 \cdot \text{Alter} + 197,8669 \mu\text{m}$
(95% Konfidenzintervall: $186,0354 \mu\text{m} - 209,6984 \mu\text{m}$)Geradengleichung 0,1: $-0,1711 \cdot \text{Alter} + 198,2511 \mu\text{m}$ Abbildung 37: Quantile Regression CRVE [μm] aller gesunden Probanden

Tabelle 26 und Abbildung 37 zeigen die quantile Regression in Bezug auf das CRVE der gesamten gesunden Subgruppe.

Tabelle 27: Grundlage quantile Regression, CRVE aller gesunden Männer in μm

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Q= Quartile

	N	Q1	Median	Q3	MW	SD
CRVE aller Gesunden Männer in μm	351	197,6	207,9	219,7	208,5	16,7899

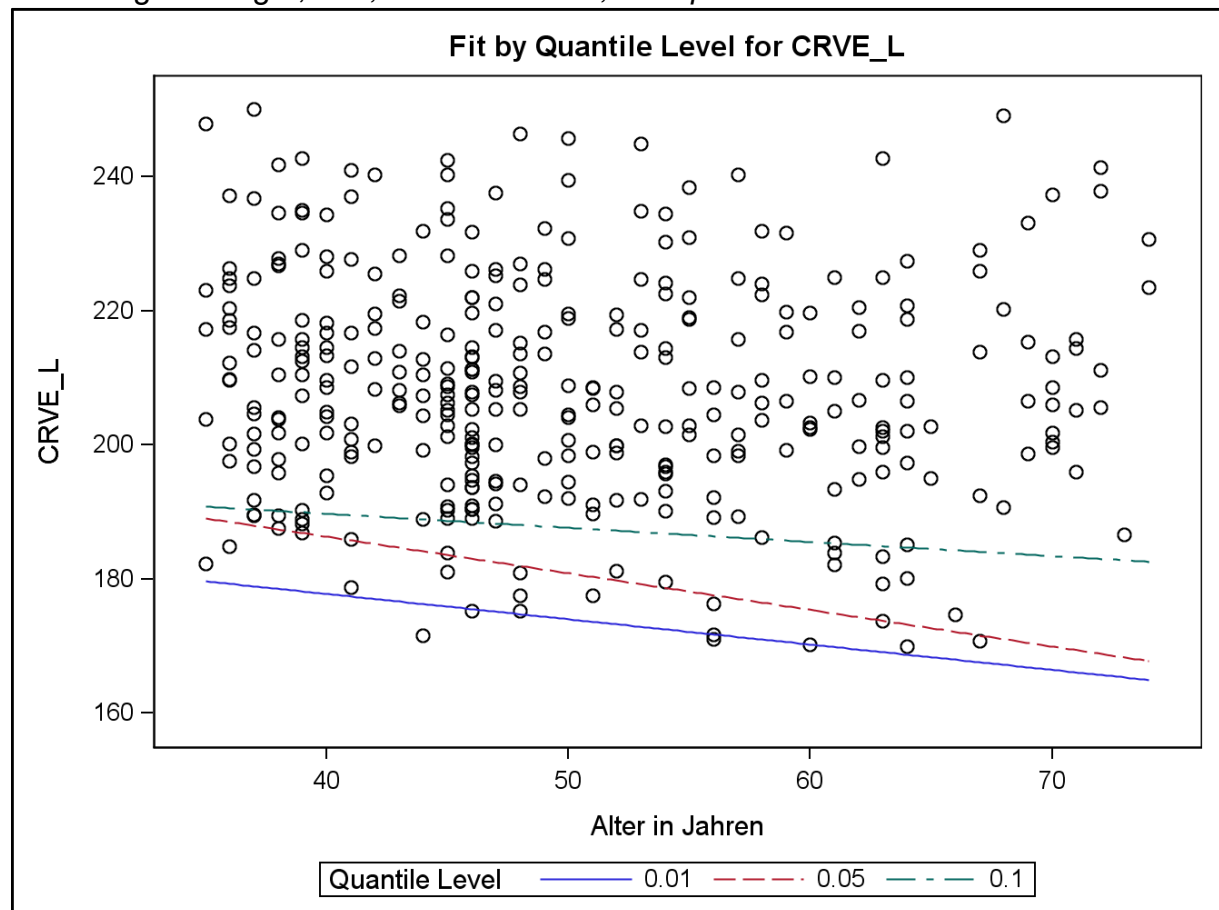
Geradengleichung 0,01: $-0,3775 \cdot \text{Alter} + 192,8800 \mu\text{m}$ Geradengleichung 0,05: $-0,5463 \cdot \text{Alter} + 208,1738 \mu\text{m}$
(95% Konfidenzintervall: $188,8105 \mu\text{m} - 227,5370 \mu\text{m}$)Geradengleichung 0,1: $-0,2100 \cdot \text{Alter} + 198,1400 \mu\text{m}$ Abbildung 38: Quantile Regression CRVE [μm] aller gesunden Männer

Tabelle 27 und Abbildung 38 zeigen die quantile Regression in Bezug auf das CRVE der gesunden Männer.

Tabelle 28: Grundlage quantile Regression, CRVE aller gesunden Frauen in μm

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Q= Quartile

	N	Q1	Median	Q3	MW	SD
CRVE aller gesunden Frauen in μm	539	202,3	213,2	223,5	213,0	17,0593

Geradengleichung 0,01: $-0,4221 \cdot \text{Alter} + 196,8964 \mu\text{m}$

Geradengleichung 0,05: $-0,2341 \cdot \text{Alter} + 197,2955 \mu\text{m}$
 (95% Konfidenzintervall: $183,0362 \mu\text{m} - 211,5547 \mu\text{m}$)

Geradengleichung 0,1: $-0,1717 \cdot \text{Alter} + 199,2790 \mu\text{m}$

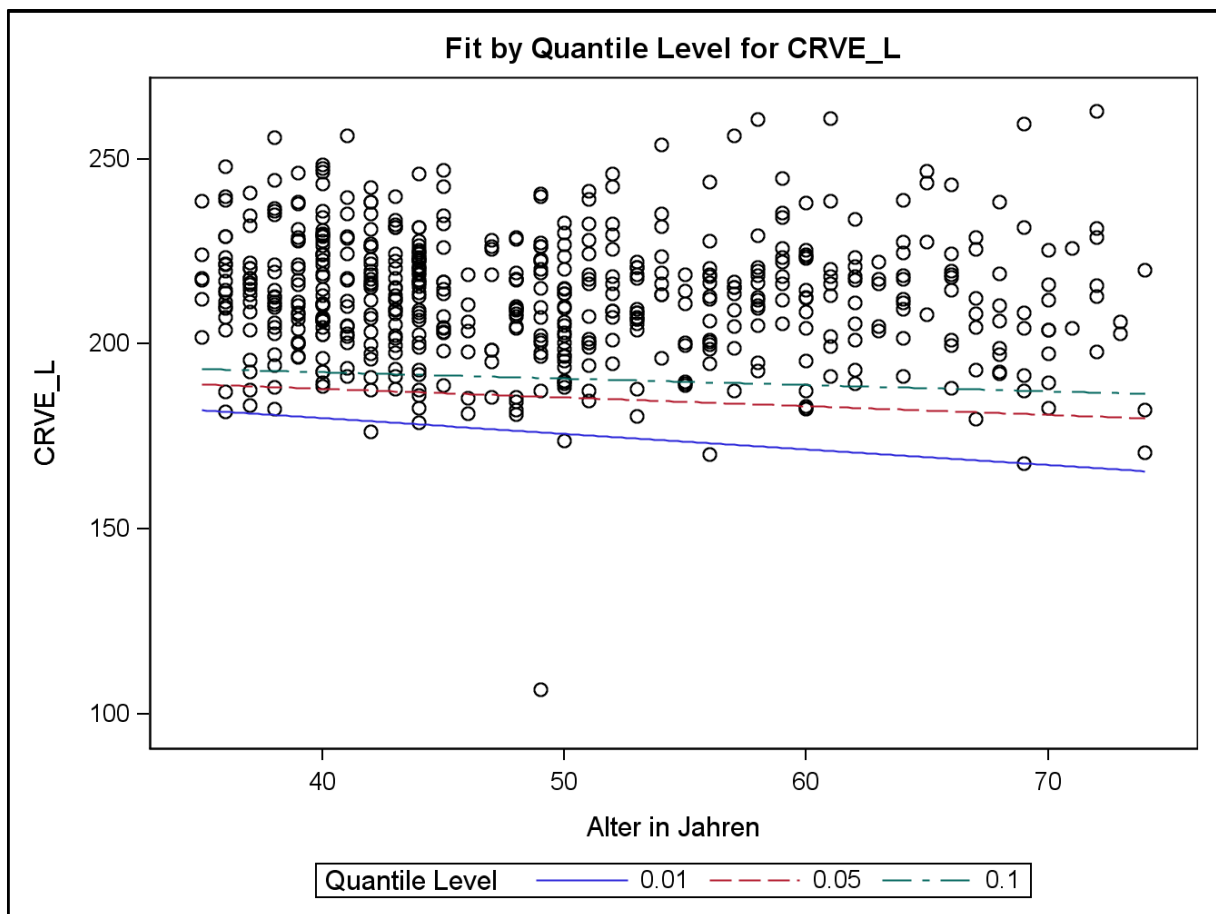


Abbildung 39: Quantile Regression CRVE [μm] aller gesunden Frauen

Tabelle 28 und Abbildung 39 zeigen die quantile Regression in Bezug auf das CRVE der gesunden Frauen.

Tabelle 29: Grundlage quantile Regression, CRAE gesunde Subgruppe in μm

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Q= Quartile

	N	Q1	Median	Q3	MW	SD
CRAE aller Gesunden in μm	890	171,3	182,8	193,4	182,4	17,5580

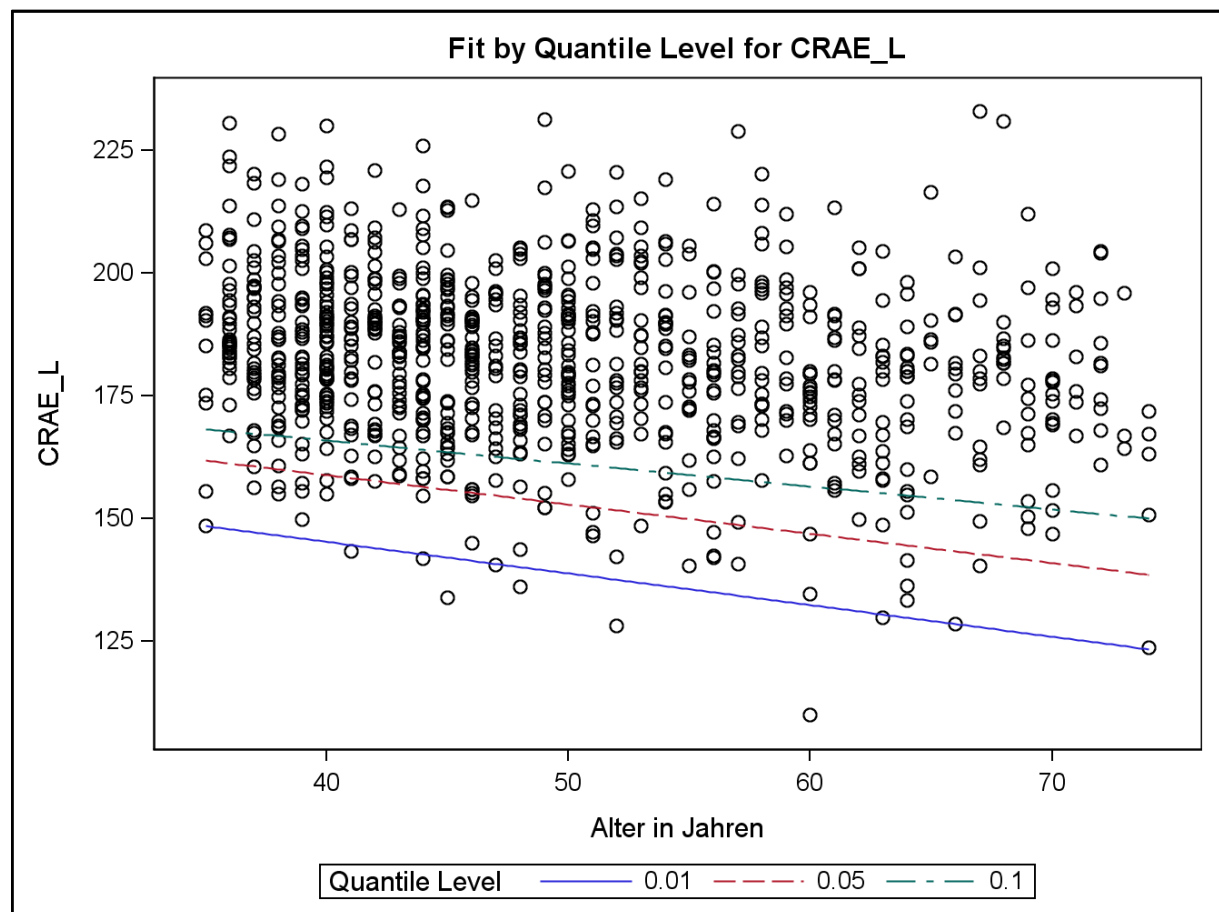
Geradengleichung 0,01: $-0,6448 \cdot \text{Alter} + 171,0394 \mu\text{m}$ Geradengleichung 0,05: $-0,5970 \cdot \text{Alter} + 182,7074 \mu\text{m}$
(95% Konfidenzintervall: $167,7531 \mu\text{m} - 197,6617 \mu\text{m}$)Geradengleichung 0,1: $-0,4673 \cdot \text{Alter} + 184,5627 \mu\text{m}$ Abbildung 40: Quantile Regression CRAE [μm] aller gesunden Probanden

Tabelle 29 und Abbildung 40 zeigen die quantile Regression in Bezug auf das CRAE der gesamten gesunden Subgruppe.

Tabelle 30: Grundlage quantile Regression, CRAE aller gesunden Männer in μm

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Q= Quartile

	N	Q1	Median	Q3	MW	SD
CRAE aller gesunden Männer in μm	351	167,2	179,7	190,0	177,9	17,9729

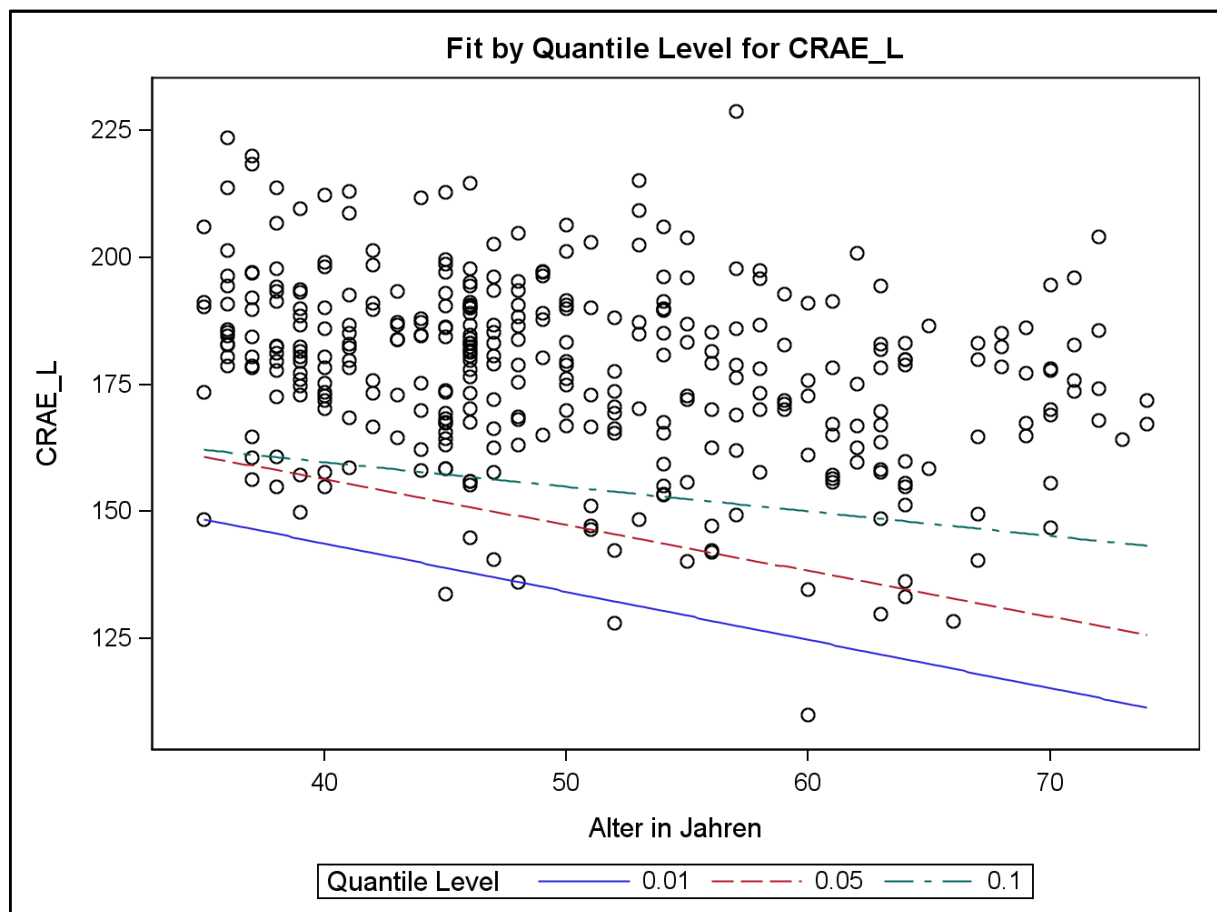
Geradengleichung 0,01: $-0,9500 \cdot \text{Alter} + 181,7200 \mu\text{m}$ Geradengleichung 0,05: $-0,9018 \cdot \text{Alter} + 192,4188 \mu\text{m}$
(95% Konfidenzintervall: $165,9521 \mu\text{m} - 218,885 \mu\text{m}$)Geradengleichung 0,1: $-0,4844 \cdot \text{Alter} + 179,1172 \mu\text{m}$ Abbildung 41: Quantile Regression CRAE [μm] aller gesunden Männer

Tabelle 30 und Abbildung 41 zeigen die quantile Regression in Bezug auf das CRAE aller gesunden Männer.

Tabelle 31: Grundlage quantile Regression, CRAE aller gesunden Frauen in μm

N= Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Q= Quartile

	N	Q1	Median	Q3	MW	SD
CRAE aller gesunden Frauen in μm	539	173,9	185,6	196,2	185,3	16,6657

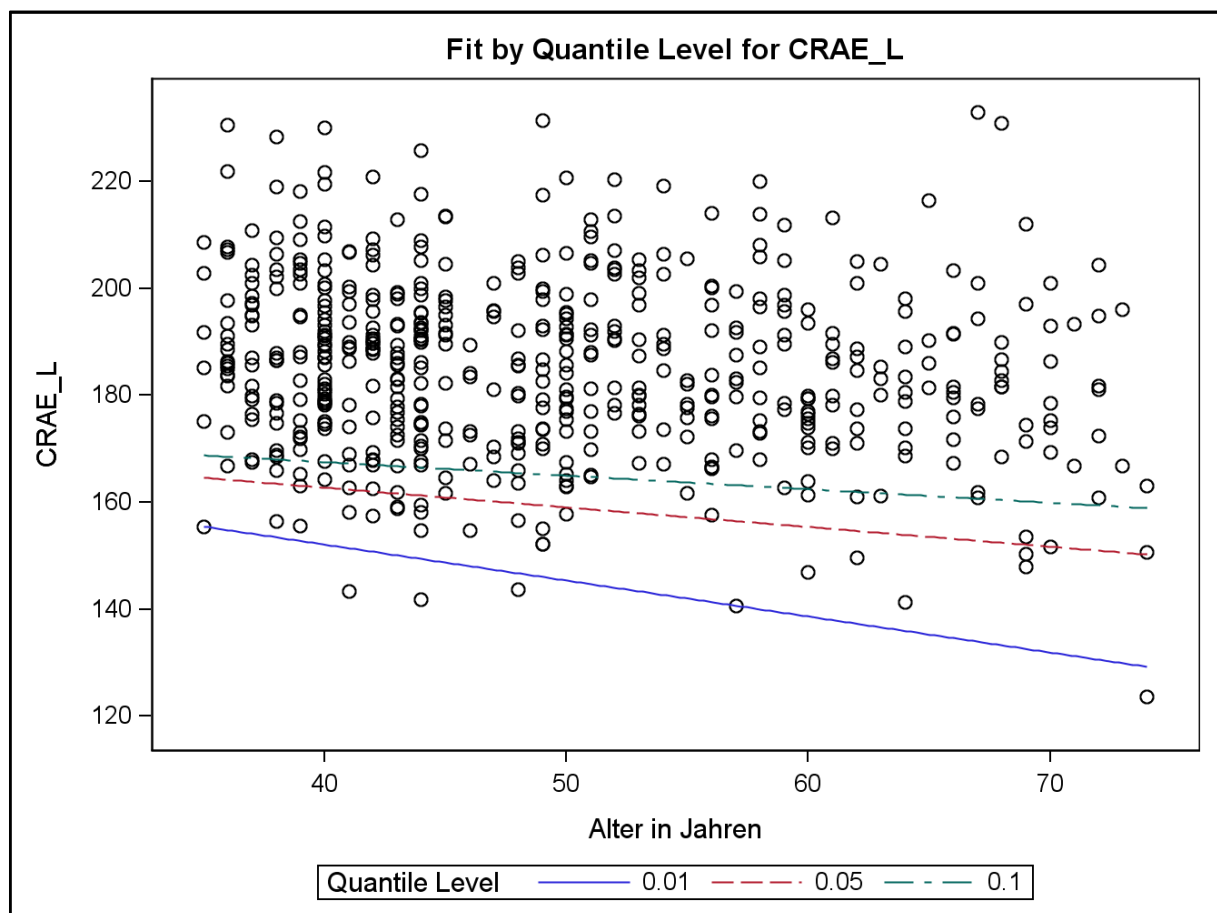
Geradengleichung 0,01: $-0,6732 \cdot \text{Alter} + 179,0314 \mu\text{m}$ Geradengleichung 0,05: $-0,3681 \cdot \text{Alter} + 177,4745 \mu\text{m}$
(95% Konfidenzintervall: $159,3133 \mu\text{m} - 195,6358 \mu\text{m}$)Geradengleichung 0,1: $-0,2531 \cdot \text{Alter} + 177,6544 \mu\text{m}$ Abbildung 42: Quantile Regression CRAE [μm] aller gesunden Frauen

Tabelle 31 und Abbildung 42 zeigen die quantile Regression in Bezug auf das CRAE der gesunden Frauen.

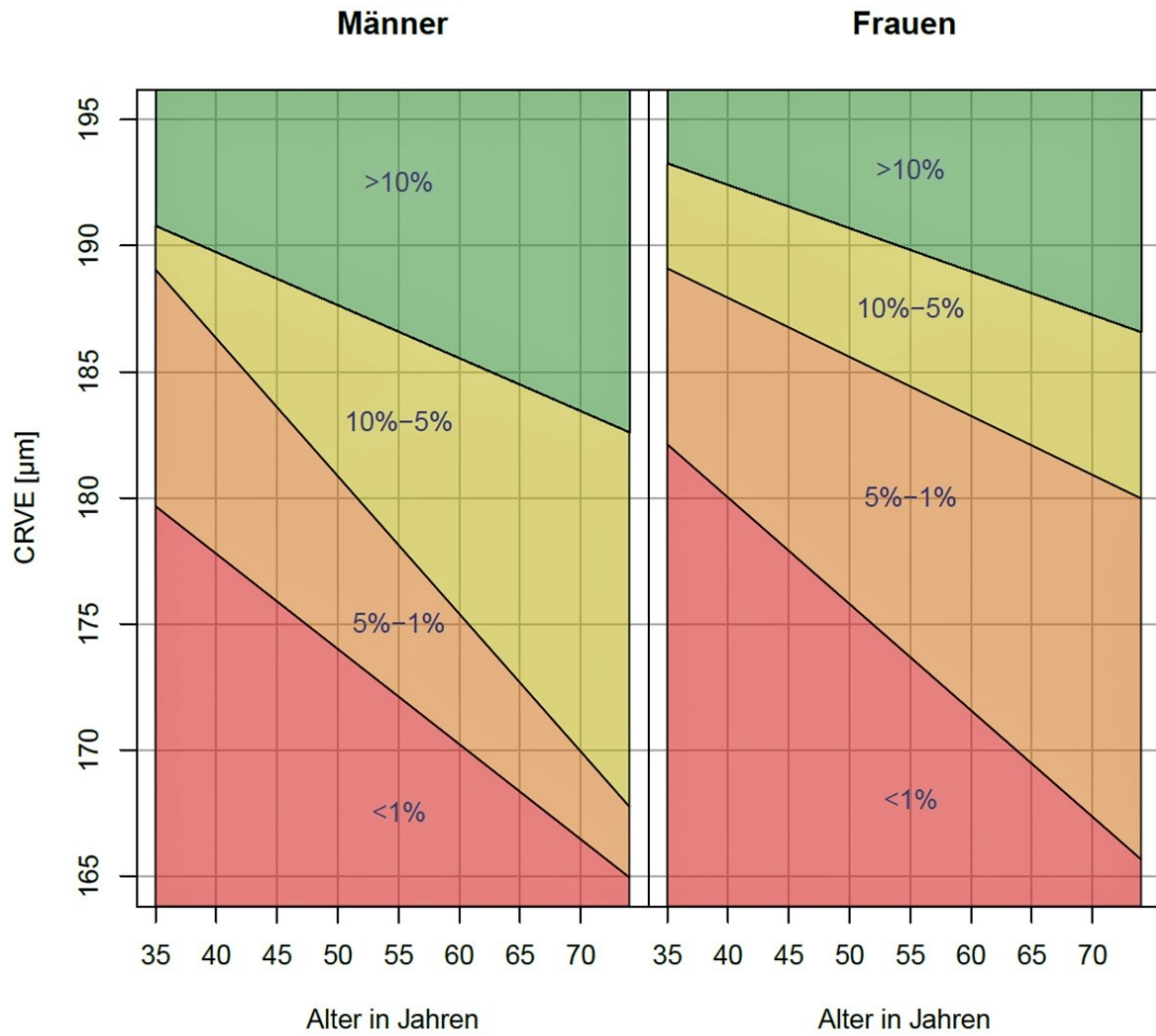


Abbildung 43: Nomogramme CRVE Männer und Frauen

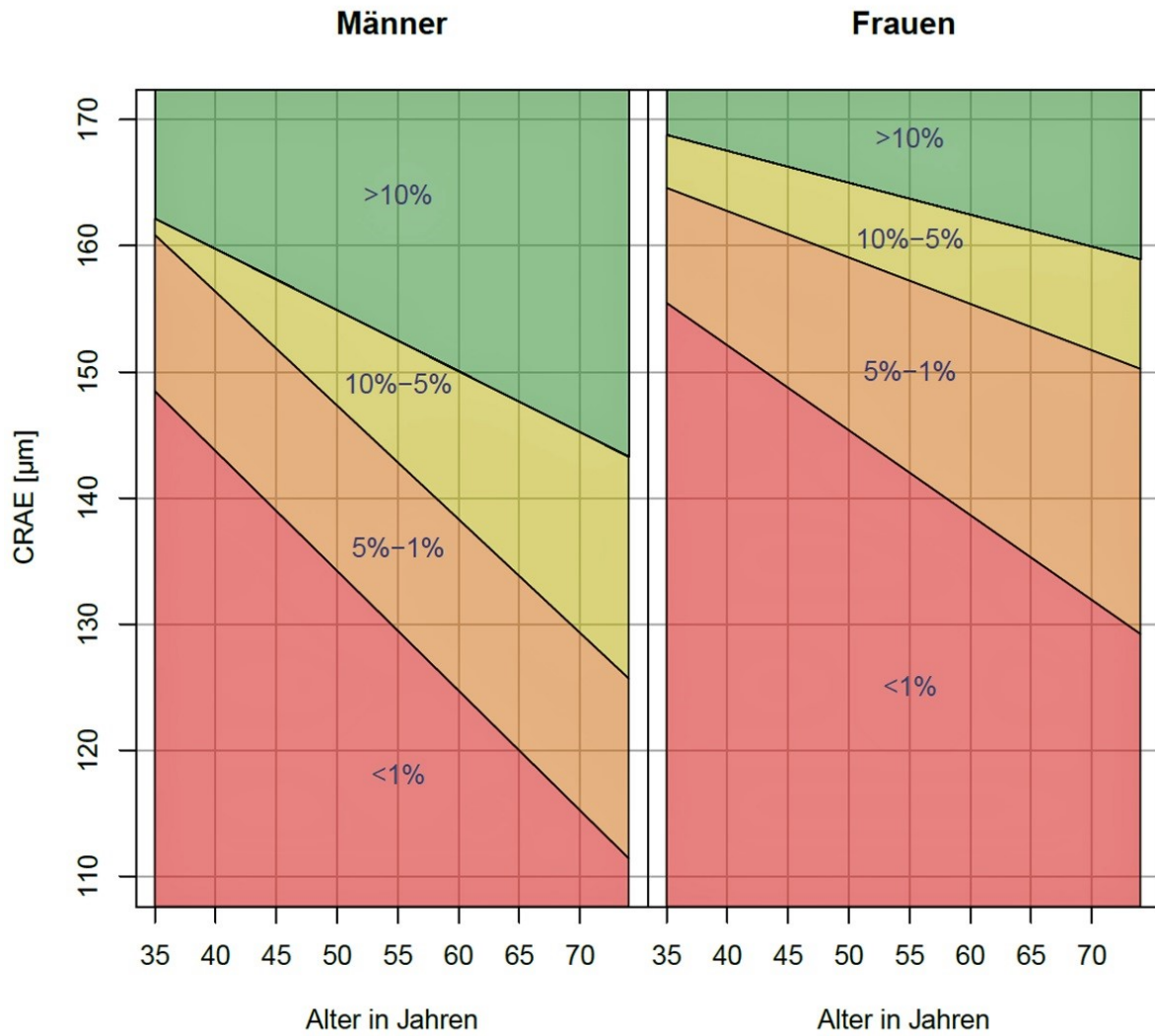


Abbildung 44: Nomogramme CRAE Männer und Frauen

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit sind zum ersten Mal populationsbasierte Normdaten in der statischen retinalen Gefäßanalyse am Augenhintergrund erhoben und mittels Nomogrammen präsentiert worden. Weiterhin wurde die im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie benutzte Methodik zur AVR-Untersuchung überprüft und das „central retinal artery equivalent“ (CRAE), das „central retinal vein equivalent“ (CRVE) und das Arterien-Venen-Ratio (AVR) mit Alter und Geschlecht korreliert.

Zunächst werden die neu gewonnenen Daten zusammengefasst und diskutiert. Im Anschluss erfolgt der Vergleich mit den großen populationsbasierten Studien. Darauffolgend wird die Methodik der vorliegenden Arbeit mit ihren Vorteilen und Limitationen ausführlich besprochen. Zum Ende des Kapitels werden sinnvolle weiterführende Untersuchungen und eine abschließende Schlussfolgerung präsentiert.

4.1 Zusammenfassung der Daten

Bisher wurden Normdaten im Bereich des AVR vor allem aus größeren Studien mit Kindern gewonnen. Grundsätzlich ist es nicht empfehlenswert Normdaten von Kindern auf Erwachsene zu projizieren. Somit wurde, wie in Kapitel 2 gezeigt, eine kardiovaskulär gesunde Subgruppe erstellt und Nomogramme beschrieben. Großer Vorteil der vorliegenden Daten ist die große Gruppe der Probanden. Bei 4.313 Probanden, davon 891 in der gesunden Subgruppe, konnten die retinalen vaskulären Parameter bestimmt werden.

Die Nomogramme zeigen beim AVR einen deutlich steileren Abfall im Alter im Vergleich der männlichen zur weiblichen Subgruppe. CRAE und CRVE fallen ebenfalls bei Männern im Alter stärker ab als bei Frauen. Auch im Vergleich der gesunden mit der kranken Subgruppe zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede. Gesunde Probanden zeigen ein höheres AVR und ein höheres CRAE als kranke Probanden wohingegen das CRVE keinen signifikanten Unterschied zeigt, obwohl es in der kranken Subgruppe etwas ansteigt. Zusätzlich fallen die unteren Perzentilen im Alter deutlich steiler als die oberen, dieses Phänomen ist vor allem in der männlichen Subgruppe zu beobachten.

Ähnliche Phänomene lassen sich beim Geschlecht darstellen: Frauen haben ein signifikant höheres AVR und ein signifikant höheres CRAE und CRVE. In der Gesamtpopulation fällt das AVR im Alter zunehmend ab.

Die methodischen Daten zeigen zunächst, dass die Vergleichbarkeit von verschiedenen Untersuchern bei der halbautomatischen AVR-Analyse gewährleistet ist. Zusätzlich zeigt sich eine höhere Übereinstimmung beim AVR bei höherer Qualität der Fundusaufnahme. Interessanterweise zeigt sich eine AVR-Differenz zwischen rechtem und linkem Auge, wobei der höhere Wert beim linken Auge festzustellen ist. Die Aufnahmequalität zwischen rechtem und linkem Auge zeigte keine statistische Relevanz. Bei der Überprüfung der Interobserver-Variabilität sowohl in der Notengebung, als auch in der eigentlichen AVR-Bestimmung zeigte sich ein zufriedenstellender Wert.

4.2 Einordnung der beschreibenden Statistiken in die Studienlage

4.2.1 Nomogramme

Ikram et al. wiesen in ihrem Paper von 2013 darauf hin, dass es Sinn machen würde, normative Daten der retinalen Gefäßanalyse zu sammeln. Die Definition von normal und abnormal fehlte in den bisherigen Untersuchungen. Die Autoren schlugen vor, gesunde Kinder und gesunde junge Erwachsene zu untersuchen, um Normdaten zu erheben¹⁵. In den bisherigen großen populationsbasierten Studien wurden meist ältere Probanden untersucht, worauf sich der AVR-Mittelwert dann stützte. In der ARIC-Studie wurde ein AVR-Mittelwert von 0,85 bei Frauen und 0,83 bei Männern erhoben, die keiner antihypertensiven Therapie bedurften. Als Untergruppe wurde ein AVR-Mittelwert bei den Patienten ermittelt, die antihypertensive Medikamente in der Dauermedikation erhielten. In dieser Kohorte lag der AVR-Mittelwert bei 0,83 bei Frauen und 0,81 bei Männern³⁰. In der Rotterdam Study wurde ein mittlerer AVR-Wert von 0,66 in der Gesamtpopulation gemessen¹³. In der Sydney Childhood Eye Study wurden zwischen 2003 und 2004 von sechs- und siebenjährigen Kindern Fundusfotografien angefertigt. Es zeigte sich ein durchschnittliches CRAE von 163µm und ein CRVE von 227µm. (durchschnittliches AVR=0,72). Hauptziel der Studie war aber nicht die Erhebung von normativen AVR-Daten, sondern die Herausarbeitung des AVR-Unterschieds zwischen kaukasischen und ostasiatischen Kindern, was auch gelang (ostasiatische Kinder haben ein höheres CRAE und ein höheres CRVE)⁵⁵. Schuster et al. untersuchten 133 Augen einer definierten Normgruppe (RR systolisch 105-140mmHg, diastolisch 60-90mmHg, BMI 20-25kg/m², emmetrope Patienten und physiologischer intraokulärer Druck) und erhielten ähnliche Resultate wie in der vorliegenden Arbeit beim CRAE und etwas abweichende Resultate beim CRVE und beim AVR (AVR: 0,84, CRAE 184µm, CRVE 220µm)⁵⁶.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein zur ARIC-Studie vergleichbarer AVR-Normwert bei allen Probanden. In der gesunden Subgruppe lag das durchschnittliche AVR etwas höher. Die klinische Relevanz des AVR-Normwertes der gesamten Kohorte ist eher gering, da diese Arbeit bereits die Unterschiede im Alter und im Geschlecht gezeigt hat. Deshalb wurden Nomogramme erstellt, anhand derer das individuelle AVR, CRAE und CRVE für den einzelnen Patient alters- und geschlechtsbezogen bestimmt werden kann. Wie in Kapitel 2, Material und Methoden, beschrieben, wurden quantile Regressionen durchgeführt.

Die Stärke der Nomogramme liegt in der hohen Qualität und der hohen Teilnehmerzahl der Gutenberg-Gesundheitsstudie. Die Stratifizierung nach Geschlecht und Wohnort und die standardisierte Altersverteilung machen die Normdaten der gesunden Subgruppe sehr aussagekräftig. Zudem sind die meisten der kardiovaskulären Risikofaktoren ausgeschlossen, so dass man durchaus von einer kardiovaskulär gesunden Subgruppe sprechen kann, auch wenn eine Vielzahl der Parameter im standardisierten Interview abgefragt wurden.

4.2.2 AVR / CRAE / CRVE und Alter

Klein et al. konnten 2003 in der WESDR bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus ein sinkendes AVR bei steigendem Alter feststellen⁴⁵. Auch in den Daten der BMES wurde eine Beziehung von CRAE und AVR zum Alter nachgewiesen. Steigendes Alter war mit sinkendem CRAE, CRVE und AVR assoziiert. Das AVR der ältesten Gruppe stieg

wieder an, was durch die geringe Zahl der Teilnehmer dieser Gruppe und den Überlebens-Bias erklärt werden konnte. Männer mit niedrigem AVR könnten früher sterben, und hohes AVR bildet einen Selektionsvorteil⁴⁷. In Daten der BDES wurden, wie in dieser Arbeit auch, Altersdekaden gebildet und eine Verbindung zum AVR untersucht. Es zeigte sich ein mit dem Alter statistisch signifikant sinkendes CRAE und CRVE, jedoch sank das AVR nicht statistisch signifikant. Das AVR der ältesten Kohorte und der jüngsten Kohorte lag bei 0,89⁴⁶. Daten der BDES über 15 Jahre aus dem Jahre 2012 von Myers et al. belegen das sinkende CRVE mit steigendem Alter noch einmal³².

In dieser Untersuchung zeigt sich, dass ein sinkendes AVR und ein sinkendes CRAE mit steigendem Alter assoziiert sind. Damit reiht sich diese Arbeit in die vorher publizierten Ergebnisse ein. Vorteile der GHS sind die gleich großen Gruppen in den verschiedenen Altersdekaden und die daraus resultierende höhere Vergleichbarkeit. In der BMES waren in der Gruppe der über 80-jährigen nur acht Prozent der Gesamtkohorte vertreten. In dieser Untersuchung sank das AVR im Gegensatz zur BMES mit steigendem Alter immer weiter ab. Gründe für eine grundsätzliche Erniedrigung des AVR im Alter könnten die mit dem Alter zunehmenden Erkrankungen sein (siehe Kapitel 3, Ergebnisse).

Das CRVE zeigte in der GHS auch eine Tendenz, im Alter kleiner zu werden, was statistisch allerdings nicht signifikant war. Mit dieser Tendenz im CRVE reiht sich die vorliegende Arbeit in die anderen Studien ein, die hier allerdings teilweise eine statistische Signifikanz feststellen konnten.

Gründe für das sinkende AVR im steigenden Alter könnten die steigende Zahl der Begleiterkrankungen und die dadurch verursachte Arteriosklerose sein. Durch diese Vorgänge wird das CRAE verkleinert. Wie in der Einleitung erwähnt, ist die arterielle Gefäßverengung der Netzhaut eine Vorstufe der hypertensiven Retinopathie. Da aber auch in der gesunden Subgruppe dieser Studie das AVR und das CRAE mit dem Alter kleiner werden, könnte es noch weitere Gründe für die arterielle Verengung geben, die bisher noch nicht entdeckt wurden.

4.2.3 AVR / CRAE / CRVE und Geschlecht

Die ARIC-Studie konnte bereits 1999 zeigen, dass ein Unterschied im AVR von Männern und Frauen besteht. Der Durchschnitt des AVR war 0,85 bei Frauen und 0,83 bei Männern. Es gab allerdings keine vorherige Selektion zwischen gesunden und kranken Probanden, und der Durchschnitt aller Teilnehmer wurde als Grundlage benutzt³⁰. In den Daten der BMES zeigte sich ein mittleres CRAE von 191 μm bei Männern bzw. 195 μm bei Frauen. Das mittlere CRVE betrug 226 μm bei Männern und 225 μm bei Frauen. Auch das durchschnittliche AVR lag bei Frauen in dieser Studie in jeder Altersgruppe immer über dem der Männer (durchschnittlich 0,85 bei Männern und 0,87 bei Frauen)⁴⁷. Wong et al. zeigten in der MESA-Studie ein durchschnittliches CRAE von 143 μm bei Männern und 146 μm bei Frauen. Das CRVE war nicht statistisch signifikant verändert (Männer und Frauen 214 μm). Hieraus ergab sich ein AVR von 0,66 für Männer und 0,68 für Frauen³⁶. Teilweise zeigen sich einige kardiovaskuläre Risikofaktoren oder klinische Situationen nur für ein Geschlecht in Verbindung mit dem AVR. Die ARIC-Studie beispielsweise zeigte eine größere Gefahr für KHK bei abnehmendem AVR nur bei Frauen⁵⁷.

In der untersuchten Population lag das durchschnittliche CRAE, CRVE und das AVR aller Probanden zwischen den Daten der MESA-Studie und der BMES. Im Vergleich

zur MESA-Studie zeigten sich alle Parameter erhöht und im Vergleich zur ARIC-Studie waren alle Werte etwas niedriger. Die Tendenz zu höherem AVR und höherem CRAE und CRVE bei Frauen konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nachgewiesen werden. In den Voruntersuchungen zeigte sich bei den weiblichen Teilnehmern kein signifikanter Unterschied beim CRVE, so dass dies in der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal gezeigt werden konnte. Darüber hinaus liegen die hier gezeigten Ergebnisse erneut im Trend der vorherigen Untersuchungen. Sowohl die ARIC-Studie als auch die BMES hatten ein niedrigeres AVR bei Männern nachgewiesen, welches durch die Erniedrigung des CRAE ausgelöst wurde.

Neu in dieser Arbeit ist, dass für eine gesunde Subgruppe ebenfalls Referenzwerte für Männer und Frauen bestimmt wurden. Beim den Männern lagen die Werte von CRAE und AVR ebenfalls unter denen der weiblichen Studienteilnehmer. Somit zeigen Männer sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der gesunden Subgruppe ein geringeres AVR und ein geringeres CRAE im Vergleich zu Frauen.

4.2.4 AVR / CRAE / CRVE und Subgruppen gesund / krank

In dieser Arbeit wird der relativ trivial erscheinende Unterschied zwischen der „gesunden“ und der „kranken“ Subgruppe dargestellt (siehe Kapitel 2). Bei der Erstellung von Normdaten war die grundsätzliche Zuordnung von gesunden und kranken Patienten zu Beginn essentiell. Wie in der Einleitung schon berichtet, forderten Ikram et al. die Erstellung von Normdaten in Bezug auf das AVR in einer gesunden Kohorte¹⁵.

Viele vorherige Studien haben zahlreiche kardiovaskuläre Ursachen für eine AVR-Veränderung untersucht (siehe Kapitel 1). Im Folgenden werden die wichtigsten Beziehungen zwischen AVR und aktueller Hypertonie betrachtet, da dies in diversen Studien schon als signifikanter Zusammenhang nachgewiesen wurde. Sowohl die BDES⁴⁶, die BMES⁴⁷, die Rotterdam Study¹³, und die WESDR⁵⁸ konnten einen Zusammenhang zwischen Hypertonie und sinkendem AVR und sinkendem CRAE feststellen.

An dieser Stelle beschränken wird sich zunächst auf die Unterscheidung gesund versus krank beschränkt. Die kranke Subgruppe zeigte ein sinkendes AVR und ein sinkendes CRAE. Dies liegt im Einklang mit den wichtigen vorangegangenen Studien, da arterielle Hypertonie mit ursächlich für das sinkende AVR zu sein scheint. Die auch schon beschriebenen Effekte, dass zum Beispiel Diabetes mellitus das CRVE steigert³⁶ und damit das AVR ebenfalls kleiner wird, schienen in diesem Punkt keine Rolle zu spielen. Die korrespondierende Arbeit, (Linn Wiedemer, vorr. Titel: „Statische retinale Gefäßanalyse in einer Kohortenstudie- Zusammenhänge mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen“, noch nicht veröffentlicht) geht auf die gesamte Thematik des Zusammenspiels zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und den retinalen Gefäßen im Rahmen der GHS genauer ein. Weiterhin könnte das sinkende AVR in der kranken Subgruppe auch mit dem im Alter generell sinkenden AVR zusammen hängen. Die kranke Subgruppe war im Schnitt sechs Jahre älter als die gesunde Subgruppe. Die Zusammenhänge zwischen AVR und Alter wurden im vorherigen Kapitel schon diskutiert.

Zusammenfassend zeigt Tabelle 32 den Vergleich der bisherigen großen Studien, modifiziert mit den Ergebnissen der GHS.

Tabelle 32: Vergleich der bisherigen Studien, modifiziert nach Wong+GHS²⁹**AVR**

	ARIC	BDES	BMES	RS	CHS	MESA	WESDR	GHS
steigendes Alter		n.s.	---				---	---
weibliches Geschlecht		---	+++		+++			+++
aktuelle Hypertonie	---	---	---	---	---		---	---

CRAE

	ARIC	BDES	BMES	RS	CHS	MESA	WESDR	GHS
steigendes Alter		---	---			---	---	---
weibliches Geschlecht			+++			+++		+++
aktuelle Hypertonie	---	---	---	---	---	---	---	---

CRVE

	ARIC	BDES	BMES	RS	CHS	MESA	WESDR	GHS
steigendes Alter		---	+++		---	---	---	n.s.
weibliches Geschlecht			n.s.		n.s.	n.s.		+++
aktuelle Hypertonie	n.s.	n.s.	+++	---	---	n.s.	---	n.s.

Legende:

---: Wert fällt

+++ : Wert steigt

n.s.: nicht signifikant

4.3 Diskussion der Methodik, Stärken und Schwächen der Arbeit

Zunächst wird die Methodik der vorliegenden Arbeit diskutiert. In vorangegangenen Studien wurden unterschiedliche statistische Maße benutzt (Kappa, Pearson-Korrelationskoeffizient), um die Beziehung zwischen verschiedenen Untersuchern zu zeigen⁵⁹⁻⁶¹. Weiterhin wird der in vorangegangenen Untersuchungen ebenfalls schon einmal dargestellte Unterschied zwischen rechtem und linkem Auge diskutiert^{59, 62, 63}. Zum Ende dieses Kapitels erfolgt die Überleitung von der kritischen Begutachtung der Methodik zu den Limitationen der vorliegenden Arbeit.

4.3.1 Grundsätzliche Überlegungen

Die Diskussion der Methodik widmet sich zunächst grundlegenden Fragen, wie der semiautomatischen Gefäßanalyse, der Frage, ob eine EKG-Triggerung nötig ist und schließlich dem Einfluss der Refraktion. In den weiteren Kapiteln wird dann die Interobserver-Variabilität zwischen den beiden Untersuchern diskutiert und der ICC mit anderen Studien verglichen. Zum Ende dieses Kapitels sind der Einfluss und Sinn der Randomisierung und die Abhängigkeit des AVR von der Qualität der Fundusaufnahme die zentralen Themen.

Semiautomatische Messmethode

Newsom et al. zeigten schon 1992 in ihrer Untersuchung⁶⁴, dass eine computergesteuerte Messmethode bessere Ergebnisse liefert als eine komplett manuelle Untersuchung. Gleichzeitig wurde aber auch auf die Beeinflussung des retinalen Gefäßdurchmessers durch die Pulswelle hingewiesen, die im Unterpunkt „EKG-Synchronisation“ nochmal abgehandelt wird. Nagel et al. postulierten 2001, dass eine semiautomatische Messung sehr gute Ergebnisse liefert, wenn keine Daten über das dynamische Verhalten der Gefäße gefordert werden⁶⁵. In der ARIC-Studie und der BDES wurden semiautomatische AVR-Messungen durchgeführt. Sherry et al. untersuchten 2002 die Reproduzierbarkeit der BMES⁶⁰ in der das AVR computerassiiert gemessen wurde. Es zeigte sich eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mit der halbautomatischen Messung. Ebenfalls wurde ein hohes Kappa für das gemessene CRAE, CRVE und AVR nachgewiesen. Vollautomatische Messungen könnten die Zukunft der AVR-Bestimmung sein. In mehreren Studien^{66, 67} wurde der Einsatz der komplett selbstständigen Messungen beschrieben. Tramontan et al. beschrieben sogar einen hohen Korrelationskoeffizienten zwischen manueller und vollautomatischer Messung bei 20 Patienten⁶⁷.

Mydriasis

Die Fundusfotografie wurde in der vorliegenden Untersuchung nach zehnmütigem Aufenthalt in dem dunklen Untersuchungsraum ohne medikamentöse Mydriasis durchgeführt. Neubauer et al. konnten in ihrer Arbeit von 2008 nachweisen, dass mit der non-mydriatischen Funduskamera gute Bilder erzielt werden können⁶⁸. Baezza et al. postulierten hingegen, dass es zu besseren Aufnahmen führt, wenn eine medikamentöse Mydriasis herbeigeführt wurde⁶⁹. Beide Untersuchungen bezogen sich allerdings auf die diabetische Retinopathie. Nagel et al. berichteten in ihrer Untersuchung von 2007 von schlechteren Bildern bei nicht medikamentös erweiterten Augen, wodurch sich eine gewisse Varianz der gemessenen Parameter bei den Bildern ergeben hätte. Des Weiteren zeigte sich, dass Tropicamid keinen Einfluss auf die retinalen Gefäße über 60 microm habe⁷⁰. In der vorliegenden Untersuchung wurde bewusst auf die mydriatische Erweiterung der Pupille verzichtet, da dies für die Probanden zu mehr Unannehmlichkeiten geführt hätte. So sollte verhindert werden, dass Probanden die Untersuchung absagen. Die ARIC-Studie⁸ und die CHS⁷¹ benutzten ebenfalls keine medikamentöse Mydriasis, während die Augen in der BMES⁴⁷ und der Rotterdam Studie¹³ medikamentös erweitert wurden. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob die medikamentöse Mydriasis der nicht medikamentösen Mydriasis in Bezug auf alle Aspekte der AVR-Bestimmung überlegen ist.

EKG-Synchronisation

Bereits 1994 untersuchten Chen et al.⁷² die Unterschiede der retinalen Gefäßdurchmesser und des Herzzyklus. Es zeigten sich sowohl im venösen, als auch im arteriellen Schenkel unterschiedliche Messungen während des Herzzyklus. Die durch die Gefäßbewegungen ausgelösten Veränderungen beliefen sich in dieser Untersuchung auf unter fünf Prozent bei Venen. Die Veröffentlichung stellte fest, dass es für die genaue Messung der retinalen Durchmesser einer EKG-Synchronisation bedarf⁷². Knudtson et al. untersuchten die gleiche Problematik ein Jahrzehnt später erneut und stellten fest, dass die Werte bei einem Probanden im arteriellen und im venösen Bereich deutlich schwankten⁷³. In der ARIC-Studie wurden intraindividuelle Unterschiede bei den

Probanden festgestellt. Der Korrelationskoeffizient lag bei Fotografien am gleichen Tag beim gleichen Auge und bei Fotografien am gleichen Auge an einem anderen Tag im mittleren Bereich, was die Autoren auch auf die fehlende EKG-Synchronisation zurückführten⁵⁹. In keiner der großen epidemiologischen Studien wurde die EKG-Kontrolle bis jetzt angewendet, da sich die Unterschiede aufgrund der großen Zahl an Probanden aufheben^{8, 73}. Bei der individuellen Auswertung einer Fundusaufnahme könnte die EKG-Synchronisation allerdings eine wichtige Rolle spielen, da bei einem einzelnen Patienten der Bias nicht ausgeglichen wird. Eine weitere Alternative wäre die mehrfache Anfertigung von Aufnahmen zum selben Termin ohne EKG Synchronisation, was jedoch zu längeren Untersuchungszeiten führen würde.

Intraobserver-Variabilität

Ein Faktor, der in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurde, ist die Intraobserver-Variabilität. Zuvor konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass die halbautomatische retinale Gefäßanalyse reproduzierbare Bilder liefert. Pache et al. konnten dies bei 20 gesunden Probanden, die eine Basisuntersuchung erhielten, und dann im Abstand von zwei Stunden und zwei Wochen wieder untersucht wurden, nachweisen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied⁷⁴. McCanna et al. konnten gleiches 2013 feststellen, als bei Probanden im Abstand von einer, drei und vier Wochen das AVR gemessen wurde⁷⁵. Auch die Daten der BMES lieferten einen hohen Intraobserver-Zusammenhang⁶¹. Die Reproduzierbarkeit der AVR-Werte über einen kurzen Zeitraum ist somit hoch. Die Daten der ARIC-Studie zeigen hingegen eine relativ hohe Intraobserver-Variabilität. Diese könnte durch schlechte Aufnahmequalität und die, im Vergleich zu heutigen Untersuchungsmöglichkeiten, schlechteren technischen Bedingungen im Jahr 1999 erklärbar sein⁶².

In einer weiteren Untersuchung der hier vorliegenden Daten könnte eine Messung der Intraobserver-Variabilität sinnvoll sein, um zu untersuchen, ob es durch verbesserte Möglichkeiten bei der Aufnahmequalität und den deutlich besseren Möglichkeiten bei der Auswertung der Fundusbilder zu einer Verbesserung kommt.

Refraktion

Die Refraktion stellte ebenfalls einen Einflussfaktor dar, der zu einer Fehlerquelle werden kann. Durch Daten der BMES, bei denen das AVR vor und nach der Korrektur durch die Bengtsson-Formel gemessen worden ist, wurde keine Beeinflussung der Beziehung zwischen Blutdruck und AVR festgestellt. Wong et al. postulieren, dass es in großen epidemiologischen Studien keine Beeinflussung der Beziehung zwischen Blutdruck und dem AVR-Wert durch die Refraktion gibt. Für quantitative Messungen von absoluten Werten sei eine Korrektur der Refraktion allerdings wichtig⁷⁶. Joachim et al. untersuchten das AVR bei Kindern mit Anisometropie. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Gruppe der Kinder mit über zwei Dioptrien. Daraus folgt, dass ein refraktiver Fehler über zwei Dioptrien zu Verfälschungen der Messergebnisse der retinalen Gefäße führen kann⁷⁷. 2011 zeigten Lim et al. mit Daten der Singapore Malay Eye Study, dass myope Probanden und solche mit einer höheren axialen Länge des Auges mit schmalen Arterien und Venen, weniger gewundenen Arterien und erhöhten Verzweigungskoeffizienten assoziiert waren⁷⁸. In der Beschreibung der Methodik der BDES⁶³ wurde darauf hingewiesen, dass Refraktion eine Auswirkung auf die retinalen Gefäße hat. Die vorherigen Studien ARIC und CHS hatten noch keine Daten über die Refraktion der Teilnehmer. Myope Probanden hatten in diesem Fall engere

retinale Gefäßdurchmesser und hyperope Patienten hatten weitere retinale Gefäßdurchmesser. Ob diese Beziehung einen kausalen Zusammenhang hat, konnte nicht abschließend geklärt werden. Auf das AVR hatte die Refraktion interessanterweise keinen Einfluss, da sich der Effekt bei retinalen Arterien und Venen offensichtlich gegenseitig aufhebt.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob die Refraktion in Zukunft auch in großen populationsbasierten Studien eine wichtigere Rolle spielen wird. Eventuell könnte Myopie die Gefäßdurchmesser am Augenhintergrund beeinflussen. Bei der individuellen AVR-Messung könnte es sinnvoll sein, die Refraktion beim Patienten vorher zu erfragen, um die Lage optimal einschätzen zu können.

4.3.2 Interobserver-Variabilität der Notengebung

Da die Fundusaufnahmen von zwei Untersuchern ausgewertet wurden, wird in diesem Kapitel die Interobserver-Variabilität bei der Notengebung überprüft (siehe Kapitel 2). Es wurde ebenfalls das Maß der Übereinstimmung, Kappa, berechnet, welches sich im nennenswerten Übereinstimmungsbereich wiederfindet⁷⁹. Eine Notengebung dieser Art wurde bisher nicht durchgeführt, in der ARIC-Studie wird lediglich darüber berichtet, dass von fast allen Probanden eine Fundusaufnahme vorlag, die Aufnahme aber nicht bei allen Probanden qualitativ hochwertig ausgewertet werden konnte⁸.

Eine Verbesserung bei der Einstimmigkeit der Notengebung könnte man beispielsweise durch ein noch besseres Training der Untersucher vor der Auswertung erreichen. Weiterhin müssen objektive Kriterien geschaffen werden, wann ein Bild mit der Note (3) zu bewerten ist. In diesem Punkt wäre beispielsweise an einen gewissen Wert der mittleren Helligkeit, an eine bestimmte Anzahl von markierten Gefäßen oder die nicht durchführbare Untersuchung in einem Drittel des Bildes zu denken. Alternativ ist zu diskutieren, ob die Notengebung breiter gewählt werden sollte, um einen besseren Eindruck des Einflusses der Bildqualität auf die AVR-Abweichung zu erzeugen. Die Bildbewertung hängt in letzter Instanz allerdings wesentlich von der subjektiven Erfahrung des Untersuchers ab. Letztendlich zeigt die Interobserver-Variabilität der Notengebung, dass eine gute Qualität der Aufnahme für die objektive Auswertung des AVR unerlässlich ist. Eine erste Bewertung der Aufnahme sollte schon bei der Anfertigung der Bilder erfolgen, um qualitativ minderwertige Aufnahmen zu verwerfen und die Untersuchung gegebenenfalls zu wiederholen.

4.3.3 Interobserver-Variabilität der AVR-Werte

Wie schon erwähnt, kann man in dieser Untersuchung die Interobserver-Variabilität sehr gut messen, da die Untersuchung von zwei gleich ausgebildeten Untersuchern durchgeführt wurde. In diesem Kapitel wird die Interobserver-Variabilität in Bezug auf die AVR-Messung, in Analogie zu vorangegangenen Studien diskutiert.

In der ARIC-Studie, die erste der großen populationsbasierten Studien, in denen das AVR mit der semiautomatischen Methode gemessen wurde, zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von 0,79 für das AVR und eine mittlere absolute Differenz von 0,03 bei der AVR-Bestimmung⁸. In einer anderen Untersuchung der Daten der ARIC-Studie wurde ein Korrelationskoeffizient beim CRAE von 0,68, beim CRVE von 0,81 und beim AVR von 0,73 gezeigt. Die Autoren führten bei der Begutachtung der Intergrader-Variabilität an, dass die Messungen im Abstand von drei Monaten durchgeführt wurden, und die Untersucher eventuell deshalb einen Unterschied produzierten. Weiterhin

zeigte sich, dass die Intraobserver-Variabilität deutlich geringer war als die Interobserver-Variabilität, was den Autoren zeigte, dass die Methodik der ARIC-Studie weiter verbessert werden musste⁵⁹. Sherry et al. untersuchten auf Grundlage der BMES die Intergrader-Variabilität. Es zeigte sich für das CRAE-T (trunk measurements) ein Kappa von 0,85 und für das CRVE ein Kappa von 0,90. Für das AVR-T wurde ein Kappa von 0,75 berechnet. Der Standardfehler für alle Intergrader-Messungen betrug 0,07. Die deutlich verbesserten Inter- und Intragrader Werte wurden von den Autoren durch verbesserte Aufnahmen, verbesserte technische Geräte und die Benutzung von 30 Grad Aufnahmen erklärt. Die ARIC-Studie hatte 45 Grad Aufnahmen benutzt⁶⁰. Sasongko et al. untersuchten 2012 erneut Augen der BMES und stellten fest, dass es eine geringe Inter- und Intraobserver Variabilität gab (CRAE, CRVE und AVR: Pearson correlation $r > 0,8$ und ICC $> 0,9$). Als Schlussfolgerung zeigte sich, dass die Ergebnisse reproduzierbar und die Werte für longitudinale Studien einsetzbar waren⁶¹.

In der vorliegenden Studie ergaben die Messungen einen geringen Mittelwert der AVR-Abweichung und eine geringe Standardabweichung des Messfehlers. In der Reliabilitätsanalyse zeigte sich ein guter ICC. Unsere Ergebnisse sind damit reproduzierbar, wobei die Standardabweichung von $\pm 0,03$ diskrete AVR-Veränderungen beim einzelnen Patienten ausmachen kann. Eine mögliche Fehlerquelle war, dass nicht optimale Bilder mit in die Untersuchung einbezogen wurden. In Zukunft wäre es sinnvoller, nur noch optimale Aufnahmen zu produzieren und auszuwerten. Falls dies nicht möglich ist, muss diskutiert werden, ob es sinnvoll ist nur optimale Aufnahmen für die AVR-Auswertung zu benutzen. In der vorliegenden Arbeit gab es grenzwertige Bilder, die trotzdem noch ausgewertet wurden, weil sie die Note (2) erhielten. Ein zusätzlicher Einflussfaktor war die Erfahrung der Untersucher. Zu Beginn der AVR-Auswertung war der Erfahrungsschatz der Untersucher noch begrenzt, da sie gerade erst damit begonnen hatten, Fundusaufnahmen auszuwerten.

Welche Standardabweichung ist in großen populationsbasierten Studien noch zu verkraften? Die in der GHS gemessene Abweichung wird sich aufgrund der hohen Teilnehmerzahl nivellieren, in der klinischen Auswertung beim individuellen Patienten spielt diese Abweichung eine entscheidende Rolle. Der in dieser Studie maximal gemessene AVR-Wert beträgt 1,10 und der minimalste Wert 0,56. Hieraus ergibt sich eine Spanne von 0,54, wovon die Standardabweichung in beide Richtungen etwas über 10% ausmacht. Ein Abweichen vom „echten“ AVR-Wert um $\pm 0,03$ könnte den Patienten mit einem grenzwertigen AVR, wie die entwickelten Nomogramme zeigen werden, vom kranken in den normalen Bereich rutschen lassen, was zur Folge hätte, dass er nicht als kardiovaskulär gefährdet angesehen wird. Zusätzlich gibt es relativ große Überlappungen zwischen den verschiedenen Gruppen, so dass es schwierig sein wird eine Art Referenzwert zu bilden. Mehrmalige Messungen und der daraus gebildete Mittelwert beim individuellen Patienten könnten diese Probleme beheben. Es bleibt aber weiterhin zu untersuchen, inwieweit die Untersuchungsmethodik noch optimiert werden kann. An der Spitze der wünschenswerten Bedingungen stehen gut ausgebildete Untersucher und Aufnahmen von sehr guter Qualität. Wie schon zuvor diskutiert wäre es überlegenswert, beim einzelnen Patienten eine EKG-Synchronisation und eine medikamentöse Mydriasis zu verwenden, um optimale Messwerte zu erreichen.

4.3.4 Einfluss der Randomisierung auf AVR und Qualität der Aufnahme

In folgendem Kapitel wird der Einfluss der Randomisierung betrachtet. Bereits in der ARIC-Studie 1999 wurde nur ein Auge pro Proband untersucht, ohne näher auf die

Auswahlkriterien einzugehen⁸. Es zeigte sich in der Untersuchung der Methoden der ARIC-Studie 2002, dass der Reliabilitäts-Koeffizient des AVR bei einer Untersuchung des gleichen Auges am gleichen Tag nur bei 0,64 lag. (CRAE: 0,72, CRVE 0,76). Die Untersucher diskutierten die Unterschiede zwischen beiden Augen und stellten die These auf, dass die Prävalenz der retinalen Läsionen bei beiden Augen unterschiedlich sei⁵⁹.

Leung et al. untersuchten 2003, aus Daten der BMES, die Korrelation zwischen rechtem und linkem Auge. In ihrer Untersuchung zeigte sich ein guter Pearson Korrelationskoeffizient rechts versus links für das CRAE von 0,70 und für das CRVE von 0,77 und eine moderate Korrelation beim AVR von 0,54. Als Zusammenfassung wurde zwar berichtet, dass es optimal wäre, beide Augen von dem gleichen Untersucher auswerten zu lassen, es aber grundsätzlich ausreichend sei, nur ein Auge zu beobachten⁶².

In einer Untersuchung der BDES⁶³ zeigte sich eine sehr gute Korrelation beim CRAE (Pearson correlations coefficient von 0,71) und beim CRVE (0,74) und eine moderate Korrelation beim AVR (0,49). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der ARIC-Studie und der BMES. Die Autoren führten drei Gründe für die Unterschiede im rechten und im linken Auge auf. Erstens könnte es an der unterschiedlichen Qualität der Fundusaufnahmen liegen, da die Aufnahmen nicht simultan gemacht wurden. Auf der einen Seite könnte die Qualität einer Aufnahme im Vergleich zur anderen schlechter sein, auf der anderen Seite könnten sich physiologische Parameter wie zum Beispiel Herzzyklus⁷³, autonome nervale Innervation⁸⁰ und Blutdruck³⁰ während der beiden Aufnahmen ändern. Zweitens könnte der Unterschied an der Interobserver-Variabilität liegen, da nur wenige Augenpaare von gleichen Untersuchern ausgewertet wurden. Drittens könnten Unterschiede in der Refraktion und im intraokularen Druck eine Ursache für unterschiedliche AVR-Messungen sein. Zum Ende kommen die Autoren allerdings zu dem Ergebnis, dass davon auszugehen sei, dass es für die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung ausreichend sei, ein einzelnes Auge zu messen, ohne auf die Refraktion zu achten.

Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im AVR zwischen rechtem und linkem Auge. Die vorher schon diskutierten Gründe sind mutmaßlich ursächlich für die AVR-Änderung zwischen den beiden Augen (Qualität der Aufnahme, Interobserver-Qualität, grundsätzliche Unterschiede zwischen beiden Augen). Ein weiterer Aspekt, der in dieser Studie auffällig erscheint, ist, dass nach der SOP immer zuerst das rechte Auge fotografiert wird. Eventuell zeigt sich ein Einfluss durch Fundusfotografie des einen Auges auf das AVR des zuletzt fotografierten Auges.

Ein Einfluss der Randomisierung auf die Bildqualität konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

4.3.5 Abhängigkeit der AVR-Mittelwerte von der Aufnahmequalität

Die Qualität der Aufnahme hat einen Einfluss auf die AVR-Messung. In vorherigen Studien wurde schon nachgewiesen, dass gute Aufnahmequalität die Variabilität der AVR-Bestimmung minimieren kann. Kundston et al. zeigten diese Beeinflussung bei mehrmaligen Messungen bei dem gleichen Patienten, um Variabilität in der Pulswelle zu untersuchen. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Qualität der Aufnahme in vielen Punkten so unterschiedlich war, dass man die Pulswellenveränderungen nicht adäquat beurteilen konnte⁷³. Maberley et al. zeigten, dass es nicht um den Fotografen

geht, da in ihrer Untersuchung drei verschiedene Fotografen die Bilder erstellten und sich kein signifikanter Unterschied ergab⁸¹. 2010 konnten Wainwright et al. zeigen, dass künstlich veränderte Fundusaufnahmen (Helligkeit verändert, Kontrast verändert, Farbe verändert) aus der BMES mit künstlich herbeigeführter Verschlechterung eine höhere Variabilität zeigten. Der Pearson Korrelationskoeffizient reichte von 0,47 bis 0,97⁸².

In dieser Arbeit wurde zunächst eine lineare Regression durchgeführt, die zeigt, dass das AVR generell unabhängig von der Bildqualität war. Dieser Zusammenhang könnte allerdings durch die große Fallzahl verschleiert sein, da die Bildqualität aus der subjektiven Sicht des Untersuchers einen deutlichen Einfluss auf die Messung hatte. Beim Vergleich der Mittelwerte beider Untersucher bei den gemeinsam gemessenen Aufnahmen zeigte sich, dass die Standardabweichung bei schlechter benoteten Augen höher war als bei denen die besser beurteilt wurden. Es war also auch in dieser Untersuchungsanordnung wichtig, dass die Qualität der Aufnahme hoch war, um sichere Aussagen über die retinalen Gefäße treffen zu können. Als Verbesserungsvorschlag ist zu überlegen, ob man alle Aufnahmen, die nicht mit der Note (1) bewertet wurden, aus der Studie ausschließt. Das würde im Fall dieser Arbeit aber bedeuten, fast ein Drittel der Fundusfotografien von der Untersuchung auszuschließen. Besser wäre es, die technische Qualität der Aufnahme weiter zu erhöhen und die Notengebung kleinteiliger zu gestalten. Medikamentöse Mydriasis, EKG-Synchronisation und weitere Standardisierung der Aufnahme und Auswertungsbedingungen wären weitere hilfreiche Möglichkeiten.

4.3.6 Stärken/Schwächen der GHS

Wie Wild et al. in ihrem Paper⁴⁸ von 2012 berichteten, ist die GHS eine große, populationsbasierte Kohortenstudie. Zu den Stärken zählen die schon erwähnte große Anzahl an Probanden und ihr prospektiver Ansatz, der es ermöglicht in einigen Jahren den Verlauf des AVR zu beobachten und den prädiktiven Wert zu untersuchen. Des Weiteren wurden die Untersuchungen in einem standardisierten Rahmen nach klar definierten SOP durchgeführt. Die Patientenpopulation war eins zu eins nach städtischer und ländlicher Bevölkerung und Geschlecht stratifiziert und gleichermaßen nach Alterskohorten sortiert. Zu weiteren Besonderheiten, auch im internationalen Vergleich, zählten die detaillierte und umfängliche Gesamtuntersuchung der Probanden, die den interdisziplinären Ansatz der Studie unterstützt. Zu diesem Zweck wurde die Studie auch von „Gutenberg-Herz-Studie“ in „Gutenberg-Gesundheitsstudie“ umbenannt. Die GHS könnte somit als Vorläuferstudie für die „Nationale Kohorte“⁸³ dienen, die zwischen 2013 und 2017 über 200.000 Probanden epidemiologisch erfassen soll.

Die methodisch sehr gut durchgeführte Studie hat nur wenige Schwächen. Beispielsweise wurden nur kaukasische Probanden erfasst. In anderen Studien in Bezug auf das AVR wurden Unterschiede im AVR bei schwarzen Menschen, Hispanics und Asiaten festgestellt³⁶.

Die ophthalmologischen Untersuchungen der GHS²² sind nach SOP⁴⁹ durchgeführt worden, um eine hohe Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Im Vergleich zur bisher größten deutschen Studie, der Talking-Eyes-Studie¹⁴, gab es festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien, festgelegte Alters- und Geschlechtskohorten, und alle Patienten wurden nach gleichbleibenden SOP ophthalmologisch untersucht. Durch diese Kriterien wurde gewährleistet, dass auch gesunde Probanden zu einer Fundusfotografie ka-

men. Die große Teilnehmerzahl, die noch erweitert werden kann, erweist sich als Vorteil. Durch longitudinale Daten und den prospektiven Ansatz können in Zukunft weitere wichtige Erkenntnisse gewonnen werden. So wurde in vielen vorherigen Studien gezeigt, dass niedriges AVR ein Vorhersagewert für eine spätere arterielle Hypertonie sein kann^{12, 16-19}, was mit den erhobenen Daten der GHS in späteren Studien noch genauer untersucht werden kann.

Eine Schwäche der ophthalmologischen Datenerhebung könnte darin bestehen, dass die Fundusaufnahmen, wie in Kapitel 2 beschrieben, nicht in medikamentöser Mydriasis, sondern nur nach kurzzeitigem Aufenthalt in der Dunkelheit gemacht wurden. Diese Entscheidung wurde allerdings bewusst getroffen, um die Untersuchung für den Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten. Weiterhin könnte die fehlende EKG-Triggerung für einen systematischen Fehler sorgen, der aber durch die große Teilnehmerzahl wieder ausgeglichen wird.

Kritisch zu betrachten bleibt ebenfalls, dass die Patienten an einer anderen Erkrankung leiden könnten, die nicht in die Definition „krank“ mit eingeschlossen wurden. Zudem wurden in der gesunden Gruppe der Männer weniger Probanden als in der gesunden Gruppe der Frauen untersucht.

4.3.7 Stärken/Schwächen des AVR

Zunächst wird diskutiert, ob das AVR den richtigen Parameter zur Untersuchung der retinalen Gefäßveränderungen darstellt. In den vorangegangenen epidemiologischen Studien konnte schon nachgewiesen werden, dass das AVR mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie^{8, 13, 46, 47} oder Diabetes mellitus³⁶ korreliert. Dabei ist zu beachten, dass das AVR aus dem Quotient aus CRAE und CRVE berechnet wird. Das bedeutet, dass sowohl ein geringeres CRAE als auch ein höheres CRVE das AVR in die gleiche Richtung verschieben können, obwohl eine unterschiedliche Pathogenese vorliegt.

In der ARIC-Studie von 1999 wurde zunächst nur das AVR gemessen und mit aktuellem und vergangenem Blutdruck korreliert. In der ARIC-Studie wird noch nicht explizit auf die Differenzierung zwischen CRAE und CRVE eingegangen. Diese Problematik thematisierten Liew et al. in ihrem Paper⁸⁴ von 2007, denn der AVR-Wert, von Patienten der BMES wurde in Bezug auf die Veränderungen von CRAE und CRVE untersucht. Zunächst wurde darauf hingewiesen, dass nicht immer differenziert werden konnte, ob systemische oder lokale Faktoren die Regulation der Gefäße beeinflussen. Weiterhin könnte ein normales AVR auch eine Veränderung von CRAE und CRVE maskieren, da gleiche Veränderungen beider Werte in einem normalen AVR enden würden. Bei einem sinkenden AVR könnte die Ursache sowohl im venösen Schenkel, zum Beispiel bei Diabetes mellitus, der eine CRVE-Erhöhung zu verursachen scheint, als auch im arteriellen Schenkel durch eine Verminderung des CRAE, beispielsweise durch arterielle Hypertonie, bedingt sein. Als Zusammenfassung erklärten die Autoren, dass AVR-Werte immer kritisch gesehen werden müssten. AVR-Werte enthielten immer die Gefahr, dass Informationen des CRVE und CRAE verloren gehen könnten. Es wurden weitere Studien empfohlen, um diese Problematik genauer zu untersuchen⁸⁴.

Ikram et al. zeigten in der Rotterdam Study¹³, dass erhöhte venöse Durchmesser mit erhöhten Leukozyten, höherem Serum-Cholesterin, hoher hip-to-waist-ratio und Rauchen assoziiert waren, wohingegen niedrige arterielle Durchmesser mit erhöhter Intima-Media-Dicke der Arteria carotis und erhöhtem Blutdruck assoziiert waren. Daraus

folgerten die Autoren, dass das AVR nicht alleine von der arteriellen Verengung abhängt, und dass venöse retinale Gefäßdurchmesser eine entscheidende Rolle spielen könnten. Sie empfahlen, das Augenmerk auch auf das CRAE und das CRVE zu legen, da das AVR, für sich alleine, offensichtlich nicht ausreichend ist, um die komplette vaskuläre Situation angemessen zu beschreiben. Insgesamt müsse auch die Rolle der Venen deutlich umfassender untersucht werden¹³.

Es bleibt festzuhalten, dass es sich wahrscheinlich als ungenügend erweist, das AVR als einzigen Parameter zu bestimmen. Vorteile des AVR sind seine Unabhängigkeit von Refraktion, die Unabhängigkeit von einer bestimmten Einheit und die einfache klinische Aussagekraft. Mit Hilfe der in dieser Arbeit erstellten Nomogramme kann ein pathologischer AVR-Wert relativ einfach abgelesen und eine entsprechende diagnostische Aussage getroffen werden. Die AVR-Interpretation muss hierbei immer in Bezug zu dem CRAE und dem CRVE der Kohorte oder, bei klinischer Anwendung, in Bezug zu dem jeweiligen Patienten gesetzt werden, damit alle Pathologien sicher erkannt werden können. Würde man ein normales AVR als gesund definieren, könnte es passieren, dass man ein gleichermaßen verändertes CRAE und CRVE übersieht. Der AVR Wert eignet sich demzufolge eher zum groben Screening. Zur genaueren Quantifizierung der retinalen Veränderungen ist allerdings die Betrachtung aller Parameter (CRAE / CRVE / AVR) nötig, obwohl diese dann wieder abhängig von der Refraktion sein können.

Zu diesem Zweck sind in der vorliegenden Arbeit ebenfalls Nomogramme der CRAE- und CRVE-Werte angefertigt worden. Zusammen mit der klinischen Bewertung sollte die Einschätzung der retinalen Parameter dann eine Aussagekraft entwickeln. Ob dies beim einzelnen Patienten zu einer verbesserten Erkennung kardiovaskulärer Risikofaktoren führt, müssen weiterführende klinische Studien zeigen.

4.4 Sinnvolle weiterführende Untersuchungen

4.4.1 Weiterführende Untersuchungen der Methodik

Wie sich in dieser Untersuchung und in vielen verschiedenen Studien vorher gezeigt hat, ist die Auswertung der Fundusbilder untersucherabhängig. Auch wenn sich ein guter ICC und eine geringe Standardabweichung gezeigt haben, ist bei jeder Auswertung eine Inter-/ Intraobserver-Variabilität möglich. Patton et al. wiesen in ihrem Review darauf hin, dass es sicherlich in Zukunft sinnvoll wäre, komplett automatische Methoden zu entwickeln, um den Durchmesser retinaler Gefäße zu bestimmen⁸⁵. Li et al. zeigten 2005, dass eine vollautomatische Messung möglich sei, da die Fehlerquote im einstelligen Prozentbereich lag⁶⁶. Tramontan et al. veröffentlichten eine Untersuchung mit vollautomatischer Messung bei 20 Patienten, bei der ein hoher finaler Korrelationskoeffizient vorlag⁶⁷. Weitere Untersuchungen, besonders in großen Populationen, werden in der Zukunft benötigt, um herauszufinden ob die vollautomatische Messung die Zuverlässigkeit der Messmethode verbessert.

Eine weitere Möglichkeit zur Betrachtung der retinalen Gefäße, die auch schon in der Erprobung ist, ist die dynamische retinale Gefäßanalyse (DVA). Lim et al. berichten in ihrem Review von 2013⁸⁶ darüber. In dieser Untersuchung wurde eine Arterie und eine Vene über ca. 90 Sekunden in vivo beobachtet und dann über einen definierten Zeitraum Flickerlicht ausgesetzt. Es wurde bereits beschrieben, dass endotheliale Dysfunktion und vor allem das reduzierte NO mit dem Flickerlicht, gut untersucht werden können. Beziehungen zu kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus und

Dyslipidämie und Veränderungen in der Antwort auf Flickerlicht konnten ebenfalls nachgewiesen werden. Zusammenfassend könnte die DVA dazu dienen, klinisch stumme endotheliale Dysfunktion aufzudecken, die eine wahrscheinliche Ursache für KHK ist⁸⁶. Ikram et al. hielten die neuen Technologien der dynamischen Gefäßanalyse für wichtig, um die statischen Messungen zu komplettieren und weitere retinale Gefäßveränderungen zu entdecken. Des Weiteren müssten neue statische retinale Gefäßparameter wie der Verzweigungswinkel der Gefäßaufzweigungen und die Gewundenheit der Gefäße berücksichtigt werden, um ein komplettes Gesamtbild zu erzeugen¹⁵. Die Gefäßgeometrie könnte ebenfalls eine entscheidende Rolle spielen und muss daher genauer untersucht werden⁸⁵.

Zur Überprüfung der Methodik der vorliegenden Arbeit könnte man die Intraobserver-Variabilität, die hier aufgrund der umfangreichen Ausgangslage in den anderen Studien nicht untersucht wurde, messen, um weitere Anhaltspunkte für Fehlerquellen bei der AVR-Auswertung zu bestimmen. Mehrere Messungen an einem Bild, EKG-Synchronisation und medikamentöse Mydriasis wären methodische Weiterentwicklungen, die die jetzt schon geringe Messungengenauigkeit noch weiter reduzieren können, um den AVR-Wert klinisch noch aussagekräftiger zu machen.

Der Ausbildungsstand der Untersucher muss ebenfalls berücksichtigt werden. Es werden Richtlinien benötigt, ab welchem Erfahrungsschatz ein einzelner Untersucher qualitativ hochwertige Ergebnisse abliefern kann. Aus den vorliegenden Daten könnte man im weiteren Verlauf ebenfalls den Erfahrungsgewinn des einzelnen Untersuchers betrachten, indem man die Abweichungen der gemeinsam bewerteten Bilder über einen längeren Zeitraum vergleicht.

4.4.2 Weiterführende Untersuchungen im Bereich des AVR

Arterielle Steifigkeit als Maß der Arteriosklerose scheint ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf das AVR zu haben. So konnten Liao et al. 2004 mit den Daten der ARIC-Studie eine Beziehung zwischen vermehrter arterieller Steifigkeit und sinkendem AVR feststellen⁸⁷. Eventuell gelingt es mit diesen Daten, das Verständnis des Zusammenhanges zwischen AVR und Arteriosklerose zu erweitern.

Die Entscheidung, das AVR als primären Parameter bei der retinalen Gefäßanalyse zu nutzen, muss immer wieder kritisch hinterfragt werden. Wie in vielen Teilen dieser Arbeit schon ausgeführt wurde, ist das AVR unabhängig von der Refraktion, dimensionslos und mit den hier erstellten Nomogrammen klinisch relativ einfach zu beurteilen. Als Kritikpunkt bleibt, dass das AVR durch Verschiebungen des CRAE und CRVE verändert werden kann¹³, so dass es notwendig ist, CRAE und CRVE in Zusammenhang mit dem AVR und der klinischen Situation des Patienten zu betrachten. Patton et al. publizierten in ihrem Review, dass das AVR der am meist gemessene Parameter der statischen Gefäßanalyse sei⁸⁵. Zukünftige klinische Untersuchungen müssten zeigen, inwieweit die in dieser Arbeit erstellten Nomogramme für alle drei Parameter dabei helfen können, das AVR, das CRAE und das CRVE sinnvoll einzusetzen. Weiterhin ist es erforderlich, die Rolle der Venen in der Mikrozirkulation genauer zu untersuchen, da es im Verständnis der Pathophysiologie der venösen Veränderungen noch viele Lücken gibt^{13, 29}. In klinischen Untersuchungen, bei denen die Nomogramme zum Einsatz kommen, muss untersucht werden, ob die in dieser Untersuchung gemessene Standardabweichung des Messfehlers in der Praxis tolerierbar ist.

Des Weiteren könnten mit den Daten, die in dieser Arbeit erhoben worden sind, longitudinale Untersuchungen beginnen, da ein gesundes Ausgangskollektiv zur Verfügung steht. Somit kann es gelingen, über mehrere Jahre hinweg die Veränderungen im AVR bei einzelnen, zuvor gesunden Patienten oder in verschiedenen Kohorten zu untersuchen und weitere Erkenntnisse über die AVR-Veränderung, zum Beispiel bei der Entstehung einer arteriellen Hypertonie, zu sammeln. Wie zuvor schon belegt, könnte das AVR eine klinisch noch nicht messbare arterielle Hypertonie frühzeitig demaskieren und so zu einer früheren Behandlung führen. Weiterhin hilft die zu Beginn durchgeführte Medikamentenanamnese eventuell weiter, in longitudinalen Untersuchungen medikamenteninduzierte AVR-Veränderungen zu detektieren.

4.5 Abschließende Wertung

Das Hauptziel dieser Arbeit war die erstmalige Darstellung von alters- und geschlechtsabhängigen Nomogrammen für das AVR, CRAE und CRVE, die in der bisherigen Literatur für eine standardisierte Erwachsenenkohorte fehlten. Deshalb wurden die Daten einer gesunden Subgruppe mit quantiler Regression ausgewertet und Nomogramme erstellt.

Im Bereich der Methodik zeigte sich eine geringe Interobservervariabilität, so dass die in dieser Arbeit verwendeten Daten eine hohe Aussagekraft haben. In weiteren Studien könnte versucht werden, die Aufnahmequalität und die Auswertungsqualität weiter zu steigern, um eine noch geringere Abweichung beim einzelnen Patienten zu erzielen.

Die Vergleiche der retinalen vaskulären Parameter mit den beschriebenen Normdaten zeigt den erwarteten und auch in den großen populationsbasierten Studien zuvor schon nachgewiesenen Unterschied im AVR in den verschiedenen Altersdekaden, beim Geschlecht und in der Unterscheidung zwischen kardiovaskulär kranker und gesunder Subgruppe. Als Limitation ist in diesem Zusammenhang die durch die Methodik der Gefäßanalyse starke Überlappung der Werte zu nennen.

Wie in der Einleitung schon erwähnt sind kardiovaskuläre Erkrankungen Todesursache Nummer eins in Deutschland und Mitteleuropa. Mehr als ein Drittel der Menschen in Deutschland sterben an Erkrankungen des Kreislaufsystems, fast fünf Prozent an den Folgen zu hohen Blutdrucks¹. Die in dieser Arbeit vorgestellten Nomogramme könnten ihren Teil dazu beitragen, die frühe Entdeckung, den Therapieerfolg und die Therapiekontrolle bei einigen kardiovaskulären Risikofaktoren zu verbessern. Weiterführende klinische Studien und der klinische Alltag müssen zeigen, ob die Daten dieser Untersuchung einen Beitrag zur besseren Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen leisten können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

5.1 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit: „Retinale Gefäßanalyse in der Gutenberg-Gesundheitsstudie: Normative Daten einer deutschen Kohorte“ ist die Erstellung populationsbasierter, alters- und geschlechtsabhängiger Nomogramme, da diese bisher in der Literatur fehlen. Weiterhin werden Normdaten wie Alter, Geschlecht sowie die Subgruppen „kardiovaskulär krank / gesund“ mit den retinalen Parametern korreliert und die Methodik der Datenerhebung ausführlich untersucht.

Im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie, einer monozentrischen, populationsbasierten und prospektiven Kohortenstudie, wurden bei 5.007 Probanden verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren untersucht. Des Weiteren wurden von jedem Patienten zwei non-mydratische Fundusaufnahmen angefertigt, von denen dann eine, vorher randomisierte, mithilfe des Bildanalyseprogrammes VesselMap II und dem Static Vessel Analyzer (beides Fa. Imedos, Jena) ausgewertet wurde. Die retinalen Gefäßparameter Zentralarterienäquivalent, Zentralvenenäquivalent und Arterien-Venen-Ratio (CRAE, CRVE und AVR) wurden von zwei Untersuchern bestimmt. Die Interobservervariabilität wurde mittels Reliabilitätsanalysen überprüft. Zur Erstellung der Nomogramme wurden quantile Regressionen durchgeführt.

Durch den Einschluss kardiovaskulär gesunder Probanden in die Studie konnten geschlechts- und altersspezifische Nomogramme für AVR, CRAE und CRVE erstellt werden. Diese zeigten einen Abfall des AVR im Alter, bei Männern steiler als bei Frauen und in der kranken Subgruppe (AVR < 55 Jahre = 0,85; AVR > 55 Jahre = 0,83; AVR Männer = 0,83; AVR Frauen = 0,85; AVR gesund = 0,87; AVR krank = 0,84). Die Vergleichbarkeit zwischen den Untersuchern in Bezug auf die Bewertung der Bildqualität (Kappa = 0,63) war zufriedenstellend und die Interobservervariabilität der AVR-Messung (Interclasskorrelationskoeffizient = 0,89) war gut. Die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem rechten und linken Auge wurden in anderen Studien ebenfalls beschrieben.

Die in dieser Arbeit erstellten populationsbasierten Nomogramme - die in dieser Form in der Literatur bisher nicht vorhanden waren - können die Grundlage für nachfolgende, eher klinisch orientierte Studien zum praktischen Einsatz der gewonnenen Normdaten sein. Die Untersuchung der Methodik lieferte ein zufriedenstellendes Resultat und die Ergebnisse der großen populationsbasierten Studien in Bezug auf Alter und Geschlecht konnten bestätigt werden. Die Rolle der retinalen vaskulären Parameter in der kardiovaskulären Prävention und Therapieüberwachung bedarf weiterer klinischer Studien im Hinblick auf Methodik und praktische Anwendung. Grundsätzlich könnte es mithilfe der Nomogramme und der damit verbundenen Kontrolle der retinalen Parameter möglich sein, klinisch stumme Patienten mit kardiovaskulärem Risikofaktor früher zu demaskieren, eine von Surrogat-Parametern unabhängige, individuelle kardiovaskuläre Risikostratifizierung vorzunehmen und den Therapieverlauf mittels AVR-Kontrolle zu überwachen. Dabei ist die individuelle Anwendung der in den großen Studien gewonnenen Erkenntnisse auf den einzelnen Patienten von entscheidender Bedeutung.

5.2 Summary

The aim of “Retinal vessel analysis in the Gutenberg health study – Normative data from a German cohort” is the creation of population-based, age- and gender-dependent nomograms; the latter have not been published so far. Furthermore, standard data such as age, gender, and the subgroups “cardiovascular disease / healthy” will be correlated with retinal parameters. The method of data collection will be investigated in detail.

In the Gutenberg health study, which is a population-based, single-center prospective cohort study, a variety of cardiovascular risk factors were investigated in 5007 probands. Two non-mydratic fundus images were obtained from each patient. The images were randomized and one of them was evaluated with the aid of the image analysis program VesselMap II and the Static Vessel Analyzer (both Imedos Company, Jena). Retinal vessel parameters, such as the central retinal artery equivalent, the central retinal vein equivalent, and the artery-vein ratio (CRAE, CRVE and AVR) were determined by two investigators. Inter-observer variability was tested by performing reliability analyses. Quantile regressions were performed to produce the nomograms.

The inclusion of probands in healthy cardiovascular condition permitted the creation of gender- and age-specific nomograms for AVR, CRAE and CRVE. These revealed a drop in AVR with age, which was more pronounced in men than in women, as well as in the subgroup of diseased individuals (AVR < 55 years 0.85; AVR > 55 years 0.83; AVR men 0.83; AVR women 0.85; AVR healthy 0.87; AVR diseased 0.84). The investigators' evaluation of image quality (kappa 0.63) was comparable and satisfactory, and the inter-observer variability of the AVR measurement (inter-class correlation coefficient 0.89) was favorable. Statistically significant differences between the right and the left eye have also been reported in other studies.

The population-based nomograms created for the present study – which have not been published so far in this form – may serve as a basis for subsequent clinically oriented studies on the application of the collected standard data. The investigation of the method yielded a satisfactory outcome and the results of large population-based studies were confirmed in respect of age and gender. The role of retinal vessel parameters in the prevention of cardiovascular disease and therapy monitoring must be investigated in future clinical trials in respect of method and practical application. Basically, with the aid of the nomograms and the accompanying control of retinal parameters, it might be possible to detect clinically mute patients with a cardiovascular risk factor early, perform an individual cardiovascular risk stratification independent of surrogate parameters, and monitor the course of therapy on the basis of AVR. Transferring the conclusions drawn from large studies to the individual patient will be a crucial aspect of these studies.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Statistisches Bundesamt: Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung. 2014.
2. Statistisches Bundesamt: Krankheitskosten. 2008.
3. Wittchen, HU, Glaesmer, H, Marz, W, Stalla, G, Lehnert, H, Zeiher, AM, Silber, S, Koch, U, Bohler, S, Pittrow, D, Ruf, G: Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates--the DETECT program. *Current medical research and opinion*, 21: 619-630, 2005.
4. Herold, G: *Innere Medizin : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis ; eine vorlesungsorientierte Darstellung / Gerd Herold*, Köln : G. Herold, 2010.
5. Parr, JC: Hypertensive generalised narrowing of retinal arteries. *Transactions of the Ophthalmological Society of New Zealand*, 26: 55-60, 1974.
6. Parr, JC, Spears, GF: General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *American journal of ophthalmology*, 77: 472-477, 1974.
7. Parr, JC, Spears, GF: Mathematic relationships between the width of a retinal artery and the widths of its branches. *American journal of ophthalmology*, 77: 478-483, 1974.
8. Hubbard, LD, Brothers, RJ, King, WN, Clegg, LX, Klein, R, Cooper, LS, Sharrett, AR, Davis, MD, Cai, J: Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*, 106: 2269-2280, 1999.
9. Wong, TY, Klein, R, Sharrett, AR, Schmidt, MI, Pankow, JS, Couper, DJ, Klein, BE, Hubbard, LD, Duncan, BB: Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 287: 2528-2533, 2002.
10. McGeechan, K, Liew, G, Macaskill, P, Irwig, L, Klein, R, Sharrett, AR, Klein, BE, Wang, JJ, Chambless, LE, Wong, TY: Risk prediction of coronary heart disease based on retinal vascular caliber (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *The American journal of cardiology*, 102: 58-63, 2008.
11. Wang, JJ, Mitchell, P, Leung, H, Rochtchina, E, Wong, TY, Klein, R: Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension*, 42: 534-541, 2003.
12. Wong, TY, Shankar, A, Klein, R, Klein, BE, Hubbard, LD: Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ (Clinical research ed)*, 329: 79, 2004.
13. Ikram, MK, de Jong, FJ, Vingerling, JR, Witteman, JC, Hofman, A, Breteler, MM, de Jong, PT: Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 45: 2129-2134, 2004.
14. Michelson, G, Groh, M, Groh, MJ, Baleanu, D, Harazny, J, Horstmann, R, Kolominsky-Rabas, P: [Telemedical-supported screening of retinal vessels ("talking eyes")]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 222: 319-325, 2005.
15. Ikram, MK, Ong, YT, Cheung, CY, Wong, TY: Retinal vascular caliber measurements: clinical significance, current knowledge and future perspectives. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie*

- International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*, 229: 125-136, 2013.
16. Kawasaki, R, Cheung, N, Wang, JJ, Klein, R, Klein, BE, Cotch, MF, Sharrett, AR, Shea, S, Islam, FA, Wong, TY: Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of hypertension*, 27: 2386-2393, 2009.
 17. Ikram, MK, Wittelman, JC, Vingerling, JR, Breteler, MM, Hofman, A, de Jong, PT: Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension*, 47: 189-194, 2006.
 18. Wong, TY, Klein, R, Sharrett, AR, Duncan, BB, Couper, DJ, Klein, BE, Hubbard, LD, Nieto, FJ: Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Annals of internal medicine*, 140: 248-255, 2004.
 19. Smith, W, Wang, JJ, Wong, TY, Rochtchina, E, Klein, R, Leeder, SR, Mitchell, P: Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension*, 44: 442-447, 2004.
 20. Assmann, G, Cullen, P, Schulte, H: Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*, 105: 310-315, 2002.
 21. D'Agostino, RB, Sr., Vasan, RS, Pencina, MJ, Wolf, PA, Cobain, M, Massaro, JM, Kannel, WB: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 117: 743-753, 2008.
 22. Mirshahi, A, Ponto, KA, Höhn, R, Wild, PS, Pfeiffer, N: Ophthalmologische Aspekte der Gutenberg Gesundheitsstudie. *Der Ophthalmologe*, 110: 210-217, 2013.
 23. Grehn, F: Netzhaut. In: *Augenheilkunde*. Springer Berlin Heidelberg, 2012.
 24. Sadler, TW: *Medizinische Embryologie : die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen / Thomas W. Sadler. Begr. von Jan Langman. Dt. Übers. von Ulrich Drews*, Stuttgart ; New York, NY : Thieme, 2008.
 25. Schiebler, TH: *Anatomie*, Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 2004.
 26. Assmann, G, Schulte, H, Cullen, P: New and classical risk factors--the Munster heart study (PROCAM). *European journal of medical research*, 2: 237-242, 1997.
 27. Bergert, B, Clarius, Ehrenthal, Feßler, Gross, Hintze, Hüttner, Kluthe, Liesenfeld, Luther, Seffrin, Vetter, Popert, Ludt, Schubert: Hausärztliche Leitlinie Kardiovaskuläre Prävention. 2011.
 28. Rouse, A, Adab, P: Is population coronary heart disease risk screening justified? A discussion of the National Service Framework for coronary heart disease (Standard 4). *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*, 51: 834-837, 2001.
 29. Sun, C, Wang, JJ, Mackey, DA, Wong, TY: Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Survey of ophthalmology*, 54: 74-95, 2009.
 30. Sharrett, AR, Hubbard, LD, Cooper, LS, Sorlie, PD, Brothers, RJ, Nieto, FJ, Pinsky, JL, Klein, R: Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American journal of epidemiology*, 150: 263-270, 1999.
 31. Tikellis, G, Arnett, DK, Skelton, TN, Taylor, HW, Klein, R, Couper, DJ, Richey Sharrett, A, Yin Wong, T: Retinal arteriolar narrowing and left ventricular hypertrophy in African Americans. the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American journal of hypertension*, 21: 352-359, 2008.

32. Myers, CE, Klein, R, Knudtson, MD, Lee, KE, Gangnon, R, Wong, TY, Klein, BE: Determinants of retinal venular diameter: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 119: 2563-2571, 2012.
33. Klein, R, Myers, CE, Knudtson, MD, Lee, KE, Gangnon, R, Wong, TY, Klein, BE: Relationship of blood pressure and other factors to serial retinal arteriolar diameter measurements over time: the beaver dam eye study. *Archives of ophthalmology*, 130: 1019-1027, 2012.
34. Wong, TY, Hubbard, LD, Klein, R, Marino, EK, Kronmal, R, Sharrett, AR, Siscovick, DS, Burke, G, Tielsch, JM: Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *The British journal of ophthalmology*, 86: 1007-1013, 2002.
35. Ikram, MK, de Jong, FJ, Bos, MJ, Vingerling, JR, Hofman, A, Koudstaal, PJ, de Jong, PT, Breteler, MM: Retinal vessel diameters and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Neurology*, 66: 1339-1343, 2006.
36. Wong, TY, Islam, FM, Klein, R, Klein, BE, Cotch, MF, Castro, C, Sharrett, AR, Shahar, E: Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Investigative ophthalmology & visual science*, 47: 2341-2350, 2006.
37. Sun, C, Liew, G, Wang, JJ, Mitchell, P, Saw, SM, Aung, T, Tai, ES, Wong, TY: Retinal vascular caliber, blood pressure, and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 49: 1784-1790, 2008.
38. Wang, JJ, Liew, G, Klein, R, Rochtchina, E, Knudtson, MD, Klein, BE, Wong, TY, Burlutsky, G, Mitchell, P: Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *European heart journal*, 28: 1984-1992, 2007.
39. Howard, KP, Klein, BE, Dreyer, JO, Danforth, LG, Klein, R: Cross-sectional associations of medication and supplement use with retinal vascular diameter in the Beaver Dam Eye Study. *JAMA ophthalmology*, 132: 23-31, 2014.
40. Chew, SK, Taouk, Y, Xie, J, Nicolaou, TE, Wang, JJ, Wong, TY, Lamoureux, EL: The relationship of retinal vessel caliber with erectile dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54: 7234-7239, 2013.
41. Torres, FS, Fuchs, SC, Maestri, MK, Fuchs, FD, Oliveira, MM, Moreira, LB, Gus, M: Association between carotid intima-media thickness and retinal arteriolar and venular diameter in patients with hypertension: a cross-sectional study. *Atherosclerosis*, 229: 134-138, 2013.
42. Huang, QX, Zhu, PL, Huang, F, Lin, F, Gao, ZH, Chen, FL, Huang, JG: [The relationship between association of microalbuminuria and retinal vessel diameter in population with essential hypertension]. *Zhonghua nei ke za zhi*, 52: 309-312, 2013.
43. Garcia-Ortiz, L, Recio-Rodriguez, JI, Agudo-Conde, C, Patino-Alonso, MC, Rodriguez-Sanchez, E, Maderuelo-Fernandez, JA, Gomez-Marcos, MA: The role of retinal vessels caliber as a marker of vascular aging in large arteries. *Journal of hypertension*, 33: 818-826; discussion 826, 2015.
44. Welikala, RA, Fraz, MM, Hayat, S, Rudnicka, AR, Foster, PJ, Whincup, PH, Owen, CG, Strachan, DP, Barman, SA: Automated retinal vessel recognition and measurements on large datasets. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference*, 2015: 5239-5242, 2015.

45. Klein, R, Klein, BE, Moss, SE, Wong, TY, Hubbard, L, Cruickshanks, KJ, Palta, M: Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVIII. *Ophthalmology*, 110: 2118-2125, 2003.
46. Wong, TY, Klein, R, Klein, BE, Meuer, SM, Hubbard, LD: Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44: 4644-4650, 2003.
47. Leung, H, Wang, JJ, Rochtchina, E, Tan, AG, Wong, TY, Klein, R, Hubbard, LD, Mitchell, P: Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44: 2900-2904, 2003.
48. Wild, PS, Zeller, T, Beutel, M, Blettner, M, Dugi, KA, Lackner, KJ, Pfeiffer, N, Munzel, T, Blankenberg, S: [The Gutenberg Health Study]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 55: 824-829, 2012.
49. Hausen, Gz: Augenmedizinische Untersuchung, SOP 2.14, Version 0,1. In: GUTENBERG GESUNDHEITSSTUDIE (Ed.), PREVENT-it, Zentrum für kardiovaskuläre Prävention, 2006.
50. GmbH, Imedos Systems UG: Gebrauchsanweisung VesselMap 2, Version 3.02. 2006.
51. Saleh, vK, Saleh, K: Erweiterung eines Gefäßmodells zur Validierung von Gefäßmessalgorithmen in der Retina sowie theoretische und experimentelle Untersuchungen zu Messfehlerquellen der Gefäßanalyse. Ilmenau, Univ.-Verl. Ilmenau, 2009.
52. Garhöfer, G, Vilser, W: Measurement of Retinal Vessel Diameters. In: *Ocular Blood Flow*. edited by SCHMETTERER, L., KIEL, J., Springer Berlin Heidelberg, 2012, pp 101-122.
53. Klatte, T: Nomogramme, Nomogramme, Nomogramme- Was muss ich wissen? *Journal für Urologie und Urogynäkologie*, 19, Sonderheft 4: 16-18, 2012.
54. Koenker, RW: Quantile Regression. *Cambridge U Press*, 2005.
55. Rochtchina, E, Wang, JJ, Taylor, B, Wong, TY, Mitchell, P: Ethnic variability in retinal vessel caliber: a potential source of measurement error from ocular pigmentation?--the Sydney Childhood Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 49: 1362-1366, 2008.
56. Schuster, AK, Fischer, JE, Vossmerbaeumer, U: Semi-automated retinal vessel analysis in nonmydriatic fundus photography. *Acta ophthalmologica*, 92: e42-49, 2014.
57. Wong, TY, Klein, R, Sharrett, AR, Duncan, BB, Couper, DJ, Tielsch, JM, Klein, BE, Hubbard, LD: Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 287: 1153-1159, 2002.
58. Klein, R, Klein, BE, Moss, SE, Wong, TY, Hubbard, L, Cruickshanks, KJ, Palta, M: The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy: XIX: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Archives of ophthalmology*, 122: 76-83, 2004.
59. Couper, DJ, Klein, R, Hubbard, LD, Wong, TY, Sorlie, PD, Cooper, LS, Brothers, RJ, Nieto, FJ: Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American journal of ophthalmology*, 133: 78-88, 2002.

60. Sherry, LM, Wang, JJ, Rochtchina, E, Wong, T, Klein, R, Hubbard, L, Mitchell, P: Reliability of computer-assisted retinal vessel measurement in a population. *Clinical & experimental ophthalmology*, 30: 179-182, 2002.
61. Sasongko, MB, Hodgson, LA, Wong, TY, Kawasaki, R, Cheung, CY, Hsu, W, Lee, ML, Lau, PQ, Mitchell, P, Wang, JJ: Correlation and reproducibility of retinal vascular geometric measurements for stereoscopic retinal images of the same eyes. *Ophthalmic epidemiology*, 19: 322-327, 2012.
62. Leung, H, Wang, JJ, Rochtchina, E, Tan, AG, Wong, TY, Hubbard, LD, Klein, R, Mitchell, P: Computer-assisted retinal vessel measurement in an older population: correlation between right and left eyes. *Clinical & experimental ophthalmology*, 31: 326-330, 2003.
63. Wong, TY, Knudtson, MD, Klein, R, Klein, BE, Meuer, SM, Hubbard, LD: Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*, 111: 1183-1190, 2004.
64. Newsom, RS, Sullivan, PM, Rassam, SM, Jagoe, R, Kohner, EM: Retinal vessel measurement: comparison between observer and computer driven methods. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 230: 221-225, 1992.
65. Nagel, E, Munch, K, Vilser, W: [Measurement of the diameter of segments of retinal branch vessels in digital fundus images - An experimental study of the method and reproducibility]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 218: 616-620, 2001.
66. Li, H, Hsu, W, Lee, ML, Wong, TY: Automatic grading of retinal vessel caliber. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 52: 1352-1355, 2005.
67. Tramontan, L, Grisan, E, Ruggeri, A: An improved system for the automatic estimation of the Arteriolar-to-Venular diameter Ratio (AVR) in retinal images. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference*, 2008: 3550-3553, 2008.
68. Neubauer, AS, Rothschild, A, Ulbig, MW, Blum, M: Digital fundus image grading with the non-mydratic Visucam(PRO NM) versus the FF450(plus) camera in diabetic retinopathy. *Acta ophthalmologica*, 86: 177-182, 2008.
69. Baeza, M, Orozco-Beltran, D, Gil-Guillen, VF, Pedrera, V, Ribera, MC, Pertusa, S, Merino, J: Screening for sight threatening diabetic retinopathy using non-mydratic retinal camera in a primary care setting: to dilate or not to dilate? *International journal of clinical practice*, 63: 433-438, 2009.
70. Nagel, E, Vilser, W, Fink, A, Riemer, T: [Static vessel analysis in nonmydratic and mydratic images]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 224: 411-416, 2007.
71. Wong, TY, Klein, R, Sharrett, AR, Manolio, TA, Hubbard, LD, Marino, EK, Kuller, L, Burke, G, Tracy, RP, Polak, JF, Gottdiener, JS, Siscovick, DS: The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology*, 110: 658-666, 2003.
72. Chen, HC, Patel, V, Wiek, J, Rassam, SM, Kohner, EM: Vessel diameter changes during the cardiac cycle. *Eye (London, England)*, 8 (Pt 1): 97-103, 1994.
73. Knudtson, MD, Klein, BE, Klein, R, Wong, TY, Hubbard, LD, Lee, KE, Meuer, SM, Bulla, CP: Variation associated with measurement of retinal vessel diameters at

- different points in the pulse cycle. *The British journal of ophthalmology*, 88: 57-61, 2004.
74. Pache, M, Nagel, E, Flammer, J: [Reproducibility of measurements with the retinal vessel analyzer under optimal conditions]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 219: 523-527, 2002.
75. McCanna, CD, Myers, CE, Lee, M, Danforth, LG, Moore, EL, Meuer, SM, Klein, R, Klein, BE: Variability of measurement of retinal vessel diameters. *Ophthalmic epidemiology*, 20: 392-401, 2013.
76. Wong, TY, Wang, JJ, Rochtchina, E, Klein, R, Mitchell, P: Does refractive error influence the association of blood pressure and retinal vessel diameters? The Blue Mountains Eye Study. *American journal of ophthalmology*, 137: 1050-1055, 2004.
77. Joachim, N, Rochtchina, E, Tan, AG, Hong, T, Mitchell, P, Wang, JJ: Right and left correlation of retinal vessel caliber measurements in anisometric children: effect of refractive error. *Investigative ophthalmology & visual science*, 53: 5227-5230, 2012.
78. Lim, LS, Cheung, CY, Lin, X, Mitchell, P, Wong, TY, Mei-Saw, S: Influence of refractive error and axial length on retinal vessel geometric characteristics. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52: 669-678, 2011.
79. Viera, AJ, Garrett, JM: Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Family medicine*, 37: 360-363, 2005.
80. Lanigan, LP, Clark, CV, Hill, DW: Retinal circulation responses to systemic autonomic nerve stimulation. *Eye (London, England)*, 2 (Pt 4): 412-417, 1988.
81. Maberley, D, Morris, A, Hay, D, Chang, A, Hall, L, Mandava, N: A comparison of digital retinal image quality among photographers with different levels of training using a non-mydratic fundus camera. *Ophthalmic epidemiology*, 11: 191-197, 2004.
82. Wainwright, A, Liew, G, Burlutsky, G, Rochtchina, E, Zhang, YP, Hsu, W, Lee, JM, Wong, TY, Mitchell, P, Wang, JJ: Effect of image quality, color, and format on the measurement of retinal vascular fractal dimension. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51: 5525-5529, 2010.
83. Wichmann, HE, Kaaks, R, Hoffmann, W, Jöckel, KH, Greiser, KH, Linseisen, J: Die Nationale Kohorte. *Bundesgesundheitsbl*, 55: 781-789, 2012.
84. Liew, G, Sharrett, AR, Kronmal, R, Klein, R, Wong, TY, Mitchell, P, Kifley, A, Wang, JJ: Measurement of retinal vascular caliber: issues and alternatives to using the arteriole to venule ratio. *Investigative ophthalmology & visual science*, 48: 52-57, 2007.
85. Patton, N, Aslam, TM, MacGillivray, T, Deary, IJ, Dhillon, B, Eikelboom, RH, Yogesan, K, Constable, IJ: Retinal image analysis: concepts, applications and potential. *Progress in retinal and eye research*, 25: 99-127, 2006.
86. Lim, M, Sasongko, MB, Ikram, MK, Lamoureux, E, Wang, JJ, Wong, TY, Cheung, CY: Systemic associations of dynamic retinal vessel analysis: a review of current literature. *Microcirculation (New York, NY : 1994)*, 20: 257-268, 2013.
87. Liao, D, Wong, TY, Klein, R, Jones, D, Hubbard, L, Sharrett, AR: Relationship between carotid artery stiffness and retinal arteriolar narrowing in healthy middle-aged persons. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 35: 837-842, 2004.

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Werner, David John
Geburtsdatum: 19.03.1983
Geburtsort: Mainz
Familienstand: Verheiratet
Vater: Horst Werner
Mutter: Konstanze Werner (geb. Rohde)

SCHULISCHER WERDEGANG

1989 – 1993 Grund- und Hauptschule Budenheim
1993 - 2002 Integrierte Gesamtschule Mainz-Bretzenheim, Allgemeine Hochschulreife am 15.03.2002, Note: 2,7

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

SS03-WS 03/04 Studium der Geschichte und der Politikwissenschaften an der JGU Mainz
WS07/08-SS 09 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
15.09.2009 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: 2,5
WS 09/10 – 12/2013 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
21.11.2013 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note: 2,5

8 DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. Alireza Mirshahi danke ich für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Herrn Dr. med. René Höhn und Frau Dr.med. Katharina Ponto danke ich für die Hilfe und Betreuung in manchmal schwierigen Zeiten.

Frau Dr. Irene Schmidtmann, Frau Dr. rer. nat. Laubert-Reh und Herrn Dipl.-Math. Andreas Schulz danke ich für die Betreuung in statistischen Fragen.

Frau Dr. med. Christina Butsch danke ich für den wertvollen Kontakt zu Beginn meiner Promotion.

Linn Wiedemer danke ich für den ständigen kommunikativen und kritischen Austausch.

Thomas Buchal danke ich für die spannenden und hilfreichen Kommentare zu meiner Dissertation, insbesondere in der Anfangsphase. Daniela Abt und Sujata Wagner danke ich für die Unterstützung bei der Übersetzung.

Meinen Eltern Horst und Konstanze Werner danke ich für alles was sie für mich getan haben und für viele kritische Korrekturvorschläge.

Vera Martens danke ich für jede Sekunde persönlicher Unterstützung während meines Studiums, während meiner Dissertation und in unserer gesamten gemeinsamen Zeit.