



**Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg Medizinische Fakultät
Mannheim Dissertations-Kurzfassung**

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

Autor: David John Werner
Institut / Klinik: Augenklinik Dardenne Bad Godesberg
Doktorvater: Prof. Dr. A. Mirshahi

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.

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.