Aus der Augenklinik und Poliklinik

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. A. Kampik

Statische retinale Gefäßanalyse:
Evaluation von neuen Indizes und Effekt von Blutdruckanstieg bei jungen Normalprobanden

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ulrike Lüdtke

aus Ulm

München 2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. A. Neubauer
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. John Davis
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. M. Kernt
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	30. April 2009

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 3
Abkürzungsverzeichnis 6
1 Problemstellung 10
2 Einleitung 12
2.1 Hypertonie 12
2.1.1 Epidemiologie und Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit 12
2.1.2 Definition von Hypertonie 12
2.1.3 Risiko für blutdruckassoziierte Erkrankungen 13
2.2 Systemische Hypertonie und Auge 15
2.2.1 Homologie Auge und Gehirn 15
2.2.2 Pathologische Veränderungen am Auge durch Hypertension 15
2.2.3 Klassifikationen zur hypertensiven Retinopathie 16
3 Material und Methoden 18
3.1 Probanden 18
3.1.1 Junge Normalprobanden 18
3.1.1.1 Auswahl der Probanden 18
3.1.1.2 Ablauf der Untersuchung 18
3.1.1.3 Blutdruckmessung 19
3.1.1.4 Venöse Blutanalysewerte 20
3.1.1.5 Risikofaktoren 20
3.1.2 Hypertensive, ältere Probanden aus bestehendem Datenkollektiv 21
3.2 Physische Belastung und Blutdruckanstieg 21
3.3 Messung 21
3.3.1 Der Retinal Thickness Analyzer 21
3.3.2 Aufnahme der Fundusbilder 22
3.4 Auswertung 22
3.4.1 Statistische Auswertung 22

3.4.2 Softwareauswertung der Fundusbilder 23
3.4.3 Halbautomatische Messung des Verhältnisses der arterio-venösen Gefäßdurchmesser 24
3.4.4 Neue Indizes 24
3.4.4.1 Verwendete allgemeine statistische Formeln 25
3.4.4.2 Definition der Gefäßindizes 26
3.4.4.3 Leuchtdichtenberechnung 27
3.4.4.4 Irregularitäten der Leuchtdichte 27
4 Ergebnisse 29
4.1 Probanden (Junge Normalprobanden) 29
4.1.1 Allgemeine Daten (Alter, Geschlecht, Anamnese) 29
4.1.2 Medikamente 29
4.1.3 Sport, Refraktion und BMI 30
4.1.4 Blutdruck 30
4.1.5 Blutwerte 31
4.1.6 Neue Indizes der retinalen Gefäße 31
4.1.7 Raucheranamnese 32
4.2 Probanden nach Belastung und Blutdruckanstieg 33
4.2.1 Allgemeine Daten 33
4.2.2 Ruheblutdruckwerte und Blutdruckwerte nach Belastung im Vergleich 33
4.2.3 Vergleich der mittleren Blutdruckwerte in Ruhe und nach Belastung ... 35
4.2.4 Blutwerte der Probanden, die physisch belastet wurden 37
4.2.5 AV-Ratio und neue Indizes nach Belastung 37
4.2.6 Korrelationsanalyse 41
4.3 Analyse Risikofaktor Rauchen 42
4.3.1 Rauchergruppe 42
4.3.1.1 Allgemeine Daten 42
4.3.1.2 Sport, Refraktion und BMI 42
4.3.1.3 Blutdruck 43
4.3.1.4 Blutwerte 43
4.3.1.5 Neue Indizes 44

4.3.2 Nichtrauchergruppe ... 46
4.3.2.1 Allgemeindaten ... 46
4.3.2.2 Sport, Refraktion und BMI ... 46
4.3.2.3 Ruheblutdruck - und erhöhte Blutdruckwerte ... 46
4.3.2.4 Blutwerte ... 47
4.3.2.5 Neue Indizes in Ruhe ... 47
4.3.2.6 Neue Indizes nach Belastung und Blutdruckanstieg ... 47
4.4 Älteres Probandenkollektiv ... 54
4.4.1 Blutdruckwerte für ältere hypertone Probanden ... 54
4.4.2 Neue Indizes für hypertone Probanden ... 54
5 Diskussion ... 58
5.1 Methoden ... 58
5.2 AV-Ratio versus absolute Werte ... 59
5.3 Aufnahmemodalitäten ... 61
5.4 Neue Indizes ... 62
5.5 Risikofaktor Rauchen ... 62
6 Zusammenfassung ... 64
Literatur ... 66
Abbildungsverzeichnis ... 71
Tabellenverzeichnis ... 72
Anhang ... 75
Danksagung ... 81
Lebenslauf ... 82

Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie
AD	arterieller Durchmesser
AD_e	Arteriendurchmesser nach Belastung
ALB	Albumin
ALI	Irregularität der Arterienleuchtdichte *(Artery Luminance Irregularity)*
AMNL	Minimum der relativen Arterienleuchtdichtenirregularität *(Artery Minimum Relative Luminance)*
AMNT	Minimum der relativen Arteriendicke *(Artery Minimum Relative Thickness)*
AMXL	Maximum der relativen Arterienleuchtdichtenirregularität *(Artery Maximum Relative Luminance)*
AMXT	Maximum der relativen Arteriendicke *(Artery Maximum Relative Thickness)*
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
ATI	Irregularität der Arteriendicke *(Artery Thickness Irregularity)*
aVA_e	absolute Verengung der Arterien bei erhöhtem Blutdruck
AVR	arterio-venöse-Ratio
BMI	Bodymass-Index
BP	Blutdruck *(Blood Pressure)*
BPd	diastolischer Blutdruck *(diastolic Blood Pressure)*
BPd_e	erhöhter diastolischer Blutdruck *(elevated diastolic Blood Pressure)*
BPm	mittlerer arterieller Blutdruck *(mean Blood Pressure)*
BPm_e	erhöhter mittlerer arterieller Blutdruck *(elevated mean Blood Pressure)*
BPs	systolischer Blutdruck *(Blood Pressure systolic)*
BPs_e	erhöhter systolischer Blutdruck *(elevated systolic Blood Pressure)*
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise
CC	Korrelationskoeffizient *(correlation coefficient)*

CHOL	Cholesterin
CRVE	Zentrale retinale Venen Äquivalent *(Central Retinal Vein Equivalent)*
CRAE	Zentrale retinale Arterien Äquivalent *(Central Retinal Artery Equivalent)*
e	erhöht *(elevated)*
EOS	Endorganschäden
ESH	European Society of Hypertension
FBEK	Folge- und Begleiterkrankungen
GLI	Irregularität der generellen Gefäßleuchtdichte *(General Luminance Irregularity)*
GTI	generelle Dickenirregularität der Gefäße *(General Thickness Irregularity)*
h	hyperton
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
HDL	High density lipoprotein
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient
IQR	Interquartilabstand *(Interquartile Range)*
KREA	Kreatinin
KS-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test
L	Leuchtdichte
LDL	Low Density Lipoprotein
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
Max	Maximum
MCH	mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
$MCHC_e$	mittlere erhöhte korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
miBPm	mittlere Zunahme des mittleren arteriellen Blutdrucks *(mean increase of mean Blood Pressure)*
Min	Minimum

MW	Mittelwert
MWT	Mann-Whitney-Test
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N	Anzahl
Ns	Nichtraucher *(Nonsmoker)*
NVT	Normalverteilungs-Test
PLT	Thrombozyten *(Platelets)*
Pm	mittlerer Ruhepuls
Pm_e	erhöhter mittlerer Puls
PY	PackYears
$RAVR_e$	Reduktion von AVR nach Blutdruckerhöhung
RBC	Rote Blutkörperchen (Erythrozyten)
rel.	relativ
Rf	Risikofaktoren
rKA_e	relative Konstriktion der Arterien bei erhöhtem Blutdruck
RR	Blutdruck
RTA	Retinal Thickness Analyzer
S	Raucher *(smoker)*
SD	Standardabweichung (*standard deviation*)
SRÄ	Sphärisches Refraktions-Äquivalent
SPECT	Single Photon Emissions Computertomographie
SSpW	Stunden Sport pro Woche
TC	Triglyceride
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
V	Vene
VD	venöser Durchmesser *(Vein Diameter)*
VD_e	Venendurchmesser nach Belastung
Vg.	Verengung
Vgl.	Vergleiche
VLI	Irregularität der Venenleuchtdichte *(Vein Luminance Irregularity)*

VMNL	Minimum der relativen Venenleuchtdichtenirregularität *(Vein Minimum Relative Luminance)*
VMNT	Minimum der relativen Venendicke *(Vein Minimum Relative Thickness)*
VMXL	Maximum der relativen Venenleuchtdichtenirregularität *(Vein Maximum Relative Luminance)*
VMXT	Maximum der relativen Venendicke *(Vein Maximum Relative Thickness)*
VTI	Irregularität der Venendicke *(Vein Thickness Irregularity)*
W	Dicke
WBC	Weiße Blutkörperchen (Leukozyten)
WHO	World Health Organisation
WT	Wilcoxon-Test
X_e	Alle Werte nach Belastung

1 Problemstellung

Jedes Jahr versterben in Deutschland ca. 350 000 Menschen an Herz-Kreislauf-bedingten Krankheiten, was etwa jedem zweiten Sterbefall entspricht. (Statistisches Bundesamt 2007). Vor allem die arterielle Hypertonie mit ihren Folgeerkrankungen wie Schlaganfall, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und peripher arterielle Verschlusskrankheit stehen hierbei an vorderster Stelle und sind von großer sozialmedizinischer Bedeutung.

Die bestehenden internistischen Risiko-Abschätzungen, wie sie beispielsweise aus den Daten der Framingham-Heart-Studie bekannt sind, liefern gut validierte Erkenntnisse, die jedoch im Sinne von abstrakten Risiken für den einzelnen Patienten schwer einsehbar sind. Die Netzhautgefäße bieten einen möglichen attraktiven Ansatz zur individuellen Ergänzung der Risikostratifizierung, da sie aufgrund ihrer Lokalisation leicht zugänglich sind und nichtinvasiv untersucht werden können. Mit den Ergebnissen und Erkenntnissen dieser Untersuchung können so Rückschlüsse auf den systemischen Gefäßzustand des Einzelnen gezogen werden. Dies wiederum könnte es ermöglichen, frühzeitig drohende Hypertonie-assoziierte kardiovaskuläre Ereignisse zu erkennen und zu therapieren. Studien wie die Artherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Studie oder die Beaver Dam Eye Studie untersuchten die retinalen Gefäße besonders bei älteren Menschen und konnten einige Risiko-Korrelationen aufzeigen. Da die Gefäße der dort teilnehmenden Probanden bereits aufgrund des Alters und der Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer arteriosklerotisch verändert waren, konnte nur eine mäßige Korrelation der Gefäßreaktionen mit dem Blutdruck gezeigt werden.

Ziel dieser Studie ist es deshalb, zunächst zu prüfen ob, die physiologische Gefäßreaktion auf Blutdruckanstieg bei einem normotonen jungen Probandenkollektiv mittels statischer retinaler Gefäßanalyse prinzipiell gemessen werden kann. Hierzu wurde prospektiv eine halbautomatische Gefäßanalyse am Augenhintergrund bei jungen gesunden Probanden - im Weiteren als Normalprobanden bezeichnet - durchgeführt. Insgesamt 59 Normalprobanden im Alter von 18 bis 30 Jahren wurden eingeschlossen. Neben den üblicherweise eingesetzten Analysewerten wie Gefäßdurchmesser und Verhältnis der Durchmesser zueinander sollten auch neue Parameter untersucht werden. Diese stellen mögliche neue Indizes zur nicht-invasiven Untersuchung des Augenhintergrunds auf Gefäßveränderungen dar. Von den Probanden wurden Vitalparameter, Informationen zum Lebensstil und weitere kardiovaskulär relevante Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Blutwerte und Nikotinabusus erfasst und evaluiert. Die Gefäßdurchmesser des jungen Normalkollektivs wurden mit computerunterstützter Bildanalyse bei Ruheblutdruck gemessen. Bei der Hälfte der Studienteilnehmer erfolgte zusätzlich eine zweite Messung nach physischer Belastung, um den Effekt des Blutdruckanstiegs auf die Gefäße zu untersuchen. Die Auswertung

der Bilder erfolgte computergestützt, wobei neben den bekannten auch neue Parameter errechnet wurden, die von unserer Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der Herstellerfirma des Aufnahmegerätes (Talia Technology, Israel) entwickelt worden waren. Hierbei handelt es sich um verschiedene Formeln zur Beschreibung der Irregularität der retinalen Gefäße. Ein weiterer verfolgter Ansatz basiert auf der Errechnung der Leuchtdichte bzw. der Leuchtdichtenverteilungen an den Gefäßen als mögliches Maß für Arteriosklerose. Zum Abschluss wurden die am jungen Normalkollektiv untersuchten Kenngrößen mit denen einer bestehenden Gruppe älterer Hypertoniepatienten verglichen, um eine erste Einschätzung der neuen im Vergleich zu den bestehenden Gefäßkenngrößen am Auge zu erhalten.

Zusammenfassend sollten so zum einen die Messbarkeit von Gefäßreaktionen am Auge junger Normalprobanden bei Blutdruckanstieg gezeigt werden und zum anderen mögliche neue Indizes zur Nachweisbarkeit des Blutdruckeinflusses auf Gefäße identifiziert werden.

2 Einleitung

2.1 Hypertonie

2.1.1 Epidemiologie und Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit

In Deutschland leidet über die Hälfte der Bevölkerung an Bluthochdruck (Jacobi und Schmieder, 2004). Es ist hinreichend bekannt, dass Hypertonie zu einem der wichtigsten, behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktoren gehört (Whitworth et al., 2003; Jacobi und Schmieder, 2004). Etwa 62 % der cerebrovaskulären und 49 % der ischämischen Herzerkrankungen lassen sich auf einen suboptimalen Blutdruck zurückführen (Whitworth et al., 2003). Eine Diagnose der Krankheit wird aufgrund fehlender, bagatellisierter oder verkannter Frühwarnsymptome jedoch häufig erst spät gestellt und im Verlauf nicht adäquat behandelt (Jacobi und Schmieder, 2004).

Herzkreislauferkrankungen stehen nach Angaben des statistischen Bundesamtes (2007) an erster Stelle der Todesursachen. Neben der hohen Kostenbelastung für das Gesundheitswesen - 2006 wurden 35,2 Milliarden Euro für Herzkreislauferkrankungen ausgegeben, was etwa 15 % der gesamten Kosten entspricht - besteht auch ein enormer Leidensweg für Schlaganfall- und Herzkreislaufpatienten (Statistisches Bundesamt 2006).

2.1.2 Definition von Hypertonie

1999 wurden von der World Health Organisation (WHO) Leitlinien zur Einteilung der Hypertonie festgelegt (Chalmers, 1999 WHO). 2003 hat die Europäische Gesellschaft für Hypertonie (ESH) diese für sich erneut definiert. Die Einteilung erfolgt in die drei Schweregrade mild, mittelschwer und schwer. Als Grenzwerte für einen sicheren Bluthochdruck gelten weiterhin die Werte von über 140 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch. Es wird zwischen optimalem, normalem und hochnormalem Blutdruck unterschieden (Jacobi und Schmieder, 2004; ESH 2003). (siehe Tabelle 2-1)

2004 hat das US Joint National Commitee (JNC) in seiner siebten Ausgabe der Leitlinien für Bluthochdruck eine neue Gruppe von Prähypertonikern definiert. Prähypertonus gilt für den Messbereich von 120-139 mmHg systolisch und 80-89 mmHg diastolisch (Chobanian et al., 2003).

Tabelle 2-1: Einteilung der Hypertonie nach den Leitlinien der World Health Organisation (WHO) von 1999;

Kategorie	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
Optimal	<120	<80
normal	120-129	80-84
Hochnormal	130-139	85-89
Hypertonie Grad 1 (mild)	140-159	90-99
Hypertonie Grad 2 (mittelschwer)	160-179	100-109
Hypertonie Grad 3 (schwer)	≥ 180	≥110
isolierte systolische Hypertonie	≥140	<90

2.1.3 Risiko für blutdruckassoziierte Erkrankungen

Es gibt viele komplexe computerassistierte Methoden zur Abschätzung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die meisten Systeme beruhen auf den Daten der Framingham Heart Studie (ESH, 2003). Bluthochdruck alleine liefert jedoch keine Aussage über die individuelle Gefährdung eines Patienten für blutdruckassoziierte Erkrankungen (MacMahon et al., 2005; van den Born et al., 2005). Zur Risikostratifizierung des Einzelnen müssen weitere Faktoren definiert und untersucht werden, die einen Einfluss auf die Gesundheit von Individuen haben (MacMahon et al., 2005; Lloyed-Jones et al., 2008). In Anlehnung an Daten der European Society of Hypertension (ESH, 2003) sind die folgenden zu nennen:

Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen:

1 Höhe der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte
2 Alter: Männer > 55 Jahre, Frauen > 65 Jahre
3 Rauchen
4 Dyslipidämie: Cholesterin gesamt > 6,5 mmol oder
LDL-Cholesterin > 4,0 mmol oder
HDL-Cholesterin < 1,0 mmol
5 Familiäre Disposition
6 Bauchumfang: Männer: ≥ 102 cm, Frauen ≥ 88 cm

Endorganschäden:

1 Linksherzhypertrophie
2 Arteriosklerose
3 Erhöhung des Serumkreatinins
4 Mikroalbuminurie

Diabetes mellitus, weitere Folge- und Begleiterkrankungen:

1 Cerebrovaskuläre Erkrankungen
2 Herzerkrankungen
3 Nierenkrankheiten
4 Periphere Gefäßerkrankungen
5 fortgeschrittene Retinopathie

Ausgehend davon hat die ESH 2003 eine neue Klassifikation zur Einschätzung eines kardiovaskulären Risikos vorgeschlagen (ESH 2003; Chalmers, 1999 WHO; Jacobi und Schmieder, 2004) (siehe Tabelle 2-2). Patienten mit Hypertonie Grad 1 können also einer durchschnittlichen Risikogruppe angehören, sollten keine weiteren Risikofaktoren auf sie zutreffen. Patienten mit optimalem Blutdruck müssen bei vorliegenden Endorganschäden allerdings einer Hochrisikogruppe zugeordnet werden.

Tabelle 2-2: Klassifikation zur Einschätzung eines kardiovaskulären Risikos (In Anlehnung an ESH 2003); (kein Risiko =0, niedriges Risiko= →, mittleres Risiko=↑, hohes Risiko=↑↑, sehr hohes Risiko=↑↑↑; Endorganschäden = EOS; Folge – und Begleiterkrankungen = FBEK)

Risikofaktoren (Rf) Krankheitsgeschichte	Hypertonie Einteilung nach WHO				
	Normal	hochnormal	Grad 1	Grad 2	Grad 3
keine Rf	0	0	→	↑	↑↑
1 bis 2 Rf	→	→	↑	↑	↑↑↑
> 3 Rf/EOS/Diabetes	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
FBEK	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑

Ein großer Teil der kardiovsakulären Morbidität und Mortalität kann jedoch nicht alleine durch diese Risikofaktoren erklärt werden. Daher besteht weiterhin ein großes Interesse daran, Parameter zur Einschätzung der Gefährdung des Individuums zu eruieren (Wong et al., 2001a).

2.2 Systemische Hypertonie und Auge

2.2.1 Homologie Auge und Gehirn

Das Auge zeigt sowohl morphologisch als auch physiologisch durch seine entwicklungsgeschichtliche Herkunft viele Parallelen zum Gehirn. Da die Retina embryologisch aus einer Ausstülpung des Zwischenhirns entstanden ist, ähnelt der anatomische Aufbau ihrer mikrovaskulären und makrovaskulären Strukturen dem des Gehirns. Die Blut-Retina-Schranke gleicht anatomisch und physiologisch der Blut-Hirn-Schranke. Sowohl die Endothelzellen als auch die sie umgebenden Perizyten, welche strukturelle und funktionelle Unterstützung zur Aufrechterhaltung der Blut-Hirn- bzw. Blut-Retina-Schranke bieten, ähneln sich morphologisch und zeigen gleiche physiologische Eigenschaften (Patton et al., 2005). Pathologischen Verdickungen der Basalmembran oder eine bestehende Arteriosklerose zeigen vergleichbare vaskuläre Veränderungen im Auge und im Gehirn (Goto et al., 1975).

Beide Organe haben autoregulatorische Eigenschaften und liefern mit einem konstanten Blutfluss genügend Nährstoffe zur Versorgung der Gewebe. Um die retinale und cerebrale Zirkulation bei schwankenden systemischen Blutdruckwerten aufrecht zu halten, müssen die jeweiligen Systeme ihren vaskulären Widerstand verändern können. Ermöglicht wird dies über die feinen vaskulären Muskeln der cerebralen und retinalen Arteriolen und Perizyten (Patton et al., 2005).

Da es mit der heutigen Technik leicht möglich ist, die retinalen Gefäße in-vivo sichtbar zu machen, können Veränderungen an mikrovaskulären Strukturen besser entdeckt werden (Wong et al., 2001b; Wong et al., 2002b). Eine Untersuchung des Augenhintergrunds wird bei Hypertonikern häufig routinemäßig durchgeführt, da Veränderungen Vorboten für kardiovaskuläre und cerebrale Erkrankungen sein können.

2.2.2 Pathologische Veränderungen am Auge durch Hypertension

Bluthochdruck wirkt sich nicht nur systemisch aus, er hat auch einen erheblichen Einfluss auf das Auge und kann zur hypertensiven Retinopathie führen. Die primäre Antwort normaler Netzhautgefäße auf einen Anstieg des Blutdrucks ist ein Vasospasmus und eine Erhöhung des vasomotorischen Tonus. Klinisch zeigt sich dies als generalisiert retinal-arterioläre Verengung (Wong und Mitchell, 2007; Marquardt, 1970). Ein bestehender erhöhter Blutdruck führt zu chronisch arteriosklerotischen Veränderungen wie einer Dickenzunahme der Intima, einer Hyperplasie der Mediawand und schließlich einer hyalinen Degeneration (Wong und Mitchell, 2007; Wong und Mitchell, 2004b; Schnurrbusch und Wolf, 2005). Diese Veränderungen zeigen sich diffus über die Retina verteilt in Arteriolenverengungen, einer Leuchtdichtenzunahme und kupferfarbenen Gefäßen, da die strukturell veränderten Gefäßwände verstärkt Strahlen reflektieren (Wong und Mitchell, 2007; Marquardt, 1970).

Bei einem stark ausgeprägten Bluthochdruck bricht die Blut-Retina-Schranke zusammen. Folgen davon sind die Absonderung von Blut aus den Gefäßen (Hämorrhagien), von Lipiden innerhalb der Gefäße (harte Exsudate) und eine Ischämie von Nervenfasern (cotton-wool-spots) (Wong und Mitchell, 2007; Wong und Mitchell, 2004b; Marquardt, 1970). Bei schwerer oder maligner hypertensiver Retinopathie kommt es durch den hohen Hirndruck und die begleitende Ischämie des optischen Nerven zu einem Papillenödem (Wong und Mitchell, 2007; Schnurrbusch und Wolf, 2005).

Diese erheblichen Veränderungen der Strukturverhältnisse wirken sich auch auf die Sehfunktion des Auges aus und können weitere pathophysiologische Komplikationen wie Entzündungsvorgänge (Klein et al., 2000), endotheliale Dysfunktion (Delles et al., 2004) und Angiogenese (Tsai et al., 2005) begünstigen.

2.2.3 Klassifikationen zur hypertensiven Retinopathie

Im 19. Jahrhundert beschrieb Marcus Gunn erstmals die Hypertensive Retinopathie (Wong und Mitchell, 2004b). Seither ist also bekannt, dass ein genereller Zusammenhang von arterieller Hypertonie und mikrovaskulären Veränderungen der Netzhaut besteht. Bereits 1939 wurde von Keith, Wagener und Barker eine Einteilung für die Klassifikation der hypertensiven Retinopathie gegeben. (Tabelle 2-3)

Tabelle 2-3: Einteilung für die Klassifikation der hypertensiven Retinopathie nach Keith, Wagener und Barker (Quelle: in Anlehnung an van de Born, 2007);

Schweregrad	Fundusbefunde
Grad I	leichte oder moderate Verengung der retinalen Arteriolen; Verhältnis des arteriovenösen Gefäßdurchmesser ≥ 1:2
Grad II	moderate bis schwere Verengung retinaler Arteriolen; Verhältnis des arteriovenösen Gefäßdurchmessers < 1:2
Grad III	beidseitige weiche Exsudate oder Fleckblutungen
Grad IV	(beidseitiges) Papillenödem

Neubauer erweiterte die Klassifikation der hypertensiven Retinopathie. Neben der Betrachtung von hypertensiven bezog er auch arteriosklerotische Netzhaut-veränderungen mit ein (siehe Tabelle 2-4).

Tabelle 2-4: Klassifikation der hypertensiven Retinopathie nach Neubauer (Quelle: in Anlehnung an Neubauer, 1974); (Verengung = Vg., erhöht = ↑)

	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Papille	normal	normal	oft randunscharf	Papillenödem
Arteriolen	diskrete Vg.	sichtbare Vg. Leuchtdichte ↑	mäßige bis schwere Vg. Leuchtdichte irregulär	wie in Grad III
Parenchym	normal	milde Hämorrhagien	ausgedehnte Hämorrhagien	wie in Grad III

Beide Einteilungen werden dem heutigen klinischen Alltag allerdings nicht mehr gerecht. Die verbesserten Blutdruckeinstellungen führen dazu, dass vor allem die starken Veränderungen, wie sie Keith, Wagener und Barker als Grad 3 und 4 beschreiben, kaum mehr zu finden sind (Wong et al., 2001a; van den Born et al., 2005). Ophthalmoskopische Untersuchungen unterliegen zudem aufgrund subjektiver Betrachtung der Ergebnisse großen Schwankungen und scheinen deshalb unzuverlässig zu sein (Wong et al., 2001a; van den Born et al., 2005; Hubbard et al., 1999; Wong und Mitchell, 2004b). Trotz mehrerer Versuche konnte bisher keine standardisierte und akzeptierte klinische Klassifikation erreicht werden (Wong et al., 2001a).

Die European Society of Hypertension empfiehlt die Funduskopie als Teil der Routineuntersuchung bei hypertensiven Patienten (van den Born et al., 2005). Diese Empfehlung wird kontrovers diskutiert, da die Ergebnisse einer stark untersucherabhängigen Variationsbreite unterliegen (van den Born et al., 2005; Hubbard et al., 1999; Wong und Mitchell, 2004b). Dies zeigt sich insbesondere bei mildem bis mäßigem Bluthochdruck (Dimmitt et al., 1989). Die Tatsache, dass mehr als die Hälfte aller hypertensiven Netzhautveränderungen nicht durch Bluthochdruck erklärt werden können und die Hälfte aller Menschen ohne hypertensive Retinopathie an Hypertonie leiden, mindert des Weiteren die Aussagekraft der Untersuchung (van den Born et al., 2005). Durch computerbasierte Auswertungen von Fundusfotografien konnten jedoch gut reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden (van den Born et al., 2005; Wong et al., 2001a; Hubbard et al., 1999).

Ziel beim heutigen Stand der Medizin sollte es sein, Bluthochdruck nicht nur frühzeitig zu diagnostizieren und effizient zu behandeln, sondern vor allem diese Patienten zu identifizieren, die von schweren cerebrovaskulären oder kardialen Ereignissen bedroht sind.

3 Material und Methoden

3.1 Probanden

3.1.1 Junge Normalprobanden

3.1.1.1 Auswahl der Probanden

Für die Studie wurden 29 weibliche und 30 männliche ophthalmologisch gesunde Probanden rekrutiert. Die Versuchspersonen mussten gewisse Kriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können.

Einschlusskriterien dafür waren:

1 normale Augen ohne Anamnese einer Diabetischen Retinopathie, eines Glaukoms sowie anderen vaskulären, degenerativen oder entzündlichen Augenerkrankungen

2 keine Anamnese einer intraokulären Operation, einer Laserbehandlung der Netzhaut, eines okulären Traumas des Auges oder Strukturveränderungen des Fundus

3 Alter zwischen 18 und 30 Jahren

Im Rahmen der Rekrutierung sollte zudem eine gleichmäßige Geschlechterverteilung erreicht werden.

Folgende Ausschlusskriterien galten:

1 Probanden mit voll korrigiertem Visus schlechter als 0,25 (20/80)

2 Refraktionsfehler von größer +/- 8 Dioptrien des sphärischen Äquivalents

3 Vorliegen einer Trübung des optischen Mediums oder der Unfähigkeit zu fixieren

4 Probanden mit einem Ruheblutdruck von systolisch > 145 mmHg und diastolisch > 90 mmHg

Auch bei den Blutwerten galten gewisse Referenzwerte, die eingehalten werden mussten. Auf diese wird im Kapitel 3.1.1.4 Blutwerte weiter unten eingegangen.

3.1.1.2 Ablauf der Untersuchung

Jeder Proband erhielt einen Aufklärungsbogen (siehe Anhang B), welcher ihn über das Ziel und den Verlauf der Studie informierte. Bestehende Fragen der Testpersonen wurden vor Beginn der Untersuchungen geklärt. Nach der schriftlichen Einwilligung

zur Teilnahme an der Studie wurde jeder Person eine Pseudonymisierungsnummer zugeteilt. Zunächst wurden der Visus und die Refraktion gemessen. Das Auge mit geringerem Refraktionsfehler wurde für die Untersuchung verwendet. Aufgrund des Alters der Teilnehmer (relativ weite Pupillen bei klaren optischen Medien) und der technischen Eigenschaften des Messgeräts war es möglich, den Augenhintergrund ohne medikamentöse Pupillenerweiterung (in Miosis) zu fotografieren.

Um weitere standardisierte Informationen und Werte zur Anamnese kardiovaskulärer Risikofaktoren von den Probanden zu erhalten, mussten diese einen Fragebogen ausfüllen (vgl. Anhang C). Dieser enthielt unter anderem auch Angaben zu Salzaufnahme, zu Alkoholkonsum (aufgeschlüsselt nach Wein-, Bier- und Schnapskonsum), zu Medikamenteneinnahme und zum Umfang der sportlichen Aktivität. Daten zu bestehendem oder früher erfolgtem Nikotinabusus wurden ebenfalls erhoben. Zu dessen Quantifizierung wurde die international gebräuchliche Nomenklatur PackYears (PY) berechnet (PY = Anzahl der gerauchten Schachteln Zigaretten am Tag mal Anzahl der gerauchten Jahre). Die Studienteilnehmer wurden abschließend zu Gewicht und Größe befragt, um daraus den Bodymaß-Index (BMI) nach der Formel (3.1) zu berechnen.

$$BMI\left[\frac{kg}{m^2}\right] = \frac{Gewicht}{Größe^2} \qquad (3.1)$$

Zur Dokumentation wurden in einer Tabelle sämtliche Ergebnisse den jeweiligen Probandenidentifikationsnummern zugeordnet. Die durchgeführte Forschung entspricht den Grundsätzen der medizinischen Forschung am Menschen wie sie vom Weltärztebund in der Deklaration von Helsinki gefordert werden.

3.1.1.3 Blutdruckmessung

Bei der körperlichen Untersuchung wurde eine Ruheblutdruckmessung am mind. fünf Minuten sitzenden Probanden durchgeführt. Die Blutdruckmanschette wurde am nackten Arm ein bis zwei Zentimeter oberhalb der Ellenbeuge befestigt. Jegliche Art von enger Kleidung wurde vom Oberarm entfernt. Die Blutdruckmanschette befand sich somit auf Herzniveau und die volare Seite des Unterarms lag auf dem Tisch. Der Proband wurde gebeten, während der Messung nicht zu reden und den Arm ruhig zu halten. Die Blutdruckmessung erfolgte nach der Riva-Rocci-Methode. Dafür wurde ein kürzlich kalibriertes Sphygmomanometer mit Aneroidmanometer und Stethoskop verwendet. Unter Auskultation konnten durch Ablassen des Manschettendrucks um ca. 2 mmHg pro Sekunde der systolische und diastolische Blutdruckwert anhand der Verwirbelungsgeräusche (Korotkow-Geräusche) ermittelt werden. Der mittlere arterielle Druck (Blood Pressure mean; BPm) errechnete sich aus der Summe von diastolischem Blutdruck plus einem Drittel der Differenz aus systolischem und diastolischem Blutdruck nach Formel (3.2):

$$BPm[mmHg] = RR(diast.) + \frac{1}{3} \cdot [RR(syst.) - RR(diast.)] \qquad (3.2)$$

3.1.1.4 Venöse Blutanalysewerte

Bei allen Probanden wurde zur späteren Analyse zusätzlich eine venöse Blutentnahme durchgeführt. Die Auswertung der Blutproben erfolgte im Labor der Ludwig-Maximilians-Universität, welches somit auch die Referenzdaten lieferte. Dabei wurden Cholesterin und Triglyceride als hämatologisch bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren bestimmt. Außerdem wurden Werte für ein Blutbild (Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Volumen, mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration und Thrombozytenzahl) ermittelt sowie für die Elektrolyte Natrium und Kalium, für Blutglucose, Kreatinin, Albumin und die Glomeruläre Filtrationsrate.

Die Referenzwerte für die gemessenen Blutparameter sind in folgender Tabelle dargestellt. Ausgeschlossen von der weiteren Teilnahme an der Studie wurden Probanden mit Blutwerten außerhalb des Normbereichs, die mögliche klinisch relevante Veränderungen beinhalten konnten.

Tabelle 3-1: Blutwerte mit Referenzwerten;

Leukozyten	3,5 – 12,0 G/l	Natrium	135 – 145 mmol/l
Erythrozyten	4,2 – 5,9 T/l	Kalium	3,5 - 5,0 mmol/l
Hämoglobin	12,0 – 17,5 g/dl	Blutzucker	>115 mg/dl + 20 %
Hämatokrit	0,38 – 0,52	Kreatinin	0,5 - 1,4 mg/dl
MCV	75,0 – 96,0 fl	Albumin	3,5 - 6,0 g/dl
MCH	25,0 – 33,0 pg	Cholesterin	> 220 mg/dl + 20 %
MCHC	32 – 36,5 g/dl	Triglyceride	> 250 mg/dl
Thrombozyten	150 – 420 G/l	GFR	Pro 1,73 qm (Mabb)

3.1.1.5 Risikofaktoren

Das Hauptanliegen der Studie war es, ein junges Normalprobandenkollektiv ohne Risikofaktoren zu untersuchen. Vollständig ist dies nicht gelungen: so wurden initial Raucher in die Auswertung miteinbezogen. Deshalb werden sowohl das Gesamtkollektiv als auch in zwei weiteren Punkten explizit die Raucher und Nichtraucher getrennt dargestellt.

Alle weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wurden ausgeschlossen, so zum Beispiel ein Hypertonus via Blutdruckmessung, ein Diabetes mellitus via Blutzuckermessung und eine Fettstoffwechselstörung durch die Bestimmung von Cholesterin und Triglycerid. Die Testung von Kreatinin, Albumin und der Glomerulären Filtrationsrate stellte eine gute Funktion der Niere sicher.

3.1.2 Hypertensive, ältere Probanden aus bestehendem Datenkollektiv

Um die Ergebnisse besser einordnen zu können, wurde aus einem bestehenden Datenkollektiv (aus Daten der Dissertation von Lüdtke M., 2008) eine Gruppe hypertensiver Probanden über 50 Jahre als Vergleichsgruppe herangezogen. Neben Blutuntersuchungen hatten diese Probanden auch einen analogen Fragebogen zur Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren ausgefüllt. Ihnen ist nach gleicher Methode wie in vorliegender Arbeit Blutdruck gemessen worden, Fundus-RTA Bilder lagen bereits vor.

3.2 Physische Belastung und Blutdruckanstieg

Die ersten 50 % sowohl der weiblichen als auch der männlichen Probanden wurden gebeten, sich einer physischen Belastung (zehnminütiges Treppensteigen) zu unterziehen. Dadurch sollte eine Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks (BPm) um mindestens 20 mmHg erzielt werden. Diesen Testpersonen wurde nach der physischen Belastung noch einmal am linken und am rechten Oberarm nach der Riva-Rocci-Methode (siehe 3.1.1.3) Blutdruck gemessen und sofort danach der Augenhintergrund am Retinal Thickness Analyzer (RTA) ein zweites Mal fotografiert. Die Messung mit dem RTA wird im Folgenden im Detail beschrieben.

3.3 Messung

3.3.1 Der Retinal Thickness Analyzer

Der Retinal Thickness Analyzer ist ein Gerät, mit welchem innerhalb kurzer Zeit nicht-invasiv Fundusbilder des Auges angefertigt werden können. Eine quantitative Messung der Retinadicke und eine Topographie des Sehnerven und zwar der peripapillären Region und der Region des hinteren Pols können ebenso erfolgen. Die Aufnahmen und die daraus folgenden Auswertungen werden zur Diagnosestellung und Verlaufsuntersuchung beispielsweise von diabetischer Retinopathie, Glaukom, arterieller Hypertonie und weiteren Krankheiten, die mit Strukturveränderungen am Auge einhergehen, verwendet.

Das Funktionsprinzip des RTA besteht darin, dass vertikale, schmale grüne Neon-Helium-Laser (543,3 nm)-Lichtspalten in Form eines Rasters auf die Netzhaut projiziert werden. Durch einen vertikalen Einfallswinkel und die Transparenz der Netzhaut treffen

die Laserspalten auf zwei verschiedenen Oberflächen auf, sodass der Hauptanteil des Lichtes vom retinalen Pigmentepithel und von der Nervenfaserschicht reflektiert wird. Das resultierende Helligkeitsprofil sowie das Fundusbild werden von einer Charge-Coupled-Device-Kamera aufgenommen. Da die Aufnahmetechnik zur Dickenanalyse in dieser Arbeit nicht angewandt wurde, sei hierzu auf die entsprechende Literatur verwiesen.

3.3.2 Aufnahme der Fundusbilder

Für die Anfertigung der Fundusbilder wurde das „Glaucoma disc“ Programm der Software 4.2 verwendet, bei welchem vier verschiedene Aufnahmen des Augenhintergrundes erfolgen. Bei der ersten Aufnahme mussten die Probanden einen kleinen Ring fixieren, wodurch die Lage der Makula definiert wurde. Auf diesem Bild musste nun die Papille markiert werden. Diese diente als Ausgangspunkt für die drei restlichen Bilder die in 45 Grad Winkeln aus unterschiedlichen Richtungen direkt auf den markierten Sehnerv gerichtet waren. Die erhaltenen Bilder sind Echtfarbfotografien mit einer Auflösung von 1024 mal 768 Bildpunkten. Dies entspricht einer horizontalen Auflösung von 23 Bildpunkten pro Grad bzw. einer vertikalen Auflösung von 17 Bildpunkten pro Grad. Da die Blutgefäße sehr gut dargestellt wurden, konnten unterschiedliche Bildinformationen exakt übereinander projiziert werden, was die Genauigkeit der Methode erhöhte.

3.4 Auswertung

3.4.1 Statistische Auswertung

Sämtliche erhobenen und errechneten Daten wurden, wie schon oben erwähnt, in eine Tabelle eingegeben. Hierzu diente das MS-Excel 2000 Datenblatt (Redmond, USA). Im weiteren Verlauf erfolgte die Überführung der Tabelle in das Programm SPSS 13.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) zur statistischen Auswertung. Normalverteilungen wurden anhand von zwei Tests verifiziert: Dem Kolmogorov–Smirnov–Test und einer graphischen Analyse analog zum Wahrscheinlichkeitspapier. Hier galt ein p von 0,05 als signifikant für eine Normalverteilung. Der Normalverteilungstest wird in den Tabellen dieser Arbeit mit NVT abgekürzt. Neben einer Gesamtauswertung wurden unterschiedliche Subgruppen gebildet. Bei unabhängigen Gruppen wurden die Untergruppen und das Gesamtkollektiv mit dem nichtparametrischen Rangsummentest nach Mann-Whitney verglichen, um mögliche signifikante Abweichungen der Werte der Subgruppe vom Gesamtkollektiv zu erkennen. Bei verbundenen Gruppen wurde der nichtparametrische Rangsummentest nach Wilcoxon verwendet, um eine signifikante Änderung der jeweiligen Werte erkennen zu können. Um eine Korrelation der neuen Indizes mit dem schon länger bekannten AVR-Wert auszuschließen, wurde der nichtparametrische bivariate

Korrelationstest nach Spearman durchgeführt. Für alle diese Tests galt ein Signifikanzniveau von $p<0,05$. Nicht-signifikante Werte wurden zur besseren Lesbarkeit nicht angegeben. Zur grafischen Veranschaulichung wurden Histogramme, Box-Whisker-Plots und Scatterplots eingesetzt.

3.4.2 Softwareauswertung der Fundusbilder

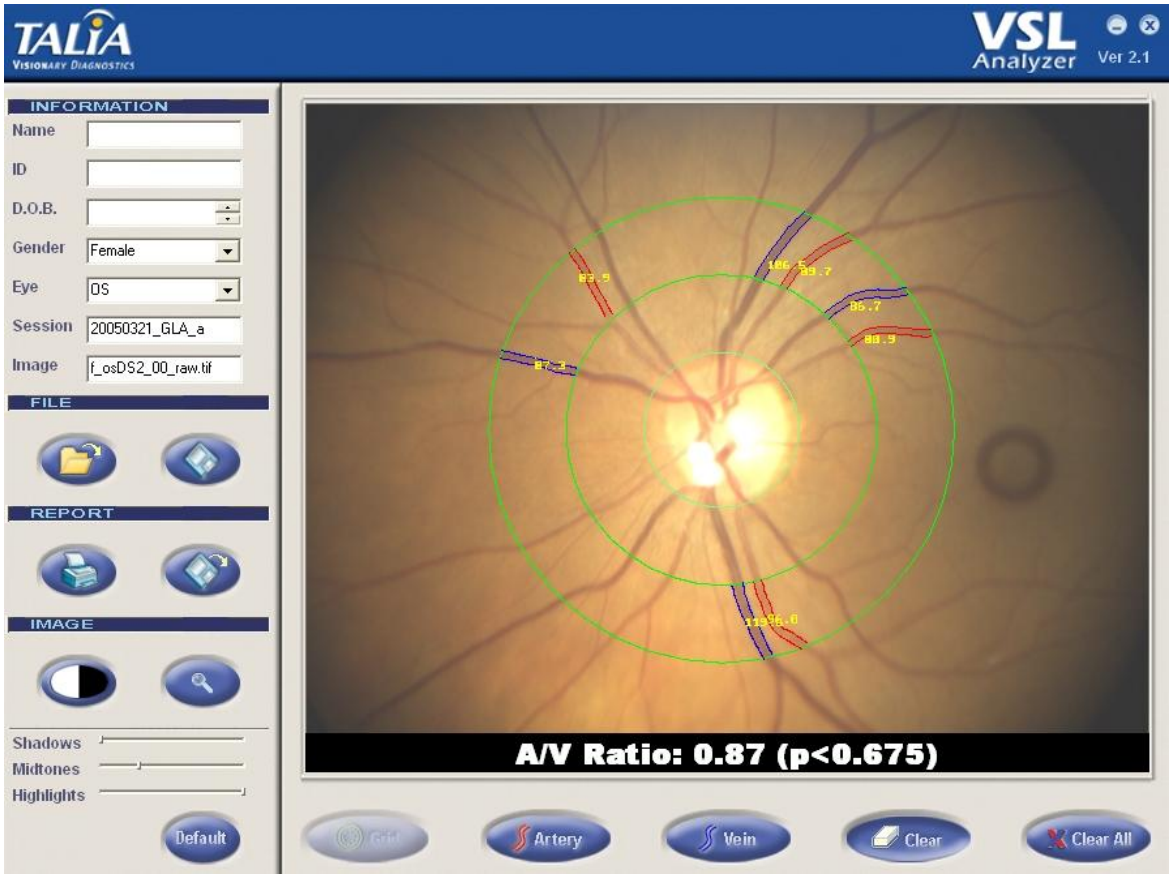

Abbildung 3-1: Automatische Messung der AV-Ratio

Die Auswertung der Bilder erfolgte mittels der Software (VSL Analyzer, Beta-Forschungs-Version der Firma Talia Technology, Lod, Israel), bei welcher zur standardisierten Messung der Gefäßdurchmesser die Messzone mittels einer Programmfunktion definiert wurde. Dazu wurde das Bild mit drei konzentrischen Ringen überlagert, von welchen der erste den Umriss der Papille definierte und die beiden anderen Ringe im Abstand eines halben bis ganzen Papillendurchmessers folgten. Die Markierung und Messung der Gefäße erfolgte im äußersten der drei Ringe, da hier die größten zu erwartenden Gefäßveränderungen vorliegen (Hubbard et al., 1999; Wong et al., 2003). Die Auswahl der Arterien und Venen erfolgte manuell. Die jeweiligen für die Messung am besten geeigneten Gefäße wurden ausgewählt

(Bildqualität und gerader Verlauf als ausschlaggebende Punkte) und mittels eines Algorithmus des Programms in ihrem Verlauf markiert. Die VSL Software errechnete, um Messschwankungen zu minimieren, den mittleren durchschnittlichen Gefäßdurchmesser auf der Länge des gesamten Messbereichs.

Gefäße mit einem mittleren Durchmesser von weniger als 25 µm wurden aufgrund ihrer Ungenauigkeit ausgeschlossen (Wong et al., 2003). Im Fall von Gefäßverzweigungen innerhalb der Messzone wurde - um die weitaus kompliziertere Messung von Tochtergefäßen zu umgehen - der Gefäßstamm gemessen (Hubbard et al., 1999).

3.4.3 Halbautomatische Messung des Verhältnisses der arterio-venösen Gefäßdurchmesser

Bei jeder Aufnahme wurden jeweils drei Gefäßpaare ermittelt (Knudtson et al., 2003), wobei die jeweils größten markiert und deren Gefäßdurchmesser gemessen wurden. Da eine Fotoserie aus jeweils drei Bildern besteht, wurde dieser Vorgang der Messgenauigkeit wegen an allen drei Bildern mit jeweils den gleichen Gefäßen wiederholt. Basierend auf diesen Daten wurden die Gefäßdurchmesser aller Arterien und Venen, mittels einer Formel auf die in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden soll, in das Zentrale Retinale Venen bzw. Arterien Äquivalent (CRVE bzw. CRAE) umgerechnet.

Aus dem Quotienten dieser Werte konnte das arterio-venöse Verhältnis (AV-Ratio), also der Durchmesser der Arterien zu den Venen, mittels Formel (3.3) errechnet werden. Bei abnehmenden AV-Ratio-Werten nimmt die generalisierte Gefäßverengung zu. Eine Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks um 10 mmHg führt zu einer Abnahme der AV-Ratio um 0,02 Einheiten ($p < 0{,}0001$) (Hubbard et al., 1999).

$$AV - Ratio = \frac{CRAE}{CRVE} \tag{3.3}$$

Größenverhältnisse in den RTA Bildern werden in Mikrometern angegeben. Eine Umrechnung erfolgt anhand der bei Funduskameras üblichen Formeln.

3.4.4 Neue Indizes

Die eingesetzte Betaversion, die auf der Softwareversion 2.1 zur Berechnung der AV-Ratio basiert, wurde erstmals in der vorliegenden Studie verwendet. Es wurden neue Indizes definiert, die es möglich machen sollen, krankheitsbedrohte Hypertoniker besser zu erkennen. Die neuen Parameter messen mittels statischer Gefäßanalyse Veränderungen der Gefäß-Struktur und der Gefäß-Helligkeit. Da zum Zeitpunkt der Studie keine ausreichende Kenntnis darüber bestand, welcher Ansatz am erfolgversprechendsten sein würde, wurden mehrere neuen Indizes definiert, die im Rahmen dieser Arbeit einer ersten Validierung unterzogen wurden.

Jeweils für Arterien und Venen wurde definiert:

- betreffend Gefäßstruktur: verschiedene standardisierte Dicken- und Irregularitätsindizes
- betreffend Gefäß-Helligkeit: standardisierte Helligkeitswerte und Irregularitätsindizes

Im Weiteren werden die untersuchten Indizes im Detail dargestellt.

3.4.4.1 Verwendete allgemeine statistische Formeln

Zugrunde liegen die folgenden Definitionen, dabei ist die Variable X definiert als:

$$X = \{X_0, X_1, ..., X_{n-1}\} \tag{3.4}$$

Zur Bildung des Mittelwertes der Variablen X wird die Summe aller Werte von X durch die Anzahl n von X dividiert:

$$\overline{X} = \frac{\sum_{i=0}^{n-1} X_i}{n} \tag{3.5}$$

Das Relative Minimum der Variablen X errechnet sich aus dem kleinsten vorkommenden Wert X (min), dividiert durch den Mittelwert $\overline{X}$:

$$rel\min(X) = \frac{\min(X)}{\overline{X}} \tag{3.6}$$

Das Relative Maximum der Variablen X errechnet sich folglich aus dem größten vorkommenden Wert X (max), dividiert durch den Mittelwert $\overline{X}$:

$$rel\max(X) = \frac{\max(X)}{\overline{X}} \tag{3.7}$$

Die Standardabweichung s ist die Streuung der Werte von X um ihren Mittelwert:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1}\sum_{i=0}^{n-1}(X_i - \overline{X})^2} \tag{3.8}$$

Die Standardabweichung gibt somit Auskunft über die Verteilung von z.B. Messwerten. Je kleiner s, desto enger ist die Verteilung um den Mittelwert.

Der Variationskoeffizient ist als relative Standardabweichung definiert und beschreibt das Verhältnis zwischen der Standardabweichung und dem Mittelwert der Variablen X:

$$CoV(X) = \frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=0}^{N-1}(X_i - \overline{X})^2}{N-1}}}{\overline{X}} \tag{3.9}$$

3.4.4.2 Definition der Gefäßindizes

Für die folgenden Formeln werden Vk, Ak, Vki und Aki wie folgt definiert:

1 Vk ist die Vene k von Nv Venen in der zentralen Retina.

2 Ak ist die Arterie k von Na Arterien in der zentralen Retina.

3 Vk i ist der i'te Datenwert der k'ten Vene.

4 Aki ist der i'te Datenwert der k'ten Arterie.

Gefäßdicken und ihre Irregularität:

Für die Dicke W der Vene Vk bzw. der Arterie Ak gilt Folgendes:

$$W(Vk) = \{W(Vk_0), W(Vk_1), ..., W(Vk_{N-1})\} \quad (3.10)$$

$$W(Ak) = \{W(Ak_0), W(Ak_1), ..., W(Ak_{N-1})\} \quad (3.11)$$

Aufgrund ihrer natürlichen Beschaffenheit besitzen Arterien und Venen nicht überall die gleiche Gefäßdicke. Diese Irregularität der Gefäßdicke in der Messregion kann mittels der Formeln (3.12) und (3.13) berechnet und als Irregularität der Venendicke (*Vein Thickness Irregularity*; VTI) bzw. der Arteriendicke (*Artery Thickness Irregularity*; ATI) dargestellt werden. Hierbei wird die Summe über die Variationskoeffizienten der Gefäßdicke gebildet und durch die Anzahl der Gefäße dividiert. Außerdem wird die zur Berechnung der generellen Dickenirregularität (*General Thickness Irregularity*; GTI) benötigte Gleichung unter Formel (3.14) angegeben, in die sowohl der Variationskoeffizient der Gefäßdicke der Venen als auch der der Arterien einfließt.

$$VTI = \frac{\sum_{k=0}^{Nv} CoV(W(Vk))}{Nv} \quad (3.12)$$

$$ATI = \frac{\sum_{k=0}^{Na} CoV(W(Ak))}{Na} \quad (3.13)$$

$$GTI = \frac{\sum_{k=0}^{Nv} CoV(W(Vk)) + \sum_{k=0}^{Na} CoV(W(Ak))}{Nv + Na} \quad (3.14)$$

Minima und Maxima der relativen Gefäßdicken:

Das Minimum der relativen Venendicke (*Vein Minimum Relative Thickness*; VMNT) gibt den kleinsten Wert des relativen Minimums der Venendicke an und wird wie folgt beschrieben:

$$VMNT = \min(rel\min(W(Vk) | k = 0,..Nv)) \quad (3.15)$$

Das Maximum der relativen Venendicke (*Vein Maximum Relative Thickness*; VMXT) wird analog zu VMNT - wie unten beschrieben - berechnet:

$$VMXT = \max(rel\max(W(Vk)|k = 0,...,Nv)) \quad (3.16)$$

Analog gelten für die Berechnung des Minimums der relativen Arteriendicke (*Artery Minimum Relative Thickness*; AMNT) bzw. des Maximums der relativen Arteriendicke (*Artery Maximum Relative Thickness*; AMXT) die folgenden Gleichungen:

$$AMNT = \min(rel\min(W(Ak)|k = 0,...,Na)) \quad (3.17)$$

$$AMXT = \max(rel\max(W(Ak)|k = 0,...,Na)) \quad (3.18)$$

3.4.4.3 Leuchtdichtenberechnung

Für die Leuchtdichte L der Vene Vk bzw. der Arterie Ak gilt:

$$L(Vk) = \{L(Vk_0), L(Vk_1),..., L(Vk_{N-1})\} \quad (3.19)$$

$$L(Ak) = \{L(Ak_0), L(Ak_1),..., L(Ak_{N-1})\} \quad (3.20)$$

Als Parameter für den Arteriosklerosebefall dient in der Augenheilkunde die Leuchtdichte der Gefäße. Grund hierfür ist, dass arteriosklerotische Ablagerungen an den Innenwänden der Gefäße zu einer Veränderung der Lichtdurchlässigkeit führen.

3.4.4.4 Irregularitäten der Leuchtdichte

Da die arteriosklerotischen Ablagerungen an den Gefäßen nicht gleichmäßig erfolgen, muss die die Irregularität mit einbezogen werden. Für die Berechnung der Irregularität der Venenleuchtdichte (*Vein Luminance Irregularity*; VLI), der Arterienleuchtdichte (*Artey Luminance Irregularity*; ALI) sowie der generellen Gefäßleuchtdichte (*General Luminance Irregularity*; GLI) werden die folgenden Formeln angewendet:

$$VLI = \frac{\sum_{k=0}^{Nv} CoV\ (L(Vk))}{Nv} \quad (3.21)$$

$$ALI = \frac{\sum_{k=0}^{Na} CoV(L(Ak))}{Na} \quad (3.22)$$

$$GLI = \frac{\sum_{k=0}^{Nv} CoV(L(Vk)) + \sum_{k=0}^{Na} CoV(L(Ak))}{Nv + Na} \quad (3.23)$$

Wie bereits bei der Berechnung der Gefäßdicken bietet sich auch im Fall der Leuchtdichtenirregularität die Berechnung des Minimums der relativen Venenleuchtdichtenirregularität (*Vein Minimum Relative Luminance*; VMNL) bzw. des entsprechenden Maximums (*Vein Maximum Relative Luminance*; VMXL) an.

Entsprechendes gilt auch für die Berechnung des Minimums (*Artery Minimum Relative Luminance*; AMNL) bzw. des Maximums (*Artery Maximum Relative Luminance*; AMXL) der relativen Arterienleuchtdichtenirregularität.

Bei den Probanden, die aufgrund des mit der physischen Belastung einhergehenden Butdruckanstiegs ein zweites Mal fotografiert wurden, wurden diese Messvorgänge an den Post-Blutdruckanstiegsbildern wiederholt.

4 Ergebnisse

4.1 Probanden (Junge Normalprobanden)

Von den 59 Studienteilnehmern erfüllten 51 Probanden die Einschlusskriterien. Sieben Probanden (11,8 %) wurden ausgeschlossen, da ihr Ruhe-Blutdruck über 145 mmHg (4) oder ihr diastolischer Wert über 90 mmHg (5 Probanden) lag. Ein weiterer Proband musste wegen der Einnahme von Beta-Blockern ausgeschlossen werden. Die folgenden Auswertungen der Normalprobanden beziehen sich somit auf 51 Probanden.

4.1.1 Allgemeine Daten (Alter, Geschlecht, Anamnese)

Das Alter der Probanden betrug im Median 25 Jahre mit einem Interquartilabstand (IQR) von 2 und Extremwerten von 18-30 Jahren. Der Mittelwert (MW) betrug 25,0 Jahre bei einer Standardabweichung (SD) von +/- 2,7 Jahren. Die Geschlechtsverteilung zeigte keine signifikanten Unterschiede. 29 der Probanden, entsprechend 56,9 %, waren weiblich. 22 der Probanden, entsprechend 43,1 %, waren männlich.

4.1.2 Medikamente

Der überwiegende Teil der Versuchsteilnehmer nahm keine Medikamente ein. Lediglich 13 Probanden nahmen verschiedene Medikamente ein. Dazu zählten Kontrazeptiva, Thyroidhormone, Stratera (Atomoxetin) - ein Medikament zur Behandlung von Aufmerksamkeits-Defizit-Störungen - und Topiramat (Topamax®) - ein Migräneprophylaxemittel (vgl. Tabelle 4-1). Ein Studienteilnehmer musste wegen der Einnahme von Betablockern ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-1: Medikation der Probanden zum Zeitpunkt der Studie;

Medikamente	Anzahl (n)	Prozent (%)
Keine	36	70,6
Antikontrazeptiva	11	21,6
Thyroidhormone	2	3,9
Andere	2	3,9

4.1.3 Sport, Refraktion und BMI

In Tabelle 4-2 sind statistische Daten zu den absolvierten Stunden von Sport pro Woche (SSpW), zum Sphärischen Refraktions-Äquivalent (SRÄ) und zum Bodymass Index (BMI) aufgeführt. Da das SRÄ nicht normalverteilt ist, werden sowohl der Median mit Extremwerten und Interquartilabstand (IQR) als auch der Mittelwert mit Standardabweichung (SD) angegeben.

*Tabelle 4-2: Absolvierte Sportstunden pro Woche (SSpW), Sphärisches Refraktions-Äquivalent (SRÄ) und Body Mass Index (BMI) zum Zeitpunkt der Studie; Mit * gekennzeichneter Wert ist nicht normalverteilt (Normalverteilungstest = NVT).*

	SSpW hours (h)	SRÄ Dioptrien (D)	BMI (kg/m2)
Median	3,0	-0,5	21,5
Minimum	0,0	-7,9	18,4
Maximum	10,0	0,6	32,0
IQR	4,5	2,3	3,7
Mittelwert	2,8	-1,5	22,3
SD	2,6	2,1	2,6
NVT p-Wert	0,17	0,03*	0,36

4.1.4 Blutdruck

Der mittlere Ruhepuls (*Pulse mean*; Pm) und die Ruheblutdruckwerte (*Blood Pressure*; BP), also der mittlere arterielle Blutdruck (*Blood Pressure mean*; BPm), der diastolische Blutdruck (*Blood Pressure diastolic*; BPd) und der systolische Blutdruck (*Blood Pressure systolic*; BPs) wurden bei allen Patienten gemessen (siehe Tabelle 4-3).

Es sind nichtparametrische Daten angegeben, da die Werte des diastolischen Ruheblutdrucks (BPd) und des mittleren Ruhepulses (Pm) nicht normalverteilt sind.

Tabelle 4-3: Systolische Ruheblutdruck- (BPs), diastolische Ruheblutdruck- (BPd) und mittlere Ruheblutdruck- (BPm) und Pulswerte (Pm) der Probanden zum Zeitpunkt der Studie;

	BPm (mmHg)	BPd(mmHg)	BPs(mmHg)	Pm(mmHg)
Median	91,7	75,0	122,5	64,0
Minimum	78,3	65,0	95,0	56,0
Maximum	103,3	88,0	143,0	88,0
IQR	8,3	10,0	13,0	16,0
Mittelwert	90,6	75,3	121,3	67,4
SD	6,4	5,9	9,9	9,1
NVT p-Wert	0,95	0,39	0,5	0,67

4.1.5 Blutwerte

Keiner der Probanden zeigte bei der Blutentnahme eine Anämie oder sonstige Auffälligkeiten. Die Referenzwerte wurden im Material und Methodenteil definiert. Alle Blutwerte waren normalverteilt. Lediglich die Blutzuckerwerte (BZ) und die Werte für Cholesterin (CHOL) und Triglyceride (TC) waren im Durchschnitt leicht erhöht, was für die Triglyceride darauf zurückzuführen ist, dass die Abnahme nicht im Nüchternzustand erfolgte. Für eine genauere Auflistung siehe Tabelle-Anhang 1 und Tabelle-Anhang 2.

4.1.6 Neue Indizes der retinalen Gefäße

Die neuen Indizes der retinalen Gefäße wurden im Material und Methodenteil ausführlich definiert. Neben schon definierten Indizes sind hier auch die arteriellen Durchmesser und (AD) venösen Durchmesser in Ruhe (VD) angegeben. Nach Auswertung mit dem Kolmogorov–Smirnov–Test und einer graphischen Analyse analog zum Wahrscheinlichkeitspapier sind alle Werte bis auf das Arterielle Leuchtdichten Maximum (AMXL = 0,02) normalverteilt.

*Tabelle 4-4: Ruhewerte der neuen Indizes der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Studie (1); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben.*

	AVR	VTI	ATI	GTI	VMNT	AMNT	VMXT	AMXT
Median	0,85	0,08	0,09	0,09	0.78	0,81	0,12*	0,13*
Minimum	0,66	0,04	0,05	0,05	0,47	0,63	0,06*	0,05*
Maximum	1,03	0,27	0,14	0,21	0,90	0,90	0,22*	0,25*
IQR	0,12	0,05	0,04	0,03	0,16	0,09	0,02*	0,03*
Mittelwert	0,85	0,09	0,09	0,09	0,76	0,80	0,13*	0,13*
SD	0,07	0,04	0,02	0,03	0,10	0,07	0,03*	0,03*
NVT p-Wert	0,96	0,30	0,55	0,50	0,47	0,45	0,40	0,14

*Tabelle 4-5: Ruhewerte der neuen Indizes der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Studie (2); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben.*

	VLI	ALI	GLI	VMNL	AMNL	VMXL	AMXL	AD	VD
Median	0,12	0,15	0,14	0,66	0,58	0,12*	0,13*	94,00	111,84
Minimum	0,05	0,09	0,09	0,40	0,31	0,08*	0,06*	81,22	90,56
Maximum	0,22	0,23	0,22	0,90	0,76	0,22*	0,16*	122,33	151,00
IQR.	0,05	0,06	0,05	0,13	0,13	0,04*	0,03*	13,30	15,49
Mittelwert	0,12	0,15	0,14	0,64	0,56	0,12*	0,12*	96,37	112,74
SD	0,04	0,03	0,03	0,11	0,10	0,03*	0,02*	8,88	12,16
NVT p-Wert	0,30	0,50	0,29	0,85	0,20	0,35	0,02	0,40	0,90

4.1.7 Raucheranamnese

Die Probanden wurden anhand ihres Rauchverhaltens in Gruppen eingeteilt. Eine Möglichkeit der Unterteilung wäre, nach aktuellen Rauchern (12 (23,5 %)) und Nichtrauchern (39 (76,5 %)) zu unterscheiden. Da aber auch bekannt ist, dass das kardiovaskuläre Risiko von ehemaligen Rauchern einige Zeit erhöht bleibt, wurden – um eine reine Normalgruppe zu identifizieren - nur die Probanden gewählt, die niemals geraucht hatten (siehe Tabelle 4-6). Dieser Gruppe wurden diejenigen Probanden gegenübergestellt, die in den vergangenen Jahren regelmäßig geraucht hatten und/oder noch aktuell rauchen. Diese beiden Gruppen werden in Abschnitt 4.3 gesondert hinsichtlich ihrer Unterschiede beschrieben.

Tabelle 4-6: Aktuelle und ehemalige Raucher und prinzipielle Nichtraucher zum Zeitpunkt der Studie;

	Anzahl (n)	Prozent (%)
Aktuelle und ehemalige Raucher	17	33,3
Prinzipielle Nichtraucher	34	66,7

Bei der Raucheranamnese ergaben sich aus den Angaben der Probanden zur Rauchmenge und Häufigkeit für deren Pack Years (PY = Anzahl der gerauchten Schachteln Zigaretten am Tag mal Anzahl der gerauchten Jahre) ein Mittelwert von 1,7 PY, ein Minimum von 0 und ein Maximum von 15 PY. Die Standardabweichung betrug zum Zeitpunkt der Studienteilnahme +/- 3,3 PY.

4.2 Probanden nach Belastung und Blutdruckanstieg

30 Studienteilnehmer unterzogen sich, wie beschrieben, einer physischen Belastung, die zu einem Blutdruckanstieg, dem Blutdruck nach Belastung (*Blood Pressure elevated*; BP_e), führte. Im weiteren Verlauf der Arbeit werden sämtliche Werte nach Belastung zur Vereinheitlichung mit Index „ e“ gekennzeichnet.

4.2.1 Allgemeine Daten

Insgesamt 26 der 30 Teilnehmer (86,7 %) erfüllten die in Kapitel 3.1.1.1 beschriebenen Einschlusskriterien. Die 14 weiblichen und 12 männlichen Probanden zeigten im Vergleich zum Gesamtkollektiv im deskriptiven Bereich der allgemeinen Informationen keine signifikanten Unterschiede.

4.2.2 Ruheblutdruckwerte und Blutdruckwerte nach Belastung im Vergleich

Zur Verdeutlichung des Anstiegs der Blutdruckwerte durch die physische Belastung werden die systolischen und diastolischen Ruheblutdruckwerte und der mittlere Ruhepuls dieser Probanden noch einmal in einer Tabelle präsentiert (Tabelle 4-7). Zum Vergleich sind die entsprechenden Werte nach Belastung ebenfalls aufgeführt: Der diastolische Blutdruck nach Belastung (*Blood Pressure diastolic elevated*; BPd_e), der systolische Blutdruck nach Belastung (*Blood Pressure systolic elevated*; BPs_e) und der mittlere Puls nach Belastung (*mean elevated Pulse*; Pm_e) (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-7: Systolische (BPs) und diastolische Ruheblutdruckwerte (BPd) sowie der Ruhepulse (Pm) der Probanden, die belastet wurden, zum Zeitpunkt der Studie;

	BPd (mmHg)	BPs (mmHg)	Pm (s)
Median	75,0	125,0	64,0
Minimum	65,0	95,0	56,0
Maximum	88,0	140,0	88,0
IQR	8,0	18,0	10,0
Mittelwert	75,3	121,6	65,9
SD	6,3	10,7	9,1
NVT p-Wert	0,20	0,50	0,24

Tabelle 4-8: Systolische (BPs_e) und diastolische Blutdruckwerte (BPd_e) sowie der Puls (Pm_e) der Probanden nach Belastung;

	BPd_e (mmHg)	BPs_e (mmHg)	Pm_e (s)
Median	80,0	165,0	100,0
Minimum	65,0	135,0	64,0
Maximum	120,0	200,0	120,0
IQR	10,0	25,0	16,0
Mittelwert	80,4	164,6	96,7
SD	10,6	14,5	14,3
NVT p-Wert	0,31	0,94	0,32

In Abbildung 4-1 werden die systolischen und diastolischen Ruheblutdruckwerte zur Veranschaulichung mit Hilfe von Box-Whisker-Plots den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten nach Belastung gegenübergestellt. An die Box (25/75 % Perzentile) sind jeweils so genannte „Whisker“ angebracht. Die Länge der oberen Whisker gibt in den Box-Plot-Darstellungen dieser Arbeit die 90 % Perzentile und die der unteren Whisker die 10 % Perzentile aller Werte an. Alle Messwerte, die außerhalb der Spannweite dieser Whisker liegen, werden als Ausreißer einzeln angezeigt.

Bei der Auflistung der Box-Plots für den systolischen Blutdruck in Ruhe und nach Belastung kann ein deutlicher Unterschied gesehen werden. Auch der diastolische Blutdruck ist nach Belastung leicht höher.

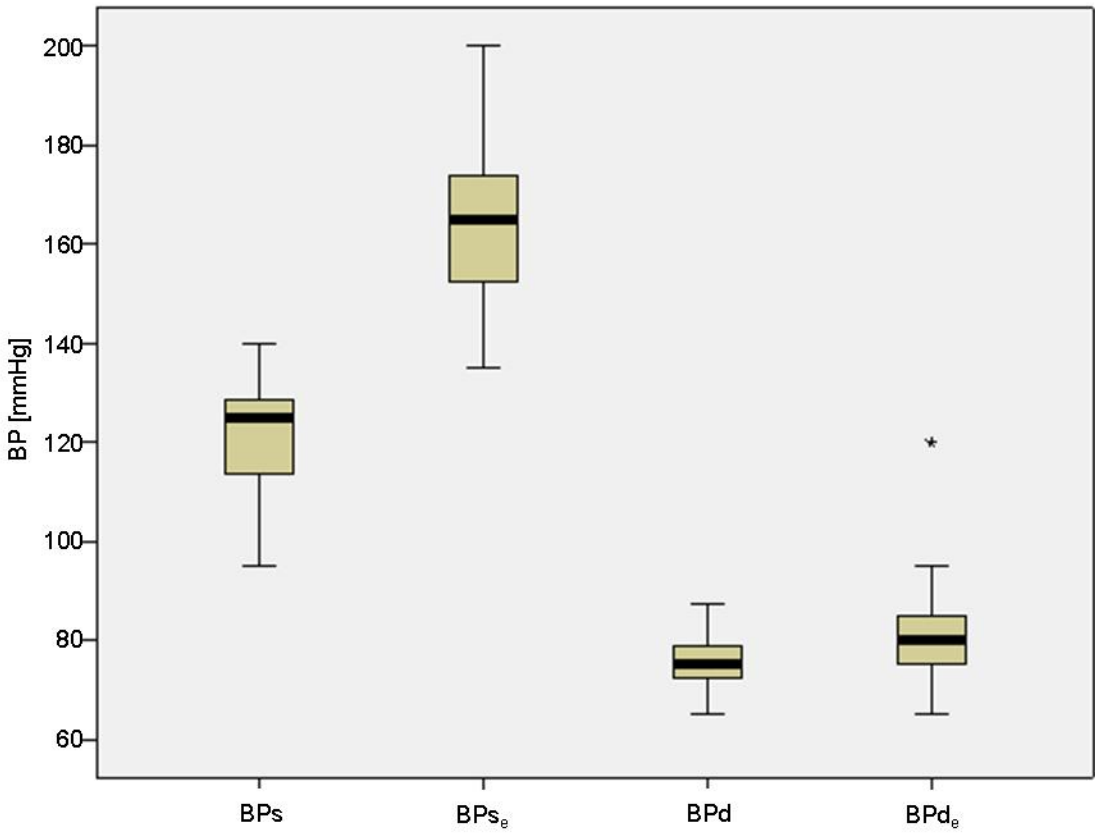

Abbildung 4-1: Systolische (BPs) und diastolische Blutdruckwerte in Ruhe (BPd) und systolische (BPs$_e$) und diastolische (BPd$_e$) Blutdruckwerte nach Belastung, gegenübergestellt mit Box-Whisker-Plots.

4.2.3 Vergleich der mittleren Blutdruckwerte in Ruhe und nach Belastung

In Tabelle 4-9 ist neben den Daten für den mittleren arteriellen Blutdruck in Ruhe (BPm) und nach Belastung (BPm$_e$) die durchschnittliche Zunahme der mittleren Blutdruckwerte nach Belastung (*mean increase of mean Blood Pressur*; miBPm) aufgeführt.

Tabelle 4-9: Mittlerer Ruheblutdruck (BPm) und mittlerer Blutdruck nach Belastung (BPm_e), sowie mittlere Zunahme der Blutdruckwerte nach Belastung (miBPm);

	BPm (mmHg)	BPm_e (mmHg)	miBPm (mmHg)
Median	90,8	108,1	16,7
Minimum	78,3	90,8	6,7
Maximum	103,3	135,0	43,3
IQR	9,6	15,0	10,8
Mittelwert	90,7	108,5	17,8
SD	7,0	9,9	7,7
NVT p-Wert	0,95	0,95	0,56

Graphisch ist für den mittleren Blutdruck in Ruhe und nach Belastung ein deutlicher Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen zu sehen (siehe Abbildung 4-2).

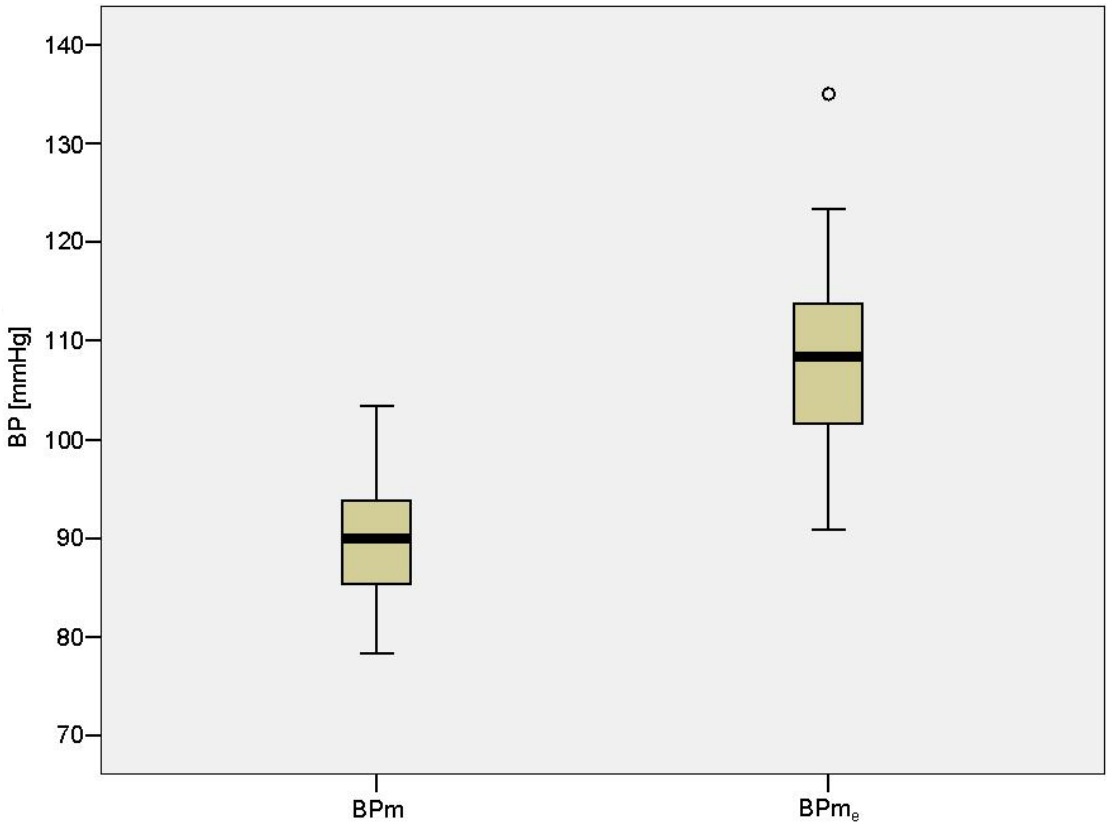

Abbildung 4-2: Box-Whisker-Plots für den Vergleich des mittleren Blutdrucks in Ruhe (BPm) und nach Belastung (BPm_e).

Abbildung 4-3 zeigt die mittlere Zunahme des mittleren Blutdrucks als Histogramm und verdeutlicht gut, dass bei der Mehrzahl der Probanden ein mittlerer Blutdruckanstieg nach Belastung im Bereich um ca. 15 mmHg vorliegt.

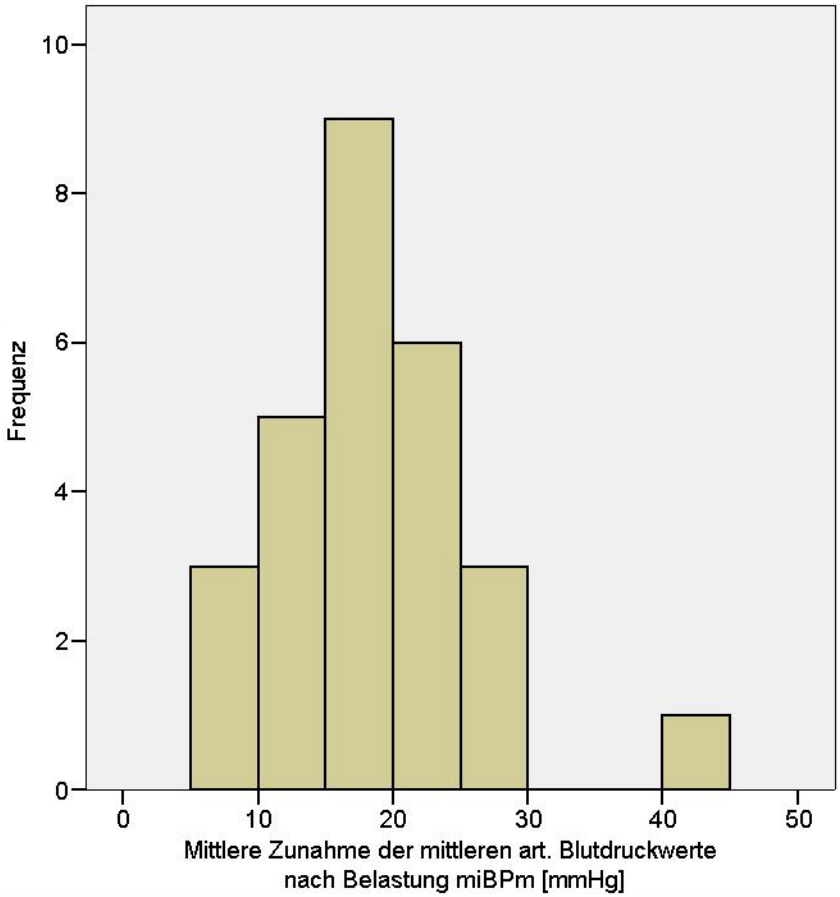

Abbildung 4-3: Histogramm der mittleren Zunahme des mittleren arteriellen Blutdrucks nach Belastung (miBPm) in [mmHg].

4.2.4 Blutwerte der Probanden, die physisch belastet wurden

Auch die Blutwerte der Probanden, die physisch belastet wurden, unterscheiden sich bis auf die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) nicht signifikant vom Gesamtkollektiv. Für eine genaue Auflistung der MCHC-Werte siehe Tabelle-Anhang 3.

4.2.5 AV-Ratio und neue Indizes nach Belastung

Analog zu den Blutdruck- und Blutwerten wurden auch die AVR und die neuen Indizes bei den Probanden nach Belastung ausgewertet. Hierbei sollte insbesondere untersucht werden, ob sich die retinalen Messwerte im Zuge der Blutdruckerhöhung signifikant verändern. Die Veränderungen sind im Detail in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 dargestellt. Es besteht eine Änderung des AVR-Wertes nach Belastung im Vergleich zum AVR-Ruhewert, die mit p= 0,029 statistisch signifikant ist. Der p–Wert der arteriellen Dickenirregularität (ATI_e) ist mit 0,052 knapp nicht mehr signifikant.

*Tabelle 4-10. Neue Indizes der Teilnehmer der Studie nach Blutdruckanstieg (1); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben (Mann-Whitney Test = MWT).*

	AVR_e	VTI_e	ATI_e	GTI_e	$VMNT_e$	$AMNT_e$	$VMXT_e$	$AMXT_e$
Median	0,84	0,08	0,09	0,09	0,81	0,82	0,12*	0,13*
Minimum	0,69	0,04	0,05	0,05	0,54	0,67	0,05*	0,06*
Maximum	1,00	0,26	0,13	0,19	0,91	0,88	0,24*	0,17*
IQR	0,10	0,07	0,03	0,02	0,13	0,08	0,02*	0,02*
Mittelwert	0,83	0,99	0,09	0,10	0,77	0,81	0,13*	0,12*
SD	0,076	0,05	0,20	0,03	0,10	0,05	0,03*	0,02*
MWT p-Wert	0,029	0,58	0,052	0,07	0,13	0,31	0,67	0,16

*Tabelle 4-11: Neue Indizes der Teilnehmer der Studie nach Blutdruckanstieg (2); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben.*

	VLI_e	ALI_e	GLI_e	$VMNL_e$	$AMNL_e$	$VMXL_e$	$AMXL_e$
Median	0,12	0,15	0,14	0,66	0,54	0,13*	0,13*
Minimum	0,08	0,10	0,10	0,43	0,22	0,08*	0,05*
Maximum	0,19	0,23	0,19	0,8	0,72	0,24*	0,15*
IQR	0,05	0,07	0,06	0,12	0,17	0,02*	0,01*
Mittelwert	0,12	0,16	0,14	0,64	0,53	0,13*	0,13*
SD	0,03	0,04	0,03	0,09	0,12	0,03*	0,02*
MWT p-Wert	0,20	0,94	0,33	0,42	0,21	0,26	0,90

Abbildung 4-4 verdeutlicht, dass die Werte der arterio-venösen Ratio nach Belastung abnehmen. Eine geringere AV-Ratio bedeutet eine stärkere generalisierte Gefäßverengung (Hubbard et al., 1999). Die unten stehende Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen AV-Ratio und Blutdruckanstieg. Die Gerade zeigt die lineare Regression, die Linien das zugehörige 95 % Konfidenzintervall. Es besteht nur eine schwache Korrelation.

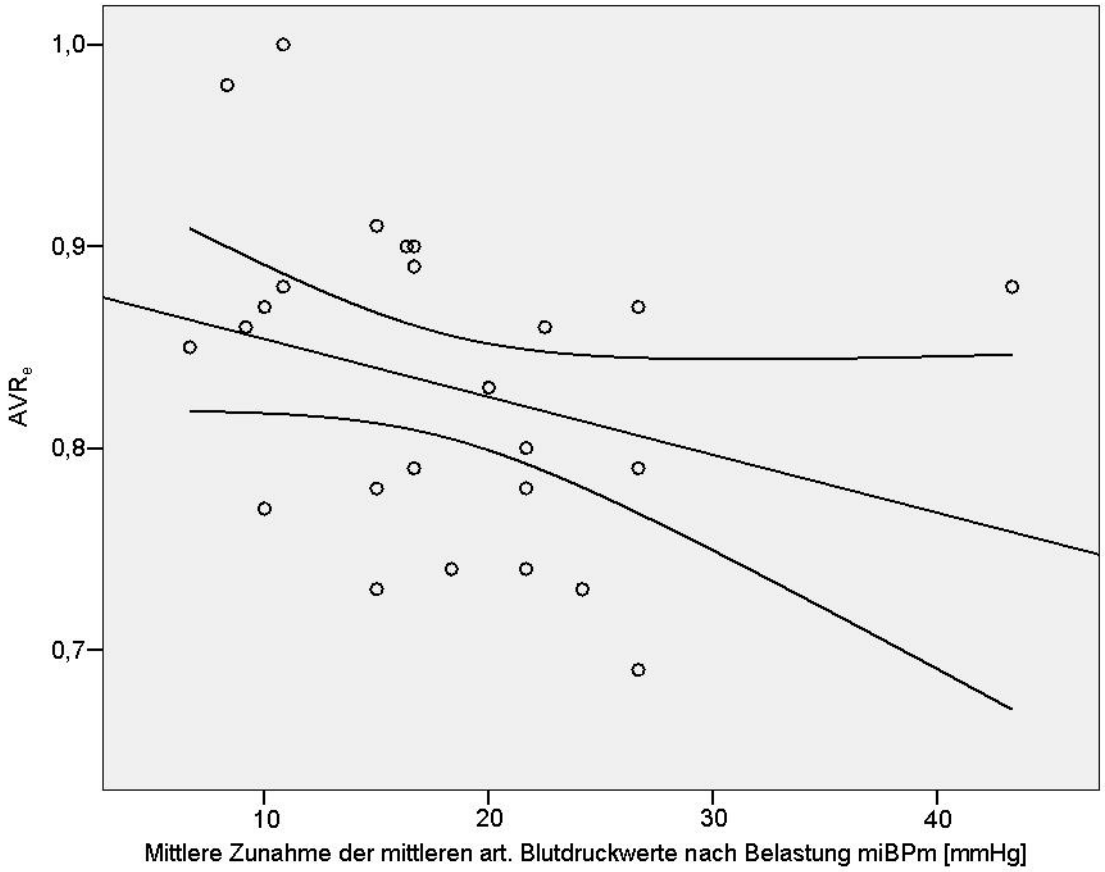

Abbildung 4-4: Graphische Darstellung der Absolutwerte der AV-Ratio zur mittleren Zunahme der mittleren art. Blutdruckwerte nach Belastung (miBPm) in [mmHg]. Die Gerade zeigt die lineare Regression, die Linien das zugehörige 95 % Konfidenzintervall. Es besteht nur eine schwache Korrelation.

Neben den in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 aufgeführten Werten wurden auch die Durchmesser der Arterien und Venen zum Zeitpunkt nach Belastung gemessen und ausgewertet. Die Arteriendurchmesser nach Belastung (*Artery Diameter elevated;* AD_e) und die Venendurchmesser nach Belastung (*Vein Diameter elevated;* VD_e) sind in Tabelle 4-12 dargestellt.

Tabelle 4-12: Durchmesser der Arterien (AD_e) und Venen (VD_e) der Teilnehmer der Studie nach Belastung;

	AD_e (µm)	VD_e (µm)
Median	95,5	113,7
Minimum	78,2	88,0
Maximum	116,9	140,1
IQR	12,0	23,9
Mittelwert	95,7	114,9
SD	9,3	14,6
MWT p-Wert	0,08	0,81

Die absolute Verengung der Arterien bei erhöhtem Blutdruck (aVA_e) wurde manuell errechnet und ist hier in Mikrometern angegeben. In Tabelle 4-13 sind die Werte für die Reduktion der AVR nach RR-Anstieg ($RAVR_e$) und für die relative Konstriktion der Arterien bei Blutdruck nach Belastung (rKA_e) aufgeführt.

Tabelle 4-13: Absolute Verengung der Arterien (aVA_e), Reduktionswerte der AVR ($RAVR_e$) und relative Konstriktion der Arterien (rKA_e) der Teilnehmer der Studie nach Belastung;

	aVA_e (µm)	$RAVR_e$ (µm)	rKA_e (µm)
Median	1,30	-0,01	-0,01
Minimum	-6,67	-0,08	-0,08
Maximum	7,78	0,05	0,07
IQR	6,05	0,05	0,07
Mittelwert	1,04	-0,01	-0,01
SD	3,90	0,03	0,04

Zur graphischen Verdeutlichung der absoluten Verengung der Arterien nach Belastung (aVA_e) wurde ein Scatterplot erstellt, der einen Trend des Reaktionsverhaltens der Arterien auf Blutdruckanstieg veranschaulichen soll (Abbildung 4-5). Die Gerade entspricht der linearen Regressionsgeraden, die Linien entsprechen dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall. Es zeigt sich eine stärkere Korrelation als in Abbildung 4-4, in der das Verhalten der AVR nach Belastung dargestellt ist.

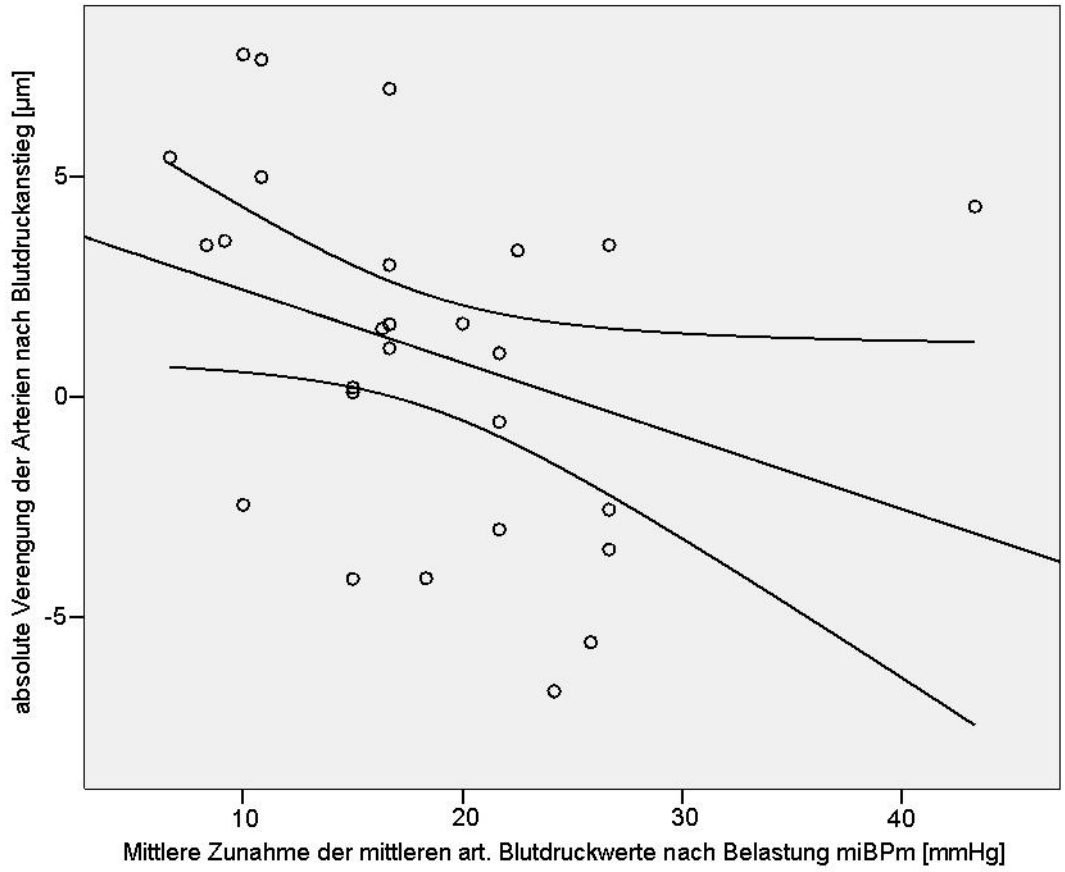

Abbildung 4-5: Veranschaulichung des Reaktionsverhaltens der Arterien auf die mittlere Zunahme der mittleren art. Blutdruckwerte nach Belastung [mmHg] (miBPm). Die Gerade zeigt die lineare Regression, die Linien zeigen das zugehörige 95 % Konfidenzintervall. Es zeigt sich eine stärkere Korrelation als bei der AVR (vgl. Abbildung 4-4).

4.2.6 Korrelationsanalyse

Um eine mögliche Korrelation der neuen Indizes mit der bekannten Kenngröße arterio-venöse-Ratio (AVR) zu untersuchen, wurde ein nichtparametrischer bivariater Korrelationstest nach Spearman durchgeführt, einmal mit den Ruhewerten und einmal mit den Werten nach Belastung und Blutdruckanstieg. Der Test ergab für die Ruhewerte, dass von allen neu definierten Indizes lediglich das Minimum der relativen Venendicke (VMNT) und der venöse Durchmesser (VD) signifikant mit der AV-Ratio korrelieren. Die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (CC) zur AVR und ihre p-Werte sind in Tabelle-Anhang 4 und Tabelle-Anhang 5 genau aufgelistet. Analog dazu ergab der Test für die Werte nach Blutdruckanstieg - neben einer Korrelation der AV-Ratio mit dem Minimum der relativen Venendicke ($VMNT_e$) und dem Venendurchmesser nach Belastung (VD_e) - eine Korrelation von AVR mit der Irregularität der Venendicke (VTI_e). Auch diese Werte sind im Anhang in Tabelle-Anhang 6 und Tabelle-Anhang 7 aufgelistet.

4.3 Analyse Risikofaktor Rauchen

4.3.1 Rauchergruppe

Wie in 4.1.7 bei der Raucheranamnese bereits dargestellt, waren von den 51 in den Ergebnisteil eingeschlossenen Probanden 17 (33,3 %) aktuelle oder ehemalige Raucher. Fünf Probanden hatten das Rauchen zum Zeitpunkt der Studie aufgegeben. Im folgenden Kapitel werden alle ehemaligen und aktuellen Raucher (Smoker; s) zusammen betrachtet, da eine gesonderte Betrachtung der Gruppen im Einzelnen aufgrund ihrer geringen Fallzahl nicht sinnvoll erscheint.

4.3.1.1 Allgemeine Daten

Sieben der hier untersuchten Probanden waren weiblich, zehn von ihnen männlich. Im Median betrug das Alter 25 Jahre mit einem interquartilen Abstand von 3, Extremwerten von 20 und 30 Jahren, einem Mittelwert von 25,0 Jahren und einer Standardabweichung von +/- 2,7.

Medikamente wurden lediglich von drei der 17 Personen eingenommen (17,6 %): Ein Kontrazeptivum, ein Thyroidhormon und ein Mittel gegen Aufmerksamkeitsdefizit. 82,4 %, also die restlichen 14 Probanden, nahmen keine Medikamente ein.

4.3.1.2 Sport, Refraktion und BMI

In Tabelle 4-14 sind statistische Daten zu den absolvierten Stunden Sport pro Woche (sSSpW), zum Sphärischen Refraktionsäquivalent (sSRÄ) und zum Body Mass Index (sBMI) aufgeführt. Bei diesen Werten zeigt sich eine Normalverteilung.

Tabelle 4-14: Absolvierte Sportstunden pro Woche (sSSpW), Sphärisches Refraktions- Äquivalent (sSRÄ) und Body Mass Index (sBMI) der rauchenden Probanden zum Zeitpunkt der Studie;

	sSSpW (h)	sSRÄ (D)	sBMI (kg/m2)
Median	0,0	-0,6	22,2
Minimum	0,0	-7,1	18,8
Maximum	10,0	0,3	32,0
IQR	4,3	1,8	3,4
Mittelwert	2,4	-1,3	22,8
SD	3,3	1,8	3,2

4.3.1.3 Blutdruck

In Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 sind die Blutdruckwerte in Ruhe und bei Belastung sowie die mittlere Zunahme des arteriellen Blutdrucks nach Belastung (*smokers mean increase of mean Blood Pressure;* smiBPm) aufgelistet.

Tabelle 4-15: Systolische (sBPs), diastolische (sBPd) und mittlere Ruheblutdruck- (sBPm) und Pulswerte (sPm) der rauchenden Probanden zum Zeitpunkt der Studie (1);

	sBPm (mmHg)	sBPd (mmHg)	sBPs (mmHg)	sPm (s)
Median	90,0	75,0	120,2	64,0
Minimum	79,2	65,0	105,0	56,0
Maximum	98,3	85,0	130,0	80,0
IQR	5,8	8,0	10,0	12,0
Mittelwert	89,9	74,7	120,2	66,4
SD	4,5	5,3	7,1	8,1

Tabelle 4-16: Systolische ($sBPs_e$), diastolische ($sBPd_e$) und mittleren Blutdruck- ($sBPm_e$) und Pulswerte (sPm_e) der rauchenden Probanden nach Belastung sowie mittlere Zunahme des Blutdrucks (smiBPm) (2);

	$sBPs_e$ (mmHg)	$sBPm_e$ (mmHg)	$sBPd_e$ (mmHg)	sPm_e (s)	smiBPm(mmHg)
Median	170,0	108,3	77,5	96,0	16,7
Minimum	150,0	100,0	70,0	64,0	10,0
Maximum	185,0	120,0	95,0	120,0	26,7
IQR	29,0	13,8	10,0	17,0	12,5
Mittelwert	166,4	108,6	79,7	94,0	18,5
SD	13,8	7,5	7,9	15,5	6,5

4.3.1.4 Blutwerte

Referenzwerte zu den Blutwerten wurden im Material und Methodenteil definiert. Keiner der abgenommenen Blutwerte war auffällig (siehe Tabelle-Anhang 8 und Tabelle-Anhang 9).

4.3.1.5 Neue Indizes

In Tabelle 4-17 bis Tabelle 4-19 sind die Ruhewerte der neuen Indizes der aktuell oder ehemalig rauchenden, an der Studie teilnehmenden Probanden dargestellt.

Tabelle 4-17: Ruhewerte der neuen Indizes der aktuellen und ehemalig rauchenden Teilnehmer der Studie (1);

	sAVR	sVTI	sATI	sGTI	sVMNT	sAMNT
Median	0,86	0,07	0,10	0,09	0,82	0,78
Minimum	0,66	0,04	0,05	0,06	0,47	0,64
Maximum	1,03	0,27	0,14	0,21	0,87	0,87
IQR	0,15	0,07	0,05	0,03	0,17	0,13
Mittelwert	0,85	0,10	0,99	0,10	0,77	0,78
SD	0,09	0,06	0,03	0,04	0,12	0,07

*Tabelle 4-18: Ruhewerte der neuen Indizes der aktuellen und ehemalig rauchenden Teilnehmer der Studie (2); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben.*

	sVMXT	sAMXT	sVLI	sALI	sGLI	sVMNL
Median	0,11*	0,12*	0,12	0,17	0,14	0,65
Minimum	0,06*	0,05*	0,08	0,10	0,10	0,40
Maximum	0,14*	0,25*	0,21	0,23	0,22	0,77
IQR	0,03*	0,03*	0,04	0,09	0,05	0,15
Mittelwert	0,11*	0,14*	0,12	0,16	0,14	0,64
SD	0,02*	0,04*	0,03	0,04	0,03	0,10

*Tabelle 4-19: Ruhewerte der neuen Indizes der aktuellen und ehemalig rauchenden Teilnehmer der Studie(3); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben.*

	sAMNL	sVMXL	sAMXL	sAD	sVD
Median	0,58	0,13*	0,13*	103,67	118,67
Minimum	0,31	0,09*	0,08*	81,78	97,89
Maximum	0,76	0,15*	0,15*	117,89	151,00
IQR	0,23	0,01*	0,02*	11,45	18,95
Mittelwert	0,56	0,12*	0,13*	101,76	117,74
SD	0,14	0,02*	0,02*	8,93	13,06

Tabelle 4-20 bis Tabelle 4-22 zeigen die neuen Indizes der an der Studie teilnehmenden rauchenden Probanden nach Belastung und Blutdruckanstieg. Nach dem Wilcoxon-Test hat sich keiner der Werte im Vergleich zu den Ruhewerten signifikant verändert.

Tabelle 4-20: Neue Indizes der aktuellen und ehemalig rauchenden Teilnehmer der Studie nach Belastung (1); (Wilcoxon-Test = WT)

	$sAVR_e$	$sVTI_e$	$sATI_e$	$sGTI_e$	$sVMNT_e$	$sAMNT_e$
Median	0,87	0,07	0,10	0,09	0,80	0,81
Minimum	0,69	0,04	0,06	0,06	0,54	0,67
Maximum	1,00	0,26	0,12	0,19	0,90	0,87
IQR	0,18	0,11	0,03	0,05	0,23	0,10
Mittelwert	0,83	0,11	0,09	0,10	0,76	0,80
SD	0,10	0,07	0,02	0,04	0,13	0,06
WT p-Wert	0,89	0,95	0,59	0,77	0,59	0,95

*Tabelle 4-21: Neue Indizes der aktuellen und ehemalig rauchenden Teilnehmer der Studie nach Belastung (2); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben.*

	$sVMXT_e$	$sAMXT_e$	$sVLI_e$	$sALI_e$	$sGLI_e$	$sVMNL_e$
Median	0,12*	0,13*	0,10	0,16	0,13	0,63
Minimum	0,11*	0,09*	0,08	0,10	0,10	0,46
Maximum	0,24*	0,15*	0,16	0,23	0,19	0,70
IQR	0,03*	0,05*	0,04	0,10	0,06	0,10
Mittelwert	0,14*	0,12*	0,12	0,12	0,14	0,63
SD	0,04*	0,03*	0,02	0,05	0,03	0,08
WT p-Wert	0,10	0,14	0,90	0,70	0,80	0,41

*Tabelle 4-22: Neue Indizes der aktuellen und ehemalig rauchenden Teilnehmer der Studie nach Belastung (3); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben.*

	$sAMNL_e$	$sVMXL_e$	$sAMXL_e$	sAD_e	sVD_e
Median	0,54	0,13*	0,13*	100,78	120,11
Minimum	0,27	0,08*	0,05*	84,33	91,33
Maximum	0,72	0,14*	0,15*	109,67	140,11
IQR	0,25	0,03*	0,02*	20,95	34,78
Mittelwert	0,54	0,12*	0,13*	98,70	117,29
SD	0,15	0,02*	0,03*	10,72	17,72
WT p-Wert	0,60	0,37	0,31	0,86	0,78

4.3.2 Nichtrauchergruppe

4.3.2.1 Allgemeindaten

34 der insgesamt 51 Probanden hatten in ihrem Leben nie geraucht (Nonsmoker; ns). Davon waren 22 weiblich und 12 männlich. Im Median betrug das Alter 25 Jahre mit einem interquartilen Abstand von 2, Extremwerten von 18 und 30 Jahren, einem Mittelwert von 25,0 Jahren und einer Standardabweichung von +/- 2,7.

Medikamente wurden von 12 Personen eingenommen (29,4 %). 10 Personen davon nahmen Kontrazeptiva und zwei Thyroidhormone. 64,7 %, also die restlichen 22 Probanden, nahmen keine Medikamente ein.

4.3.2.2 Sport, Refraktion und BMI

In Tabelle 4-23 sind statistische Daten zu den absolvierten Stunden von Sport pro Woche (nsSSpW), zum Sphärischen Refraktionsäquivalent (nsSRÄ) und zum Body Mass Index (nsBMI) aufgeführt. Diese sind normalverteilt und weichen nicht signifikant von den Werten der Raucher ab.

Tabelle 4-23: Absolvierte Sportstunden pro Woche (nsSSpW), Sphärisches Refraktions- Äquivalent (nsSRÄ) und Body Mass Index (nsBMI) der prinzipiell nichtrauchenden Probanden zum Zeitpunkt der Studie;

	nsSSpW (h)	nsSRÄ (D)	nsBMI (kg/m2)
Median	3,0	-0,4	21,3
Minimum	0,0	-7,9	18,4
Maximum	7,5	0,6	27,9
IQR	3,1	2,3	3,8
Mittelwert	3,0	-1,5	22,0
SD	2,1	2,2	2,3

4.3.2.3 Ruheblutdruck - und erhöhte Blutdruckwerte

Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25 zeigen die Ruheblutdruckwerte und die Blutdruckwerte nach Belastung sowie die mittlere Zunahme des mittleren arteriellen Blutdrucks nach Belastung bei Nichtrauchern (*nonsmokers mean increase of mean Blood Pressure*; nsmiBPm). Die Werte sind normalverteilt, und es zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zur Raucher-Gruppe.

Tabelle 4-24: Systolische (nsBPs), diastolische (nsBPd) und mittlere Ruheblutdruckwerte (nsBPm) und Pulswerte (nsPm) der nichtrauchenden Probanden zum Zeitpunkt der Studie (1);

	nsBPm (mmHg)	nsBPd (mmHg)	nsBPs (mmHg)	nsPm (s)
Median	91,7	75,0	123,8	66,0
Minimum	78,3	65,0	95,0	56,0
Maximum	103,3	88,0	143,0	88,0
IQR	11,5	10,0	18,0	16,0
Mittelwert	91,0	75,6	121,9	67,9
SD	7,2	6,3	11,0	9,7

Tabelle 4-25: Systolische ($nsBPs_e$), diastolische ($nsBPd_e$) und mittleren Blutdruckwerte ($nsBPm_e$) und Pulswerte ($nsPm_e$) der nichtrauchenden Probanden nach Belastung sowie die mittlere Zunahme des Blutdrucks bei Nichtrauchern (nsmiBPm) (2);

	$nsBPm_e$(mmHg)	$nsBPd_e$(mmHg)	$nsBPs_e$(mmHg)	$nsPm_e$(s)	nsmiBPm (mmHg)
Median	107,9	80,0	165,0	100,0	16,7
Minimum	90,8	65,0	135,0	72,0	6,7
Maximum	135,0	120,0	200,0	120,0	43,3
IQR	16,2	12,0	19,0	14,0	11,0
Mittelwert	108,5	80,8	163,8	98,0	17,5
SD	11,0	12,0	15,2	13,9	8,4

4.3.2.4 Blutwerte

Die Blutwerte der Nichtraucher wurden ebenfalls mit dem Mann-Whitney-Test auf Abweichungen zur Rauchergruppe getestet. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu den Werten der Rauchergruppe.

4.3.2.5 Neue Indizes in Ruhe

Analog zu den Blutwerten wurde hier eine mögliche Abweichung zum rauchenden Kollektiv untersucht. Eine Abweichung ergab sich für das Maximum der relativen Venendicke der Nichtraucher (nsVMXT) mit einem p-Wert von 0,018. Ein hochsignifikanter Unterschied bestand auch für den arteriellen Durchmesser der Nichtraucher (nsAD) zu den Werten der Raucher. Nach Mann-Whitney ergibt sich hier ein p-Wert von 0,001.

4.3.2.6 Neue Indizes nach Belastung und Blutdruckanstieg

In Tabelle 4-26 bis Tabelle 4-28 sind die Ergebnisse der neuen Indizes nach Belastung für die Probanden angegeben, die noch nie geraucht haben. Hier wurde mit dem Wilcoxon-Test untersucht, ob sich die Werte nach Belastung signifikant von den

Ruhewerten unterscheiden, ob eine Blutdruckerhöhung also eine nachweisbare Veränderung der Werte zur Folge hat.

Signifikante Ergebnisse zeigten sich hier für die arterio-venöse-Ratio ($nsAVR_e$**), die arterielle Dickenirregularität der Gefäße ($nsATI_e$**), die generelle Dickenirregularität der Gefäße ($nsGTI_e$**) und für die arteriellen Durchmesser ($nsAD_e$**).

Tabelle 4-26: Neue Indizes der nichtrauchenden Teilnehmer der Studie nach Belastung (1);

	$nsAVR_e$	$nsVTI_e$	$nsATI_e$	$nsGTI_e$	$nsVMNT_e$	$nsAMNT_e$
Median	0,81	0,08	0,10	0,09	0,77	0,81
Minimum	0,74	0,05	0,05	0,05	0,57	0,72
Maximum	0,98	0,19	0,13	0,16	0,91	0,88
IQR	0,1	0,06	0,04	0,02	0,13	0,08
Mittelwert	0,83	0,10	0,09	0,09	0,77	0,81
SD	0,06	0,04	0,02	0.03	0,09	0,05
WT p-Wert	0,007**	0,42	0,048**	0,048**	0,16	0,22

*Tabelle 4-27: Neue Indizes der nichtrauchenden Teilnehmer der Studie nach Belastung (2); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben.*

	$nsVMXT_e$	$nsAMXT_e$	$nsVLI_e$	$nsALI_e$	$nsGLI_e$	$nsVMNL_e$
Median	0,13*	0,12*	0,13	0,15	0,14	0,66
Minimum	0,05*	0,06*	0,08	0,11	0,11	0,43
Maximum	0,16*	0,17*	0,19	0,22	0,19	0,80
IQR	0,03*	0,02*	0,06	0,06	0,06	0,15
Mittelwert	0,12*	0,12*	0,13	0,16	0,14	0,64
SD	0,03*	0,02*	0,03	0,03	0,03	0,09
WT p-Wert	0,15	0,53	0,16	0,88	0,14	0,21

*Tabelle 4-28: Neue Indizes der nichtrauchenden Teilnehmer der Studie nach Belastung (3); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben.*

	$nsAMNL_e$	$nsVMXL_e$	$nsAMXL_e$	$nsAD_e$	$nsVD_e$
Median	0,54	0,13*	0,13*	95,94	113,11
Minimum	0,22	0,09*	0,10*	78,22	88,00
Maximum	0,68	0,24*	0,15*	116,89	138,00
IQR	0,12	0,02*	0,02*	11,75	20,36
Mittelwert	0,53	0,14*	0,13*	94,35	114,11
SD	0,12	0,03*	0,01*	8,65	13,46
WT p-Wert	0,25	0,16	0,78	0,01**	0,95

In Abbildung 4-6, Abbildung 4-7, Abbildung 4-8 wurden drei der signifikant voneinander abweichenden Indizes mit Hilfe von Box-Whisker-Plots zur graphischen Veranschaulichung den Ruhewerten gegenübergestellt. Abbildung 4-6 zeigt die arterio-venöse-Ratio der Nichtraucher (nsAVR) in Ruhe und nach Belastung ($nsAVR_e$).

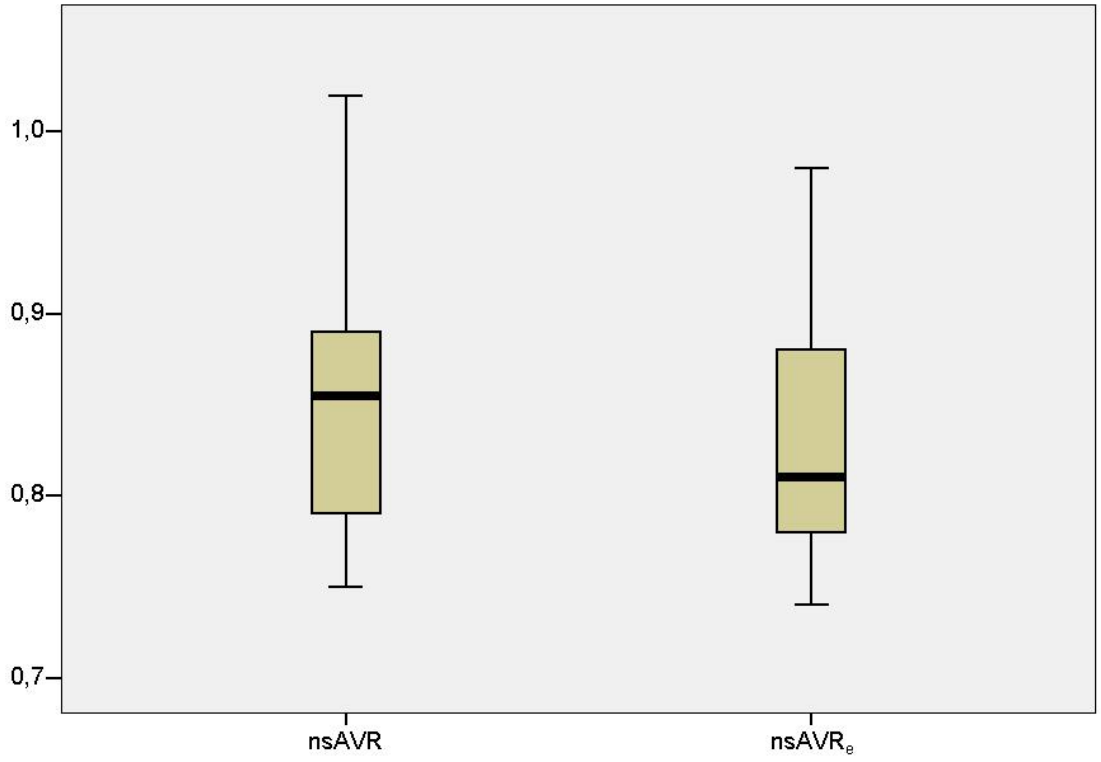

Abbildung 4-6: Box-Whisker-Plots zum Vergleich der Ruhe-AVR der Nichtraucher (nsAVR) zur AVR der Nichtraucher nach Belastung ($nsAVR_e$).

Es wird deutlich, dass der Median in Ruhe höher liegt als der Median nach Belastung. Die Tendenz zur Verkleinerung der AVR bei zunehmendem Blutdruck kann somit abgelesen werden. Insgesamt überschneiden sich die Werte allerdings größtenteils.

Abbildung 4-7 vergleicht die arterielle Dickenirregularität der Nichtraucher in Ruhe (nsATI) mit der arteriellen Dickenirregularität der Nichtraucher nach Belastung ($nsATI_e$). Auch hier lässt sich durch die Lage der Mediane eine Tendenz zur Verringerung der arteriellen Dickenirregularität nach Belastung erkennen. Die Gruppen überschneiden sich in ihren Werten deutlich.

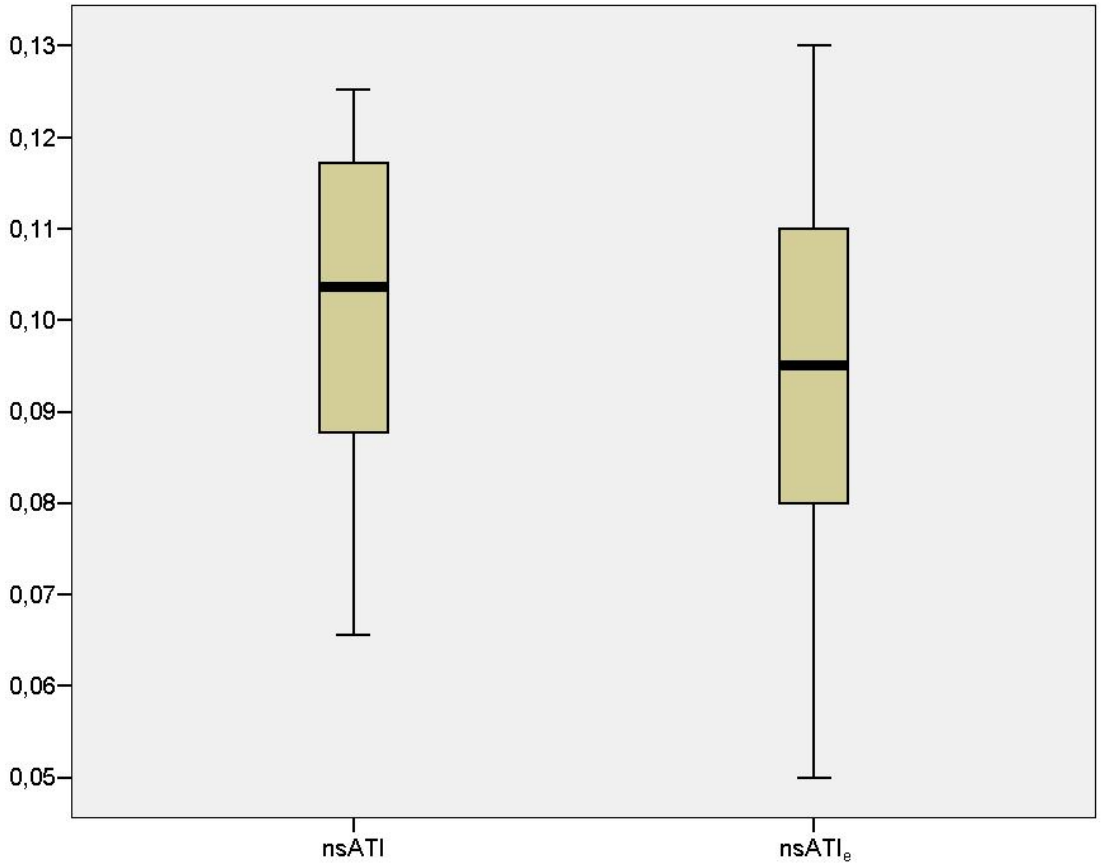

Abbildung 4-7: Box-Whisker-Plot zum Vergleich der Ruhe-ATI bei Nichtrauchern (nsATI) zur ATI der Nichtraucher nach Belastung ($nsATI_e$).

In Abbildung 4-8 sind die Werte der generellen Dickenirregularität der Gefäße in Ruhe (nsGTI) und die Werte der generellen Dickenirregularität der Gefäße nach Belastung ($nsGTI_e$) bei Nichtrauchern dargestellt. Auch hier zeigen die Mediane, dass die generelle Dickenirregularität der Gefäße nach Belastung abnimmt. Die Überschneidung der Gruppen ist hier nicht ganz so stark wie in den anderen Beispielen.

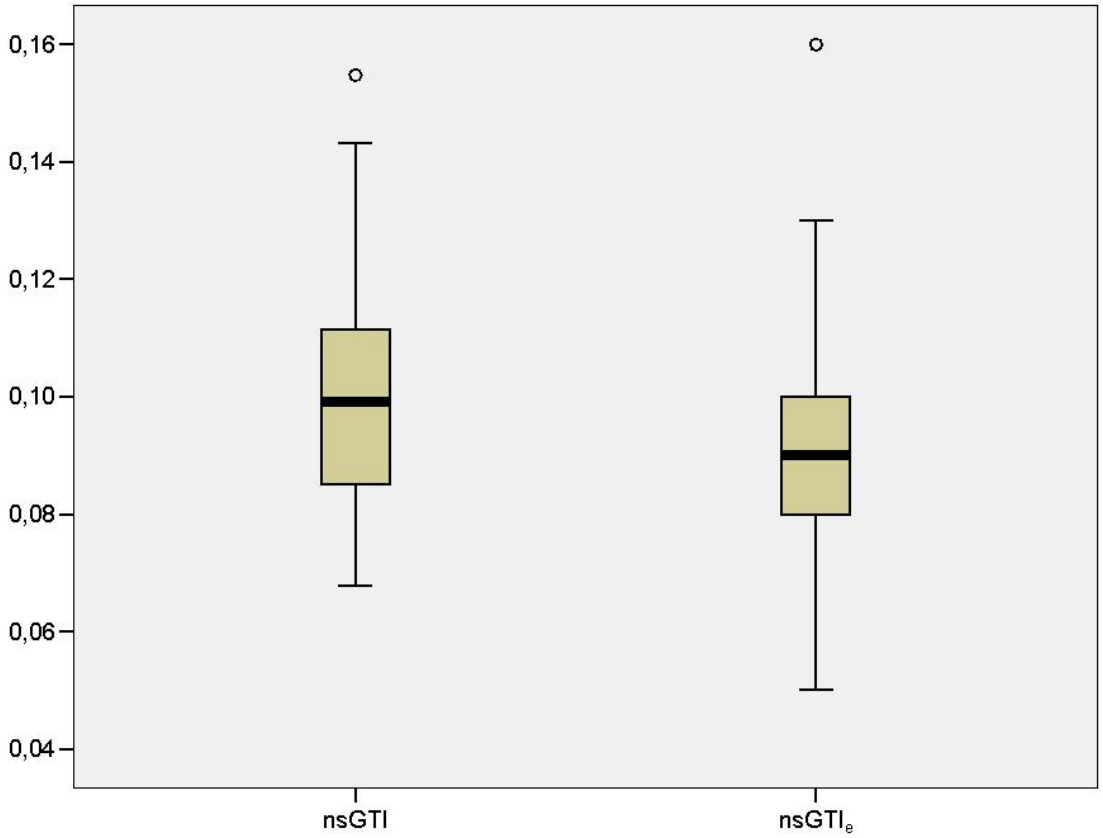

Abbildung 4-8: Box-Whisker-Plot zum Vergleich der Ruhe-GTI bei Nichtrauchern (nsGTI) zur GTI der Nichtraucher nach Belastung ($nsGTI_e$).

Anhand des Scatterplots von Abbildung 4-9 wird auch hier deutlich, dass die Irregularität der Arteriendicke bei Nichtrauchern mit zunehmendem Blutdruck abnimmt. Die Gerade zeigt die lineare Regression, die Linien zeigen das zugehörige 95 % Konfidenzintervall. Aufgetragen ist auf der y-Achse die Differenz von $nsATI_e$ zu nsATI, also: $nsATI_e - nsATI$

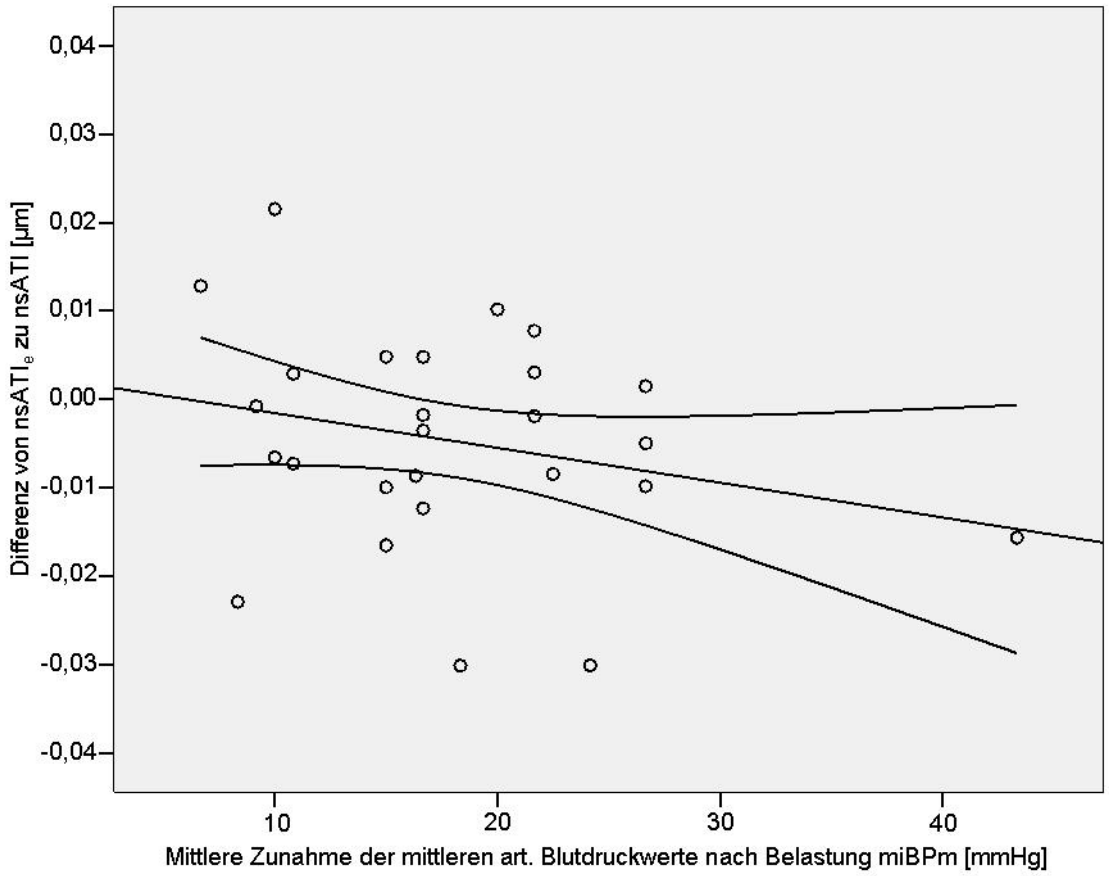

Abbildung 4-9: Scatterplot zur Darstellung der Differenzwerte der Arteriendickenirregularität der Nichtraucher nach Belastung ($nsATI_e$) zur Arteriendickenirregularität der Nichtraucher in Ruhe (nsATI) gegen die mittlere Zunahme der mittleren art. Blutdruckwerte nach Belastung [mmHg] (nsmiBPm). Die Gerade zeigt die lineare Regression, die Linien das zugehörige 95 % Konfidenzintervall.

In Abbildung 4-10 sind die Arteriendurchmesser der Nichtraucher und Raucher noch einmal in Ruhe und nach Belastung gegenübergestellt. Man sieht, dass bei den Nicht-Rauchern ein Trend zur Abnahme der art. Durchmesser besteht, während bei den Rauchern eher das Gegenteil der Fall ist.

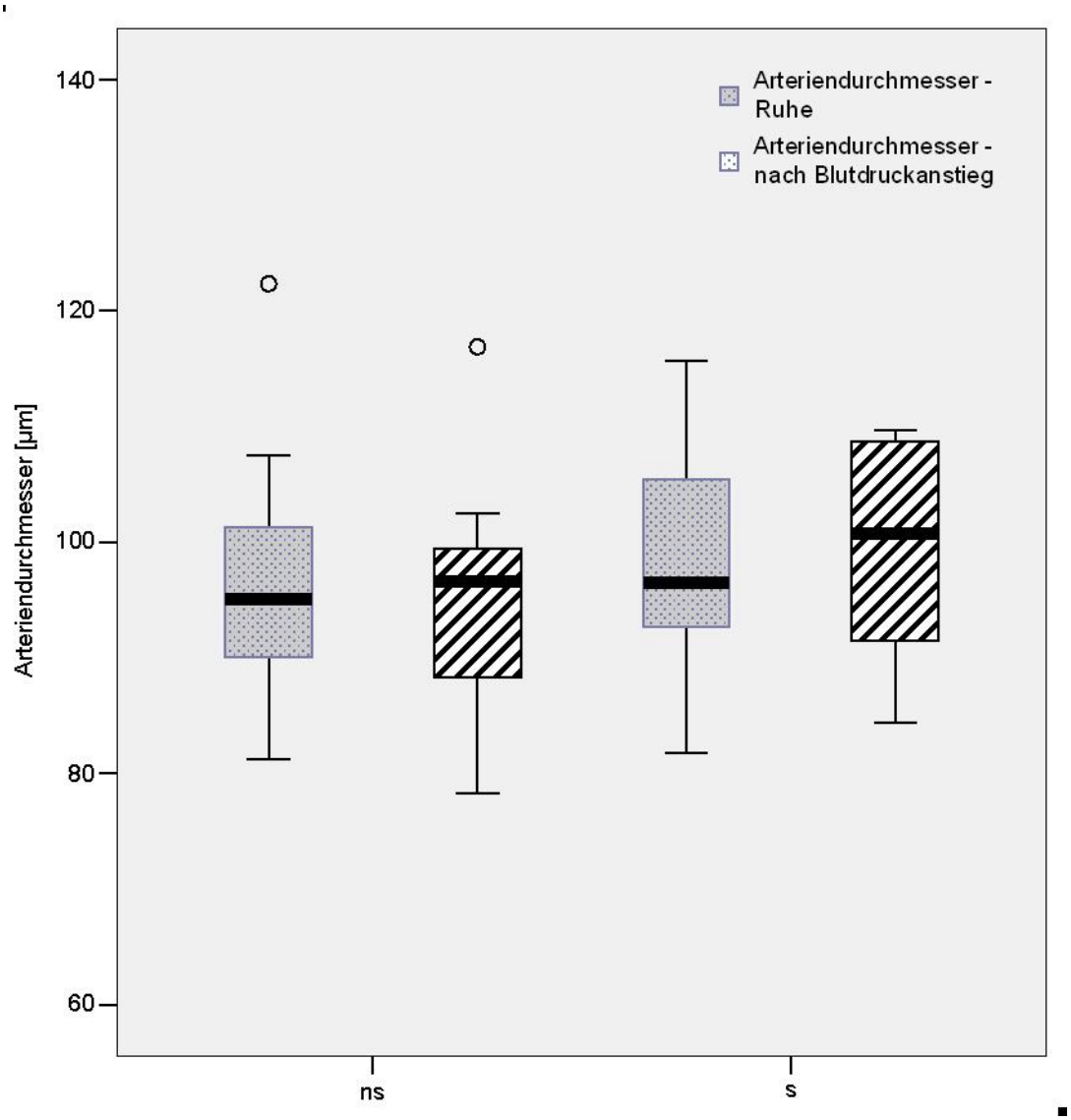

Abbildung 4-10: Box-Whisker-Plots zum Vergleich des Arteriendurchmessers in Ruhe und nach Belastung von Nichtrauchern(ns) und Rauchern (s). Man sieht, dass bei den Nicht-Rauchern ein Trend zur Abnahme der art. Durchmesser besteht, während bei den Rauchern eher das Gegenteil der Fall ist.

4.4 Älteres Probandenkollektiv

Die in der vorliegenden Studie untersuchten älteren hypertonen Studienteilnehmer wurden mit 10 Probanden aus einer schon vorher durchgeführten Studie über Personen mit Bluthochdruck verglichen. Die 10 Probanden waren zu 50 % männlich und zu 50 % weiblich. Der Median des Alters lag bei 61,5 Jahren mit Extremwerten von 52 – 80 Jahren. Der Interquartile Abstand betrug 15. Das mittlere Alter betrug 62,7 Jahre und die Standardabweichung +/- 8,9 Jahre. Alle Werte dieser hypertonen Gruppe werden im Weiteren mit dem Buchstaben „h“ gekennzeichnet.

4.4.1 Blutdruckwerte für ältere hypertone Probanden

Die Blutdruckwerte der hypertonen Studienteilnehmer sind in Tabelle 4-29 dargestellt: Der diastolische Ruheblutdruck (*hypertonic Blood Pressure diastolic*; hBPd), der systolische Ruheblutdruck (*hypertonic Blood Pressure systolic*; hBPs) und der mittlere Puls (*hypertonic Pulse mean*; hPm). Die p-Werte zeigen, dass die Blutdruckwerte des hypertonen Probandenkollektivs sich signifikant von den Blutdruckwerten des jungen Normalkollektivs unterscheiden.

Tabelle 4-29: Systolische (hBPs) und diastolische Blutdruckwerte (hBPd) sowie Pulswerte (hPm) der hypertonen älteren Probanden zum Zeitpunkt der Studie;

	hBPd(mmHg)	hBPs(mmHg)	hPm (s)
Median	84,0	153,5	75,0
Minimum	69,0	123,0	54,0
Maximum	110,0	180,0	104,0
IQR	25,0	25,0	23,0
Mittelwert	87,9	152,1	74,9
SD	13,8	18,2	15,1
MWT p-Wert	0,005	0,0	0,15

4.4.2 Neue Indizes für hypertone Probanden

Neben den Blutdruckwerten unterscheiden sich auch einige der neu definierten Parameter signifikant von den Daten des jungen Gesamtkollektivs. Dies wurde mit dem Mann-Whitney-Test verifiziert. (Tabelle 4-30 und Tabelle 4-31). Auch hier gilt wieder: eine hohe Signifikanz besteht, wenn $p < 0,05$.

Hochsignifikante Werte ergeben sich vor allem für die Dickenirregularitäten der Gefäße, also die Irregularität der Venendicke (*hypertonic Vein Thickness Irregularity*; hVTI), die Irregularität der Arteriendicke (*hypertonic Artery Thickness Irregularity*;

hATI) und die generelle Dickenirregularität der Gefäße (*hypertonic General Thickness Irregularity*; hGTI). Weitere hochsignifikante Ergebnisse zeigen sich für das Minimum der relativen Venendicke (*hypertonic Vein Minimum Relative Thickness*; hVMNT) und für das Maximum der relativen Arteriendicke (*hypertonic Artery Maximum Relative Thickness*; hAMXT). Daneben zeigen noch die Irregularität der Venenleuchtdichte (*hypertonic Vein Luminance Irregularity*; hVLI) und das Minimum der relativen Venenleuchtdichtenirregularität (*hypertonic Vein Minimum Relative Luminance*; hVMNL) der älteren Probanden einen signifikanten Unterschied zu den Werten des jungen Normalkollektivs. Nachfolgend sind die Messergebnisse des älteren Kollektivs in Tabelle 4-30 und Tabelle 4-31 dargestellt.

*Tabelle 4-30: Neue Indizes der hypertonen älteren Probanden zum Zeitpunkt der Studie (1); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben.*

	hAVR	hVTI	hATI	hGTI	hVMNT	hAMNT	hVMXT	hAMXT
Median	0,85	0,67	0,07	0,06	0,87	0,84	0,12*	0,12*
Minimum	0,73	0,04	0,04	0,05	0,66	0,69	0,01*	0,01*
Maximum	0,93	0,09	0,12	0,10	0,90	0,92	0,17*	0,14*
IQR	0,09	0,03	0,03	0,03	0,08	0,08	0,02*	0,01*
Mittelwert	0,85	0,06	0,07	0,07	0,84	0,83	0,11*	0,11*
SD	0,66	0,16	0,02	0,17	0,07	0,06	0,04*	0,04*
MWT p-Wert	0,94	0,01**	0,02**	0,001**	0,005**	0,083	0,55	0,04**

*Tabelle 4-31: Neue Indizes der hypertonen älteren Probanden zum Zeitpunkt der Studie (2); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben.*

	hVLI	hALI	hGLI	hVMNL	hAMNL	hVMXL	hAMXL	hAD	hVD
Median	0,92	0,13	0,11	0,76	0,61	0,12*	0,13*	92,50	106,67
Minimum	0,07	0,08	0,09	0,56	0,32	0,12*	0,01*	75,00	83,33
Maximum	0,14	0,27	0,19	0,82	0,84	0,14*	0,18*	101,00	119,67
IQR	0,04	0,10	0,07	0,08	0,23	0,01*	0,03*	12,58	16,00
Mittelwert	0,10	0,15	0,12	0,73	0,61	0,12*	0,13*	91,33	107,80
SD	0,02	0,06	0,04	0,85	0,18	0,01*	0,04*	7,96	11,04
MWT p-Wert	0,03**	0,3	0,1	0,007**	0,23	0,91	0,95	0,14	0,36

Zur Verdeutlichung der Ergebnisse wurden zwei der Werte, die besonders signifikante Abweichungen vom jungen Gesamtkollektiv zum Kollektiv der älteren hypertonen Teilnehmer zeigten, nochmals graphisch dargestellt. Abbildung 4-11 zeigt in Box-Whisker-Plots die generelle Dickenirregularität der Gefäße der jungen Normalprobanden GTI und die generelle Dickenirregularität der Hypertoniker hGTI. Es ist gut zu sehen, dass sich die Werte der beiden Gruppen deutlich voneinander unterscheiden.

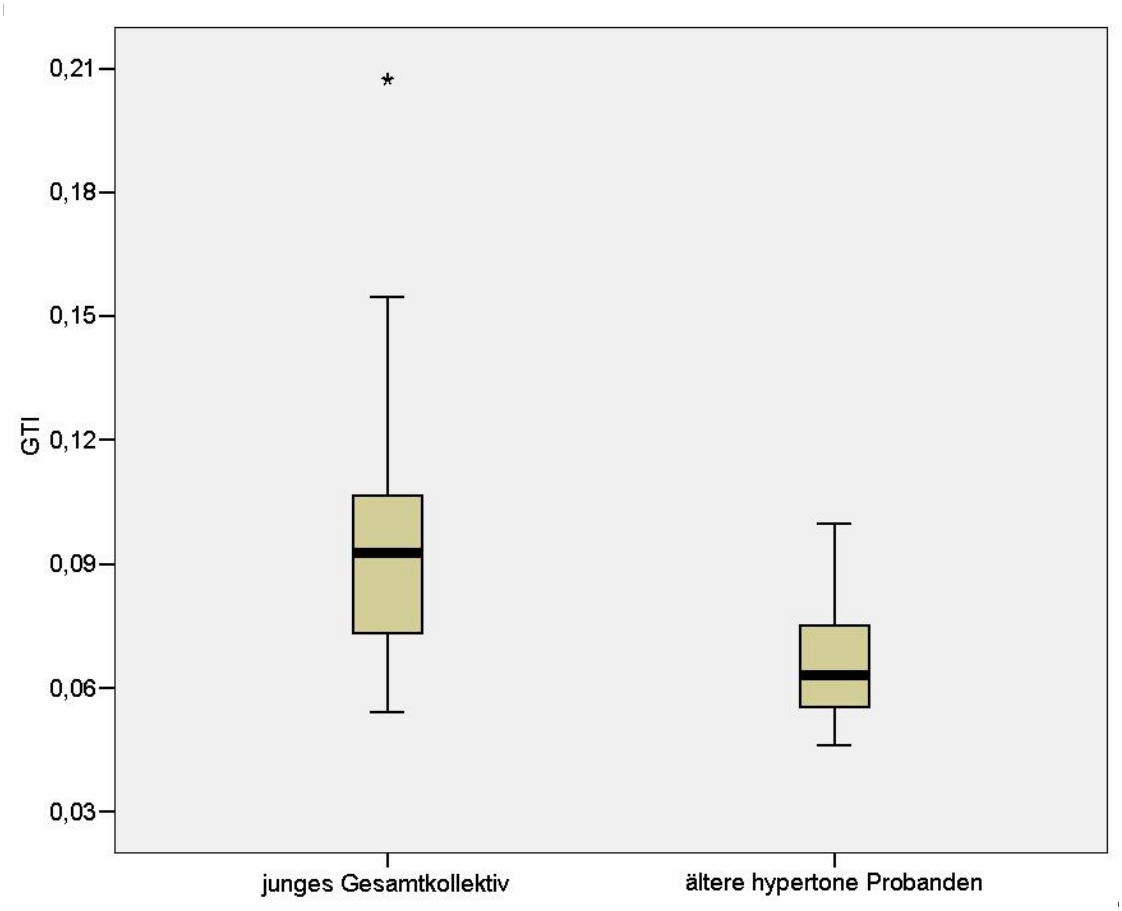

Abbildung 4-11: Box-Whisker-Plots zum Vergleich der generellen Dickenirregularität des jungen Normalkollektivs GTI zur generellen Dickenirregularität der älteren hypertonen Versuchsteilnehmer hGTI.

In Abbildung 4-12 sind das Minimum der relativen Venendicke beim Gesamtkollektiv VMNT und das Minimum der relativen Venendicke der hypertonen älteren Probanden hVMNT aufgetragen. Auch in dieser Abbildung kann der Unterschied zwischen den beiden Gruppen deutlich gesehen werden.

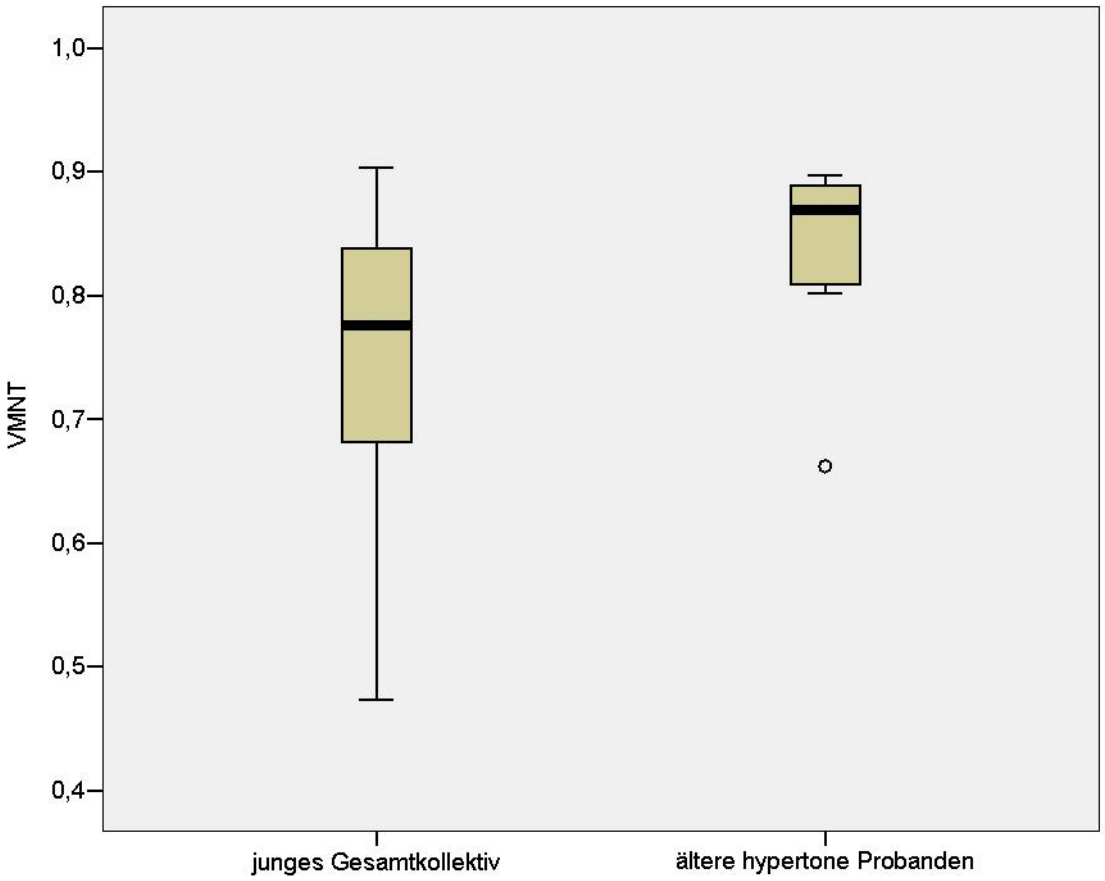

Abbildung 4-12: Box-Whisker-Plots zum Vergleich des Minimums der relativen Venendicke beim Gesamtkollektiv VMNT zum Minimum der relativen Venendicke bei der Gruppe der hypertonen älteren Versuchsteilnehmer hVMNT.

5 Diskussion

5.1 Methoden

In der vorliegenden Studie wurde bei 51 Probanden jeweils ein Auge fotografiert. Studien haben gezeigt, dass eine Abhängigkeit zwischen dem Arterien- und Venendurchmesser und dem Pulsrhythmus besteht (Knudtson et al., 2004; Chen et al., 1994). Hierbei ist der venöse Durchmesser während der frühen Systole am kleinsten und vergrößert sich bis zur frühen Diastole auf ein Maximum, um dann wieder abzunehmen. Die arteriellen Durchmesser verhalten sich ähnlich, wobei sie schon früher ihren maximalen Durchmesser erreichen. (Chen et al., 1994; Knudtson et al., 2004) Dieses Verhalten kann die Korrelation zwischen gemessenem Blutdruck und retinalem Gefäßdurchmesser verändern (Wong et al., 2003b). Um diese Messungenauigkeiten zu umgehen, müssen die Aufnahmen laut Knudtson et al. in Synchronisation zu einem Elektrokardiogramm erfolgen (Knudtson et al., 2004). In der durchgeführten Studie wurden die Bilder, wie auch in der ARIC-Studie, ohne Elektrokardiogramm zu einem zufälligen Zeitpunkt angefertigt. Dies konnte so ohne weiteres durchgeführt werden, da zwar Unterschiede während des Pulszyklus bestehen, diese jedoch wiederum zufällig auf alle Probanden verteilt sind. Da die Ergebnisse der Probanden in der vorliegenden Studie nicht einzeln, sondern im Kollektiv ausgewertet wurden, beeinflusst der Pulsrhythmus die Resultate nicht (Knudtson et al., 2004; Hubbard et al., 1999).

Neben pulsrhythmischen Schwankungen hat auch die Wellenlänge, mit der die Aufnahmen durchgeführt werden, einen Einfluss auf die erhaltenen Bilder der Retina und ihre Gefäßdurchmesser. Park et al. haben 2004 in einer Studie an zwei extrahierten Schweineaugen eine Abhängigkeit der retinalen Gefäßdurchmesser von der Wellenlänge nachgewiesen (Park et al., 2005). Sie eruierten signifikant größere Durchmesser bei niedrigeren Wellenlängen. Park et al. führten diese Veränderungen primär auf spezifische Gefäßreaktionen zurück. Diese beinhalten eine wellenlängenabhängige Absorption des Lichtes durch das Hämoglobin und eine Variation der Blutsäulendichte im Gefäß. Zwischen 440 und 600 nm ist die Blutsäule im Gefäß aufgrund ihrer hohen Absorption sehr gut darstellbar. Bei Wellenlängen über 600 nm ist der Kontrast zum Fundushintergrund aufgrund der geringen Absorption jedoch schon so gering, dass die Gefäße kaum noch zu erkennen sind (Park et al., 2005). In der vorliegenden Studie wurden normale Farbbilder gemacht, in denen Wellenlängen keine Rolle mehr spielen. Vorteil des hier verwendeten Aufnahmemodus ist, dass die Bilder bei einem Fundushintergrund frei von roter Farbe erzielt wurden. Dadurch sind auch kleine Gefäße mit geringer Blutsäule und dadurch weniger Absorptionsmöglichkeit gut darstellbar. Dies war in der Studie von Park et al. nicht

gegeben. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Wellenlängenabhängigkeit der Gefäßdurchmesser in der vorliegenden Studie um einiges weniger gravierend ist als in der von Park et al. veröffentlichten Studie.

Bei dem Weg, den das Licht bei den Aufnahmen zurücklegt, können ein schimmernder Glanz oder spiegelnde Reflexe der Gefäße entstehen (Park et al., 2005). Da die Teilnehmer der vorliegenden Studie nicht älter als 30 Jahre waren und vaskuläre, degenerative oder entzündliche Augenerkrankungen ausgeschlossen waren, wurden qualitativ gute Bilder erzielt. Bei etwaigen qualitativen Mängeln konnte, da immer drei Bilder zur Auswertung vorlagen, auf eines der anderen zurückgegriffen werden.

Bei der Aufnahme der Fundusbilder durch verschiedene untersuchende Personen können größere Messungenauigkeiten entstehen. Diese werden als Inter-Grader-Korrelationen bezeichnet. Die Intra-Grader Korrelation beschreibt die Messungenauigkeit, die der Untersucher beispielsweise durch die subjektive Auswahl der Gefäße zu verantworten hat. Nach Knudtson et al. entsteht die größte Messungenauigkeit durch die Evaluation der Bilder durch verschiedene Bewertende (Knudtson et al., 2004). So ergab sich in der ARIC-Studie ein Intra-Grader Korrelationskoeffizient von 0,84. Dieser war verglichen mit dem Inter-Grader Korrelationskoeffizient nach Spearman von 0,79 leicht erhöht (Hubbard et al., 1999; Sherry et al., 2002). Knudtson et al. postulieren in ihrer Studie, dass die Abweichung des Pulseffektes im Verhältnis zu den Messungenauigkeiten der Intra-Grader-Korrelation zu vernachlässigen seien. In der vorliegenden Studie wurden alle Bilder sowohl von einem Untersucher angefertigt als auch sämtliche Bilder von der gleichen Person zweimal ausgewertet. Bei etwaigen Abweichungen der Werte wurden die entsprechenden Bilder einer dritten Kontrollauswertung unterzogen. Damit wurden die Messvariationen auf ein Minimum reduziert. Da die Auswertung der Messergebnisse computergestützt erfolgte, wurde eine Variabilität des Softwarealgorithmus ausgeschlossen (Sherry et al., 2002; Neubauer et al., 2008).

5.2 AV-Ratio versus absolute Werte

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Studie liegt auf der AV-Ratio, welche Referenz- und Korrelationswerte für die neuen Indizes, welche ausführlich in Kapitel 3.4.4 besprochen wurden, liefert. Es hat sich gezeigt, dass sich die arterio-venöse-Ratio signifikant auf eine systemische Blutdruckerhöhung bei jungen Normalprobanden ändert. Die Evaluation der AV-Ratio stellt ein wichtiges Moment in einer seit Jahren geführten Diskussion (Kagan et al., 1966) um allgemein gültige Normen und Richtlinien im Vermessen von Fundusbildern dar. Erste Kriterien, die bei der Untersuchung eingehalten werden sollten, formulierte Parr 1974 (Parr, 1974a). Sie beinhalten als signifikante Parameter zur Berechnung der generalisierten arteriellen Verengung die Querschnittsmessung der Arterien und berücksichtigen die Anzahl der vorherigen Verzweigungen (Parr et al., 1974b, Parr et al., 1974c). Des Weiteren entstand eine

Formel zur Umrechnung des Durchmessers aller Arterien in ein zentrales retinales arterielles Äquivalent (CRAE) (Parr et al., 1974). Hubbard et al. erweiterten diese Formel 1999 auf die Venen und entwickelten somit das zentrale retinale venöse Äquivalent (CRVE). Dabei bildeten sie aus diesen beiden Komponenten eine Formel zur Berechnung der arterio-venösen Ratio (AVR) (Hubbard et al., 1999). Diese von Hubbard et al. in der ARIC-Studie verwendete Formel wurde von Knudtson et al. 2003 überarbeitet und vereinfacht (Knudtson et al., 2003). Die Formeln waren nun nicht mehr abhängig von der Anzahl der zu untersuchenden Gefäße und von der Größe des produzierten Bildes. In der vorliegenden Studie wurden die Werte nach den Formeln von Knudtson et al. berechnet. Die schon oben erwähnte finnische Arbeitsgruppe überprüfte 2006 die Validität, Sensitivität und Reproduzierbarkeit der von Knudtson et al. entwickelten Formeln CRAE/CRVE. Hintergrund ist die Tatsache, dass es prinzipiell mehrere Wege gibt, das arterio-venöse Verhältnis zu berechnen. Ergebnis dieser Studie war, dass die CRAE/CRVE–Werte zur Berechnung der AV-Ratio die höchste Reproduzierbarkeit besaßen. Damit ist sie am besten dafür geeignet, retinale Gefäßveränderungen bei systemischen Krankheiten zu evaluieren (Hemminki et al., 2007).

Seit einiger Zeit werden allerdings die Schwächen und limitierten Anwendungsmöglichkeiten der AVR in Studien analysiert (Patton et al., 2006; Ikram et al., 2004). Die Frage, inwieweit die AVR wirklich für eine Aussage bezüglich des Verhaltens retinaler Gefäße bei ehemals chronischem, zwischenzeitlich therapiertem oder aktuell bestehendem Bluthochdruck repräsentativ ist, wurde von Liew et al. bereits Anfang 2007 diskutiert (Liew et al., 2007). Sie evaluierten noch einmal die aufgrund ihres Charakters als relatives Verhältnis begrenzte Gültigkeit der AVR. Um die generelle Aussagekraft der AVR zu erhalten, müsste sich einerseits der retinale arterielle Durchmesser auf Blutdruckanstieg immer verkleinern, was auch in mehreren Studien bestätigt werden konnte (Sharrett et al., 1999; Wong et al., 2002a; Leung et al., 2003). Andererseits müsste der venöse Durchmesser unabhängig von der Blutdruckveränderung immer gleich bleiben, da ansonsten eine verknüpfte Auswertung, wie die AV-Ratio sie darstellt, zu inkorrekten Schlussfolgerungen führen würde (Ikram et al., 2004). Es gibt Studien, in denen eine Konstanz der venösen Durchmesser bestätigt wird (Wong et al., 2002a). Im Gegensatz dazu bemerken Leung et al. in ihrer Studie jedoch eine leichte Veränderung des Durchmessers venöser Gefäße bei Blutdruckanstieg (Leung et al., 2003). Validere Ergebnisse ergeben sich nach Liew et al. durch die separate Berechnung der absoluten Werte der Veränderungen der Arterien - und Venendurchmesser auf Blutdruckerhöhung (Liew et al., 2007), da sowohl die retinalen arteriellen Durchmesser also auch die retinalen venösen Durchmesser verschiedene prognostische Informationen liefern (Ikram et al., 2004).

Aufgrund dieser Überlegungen wurden in der hier durchgeführten Studie neben der arterio-venösen-Ratio die absoluten Veränderungen der Gefäßdurchmesser (siehe Abbildung 4-5) berechnet. Hier zeigt sich, dass die absoluten Werte der retinalen arteriellen Durchmesser eine systemische Blutdruckerhöhung nicht nur anzeigen, sondern mit ihr korrelieren.

5.3 Aufnahmemodalitäten

Das Studiendesign schloss Probanden mit einem Refraktionsfehler von +/-8 Dioptrien des sphärischen Äquivalents aus. Trotzdem stellt sich die Frage nach dem Einfluss des Refraktionsfehlers auf die Verknüpfung von Blutdruck zu den kleineren retinalen Gefäßdurchmessern. Tatsächlich haben laut Wong et al. Refraktionsfehler größer +4 Dioptrien und kleiner -6 Dioptrien einen Einfluss auf die absoluten retinalen Gefäßdurchmesser (Wong et al., 2004a). Dieser ist allerdings vor allem ersichtlich, wenn ein stark myopes Auge (-6 Dioptrien oder weniger) mit einem stark hyperopen Auge (+4 Dioptrien oder mehr) verglichen wird. In der vorliegenden Studie nahmen zwar drei Probanden mit einer Myopie kleiner als -6 teil, die maximale Hyperopie lag jedoch bei +0,8. Auf eine Korrektur bei der Auswertung der absoluten Gefäßdurchmesser wurde somit verzichtet (vgl. Tabelle 4-2). Eine Korrektur der Refraktionsfehler kann unter Anwendung der Bengtson–Formel erfolgen (Wong et al., 2004a). Bei Errechnung der arterio-venösen-Ratio spielen Refraktionsfehler allerdings keine Rolle. Genauso wenig haben sie einen Einfluss auf das Verhältnis von Blutdruck zu den Durchmessern der kleineren retinalen Gefäßdurchmesser (Wong et al., 2004a; Wong et al., 2003b).

In der vorliegenden Studie wurde nur jeweils ein Auge der Probanden untersucht. Dies kann zu der Annahme führen, dass durch die Vernachlässigung des zweiten Auges in der Studie fehlerhafte Ergebnisse vorliegen. Ebenso wäre es möglich, dass bei der Untersuchung beider Augen andere Messwerte entstanden wären. Allerdings postulierte die finnische Arbeitsgruppe um Hemminki et al. 2006, dass bei gewissen Voraussetzungen auf die Untersuchung des zweiten Auges verzichtet werden kann. Sie kann unterbleiben, wenn die Studie Gefäßveränderungen an nicht hypertonen Probenden untersucht, was hier der Fall war, da bei den Probanden lediglich eine vorübergehende Blutdruckerhöhung provoziert worden war. Sie kann auch unterlassen werden, wenn keine Augenerkrankungen vorliegen, die die Qualität der Aufnahmen mindern könnten. Auch dies war in der vorliegenden Studie der Fall, da das Vorliegen vaskulärer, degenerativer oder entzündlicher Augenerkrankungen ein Ausschlusskriterium war. Es ist folglich auch nicht relevant, ob das rechte oder das linke Auge für die Studie verwendet wird (Hemminki et al., 2007).

5.4 Neue Indizes

In Deutschland leidet rund ein Drittel aller Menschen an Hypertonus (Robert Koch-Institut 2006). Aus dieser Gruppe gilt es, diejenigen zu identifizieren, die von Ereignissen bedroht sind, die auf Gefäßkrankheiten zurückgeführt werden können. Dazu bedarf es Indizes, die unabhängig vom altersbedingten arteriosklerotischen Einfluss auf Venen und Arterien gültig sind.

In der vorliegenden Studie wurden die von unserer Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der Herstellerfirma des RTA neu entwickelten Indizes evaluiert. Positiv für die Gültigkeit und Aussagekraft der neuen Indizes ist, dass nur drei Werte nach Spearman mit der schon bekannten AV-Ratio positiv korrelieren (Tabelle-Anhang 4 bis Tabelle-Anhang 7). Diese drei Werte lieferten in der vorliegenden Studie keine signifikanten Ergebnisse. Die restlichen 14 der 17 neu definierten Indizes sind unabhängig zur arterio-venösen-Ratio und sind somit prinzipiell geeignet um zusätzliche Informationen liefern zu können.

Bei der Auswertung der Messungen des jungen Gesamtkollektivs der Studie verändert sich bei Blutdruckanstieg lediglich die AV-Ratio (AVR_e) signifikant zu ihren Ruhewerten (siehe Tabelle 4-10). Bei den älteren hypertonen Studienteilnehmern sind die mit den neuen Indizes erzielten Ergebnisse deutlich prägnanter. Hier sind sieben der 17 Werte hochsignifikant verändert (siehe Tabelle 4-30 und Tabelle 4-31), was die grundsätzliche Anwendbarkeit dieser Indizes auf Risikopatienten unterstützt. Das Bestreben der Studie war es, mit den neuen Indizes Richtwerte zu evaluieren, die vor einer möglichen Risikostratifizierung zu Anwendung kommen können, um für eine Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen nützlich zu sein. Mit den Werten der prinzipiellen Nichtraucher konnte dieses Ziel teilweise erreicht werden. Für diese Gruppe zeigen vier der 17 neuen Indizes eine signifikante Änderung auf Blutdruckanstieg (siehe Tabelle 4-26 bis Tabelle 4-28). Diese Ergebnisse zeigen sich allerdings nur, wenn diejenigen Studienteilnehmer ausgeschlossen werden, die in ihrem Leben schon einmal regelmäßig geraucht haben. Werden nur die aktuellen Raucher ausgeschlossen, so verringert sich die Anzahl der positiven Messergebnisse deutlich. Es ist also zu vermuten, dass alleine die Tatsache, dass signifikant geraucht wurde, die Gefäßantwort verändert.

5.5 Risikofaktor Rauchen

Bei der Betrachtung der oben evaluierten Ergebnisse bezüglich der Auswirkung des Rauchens auf die Gefäßantwort stellt sich die Frage, ob aktuelle und ehemalige Raucher in folgenden Studien und auch später im klinischen Alltag als Normalprobanden geführt werden können. Die Rauchergruppe schnitt nicht nur bei den Blutdruck- und Pulswerten in Ruhe und nach Blutdruckanstieg schlechter ab als das prinzipiell nichtrauchende Vergleichskollektiv (siehe Tabelle 4-15, Tabelle 4-16 und Tabelle 4-24, Tabelle 4-25),

sondern auch bei sämtlichen weiteren Werten in Ruhe und nach Belastung (siehe Tabelle 4-17 bis Tabelle 4-22 und Tabelle 4-26 bis Tabelle 4-28). Dies ist umso erstaunlicher, als es sich hier um junge Normalprobanden handelt. Sie unterscheiden sich in ihren klinischen Parametern inklusive Sport, Blutdruck, Blutwerten, BMI und Refraktion nicht von den nichtrauchenden Studienteilnehmern.

Ein bekannter Risikofaktor für Arteriosklerose ist Nikotinabusus. Wong et al. postulieren in ihrer Studie, dass die durch Arteriosklerose verursachte Rigidität der kleinen Gefäße die Autoregulation der retinalen Arterien und Venen beeinträchtigt (Wong et al., 2003b). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie betrachtend kann deshalb spekuliert werden, dass eine durch Rauchen hervorgerufene „subklinische" Endotheldysfunktion sich an retinalen Gefäßen erfassen lässt lange bevor andere „Manifestationen" auftreten.

6 Zusammenfassung

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, die Messbarkeit von Gefäßreaktionen am Auge bei Blutdruckanstieg mittels statischer Bildanalyse nachzuweisen. Weiterhin sollte die Validität neuer Gefäßindizes zur Messung von Gefäßreaktionen auf Blutdruckanstieg eruiert werden. Hierfür wurden 59 junge Probanden rekrutiert, die körperlich - insbesondere kardiovaskulär und ophthalmologisch - gesund waren. Zur Identifizierung neuer Gefäßindizes wurden 30 Probanden physisch belastet, um einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks zu erreichen. Theoretisch bewirkt ein Blutdruckanstieg eine physiologische Kontraktion von retinalen Arteriolen und eine Dilatation retinaler Venen. Die computer-gestützten Aufnahmen des Augenhintergrundes und damit der retinalen arteriellen und venösen Gefäße erfolgten in dieser Arbeit mit einem Retinal Thickness Analyzer (RTA) bei den insgesamt 59 Normalprobanden. Die Analyse und Auswertung erfolgte mittels eines speziellen computergestützten Bildanalyse-Programms hinsichtlich bekannter und neuer möglicher Kenngrößen der retinalen Gefäße.

Nach ausführlicher Anamnese, Blutabnahme und standardisierten Blutdruckmessungen wurde bei allen Probanden der Augenhintergrund fotografiert. Die Hälfte der Teilnehmer unterzog sich einer zehnminütigen physischen Belastung mit nachfolgender erneuter Blutdruckmessung und einer weiteren Aufnahme des Augenhintergrundes. Diese zweite Messung lieferte die für die Identifikation neuer Indizes wichtigen Werte. Als zusätzliche Vergleichsgruppe wurden die bestehenden Fundusfotos älterer hypertoner Probanden aus einer früheren Studie mit der aktuellen Software ausgewertet.

Bei den jungen Studienteilnehmern, welche sich der physischen Belastung unterzogen hatten, zeigte sich eine durchschnittliche Erhöhung des mittleren arteriellen Drucks um 17,8 mmHg (siehe Tabelle 4-9). Von den klassischen Gefäßmessungen am Augenhintergrund veränderte sich die AV-Ratio (AVR_e) signifikant zu ihren Ruhewerten. Die Konstriktion der Arterien war nicht mehr signifikant und der Durchmesser der Venen änderte sich kaum. Von den 17 neu definierten Indizes zeigten vier eine signifikante Änderung auf den Blutdruckanstieg, sofern jeder frühere Nikotinabusus ausgeschlossen wurde. Bei der älteren hypertonen Vergleichsgruppe zeigten sieben der 17 neuen Indizes signifikant Veränderungen im Vergleich zur jungen Normalgruppe. Insofern besteht die Möglichkeit, dass durch geeignete Kombination der alten und neuen Indizes eine bessere Risikoabschätzung anhand der retinalen Gefäße möglich wird. Dafür bedarf es jedoch weiterer Untersuchungen.

Nachfolgende Studien sollten dabei einen Schwerpunkt auch auf die Unterscheidung zwischen aktuellen Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern legen, da der Einfluss des Rauchens auf die Gefäßreaktionen am Auge bei den jungen

Normalprobanden bemerkenswert war. Interessant wäre auch ein Vergleich von jungen zu alten aktuellen und ehemaligen Rauchern. So konnte in der vorliegenden Studie etwa nicht eruiert werden, ob die Auswirkungen auf die Gefäßantwort bei ehemaligen Rauchern bestehen bleibt oder sich über die Jahre wieder erholt.

Zusammenfassend konnte mittels der eingesetzten statischen Gefäßanalyse eine signifikante Gefäßregulation am Augenhintergrund bei einem akuten, stress-induzierten Blutdruckanstieg an jungen Normalprobanden gezeigt werden. Dieses Ergebnis unterstützt die prinzipielle Validität der Methode, die es ermöglicht, Aussagen über die Gefäßsituation und das daraus folgende Risiko zu machen. Zusätzlich wurden einige mögliche neue Indizes identifiziert. Diese gilt es hinsichtlich ihrer Eignung, ob sie die Risikoabschätzung durch Gefäßanalyse am Augenhintergrund ergänzen können, zu untersuchen.

Literatur

1. **Chalmers J.,** MacMahon S., Mancia G., Whitworth J., Beilin L., Hansson L., Neal B., Rodgers A., Ni Mhurchu C., Clark T. (1999). *World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization.* Clin Exp Hypertens.: 21(5-6):1009-60.

2. **Chen H.C.,** Patel V., Wiek J., Rassam S.M., Kohner E.M. (1994). *Vessel diameter changes during the cardiac cycle.* Eye.;8 (Pt 1):97-103.

3. **Chobanian A.V.,** Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L. Jr, Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T. Jr., Roccella E.J. (2003). *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report.* JAMA.; 289(19):2560-72.

4. **Delles C.,** Michelson G., Harazny J., Oehmer S., Hilgers K.F., Schmieder R.E. (2004). *Impaired endothelial function of the retinal vasculature in hypertensive patients.* Stroke. 35(6):1289-93. Epub 2004 Apr 8.

5. **Dimmit S.B.,** West, J.N.W., Eames, S.M., Gibson, J.M., Gosling, P., Littler, W.A. (1989). *Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension.* The Lancet; 1(8647):1103-1106.

6. **European Society of Hypertension - European Society of Cardiology** *guidelines for the management of arterial hypertension.* (2003). Journal of Hypertension 21:1011-1053.

7. **Goto I.,** Kimoto K., Katuski S., Mimatsu T., Ikui H. (1975). *Pathological Studies on the Intracerebral and Retinal Arteries in Cerebrovascular and Noncerebrovascular Dieseases.* Stroke; 6:263-269.

8. **Hemminki V.,** Kähönen M., Tuomisto M.T., Turjanmaa V., Uusitalo H. (2007). *Determination of retinal blood vessel diameters and arteriovenous ratios in systemic hypertension: comparison of different calculation formulae.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.; 245(1):8-17. Epub 2006 Jul 11.

9. **Hubbard L.D.,** Brothers R.J., King W.N., Clegg L.X., Klein R., Cooper L.S., Sharrett A.R., Davis M.D., Cai J. (1999). *Methods for Evaluation of Retinal Microvascular Abnormalities Associated with Hypertension/Sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study.* Ophthalmology; 106:2269-2280.

10. **Ikram M.K.,** de Jong F.J., Vingerling J.R., Witteman J.C., Hofman A., Breteler M.M., de Jong P.T. (2004). *Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study.* Invest Ophthalmol Vis Sci.; 45(7):2129-34.

11. **Jacobi J.,** Schmieder R.E. (2004). *Volkskrankheit Hypertonie – „Deutschland ist Europameister."* Bayerisches Ärzteblatt.; 10:564-568

12. **Kagan A.,** Aureli E., Dobree J. (1966). *A note on signs in the fundus oculi and arterial hypertension: conventional assessment and significance.* Bull World Health Organ.; 34(6):955-60.

13. **Klein R.,** Sharrett A.R., Klein B.E., Chambless L.E., Cooper L.S., Hubbard L.D., Evans G. (2000). *Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis?: The Atherosclerosis Risk in Communities Study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol.; 20(6):1644-50.

14. **Knudtson M.D.,** Klein B.E., Klein R., Wong T.Y., Hubbard L.D., Lee K.E., Meuer S.M., Bulla C.P. (2004). *Variation associated with measurement of retinal vessel diameters at different points in the pulse cycle.* Br J Ophthalmol.; 88(1):57-61.

15. **Knudtson M.D.,** Lee K.E., Hubbard L.D., Wong T.Y., Klein R., Klein B.E.K. (2003). *Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters.* Current Eye Research; 27:143-149.

16. **Kronmal R.A.** (1993). *Spurious correlation and the fallacy of the ratio standard revisited.* J R Statist Soc A; 156 (Part 3): 379–392.

17. **Leung H.,** Wang J.J., Rochtchina E., Tan A.G., Wong T.Y., Klein R., Hubbard L.D., Mitchell P. (2003). *Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population.* Invest Ophthalmol Vis Sci.;44(7):2900-4.

18. **Liew G.,** Sharrett A.R., Kronmal R., Klein R., Wong T.Y., Mitchell P., Kifley A., Wang J.J. (2007). *Measurement of retinal vascular caliber: issues and alternatives to using the arteriole to venule ratio.* Invest Ophthalmol Vis Sci.;48(1):52-7.

19. **Lloyed-Jones D.,** et.al. (2008). *Heart Disease and Stroke Statistics 2009 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Comitee and Stroke Statistics Subcomitee.* Circulation 2008 Dec.15 [Epub ahead of print]

20. **Lüdtke M.,** (2008). *Statistische Gefäßanalyse am Augenhintergrund: ein Ansatz zur kardiovaskulären Risikoabschätzung.* Dissertation an der Augenklinik der Ludwig-Mximilians-Universität

21. **MacMahon S.,** Neal B., Rodgers A. (2005). *Hypertension-time to move on.* Lancet; 365(9464):1108-9.

22. **Marquardt R.** (1970). *Interpretation und diagnostische Bedeutung hypertoner Augenhintergrundsverändeungen.* Klin Wochenschr.; 48(7):394-9.

23. **Neubauer A.S.,** Lüdtke M., Haritoglou C., Priglinger S., Kampik A. (2008). *Retinal vessel analysis reproducibility in assessing cardiovascular disease.* Optom Vis Sci.;85(4):247-54.

24. **Neubauer H.** (1974). *Augenhintergrundsbefunde bei arterieller Hzpertension.* Internist (Berl.); 15: 485-96

25. **Park R.,** Twietmeyer K., Chipman R., Beaudry N., Salyer D. (2005). *Wavelength dependence of the apparent diameter of retinal blood vessels.* Appl Opt.; 44(10):1831-7.

26. **Parr J.C.** (1974a). *Hypertensive generalised narrowing of retinal arteries.* Trans Ophthalmol Soc NZ; 26(0): 55-60

27. **Parr J.C.,** Spears G.F.S. (1974b). *General caliber ofthe retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery.* Am J Ophthalmol; 77(4): 472-7

28. **Parr J.C.,** Spears G.F.S. (1974c). *Mathematic relationship between the width of a retinal artery and the widths of ist branches.* Am J Ophthalmol; 77(4): 478-83

29. **Patton N.,** Aslam T., MacGillivray T., Dhillon B., Constable I. (2006). *Asymmetry of retinal arteriolar branch widths at junctions affects ability of formulae to predict trunk arteriolar widths.* Invest Ophthalmol Vis Sci.; 47(4):1329-33.

30. **Patton N.,** Aslam T., MacGillivray T., Pattie A., Deary I.J., Dhillon B. (2005). *Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures.* Journal for Anatomy; 206:319-348.

31. **Robert Koch-Institut**, http://www.gbe-bund.de *Gesundheit in Deutschland 2006, Kapitel 2.6.2 Bluthochdruck.* Letzter Zugriff: 07.01.2009

32. **Schnurrbusch U.E.,** Wolf S. (2005). *Fundus hypertonicus Okulare Veranderungen bei systemischen Erkrankungen.* Ophthalmologe;102(3):301-11.

33. **Sharret A.R.,** Hubbard L.D., Cooper L.S., et al. (1999). *Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure. The Atherosclerosis Risk in Communities Study.* Am J Epidemiol. 1999;150:263–270.

34. **Sherry L.M.,** Wang J.J., Rochtchina E., Wong T., Klein R., Hubbard L., Mitchell P. (2002). *Reliability of computer-assisted retinal vessel measurementin a population.* Clin Experiment Ophthalmol.; 30(3):179-82.

35. **Statistisches Bundesamt** (2006/2007).Internet: http://www.destatis.de; Letzter Zugriff 13.01.2009

36. **Tsai W.C.,** Li Y.H., Huang Y.Y., Lin C.C., Chao T.H., Chen J.H. (2005). *Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension.* Clin Sci (Lond);109(1):39-43.

37. **van den Born B.-J.,** Hulsmann C.A.A., Hoekstra J.B.L., Schlingemann R.O. (2005). *Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review.* British Medical Journal; 2005:331:73.

38. **Whitworth J.A.,** World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. (2003) *World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension.* J Hypertens.; 21(11):1983-92.

39. **Wong T.Y.,** Hubbard L.D., Klein R., Marino E.K., Kronmal R., Sharrett A.R., Siscovick D.S., Burke G., Tielsch J.M. (2002a). *Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study.* Br J Ophthalmol.; 86(9):1007-13.

40. **Wong T.Y.,** Klein R., Couper D.J., Shahar E., Hubbard L.D., Wofford M.R., Sharrett A.R. (2001b). *Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study.* The Lancet; 358:1134-1140.

41. **Wong T.Y.,** Klein R., Klein B.E., Meuer S.M., Hubbard L.D. (2003b). *Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure.* Invest Ophthalmol Vis Sci.; 44:4644-4650.

42. **Wong T.Y.,** Klein R., Klein B.E.K., Tielsch J.M., Hubbard L.D., Nieto F.J. (2001a). *Retinal Microvascular Abnormalities and their Relationship with Hypertension, Cardiovascular Disease, and Mortality.* Survey of Ophthalmology; 46:59-80.

43. **Wong T.Y.,** Klein R., Sharrett A.R., et al. (2002b). *Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke.* Jama; 288:67-74.

44. **Wong T.Y.,** Knudtson M.D., Klein R., Klein B.E., Meuer S.M., Hubbard L.D. (2003a). *Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors.* Ophthalmology. 2004; 111:1183-1190.

45. **Wong T.Y.,** Mitchell P. (2004b). *Hypertensive Retinopathy.* N Engl J Med 2004;351:2310-7.

46. **Wong T.Y.,** Mitchell P. (2007). *The eye in hypertension.* Lancet; 369(9559):425-35.

47. **Wong T.Y.,** Wang J.J., Rochtchina E., Klein R., Mitchell P. (2004b). *Does refractive error influence the association of blood pressure and retinal vessel diameters? The Blue Mountains Eye Study.* Am J Ophthalmol.; 137(6):1050-5.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Automatische Messung der AV-Ratio 23

Abbildung 4-1: Systolische (BPs) und diastolische Blutdruckwerte in Ruhe (BPd) und systolische (BPs_e) und diastolische (BPd_e) Blutdruckwerte nach Belastung, gegenübergestellt mit Box-Whisker-Plots. 35

Abbildung 4-2: Box-Whisker-Plots für den Vergleich des mittleren Blutdrucks in Ruhe (BPm) und nach Belastung (BPm_e). 36

Abbildung 4-3: Histogramm der mittleren Zunahme des mittleren arteriellen Blutdrucks nach Belastung (miBPm) in [mmHg]. 37

Abbildung 4-4: Graphische Darstellung der Absolutwerte der AV-Ratio zur mittleren Zunahme der mittleren art. Blutdruckwerte nach Belastung (miBPm) in [mmHg]. Die Gerade zeigt die lineare Regression, die Linien das zugehörige 95 % Konfidenzintervall. Es besteht nur eine schwache Korrelation. 39

Abbildung 4-5: Veranschaulichung des Reaktionsverhaltens der Arterien auf die mittlere Zunahme der mittleren art. Blutdruckwerte nach Belastung [mmHg] (miBPm). Die Gerade zeigt die lineare Regression, die Linien zeigen das zugehörige 95 % Konfidenzintervall. Es zeigt sich eine stärkere Korrelation als bei der AVR (vgl. Abbildung 4-4). 41

Abbildung 4-6: Box-Whisker-Plots zum Vergleich der Ruhe-AVR der Nichtraucher (nsAVR) zur AVR der Nichtraucher nach Belastung ($nsAVR_e$). 49

Abbildung 4-7: Box-Whisker-Plot zum Vergleich der Ruhe-ATI bei Nichtrauchern (nsATI) zur ATI der Nichtraucher nach Belastung ($nsATI_e$). 50

Abbildung 4-8: Box-Whisker-Plot zum Vergleich der Ruhe-GTI bei Nichtrauchern (nsGTI) zur GTI der Nichtraucher nach Belastung ($nsGTI_e$). 51

Abbildung 4-9: Scatterplot zur Darstellung der Differenzwerte der Arteriendickenirregularität der Nichtraucher nach Belastung ($nsATI_e$) zur Arteriendickenirregularität der Nichtraucher in Ruhe (nsATI) gegen die mittlere Zunahme der mittleren art. Blutdruckwerte nach Belastung [mmHg] (nsmiBPm). Die Gerade zeigt die lineare Regression, die Linien das zugehörige 95 % Konfidenzintervall. 52

Abbildung 4-10: Box-Whisker-Plots zum Vergleich des Arteriendurchmessers in Ruhe und nach Belastung von Nichtrauchern(ns) und Rauchern (s). Man sieht, dass bei den Nicht-Rauchern ein Trend zur Abnahme der art. Durchmesser besteht, während bei den Rauchern eher das Gegenteil der Fall ist. 53

Abbildung 4-11: Box-Whisker-Plots zum Vergleich der generellen Dickenirregularität des jungen Normalkollektivs GTI zur generellen Dickenirregularität der älteren hypertonen Versuchsteilnehmer hGTI. 56

Abbildung 4-12: Box-Whisker-Plots zum Vergleich des Minimums der relativen Venendicke beim Gesamtkollektiv VMNT zum Minimum der relativen Venendicke bei der Gruppe der hypertonen älteren Versuchsteilnehmer hVMNT 57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Einteilung der Hypertonie nach den Leitlinien der World Health Organisation (WHO) von 1999; 13

Tabelle 2-2: Klassifikation zur Einschätzung eines kardiovaskulären Risikos (In Anlehnung an ESH 2003); (kein Risiko =0, niedriges Risiko= →, mittleres Risiko=↑, hohes Risiko=↑↑, sehr hohes Risiko=↑↑↑; Endorganschäden = EOS; Folge – und Begleiterkrankungen = FBEK) 14

Tabelle 2-3: Einteilung für die Klassifikation der hypertensiven Retinopathie nach Keith, Wagener und Barker (Quelle: in Anlehnung an van de Born, 2007); 16

Tabelle 2-4: Klassifikation der hypertensiven Retinopathie nach Neubauer (Quelle: in Anlehnung an Neubauer, 1974); (Verengung = Vg., erhöht = ↑) 17

Tabelle 3-1: Blutwerte mit Referenzwerten; 20

Tabelle 4-1: Medikation der Probanden zum Zeitpunkt der Studie; 29

Tabelle 4-2: Absolvierte Sportstunden pro Woche (SSpW), Sphärisches Refraktions-Äquivalent (SRÄ) und Body Mass Index (BMI) zum Zeitpunkt der Studie; Mit * gekennzeichneter Wert ist nicht normalverteilt (Normalverteilungstest = NVT). 30

Tabelle 4-3: Systolische Ruheblutdruck- (BPs), diastolische Ruheblutdruck- (BPd) und mittlere Ruheblutdruck- (BPm) und Pulswerte (Pm) der Probanden zum Zeitpunkt der Studie; 30

Tabelle 4-4: Ruhewerte der neuen Indizes der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Studie (1); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben. 31

Tabelle 4-5: Ruhewerte der neuen Indizes der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Studie (2); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben. 32

Tabelle 4-6: Aktuelle und ehemalige Raucher und prinzipielle Nichtraucher zum Zeitpunkt der Studie; 32

Tabelle 4-7: Systolische (BPs) und diastolische Ruheblutdruckwerte (BPd) sowie der Ruhepulse (Pm) der Probanden, die belastet wurden, zum Zeitpunkt der Studie; ... 33

Tabelle 4-8: Systolische (BPs_e) und diastolische Blutdruckwerte (BPd_e) sowie der Puls (Pm_e) der Probanden nach Belastung; 34

Tabelle 4-9: Mittlerer Ruheblutdruck (BPm) und mittlerer Blutdruck nach Belastung (BPm_e), sowie mittlere Zunahme der Blutdruckwerte nach Belastung (miBPm); 36

Tabelle 4-10. Neue Indizes der Teilnehmer der Studie nach Blutdruckanstieg (1); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben (Mann-Whitney Test = MWT). 38

Tabelle 4-11: Neue Indizes der Teilnehmer der Studie nach Blutdruckanstieg (2); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben. 38

Tabelle 4-12: Durchmesser der Arterien (AD_e) und Venen (VD_e) der Teilnehmer der Studie nach Belastung; 40

Tabelle 4-13: Absolute Verengung der Arterien (aVA_e), Reduktionswerte der AVR ($RAVR_e$) und relative Konstriktion der Arterien (rKA_e) der Teilnehmer der Studie nach Belastung; 40

Tabelle 4-14: Absolvierte Sportstunden pro Woche (sSSpW), Sphärisches Refraktions- Äquivalent (sSRÄ) und Body Mass Index (sBMI) der rauchenden Probanden zum Zeitpunkt der Studie; 42

Tabelle 4-15: Systolische (sBPs), diastolische (sBPd) und mittlere Ruheblutdruck- (sBPm) und Pulswerte (sPm) der rauchenden Probanden zum Zeitpunkt der Studie (1); 43

Tabelle 4-16: Systolische ($sBPs_e$), diastolische ($sBPd_e$) und mittleren Blutdruck- ($sBPm_e$) und Pulswerte (sPm_e) der rauchenden Probanden nach Belastung sowie mittlere Zunahme des Blutdrucks (smiBPm) (2); 43

Tabelle 4-17: Ruhewerte der neuen Indizes der aktuellen und ehemalig rauchenden Teilnehmer der Studie (1); 44

Tabelle 4-18: Ruhewerte der neuen Indizes der aktuellen und ehemalig rauchenden Teilnehmer der Studie (2); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben. 44

Tabelle 4-19: Ruhewerte der neuen Indizes der aktuellen und ehemalig rauchenden Teilnehmer der Studie(3); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben. . 44

Tabelle 4-20: Neue Indizes der aktuellen und ehemalig rauchenden Teilnehmer der Studie nach Belastung (1); (Wilcoxon-Test = WT) 45

Tabelle 4-21: Neue Indizes der aktuellen und ehemalig rauchenden Teilnehmer der Studie nach Belastung (2); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben. 45

Tabelle 4-22: Neue Indizes der aktuellen und ehemalig rauchenden Teilnehmer der Studie nach Belastung (3); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben. 45

Tabelle 4-23: Absolvierte Sportstunden pro Woche (nsSSpW), Sphärisches Refraktions- Äquivalent (nsSRÄ) und Body Mass Index (nsBMI) der prinzipiell nichtrauchenden Probanden zum Zeitpunkt der Studie; 46

Tabelle 4-24: Systolische (nsBPs), diastolische (nsBPd) und mittlere Ruheblutdruckwerte (nsBPm) und Pulswerte (nsPm) der nichtrauchenden Probanden zum Zeitpunkt der Studie (1); 47

Tabelle 4-25: Systolische ($nsBPs_e$), diastolische ($nsBPd_e$) und mittleren Blutdruckwerte ($nsBPm_e$) und Pulswerte ($nsPm_e$) der nichtrauchenden Probanden nach Belastung sowie die mittlere Zunahme des Blutdrucks bei Nichtrauchern (nsmiBPm) (2); 47

Tabelle 4-26: Neue Indizes der nichtrauchenden Teilnehmer der Studie nach Belastung (1); 48

Tabelle 4-27: Neue Indizes der nichtrauchenden Teilnehmer der Studie nach Belastung (2); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben. 48

Tabelle 4-28: Neue Indizes der nichtrauchenden Teilnehmer der Studie nach Belastung (3); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben. 49

Tabelle 4-29: Systolische (hBPs) und diastolische Blutdruckwerte (hBPd) sowie Pulswerte (hPm) der hypertonen älteren Probanden zum Zeitpunkt der Studie; 54

Tabelle 4-30: Neue Indizes der hypertonen älteren Probanden zum Zeitpunkt der Studie (1); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben. 55

Tabelle 4-31: Neue Indizes der hypertonen älteren Probanden zum Zeitpunkt der Studie (2); Die mit * gekennzeichneten Werte sind in 10^5 angegeben. 55

Tabelle-Anhang 1: Blutwerte der Normalprobanden zum Zeitpunkt der Studie(1); 75

Tabelle-Anhang 2: Blutwerte der Normalprobanden zum Zeitpunkt der Studie(2); 75

Tabelle-Anhang 3: Gegenüberstellung der MCHC-Werte des Gesamtkollektivs mit denen $MCHC_e$-Werten der Subgruppe nach Erhöhung des Blutdrucks der Probanden zum Zeitpunkt der Studie; 75

Tabelle-Anhang 4. Korrelationskoeffizienten (CC) und Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte) der neuen Indizes zur AVR nach dem Korrelationstest nach Spearman (1); 76

Tabelle-Anhang 5: Korrelationskoeffizienten (CC) und Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte) der neuen Indizes zur AVR nach dem Korrelationstest nach Spearman (2); 76

Tabelle-Anhang 6: Korrelationskoeffizienten (CC) und Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte) der neuen Indizes zur AVR_e nach dem Korrelationstest nach Spearman (1); 76

Tabelle-Anhang 7: Korrelationskoeffizienten (CC) und Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte) der neuen Indizes zur AVR_e nach dem Korrelationstest nach Spearman (2); 76

Tabelle-Anhang 8: Blutwerte der aktuell oder ehemalig rauchenden Probanden zum Zeitpunkt der Studie(1); 76

Tabelle-Anhang 9: Blutwerte der aktuell oder ehemalig rauchenden Probanden zum Zeitpunkt der Studie(2); 77

Anhang

Anhang A: Tabellen

Tabelle-Anhang 1: Blutwerte der Normalprobanden zum Zeitpunkt der Studie(1);

Blutwerte	WBC	RBC	Hb	Hk	MCV	MCH	MCHC	PLT
Median	6,2	5,0	14,5	0,4	85,5	29,8	34,9	283,5
Minimum	3,6	4,2	12,4	0,3	75,9	25,6	32,7	167,0
Maximum	12,0	5,8	17,5	0,5	92,8	32,8	36,2	416,0
IQR	2,6	0,8	2,0	0,1	5,6	2,0	0,7	104,0
Mittelwert	6,6	5,0	14,7	0,4	85,2	29,6	34,8	284,1
SD	1,8	0,4	1,3	0,0	4,0	1,6	0,7	67,3

Tabelle-Anhang 2: Blutwerte der Normalprobanden zum Zeitpunkt der Studie(2);

Blutwerte	Na+	K-	BZ	KREA	ALB	CHOL	TC	GFR
Median	142,0	4,0	78,5	0,9	4,8	172,0	99,0	89,9
Minimum	137,0	3,5	54,0	0,6	4,2	117,0	39,0	59,1
Maximum	146,0	4,7	125,0	1,3	5,9	285,0	244,0	142,0
IQR	2,0	0,4	17,0	0,2	0,4	40,0	64,0	24,7
Mittelwert	142,1	4,0	80,2	0,9	4,8	176,7	108,2	93,1
SD	2,0	0,3	13,8	0,2	0,3	33,2	48,2	17,3

Tabelle-Anhang 3: Gegenüberstellung der MCHC-Werte des Gesamtkollektivs mit denen $MCHC_e$-Werten der Subgruppe nach Erhöhung des Blutdrucks der Probanden zum Zeitpunkt der Studie;

	MCHC Gesamtkollektiv	$MCHC_e$
Median	34,9	35,0
Minimum	32,7	34,0
Maximum	36,2	35,6
IQR	0,7	0,6
Mittelwert	34,8	35,0
SD	0,7	0,4

Tabelle-Anhang 4. Korrelationskoeffizienten (CC) und Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte) der neuen Indizes zur AVR nach dem Korrelationstest nach Spearman (1);

		VTI	ATI	GTI	VMNT	AMNT	VMXT	AMXT	VLI
AVR	CC	-0,18	0,09	-0,08	0,29	-0,15	-0,06	0,18	0,02
	p-Wert	0,21	0,53	0,59	0,04**	0,04	0,66	0,21	0,89

Tabelle-Anhang 5: Korrelationskoeffizienten (CC) und Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte) der neuen Indizes zur AVR nach dem Korrelationstest nach Spearman (2);

		ALI	GLI	VMNL	AMNL	VMXL	AMXL	AD	VD
AVR	CC	0,1	0,09	0,08	0,02	-0,05	0,12	0,10	-0,57
	p-Wert	0,46	0,50	0,55	0,86	0,70	0,39	0,47	0,00**

Tabelle-Anhang 6: Korrelationskoeffizienten (CC) und Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte) der neuen Indizes zur AVR_e nach dem Korrelationstest nach Spearman (1);

		VTI_e	ATI_e	GTI_e	$VMNT_e$	$AMNT_e$	$VMXT_e$	$AMXT_e$	VLI_e
AVR_e	CC	-0,45	0,21	-0,18	0,54	-0,32	-0,27	-0,04	-0,01
	p-Wert	0,017**	0,3	0,37	0,004**	0,11	0,17	0,82	0,95

Tabelle-Anhang 7: Korrelationskoeffizienten (CC) und Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte) der neuen Indizes zur AVR_e nach dem Korrelationstest nach Spearman (2);

		ALI_e	GLI_e	$VMNL_e$	$AMNL_e$	$VMXL_e$	$AMXL_e$	AD_e	VD_e
AVRe	CC	-0,13	-0,1	-0,01	-0,17	-0,15	-0,04	-0,15	-0,69
	p-Wert	0,53	0,60	0,94	0,38	0,46	0,85	0,43	0,00**

Tabelle-Anhang 8: Blutwerte der aktuell oder ehemalig rauchenden Probanden zum Zeitpunkt der Studie(1);

Blutwerte	rWBC	rRBC	rHb	rHk	rMCV	rMCH	rMCHC	rPLT
Median	6,5	5,0	15,0	0,43	85,6	30,4	34,9	269
Minimum	4,4	4,4	12,9	0,38	77,5	27,4	34,3	178
Maximum	12	5,6	16,9	0,48	92,8	32,8	35,7	382
IQR	2,9	0,6	1,6	0,46	6,6	1,8	0,8	115
Mittelwert	7,2	5,0	15,0	0,43	86,0	30,0	34,9	278
SD	2,0	0,4	1,1	0,03	3,9	1,3	0,4	65,5

Tabelle-Anhang 9: Blutwerte der aktuell oder ehemalig rauchenden Probanden zum Zeitpunkt der Studie(2);

Blutwerte	rNa+	rK-	rBZ	rKREA	rALB	rCHOL	rTC	rGFR
Median	142	4,0	79	0,9	4,8	164	109	98
Minimum	138	3,5	67	0,7	4,3	117	45	59
Maximum	145	4,5	123	1,2	5,9	234	183	124
IQR	2	0,3	15	0,2	0,5	49	73	20
Mittelwert	142	4,0	82	0,9	4,9	169	110	97
SD	1,7	0,2	13,0	0,2	0,4	36,0	42,7	15,3

Anhang B: Patienteninformation und Einverständniserklärung

Klinikum der Universität München
Augenklinik – Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. Anselm Kampik

Ludwig Maximilians Universität München

Klinikum der Universität München • Augenklinik – Innenstadt
Mathildenstraße 8 • D-80336 München

Telefon: (089) 5160-3811 (Pforte)
Telefax: (089) 5160-5160 (Pforte)

Verantwortlich: Prof. Dr. A. Kampik, vertreten durch Dr. A.S. Neubauer U. Lüdtke
Tel.: (089) 5160 - 3811

Gefäßdarstellung am Augenhintergrund

Patienteninformation

Sehr geehrte/r Frau/Herr .....

Herzkreislauferkrankungen und Schlaganfall sind eine der wichtigsten sogenannten Volkskrankheiten in der westlichen Medizin. Sie treten häufig auf und verursachen großen Schaden. Vorsorge kann wirkungsvoll vor diesen Krankheiten schützen und das Risiko des Einzelnen durch eine frühzeitige Diagnose und Behandlung wesentlich reduzieren. Mit den bisher zur Verfügung stehenden Untersuchungstechniken kann dieses Risiko jedoch nur begrenzt beurteilt werden.

Das Auge ist das einzige Organ, bei dem einfach und nicht eingreifend die Gefäße des Menschen direkt untersucht werden können. So konnten bisherige Untersuchungen zeigen, dass Veränderungen am Augenhintergrund, der Netzhautgefäße, Rückschlüsse auf den Zustand der Gefäße des restlichen Körpers zulassen. Deshalb kann man anhand der Netzhautgefäße das Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen abschätzen.

Diese neuen Untersuchungsmethoden versuchen nun, durch digitale Fotographie der Netzhaut und des Sehnerven Gefäßveränderungen im Frühstadium zu erkennen. Solche Geräte arbeiten mit ungefährlichem Laserlicht, um eine genaue Vermessung vorzunehmen. Eines dieser Geräte ist der Retinal Thickness Analyzer (RTA), der bereits seit etwa 10 Jahren für andere Fragestellungen, insbesondere zur Vermessung der Netzhautdicke eingesetzt wird. Ziel dieser gegenwärtigen Untersuchung ist es nun, anhand digitaler Bilddaten den Gefäßstatus der Netzhaut zu untersuchen und daraus das individuelle Risiko für systemische Gefäßveränderungen abzuschätzen. Im Rahmen dieser Studie hat diese Untersuchung rein wissenschaftlichen Charakter. Der genaue Ablauf, der etwa eine halbe Stunde in Anspruch nimmt, wird im Folgenden beschrieben.

Wie erfolgt die Messung?

Da der Blutdruck einen wesentlichen Risikofaktor darstellt wird dieser an beiden Armen in herkömmlicher Weise gemessen. Zusätzlich wird Ihnen zur Untersuchung auf Stoffwechselerkrankungen (insbesondere Diabetes, Cholesterin und Blutfette) Blut aus einer peripheren Vene entnommen. Am Auge wird die Sehschärfe, Brechkraft (Refraktion) sowie der Augeninnendruck bestimmt.

Im Anschluss erfolgt an einem Auge die Messung mit dem RTA. Dabei soll der Patient jeweils auf einen dunklen Ring sehen, der an unterschiedlichen Stellen gezeigt wird. Die gesamte Messung dauert etwa 3-5 Minuten.

Bestehen Risiken?

Da alle Untersuchungen bei enger Pupille (in Miosis) durchgeführt werden, können Sie nach der Untersuchung ohne Gefährdung an allen Tätigkeiten des täglichen Lebens (auch Führen eines Kraftfahrzeuges) teilnehmen. Alle Geräte werden auch in der Routine-Diagnostik eingesetzt und erfüllen alle nötigen Voraussetzungen. Bei der Blutabnahme ist eine Fehl-Punktion möglich, die zum Entstehen eines blauen Fleckes (Hämatom) führen kann. Es erfolgen nur Blutuntersuchungen, die direkt zur Abschätzung des Gefäßrisikos dienen, insbesondere keinerlei genetische oder infektiologische Bestimmungen.
Eine Studienteilnahme ist rein freiwillig, aus einer Nichtteilnahme entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Eine schon gegebene Einwilligung können Sie zu jedem Zeitpunkt zurückziehen.

Vertraulichkeit der Daten

Personenbezogene Daten werden ausschließlich an dieser Klinik geführt und gemäß den gesetzlichen Bestimmungen für mindestens 15 Jahre in der Klinik archiviert. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind gewährleistet. Wir weisen jedoch darauf hin, dass zu Kontrollzwecken den Überwachungsbehörden bzw. vom Auftraggeber der Studie beauftragten Personen eine Einsicht in Ihre Krankenakte gestattet wird. Wir versichern Ihnen, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen. Außerdem versichern wir Ihnen, dass keinerlei personenbezogene Daten im Rahmen einer wissenschaftlichen Publikation der Studie veröffentlicht werden.

Ich erkläre mich mit einer Teilnahme einverstanden.

....

Unterschrift des Arztes Datum und Unterschrift des Teilnehmers

Anhang C: Anamnesebogen

[redacted] Junge Probanden
August 2006

Nachname .....

Vorname .....

Geburtsdatum / Alter ..... (18-30 Jahre)

Patienten-ID ..... LA RA

Ausschlusskriterien:
- Glaukom
- Diabetische Retinopathie
- Post-Trauma
- intraokuläre Operationen
- zentrale Laserbehandlung der Netzhaut
- Visus <0,25
- Refraktionsfehler <-6 oder >+6 Dioptrien

Blutdruck 1 li. ...../..... re. ...../..... Puls .....
Blutdruck 2 li. ...../..... re. ...../..... Puls .....
Blutdruck Postbelastung:
Blutdruck 3 li. ...../..... re. ...../..... Puls .....
Blutdruck 4 li. ...../..... re. ...../..... Puls .....

Brillenträger für Ferne? ☐ Nein ☐ Ja
Andere Augenerkrankungen bekannt? ☐ Nein ☐ Ja, ...
Untersuchung:
Visus korr. RA..... LA.....
VAA RA..... LA.....
Refraktion RA..... LA.....

Risikofaktoren:
Größe ..... Gewicht .....
Nikotin: aktuell? ☐ Nein ☐ Ja
☐ Packungen am Tag für ☐ Jahre.

Alkoholgenuss: ☐ Bier, ☐ Wein, ☐ Schnaps
☐ Gläser am Tag ☐ Tage die Woche

Ernährungsgewohnheiten:
Na-Cl-Aufnahme: ☐ Viel, ☐ Normal ☐ Wenig
Sportliche Aktivitäten ☐ Stunden am Tag ☐ Tage die Woche

Diabetes Mellitus: ☐ Ja ☐ Nein, wenn ja, wie lange?.....
Systemische Medikation: .....
.....

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei folgenden Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, herzlich bedanken.

Herrn Privatdozent Dr. med. Aljoscha Neubauer danke ich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation an der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig - Maximilians – Universität - München, für seine optimale Einweisung in das Thema sowie für die immerwährende Bereitschaft zu Beratung und Gespräch.

Ich danke Frau Ehsani für ihre technische Assistenz bei den Aufnahmen mit dem RTA.

Mein ganz besonderer Dank geht an alle Probanden die sich bereit erklärt haben an dieser Studie teilzunehmen.

Schließlich möchte ich mich auch bei Herrn Normann Goodwin für die konstruktive Kritik und technische Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation sowie bei meinen Eltern Dr. med. Anneliese Lüdtke und Dr. med. Klaus-Werner Lüdtke für ihre Unterstützung während meines Studiums bedanken.

Lebenslauf

ULRIKE LÜDTKE

Geboren am 13. Mai 1982 in Ulm, ledig

STUDIUM / SCHULE

2008	Approbation zur Ärztin
11/2008	Staatsexamen der Humanmedizin; Abschlussnote: „gut“ (2,0)
03/2004	Physikum der Humanmedizin
10/2001 – 11/2008	Humanmedizinstudium, Ludwig-Maximilians-Universität München
09/1992 – 06/2001	Bertha-von-Suttner-Gymnasium Neu-Ulm; Abschluss: Abitur

PRAKTISCHES JAHR

03/2008 – 07/2008	Kinderchirurgie, Dr. von Haunersches Kinderspital der Universität München
02/2008 – 03/2008	Pädiatrie, Groote Schuur Hospital, University of Cape Town, Südafrika
12/2007 – 02/2008	Pädiatrie, Kinderkrankenhaus St. Marien, Landshut
08/2007 – 12/2007	Innere Medizin, Universitätsspital Bern, Schweiz;

FAMULATUREN

02/2007 – 03/2007	Praxisfamulatur Allgemeinmedizin, Neu-Ulm
03/2006 – 04/2006	Praxisfamulatur, Allgemeinmedizin, Neu-Ulm
09/2005 – 10/2005	Klinikfamulatur Anästhesie, Vivantes Klinikum, Berlin
08/2005 – 09/2005	Klinikfamulatur Pädiatrie, John Radcliffe Hospital, Oxford, England
08/2004 – 10/2004	Klinikfamulatur Pädiatrie, Hospital de Clínicas, Buenos Aires, Argentinien

WISSENSCHAFTLICHES

09/2008	Vortrag, Kongress Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. „Statische retinale Gefäßanalyse bei akutem Blutdruckanstieg“