Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. A. Kampik

# Statische Gefäßanalyse am Augenhintergrund: ein Ansatz zur kardiovaskulären Risikoabschätzung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Matthias Lüdtke
aus Ulm

München 2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Prof. Dr. med. A. Kampik |
| Mitberichterstatter: | Priv. Doz. Dr. med. M. Spannagl<br>Prof. Dr. med. A. Holstege |
| Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: | Priv. Doz. Dr. med. A. Neubauer |
| Dekan: | Prof. Dr. med. D. Reinhardt |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 28.02.2008 |

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ..... IV
Abkürzungsverzeichnis ..... VI
1. Problemstellung ..... 1
2. Grundlagen ..... 3
2.1. Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen ..... 3
2.1.1. Stellenwert als Volkskrankheit ..... 3
2.1.2. Prävention ..... 4
2.2. Veränderungen am Augenhintergrund ..... 5
2.2.1. Homologie Auge-Gehirn ..... 5
2.2.2. Pathophysiologie ..... 5
2.2.3. Stadieneinteilung ..... 6
3. Methoden ..... 9
3.1. Verwendete Bildgebende Verfahren ..... 9
3.1.1. Der Retinal Thickness Analyzer ..... 9
3.1.2. Hintergrund, Messprinzip und Entwicklung ..... 9
3.1.3. Aufnahmemodalitäten ..... 10
3.2. Methoden zur quantitativen statischen Gefäßanalyse ..... 11
3.2.1. Methoden der „Atherosclerosis Risk in Communities" Studie ..... 11
3.2.2. Manuelle Messung des Verhältnisses der arteriovenösen Gefäßdurchmesser ..... 12
3.2.3. Halbautomatische Bildanalysemethoden ..... 14
3.3. Probanden ..... 16
3.3.1. Einschlusskriterien ..... 16
3.3.2. Ablauf ..... 16
3.3.3. Blutwerte ..... 18
3.4. Auswertung ..... 19
3.4.1. Vorgehen zur Auswertung ..... 19
3.4.2. Manuelle versus halbautomatische Messung ..... 19
3.4.3. Reproduzierbarkeit der halbautomatischen Messungen ..... 20
3.4.4. Einflussfaktoren auf die halbautomatische Messung ..... 21
4. Ergebnisse ..... 23
4.1. Probanden ..... 23

4.2. Übereinstimmung zwischen manueller und halbautomatischer Messung ..... 24
4.3. Reproduzierbarkeit der halbautomatischen AV-Ratio-Messung ..... 25
4.4. Einflussfaktoren auf die halbautomatische AV-Ratio-Messung ..... 27
4.4.1. Effekte unterschiedlicher Zentrierung ..... 27
4.4.2. Einfluss der Bildqualität ..... 28
4.5. AV-Ratio und ihre Korrelation mit kardiovaskulären Risikofaktoren ..... 29
4.5.1. Alter ..... 30
4.5.2. Geschlecht ..... 31
4.5.3. Systemischer Hypertonus ..... 33
4.5.4. Diabetes mellitus ..... 34
4.5.5. Nikotinabusus ..... 35
4.5.6. Aktueller mittlerer arterieller Blutdruck ..... 36
4.5.7. Hyperlipoproteinämie ..... 38
4.5.8. Body Mass Index ..... 41
5. Diskussion ..... 43
6. Zusammenfassung ..... 47
Literaturverzeichnis ..... 48
Abbildungsverzeichnis ..... 51
Tabellenverzeichnis ..... 52
Anhang ..... 53
Danksagung ..... 59
Lebenslauf ..... 60

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| AMD | altersbedingte Makuladegeneration |
| ANOVA | Analysis of variance |
| ARIC | Atherosclerosis Risk in Communities |
| AV-Ratio | arterio-venöse-Ratio |
| BMI | Body Mass Index |
| CRAE | zentrales retinales arterielles Äquivalent |
| CRVE | zentrales retinales venöses Äquivalent |
| D.M. | Diabetes mellitus |
| ESH | European Society of Hypertension |
| fMRT | funktionelle Magnetresonanztomographie |
| HbA1c | glykosyliertes Hämoglobin |
| ICC | Intraklassenkorrelatonskoeffizient |
| LMU | Ludwig-Maximilians-Universität |
| MAD | mittlerer arterieller Blutdruck |
| MW | Mittelwert |
| n.s. | nicht signifikant |
| pAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PY | PackYears |
| RR | Blutdruck |
| RTA | Retinal Thickness Analyzer |
| SD | Standardabweichung |
| SPECT | Single Photon Emissions Computertomographie |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika |

# 1. Problemstellung

Gefäß- und Herzkreislauferkrankungen gehören heutzutage in den hochindustrialisierten Ländern zu den häufigsten Todesursachen. In der von 1948 bis 2000 durchgeführten Framingham Studie hat sich gezeigt, dass das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie beispielsweise Herzinfarkt, Schlaganfall, pektanginöse Beschwerden oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bei bestehender Hypertonie signifikant ansteigt.

Auch in der Augenheilkunde ist der internistische Zustand des Patienten von Bedeutung. So führt dauerhaft erhöhter Blutdruck am Auge zur Entwicklung eines Fundus hypertonicus mit typischer Veränderung und Schädigung retinaler Gefäße. Darüber hinaus ist das Auge das einzige Organ des Menschen, an dem diese vaskulären Veränderungen unproblematisch in vivo beobachtet werden können. Es bietet sich deshalb an zu versuchen, anhand des ophthalmologischen Befundes Rückschlüsse auf die Dauer und den Schweregrad der internistischen Grunderkrankung zu ziehen. Mit der konventionellen Fundusuntersuchung ist eine valide Aussage aufgrund der großen untersucherabhängigen Variabilität nur sehr bedingt möglich. Durch technische Forstschritte konnte jedoch gezeigt werden, dass ein mit Computerunterstützung messbarer Zusammenhang zwischen hypertensiven retinalen Gefäßveränderungen und dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse besteht. Anhand von Fundusfotografien wird eine statische Gefäßanalyse durchgeführt, bei welcher das Verhältnis von arteriellen zu venösen Gefäßdurchmessern berechnet wird. Während diese Methode in der klinischen Diagnostik zunehmend Anwendung findet, ist bislang noch zu wenig über mögliche Einflussfaktoren und Wertigkeit der Messungen bekannt. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, die diagnostische Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der statischen Gefäßanalyse am Augenhintergrund zu untersuchen. Darüber hinaus sollte die Korrelation zwischen den Ergebnissen der Gefäßanalyse und allgemein anerkannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter und Geschlecht, Bluthochdruck, Diabetes, Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörungen und Übergewicht analysiert werden.

Um die Einflussfaktoren auf die Ergebnisse der Gefäßanalyse zu untersuchen, wurden unter anderem verschiedene Messverfahren verglichen, Parameter der

Fundusfotografie variiert sowie Bildmodifikationen durchgeführt. Dann wurde in einem nächsten Schritt der Zusammenhang zwischen dem Verhältnis der retinalen arteriovenösen Gefäßdurchmesser und den kardiovaskulären Risikofaktoren in einer prospektiven Fallserie von mehr als 100 Probanden untersucht. Entsprechend erläutert der erste Teil dieser Arbeit die Grundlagen, welche zum Verständnis der Studie notwendig sind. Es folgt eine Darstellung der Methoden der quantitativen statischen Gefäßanalyse sowie möglicher Einflussfaktoren. Nach der Analyse der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der statischen Gefäßanalyse werden schließlich die Zusammenhänge zwischen dem arteriovenösen Gefäßdurchmesser und den internistischen kardiovaskulären Risikofaktoren dargestellt.

# 2. Grundlagen

## 2.1. Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen

### 2.1.1. Stellenwert als Volkskrankheit

In der hoch entwickelten Medizin der Industrienationen zählen kardiovaskuläre Erkrankungen zu den wesentlichen Ursachen der Morbidität und Mortalität. Allein in Deutschland verursachen Herz-Kreislauferkrankungen für das Gesundheitssystem jährlich Kosten in Höhe von ca. 35,5 Mrd. € (Statistisches Bundesamt 2004). Wichtigste Risikofaktoren dieser multifaktoriell bedingten Erkrankung sind als unbeeinflussbare Faktoren das Geschlecht, steigendes Alter sowie eine familiäre Disposition. Zu den beeinflussbaren Faktoren zählen u.a. die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus sowie Übergewicht und körperliche Inaktivität (American Heart Association 2006; Renz-Polster et al., 2004, S. 208). Die Diagnosestellung der arteriellen Hypertonie basiert auf wiederholten Blutdruckmessungen an verschiedenen Tagen und zu unterschiedlichen Zeiten. Die Einstufung in die Risikogruppe erfolgt anhand Tabelle 1, welche sich an die Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) anlehnt (Mancia et al., 2007).

**Tabelle 1: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie der ESH**

| ESH-Klassifikation der arteriellen Hypertonie nach Blutdruckhöhe | | | |
|---|---|---|---|
| Klassifikation | Diastolischer Blutdruck [mmHg] | | Systolischer Blutdruck [mmHg] |
| Optimal | < 80 | und | < 120 |
| Normal | 80 – 84 | und/oder | 120 – 129 |
| Hochnormal | 85 – 89 | und/oder | 130 – 139 |
| Milde Hypertonie (Grad 1) | 90 – 99 | und/oder | 140 – 159 |
| Mittelschwere Hypertonie (Grad 2) | 100 – 109 | und/oder | 160 – 179 |
| Schwere Hypertonie (Grad 3) | ≥ 110 | und/oder | ≥ 180 |
| Isolierter systolischer Hypertonus | < 90 | Und | ≥ 140 |

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an ESH Guidelines (2007)

Trotz dieser umfassenden Kenntnisse zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen lässt sich ein bedeutender Anteil kardiovaskulärer Erkrankungen und Todesfälle mit den bisher bekannten Risikofaktoren nicht erklären (Wong et al., 2001a). Unter Berücksichtigung der demographischen Alterung der Gesellschaft und der daraus resultierenden gehäuften Prävalenz dieser Erkrankungen steigt daher das Interesse, weitere Parameter zu definieren, anhand derer das individuelle Risiko besser klassifiziert werden kann (Patton et al., 2005; Wong et al., 2001a).

### 2.1.2. Prävention

Um Aussagen über zu erwartende cerebrale Krankheiten wie Schlaganfall oder vaskulär bedingte Demenz besser treffen zu können, ist gegenwärtig noch eine aufwändige und umfangreiche Diagnostik notwendig. Bislang konzentrieren sich Überlegungen zur Früherkennung cerebrovaskulärer Erkrankungen u.a. auf die transkranielle Dopplersonographie, die Positronenemissionstomographie (PET), die Single Photon Emissions Computertomographie (SPECT) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) (Kessler 2003; Calmante et al., 1999). Diese Untersuchungen haben in den letzten Jahren zum Verständnis der pathophysiologischen cerebrovaskulären Prozesse maßgeblich beigetragen. Da ein umfassendes Screening der Bevölkerung mit diesen kostenintensiven und lediglich in spezialisierten Zentren vorhandenen Geräten nur begrenzt möglich ist, sind andere ergänzende Untersuchungsmethoden notwendig (Patton et al., 2005).

Die computerassistierte Auswertung digitaler Fundusfotografien ist einfach, kostengünstig und breit verfügbar und hat deshalb das Potenzial, in der zukünftigen Prävention eine bedeutende diagnostische Rolle zu spielen. Retinale mikrovaskuläre Veränderungen wie generalisierte und fokale Gefäßverengungen spiegeln die kumulative Gefäßschädigung aufgrund von Bluthochdruck, Alter und weiteren vaskulären Risikofaktoren wider. Bei einer zuverlässigen Quantifizierung dieser Veränderungen könnte die Fundusfotografie demnächst ein nützliches Instrument zur cerebrovaskulären Risikoeinschätzung sein (Wong et al., 2001a).

## 2.2. Veränderungen am Augenhintergrund

### 2.2.1. Homologie Auge-Gehirn

Das Auge und das Gehirn sind metabolisch sehr aktive Gewebe, die stark von einer ausreichenden Blutversorgung abhängig sind. Aufgrund der anatomischen Nähe zueinander – die Retina ist embryologisch ein Ausläufer des Dienzephalons – entwickelt sich in beiden Organen eine gleichartige makrovaskuläre und mikrovaskuläre Struktur. Beide Gefäßsysteme zeigen dabei aufgrund der Endothelzellstruktur in ihrer Funktion als Blut-Hirn- bzw. Blut-Retina-Schranke ähnliche pathopyhsiologische und morphologische Eigenschaften (Patton et al., 2005). Insbesondere bei vorliegender Arteriosklerose ergeben sich in beiden Organen vergleichbare vaskuläre Veränderungen (Goto et al., 1975). Aufgrund dieser Homologie lassen sich aus retinalen Gefäßveränderungen am Auge, welche unproblematisch in vivo beobachtet werden können, Rückschlüsse auf Veränderungen der cerebralen Gefäße ziehen (Wong et al., 2001b; Wong et al. 2002).

### 2.2.2. Pathophysiologie

Bei gesunden Netzhautgefäßen erscheinen die Arterien als hellrote Bänder mit einem längs in der Mitte des Gefäßes verlaufenden goldgelben Reflex, während die Venen sich eher homogen dunkelrot auf der Netzhaut abzeichnen (Wolf et al., 2005).

Ein erhöhter Blutdruck führt im Initialstadium der Erkrankung durch Autoregulationsprozesse der Durchblutung zu einem Vasospasmus und einer Steigerung des arteriellen Gefäßtonus. In Gefäßen ohne bestehende Arteriosklerose führen diese Pathomechanismen zum Bild der generalisierten Gefäßverengung. Persistierender Hypertonus führt durch eine Intimaverdickung, eine Hyperplasie der Tunica muscularis und eine hyaline Degeneration der Arteriolenwand zur beginnenden Gefäßsklerose (Wolf et al., 2005; Wong et al., 2004b). Klinisch stellt sich in diesem Stadium ein Fundus mit arteriovenösen Kreuzungszeichen, generalisierter oder fokaler Gefäßverengung, Veränderungen in den arteriolären Reflexen, Tortuositas sowie einer Vergrößerung des Winkels an Verzweigungen der Arterien dar (Wong et al., 2001a; Wong et al., 2004b).

Diesem Stadium schließt sich die exsudative Phase an, in welcher die Blut-Retina-Schranke zusammenbricht, die Endothelzellstruktur nekrotisiert und es zur Exsudation von Blut und Lipiden kommt. Klinisch manifestiert sich dieses Stadium mit retinalen Mikroaneurysmen, hämorrhagischen Infiltraten, harten Exsudaten und sogenannten Cotton-wool-spots. Im Endstadium der hypertensiven Retinopathie kommt es zum Papillenödem, welches Ausdruck einer entgleisten arteriellen Hypertonie ist (Wong et al., 2001a; Wong et al., 2004b).

Liegen jedoch arteriosklerotische Veränderungen der Gefäße vor, so zeigt sich, bedingt durch die reduzierte Autoregulation, ein anderes Bild. Durch die mangelnde Fähigkeit zur Kontraktion kommt es in Abschnitten mit arteriosklerotischen Veränderungen aufgrund des ansteigenden Blutdrucks zur Vasodilatation, während es in Abschnitten ohne solche Veränderungen zu fokalen Verengungen kommt (Wong et al., 2001a; Patton et al., 2005).

Die Primärlokalisation des vasokonstriktiven Prozesses liegt im Bereich der Arteriolen zweiter und dritter Ordnung. In der Nähe der Papille finden sich seltener Veränderungen (Wong et al., 2001a).

### 2.2.3. Stadieneinteilung

Der generelle Zusammenhang zwischen retinalen mikrovaskulären Veränderungen und arterieller Hypertonie wurde schon im späten 19. Jahrhundert von Marcus Gunn beschrieben. Zur Stadieneinteilung der hypertensiven Retinopathie gibt es mehrere Klassifikationen, deren bekannteste sicherlich die der amerikanischen Arbeitsgruppe um Keith, Wagener und Barker aus dem Jahr 1939 ist (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Vereinfachte Einteilung der hypertensiven Retinopathie nach Keith, Wagener und Barker**

| Schweregrad | Fundusbefunde |
|---|---|
| Grad I | leichte oder moderate Verengung der retinalen Arteriolen mit einem arteriovenösen Gefäßdurchmesser von ≥ 1:2 |
| Grad II | moderate bis schwere Verengung retinaler Arteriolen (fokal oder generalisiert) mit einem Verhältnis des arteriovenösen Gefäßdurchmessers von <1:2 oder arteriovenösen Kreuzungszeichen |
| Grad III | beidseitige weiche Exsudate oder Fleckblutungen |
| Grad IV | beidseitiges Papillenödem |

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an van den Born et al., 2005

Im Gegensatz zu dieser Klassifikation, welche nur die hypertensiven Veränderungen mit einbezieht, differenziert die Einteilung nach Neubauer zusätzlich zwischen hypertensiven und arteriosklerotischen Netzhautveränderungen (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Klassifikation der hypertensiven Retinopathie nach Neubauer**

| | Grad I | Grad II | Grad III | Grad IV |
|---|---|---|---|---|
| Papille | normal | normal | oft randunscharf | Papillenödem |
| Arteriolen | diskrete arterielle Verengungen | sichtbare Verengung mit fokalen Unregelmäßigkeiten, erhöhter Lichtreflex | mäßige bis schwere Verengung, irregulärer Lichtreflex, Kreuzungszeichen (Gunn,Salus) | wie in Grad III |
| Parenchym | normal | milde Hämorrhagien | fokale und ausgedehntere Hämorrhagien, Cotton-wool-spots, harte Exsudate | |

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Pache et al., 2002

Im klinischen Alltag bestehen für alle existierenden Klassifikationen limitierende Einschränkungen. Zum einen sind seit der Verbesserung der Bluthochdruckbe-

handlung auch die Häufigkeit und Schwere retinaler Gefäßveränderungen erheblich zurückgegangen (van den Born et al., 2005; Wong et al., 2001a), zum anderen wurde in bisherigen Studien nicht über spezifische kardiovaskuläre Folgen berichtet. Das Hauptproblem der bisherigen Klassifikationen liegt jedoch vor allem in der Subjektivität des Untersuchers und der daraus resultierenden Unzuverlässigkeit der Ergebnisse (Hubbard et al., 1999; Wong et al., 2001 a; Wong et al., 2004b; van den Born et al. 2005). In den aktuellen Richtlinien der European Society of Hypertension wird die Funduskopie zwar nach wie vor als Routineuntersuchung empfohlen, es hat sich jedoch gezeigt, dass die Ergebnisse dieser Untersuchung, insbesondere bei mildem bis mäßigem Bluthochdruck (Dimmit et a., 1989), einer starken untersucherabhängigen Variationsbreite unterliegen (van den Born et al., 2005; Hubbard et al., 1999; Wong et al., 2004b). Sowohl der positive als auch der negative prädiktive Wert zwischen hypertensiver Retinopathie und Bluthochdruck waren sehr gering, womit die Aussagekraft der Routinefunduskopie stark eingeschränkt ist (van den Born at al., 2005). Im Gegensatz dazu hat sich gezeigt, dass die Reproduzierbarkeit einer computerassistierten Auswertung der generalisierten Gefäßverengung anhand digitaler Fundusfotografien sehr hoch ist (van den Born et al., 2005; Wong et al., 2001a; Hubbard et al., 1999).

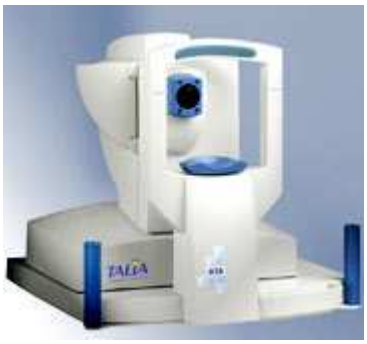
# 3. Methoden

## 3.1. Verwendete Bildgebende Verfahren

### 3.1.1. Der Retinal Thickness Analyzer

Der Retinal Thickness Analyzer (RTA) (Abbildung 1) bietet bei einfacher Bedienung und kurzer Untersuchungszeit eine Vielzahl an diagnostischen Möglichkeiten. Das Messprinzip beruht auf der Projektion von Laser-Spalten auf die Netzhaut und der Auswertung des Fundusbildes. Anwendung findet der RTA bei verschiedenen Veränderungen der Netzhaut wie sie z.B. bei Maculaödemen, Maculaforamina oder der altersbedingten Maculadegeneration (AMD) auftreten. Als zusätzliche Option lässt sich mit dem RTA auch eine topographische Darstellung der Papille anfertigen. Dazu wird aus mehreren Bildern die dreidimensionale Struktur der Papille berechnet, womit sich glaukomatöse Veränderungen sehr gut objektivieren lassen. Die Vielzahl an Funktionen macht den RTA zu einer Art „Allround“ Gerät.

**Abbildung 1: Der Retinal Thickness Analyzer (RTA)**




Quelle: http://www.talia.com

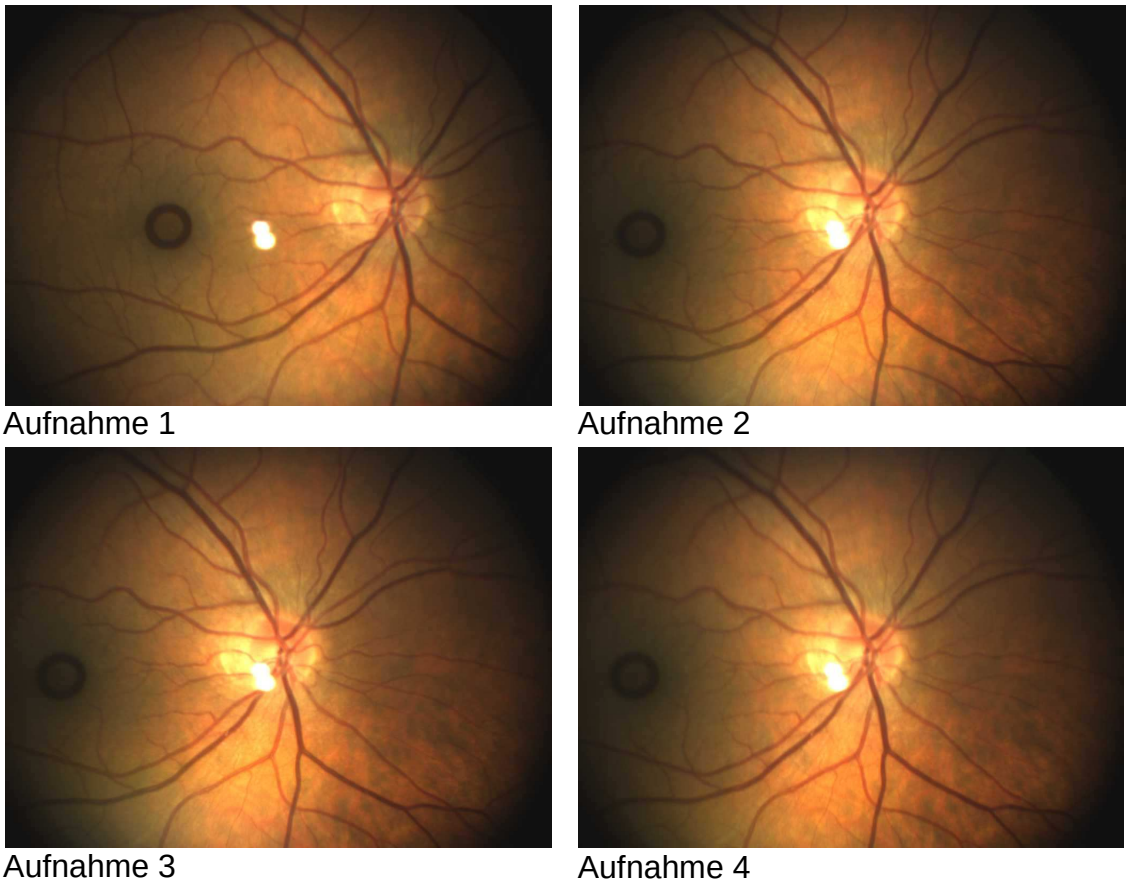
### 3.1.2. Hintergrund, Messprinzip und Entwicklung

Klinischer Standard der augenärztlichen Untersuchung sind die stereoskopische Spaltlampenfunduskopie sowie die stereoskopische Fundusfotografie. Aufgrund der subjektiven Beurteilung durch den Untersucher war mit diesen Methoden jedoch nur eine begrenzte Beurteilung und Verlaufskontrolle möglich. Aus diesem Grund wurden seit Ende der 80er Jahre neue bildgebende Systeme entwickelt, die eine validere Diagnostik erlauben. Anders als bei der klinischen Funduskopie und Fotodokumentation, bei der nur Netzhautverdickungen von mehr als 100 micron sicher erkannt werden können (Shahidi et al., 1991), erlaubt der RTA – eines dieser neuen Systeme – eine sensitivere Darstellung von Veränderungen der Netzhautdicke und Struktur. Hergestellt wird dieses Gerät von der Firma Talia Technology (Lod, Israel).

### 3.1.3. Aufnahmemodalitäten

Für die Untersuchung der Probanden mit dem RTA wurde mit der Softwareversion 4.2 gearbeitet. Unter den verschiedenen Untersuchungsmodi wurde der Modus Glaucoma Disc ausgewählt, mit welchem eine Serie von 4 Fundusfotos aufgenommen wird. Der Proband fixiert während der Bilderserie einen kleinen Ring, welcher vom Gerät auf die Netzhaut projiziert wird und deswegen auf allen Bildern als Lokalisationsangabe sichtbar ist. Nach der Aufnahme des ersten Fundusfotos muss der Untersucher auf der Benutzeroberfläche der Software die Papille markieren. Dadurch wird der besagte Fixationsring verschoben und die folgenden Bilder sind somit auf die Papille zentriert (Abbildung 2) .Für die nachfolgende Gefäßanalyse wurden, unabhängig von allen weiteren Messinformationen des Gerätes, nur diese 4 Fotografien verwendet. Der erfasste Fundusbereich entspricht dabei einem Aufnahmewinkel von 45 Grad. Die digitale Auflösung der Fotos beträgt 1024 mal 768 Bildpunkte, womit sich eine horizontale Auflösung von 23 Pixel pro Grad und eine vertikale Auflösung von 17 Pixel pro Grad ergibt.

**Abbildung 2: Aufnahmeserie im Modus Glaucoma Disc**



Aufnahme 1 Aufnahme 2

Aufnahme 3 Aufnahme 4

Quelle: Eigene Darstellung

## 3.2. Methoden zur quantitativen statischen Gefäßanalyse

### 3.2.1. Methoden der „Atherosclerosis Risk in Communities" Studie

Die „Atherosclerosis Risk in Communities" oder ARIC-Studie ist eine Querschnittsuntersuchung mit 11.114 Probanden. Sie wurde zwischen 1987 und 1999 in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) durchgeführt. Bei allen Probanden wurde ein Foto des Augenhintergrundes aufgenommen. Im Hinblick auf vorliegende vaskuläre Abnormitäten wurden diese Bilder im weiteren Verlauf auf zwei unterschiedliche Arten ausgewertet. Um fokale Gefäßveränderungen zu erkennen wurde eine standardisierte manuelle Auswertung durchgeführt. Zur Quantifizierung der generalisierten Gefäßverengung erfolgte zusätzlich eine computerassistierte Messung (Hubbard et al., 1999). Beide Verfahren werden im Folgenden beschrieben:

Die manuelle Auswertung des Bildes wurde unter achtfacher Vergrößerung auf einem Leuchtpult durchgeführt. Überlagert wurde das Fundusfoto von einem Kreis um die Papille sowie von zwei konzentrischen Kreisen im Abstand von einem (Zone A) und zwei (Zone B) Papillenradien um diesen. Dann wurde der peripapilläre Bereich in vier Quadranten eingeteilt. Im Bereich der Papille sowie im inneren konzentrischen Ring wurde das Fundusfoto auf das Vorliegen von fokalen Gefäßveränderungen untersucht. Im äußeren konzentrischen Ring wurde die Netzhaut zusätzlich auf das Vorhandensein von generalisierter Gefäßverengung, arteriovenösen Kreuzungszeichen sowie arteriellen Wandverdikkungen überprüft (Hubbard et al., 1999, Sharrett et al., 1999).

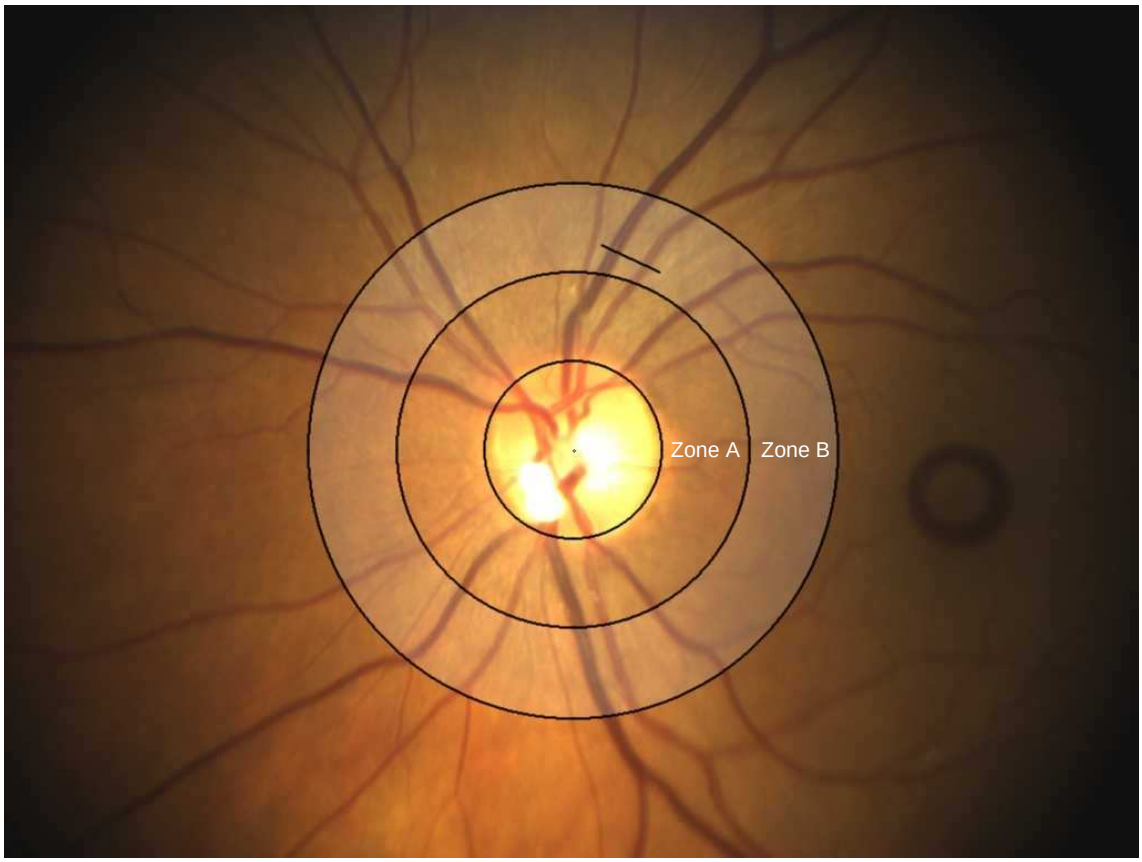
Zur Quantifizierung der generalisierten Gefäßverengung wurde ein Diapositiv des Fundus mit einem Diascanner digitalisiert. Um den Kontrast zwischen Gefäßen und retinalem Pigmentepithel zu verstärken, wurde das Bild im rotfreien Licht dargestellt und dafür von einem grünen Filter überlagert. Dann erfolgte in der bereits festgelegten Zone B die Messung der Gefäßdurchmesser, wobei sowohl Gefäße unter 25 µm als auch Gefäßabschnitte mit fokalen Veränderungen ausgeschlossen wurden. Im Fall von Gefäßverzweigungen wurden beide Tochtergefäße gemessen. Mittels einer Formel, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden soll, wurde dann der Durchmesser des

Gefäßstamms berechnet. Anschließend wurden die Durchmesser aller Arterien und Venen in ein zentrales retinales arterielles bzw. venöses Äquivalent (CRAE bzw. CRVE) umgerechnet. Der Quotient aus diesen Werten ergibt die arteriovenöse-Ratio (AV-Ratio) analog der Formel: $AV\text{-}Ratio = \frac{CRAE[\mu m]}{CRVE[\mu m]}$. Eine geringere AV-Ratio indiziert also eine stärkere generalisierte Gefäßverengung (Hubbard et al., 1999).

### 3.2.2. Manuelle Messung des Verhältnisses der arteriovenösen Gefäßdurchmesser

Um die in der vorliegenden Studie zur Anwendung gekommene Software zur halbautomatischen Bildanalyse zu validieren, wurde bei 10 Probanden sowohl eine manuelle als auch eine halbautomatische Messung der arteriovenösen Gefäßdurchmesser durchgeführt. Die manuellen Messungen erfolgten mit dem Programm ImageJ V1.32, einem JAVA-basierten Freeware-Programm des National Institute of Health, USA. Zur Analyse der generalisierten Gefäßverengung wurde die gleiche Vorgehensweise wie in der ARIC-Studie gewählt. Dazu wurde das Fundusfoto in einem ersten Schritt mit dem Programm ImageJ geladen. Anhand eines Software-Tool wurde das Bild mit drei konzentrischen Ringen überlagert, deren erster die Papille begrenzte (Abbildung 3). Die Gefäßanalyse wurde in der Zone B durchgeführt, welche im Bereich von einem bis zwei Papillendurchmessern vom Sehnerv entfernt ist, da in diesem Gebiet die größten zu erwartenden Gefäßveränderungen vorliegen (Hubbard et al., 1999: Wong et al., 2001a).

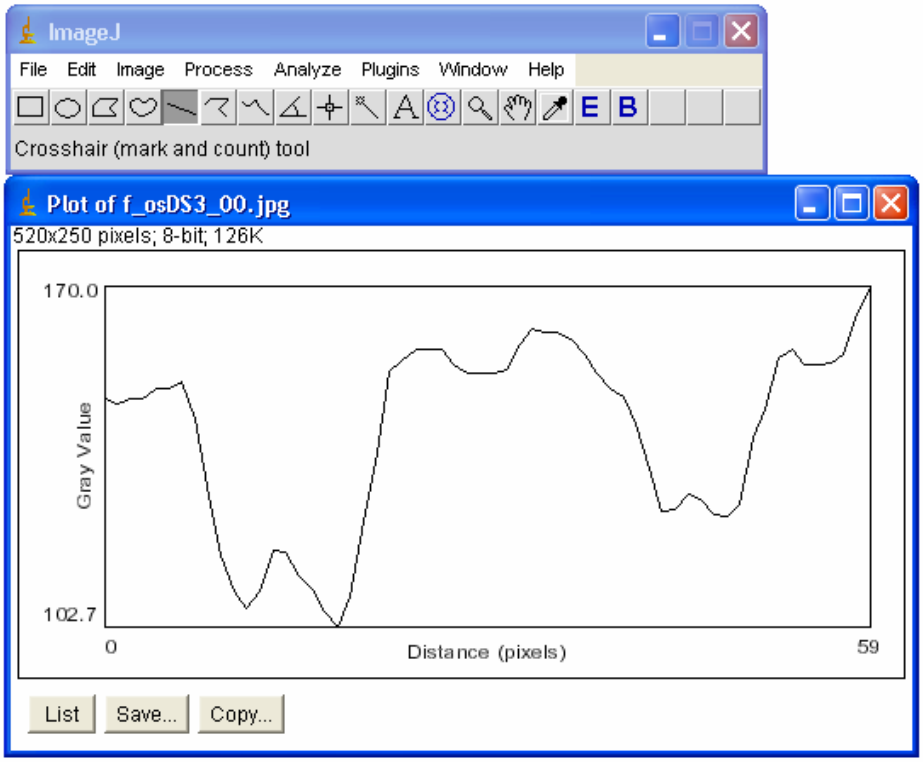
**Abbildung 3: Darstellung der manuellen AV-Ratio-Messung**




Quelle: Eigene Darstellung

Zur Messung der Gefäßdurchmesser wurde mit dem Analyseprogramm eine Linie orthogonal über das Gefäß gelegt. Anhand eines Intensitätsprofils (Abbildung 4), welches in horizontaler Richtung die Länge der Linie widerspiegelt und in vertikaler Richtung den Intensitätswert der durch die Linie geschnittenen Pixel wiedergibt, kann die Gefäßbreite ausgewertet werden (Wong et al., 2004c). Da sich das Fundusrot in seiner Intensität wesentlich von den Gefäßen unterscheidet, kommt es im Bereich der Gefäßwände zu einer starken Steigung im Intensitätsprofil. Der Abstand zwischen den beiden Steigungen entspricht der Gefäßbreite. In Abbildung 4 ist das Intensitätsprofil der in Abbildung 3 eingezeichneten Linie über zwei Gefäße dargestellt. Die beiden Zacken innerhalb der jeweiligen Steigungen spiegeln den in der Mitte der Gefäße längsverlaufenden physiologischen Lichtreflex wider.

**Abbildung 4: Intensitätsprofil des Programms ImageJ**




Quelle: Eigene Darstellung

Um mögliche Ungenauigkeiten zu minimieren, wurde die Messung an jedem Gefäß fünfmal durchgeführt und der Mittelwert für die weitere Auswertung verwendet. Zur Validierung der halbautomatischen Messung wurden bei der manuellen und der halbautomatischen Gefäßanalyse die gleichen Gefäße ausgewählt.

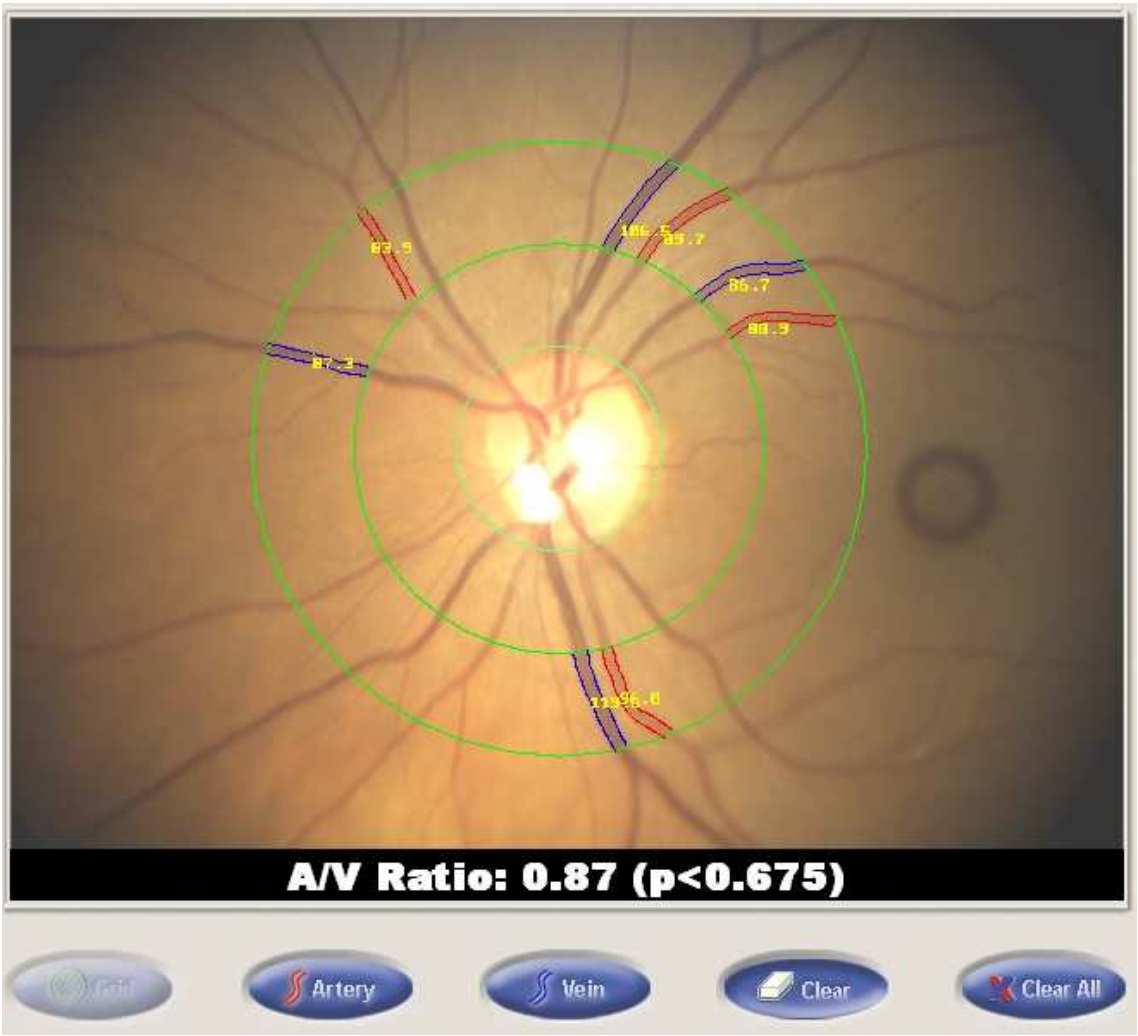
Das CRAE sowie das CRVE wurde als einfacher Mittelwert der jeweiligen Gefäße errechnet. Die AV-Ratio leitet sich analog zur ARIC-Studie aus dem Quotienten dieser Werte ab.

### 3.2.3. Halbautomatische Bildanalysemethoden

Die halbautomatische Bildanalyse erfolgte mit einem externen Bildanalyseprogramm, in welches die Bilddaten eingelesen wurden (VSL-Analyzer, Version 2.1 von Talia Technology, Lod Indst. Area, Israel). Anhand einer Programmfunktion wurde die Messzone analog zur manuellen Analyse zwischen einem halben und einem Papillendurchmesser vom Papillenrand definiert. Die Gefäße innerhalb dieser Zone wurden dann manuell als Arterien oder Venen ausgewählt,

indem der Untersucher an der inneren Grenze der Messzone das jeweilige Gefäß markierte. Im Gegensatz zur Punktmessung in der ARIC-Studie (Hubbard et al., 1999, Wong et al., 2004c) erkannte der Algorithmus der VSL-Software automatisch die Gefäßwand des zu analysierenden Gefäßes. Um Messschwankungen zu minimieren, wurde der Gefäßdurchmesser als mittlerer Durchschnitt entlang des gesamten Messbereichs errechnet. Gefäße unter einem mittleren Durchmesser von 25 µm wurden analog zur ARIC-Studie ausgeschlossen. Im Fall von Gefäßverzweigungen innerhalb der Messzone wurde, um die weitaus kompliziertere Messung beider Tochtergefäße zu umgehen, der Gefäßstamm gemessen. Die VSL-Software errechnete die AV-Ratio analog zur oben beschriebenen manuellen Messung.

**Abbildung 5: Automatische Messung der AV-Ratio**




Quelle: Eigene Darstellung

Neben den Gefäßdurchmessern hat auch die Anzahl der analysierten Gefäße einen Einfluss auf die errechnete AV-Ratio (Knudtson et al., 2003). Um Ergeb-

nisschwankungen auszuschließen, wurden aus diesem Grund nur Gefäßpaare ausgewählt. Ziel war es, immer die 5 größten Gefäßpaare zu selektieren. War dies bei Fundusbildern nicht möglich, so mussten als Minimum 3 Gefäßpaare ausgewählt werden. Durch diese Vorgehensweise ließ sich in Vorversuchen (Daten hier nicht gezeigt) die klinische Relevanz deutlich erhöhen.

## 3.3. Probanden

### 3.3.1. Einschlusskriterien

Für die Studie wurden ophthalmologisch gesunde Probanden ausgewählt, die zum Untersuchungszeitpunkt mindestens 50 Jahre alt sein mussten. Ausgeschlossen wurden Probanden mit Augenkrankheiten wie einem Glaukom, einer diabetischen Retinopathie, vaskulären Krankheiten sowie entzündlichen oder degenerativen Augenerkrankungen. Weitere Ausschlusskriterien waren in der Vorgeschichte erlittene okulare Traumata, intraokulare Operationen außer unkomplizierten Katarakt-OPs, Laser-Behandlung der Netzhaut, Refraktionsfehler > +6 oder < -6 Dioptrien des sphärischen Äquivalents, ein voll korrigierter Visus schlechter als 20/80, eine Trübung der optischen Medien, Unfähigkeit des Probanden zu fixieren oder Strukturveränderungen des Fundus in der klinischen biomikroskopischen Stereoskopie, wie im Studienprotokoll definiert.

### 3.3.2. Ablauf

Allen Probanden wurde vor den Untersuchungen ein Informationsblatt über die Ziele und den Ablauf der Studie ausgehändigt (siehe Anhang A). In einem ausführlichen Aufklärungsgespräch wurden alle offenen Fragen geklärt. Die durchgeführte Untersuchung entspricht den Grundsätzen der medizinischen Forschung am Menschen, wie es vom Weltärztebund in der Deklaration von Helsinki gefordert wird. Nach schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme an der Studie (siehe Anhang B) wurde allen Probanden eine Identifikationsnummer zugeordnet, welche sich aus den Initialen des Namens und aus einer, vom Zeitpunkt des Studieneintritts abhängigen, chronologisch zugeteilten Nummer zusammensetzte. Jede Testperson unterzog sich – unabhängig von der Studienteil-

nahme – einer kompletten ophthalmologischen Untersuchung in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München.

Dazu gehörten neben einer Visusbestimmung bei bester Korrektur die Durchführung einer objektiven Refraktion, eine biomikroskopische Untersuchung des vorderen Augenabschnittes an der Spaltlampe sowie eine applantatorische Tonometrie. Nach Pupillendilatation mit einprozentigem Tropicamid erfolgte zum Ausschluss der im Studienprotokoll festgelegten Augenkrankheiten eine stereoskopische Biomikroskopie des Fundus. Im Anschluss wurden die apparativen Bildaufnahmen, wie bereits in Kapitel 3.1.3. im Detail beschrieben, durchgeführt. Abhängig von der zugeteilten Probandennummer erfolgte die Randomisierung des zu fotografierenden Auges. Bei ungerader Studiennummer wurde das rechte, bei gerader Nummer das linke Auge ausgewählt. Es blieb dem Untersucher freigestellt, das andere Auge zu fotografieren, falls sich eine Fotografie an dem durch das Studienprotokoll festgelegten Auge als nicht durchführbar erwies.

Danach erfolgte eine standardisierte Anamnese systemischer kardiovaskulärer Risikofaktoren mittels eines vorgefertigten Formblattes (siehe Anhang C). Die Probanden wurden zu bekanntem Bluthochdruck, bestehender antihypertensiver Medikation und in der Vorgeschichte erlebtem Schlaganfall, Herzinfarkt, pektanginösen Beschwerden oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) befragt. Wurde eine dieser Fragen positiv beantwortet, so wurde der Patient der Untergruppe mit bestehenden systemischen hypertensiven Beschwerden zugeordnet. Zur weiteren Abklärung bestehender Risikofaktoren wurden die Probanden auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus (D.M.) und – falls zutreffend – zusätzlich nach der Dauer der Behandlung und der aktuellen Medikation sowie zu einer bekannten Hypercholesterinämie befragt. Es wurde zusätzlich die Frage nach einem bestehenden oder früherem Nikotinabusus gestellt und zu dessen Quantifizierung die international gebräuchliche Nomenklatur PackYears (PY) (=Anzahl der gerauchten Schachteln Zigaretten pro Tag x Anzahl der gerauchten Jahre) verwendet. Ferner wurden anamnestisch Angaben zu Alkoholkonsum, Ernährung, Kochsalzaufnahme und körperlicher Aktivität erhoben.

In der darauf folgenden körperlichen Untersuchung wurde der Blutdruck (RR) dreimal in jeweils 20-minütigen Abständen gemessen und der Mittelwert aus der 2. und 3. Messung verwendet. Diese erfolgten beim sitzenden Patienten nach einer mindestens 5-minütigen Ruhepause. Dabei legte der Proband seinen Unterarm auf der volaren Seite ab. Die Blutdruckmanschette, deren Rand 1-2 cm von der Ellenbeuge entfernt war, wurde auf Herzhöhe angelegt, nachdem zuvor jegliche Kleidung vom Oberarm entfernt worden war. Um Messschwankungen zu minimieren, wurde der Proband angewiesen, sich während der Messung ruhig zu verhalten und nicht zu sprechen. Die Messung erfolgte über die Auskultationsmethode mit einem regelmäßig kalibrierten manuellen Sphygomanometer. Ergab sich ein diastolischer Wert von mehr als 90 mmHg oder ein systolischer Druck von mehr als 140 mmHg, so wurde der Proband analog den ESH-Leitlinien (Tabelle 1) der Untergruppe mit bestehenden hypertensiven Beschwerden zugeteilt. Der aktuelle mittlere arterielle Druck (MAD) errechnete sich aus der Summe von diastolischem Blutdruck und einem Drittel der Differenz aus systolischem und diastolischem Blutdruck nach der Formel:

$$\text{MAD} = \text{RR(diast.)} + \frac{1}{3}\text{x}\left[\text{RR(syst.)} - \text{RR(diast.)}\right].$$

Die Studienteilnehmer wurden abschließend zu Größe und Gewicht befragt, um daraus den Body Mass Index (BMI) gemäß der Formel $\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht[kg]}}{\text{Größe[cm]}^2}$ zu berechnen.

### 3.3.3. Blutwerte

Bei allen Probanden wurde zur späteren Analyse eine venöse Blutentnahme durchgeführt. Dabei wurden folgende hämatologisch bestimmbare kardiovaskuläre Risikofaktoren gemessen: Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c), Cholesterin sowie Triglyceride. Probanden, die in der Anamnese angegeben hatten, nicht an einem D.M. zu leiden, wurden der Untergruppe der Diabetiker zugeordnet, falls sich ein HbA1c-Wert über 6,1 Prozent ergab. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um einen aufwändigen oralen Glukosetoleranztest, welcher in der Augenklinik der LMU schwer durchführbar ist, zu vermeiden. Die Wahl des Grenzwertes von 6,1 Prozent für das HbA1c erfolgte als Kompromiss aus den

bestehenden Literaturangaben zwischen 5,5 % und 7,0 %, zusammengefasst dargestellt bei Waugh et al. (2007), S. 22-24.

Zur späteren Analyse wurden die Probanden anhand der Laborwerte für Cholesterin und Triglyceride in Quartile unterteilt. Weitere Blutwerte, die zwar bestimmt, jedoch nicht für eine spätere Analyse verwendet wurden, waren ein Blutbild (Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Volumen, mittleres korpuskuläres Hämoglobin, Thrombozytenzahl), Glucosespiegel (nicht einheitlich nüchtern), Kreatinin sowie Albumin.

## 3.4. Auswertung

### 3.4.1. Vorgehen zur Auswertung

Alle gewonnenen Daten wurden in ein MS-Excel 2000 Datenblatt eingegeben (Microsoft Corporation, Unterschleissheim, Deutschland) und im weiteren Verlauf mit dem Programm SPSS 13.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet. Für alle Auswertungen galt als Signifikanzniveau $p<0,05$. Erweiterte Analysen in Form von Regressionsanalysen und Analysis of variance (ANOVA) wurden durchgeführt, sofern notwendig und sinnvoll. Zum Vergleich unterschiedlicher Methoden wurden Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) verwendet. Zur graphischen Veranschaulichung wurden Box Plots verwendet, die mit dem Programm SPSS 13.0 erstellt wurden. Die zum Methodenvergleich eingesetzten Bland-Altman Plots (Bland et al., 1986) wurden mit dem Programm MedCalc Version 7.2.0.2. (Frank Schoojans, www.medcalc.be) generiert, einer Statistiksoftware, die sich auf biomedizinische Forschung spezialisiert hat.

### 3.4.2. Manuelle versus halbautomatische Messung

Zur Prüfung der Validität der zur Gefäßanalyse eingesetzten Software VSL-Analyzer wurden randomisiert 10 Probanden ausgewählt. Wie bereits in Kapitel 3.2.2. beschrieben, wurde das Verhältnis der arteriovenösen Gefäßdurchmesser bei den Fundusfotos dieser Studienteilnehmer manuell mit dem Programm ImageJ bestimmt. Anschließend wurde die halbautomatische Auswertung der

Bilder mit der Software VSL-Analyzer durchgeführt. Die Ergebnisse für die AV-Ratio beider Analysen wurden gegenübergestellt. Dieses Vorgehen wurde zur Kontrolle auf mögliche Abweichungen zwischen beiden Messmethoden gewählt. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der beiden Auswertungen wurde darauf geachtet, jeweils die gleichen Gefäßabschnitte auszuwählen.

### 3.4.3. Reproduzierbarkeit der halbautomatischen Messungen

Die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen stellt eine der Grundanforderungen an naturwissenschaftliche Experimente dar. Bei allen Untersuchungen zur Wiederholbarkeit wurde ein Kollektiv von 20 Probanden ausgewählt, welches für die Gesamtheit der Probanden als repräsentativ angesehen wurde.

Zur Kontrolle der Ergebnisstabilität des Softwarealgorithmus wurde in der vorliegenden Studie dasselbe Fundusfoto mehrmals analysiert. Bei gleich bleibender Gefäßauswahl wurde überprüft, ob die wiederholt errechnete AV-Ratio einer Schwankung unterliegt.

Eine weitere Untersuchung zur Validierung der Wiederholbarkeit der durchgeführten Messungen stellte die Analyse von Bildern dar, welche innerhalb eines Besuchs, also kurz hintereinander, aufgenommen wurden (Intra-Visit). Dazu wurden von den 4 Fundusfotografien die drei auf die Papille zentrierten Bilder ausgewählt, da bei ihnen die gleichen Aufnahmemodalitäten gegeben waren. Die Auswahl der Gefäße blieb bei der Analyse gleich. Diese Untersuchung erlaubte eine Aussage darüber, welche Ergebnisschwankungen bei mehreren Aufnahmen innerhalb eines Besuchs erwartet werden können.

Die Ergebnisvariabilität der Analyse von Fundusfotos, welche zu unterschiedlichen Besuchen (Inter-Visit) aufgenommen wurden, wurde kontrolliert, indem die Probanden im Abstand von zwei und sieben Tagen nach dem ersten Besuch erneut fotografiert wurden. Bei der Analyse der Bilder aller drei Besuche blieb die Gefäßauswahl gleich.

Um die Wiederholbarkeit der Messungen eines einzelnen Untersuchers festzustellen, wurde das gleiche Bild von einem Untersucher zweimal in Zeitabstän-

den von einem Monat ausgewertet. Eine Erinnerung an die einzelnen Bilder scheint durch diesen relativ langen Zeitabstand sowie durch die hohe Gesamtzahl der zwischenzeitlich analysierten Fundusfotos nahezu ausgeschlossen. Es kann also davon ausgegangen werden, dass der Untersucher veranlasst war, eine neue Gefäßauswahl zu treffen, womit eine Befangenheit desselben als Fehlerquelle ausscheidet.

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zwischen unterschiedlichen Untersuchern wurde getestet, indem die Fundusfotos von zwei ähnlich erfahrenen Untersuchern unabhängig voneinander ausgewertet wurden.

### 3.4.4. Einflussfaktoren auf die halbautomatische Messung

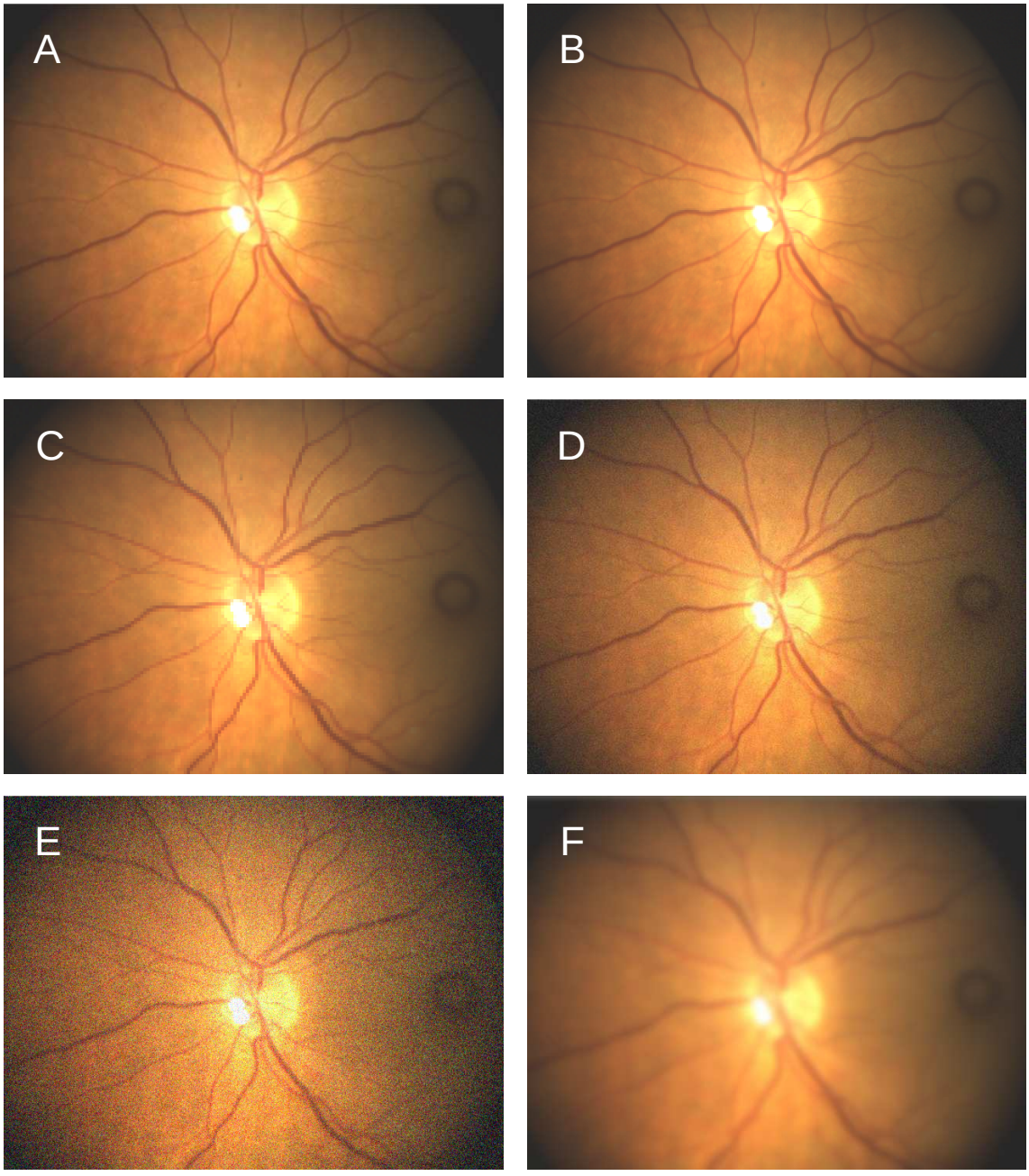
Als potenzielle Störfaktoren kommen bei automatischen Bildanalysenmethoden zum einen eine unterschiedliche Zentrierung der Bilder, zum anderen eine mangelhafte Bildqualität in Frage. Um den Effekt unterschiedlicher Zentrierung auszuwerten, wurden bei 20 Probanden Fundusfotos mit verschiedenen Bildzentren analysiert. Beim einen Bild lag die Papille in der Mitte, das andere Bild war auf die Macula zentriert. Um sicherzustellen, dass das auf die Macula zentrierte Bild analysefähig war, mussten mindestens zwei Gefäßpaare sowie die Hälfte des Sehnervenkopfes sichtbar sein. Zur Analyse wurden bei beiden Bildern die gleichen Gefäße ausgewählt.

Um die Effekte einer mangelhaften Bildqualität zu simulieren, wurden 10 unkomprimierte Fotos des Dateiformates „TIFF“ mit dem Programm ImageJ geladen und künstlich in ihrer Qualität reduziert. In Abbildung 6 sind die modifizierten Fotos dargestellt, einmal mit der Hälfte, einmal mit einem Viertel der Originalauflösung (Aufnahmen B und C in Abbildung 6). Die Bilder wurden anschließend mit dem Programm VSL-Analyzer ausgewertet, wobei die Gefäßauswahl belassen wurde.

Der Effekt des Bildrauschens wurde simuliert, indem ein additives Gaußsches Rauschen, einmal mit einer Standardabweichung (SD) von 10 (Aufnahme D in Abbildung 6) und einmal mit einer SD von 30 Pixel (Aufnahme E in Abbildung 6), zugefügt wurde. Um den Effekt zunehmender Bildunschärfe zu simulieren,

wurden die Originalfotos mit einer additiven Gaußschen Unschärfe mit einem Radius von 10 Pixel bearbeitet (Aufnahme F in Abbildung 6).

**Abbildung 6: modifizierte Fundusfotos**




| | |
|---|---|
| Aufnahme A | Originalbild mit einer Auflösung von 1024 x 768 Pixel |
| Aufnahme B | Bild mit der halben Auflösung |
| Aufnahme C | Bild mit einer viertel Auflösung |
| Aufnahme D | Bild mit additivem Gaußschen Rauschen mit einer SD von 10 Pixel |
| Aufnahme E | Bild mit additivem Gaußschen Rauschen mit einer SD von 30 Pixel |
| Aufnahme F | Bild mit additiver Gaußscher Unschärfe von 10 Pixel Radius |

Quelle: Eigene Darstellung

# 4. Ergebnisse

## 4.1. Probanden

Insgesamt erfüllten 115 der untersuchten Probanden die Einschlusskriterien der Studie. Bei einer Probandin konnten die Fotografien des RTA aufgrund unzureichender Bildqualität nicht mit dem Programm VSL-Analyzer ausgewertet werden. Die Probandin wurde deshalb von jeder weiteren Analyse ausgeschlossen, womit sich für die verbleibenden 114 Probanden eine Geschlechtsverteilung von 51 Frauen (= 44,7%) und 63 Männern (= 55,3%) ergab. Damit besteht bezüglich der Probandenauswahl der Untersuchung kein geschlechtsspezifischer Unterschied. Der Altersdurchschnitt betrug 63,9 Jahre, die Standardabweichung (SD) +/- 8,97 Jahre, die Altersspannweite der Probanden reichte von 50-85 Jahren. Für die Auswertungen der Ergebnisse wurden die Probanden der jeweiligen altersentsprechenden Dekade zugeordnet. Damit ergab sich die im Folgenden dargestellte Verteilung: 50-59 J. (36,8%); 60-69 J. (38,6%); 70-79 J. (20,2%); >79 J. (4,4%).

Die Probanden wurden anhand des anamnestischen Risikoprofils und des aktuellen MADs in die Untergruppen mit und ohne systemische hypertensive Beschwerden eingeteilt. Der Studiengruppe mit systemischem Hypertonus gehörten 57,9 % der Probanden an. Demgegenüber bestanden bei 42,1 % der Probanden keine hypertensiven Beschwerden. Innerhalb der Probandengruppe mit systemischen hypertensiven Beschwerden bestand bei 81,8 % der Probanden eine antihypertensive Medikation. Die verbleibenden 18,2 % der Probanden nahmen keine blutdrucksenkenden Mittel ein, sie wurden also allein aufgrund der durchgeführten Blutdruckmessung in diese Untergruppe eingeteilt.

Der Studiengruppe mit einem bestehenden D.M. – Probanden, gemäß den Kriterien der Studie, mit entweder entsprechender Medikation oder einem HbA1c-Wert über 6,1 % – gehörten 30,7 % der Teilnehmer an. Diese Untergruppe wurde mit den Probanden ohne D.M. (69,3%) verglichen.

Nach der durchgeführten Anamnese wurden die Probanden bezüglich eines möglichen Nikotinabusus in drei Gruppen unterteilt: Es wurde unterschieden

zwischen Probanden, die nie geraucht hatten (57,0%) und zwischen ehemaligen (26,3%) und aktiven Rauchern (16,7%). Die unterschiedliche Anzahl der PackYears wurde bei der Korrelationsprüfung zur AV-Ratio nicht berücksichtigt. Zum Vergleich der jeweiligen Untergruppen wurden die entsprechenden Mittelwerte der AV-Ratio sowie deren SD berechnet.

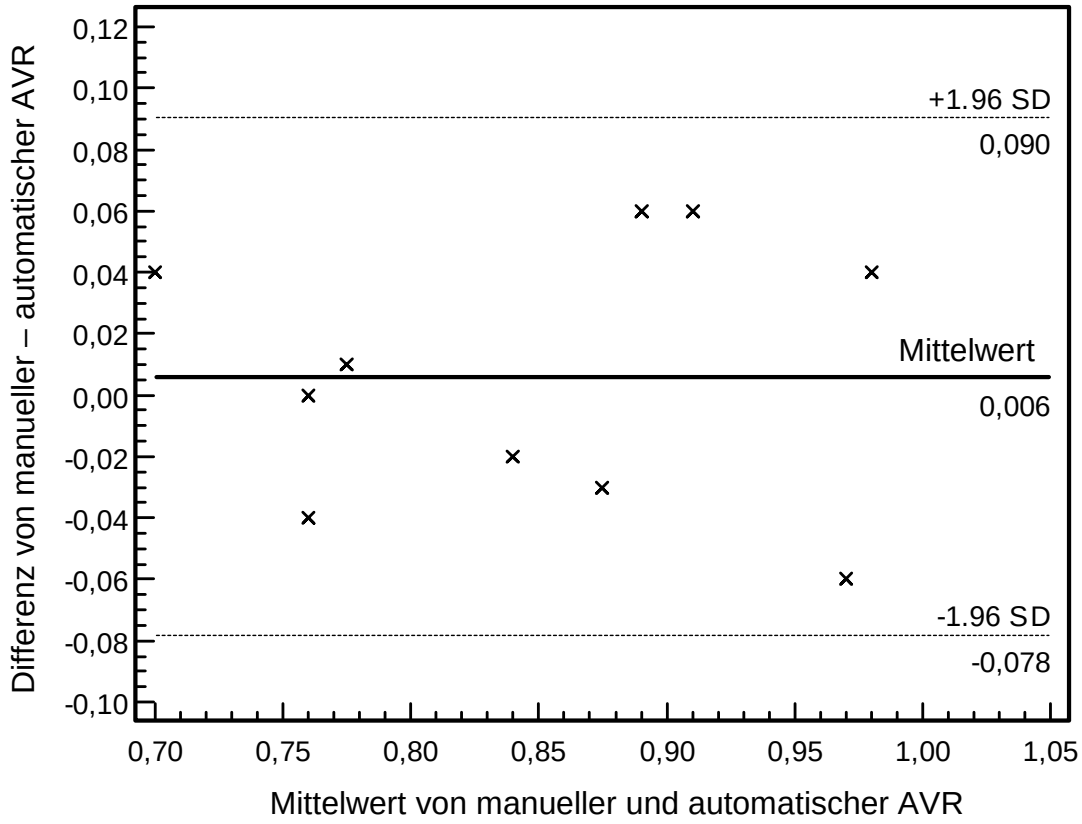
Folgende allgemein anerkannte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wurden als weitere Kovariablen gewählt: Der aktuelle MAD (Mittelwert 102,4 mmHg, SD +/- 13,8 mmHg), der Cholesterinspiegel (Mittelwert 214,2 mg/dL, SD +/- 42,7 mg/dL), die Triglyceride (Mittelwert 175,7 mg/dL, SD +/- 122,3 mg/dL) sowie der BMI (Mittelwert 26,6 kg/m², SD +/- 4,5 kg/m²). Zur multivariaten Regressionsanalyse wurden diese Kovariablen in Quartile aufgeteilt und für jedes Quartil der Mittelwert der AV-Ratio sowie die zugehörige SD errechnet. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um einen möglichen Einfluss dieser Faktoren auf die AV-Ratio zu überprüfen.

## 4.2. Übereinstimmung zwischen manueller und halbautomatischer Messung

Um die Übereinstimmung zwischen der manuellen Auswertung und der halbautomatischen Analyse zu überprüfen, wurden – wie bereits in Kapitel 3.4.2. beschrieben – 10 Probanden ausgewählt. Die Fundusfotos dieser Studienteilnehmer wurden sowohl manuell als auch halbautomatisch analysiert. Bei der Auswertung der Studiendaten ergab sich eine sehr gute Korrelation von 0,90 (p=0,007 Spearman) zwischen manueller Auswertung der AV-Ratio mittels des Programms ImageJ und den Ergebnissen der Software VSL-Analyzer. Im Bland-Altman Plot (Abbildung 7) ist die durchschnittliche AV-Ratio beider Messungen gegen die Differenz von manueller zu halbautomatischer Analyse aufgetragen. Durchschnittlich ergab sich bei der manuellen Gefäßanalyse ein geringfügig höherer Wert der AV-Ratio von 0,006. Das 95%-Konfidenzintervall liegt hier bei [-0,078; 0,090]. Der Bland-Altman Plot zeigt eine zufällige, nicht signifikante Streuung sowohl der Werte der durchschnittlichen AV-Ratio als auch um den Mittelwert. Der nach Modell 3 berechnete Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC), welcher ein Maß für die Übereinstimmung zwischen der

manuellen Messung und der VSL-Software darstellt, beträgt bei der vorgegebenen Auswahl von 3 bis 5 Gefäßpaaren und Analyse derselben Gefäße bei beiden Methoden 0,98.

**Abbildung 7: Bland-Altman Plot: manuelle versus automatische AV-Ratio-Messung**




## 4.3. Reproduzierbarkeit der halbautomatischen AV-Ratio-Messung

Die Reproduzierbarkeit der statischen Gefäßanalyse mit der Software VSL-Analyzer wurde anhand der in Kapitel 3.4.3. beschriebenen Vorgehensweisen überprüft. Eine Aussage über die Test-Retest-Reliabilität innerhalb der jeweiligen Testgruppe wurde anhand von ICCs getroffen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt Tabelle 4.

Zunächst wurde die Ergebnisstabilität des Softwarealgorithmus überprüft, welcher für die Gefäßerkennung sowie die Messung der Gefäßdurchmesser zuständig ist. Dazu wurde am gleichen Bild mehrmals hintereinander die AV-Ratio errechnet, wobei sowohl die Auswahl des Messbereiches als auch der Gefäße

gleich geblieben ist. Es zeigte sich bei wiederholten Messungen keine Variabilität für die AV-Ratio; damit ergibt sich ein ICC von 100 %.

Die Reproduzierbarkeit der AV-Ratio-Messung bei unterschiedlichen Fundusfotos desselben Probanden wurde auf zwei Arten überprüft. Zunächst wurden mehrere Fotos, welche bei verschiedenen Untersuchungen innerhalb eines Besuches gewonnen wurden, analysiert (Intra-Visit). Anschließend wurden mehrere Aufnahmen aus unterschiedlichen Besuchen (Inter-Visit) verglichen. Bei einer Standardabweichung von 0,015 (Intra-Visit) bzw. 0,012 (Inter-Visit) ergeben sich für die Variabilität der AV-Ratio unter der Berechnung 1,96xSD Werte von 0,029 (Intra-Visit) bzw. 0,024 (Inter-Visit). Bei der nachgewiesenen Robustheit des Softwarealgorithmus und bei Auswahl der gleichen Gefäße bei den Wiederholungsmessungen, lässt sich diese Differenz durch abweichende Aufnahme- und Analysemodalitäten erklären. Dazu gehören beispielsweise eine abweichende Bildzentrierung, eine unterschiedliche Definition des Messbereiches, unterschiedliche Bildcharakteristika sowie mögliche biologische Faktoren wie z.B. eine mögliche tageszeitliche Schwankung. Der ICC von 94,8 % bzw. 96,7 % zeigen eine exzellente Korrelation.

Die Gefäßauswahl wurde durch ein Protokoll mit strikten Regeln, welche die Auswahl der größten 3 bis 5 Gefäßpaare vorschreiben, festgelegt. Um zu überprüfen, welche Variabilität sich aufgrund unterschiedlicher Gefäßauswahl ergibt, wurden mehrere Bilder vom gleichen Untersucher im Abstand von einem Monat analysiert. Bei der Analyse durch einen Untersucher (Intra-Grader) ergab sich eine Variabilität von 1,96xSD=0,043. Bei der Prüfung der Reproduzierbarkeit der Analyse zwischen zwei ähnlich erfahrenen Untersuchern (Inter-Grader) resultierte eine Variabilität von 1,96xSD=0,041. Damit zeigt sich, dass die Auswahl der Gefäße zu den größten Abweichungen der AV-Ratio führt. Der ICC liegt bei 87,2 % (Intra-Grader) bzw. 83,4 % (Inter-Grader).

**Tabelle 4: Reproduzierbarkeit der halbautomatischen Gefäßanalyse**

| **Art der Prüfung der Reproduzierbarkeit** | **Standardabweichung der AV-Ratio** | **Intraklassen-korrelations-koeffizient (%)** |
|---|---|---|
| Gefäßerkennung der VSL-Software | 0,000 | 100 |
| Proband innerhalb eines Besuchs (Intra-Visit) | 0,015 | 94,8 |
| Proband bei verschiedenen Besuchen (Inter-Visit) | 0,012 | 96,7 |
| Bei einem Untersucher: Auswahl der Gefäße (Intra-Grader) | 0,022 | 87,2 |
| Zwischen zwei Untersuchern: Auswahl der Gefäße (Inter-Grader) | 0,021 | 83,4 |

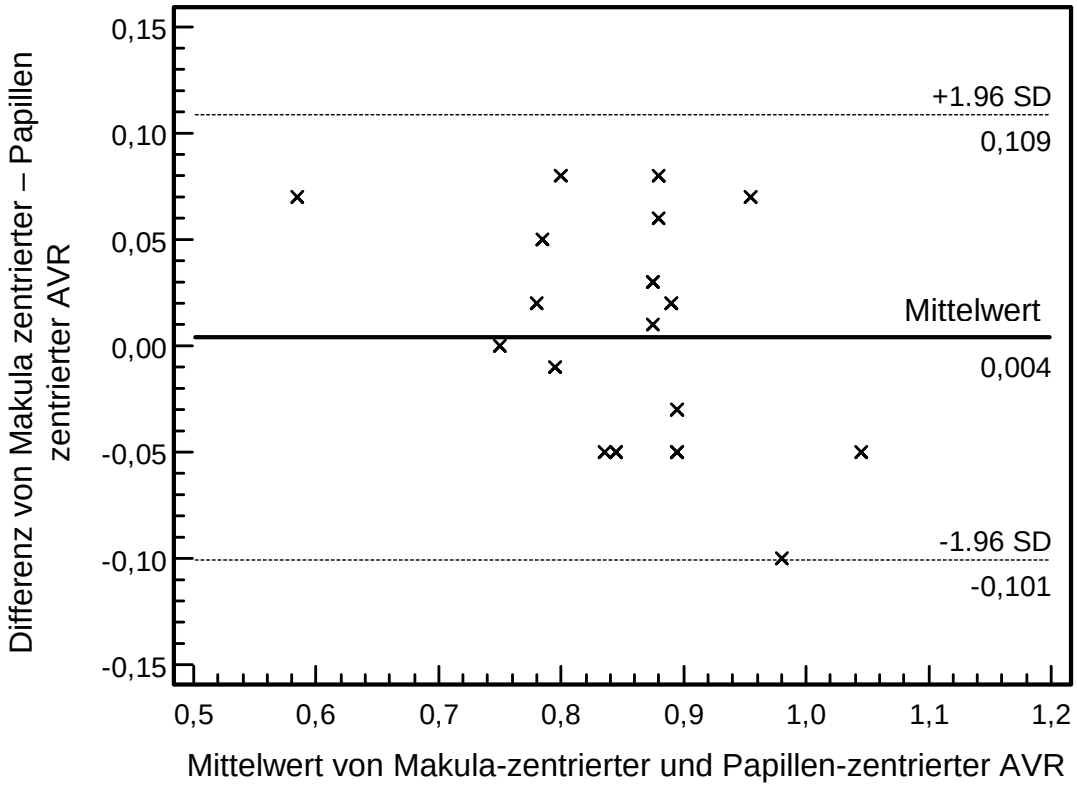
## 4.4. Einflussfaktoren auf die halbautomatische AV-Ratio-Messung

### 4.4.1. Effekte unterschiedlicher Zentrierung

Um mögliche Effekte einer abweichenden Bildzentrierung auf die Ergebnisse der Gefäßanalyse zu untersuchen, wurden Fundusfotos von 20 Probanden mit zwei unterschiedlichen Bildzentrierungen untersucht. Neben der bisher erfolgten Zentrierung auf die Papille wurden nun auch Fundusbilder ausgewertet, welche auf die Makula zentriert waren. Bei diesen Bildern erschien die Papille also im Randbereich. Dabei wurde keine signifikante Abweichung der AV-Ratio in Abhängigkeit von einer unterschiedlichen Zentrierung festgestellt. Dennoch resultierten bei einigen Bildern nennenswerte Differenzen zwischen den verschiedenen Analysen. In Abbildung 8 ist die durchschnittliche AV-Ratio beider Analysen gegen die Differenz zwischen Zentrierung auf die Papille und die Ma-

kula aufgetragen. Das 95%-Konfidenzintervall der durch die Zentrierung auf die Makula bedingten Differenz der AV-Ratio liegt bei [-0,101; 0,109].

**Abbildung 8: Bland-Altman Plot unterschiedlicher Bildzentrierung**




### 4.4.2. Einfluss der Bildqualität

Die Bildqualität hat einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Ergebnisse der Gefäßanalyse. Zum Vergleich der Ergebnisse der Gefäßanalyse an den, wie in Kapitel 3.4.3. beschriebenen, modifizierten Bildern wurden wiederum Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) verwendet. Eine Reduktion der Auflösung von 1024x768 Bildpunkte, entsprechend 23x17 Pixel pro Grad, auf die Hälfte oder ein Viertel der Auflösung des Originals ergab keine signifikante Änderung in der Gefäßanalyse (ICC=0,820 bzw. ICC=0,822). Auch für additives Gaußsches Bildrauschen mit einer Standardabweichung (SD) von 10 Pixel zeigte sich mit einem ICC von 0,841 eine exzellente Übereinstimmung mit der im Originalbild errechneten AV-Ratio.

Dagegen wurde die Gefäßanalyse für additives Gaußsches Bildrauschen mit einer SD von 30 Pixel deutlich verändert (ICC=0,429). Eine Defokussierung

durch eine Gaußsche Unschärfe mit einem Radius von 10 Pixel reduzierte die Bildqualität so sehr, dass nur noch ein ICC von 0,225 resultierte.

Bei der nichtparametrischen Varianzanalyse (=Friedman-Test), welche zum Vergleich mehrerer abhängiger Stichproben durchgeführt wurde, zeigten sich, unter Berücksichtigung aller modifizierten Bilder, signifikante Unterschiede in der Auswertung ($p<0.001$; Friedman). Beim Post-hoc Test ergaben sich im Vergleich zum Originalbild jedoch nur für die Bilder mit Gaußscher Unschärfe signifikant höhere Werte für die AV-Ratio ($p=0,043$), während die übrigen Bildmodifikationen die Ergebnisse nicht signifikant (n.s.) beeinflussten.

**Tabelle 5: Veränderungen durch unterschiedliche Bildqualität**

| Bildtyp | Median; Spannweite der Quartile der AVR | Differenz zum Originalbild | Intraklassen-korrelations-koeffizient ICC zum Original |
|---|---|---|---|
| Original (23x17 Pixel/Grad) | 0.840; 0.10 | Nicht anwendbar | Nicht anwendbar |
| Halbe Auflösung | 0.817; 0.09 | n.s. | 0.820 |
| Viertel Auflösung | 0.859; 0.09 | n.s. | 0.822 |
| Gaußsches Rauschen mit SD 10 Pixel | 0.823; 0.11 | n.s. | 0.841 |
| Gaußsches Rauschen mit SD 10 Pixel | 0.872; 0.16 | n.s. | 0.429 |
| Gaußsche Unschärfe mit Radius 10 Pixel | 0.911; 0.06 | p=0.043 | 0.225 |

## 4.5. AV-Ratio und ihre Korrelation mit kardiovaskulären Risikofaktoren

Bevor auf die Korrelationsprüfung zwischen retinaler AV-Ratio und den kardiovaskulären Risikofaktoren eingegangen wird, soll die Verteilung der AV-Ratio innerhalb des Probandenkollektivs gezeigt werden. Der niedrigste Wert der AV-Ratio beträgt 0,66, der höchste Wert liegt bei 1,00. Damit ergibt sich eine Spannweite von 0,34. Der Mittelwert (MW) der AV-Ratio aller Probanden liegt

bei 0,842, die SD beträgt +/- 0,064. Zur besseren Darstellung der Verteilung der AV-Ratio auf die Probanden wurde eine Einteilung in 4 Quartile vorgenommen (Tabelle 6). Dem untersten Quartil gehören demnach alle Probanden mit einer AV-Ratio kleiner als 0,80 an (MW 0,760; SD +/- 0,037), dem zweiten Quartil die Probanden mit einer AV-Ratio von 0,80 bis 0,84 (MW 0,827; SD +/- 0,010), dem dritten Quartil die Probanden mit einer AV-Ratio von 0,84 bis 0,88 (MW 0,868; SD 0,012). Das oberste Quartil beinhaltet schließlich die Probanden mit einem höheren Wert für die AV-Ratio als 0,88 (MW 0,920; SD 0,030).

**Tabelle 6: Verteilung der AV-Ratio**

| Mittelwert aller Probanden, +/- SD | Quartile | Mittelwert der Quartile, +/- SD |
|---|---|---|
| 0,842 +/- 0,064 | 1. <0,80<br>2. 0,80-0,84<br>3. 0,84-0,88<br>4. >0,88 | 0,760 +/- 0,037<br>0,827 +/- 0,010<br>0,868 +/- 0,012<br>0,920 +/- 0,030 |

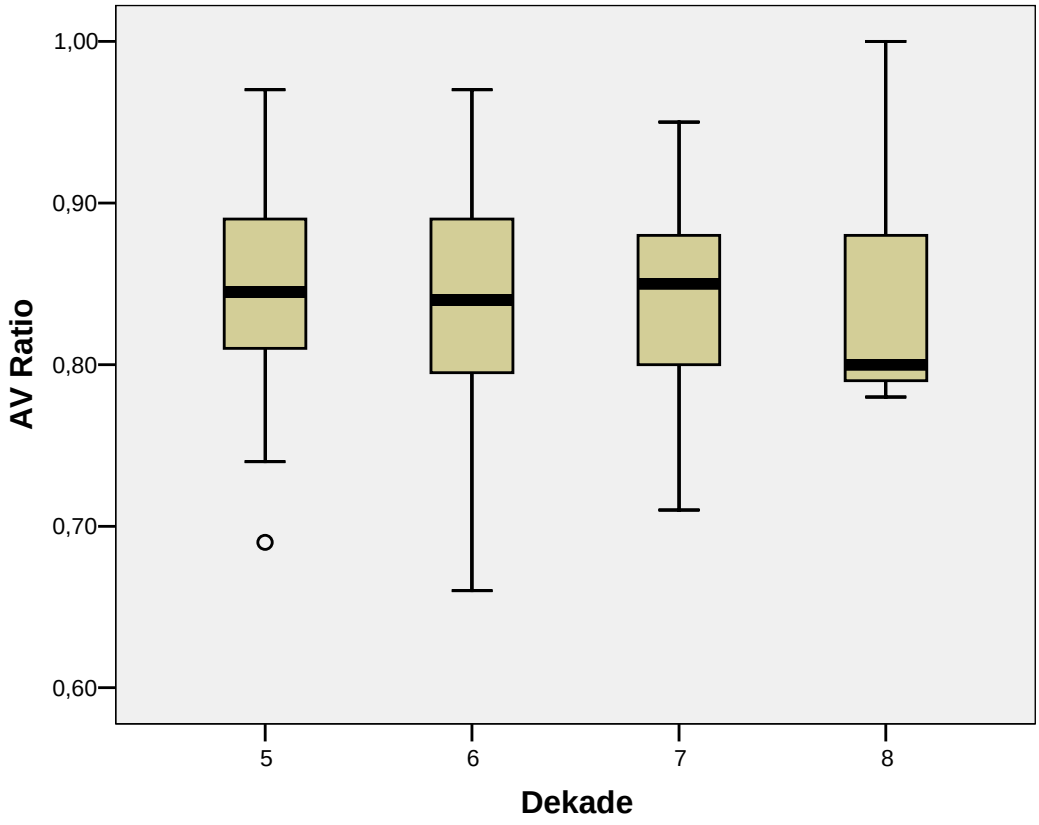
### 4.5.1. Alter

Zunehmendes Alter ist ein unbeeinflussbarer kardiovaskulärer Risikofaktor. In früheren Studien wurde über einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und der AV-Ratio berichtet (Wong et al., 2003a). In der vorliegenden Untersuchung wurden die Probanden zur Prüfung einer möglichen Abhängigkeit der entsprechenden Lebensdekade zugeteilt und für die entstehenden Untergruppen die mittlere AV-Ratio sowie deren SD errechnet. Die Ergebnisse dieser Einteilung sind in Tabelle 7 wiedergegeben. In der daraufhin durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich in der vorliegenden Studie jedoch keine Signifikanz zwischen der AV-Ratio und dem Lebensalter. Zur graphischen Veranschaulichung der Ergebnisse dient der Box Plot in Abbildung 9.

**Tabelle 7: AV-Ratio und Altersdekade**

| Kovariable | Studiengruppe Mittelwert +/- SD | AV-Ratio unter Berücksichtigung der Kovariablen, Mittelwert +/- SD | Signifikanz in der multivariaten Regressionsanalyse |
|---|---|---|---|
| Alter [Jahre] | 63,9 +/- 8,97 | 50-59 (36.8%): 0,846 +/- 0,060 | n.s. |
| | | 60-69 (38.6%): 0,838 +/- 0,068 | |
| | | 70-79 (20.2%): 0,837 +/- 0,062 | |
| | | >79 (4.4%): 0,850 +/- 0,093 | |

**Abbildung 9: Box Plot Dekade versus AV-Ratio**




## 4.5.2. Geschlecht

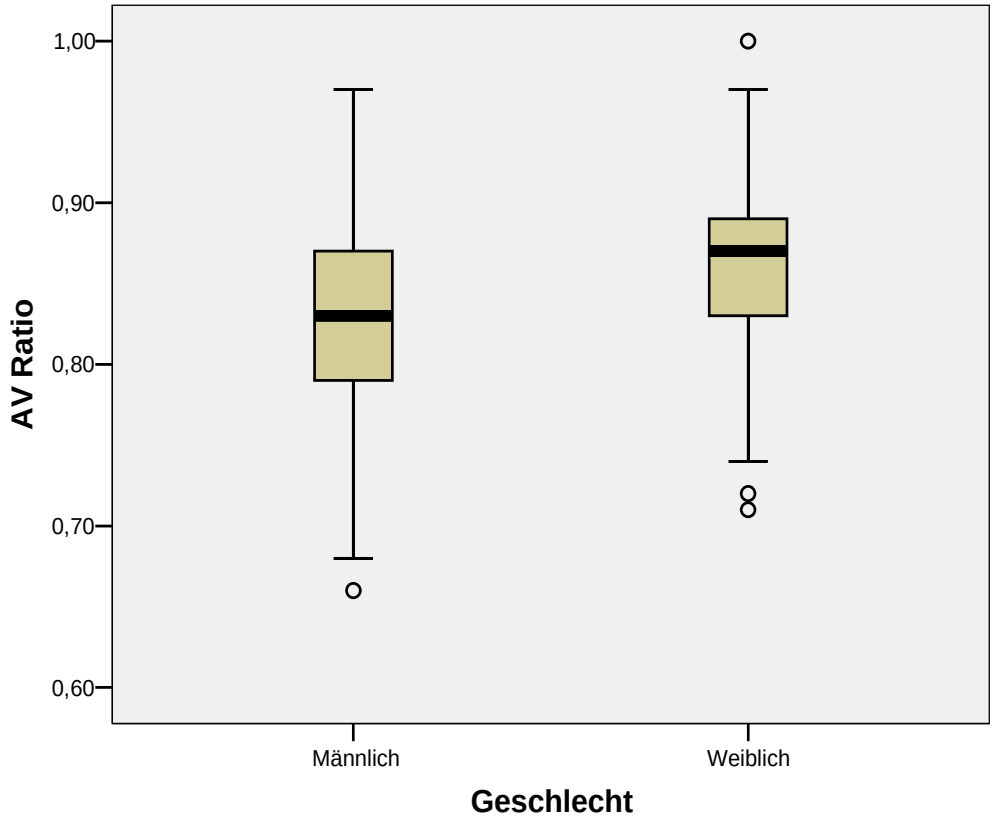
Neben zunehmendem Alter ist in früher durchgeführten Untersuchungen als weiterer Kofaktor der AV-Ratio das Geschlecht aufgefallen (Wong et al., 2003a). Da männliches Geschlecht das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses nachweislich ansteigen lässt, wurde in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und AV-Ratio auf eine mögliche Signifikanz hin überprüft. Dazu wurden für beide Geschlechter das arithmetische Mittel der AV-Ratio sowie die SD errechnet. Wie den Ergebnissen aus Tabelle 8 zu entneh-

men ist, liegt der Mittelwert der AV-Ratio für Frauen mit 0,859 deutlich über dem der Männer (0,828). Die Standardabweichungen, die bei 0,060 und 0,065 liegen, lassen erkennen, dass es sich bei beiden Untergruppen um eine ähnlich breite Streuung der Messwerte um den Mittelwert handelt. In der durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied (p=0,011) für die AV-Ratio. Zur graphischen Veranschaulichung der Signifikanz dient der Box Plot in Abbildung 10.

**Tabelle 8: AV-Ratio und Geschlecht**

| Kovariable | Studiengruppe; Prozentuale Verteilung | AV-Ratio unter Berücksichtigung der Kovariablen | Signifikanz in der multivariaten Regressionsanalyse |
|---|---|---|---|
| Geschlecht | Weiblich 44,7% | 0,859 +/- 0,060 | 0,011 |
| | Männlich 55,3% | 0,828 +/- 0,065 | |

**Abbildung 10: Box Plot Geschlecht versus AV-Ratio**



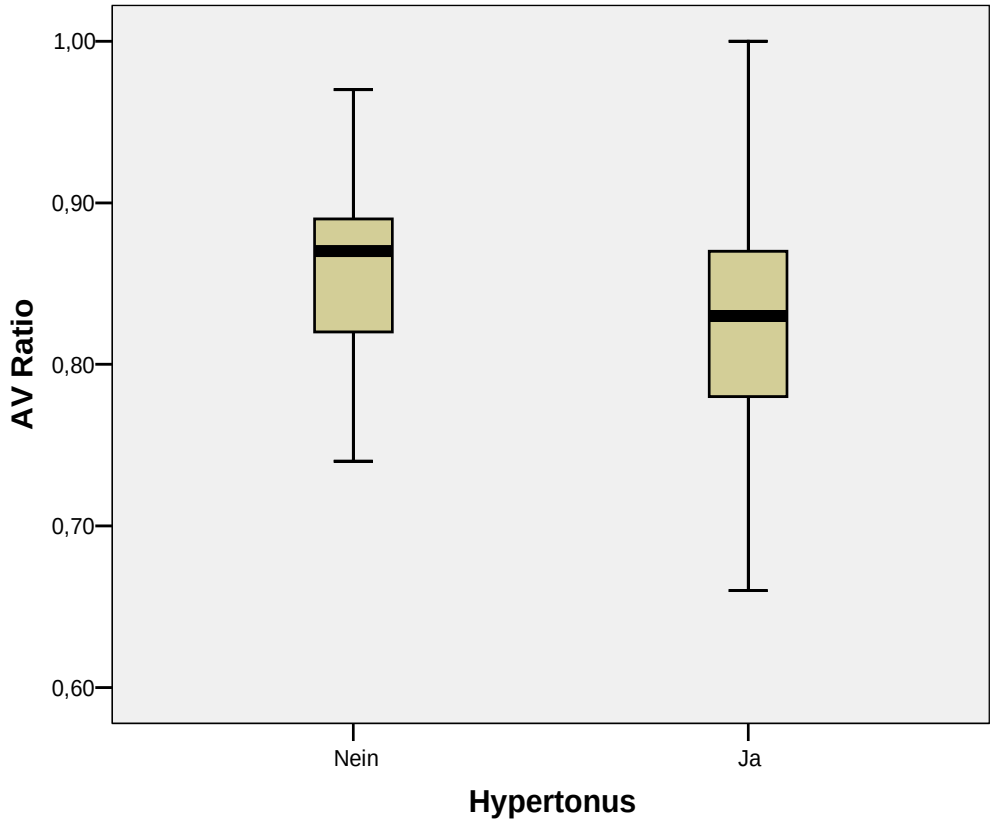
### 4.5.3. Systemischer Hypertonus

Ein weiterer anerkannter Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen ist systemischer Bluthochdruck. In früheren Studien hat sich gezeigt, dass eine enge Korrelation zwischen systemischem Hypertonus und der AV-Ratio besteht (Wong et al., 2003a; Wong et al., 2004a; Pose-Reino et al., 2005). Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen systemischem Hypertonus und der AV-Ratio wurden die Probanden, wie bereits in Kapitel 3.3.2. beschrieben, in 2 Risikogruppen eingeteilt. Während der Mittelwert der AV-Ratio in der vorliegenden Untersuchung bei der Untergruppe der Probanden ohne Bluthochdruck 0,861 beträgt, ist dieser in der Studiengruppe mit bestehendem systemischem Hypertonus mit 0,827 deutlich verringert (Tabelle 9). Die Standardabweichungen beider Untergruppen von 0,058 und 0,065 zeigen wiederum, dass es sich auch hier um eine ähnlich breite Streuung um das arithmetische Mittel handelt. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich in der durchgeführten Untersuchung ein signifikanter Zusammenhang zwischen systemischem Hypertonus und der AV-Ratio mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p=0,005. Die beschriebene Beziehung zwischen der AV-Ratio und systemischem Hypertonus ist im Box Plot in Abbildung 11 graphisch dargestellt.

**Tabelle 9: AV-Ratio und systemischer Hypertonus**

| Kovariable | Studiengruppe, prozentuale Verteilung | AV-Ratio unter Berücksichtigung der Kovariablen | Signifikanz in der multivariaten Regressionsanalyse |
|---|---|---|---|
| Hypertonus | Nein: 42,1% | 0,861 +/- 0,058 | 0,005 |
| | Ja: 57,9% | 0,827 +/- 0,065 | |

**Abbildung 11: Box Plot Hypertonus versus AV-Ratio**



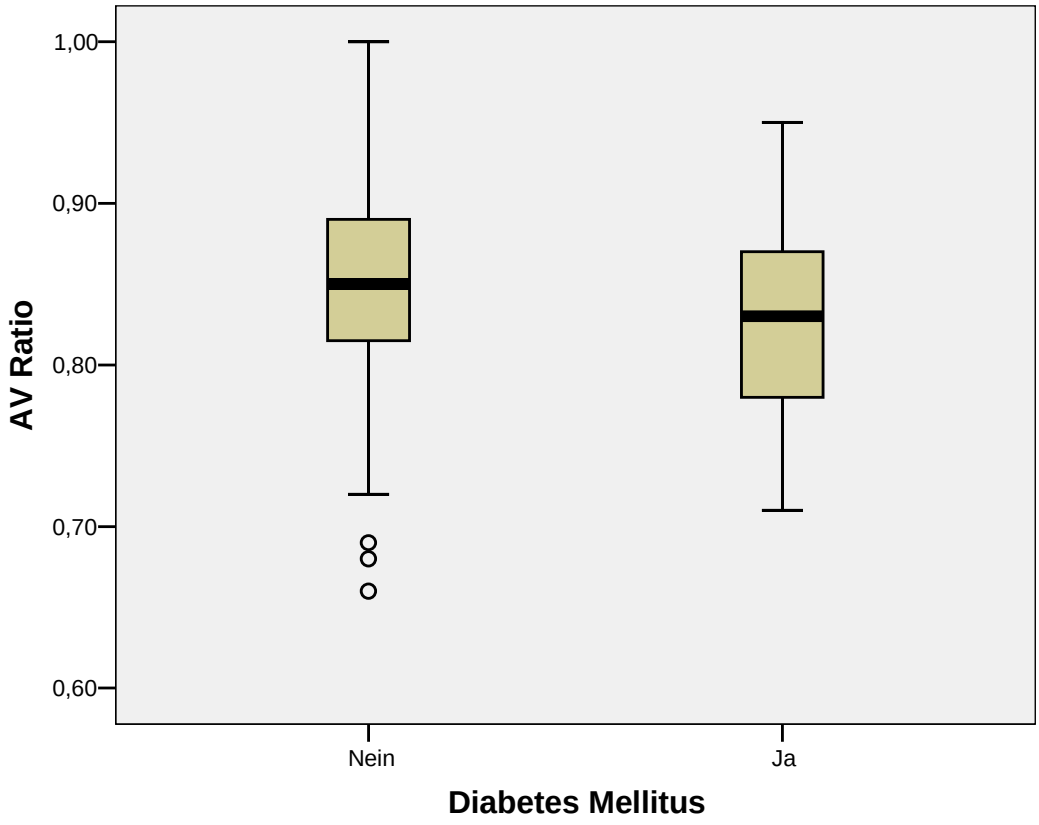

### 4.5.4. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus führt am Fundus zu den Zeichen einer diabetischen Retinopathie, welche jedoch bei keinem Probanden bestand. Spätestens seit den Ergebnissen der Framingham Heart Study ist bekannt, dass auch das kardiovaskuläre Risiko bei vorliegendem Diabetes mellitus per se deutlich erhöht ist. Zur Klärung der Frage, ob ein vorliegender Diabetes mellitus eine signifikante Veränderung der AV-Ratio bewirkt, wurden die Probanden in 2 Untergruppen eingeteilt. Aufgrund einer positiven Anamnese oder eines überhöhten HbA1c-Wertes wurden 30,7 % der Probanden als Diabetiker eingestuft. Für beide Gruppen wurden wiederum das arithmetische Mittel der AV-Ratio und die SD berechnet. Wie aus Tabelle 10 ersichtlich wird, beträgt die AV-Ratio der Untergruppe ohne bestehenden Diabetes mellitus 0,848 (SD +/- 0,066). Demgegenüber beträgt die AV-Ratio in der Untergruppe mit Diabetes mellitus 0,827 (SD +/- 0,060). Damit weichen zwar die Mittelwerte der beiden Gruppen voneinander ab, diese Abweichung erwies sich in der multivariaten Regressionsanalyse jedoch nicht als signifikant (Abbildung 12).

**Tabelle 10: AV-Ratio und Diabetes**

| Kovariable | Studiengruppe; prozentuale Verteilung | AV-Ratio unter Berücksichtigung der Kovariablen | Signifikanz in der multivariaten Regressionsanalyse |
|---|---|---|---|
| Diabetes | Nein: 69,3% | 0,848 +/- 0,066 | n.s. |
| | Ja: 30,7% | 0,827 +/- 0,060 | |

**Abbildung 12: Box Plot Diabetes mellitus versus AV-Ratio**




## 4.5.5. Nikotinabusus

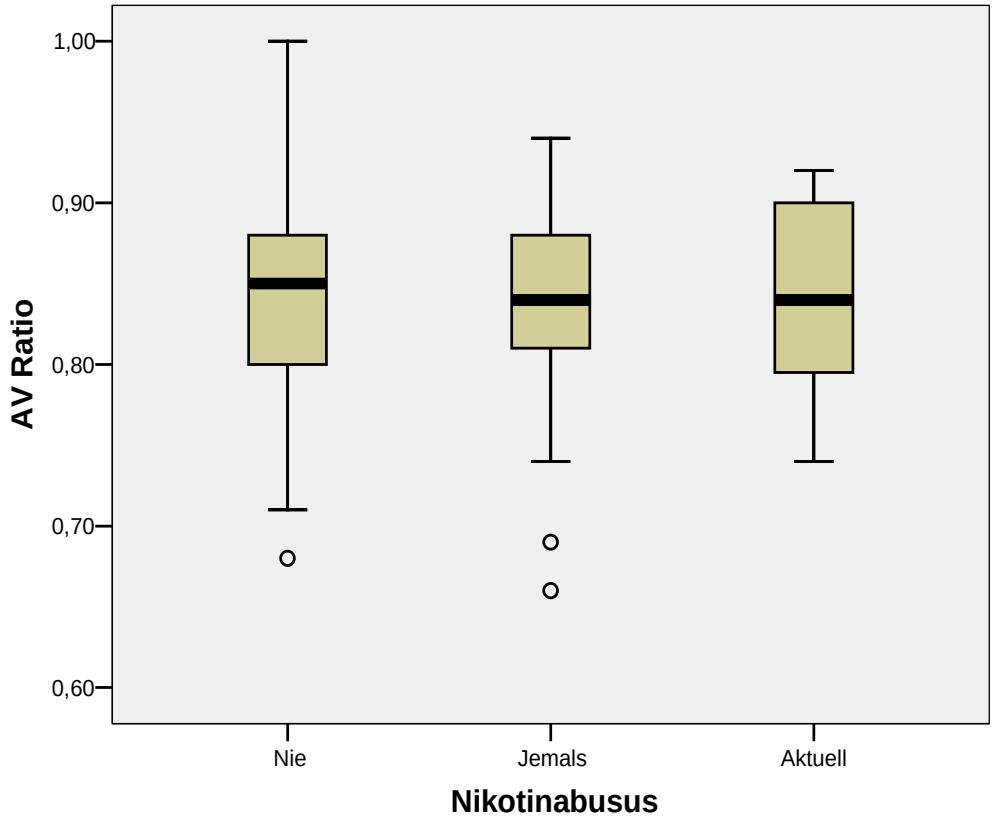
Da Nikotinabusus das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bekannterweise deutlich erhöht, wurde dieser in der durchgeführten Studie als mögliche Kovariable der AV-Ratio untersucht. Aus diesem Grund wurden die Probanden anamnestisch zu Nikotinabusus befragt und daraufhin in die Untergruppen „Nie“, „Jemals“, sowie „Aktuell“ aufgeteilt. Für jede Untergruppe wurden das arithmetische Mittel der AV-Ratio sowie die zugehörige SD berechnet. Wie sich aus Tabelle 11 entnehmen lässt, liegen die Mittelwerte der AV-Ratio für die 3 Untergruppen bei 0,836 bis 0,845. Die ähnlichen Werte der Standardabweichungen

der Untergruppen zeigen dabei eine gleichwertige Streuung um die errechneten Mittelwerte. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und der AV-Ratio. Dies wird durch den Box Plot in Abbildung 13 graphisch belegt.

**Tabelle 11: AV-Ratio und Nikotinabusus**

| Kovariable | Studiengruppe; prozentuale Verteilung | AV-Ratio unter Berücksichtigung der Kovariablen | Signifikanz in der multivariaten Regressionsanalyse |
|---|---|---|---|
| Nikotinabusus | Nie: 57,0% | 0,845 +/- 0,066 | n.s. |
| | Jemals: 26,3% | 0,836 +/- 0,065 | |
| | Aktuell: 16,7% | 0,840 +/- 0,061 | |

**Abbildung 13: Box Plot Nikotinabusus versus AV-Ratio**




### 4.5.6. Aktueller mittlerer arterieller Blutdruck

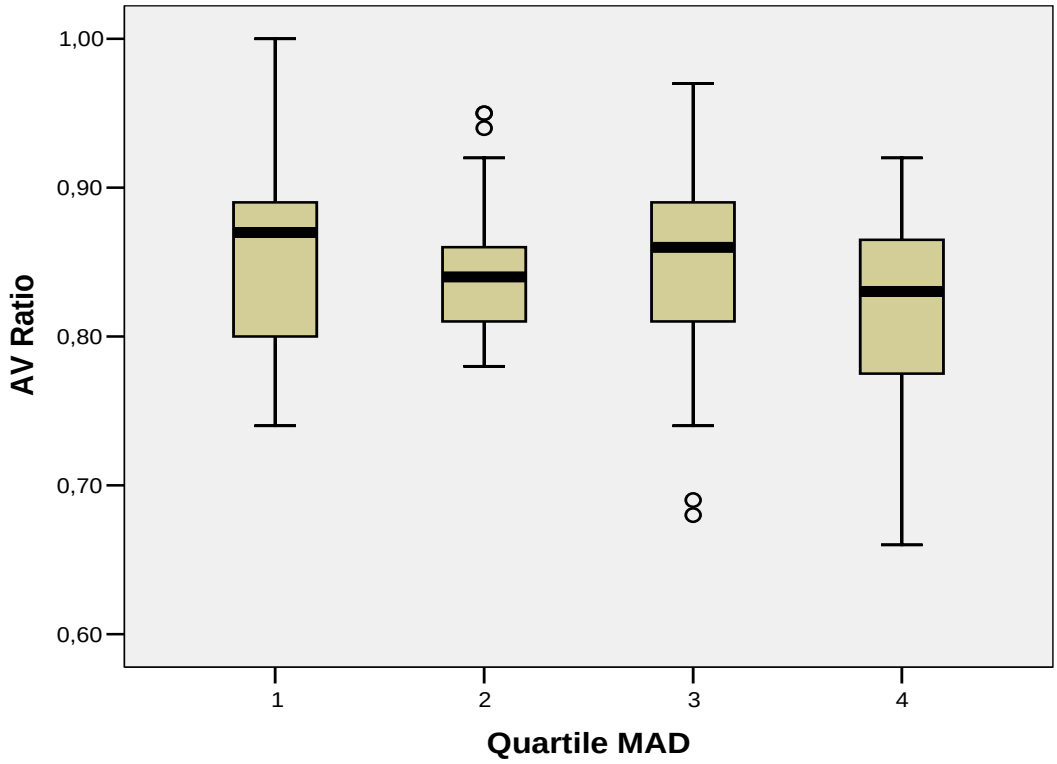
Als eine weitere mögliche Kovariable der AV-Ratio wurde der aktuelle mittlere arterielle Blutdruck (MAD) betrachtet, da in früheren Studien über eine Korrelation mit der AV-Ratio berichtet wurde (Sharrett et al., 1999). Er wurde, wie be-

reits in Kapitel 3.3.2. beschrieben, bei allen Probanden gemessen, die nach dessen Höhe in vier Quartile eingeteilt wurden. Für jedes dieser Quartile wurden daraufhin das arithmetische Mittel der AV-Ratio sowie die zugehörigen SD berechnet. Wie sich aus Tabelle 12 entnehmen lässt, existieren für die Mittelwerte der AV-Ratio zwischen dem untersten (0,848) und dem obersten Quartil (0,817) deutliche Unterschiede. Bei zusätzlicher Betrachtung der mittleren AV-Ratio der beiden mittleren Quartile zeigt sich jedoch, dass hier nicht von einem signifikanten Zusammenhang gesprochen werden kann. Während in der durchgeführten Studie ein vorliegender systemischer Hypertonus also signifikant mit der AV-Ratio korreliert, erwies sich in der multivariaten Regressionsanalyse zwischen dem aktuellen MAD und der AV-Ratio keine signifikante Abhängigkeit. Der Box Plot in Abbildung 14 stellt diesen Sachverhalt nochmals graphisch dar.

**Tabelle 12: AV-Ratio und aktueller Blutdruck**

| Kovariable | Studiengruppe; Mittelwert +/- SD | AV-Ratio unter Berücksichtigung der Kovariablen | Signifikanz in der multivariaten Regressionsanalyse |
|---|---|---|---|
| Aktueller mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg] | 102,4 +/- 13,8 | Quartile | n.s. |
| | | 1. 0,848 +/- 0,065 | |
| | | 2. 0,845 +/- 0,051 | |
| | | 3. 0,847 +/- 0,071 | |
| | | 4. 0,817 +/- 0,065 | |

**Abbildung 14: Box Plot MAD versus AV-Ratio**




## 4.5.7. Hyperlipoproteinämie

Ein weiterer bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor ist die Fettstoffwechselstörung. Dazu zählen sowohl eine Hypercholesterinämie als auch ein erhöhter Wert der Triglyceride. Sowohl das Gesamtcholesterin als auch die Triglyceride wurden durch die Blutabnahme bestimmt. Der Mittelwert des Cholesterins beträgt in der durchgeführten Studie 214,2 mg/dL (SD +/- 42,7), das arithmetische Mittel der Triglyceride 175,7 mg/dL (SD +/- 122,3). Für beide Risikofaktoren wurden die Studienteilnehmer in jeweils 4 Quartile eingeteilt und für jedes Quartil der Mittelwert der AV-Ratio sowie die jeweilige SD errechnet. Die exakten Werte lassen sich der Tabelle 13 für die Kovariable Cholesterin sowie der Tabelle 14 für die Kovariable Triglyceride entnehmen. In der durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse konnte weder für den Cholesterinwert noch für den Wert der Triglyceride ein signifikanter Zusammenhang zur AV-Ratio gezeigt werden. Zur graphischen Darstellung dienen die Box Plots der Abbildungen 15 und 16.

**Tabelle 13: AV-Ratio und Cholesterin**

| Kovariable | Studiengruppe; Mittelwert +/- SD | AV-Ratio unter Berücksichtigung der Kovariablen | Signifikanz in der multivariaten Regressionsanalyse |
|---|---|---|---|
| Cholesterin [mg/dL] | 214,2 +/- 42,7 | Quartile | n.s. |
| | | 1. 0,833 +/- 0,059 | |
| | | 2. 0,852 +/- 0,071 | |
| | | 3. 0,840 +/- 0,067 | |
| | | 4. 0,848 +/- 0,055 | |

**Tabelle 14: AV-Ratio und Triglyceride**

| Kovariable | Studiengruppe; Mittelwert +/- SD | AV-Ratio unter Berücksichtigung der Kovariablen | Signifikanz in der multivariaten Regressionsanalyse |
|---|---|---|---|
| Triglyceride [mg/dL] | 175,7 +/- 122,3 | Quartile | n.s. |
| | | 1. 0,851 +/- 0,069 | |
| | | 2. 0,849 +/- 0,067 | |
| | | 3. 0,843 +/- 0,050 | |
| | | 4. 0,831 +/- 0,065 | |

**Abbildung 15: Box Plot Cholesterin versus AV-Ratio**

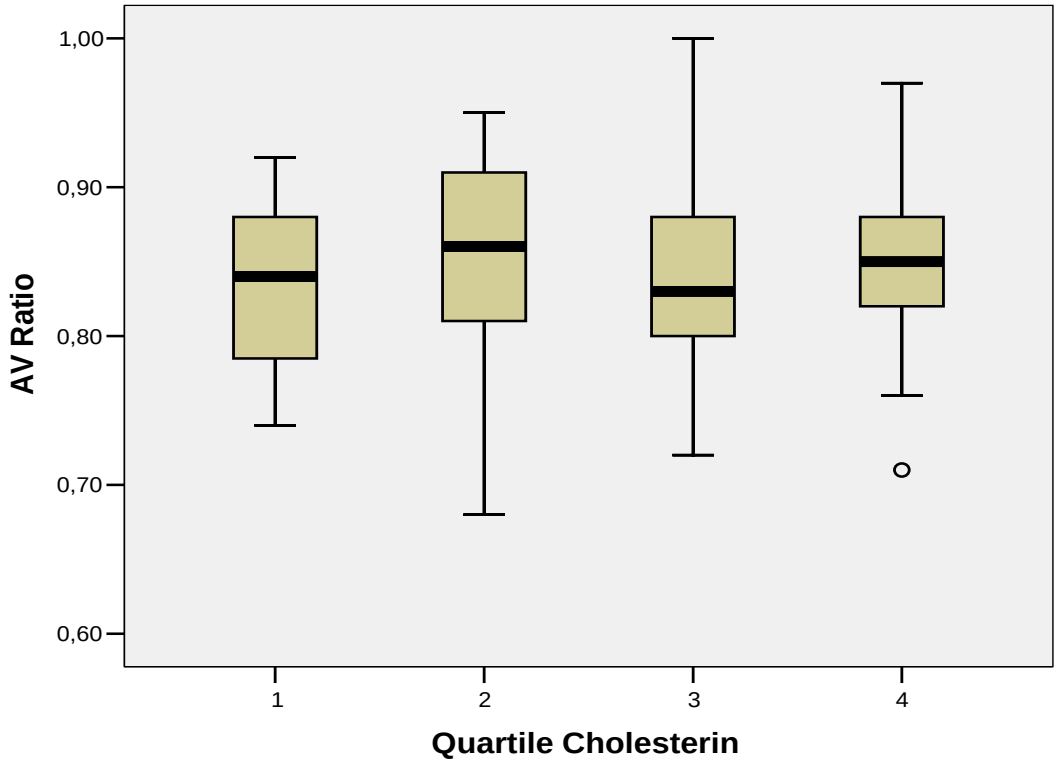
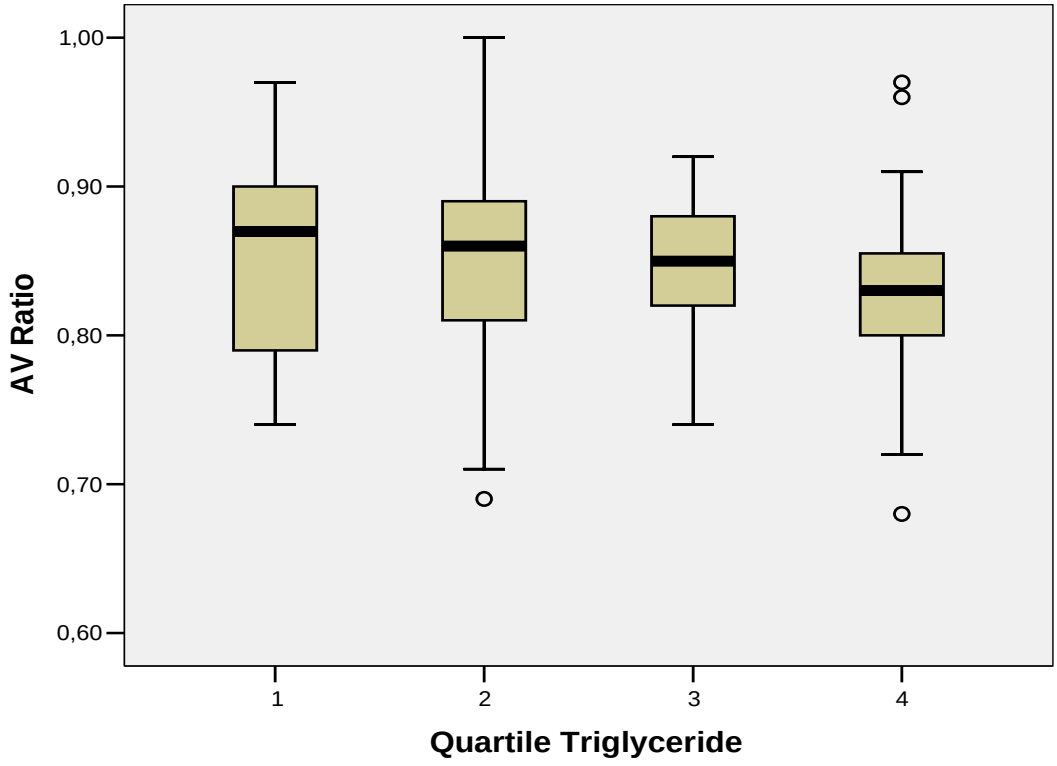



**Abbildung 16: Box Plot Triglyceride versus AV-Ratio**



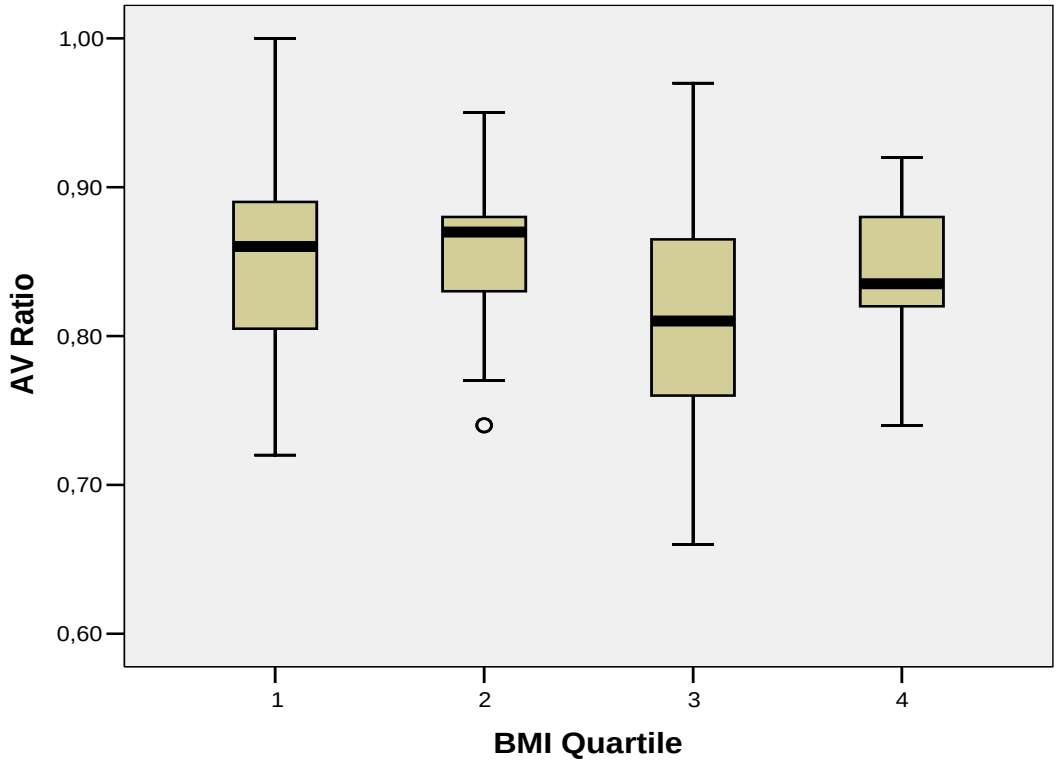
### 4.5.8. Body Mass Index

Der Body Mass Index (BMI) stellte die letzte potenzielle Kovariable der AV-Ratio dar, die im Rahmen dieser Studie untersucht worden ist. Dazu wurde der BMI jedes Probanden nach der in Kapitel 3.3.2. beschriebenen allgemein gültigen Formel errechnet. Für alle Probanden ergibt sich als arithmetisches Mittel 26,6 kg/cm², die Standardabweichung beträgt +/- 4,5 kg/cm². Die Teilnehmer der Untersuchung wurden anhand des BMI in 4 Quartile eingeteilt und für jedes Quartil wurde der Mittelwert der AV-Ratio sowie die jeweilige SD errechnet. Die Ergebnisse gehen aus Tabelle 15 hervor. In der durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und der AV-Ratio festgestellt werden. Die Daten aus Tabelle 15 werden im Box Plot in Abbildung 17 graphisch dargestellt.

**Tabelle 15: AV-Ratio und Body Mass Index**

| Kovariable | Studiengruppe; Mittelwert +/- SD | AV-Ratio unter Berücksichtigung der Kovariablen | Signifikanz in der multivariaten Regressionsanalyse |
|---|---|---|---|
| Body Mass Index [kg/m²] | 26,6 +/- 4,5 | Quartile | n.s. |
| | | 1. 0,854 +/- 0,064 | |
| | | 2. 0,855 +/- 0,054 | |
| | | 3. 0,816 +/- 0,081 | |
| | | 4. 0,844 +/- 0,046 | |

**Abbildung 17: Box Plot BMI versus AV-Ratio**



# 5. Diskussion

Die halbautomatische Gefäßanalyse mittels der Software VSL-Analyzer bietet eine benutzerfreundliche und schnelle Möglichkeit, das Verhältnis der arterio-venösen Gefäßdurchmesser zu bestimmen. In der ARIC-Studie hat sich ein gute Korrelation zwischen der AV-Ratio und systemischem Hypertonus (Wong et al., 2003a; Wong et al., 2004a), kardiovaskulären (Wong et al., 2003b) und cerebrovaskulären Erkrankungen (Wong et al., 2001a) gezeigt. Neben der klinischen Validierung an einem größeren Kollektiv wurden in der vorliegenden Untersuchung die Reproduzierbarkeit der halbautomatischen Messungen sowie verschiedene Einflussfaktoren auf diese systematisch untersucht.

In der durchgeführten Studie hat sich gezeigt, dass eine sehr gute Korrelation von 0,90 (p=0,007 Spearman) zwischen den Ergebnissen der manuellen und der halbautomatischen Gefäßanalyse besteht. Da im Gegensatz zur manuellen Punktmessung der Gefäßdurchmesser bei der halbautomatischen Analyse entlang des gesamten Messbereichs bestimmt wurde, erscheint es wahrscheinlich, dass der größere Messfehler bei der manuellen Messung vorliegt. Entsprechend übertrifft die Reproduzierbarkeit der halbautomatischen Gefäßanalyse in dieser Arbeit die der ARIC-Studie, in welcher über eine Intra-Grader Korrelation von 0,84 und eine Inter-Grader Korrelation von 0,79 berichtet wurde. Die absoluten Differenzen in den errechneten arterio-venösen Gefäßdurchmessern betrugen in 50 Prozent der Fälle bis 0,03 und in 75 Prozent der Fälle bis 0,05. Solche Abweichungen sind insbesondere dann problematisch, wenn individuelle Verlaufskontrollen geplant sind. In der vorliegenden Studie konnte eine Intra-Grader Korrelation von 0,87 sowie eine Inter-Grader Korrelation von 0,83 erreicht werden. Damit können Abweichungen bei Verlaufsuntersuchungen in der durchgeführten Studie auf ein geringes Maß reduziert werden.

Bemerkenswerterweise ergaben sich in der vorliegenden Studie zwischen der Intra-Grader und der Inter-Grader Korrelation verhältnismäßig die gleichen Abweichungen wie in der ARIC-Studie. Das deutet darauf hin, dass diese Variabilität hauptsächlich durch die Gefäßauswahl bedingt ist. Diese Annahme wird auch durch eine Studie von Knudtson unterstützt, welche gezeigt hat, dass die

errechnete AV-Ratio durch die Anzahl der ausgewählten Gefäße erheblich beeinflusst wird (Knudtson et al., 2003).

Die bessere Reproduzierbarkeit gegenüber der ARIC-Studie lässt sich durch folgende zwei Maßnahmen erklären: Zum einen wurden, um die von Knudtson beschriebenen Abweichungen zu minimieren, genaue Richtlinien für die Gefäßanalyse definiert, zum anderen führte die automatische Erkennung der Gefäßwände und die kontinuierliche Messung der Gefäßdurchmesser entlang dieser zu einer wesentlich verbesserten Reproduzierbarkeit (Tabelle 4). In der ARIC-Studie erfolgte eine mehrfache manuelle Messung des Gefäßquerschnittes (Hubbard et al., 1999, Wong et al., 2004c). Dieses Verfahren unterliegt verständlicherweise einer deutlich größeren Variabilität als die halbautomatische Gefäßanalyse.

Dennoch besteht nach wie vor noch eine beachtliche Variabilität bei der Gefäßanalyse mehrerer Bilder eines Probanden innerhalb eines Besuchs sowie bei den Analysen der Fundusbilder mehrerer Besuche. Diese Differenzen lassen sich einerseits durch biologische Variationen sowie andererseits durch unterschiedliche Aufnahmebedingungen bei den verschiedenen Fundusfotos der Probanden erklären. Diese Variabilität ist in der vorliegenden Untersuchung aber insgesamt etwa halb so groß wie die durch die Art der Gefäßauswahl bedingte. Aus diesem Grund ist es für Verlaufskontrollen unerlässlich, immer die gleichen Gefäße für die Analyse auszuwählen. Die Software VSL-Analyzer bietet deshalb die Option, das analysierte Fundusbild zu archivieren, um in nachfolgenden Untersuchungen auf diese Daten zurückgreifen zu können.

Eine Möglichkeit, die Reproduzierbarkeit im Hinblick auf die angesprochenen Variabilitäten weiter zu optimieren, wäre die vollautomatische Gefäßanalyse, welche allerdings sehr hohe Ansprüche erfüllen muss. In einem ersten Ansatz hierzu wurden für die Reproduzierbarkeit der halbautomatischen Analyse mit der Software zur Erkennung der Gefäßwand Werte erreicht, die besser sind als die der ARIC-Studie. Im Vergleich zu anderen computerassistierten Methoden, die AV-Ratio zu bestimmen, können die vorliegenden Resultate als mindestens gleichwertig betrachtet werden (Pose-Reino et al., 2005).

Nach Untersuchungen zur Anfälligkeit der halbautomatischen Gefäßanalyse gegenüber verschiedenen Modifikationen der Bildqualität kann gesagt werden, dass sowohl eine Reduzierung der Bildauflösung als auch Bildrauschen die Berechnung der AV-Ratio nur unwesentlich beeinflussten (Tabelle 5). Im Gegensatz dazu führte eine Defokussierung zu deutlichen Veränderungen der Ergebnisse. Aus diesem Grund müssen unscharfe Fundusbilder von der Gefäßanalyse ausgeschlossen werden.

Häufig werden Fundusfotos mit anderen Fragestellungen aufgenommen als zur Berechnung des Verhältnisses der arteriovenösen Gefäßdurchmesser. Aus diesem Grund ist in der vorliegenden Untersuchung überprüft worden, welche Veränderungen sich für die AV-Ratio bei einer Bildzentrierung auf die Makula ergeben. Die Ergebnisse zwischen einer unterschiedlichen Zentrierung weichen nicht signifikant voneinander ab. Allerdings sollte aufgrund einer eingeschränkten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse die Gefäßanalyse von Fundusfotos, welche nicht auf die Papille zentriert sind, nur mit großer Zurückhaltung interpretiert werden (Abbildung 8).

Bei der Korrelationsprüfung zwischen bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren und der AV-Ratio konnten in der durchgeführten Untersuchung die meisten Hypothesen der ARIC-Studie bestätigt werden. So zeigte sich bei den 114 Probanden eine signifikante Korrelation zwischen der AV-Ratio und systemischem Hypertonus sowie Geschlecht. Es konnte jedoch kein altersabhängiger Effekt festgestellt werden. Mögliche Begründungen dafür könnten die unterschiedliche Berechnungsmethode, das ausgewogene Alterskollektiv sowie die relativ geringe Fallzahl sein.

Weitere bekannte kardio- sowie cerebrovaskuläre Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Diabetes Mellitus, Hyperlipoproteinämie und erhöhter Body Mass Index zeigten keine signifikante Korrelation zur AV-Ratio.

Überraschenderweise fand sich auch in der Korrelationsprüfung zwischen dem aktuellen mittleren arteriellen Blutdruck und der AV-Ratio keine signifikante Abhängigkeit. Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass die meisten Pro-

banden mit bestehendem arteriellen Hypertonus medikamentös therapiert wurden (82 %). Dadurch wurde der MAD verfälscht, so dass er nicht als adäquater Mittelwert zum Vergleich der Probanden untereinander herangezogen werden kann. Diese Hypothese wird durch die sehr wohl beobachtete signifikante Korrelation zwischen bestehendem systemischem Hypertonus und der AV-Ratio gestärkt.

Dieses Ergebnis unterstützt die Theorie, dass sich mit der Bestimmung der AV-Ratio ein blutdruckassoziierter, aber dennoch unabhängiger Risikoprädiktor für kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Ereignisse bietet. Das Resultat der retinalen Gefäßanalyse könnte somit ein langfristiger Indikator für die altersbedingte Gefäßdegeneration sowie vaskuläre Veränderungen sein. Die computerassistierte Messung der AV-Ratio bietet eine Möglichkeit, die auftretenden Veränderungen mit einem hohen Maß an Reproduzierbarkeit zu bewerten. Die konventionellen Risikofaktoren könnten damit um einen objektiven Beurteilungsparameter des individuellen mikrovaskulären Status erweitert werden.

# 6. Zusammenfassung

Diese Arbeit untersuchte die diagnostische Genauigkeit sowie die Reproduzierbarkeit der halbautomatischen statischen Gefäßanalyse der Netzhautgefäße unter verschiedenen Einflussfaktoren. Zusätzlich wurde anhand des Verhältnisses der arteriovenösen Gefäßdurchmesser die Korrelation mit allgemein anerkannten kardiovaskulären Risikofaktoren geprüft. Es konnte in der Arbeit eine hervorragende Übereinstimmung zwischen manueller und halbautomatischer Gefäßanalyse gezeigt werden. Die Reproduzierbarkeit der halbautomatischen statischen Gefäßanalyse ist gut und wird insbesondere durch den Gefäßauswahlprozess beeinflusst und durch unzureichende Bildqualität wesentlich verschlechtert.

Wie schon in früheren Studien hat sich auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass signifikante Zusammenhänge zwischen dem arteriovenösen Gefäßdurchmesser und bestimmten kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen. Allerdings konnte dies in der vorliegenden Studie lediglich für die Faktoren „Geschlecht“ und „systemischer Hypertonus“ nachgewiesen werden. Die anderen Risikofaktoren zeigten in dieser zahlenmäßig eingeschränkten Patientenserie keine statistische Signifikanz. Auch für die nachgewiesenen signifikanten Beziehungen – insbesondere zum Hypertonus – bleibt anzumerken, dass dieser Zusammenhang lediglich für ein Kollektiv gilt. Die angewendete Methode erlaubt es derzeit insbesondere nicht, im Einzelfall das kardiovaskuläre Risiko alleine anhand der AV-Ratio zu klassifizieren. Zur Etablierung als zusätzlicher unabhängiger Risikoindikator sind weitere longitudinale Daten notwendig, um das Verfahren für eine Anwendung im Bereich der primären Prävention zu validieren.

Ziel weiterführender Studien sollte auch sein, neue Merkmale zu definieren, anhand derer das individuelle kardiovaskuläre Risiko besser eingeschätzt werden kann. Mögliche Ansätze hierzu sind neue Parameter der statischen Gefäßanalyse wie beispielsweise Gefäßwandirregularitäten oder auch eine dynamische Gefäßanalyse. Insgesamt könnte so ein wichtiger Beitrag zur besseren individuellen kardiovaskulären Risikoabschätzung geleistet werden.

# Literaturverzeichnis


1. **American Heart Association** (2006). Internet: http://www.americanheart.org; letzter Zugriff 10.07.2006
2. **Bland J.M.,** Altman D.G. (1986). *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.* The Lancet, i, 307-310
3. **Calmante F.,** Thomas D.L., Pell G.S., Wiersma J., Turner R., (1999). *Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques.* Journal of cerebral blood flow & metabolism; 19:701-735
4. **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.
5. **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.
6. **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.
7. **Kessler R.M.** (2003). *Imaging methods for evaluating brain function in man.* Neurobiology of aging; 24:21-35
8. **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.
9. **Mancia G.,** de Backer G., Dominiczak A., et al. (2007). *2007 Guidelines for the management of Arterial Hypertension.* Journal of Hypertension; 2007, 25 :1105-1187
10. **Pache M.,** Kube T., Wolf S., Kutschbach P. (2002). *Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes*. Journal of Human Hypertension; 16:405-410.
11. **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.

12. **Pose-Reino A.,** Gomez-Ulla F., Hayik B., et al. (2005). *Computerized measurement of retinal blood vessel calibre: description, validation and use to determine the influence of ageing and hypertension.* Journal of Hypertension; 23:843-850.
13. **Renz-Polster H.,** Krautzig S., Braun J. (2004). Basislehrbuch Innere Medizin. 3. Aufl. München:Urban & Fischer.
14. **Shahidi M.,** Ogura Y., Blair N.P., Rusin M.M., Zeimer R. (1991). *Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema.* Arch Ophthalmol; 109:1115-1119.
15. **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.
16. **Statistisches Bundesamt** (2004). Internet: http://www.destatis.de; letzter Zugriff 18.07.2007
17. **Talia Visionary Diagnostics** (2006). Internet: http://www.talia.com; letzter Zugriff 21.08.2006
18. **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.
19. **Waugh N.,** Scotland G., McNamee P., Gillett M., Brennan A., Goyder E., Williams R., John A. (2007). *Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling.* Health Technology Assessment 2007; Vol 11: No. 17
20. **Wolf S.,** Schnurrbusch U.E.K. (2005). *Fundus hypertonicus*. Der Ophthalmologe; 102:301-312.
21. **Wong T.Y.,** Klein R., Couper D.J., Shahar E., Hubbard L.D., Wofford M.R., Sharrett A.R. (2001 b). *Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. The Lancet; 358:1134-1140.
22. **Wong T.Y.,** Klein R., Klein B.E., Meuer S.M., Hubbard L.D. (2003a). *Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure.* Invest Ophthalmol Vis Sci.; 44:4644-4650.

23. **Wong T.Y.,** Klein R., Klein B.E.K., Tielsch J.M., Hubbard L.D., Nieto F.J. (2001 a). *Retinal Microvascular Abnormalities and their Relationship with Hypertension, Cardiovascular Disease, and Mortality*. Survey of Ophthalmology; 46:59-80.
24. **Wong T.Y.,** Klein R., Nieto F.J., et al. (2003b). *Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study*. Ophthalmology; 110:933-940.
25. **Wong T.Y.,** Klein R., Sharrett A.R., et al. (2002). *Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke*. Jama; 288:67-74.
26. **Wong T.Y.,** Knudtson M.D., Klein R., Klein B.E., Meuer S.M., Hubbard L.D. (2004c). *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.
27. **Wong T.Y.,** Mitchell P. (2004b). *Hypertensive Retinopathy*. N Engl J Med 2004;351:2310-7
28. **Wong T.Y.,** Shankar A., Klein R., Klein B.E., Hubbard L.D. (2004a). *Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension.* British Medical Journal; 329:79.

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der Retinal Thickness Analyzer (RTA) …….....…….. 9
Abbildung 2: Aufnahmeserie im Modus Glaucoma Disc..... 10
Abbildung 3: Darstellung der manuellen AV-Ratio-Messung..... 13
Abbildung 4: Intensitätsprofil des Programms ImageJ ..... 14
Abbildung 5: Automatische Messung der AV-Ratio..... 15
Abbildung 6: modifizierte Fundusfotos ..... 22
Abbildung 7: Bland-Altman Plot: manuelle versus automatische AV-Ratio-Messung..... 25
Abbildung 8: Bland-Altman Plot unterschiedlicher Bildzentrierung..... 28
Abbildung 9: Box Plot Dekade versus AV-Ratio..... 31
Abbildung 10: Box Plot Geschlecht versus AV-Ratio ..... 32
Abbildung 11: Box Plot Hypertonus versus AV-Ratio..... 34
Abbildung 12: Box Plot Diabetes mellitus versus AV-Ratio..... 35
Abbildung 13: Box Plot Nikotinabusus versus AV-Ratio..... 36
Abbildung 14: Box Plot MAD versus AV-Ratio ..... 38
Abbildung 15: Box Plot Cholesterin versus AV-Ratio ..... 40
Abbildung 16: Box Plot Triglyceride versus AV-Ratio..... 40
Abbildung 17: Box Plot BMI versus AV-Ratio..... 42

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie der ESH ..... 3
Tabelle 2: Vereinfachte Einteilung der hypertensiven Retinopathie nach Keith, Wagener und Barker ..... 7
Tabelle 3: Klassifikation der hypertensiven Retinopathie nach Neubauer ..... 7
Tabelle 4: Reproduzierbarkeit der halbautomatischen Gefäßanalyse ..... 27
Tabelle 5: Veränderungen durch unterschiedliche Bildqualität ..... 29
Tabelle 6: Verteilung der AV-Ratio ..... 30
Tabelle 7: AV-Ratio und Altersdekade ..... 31
Tabelle 8: AV-Ratio und Geschlecht ..... 32
Tabelle 9: AV-Ratio und systemischer Hypertonus ..... 33
Tabelle 10: AV-Ratio und Diabetes ..... 35
Tabelle 11: AV-Ratio und Nikotinabusus ..... 36
Tabelle 12: AV-Ratio und aktueller Blutdruck ..... 37
Tabelle 13: AV-Ratio und Cholesterin ..... 39
Tabelle 14: AV-Ratio und Triglyceride ..... 39
Tabelle 15: AV-Ratio und Body Mass Index ..... 41

# Anhang

## Anhang A: Patienteninformation

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 M. 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 B: Einverständniserklärung

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

Ludwig-
Maximilians-
Universität
München
LMU

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 M. Lüdtke
**Tel.: (089) 5160 - 3811**

**Gefäßdarstellung am Augenhintergrund**

### Einverständniserklärung

Frau / Herrn ....., geb. .....

wurde der vollständige Text der Patienteninformation ausgehändigt.

**Aufklärung über Datenschutzbestimmungen**

**Die von Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und ausgewertet. Alle persönlichen Angaben, die Sie uns gegenüber machen, unterliegen der amtlichen Schweigepflicht und werden nur in codierter Form weitergegeben. Die Regelungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.**

Erklärung des Patienten nach dem Aufklärungsgespräch

Herr/Frau ..... (Name des aufklärenden Arztes) hat heute mit mir ein ausführliches Aufklärungsgespräch geführt. Ich konnte dabei alle, mich interessierenden Fragen stellen. Ferner hatte ich Gelegenheit, das Merkblatt genau durchzulesen und auch dazu Fragen zu stellen. Ein Exemplar des Merkblattes ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich bin darüber unterrichtet, dass ich meine Einwilligung in die Teilnahme am Forschungsvorhaben jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

München, den .....

..... .....

Unterschrift des Arztes Unterschrift des Patienten

Anschrift: D-80336 München • Mathildenstraße 8 • Telefon (0 89) 51 60-0 (Vermittlung)
Verkehrsverb.: U1, U2, U3, U6, U7, U8, 16, 17, 18, 27, 31 o. 56 bis Haltestelle Sendlinger Tor

## Anhang C: Anamnesebogen

TALIA
VISIONARY DIAGNOSTICS

RTA

### AVR Study

Examination Date: __/__/____

Study ID: ☐☐☐☐☐☐ Date of Birth: __/__/____
(Patient's initials + research center number + patient number)

✦ Study eye: ☐OD ☐OS

**Hypertension Inclusion Criteria:**

| | | |
|---|---|---|
| ✦ Hypertension diagnosed? | ☐Yes | ☐No |
| ✦ Regular medication for hypertension? | ☐Yes | ☐No |
| ✧ If yes, please specify: | | |
| _____. | | |
| _____. | | |
| _____. | | |

**Normal Inclusion Criteria:**

| | | |
|---|---|---|
| ✦ History of stroke: | ☐Yes | ☐No |
| ✦ History of heart attack | ☐Yes | ☐No |
| ✦ History of angina pectoris | ☐Yes | ☐No |

**Exclusion Criteria:**

| | | |
|---|---|---|
| ✦ Ocular diseases: | | |
| ✧ Glaucoma | ☐Yes | ☐No |
| ✧ Diabetic Retinopathy | ☐Yes | ☐No |
| ✧ Ocular vascular disease | ☐Yes | ☐No |
| ✧ Ocular inflammatory disease | ☐Yes | ☐No |
| ✧ Ocular vascular disease | ☐Yes | ☐No |
| ✧ Ocular degenerative disease | ☐Yes | ☐No |
| ✦ Past ocular trauma | ☐Yes | ☐No |
| ✦ Intra-ocular surgery (Pseudophakia is permitted) | ☐Yes | ☐No |
| ✦ Laser treatment of the posterior pole | ☐Yes | ☐No |
| ✦ Refractive Error (spherical equivalent) of > +6 or < -6 | ☐Yes | ☐No |
| ✦ Full Corrected Visual Acuity worse than 6/24 | ☐Yes | ☐No |
| ✦ Patient unable to fixate | ☐Yes | ☐No |
| ✦ Significant media opacities | ☐Yes | ☐No |
| ✦ Significant posterior segment abnormality | ☐Yes | ☐No |
| ✦ Patient signed informed consent form | ☐Yes | ☐No |

Headquarters: Talia Technology Ltd., 2 Yodfat St. Global Park, Lod, 71291, Israel. Tel: 972 8 920 9040 Fax: 972 8 915 1009 Email: talia@talia.com
USA: Talia Technology Inc. 6015 Benjamin Road Suite 320, Tampa, FL 33634 Tel: 1 813 887 1917 Toll Free: 800 214 2030 Fax: 1 813 887 5909 Email: usa@talia.com
Germany: Talia Technology GmbH. Eurode Business Center Eurode Park 1 Herzogenrath, 52134 Germany Tel: 49 02406 809521 Fax: 49 02406 809520 Email: germany@talia.com

TALIA
VISIONARY DIAGNOSTICS

RTA

## Patient History

- Currently smoking ☐Yes ☐No
  - Smoking history: ☐☐ Packs a day for ☐☐ Years. ____ Pack years
- Alcohol consumption
  ☐Beer ☐Wine ☐Whiskey ☐Other _____.
  ☐☐ Bottles/Cups/Cans per day ☐ Days per week
- Nutrition:
  - Medical Diet ☐Yes ☐No, if yes elaborate: _____.
  - Aesthetical Diet ☐Yes ☐No, if yes elaborate: _____.
  - Consumption of vegetables per week: ☐ days a week.
  - Consumption of fruits per week: ☐ days a week.
  - Consumption of meat per week: ☐ days a week.
  - Food Supplements ☐Yes ☐No If yes, elaborate: _____.
- Sodium Chloride:
  ☐Normal Diet ☐Special Diet, Elaborate: _____.
- Sport/Physical activities:
  - Aerobic: ☐☐ hours per week
  - Anaerobic: ☐☐ hours per week
- Diabetes Mellitus: ☐Yes ☐No
  If yes:
  - Duration: ☐☐ Years
  - Medications:
    _____.
    _____.
    _____.

Headquarters: Talia Technology Ltd. 2 Yodfat St. Global Park, Lod, 71291, Israel. Tel: 972 8 920 9040 Fax: 972 8 915 1009 Email: talia@talia.com
USA: Talia Technology Inc. 6015 Benjamin Road Suite 320, Tampa, FL 33634 Tel: 1 813 887 1917 Toll Free: 800 214 2030 Fax: 1 813 887 5909 Email: usa@talia.com
Germany: Talia Technology GmbH. Eurode Business Center Eurode Park 1 Herzogenrath, 52134 Germany Tel: 49 02406 809521 Fax: 49 02406 809520 Email: germany@talia.com

TALIA
VISIONARY DIAGNOSTICS

RTA

**Ocular Examination:**

- Refraction:
  - OD
    - +/- ☐☐.☐☐ / +/- ☐☐.☐☐ * ☐☐ degrees
    - Spherical equivalence: +/- ☐☐.☐☐
  - OS
    - +/- ☐☐.☐☐ / +/- ☐☐.☐☐ * ☐☐☐ degrees
    - Spherical equivalence: +/- ☐☐.☐☐

- Best Corrected Visual Acuity: Snellen / ETDRS/Other _____.
  - OD: ____/____
  - OS: ____/____
- Biomicroscopic evaluation of the anterior segment within normal limits (minimal cataract permitted)
  - OD: ☐Yes ☐No
  - OS: ☐Yes ☐No
- IOP:
  - OD: ☐☐
  - OS: ☐☐
- Posterior pole evaluation within normal limits:
  - OD: ☐Yes ☐No
  - OS: ☐Yes ☐No

**Systemic Examination:**

- Blood Pressure:
  - 1st measurement: Systolic: ☐☐☐ Diastolic: ☐☐☐
  - 2nd measurement: Systolic: ☐☐☐ Diastolic: ☐☐☐
  - 3rd measurement: Systolic: ☐☐☐ Diastolic: ☐☐☐
  - Average of 2nd and 3rd measurement: Systolic: ☐☐☐ Diastolic: ☐☐☐
- Heart Rate: ☐☐☐
- Body mass index
  - Height: ☐☐☐ cm
  - Weight: ☐☐☐ Kg
  - Body mass index: ☐☐☐

Headquarters: Talia Technology Ltd. 2 Yodfat St. Global Park, Lod, 71291, Israel. Tel: 972 8 920 9040 Fax: 972 8 915 1009 Email: talia@talia.com
USA: Talia Technology Inc. 6015 Benjamin Road Suite 320, Tampa, FL 33634 Tel: 1 813 887 1917 Toll Free: 800 214 2030 Fax: 1 813 887 5909 Email: usa@talia.com
Germany: Talia Technology GmbH. Europe Business Center Europe Park 1 Herzogenrath, 52134 Germany Tel: 49 02406 809521 Fax: 49 02406 809520 Email: germany@talia.com

# Danksagung

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

Herrn Prof. Dr. med. Kampik danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation an der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Aljoscha Neubauer für seine optimale Einweisung in das Thema sowie die immerwährende Bereitschaft zu Beratung und Gespräch.

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

Schließlich möchte ich mich auch bei meiner Lebenspartnerin Johanna Burkart für ihre konstruktive Kritik 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

## PERSÖNLICHE ANGABEN

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Geburtsdatum: 18.08.1979

Geburtsort: Ulm

## AUSBILDUNG

1985 – 1989 Grundschule Neu-Ulm/Pfuhl

1989 – 1998 Bertha-von-Suttner Gymnasium Neu-Ulm

## WEHRDIENST

1998 – 1999 Wehrdienst Luftwaffe Memmingerberg

## AUSBILDUNG

1999 – 2002 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

2003 – 2007 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

2004 Famulatur an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

2004 Famulatur am National Heart Center, Singapore General Hospital

2005 Famulatur an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

2005 Praxisfamulatur Praxis Dr. Lüdtke, Neu-Ulm

2006 Praktisches Jahr am Department of Cardiology, Royal Prince Alfred Hospital, University of Sydney

2006 Praktisches Jahr an der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

2006 Praktisches Jahr an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

2006 Praktisches Jahr an der Chirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München-Innenstadt

2007 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2007 Approbation als Arzt