

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

„Häufigkeit von retinalen Gefäßveränderungen in der deutschen Bevölkerung und
Zusammenhang zu arterieller Hypertonie und Mortalität“

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Ahmad Haj Ibrahim
aus Damaskus (Syrien)

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 26. Juli 2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Fragestellung der Dissertationsarbeit.....	2
2	Hintergrund	3
2.1	Beschreibung der Gefäßversorgung des Auges	3
2.2	Beschreibung der retinalen Gefäßstruktur	5
2.3	Darstellungsmöglichkeiten der retinalen Gefäße	6
2.4	Hypertensive Retinopathie	7
2.5	Klassifikationssysteme des Fundus hypertonicus	9
2.6	Zusammenhänge von Fundus hypertonicus mit kardiovaskulären Parametern	11
2.7	Fundus hypertonicus als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität.....	14
2.7.1	Schlaganfall	15
2.7.2	Myokardinfarkt	18
2.7.3	Mortalität	20
3	Methodik	21
3.1	Gutenberg Gesundheitsstudie.....	21
3.2	Erfassung von kardiovaskulären Parametern und Hypertonie	22
3.3	Augenuntersuchung	23
3.4	Fundusfotografie.....	23
3.5	Auswertungsprozess	24
3.6	Beschreibung von Veränderungen am Augenhintergrund bei Hypertonie	25
3.7	Mortalitätsabgleich mit den Einwohnermeldeamtsdaten	30

3.8	Statisches Modell und Statistik.....	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Beschreibung der Studienkohorte	31
4.2	Item-Non-Responder Analyse	32
4.3	Verteilung der Blutdruckparametern.....	33
4.4	Prävalenz der hypertensiven Retinopathie.....	34
4.5	Prävalenz der hypertensiven Retinopathie gewichtet für die deutsche Bevölkerung	35
4.6	Zusammenhang zwischen hypertensiver Retinopathie und Alter	36
4.7	Zusammenhang zwischen Blutdruckparametern und hypertensiver Retinopathie.	38
4.7.1	Zusammenhang zur milden hypertensiven Retinopathie	38
4.7.2	Zusammenhang zur moderaten hypertensiven Retinopathie.	39
4.8	Prävalenz der hypertensiven Retinopathie nach Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie in unserer Studienpopulation.	41
4.9	Assoziation zwischen hypertensiver Retinopathie und Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie	44
4.9.1	Analyse nach Adjustierung von Alter und Geschlecht.....	44
4.9.2	Analyse nach zusätzlicher Adjustierung für Diabetes	45
4.10	Assoziation zwischen hypertensiver Retinopathie und Mortalität in der Gutenberg-Gesundheitsstudie.....	46
4.10.1	Mortalitätsrisiko nach Adjustierung für Alter und Geschlecht.....	46
4.10.2	Mortalitätsrisiko nach Adjustierung für weitere klassische kardiovaskulären Risikofaktoren.....	47

5	Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss von Diabetikern.....	49
5.1	Assoziation zwischen hypertensiver Retinopathie und Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie nach Ausschluss von Diabetiker	49
5.2	Zusammenhang zwischen Blutdruckparametern und hypertensiver Retinopathie nach Ausschluss von Diabetiker	50
5.2.1	Zusammenhang zur milden hypertensiven Retinopathie	50
5.2.2	Zusammenhang zur moderaten hypertensiven Retinopathie	52
5.3	Assoziation zwischen hypertensiver Retinopathie und Mortalität in der Gutenberg-Gesundheitsstudie nach Ausschluss von Diabetikern	53
5.3.1	Mortalitätsrisiko nach Adjustierung für Alter und Geschlecht.....	53
5.3.2	Mortalitätsrisiko nach Adjustierung für weitere klassische kardiovaskulären Risikofaktoren.....	54
6	Diskussion	55
6.1	Diskussion der evaluierten Prävalenz und deren Zusammenhang zur arteriellen Hypertonie, zu den Blutdruckparametern und zum Alter.	55
6.2	Diskussion der evaluierten Prävalenz und deren Zusammenhang zum Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie	57
6.3	Diskussion des Einflusses der hypertensiven Retinopathie auf die Gesamtmortalität	58
6.4	Diskussion des Studiendesigns.....	60
7	Zusammenfassung.....	61
8	Literaturverzeichnis	63
9	Abbildungsverzeichnis	68
10	Tabellenverzeichnis	69
11	Lebenslauf.....	72

Abkürzungsverzeichnis

A.....	Arterie
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
AV-Kreuzbgszeichen	Arterio-venöse Kreuzungszeichen
BMI	Body-Maß-Index
bzw.	beziehungsweise
CATI.....	computerassistiertes Telefoninterview
ET-1	Endothelin 1
Ggf.	gegebenenfalls
GHS	Gutenberg-Gesundheitsstudie
HDL.....	High Density Lipoproteine
HR.....	Hazard ratio
KHK	koronare Herzkrankheit
KI.....	95 %-Konfidenzintervall
KWB.....	Keith-Wagener-Barker-Klassifikation
LDL	Low Density Lipoproteine
MESA.....	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
NHANES.....	National Health and Nutrition Examination Survey
OCT	optische Kohärenztomographie
OR	Chancenverhältnis (Odds ratio)

P.....P-Wert

Sog.....Sogenannte

STEMI.....ST-Hebungsinfarkt

TOAST..... Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

V.....Vena

z.B.....zum Beispiel

1 Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache. Jährlich sterben schätzungsweise 17,9 Millionen Menschen daran (WHO). Lebensstilbedingte Gesundheitsrisiken wie ungesunde Ernährung, Bewegungsmangel, Stress, Rauchen, schädlicher Alkoholkonsum und unkontrollierbare Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und genetische Veranlagung werden mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung gebracht und spielen bei ihrer Entstehung eine entscheidende Rolle. Intermediäre Risikofaktoren können modifiziert werden, was ein großes Präventionspotenzial birgt. Erkrankungen, die aus solchen Risikofaktoren resultieren, können sich beim Menschen als arterielle Hypertonie, Glukose- und/oder Fettstoffwechselstörungen manifestieren [1] [2]. Aufgrund der Vielfalt und des multifaktoriellen Auftretens dieser Krankheitsbilder erfordert die Verbesserung der Prävalenz eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Klinikern, Epidemiologen, Biostatistikern und ggf. Psychologen und Soziologen. Insbesondere bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudien an bereits erkrankten und gesunden Probanden können dazu beitragen, Lebensstil- und umweltbedingten Risiken und Schutzfaktoren zu identifizieren. Auf diese Weise können Pathologie und Krankheitsverlauf besser verstanden werden. Eine klassische populationsbasierte Studie, die einen epidemiologischen Ansatz zur Stratifizierung von Risikofaktoren für koronare Herzkrankheiten verwendet, ist die Framingham Heart Study, die 1948 begann.

Auch in Deutschland sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache. Bei fast einem Drittel aller Erwachsenen wird eine arterielle Hypertonie diagnostiziert, davon fast zwei Drittel bei den über 65-Jährigen [3]. Bei arterieller Hypertonie werden fast im gesamten menschlichen Körper Gefäßstrukturen und deren Funktionen zerstört, insbesondere wenn die Erkrankung über längeren Zeitraum besteht. Je nach Grunderkrankung und Stadium können auch Veränderungen am Augenhintergrund, die sogenannte hypertensive Retinopathie auftreten. Daher ist die ophthalmologische Untersuchung seit langem als wichtige Methode zur in vivo-Überwachung von Gefäßerkrankungen anerkannt.

1.1 Fragestellung der Dissertationsarbeit

Diese Arbeit beschreibt die Prävalenz der hypertensiven Retinopathie im Rahmen der großen Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) mit ca. 15000 Teilnehmern. Primäres Ziel war es, die Prävalenz der hypertensiven Retinopathie und ihrer Assoziation mit systemischen Erkrankungen und Zuständen in einer bevölkerungsrepräsentativen Kohorte der Stadt Mainz und des Rhein-Main-Kreises Mainz-Bingen zu untersuchen.

Zu den untersuchten Parametern gehörten Umwelteinflüsse wie Alter und Geschlecht, Blutdruckparameter, Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie und Diabetes.

Ein weiteres Ziel war es, die diagnostische Aussagekraft der Funduskopie in der Prävention durch die Bestimmung der Mortalität im Rahmen der hypertensiven Retinopathie zu untersuchen und damit die Möglichkeit das ophthalmologische Screening zu verbessern.

Nach einer allgemeinen Einführung in die Augenheilkunde werden Definition und unterschiedliche Klassifikationen der Erkrankung beschrieben. Im Abschnitt der Methodik wird die Erfassung kardiovaskulären und ophthalmologischen Parametern erläutert und auf die Fundusfotografie eingegangen. Hierrunter werden Beispielbilder verschiedener Pathologien aus der Studie vorgestellt. Anschließend werden Fragestellungen und Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen hypertensiver Retinopathie und Morbidität und Mortalität sowie zu Blutdruckparametern und dem Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie dargestellt. Eine weitere Analyse der Ergebnisse erfolgte nach Ausschluss von Diabetikern, um Fehlerquellen durch Diabetes als Kovariate zu minimieren. Eine Diskussion und eine kurze Zusammenfassung runden die Dissertation ab.

2 Hintergrund

2.1 Beschreibung der Gefäßversorgung des Auges

Das menschliche Auge wird über die A. ophthalmica, die aus der A. carotis interna entspringt, versorgt. Die A. ophthalmica teilt sich ihrerseits in mehrere Äste auf, die verschiedene Bereiche des Auges versorgen. Man unterscheidet zwei verschiedene Perfusionsgebiete unterschieden. Die erste Gruppe versorgt das Orbita und das umliegende Gewebe (orbitale Äste), wohingegen versorgt die zweite Gruppe den Augapfel und die Augenmuskeln (okuläre Äste) [4].

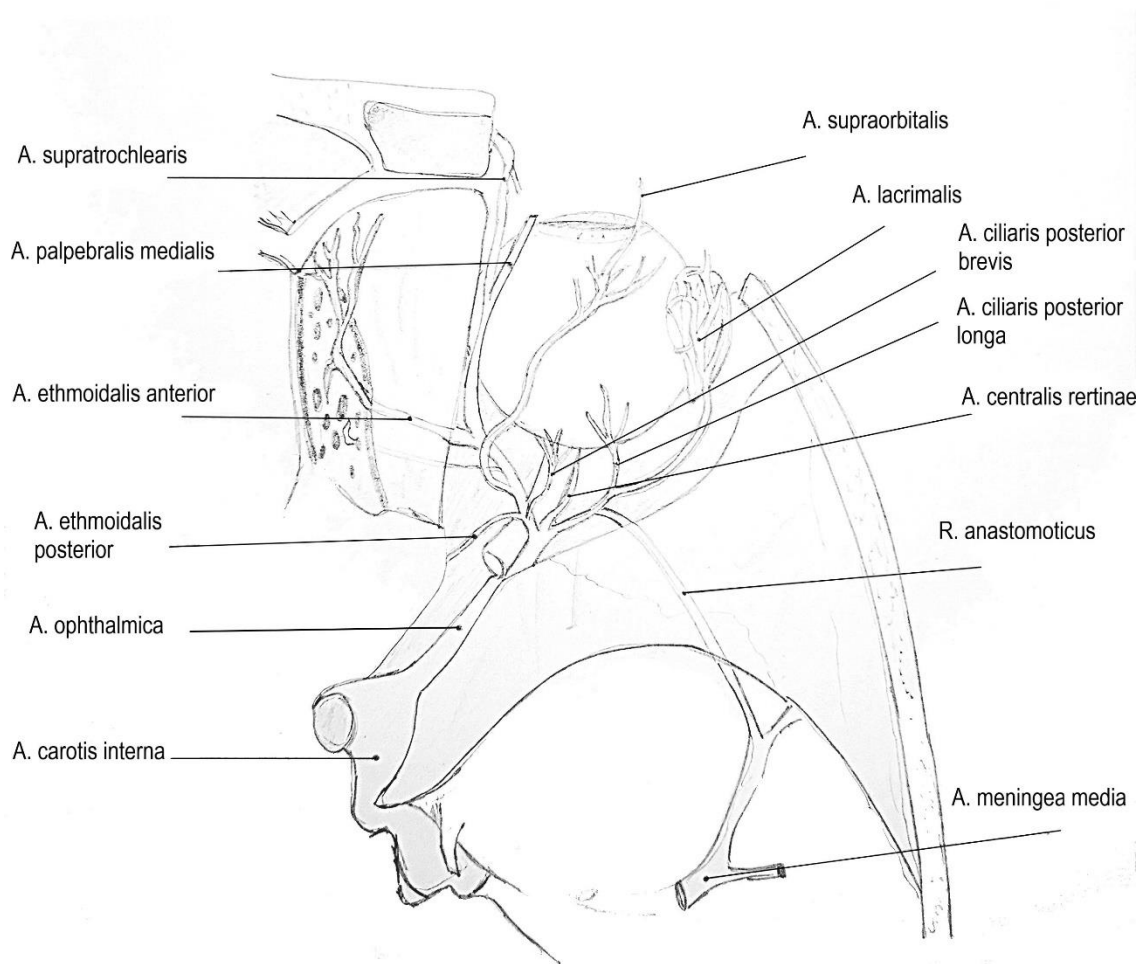


Abbildung 1: eigene Darstellung der A. ophthalmica in Anlehnung an [5].

Einer der wichtigsten Äste der okulären Anteilen ist die A. centralis Retinae mit einem Durchmesser von ca. 160 µm [6]. Sie tritt in den Sehnerv ein und verläuft in diesem bis zum Sehnervenkopf, wo sie sich in zwei Hauptstämme aufteilt, aus denen die temporalen Gefäßbögen und weitere nasal gelegene Arterien entspringen und sich in weitere Äste verzweigen. Die Verzweigung und der Verlauf sind interindividuell sehr unterschiedlich. Die retinalen Arterien versorgen die inneren Schichten der Netzhaut mit Sauerstoff und Nährstoffen. Daher führt ein Verschluss der zentralen Arterie zu einer starken Sehbehinderung [7]. Weitere Äste der okulären Anteilen der Arteria ophthalmica sind die Arteriae ciliares posteriores und die Rami muscularis, die die Augenmuskeln versorgen. Die Ziliararterien bestehen aus kurzen und langen Anteilen. Die Kürzeren verlassen die A. ophthalmica an ihrer Kreuzungsstelle mit dem Sehnerv und treten durch die Sklera ein, um den hinteren Teil der Chorioidea und den Sehnervenkopf zu versorgen.

Die langen Äste durchdringen die Sklera mit geringem Abstand zum Sehnerv und ziehen dann zwischen Sklera und Chorioidea zum Ziliarmuskel, wo sie am Rand der Papille den Circulus arteriosus iridis major und – minor bilden. Daneben gibt es die Aa. Ciliares anteriores. Diese zweigen von Gefäßen den Augenmuskeln ab und bilden Anastomosen mit den hinteren Ziliargefäßen [8].

Die venöse Anatomie der Orbita zeigt eine beträchtliche Variabilität. Es werden zwei Systeme unterschieden: das obere orbitale Venensystem und das untere orbitale Venensystem. Die Hauptvene des oberen orbitalen Venensystem ist die V. ophthalmica superior, die aus der Verbindung zweier extraorbitaler Venen, der Vena supraorbitales und der Vena angularis, entsteht. In sie münden viele Venen aus dem Orbita, dem Bulbus sowie der Tränendrüse [9]. Im unteren orbitalen Venensystem wird die V. ophthalmica inferior als Hauptvene angesehen. Sie entsteht als venöser Plexus zwischen dem M. rectus inferior und dem Sehnerv und sie ist sehr kleinkalibrig. Normalerweise fließt sie in die V. ophthalmica superior, kann aber auch direkt in den Sinus cavernosus abfließen. Ihre Zuflüsse erhält sie von dem Musculus rectus inferior, dem Tränensack und den Augenlidern. Über die medialen und lateralen Kollateralvenen besteht eine gute Kommunikation zwischen den beiden Venensystemen [9]. Eine weitere wichtige Vene von klinischer Bedeutung ist die Vena centralis retinae. Sie wird aus mehreren kleinen Venenbündeln an der Sehnervenpapille gebildet. Sie tritt in den Nervus opticus ein und verlässt diesen kurz danach wieder. Schließlich fließt sie in die V. ophthalmica superior oder in den Sinus cavernosus ab. Der venöse Abfluss des Auges endet zusammen mit den Venen des Gehirns und der Hirnhäute im duralen Sinus. Der letzte Abschnitt der Kopfvenendrainage ist die paarig angelegte V. jugularis interna [10].

2.2 Beschreibung der retinalen Gefäßstruktur

Die Netzhaut lässt sich in mehrere Schichten unterteilen. Außen trennt das retinale Pigmentepithel die neurosensorische Netzhaut von der Aderhaut (Chorioidea), und innen trennt die Membrana limitans interna die Netzhaut vom Glaskörper [5].

Die Netzhaut ist die Struktur des Auges, in der physikalische Reize in Form von Licht in elektrische Reize umgewandelt werden. Sie teilt Entwicklungsstadien mit dem menschlichen Gehirn und stellt eine Ausstülpung des Diencephalon dar [5]. Die retinalen Gefäße sind hierdurch den zerebralen Gefäßen histologisch sehr ähnlich [11].

Die Blutversorgung der Netzhaut erfolgt über zwei Mechanismen. Einerseits werden die äußeren Anteile samt Pigmentepithel und Photorezeptoren durch Diffusion aus den Aderhautgefäßen, die Ihre Blutversorgung über die Äste der Arteriae ciliares breves erhalten, versorgt. Andererseits werden die inneren neuronalen Anteile über die Aufzweigungen der A. centralis retinae aus der A. ophthalmica versorgt [12].

Hierbei besteht eine Blut-Retina-Schranke, die in eine äußere und innere Schranke unterteilt wird. Die äußere Blut-Retina-Schranke entsteht durch die Zonulae occludentes benachbarter retinaler Pigmentepithelzellen. Diese ermöglichen den Transport von Nährstoffen von der Aderhaut zur Netzhaut. Die innere Blut-Retina-Schranke hingegen entsteht durch die Zonulae occludentes der Endothelzellen der retinalen Gefäße. Dadurch können kleine Moleküle aus den Netzhautgefäßen in die Netzhaut diffundieren [13].

Somit verhindert die Blut-Retina-Schranke als semipermeable Membran je nach Größe und anderen Eigenschaften die Diffusion von Molekülen aus dem Kreislauf in die Netzhautschichten. Sie ermöglicht den Neuronen der Netzhaut in einem geschützten Milieu zu arbeiten, indem sie den Flüssigkeitsstrom zwischen Aderhaut und Netzhaut reguliert [14].

2.3 Darstellungsmöglichkeiten der retinalen Gefäße

Die Entwicklung der Fundusfotografie und der Netzhaut-Bildanalysetechniken hat es ermöglicht, die retinalen Gefäßstruktur qualitativ zu beurteilen, sowie zu quantifizieren und deren Kaliber zu vermessen. Dazu stehen verschiedene Methoden zur Darstellung der retinalen Gefäße zur Verfügung. Die Funduskopie wurde bereits 1850 von Hermann von Helmholtz entwickelt. Sie ermöglicht die Aderhaut, Netzhaut und den Sehnerven in-vivo zu betrachten. Um Befunde am Augenhintergrund festzuhalten, wurde die Fundusfotografie entwickelt, deren Geschichte bis in das Jahr 1901 zurückgeht. Zu dieser Zeit war sie jedoch aufgrund ihrer schlechten und aufwendigen Technik nicht weit verbreitet. Erst die von H. Littmann und der Firma Carl Zeiss im Jahr 1955 entwickelte Funduskamera führte zur weltweiten Einsetzung der Fundusfotografie. Das Prinzip einer Funduskamera ähnelt dem eines indirekten Ophthalmoskops. Dies erfordert zwei Lichtquellen: die erste dient der Betrachtung bzw. Fokussierung und die zweite ist die Blitzeinrichtung für die Fotografie. Während anfangs vor allem Bildausschnitte des hinteren Pols oder des Sehnervens aufgenommen wurden, stehen inzwischen Weitwinkelaufnahme bis äquatorial zur Verfügung und optische Systeme zur Bildgebung mit spielender (nicht mydriatischer) Pupille. Diese Entwicklungen haben zu Fortschritten in der Dokumentation und Verlaufskontrollen von Netzhauterkrankungen beigetragen [15].

Zusätzlich kann die Fluoreszenzangiographie zur Beurteilung der Gefäßperfusion am Augenhintergrund eingesetzt werden. Bei dieser Untersuchung wird die Netzhaut in mehreren Phasen untersucht, wobei die Anflutung und die Verteilung eines intravenös applizierten fluoreszierenden Farbstoffes beobachtet wird. Auf diese Weise können Informationen über die Durchblutungssituation und mögliche Störungen der inneren und äußeren Blut-Retina-Schranke gewonnen werden.

Diese Methode wird seit Mitte der 1960er Jahre routinemäßig angewendet. Jedoch wird dieses Verfahren aufgrund des invasiven Charakters und möglicher Nebenwirkungen der Farbstoffinjektion wie zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen und Schwindel, sowie in seltenen Fällen eine allergische Reaktion zunehmend durch andere Untersuchungen wie die optische Kohärenztomographie ersetzt [15].

Die OCT gilt als nicht invasive, kontaktlose Untersuchung. Dabei werden die Schichten der Netzhaut wie in einem histologischen Schnitt dargestellt, so dass diese Untersuchung eine genauere Analyse verschiedener Pathologien ermöglicht. Dazu gehören beispielsweise

Netzhaut- oder Pigmentepithelabhebungen, Neovaskularisationsprozesse und andere intraretinale Veränderungen wie Ödeme [16].

Die OCT wird hauptsächlich zur Diagnostik und Verlaufskontrollen von Makulaveränderungen sowie zur Glaukomdiagnostik eingesetzt. In den letzten Jahren wird diese Methode aber auch vermehrt zur Darstellung des vorderen Augenabschnittes und zur Diagnostik des Vorliegens eines Winkelblocks oder zur Hornhautanalyse eingesetzt [17].

Ein weiteres Verfahren zur Untersuchung der retinalen Gefäße ist die OCT-Angiografie. Sie ist eine Weiterentwicklung der OCT und erlaubt eine dreidimensionale Analyse der retinalen Gefäßstruktur. Die Untersuchung erfolgt ohne Pupillenerweiterung oder Farbstoffinjektion. Hierbei werden nur perfundierte Gefäße sichtbar gemacht und in verschiedenen Schichten der Netzhaut dargestellt [18].

2.4 Hypertensive Retinopathie

Im Allgemeinen spricht man von Bluthochdruck ab Werten, bei denen der Nutzen einer Behandlung die Risiken einer Behandlung überwiegt. Dies ist ab einem systolischen Blutdruck von >140 mmHg und einem diastolischen Blutdruck von >90 mmHg bei einer Einzelmessung der Fall. Die definierten Werte sind das Ergebnis mehrerer randomisierter kontrollierter Studien. Die Einteilung der Hypertonie basiert auf der Höhe Messwerte und umfasst 3 Grade [19].

Eine der Gefahren der arteriellen Hypertonie besteht darin, dass die Erkrankung im Anfangsstadium häufig asymptomatisch verläuft und daher oft unentdeckt bleibt. Daher weisen die meisten Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose manifeste Organschäden in verschiedenen Organsystemen auf. Veränderungen der retinalen Gefäße sind oft schon bei der Erstdiagnose erkennbar und sie können sowohl bei chronisch erhöhtem Blutdruck als auch bei akut erhöhtem Blutdruck auftreten. Diese Veränderungen werden als hypertensive Retinopathie bezeichnet und sind unter anderem durch typische retinale Gefäßveränderungen gekennzeichnet [20].

Langfristig erhöhter Blutdruck führt zu Gefäßspasmen, wodurch Flüssigkeit aus den Blutgefäßen der Netzhaut austritt. Die daraus resultierenden Zeichen lassen sich mit der Funduskopie oder Fundusfotografie gut darstellen.

Zu diesen Zeichen gehören generalisierte und fokale arterielle Verengungen, arteriovenösen Kreuzungszeichen, punkt- und flammenartige Blutungen, Cotton-Wool-Herde und Schwellung des Sehnervenkopfes.

Die Entwicklung der hypertensiven Retinopathie durchläuft bei chronisch erhöhtem Blutdruck mehrere Stadien, die sich in verschiedenen Klassifikationssystemen widerspiegeln. In der Frühphase kommt es zu einer arteriellen Verengung, um den Blutdruck im nachgeschalteten Kapillarbett zu regulieren [20, 21].

Bei Persistenz der arteriellen Hypertonie, kommt es zur Verdickung der Gefäßintima mit Hyperplasie der Media und hyaliner Degeneration mit Sklerosierung der Gefäße. In diesem Sklerosierungsstadium geht die Elastizität der Gefäße verloren, was sich in generalisierten und fokalen Verengungen, arteriovenösen Kreuzungszeichen, und Änderung des retinalen Lichtreflexes (sogenannte Kupferdrahtarterien) äußert [21].

Im weiteren Verlauf geht die Erkrankung in das exsudative Stadium mit einer Störung der Funktion der Blut-Retina-Schranke über. Dies führt zum Austritt von Flüssigkeit und Blut aus den Blutgefäßen und damit zur Netzhautischämie. Dieses Stadium ist durch Mikroaneurysmen, Blutungen, Exsudate und Cotton-Wool-Herde in der Funduskopie gekennzeichnet [22].

Die prognostische Bedeutung der hypertensiven Retinopathie mittels Funduskopie wurde trotz der Schwierigkeit reproduzierbarer Ergebnisse in zahlreichen Studien nachgewiesen und dokumentiert. Deshalb können Patienten mit fortgeschrittener arterieller Hypertonie von einer ophthalmologischen Beratung zur Abklärung und Einstufung der hypertensiven Retinopathie profitieren [19].

2.5 Klassifikationssysteme des Fundus hypertonicus

In der Vergangenheit wurden verschiedene Klassifikationen zur Einteilung der hypertensiven Retinopathie entwickelt. Hierbei gilt Marcus Gunn schon seit dem 19. Jahrhundert als Erstbeschreiber von Gefäßpathologien am Augenhintergrund bei Patienten mit Hypertonie und renaler Erkrankungen, insbesondere von Veränderungen von arteriovenösen Kreuzungen. Nach ihm ist auch das Gunn-Zeichen (arteriovenöses Kreuzungszeichen) benannt [22].

Im Jahr 1939 beschrieb die amerikanische Arbeitsgruppe von Keith, Wagener und Barker, eine weit verbreitete Einteilung der hypertensiven Retinopathie. Diese Klassifikation umfasst vier Grade der Retinopathie [22, 23].

Grad der Retinopathie	Befunde der Funduskopie
Grad I	leichte oder mäßige Verengung der Netzhautarteriolen, mit einem arteriovenösen Verhältnis $\geq 1: 2$
Grad II	mäßige bis schwere Verengung der Netzhautarteriolen (fokal oder generalisiert), mit einem arteriovenösen Verhältnis $<1: 2$ oder arteriovenöser Einkerbung
Grad III	bilaterale weiche Exsudate oder flammenförmige Blutungen
Grad IV	bilaterales Papillenödem

Tabelle 1: die Klassifizierung der hypertensiven Retinopathie nach Keith, Wagener und Barker. Eigene Darstellung in Anlehnung an [24].

Keith, Wagener und Barker beschrieben zudem die Abhängigkeit der Mortalität vom Grad der Retinopathie. Aufgrund der damals begrenzten Behandlungsmöglichkeiten der arteriellen Hypertonie verstarben ca. 65% der Patienten mit Retinopathie Grad III und mehr als 90% der Patienten mit Grad IV nach einem Jahr [25].

Die Einführung wirksamer antihypertensiver Medikamente hat die Prognose von Patienten mit hypertensiver Retinopathie Grad III und IV deutlich verbessert, so dass diese Einteilung nach KWB möglicherweise zu unspezifisch geworden ist [25].

Weitere Kritikpunkte an diesem System sind z.B. die schwierige Unterscheidung zwischen Stadium I und II. Außerdem hat sich gezeigt, dass die frühen Stadien der hypertensiven Retinopathie schlecht mit dem Schweregrad der systemischen Hypertonie korrelieren [26].

Daher führen Wong & Mitchell im Jahr 2004 eine dreistufige Einteilung der Pathologien anhand von erkennbaren Veränderungen des retinalen Gefäßsystems ein (mild, moderat und maligne). Dabei wurden Grad I und Grad II des alten Klassifikationssystems von KWB zu einem Stadium zusammengefasst [27].

Grad der Retinopathie	Beschreibung	Systemische Assoziationen	Empfehlung
mild	Fokale und generalisierte arterielle Verengung, arteriovenöses Kreuzungszeichen, Kupferdrahtarterien	Schwache Assoziationen mit Schlaganfall, koronare Herzkrankheit und Herz-Kreislauf Mortalität	Routine Überwachung von kardiovaskulärem Risiko
Moderat	Leichte plus einer der folgenden Zeichen: Netzhautblutung, Mikroaneurysmen, Cotton-Wool-Herde, harte Exsudate	Starker Zusammenhang mit Schlaganfall, kongestive Herzinsuffizienz, renal Dysfunktion und Herz-Kreislauf Mortalität	Genauere Überwachung von vaskulärem Risiko und Ausschluss anderer Risikofaktoren. mögliche Indikation für Hypertonie-Behandlung
maligne	mittelschwere Retinopathie plus Stauungspapille und Makulaödem	Verbunden mit hohem Sterblichkeitsrisiko	Dringende antihypertensive Behandlung. Überwachung von anderen Systemen (z.B. Niere, Herz-Kreislauf und Gehirn) auf Anzeichen von Endorganschäden [28].

Tabelle 2: Klassifizierung der hypertensiven Retinopathie und das klinische Management von systemischen Hypertonien. Eigene Darstellung in Anlehnung an [20].

Eine weitere weitverbreitete Klassifikation in Anlehnung an Keith, Wagener und Barker ist die zweistufige Einteilung der „World Health Organisation“. Dabei wird zwischen Stadien früherer Netzhautveränderungen (Fundus hypertonicus), entsprechend den Stadien I und II nach KWB, und späteren Netzhautveränderungen (Fundus hypertonicus malignus), entsprechend den Stadien III und IV nach KWB, unterschieden. Diese Klassifikation wurde zur Abschätzung der Prognose verwendet. Dabei liegt die 5-Jahres-Überlebensrate von nicht behandelten Patienten mit Fundus hypertonicus über 80%, während die Überlebensrate von Patienten mit Fundus hypertonicus malignus unter 5% liegt [29].

Im Gegensatz dazu unterschied Neubauer in seiner Einteilung, die auf älteren Klassifikationssystemen basiert, zwischen der hypertensiven und der arteriosklerotischen Netzhautveränderungen [29].

Der klinische Einsatz der Funduskopie und die Einteilung der hypertensiven Retinopathie sind schwierig. Zum einen können die Zeichen der hypertensiven Retinopathie auch bei anderen Erkrankungen auftreten, zum anderen ist die Funduskopie untersucherabhängig und damit in ihrer Zuverlässigkeit eingeschränkt. Außerdem finden sich Zeichen der hypertensiven Retinopathie auch bei gesunden Erwachsenen [22].

Aufgrund von Zweifeln an der Vorhersagbarkeit der milden hypertensiven Retinopathie als spezifische Endorganschädigung wird die Funduskopie in den aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Hypertonie und der europäischen Gesellschaft für Kardiologie von 2018 vor allem für die hypertensive Patienten Grad II /III und solche mit Diabetes zur Detektion von Retinopathien empfohlen [19]. Auch die britische Gesellschaft für Hypertonie empfiehlt die Funduskopie zur Beurteilung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Endorganschäden bei hypertensiven Patienten [27].

2.6 Zusammenhänge von Fundus hypertonicus mit kardiovaskulären Parametern

In diesem Abschnitt wurde eine Literaturrecherche in Pubmed mit Schlüsselwörtern wie metabolic syndrome, hypertensive retinopathy, risk factors, association, BMI durchgeführt. Darunter befanden sich viele Publikationen, die sich vor allem mit dem Zusammenhang zwischen verschiedenen Risikofaktoren und für unsere Arbeit nicht relevanten retinalen Veränderungen wie Gefäßkaliber und diabetischer Retinopathie befassten. Einige konzentrierten sich jedoch hauptsächlich auf die hypertensive Retinopathie und die Retinopathie im Allgemeinen.

Eine Kohortenstudie an chinesischen Bluthochdruckpatienten in Peking beschrieb Risikofaktoren im Zusammenhang mit der hypertensiven Retinopathie. Dazu wurden die Daten von 228 hypertensiven Patienten aus dem Beijing Friendship Hospital ausgewertet. Eine Retinopathie anhand der Netzhautfotografie lag bei 112 Patienten vor, von denen hatten 40 Patienten das Stadium I, 33 das Stadium II, 23 das Stadium III und 16 waren im Stadium IV gemäß der KWB-Klassifikation. Arterielle Hypertonie, Rauchgewohnheiten, familiäre Hypertonie, der Plasmaspiegel von Endothelin-1 sowie systolische und diastolische Blutdruckwerte waren bei den Patienten mit einer Retinopathie im Vergleich zu den Patienten

ohne Retinopathie signifikant erhöht ($P < 0,05$). Für andere Risikofaktoren wie Alter ($P = 0,92$), Geschlecht ($P = 0,37$) oder BMI ($P = 0,93$) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden. Ebenso gab es keine Unterschiede bezüglich Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride, sowie Apolipoprotein A/B. Logistische Regressionsmodelle zeigten, dass die Hypertonie-Dauer ($P < 0,001$; 95%-KI: 0,96-0,99) und der ET-1-Spiegel ($P < 0,001$; 95%-KI: 1,14-1,28) signifikant mit einer hypertensiven Retinopathie assoziiert waren [30].

Die Prävalenz und die Risikofaktoren der Retinopathie bei ambulanten hypertensiven Patienten wurden in einer weiteren Studie an insgesamt 655 hypertensiven Patienten der Ambulanz für Innere Medizin der medizinischen Fakultät in Istanbul untersucht. Bei allen Patienten wurde eine Netzhautuntersuchung durchgeführt. Hierbei wurden die Befunde nach der Keith-Wagener-Barker-Klassifikation erhoben. Weitere Parameter wie Alter, Geschlecht, Dauer der Hypertonie, Antihypertensiva, Rauchgewohnheiten, Komorbiditäten, sowie Body-Mass-Index wurden berücksichtigt.

Mögliche Risikofaktoren wurden mittels logistischer Regressionsanalysen untersucht. In dieser Studienpopulation betrug die Inzidenz der retinalen Gefäßveränderungen 66,3 % ($n = 434$). Davon wurden 33,6% ($n = 199$) als Grad 1 und 32,7% ($n = 235$) Grad 2 klassifiziert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 57 Jahre und es war bei Patienten mit Retinopathie signifikant höher als bei Patienten ohne Retinopathie ($P = 0,048$). Ebenfalls war die Dauer der Hypertonie bei den Patienten mit Retinopathie signifikant länger ($P = 0,035$).

Andere Parameter wie Geschlecht, diastolischer Blutdruck, Glucose, Triglyzeride, HDL-/ LDL-Cholesterin, HBA1C, BMI und Proteinurie waren nicht signifikant mit der Retinopathie assoziiert. In der Risikoanalyse für Retinopathie war ein höherer systolischer Blutdruck mit einem 2,3-fach erhöhten Risiko assoziiert (95% KI: 1,19-4,49) [31].

Die ARIC-Studie untersuchte bevölkerungsbasiert die Beziehung zwischen metabolischem Syndrom (definiert gemäß dem dritten Bericht des National Cholesterol Education Programm Adult Treatment Panel) und der mikrovaskulären Netzhautanomalien bei Männern und Frauen mittleren Alters. Zu diesem Zweck wurden zwischen 1993 und 1995 Netzhautaufnahmen von 12887 Personen gemacht. Schließlich wurden 11265 Personen mit einem Durchschnittsalter von 59.8 ± 5.6 Jahren in die Statistik aufgenommen.

Nach Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Rasse, Bildung, Zigarettenrauchen und Alkoholkonsum hatten Teilnehmer mit metabolischem Syndrom häufiger eine Retinopathie (z. B. Mikroaneurysmen, Netzhautblutungen und weiche Exsudate) (Odds Ratio von 1,68; 95%

KI: 1,45-1,96), arteriovenöse Kreuzung, fokale und generalisierte arterielle Verengung sowie venöse Dilatation als Teilnehmer ohne das Syndrom. Hierbei nahm die Anzahl der mikrovaskulären Netzhautveränderungen mit der Anzahl der Syndromkomponenten zu. Die Prävalenz der Retinopathie in der Allgemeinbevölkerung stieg von 5,3% (keine Komponente) auf 14,4% (fünf Komponenten). Auch bei Teilnehmern ohne Diabetes oder Bluthochdruck stieg die Prävalenz von 4,6% (keine Komponente) auf 10,4% (fünf Komponenten) [32].

Ähnliches Ergebnis wurde in einer Querschnittsstudie mit 353 Patienten jüngeren und mittleren Alters in einer ambulanten Hypertonieklinik beobachtet. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkung des metabolischen Syndroms auf die Netzhaut als Marker für präklinische Herz- und Nierenschäden zu analysieren. Die Patienten wurden einer echokardiographischen Untersuchung, einer Bestimmung der Mikroalbuminurie und einer nicht mydriatischen Fundusfotografie unterzogen. Zu Studienbeginn hatten 37% der Probanden die Diagnose eines metabolischen Syndroms (Hypertonie plus mindestens zwei der folgenden Kriterien: gestörter Glukosestoffwechsel, Dyslipoproteinämie, abdomineller Adipositas) und die Prävalenz von hypertensiven Retinopathie betrug 62,9%.

Die Analyse zeigte, dass nach Anpassung für Alter, Geschlecht, 24-Stunden-Blutdruckmessung, Dauer der Hypertonie und vorheriger blutdrucksenkender Therapie, die Prävalenz der hypertensiven Retinopathie bei den Patienten mit metabolischem Syndrom höher war (87,7% gegenüber 48,4%; OR = 1,99, 95%-KI: 1,13–5,52; P = 0,01) [33].

Eine Querschnittsstudie aus dem Jahr 2016 fand einen Zusammenhang zwischen Zeichen der hypertensiven Retinopathie und dem Vorhandensein von Zeichen kardialen Remodeling bei hypertensiven Patienten. Insgesamt wurden 500 Patienten mit arterieller Hypertonie in der Studie eingeschlossen und auf das Vorhandensein von Endorganschäden untersucht. Davon wurde bei 324 Patienten eine hypertensive Retinopathie diagnostiziert. Darunter waren 90 Patienten von einer schweren hypertensiven Retinopathie Grad III/IV betroffen.

Die Analyse zeigte eine Häufigkeit von Zeichen hypertensiven kardialen Schäden in der Echokardiographie wie linksventrikuläre Hypertrophie, linke Vorhofvergrößerung und reduzierte Ejektionsfraktion der linken Herzkammer vor allem bei den Patienten mit schwerer hypertensiven Retinopathie Grad III und IV. Hingegen war das kardiale Remodeling seltener bei Patienten mit hypertensiver Retinopathie Grad I/II zu finden bzw. fehlte es bei Patienten ohne hypertensive Retinopathie [34].

Der Zusammenhang zwischen retinalem Gefäßdurchmesser und kardiovaskulären Risikofaktoren wurde in der sogenannten Tromsø Studie in Norwegen beschrieben. Dazu

wurden in dieser bevölkerungsbasierten Querschnittsstudie 6353 Teilnehmer im Alter von 38 bis 87 Jahren rekrutiert. Neben Augenuntersuchungen wurden Daten zu kardiovaskulären Risikofaktoren wie Blutdruck, BMI, HDL und LDL -Cholesterin, HbA1c und Rauchen erhoben. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen fanden sich Assoziation zwischen Alter, Blutdruck, Rauchen, HbAc1 und Veränderung des Kalibers der retinalen Gefäße gefunden, wobei der Blutdruck den stärksten Einfluss auf das arterielle Kaliber hatte. Der Zusammenhang mit dem HDL-Cholesterin wurde nur bei Männern beobachtet.

Dagegen war das venöse Kaliber geschlechtsunabhängig mit Alter, Blutdruck, BMI, HDL- und LDL-Cholesterin und Rauchen assoziiert. Allerdings waren die Auswirkungen von BMI und HDL-Cholesterin bei Männern ausgeprägter als bei Frauen. Unter den Risikofaktoren hatte das Rauchen die stärkste Auswirkung auf das venöse Kaliber [35].

Eine große bevölkerungsbasierte Querschnittsstudie aus Singapur (Singapore-Malay-Eye-Study) untersuchte ebenfalls den Zusammenhang zwischen retinalem Gefäßdurchmesser und kardiovaskulären Risikofaktoren in einer asiatischen Population. Der retinale Gefäßdurchmesser von 3280 Teilnehmern wurde nach standardisiertem Protokoll gemessen. Ein kleineres arterielles Kaliber war mit höherem Blutdruck und männlichem Geschlecht assoziiert. Eine Erweiterung des venösen Kalibers war hingegen mit einem jüngeren Alter, aktuellen Rauchgewohnheiten, einem höheren BMI, erhöhten HbAc1-Wert und niedrigeren HDL-Cholesterol-Spiegel verbunden. Außerdem war die Assoziation von arterieller Verengung mit dem Blutdruck bei den jüngeren männlichen Probanden stärker ausgeprägt [36].

2.7 Fundus hypertonicus als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität

Bluthochdruck ist ein Hauptrisikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und eine der häufigsten Todesursachen weltweit [27].

Veränderungen der Mikrozirkulation sind häufig mit Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen assoziiert. Dabei zeigen die Gefäßveränderungen der retinalen Zirkulation eine Variabilität in Bezug auf Veränderungen des systemischen Blutdrucks.

Im Rahmen der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities) wurde eine populationsbasierte Kohortenstudie zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit insgesamt 4000 Personen im Alter von 45 bis 64 Jahren durchgeführt, die in vier Regionen der Vereinigten Staaten rekrutiert wurden. Hier wurde eine Netzhautfotografie als Teil der Untersuchung

hinzugefügt, um das Vorhandensein und den Schweregrad von retinalen hypertensiven mikrovaskulären Veränderungen zu beurteilen [37].

Personen mit Netzhautblutungen, Mikroaneurysmen und Cotton-Wool-Herden entwickelten nach Kontrolle vorbestehender Risikofaktoren doppelt so häufig eine Herzinsuffizienz wie Personen ohne Retinopathie (RR= 1,96; 95%-KI= 1,52–2,56).

Im Gegensatz dazu hatten Personen mit niedrigem Risiko (ohne vorbestehende Herzkrankheit, Diabetes oder Bluthochdruck) aber mit Anzeichen einer hypertensiven Retinopathie ein dreifach erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienzereignisse (RR= 2,98; 95%-KI= 1,50–5,92) [38].

Eine weitere Studie von Varghese untersuchte bei 500 Probanden mit Hypertonie das Vorhandensein von retinalen Gefäßschäden und deren Bedeutung für das kardiale Remodeling. Diese als Spätkomplikationen eines Herzinfarktes angesehenen Zeichen wie Fibrose, Hypertrophie und Dilatation finden sich in der Elektrokardiographie und Echokardiographie bei Patienten mit fortgeschrittener hypertensiver Retinopathie Grad III/IV häufiger als bei Patienten ohne retinalen Gefäßschäden [34].

Im Rahmen der epidemiologischen Follow-up-Studie des „National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES I) wurden in den Jahren 1971 bis 1975 insgesamt 5500 Personen im Alter von 25 bis 74 Jahren mittels standardisierter Ophthalmoskopie auf das Vorliegen einer hypertensiven Retinopathie untersucht. Bis 1992 wurden Nachuntersuchungen und Befragungen durchgeführt. Ziel war es, die Assoziation zu kardiovaskulären Erkrankungen zu analysieren. Sterbefälle mit der Primärdiagnose eines ischämischen Schlaganfalls oder einer koronaren Herzkrankheit wurden identifiziert. Die Teilnehmer mit hypertensiver Retinopathie waren älter (61 ± 11 gegenüber 47 ± 15) und eher männlich (54% gegenüber 62%). Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Rasse/ethnische Zugehörigkeit, Body-Mass-Index, Zigarettenrauchen, systolischen Blutdruck, Cholesterin und Diabetes mellitus hatten Patienten mit hypertensiver Retinopathie ein relatives Risiko von 1,2 (95%-KI= 1,0-1,3) für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung und von 1,2 (95%-KI= 0,9-1,5) für einen ischämischen Schlaganfall [39].

2.7.1 Schlaganfall

Die Netzhaut teilt viele Eigenschaften mit dem Gehirn, einschließlich ihres embryologischen Ursprungs, und bietet daher ein Fenster zur Beurteilung der mikrovaskulären Gesundheit des Gehirns [40].

Die Rolle der arteriellen Hypertonie in der Ätiologie und Entwicklung des Schlaganfalls wurde bereits in zahlreichen Studien untersucht und nachgewiesen. Dennoch bleibt es schwierig, das Schlaganfallrisiko allein anhand des Blutdrucks abzuschätzen. Daher ist es wichtig, bei Risikopersonen auch andere Risikofaktoren zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang sind Hinweise auf eine hypertensive Retinopathie in der Fundusuntersuchung von großer Bedeutung für die Beurteilung von Endorganschäden durch systemische Hypertonie [41].

Dieser Zusammenhang wurde in einer auf der ARIC-Studie basierenden populationsbasierten Studie näher untersucht. Ziel war es, die Vorhersagekraft der hypertensiven Retinopathie für das Schlaganfallrisiko bei Menschen mit kontrolliertem und unkontrolliertem Bluthochdruck zu untersuchen. Insgesamt wurden 2907 Probanden ohne Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Diabetes in der Vorgeschichte rekrutiert und über einen Zeitraum von 13 Jahren hinsichtlich der Inzidenz ischämischer Schlaganfälle untersucht.

Der Schweregrad der hypertensiven Retinopathie wurde anhand von Netzhautfotografien als „keine“, „mild“, „moderat“ und „schwer“ definiert. Unter den Probanden waren die häufigsten Anzeichen einer hypertensiven Retinopathie (mit Ausnahme einer generalisierten Verengung der Arteriolen) eine Verengung der fokalen Arteriolen (22,3%), ein arteriovenöses Kreuzungsphänomen (17,5%) und andere Anzeichen einer Retinopathie (5,1%), einschließlich Mikroaneurysmen, weiche Exsudate, Blot-Blutungen und flammenförmige Blutungen. Insgesamt hatten 1406 Probanden keine, 1354 (46,6%) eine milde, 146 (5,0%) eine moderate und 1 Proband eine schwere hypertensive Retinopathie. Bis zum Ende der Beobachtungszeit traten 165 Schlaganfälle auf. Die Inzidenz von Schlaganfallereignissen für die Gesamtbevölkerung betrug 0,436 (95-KI= 0,42-0,45) pro 100 Personenjahre, 0,322 (95%-KI= 0,31-0,34) pro 100 Personenjahre für die Gruppe ohne Retinopathie und 0,493 (95%-KI= 0,47-0,52) pro 100 Personenjahre und 1,073 (95%-KI= 0,90-1,27) pro 100 Personenjahre für die Gruppe mit milder bzw. moderater hypertensiver Retinopathie [41].

Eine ähnliche Assoziation wurde in einer bevölkerungsbasierten Querschnittsstudie (der sogenannte Cardiovascular Health Study) gefunden. Das primäre Ziel dieser Studie war es, Faktoren zu identifizieren, die mit der Entstehung und dem Fortschreiten von koronarer Herzkrankheit und Schlaganfall assoziiert sind. 2050 Männer und Frauen im Alter von 69 bis 97 Jahren ohne Diabetes erhielten eine Netzhautfotografie und eine standardisierte Beurteilung der mikrovaskulären Eigenschaften der Netzhaut, einschließlich Retinopathie (z. B. Mikroaneurysmen, Netzhautblutungen), fokaler arterieller Verengung und arteriovenöser Einkerbung. Weitere Risikofaktoren wurden aus klinischen Untersuchungen und Laboruntersuchungen abgeleitet.

Nach Berücksichtigung von Hypertonie und anderen Risikofaktoren hatten Personen mit Anzeichen einer Retinopathie (Netzhautblutungen, Mikroaneurysmen und Cotton-Wool-Herde) ein doppelt so hohes Risiko für einen Schlaganfall in der Anamnese wie Personen ohne solche Anzeichen (OR= 2,0; 95%-KI= 1,1-3,6) [42].

In einer Fall-Kontroll-Studie aus Singapur wurde den Zusammenhang zwischen mikrovaskulären Merkmalen und ischämischem Schlaganfall untersucht. Zu diesem Zweck wurden 557 akute Schlaganfallpatienten aus einem tertiären Krankenhaus sowie ihre nach 10-jährigen Altersdekaden, Geschlecht und Rasse abgeglichen Kontrollen aus dem Programm für Epidemiologie von Augenerkrankungen in Singapur rekrutiert. Die retinalen Gefäßparameter wurden anhand von Fundusaufnahmen mithilfe eines Computerprogramms gemessen. Unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Risikofaktoren zeigten die Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vermehrte arterielle Verengung und eine Zunahme der arteriellen und venösen Schlingelung [40].

Eine weitere Studie aus Singapur untersuchte prospektiv den Zusammenhang zwischen retinalen mikrovaskulären Veränderungen und rezidivierenden zerebrovaskulären Ereignissen nach akutem ischämischem Schlaganfall in einer Kohorte von 652 akuten Schlaganfallpatienten. Es zeigte sich bei Patienten mit arteriovenösen Kreuzungszeichen und fokaler arteriellen Verengungen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein rezidivierendes zerebrovaskuläres Ereignis im Vergleich zu Patienten ohne diese Pathologien [43].

Verschiedene Manifestationen der hypertensiven Retinopathie sind mit bestimmten Schlaganfallsubtypen assoziiert. Dies konnte in einer multizentrischen Studie mit 1321 akuten Schlaganfallpatienten gezeigt werden. Unter Ihnen wurden 413 der Gesamtfälle nach den modifizierten TOAST-Kriterien (dient der Zuordnung von Ursachen des ischämischen Schlaganfalls und unterscheidet dabei 5 Gruppen) und anhand von MRT-Befunden als lakunär klassifiziert.

Bei Patienten mit lakunärem Schlaganfall wurde im Vergleich zu Patienten mit anderen ischämischen Schlaganfallarten eine Häufung von AV-Kreuzungszeichen, ein vermindertes arterio-venöses Verhältnis (bezogen auf das Lumen) und ein erhöhter arterieller Lichtreflex gefunden [44].

Die Rotterdamer Studie untersuchte auch den Zusammenhang zwischen dem Kaliber der Netzhautgefäße und den zerebralen Ereignissen. Dabei erhöhten größere retinale Venenäquivalente unabhängig von anderen Risikofaktoren das Risiko für hämorrhagische und

ischämische Schlaganfälle. Darüber hinaus erhöhen sowohl arterielle Verengungen als auch venöse Dilatationen das Risiko von antikoagulationsbedingten Blutungen [45].

2.7.2 Myokardinfarkt

In einer prospektiven Kohortenstudie mit 560 hypertensiven Männern mittleren Alters mit Hyperlipidämie wurde untersucht, ob eine hypertensive Retinopathie ein Prädiktor für eine koronare Herzkrankheit (KHK) ist. Die Kohorte nahm an der Coronary Primary Prevention-Studie der Lipid Research Clinic teil. Bei der Basisuntersuchung wurde eine direkte Funduskopie zur Beurteilung von Anzeichen einer hypertensiven Retinopathie durchgeführt. Hier wiesen 65 (11,6%) Teilnehmer Anzeichen einer Retinopathie auf. Die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit wurde anhand von Krankenhausakten, Autopsieberichten und Totenscheinen bestimmt und von einem Gremium maskierter Kardiologen überprüft. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7,8 Jahren wurden 51 KHK-Ereignisse registriert. Davon waren 43 (7,7%) eindeutige Myokardinfarkte. Nach Adjustierung für weitere Risikofaktoren verdoppelte sich das Risiko für bestimmte KHK-Ereignisse bei Vorliegen einer hypertensiven Retinopathie (RR= 2,1; 95%-KI= 1,0-4,2). Für generalisierte oder fokale arterielle Verengung war das Risiko sogar bis zu 3-fach erhöht (RR= 2,9; 95%-K=: 1,3-6,2) [46].

Die Vorhersagekraft von Netzhautveränderungen zur Beurteilung von koronarer Herzkrankheit in der Akutphase bei hypertensiven Patienten wurde in einer Studie aus Indien an insgesamt 72 Patienten mit akuter Angina untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $72,95 \pm 6,51$ Jahre. Die Untersuchungen umfassten unter anderem Funduskopie und Koronarangiographie. Veränderungen der hypertensiven Retinopathie wurden nach der Keith-Wagner-Barker-Klassifikation beurteilt. Insgesamt wiesen 29 Patienten (40,3%) eine koronare Herzerkrankung und 22 Patienten (30,6%) eine Retinopathie auf. Von den Patienten mit koronarer Herzerkrankung (n = 29) hatten 16 Patienten (55,2%) eine koexistierende Retinopathie. Umgekehrt lag nur bei 6 Patienten (14%) eine Retinopathie vor, wenn die Koronarangiographie unauffällig war. Die Analyse dieser Studie ergab somit eine starke Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Retinopathie und einer koronaren Herzerkrankung ($P < 0001$) [47].

Am Lady Reading Hospital in Peshawar wurde von Juni 2016 bis Dezember 2017 eine prospektive Kohortenstudie durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen hypertensiver Retinopathie und STEMI-Komplikationen (ST-Hebungsinfarkt) bei Patienten nach erfolgreicher Thrombolyse zu untersuchen. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer

mindestens 5 Jahre bestehenden Hypertonie in der Anamnese, die sich mit STEMI vorstellten und erfolgreich thrombolysiert wurden. Die hypertensive Retinopathie wurde mittels Funduskopie in keine, mild, moderat und schwer eingeteilt. Primäre und sekundäre Endpunkte umfassten eine Kombination aus Tod, Reinfarkt, Schlaganfall, Rehospitalisierung wegen Linksherzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Arrhythmie, Herzblock und Ventrikelseptumruptur nach 30 Tagen bzw. 4 Monaten.

Insgesamt wurden 118 Patienten mit einem Durchschnittsalter von $54,83 \pm 8,6$ Jahren in die Studie eingeschlossen. Davon waren 49,2% (n = 58) männlich. Die Patienten wurden in folgende Gruppen eingeteilt: keine hypertensive Retinopathie 38,1% (n = 45), milde hypertensive Retinopathie 22,8% (n = 27), moderate 21,1% (n = 25), und schwere hypertensive Retinopathie 17,7% (n = 21).

Primäre Endpunkte nach einem Monat wurden bei 3,7% (n = 1) der Patienten mit milder hypertensiver Retinopathie, 8% (n = 2) der Patienten mit moderater hypertensiver Retinopathie und 19% (n = 4) der Patienten mit schwerer hypertensiver Retinopathie erreicht. In der Gruppe ohne hypertensive Retinopathie wurde nur ein unerwünschtes Ereignis beobachtet.

Sekundäre Endpunkte nach vier Monaten wurden bei 2,2% (n = 1) der Patienten ohne hypertensive Retinopathie, 40,7% (n = 11) in der Gruppe mit milder hypertensiver Retinopathie, 56% (n = 14) in der Gruppe mit moderater hypertensiver Retinopathie und 100% (n = 21) in der Gruppe mit schwerer hypertensiver Retinopathie beobachtet. Das relative Risiko für Gesamtkomplikationen der primären und sekundären Endpunkte war in der Gruppe mit schwerer hypertensiver Retinopathie um den Faktor 3,17 erhöht (P <0,001). Das relative Mortalitätsrisiko war ebenfalls um das 1,75-fache erhöht (P <0,001) [48].

Die retinalen Arteriolen bieten die Möglichkeit, die Beziehung zwischen systemischen mikrovaskulären Erkrankungen und koronaren Herzerkrankungen nichtinvasiv zu untersuchen. Dieser Zusammenhang wurde in der prospektiven bevölkerungsbasierten ARIC-Studie untersucht. Dazu wurden gesunde Probanden mittleren Alters und aus beiden Geschlechtern ophthalmoskopisch untersucht und auf das Auftreten von kardialen Ereignissen beobachtet. Dabei wurden die retinalen arteriellen und venösen Gefäßdurchmesser bestimmt und das Verhältnis von Arterien zu Venen berechnet. Insgesamt wurden 9648 Probanden in die Auswertung einbezogen. Nach einer Beobachtungszeit von 3,5 Jahren zeigte sich bei Frauen unabhängig von anderen kardialen Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit mit abnehmendem AV-Verhältnis. Bei Männern hingegen wurde kein Zusammenhang gefunden. Diese Ergebnisse geben einen Einblick in die unterschiedliche Epidemiologie und Ätiologie der koronaren Herzkrankheit bei Frauen und

Männern. Darüber hinaus war die hypertensive Retinopathie bei Frauen (RR= 1,83; 95%-KI= 1,00-3,38), nicht aber bei Männern (RR= 0,84; 95%-KI= 0,46-1,52) signifikant mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankungen assoziiert [49].

Die MESA-Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen retinaler arterieller Verengung und Myokardperfusion. Die Gefäßkalibern und Myokardperfusion wurden mittels Fundusfotografie bzw. MRT bei insgesamt 212 Probanden im Alter von 45 bis 84 bestimmt. Eine Verengung retinaler Arterien war bei asymptomatischen Erwachsenen mit einer verminderten Myokarddurchblutung und Perfusionsreserve assoziiert. Somit kann die Verengung der retinalen Arteriolen zur Abschätzung des Risikos einer koronaren mikrovaskulären Erkrankung herangezogen werden [50].

2.7.3 Mortalität

Veränderungen der Mikrozirkulation sind häufig mit Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen assoziiert. Seit langem gilt die hypertensive Retinopathie als Risikoindikator für die Mortalität bei systemischen Erkrankungen. Bereits Ende des 19. Jahrhunderts beschrieb Marcus Gunn die Veränderungen am Augenhintergrund bei renalen und zerebrovaskulären Erkrankungen [51].

Viele ältere Studien haben bereits die hypertensive Retinopathie als prognostischen Faktor beschrieben. Dies wurde in einer Analyse aus dem Jahr 1966 bestätigt. Diese Analyse basierte auf den Daten von 540 hypertensiven Patienten, die nach den Keith-, Wagener- und Barker-Kriterien auf eine hypertensive Retinopathie untersucht und mindestens 20 Jahre oder bis zum Tod beobachtet wurden. Es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Netzhautveränderungen und der Überlebensrate [52].

Neuere Studien konnten auch zeigen, dass die Zeichen der hypertensiven Retinopathie ein Marker für das Mortalitätsrisiko sind [51] [53] [54] [55].

In einer bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie wurden Assoziationen zwischen mikrovaskulären retinalen Anomalien und langfristiger kardiovaskulärer Mortalität untersucht. Bei den Fällen handelte es sich um Teilnehmer der Beaver Dam Eye Study im Alter von 43 bis 84 Jahren, die zwischen den Basisuntersuchungen von 1988 bis 1990 und 1999 an einer koronaren Herzkrankheit oder einem Schlaganfall verstorben waren. Kontrollen wurden aus der Basiskohorte in 5-Jahres-Intervallen nach Alter und Geschlecht ausgewählt. Netzhautaufnahmen von Fällen und Kontrollen wurden zu Beginn der Studie ausgewertet. Nach Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren (systolischer Blutdruck, Diabetes, und anderer

Faktoren), war die Retinopathie mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität verbunden (OR= 1,8; 95%-KI= 1,2-2,7) [53].

In einer Kohortenstudie aus Japan (bekannt als Ibaraki Prefectural Health Study) wurde untersucht, ob die milde hypertensive Retinopathie (Grad I oder II nach KWB-System) mit oder ohne Hypertonie als Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität eine Rolle spielt. Für diesen Zweck ermittelte man die Mortalität bei insgesamt 87890 Personen im Alter von 40 bis 39 in der Zeit von 1993 bis 2008. Es zeigte sich, dass die milde hypertensive Retinopathie (klassifiziert nach der Keith-Wagener-Barker) unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren bei beiden Geschlechtern mit und ohne Hypertonie einen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität darstellt [54].

Die Vorhersage der Retinopathie für die KHK bedingte Mortalität bei Patienten mit oder ohne Diabetes wurde im Rahmen der Blue-Mountains-Eye-Studie untersucht. Dazu wurden über einen Beobachtungszeitraum von 12 Jahren die KHK-bedingten Todesfälle von 2967 Personen ab 49 Jahren mit (n=199) und ohne Diabetes (n=2768) populationsbasiert ermittelt. Der Schweregrad der Retinopathie wurde anhand von Netzhautbildern beurteilt. Zu Beginn der Studie hatten 57/199 (28,6%) der Teilnehmer mit Diabetes und 268/2768 (9,7%) der Teilnehmer ohne Diabetes eine Retinopathie. Im Laufe der Zeit betrug die KHK bedingte Mortalität bei Personen mit Diabetes allein (14,8%), bei Retinopathie allein (16,8%) und sie war am höchsten bei Personen mit Diabetes und Retinopathie zusammen (19,3%). Eine zunehmender Schweregrad der Retinopathie war Sowohl bei Menschen mit als auch ohne Diabetes mit einem erhöhten Risiko für einen KHK-Tod verbunden. Die Assoziationen waren bei Frauen und Männern [55].

3 Methodik

3.1 Gutenberg Gesundheitsstudie

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine populationsbasierte, prospektive, monozentrische Kohortenstudie, die seit 2007 an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wird. Ziel dieser Studie war in erster Linie, die kardiovaskuläre Gesundheit zu erfassen und neue prädiktive Faktoren für das Auftreten eines frühen Myokardinfarktes zu sammeln, aber auch Krebserkrankungen, Augenerkrankungen sowie Erkrankungen des Immunsystems, des

Stoffwechsels und der Psyche wurden betrachtet. Ziel ist es, Risikofaktoren und Ursachen dieser Erkrankungen zu identifizieren, um aktiv zu ihrer Prävention beizutragen. Das Untersuchungsgebiet umfasst die Stadt Mainz und den Landkreis Mainz-Bingen. Aus diesem wurden Männer und Frauen im Alter von 35 bis 74 Jahren per Zufallsstichprobe von den Einwohnermeldeämtern ausgewählt. Dabei wurde die Stichprobe 1:1 für Geschlecht und Wohnort stratifiziert sowie zu gleichen Teilen für die vier Altersdekaden geschichtet. Im Rahmen der Basisuntersuchung wurden 15010 Probanden zu einem fünfstündigen Untersuchungsprogramm eingeladen. Hierbei wurden standardisierte Untersuchungen in einer definierten Reihenfolge durchgeführt. Dazu gehören ein computerassistiertes persönliches Interview, medizinisch-technische Untersuchungen, eine Befragung mit standardisierten Fragebögen sowie die Gewinnung von Biomaterialien (unter anderem Blut-, Speichel- und Urinproben). Nach 2,5 Jahren wurde ein computerassistiertes Telefoninterview (CATI) zur Endpunkterhebung und nach 5 Jahren erfolgte eine der Erstuntersuchung vergleichbare ausführliche Nachuntersuchung. Die zweite Studienphase, in der die Teilnehmer zum dritten Mal zur Untersuchung im Studienzentrum eingeladen werden, hat bereits begonnen [56, 57].

3.2 Erfassung von kardiovaskulären Parametern und Hypertonie

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden wie folgt definiert: Das Rauchen wurde in Nichtraucher (niemals Raucher und Ex-Raucher) und Raucher (gelegentliche Raucher und Raucher) unterteilt. Eine arterielle Hypertonie wurde diagnostiziert, wenn blutdrucksenkende Medikamente eingenommen wurden, der mittlere systolische Blutdruck in der 2. und 3. standardisierten Messung nach 8 und 11 Minuten Ruhe ≥ 140 mmHg betrug oder wenn der mittlere diastolische Blutdruck in der 2. und 3. standardisierte Messung nach 8 und 11 Minuten Ruhe ≥ 90 mmHg betrug. Des Weiteren bezogen wir in unserer Studie die antihypertensive Behandlung in die Klassifikation wie folgt ein:

1. Keine arterielle Hypertonie: arterieller Blutdruck $< 140/90$.
2. Kontrollierte arterielle Hypertonie: bei der Rekrutierung bereits bekannte Diagnose und adäquate antihypertensive Behandlung mit einem Blutdruck $< 140/90$ mmHg.
3. Unkontrollierte arterielle Hypertonie: bei der Rekrutierung bereits bekannte Diagnose aber inadäquate Therapie mit Blutdruck $\geq 140/90$).
4. Unbehandelte arterielle Hypertonie: bei der Rekrutierung bereits bekannte Diagnose ohne medikamentöse Behandlung.
5. Durch die Untersuchung aufgedeckte arterielle Hypertonie: erst im Rahmen der Untersuchungen nach der Rekrutierung gestellte Diagnose.

Ein Diabetes mellitus wurde diagnostiziert, wenn: eine Diagnose oder Behandlung durch einen Arzt bereits vor Studieneinschluss erfolgt ist oder im Rahmen der Basisuntersuchung laborchemisch einen Langzeit-Blutzuckerwert (HbA_{1c}) von $\geq 6,5$ mmol/l gemessen wurde. Adipositas lag ab einem Körpermasseindex von 30 kg/m^2 vor und eine Fettstoffwechselstörung wurde ab einem LDL/HDL-Quotient von 3,5 definiert [58].

3.3 Augenuntersuchung

Alle Teilnehmer unterzogen sich zwischen 11:00 und 20:00 Uhr einer 25-minütigen augenärztlichen Untersuchung. Aus Gründen der Standardisierung wurde mit der Untersuchung des rechten Auges begonnen. Die Untersuchung wurde zu Beginn der Studie von einem Facharzt für Augenheilkunde durchgeführt und umfasste Anamnese, selbst berichtete Augenerkrankungen, Sehschärfe, Refraktionsfehler, Augeninnendruck, Gesichtsfeld, Pachymetrie, Keratometrie, Fundusfotografie und Tränenprobenentnahme [58].

Die Autorefraktion wurde mit dem Humphrey Automated Refractor / Keratometer (HARK) 599 (Carl Zeiss AG, Jena, Deutschland) gemessen. Die Sehschärfe wurde mit Sehprobentafeln (Snellen-Diagramm) im Bereich von 20/400 bis 40/20 (dezimal: 0,05 bis 2,0) bestimmt. Niedrigere Sehschärfen wurden durch Fingerzählen, Handbewegungen, Lichtwahrnehmung und keine Lichtwahrnehmung (auf der niedrigsten Stufe) bestimmt. Der Augeninnendruck wurde mittels Non-contact-Tonometrie (Nidek NT-2000; Nidek, Co., Gamagori, Japan) gemessen. Dabei wurde der Mittelwert für jedes Auge aus drei Messungen innerhalb eines Bereichs von 3 mmHg ermittelt. Das Gesichtsfeld-Screening wurde mit der Frequenzverdopplungstechnologie durchgeführt (Humphrey® Matrix Perimeter, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland). Hierbei durften die Probanden mit einem Refraktionsfehler von mehr oder weniger als +5,0 oder -5,0 Dioptrien ihre Korrekturbrillen oder Kontaktlinsen verwenden. Die Messung der zentralen Hornhautdicke und die Keratometrie erfolgten mit einem optischen Gerät nach dem Scheimpflug-Prinzip (Pachycam TM, Oculus, Wetzlar, Deutschland) [58].

3.4 Fundusfotografie

Standardisierte Fundusaufnahmen wurden mittels einer nicht-mydratischer Fundusfotografie mithilfe einer digitalen Kamera (VisucamPRO NM, TM, Firma Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) in einem abgedunkelten Raum angefertigt. Ausgehend von dem rechten Auge wurden pro Auge zwei Aufnahmen der Papille (30° und 45° Übersichtsaufnahmen) und eine Aufnahme der Makula 30° zentriert angefertigt [58].

3.5 Auswertungsprozess

Die Auswertung der Fundusbilder erfolgte im Mainzer Ophthalmic-Reading-Center an der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Dabei wurden die Bilder (30° Makula-zentriertes Bild und 45° Sehnerven-zentriertes Bild) von drei Graden unter standardisierten Lichtbedingungen und Bildschirmeneinstellungen auf Zeichen einer hypertensiven Retinopathie beurteilt. Folgende Parameter wurden erfasst: fokale arterielle Verengung, generalisierte arterielle Verengung, arteriovenöses Kreuzungszeichen, Kupferdrahtarterien, Netzhautblutungen (punkt- oder flammenförmig), Mikroaneurysmen, Cotton-Wool-Herde, harte Exsudate, Makula- und Papillenödem. Fragliche Befunde wurden mit dem Projektleiter besprochen und ggf. erneut ausgewertet. Zudem wurde die Retest-Reliabilität in regelmäßigen Abständen durch verblindete Doppeltauswertungen überprüft und Eichungssample ebenfalls in regelmäßigen Abständen ausgewertet.

3.6 Beschreibung von Veränderungen am Augenhintergrund bei Hypertonie

Generalisierte arterielle Verengung: diese Pathologie wird im vasokonstriktiven Anfangsstadium der hypertensiven Retinopathie beobachtet. Sie entsteht durch Anstieg des retinalen arteriellen Tonus infolge lokaler Autoregulationsmechanismen [22].



Abbildung 2: Beispielbild für generalisierte arterielle Verengung. Die roten Pfeile zeigen die engen Netzhautarterien an.

Netzhautblutung:

Flammenförmige Blutungen: Sie gehören zu den Blutungen der retinalen Nervenfaserschicht. Sie sind oberflächlich, diffus und sie treten bei arteriellen Erkrankungen des oberflächlichen Kapillarplexus auf [59].

Punkt- und Fleckblutungen: Diese Blutungen sind in den inneren und äußeren plexiformen Schichten der Netzhaut. Sie entstehen durch Störungen der tiefen Kapillarschicht und sind dicht, dunkelrot und scharf abgrenzbar [59].



Abbildung 3: Beispielbild für Netzhautblutungen. Die roten Pfeile zeigen verschiedene Blutungsarten (Punkt- und Fleckblutungen) an.

Harte Exsudate: Harte Exsudate sind kleine weiße oder gelblich weiße Ablagerungen mit scharfen Rändern, die oft wachstartig, glänzend oder glitzernd erscheinen. Sie können als einzelne Punkte, konfluierende Flecken oder in Ringen angeordnet sein [60].

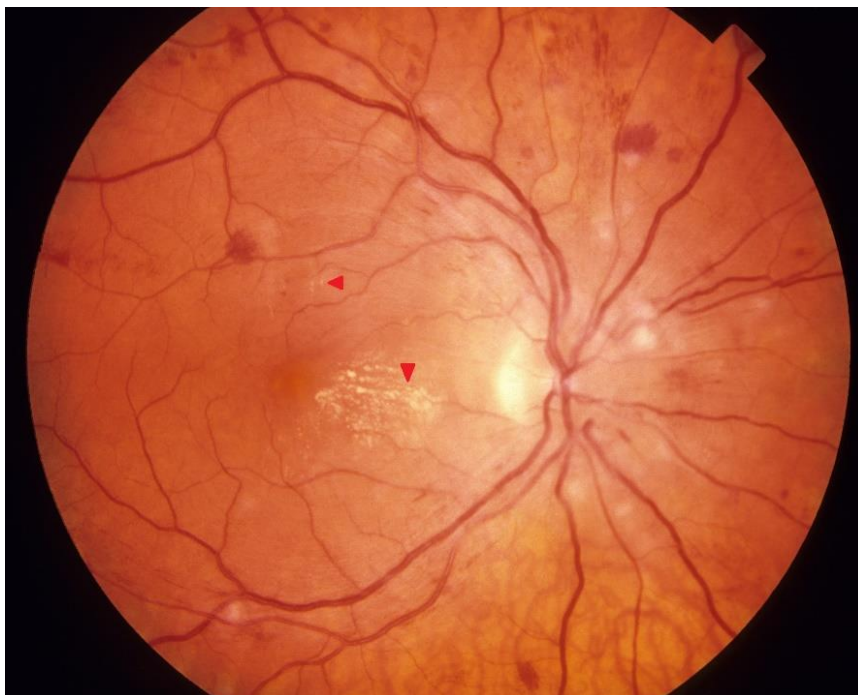


Abbildung 4: Beispielbild für harte Exsudate (mit den roten Pfeilen markiert).

Cotton-Wool-Herde: cotton-Wool-Herde zeigen sich als weiße, unscharf begrenzte „baumwollartige“ Flecken. Sie entstehen durch Kapillarverschlüsse der Netzhaut und daraus resultierende Schädigung der Nervenfasern mit Ansammlungen von axoplasmatischem Material innerhalb der Nervenfaserschicht [61].



Abbildung 5: Beispielbild für Cotton-Wool-Herde (mit den roten Pfeilen markiert).

Gunn-Zeichen (Kreuzungszeichen): Das arteriovenöse Kreuzungszeichen ist nach Robert Marcus Gunn (1850-1909), einem schottischen Augenarzt, benannt. Es handelt sich um ein Phänomen, bei dem eine Vene durch die sie überkreuzende Arterie komprimiert wird. Dadurch entsteht eine sanduhrförmige Verengung [62].



Abbildung 6: Beispielbild für Kreuzungszeichen. Der rote Pfeil zeigt eine Kompression der kreuzenden Vene an.

Kupferdrahtarterie: Kupferdrahtarterien sind retinale Arterien mit einem breiten goldroten Lichtreflexband an der Gefäßwandgrenze. Diese entstehen durch eine Hypertrophie der Intima-Media infolge von chronischer Hypertonie, wodurch die Gefäßwand ohne Verengung das Lumen zunimmt [60].

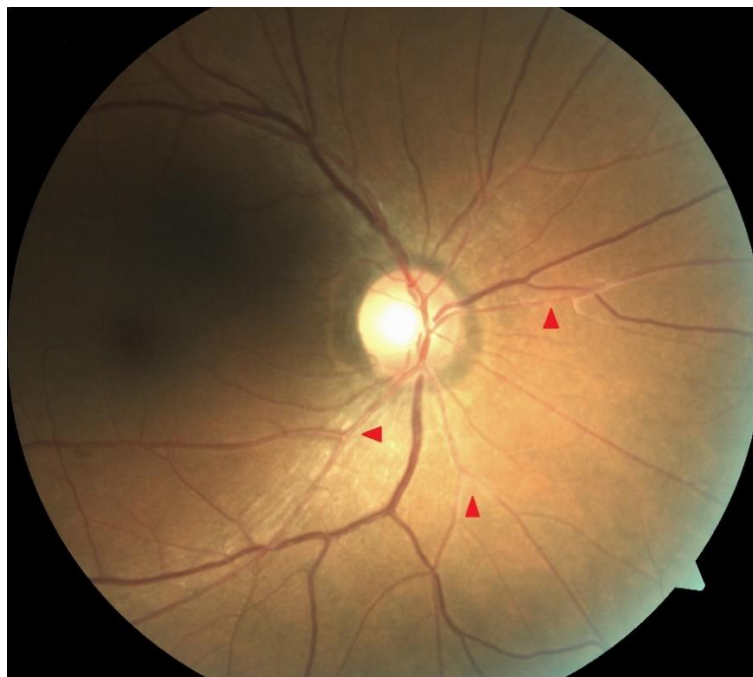


Abbildung 7: Beispielbild für Kupferdrahtarterien. Die roten Pfeile markieren veränderte Gefäße mit hellerem Reflex.

Papillenödem:

Das Papillenödem ist eine ödematöse Schwellung des Sehnervenkopfes durch erhöhten intrakraniellen Druck und sekundäre Schwellung der retinalen Axone. Es tritt typischerweise beidseitig auf und kann vorübergehend oder auch progredient sein. Ophthalmoskopisch unterscheidet man zunächst eine Frühphase mit einer randunscharfen hyperämischen Papille und eventuell peripapillären Netzhautfalten. Darauf folgt ein akutes Stadium mit zunehmender Prominenz der Papille ohne sichtbare Exkavation, streifenförmigen Blutungen, Exsudaten und roter bis grauroter Papille. In der chronischen Phase kommt es zu einer Abnahme der Prominenz und Hyperämie sowie zu einer Reduktion der peripapillären Nervenfasern [\[63\]](#).



Abbildung 8: Beispielbild für Papillenödem.

3.7 Mortalitätsabgleich mit den Einwohnermeldeamtsdaten

In vierteljährlichen Abständen wurden die Sterbefälle der Studienteilnehmer (Tod, Todesursache) beim Einwohnermeldeamt abgefragt. Hierzu lag die Einwilligung der Teilnehmer sowie das entsprechenden Ethikvotum vor. Dabei wurden alle Todesfälle unabhängig von der Todesursache erfasst. Dieses Vorgehen ermöglichte es, den Einfluss verschiedener kardiovaskulärer Parameter und weiterer Risikofaktoren auf die Mortalität und deren Zusammenhang mit der hypertensiven Retinopathie zu untersuchen.

3.8 Statisches Modell und Statistik

Die gewonnenen Daten wurden mit einem Statistikprogramm (R Version 3.3.1 [21.06.2016]) verarbeitet. Für alle Variablen wurden Mediane und Interquartilbereiche berechnet, für normalverteilte Variablen zusätzlich Mittelwerte und Standardabweichungen. Erweiterte Analysen wurden in Form von Regressionsanalysen mit dem Stadium der hypertensiven Retinopathie als abhängige Variable und den verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren als unabhängige Variablen durchgeführt. Relevante Faktoren wurden mit Hilfe eines verallgemeinerten Schätzgleichungsmodells unter Berücksichtigung der Korrelationsstruktur zwischen beiden Augen der Probanden bewertet. Die Bewertung der Stadien der hypertensiven Retinopathie als Mortalitätsrisiko erfolgte mittels einer Cox-Regressionsanalyse. Die Analyse wurde zunächst univariat durchgeführt und dann für Alter und Geschlecht sowie die weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren BMI, Diabetes, Rauchen, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und familiäre Belastung mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall adjustiert. Zur grafischen Veranschaulichung wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Für die Probanden mit unvollständigen Datensätzen (sog. Non-Responder) wurden Analysen für die jeweiligen kardiovaskulären Risikofaktoren durchgeführt. Zusätzlich wurden diese mit der Studienpopulation der GHS verglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Studienkohorte

Von der Gesamtstudienpopulation mit 15010 Teilnehmern waren Fundusbilder von mindestens einem Auge für 12751 Teilnehmern verfügbar. Die restlichen 2259 Probanden wurden aufgrund von nicht auswertbarer oder nicht vorhandener Fundusbilder von der Analyse ausgeschlossen. Die endgültige Analyse umfasste 6351 (49,8%) Frauen und 6400 (50,2%) Männer. Das Durchschnittsalter der Studienkohorte lag bei $54,9 \pm 11,1$ Jahren. Bei beiden Geschlechtern wiesen die Männer erwartungsgemäß ein höheres kardiovaskuläres Risikoprofil auf. So hatten sie häufiger Diabetes (11,1%) als Frauen (7,1%), rauchten häufiger (21,2% vs. 18,2%), hatten häufiger eine arterielle Hypertonie (58,9% vs. 49,6%), häufiger eine Dyslipidämie (36,9% vs. 22,1%) und waren häufiger adipös (26,2% vs. 23,8%). Andererseits hatten mehr Frauen (24,2%) als Männer (20,3%) eine positive Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die anthropometrischen Daten und die kardiovaskulären Risikofaktoren sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Variable	Gesamte Analysepopulation (12.751)	Männer (6.400)	Frauen (6.351)
Geschlecht		50,2%	49,8%
Alter	54,9 (11,1)	55,1 (11)	54,6 (11,1)
Größe [cm]	170 (9)	177 (7)	164 (7)
Gewicht [kg]	79,6 (16,5)	87,2 (14,3)	71,9 (14,9)
BMI [kg/m ²]	26,6 (23,9/30)	27,3 (25/30,2)	25,7 (22,8/29,7)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Diabetes	9,1% (1156/12712)	11,1% (707/6394)	7,1% (449/6318)
Adipositas	25,0% (3188/12749)	26,2% (1675/6399)	23,8% (1513/6350)
Rauchen	19,7% (2504/12732)	21,2% (1352/6390)	18,2% (1152/6342)
Arterielle Hypertonie	54,2% (6917/12751)	58,9% (3769/6400)	49,6% (3148/6351)
Dyslipidämie	29,5% (3755/12722)	36,9% (2356/6387)	22,1% (1399/6335)
Familienanamnese	22,3% (2842/12751)	20,3% (1302/6400)	24,2% (1540/6351)
Myokardinfarkt/Schlaganfall			

Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation

4.2 Item-Non-Responder Analyse

Es wurde eine Non-Responder-Analyse für Personen mit nicht auswertbaren Fundusbildern im Vergleich zu Personen mit auswertbaren Fundusbildern durchgeführt. Die Non-Responder waren etwas älter, hatten häufiger Diabetes und einen etwas höheren Body-Mass-Index. Hinsichtlich Geschlechts, mittlerem arteriellem Blutdruck, Rauchen, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Variable	Responder (12,751)	Non-Responder (2,259)	P- Wert
Geschlecht (weiblich)	49,8%	47,6%	0,052
Alter	54,9 ± 11,1	55,8 ± 11,4	0,0006
SES	12,91 ± 4,48	12,78 ± 4,49	0,21
BMI	26,6 (23,9/30)	26,8 (24,1/30,3)	0,01
MAP mmHg	98,9 ± 11,2	98,8 ± 10,9	0,77
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Diabetes	9,1 %	10,7 %	0,02
Adipositas	25 %	26,4 %	0,15
Rauchen	19,7 %	18,1 %	0,09
Arterielle Hypertonie	54,2 %	56,1 %	0,11
Dyslipidämie	29,5 %	29,6 %	0,96
Familienanamnese Myokardinfarkt/Schlaganfall	22,3 %	21,2 %	0,26

Tabelle 4: Non-Responder-Analyse der Analyseprobe der Gutenberg-Gesundheitsstudie.

4.3 Verteilung der Blutdruckparametern

In der vorliegenden Studie wurden verschiedene Blutdruckparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, mittlerer arterieller Blutdruck und Pulsamplitude) bestimmt. Im Durchschnitt wiesen die 12.251 Probanden einen systolischen Blutdruck von 130 mmHg, einen diastolischen Blutdruck von 82 mmHg, einen mittleren arteriellen Blutdruck von 98 mmHg und eine Pulsamplitude von 46,5 mmHg auf.

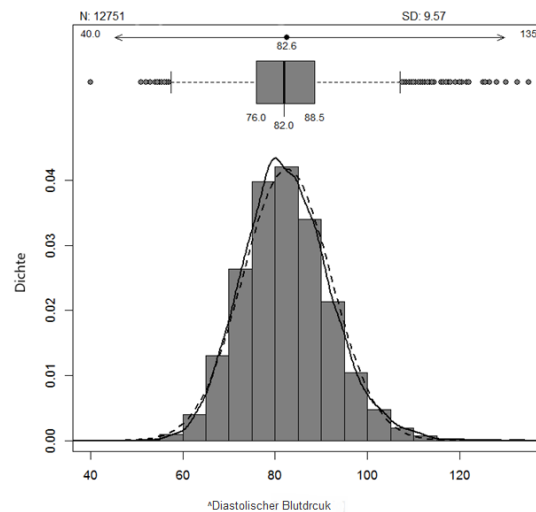


Abbildung 9: Mittelwert und Verteilung des diastolischen Blutdrucks in der Studienpopulation.

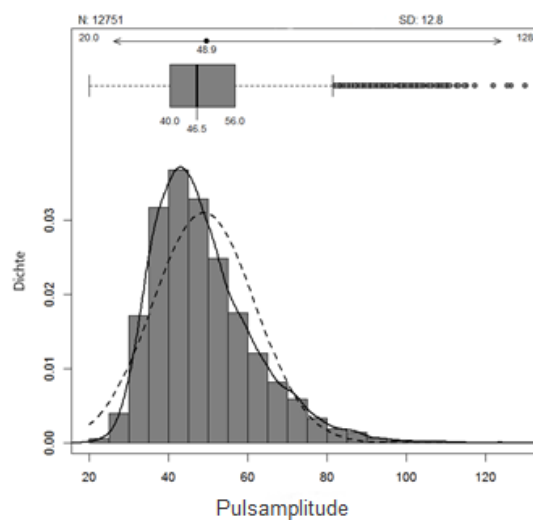


Abbildung 10: Mittelwert und Verteilung der Pulsamplitude in der Studienpopulation.

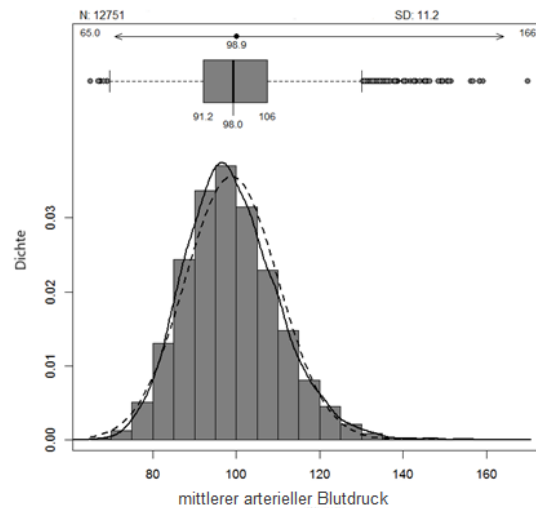


Abbildung 11: Mittelwert und Verteilung des mittleren arteriellen Blutdrucks in der Studienpopulation.

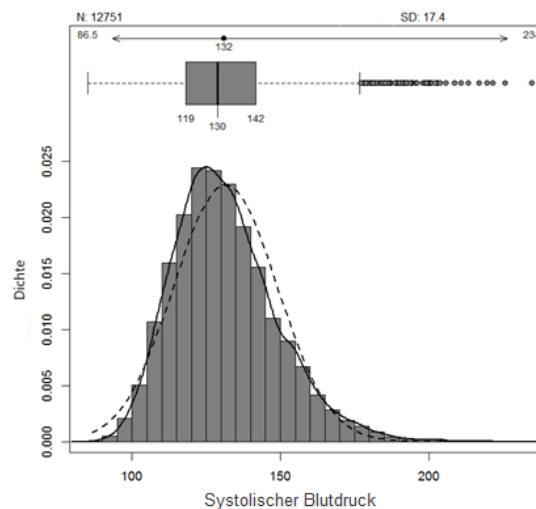


Abbildung 12: Mittelwert und Verteilung des systolischen Blutdrucks in der Studienpopulation.

4.4 Prävalenz der hypertensiven Retinopathie

Die Auswertung der verfügbaren Fundusbilder von 12751 Probanden basierte auf der Klassifikation von Wong und Mitchell in keine, milde, moderate und maligne hypertensive Retinopathie. Insgesamt wurde bei 1464 Teilnehmern eine hypertensive Retinopathie diagnostiziert. 7,2% der Studienpopulation hatten eine milde und 4,3% eine moderate hypertensive Retinopathie. Eine maligne hypertensive Retinopathie wurde bei keinem der Probanden festgestellt.

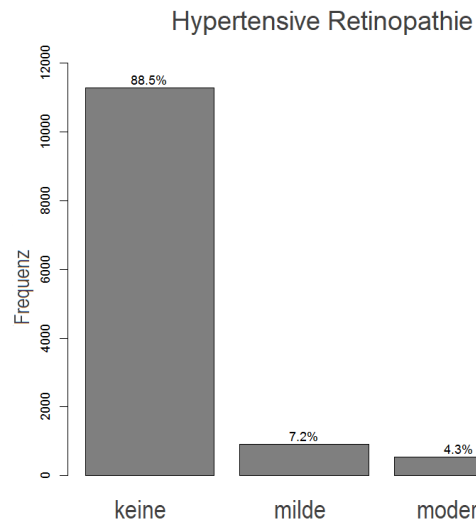


Abbildung 13: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie in unserer Studienpopulation.

4.5 Prävalenz der hypertensiven Retinopathie gewichtet für die deutsche Bevölkerung

Nach Ausschluss von Non-Respondern wurde eine deskriptive Statistik der gewichteten Prävalenz der hypertensiven Retinopathie bezogen auf die deutsche Bevölkerung durchgeführt. Insgesamt ergab sich sowohl für die milde als auch für die moderate hypertensive Retinopathie unabhängig vom Geschlecht eine niedrigere Prävalenz von 6,7 % bzw. 4,0 % im Vergleich zur ungewichteten Prävalenz von 7,2% bzw. 4,3%. Dieses Ergebnis ist höchstwahrscheinlich auf die höhere Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei 54,2% der Studienteilnehmer zurückzuführen.

	95%-KI		
	Männer	Frauen	Gesamt
Milde hypertensive Retinopathie	7,4 [6,7; 8,0]	6,1 [5,6; 6,7]	6,7 [6,3; 7,2]
Moderate hypertensive Retinopathie	4,6 [4,1; 5,2]	3,5 [3,0; 3,9]	4,0 [3,7; 4,4]

Tabelle 5: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie gewichtet für die deutsche Bevölkerung.

4.6 Zusammenhang zwischen hypertensiver Retinopathie und Alter

Ein weiterer nicht beeinflussbarer kardiovaskulärer Risikofaktor ist das Alter. Um mögliche Zusammenhänge zwischen Alter und hypertensiver Retinopathie zu testen, wurden die Probanden dieser Studie in 4 Untergruppen nach den entsprechenden Altersdekaden eingeteilt. Die Einteilung erfolgte in 10er-Jahresgruppen, beginnend mit 35 Jahren und endend mit 74 Jahren. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen wurde ein linearer Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter beobachtet. Die höchste Prävalenz für die milde und moderate hypertensive Retinopathie wurde sowohl bei Männern als auch bei Frauen bei den älteren Probanden (65-74 Jahre) beobachtet, während die niedrigste Prävalenz erwartungsgemäß bei den jüngeren Probanden (35-44 Jahre) auftrat. Die Ergebnisse dieser Einteilung sind in Tabelle 7 dargestellt. Zur graphischen Veranschaulichung der Ergebnisse dienen die Balkendiagramme in den Abbildungen 14 und 15.

	Alter	Prävalenz inkl. 95%-KI		
		Männer	Frauen	Gesamt
Milde hypertensive Retinopathie	35-44 Jahre	1,8 [1,2; 2,7]	1,6 [1; 2,4]	1,7 [1,2; 2,2]
	45-54 Jahre	4,9 [3,9; 6,0]	4,2 [3,4; 5,3]	4,6 [3,9; 5,3]
	55-64 Jahre	11,2 [9,7; 12,8]	8,2 [7,0; 9,7]	9,7 [8,7; 10,8]
	65-74 Jahre	13,3 [11,7; 15,1]	11,6 [10; 13,3]	12,5 [11,4; 13,7]
Moderate hypertensive Retinopathie	35-44 Jahre	2,6 [1,9; 3,7]	2,2 [1,5; 3,1]	2,4 [1,9; 3,0]
	45-54 Jahre	4,0 [3,2; 5,1]	2,5 [1,8; 3,4]	3,2 [2,7; 3,9]
	55-64 Jahre	5,7 [4,7; 7,0]	3,6 [2,8; 4,7]	4,7 [4,0; 5,5]
	65-74 Jahre	7,1 [6,0; 8,5]	6,2 [5,0; 7,5]	6,7 [5,8; 7,6]

Tabelle 6: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie in Abhängigkeit vom Alter.

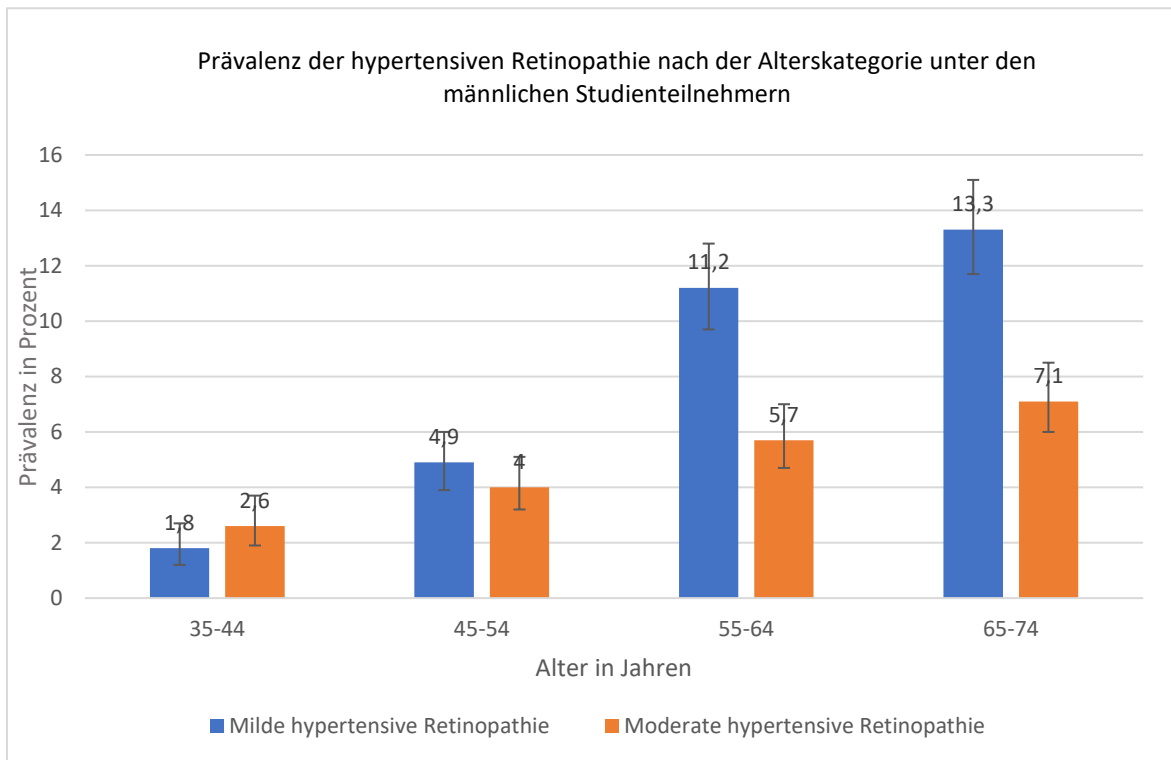


Abbildung 15: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie nach der Alterskategorie unter den männlichen Studienteilnehmern.

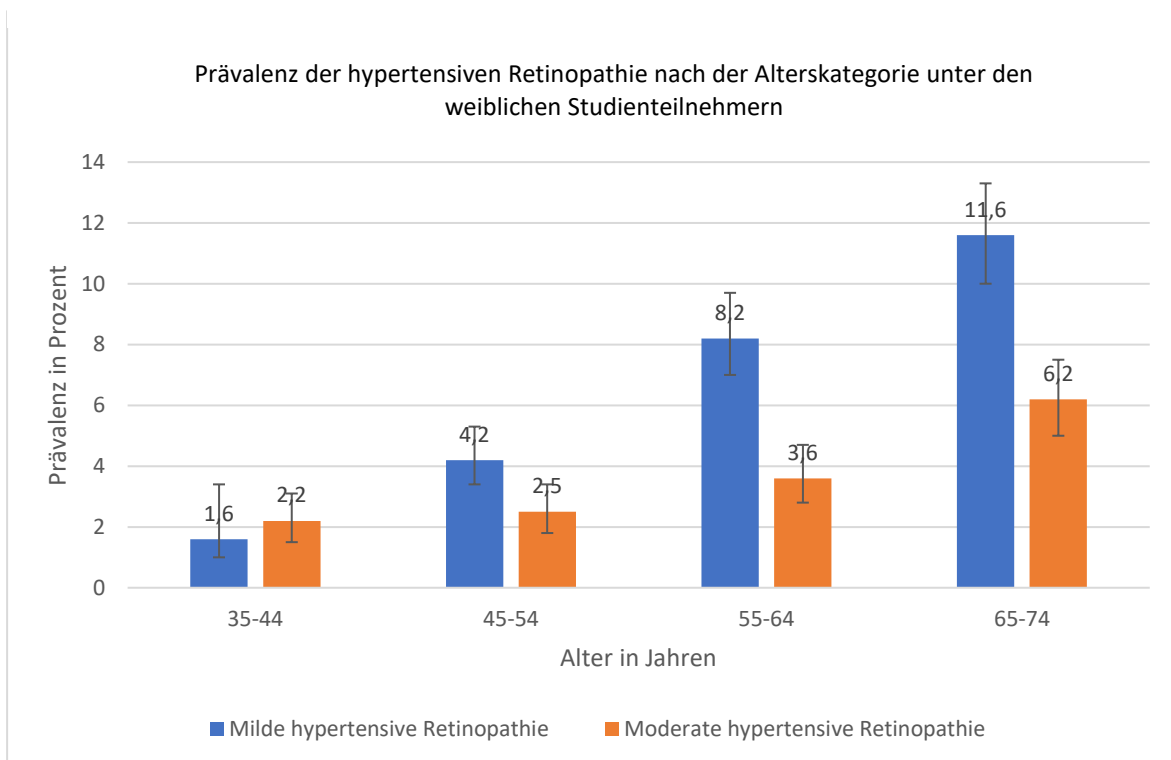


Abbildung 14: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie nach der Alterskategorie unter den weiblichen Studienteilnehmern.

4.7 Zusammenhang zwischen Blutdruckparametern und hypertensiver Retinopathie.

4.7.1 Zusammenhang zur milden hypertensiven Retinopathie

Im Rahmen der statischen Analyse wurden mögliche Zusammenhänge zwischen den Parametern des arteriellen Blutdrucks (systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsamplitude und mittlerer arterieller Blutdruck) und der milden hypertensiven Retinopathie untersucht. Nach jeweiliger Adjustierung für Alter und Geschlecht zeigte sich in getrennten Modellen ein Zusammenhang mit allen vier Parametern. Ein um mmHg höherer systolischer Blutdruck war mit einer OR=1,02 mit dem Vorliegen einer milder hypertensiven Retinopathie assoziiert, ebenso um eine mmHg höhere Pulsamplitude. Für den diastolischen Blutdruck und den mittleren arteriellen Blutdruck zeigte sich in der logistischen Regression ein OR=1,03 pro mmHg.

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Milde hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,78	[0,70; 0,86]	<0,0001
Alter	1,60	[1,52; 1,69]	<0,0001
Systolischer Blutdruck	1,02	[1,01; 1,02]	<0,0001

Tabelle 7: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zum systolischen Blutdruck (N=24753 Augen).

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Milde hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,78	[0,71; 0,87]	<0,0001
Alter	1,81	[1,73; 1,90]	<0,0001
Diastolischer Blutdruck	1,03	[1,02; 1,03]	<0,0001

Tabelle 8: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zum diastolischen Blutdruck (N=24753 Augen)

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Milde hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,75	[0,68; 0,83]	<0,0001
Alter	1,60	[1,51; 1,69]	<0,0001
Pulsamplitude	1,02	[1,01; 1,02]	<0,0001

Tabelle 9: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zur Pulsamplitude (N=24753 Augen).

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Milde hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,79	[0,71; 0,87]	<0,0001
Alter	1,71	[1,62; 1,79]	<0,0001
Mittlerer arterieller Blutdruck	1,03	[1,02; 1,03]	<0,0001

Tabelle 10: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zum mittleren arteriellen Blutdruck (N=24753 Augen).

4.7.2 Zusammenhang zur moderaten hypertensiven Retinopathie.

Die gleichen Blutdruckparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsamplitude und mittlerer arterieller Blutdruck) zeigten auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht in separaten Modellen auch eine Assoziation mit der moderaten hypertensiven Retinopathie. Dabei waren ein um mmHg höherer systolischer Blutdruck, eine um mmHg höhere Pulsamplitude und ein um mmHg höherer mittlerer arterieller Blutdruck mit einer OR=1,02 mit dem Vorliegen einer moderaten hypertensiven Retinopathie assoziiert. Im Gegensatz dazu zeigte der diastolische Blutdruck eine OR=1,01 pro mmHg für das Vorliegen einer mäßigen hypertensiven Retinopathie.

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Moderate hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,76	[0,65; 0,90]	<0,0011
Alter	1,37	[1,25; 1,49]	<0,0001
Systolischer Blutdruck	1,02	[1,01; 1,02]	<0,0001

Tabelle 11: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zum systolischen Blutdruck (N=24753 Augen).

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Moderate hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,74	[0,63; 0,87]	0,00032
Alter	1,52	[1,40; 1,64]	<0,0001
Diastolischer Blutdruck	1,01	[1,00; 1,02]	0,021

Tabelle 12: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zum diastolischen Blutdruck (N=24753 Augen).

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Moderate hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,74	[0,63; 0,88]	0,00034
Alter	1,29	[1,18; 1,41]	<0,0001
Pulsamplitude	1,02	[1,02; 1,03]	<0,0001

Tabelle 13: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zur Pulsamplitude (N=24753 Augen).

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Moderate hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,76	[0,64; 0,89]	0,00088
Alter	1,46	[1,35; 1,59]	<0,0001
Mittlerer arterieller Blutdruck	1,02	[1,01; 1,03]	<0,0001

Tabelle 14: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zum mittleren arteriellen Blutdruck (N=24753 Augen).

4.8 Prävalenz der hypertensiven Retinopathie nach Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie in unserer Studienpopulation.

Bei 6917 Studienteilnehmern (54,2%) konnte eine arterielle Hypertonie nachgewiesen werden. Diese wurde in Anlehnung an die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) definiert. Danach gilt die Diagnose einer arteriellen Hypertonie ab einem diastolischen Blutdruck von 90 mmHg und/oder einem systolischen Blutdruck von 140 mmHg als gesichert. Insgesamt wurden 4 Behandlungszustände (kontrolliert, unkontrolliert, unbehandelt und bisher unbekannt) unterschieden. Die Verteilung der Probanden mit arterieller Hypertonie auf die verschiedenen Behandlungszustände war annähernd gleich.

Studienpopulation	Personen	Prozente
Keine arterielle Hypertonie	5834	45,8 %
Kontrollierte arterielle Hypertonie	1896	14,9 %
Unkontrollierte arterielle Hypertonie	1801	14,1 %
Unbehandelte arterielle Hypertonie	1592	12,5 %
Bisher unbekannte arterielle Hypertonie	1628	12,8 %

Tabelle 15: Prävalenz der arteriellen Hypertonie nach Behandlungsstaute.

Sowohl für die milde als auch für die moderate hypertensive Retinopathie war die Prävalenz bei den Probanden mit nicht gut behandelter arteriellen Hypertonie 12,5% bzw. 8,1% am höchsten. Dagegen war die Prävalenz der milden und moderaten hypertensive Retinopathie bei den Probanden ohne arterielle Hypertonie mit 3,9% bzw. 2,4% am geringsten. Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung weiter, so findet sich die zweithöchste Prävalenz für die milde hypertensive Retinopathie bei den Probanden mit in der Studie nachgewiesener arterieller Hypertonie 10,9%, gefolgt von den Probanden mit kontrollierter Hypertonie 9,1% und den Probanden mit unbehandelter Hypertonie 7,3%. Bei der moderaten hypertensiven Retinopathie war die zweithöchste Prävalenz bei den Probanden mit kontrollierter arterieller Hypertonie 6,1%, gefolgt von den Probanden mit nicht behandelter arterieller Hypertonie 4,7% und bisher unbekannter arterieller Hypertonie 4,3%.

	Arterielle Hypertonie	Prävalenz in Prozent [95%-KI]		
		Männer	Frauen	Gesamt
Milde hypertensive Retinopathie	Keine	4,3 [3,6; 5,2]	3,6 [3,0; 4,3]	3,9 [3,4; 4,4]
	Kontrolliert	10 [8,2; 12,1]	8,2 [6,6; 10,2]	9,1 [7,9; 10,5]
	Unkontrolliert	12,4 [10,4; 14,6]	12,7 [10,5; 15,2]	12,5 [11,0; 14,1]
	Unbehandelt	9,4 [7,6; 11,6]	4,7 [3,3; 6,5]	7,3 [6,1; 8,7]
	Bisher unbekannt	10,7 [8,8; 12,9]	11,3 [9,1; 13,9]	10,9 [9,5; 12,6]
Moderate hypertensive Retinopathie	Keine	2,8 [2,2; 3,5]	2 [1,6; 2,6]	2,4 [2; 2,8]
	Kontrolliert	7 [5,5; 8,8]	5,1 [3,8; 6,8]	6,1 [5,1; 7,3]
	Unkontrolliert	10,3 [8,5; 12,4]	5,4 [4,0; 7,2]	8,1 [6,9; 9,5]
	Unbehandelt	4,5 [3,3; 6,2]	4,9 [3,5; 6,9]	4,7 [3,7; 5,9]
	Bisher unbekannt	3,7 [2,6; 5,1]	5,1 [3,7; 7,1]	4,3 [3,4; 5,4]

Tabelle 16: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie nach Behandlungsstatus für beider Geschlechter.

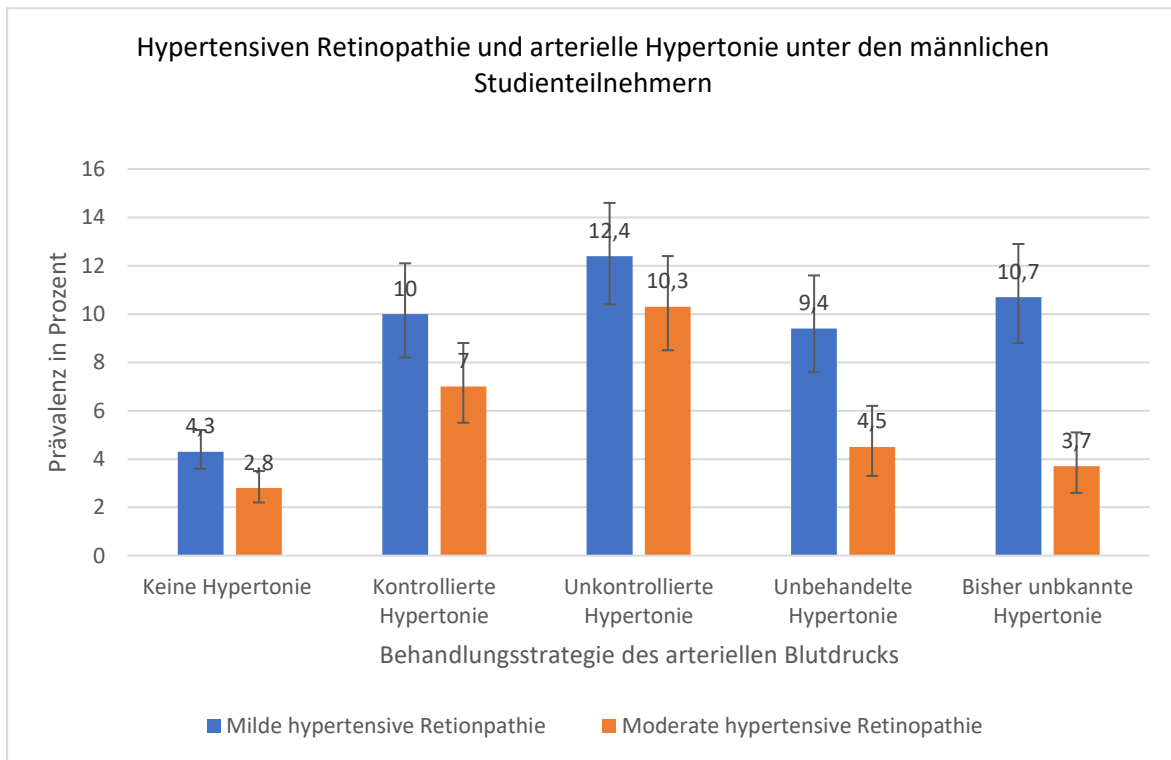


Abbildung 17: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie nach Behandlungsstrategie der arteriellen Hypertonie unter Männern.

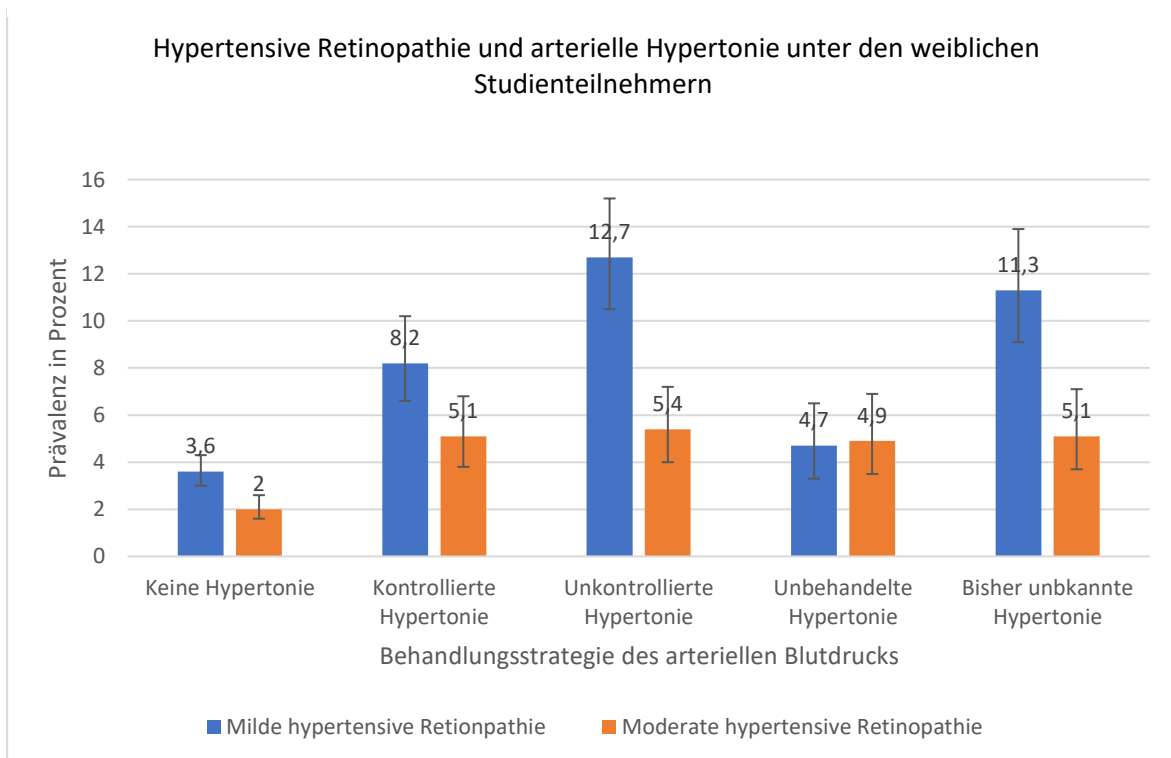


Abbildung 16: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie nach Behandlungsstrategie der arteriellen Hypertonie unter Frauen.

4.9 Assoziation zwischen hypertensiver Retinopathie und Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie

4.9.1 Analyse nach Adjustierung von Alter und Geschlecht

Die Odds Ratios für das Vorliegen einer milden hypertensiven Retinopathie wurden in Abhängigkeit vom Behandlungsstatus einer manifesten arteriellen Hypertonie bestimmt. Die Probanden mit schlecht behandelter arterieller Hypertonie hatten die höchste Wahrscheinlichkeit, eine milde hypertensive Retinopathie zu entwickeln (OR = 2,37 im Vergleich zu Personen ohne arterielle Hypertonie) vor. An zweiter Stelle stand die Gruppe mit unbekannter arterieller Hypertonie (OR = 2,10), gefolgt von der Gruppe mit unbehandeltem Bluthochdruck (OR = 1,90). Das geringste Risiko hatten Probanden mit gut behandeltem Bluthochdruck (OR = 1,82). Die Odds Ratios für die moderate hypertensive Retinopathie wurden ebenfalls mit der gleichen Methode berechnet. Ähnlich wie bei den Odds Ratios für die milde Retinopathie hatten die Probanden mit unkontrollierter Hypertonie (OR = 2,79) das höchste Risiko, eine moderate hypertensive Retinopathie zu entwickeln. Es folgten die Probanden mit kontrollierter Hypertonie (OR = 2,22) und mit unbehandelter Hypertonie (OR = 1,96). Am wenigsten von einer moderaten hypertensiven Retinopathie betroffen waren dagegen die Probanden mit bisher unbekannter Hypertonie (OR = 1,58).

Logistische Regression	keine vs. milde/moderate hypertensive Retinopathie			Keine/milde vs. moderate hypertensive Retinopathie		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Geschlecht (weiblich)	0,77	[0,69; 0,85]	< 0,0001	0,75	[0,64; 0,88]	0,0007
Alter [10J]	1,60	[1,52; 1,69]	< 0,0001	1,31	[1,20; 1,43]	< 0,0001
Arterielle Hypertonie:						
Kontrollierte Hypertonie	1,82	[1,56; 2,14]	< 0,0001	2,22	[1,74; 2,85]	< 0,0001
Unkontrollierte Hypertonie	2,37	[2,03; 2,76]	< 0,0001	2,79	[2,19; 3,57]	< 0,0001
Unbehandelte Hypertonie	1,90	[1,61; 2,24]	< 0,0001	1,96	[1,50; 2,57]	< 0,0001
Bisher unbekannte Hypertonie	2,10	[1,79; 2,47]	< 0,0001	1,58	[1,20; 2,09]	0,0013

Tabelle 17: Assoziation des Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie zu der hypertensiven Retinopathie für Alter und Geschlecht adjustiert.

4.9.2 Analyse nach zusätzlicher Adjustierung für Diabetes

In der vorliegenden Kohorte wurde bei insgesamt 1156 Personen (entspricht 9,1 %) ein Diabetes diagnostiziert. 39 Probanden hatten unvollständige Datensätze und wurden in der Statistik nicht berücksichtigt. Es ist bekannt, dass Diabetes zu retinalen Gefäßveränderungen führt, die der arteriellen Hypertonie ähneln. Bei der Ermittlung des Chancenverhältnisses der hypertensiven Retinopathie in Abhängigkeit vom Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie ergaben sich auch nach Adjustierung für den Diabetes in der Sensitivitätsanalyse ähnliche Ergebnisse.

Logistische Regression	keine vs. milde/moderate hypertensive Retinopathie			Keine/ milde vs. moderate hypertensive Retinopathie		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Geschlecht (weiblich)	0,79	[0,71; 0,87]	<0,0001	0,82	[0,69; 0,96]	0,016
Alter [10J]	1,56	[1,47; 1,64]	<0,0001	1,21	[1,10; 1,32]	< 0,0001
Diabetes	1,73	[1,50; 1,98]	<0,0001	3,83	[3,15; 4,65]	<0,0001
Hypertonie:						
Kontrollierte Hypertonie	1,69	[1,44; 1,98]	<0,0001	1,71	[1,32; 2,22]	< 0,0001
Unkontrollierte Hypertonie	2,20	[1,88; 2,57]	<0,0001	2,16	[1,67; 2,78]	< 0,0001
Unbehandelte Hypertonie	1,87	[1,58; 2,21]	<0,0001	1,91	[1,45; 2,50]	< 0,0001
Bisher unbekannte Hypertonie	2,10	[1,79; 2,47]	<0,0001	1,55	[1,17; 2,05]	0,0024

Tabelle 18: Assoziation des Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie zu der hypertensiven Retinopathie zusätzlich für Diabetes adjustiert.

4.10 Assoziation zwischen hypertensiver Retinopathie und Mortalität in der Gutenberg-Gesundheitsstudie.

Im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurden bisher 873 Todesfälle bei 12251 Probanden und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Jahren registriert. Insgesamt starben 9% der eingeschlossenen Männer und 4,6% der eingeschlossenen Frauen.

4.10.1 Mortalitätsrisiko nach Adjustierung für Alter und Geschlecht

Die Cox-Regressionsanalyse zeigte nach Adjustierung für Alter und Geschlecht eine erhöhte Mortalität (HR=1,89; P <0,001) bei den Probanden mit moderater hypertensiver Retinopathie. Auch bei Vorliegen einer milden hypertensiven Retinopathie zeigte sich ein Trend zu einem erhöhten Risiko (HR= 1,20; P=0,064).

	Hazard Ratio	95%-KI	P-Wert
Milde Retinopathie	1,20	[0,98;1,46]	0,064
Moderate Retinopathie	1,90	[1,52;2,36]	<0,0001
Geschlecht	0,52	[0,45;0,60]	<0,0001
Alter	2,75	[2,53;2,98]	<0,0001

Tabelle 19: Gesamtmortalität und Zusammenhang zum Grad der hypertensiven Retinopathie für Geschlecht und Alter adjustiert

Für die grafische Darstellung wurde eine Kaplan-Meier-Kurve verwendet, um eine Überlebenszeitkurve zu erstellen. Zu Beginn des 12-jährigen Beobachtungszeitraums wurden 11287 Probanden ohne hypertensive Retinopathie, 920 Probanden mit einer milden hypertensiven Retinopathie und 544 Probanden mit einer moderaten hypertensiven Retinopathie in die Analyse eingeschlossen. Nach 6 Jahren Nachbeobachtung waren 97,5% der Probanden ohne hypertensive Retinopathie, ca. 95,5% der Probanden mit einer milden hypertensiven Retinopathie und ca. 92% der Probanden mit einer moderaten hypertensiven Retinopathie noch am Leben. Nach 12 Jahren hatte die Gruppe mit moderater hypertensiven Retinopathie mit einer Überlebensrate von 82,5% die höchste Mortalität. Die Gruppe mit milder hypertensiven Retinopathie hatte eine Überlebensrate von 85% und die Gruppe ohne hypertensive Retinopathie eine Überlebensrate von etwa 92,5%.

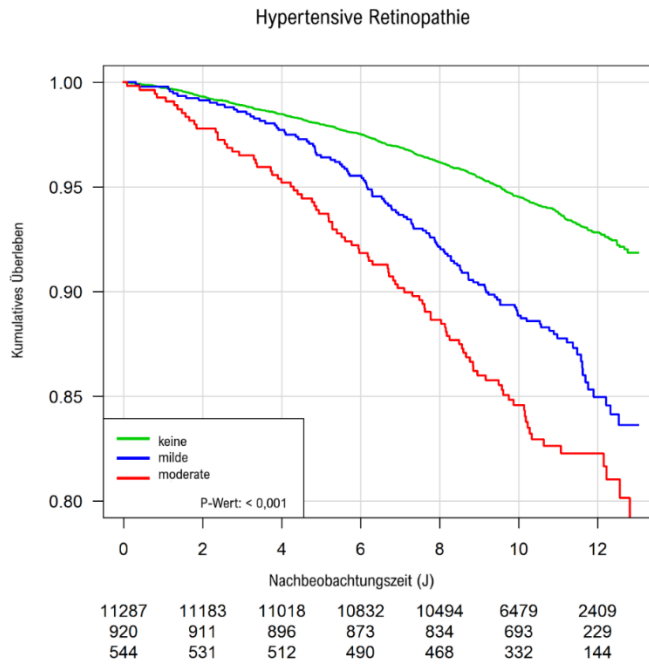


Abbildung 18: Einfluss der hypertensiven Retinopathie auf die Mortalität (Kaplan-Meier-Kurve)

4.10.2 Mortalitätsrisiko nach Adjustierung für weitere klassische kardiovaskulären Risikofaktoren.

Da verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren auch die Mortalität beeinflussen, wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Mortalität und hypertensiver Retinopathie nach Adjustierung für 8 klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (Geschlecht, Alter, BMI, Diabetes, Rauchen, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und Herzinfarkt oder Schlaganfall in der Familie) analysiert. Die Cox-Regression zeigte einen statistischen Zusammenhang zwischen Mortalität und moderater hypertensiver Retinopathie P-Wert < 0,0001. Bezüglich der adjustierten Parameter zeigte sich in diesem Modell eine Assoziation der Mortalität mit Geschlecht, Alter, BMI, Diabetes und Rauchen. Keine Assoziation fand sich hingegen mit arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und einer positiven Familienanamnese für Myokardinfarkt/Schlaganfall unter Berücksichtigung der hypertensiven Retinopathie.

	HR	95%-KI	P-Wert
Milde hypertensive Retinopathie	1,19	[0,97;1,45]	0,088
Moderate hypertensive Retinopathie	1,65	[1,31;2,05]	<0,0001
Geschlecht	0,55	[0,47;0,63]	<0,0001
Alter	2,82	[2,57;3,08]	<0,0001
BMI [kg/m ²]	1,03	[1,01;1,04]	0,00021
Diabetes	1,81	[1,54;2,13]	<0,0001
Rauchen	2,26	[1,91;2,66]	<0,0001
Arterielle Hypertonie	1,13	[0,95;1,33]	0,15
Dyslipidämie	0,97	[0,84;1,11]	0,64
Positive Familienanamnese für Herzinfarkt/Schlaganfall	1,32	[1,13;1,53]	0,00028

Tabelle 20: Gesamtmortalität und Zusammenhang zum Grad der hypertensiven Retinopathie für die kardiovaskulären Risikofaktoren adjustiert

Nach Adjustierung für die acht kardiovaskulären Risikofaktoren wiesen die Probanden mit moderater hypertensiver Retinopathie, wie in der oberen Kaplan-Meier-Kurve, die niedrigste Überlebensrate über einen Zeitraum von bis zu 12 Jahren auf. Im Gegensatz zu der Überlebenszeitkurve nach alleiniger Adjustierung für Alter und Geschlecht waren die Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren insgesamt geringer.

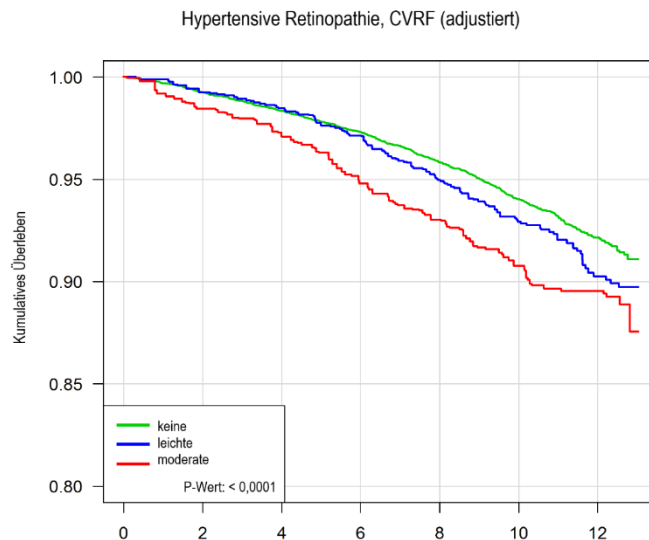


Abbildung 19: Einfluss der hypertensiven Retinopathie auf die Mortalität nach Adjustierung für die 8 klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Kaplan-Meier-Kurve)

5 Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss von Diabetikern.

5.1 Assoziation zwischen hypertensiver Retinopathie und Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie nach Ausschluss von Diabetiker

Da Diabetes ähnliche Fundusveränderungen verursachen kann wie arterielle Hypertonie, wurde nach Ausschluss aller Diabetiker eine weitere Analyse der hypertensiven Retinopathie in Abhängigkeit vom Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie durchgeführt. Für die Prävalenz der milden hypertensiven Retinopathie in den verschiedenen Gruppen ergaben sich nach Adjustierung für Alter und Geschlecht die gleichen Ergebnisse wie bei der Analyse mit Diabetes. Am stärksten betroffen war die Gruppe mit nicht gut behandelter arterieller Hypertonie (OR = 2,17), gefolgt von der Gruppe mit unbekannter arterieller Hypertonie (OR = 2,13), von der Gruppe mit unbehandelter arterieller Hypertonie (OR = 1,93) und schließlich von der Gruppe mit gut behandelter arterieller Hypertonie (OR = 1,71). Dagegen änderten sich die Odds Ratios für das Vorliegen einer moderaten hypertensiven Retinopathie nach Ausschluss des Diabetes im Vergleich zur Diabetesanalyse nur geringfügig. Auch hier hatten Probanden mit unkontrollierter Hypertonie (OR = 2,34) das höchste Risiko, eine moderate hypertensive Retinopathie zu entwickeln. Im Vergleich zur vorherigen Analyse nahmen jedoch die Probanden mit unbehandelter arterieller Hypertonie (OR = 2,18) den zweiten Platz ein, gefolgt von den Probanden mit kontrollierter arterieller Hypertonie (OR = 1,78). Am wenigsten betroffen blieb nach Ausschluss des Diabetes die Gruppe mit bisher unbekannter Hypertonie (OR = 1,53).

Logistische Regression	keine vs. milde/moderate Hypertensive Retinopathie			Keine/milde vs. moderate Hypertensive Retinopathie		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Geschlecht (weiblich)	0,81	[0,72; 0,90]	< 0,00018	0,77	[0,64; 0,94]	0,011
Alter [10J]	1,62	[1,53; 1,72]	< 0,0001	1,26	[1,14; 1,40]	< 0,0001
Hypertonie:						
Kontrollierte Hypertonie	1,71	[1,43; 2,04]	< 0,0001	1,78	[1,31; 2,41]	0,00022
Unkontrollierte Hypertonie	2,17	[1,83; 2,58]	< 0,0001	2,34	[1,74; 3,15]	< 0,0001
Unbehandelte Hypertonie	1,93	[1,62; 2,31]	< 0,0001	2,18	[1,63; 2,92]	< 0,0001
Bisher unbekannte Hypertonie	2,13	[1,80; 2,52]	< 0,0001	1,53	[1,11; 2,10]	0,0090

Tabelle 21: Assoziation des Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie zur hypertensiven Retinopathie nach Ausschluss von Diabetiker

5.2 Zusammenhang zwischen Blutdruckparametern und hypertensiver Retinopathie nach Ausschluss von Diabetiker

5.2.1 Zusammenhang zur milden hypertensiven Retinopathie

Nach Ausschluss der Probanden mit Diabetes waren die Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen Blutdruckparametern und milder hypertensiver Retinopathie nach Adjustierung für Alter und Geschlecht vergleichbar mit der vorherigen Diabetesanalyse. Für den systolischen Blutdruck und den mittleren arteriellen Blutdruck ergab sich eine OR = 1,02 bzw. OR = 1,03 pro mmHg. Für die Pulsamplitude und den diastolischen Blutdruck ergab sich ein OR= 1,04 pro mmHg.

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Milde hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,83	[0,74; 0,92]	0,00071
Alter	1,59	[1,50; 1,68]	<0,0001
Systolischer Blutdruck	1,02	[1,02; 1,02]	<0,0001

Tabelle 22: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zum systolischen Blutdruck nach Ausschluss von Diabetikern (N=22475Augen).

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Milde hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,84	[0,76; 0,94]	0,0028
Alter	1,68	[1,59; 1,78]	<0,0001
Mittlerer arterieller Blutdruck	1,03	[1,03; 1,04]	<0,0001

Tabelle 23: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zum mittleren arteriellen Blutdruck nach Ausschluss von Diabetikern (N=22475Augen).

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Milde hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,79	[0,75; 0,94]	<0,0001
Alter	1,62	[1,70; 1,90]	<0,0001
Pulsamplitude	1,04	[1,03; 1,04]	<0,0001

Tabelle 24: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zur Pulsamplitude nach Ausschluss von Diabetikern (N=22475Augen).

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Milde hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,84	[0,75; 0,94]	0,0027
Alter	1,80	[1,70; 1,90]	<0,0001
Diastolischer Blutdruck	1,04	[1,03; 1,04]	<0,0001

Tabelle 25: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zum diastolischen Blutdruck nach Ausschluss von Diabetikern (N=22475Augen).

5.2.2 Zusammenhang zur moderaten hypertensiven Retinopathie

Auch hier waren nach Ausschluss der Diabetiker die Ergebnisse für die gleichen Blutdruckparameter und deren Assoziation mit mittelschwerer hypertensiver Retinopathie nahezu identisch. So waren ein um 1 mmHg höherer systolischer Blutdruck und eine um 1 mmHg höhere Pulsamplitude mit einer OR=1,02 mit dem Vorliegen einer moderaten hypertensiven Retinopathie assoziiert. Dagegen waren ein um 1 mmHg höherer mittlerer arterieller Blutdruck und ein um 1 mmHg höherer systolischer Blutdruck mit einer OR=1,03 mit dem Vorliegen einer moderaten hypertensiven Retinopathie assoziiert.

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Moderate hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,8	[0,66; 0,97]	0,025
Alter	1,23	[1,11; 1,37]	<0,0001
Systolischer Blutdruck	1,02	[1,01; 1,03]	<0,0001

Tabelle 26: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zum systolischen Blutdruck nach Ausschluss von Diabetikern (N=22475Augen).

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Moderate hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,8	[0,65; 0,97]	0,025
Alter	1,39	[1,26; 1,53]	<0,0001
Diastolischer Blutdruck	1,03	[1,02; 1,04]	0,021

Tabelle 27: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zum diastolischen Blutdruck nach Ausschluss von Diabetikern (N=22475Augen).

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Moderate hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,76	[0,62; 0,93]	0,0068
Alter	1,22	[1,10; 1,36]	0,00025
Pulsamplitude	1,02	[1,01; 1,03]	<0,0001

Tabelle 28: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zur Pulsamplitude nach Ausschluss von Diabetikern N=22475Augen).

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Moderate hypertensive Retinopathie			
Geschlecht (weiblich)	0,81	[0,66; 0,98]	0,034
Alter	1,31	[1,19; 1,45]	<0,0001
Mittlerer arterieller Blutdruck	1,03	[1,02; 1,04]	<0,0001

Tabelle 29: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zum mittleren arteriellen Blutdruck nach Ausschluss von Diabetikern (N=22.475 Augen).

5.3 Assoziation zwischen hypertensiver Retinopathie und Mortalität in der Gutenberg-Gesundheitsstudie nach Ausschluss von Diabetikern

5.3.1 Mortalitätsrisiko nach Adjustierung für Alter und Geschlecht

Nach Ausschluss von 1156 Probanden mit Diabetes wurden bei den verbleibenden 11556 Probanden im Beobachtungszeitraum von 12 Jahren insgesamt 618 Todesfälle registriert. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht ergab die Cox-Regressionsanalyse ähnliche Ergebnisse wie die Analyse unter Einschluss der Diabetiker. Auch hier zeigte sich eine erhöhte Mortalität (HR=1,6; P=0,0028) bei den Probanden mit moderater hypertensiver Retinopathie. Die milde hypertensive Retinopathie war mit einem erhöhten Risiko (HR= 1,2) ohne statistischen Zusammenhang verbunden (P=0,10).

	Hazard Ratio	95%-KI	P-Wert
Milde Retinopathie	1,2	[0,95-1,51]	0,10
Moderate Retinopathie	1,6	[1,18-2,17]	0,0028
Geschlecht	0,54	[0,48-0,65]	<0,0001
Alter	2,71	[2,46-2,98]	<0,0001

Tabelle 30: Zusammenhang der Gesamtmortalität zum Grad der hypertensiven Retinopathie adjustiert für Geschlecht und Alter nach Ausschluss der Diabetiker.

5.3.2 Mortalitätsrisiko nach Adjustierung für weitere klassische kardiovaskulären Risikofaktoren

In einer weiteren Analyse ohne Diabetes aber mit Adjustierung für weitere klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (Geschlecht, Alter, BMI, Rauchen, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und positive Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall) blieb das Mortalitätsrisiko bei einer moderaten hypertensiven Retinopathie erhöht (HR= 1,59, P-Wert < 0,003). Die milde hypertensive Retinopathie zeigte jedoch keinen statistischen Zusammenhang zur Mortalität. Darüber hinaus zeigte dieses Modell eine Assoziation der Mortalität mit Geschlecht, Alter, Rauchen und einer positiven Familienanamnese für Herzinfarkt/Schlaganfall. Die übrigen Adjustierungsparameter (BMI, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie) zeigten keine Assoziation.

	HR	95%-KI	P-Wert
Milde hypertensive Retinopathie	1,19	[0,95;1,50]	0,14
Moderate hypertensive Retinopathie	1,59	[1,17;2,17]	0,0030
Geschlecht	0,56	[0,47;0,66]	<0,0001
Alter	2,90	[2,62;3,22]	<0,0001
BMI [kg/m ²]	1,01	[0,99;1,03]	0,25
Rauchen	2,25	[1,85;2,74]	<0,0001
Arterielle Hypertonie	1,17	[0,98;1,41]	0,091
Dyslipidämie	0,01	[0,86;1,20]	0,87
Positive Familienanamnese für Herzinfarkt/Schlaganfall	1,36	[1,14;1,63]	0,00083

Tabelle 31: Zusammenhang der Gesamtmortalität zum Grad der hypertensiven Retinopathie adjustiert für die kardiovaskulären Risikofaktoren nach Ausschluss der Diabetiker

6 Diskussion

6.1 Diskussion der evaluierten Prävalenz und deren Zusammenhang zur arteriellen Hypertonie, zu den Blutdruckparametern und zum Alter.

Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen hypertensiver Retinopathie und arterieller Hypertonie zu untersuchen. Bei 11,5% der Studienteilnehmern wurden Anzeichen einer hypertensiven Retinopathie gefunden. Davon hatten die meisten Teilnehmer mit hypertensiver Retinopathie unabhängig vom Stadium dieser eine unkontrollierte arterielle Hypertonie. Gewichtet für die deutsche Bevölkerung lag die Prävalenz bei 10,7%. Bemerkenswerterweise zeigten in unserer Studie verschiedene Blutdruckparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulswellenamplitude, mittlerer arterieller Blutdruck) eine statische Assoziation mit der hypertensiven Retinopathie.

Eine in Istanbul durchgeführte Kohortenstudie an 655 ambulanten Hypertoniepatienten zur Bestimmung der Prävalenz und der Risikofaktoren für eine Retinopathie ergab eine Prävalenz von 66,3 % (mild: 33,6%; moderat: 32,7%), unterteilt nach der KWB-Klassifikation. Dabei zeigte sich eine Assoziation mit Alter ($P=0,048$) und der Dauer der arteriellen Hypertonie ($P=0,035$). Weiterhin zeigte die Risikoanalyse, ähnlich wie in unserer Studie, eine statische Beziehung zum systolischen Blutdruck mit einem 2,3-fach (95% KI= 1,19–4,49) erhöhten Risiko für eine hypertensive Retinopathie bei einem systolischen Blutdruck von 180 mmHg oder höher. Der Unterschied in der Prävalenz im Vergleich zu unserer Studie ist auf die Stichprobenauswahl zurückzuführen. Während wir einen populationsbasierten Studienansatz wählten, wurden in dieser Studie nur hypertensive Patienten eingeschlossen. Außerdem war die mittlere Krankheitsdauer der Hypertonie mit 6 Jahren länger und der Anteil der Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck mit 50,4% höher [31].

In einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie an Afrokariben und Europäern im Alter von 40 bis 64 Jahren in London, Großbritannien, wurde die Prävalenz der hypertensiven Retinopathie und ihre Beziehung zum Bluthochdruck (nach Kriterien der Weltgesundheitsorganisation) bestimmt. Dazu wurden Netzhautbilder von 651 Teilnehmern (nach dem Keith-Wagener-Barker-Klassifikationssystem) auf hypertensive Retinopathie untersucht. Die alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz der Retinopathie betrug 11% (95%-KI= 8-14%) bei Europäern und 21% (95%-KI= 16-26%) bei Afrokariben ($P < 0,001$). Dieser ethnische Unterschied in der Prävalenz blieb auch nach getrennter Betrachtung beider Geschlechter bestehen und war bei normotensiven Frauen mit 20% bei Afrokariben vs. 8% bei Europäern ($P < 0,01$) am ausgeprägtesten [64].

Eine vergleichbare Prävalenz von Gefäßveränderungen am Augenhintergrund wurde in der prospektiven ARIC-Studie (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) gefunden. In dieser Studie wurde der Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Retinopathie untersucht. Bei 9734 nichtdiabetischen Teilnehmern (1860 Afroamerikaner, 7847 weiße Amerikaner) im Alter von 49 bis 73 Jahren ergab sich eine Gesamtprävalenz der Retinopathie von 7,7% bei den Afroamerikanern gegenüber 4,1% bei den weißen Studienteilnehmern. Dies ist hauptsächlich auf die höhere Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der ersten Gruppe zurückzuführen (57,4% vs. 31,7%). Die Prävalenz der Retinopathie nahm bei allen Teilnehmern mit dem Alter zu. Der Unterschied in der Prävalenz im Vergleich zu unserer Studie kann durch die Definition der Retinopathie erklärt werden. In der ARIC-Studie wurde eine Retinopathie als vorhanden definiert, wenn Läsionen wie flammenförmige Blutungen, Fleck- und Punktblutungen, Mikroaneurysmen, weiche Exsudate und Papillenödem identifiziert wurden, während unsere Studiendefinition auf einer anderen Klassifizierung basierte. Zudem war die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der GHS-Studie mit 54,2% höher als in der ARIC-Studie mit 36,58% [65]. In Bezug auf den Blutdruck ergab die ARIC-Studie eine OR von 1,25 für arteriovenöse Kreuzungszeichen, von 1,7 für fokale Verengung auf der Papille und von 2,00 für fokale Verengung an anderer Stelle pro 10 mmHg Blutdruck [66].

Im Hinblick auf den Zusammenhang mit dem Alter konnte in der vorliegenden Arbeit, wie in früheren Studien, gezeigt werden, dass die Prävalenz der milden und moderaten hypertensiven Retinopathie sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit dem Alter zunimmt [22].

Zeichen der Retinopathie wie arteriovenöse Kreuzungszeichen und fokale Verengungen der Netzhautarteriolen, zeigten eine zunehmende Prävalenz mit zunehmendem Alter. Dies ist wahrscheinlich auf die ebenfalls mit dem Alter zunehmende Prävalenz von unkontrolliertem und unbehandeltem Bluthochdruck zurückzuführen [67].

Die Cardiovascular Health Study (CHS), eine bevölkerungsbezogene Querschnittsstudie mit an 2050 nichtdiabetischen Erwachsenen im Alter von 69 bis 97 Jahren aus vier Gemeinden in den Vereinigten Staaten, untersuchte die Prävalenz von mikrovaskulären Anomalien der Netzhaut und deren Assoziation mit arterieller Hypertonie.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen betrug die Prävalenz von Retinopathie (einschließlich Mikroaneurysmen und Netzhautblutungen) 8,3 %, die Prävalenz von fokalen arteriellen Verengungen 9,6 % und die Prävalenz von arteriovenösen Kreuzungszeichen 7,7

% . Insgesamt nahmen alle Läsionen mit zunehmendem Alter zu. Unabhängig vom Geschlecht waren alle Netzhautläsionen bei Hypertonikern häufiger als bei Nicht-Hypertonikern. So lag das OR in Bezug auf die Hypertonie im Bereich von 1,8 für Retinopathie, 2,1 für fokale arterielle Verengung, 1,5 für arteriovenöse Kreuzungszeichen und 1,7 für generalisierte arterielle Verengung [42].

6.2 Diskussion der evaluierten Prävalenz und deren Zusammenhang zum Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie

Die Untersuchung des Ausmaßes, in dem der Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie mit einer hypertensiven Retinopathie assoziiert ist, zeigt, dass eine unkontrollierte arterielle Hypertonie sehr wahrscheinlich eine hypertensive Retinopathie entwickelt (OR= 2,79 für moderate und OR= 2,03 für milde Retinopathie). Im Gegensatz dazu ergab sich bei kontrollierter arterieller Hypertonie (Personen mit antihypertensiver Therapie und physiologischem Blutdruck im Studienzentrum) eine OR=1,82 für eine milde und eine OR= 2,22 für eine moderate hypertensive Retinopathie.

Im Vergleich dazu lag die Prävalenz der hypertensiven Retinopathie in der bevölkerungsbasierten Beaver-Dam-Eye-Studie mit 4926 Teilnehmern nach Ausschluss der Diabetiker bei insgesamt 7,8% (336) der Probanden und damit ähnlich wie bei uns. Auch hinsichtlich des Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie waren die Ergebnisse der Beaver Dam Eye Study ebenfalls mit den unsrigen vergleichbar [68]. So hatten die Probanden mit nicht gut kontrolliertem Blutdruck trotz Medikation eher eine Retinopathie (OR= 2,43; 95%-KI= 1,34-4,43) als bei den Probanden mit gut kontrollierter Hypertonie (OR= 1,51; 95%-KI= 1,02-2,22) [69]. Allerdings ist zu beachten, dass die Prävalenz der arteriellen Hypertonie mit 30,9% in der Beaver Dam Eye-Studie vs. 54,2% in unserer Studie deutlich geringer war. Außerdem wurde die Klassifikation der Retinopathie in der Beaver Dam Eye-Studie aus Studien zur Beschreibung der diabetischen Retinopathie abgeleitet, während wir uns auf die Klassifikation von Wong und Mitchell stützen [68, 69].

Die Blue Mountains Eye Study fand eine ähnliche Prävalenz bei 3654 Probanden im Alter von 49 Jahren und älter ohne Diabetes. Hier trat bei 325 Probanden ohne Diabetes eine Retinopathie auf. Dies entspricht einer Prävalenz von 9,8% (95%-KI= 8,9%-10,9%). Weitere Ergebnisse dieser Studie stimmen mit unseren Ergebnissen bezüglich der Assoziation mit dem Alter und dem Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie überein. So zeigte sich bei einer Prävalenz der arteriellen Hypertonie von 44,2% ein erhöhtes altersbereinigtes relatives Risiko für eine Retinopathie bei Frauen (RR= 1,67; 95%-KI= 1,26-2,21) und Männern (RR= 1,47; 95%-KI= 1,07-2,00) mit Hypertonie auf. In unserer Studie wurde sowohl bei Männern als auch

bei Frauen ein Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter beobachtet. Darüber hinaus war die Prävalenz der Retinopathie bei unkontrolliertem Blutdruck höher als bei kontrolliertem Blutdruck [70].

6.3 Diskussion des Einflusses der hypertensiven Retinopathie auf die Gesamtmortalität

Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen hypertensiver Retinopathie und Gesamtmortalität untersucht. Ziel war es, diese Zusammenhänge in einer repräsentativen Kohorte der deutschen Bevölkerung zu untersuchen. In Modellen, die zunächst für Alter und Geschlecht und später auch für weitere klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (Geschlecht, Alter, BMI, Diabetes, Rauchen, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und Familienanamnese auf Herzinfarkt oder Schlaganfall) adjustiert wurden, waren sowohl die milde als auch die moderate hypertensive Retinopathie mit einem erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität assoziiert. In der ersten Analyse, in der Diabetes als Kovariate berücksichtigt wurde, wiesen die Probanden mit einer milden und moderaten Retinopathie eine höhere Sterblichkeit auf als die Probanden ohne Retinopathie. Die Hazard Ratio betrug 1,19 ($P=0,088$) für die milde und 1,65 ($P<0,0001$) für die moderate hypertensive Retinopathie. Bemerkenswerterweise änderte sich der Zusammenhang zwischen Gesamtmortalität und Retinopathie in einer zweiten Analyse nach Ausschluss der Diabetiker nicht. Auch ohne Diabetes hatten Probanden mit milder hypertensiven Retinopathie ($HR=1,19$; $P=0,14$) und moderater hypertensiven Retinopathie ($HR=1,59$; $P=0,003$) tendenziell ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

Weitere populationsbasierte Studien belegen ebenfalls den Zusammenhang zwischen Retinopathie und Mortalität [53], [54], [71], [55], [72].

In einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie mit Teilnehmern aus der Beaver Dam Eye Study ($n=413$) (im Alter von 43 bis 84 Jahren), die zwischen der Basisuntersuchung 1988-1990 und 1999 an einer koronaren Herzkrankheit oder einem Schlaganfall verstorben waren, wurde der Zusammenhang zwischen mikrovaskulären Anomalien der Netzhaut bei persistierender arterieller Hypertonie und kardiovaskulärer Mortalität untersucht. Die Diagnose einer Retinopathie basierte auf der Airlie-House-Klassifikation. Diese beinhaltete retinale Mikroaneurysmen, hämorrhagische Blutungen, Cotton-Wool-Herde, harte Exsudate, intraretinale mikrovaskuläre Anomalien, venöse Perlen, Neovaskularisation sowie präretinale und Glaskörperblutungen. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht war die Gesamtstichprobe mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität durch Retinopathie mit einer

Odds Ratio von 2,3 (95%-KI= 1,6-3,1), fokale arterielle Verengung mit einer Odds Ratio von 1,8 (95%-KI= 1,1-2,9), generalisierte arterielle Verengung mit einer Odds Ratio von 1,5 (95%-KI= 1,1-2) und arteriovenöse Kreuzungen mit einer Odds Ratio von 1,4 (95%-KI= 0,8-2,4) signifikant assoziiert [53]. In einer anderen Studie mit derselben Population von Nichtdiabetikern (n= 4294) war die Retinopathie nach 14 Jahren Nachbeobachtung mit einem erhöhten Risiko für Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Mortalität verbunden (HR=1,76; 95%-KI= 1,16-2,69 und HR=3,17; 95%-KI= 1,73–5,78). Diese Ergebnisse waren ähnlich wie unsere Ergebnisse zum Mortalitätsrisiko, trotz des unterschiedlichen Klassifikationssystems der hypertensiven Retinopathie [71].

In der populationsbasierten Blue Mountains Eye Study war die Retinopathie nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren ein unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit an KHK, sowohl bei Personen mit Diabetes (HR = 2,21; 95%-KI= 1,20-4,05) als auch bei Personen ohne Diabetes (HR = 1,33; 95%-KI= 1,02-1,83). Das Risiko eines kardiovaskulären Todes stieg mit dem Schweregrad der Retinopathie. So war eine milde Retinopathie bei Diabetikern mit einer HR= 1,50 (95%-KI= 0,54-4,19) vs. HR= 1,21 (95%-KI= 0,85-1,72) bei Nichtdiabetikern assoziiert. Dagegen war eine moderate Retinopathie bei Diabetikern mit einer adjustierten HR = 6,68 (95%-KI= 2,24-20) und bei Nichtdiabetikern mit einer adjustierten HR = 2,29 (95%-KI= 1,10-4,76) assoziiert [55]. Im Vergleich dazu fanden sich in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Nichtdiabetikern und Diabetikern.

Eine weitere populationsbasierte prospektive Kohortenstudie zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos im Zusammenhang mit dem Schweregrad der hypertensiven Retinopathie bei älteren Erwachsenen indianischer Abstammung wurde im ländlichen Ecuador durchgeführt. Dabei wurde die Retinopathie nach Keith-Wagener-Barker klassifiziert. Von 236 Teilnehmern mit einem Durchschnittsalter von $69,3 \pm 7,3$ Jahren hatten 42 (18 %) Patienten eine bestätigte hypertensive Retinopathie Grad 2 oder höher. Die Mortalität wurde in über einen Beobachtungszeitraum von $5,2 \pm 1,2$ Jahren bestimmt. Bereits 50 Teilnehmer (21 %) starben während der Nachbeobachtungszeit. Die Mortalität bei Patienten mit einer hypertensiven Retinopathie Grad 2 oder höher betrug 7,2 und bei Patienten ohne Retinopathie oder Grad 1 nur 3,4 pro 100 Personenjahre. Personen mit einer Retinopathie Grad 2 oder höher hatten ein mehr als zweifach erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 2,08; 95%-KI= 1,04-4,15; P= 0,038) im Vergleich zu Personen ohne Retinopathie oder Grad 1 [72]. Obwohl diese Studie aufgrund des höheren Durchschnittsalters der Probanden und der geringen Teilnehmerzahl nur schwer mit unserer Studie zu vergleichen ist, zeigte sie ebenfalls einen kausalen Zusammenhang zwischen hypertensiver Retinopathie und Mortalität.

Die Ibaraki Prefectural Health-Study zeigte auch einen Zusammenhang zwischen hypertensiver Retinopathie und Mortalität. Die Analyse umfasste 87890 Personen im Alter von 40 bis 79 Jahren mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 14,1 Jahren. Basierend auf der Keith-Wagener-Barker-Klassifikation wurden die Netzhautfotographien als normal, Grad 1 oder Grad 2 klassifiziert, mit Ausnahme derer, die zu Beginn der Studie eine hypertensive Retinopathie Grad 3 oder Grad 4 aufwiesen. Nach Adjustierung für das Alter zeigte sich unabhängig von der Todesursache ein erhöhtes Mortalitätsrisiko sowohl für die hypertensive Retinopathie Grad 1 (HR= 1,12; 95 %-KI = 1,07-1,19; p = < 0,001) als auch für die hypertensive Retinopathie Grad 2 (HR= 1,26; 95 %-KI= 1,15-1,38; p = < 0,001) [54]. Hier zeigte sich eine ähnliche Risikoerhöhung für die hypertensive Retinopathie wie in unserem Studienansatz.

6.4 Diskussion des Studiendesigns

Die Stärke der Gutenberg-Gesundheitsstudie liegt in ihrer Stichprobengröße und in ihrem bevölkerungsbezogenen Ansatz. Die Studienpopulation wurde möglichst repräsentativ für die Regionen Mainz und Mainz-Bingen ausgewählt, um valide Normwerte für die Bevölkerung erheben zu können. Seit 2007 liefert diese Studie Ergebnisse aus Eingangs- und Verlaufsuntersuchungen. Die Durchführung erfolgt unter multidisziplinärer Beteiligung im Sinne eines interdisziplinären Ansatzes. Dies ermöglicht Betrachtungen, die weit über das jeweilige Fachgebiet hinausgehen. So können beispielweise Assoziationen zwischen okulären Parametern und kardiovaskulären Risikofaktoren sowie anthropometrischen Parametern untersucht werden. Diese Beiträge könnten in Zukunft für die interdisziplinäre Risikostratifizierung kardiovaskulärer Erkrankungen an Bedeutung gewinnen. Die Datenerhebung erfolgte in hohem Maße standardisiert, um die Untersuchungen möglichst objektiv durchzuführen und untersucherabhängige Einflussfaktoren zu minimieren. Die Reihenfolge und Methode der Untersuchung der einzelnen Parameter wurde in einer zweijährigen Testphase festgelegt, in der medizinisches Fachpersonal für jeden Test geschult wurde. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt. Die Fundusbilder der Teilnehmer wurden im Ophthalmic Reading Center Mainz unter standardisierten Lichtbedingungen nach den Merkmalen der hypertensiven Retinopathie beurteilt. Es fanden regelmäßige Plausibilitätskontrollen statt, sodass insgesamt ca. 10 % der Bilder zweimal beurteilt wurden. Fragliche Befunde wurden in Sitzungen mit dem Senior Grader diskutiert und geklärt. Hinsichtlich der Kohortengröße gibt es in Europa nur wenige vergleichbare Studien. Darüber hinaus ist die GHS-Studie eine der größten Community-Health-Studien weltweit.

Bei der Rekrutierung der Teilnehmer wurde eine Altersspanne von 35 bis 74 Jahren angegeben und somit gilt unsere Aussage nur für diese Altersspanne. Eine weitere Einschränkung unserer Studie liegt in der Art der Datenerhebung zu Vorerkrankungen. So sind z.B. trotz einer großen Stichprobe von über 15000 Probanden seltene Erkrankungen, die insbesondere im Alter häufig auftreten, aufgrund von Alterseinschränkungen unterrepräsentiert bzw. nicht dargestellt. Dies gilt z.B. für das Papillenödem im Rahmen einer hypertensiven Retinopathie. Die ophthalmologische Untersuchung wurde mit 3 Fundusbildern pro Auge ohne Pupillenerweiterung durchgeführt. Dies schränkte in einigen Fällen die Beurteilung des Fundus ein.

7 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Prävalenz der hypertensiven Retinopathie und deren Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren in einer repräsentativen Kohorte der deutschen Bevölkerung zu untersuchen. Darüber hinaus konnten Zusammenhänge mit potenziell beeinflussbaren Risikofaktoren, wie dem Behandlungsstatus einer arteriellen Hypertonie und dem Mortalitätsrisiko einer hypertensiven Retinopathie untersucht werden, um wichtige Erkenntnisse für die Prävention zu gewinnen.

Die prospektive bevölkerungsbasierte Gutenberg-Gesundheitsstudie für die Stadt Mainz und den Landkreis Mainz-Bingen umfasste zu Beginn der Studie im Jahr 2007 zunächst 15010 Probanden im Alter von 35 bis 74 Jahren. Das in dieser Arbeit analysierte Probandenkollektiv bestand aus 12751 Studienteilnehmern mit auswertbaren Fundusbildern.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Fundusbilder anhand eines standardisierten Grading-Protokolls für verschiedene Parameter, insbesondere für die Wong und Mitchell-Kriterien der hypertensiven Retinopathie analysiert. Aus den Daten der Bildanalyse wurde die Prävalenz der hypertensiven Retinopathie in unserer Studienkohorte bestimmt. Der Zusammenhang zwischen hypertensiver Retinopathie und dem Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie wurde mittels multivariater logistischer Regressionsanalyse untersucht.

Die Prävalenz der hypertensiven Retinopathie in mindestens einem Auge betrug 11,5% (7,2% für milde und 4,3% für moderate Retinopathie). Gewichtet für die deutsche Bevölkerung betrug die Prävalenz von 10,7% (6,7% für milde und 4 % für moderate Retinopathie). In unserer Kohorte entwickelten sowohl Männer als auch Frauen im Alter häufiger eine hypertensive Retinopathie.

Verschiedene Blutdruckparameter (systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Pulsamplitude, mittlerer arterieller Druck) waren mit einer hypertensiven Retinopathie assoziiert. Das Vorliegen einer hypertensiven Retinopathie war am stärksten mit einer unkontrollierten (inadäquate Therapie) arteriellen Hypertonie assoziiert (OR=2,79 für die moderate und OR= 2,37 für die milde Retinopathie).

Wir untersuchten auch das Mortalitätsrisiko der hypertensiven Retinopathie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 12 Jahren waren 873 Teilnehmer verstorben. Es zeigte sich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für eine moderate hypertensive Retinopathie HR= 1,65 (P<0,0001) und ein Trend für eine milde hypertensive Retinopathie HR= 1,19 (P= 0,088). Dieser Zusammenhang blieb nach Ausschluss der Studienteilnehmer mit Diabetes nahezu unverändert (HR= 1,19; P= 0,14 für milde und HR= 1,59; P= 0,003 für moderate hypertensive Retinopathie).

Die ermittelten Prävalenzdaten der hypertensiven Retinopathie aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie und das damit verbundene Mortalitätsrisiko stimmen mit anderen internationalen Bevölkerungsstudien überein, und es zeigt sich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Personen mit hypertensiver Retinopathie unabhängig von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Daher kann die Funduskopie als nichtinvasive Untersuchung in der Prävention insbesondere zur Beurteilung des Gefäßstatus bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen an Bedeutung gewinnen.

8 Literaturverzeichnis

1. World Health Organisation. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 6 June 2021 [zitiert am 25.03.2023] URL: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blutdruck in Deutschland 2008–2011. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.
3. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2017.
4. Hayreh SS. Orbital vascular anatomy. *Eye (London, England)*. 2006;20(10):1130-44.
5. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus LernAtlas der Anatomie Kopf, Hals und Neuroanatomie. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2006.
6. Dorner GT, Polska E, Garhofer G, Zawinka C, Frank B, Schmetterer L. Calculation of the diameter of the central retinal artery from noninvasive measurements in humans. *Current Eye research*. 2002;25(6):341-5.
7. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. *American Journal of ophthalmology*. 1995;120(1):92-102.
8. Drake RL, Vogel W, Mitchell AWM. *Gray's Anatomy*. 1. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag. 27. September 2007.
9. Cheung N, McNab AA. Venous anatomy of the orbit. *Investigative ophthalmology & visual science*; 2003.44(3):988-95.
10. Gray H, Lewis WH. *Anatomy of the Human Body*. Twentieth Edition. Philadelphia: Lea & Febiger 1918.
11. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *Journal of anatomy*. 2005;206(4):319-48.
12. Kiel JW. *Integrated Systems Physiology: from Molecule to Function To Disease*. The Ocular Circulation. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. PMID: 21452447.
13. Sachsenweger M, Klauß V, Nasemann, Ugi I. *Duale Reihe Augenheilkunde*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2003..
14. Runkle EA, Antonetti DA. The blood-retinal barrier: structure and functional significance. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2011;686:133-48.
15. Heimann H, Kellner U, Bechrakis N. *Atlas des Augenhintergrundes*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2010.
16. Grehn F. *Augenheilkunde*. 31. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag 2012.

17. Kanski JJ, Bowling B. *Klinische Ophthalmologie*. 7. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag; 11. September 2012.
18. Fang PP, Harmening WM, Muller PL, Lindner M, Krohne TU, Holz FG. [Technical principles of OCT angiography]. *Ophthalmologie*. 2016;113(1):6-1.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018;39(33):3021-104.
20. Bhargava M, Ikram MK, Wong TY. How does hypertension affect your eyes? *Journal of human hypertension*. 2012;26(2):71-83.
21. Harjasouliha A, Raiji V, Garcia Gonzalez JM. Review of hypertensive retinopathy. *Dis Mon*. 2017;63(3):63-69.
22. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *The New England journal of medicine*. 2004 351(22):2310-7.
23. Walsh JB. Hypertensive retinopathy. Description, classification, and prognosis. *Ophthalmology*. 1982;89(10):1127-31.
24. van den Born B.J., Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005;331(7508):73.
25. Amraoui F, van Montfrans GA, van den Born BJ. Value of retinal examination in hypertensive encephalopathy. *Journal of human hypertension*. 2010;24(4):274-9.
26. Aissopou EK, Papathanassiou M, Nasothimiou EG, Konstantonis GD, Tentolouris N, Theodossiadi PG, et al. The Keith-Wagener-Barker and Mitchell-Wong grading systems for hypertensive retinopathy: association with target organ damage in individuals below 55 years. *Journal of hypertension*. 2015;33(11):2303-9.
27. Konstantinidis L, Guex-Crosier Y. Hypertension and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(6):514-21.
28. Modi P, Arsiwalla T. *Hypertensive Retinopathy*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2020. PMID: 30252236.
29. Schnurrbusch UEK, Wolf S. Fundus hypertonicus. *Der Ophthalmologe*. 2005;102(3):301-312.
30. Zhang Y, Zhao L, Li H, Wang Y. Risk factors for hypertensive retinopathy in a Chinese population with hypertension: The Beijing Eye study. *Exp Ther Med*. 2019;17(1):453-8.
31. Erden S, Bicakci E. Hypertensive retinopathy: incidence, risk factors, and comorbidities. *Clinical and experimental hypertension*. 2012;34(6):397-401.
32. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Investigative ophthalmology visual science*. 2004;45(9):2949-54.

33. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *Journal of internal medicine*. 2005;257(6):503-13.
34. Varghese M, Adhyapak SM, Thomas T, Sunder M, Varghese K. The association of severity of retinal vascular changes and cardiac remodelling in systemic hypertension. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2016;10(4):224-30.
35. von Hanno T, Bertelsen G, Sjolie AK, Mathiesen EB. Retinal vascular calibres are significantly associated with cardiovascular risk factors: the Tromso Eye Study. *Acta ophthalmologica*. 2014;92(1):40-6.
36. Sun C, Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Saw SM, Aung T, et al. Retinal vascular caliber, blood pressure, and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(5):1784-90.
37. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *American journal of epidemiology*. 1989;129(4):687-702.
38. Wong TY, Rosamond W, Chang PP, Couper DJ, Sharret AR, Hubbard LD, et al. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *Jama*. 2005;293(1):63-9.
39. Suri MF, Qureshi AI. Hypertensive retinopathy and risk of cardiovascular diseases in a national cohort. *Journal of vascular and interventional neurology*. 2008;1(3):75-8.
40. Ong YT, De Silva DA, Cheung CY, Chang CP, Wong MC, et al. Microvascular structure and network in the retina of patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(8):2121-7.
41. Ong YT, Wong TY, Klein R, Klein BE, Mitchell P, Sharrett AR, et al. Hypertensive retinopathy and risk of stroke. *Hypertension*. 2013;62(4):706-11.
42. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology*. 2003;110(4):658-66.
43. De Silva DA, Manzano JJ, Liu EY, Woon FP, Wong WX, Chang HM, et al. Retinal microvascular changes and subsequent vascular events after ischemic stroke. *Neurology*. 2011;77(9):896-903.
44. Lindley RI, Wang JJ, Wong MC, Mitchell P, Liew G, Hand P, et al. Retinal microvasculature in acute lacunar stroke: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*. 2009;8(7):628-34.
45. Wieberdink RG, Ikram MK, Koudstaal PJ, Hofman A, Vingerling JR, Breteler MM. Retinal vascular calibers and the risk of intracerebral hemorrhage and cerebral infarction: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2010;41(12):2757-61.
46. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, Davis CE, Fuchs FD. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *The British journal of ophthalmology*. 2002;86(9):1002-6.

47. Shantha GP, Srinivasan Y, Kumar AA, Salim S, Prabakhar S, Rajan AG, et al. Can retinal changes predict coronary artery disease in elderly hypertensive patients presenting with angina? *The American journal of emergency medicine*. 2010;28(5):617-21.
48. Jibrán MS, Habib SA, Khan SB. Hypertensive Retinopathy: A Prognostic Factor for Morbidity and Mortality after Acute ST Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2019;29(3):205-9.
49. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Jama* 2002;287(9):1153-9.
50. Wang L, Wong TY, Sharrett AR, Klein R, Folsom AR, Jerosch-Herold M. Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2008;51(1):119-26.
51. Wong TY, McIntosh R. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. *British medical bulletin*. 2005;73-74:57-70.
52. Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JF, 2nd, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *Jama*. 1966;195(5):335-8.
53. Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Klein BE; Sharrett AR, Meuer SM, et al. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmology*. 2003;110(5):933-40.
54. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, et al. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation*. 2011;124(23):2502-11.
55. Liew G, Wong TY, Mitchell P, Cheung N, Wang JJ. Retinopathy predicts coronary heart disease mortality. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009;95(5):391-4.
56. Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, et al. [The Gutenberg Health Study]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2012;55(6-7):824-9.
57. Mirshahi A, Ponto KA, Höhn R, Wild PS, Pfeiffer N. [Ophthalmological aspects of the Gutenberg Health Study (GHS): an interdisciplinary prospective population-based cohort study]. *Ophthalmologie*. 2013;110(3):210-7.
58. Höhn R, Kottler U, Peto T, Blettner M, Münzel T, Blankenberg S, et al. The ophthalmic branch of the Gutenberg Health Study: study design, cohort profile and self-reported diseases. *PloS one*. 2015;10(3):e0120476.
59. Kanukollu VM, Ahmad SS. Retinal Hemorrhage. 2022 Aug. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32809612.
60. Mewe L, Küchle HJ. Beurteilung von Veränderungen am Augenhintergrund bei Hypertonie. *Deutsches Ärzteblatt*. 1978;75(39):A-2185-A-92.

61. McLeod D. Reappraisal of the retinal cotton-wool spot: a discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1981;74(9):682-6.
62. Kriplani H, Patel M, Roy S. Prediction of Arteriovenous Nicking for Hypertensive Retinopathy Using Deep Learning. *Computational Intelligence in Data Mining*. Singapore: Springer Singapore. 2020;141-149.
63. Lang GK. *Augenheilkunde*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2004.
64. Sharp PS, Chaturvedi N, Wormald R, McKeigue PM, Marmot MG, Young SM. Hypertensive retinopathy in Afro-Caribbeans and Europeans. Prevalence and risk factor relationships. *Hypertension*. 1995;25(6):1322-5.
65. Wong TY, Klein R, Duncan BB, Nieto FJ, Klein BE, Couper DJ, et al. Racial differences in the prevalence of hypertensive retinopathy. *Hypertension*. 2003;41(5):1086-91.
66. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis?: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(6):1644-50.
67. Wang JJ, Mitchell P, Leung H, Rochtchina E, Wong TY, Klein R. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension*. 2003;42(4):534-41.
68. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1994;112(1):92-8.
69. Klein R, Klein BE, Moss SE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1997;95:329-350.
70. Yu T, Mitchell P, Berry G, Li W, Wang JJ. Retinopathy in Older Persons Without Diabetes and Its Relationship to Hypertension. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(1):83-89.
71. Hirai FE, Moss SE, Knudtson MD, Klein BE, Klein R. Retinopathy and survival in a population without diabetes: The Beaver Dam Eye Study. *American journal of epidemiology*. 2007;166(6):724-30.
72. Del Brutto OH, Mera R, Recalde BY, Rumbela DA, Costa AF, Viteri E. Hypertensive Retinopathy and All-Cause Mortality in Older Adults of Amerindian Ancestry. A Population-based Longitudinal Prospective Study. *High blood Press Crdiovasc Prev*. 2021;28(6): 613-8.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: eigene Darstellung der A. ophthalmica in Anlehnung an (5).....	3
Abbildung 2: Beispielbild für generalisierte arterielle Verengung. Die roten Pfeile zeigen die engen Netzhautarterien an.	25
Abbildung 3: Beispielbild für Netzhautblutungen. Die roten Pfeile zeigen verschiedene Blutungsarten (Punkt- und Fleckblutungen) an.....	26
Abbildung 4: Beispielbild für harte Exsudate (mit den roten Pfeilen markiert).	26
Abbildung 5: Beispielbild für Cotton-Wool-Herde (mit den roten Pfeilen markiert).....	27
Abbildung 6: Beispielbild für Kreuzungszeichen. Der rote Pfeil zeigt eine Kompression der kreuzenden Vene an.	28
Abbildung 7: Beispielbild für Kupferdrahtarterien. Die roten Pfeile markieren veränderte Gefäße mit hellerem Reflex.....	28
Abbildung 8: Beispielbild für Papillenödem.....	29
Abbildung 9: Mittelwert und Verteilung des diastolischen Blutdrucks in der Studienpopulation.	33
Abbildung 10: Mittelwert und Verteilung der Pulsamplitude in der Studienpopulation.	33
Abbildung 11: Mittelwert und Verteilung des mittleren arteriellen Blutdrucks in der Studienpopulation.....	34
Abbildung 12: Mittelwert und Verteilung des systolischen Blutdrucks in der Studienpopulation.	34
Abbildung 13: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie in unserer Studienpopulation.	35
Abbildung 14: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie nach der Alterskategorie unter den weiblichen Studienteilnehmern.	37
Abbildung 15: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie nach der Alterskategorie unter den männlichen Studienteilnehmern.	37

Abbildung 16: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie nach Behandlungsstrategie der arteriellen Hypertonie unter Frauen.	43
Abbildung 17: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie nach Behandlungsstrategie der arteriellen Hypertonie unter Männern.	43
Abbildung 18: Einfluss der hypertensiven Retinopathie auf die Mortalität (Kaplan-Meier-Kurve)	47
Abbildung 19: Einfluss der hypertensiven Retinopathie auf die Mortalität nach Adjustierung für die 8 klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Kaplan-Meier-Kurve)	48

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: die Klassifizierung der hypertensiven Retinopathie nach Keith, Wagener und Barker. Eigene Darstellung in Anlehnung an (24).	9
Tabelle 2: Klassifizierung der hypertensiven Retinopathie und das klinische Management von systemischen Hypertonien. Eigene Darstellung in Anlehnung an (20).	10
Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation.....	31
Tabelle 4: Non-Responder-Analyse der Analyseprobe der Gutenberg-Gesundheitsstudie. ...	32
Tabelle 5: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie gewichtet für die deutsche Bevölkerung.	35
Tabelle 6: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie in Abhängigkeit vom Alter.....	36
Tabelle 7: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zum systolischen Blutdruck (N=24753 Augen).....	38
Tabelle 8: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zum diastolischen Blutdruck (N=24753 Augen)	38
Tabelle 9: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zur Pulsamplitude (N=24753 Augen).....	39

Tabelle 10: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zum mittleren arteriellen Blutdruck (N=24753 Augen).	39
Tabelle 11: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zum systolischen Blutdruck (N=24753 Augen).	39
Tabelle 12: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zum diastolischen Blutdruck (N=24753 Augen).	40
Tabelle 13: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zur Pulsamplitude (N=24753 Augen).	40
Tabelle 14: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zum mittleren arteriellen Blutdruck (N=24753 Augen).	40
Tabelle 15: Prävalenz der arteriellen Hypertonie nach Behandlungsstatus.....	41
Tabelle 16: Prävalenz der hypertensiven Retinopathie nach Behandlungsstatus für beider Geschlechter.	42
Tabelle 17: Assoziation des Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie zu der hypertensiven Retinopathie für Alter und Geschlecht adjustiert.	44
Tabelle 18: Assoziation des Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie zu der hypertensiven Retinopathie zusätzlich für Diabetes adjustiert.	45
Tabelle 19: Gesamtmortalität und Zusammenhang zum Grad der hypertensiven Retinopathie für Geschlecht und Alter adjustiert.....	46
Tabelle 20: Gesamtmortalität und Zusammenhang zum Grad der hypertensiven Retinopathie für die kardiovaskulären Risikofaktoren adjustiert.....	48
Tabelle 21: Assoziation des Behandlungsstatus der arteriellen Hypertonie zur hypertensiven Retinopathie nach Ausschluss von Diabetiker	50
Tabelle 22: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zum systolischen Blutdruck nach Ausschluss von Diabetikern (N=22475Augen).	50
Tabelle 23: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zum mittleren arteriellen Blutdruck nach Ausschluss von Diabetikern (N=22475Augen).	51

Tabelle 24: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zur Pulsamplitude nach Ausschluss von Diabetikern (N=22475Augen).....	51
Tabelle 25: Zusammenhang der milden hypertensiven Retinopathie zum diastolischen Blutdruck nach Ausschluss von Diabetikern (N=22475Augen).	51
Tabelle 26: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zum systolischen Blutdruck nach Ausschluss von Diabetikern (N=22475Augen).	52
Tabelle 27: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zum diastolischen Blutdruck nach Ausschluss von Diabetikern (N=22475Augen).	52
Tabelle 28: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zur Pulsamplitude nach Ausschluss von Diabetikern (N=22475Augen).	52
Tabelle 29: Zusammenhang der moderaten hypertensiven Retinopathie zum mittleren arteriellen Blutdruck nach Ausschluss von Diabetikern (N=22.475 Augen).....	53
Tabelle 30: Zusammenhang der Gesamtmortalität zum Grad der hypertensiven Retinopathie adjustiert für Geschlecht und Alter nach Ausschluss der Diabetiker.	53
Tabelle 31: Zusammenhang der Gesamtmortalität zum Grad der hypertensiven Retinopathie adjustiert für die kardiovaskulären Risikofaktoren nach Ausschluss der Diabetiker	54

11 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name, Vorname: Haj Ibrahim, Ahmad

Geburtsort: Damaskus, Syrien

Beruflicher Wiedergang

Seit 05/2024 Arzt in der Weiterbildung zur Kinder- und Jugendmedizin
KoKiBa-Praxis-Koblenz

06/2019-06/2023 Arzt in der Weiterbildung zur Kinder- und Jugendmedizin
GKM-Kemperhof-Koblenz

08/2015-04/2018 Studentische Aushilfskraft im Pflegedienst in der
Radioonkologie und Strahlentherapie der
Universitätsmedizin Mainz

01/2018-04/2018 Studentische Aushilfskraft zur Blutabnahme in der
Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz

08/2015-08/2016 Studentische Aushilfskraft im Pflegedienst im St. Josefs-
Hospital Wiesbaden

Hochschulausbildung

10/2012-05/2019 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-
Universitätsmedizin Mainz

03/2015 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

04/2018 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

05/2019 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Danksagung

Ein herzlicher Dank geht an meinen Betreuer und Doktorvater. Seine Erklärungen, kompetente Betreuung und Geduld beim Beantworten meiner zahlreichen Fragen waren von unschätzbarem Wert für mich.

Des Weiteren danke ich für die Begutachtung meiner Doktorarbeit.

Ich möchte mich bei den Mitarbeitern und Wissenschaftlern der GHS-Studie für ihr Engagement und ihre herausragende Leistung bei der Beschaffung der zahlreichen Patientendaten bedanken.

Meinen Eltern und Freunden danke ich von Herzen. Ihre kontinuierliche Unterstützung und Hilfe in schwierigen Zeiten haben mir sehr geholfen.

Zum Schluss möchte ich Gott für seine Großzügigkeit und die wunderbaren Menschen danken, die er mir zur Seite gestellt hat.