

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

Retinale Gefäßanalyse bei venösen Gefäßverschlüssen der Netzhaut

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

Vorgelegt von

Till-Oliver Ehlers
aus Ostercappeln

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Widmung

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung der Dissertation.....	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Der retinale Venenverschluss	3
2.1.1 Definition	3
2.1.2 Klassifikation	3
2.1.3 Epidemiologie	6
2.1.4 Risikofaktoren	7
2.1.5 Pathophysiologie.....	10
2.1.6 Klinisches Bild.....	11
2.1.7 Visusprognose	13
2.1.8 Diagnostik	13
2.2 Die retinale Gefäßanalyse.....	14
2.2.1 Grundlagen	14
2.2.2 Datenlage zur Untersuchung der Netzhautgefäße mit Hilfe der retinalen Gefäßanalyse.....	15
2.2.3 Retinale Gefäßparameter und Alter	15
2.2.4 Retinale Gefäßparameter und Rauchen	16
2.2.5 Retinale Gefäßparameter und Blutdruck	16
3 Material und Methoden.....	18
3.1 Studiendesign	18
3.2 Die Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS).....	18

3.3 Patientenkollektiv	18
3.3.1 Einschlusskriterien	19
3.3.2 Ausschlusskriterien	19
3.3.3 Weitere Angaben	19
3.3.4 Patienten	19
3.4 Arbeitsprogramm.....	20
3.4.1 Ablauf	20
3.4.2 Blutentnahme	21
3.4.3 Klinische Untersuchung	21
3.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	23
3.5.1 Arterielle Hypertonie	23
3.5.2 Diabetes mellitus.....	23
3.5.3 Übergewicht	24
3.5.4 Dyslipidämie.....	24
3.5.5 Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt und Schlaganfall.....	24
3.6 Untersuchung des Augenhintergrundes.....	24
3.6.1 Fundusfotografie	24
3.6.2 Durchführung der Fundusfotografie	24
3.6.3 Statische Gefäßanalyse der retinalen Blutgefäße	25
3.6.4 Nomogramme, geschlechts- und altersbezogen für AVR/CRAE/CRVE	29
3.7 Statistik und Software	29
3.7.1 Statistische Auswertung.....	29
3.7.2 Literaturverwaltung	30
3.7.3 Ethische Aspekte	30
4 Ergebnisse.....	31
4.1 Aufbau des Patientenkollektivs	31
4.2 Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulationen ..	31

4.2.1 Klinische Charakteristika der Gesamtheit, der Patienten mit retinalem Venenverschluss und der Kontrollgruppe	31
4.3 Statische Gefäßanalyse	36
4.3.1 CRAE / CRVE / AVR, Verteilungsübersicht des gesunden Partnerauges, erkrankten Auge und Kontrollen	37
4.3.2 CRAE / CRVE / AVR, Vergleich zwischen dem gesunden Partnerauge und Kontrollen.....	43
4.3.3 CRAE / CRVE / AVR, Vergleich von RVO des erkrankten Auges und Kontrollen.....	47
4.3.4 CRAE / CRVE / AVR, Vergleich zwischen dem gesunden Partnerauge und erkranktem Auge.....	51
4.3.5 CRAE / CRVE / AVR in den unterteilten Hypertonie-Kriterien	54
5 Diskussion	60
5.1. Statische retinale Gefäßanalyse	60
5.1.1 Statische retinale Gefäßanalyse im Zusammenhang mit RVV	60
5.1.2 Zusammenfassung der retinalen Gefäßparameter im Zusammenhang mit RVV	62
5.1.3 Retinale Gefäßparameter in den erkrankten Augen, gesunden Partneraugen und Kontrollgruppe	62
5.1.4 Diskussion der AVR-Verminderung	63
5.1.5 Retinale Gefäßparameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren	64
5.3 Limitationen der Studie	66
5.4 Ausblick.....	67
6 Zusammenfassung	68
7 Literaturverzeichnis	70
8 Anhang	76
9 Danksagung	94
10 Lebenslauf	95

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie/ Arteria
Abb.	Abbildung
ARIC-Studie	Atherosclerosis Risk in Communities-Studie
AV-Ratio	arterio-venöse Ratio
BMI	Body Mass Index
BDES	Beaver Dam Eye Study
BMES	Blue Mountains Eye Study
°C	Grad Celsius
CRAE	engl.: Central retinal artery equivalent
CRF	engl.: Case Report Form
CRVE	engl.: Central retinal vein equivalent
CVOS	Central Vein Occlusion Study
EKG	Elektrokardiographie
et al.	und andere
FLA	Fluoreszenzangiographie
GHS	Gutenberg-Health-Study (Gutenberg-Gesundheitsstudie)
HbA_{1c}	glykosyliertes Hämoglobin Typ C
HZVV	Hemi-Zentralvenenverschluss
IMBEI	Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
KHK	koronare Herzkrankheit
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. s.	nicht signifikant
OCT	optische Kohärenztomographie
OR	engl.: Odds Ratio (Quotenverhältnis)

u. a.	unter anderem
PY	engl.: pack years
RR	Arterieller Blutdruck
RVA	Retinal Vessel Analyser
RVO-Studie	Retinal Vein Occlusion (Retinaler Venenverschluss) -Studie
RVV	retinaler Venenverschluss
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
V.	Vena
VAV	Venenastverschluss
z. B.	zum Beispiel
ZVV	Zentralvenenverschluss

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet, wenn der Bezug auf beide Geschlechter gegeben ist.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einteilung retinaler Venenverschluss (30).....	3
Abb. 2: HZVV in der oberen Hälfte des linken Auges mit flächigen retinalen Hämorrhagien und Cotton-Wool-Herde. HZVV= Hemi-Zentralvenenverschluss.....	4
Abb. 3: Zentralvenenverschluss (Quelle: eigene Darstellung)	5
Abb. 4: Venenastverschluss der Venola macularis superior mit retinalen Hämorrhagien (Punkt) oberhalb der Makula und der Verschlussstelle an der arteriovenösen Kreuzungsstelle (Pfeil) (Quelle: eigene Darstellung)	6
Abb. 5: Hauptvenenastverschluss der Vena temporalis inferior (Quelle: eigene Darstellung).....	12
Abb. 6: Verschluss eines makulären Astes der Vena temporalis superior (Quelle: eigene Darstellung).....	12
Abb. 7: Visuscam ^{Pro NM, TM, a} , Funduskamera (Quelle: Broschüre VISUCAM 500 Carl Zeiss AG, Jena, Germany, (89)).....	25
Abb. 8: Statische Gefäßanalyse mit „VesselMap II V3.02“ von IMEDOS Systems UG Jena der Digitalaufnahmen des zentralen Augenhintergrundes (Quelle: eigene Darstellung)	26
Abb. 9: Digitalaufnahme des zentralen Augenhintergrundes mit der nonmydriatischen Funduskamera Visuscam ^{Pro NM, TM, a} (Quelle: eigene Darstellung).....	28
Abb. 10: Histogramm und Boxplot über die Altersverteilung der RVO-Gruppe	34
Abb. 11: Balkendiagramm über die Verteilung der Verschlussstypen (1=ZVV, 2=VAV, 3=Hemi-ZVV). ZVV= Zentralvenenverschluss; VAV= Venenastverschluss; Hemi-Zentralvenenverschluss.....	35
Abb. 12: Histogramm und Boxplot zur Verteilungsübersicht der CRAE-Werte bei den gesunden Partneraugen. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.	37
Abb. 13: Histogramm und Boxplot zur Verteilungsübersicht der CRVE-Werte bei den gesunden Partneraugen. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.....	38
Abb. 14: Histogramm und Boxplot zur Verteilungsübersicht der AVR-Werte bei den gesunden Partneraugen. AVR= arterio-venöse Ratio.	39
Abb. 15: Histogramm und Boxplot zur Verteilungsübersicht der CRVE-Werte bei den erkrankten Augen. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.....	40
Abb. 16: Histogramm und Boxplot zur Verteilungsübersicht der CRAE-Werte bei den erkrankten Augen. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.....	41

Abb. 17: Histogramm und Boxplot zur Verteilungsübersicht der AVR-Werte bei den erkrankten Augen. AVR= arterio-venöse Ratio.	42
Abb. 18: Zusammenhang von CRAE zwischen Kontrollen (GHS) und gesundem Partnerauge (RVO). CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.	44
Abb. 19: Zusammenhang von CRVE zwischen Kontrollen (GHS) und gesunden Partneraugen (RVO). CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.	45
Abb. 20: Zusammenhang von AVR zwischen Kontrollen (GHS) und gesundem Partnerauge (RVO). AVR= arterio-venöse Ratio.	46
Abb. 21: Zusammenhang von CRAE zwischen Kontrollen (GHS) und erkranktem Auge (RVO). CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.	48
Abb. 22: Zusammenhang zwischen CRVE in Kontrollen (GHS) und erkranktem Auge (RVO). CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.	49
Abb. 23: Zusammenhang von AVR zwischen Kontrollen (GHS) und erkranktem Auge (RVO). AVR= arterio-venöse Ratio.	50
Abb. 24: Zusammenhang von AVR zwischen gesundem Auge und erkranktem Auge (RVO). AVR= arterio-venöse Ratio.	51
Abb. 25: Zusammenhang von CRAE zwischen gesundem Auge und erkranktem Auge (RVO). CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.	52
Abb. 26: Zusammenhang von CRVE zwischen gesundem Auge und erkranktem Auge (RVO). CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.	53
Abb. 27: Boxplot zur Darstellung des CRAE-Wertes der 4. Hypertonie-Kategorien bezogen auf Tabelle 17. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.	54
Abb. 28: Boxplot zur Darstellung des CRVE-Wertes der 4. Hypertonie-Kategorien bezogen auf Tabelle 18. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.	55
Abb. 29: Boxplot zur Darstellung des AVR-Wertes der 4. Hypertonie-Kategorien bezogen auf Tabelle 19. AVR= arterio-venöse Ratio.	56
Abb. 30: Boxplot zur Darstellung des CRAE-Wertes der 4. Hypertonie-Kategorien bezogen auf Tabelle 20. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.	57
Abb. 31: Boxplot zur Darstellung des CRVE-Wertes der 4. Hypertonie-Kategorien bezogen auf Tabelle 21. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.	58
Abb. 32: Boxplot zur Darstellung des AVR-Wertes der 4. Hypertonie-Kategorien bezogen auf Tabelle 22. AVR= arterio-venöse Ratio.	59

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Risikofaktoren für retinale Venenverschlüsse (34).....	9
Tab. 2: Schematische Darstellung der Gruppeneinteilung in der RVO-Studie	20
Tab. 3: Übersicht über die routinemäßigen Untersuchungen (*) und Untersuchungen der GHS.....	22
Tab. 4: Lineare Gleichungen, die sich auf das 5%-Perzentile von CRAE, CRVE und AVR der quantilen Regression beziehen zur Erstellung von Alter und Geschlecht angepassten Normdaten. AVR= arterio-venöse Ratio; CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; CRVE= zentrales venöses Äquivalent.	29
Tab. 5: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Überblick über die erhobenen Daten im Vergleich zwischen Patienten (RVO) und Kontrollen (GHS). ZVV= Zentralvenenverschluss; VAV= Venenastverschluss; Hemi-Zentralvenenverschluss; MI= Myokardinfarkt; SBD= systolischer Blutdruck; DBD= diastolische Blutdruck; MAD= mittlerer arterieller Druck.	31
Tab. 6: CRAE / CRVE / AVR, im Vergleich von erkranktem Auge und Partnerauge (RVO) mit Kontrollen (GHS). AVR= arterio-venöse Ratio; CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.....	36
Tab. 7: CRAE / CRVE / AVR, prozentualer Anteil unterhalb der von Alter und Geschlecht generierten Normdaten bei den erkrankten Augen (RVO) und Kontrollen (GHS). AVR= arterio-venöse Ratio; CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.	36
Tab. 8: Zusammenhang von CRAE-Werten zwischen Kontrollen und gesundem Partnerauge. AVR= arterio-venöse Ratio; CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent; N= Anzahl, SD= Standardabweichung.	43
Tab. 9: Zusammenhang von CRVE-Werten zwischen Kontrollen (GHS) und gesunden Partneraugen (RVO). N= Anzahl; SD= Standardabweichung; CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.	45
Tab. 10: Zusammenhang von AVR zwischen Kontrollen (GHS) und gesundem Partnerauge (RVO). AVR= arterio-venöse Ratio; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.....	46
Tab. 11: Zusammenhang von CRAE zwischen Kontrollen (GHS) und erkranktem Auge (RVO). CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.....	47

Tab. 12: Zusammenhang von CRVE zwischen Kontrollen (GHS) und erkranktem Auge (RVO). CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.....	49
Tab. 13: Zusammenhang von AVR zwischen Kontrollen (GHS) und erkranktem Auge (RVO). AVR= arterio-venöse Ratio; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.....	50
Tab. 14: Zusammenhang von AVR zwischen erkranktem und gesundem Auge in der RVO-Gruppe. AVR= arterio-venöse Ratio; N= Anzahl; SD= Standardabweichung. .	51
Tab. 15: Zusammenhang von CRAE zwischen erkranktem und gesundem Auge in der RVO-Gruppe. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.....	52
Tab. 16: Zusammenhang von CRVE zwischen erkranktem und gesundem Auge in der RVO-Gruppe. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.....	53
Tab. 17: Deskriptive Statistik zum Vergleich von CRAE-Werten (RVO-Gruppe) in den unterteilten Hypertonie-Kategorien. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.....	54
Tab. 18: Deskriptive Statistik zum Vergleich der CRVE-Werte (RVO-Gruppe) in den unterteilten Hypertonie-Kategorien. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.....	55
Tab. 19: Deskriptive Statistik zum Vergleich der AVR-Werte (RVO-Gruppe) in den unterteilten Hypertonie-Kategorien. AVR= arterio-venöse Ratio; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.....	56
Tab. 20: Deskriptive Statistik zum Vergleich von CRAE-Werten (gesamt) in den unterteilten Hypertonie-Kategorien. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.....	57
Tab. 21: Deskriptive Statistik zum Vergleich der CRVE-Werte (gesamt) in den unterteilten Hypertonie-Kategorien. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.....	58
Tab. 22: Deskriptive Statistik zum Vergleich der AVR-Werte (gesamt) in den unterteilten Hypertonie-Kategorien. AVR= arterio-venöse Ratio; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.....	59

1 Einleitung der Dissertation

Retinale Venenverschlüsse (RVV) entstehen durch partielle oder vollständige Unterbrechung des venösen Blutflusses und können abhängig nach der Lokalisation in Zentralvenenverschluss (ZVV), Hemizentralvenenverschluss (Hemi-ZVV) und Venenastverschluss (VAV) eingeteilt werden (1). Im Jahre 1855 beschrieb erstmals der Ophthalmologe T. Liebreich das klinische Bild des retinalen Venenverschlusses, welches er damals als „Apoplexia retinae“ bezeichnete (2). Neben der diabetischen Retinopathie gehören RVV zu der häufigsten vaskulären Erkrankung der Netzhaut und zählen zu den Hauptursachen, die von einer Visusminderung bis zu einem Visusverlust führen können (3). Obwohl der RVV in allen Altersstufen anzutreffen ist, ist die Mehrheit der Patienten über 60 Jahre alt (4). Weltweit leiden ca. 16 Millionen Menschen an einem RVV und die Prävalenz in Deutschland beträgt 0,4% (5, 6). Bei Patienten mit RVV bestehen häufig die gleichen Risikofaktoren, wie sie auch bei anderen Gefäßverschlüssen im Körper zu finden sind. Hierzu zählen die arterielle Hypertonie (7-11), Atherosklerose (12-14), koronare Herzkrankheit (KHK) (4, 15), Hyperlipidämie (13, 16, 17), Nikotinabusus (4, 7), Adipositas (4, 6) und Diabetes mellitus (9, 10, 18). Die arterielle Hypertonie kristallisiert sich sowohl bei ZVV als bei VAV als entscheidender Risikofaktor heraus (7, 8, 19). Durch das Vorhandensein von mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren wird das Risiko für die Entstehung von RVV deutlich erhöht (20). Ebenfalls ist eine erhöhte Schlaganfallrate bei Patienten mit RVV auf Grund der systemischen Risikofaktoren nachgewiesen (21). Zu den ophthalmologischen Risikofaktoren bei ZVV und Hemi-ZVV zählen die okuläre Hypertension und das Glaukom (22). In den letzten Jahren befassten sich eine Vielzahl von Studien damit, einen möglichen Zusammenhang von Gerinnungsstörungen und RVV zu untersuchen. Ein signifikanter Zusammenhang konnte bei Hyperhomozyteinämie und Anti-Cardiolipin-Antikörpern die zur Entstehung eines RVV beitragen festgestellt werden (16, 23). Es wird eine Thrombophiliediagnostik bei Patienten unter 45 Jahren zum Zeitpunkt des retinalen Gefäßverschlusses altersunabhängig bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren und bei positiver Thrombose- oder Familienanamnese empfohlen (24).

Die Pathogenese der RVV ist bis heute immer noch nicht genau geklärt und nicht bei allen betroffenen Patienten ist die Ursache durch die bekannten Risikofaktoren nachvollziehbar. Ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten erleidet trotz aktueller Behand-

lungsmöglichkeiten eine lebenslange Visusminderung. Ziel der Retinal-Vein-Occlusion-Studie (RVO) ist daher die Untersuchung potenzieller neuer Risikofaktoren für RVV.

Diese Arbeit befasst sich mit der retinalen Gefäßanalyse, dabei wurden die Gefäßparameter beider Augen erhoben und mit Parametern von gesunden Kontrollprobanden aus der Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) verglichen.

Das Auge bietet die besondere Möglichkeit, die retinalen Gefäße nicht invasiv in vivo untersuchen zu können. Dazu dient u.a. die Augenhintergrunduntersuchung, die auch als Funduskopie bezeichnet wird. Sie ermöglicht eine präzise Darstellung der Netzhaut, der Blutgefäße, des Sehnervs und der Aderhaut. Die Fundusfotografie kann zur Dokumentation und Verlaufskontrolle von Netzhauterkrankungen nützlich sein. Mit Hilfe eines speziellen Analyseprogramms wurde das örtliche (statische) Verhalten der Netzhautgefäße untersucht. Hierzu wurden die Blutgefäßparameter der Netzhaut als Arterienäquivalent (CRAE), Venenäquivalent (CRVE) und die arteriovenöse Ratio (AVR) bestimmt. Die AVR wird aus den zusammengefassten Gefäßdurchmessern aller Arterien und Venen der Netzhaut gebildet. Bereits in früheren Studien von Parr et al. konnte ein Zusammenhang zwischen arteriovenösem Gefäßdurchmesser und bestimmten kardiovaskulären Risikofaktoren gezeigt werden. Mehrere große populationsbasierte Studien berichteten über eine verminderte AVR bei der arteriellen Hypertonie sowie über ein erhöhtes Risiko, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln (25-27). Erstmals fand sowohl eine Evaluierung der gemessenen Werte bei RVV-Patienten basierend auf Nomogrammen statt als auch eine Untersuchung auf Zusammenhänge der Gefäßparameter mit dem Therapiestatus der arteriellen Hypertonie, dem wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktor für RVV.

Die Hypothese dieser Dissertation ist, dass die retinalen Gefäßparameter bei Patienten mit RVV im Vergleich zu den nach Geschlecht und Geburtsjahr gematchten Kontrollen einen deutlichen Unterschied zeigen würden. Bei Patienten mit einem RVV stellen sich die CRAE-Werte und AVR-Werte kleiner dar, als dies bei gesunden Personen der Fall sein sollte.

2 Literaturdiskussion

2.1 Der retinale Venenverschluss

Unter einem retinalen Venenverschluss versteht man eine partielle oder vollständige Unterbrechung des venösen Blutflusses mit akutem oder chronischem Verlauf.

2.1.1 Definition

Der retinale Venenverschluss (RVV) ist neben der diabetischen Retinopathie die häufigste Erkrankung der Netzhaut und gehört zu einem der führenden Gründe für eine Sehverminderung in Deutschland und weltweit (3, 28). Es findet eine anatomische Klassifikation je nach Lokalisation in Venenastverschluss (VAV), Hemizentralvenenverschluss (Hemi-ZVV) und Zentralvenenverschluss (ZVV) statt (1). In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2016 wurde eine Inzidenz von 5,2 pro 1000 Einwohner bei venösen Gefäßverschlüssen festgestellt (3). Ponto et. al berichten über eine Prävalenz von 0,4% bei RVV in Deutschland (6).

2.1.2 Klassifikation

Retinale Venenverschlüsse können zum einen abhängig nach der Lokalisation in ZVV, Hemi-ZVV und VAV und zum anderen nach dem Ischämiegrad in ischämisch und nicht-ischämisch eingeteilt werden (siehe Abb.1) (4, 19, 29). Die ischämische Form ist die prognostisch ungünstigere Form und ein nicht-ischämischer Verschluss kann in einen ischämischen Verschluss übergehen.

Die Venenastverschlüsse werden nach Lokalisation des betroffenen Venenastes in Hauptvenenastverschluss und Makulavenenastverschluss untergliedert.

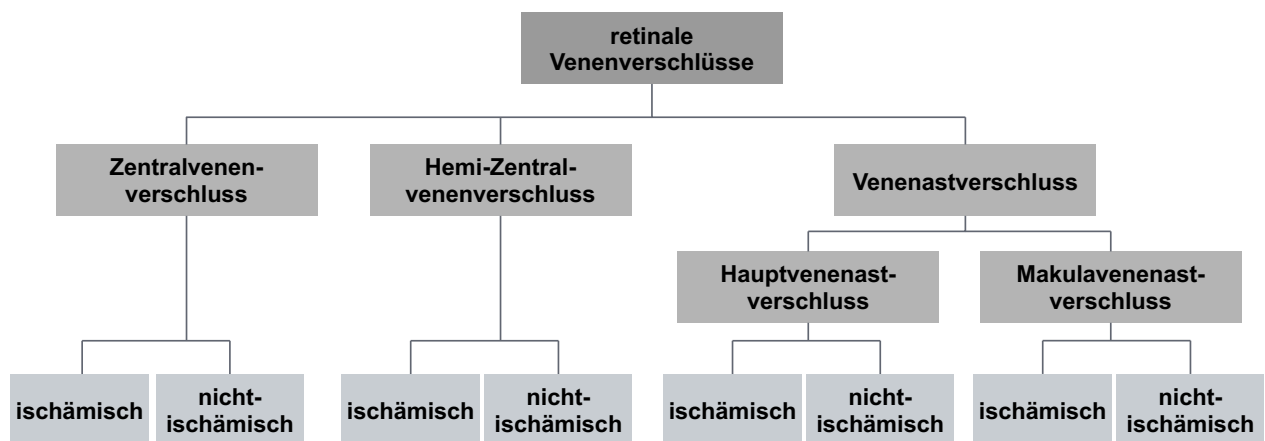


Abb. 1: Einteilung retinaler Venenverschluss (30)

Der ZVV ist definiert als Verschluss der Hauptstammvene (V. centralis retinae), die durch den N. opticus verläuft und in die V. ophthalmica superior und V. ophthalmica inferior mündet (19). Bei 20% der Bevölkerung liegt eine anatomische Variation vor, bei der die V. centralis retinae in zwei Venenstämme geteilt bleibt (31). Ist nun ein einzelner Venenstamm von einem Verschluss betroffen, wird dieser als Hemi-ZVV bezeichnet (32).

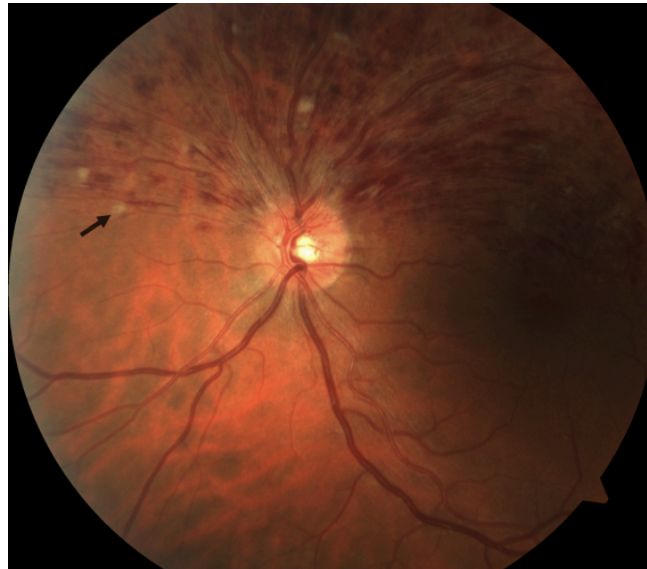


Abb. 2: HZVV in der oberen Hälfte des linken Auges mit flächigen retinalen Hämorrhagien und Cotton-Wool-Herde. HZVV= Hemi-Zentralvenenverschluss

Für die Unterscheidung zwischen einem ischämisch und nicht-ischämischen Verschluss bedarf es neben der Funduskopie weiterer funktioneller Untersuchungen wie der Fluoresceinangiographie, der Sehschärfe, der Gesichtsfelder, des relativen afferenten Pupillendefekts und manchmal auch der Elektroretinographie (19). Der von Margagal erstellte ischämische Index bei ZVV, der in der Fluoresceinangiographie die ischämischen Areale in Papillenflächen angibt, wird von Hayreh in Frage gestellt (19). Er definiert einen Zentralvenenverschluss als ischämisch, wenn die Bereiche mit Kapillarverlust über 10 PD (Papillendurchmesser) groß sind (33). Im Gegensatz dazu wird ein Venenastverschluss als ischämisch bezeichnet, wenn die Bereiche mit Kapillarverlust über 5 PD groß sind (33). Bei einem Ischämieindex von über 50% besteht ein erhöhtes Risiko für neovaskuläre Komplikationen (34). Das Erscheinungsbild eines ischämischen ZVV kann von dichten retinalen Blutungen in allen vier Quadranten, ei-

nem starkem Papillenödem, zahlreichen Cotton-Wool-Herden, ausgeprägten Dilatationen, bis zur Tortuositas der Venen reichen oder nur wenige retinale Blutungen aufweisen (34).

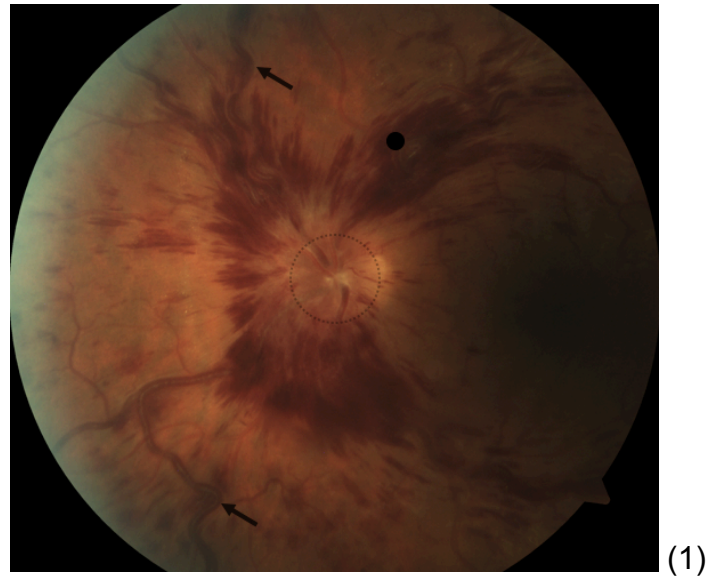


Abb. 3: Zentralvenenverschluss (Quelle: eigene Darstellung)

(1) ischämischer ZVV mit düsterroten streifigen Blutungen (Punkt) in allen vier Quadranten, verstärkte Schängelung der Gefäße (Pfeil) sowie ödematöse Veränderungen

der Papille; (2) nicht-ischämischer ZVV mit venöser Stauung, Tortuositas (Pfeil) und vereinzelt kleineren Blutungen (Punkt)

Bei den VAV kann eine Hauptvene der Papille, ein makulärer Venenast oder ein peripher gelegener Venenast thrombosiert sein (35). In den überwiegenden Fällen tritt ein VAV an den Kreuzungsstellen zwischen Venen und Arterien auf und bei ca. 50% ist der obere äußere Quadrant mit der V. temporalis superior am häufigsten betroffen (36-38). Hier sind streifige Blutungen zu erkennen, die sich entsprechend dem Netzfaser-verlauf bogenförmig darstellen (Abb.4). Je nach Lokalisation des VAV können die Symptome des Patienten mehr oder weniger stark ausgeprägt sein (39).



Abb. 4: Venenastverschluss der Venola macularis superior mit retinalen Hämorrhagien (Punkt) oberhalb der Makula und der Verschlussstelle an der arteriovenösen Kreuzungsstelle (Pfeil) (Quelle: eigene Darstellung)

2.1.3 Epidemiologie

Weltweit leiden ca. 16 Millionen an einem RVV, davon sind ca. 2,5 Millionen an einem ZVV und ca. 13,9 Millionen an einem VAV erkrankt (5). In einer Metaanalyse wurde die Prävalenz retinaler Venenverschlüsse auf 5,2 pro 1000 Einwohner ermittelt (5). Ponto et. al haben die Prävalenz in einer populationsbasierten Kohortenstudie mit 15.010 Teilnehmern in Deutschland untersucht. Es wurde eine Prävalenz von ZVV bei 0,8% und von VAV bei 4,4% festgestellt. In Altersgruppen unterteilt, beträgt die Prävalenz von RVV bei 35-44-Jährigen und 45-54-Jährigen 0,2%, bei 55-64-Jährigen 0,48% und bei 65-74-Jährigen 0,92%. Männer erkrankten gegenüber Frauen an einem RVV 1,7-mal häufiger (6). Laouri et al. berichteten über eine gleich häufige

Wahrscheinlichkeit bei Männern und Frauen von einem RVV betroffen zu sein (40). Die Prävalenz des RVV steigt mit zunehmendem Alter (6, 40). Die Studien von Mitchell et al. (7), Liu et al. (41) und Yasuda et al. (42) zeigten allesamt einen Anstieg der Prävalenz mit steigendem Alter. In der „Blue Mountains Eye Study“ (BMES) beträgt die Prävalenz vor dem 60. Lebensjahr 0,7% und jenseits des 80. Lebensjahres 4,6%. In einer multiethnischen Studie kann kein auffälliger Unterschied zwischen der Erkrankungshäufigkeit und ethnischen Gruppen ermittelt werden (43).

Die Hisayama Studie (44), BMES (45), und „Beaver Dam Eye-Studie“ (BDES) (8, 46) untersuchen bevölkerungsbasiert neben der Prävalenz auch die Inzidenz. In Japan liegt die 9-Jahres-Inzidenz für RVV bei 2,0% (44) und ist somit etwas höher als die 10-Jahres-Inzidenz für Australien mit 1,6% (45). Eine 15-Jahres-Inzidenz von 2,3% ist für USA ermittelt. Die Inzidenz zeigt ebenfalls wie die Prävalenz einen Anstieg mit steigendem Alter (40, 44-46) und ist höher bei VAV als bei ZVV (40).

In der BMES beträgt die 10-Jahres-Inzidenz vor dem 60. Lebensjahr 0,84%, zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr 1,58% und bei den über 70-Jährigen 2,69% (45).

2.1.4 Risikofaktoren

Der RVV umfasst verschiedene Verschlusstypen (ZVV, Hemi-ZVV, VAV), die jeweils in weitere Subgruppen unterteilt werden und sich jeweils auch in ihren Risikofaktoren unterscheiden (9). Bei den ZVV und Hemi-ZVV liegt jedoch eine identische Pathophysiologie zugrunde, weshalb sie die gleichen Risikofaktoren besitzen (9). Hayreh et al. identifizieren okuläre Hypertension und Glaukom als Risikofaktor bei Hemi- und Zentralvenenverschlüssen und können keinen Zusammenhang bei Venenastverschlüssen feststellen (22).

Das Risiko, an einem RVV aller Verschlusstypen zu erkranken, steigt mit dem Alter an (5). In einer prospektiven Studie mit einer Patientenzahl von 1090, die an einem RVV erkrankt sind, sind 51% über 65 Jahre alt, 37% zwischen 45 und 64 Jahren und 12% unter 45 Jahren alt gewesen (9). Geschlechtsunabhängig können beide Augen von einem venösen Verschluss betroffen sein (32).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperlipidämie und Nikotinabusus sind häufig anzutreffen. In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zu der Häufigkeit der einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren und diese liegen zwischen 32 und 70% bei Hypertonie, bei 22-50% arteriosklerotischen Herzerkrankungen, bei 30-60% Hyperlipidämie und bei 14-

34% bei Diabetes mellitus (47). Die arterielle Hypertonie kristallisiert sich als entscheidender Risikofaktor heraus (7-11, 19). Durch die systemischen Risikofaktoren besteht eine erhöhte Schlaganfallrate, die zu einer 1,3- und 2,5-fach erhöhten Mortalitätsrate in einem Zeitraum von fünf Jahren führt (4). Diabetes mellitus im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung mit vorhandenen Endorganschäden erhöht das Risiko um 36% (18). Die enge Verbindung zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und venösen Gefäßverschlüssen des Auges betont die Wichtigkeit, potenzielle vaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit RVV zu identifizieren (48).

In den letzten Jahren befassten sich eine Vielzahl von Studien damit, einen möglichen Zusammenhang von Gerinnungsstörungen und RVV zu untersuchen. Einige Studien zeigten, dass Gerinnungsstörungen für die Entstehung eines RVV bei jüngeren Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren eine größere Rolle spielen (23, 49, 50). Die Metaanalyse von Jansen et. al ist zu dem Ergebnis gekommen, dass nur Hyperhomozysteinämie und Anti-Cardiolipin-Antikörper einen signifikanten Zusammenhang mit RVV haben (16, 23, 51).

Weitere hämatologische Risikofaktoren, die auch bei tiefen venösen Thrombosen zu finden sind, zeigen sich sporadisch bei Patienten mit RVV, stellen aber keinen Hauptgrund für die Entstehung eines RVV dar (52). Kuhli-Hattenbach et al. stellten bei Patienten mit einem RVV unter 45 Jahren im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine erhöhte Prävalenz für Blutgerinnungsstörungen fest (53). Ein vermehrtes Risiko für das Auftreten eines okklusiven Geschehens im Auge ist bei der dunkelhäutigen Bevölkerung nachgewiesen (5, 54). Die häufigsten Risikofaktoren sind in der nachfolgenden Tabelle in Gruppen zusammengefasst.

Tab. 1: Risikofaktoren für retinale Venenverschlüsse (34)

Risikofaktoren	
kardiovaskuläre Risikofaktoren (ZVV + VAV)	arterielle Hypertonie
	Diabetes mellitus
	Hyperlipidämie
	Übergewicht
	Rauchen
rheologische Besonderheiten (ZVV + VAV)	erhöhter Hämatokrit
	erhöhte Viskosität
	erhöhte Erythrozytenaggregation
	erniedrigte Verformbarkeit der Erythrozyten
Blutgerinnungsstörung (ZVV + VAV)	Hyperhomozysteinämie
	Antiphospholipid-AK-Syndrom
	Erhöhte APC-Resistenz / FV-Leiden-Mutation
	Erniedrigte Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
	Orale Kontrazeptiva
Hyperviskositätssyndrom (ZVV + VAV)	Polyzythämia vera
	Makroglobulinämie
	Myelom
	Leukämie
lokale Risikofaktoren (ZVV)	Glaukom
	Trauma
	retinale Vaskulitis
	Zentralarterienverschluss
	Drusen, Papillenödem arteriovenöse Malfomation

2.1.5 Pathophysiologie

Die Pathogenese retinaler Venenverschlüsse ist bis heute immer noch nicht genau geklärt und multifaktoriell (55). Ähnlich zu anderen vaskulären Erkrankungen findet man auch bei RVV die Virchow-Trias mit Veränderungen der Gefäßwand, Blutzusammensetzung und Strömungsgeschwindigkeit wieder (48, 56). Bei einem VAV findet dieses Ereignis am häufigsten an einer Kreuzungsstelle zwischen Arterie und Vene statt (36). In der Mehrzahl verläuft die Arterie vor der Vene (57, 58). Hier kommt es durch die steife Arterie an der Kreuzungsstelle zu einer mechanischen Kompression der Vene, die zu einem turbulenten Blutfluss führt und das Endothel schädigt (38, 58, 59). Seitz stellt diesen Zusammenhang schon im Jahr 1962 an einem histopathologischen Präparat fest (60). S. Dithmar et al. benennen die arteriosklerotische Arterienwandverdickung als Hauptursache für die Entstehung der Kompression (30). Wichtig ist die Trennung der RVV von tiefen Venenthrombosen und anderen thrombotischen Ereignissen (19). Im retrolaminaren Bereich des Nervus opticus teilen sich die Zentralarterie und die Zentralvene eine gemeinsame Gefäßscheide (61). Im Falle einer arteriosklerotisch verdickten Arterie kann es zu einer venösen Blutabflussminderung und dadurch zu Turbulenzen mit letztendlich resultierender Blutstauung in der Zentralvene kommen (56). Die Blutviskosität kann durch Erkrankungen des blutbildenden Systems oder bei inflammatorischen Veränderungen ansteigen. Im Verlauf eines Verschlusses kommt es zu thrombotischen Veränderungen im Gefäßsystem (23). Jedoch ist nicht ausreichend untersucht worden, ob die Thrombusbildung den Beginn oder das Ende der Erkrankung darstellt (19). Hierzu wird eine größere Anzahl an histologische Daten mit einem frischen Verschluss benötigt. Bedingt durch die intravasale Gefäßveränderung kommt es zu einer venösen Druckerhöhung mit Überlastung der Kollateralen, die eine Schrankenstörung zur Folge hat. Im Zuge dieses Prozesses entstehen typische flammenförmige Blutungen und ein Netzhautödem. Die gestörte Blutzirkulation führt zu Gewebehypoxie, die eine Erhöhung von mehreren Entzündungsmediatoren zur Folge hat. Dazu gehören u.a. der Wachstumsfaktor VEGF, die Interleukine 1,6 und 8 sowie das Monozyten-chemotaktische Protein 1 (MCP-1) (18). Durch die vermehrte Freisetzung der Botenstoffe kommt es zu einer pathologisch gesteigerten Gefäßproliferation in der Netzhaut (Neovaskularisation) sowie zur Entstehung eines Makulaödems. Ein wichtiger therapeutischer Ansatz ist die Behandlung des sekundär entstandenen Makulaödems, das mit einer Verschlechterung der Sehschärfe beginnt und unbehandelt zur Erblindung führen kann.

2.1.6 Klinisches Bild

Das klinische Bild eines RVV ist direkt abhängig von der Lokalisation sowie vom Typ und Ausmaß des Verschlusses. Im Gegensatz zu arteriellen Gefäßverschlüssen verlaufen RVV schmerzlos und eine Sehverschlechterung kann sich über Tage oder Wochen entwickeln. Typischerweise klagen die Patienten über eine morgendliche Sehverschlechterung mit Besserung im Tagesverlauf. Der Grund ist eine venöse Druckerhöhung, die durch das Liegen in der Nacht verursacht wird. Neben der Seheinschränkung berichten die Patienten über Metamorphopsien (wellenförmige Linien) und Mouches volantes (Glaskörpertrübungen). Nicht selten bleibt ein Venenverschluss unentdeckt, wenn ausgeprägte Symptome oder die Kompensation durch das Partnerauge sowie die Fehleinschätzung der Sehveränderung fehlen. Bei der Augenspiegelung eines ZVV imponieren stark geschlängelte und dilatierte Venen, intraretinale flammenförmige Blutungen über den gesamten Fundus und oftmals Cotton-Wool-Spots als Zeichen von Nervenfaserninfarkten. Simultan stellt sich ein HZVV mit der Ausnahme dar, dass die Veränderungen entweder in der oberen oder unteren Fundushälfte zu finden sind. Wichtig ist die Differenzierung in ischämischen und nicht-ischämischen Verschluss, wobei letzterer eine mildere Ausprägung der genannten Symptome und retinopathischen Veränderungen aufweist.

Zwei Drittel aller Patienten erleiden jedoch einen VAV mit Beteiligung eines makulären Astes oder einer Hauptvene (siehe Abb. 6 und 7 unten). Punkt- und fleckförmige Blutungen in der Nervenfaserschicht sind hier auf das Versorgungsgebiet eines Netzhautquadranten beschränkt. Ischämische Komplikationen in Verbindung mit RVV sind eine Rubeosis iridis, papilläre und retinale Neovaskularisationen, Glaskörperblutung, Makulaödem und Traktionsamotio. Bei 20% der ZVV kann eine Rubeosis iridis innerhalb des ersten Jahres auftreten und zu einem sekundären neovaskulären Glaukom führen (62). Seltener ist die Entstehung von einer Rubeosis iridis bei VAV.



Abb. 5: Hauptvenenastverschluss der Vena temporalis inferior
(Quelle: eigene Darstellung)



Abb. 6: Verschluss eines makulären Astes der Vena temporalis superior
(Quelle: eigene Darstellung)

2.1.7 Visusprognose

Im Jahre 1997 untersuchte die prospektive Kohortenstudie CVOS (Central Vein Occlusion Study) 725 Patienten mit ZVV und stellt fest, dass die abschließende Sehstärke unmittelbar von dem Ausgangsvisus abhängig ist (63). Dort fand bei 80% der Patienten mit einem Ausgangsvisus $< 0,1\%$ keine Visusverbesserung statt. Lag der Ausgangsvisus zwischen 0,1 und 0,4%, konnten 19% eine Verbesserung von mindestens 0,5 % erreichen, jedoch trat bei 37% eine Verschlechterung unter 0,1% ein. Die beste Prognose hatten die Patienten mit einem Ausgangsvisus von $\geq 0,5$, bei denen 65% nach drei Jahren einen Visus von mindestens 0,5 % aufwiesen. VAV haben eine wesentlich bessere Visusprognose als ZVV. Unter den VAV separierten Harvey et al. die makulären VAV von den Hauptvenenastverschlüssen, da signifikante Unterschiede in der Ausprägung der Risikofaktoren und Symptome bestehen.

Die Hauptvenenverschlüsse zeigen einen niedrigeren Ausgangsvisus, erhöhte Hypertonierate bei den Patienten und ein minderes Ergebnis in der Gesichtsfelduntersuchung (64). Dennoch ist bei der Mehrheit von Hauptvenenverschlüssen (76%) und makulären VAV (58%) eine Visusbesserung ohne jegliche Behandlung eingetroffen (64). Das Makulaödem stellt einen der Hauptgründe bei RVV für eine Visusminderung dar (65, 66).

2.1.8 Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen bei retinalen Venenverschlüssen setzt sich aus Basisdiagnostik und ophthalmologischer Untersuchung zusammen.

Anamnestisch sollten der Zeitpunkt des Ereignisses, Grunderkrankungen (Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzerkrankungen, Thrombose) und die Familienanamnese eruiert werden (47). Des Weiteren sollten der Blutdruck, Blutzucker mit HbA_{1c}, Blutbild (Hämatokrit, Hämoglobin), BSG und Blutfette untersucht werden. Die Grunderkrankungen sollten internistisch abgeklärt und eine Karotisstenose ausgeschlossen werden (67).

Die ophthalmologische Untersuchung beinhaltet immer eine beidseitige Augenuntersuchung mit bestkorrigiertem Visus, intraokularem Augeninnendruck, Pupillenreaktion, Spaltlampenuntersuchung und Fundusuntersuchung in Mydriasis (47). Eine Fluoreszenzangiographie (FLA) liefert zusätzlich Informationen über den Perfusionstyp, Neovaskularisationen und ischämische Makulopathie (61). Zur Quantifizierung des Makulaödems, Erfolgskontrolle der Therapie, Ausschluss von epiretinaler Membran

der Makula sowie vitreomakulärer Traktion kann das nicht-invasive Verfahren der optischen Kohärenztomographie (OCT) aufschlussgebend sein (61). Der bestkorrigierte Visus kann über Therapie entscheiden und wird zusätzlich als prognostischer Faktor eingesetzt. Eine relative afferente Störung bei ischämischen ZVV kann durch die Pupillenreaktion aufgedeckt werden (68). Zum Ausschluss von Winkelbockglaukom und primär chronischem Offenwinkelglaukom dient die Messung des Augeninnendruckes (35). Vor der Weitstellung der Pupillen wird mit Hilfe der nicht-invasiven Spaltlampenuntersuchung Ausschau nach möglichen Pathologien im Kammerwinkel wie z. B. einer Rubeosis iridis gehalten (61). Ein ebenfalls nicht belastendes diagnostisches Verfahren ist die Gonioskopie für die Erfassung krankhafter Veränderungen des Kammerwinkels (35). Die Funduskontrolle dient dem Ausschluss von Makulaödem, Papillenödem, Neovaskularisationen oder Glaskörperblutungen (68).

Eine Thrombophiliediagnostik sollte bei Patienten unter 45 Jahren zum Zeitpunkt des retinalen Gefäßverschlusses, unabhängig vom Alter bei Patienten, ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren und bei positiver Thrombose- oder Familienanamnese durchgeführt werden (24, 69). Bei allen anderen Patienten ist eine umfangreiche und kostspielige Thrombophiliediagnostik unbegründet (23).

2.2 Die retinale Gefäßanalyse

Eine vorteilhafte nicht-invasive Methode, um das statische Verhalten der Netzhautgefäße auf der Grundlage von Analyseuntersuchungen der Gefäßdurchmesser in vivo zu untersuchen, ist die retinale Gefäßanalyse. Sie zeigt im Gegensatz zu der Funduskopie, dass die Reproduzierbarkeit einer computerassistierten Auswertung der retinalen Gefäße anhand digitaler Fundusfotos sehr hoch ist (27, 70).

2.2.1 Grundlagen

Im Jahr 1974 entwickelten Parr und Spears eine Methode, um Verengungen der Arteriolen in der Retina mit Hilfe von Fundusbildern zu messen. Die gemessenen Arteriolen wurden zu einem zentralen retinalen arteriellen Äquivalent (CRAE) zusammengefasst (71, 72). Darauf folgte von Hubbard et al. eine Erweiterung auf die Venolen der Retina und fasste diese als zentrales retinales venöses Äquivalent (CRVE) zusammen (70). Um eine möglichst zuverlässige und genaue Bestimmung der retinalen Gefäßdurchmesser von hochauflösenden digitalisierten Fundusbildern zu erreichen, wurde ein

halbautomatisches computergestütztes Messverfahren entwickelt. Hubbard et al. erstellten Formeln für die Berechnung von CRVE und CRAE. Aus dem Quotienten von CRVE und CRAE entstand die arterio-venöse-Ratio (AVR) (70). Die AVR ist eine Zahl ohne Einheit. Bei einem Wert von 1 ist der Durchmesser von den Arteriolen und Venolen im Durchschnitt gleich. Liegt die AVR bei 0,7, ist der Durchmesser der Arteriolen deutlich enger im Verhältnis zu den Venolen. Zahlreiche populationsbasierte Studien betrachteten die retinalen Gefäßveränderungen im Zusammenhang auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen.

2.2.2 Datenlage zur Untersuchung der Netzhautgefäße mit Hilfe der retinalen Gefäßanalyse

Es existieren weltweit bereits große Kohortenstudien, die einen Zusammenhang zwischen Veränderungen des AVR-Wertes, CRAE- und CRVE-Werte und verschiedenen Erkrankungen, insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen, gezeigt haben.

2.2.3 Retinale Gefäßparameter und Alter

Im Rahmen der GHS erstellten Ponto et al. erstmalig geschlechts- und altersspezifische Nomogramme für AVR, CRVE und CRAE, durch den Einschluss von 890 kardiovaskulär gesunden mitteleuropäischen Probanden, die in der bisherigen Literatur für eine standardisierte Erwachsenkohorte fehlten. Hier wurde eine sinkende AVR und CRAE mit steigendem Alter assoziiert (73). Eine Reduktion des CRAE, CRVE-Wertes sowie der AVR mit steigendem Alter bei Männern und Frauen wurde ebenfalls in der BMES berichtet. Der mittlere CRAE-Wert lag bei 198,7 bei Personen unter 60 Jahren und bei 181,7 bei Personen über 80 Jahren (74). Der mittlere CRVE-Wert lag bei Personen unter 60 Jahren bei 228,6 μm und bei 212,9 μm bei Personen über 80 Jahren (74). Im Gegensatz dazu wurde in der BDES keine statistisch signifikante Änderung der AVR festgestellt (75). In der WESD konnten Klein et al. bei Patienten mit Diabetes und ohne Diabetes vergleichbare Änderungen aufweisen (76). In der ARIC-Studie wurde ein statistisch signifikanter Abfall der AVR und CRAE mit steigendem Alter nachgewiesen (77).

Michelson et al. konnten in der prospektiven Querschnittstudie („Talking Eyes“) vom 01.09.2001 bis zum 01.08.2002 mit 7163 Personen eine ausgeprägte Altersabhängigkeit der arteriovenösen Ratio zeigen. Je höher das Alter des Patienten war, desto niedriger war die arteriovenöse Ratio (78).

2.2.4 Retinale Gefäßparameter und Rauchen

Die populationsbasierte SHIP-Trend-Studie untersuchte zwischen 2008 und 2012 4420 Probanden im Alter von 20 bis 84 Jahren. Es konnte eine statistisch signifikante Assoziation für ein höheres Arterien- und Venenäquivalent bei aktuellen Rauchern gemessen werden. Eine Veränderung der AVR wurde nicht festgestellt (79). Myers et al. beobachteten ebenfalls einen Anstieg des Venenäquivalent in der BDES für frühere und aktuelle Raucher. In weiteren Untersuchungen bei früheren Rauchern konnte nach fünf Jahren eine signifikante Erniedrigung des CRVE gezeigt werden (75). Ein erhöhtes Venenäquivalent wurde ebenfalls durch die „Adult Health Study“ aus Japan bei weiblichen Raucherinnen nachgewiesen. Bei zehn Zigaretten pro Tag erhöhte sich der mittlere CRVE um $6,9 \mu\text{m}$ (80). Nach zehn Jahren war bei früheren Raucherinnen die Veränderung des Venenäquivalent reversibel ($191,8$ vs. $194,4 \mu\text{m}$; $p=0,23$) (80).

2.2.5 Retinale Gefäßparameter und Blutdruck

Die Reduktion der AVR, des CRAE und CRVE mit steigendem mittleren sowie systolischen und diastolischen Blutdruck wurde bereits in einigen Kohortenstudien festgestellt.

In der BMES fand man einen Abfall des CRAE um $-3,5 \mu\text{m}$ je 10 mmHg Anstieg des mittleren, um $-1,9 \mu\text{m}$ pro 10 mmHg Anstieg des systolischen und um $-4,3 \mu\text{m}$ je 10 mmHg Anstieg des diastolischen Blutdrucks. Für das CRVE wurden Messwertveränderungen von $-0,96 \mu\text{m}$, $-0,5 \mu\text{m}$ und $-0,8 \mu\text{m}$ bestimmt und für das AVR $-0,012$, $-0,006$ und $-0,016 \mu\text{m}$ pro 10 mmHg Anstieg des mittleren systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks berichtet (81).

In der ARIC-Studie von 1993 bis 1995 wurde von 9300 nicht diabetischen Probanden eine Fundusfotografie angefertigt. Hier zeigte sich eine Abhängigkeit zwischen erniedrigtem AVR und momentan erhöhtem Blutdruck bei Männern und Frauen im Alter zwischen 51 und 71 Jahren (70).

Außerdem demonstrierten Wong et al. bei den Probanden ohne Bluthochdruck (5628 Probanden im Alter von 49 bis 73 Jahren), dass nach drei Jahren Follow-up 811 einen Bluthochdruck entwickelten. Davon zeigten Probanden mit erniedrigtem arteriellem Durchmesser ein erhöhtes Risiko innerhalb von drei Jahren an Bluthochdruck zu erkranken (26).

Die BDES eine prospektive populationsbasierte Kohortenstudie, untersuchte normotensive Probanden im Alter von 43 bis 84 Jahren auf die Verbindung zwischen den arteriellen Gefäßdurchmessern und der 10-Jahres-Inzidenz von Hypertonie. Von den 2764 Probanden entwickelten 721 Probanden eine Hypertonie und es zeigte sich eine signifikante erhöhte Inzidenz bei den Probanden mit einer erniedrigten arterio-venösen Ratio (25).

Die Metaanalyse von Chew et al., basierend auf vier populationsbasierten Studien mit einer Probandenanzahl von 6247 und einer Follow-up Phase von drei bis sieben Jahren, zeigte, dass ein kleinerer CRAE mit einem erhöhtem Risiko mit Hypertonie assoziiert ist (meta-analysis odds ratio 1.91; 95% CI, 1.56–2.34) (82).

Die ARIC-Studie und die BDES kamen beide zu dem Ergebnis, dass eine signifikante Beziehung zwischen erniedrigtem AVR und Hypertonie besteht.

Des Weiteren haben Studien gezeigt, dass chronische Verengungen der Arteriolen nicht nur in Zusammenhang mit Hypertonie stehen, sondern auch mit der Entwicklung einer Hypertonie einhergehen können (26, 82).

Die Rotterdam Studie ist eine prospektive populationsbasierte Kohortenstudie und schloss 5540 Probanden im Alter von über 55 Jahren zwischen 1990 und 1993 ein. Der mittlere CRAE-Wert lag bei 146,9 μm , CRVE-Wert bei 222 μm und der AVR-Wert bei 0,66. Ein erniedrigte CRAE war nicht assoziiert mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko, jedoch ein erniedrigtes AVR. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten CRVE und einem erhöhten Schlaganfall- und Hirninfarkt-Risiko nachgewiesen werden (83).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der Gutenberg Retinal Vein Occlusion (RVO)-Studie, einer observationellen Fall-Kontroll-Studie. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit venösen Gefäßverschlüssen der Netzhaut (Zentralvenenverschluss, Hemi-Zentralvenenverschluss, Venenastverschluss), die sich im Zeitraum von 2012 bis 2016 an der Augenklinik der Universitätsmedizin vorstellten und die Einschlusskriterien erfüllten.

Die Daten der Patienten wurden mit nach Geburtsjahr und Geschlecht gematchten Kontrollen verglichen. Das besondere an der Studie ist, dass alle Patienten mit RVV systematisch im Studienzentrum der populationsbasierten Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) untersucht wurden. Eine derart detaillierte und systematische Untersuchung vor allem kardiovaskulärer Parameter bei einem Kollektiv von Patienten mit RVV ist bisher einzigartig. Ebenfalls wurden aus der GHS für jeden Patienten mit RVV vier Kontrollprobanden herangezogen.

3.2 Die Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS)

Die GHS ist eine monozentrische, interdisziplinäre prospektive, populationsbasierte Kohortenstudie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, die seit 2007 durchgeführt wird (84). Ziel der GHS ist die Untersuchung der Bevölkerung auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Augenerkrankungen, metabolische Erkrankungen sowie der Psyche (85) mit dem übergeordneten Ziel, präventive Untersuchungen zur Früherkennung von kardiovaskulären Erkrankungen zu eruieren. Die zufällig ausgewählte Population setzt sich aus 15.000 Frauen und Männern im Alter zwischen 35 und 74 Jahren zusammen mit Wohnsitz in Mainz oder dem Landkreis Mainz-Bingen (84).

3.3 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Februar 2013 bis Mai 2016 wurden Patienten an der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert.

3.3.1 Einschlusskriterien

Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit einem innerhalb von 60 Tagen aufgetretenen venösen Gefäßverschluss der Netzhaut und mit Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung in die Studie wurden eingeschlossen.

3.3.2 Ausschlusskriterien

Patienten wurden nicht in die Studie aufgenommen, wenn die Einwilligung fehlte, die Diagnose unklar war, physische oder psychische Gründe gegen eine Studienteilnahme sprachen, akute infektiöse oder maligne Erkrankungen oder eine terminale Niereninsuffizienz vorlag.

3.3.3 Weitere Angaben

Es wurden keine Patienten eingeschlossen, bei denen Zweifel an der Einsichtsfähigkeit bestanden. Auch notfallmäßig stationär in die Augenklinik aufgenommene Patienten wurden eingeschlossen. Außerdem wurden keine Patienten nach Aufnahme in das Forschungsvorhaben ersetzt.

3.3.4 Patienten

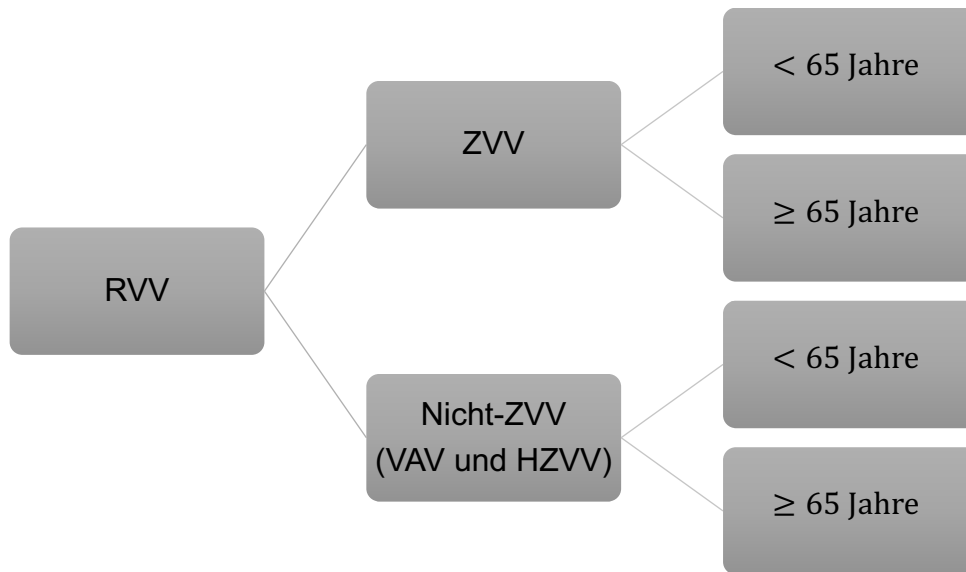
Die RVO-Studie untersuchte eine Gesamtzahl von 121 Patienten, die an einem RVV erkrankt waren. 29 Patienten, die sich im Untersuchungszeitraum an der Augenklinik wegen eines RVV vorstellten, konnten nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. Davon lehnten 13 (44,8%) Patienten eine Teilnahme ab, vier (13,8%) Patienten erfüllten nicht die Einschlusskriterien, neun (31%) Patienten konnten aufgrund von physischen oder psychischen Gründen nicht teilnehmen und drei (10,4%) Patienten wurden wegen technischer Gründe (z.B. Studienzentrum über Feiertage/Ferien geschlossen) ausgeschlossen. Das Geburtsjahr der Probanden erstreckte sich von 1929 bis 1990.

Die Daten von 92 Patienten mit einem RVV wurden mit Übereinstimmung des Studienprotokolls ausgewertet. Dabei liegen bei 46 (50%) ZVV, 31 (33,7%) VAV, 15 (16,3%) ein HZVV vor.

Die Rekrutierung fand zum einem nach der Verschlussart in die Gruppen ZVV und Nicht-ZVV (VAV, HZVV) statt und wurde jeweils noch in zwei Altersgruppen unterteilt. Die Grenze zwischen den beiden Altersgruppen wurde auf 65 Jahre festgelegt und orientierte sich an jüngsten Studien (6, 86).

Am Ende entstanden vier Gruppen, die in der Abbildung 7 grafisch dargestellt sind.

Tab. 2: Schematische Darstellung der Gruppeneinteilung in der RVO-Studie



3.4 Arbeitsprogramm

3.4.1 Ablauf

Alle Probanden wurden vor dem Einschluss in die Studie über die Ziele und den Ablauf der Studie informiert. Mit der schriftlichen Zustimmung zur Teilnahme an der Studie fand ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit Beantwortung aller offenen Fragen statt. Allen Probanden wurde eine numerische Identifikationsnummer zugeordnet. Jeder Proband erhielt unabhängig von der Studienteilnahme eine vollständige ophthalmologische Untersuchung in der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz. Im Anschluss erfolgte eine standardisierte Anamnese mittels eines Prüfbogens (Case Report Form, CRF) (siehe Anhang 1-4). Die Patienten wurden zu dem aktuellen Krankheitsgeschehen, bestehenden ophthalmologischen Erkrankungen, tiefen Venenthrombosen (TVT), Lungenembolien, sonstigen Thromboseereignissen, koronaren Herzkrankheiten (KHK), arteriellen Hypertonie, Apoplex, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Glukosetoleranzstörungen, Diabetes mellitus Typ I und IIb, malignen Erkrankungen, Schilddrüsendysfunktionen und sonstigen Allgemeinerkrankungen befragt. Zur weiteren Abklärung wurden ophthalmologische und kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie ermittelt. Ferner wurde eine ausführliche Medikamentenanamnese dokumentiert. Abschließend wurden noch Daten zu bestehendem oder früher erfolgtem

Nikotinabusus in PackYears (PY) (= Anzahl der gerauchten Schachteln pro Tag x Anzahl der gerauchten Jahre) und der Bodymaß-Index (BMI) mit Hilfe von Gewicht und Größe berechnet.

Die durchgeführte Studie entspricht den Grundsätzen der medizinischen Forschung am Menschen, wie sie vom Weltärzteverband in der Deklaration von Helsinki gefordert wird.

3.4.2 Blutentnahme

Für die erste Blutentnahme gab es zwei mögliche Abnahmezeitpunkte. Die Blutuntersuchung fand bei Erstuntersuchung oder im Rahmen der Verlaufsuntersuchung, fünf bis sieben Tage nach der Erstuntersuchung statt. Die Proben wurden sofort nach Abnahme verarbeitet bzw. zentrifugiert und bei -80°C eingefroren. Zusätzlich zu den studienbezogenen Blutabnahmen erfolgte bei den Patienten eine routinemäßige Blutuntersuchung während des stationären Aufenthaltes sowie regelmäßige Blutbildkontrollen zur Steuerung der isovolämischen Hämodilution.

In der Gruppe der unter 65-Jährigen wurde eine zweite Blutentnahme nach fünf bis sieben Wochen in den Räumlichkeiten der Station 2A in der Augenklinik durchgeführt.

3.4.3 Klinische Untersuchung

Um eine standardisierte Untersuchung zu gewährleisten, wurden die Probanden innerhalb oder im Anschluss an den stationären Krankenhausaufenthalt gemäß dem Protokoll in den Einrichtungen durch das Personal der GHS untersucht. Die Probanden erhielten im Falle ihrer Zustimmung im Rahmen des von 5 Stunden und 50 Minuten dauernden Untersuchungsprogramms u. a. eine ausführliche augenärztliche Untersuchung sowie eine kardiovaskuläre Risikoabklärung. Durch dieses Vorgehen wird nicht nur eine detaillierte Untersuchung sichergestellt, sondern es lassen sich vor allem Erkenntnisse über Variabilität innerhalb der Gruppen (ZVV, HZVV, VAV) gewinnen. Ein weiterer Vorteil ist, dass ein Vergleich mit der GHS-Gesamtpopulation durchgeführt wird, wodurch eine Aussage darüber getroffen werden kann, wie sich der Ausprägungsgrad relevanter Parameter zwischen Probanden mit venösen Gefäßverschlüssen der Netzhaut und dieser Population unterscheidet. Im Folgenden sind die Untersuchungen, die zum Programm der GHS gehören, aufgelistet sowie die, die zusätzlich routinemäßig im Rahmen des stationären Aufenthaltes stattfanden (Kennzeichnung mit * in der Tabelle 3 unten).

Tab. 3: Übersicht über die routinemäßigen Untersuchungen (*) und Untersuchungen der GHS

Untersuchungen	
augenärztliche Untersuchung	Anamnese in Bezug auf Augenerkrankungen*
	Objektive Refraktion*
	Korrigierter Visus *
	Pachy-Keratometrie
	Gesichtsfelduntersuchung*
	Biometrie
	Spaltlampenmikroskopie, Funduskopie*
	Fotodokumentation Augenhintergrund
	Pupillomotorik*
	Messung der Sauerstoffsättigung der Netzhaut
	Messung des intraokularen Druckes
	Fluoresceinangiografie*
	Optische Kohärenztomographie*
	Schirmer-II-Test/ Tränenflüssigkeitsabnahme
kardiovaskuläre Risikofaktorenabklärung	Dokumentation der Medikation*
	Messung des Ruhepuls und Blutdrucks*
	24-Stunden-Blutdruckmessung*
	Blutzuckertagesprofil*
	Lungenfunktionsprüfung
	Ultraschall der Armschlagader, Volumenpulsuntersuchung, Pulskurvenanalyse
	Untersuchung der Kreislaufregulation
	Bestimmung der Körpermaße
	Elektrokardiogramm (EKG)
	Untersuchung und Vermessung der Beine (inkl. Photodokumentation), Ultraschalluntersuchung der Bauchschlagader sowie der Beinvenen
	Zu verbesserten Bestimmung der Leistungsfähigkeit der Lunge wird die Lungenfunktionsprüfung in einer Glaskabine durchgeführt.
sonstige Untersuchungen	Befragung mittels Fragebögen
	Neurokognitiver Test am Computer zur Erfassung der Planungs-Gedächtnisleistung

3.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren richtete sich nachdem Studienprotokoll der GHS, welches in mehreren Publikationen dargestellt wurde (84, 87).

3.5.1 Arterielle Hypertonie

Es erfolgten insgesamt drei Blutdruckmessungen im Sitzen sowie die Anamnese und die Erfragung der häuslichen Medikation. Die erste Messung fand nach 5-minütiger Ruhephase statt und wurde nach 8 und 11 Minuten wiederholt. Eine Hypertonie ist ab gemittelten systolischen Werten ≥ 140 mmHg und diastolischen Werten ≥ 90 mmHg erreicht.

Außerdem wurden 4 Unterkategorien bei der arteriellen Hypertonie erstellt:

1. keine art. Hypertonie: keine antihypertensive Medikation und Blutdruckwerte systolisch < 140 mmHg und diastolisch < 90 mmHg
2. kontrollierte art. Hypertonie: unter antihypertensiven Therapie Blutdruckwerte systolisch < 140 mmHg und diastolisch < 90 mmHg
3. unentdeckte art. Hypertonie: Erstdiagnose einer art. Hypertonie ohne antihypertensiven Therapie mit Blutdruckwerten systolisch ≥ 140 mmHg und diastolisch ≥ 90 mmHg
4. unkontrollierte art. Hypertonie: unter antihypertensive Therapie oder bereits diagnostizierte arterielle Hypertonie mit Blutdruckwerten systolisch > 140 mmHg und diastolisch > 90 mmHg

3.5.2 Diabetes mellitus

Ein pathologischer Nüchtern-Blutzucker (BZ) ≥ 126 mg/dl oder einem Blutzucker von ≥ 200 mg/dl nach einer Nüchternzeit von ≥ 8 Stunden zeigten einen Diabetes mellitus an. Ebenfalls wurden die Probanden mit vorbestehender Diagnose und medikamentöser Therapie hinzugezählt.

3.5.3 Nikotinabusus

Es fand eine Unterteilung in Raucher (Gelegenheits- und aktuelle Raucher) und Nichtraucher (Ex-Raucher und aktuelle Nichtraucher) statt.

3.5.3 Übergewicht

Die Ermittlung des Körpergewichts und der Körperlänge fand im Studienzentrum statt und wurde mit der Formel kg/m^2 berechnet. Ein BMI von $\geq 30 \text{kg/m}^2$ entspricht einem Übergewicht.

3.5.4 Dyslipidämie

Durch eine Blutuntersuchung wurden HDL-, Triglycerid- und Gesamtcholesterinwerte der Probanden bestimmt. Es wurden durch behandelnde Ärzte gestellte Diagnosen einer Dyslipidämie berücksichtigt.

3.5.5 Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt und Schlaganfall

Die Probanden wurden im persönlichen Interview befragt, ob bei Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister, leibliche Kinder) ein Myokardinfarkt oder Schlaganfall aufgetreten war.

3.6 Untersuchung des Augenhintergrundes

3.6.1 Fundusfotografie

Die Fundusfotografie (Augenhintergrunduntersuchung) ermöglicht eine nicht-invasive Untersuchung und Dokumentation der Retina-Morphologie. Sie kann zur Dokumentation des Verlaufs von retinopathischen Veränderungen hilfreich sein. Das Funduskamerasystem basiert auf dem Prinzip der indirekten Ophthalmoskopie (88). Als Standard wird eine 30° -Aufnahme erstellt und optional sind 20° - bis 50° -Aufnahmen möglich (88). Das erzeugte Bild durch einen Sehwinkel von 30° ist 2,5-fach größer als das tatsächliche Bild.

3.6.2 Durchführung der Fundusfotografie

Für die Anfertigung der Fundusfotografie wurde die Visuscam^{Pro NM, TM, a} Funduskamera (Carl Zeiss AG, Jena, Germany) und die Software Visualis (Carl Zeiss AG, Jena, Germany) verwendet. Es wurden drei Fundusbilder durch eine nicht medikamentöse erweiterte Pupille erstellt. Die Probanden wurden für die Vorbereitung der Aufnahme des hinteren Augenabschnittes in einen abgedunkelten Raum zur Erzeugung einer natürlichen Pupillenerweiterung (Mydriasis) geführt. Es wurden pro Augen zwei Auf-

nahmen sehnervzentriert (30° und 45° Aufnahmetechnik) und eine Aufnahme makulazentriert (30° Aufnahmetechnik) angefertigt. Es wurde immer mit dem rechten Auge des Probanden begonnen.



Abb. 7: Visuscam^{Pro NM, TM, a}, Funduskamera (Quelle: Broschüre VISUCAM 500 Carl Zeiss AG, Jena, Germany, (89))

3.6.3 Statische Gefäßanalyse der retinalen Blutgefäße

Bei der Gefäßanalyse wird das statische (örtliche) Verhalten der Netzhautgefäße auf der Grundlage von Analyseuntersuchungen des Gefäßdurchmessers untersucht.

Die statische Gefäßanalyse der Fundusfotografien wurde mit dem spezialisierten Computerprogramm „VesselMap II V3.02“ von IMEDOS Systems UG, Jena durchgeführt (89). Zu Beginn der Analyse wurde die Papille markiert, daraufhin erstellt die Software in definierten Abständen zum Papillenrand Begrenzungsringe, um den Datenerfassungsbereich festzulegen. Dieser befindet sich zwischen dem zweiten und dritten Begrenzungsring. Nun wurde mit der Hilfe des Fadenkreuzes der Gefäßursprung markiert (siehe Abb. 8).

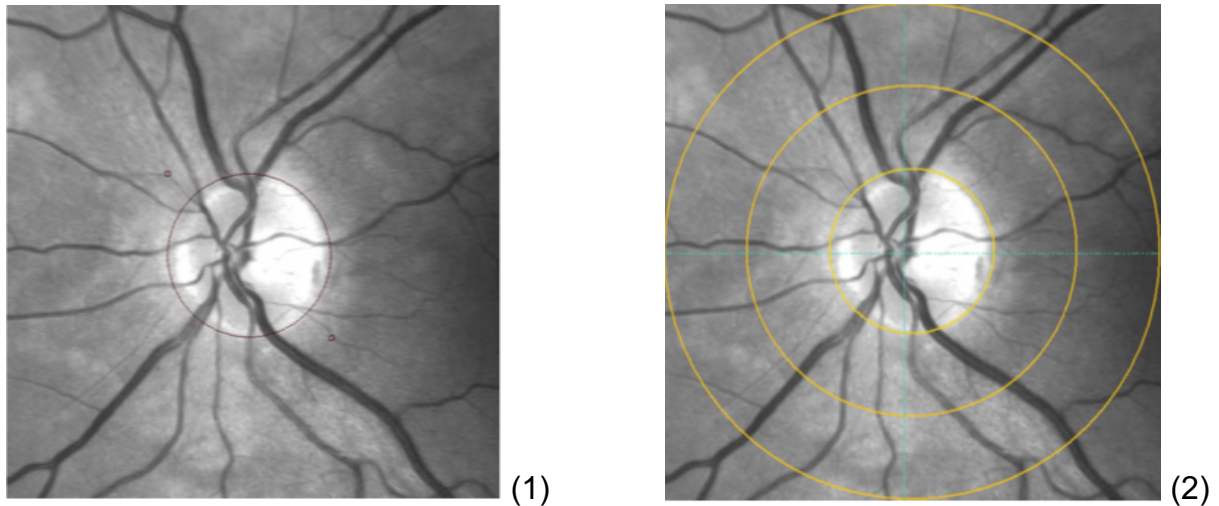


Abb. 8: Statische Gefäßanalyse mit „VesselMap II V3.02“ von IMEDOS Systems UG Jena der Digitalaufnahmen des zentralen Augenhintergrundes (Quelle: eigene Darstellung)

Untersuchungsablauf: (1) Markieren der Papille und (2) der Gefäßquelle

Im nächsten Schritt wurden zuerst die Arterien und im Anschluss die Venen markiert. Die Venen stellen sich kontrastreicher als die Arterien dar, die transparenter erscheinen. Um einen routinemäßigen Ablauf der manuellen Messung zu gewährleisten, wurde der Startpunkt bei 12 Uhr festgelegt und im Uhrzeigersinn fortgeführt. Arterielle und venöse Durchmesser kleiner $45\mu\text{m}$ wurden vernachlässigt. Bei dem Vorhandensein von Gefäßverzweigungen wurden die Tochtergefäße gemessen. Der Hersteller stuft die Fundusaufnahme als verwertbar ein, wenn keine Randreflexe, Randabschattungen, ausreichende Bildschärfe und eine ausreichende Belichtung vorhanden sind. Außerdem sollten die zur Untersuchung ausgewählten Gefäßabschnitte möglichst gerade verlaufen, keine Gefäßverzweigungen oder Gefäßkreuzungen enthalten und die Abbildung scharf und kontrastreich sein. Die Ergebnisse wurden von einem zweiten Untersucher auf Plausibilität überprüft. Hier wurde nach der korrekten Auswahl der Gefäße kontrolliert, ob die eingezeichneten Gefäßverläufe annähernd entlang der tatsächlichen Außenrändern verlaufen oder über Abzweigungen hinweggehen. In der Auswertung stehen die individuellen Absolutwerte für das Arteriolenäquivalent (CRAE) und das Venenäquivalent (CRVE) sowie das numerische arteriovenöse Verhältnis (AVR) zu Verfügung. Die Software wendet zwei Formeln nach Parr et al. (1974) (72) und Hubbard et al. (1999) (70) für die Berechnung der Arterien- und Venenäquivalente an.

CRAE entspricht der Summe aller peripheren arteriellen Äste in einem definierten Abstand zu dem Durchmesser des Stammgefäßes und ist definiert als:

$$W_c = (0,72 W_a^2 + 1,01 W_b^2 - 0,22 W_a W_b - 10)^{1/2}$$

W_c = Durchmesser der Stammarterie

W_a = Durchmesser der kleinsten Arteriolen

W_b = Durchmesser der größten Arteriolen (72).

CRVE entspricht der Summe aller peripheren venösen Äste in einem definierten Abstand zu dem Durchmesser des Stammgefäßes und ist definiert als:

$$W_c = (0,72 W_a^2 + 0,91 W_b^2 + 450,05)^{1/2}$$

W_c = Durchmesser der Stammvene

W_a = Durchmesser der kleinsten Venole

W_b = Durchmesser der größten Venole (70).

Der Quotient aus der Summe von CRAE und CRVE ergibt die arterio-venöse Ratio:

$$\text{AV-Ratio} = \frac{\text{CRAE} [\mu\text{m}]}{\text{CRVE} [\mu\text{m}]}$$

Durch die Berechnung der AVR ist es möglich, ein Größenverhältnis zwischen retinalen Venolen und Arteriolen zu berechnen. Ist der Wert kleiner 1, sind die Arteriolen kleiner, umgekehrt verhält es sich bei einem Wert größer 1, bei der die Venolen kleiner sind.

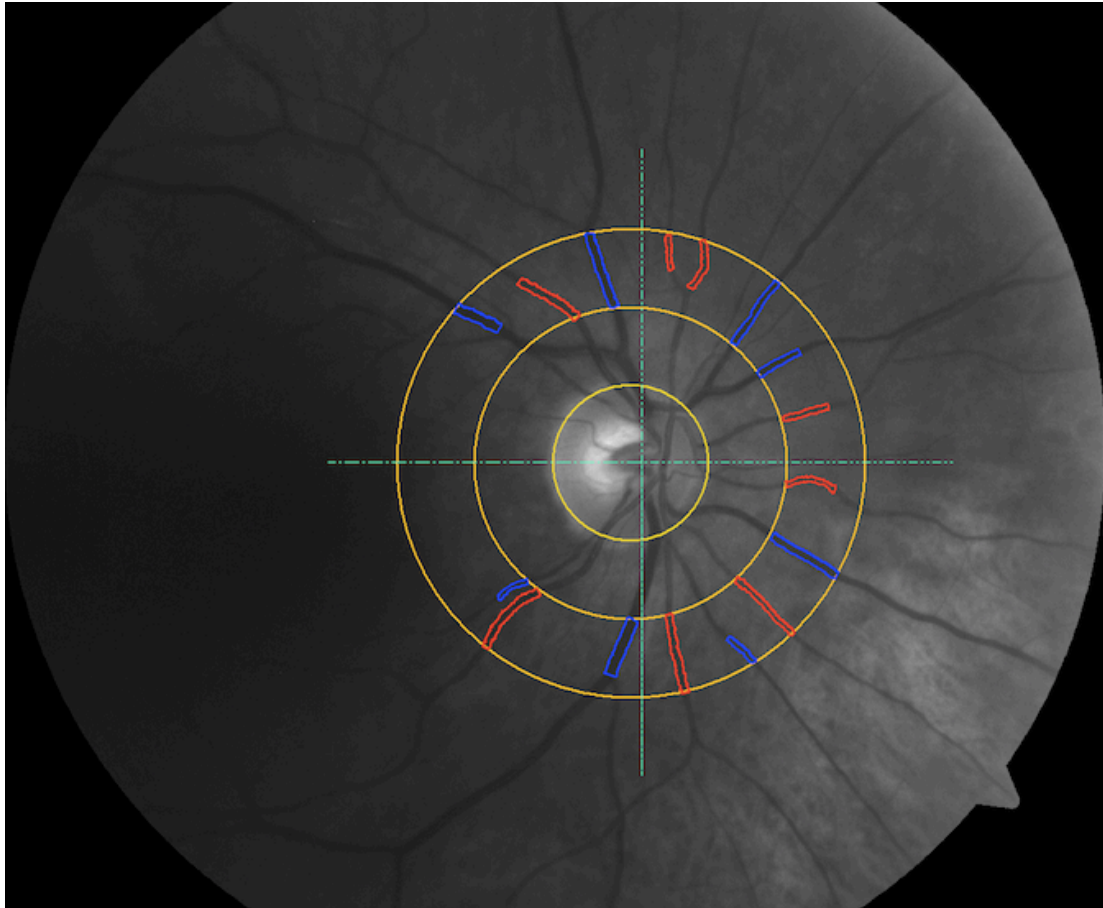


Abb. 9: Digitalaufnahme des zentralen Augenhintergrundes mit der nonmydriatischen Funduskamera Visuscam^{Pro NM, TM, a} (Quelle: eigene Darstellung)

Markierung der Arteriolen (rot) und Venolen (blau) mittels spezialisierter Software zur standardisierten Ermittlung der retinalen Gefäßparameter Arterienäquivalent (CRAE), Venenäquivalent (CRVE) und des arteriovenösen Verhältnisses (AVR).

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

In der Promotionsarbeit von D. Werner wurden populationsbasierte Normdaten von kardiovaskulären gesunden Probanden in der statischen retinalen Gefäßanalyse erhoben um erstmalig angepasste Nomogramme auf Alter und Geschlecht zu generieren (90).

Tab. 4: Lineare Gleichungen, die sich auf das 5%-Perzentile von CRAE, CRVE und AVR der quantilen Regression beziehen zur Erstellung von Alter und Geschlecht angepassten Normdaten. AVR= arterio-venöse Ratio; CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; CRVE= zentrales venöses Äquivalent.

AVR	Männer	$-0,0017 \times \text{Alter} + 0,8296$
	Frauen	$-0,0010 \times \text{Alter} + 0,8190$
CRAE	Männer	$-0,9018 \times \text{Alter} + 192,4188$
	Frauen	$-0,3681 \times \text{Alter} + 177,4745$
CRVE	Männer	$-0,5436 \times \text{Alter} + 208,1738$
	Frauen	$-0,2341 \times \text{Alter} + 197,2955$

3.7 Statistik und Software

3.7.1 Statistische Auswertung

Die statistische Beratung erfolgte durch Prof. Dr. H. Binder, der zum Zeitpunkt der Studienplanung Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität war.

Die Fallzahlplanung in der RVO-Gesamtstudie richtete sich nach dem freien Trijodthyronin (fT3) da dieser der am besten geeignete Parameter war (Normbereich unabhängig von Alter und Geschlecht). Es wurde ein Odds Ratio (OR) von 2.0 pro Einheit angenommen. Um eine Power von 80% zu erreichen, benötigt man 92 Patienten, um ein OR von 2.0 nachweisen zu können. Pro Gruppe werden demnach 46 Patienten benötigt. Für diese Arbeit wurden die Daten von 32 Patienten, bei denen eine retinale Gefäßanalyse durchführbar war, und 128 Kontrollpersonen aus der Gutenberg Gesundheitsstudie ausgewertet.

Die Probandendaten wurden in das Auswertungsprogramm eingetragen und durch Dr. A. Schulz, Dipl.-Math., Präventive Kardiologie und Medizinische Prävention, an der Universitätsmedizin Mainz ausgewertet. Für die univariate Analyse werden für die Vergleiche der Mediane der Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test verwendet,

die Fall-Kontroll-Untersuchung erfolgt mittels bedingt logistischer Regression. Zur graphischen Darstellung der Zusammenhänge wurden Boxplots verwendet. Die deskriptive Statistik wurde in Tabellen dargestellt.

Die Erhebung der klinischen Daten erfolgte anhand standardisierter Prüfbögen (Case Report Forms, CRFs). Es fand keine Weitergabe personenbezogener Daten an Dritte statt. Nach Abschluss der Studie wurden die Studiendaten im Studienraum, später im Archiv der Universitätsmedizin aufbewahrt. Eine Vernichtung der Daten erfolgt im Einklang mit den einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen. In die Studiendatenbank wurden ausschließlich pseudoanonymisierte Daten eingetragen. Alle gesetzlichen Vorschriften wurden streng beachtet.

3.7.2 Literaturverwaltung

Die Literaturverwaltung wurde mit EndNote X9 (Mac – Thomas Reuters Corporation, New York City, USA) durchgeführt. Zur Textverarbeitung wurde Microsoft Word für Mac Version 15.26 genutzt (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

3.7.3 Ethische Aspekte

Zur Durchführung der Studie lag eine Genehmigung der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz vor (Bearbeitungsnummer 837.554.12). Bei der Datenerhebung und Auswertung wurde auf die Einhaltung der ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki geachtet.

4 Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob retinale Gefäßveränderungen bei Patienten mit einem RVV vorliegen.

4.1 Aufbau des Patientenkollektivs

Von den 92 Studienteilnehmern konnte bei 32 Probanden eine retinale Gefäßanalyse des erkrankten Auges durchgeführt werden. Zudem war die Bestimmung der retinalen Gefäßparameter von 29 nicht erkrankten Partneraugen möglich.

In 23 Fällen war aufgrund der pathologischen Veränderung des Augenhintergrunds keine Auswertung möglich, in 22 Fällen waren die Aufnahmen des erkrankten Auges von zu schlechter Qualität, in 15 Fällen fehlten die Aufnahmen. Die Kontrollgruppe bestand aus insgesamt 128 Probanden, angepasst an das Alter und Geschlecht, welche aus der Gutenberg Gesundheitsstudie generiert wurden. Von den insgesamt 32 Patienten sind 19 männlich (59,4%) und 13 weiblich (40,6%). Der Mittelwert des Alters der Patienten lag bei 58,5 wobei der älteste Patient 79 und der jüngste Patient 28 Jahre alt war.

4.2 Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulationen

4.2.1 Klinische Charakteristika der Gesamtheit, der Patienten mit retinalem Venenverschluss und der Kontrollgruppe

Tab. 5: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Überblick über die erhobenen Daten im Vergleich zwischen Patienten (RVO) und Kontrollen (GHS). ZVV= Zentralvenenverschluss; VAV= Venenastverschluss; Hemi-Zentralvenenverschluss; MI= Myokardinfarkt; SBD= systolischer Blutdruck; DBD= diastolische Blutdruck; MAD= mittlerer arterieller Druck.

	Gesamt (160)	GHS (128)	RVO (32)	p
Parameter:				
Geschlecht (Frauen)	40.6% (65)	40.6% (52)	40.6% (13)	1.00
Alter	58.5±12.2	58.5±11.9	58.5±13.3	0.98
Verschlussstypen:				
- ZVV	6.2% (10)	0% (0)	31.2% (10)	
- VAV	11.2% (18)	0% (0)	56.2% (18)	
- Hemi-ZVV	2.5% (4)	0% (0)	12.5% (4)	

	Gesamt (160)	GHS (128)	RVO (32)	p
Anthropometrie:				
Größe [m]	171±10	171±9	173±11	0.45
Gewicht [kg]	80.3±15.4	79.5±15.0	83.7±16.6	0.19
BMI [kg/m ²]	27.3±4.3	27.1±4.3	28.0±4.4	0.31
Blutdruck:				
SBD [mmHg]	134±17	134±17	132±17	0.56
DBD [mmHg]	83.3±9.9	83.2±9.2	83.8±12.3	0.80
MAD [mmHg]	100.1±11.4	100.2±10.9	99.9±13.1	0.92
	Gesamt (160)	GHS (128)	RVO (32)	p
Kardiovaskuläre Risikofaktoren:				
Arterielle Hypertonie	60.6% (97)	56.2% (72)	78.1% (25)	0.027
Diabetes mellitus	8.8% (14)	8.6% (11)	9.4% (3)	1.00
Dyslipidämie	35.6% (57)	38.3% (49)	25.0% (8)	0.22
Adipositas	26.9% (43)	26.6% (34)	28.1% (9)	0.83
Rauchen	20.6% (33)	21.1% (27)	18.8% (6)	1.00
familiäre Vorgeschichte: MI/Schlaganfall (ja)	20.1% (32)	21.9% (28)	12.9% (4)	0.33
Hypertonie-Kategorien:				
Keine art. Hypertonie	45,3% (72)	50,8% (65)	22,6% (7)	
Kontrollierte art. Hypertonie	17,6% (28)	12,5% (16)	38,7% (12)	
Unentdeckte art. Hypertonie	22,6% (36)	23,4% (30)	19,4% (6)	
Unkontrollierte art. Hypertonie	14,5% (23)	13,3 (17)	19,4% (6)	
	Gesamt (160)	GHS (128)	RVO (32)	p
Laborchemische Untersuchung:				
HDL [mg/dl]	54.9±14.2	55.6±14.8	51.8±11.1	0.11
LDL [mg/dl]	140.2±36.3	140.6±36.2	138.8±37.1	0.81
Triglyceride [mg/dl]	123.7±54.8	120.9±54.3	134.7±56.6	0.22

	Gesamt (160)	GHS (128)	RVO (32)	p
LDL/HDL	2.57 (2.03/3.25)	2.54 (2.01/3.30)	2.70 (2.13/3.07)	0.69
HbA1c [%]	5.50 (5.20/5.90)	5.45 (5.10/5.90)	5.50 (5.30/5.86)	0.25
Stiffness-Index [m/s]	7.93±2.27	7.69±2.05	9.12±2.91	0.023
Augmentation in- dex [%]	15.77±18.91	16.67±19.24	9.75±15.68	0.094
MeanBLo [mm]	660.2±465.2	670.6±474.5	590.5±400.8	0.43
fRHI	0.55±0.41	0.56±0.42	0.50±0.31	0.49
	Gesamt (160)	GHS (128)	RVO (32)	p
Augenuntersuchung:				
Pseudophakie	2.5% (4)	0.8% (1)	9.4% (3)	0.026
Glaukom	1.9% (3)	0% (0)	9.4% (3)	0.0074
Intraokulardruck [mmHg]	13.89±2.64	13.71±2.64	14.63±2.54	0.077
zentrale Horn- hautdicke [µm]	550±31	551±31	547±32	0.53
Sphärisches Äquivalent [dpt]	0.22 (-0.62/1.16)	0.25 (-0.56/1.22)	-0.03 (-1.54/1.05)	0.35
Refraktion [dpt]	0.38 (-0.50/1.38)	0.38 (-0.38/1.38)	0.12 (-1.32/1.40)	0.39
Astigmatismus [dpt]	-0.38 (-0.62/-0.12)	-0.38 (-0.62/-0.12)	-0.38 (-0.62/-0.25)	0.67

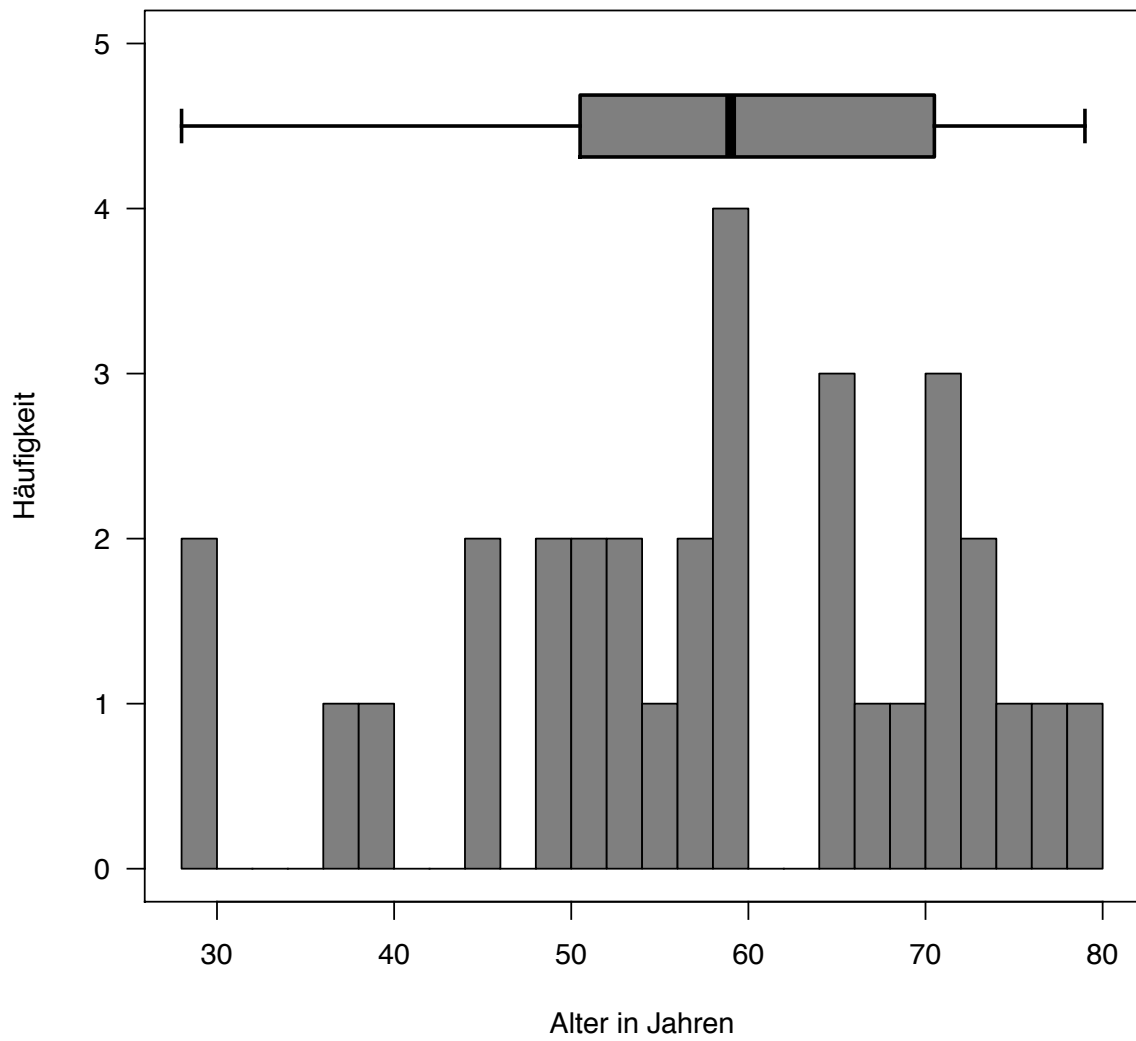


Abb. 10: Histogramm und Boxplot über die Altersverteilung der RVO-Gruppe

4.2.2 Verteilung der Verschlusstypen

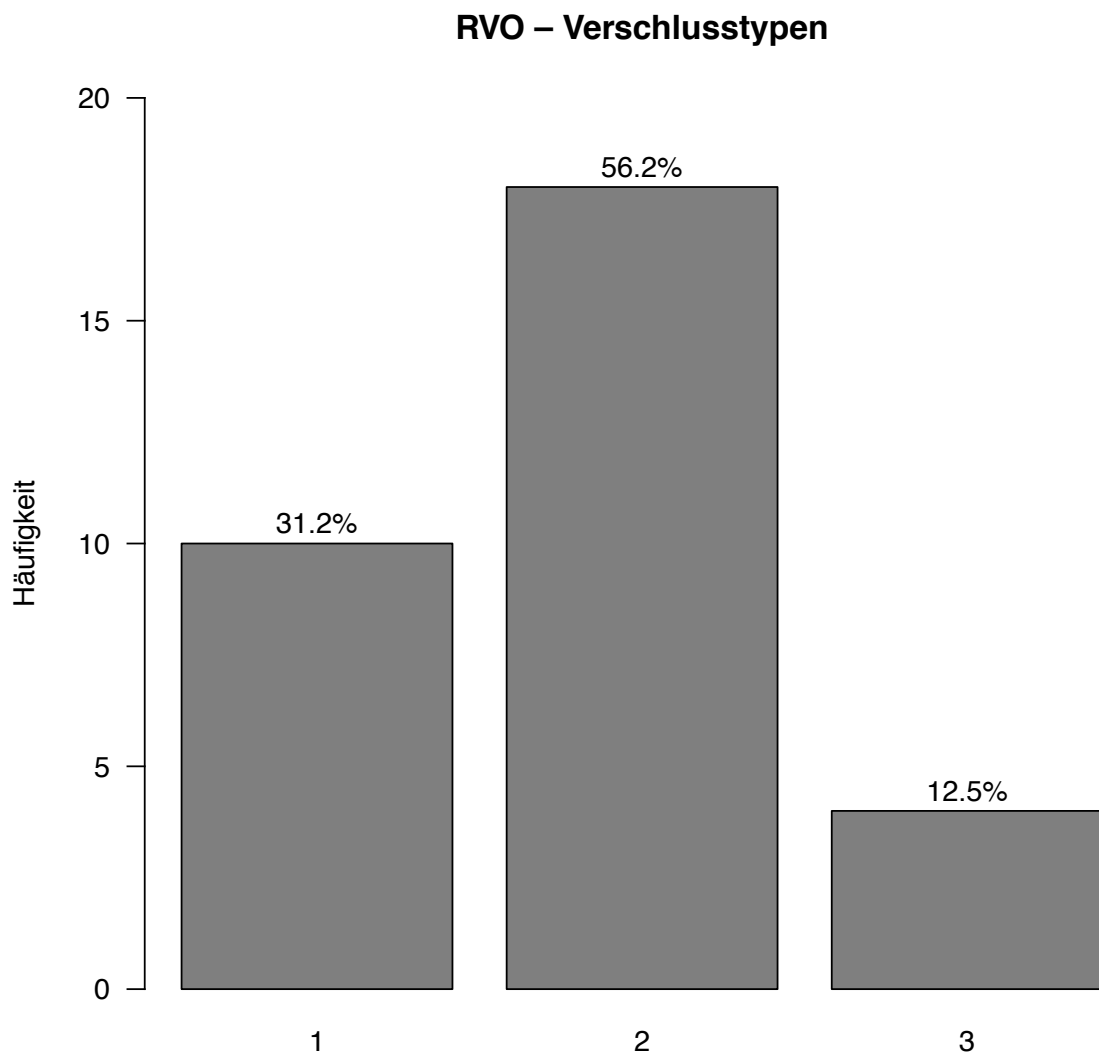


Abb. 11: Balkendiagramm über die Verteilung der Verschlusstypen (1=ZVV, 2=VAV, 3=Hemi-ZVV). ZVV= Zentralvenenverschluss; VAV= Venenastverschluss; Hemi-Zentralvenenverschluss.

Die Abbildung 11 zeigt die prozentuale Verteilung von ZVV (1), VAV und Hemi-ZVV.

4.3 Statische Gefäßanalyse

Tab. 6: CRAE / CRVE / AVR, im Vergleich von erkranktem Auge und Partnerauge (RVO) mit Kontrollen (GHS). AVR= arterio-venöse Ratio; CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.

Parameter	Gesamt (160)	GHS (128)	RVO (32)	p
Erkranktes Auge				
CRAE	174±20	177±20	162±17	< 0.0001
CRVE	212 (201/225)	211 (201/223)	215 (200/236)	0.091
AVR	0.81±0.09	0.84±0.07	0.73±0.09	< 0.0001
Partnerauge				
CRAE	175.1±20.1	176.8±19.5	167.3±20.8	0.030
CRVE	211±18	212±17	208±21	0.34
AVR	0.83±0.08	0.84±0.07	0.81±0.09	0.12

Tab. 7: CRAE / CRVE / AVR, prozentualer Anteil unterhalb der von Alter und Geschlecht generierten Normdaten bei den erkrankten Augen (RVO) und Kontrollen (GHS). AVR= arterio-venöse Ratio; CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.

Parameter	Gesamt (160)	GHS (128)	RVO (32)	p
Erkranktes Auge				
CRAE	6.2% (10)	4.7% (6)	12.5% (4)	0.11
CRVE	3.8% (6)	3.9% (5)	3.1% (1)	1.00
AVR	18.9% (30)	9.4% (12)	58.1% (18)	<0.0001

4.3.1 CRAE / CRVE / AVR, Verteilungsübersicht des gesunden Partnerauges, erkrankten Auge und Kontrollen

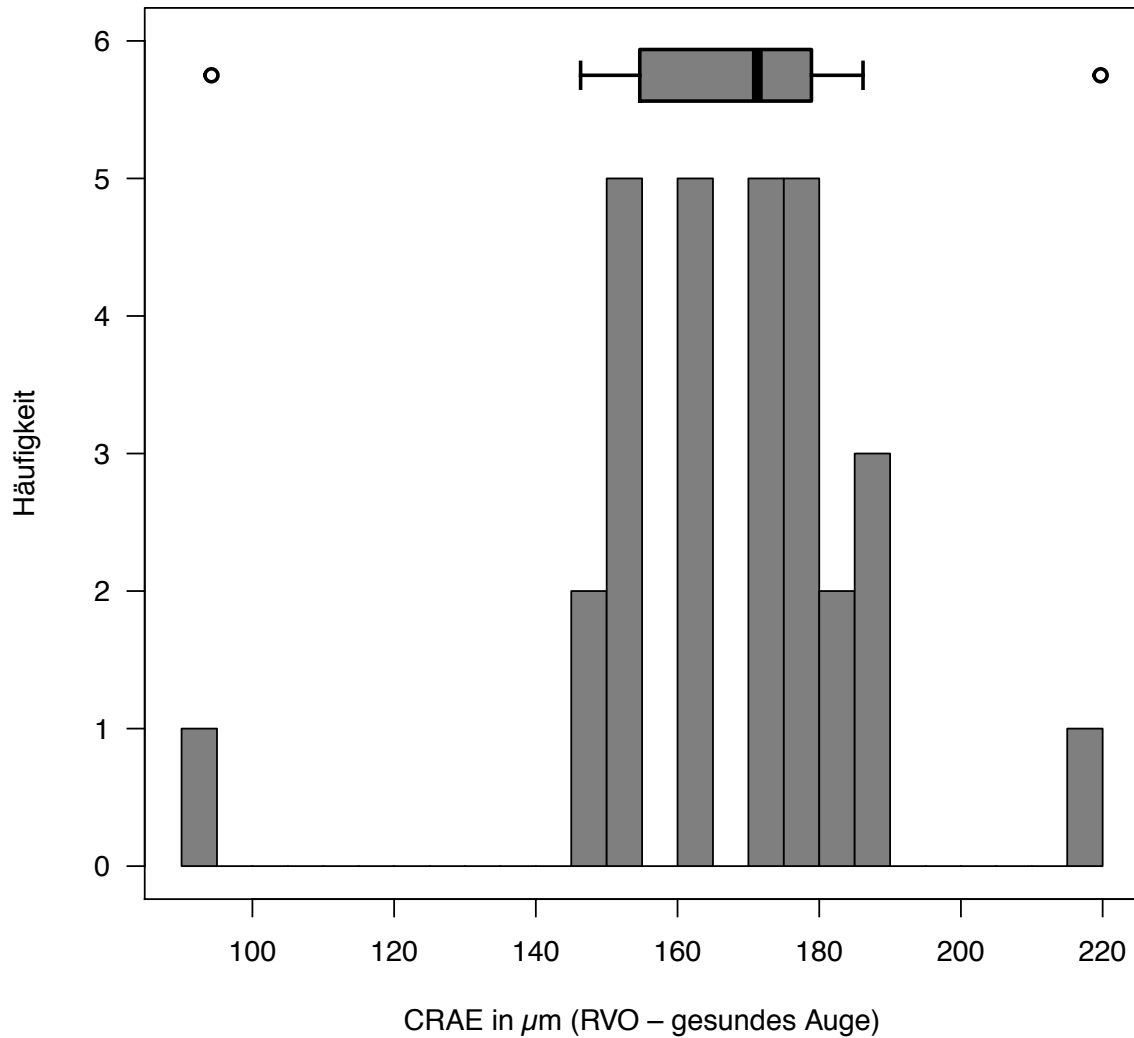


Abb. 12: Histogramm und Boxplot zur Verteilungsübersicht der CRAE-Werte bei den gesunden Partneraugen. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.

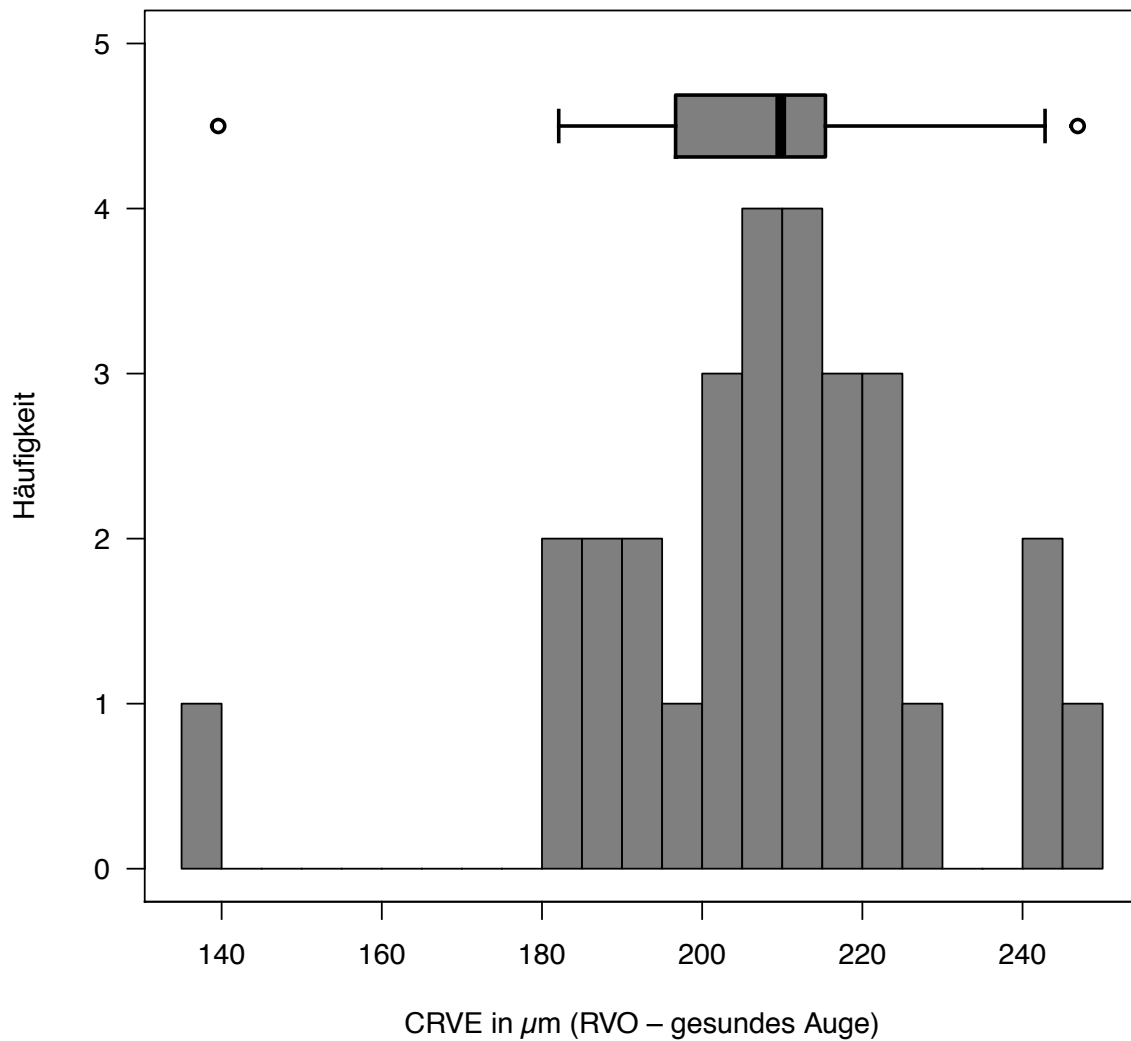


Abb. 13: Histogramm und Boxplot zur Verteilungsübersicht der CRVE-Werte bei den gesunden Partneraugen. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.

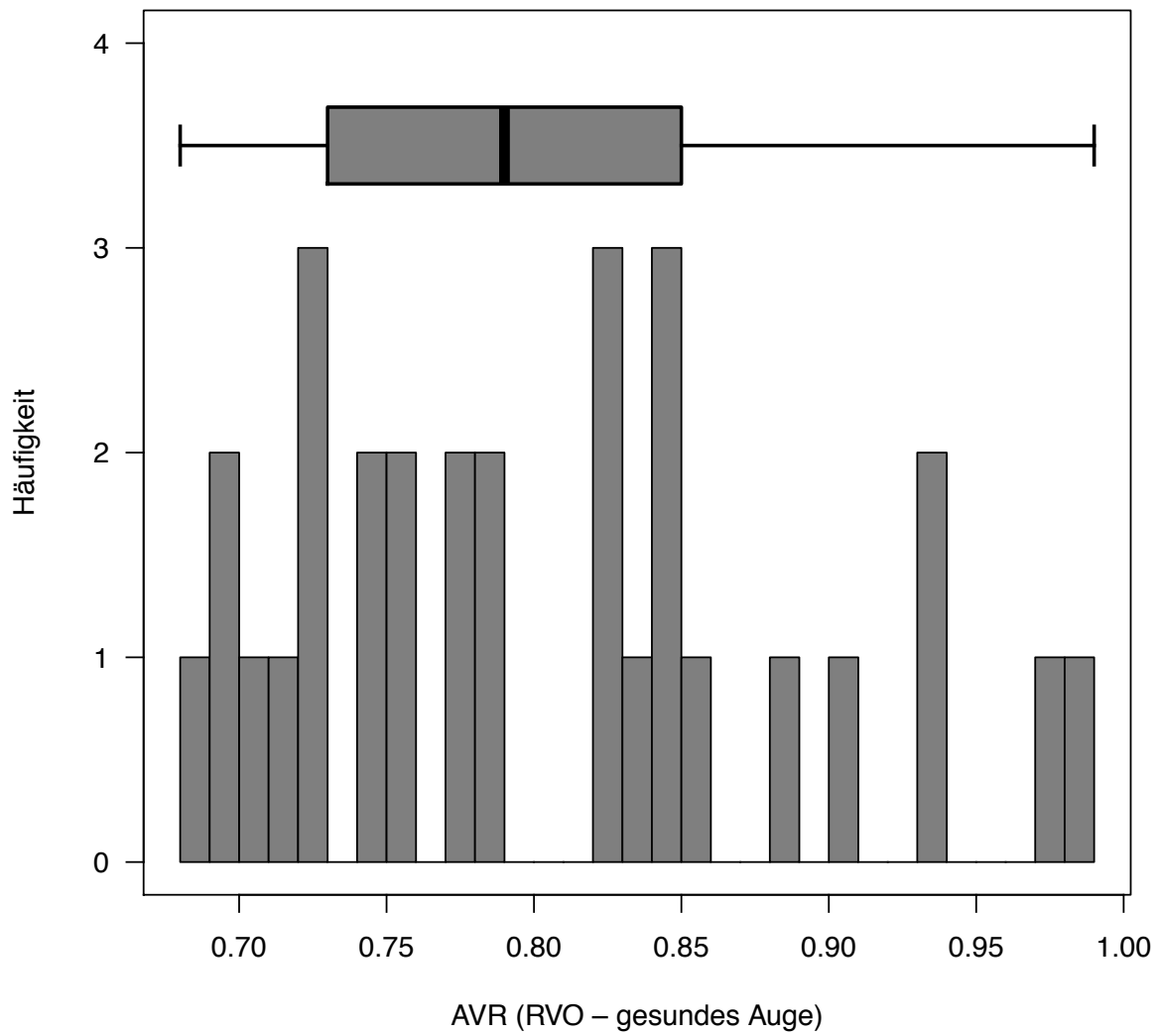


Abb. 14: Histogramm und Boxplot zur Verteilungsübersicht der AVR-Werte bei den gesunden Partneraugen. AVR= arterio-venöse Ratio.

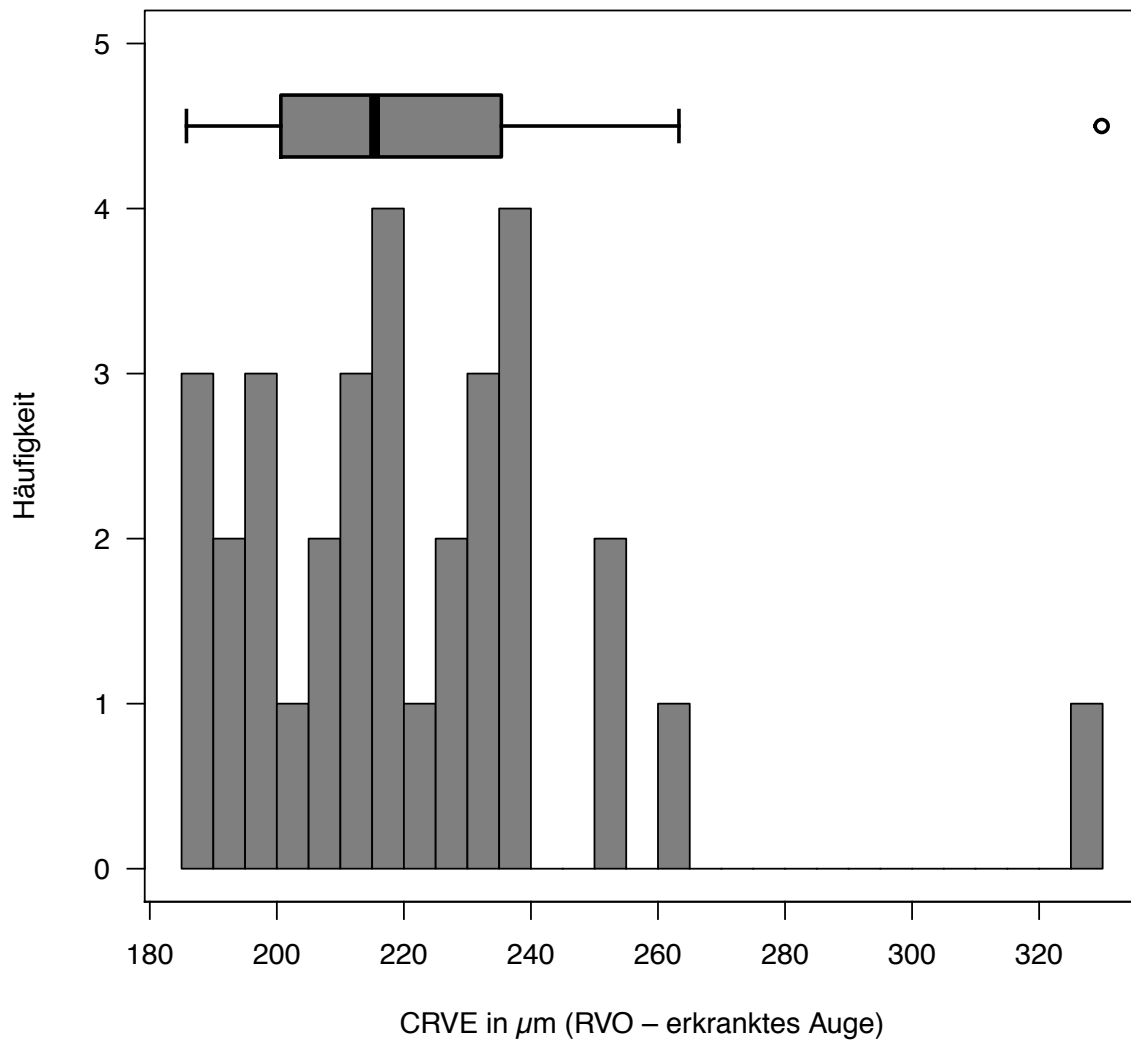


Abb. 15: Histogramm und Boxplot zur Verteilungsübersicht der CRVE-Werte bei den erkrankten Augen. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.

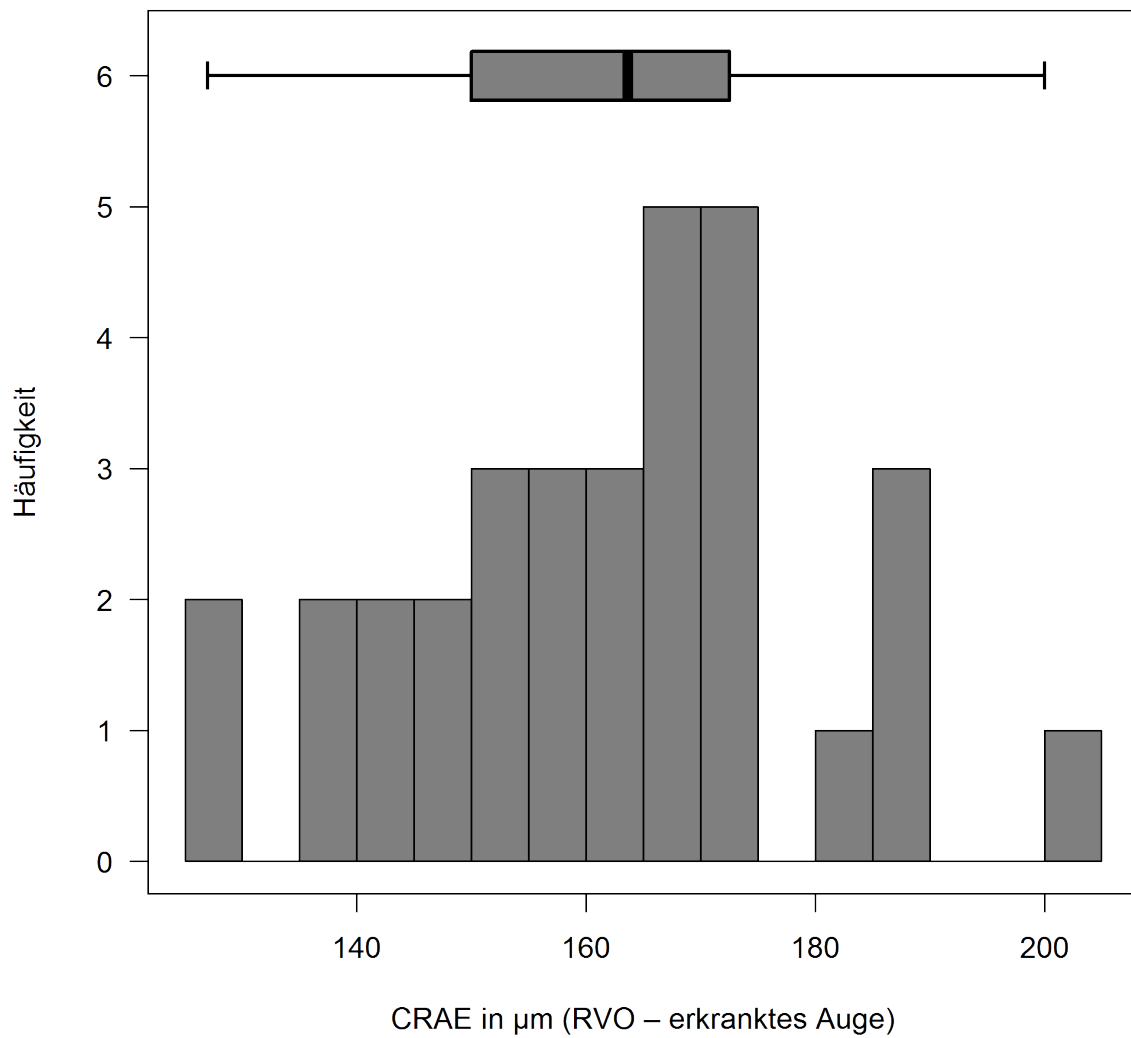


Abb. 16: Histogramm und Boxplot zur Verteilungsübersicht der CRAE-Werte bei den erkrankten Augen. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.

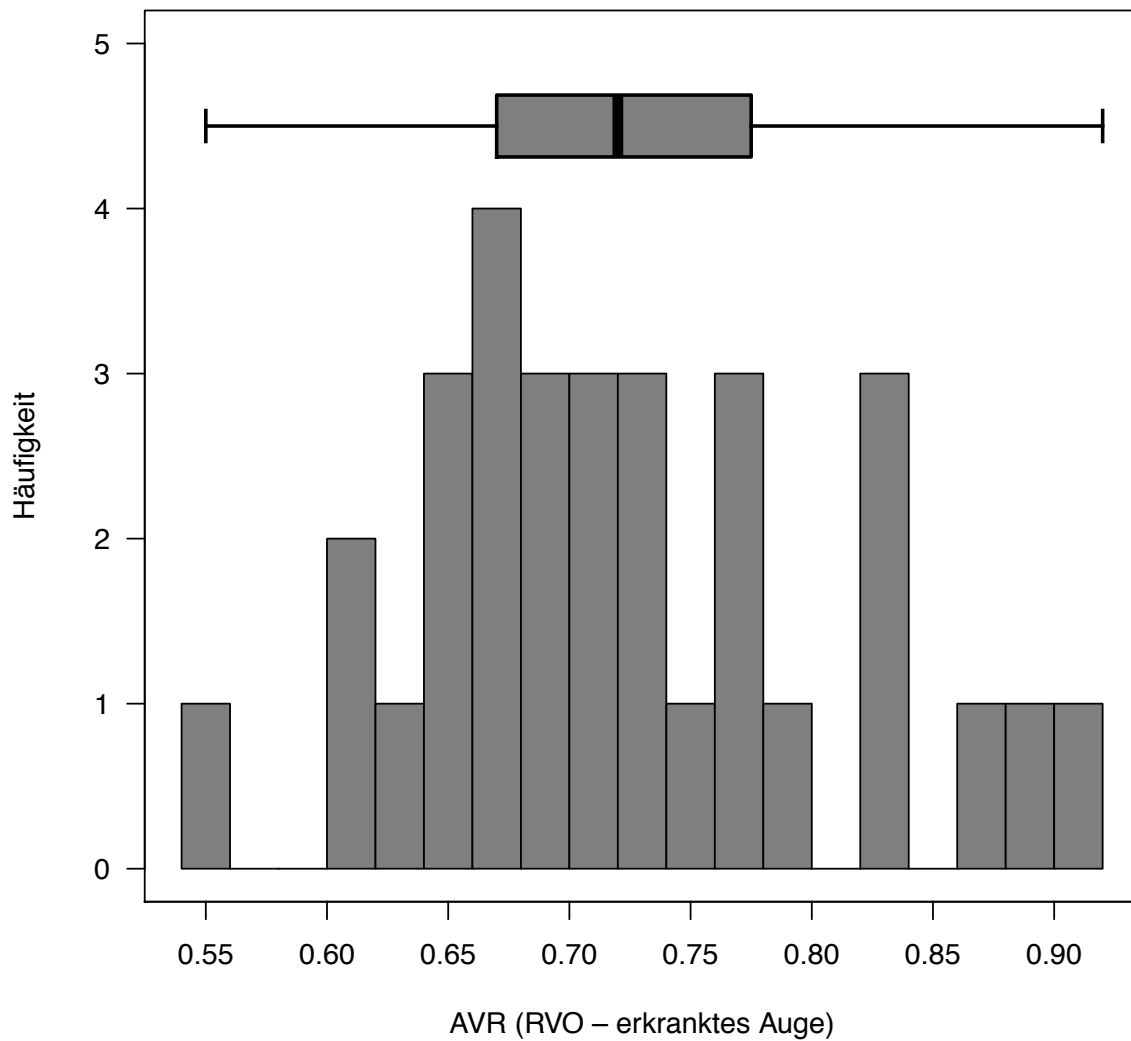


Abb. 17: Histogramm und Boxplot zur Verteilungsübersicht der AVR-Werte bei den erkrankten Augen. AVR= arterio-venöse Ratio.

4.3.2 CRAE / CRVE / AVR, Vergleich zwischen dem gesunden Partnerauge und Kontrollen

Tab. 8: Zusammenhang von CRAE-Werten zwischen Kontrollen und gesundem Partnerauge. AVR= arterio-venöse Ratio; CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent; N= Anzahl, SD= Standardabweichung.

CRAE in μm	GHS (Kontrollen)	RVO (Partnerauge)	
N	128	29	
Mittelwert	176,23	167,28	
SD	19,81	20,83	
Median (Q1/Q3)	176,23	171 (154/179)	
5. Perzentile	144	136	
95. Perzentile	206	193	
p-Wert / T-Test			0,041

RVO (gesundes Auge) und Kontrollen

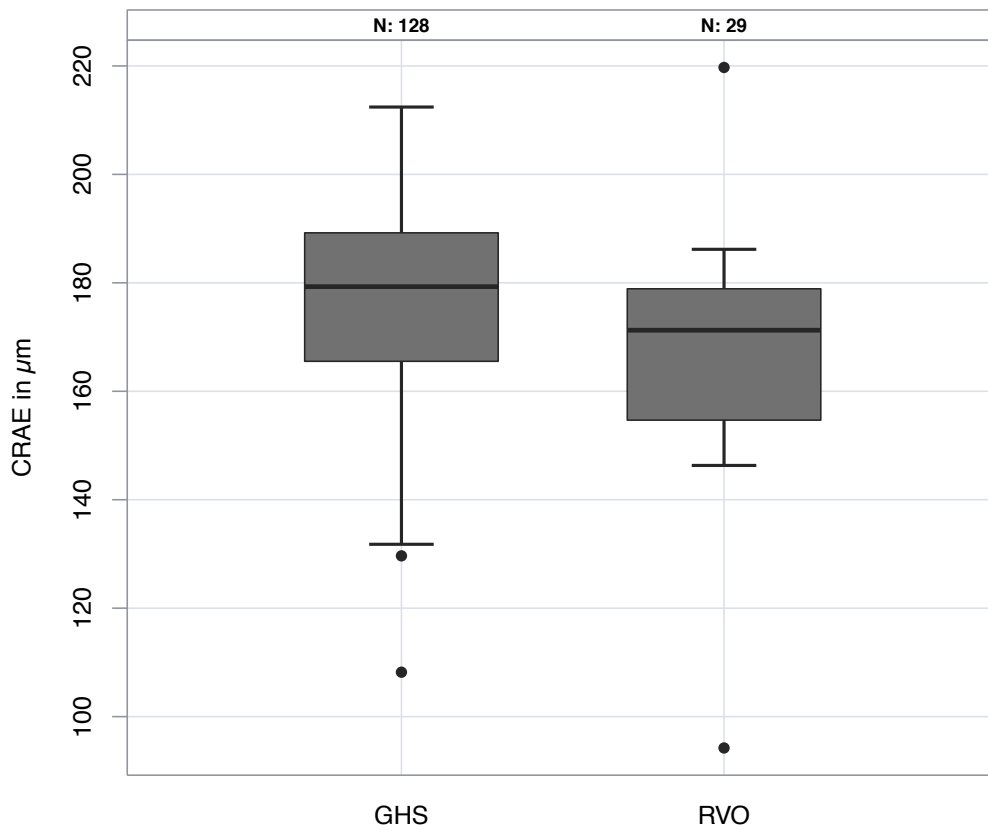


Abb. 18: Zusammenhang von CRAE zwischen Kontrollen (GHS) und gesundem Partnerauge (RVO). CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 8 und vergleichen die CRAE-Werte der Kontrollen und der gesunden Partneraugen.

Tab. 9: Zusammenhang von CRVE-Werten zwischen Kontrollen (GHS) und gesunden Partneraugen (RVO). N= Anzahl; SD= Standardabweichung; CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.

CRVE in μm	GHS	RVO - Partnerauge	
N	128	29	
Mittelwert	211,60	207,76	
SD	18,34	21,28	
Median (Q1/Q3)	211 (201/223)	210 (196/217)	
5. Perzentile	181	174	
95. Perzentile	244	244	
p-Wert / T-Test			0,38

RVO (gesundes Auge) und Kontrollen

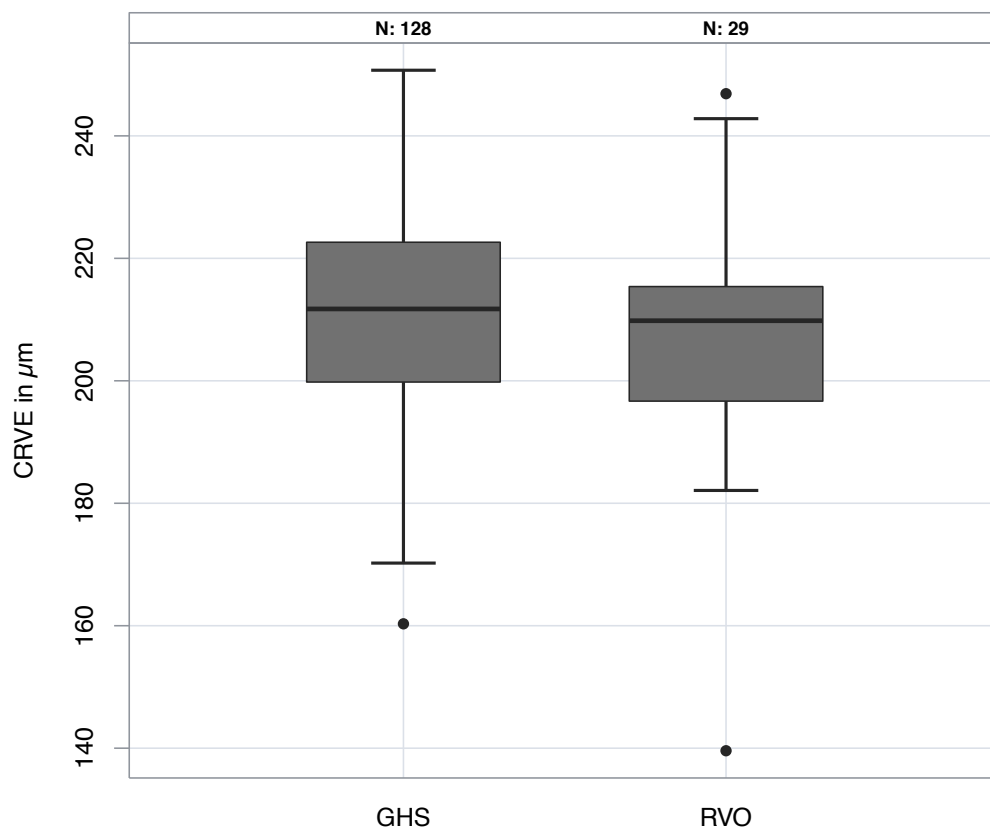


Abb. 19: Zusammenhang von CRVE zwischen Kontrollen (GHS) und gesunden Partneraugen (RVO). CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 9 und vergleichen die CRVE-Werte der Kontrollen und der gesunden Partneraugen.

Tab. 10: Zusammenhang von AVR zwischen Kontrollen (GHS) und gesundem Partnerauge (RVO). AVR= arterio-venöse Ratio; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.

AVR -Wert	GHS	RVO - Partnerauge	
N	128	30	
Mittelwert	0,84	0,81	
SD	18,34	21,28	
Median (Q1/Q3)	211 (201/223)	210 (196/217)	
5. Perzentile	181	174	
95. Perzentile	244	244	
p-Wert / T-Test			0,088

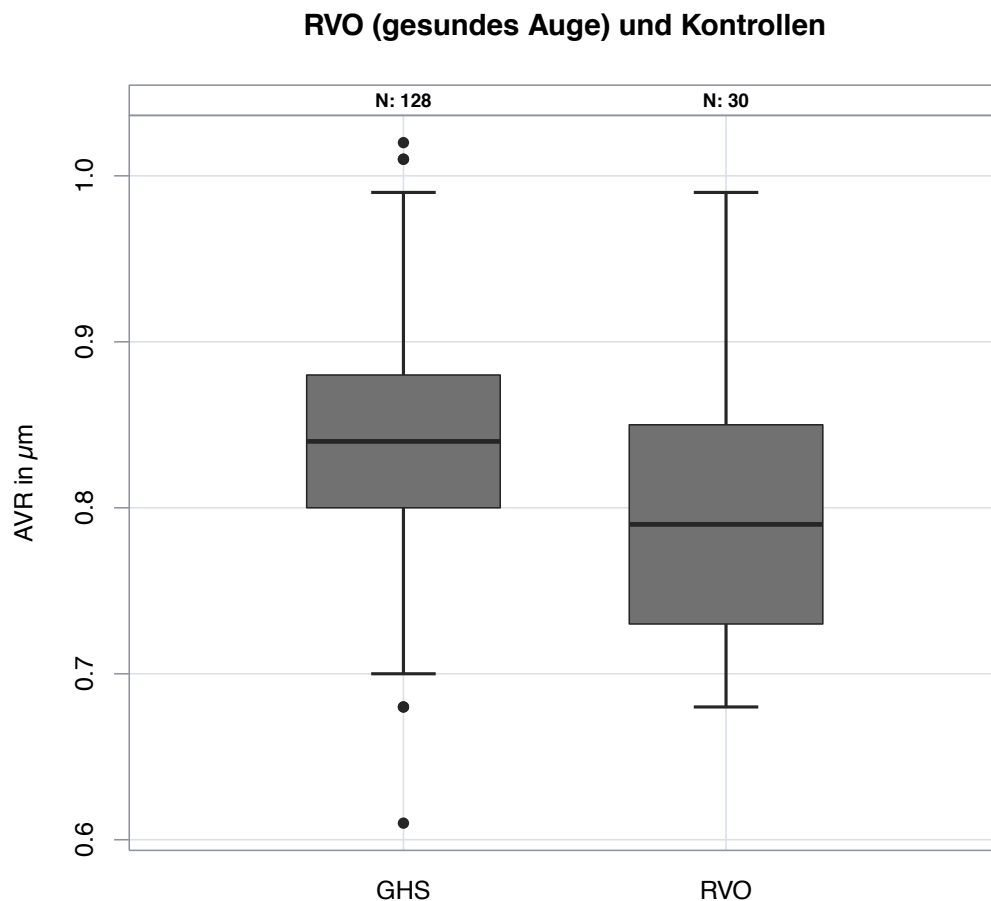


Abb. 20: Zusammenhang von AVR zwischen Kontrollen (GHS) und gesundem Partnerauge (RVO). AVR= arterio-venöse Ratio.

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 10 und vergleichen die AVR-Werte der Kontrollen und der gesunden Partneraugen.

4.3.3 CRAE / CRVE / AVR, Vergleich von RVO des erkrankten Auges und Kontrollen

Tab. 11: Zusammenhang von CRAE zwischen Kontrollen (GHS) und erkranktem Auge (RVO). CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.

CRAE in μm	GHS	RVO - Erkranktes Auge	
N	128	32	
Mittelwert	176,23	161,65	
SD	19,81	17,13	
Median (Q1/Q3)	179 (164/190)	164 (150/173)	
5. Perzentile	144	130	
95. Perzentile	206	186	
p-Wert / T-Test			<0,001

RVO (erkranktes Auge) und Kontrollen

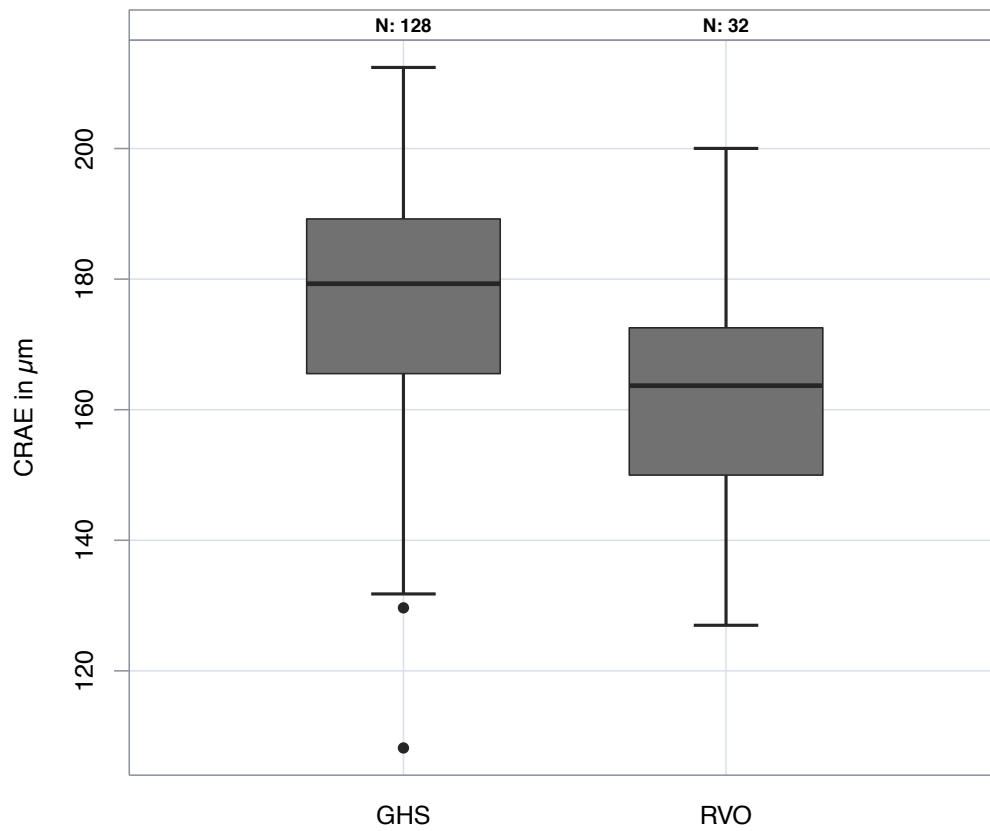


Abb. 21: Zusammenhang von CRAE zwischen Kontrollen (GHS) und erkranktem Auge (RVO). CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 11 und vergleichen die CRAE-Werte der Kontrollen und der erkrankten Augen.

Tab. 12: Zusammenhang von CRVE zwischen Kontrollen (GHS) und erkranktem Auge (RVO). CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.

CRVE in μm	GHS	RVO - Erkranktes Auge	
N	128	32	
Mittelwert	211,60	221,57	
SD	18,34	28,37	
Median (Q1/Q3)	211 (201/223)	215 (200/236)	
5. Perzentile	181	188	
95. Perzentile	244	267	
p-Wert / T-Test			0,066

RVO (erkranktes Auge) und Kontrollen

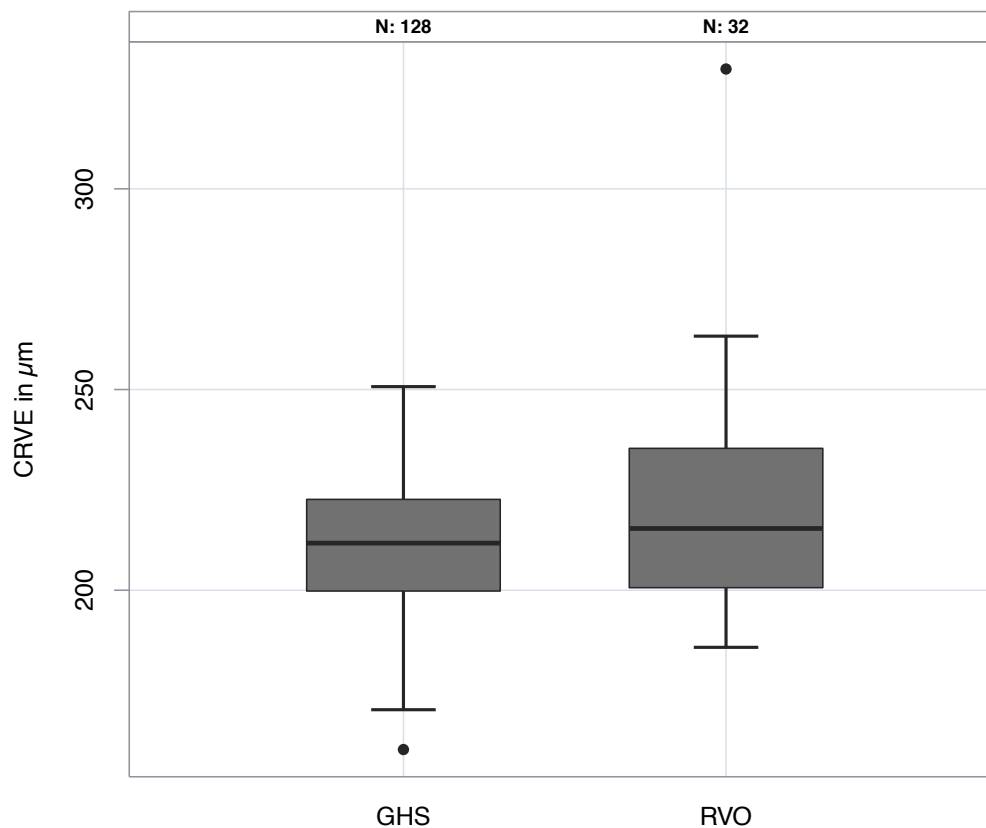


Abb. 22: Zusammenhang zwischen CRVE in Kontrollen (GHS) und erkranktem Auge (RVO). CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 12 und vergleichen die CRVE-Werte der Kontrollen und der erkrankten Augen.

Tab. 13: Zusammenhang von AVR zwischen Kontrollen (GHS) und erkranktem Auge (RVO). AVR= arterio-venöse Ratio; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.

AVR-Wert	GHS	RVO - Erkranktes Auge	
N	128	31	
Mittelwert	0,84	0,73	
SD	0,07	0,09	
Median (Q1/Q3)	0,83 (0,790/0,876)	0,72 (0,670/0,778)	
5. Perzentile	0,73	0,60	
95. Perzentile	0,97	0,90	
p-Wert / T-Test			<0,001

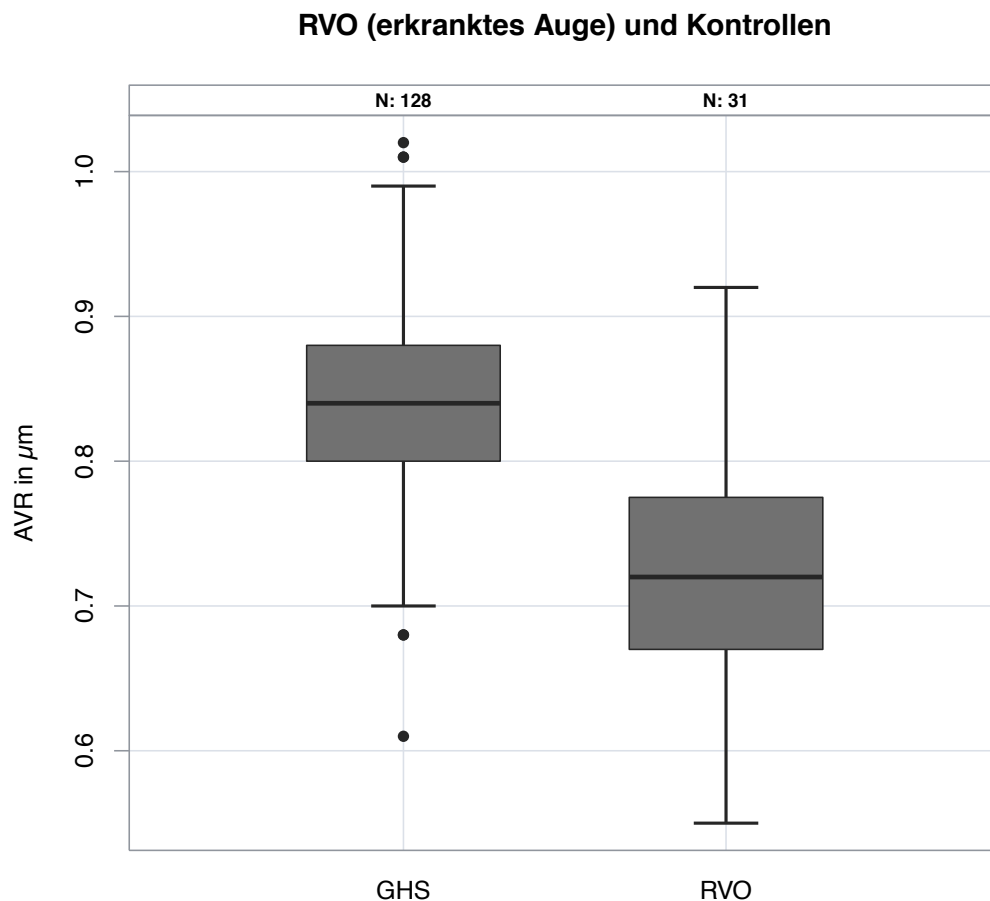


Abb. 23: Zusammenhang von AVR zwischen Kontrollen (GHS) und erkranktem Auge (RVO). AVR= arterio-venöse Ratio.

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 13 und vergleichen die AVR-Werte der Kontrollen und der erkrankten Augen.

4.3.4 CRAE / CRVE / AVR, Vergleich zwischen dem gesunden Partnerauge und erkranktem Auge

Tab. 14: Zusammenhang von AVR zwischen erkranktem und gesundem Auge in der RVO-Gruppe. AVR= arterio-venöse Ratio; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.

AVR-Wert	RVO - Erkranktes Auge	RVO - Partnerauge	
N	29	29	
Mittelwert	0,73	0,81	
SD	19,03	19,03	
Median (Q1/Q3)	0,72 (0,67/0,78)	0,79 (0,73/0,87)	
5. Perzentile	0,604	0,697	
95. Perzentile	0,902	0,982	
p-Wert / T-Test			<0,001

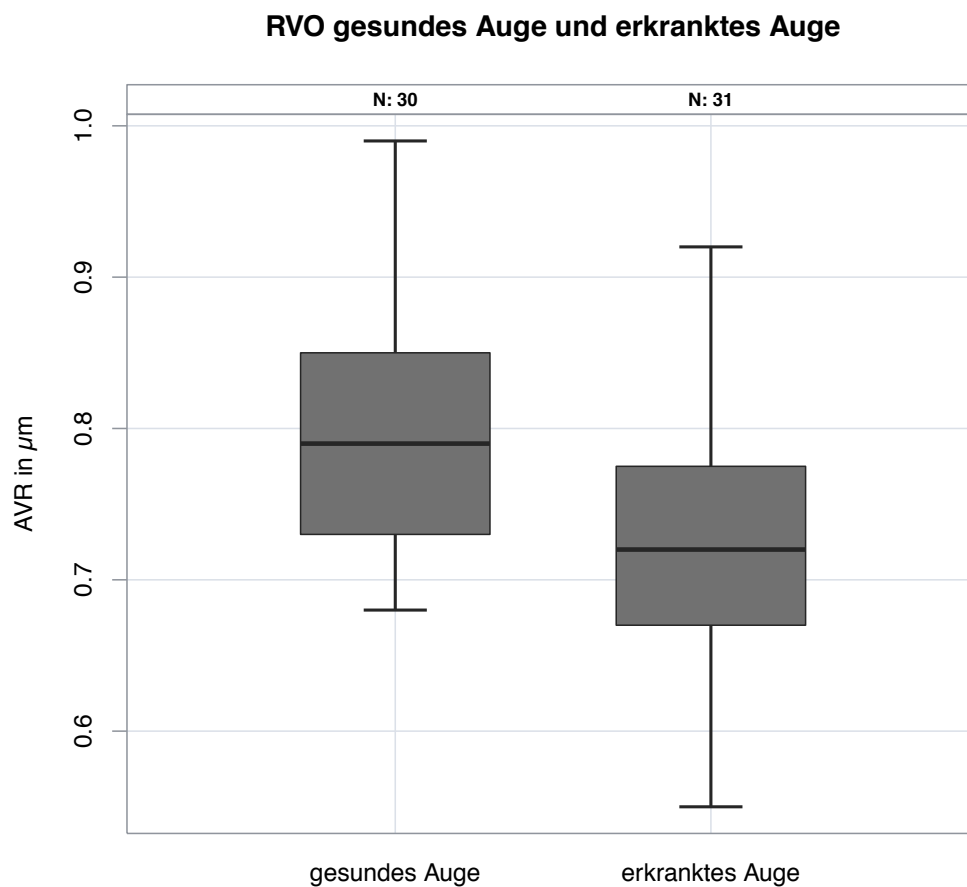


Abb. 24: Zusammenhang von AVR zwischen gesundem Auge und erkranktem Auge (RVO). AVR= arterio-venöse Ratio.

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 14 und vergleichen die AVR-Werte der gesunden Partneraugen und der erkrankten Augen.

Tab. 15: Zusammenhang von CRAE zwischen erkranktem und gesundem Auge in der RVO-Gruppe. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.

CRAE in μm	RVO - Erkranktes Auge	RVO - Partnerauge	
N	29	29	
Mittelwert	161,65	167,28	
SD	19,03	19,03	
Median (Q1/Q3)	164 (150/173)	171 (154/179)	
5. Perzentile	130	136	
95. Perzentile	186	193	
p-Wert / T-Test			0,088

RVO gesundes Auge und erkranktes Auge

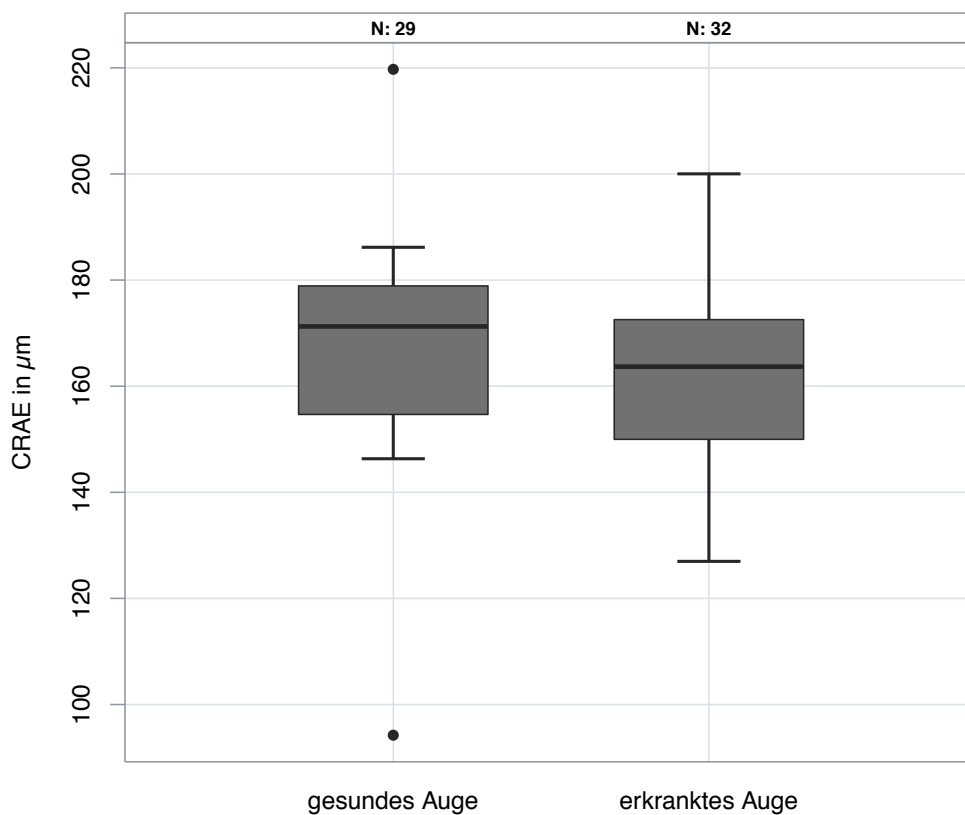


Abb. 25: Zusammenhang von CRAE zwischen gesundem Auge und erkranktem Auge (RVO). CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 15 und vergleichen die CRAE-Werte der gesunden Partneraugen und der erkrankten Augen.

Tab. 16: Zusammenhang von CRVE zwischen erkranktem und gesundem Auge in der RVO-Gruppe. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.

CRVE in μm	RVO - Erkranktes Auge	RVO - Partnerauge	
N	29	29	
Mittelwert	221,57	207,76	
SD	25,99	25,99	
Median (Q1/Q3)	215 (200/236)	210 (196/217)	
5. Perzentile	188	174	
95. Perzentile	267	244	
p-Wert / T-Test			0,0045

RVO gesundes Auge und erkranktes Auge

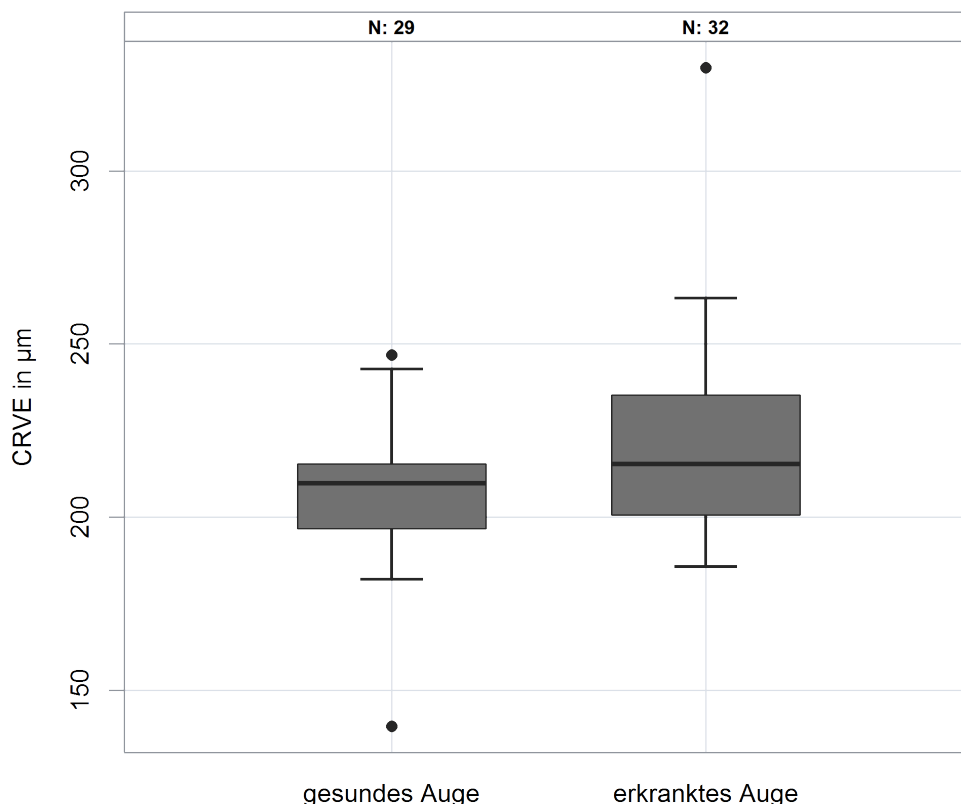


Abb. 26: Zusammenhang von CRVE zwischen gesundem Auge und erkranktem Auge (RVO). CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.

Die Boxplots beziehen sich auf Tabelle 16 und vergleichen die CRVE-Werte der gesunden Partneraugen und der erkrankten Augen.

4.3.5 CRAE / CRVE / AVR in den unterteilten Hypertonie-Kriterien

Tab. 17: Deskriptive Statistik zum Vergleich von CRAE-Werten (RVO-Gruppe) in den unterteilten Hypertonie-Kategorien. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.

CRAE in μm	Keine art. Hypertonie	Kontrollierte art. Hypertonie	Unentdeckte art. Hypertonie	Unkontrollierte art. Hypertonie
N	7	12	6	6
Mittelwert	169	163	154	157
SD	18,3	18	15,8	15,8
Median (Q1/Q3)	167 (154/179)	164 (150/180)	157 (157/162)	160 (139/170)
5. Perzentile	144	130	127	138
95. Perzentile	200	186	174	173

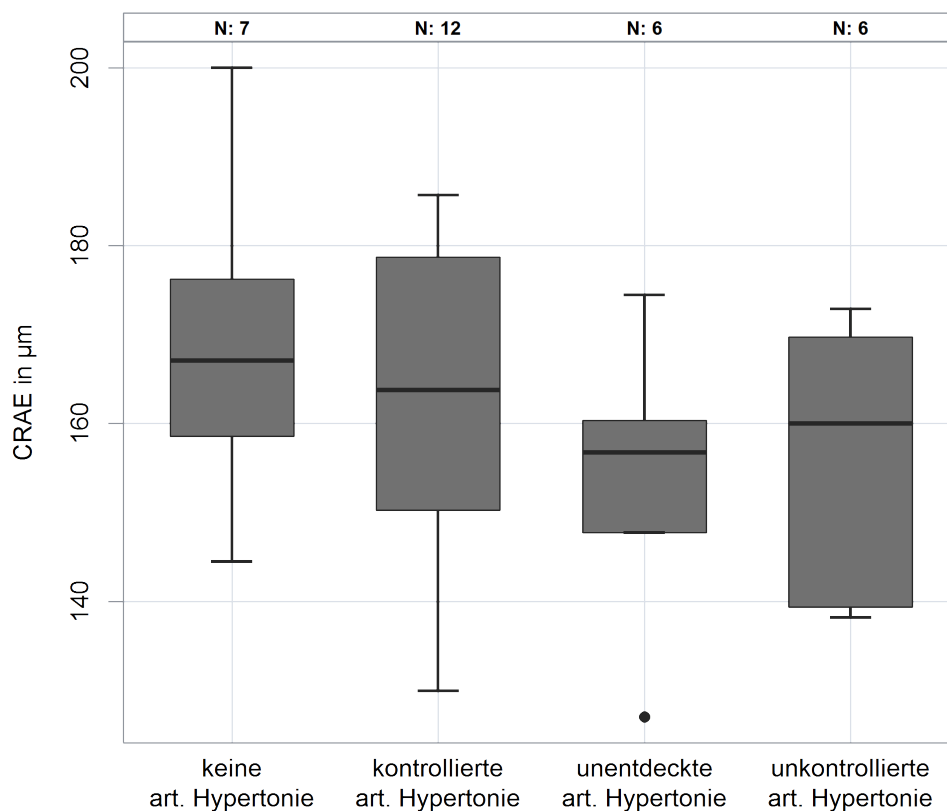


Abb. 27: Boxplot zur Darstellung des CRAE-Wertes der 4. Hypertonie-Kategorien bezogen auf Tabelle 17. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.

Tab. 18: Deskriptive Statistik zum Vergleich der CRVE-Werte (RVO-Gruppe) in den unterteilten Hypertonie-Kategorien. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.

CRVE in μm	Keine art. Hypertonie	Kontrollierte art. Hypertonie	Unentdeckte art. Hypertonie	Unkontrollierte art. Hypertonie
N	7	12	6	6
Mittelwert	244	225	209	207
SD	43,4	18,9	20,5	12,3
Median (Q1/Q3)	227 (212/261)	231 (215/237)	206 (192/231)	205 (195/216)
5. Perzentile	208	188	186	192
95. Perzentile	330	255	234	225

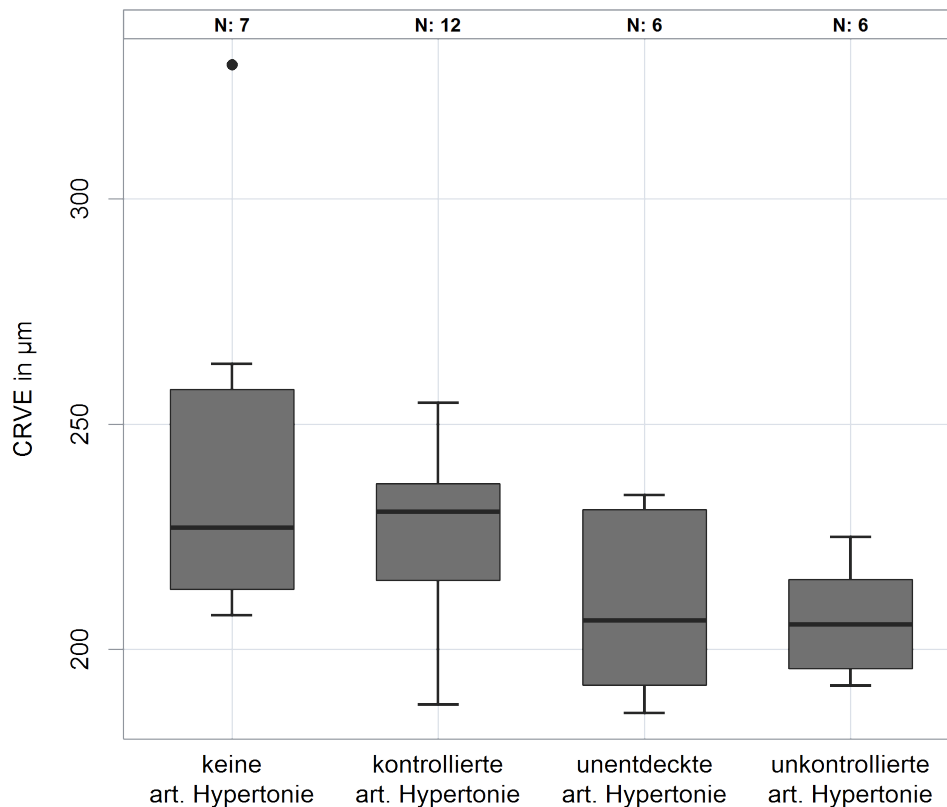


Abb. 28: Boxplot zur Darstellung des CRVE-Wertes der 4. Hypertonie-Kategorien bezogen auf Tabelle 18. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.

Tab. 19: Deskriptive Statistik zum Vergleich der AVR-Werte (RVO-Gruppe) in den unterteilten Hypertonie-Kategorien. AVR= arterio-venöse Ratio; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.

AVR	Keine art. Hypertonie	Kontrollierte art. Hypertonie	Unentdeckte art. Hypertonie	Unkontrollierte art. Hypertonie
N	7	11	6	6
Mittelwert	0,693	0,708	0,745	0,760
SD	0,0739	0,0475	0,131	0,0839
Median (Q1/Q3)	0,670 (0,652/0,717)	0,710 (0,673/0,738)	0,785 (0,623/0,843)	0,760 (0,679/0,799)
5. Perzentile	0,610	0,620	0,550	0,670
95. Perzentile	0,840	0,780	0,880	0,900

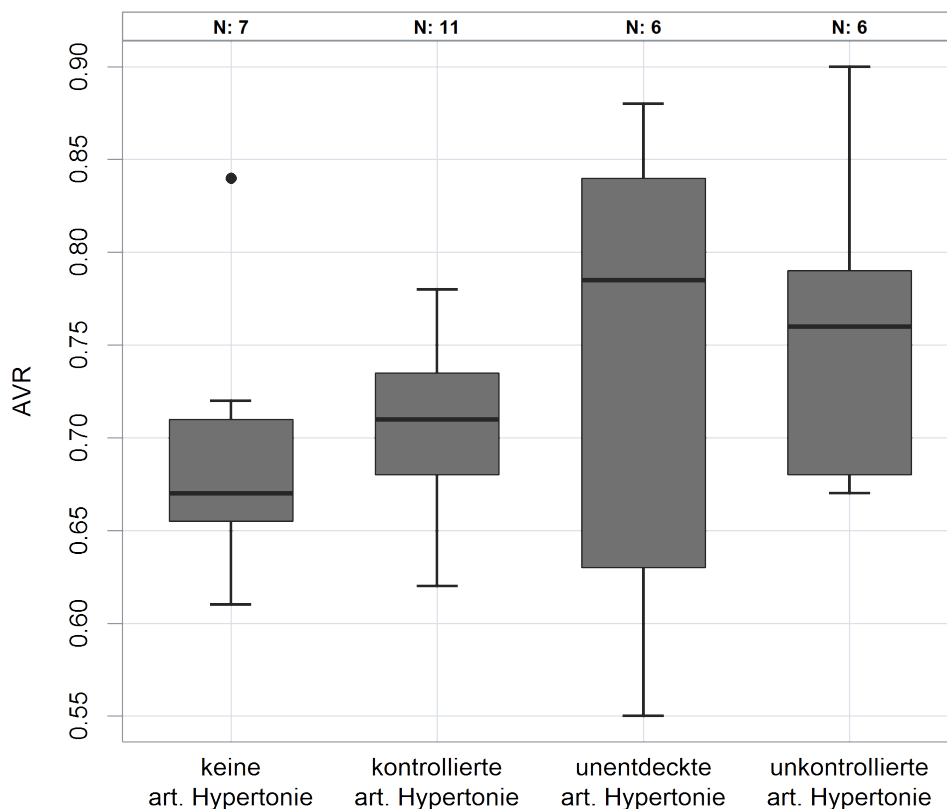


Abb. 29: Boxplot zur Darstellung des AVR-Wertes der 4. Hypertonie-Kategorien bezogen auf Tabelle 19. AVR= arterio-venöse Ratio.

Tab. 20: Deskriptive Statistik zum Vergleich von CRAE-Werten (gesamt) in den unterteilten Hypertonie-Kategorien. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.

CRAE in μm	Keine art. Hypertonie	Kontrollierte art. Hypertonie	Unentdeckte art. Hypertonie	Unkontrollierte art. Hypertonie
N	72	28	36	23
Mittelwert	182	168	168	161
SD	18,2	19,9	19,3	17,5
Median (Q1/Q3)	184 (168/196)	173 (156/182)	171 (155/184)	164 (144/174)
5. Perzentile	148	124	130	134
95. Perzentile	210	197	194	188

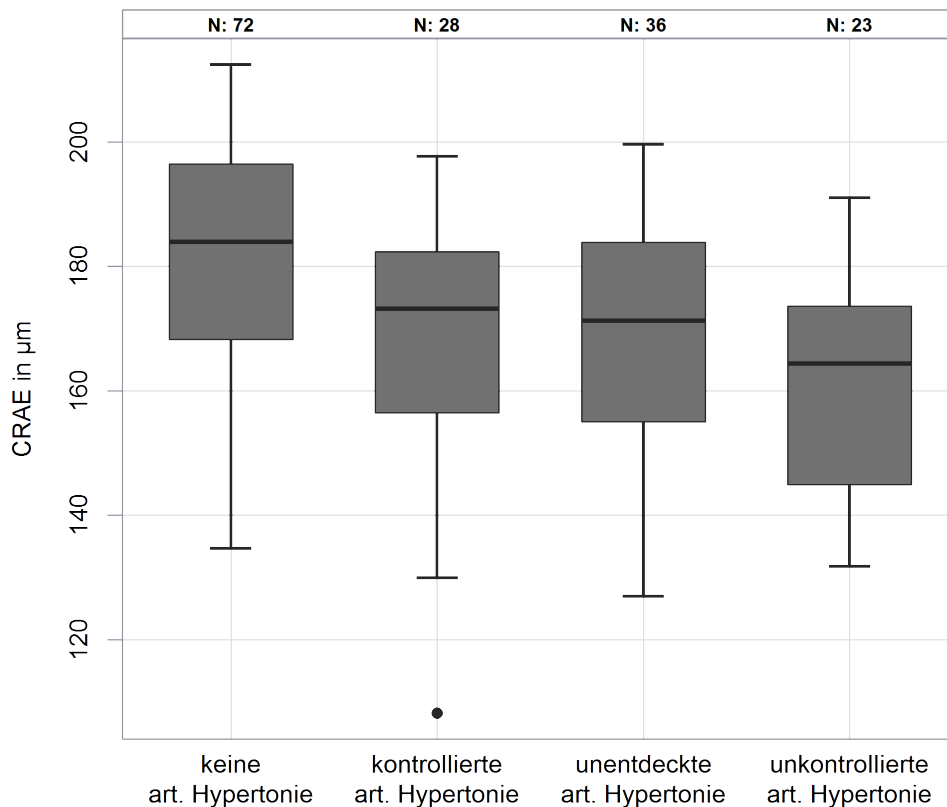


Abb. 30: Boxplot zur Darstellung des CRAE-Wertes der 4. Hypertonie-Kategorien bezogen auf Tabelle 20. CRAE= zentrales retinales arterielles Äquivalent.

Tab. 21: Deskriptive Statistik zum Vergleich der CRVE-Werte (gesamt) in den unterteilten Hypertonie-Kategorien. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.

CRVE in μm	Keine art. Hypertonie	Kontrollierte art. Hypertonie	Unentdeckte art. Hypertonie	Unkontrollierte art. Hypertonie
N	72	28	36	23
Mittelwert	217	220	207	207
SD	23	19,5	17,1	17,8
Median (Q1/Q3)	216 (204/227)	217 (212/237)	207 (195/215)	205 (196/219)
5. Perzentile	182	185	179	174
95. Perzentile	250	248	235	239

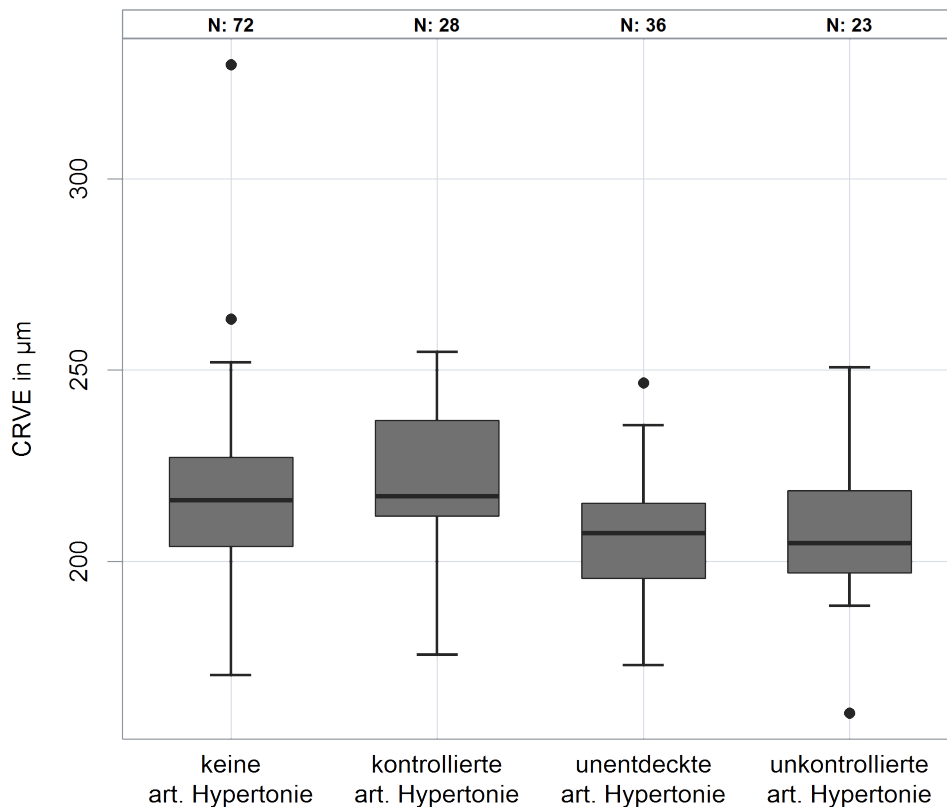


Abb. 31: Boxplot zur Darstellung des CRVE-Wertes der 4. Hypertonie-Kategorien bezogen auf Tabelle 21. CRVE= zentrales retinales venöses Äquivalent.

Tab. 22: Deskriptive Statistik zum Vergleich der AVR-Werte (gesamt) in den unterteilten Hypertonie-Kategorien. AVR= arterio-venöse Ratio; N= Anzahl; SD= Standardabweichung.

AVR	Keine art. Hypertonie	Kontrollierte art. Hypertonie	Unentdeckte art. Hypertonie	Unkontrollierte art. Hypertonie
N	72	28	36	23
Mittelwert	0,843	0,779	0,813	0,778
SD	0,0834	0,0879	0,0821	0,0697
Median (Q1/Q3)	0,850 (0,810/0,890)	0,770 (0,722/0,820)	0,830 (0,758/0,870)	0,780 (0,712/0,828)
5. Perzentile	0,660	0,648	0,643	0,675
95. Perzentile	0,991	0,952	0,925	0,890

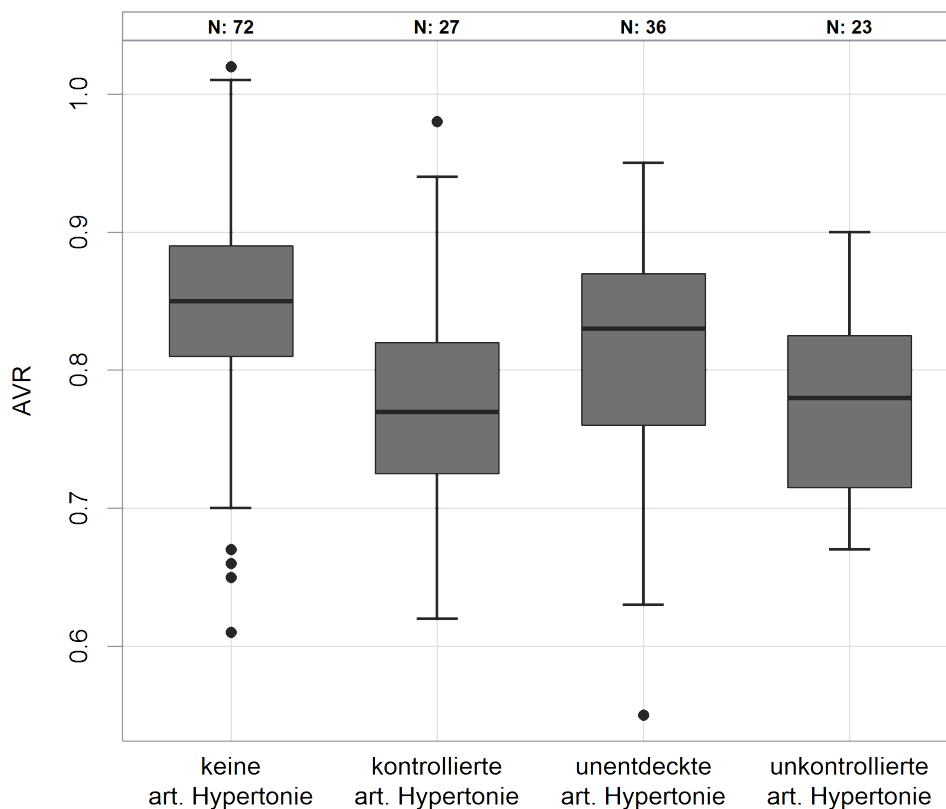


Abb. 32: Boxplot zur Darstellung des AVR-Wertes der 4. Hypertonie-Kategorien bezogen auf Tabelle 22. AVR= arterio-venöse Ratio.

5 Diskussion

Die Gutenberg-Retinal Vein Occlusion (RVO)- Studie ist eine prospektive, observationelle Studie zur Untersuchung von Risikofaktoren für retinale Venenverschlüsse (RVV) der Netzhaut. Innovativ an der Studie ist vor allem die detaillierte und sehr systematische Untersuchung von Herz-Kreislaufparametern im Studienzentrum der populationsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS).

In Bezug auf die vorliegende Teilauswertung, die sich der retinalen Gefäßanalyse widmet, wurden bei Patienten dieses gründlich untersuchten Kollektivs Gefäßparameter beider Augen erhoben und mit Parametern von gesunden Kontrollprobanden aus der GHS verglichen. Erstmals fand eine Evaluierung der gemessenen Werte bei RVV-Patienten basierend auf Nomogrammen statt, sowie eine Untersuchung auf Zusammenhänge der Gefäßparameter mit dem Therapiestatus der arteriellen Hypertonie, dem wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktor für RVV.

5.1. Statische retinale Gefäßanalyse

5.1.1 Statische retinale Gefäßanalyse im Zusammenhang mit RVV

In der vorliegenden Dissertation wurden bei 32 RVV-Patienten die retinalen vaskulären Parameter beider Augen bestimmt und mit 128 Kontrollen aus der GHS im Verhältnis 1:4, mit dem gesunden Partnerauge und geschlechts- und altersspezifischen Nomogrammen verglichen.

Für die untersuchte Gruppe mit RVV konnte ein signifikant kleinerer AVR und CRAE-Wert im Vergleich zu der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Der CRVE-Wert zeigte zwar eine Erhöhung im Vergleich zu den Kontrollprobanden, war jedoch nicht statistisch signifikant. In der populationsbasierten Studie von Youm et al. wurde eine signifikante Verminderung der CRAE- und CRVE-Werte bei 84 Probanden mit VAV im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet (91). Es fand keine Einschränkung bezüglich des Alters der Verschlüsse statt. Von den 84 Probanden konnte bei 28 Probanden ein akutes Verschlussereignis festgestellt werden. Ein direkter Vergleich der zwei Subgruppen (akute und ältere Verschlüsse) von Youm et al. konnte keine signifikanten Unterschiede erbringen. Die Autoren erklärten die Verengung der Arteriolen und Venolen durch den Einfluss von arterieller Hypertonie und Atherosklerose auf beide Gefäße. Der arterielle Hypertonus gilt als Hauptrisikofaktor für VAV (6-8). In der vorliegenden Dissertation wurden ausschließlich Patienten mit akuten Verschlüssen, bei denen die Symptomatik nicht über 60 Tage zurücklag, rekrutiert.

In den Daten der BMES wurde ein signifikanter erhöhter CRVE-Wert bei Probanden mit einer arteriellen Hypertonie nachgewiesen (81). Wong et al. zeigten in der MESA-Studie signifikant erhöhte CRVE-Werte bei dem Vorhandensein von Diabetes mellitus und systemischen Entzündungen. Corvi et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßparametern und retinalen Venenverschlüssen mit einem Makulaödem (92). Sie fanden sowohl bei VAV als auch bei ZVV signifikant verminderte AVR-Werte, jedoch bei einer geringeren Fallzahl von insgesamt 18 Probanden. Es wurden Probanden mit einer unkontrollierten Hypertonie oder systemischen Erkrankungen ausgeschlossen. In der vorliegenden Studie wurden Patienten, bei denen eine terminale Niereninsuffizienz, akute infektiöse oder maligne Erkrankungen vorlagen, nicht aufgenommen. Probanden mit dem Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie wurden zusätzlich in unterschiedliche Kontrollgrade unterteilt, um Korrelationen zwischen dem Schweregrad der arteriellen Hypertonie und Veränderungen der retinalen Gefäßparameter zu detektieren. Die Singapore Malay Eye-Studie, eine populationsbasierte Studie, untersuchte in einer Teilauswertung die Prävalenz und Risikofaktoren von 22 Patienten mit einem RVV in einer asiatischen Population (93). Es konnte kein Zusammenhang zu Veränderungen der arteriellen oder venösen Gefäßkaliber erbracht werden. In den bisherigen Untersuchungen zu RVV und retinalen vaskulären Parametern fand keine Mitbeurteilung des Partnerauges statt.

In der vorliegenden Dissertation konnte bei dem erkrankten Auge und dem Partnerauge ein signifikanter Unterschied bei dem AVR und CRVE-Wert gezeigt werden. Der AVR-Wert lag bei dem betroffenen Auge bei 0,73 und bei dem Partnerauge bei 0,81. Es konnte kein signifikanter Unterschied bei dem CRAE-Wert festgestellt werden jedoch war der CRAE-Wert niedriger bei dem betroffenen Auge mit RVV ($p=0,088$). Der CRVE-Wert des betroffenen Auges war signifikant vermindert.

Vergleicht man das gesunde Partnerauge mit den Kontrollen, lässt sich ein signifikant erniedrigter CRAE-Wert und ein leicht erniedrigter jedoch nicht signifikanter AVR-Wert bei dem gesunden Partnerauge feststellen. Dieses Ergebnis zeigt eine Veränderung der Arteriolen beider Augen bei Patienten mit RVV und kann durch die kardiovaskulären Risikofaktoren in Verbindung gebracht werden. Festzuhalten ist, dass das erkrankte Auge deutlicher von einer Verminderung des AVR und CRAE-Wert betroffen ist. Im Gegensatz dazu wurde bei dem gesunden Auge ein signifikanter kleinerer CRVE-Wert im Vergleich zu dem betroffenen Partnerauge festgestellt. Leung et al.

stellten sowohl bei CRAE als auch bei dem CRVE-Wert eine signifikante Erniedrigung bei älteren Probanden und arterieller Hypertonie fest (81).

Durch die erstellten geschlechts- und altersspezifischen Nomogramme von D. Werner fand eine zusätzliche Kontrolle der retinalen Parameter bei den RVV-Patienten statt. Bei 18 RVV-Patienten (58,1%) lag der AVR-Wert des betroffenen Auges unterhalb des errechneten Normwertes. Im Vergleich zu den Kontrollen waren hier lediglich 9,4% unterhalb des errechneten Normwertes (73).

5.1.2 Zusammenfassung der retinalen Gefäßparameter im Zusammenhang mit RVV

Diese Dissertation konnte bei Patienten mit einem retinalen Venenverschluss einen signifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigten AVR-Werten mit verringerten arteriellen Gefäßdurchmessern bei dem betroffenen Auge feststellen und belegt somit die Hypothese.

Zudem fand nicht nur ein Vergleich mit den Kontrollen, sondern auch mit dem gesunden Partnerauge statt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter verminderter AVR-Wert bei dem betroffenen Auge. Corvi et. al unterteilten zusätzlich die Fundusaufnahmen in Quadranten und verglichen diese mit Quadranten von Kontrollen. Sie stellten einen signifikant niedrigeren AVR-Wert bei dem betroffenen Quadranten fest und beschrieben somit eine lokal begrenzte Veränderung der retinalen Gefäße bei VAV. In dem Vergleich des gesunden Partnerauges und den Kontrollen konnte ein signifikant kleinerer CRAE-Wert bei dem Partnerauge ermittelt werden (167,28 μm vs. 176,23 μm). Der AVR-Wert war zwar kleiner bei dem gesunden Partnerauge, aber nicht signifikant. Zusammenfassend konnte eine Veränderung der retinalen Gefäßparametern bei einem RVV festgestellt werden. Es scheint, dass das betroffene Auge stärker von einer Veränderung der retinalen Gefäße als das gesunde Auge betroffen ist.

5.1.3 Retinale Gefäßparameter in den erkrankten Augen, gesunden Partneraugen und Kontrollgruppe

Die CRAE erstreckte sich in den erkrankten Augen von 130 bis 186 μm bei einer medianen CRAE von 164 μm . Im gesunden Partnerauge lag die mediane CRAE bei 171 μm mit einer Spannweite von 136 - 193 μm . In der Kontrollgruppe war die mediane CRAE insgesamt am höchsten bei 179 μm mit einer Spannweite von 144 bis 190 μm . Die CRVE erstreckte sich in den erkrankten Augen von 188 bis 267 μm bei einer medianen CRVE von 215 μm . Im gesunden Partnerauge lag die mediane CRVE bei

210µm mit einer Spannweite von 174 bis 244µm. In der Kontrollgruppe betrug die mediane CRVE 211µm bei einer Spannweite von 181 bis 244µm.

Die mediane AVR war in den erkrankten Augen am niedrigsten bei 0,72 mit einer Spannweite von 0,604 bis 0,902. Bei den gesunden Partneraugen lag die mediane AVR bei 0,79 mit einer Spannweite von 0,697 bis 0,982. Mit 0,83 war die AVR in der Kontrollgruppe am höchsten mit einer Spannweite von 0,730 bis 0,972.

Corvi et al. berichteten bei 18 Patienten mit einem retinalen Venenverschluss über eine mediane AVR von 0,74, bei gesunden Kontrollen über eine mediane AVR von 0,90, bei Venenastverschlüssen über eine mediane AVR von 0,79 und bei Zentralvenenverschlüssen über eine mediane AVR von 0,69 (92).

Werner berichtete in seiner Dissertation über einen Mittelwert der AVR von $0,84 \pm 0,07$, CRAE von $177,32 \pm 17,84\mu\text{m}$ und $212,55 \pm 16,55\mu\text{m}$ in der kranken Subgruppe und über einen Mittelwert der AVR von $0,87 \pm 0,06$, CRAE von $182,42 \pm 17,56\mu\text{m}$ und CRVE von $211,24 \pm 17,08\mu\text{m}$ in der gesunden Subgruppe (73, 90).

5.1.4 Diskussion der AVR-Verminderung

Die retinalen Gefäßparameter, insbesondere die arteriovenöse Ratio, wurde bereits in großen populationsbasierten Studien untersucht. Es zeigte sich in mehreren Studien eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Erkrankungen und einer Verminderung der AVR (26, 27, 74, 94-96). Bei der arteriellen Hypertonie ist eine verminderte AVR durch die Reduktion der CRAE nachgewiesen. Die BDES untersuchte an 2451 gesunden Patienten das Risiko innerhalb von zehn Jahren eine arterielle Hypertonie zu entwickeln (25). Sie fand heraus, dass eine verminderte AVR mit einem erhöhten Langzeitrisiko eine arterielle Hypertonie zu entwickeln, assoziiert ist. Eine positive Korrelation zwischen dem Risiko, Bluthochdruck zu entwickeln und geringerer AVR bestätigen auch Ergebnisse der dreijährigen ARIC-Studie, eine große prospektive Kohortenstudie an insgesamt 5628 Patienten zwischen 49 und 73 Jahren (26).

Weiterhin konnte durch Wong et al. dargestellt werden, dass das relative Schlaganfallrisiko mit zunehmender Verminderung der AVR signifikant ansteigt ($p=0,03$) (96). Die Assoziation galt sowohl für ischämische Insulte als auch für Insulte mit vorbestehender Hypertonie mit oder ohne Diabestes mellitus.

Untersuchungen im Rahmen der einjährigen „Talking Eye-Studie“, einer prospektiven Screening Untersuchung der retinalen Gefäße an insgesamt 7163 Personen (18 bis 83

Jahre) konnte ebenfalls nachweisen, dass eine positive Korrelation zwischen Bluthochdruck und geringer AVR besteht (78).

Untersuchungen im Rahmen der BMES, einer prospektive Kohortenstudie zwischen 1992 und 1994 an 3654 Probanden, ergaben signifikante geringere CRAE- und AVR-Werte bei steigendem Alter (74).

In der Rotterdam-Studie waren eine erhöhte Leukozytenanzahl, geringere HDL, höherer Gesamtcholesterinwerte, geringerer ABI-Werte und Rauchen u. a. signifikant mit größeren venulären Retinaldurchmessern assoziiert. Dadurch resultierte ein geringerer AVR-Wert.

In weiteren Untersuchungen konnten Ikram et. al eine Verbindung zwischen größeren venulären Retinaldurchmessern und dem Auftreten für Schlaganfälle und ischämischen Läsionen feststellen (83). Hendersson et. al untersuchten die bislang aktuellen Daten und konnten diesen Zusammenhang ebenfalls bestätigen (97).

5.1.5 Retinale Gefäßparameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren

In der multivariablen Analyse des Gesamtkollektivs zeigte sich, dass der AVR- und CRAE-Wert mit zunehmendem Alter kleiner wird. Mit diesem Nachweis reiht sich diese Arbeit mit den vorher publizierten Ergebnissen der Wisconsin Epidemiological of diabetic Retinopathy und der BMES ein (74, 98). Als eine mögliche Ursache wird die Zunahme von einhergehenden Begleiterkrankungen im höheren Alter und die dadurch bedingten atherosklerotischen Gefäßveränderungen genannt. In der Promotionsarbeit von David J. Werner konnte in einer gesunden Subgruppe auch eine Assoziation zwischen sinkendem AVR und CRAE-Wert bei steigendem Alter festgestellt werden (90). Es wird vermutet, dass noch weitere unentdeckte Gründe für eine arterielle Verengung ursächlich sein könnten. In der Gesamtauswertung zeigte sich ein signifikant größerer CRAE-Wert bei Frauen gegenüber Männern. Über eine Zunahme von AVR und CRAE-Wert bei dem weiblichen Geschlecht berichtete Wiedemer in ihrer Dissertation. In anderen Studien wurden diese Ergebnisse auch beobachtet (99, 100). Erstmals wurde auch ein erhöhter CRVE-Wert zugunsten des weiblichen Geschlechts in der Dissertation von Wiedemer ermittelt (101). Einen Grund für die geschlechtsspezifischen Unterschiede wurde noch nicht beschrieben, jedoch ist es wichtig, auf eine geschlechtergetrennte Auswertung in Zusammenhang mit der retinalen Gefäßanalyse zu achten, wie es auch in dieser Dissertation erfolgt ist.

Wie oben bereits genannt, konnte in den großen populationsbasierten Studien nachgewiesen werden, dass arterielle Hypertonie zu einer Reduktion der AVR aufgrund von strukturellen Veränderungen der Arterien führt. Dies wird in erster Linie durch einen signifikant kleineren CRAE-Wert bei Patienten mit arterieller Hypertonie begründet. Nach Unterteilung des Kontrollgrades der arteriellen Hypertonie konnte die multivariable Analyse in der Gesamtpopulation eine stetige Abnahme des CRAE-Wertes entsprechend des Kontrollgrades der arteriellen Hypertonie aufgezeigt werden. Die Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen von Wang et al. überein (74). In dieser Dissertation fand auch eine Unterteilung in die Kontrollgrade der arteriellen Hypertonie statt und konnte einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der arteriellen Hypertonie und Veränderungen des CRAE-Wertes dargelegt werden. Der Anteil der Patienten mit einer unentdeckten und unkontrollierten arteriellen Hypertonie war etwas höher als bei den Kontrollen. Die arterielle Hypertonie wurde sowohl für RVV als auch für eine verminderte AVR als Risikofaktor identifiziert (10, 11, 81, 102, 103). Bei über 78,1% der Patienten in der RVO-Studie und 56,2% der Kontrollprobanden bestand eine arterielle Hypertonie. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der retrospektiven Fallanalyse von Klatt et al., bei der 80 Patienten mit venösen Gefäßverschlüssen untersucht wurden (104). Dort litten 75,6% mit ZVV und 76,3% mit VAV bei der Aufnahme unter hypertonen Blutdruckwerten nach WHO-Definition. In einer Metaanalyse zur Untersuchung von Risikofaktoren bei RVV fand eine Auswertung von 21 Studien statt, bei der 63,6% Patienten von einer arteriellen Hypertonie betroffen waren (103). Noch höher waren die Ergebnisse in der BDES und BMES mit 89,2% und 89,7% (105). Die Dyslipidämie ist ein bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor bei RVV und trägt ebenso für die Entstehung von Arteriosklerose bei. In der Gesamtauswertung der Gutenberg-Retinal Vein Occlusion (RVO)-Studie litten 42,4% der Patienten und 21,7% der Kontrollen unter einer Dyslipidämie (20). O'Mahoney beschrieb das Vorkommen von Dyslipidämie bei RVV in einer Metanalyse von 35,9%. In dieser Dissertation hatten insgesamt nur 25% der Patienten eine Dyslipidämie. Dies liegt etwas unterhalb der in der Literatur beschriebenen Daten und kann auf Grund der geringeren Patientenzahl in der Teilauswertung zusammenliegen. Wong et al. beschrieben einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Dyslipidämie und Übergewicht und einer Größenzunahme der retinalen Venolen (100). Auch in der ARIC-Studie beobachtete man bei Fettstoffwechselstörungen einen erhöhten CRVE-Wert (106). Insgesamt konnte bei dem erkrankten Auge im Vergleich zu den Kontrollprobanden ein

erhöhter CRVE-Wert festgestellt werden. Da in der Kontrollgruppe 13,3% mehr von einer Dyslipidämie betroffen waren, ist davon auszugehen, dass noch andere Gründe für eine Erhöhung des CRVE-Wertes verantwortlich sein müssen.

Ein weiterer wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist der Diabetes mellitus mit Langzeitfolgen wie der diabetischen Mikro- und Makroangiopathie. In der vorliegenden Studie hatten 9,3% der Patienten und 10,2% der Kontrollprobanden einen Diabetes mellitus. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die „Blue Mountain Eye-Studie“ (BMES) bei der 8,6% der Patienten mit einem venösen Gefäßverschluss im Auge ein Diabetes mellitus hatten (105). Auch Klatt et al. untersuchten 42 Patienten mit einem ZVV und konnten bei 7% der Patienten einen Diabetes mellitus ermitteln (104). Deutlich höher fiel der Anteil der Patienten mit einem Diabetes mellitus in der BMES mit 18,4% aus (105). Ein Grund für hierfür könnte sein, dass 32,4% einen BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen. Dennoch konnte auch in dieser Dissertation bei 28,1% ein BMI von $> 30 \text{ kg/m}^2$ in der RVV-Gruppe gemessen werden. In der ARIC-Studie stellten Wong et al. eine kleinere AVR bei Patienten mit einem Diabetes mellitus fest. In der Arbeit von Wiedemer zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der AVR-Werte bei Probanden mit und ohne Diabetes mellitus (101). In dieser Dissertation konnte kein signifikanter Einfluss auf die retinalen Gefäßparameter gezeigt werden.

5.3 Limitationen der Studie

Der retinale Gefäßverschluss stellt in der Bevölkerung keine weit verbreitete Erkrankung dar. Dies hat zur Folge, dass die Studienpopulationen sehr gering ausfallen und somit zu einer eingeschränkten Aussagekraft führen können. In der Teilauswertung, die sich der retinalen Gefäßanalyse widmete, konnte nur bei 32 Patienten von insgesamt 92 Patienten mit einem RVV eine Bestimmung der Gefäßparameter erfolgen. Im direkten Vergleich mit der aktuellen Studienlage fällt dennoch die Patientenanzahl mit einem akuten Verschluss in dieser Dissertation höher aus.

Ein weiterer Grund für die geringe Fallzahl liegt an der Durchführung einer monozentrischen Studie. Die statische Gefäßanalyse fordert eine gute Bildqualität des Augenhintergrunds, welche sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher abhängig ist. Nicht zu vernachlässigen sind die pathologischen Veränderungen der Netzhaut, die zu einer fehlerhaften bzw. nicht durchführbaren Analyse führen können. Besonders

bei dem Zentralvenenverschluss konnte in einer Vielzahl der Probanden keine Auswertung des betroffenen Auges aufgrund von Netzhautveränderungen stattfinden (siehe Abb. 1).

Eine mögliche Fehlerquelle besteht in der semiautomatischen Auswertung der Fundusbilder mit der Software Vesselmap von Visualis. Hier werden die Arterien und Venen durch den Untersucher eigenständig identifiziert und markiert.

5.4 Ausblick

Es besteht mit der retinalen Gefäßanalyse zur Verlaufsbeurteilung von Augenerkrankungen wie der Verschlusserkrankung ein hohes Potenzial. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eine signifikante Reduktion der AVR aufgrund einer verminderten CRAE bei Patienten mit einem RVV. Wie in anderen Arbeiten bereits beklagt, fehlen hierzu genaue Erkenntnisse über die Pathomechanismen und sollten in weiteren Studien untersucht werden. Hauptursächlich für die Entstehung von RVV sind die kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere die arterielle Hypertonie, sowie ein erhöhtes Lebensalter. Eine verminderte AVR gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Nicht nur die einmalige Durchführung einer statischen Gefäßanalyse bei Patienten mit einem RVV können auf einen Zusammenhang mit der Veränderung der AVR, CRAE und CRVE untersucht werden, des Weiteren kann auch ein Therapieansprechen untersucht werden. So wurde bereits von Yilmaz et al. der Einfluss der intravitrealen Therapie mit Dexamthason auf die retinalen Gefäßparameter bei retinalem Venenverschluss an 17 Patienten untersucht (107). Es zeigte sich, dass das CRVE bei Patienten mit RVV im Vergleich zu der Kontrollgruppe erhöht war und durch die Therapie mit Dexamthason vermindert wurde.

Weiterhin wäre es interessant, aufgrund der leichten und schnellen Verfügbarkeit der retinalen Gefäßparameter dank des semi-automatischen Analyseprogramms von Imedos, retinale Gefäßveränderungen bei weiteren Erkrankungen zu untersuchen.

6 Zusammenfassung

Der retinale Venenverschluss ist neben der diabetischen Retinopathie die häufigste Erkrankung der Netzhaut und gehört zu den führenden Gründen, die zu einer Sehverminderung in Deutschland und weltweit führen. Eine ausführliche Datenlage gibt es bereits zu den Parametern der retinalen Gefäßanalyse und ihren Zusammenhang mit dem Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren. Ebenfalls existieren geschlechts- und altersspezifische Nomogramme für die retinalen Gefäßparameter. Ziel dieser Arbeit war es, den statistischen Zusammenhang zwischen akuten retinalen Venenverschlüssen und Veränderungen der retinalen Gefäßparameter zu untersuchen. Laut der Arbeitshypothese müsste bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen das Arterienäquivalent (CRAE) und die arteriovenöse Ratio (AVR) vermindert sein.

In der Teilauswertung der RVO-Studie handelt es sich um eine monozentrische Fall-Kontroll-Studie, die 32 Patienten mit retinalem Venenverschluss mit 128 nach Geschlecht und Geburtsjahr gematchte Kontrollpersonen untersucht hat. Es fand erstmalig eine Evaluierung der gemessenen retinalen Gefäßparameter basierend auf Nomogrammen statt, sowie eine Untersuchung auf Zusammenhänge der Gefäßparameter mit dem Therapiestatus der arteriellen Hypertonie, dem wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktor für RVV. Im Rahmen der Studie erfolgten zur Datenerhebung eine Anamneseerhebung mittels Case-Report-Form, ophthalmologische Untersuchungen, Blutentnahmen, sowie eine systematische und detaillierte Untersuchung im Hinblick auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen und -Risiken im Studienzentrum der Gutenberg-Gesundheits-Studie und eine retinale Gefäßanalyse. Zur Erhebung der retinalen Gefäßparameter CRAE, CRAE und die AVR wurden digitale Netzhautaufnahmen von beiden Augen mit Hilfe einer non-mydratischen Funduskamera erstellt und mit der semi-automatischen Analysesoftware von Imedos nach Hubbard und Parr bestimmt. Der Quotient aus der Summe von CRAE und CRVE ergibt die AVR.

In der Auswertung konnte eine signifikante Verminderung der AVR in der Gruppe mit RVV (erkranktes Auge) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Median 0.72 (1. Quartil 0.670 – 3. Quartil 0.778) vs. 0.83 (0.790 - 0.876); $p < 0,0001$) gefunden werden. Dieser Unterschied war auf eine signifikante Verminderung der CRAE-Werte ($164\mu\text{m}$ (150 – 173) vs. 179 (164/190); $p < 0,0001$) zurückzuführen. Die CRVE-Werte der Patienten zeigten zwar eine Erhöhung im Vergleich zu der Kontrollgruppe, dieser Unterschied

war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,091$). So haben Patienten mit dieser Erkrankung, gemäß unserer Hypothese, signifikant engere Arteriolen und eine verminderte AVR. Eine signifikant erniedrigte AVR wurde ebenfalls bei dem erkrankten Auge im Vergleich zu dem gesunden Partnerauge festgestellt sowie signifikant erhöhte CRVE-Werte bei dem erkrankten Auge im Vergleich zu dem gesunden Partnerauge. Signifikant erniedrigte CRAE-Werte wurden bei dem gesunden Partnerauge im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt. Mit Hilfe der Nomogramme konnte nachgewiesen werden, dass bei über die Hälfte der Patienten mit RVV eine verminderte (pathologische) AVR vorlag.

Die arterielle Hypertonie gilt als wesentlicher Risikofaktor für retinale Venenverschlüssen. Nach Unterteilung der arteriellen Hypertonie in die Kontrollgrade wurde eine Abnahme des CRAE-Wertes in Richtung unkontrollierter arterieller Hypertonie beobachtet. Der Anteil der Patienten mit einer unkontrollierten Hypertonie fiel zudem höher aus als in der Kontrollgruppe.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen veränderten Gefäßparametern und retinalen Venenverschlüssen sowohl im betroffenen Auge als auch im gesunden Partnerauge festgestellt werden. Die arterielle Hypertonie gilt nicht nur als Hauptrisikofaktor für RVV, sondern führt je nach Schweregrad der Erkrankung zu einer unterschiedlichen Reduktion der arteriellen Gefäßkaliber. Zukünftige klinische Studien sollen die Rolle der retinalen Gefäßparameter in der kardiovaskulären Prävention und Therapieansprechen untersuchen.

7 Literaturverzeichnis

1. Jonas J, Paques M, Mones J, Glacet-Bernard A. Retinal vein occlusions. *Dev Ophthalmol*. 2010;47:111-35.
2. Liebreich R. Ophthalmoskopische Notizen. 3. Apoplexia retinae. *Arch Ophthalmol* 1855;1:346-51.
3. Ho M, Liu DT, Lam DS, Jonas JB. Retinal Vein Occlusions, from Basics to the Latest Treatment. *Retina*. 2016;36(3):432-48.
4. Feltgen N, Pielen A. [Retinal vein occlusion : Epidemiology, classification and clinical findings]. *Ophthalmologe*. 2015;112(7):607-18; quiz 19-20.
5. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313-9 e1.
6. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1254-63.
7. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(10):1243-7.
8. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:133-41; discussion 41-3.
9. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):61-77.
10. Wong TY, Larsen EK, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BE, et al. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*. 2005;112(4):540-7.
11. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet*. 2007;369(9559):425-35.
12. Martinez F, Furio E, Fabia MJ, Perez AV, Gonzalez-Albert V, Rojo-Martinez G, et al. Risk factors associated with retinal vein occlusion. *Int J Clin Pract*. 2014;68(7):871-81.
13. Rehak M, Krcova V, Slavik L, Fric E, Langova K, Ulehlova J, et al. The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. *Can J Ophthalmol*. 2010;45(2):171-5.
14. Kuhl-Hattenbach C, Miesbach W, Scharrer I, Hattenbach LO. [Thrombophilic and systemic risk factors in patients with retinal vein occlusion]. *Ophthalmologe*. 2011;108(2):104-10.
15. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1094-101 e5.
16. Zhou JQ, Xu L, Wang S, Wang YX, You QS, Tu Y, et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology*. 2013;120(4):803-8.
17. Kim J, Lim DH, Han K, Kang SW, Ham DI, Kim SJ, et al. Retinal Vein Occlusion is Associated with Low Blood High-Density Lipoprotein Cholesterol: A Nationwide Cohort Study. *Am J Ophthalmol*. 2019;205:35-42.
18. Li J, Paulus YM, Shuai Y, Fang W, Liu Q, Yuan S. New Developments in the Classification, Pathogenesis, Risk Factors, Natural History, and Treatment of Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol*. 2017;2017:4936924.

19. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(4):493-519.
20. Ponto KA, Scharrer I, Binder H, Korb C, Rosner AK, Ehlers TO, et al. Hypertension and multiple cardiovascular risk factors increase the risk for retinal vein occlusions: results from the Gutenberg Retinal Vein Occlusion Study. *J Hypertens.* 2019;37(7):1372-83.
21. Werther W, Chu L, Holekamp N, Do DV, Rubio RG. Myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(3):326-31.
22. Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2004;111(1):133-41.
23. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost.* 2005;93(6):1021-6.
24. Mirshahi A, Feltgen N, Hansen LL, Hattenbach LO. Retinal vascular occlusions: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(26):474-9.
25. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ.* 2004;329(7457):79.
26. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BE, et al. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med.* 2004;140(4):248-55.
27. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol.* 2001;46(1):59-80.
28. Klein BE, Meuer SM, Knudtson MD, Klein R. The relationship of optic disk cupping to retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(5):859-62.
29. Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(8):1087-95.
30. Dithmar S, Hansen HL, Holz FG. Venöse retinale Verschlüsse. *Ophthalmologe.* 2003;100:561-77.
31. Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol.* 1980;98(9):1600-9.
32. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol.* 1994;117(4):429-41.
33. U K, J W. Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts. *Retina2008.* p. 207-14.
34. Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ. *Retinal Vascular Disease: Springer; 2007.*
35. Grehn F. *Augenheilkunde. 31., überarbeitete Version. Berlin: Springer; 2012.*
36. Bowers DK, Finkelstein D, Wolff SM, Green WR. Branch retinal vein occlusion. A clinicopathologic case report. *Retina.* 1987;7(4):252-9.
37. Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2015;35(5):1016-27.
38. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology.* 1993;100(3):423-8.
39. Parodi MB, Bandello F. Branch retinal vein occlusion: classification and treatment. *Ophthalmologica.* 2009;223(5):298-305.

40. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond)*. 2011;25(8):981-8.
41. Liu W, Xu L, Jonas JB. Vein occlusion in Chinese subjects. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1795-6.
42. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y, et al. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(6):3205-9.
43. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BE, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4297-302.
44. Arakawa S, Yasuda M, Nagata M, Ninomiya T, Hiraoka Y, Doi Y, et al. Nine-year incidence and risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5905-9.
45. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5):726-32.
46. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(4):513-8.
47. DOG, RG, BVA. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der retinologischen Gesellschaft und Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss, Therapeutische Strategien. *Der Ophthalmologe*. 2012;109(8):818-31.
48. Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J*. 2008;38(12):904-10.
49. Kuhli C, Hattenbach LO, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C. High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(3):163-8.
50. Lahey JM, Tunc M, Kearney J, Modlinski B, Koo H, Johnson RN, et al. Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age. *Ophthalmology*. 2002;109(1):126-31.
51. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*. 2008;33(2):111-31.
52. Ingerslev J. Thrombophilia: a feature of importance in retinal vein thrombosis? *Acta Ophthalmol Scand*. 1999;77(6):619-21.
53. Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Luchtenberg M, Hattenbach LO. Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):299-305.
54. Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, Musch DC, Besirli CG, Stein JD. Risk factors associated with developing branch retinal vein occlusion among enrollees in a United States managed care plan. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1939-48.
55. Lang GE. Zentralvenenverschlüsse. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007;224: R95–R109.
56. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):1886-94.
57. Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(7):998-1000.
58. Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1993;21(4):213-7.

59. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(7):1132-40.
60. Seitz R. Die Netzhautgefäße. Beihefte Klin Monatsbl Augenheilkd 1962;40. Heft.
61. Lang GE, Lang SJ. Diagnostik und Therapie retinaler Venenverschlüsse. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2010;227: R 141 – R 155.
62. Lattanzio R, Torres Gimeno A, Battaglia Parodi M, Bandello F. Retinal vein occlusion: current treatment. *Ophthalmologica*. 2011;225(3):135-43.
63. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(4):486-91.
64. Hayreh SS, Zimmerman MB. Branch retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(1):13-22.
65. Jaisle GB, Szurman P, Feltgen N, Spitzer B, Pielen A, Rehak M, et al. Predictive factors for functional improvement after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(2):183-92.
66. Januschowski K, Feltgen N, Pielen A, Spitzer B, Rehak M, Spital G, et al. Predictive factors for functional improvement following intravitreal bevacizumab injections after central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(3):457-62.
67. Lang GE, Lang SJ. Venöse und arterielle Gefäßverschlüsse der Netzhaut. *Klein Monbl für Augenheilkd*. 2012;229(1):73-92.
68. Mirshahi A, Lorenz K, Kramann C, Stoffelns B, Hattenbach LO. Ophthalmologische Diagnostik und Bildgebung bei venösen retinalen Gefäßverschlüssen. *Der Ophthalmologe*. 2011;108:111–6.
69. Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Luchtenberg M, Hattenbach LO. Selektives Thrombophiliescreening junger Patienten mit venösen retinalen Gefäßverschlüssen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2009;226:768 – 73.
70. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*. 1999;106(12):2269-80.
71. Parr JC. Hypertensive generalised narrowing of retinal arteries. *Trans Ophthalmol Soc N Z*. 1974;26(0):55-60.
72. Parr JC, Spears GF. General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol*. 1974;77(4):472-7.
73. Ponto KA, Werner DJ, Wiedemer L, Laubert-Reh D, Schuster AK, Nickels S, et al. Retinal vessel metrics: normative data and their use in systemic hypertension: results from the Gutenberg Health Study. *J Hypertens*. 2017;35(8):1635-45.
74. 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.
75. Myers CE, Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Wong TY, et al. Determinants of retinal venular diameter: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2563-71.
76. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshanks KJ, et al. Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVIII. *Ophthalmology*. 2003;110(11):2118-25.

77. 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(6):1644-50.
78. Michelson G, Groh M, Groh MJ, Baleanu D, Harazny J, Horstmann R, et al. [Telemedical-supported screening of retinal vessels ("talking eyes")]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2005;222(4):319-25.
79. Theophil C, Jurgens C, Grossjohann R, Kempin R, Ittermann T, Nauck M, et al. [Static Retinal Vessel Analysis in Population-based Study SHIP-Trend]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017.
80. Yanagi M, Misumi M, Kawasaki R, Takahashi I, Itakura K, Fujiwara S, et al. Is the association between smoking and the retinal venular diameter reversible following smoking cessation? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):405-11.
81. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R, et al. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(7):2900-4.
82. Chew SK, Xie J, Wang JJ. Retinal arteriolar diameter and the prevalence and incidence of hypertension: a systematic review and meta-analysis of their association. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(2):144-51.
83. Ikram MK, de Jong FJ, Bos MJ, Vingerling JR, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Retinal vessel diameters and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Neurology.* 2006;66(9):1339-43.
84. Mirshahi A, Ponto KA, Hohn 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.
85. 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.
86. Kuhli-Hattenbach C, Hellstern P, Miesbach W, Kohnen T, Hattenbach LO. [Multiple thrombophilic risk markers in patients precedes 65 years of age with retinal vein occlusion]. *Ophthalmologie.* 2017;114(12):1149-54.
87. Raum P, Lamparter J, Ponto KA, Peto T, Hoehn R, Schulz A, et al. Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127188.
88. Helmann H, Bechrakis NE. *Atlas des Augenhintergrundes*: Thieme; 2010.
89. UG, ISG: *Gebrauchsanweisung VesselMap 2, Version 3.02.*, 2006.
90. Werner D. „Retinale Gefäßanalyse in der Gutenberg-Gesundheitsstudie: Normative Daten einer deutschen Kohorte“: Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität; 2017.
91. Youm DJ, Ha MM, Chang Y, Song SJ. Retinal vessel caliber and risk factors for branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res.* 2012;37(4):334-8.
92. Corvi F, Querques G, La Spina C, Lattanzio R, Bandello F. Dynamic and Static Retinal Vessel Analyses in Patients with Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Retina.* 2015;35(10):2052-9.
93. Lim LL, Cheung N, Wang JJ, Islam FM, Mitchell P, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(10):1316-9.
94. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(7):2129-34.

95. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Sharrett AR, et al. Risk prediction of coronary heart disease based on retinal vascular caliber (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol.* 2008;102(1):58-63.
96. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet.* 2001;358(9288):1134-40.
97. Henderson AD, Bruce BB, Newman NJ, Biouesse V. Hypertension-related eye abnormalities and the risk of stroke. *Rev Neurol Dis.* 2011;8(1-2):1-9.
98. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(4):520-6.
99. 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.
100. Wong TY, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Castro C, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(6):2341-50.
101. Wiedemer A-L. Statische Retinale Gefäßanalyse in einer Kohortenstudie-Zusammenhänge mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen 2019.
102. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 1999;150(3):263-70.
103. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(5):692-9.
104. Klatt C, Purtskhvanidze K, Hasselbach H, Treumer F, Hillenkamp J, Roeder J. [Retrospective case analysis of ophthalmological and systemic risk factors in patients with retinal vascular occlusion]. *Ophthalmologe.* 2010;107(5):446-51.
105. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, Rochtchina E, Klein R, Klein BE, et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology.* 2007;114(3):520-4.
106. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(9):2949-54.
107. Yilmaz Tugan B, Karabas L, Ozkan B. Impact of Intravitreal Dexamethasone Implant on Vessel Diameters in Patients with Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol.* 2019;2019:3982428.

8 Anhang

Anhang 1: Einwilligungserklärung zur Teilnahme - Patienten



Eine Studie zur Evaluation neuer potenzieller Risikofaktoren für venöse Gefäßverschlüsse der Netzhaut

Einwilligungserklärung zur Teilnahme

Name:..... **Vorname:**.....

Bitte in Druckbuchstaben angeben

Bitte Barcode aufkleben!

Geb. Datum:.....

Studienidentifikationsnummer (Studien-ID):

Ich bin durcham.....in einem persönlichen Gespräch über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird. Die von mir gewonnenen Daten und Proben werden im Falle eines Studienrücktritts vernichtet.

Die Studienteilnahme umfasst folgende Untersuchungen (Details in der Teilnehmerinformation):

- Untersuchung von Blut (Serum, Plasma), Urin, Zahntaschenabstrich
- Augenuntersuchung
- Persönliches Interview sowie Befragung mittels Fragebögen
- Blutdruck- und Herzfrequenzmessung
- Lungenfunktionsuntersuchung
- Ultraschalluntersuchung der Armschlagader zur Bestimmung der Gefäßfunktion
- Volumenpulsuntersuchung der Finger zur Bestimmung der Gefäßfunktion
- Pulswellen-Analyse der Blutgefäße der Hand
- Bestimmung der Körpermaße (Größe, Gewicht sowie Bauch- und Hüftumfang)
- EKG
- Untersuchung der Durchblutung der Beine

- Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader (Messung Intima-Media-Dicke) und des Herzens
- Untersuchung von Blut (Serum, Plasma), Urin
- Untersuchung und Fotodokumentation der Beinvenen
- Neurokognitiver Test zur Untersuchung der Planungs- und Gedächtnisleistung
- Ultraschalluntersuchung der Bauchschnlagader und der Beinvenen

Bei dieser wissenschaftlichen Studie werden persönliche Daten und medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und verarbeitet. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus: Ich bin damit einverstanden, dass zum Zweck der Dokumentation meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert und ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden. Ich habe Anspruch auf Information über Ziel, Zweck und Verbleib dieser Datensammlung. Alle Personen, die Zugang zu den Daten haben, sind der Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet. Die Lagerung der Proben (Blut, Serum,) erfolgt in den Räumen der Universitätsmedizin Mainz. Ich bin damit einverstanden, dass die entnommenen Proben zu wissenschaftlichen, nicht kommerziellen Untersuchungen verwendet werden und übertrage hiermit für den oben genannten Zweck der Studienleitung das Verfügungsrecht an diesem Material.

Bitte teilen Sie gesundheitsrelevante Befunde mit (z.B. Hausarzt / an mich persönlich / nicht mit). Ich bin darüber informiert worden, dass ich das Recht auf jederzeitige Vernichtung der Probe habe.

Hinsichtlich des Versicherungsschutzes bin ich vorsorglich darauf hingewiesen worden, dass für Gesundheitsschäden oder sonstige Beeinträchtigungen, die bei mir im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Untersuchung auftreten, ohne dass den Arzt oder seinen Mitarbeiter ein schuldhaftes Fehlverhalten trifft, z. B. auch für Wegeunfälle, nicht versichert bin. Ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden.

Ich bin mit der Studienteilnahme einverstanden (inklusive Entbindung des Hausarztes bzw. der behandelnden Ärzte von der Schweigepflicht hinsichtlich studienrelevanter Erkrankungen.) Dies beinhaltet alle Untersuchungen und die Lagerung von Biomaterial ohne die Untersuchung von Erbmaterial.

Ja Nein

- Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader (Messung Intima-Media-Dicke) und des Herzens
- Untersuchung von Blut (Serum, Plasma), Urin
- Untersuchung und Fotodokumentation der Beinvenen
- Neurokognitiver Test zur Untersuchung der Planungs- und Gedächtnisleistung
- Ultraschalluntersuchung der Bauchschlagader und der Beinvenen

Bei dieser wissenschaftlichen Studie werden persönliche Daten und medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und verarbeitet. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus: Ich bin damit einverstanden, dass zum Zweck der Dokumentation meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert und ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden. Ich habe Anspruch auf Information über Ziel, Zweck und Verbleib dieser Datensammlung. Alle Personen, die Zugang zu den Daten haben, sind der Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet. Die Lagerung der Proben (Blut, Serum,) erfolgt in den Räumen der Universitätsmedizin Mainz. Ich bin damit einverstanden, dass die entnommenen Proben zu wissenschaftlichen, nicht kommerziellen Untersuchungen verwendet werden und übertrage hiermit für den oben genannten Zweck der Studienleitung das Verfügungsrecht an diesem Material.

Bitte teilen Sie gesundheitsrelevante Befunde mit (z.B. Hausarzt / an mich persönlich / nicht mit). Ich bin darüber informiert worden, dass ich das Recht auf jederzeitige Vernichtung der Probe habe.

Hinsichtlich des Versicherungsschutzes bin ich vorsorglich darauf hingewiesen worden, dass für Gesundheitsschäden oder sonstige Beeinträchtigungen, die bei mir im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Untersuchung auftreten, ohne dass den Arzt oder seinen Mitarbeiter ein schuldhaftes Fehlverhalten trifft, z. B. auch für Wegeunfälle, nicht versichert bin. Ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden.

Ich bin mit der Studienteilnahme einverstanden (inklusive Entbindung des Hausarztes bzw. der behandelnden Ärzte von der Schweigepflicht hinsichtlich studienrelevanter Erkrankungen.) Dies beinhaltet alle Untersuchungen und die Lagerung von Biomaterial ohne die Untersuchung von Erbmaterial.

Ja Nein

Ich bin mit der Untersuchung von Erbmaterial einverstanden.

Ja Nein

Ich bin mit der Weitergabe von Biomaterialien an akademische und industrielle Kooperationspartner einverstanden (dies bedeutet, dass laborchemische Analysen faktisch anonymisiert von akademischen und industriellen Partnern extern auch zu eigenen Zwecken durchgeführt werden dürfen. Die Ergebnisse der Analysen werden in die Studiendatenbank integriert.)

Ja Nein

Ich bin mit dem Abgleich mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz einverstanden.

Ja Nein

Meine Einwilligung bezieht sich auch auf Forschung neu beschriebener Risikofaktoren von Herz-Kreislaferkrankungen, die zum Zeitpunkt der Einwilligung noch nicht routinemäßig bestimmt werden.

Ja Nein

Ort und Datum

Unterschrift des Patienten

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Teilnehmers eingeholt:

Ort und Datum

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Anhang 2: Einwilligungserklärung zur Teilnahme - Kontrollen



Studie zur Evaluation neuer potenzieller Risikofaktoren für venöse Gefäßverschlüsse der Netzhaut

Einwilligungserklärung zur Teilnahme

Name:..... Vorname:.....

Bitte in Druckbuchstaben angeben

Bitte Barcode
aufkleben!

Geb. Datum:.....

Studienidentifikationsnummer (Studien-ID):

Ich bin durcham.....in einem persönlichen Gespräch über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird. Die von mir gewonnenen Daten und Proben werden im Falle eines Studienrücktritts vernichtet.

Bei dieser wissenschaftlichen Studie werden persönliche Daten und medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und verarbeitet. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus: Ich bin damit einverstanden, dass zum Zweck der Dokumentation meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert und ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden. Ich habe Anspruch auf Information über Ziel, Zweck und Verbleib dieser Datensammlung. Alle Personen, die Zugang zu den Daten haben, sind der Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet. Die Lagerung der Proben (Blut, Serum,) erfolgt in den Räumen der Universitätsmedizin Mainz. Ich bin damit einverstanden, dass die entnommenen Proben zu wissenschaftlichen, nicht kommerziellen Untersuchungen verwendet werden und übertrage hiermit für den oben genannten Zweck der Studienleitung das Verfügungsrecht an diesem Material.

Bitte teilen Sie gesundheitsrelevante Befunde mit (z.B. Hausarzt / an mich persönlich / nicht mit). Ich bin darüber informiert worden, dass ich das Recht auf jederzeitige Vernichtung der Probe habe.

Hinsichtlich des Versicherungsschutzes bin ich vorsorglich darauf hingewiesen worden, dass für Gesundheitsschäden oder sonstige Beeinträchtigungen, die bei mir im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Untersuchung auftreten, ohne dass den Arzt oder seinen Mitarbeiter ein schuldhaftes Fehlverhalten trifft, z. B. auch für Wegeunfälle, nicht versichert bin. Ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden.

Ich bin mit der Studienteilnahme einverstanden (inklusive Entbindung des Hausarztes bzw. der behandelnden Ärzte von der Schweigepflicht hinsichtlich studienrelevanter Erkrankungen.) Dies beinhaltet alle Untersuchungen und die Lagerung von Biomaterial ohne die Untersuchung von Erbmaterial.

Ja Nein

Meine Einwilligung bezieht sich auch auf Forschung neu beschriebener Risikofaktoren von Herz-Kreislaufkrankungen, die zum Zeitpunkt der Einwilligung noch nicht routinemäßig bestimmt werden.

Ja Nein

Ort und Datum Unterschrift des Patienten

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Teilnehmers eingeholt:

Ort und Datum Unterschrift des aufklärenden Arztes

Anhang 3: Case Report Form - Patienten



Probandennummer: _____

Neue Risikofaktoren für venöse Gefäßverschlüsse der Netzhaut

Case Report Form (Gruppen 1 und 2)

- Gruppe 1 a:** Patienten mit ZVV (Alter \geq 65 Jahre und/ oder kardiovaskuläre Risikofaktoren)
- Gruppe 1 b:** Patienten mit VAV (Alter \geq 65 Jahre und/ oder kardiovaskuläre Risikofaktoren)
- Gruppe 2 a:** Patienten mit ZVV (Alter $<$ 65 Jahre und keine kardiovaskuläre Risikofaktoren)
- Gruppe 2 b:** Patienten mit VAV (Alter $<$ 65 Jahre und keine kardiovaskuläre Risikofaktoren)

Name: _____ Vorname: _____

Geschlecht: weiblich männlich

Geburtsdatum: _____

Probandennummer: _____

Probandennummer: _____

Augenanamnese

Bisherige Augenerkrankungen:

(R / L) POWG

(R / L) Z. n. ZVV

(R / L) PEX-Glaukom

(R / L) Z. n. VAV

Sonstige Augenerkrankungen/ Familienanamnese:

Beginn der Symptome des VAV/ ZVV: _____

Erstvorstellung Augenklinik: _____

Probandennummer: _____

Befund im Rahmen der Stationären Aufnahme

Bestkorrigierter Visus:

Bei Aufnahme: R _____ L _____

Bei Entlassung: R _____ L _____

Tagestensioprofil:

T_{min}: R _____ mmHg L _____ mmHg

T_{max}: R _____ mmHg L _____ mmHg

Probandennummer: _____

Befund Floureszeinangiographie:

(R / L) Normalbefund

(R / L) Abweichung vom Normalbefund:

Befund okuläre Kohärenztomographie (OCT):

(R / L) Normalbefund

(R / L) Abweichung vom Normalbefund:

Probandennummer: _____

Pupillomotorik:

(R / L) Normalbefund

(R / L) RAPD

(R / L) andere Abweichung vom Normalbefund:

30° statische Perimetrie:

(R / L) Normalbefund

(R / L) pathologisch

MD (R _____ L _____)

Probandennummer: _____

Internistische Abklärung

Größe: _____ cm

BMI _____ (cm/(kg²))

Gewicht: _____ kg

Anamnese auf Allgemeinerkrankungen:

- Z. n. TVT (Datum: _____)
- Z. n. Lungenembolie (Datum: _____)
- Z. n. sonstigem Thromboseereignis (Datum: _____)
- KHK Z. n. Myokardinfarkt art. Hypertonie
- Z. n. Apoplex Hypercholesterinämie
- Hyperlipidämie Glukosetoleranzstörung Diabetes mellitus Typ IIb
- Typ I Diabetes mellitus
- maligne Erkrankung (_____)
- Schilddrüsendysfunktion (_____)
- sonstige Allgemeinerkrankungen:

Probandennummer: _____

Familienanamnese:

Verwandte 1./2. Grades mit:

- VAV/ ZVV TVT Lungenembolie
- Sonstige Thrombose (_____)
- KHK Z. n. Apoplex

Medikamentenanamnese:

1.	8.
2.	9.
3.	10.
4.	11.
5.	12.
6.	13.
7.	14.

Nikotinkonsum

- Raucher Nichtraucher
- ehem. Raucher: bis wann? _____

Anzahl Zig./ Tag: _____ -

Packungsjahre: _____

Probandennummer: _____

Blutzucker-Tagesprofil:

Nüchtern-BZ: _____ mg/dl

BZ_{min} _____ mg/dl

BZ_{max} _____ mg/dl

Blutdruck:

24-h-Profil:

RR_{min}-systolisch: _____ mmHg (um _____ Uhr)

RR_{max}-systolisch: _____ mmHg (um _____ Uhr)

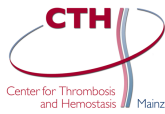
RR_{min}-diastolisch: _____ mmHg (um _____ Uhr)

RR_{max}-diastolisch: _____ mmHg (um _____ Uhr)

HF_{min}: _____ /min (um _____ Uhr)

HF_{min}: _____ /min (um _____ Uhr)

Anhang 4: Case Report Form - Kontrollen



Probandennummer: _____

Neue Risikofaktoren für venöse Gefäßverschlüsse der Netzhaut

Case Report Form

Name:

Vorname:

Geschlecht:

weiblich

männlich

Geburtsdatum: _____

Probandennummer: _____

Augenanamnese

Augenerkrankungen/ Familienanamnese:

Probandennummer: _____

Internistischer Befund

Größe: _____ cm

BMI _____ (cm/(kg²))

Gewicht: _____ kg

Anamnese auf Allgemeinerkrankungen:

- Z. n. TVT (Datum: _____)
- Z. n. Lungenembolie (Datum: _____)
- Z. n. sonstigem Thromboseereignis (Datum: _____)
- KHK Z. n. Myokardinfarkt art. Hypertonie
- Z. n. Apoplex Hypercholesterinämie
- Hyperlipidämie Glukosetoleranzstörung Diabetes mellitus Typ IIb
- Typ I Diabetes mellitus
- maligne Erkrankung (_____)
- Schilddrüsendysfunktion (_____)
- sonstige Allgemeinerkrankungen:

Probandennummer: _____

Familienanamnese:

Verwandte 1./2. Grades mit:

- VAV/ ZVV TVT Lungenembolie
- Sonstige Thrombose (_____)
- KHK Z. n. Apoplex

Medikamentenanamnese:

1.	8.
2.	9.
3.	10.
4.	11.
5.	12.
6.	13.
7.	14.

Nikotinkonsum

- Raucher Nichtraucher
 - ehem. Raucher: bis wann? _____
- Anzahl Zig./ Tag: _____ -
- Packungsjahre: _____

9 Danksagung

10 Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name: Till-Oliver Ehlers
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Geburtsdatum: 27.05.1989
Geburtsort: Ostercappeln

AUSBILDUNG

1999 – 2008 Gesamtschule Rödinghausen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

2009 – 2009 Vorsemester Medizin an dem Rheinischen Bildungszentrum, Köln
Ausbildung zum Rettungssanitäter an der Johanniter-Akademie

2010 – 2010 Bildungsinstitut, Hannover
Studium der Humanmedizin an der Universität Pécs, Ungarn

2010 – 2012 Studium der Humanmedizin an der
2012 – 2017 Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
Famulatur in der Inneren Medizin des Franziskus-Hospital,
2014 Georgsmarienhütte
Praxisfamulatur Praxis Dr. Kötter, Wallenhorst

2014 Famulatur in der Notfallaufnahme der Mayo Clinic
2016 in Jacksonville, Florida
Praktisches Jahr an der Urologie der Dr. Horst Schmidt Klinik,
2016 Wiesbaden
Praktisches Jahr an der Allgemeinen Inneren Medizin des
2017 Inselpitals, Bern
Praktisches Jahr an der Allgemein Chirurgie der Mayo Clinic in
2017 Jacksonville, Florida
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2017 Approbation als Arzt

2017 Assistenzarzt in der Viszeralchirurgie am Evangelischen
seit 2018 Krankenhaus in Düsseldorf