

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

Die choroideale Dicke bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen sowie bei
Patienten mit kardiovaskulären und ophthalmologischen Risikofaktoren – Ergebnisse
aus der Gutenberg RVO-Studie

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

Vorgelegt von

Jenny Brandt
aus Dudweiler, jetzt Saarbrücken

Mainz, 2024

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

Tag der Promotion: 06.05.2025

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	8
1. Einleitung	9
1.1 Hintergrund.....	9
1.2 Zielsetzung der Dissertation	10
2. Literaturdiskussion.....	11
2.1 Retinale Venenverschlüsse	11
2.1.1 Einteilung.....	11
2.1.2 Epidemiologie	12
2.1.3 Pathogenese.....	13
2.1.4 Risikofaktoren	15
2.1.5 Klinik und Komplikationen	18
2.1.6 Therapie und Prognose	23
2.2 Die Choroidea.....	25
2.2.1 Anatomie der Choroidea	25
2.2.2 Histologie der Choroidea.....	26
2.2.3 Funktionen der Choroidea.....	27
2.2.4 Die optische Kohärenztomographie (OCT) zur Vermessung der choroidealen Dicke	28
2.2.5 Die Aderhautdicke bei Patienten mit retinalem Venenverschluss.....	30
2.2.6 Die Aderhautdicke bei Patienten mit systemischen kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Erkrankungen.....	30
2.2.7 Die Aderhautdicke bei Patienten mit Glaukom	32
3. Material und Methoden.....	34
3.1 Das Studiendesign der Gutenberg Retinal Vein Occlusion (RVO) Studie	34
3.2 Vermessung der choroidalen Dicke	37
3.3 Statistik und Software	42
3.3.1 Datenerfassung und –speicherung	42
3.3.2 Statistische Auswertung.....	42
3.3.3 Literaturverwaltung	43
4. Ergebnisse	44
4.1 Patientenkollektiv.....	44
4.2 Deskriptive Statistik	46
4.2.1 Die Verteilung der choroidealen Dicke	46
4.2.2 Alter und Geschlecht in Korrelation mit der choroidealen Dicke	48
4.2.3 Die choroideale Dicke der Patientengruppe - Betroffenes und gesundes Partnerauge im Vergleich	50
4.2.4 Die choroideale Dicke des betroffenen Patientenauges im Vergleich mit der Kontrollgruppe	52

4.2.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren (cvRF)	52
4.2.6 Ophthalmologische Risikofaktoren	58
5. Diskussion	60
5.1 Die RVO-Studie – Innovative Aspekte	60
5.2 Das Patientenkollektiv – Empirische Daten	61
5.2.1 Demographische Daten des Patientenkollektivs	61
5.2.2 Kardiovaskuläres Risikoprofil der Patienten mit retinalem Venenverschluss	62
5.2.3 Ophthalmologisches Risikoprofil der Patienten mit retinalem Venenverschluss	63
5.3 Diskussion der Optischen Kohärenztomografie (OCT) zur Diagnostik und Screeninginstrument von ophthalmologischen und systemischen Erkrankungen	64
5.4 Die Aderhautdicke bei Patienten mit retinalem Venenverschluss	64
5.5 Die Aderhautdicke in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren	65
5.6 Die Aderhautdicke in Bezug auf ophthalmologische Risikofaktoren	68
5.7 Limitationen	69
5.8 Ausblick	70
6. Zusammenfassung	71
7. Literaturverzeichnis	73
8. Anhang	81

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
AHD	Aderhautdicke
AHT	Arterielle Hypertonie
APLA	Antiphospholipid-Antikörper
cvRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
CVI	Choroidealer Vaskularitätsindex
DM	Diabetes mellitus
EDI	Enhanced Depth Imaging
et al.	et alia
FA	Familienanamnese
FLA	Fluoreszenz-Angiographie
HRVV	Hemiretinale Venenverschluss
IOD	Intraokulardruck
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
MTHFR	Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase
OCT	Optische Kohärenztomographie
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Papillendurchmesser
RF	Risikofaktoren
RVO	Retinal Vein Occlusion
RVV	Retinale Venenverschlüsse
SD	Standardabweichung
SD-OCT	Spectral-Domain-OCT
SFCD	Subfoveale choroidale Dicke
SS-OCT	Swept-Source-OCT
VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vaskulärer, endothelialer Wachstumsfaktor
Vs.	versus
ZVV	Zentralvenenverschluss

Sonderzeichen

\leq kleiner oder gleich

$>$ größer

$<$ kleiner

μ mikro

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese des Venenastverschlusses mit typischen sekundären Komplikationen	14
Abbildung 2: Frischer Zentralvenenverschluss	19
Abbildung 3: Verschluss eines oberen Venenastes mit Cotton-Wool-Fleck	19
Abbildung 4: Fluoreszenzangiographie; Zentralvenenverschluss (ZVV) mit Makulaödem	21
Abbildung 5: Screenshot einer OCT-Aufnahme mit Makulaödem bei RVV	21
Abbildung 6: Mikroskopische Aufnahme der drei Schichten der Hinterwand des Auges	25
Abbildung 7: Histologie der Choroidea	27
Abbildung 8: SD-OCT-Darstellung für die Auswertung	29
Abbildung 9: Terminologie der anatomischen Landmarken in der SD-OCT-Aufnahme	38
Abbildung 10: OCT-Aufnahme, Vermessung der Aderhautdicke	38
Abbildung 11: Screenshot eines OCT mit sehr guter Bildqualität	40
Abbildung 12: vergrößerter Ausschnitt aus Abb. 11	40
Abbildung 13: Screenshot einer OCT-Aufnahme mit ausreichender Bildqualität	41
Abbildung 14: Beispiel für nicht auswertbare OCT-Aufnahme	41
Abbildung 15: Beispiel für nicht auswertbare OCT-Aufnahme	41
Abbildung 16: Verteilung der choroidealen Dicke im Gesamtkollektiv	48
Abbildung 17: Verteilung der choroidealen Dicke getrennt nach Geschlecht im Gesamtkollektiv	49
Abbildung 18: Verteilung der choroidealen Dicke getrennt nach Geschlecht und Alter im Gesamtkollektiv	50
Abbildung 19: Scatterplott der choroidealen Dicke der betroffenen Augen vs. gesundem Partnerauge für jede Lokalisation	51
Abbildung 20: Die Aderhautdicke bei Personen mit und ohne Nikotinabusus	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfohlene ophthalmologische Untersuchungen bei Patienten mit frisch diagnostiziertem RVV	22
Tabelle 2: Empfohlene internistische Untersuchungen bei Patienten mit frisch diagnostiziertem RVV	23
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der OCT-Aufnahmen der Patientengruppe bzgl. der Bildqualität	42
Tabelle 4: Verschlusstypen Patientenkollektiv	44
Tabelle 5: Betroffenes Auge Patientenkollektiv	44
Tabelle 6: Verteilung des Geschlechts nach Subtypen	45
Tabelle 7: Altersverteilung Patientenkollektiv	45
Tabelle 8: Altersverteilung Kontrollkollektiv	46
Tabelle 9: Verteilung der choroidealen Dicke bei den betroffenen Patientenaugen	47
Tabelle 10: Verteilung der choroidealen Dicke bei den gesunden Partneraugen im Patientenkollektiv	47
Tabelle 11: Verteilung der choroidealen Dicke im Kontrollkollektiv	48
Tabelle 12: Ergebnisse t-Test zwischen betroffenem Auge und Partnerauge	51
Tabelle 13: Ergebnisse t-Test zwischen betroffenem Auge und dem MW der Kontrollaugen	52
Tabelle 14: Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren (GHS)	53
Tabelle 15: Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Gesamtkollektiv	55
Tabelle 16: p-Werte Zusammenhang cvRF mit RVV	56
Tabelle 17: Ergebnisse Varianzanalyse AHD bei Personen mit bzw. ohne AHT	57
Tabelle 18: Ergebnisse Varianzanalyse AHD bei Personen mit bzw. ohne Nikotinabusus	57
Tabelle 19: Verteilung ophthalmologischer RF im Gesamtkollektiv	58
Tabelle 20: Ergebnisse Varianzanalyse AHD bei Personen mit bzw. ohne Glaukom	59

1. Einleitung

Retinale Venenverschlüsse (RVV) gehören zu den häufigsten vaskulären Erkrankungen des Auges und stellen eine bedeutende Ursache für Sehbeeinträchtigungen weltweit dar. Die Pathophysiologie von RVV ist komplex und multifaktoriell, wobei sowohl lokale vaskuläre als auch systemische Faktoren eine Rolle spielen. (1) Unter den verschiedenen Strukturen des Auges ist die Aderhaut ein wesentlicher Bestandteil des vaskulären Systems und spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der retinalen Durchblutung. In den letzten Jahren hat die Untersuchung der Aderhautdicke bei Patienten mit retinalem Venenverschluss zunehmend an Bedeutung gewonnen, da sie potenziell Einblicke in die Pathophysiologie und das Risikoprofil dieser Erkrankung bieten könnte.

1.1 Hintergrund

Retinale Venenverschlüsse können einerseits in Zentralvenenverschlüsse (ZVV), Hemi-Zentralvenenverschlüsse (HZVV) und Venenastverschlüsse (VAV) und andererseits nach ihrem Ischämiegrad, in ischämisch bzw. nicht-ischämisch unterteilt werden. (2)

Die Mechanismen, die diesem Erkrankungsbild zugrunde liegen, sind jedoch noch immer nicht vollständig verstanden. Da die Aderhaut, als Schicht zwischen der Sklera und der äußeren Netzhaut, eine Vielzahl von Blutgefäßen enthält, die einen Teil der retinalen Versorgung sichern, wird ihre Rolle bei der Pathophysiologie von RVV häufig diskutiert. (3, 4) Die Untersuchung von Änderungen in der Aderhautdicke mittels der optischen Kohärenztomographie (OCT) spielt bereits prognostisch hinsichtlich der Wirksamkeit einer Therapie eine große Rolle (4) und könnte aufgrund ihres nicht-invasiven Charakters und guten Verfügbarkeit auch diagnostisch bei Risikopatienten eingesetzt werden, sofern eine Korrelation zwischen einer veränderten Aderhautdicke bei RVV-Patienten bzw. bei Patienten mit einem gesicherten Risikoprofil für RVV, nachgewiesen werden kann.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie u.a. Hypertonie, Nikotinabusus, Hyperlipidämie sowie ophthalmologische Risikofaktoren, wie das Glaukom, sind bekannte Prädiktoren für die Entstehung von RVV. Diese Risikofaktoren können nicht nur die retinale

Mikrozirkulation beeinflussen, sondern auch die Aderhautstruktur verändern. Es wird angenommen, dass diese Faktoren die Entstehung von RVV begünstigen, indem sie vaskuläre Veränderungen im Gefäßsystem des Auges hervorrufen. (5-7)

In früheren Studien wurden Korrelationen zwischen Veränderungen der Aderhautdicke und dem Vorhandensein eines retinalen Venenverschlusses sowie zwischen einer veränderten Aderhautdicke bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und somit einem Risiko für einen RVV gefunden. (8, 9) Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Aderhautdicke als potenzieller Indikator für das RVV-Risiko dienen und die Untersuchung der Aderhautdicke bei Patienten mit kardiovaskulären und ophthalmologischen Risikofaktoren besonders relevant sein könnte.

1.2 Zielsetzung der Dissertation

Das Hauptziel dieser Dissertation besteht darin, die Aderhautdicke bei Patienten mit retinalem Venenverschluss zu untersuchen und die mögliche Beziehung zwischen Aderhautdicke und dem Vorhandensein eines RVV näher zu beleuchten. Darüber hinaus wird untersucht, ob die Aderhautdicke bei Patienten mit kardiovaskulären bzw. ophthalmologischen Risikofaktoren im Vergleich zu Patienten ohne diese Risikofaktoren signifikant verändert ist. Da hierbei auf Daten der Gutenberg-Health-Study (GHS) bzw. der Gutenberg Retinal Vein Occlusion (RVO) Study zurückgegriffen werden konnte, liegt eine umfassende und strukturiert erhobene Datenqualität einer gut charakterisierten Patientenpopulation vor. (10-12)

Die vorliegende Dissertation trägt zur aktuellen Forschung im Bereich der retinalen Venenverschlüsse bei, indem sie nach neuen Erkenntnissen über die Rolle der Aderhautdicke bei dieser Erkrankung sucht. Darüber hinaus werden die Auswirkungen von kardiovaskulären und ophthalmologischen Risikofaktoren auf die Aderhautdicke genauer untersucht.(13)

2. Literaturdiskussion

2.1 Retinale Venenverschlüsse

2.1.1 Einteilung

Retinale Venenverschlüsse können in verschiedene Kategorien unterteilt werden. Die Kriterien beziehen sich einerseits auf die Einteilung nach der Fläche, also

- 1) Zentralvenenverschluss (ZVV)
- 2) Hemi-Zentralvenenverschluss (HZVV)
- 3) Venenastverschluss (VAV)

und andererseits jeweils nach Ischämiegrad, also ischämisch bzw. nicht-ischämisch.(2)

Bei ca. 20% aller Menschen liegt eine Dopplung der Vena centralis retinae als eine Variation in der embryonalen Entwicklung vor. Bei einem Verschluss von einem dieser beiden Äste handelt es sich um einen Hemi-Zentralvenenverschluss. Ein ausgedehnter VAV kann wie ein Hemi-ZVV erscheinen, unterscheidet sich aber in der Prognose und wird als Hemisphären-RVV bezeichnet. Der Hemisphären-RVV zeigt wesentlich häufiger ischämische Verläufe als der Hemi-ZVV. (14)

Der Hemi-ZVV stellt insgesamt nur eine sehr kleine Entität dar und wird aufgrund der geringeren Bedeutung in der Klinik epidemiologisch und therapeutisch nicht gesondert als Subgruppe behandelt. Auch in der Literatur und in Zulassungsstudien werden der Hemisphären-ZVV und der Hemi-ZVV selten unterschieden, so dass man von einer Durchmischung ausgehen muss. (15, 16)

Die retinale Ischämie kann nur durch eine Fluoreszenzangiographie (FAG) nachgewiesen werden und die Einteilung der Ischämie erfolgt nach der Fläche der nicht perfundierten Areale in Papillendurchmessern (PD) (17). Von einem ischämischen Verschluss spricht man beim ZVV ab 10 PD und beim VAV ab 5 PD. Diese Einteilung ist von besonderer klinischer Bedeutung, da die Prognose für die Sehschärfe und neovaskuläre Komplikationen hiervon abhängt. (16)

Ein nicht-ischämischer Verlauf kann jederzeit in einen ischämischen Verlauf übergehen, was in der Regel durch eine rasch voranschreitende Visusverschlechterung gekennzeichnet ist (18).

2.1.2 Epidemiologie

Weltweit sind etwa 16 Mio. Menschen von einem retinalen Venenverschluss betroffen mit einer Prävalenz von 5,2 pro 1000 Einwohner (VAV 4,42 pro 1000, ZVV 0,8 pro 1000). Diese steigt mit dem Alter und verdoppelt sich mit jedem Lebensjahrzehnt. Ein VAV ist 4- bis 5-mal häufiger als ein ZVV. (1)

Damit zählt der retinale Venenverschluss nach der diabetischen Retinopathie zu den häufigsten Erkrankungen der Netzhaut überhaupt (19).

Die Prävalenz in Deutschland beträgt 0,4%, davon erleiden 0,08% einen ZVV und 0,32% einen VAV. Nach Alter aufgeteilt lässt sich feststellen, dass in der Gruppe der 35- bis 44-Jährigen und in der Gruppe der 45- bis 54-Jährigen die Prävalenz für einen RVV bei 0,2% liegt, in der Gruppe der 55- bis 64-Jährigen bei 0,48% und in der Altersgruppe von 65 bis 74 Jahren mit 0,92% am höchsten ist. (20)

Einige Studien kommen zu dem Ergebnis, dass Männer 1,7-mal häufiger betroffen sind als Frauen, bezogen auf die Studienpopulation der Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) (20), während andere Autoren bei Frauen eine 1,3-mal häufigere Prävalenz beschreiben. Ein Erklärungsversuch ist das höhere durchschnittliche Lebensalter bei Frauen. Die höhere Prävalenz bei Männern gilt scheinbar nur bis zum 55. Lebensjahr. (16)

Andere Autoren wiederum beschreiben zwar eine variable Prävalenz bei unterschiedlichen Ethnizitäten, jedoch keinen Unterschied innerhalb der Geschlechter (1).

Die Diagnose wird am häufigsten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr gestellt (16).

Die Zahl der Neuerkrankungen, beschrieben durch die Inzidenz, beträgt kumulativ 0,5% für einen ZVV und 1,8% für einen VAV innerhalb von 15 Jahren. (21)

Beide Augen sind gleich häufig betroffen, ein gleichzeitiger Verschluss beider Augen ist selten mit 5% aller RVV. Das Rezidivrisiko für das gleiche Auge beträgt 2%. Das Risiko für einen Verschluss am zweiten Auge innerhalb von 5 Jahren liegt zwischen 5 und 12%. (16)

2.1.3 Pathogenese

Obwohl der wahrscheinlichste Entstehungsmechanismus von retinalen Venenverschlüssen bereits 1962 von Seitz (22) beschrieben wurde, ist die genaue Pathogenese weiterhin unklar.

Eine wesentliche Rolle spielen sklerotische Ablagerungen im Bereich der Zentralvene oder eines Venenastes. Durch lokale Wandveränderungen und die Turbulenzen des Blutflusses kann sich ein thrombotischer Gefäßverschluss ausbilden. Eine besonders sensible Stelle ist der Durchtritt durch die Lamina cribrosa, wo sich Zentralarterie und Zentralvene eine gemeinsame Bindegewebshülle teilen und es somit zur Einschnürung der Vene kommen kann. (3)

Seitz beschrieb in seiner Publikation primär arteriosklerotische Veränderungen der Netzhautarterien, die sekundär das Lumen der eng benachbarten Vene einengen und zu Unregelmäßigkeiten des venösen Blutstroms führen. Durch die verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit kann sich wiederum im Lumen der retinalen Vene ein partieller Thrombus ausbilden, was dann zu einem venösen Rückstau und zum charakteristischen Verschlussbild führt. Somit kann der RVV als eine primär arterielle Erkrankung bezeichnet werden, was sich auch durch die Tatsache zeigt, dass es eine klare pathophysiologische Abgrenzung zu anderen venösen thrombotischen Erkrankungen, wie z. B. einer tiefen Beinvenenthrombose gibt. Auch histopathologische Untersuchungen und die Analyse der vaskulären Risikofaktoren und systemischen Begleiterkrankungen lassen diesen Schluss zu. (4, 22)

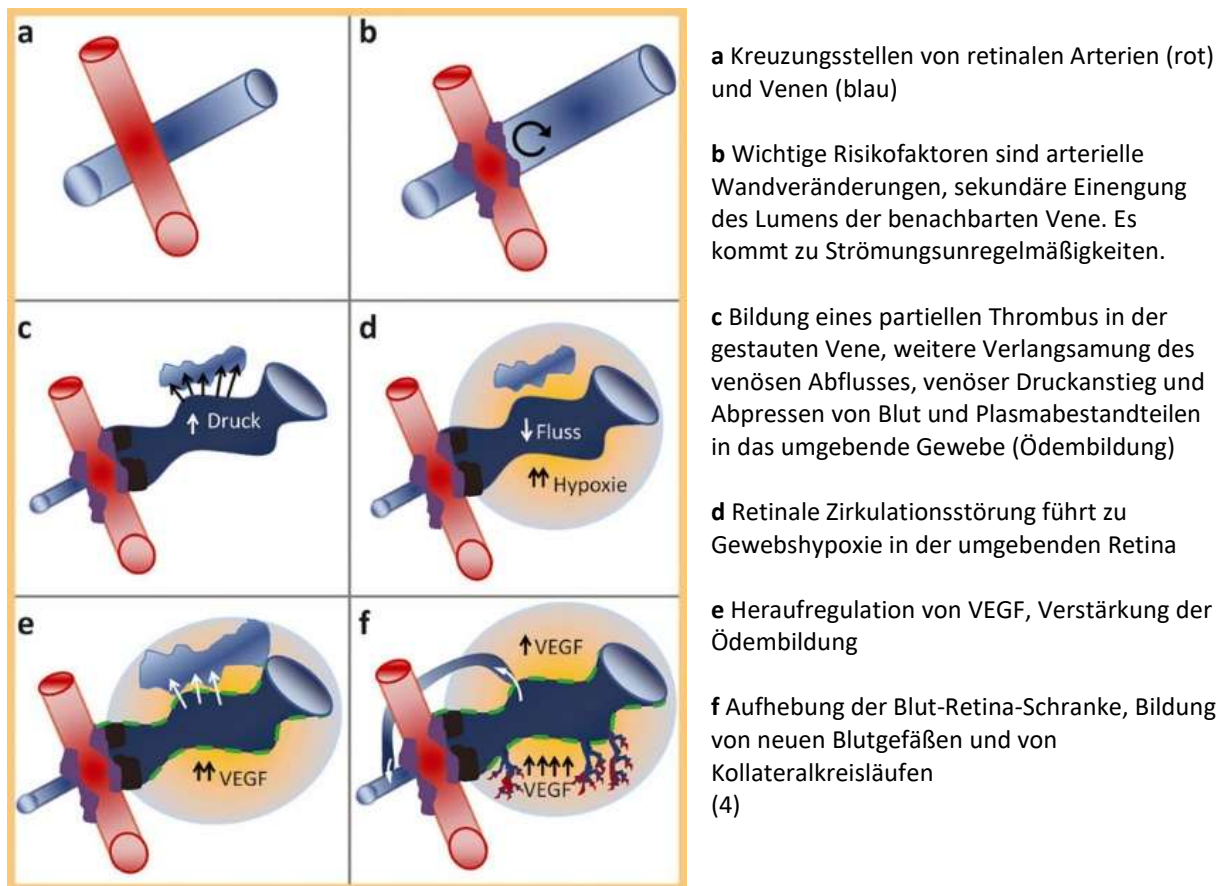


Abbildung 1: Pathogenese des Venenastverschlusses mit typischen sekundären Komplikationen (4)

Der Venenastverschluss (VAV) ist in 99,9% der Fälle an den Kreuzungen der Gefäße lokalisiert. Auch Dithmar et al. beschreiben die Kompression der Vene durch Veränderungen in der Arterie als ursächlich (23). Die Mehrzahl der VAV betreffen die temporale obere Netzhautvene (24). In der Regel ist nur eine Stelle an der Netzhaut betroffen ist. Weitere Verschlüsse an Gefäßkreuzungen des gleichen Auges bilden eine Ausnahme, so dass wahrscheinlich lokale Parameter das erhöhte, arteriosklerotisch bedingte Risiko ergänzen. Bei diesen Parametern könnte es sich um eine ungleich verteilte, aber erhöhte Endothelin-1-Konzentration in den betroffenen Augen handeln (5) oder eine atypische Glaskörperanheftung an der Kreuzungsstelle. Die gemeinsame Adventitia als Erklärungsversuch für die Pathogenese ist zumindest für den VAV obsolet, da die retinalen Arterien und Venen keine gemeinsame Adventitia besitzen im Gegensatz zum Verlauf im N.opticus. (16)

Bei einem HRVV befindet sich die Obstruktion in der oberen oder unteren Stammvene am Papillenrand vor dem Zusammenfluss zur Zentralvene und somit ist lediglich eine Netzhauthälfte beteiligt (15).

Diese Erkenntnisse legen nahe, dass sich die Ursachensuche beim retinalen Venenverschluss auf arteriosklerotische Risikofaktoren konzentrieren muss. Eine ausführliche internistische Untersuchung ist also unbedingt erforderlich. (25)

Der Visusverlust wird hauptsächlich durch das sekundär entstehende Makulaödem verursacht (26). Dieses entsteht durch das Abpressen von Blut und Plasmabestandteilen in das umgebende Retinagewebe aufgrund des Druckanstiegs in der gestauten Vene. Bedingt durch die entstehende Gewebshypoxie erfolgt die Heraufregulation der Bildung und Ausschüttung des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), welches die Ödembildung durch seine permeabilitätssteigernden Eigenschaften verstärkt. Das Ödem bildet sich hauptsächlich in den inneren Retinaschichten, da dort die retinalen Gefäße verlaufen. (4, 26)

2.1.4 Risikofaktoren

Der Einfluss systemischer Risikofaktoren auf die Entstehung retinaler Venenverschlüsse wurde in den vergangenen Jahren in umfangreichen Studien untersucht und soll im Folgenden erläutert werden.

2.1.4.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren (cvRF)

Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für einen RVV einhergehen sind vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere arterielle Hypertonie (2, 6, 27), pAVK (2), Diabetes mellitus (2, 6, 28), zerebrovaskuläre Erkrankungen (6, 28) Plaqueablagerungen in den Karotiden (6, 7), Adipositas (6, 7), Nikotinabusus (7, 29), Dyslipidämie (6, 27), Niereninsuffizienz (28) und systemische Entzündungszustände, wie z.B. Vaskulitis oder M. Behcet (29).

Ponto et al. konnten aufzeigen, dass das Risiko für einen ZVV bei Patienten mit Apoplex in der Familienanamnese besonders erhöht ist. Das Risiko für einen VAV wird sowohl durch das Vorliegen von arterieller Hypertonie als auch durch das Vorliegen von Vorhofflimmern erhöht, wobei beide Zustände jeweils eigenständige Risikofaktoren darstellen. Auch das Alter stellt insbesondere für den ZVV einen signifikanten Risikofaktor dar (20).

Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus sind besonders mit einem ischämischen Verlaufstyp vergesellschaftet (2).

Wie bereits im Kapitel 2.1.3 zur Pathogenese beschrieben, kann der retinale Venenverschluss als ein manifestiertes Symptom der systemischen Artherosklerose bezeichnet werden. Die Hauptrisikofaktoren bestehend aus arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus stützen diese Aussage. (30, 31)

2.1.4.2 Hämostaseologische Risikofaktoren

Pathologien des Gerinnungssystems als Risikofaktoren für retinale Verschlussereignisse werden kontrovers diskutiert.

Es konnte ein Zusammenhang nachgewiesen werden für eine erhöhte Faktor VIII Aktivität (32, 33), Faktor V Leiden-Mutation (32, 34, 35), Protein C und S Mangel (32, 34), Prothrombinmutation (6, 36, 37), Antithrombinmangel (32), Hyperhomocysteinämie (29, 32, 38) und Antiphospholipid-Antikörper (APLA) (29, 39). Laut einer Studie von Ahluwalia et al. (40) gilt der Zusammenhang von erhöhten APLA jedoch nicht für Patienten unter 50 Jahren. Hier konnte ebenfalls keine deutliche Assoziation von Protein C- und S-Mangel, Antithrombin-Mangel und Faktor-V-Leiden-Mutation mit retinalen Venenverschlüssen festgestellt werden.

Andere Studien belegen jedoch gerade bei Patienten unter 65 Jahren (6) bzw. unter 50 Jahren (41) eine höhere Rate an Risikofaktoren aus dem thrombotischen Formenkreis.

Die Metaanalyse von Kolar (29) kommt zu dem Ergebnis, dass es einen signifikanten Zusammenhang von vererbten hämostaseologischen Erkrankungen, insbesondere Faktor-V-Leiden-Mutation, Hyperhomocysteinämie und erhöhten APLA mit RVV gibt. Li et al. (38) stellten in einer Metaanalyse fest, dass das Homocystein-Plasmalevel bei Patienten mit RVV signifikant erhöht ist im Vergleich mit Kontrollen. Hier konnte keine signifikante Assoziation mit einer Mutation im Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) C677T-Gen beobachtet werden.

Russo et al. (37) untersuchten fünf verschiedene Genvarianten, die mit Gerinnungsstörungen assoziiert sind in einer Fall-Kontrollstudie mit 113 RVV-Patienten und 104 Kontrollen. Mutationen im Faktor-II-G20210A-Gen und im MTHFR C677T-Gen zeigten sich signifikant häufiger bei Personen mit RVV, Mutationen im Gen für Faktor-V-Leiden kamen vermehrt bei RVV-Patienten gegenüber Kontrollen vor, es gab jedoch keine statistisch signifikante Korrelation.

2.1.4.3 Kombination mehrerer systemischer Risikofaktoren

Die Kombination mehrerer systemischer Risikofaktoren erhöht das Risiko für einen retinalen Verschluss zusätzlich. Ponto et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass das Risiko für einen RVV am höchsten ist, wenn arterielle Hypertonie und Dyslipidämie kombiniert auftreten. Bei den thrombotischen Faktoren erhöht sich das Risiko besonders durch die Kombination aus Hyperhomocysteinämie und einem erhöhten Faktor-VIII-Level. (6)

Mehr als 90 % der in der Studienpopulation der RVO-Studie untersuchten RVV-Patienten konnten mindestens einen oder sogar mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorweisen (20). In der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte von 68 Patienten lag bei 84 % mindestens ein kardiovaskulärer Risikofaktor vor.

2.1.4.4 Ophthalmologische Risikofaktoren

Neben den systemischen Risikofaktoren (RF) gibt es auch ophthalmologische. Am relevantesten ist hierbei das Glaukom. (42, 43) Unter dem Begriff „Glaukom“ werden verschiedene Krankheiten unterschiedlicher Ätiologie zusammengefasst, die mit einer typischen Schädigung der Papille und des Gesichtsfeldes einhergehen (44).

Glaukom-Patienten haben ein fünf- bis zehnfach erhöhtes Risiko für einen RVV (45). Katsi et al. beschreiben einen Einfluss von systemischer arterieller Hypertonie auf das Auge: Durch den erhöhten Druck wird die Fließgeschwindigkeit des Blutes in der Choroidea reduziert und der intraokuläre Druck erhöht, was die Pathogenese des RVV und zahlreiche weitere Pathologien am Auge mitverursacht. (46)

2.1.4.5 Schlussfolgerung zu Risikofaktoren bei retinalen Venenverschlüssen

Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass die Relevanz der Risikofaktoren von der jeweiligen Altersgruppe abhängig ist. Gerade bei jüngeren Patienten unter 50 Jahren und der Abwesenheit von klassischen systemischen RF, sowie bei der Beteiligung beider Augen sollte deshalb eine Untersuchung der Gerinnungsparameter durchgeführt werden. (41, 47, 48)

Eine systematische Untersuchung nach Risikofaktoren aus dem thrombotischen Formenkreis bei Patienten mit RVV wird jedoch nicht empfohlen (49). Empfehlenswert kann allerdings für alle Patienten eine Kontrolle des Homocysteinlevels sein (41).

2.1.5 Klinik und Komplikationen

RVV-Patienten werden in der Regel vorstellig mit einer schmerzlosen Visusreduktion, die sich über mehrere Tage oder sogar Wochen entwickelt. Es gibt allerdings auch asymptomatische Verläufe, besonders bei VAV, welche dann nur als Zufallsbefund bekannt werden. Die Symptome sind abhängig von der Ausprägung der betroffenen Netzhautareale und der Lokalisation. Beim VAV machen sich Sehbeeinträchtigungen nur bemerkbar wenn die Makula involviert ist (48). Bei besonders schweren Fällen eines ZVV kann es zu einem kompletten Visusverlust des betroffenen Auges kommen (48).

Die Sehbeeinträchtigung ist besonders zu Beginn tageszeitlichen Schwankungen unterworfen. Am Morgen ist die Sehschärfe am schlechtesten und bessert sich im Laufe des Tages. Dies ist erklärbar durch das intrazelluläre Netzhautödem, welches im Liegen stärker ausgeprägt ist. Der Schwerkraft folgend kommt es zu einem erhöhten Flüssigkeitsausstrom ins retinale Gewebe durch die verschlussbedingte Gefäßwandinstabilität. Zudem ist im Liegen die Drainage der Flüssigkeit behindert. (16, 48)

In der Funduskopie zeigen sich beim ZVV gestaute und stark geschlängelte Venen (Tortuositas). Dieses Bild entsteht durch den beeinträchtigten Abfluss der Netzhautvene und den zunächst ungehinderten arteriellen Bluteinstrom, der zu einer intravasalen Druckerhöhung führt. Durch den erhöhten intraluminalen Druck entwickelt sich eine Schrankenstörung mit Ödem und flammenartige, streifenförmige Blutungen über den gesamten Fundus (3, 4, 13). Die Blutungen verlaufen radiär um die Papille und bogenförmig über die Makula (3).

Zudem zeigen sich beim ischämischen ZVV Cotton-wool-Herde als Zeichen einer ischämiebedingten Funktionsstörung des neuroaxonalen Transports im Nervenfaserverlauf (13, 16).

Die Papille erscheint meist randunscharf und hyperämisch (4).



Erkennbar ist die randunscharfe Papille, Cotton-wool-Herde, Tortuositas, gestauten Venen sowie retinale Punkt- und Streifenblutungen. (4) Die Cotton-Wool-Herde erscheinen als kleine, weiße, unscharf begrenzte Flecken auf der Netzhaut.

Abbildung 2: Frischer Zentralvenenverschluss (ca. 4 Wochen) (4)

Der VAV tritt in der Regel an einer Kreuzungsstelle der Gefäße auf. In der Funduskopie zeigen sich an dieser Stelle feine Blutungen. Distal davon kann die Vene stark gestaut sein und es zeigt sich eine Tortuositas. Es können ebenfalls streifige Blutungen im Einzugsgebiet der betroffenen Vene sichtbar sein, wenn das Venenlumen vollständig verschlossen ist. Diese Blutungen sind dem Nervenfaserverlauf entsprechend bogenförmig ausgerichtet. Auch beim VAV können Cotton-woll-Herde sichtbar sein. (3, 50)

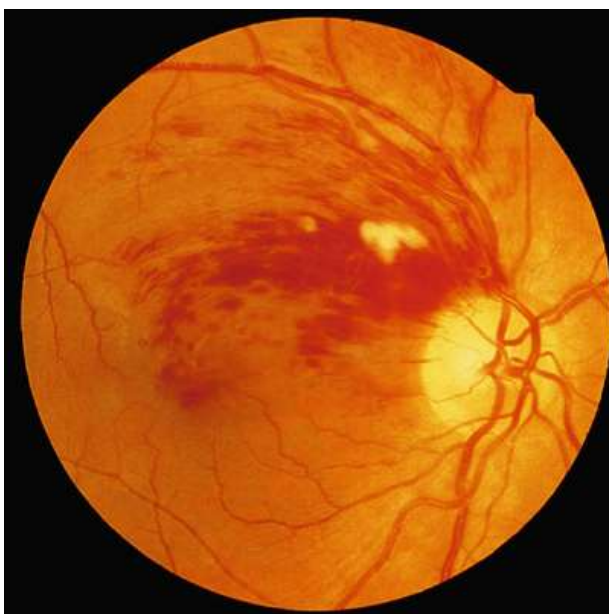


Abbildung 3: Verschluss eines oberen Venenastes mit Cotton-Wool-Fleck (3)

Bei älteren Verschlüssen können retinale Kollateralkreisläufe in Erscheinung treten, Cotton-wool-Herde sind in der Regel verschwunden und die Blutungen sind aufgeklart oder treten als kleine Fleckblutungen in Erscheinung (13).

Neben der Funduskopie ist die Fluoreszenzangiographie (FAG) Standard in der Diagnostik von RVV. Zur Abschätzung ob es sich um einen ischämischen oder nicht-ischämischen Verschluss handelt, ist sie unerlässlich (16, 51).

Die FAG wurde erstmals 1961 beschrieben (52) und 1967 von Gass in die ophthalmologische Diagnostik etabliert (53). Dabei wird Natrium-Fluoreszein in einer sterilen Lösung intravenös injiziert. Natrium-Fluoreszin ist ein Farbstoff auf Mineralienbasis mit fluoreszierenden Eigenschaften, der bei Anregung durch blaues Licht (mit einer Wellenlänge von ~480 nm) gelb-grünes Licht (mit einer Wellenlänge von ~525 nm) aussendet. Der Großteil des Fluoreszins ist im Blut gebunden an Plasmaproteine, 20% jedoch liegen ungebunden vor. Bei der FAG wird eine Funduskamera verwendet, die mit speziellen Filtern ausgestattet ist. Das weiße Licht, das durch den Blitz entsteht, wird durch einen blauen Anregungsfilter geleitet und von den ungebundenen Fluoreszinmolekülen absorbiert, welche sich in den Blutgefäßen des Auges befinden. Die Moleküle emittieren Licht im gelb-grünen Spektrum. Durch einen Sperrfilter in der Kamera wird Licht anderer Wellenlängen blockiert. Das aufgenommene Bild zeigt also nur das Licht, welches von den Fluoreszein-Molekülen emittiert wurde. (52)

Die Beurteilung, ob es sich um einen ischämischen Verschluss handelt, erfolgt durch die Abschätzung der avaskulären Areale der Netzhaut und damit des Perfusionsstatus (51). Beim nicht-ischämischen Verschluss handelt es sich um einen inkompletten Verschluss. Die Perfusion und Sauerstoffversorgung sind also noch so weit gesichert, dass keine ischämische Retinopathie mit weiteren Komplikationen entsteht (54).

Im gesunden Auge beträgt die Zeit zwischen kompletter Arterienfüllung und Venenfüllung 10 Sekunden. Beträgt dieses Intervall mehr als 10 Sekunden kann man von einem venösen Abflusshindernis ausgehen. Bei einer Differenz von mehr als 20 Sekunden liegt meist ein ischämischer Verschluss vor. Eine Störung der inneren Blut-Netzhautschanke zeigt sich durch eine zunehmende Leckage während des Angiographieverlaufes. Im Bereich der Ischämiezonen zeigt sich eine Hypofluoreszenz. (54)

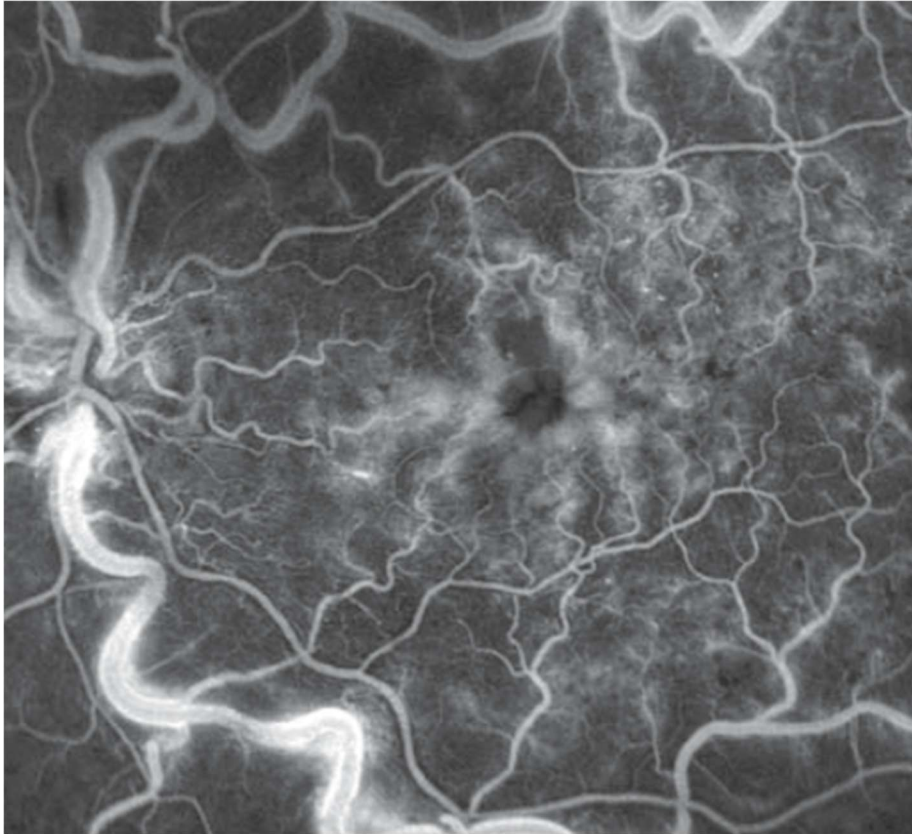


Abbildung 4: Fluoreszenzangiographie; Zentralvenenverschluss (ZVV) mit Makulaödem (54)

Mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) lässt sich ein Makulaödem als Verlaufskontrolle und besonders in Hinsicht auf die Wirksamkeit therapeutischer Effekte beurteilen (4). Die Technik der OCT wird in Kapitel 2.2.4 detailliert beschrieben, da sie im Rahmen dieser Arbeit einen besonderen Stellenwert einnimmt.

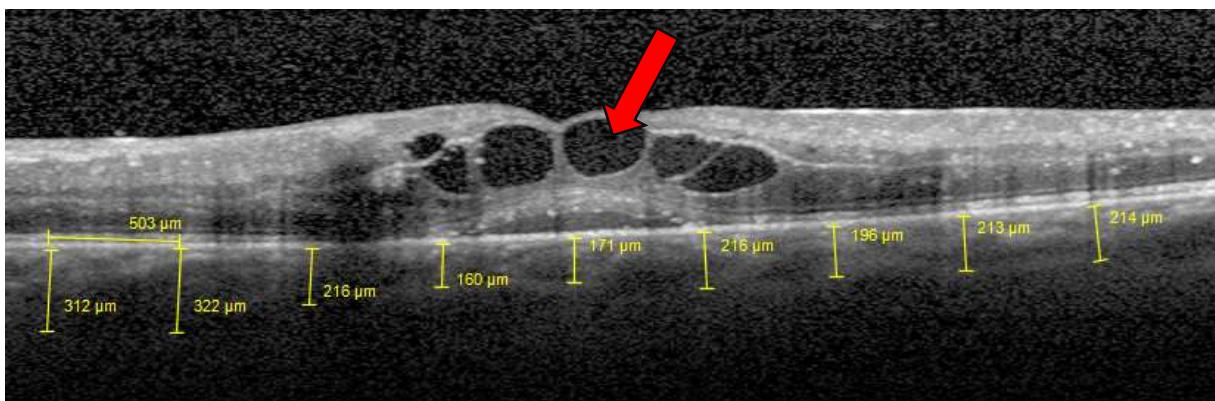


Abbildung 5: Screenshot einer OCT-Aufnahme mit Makulaödem (Pfeil) bei retinalem Venenverschluss. Die Aufnahme stammt aus der Studienkohorte.

Als Komplikationen eines retinalen Venenverschlusses können sich Glaskörperblutungen und Netzhautablösungen entwickeln (51). Im späteren Stadium

eines RVV kann es zu einer Neovaskularisation im Bereich der Iris (Rubeosis iridis), der Papille und der Netzhaut kommen. Die Minderdurchblutung bewirkt eine Hypoxie, welche die Freisetzung von vaskulärem, endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) initiiert. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Angiogenese (4, 51, 55). Etwa 50% der Betroffenen eines ischämischen ZVV entwickeln neovaskuläre Komplikationen trotz einer Behandlung mit VEGF-Inhibitoren (56).

Bei ca. 20% der Patienten mit ischämischen ZVV entwickelt sich ein neovaskuläres Sekundärglaukom (17), besonders wenn es sich um Neovaskularisationen im Bereich des Kammerwinkels bei Rubeosis iridis handelt (3). Wird dieses nicht erkannt und behandelt kann es im schlimmsten Fall zu einem komplett funktionslosen, schmerzhaften Auge kommen. (17)

Die notwendige Diagnostik bei einem retinalen Venenverschluss setzt sich also aus ophthalmologischen und internistischen Untersuchungen zusammen. Feltgen et al. listen ihre Empfehlungen in einer Arbeit von 2015 detailliert auf. (57)

Tabelle 1: Empfohlene ophthalmologische Untersuchungen bei Patienten mit frisch diagnostiziertem RVV (57)

Erforderliche augenärztliche Untersuchung
Visus
Relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD)
Diagnostik Augeninnendruck/Glaukom/okuläre Hypertension
Komplette Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts inklusive Gonioskopie wegen Rubeosis
Optische Kohärenztomographie bei Verdacht auf Makulaödem
Fluoreszeinangiographie, sobald eine ausreichende Beurteilbarkeit der (peripheren) Perfusion möglich ist (z. B. aufgrund von dichten Blutungen)

Tabelle 2: Empfohlene internistische Untersuchungen bei Patienten mit frisch diagnostiziertem RVV (57)

Erforderliche internistische Untersuchung
Blutbild, Blutzucker, Blutfette
Elektrokardiogramm (EKG)
Evtl. Belastungs-EKG
24-h-Blutdruckmessung
Karotis-Doppler
Herzchokardiographie
Gerinnungsanalyse bei Patienten < 45 Jahren

2.1.6 Therapie und Prognose

Ziel einer Therapie ist einerseits die Visusverbesserung und damit die frühzeitige Reperfusion der retinalen Gefäße und Behandlung eines Makulaödems (3, 4) und andererseits die Vermeidung von Spätkomplikationen, wie z.B. Neovaskularisationen und die Ausbildung eines Sekundärglaukoms (3, 4).

Aufgrund der mangelnden Studienlage ist derzeit keine Empfehlung für eine Therapie mit Gerinnungshemmern, wie z.B. Heparin oder Thrombozytenaggregationshemmern auszusprechen (3, 48, 58).

Therapeutisch kommen intravitreale Injektionen bei der Behandlung eines Makulaödems zum Einsatz. VEGF-Inhibitoren stellen die Erstlinie dar und Kortikosteroide die Zweitlinientherapie (48, 59). Als VEGF- Inhibitoren sind z.B. Ranibizumab oder Aflibecept zugelassen (4, 60). Ziel ist es Gefäßneubildungen vorzubeugen. Die Behandlung erfolgt einmal monatlich für 3 Monate, dann erfolgt eine Verlaufskontrolle. Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg kann eine intravitreale Behandlung mit Kortikosteroiden erwogen werden (59). In Frage kommen Triamcinolon oder Dexamethason (4). Steroide tragen durch Hemmung proinflammatorischer und permeabilitätssteigernder Vorgänge zur Reduktion eines Makulaödems bei (59, 61). Zudem ist eine neuroprotektive Wirkung beschrieben (62). Einige Studien zeigen einen visussteigernden Effekt (59, 61, 63). Allerdings sind lokale Nebenwirkungen möglich, wie z.B. eine intraokulare Drucksteigerung bis hin zum Glaukom (64), Kataraktentwicklung (65) und Endophthalmitis (66).

Eine weitere Säule in der Therapie der RVV ist die panretinale Laserkoagulation bei ischämischen ZVV zur Vermeidung und Behandlung von Glaskörperblutungen und Neovaskularisationen. Bei diesem Verfahren wird das ischämische Netzhautgewebe, das eine wichtige Quelle für die Produktion des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors ist, gezielt zerstört. Durch die Ablation dieser ischämischen Bereiche reduziert die panretinale Laserkoagulation den Anreiz für die VEGF-Produktion, wodurch der VEGF-Spiegel gesenkt und das Risiko neovaskulärer Komplikationen gemindert wird. (3, 48). Bei HZVV und ausgedehntem VAV kann eine Laserbehandlung ebenfalls notwendig werden, wenn zahlreiche Cotton-wool-Herde vorhanden und avaskuläre Areale inkl. Leckage in der FAG sichtbar sind. Eine Laserkoagulation ist erst möglich, wenn die Blutungen aufgeklärt sind, also nach einigen Wochen. (3)

Bei ausgeprägten Komplikationen ist eine operative Therapie im Sinne einer Pars Plana Vitrektomie (PPV) zur Behandlung von Glaskörperblutungen oder einer Netzhautablösung notwendig (48).

Zudem sollte immer eine begleitende Therapie der systemischen Risikofaktoren durch einen Internisten oder eine Internistin erfolgen.

Die Prognose des RVV ist abhängig vom Ausgangsvisus (67), der Ausprägung des Makulaödems und dem Ausmaß der ischämischen Netzhautareale (3, 17).

Zudem spielt die Lokalisation, die Ausdehnung und die Zeit, die seit dem Verschlussereignis vergangen ist eine Rolle (48).

Betrug der initiale Visus beim ZVV $\geq 0,5$, dann hatten 65% der Patienten innerhalb von 3 Jahren einen Visus von mindestens 0,5. Bei einer Anfangssehstärke zwischen 0,1 und 0,4 erreichten nur 19% einen Visus von mindestens 0,5, 37% verschlechterten sich jedoch auf unter 0,1. Und bei einem Visus von anfänglich $< 0,1$ blieb dieser bei 80% der Betroffenen unter 0,1 (17, 18, 67). Andere Studien legen nahe, dass der Ausgangsvisus bedeutsam für die Prognose bei Patienten mit einer sehr schlechten initialen Sehstärke ($< 0,1$) oder einer guten anfänglichen Sehstärke ($> 0,5$) ist. Im mittleren Bereich besitzt diese jedoch nur eine variable Aussagekraft für die Prognose (68).

Generell kann festgehalten werden, dass der VAV eine deutlich bessere Prognose für die Sehstärke hat als der ZVV. Der ZVV mit ischämischem Verlauf hat die schlechteste Prognose. (17)

Beim ZVV mit Makulaödem ist der Ausgangsvisus selten besser als 0,5 und nimmt unbehandelt im Verlauf ab (17, 69). Ein Makulaödem bildet sich in 30% der Fälle spontan zurück (69). Für die Prognose des Makulaödems und damit der Verbesserung des Sehvermögens sind die Perfusionsverhältnisse kurz nach dem retinalen Verschluss entscheidend (3). Etwa ein Viertel der ischämischen Verläufe entwickeln Neovaskularisationen innerhalb der ersten 15 Monate (4). Innerhalb von 3 Jahren konvertieren ebenfalls etwa ein Viertel der nicht-ischämischen RVV zu ischämischen Verläufen (17), weshalb regelmäßige Kontrollen notwendig sind.

2.2 Die Choroidea

2.2.1 Anatomie der Choroidea

Das Auge besteht aus einem vorderen und einem hinteren Augenabschnitt. Die Hornhaut (Cornea) bildet die Außenhülle des Vorderabschnittes des Augapfels und geht am Limbus corneae in die Sklera über. Cornea und Sklera bilden zusammen die Tunica fibrosa bulbi. Unterhalb der Sklera befindet sich die Uvea. Diese besteht im vorderen Augenabschnitt aus der Iris sowie dem Corpus ciliare und im hinteren Augenabschnitt aus der Choroidea. Der Ziliarkörper geht an der Ora serrata in die Choroidea über. Sie erstreckt sich nach hinten bis zur Papille.

Die Aderhaut ist in erster Linie eine Gefäßstruktur, die die äußere Netzhaut versorgt. Sie ist die am stärksten durchblutete Region des Körpers. (70, 71)

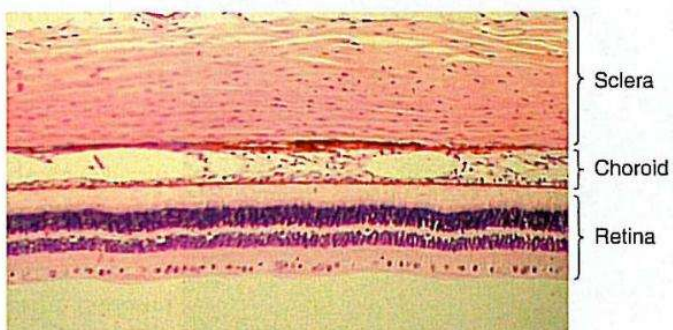


Abbildung 6: Mikroskopische Aufnahme der drei Schichten der Hinterwand des Auges aus dem Artikel von Nickla et al. (71)

Die Blutversorgung der Choroidea erfolgt über die Aa. Ciliares posteriores longi et breves, welche aus der A. ophthalmica entspringen. Diese wiederum stammt aus dem Pars cerebralis der A. carotis interna und zieht in der Regel unterhalb des N. opticus durch den Canalis opticus in die Orbita. Dort teilt sie sich in zahlreiche Äste auf, die den Bulbus oculi und die in der Orbita liegenden Strukturen mit Blut versorgen.

Der venöse Abfluss erfolgt über vier bis sechs Vortexvenen (Vv. Vorticosae), die die Sklera durchdringen und in die Vv. Ophthalmicae superior et inferior münden. Von dort wird das Blut in den Sinus cavernosus drainiert. (70, 71)

Die glatte Muskulatur der Gefäßwände der Aderhaut werden von sympathischen und parasymphatischen Nervenfasern innerviert, die einen perivaskulären Plexus bilden. Im extravaskulären Gewebe der Choroidea befinden sich intrinsische choroideale Neurone, die wahrscheinlich eine Rolle bei der Blutflussregulation spielen, wobei die genaue Funktion bisher unbekannt ist. An diesen Neuronen und an nicht-vaskulären glatten Muskelzellen enden sympathische und parasymphatische Axone. Diese könnten in Kombination verantwortlich sein für die Veränderung der choroidealen Dicke im Rahmen der Emmetropisation, also dem koordinierten Wachstum von Augapfel, Hornhaut und Linse, das zur Ausbildung der Emmetropie beim Kind führt. (71)

2.2.2 Histologie der Choroidea

Die Choroidea untergliedert sich in fünf Schichten: Die außen gelegene und an die Sklera grenzende Lamina suprachoroidea besteht aus Fibroblasten, kollagenen Fasern und Melanozyten. Darunter befindet sich die Haller'sche Schicht, welche größere Blutgefäße enthält, gefolgt von der Sattler'schen Schicht mit kleineren Blutgefäßen. In diesen beiden Schichten besteht das extravaskuläre Gewebe aus kollagenen und elastischen Fasern, Fibroblasten, Melanozyten, glatten nicht-vaskulären Muskelzellen und Immunzellen wie Lymphozyten, Mastzellen und Makrophagen.

Weiter innen liegt die Kapillarschicht (Lamina choriocapillaris). Sie stellt ein Anastomosen-Netzwerk dar mit weitlumigen, lobulär angeordneten Kapillaren mit fenestriertem Endothel. Die Fenestrierung ist durchlässig für Proteine, wodurch ein hoher osmotischer Druck im extravaskulären Struma entsteht. Dieser ist verantwortlich für den Flüssigkeitsgradienten von der Retina in Richtung Choroidea. Aus der

Sattler'schen Schicht steigen Arteriolen auf, welche das Kapillarnetzwerk versorgen. Die innerste Schicht bildet die Bruch'sche Membran, welche eine direkte Verbindung zum Pigmentepithel der Retina hat. (71, 72)

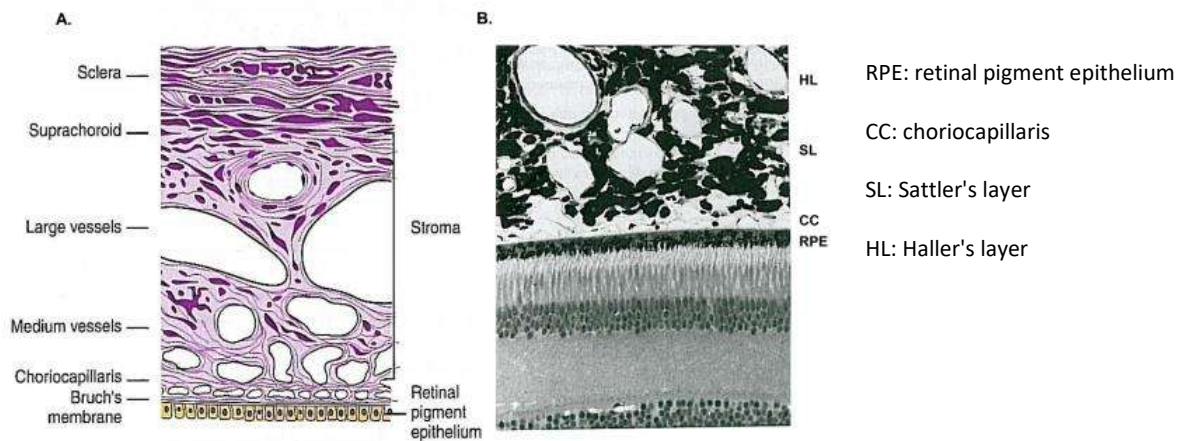


Abbildung 7: Histologie der Choroidea aus dem Artikel von Nickla et al. (71)

- A. Schematische Zeichnung der Schichten der Choroidea
- B. Schnitt der äußeren Retina und Aderhaut

2.2.3 Funktionen der Choroidea

Die Choroidea dient der Blutversorgung der nach innen anliegenden Retina. Die Fotorezeptoren haben einen sehr hohen metabolischen Bedarf. Im Bereich der avaskulären Fovea dient die Choroidea als einzige Quelle für die Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff für die Fotorezeptoren. (71, 73, 74)

Andererseits spielt die Aderhaut eine wichtige Rolle bei der Temperaturregulation des Bulbus und insbesondere der Retina. Der hohe Blutfluss hält dabei die Temperatur konstant. (72) Durch die vasomotorische Kontrolle des Blutflusses und den uveoskleralen Abfluss des Kammerwassers reguliert die Choroidea zudem den intraokulären Druck.

Wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt, spielt die Aderhaut eine Rolle bei der Emmetropisation. Dabei scheint sie das Längenwachstum des Auges mit zu regulieren. (71, 73)

2.2.4 Die optische Kohärenztomographie (OCT) zur Vermessung der choroidealen Dicke

Durch die Optische Kohärenztomographie (OCT), welche 1996 Einzug in die kommerzielle ophthalmologische Diagnostik hielt, können Querschnitte der Netzhautmorphologie in mikroskopischer Auflösung im Mikrometerbereich dargestellt werden (52). Die Technik selbst wurde bereits 1986 an der technischen Universität Wien durch Fercher et al. entwickelt (75). Huang et al. führten am Massachusetts Institute of Technology (MIT) erste klinische Umsetzungen durch in-vivo Schichtaufnahmen des hinteren Augenabschnittes durch (76).

Es handelt sich dabei um eine nichtinvasive, kontaktlose Technik, bei der durch Niedrigkohärenz-Interferometrie ein zweidimensionales Bild der optischen Streuung von internen Gewebemikrostrukturen erzeugt wird. Die Technik lässt sich mit der Sonographie vergleichen, bei der jedoch kein Licht, sondern Schall verwendet wird. Die Sonographie funktioniert durch die Verwendung eines Ultraschallwandlers, der hochfrequente Schallwellen aussendet, die in den Körper eindringen und dort auf verschiedene Gewebe treffen. Diese Schallwellen werden dann wiederum reflektiert und zurück zum Ultraschallwandler gesendet, wo die reflektierten Schallwellen in elektrische Signale umgewandelt und vom Computer verarbeitet werden, um ein Bild zu erzeugen. Die OCT funktioniert durch die Verwendung von Licht mit zeitlich niedriger Kohärenzlänge in Kombination mit einem Interferometer. Ein optischer Kohärenztomograph verwendet eine Lichtquelle, um einen schmalen Lichtstrahl in das zu untersuchende Gewebe zu senden. Das Licht wird dann von den verschiedenen Schichten des Gewebes reflektiert oder gestreut und kehrt zum OCT-Gerät zurück.

Das OCT-Gerät analysiert die Zeit, die das Licht benötigt, um zurückzukehren, sowie die Intensität des zurückkehrenden Lichts, um eine hochauflösende Darstellung des Gewebes zu erstellen. Das Licht ist zu schnell, um es direkt zu messen, daher misst man indirekt durch die „Low coherence interferometry“. (76, 77)

Da Licht physiologischerweise ungehindert in das Auge eindringen kann und kaum gestreut oder absorbiert wird, eignet sich diese Technik in der Ophthalmologie in herausragender Weise. Die OCT wird dabei zur Beurteilung von Netzhautdefekten und zeitlichen Verlaufskontrollen u.a. beim Glaukom und Makulopathien angewendet. (78) Mittlerweile hat sich die Technik weiterentwickelt zur Spectral-Domain-OCT (SD-OCT), welche erheblich schnellere Belichtungszeiten erlaubt. Aus den Aufnahmen können

mittels digitaler Verarbeitung dreidimensionale Projektionen erstellt werden. (79, 80)
Fehlerquellen bei der OCT, die Einfluss auf die Qualität der Aufnahmen haben, entstehen z.B. bei Hornhaut- oder Glaskörpertrübungen, sowie durch Benetzungsstörungen des Auges. (81)

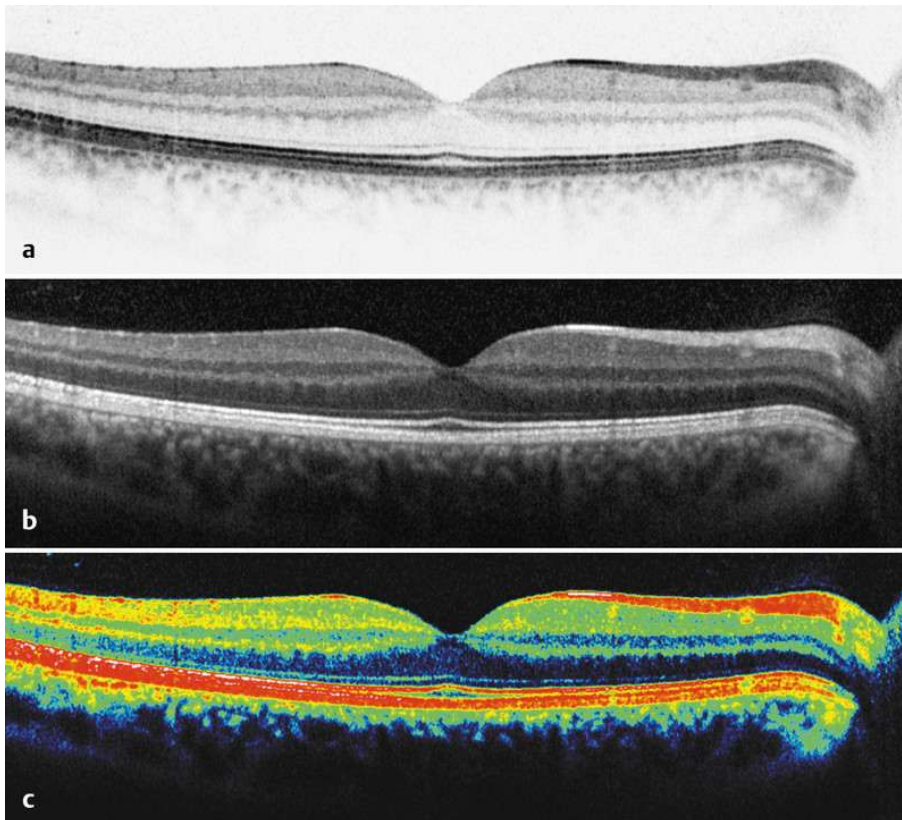


Abbildung 8: SD-OCT-Darstellung für die Auswertung (80)

a Schwarzer SD-OCT-Scan auf weißem Hintergrund. b Weißer SD-OCT-Scan auf schwarzem Hintergrund. c Farbkodierte Darstellung.

Abbildung 8 zeigt exemplarisch eine SD-OCT-Darstellung der Retina im Querschnitt. Dabei eignet sich der weiße SD-OCT-Scan auf schwarzem Hintergrund (Abb. 8 b) besonders gut für die Vermessung der choroidalen Dicke. Bei den modernen Geräten, wie sie im Rahmen dieser Studie verwendet wurden, sind noch einige Sondereinstellungen möglich. Das Enhanced Depth Imaging (EDI) ist dabei von besonderer Relevanz für die Fragestellung dieser Arbeit, da damit die Choroidea, welche besonders tief liegt, schärfer dargestellt und beurteilt werden kann. (80)

Das genaue Vorgehen bei der Vermessung der Aderhaut wird ausführlich im Kapitel 3.2 „Material und Methoden – Vermessung der choroidalen Dicke“ erläutert.

2.2.5 Die Aderhautdicke bei Patienten mit retinalem Venenverschluss

Die Choroidea ist in den Pathomechanismus bei der Entstehung von RVV involviert und somit kann die subfoveale Dicke auch als prognostischer Faktor, z.B. für das Ansprechen einer Therapie dienen (9). Die choroidale Dicke, gemessen an der subfovealen Senke, ist initial bei Patienten mit RVV signifikant erhöht im Vergleich zum nicht betroffenen Partnerauge (82, 83). Dies trifft sowohl für ZVV als auch für VAV zu (84). Nach der intravitrealen Injektion von Dexamethason (83, 85) oder Ranibizumab (9, 84) sinkt die Dicke der Aderhaut innerhalb von Stunden. Auch nach einer Zeit von 3 Monaten bzw. 5 Monaten ist die Reduktion der choroidalen Dicke messbar nach intravitrealer Therapie mit Dexamethason, Triamcinolon oder Ranibizumab (83, 86). Eine Reduktion der Aderhautdicke nach Therapie korrelierte mit einer verbesserten Sehschärfe (82).

2.2.6 Die Aderhautdicke bei Patienten mit systemischen kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Erkrankungen

Laut der aktuellen Studienlage gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang der choroidalen Dicke und kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen.

So zeigen Schuster et al. (8) in einer Studie mit 1.742 Probanden innerhalb der Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS), dass es eine inverse Korrelation zwischen geringerer subfovealer choroidaler Dicke (SFCD) und einer höheren Prävalenz von kardialer Dysfunktion in der Studienpopulation gibt. Altinkayak et al. (87) bestätigen diesen Zusammenhang in einer Fall-Kontroll-Studie mit 56 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF < 55%) und 56 geschlechts- und altersgematchten Kontrollen. Auch hier konnte eine Assoziation zwischen reduzierter LVEF und dünnerer Aderhaut gefunden werden.

Ebenso gibt es Hinweise auf eine reduzierte Aderhautdicke bei Patienten mit erhöhtem systolischem Blutdruck (8, 88, 89). Ein erhöhter diastolischer Blutdruck scheint keinen Einfluss auf die choroideale Dicke zu haben (8).

Schuster et al. konnten keinen Zusammenhang der SFCD mit Diabetes nachweisen (8), während Gupta et al. (90) in einer Studie mit einer indischen Population jedoch eine Assoziation zwischen Diabetes mellitus und einer reduzierten Aderhautdicke

aufzeigen konnten. Ebenso kommen Tan et al. in ihrer Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, dass Diabetes mellitus mit einer reduzierten Dicke der Choroidea einhergeht. (74)

Es gilt zu beachten, dass es eine negative Korrelation von zunehmendem Alter und reduzierter Aderhautdicke gibt. Das Alter korreliert stark mit dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren. (8, 91)

Dennoch lassen die vorhandenen Daten den Schluss zu, dass eine reduzierte SFCD als Marker für vaskuläre Endorganschäden fungieren kann (8). Eine mögliche Erklärung für die reduzierte Aderhautdicke bei arterieller Hypertonie könnten durch Sklerose in den Arteriolen bedingte Gefäßspasmen sein, die durch den erhöhten intravasalen Druck in der Choroidea ausgelöst werden (88). Auch eine altersbedingte Verarmung bzw. Ausdünnung des choriokapillären Netzwerks könnte zu einer Verdünnung der Aderhaut führen (8).

Yeung et al. zeigten in einem ersten Review zu diesem Thema eine Assoziation von akuter Hypertonie mit einer erhöhten Aderhautdicke. Chronische arterielle Hypertonie führte ebenfalls in einigen Beobachtungen zu einer Zunahme, jedoch gibt es hierzu auch gegenteilige Ergebnisse, wo sich die Aderhautdicke reduzierte. Möglicherweise handele es sich bei der akuten Zunahme der SFCD um einen Kompensationsmechanismus, der die Ischämie ausgleichen soll. (92)

Hyperlipidämie führt ebenfalls zu einer verdickten Aderhaut (74, 92), während eine KHK oder Stenose der Halsschlagader zu einem reduzierten Blutfluss und zu einer reduzierten SFCD führen.

In Bezug auf Tabakkonsum sind die Auswirkungen auf die Aderhaut in der Literatur nicht eindeutig. Rauchen hat mikrovaskuläre Auswirkungen auf die Gefäße wie z.B. Vasodilatation, Vasokonstriktion, erhöhte Thrombozytenaggregation und eine endotheliale Dysfunktion. Dabei können bei akutem sowie chronischem Konsum unterschiedliche Auswirkungen auf das oberflächliche sowie das tiefe Gefäßgeflecht festgestellt werden. Gokmen et al. konnten in einer Studie zeigen, dass der kumulative Effekt des Rauchens negativ mit der choroidealen Dicke korreliert. (93)

Da sich vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen auf die choroidale Dicke auswirken, könnte sich die Messung mittels OCT als prognostischer Test oder nichtinvasives Screeninginstrument etablieren, um frühzeitig Pathologien zu erkennen. (92)

2.2.7 Die Aderhautdicke bei Patienten mit Glaukom

Das Glaukom gilt bei den ophthalmologischen Risikofaktoren als Hauptrisikofaktor für retinale Venenverschlüsse (42). Der Zusammenhang von Veränderungen der subfovealen choroidealen Dicke (SFCD) mit dem Vorliegen einer Glaukomerkrankung wurde in einigen Studien untersucht.

2.2.7.1 Offenwinkelglaukom

Die Mehrheit der Studien mit Patienten verschiedener Ethnien konnte keinen Einfluss eines Offenwinkelglaukoms auf die SFCD nachweisen.

Dies zeigten z.B. Wang et al. in der Beijing Eye Study von 2011, in der sie 3.468 Personen einschlossen (94). In einer weiteren Studie von Wang et al. aus 2014, in der 52 Patienten mit Offenwinkelglaukom und 76 Kontrollen untersucht wurden, konnte wiederum kein signifikanter Unterschied der Aderhautdicke festgestellt werden (95). Jonas et al. konnten in einer Klinik-basierten Studie in Deutschland keinen Unterschied in der SFCD bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom im Vergleich zur Kontrollgruppe finden. Die Studie inkludierte 39 Patienten und 189 Kontrollen. (96) Arora et al. untersuchten 106 Patienten mit Offenwinkelglaukom und kommen zu dem gleichen Ergebnis (97).

In einer italienischen Studie, bei der die SFCD bei 16 Augen mit Offenwinkelglaukom und 21 gesunden Augen gemessen wurde, fanden Cennamo et al. jedoch eine größere SFCD bei den Augen der Studienteilnehmer mit Glaukom im Vergleich mit den gesunden Kontrollen. Als Ursache dafür nannten die Autoren einen erhöhten Gefäßdurchmesser, der bei Patienten mit Offenwinkelglaukom festgestellt wurde. (98)

2.2.7.2 Winkelblockglaukom

Beim Winkelblockglaukom zeigte die Mehrheit der durchgeführten Studien jedoch eine erhöhte SFCD im Vergleich mit gesunden Augen.

Arora et al. untersuchten in ihrer Studie 106 Patienten mit Offenwinkelglaukom und 79 Patienten mit Winkelblockglaukom. Diese wurden mit 40 Kontrollen verglichen. Während beim Offenwinkelglaukom kein signifikanter Unterschied der SFCD gezeigt werden konnte, war sie beim Winkelblockglaukom statistisch signifikant erhöht. (97) Auch Zhou et al. bestätigen dieses Ergebnis in einer chinesischen Studie mit 162

Winkelblockglaukom-Patienten und 87 gesunden Kontrollen. Als Erklärung könnte die Volumenerhöhung des extravasalen Raums der Choroidea dienen. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass die Spezifität zu gering ist, um die Messung der choroidealen Dicke als Screening für Winkelblockglaukom zu verwenden. (99) Auch Li et al. bestätigen den Zusammenhang einer erhöhten SFCD mit primärem Winkelblockglaukom in einer chinesischen Studie mit 59 Patientenaugen im Vergleich zu gesunden 56 Kontrollaugen. Die Autoren nennen als mögliche Erklärung für den Zusammenhang, dass Augen mit größerer Aderhautdicke möglicherweise eine flachere Vorderkammer und eine weiter anterior gelegene Linse haben, was die Neigung zu einem Anstieg des IOD bedingen könnte. (100)

Der Schweregrad der Glaukomerkrankung lässt sich in der Aderhautdicke nicht erkennen (97, 100).

In der Beijing Eye Study konnten Wang et al. jedoch keine Assoziation der choroidealen Dicke mit einem Winkelblockglaukom feststellen (94).

2.2.7.3 Normaldruckglaukom

Hirooka et al. konnten in einer japanischen Studie, in der sie 62 Patienten mit Normaldruckglaukom und 45 gesunde Kontrollen untersucht wurden, keinen signifikanten Unterschied der choroidealen Dicke im Vergleich zu den Kontrollaugen feststellen (101). Zum gleichen Ergebnis kommen Rhew et al. in einer Studie aus Südkorea mit 32 Normaldruckglaukom-Patienten und 35 Kontrollen (102).

Park et al. konnten jedoch eine signifikant reduzierte peripapilläre Aderhautdicke bei Patienten mit Normaldruckglaukom feststellen. Dabei untersuchten sie 108 Glaukompatienten, sowohl mit primärem Offenwinkelglaukom als auch mit Normaldruckglaukom und 48 gesunde Kontrollen. Beim Offenwinkelglaukom zeigte sich in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied in der Aderhautdicke. (103)

3. Material und Methoden

3.1 Das Studiendesign der Gutenberg Retinal Vein Occlusion (RVO) Studie

Die Gutenberg Retinal Vein Occlusion (RVO) Study ist eine monozentrische Fall-Kontrollstudie. Sie hat die Untersuchung von Risikofaktoren und deren Relevanz für retinale Venenverschlüsse (RVV) zum Ziel. Zudem soll die Bedeutung der einzelnen Faktoren und deren Kombination evaluiert werden und zusätzlich ob neue Risikofaktoren identifiziert werden können. Eine derart systematische und detaillierte Herzkreislaufuntersuchung für Patienten mit einem akuten RVV ist unseres Wissens zum Zeitpunkt dieser Arbeit einzigartig.

Zwischen März 2013 und Oktober 2017 wurden Patienten, die sich mit retinalem Venenverschluss (RVV) als Notfall in der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz vorstellten und stationär zur Behandlung aufgenommen wurden, für eine Teilnahme an der Studie rekrutiert.

Es handelt sich bei der RVO-Studie also um eine Krankheitskohorte inkl. Kontrollgruppe. Während des stationären Aufenthalts oder bis zu drei Wochen danach wurden die Patienten im Studienzentrum der Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) untersucht.

In dem oben genannten Zeitraum von 2013 bis 2017 erfüllten 121 Patienten die Diagnosekriterien eines RVV und wurden somit als Teilnehmer für die Gutenberg RVO Studie in Betracht gezogen. Nach dem Screening konnten 29 Patienten nicht eingeschlossen werden: Bei vier Patienten dieser Gruppe entsprach die initiale Diagnose im Verlauf nicht den Einschlusskriterien, 13 gaben nicht ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie, neun wurden aufgrund von physischen oder psychischen Erkrankungen von einer Teilnahme ausgeschlossen und drei nahmen aus organisatorischen bzw. terminlichen Gründen nicht teil.

In die Studie wurden also 92 Patienten mit RVV inkludiert, was von der Größe her der Fallzahlplanung entsprach. Davon hatten 50% einen Zentralvenenverschluss (ZVV) erlitten (n=46) und 50% entweder einen Venenastverschluss (VAV) (n=31) oder einen hemiretinalen Venenverschluss (HRVV) (n=15). Zudem wurde nach Alter stratifiziert.

In der Gruppe der ZVV-Patienten waren jeweils 50% <65 Jahre alt (n=23) und 50% ≥65 Jahre (n=23). Gleiches galt für die Gruppe der Patienten mit VAV bzw. HRVV. Eine Unterteilung bei der Altersgrenze von 65 Jahren wurde gewählt, weil dies bereits in zuvor durchgeführten Studien als sinnvoll erachtet wurde (21, 33).

Es ergaben sich somit vier Subgruppen:

- Subgruppe 1: ZVV, Alter ≥ 65 Jahre
- Subgruppe 2: Sonstiger RVV (VAV oder HRVV), Alter ≥ 65 Jahre
- Subgruppe 3: ZVV, Alter < 65 Jahre
- Subgruppe 4: Sonstiger RVV (VAV oder HRVV), Alter < 65 Jahre

Eine Patientin hat im Verlauf die Studie abgebrochen.

Es wurden nach Geschlecht und Alter gematchte Probanden als Kontrollen aus der Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) in die Studie inkludiert im Matchingverhältnis 1:4. Für eine Patientin lagen nur 2 gematchte Kontrollen vor aufgrund des hohen Alters der Patientin. Bei 91 verbleibenden Patienten wurden also insgesamt 362 Kontrollen eingeschlossen. Bei diesen Teilnehmern handelt es sich ebenfalls um Patienten der Augenklinik Mainz, die sich jedoch aufgrund anderer Erkrankungen in Behandlung befanden und die zudem die Einschlusskriterien erfüllten. Das Geschlecht stimmte beim Matching immer überein, das Alter wurde bestmöglich gematcht. Die Altersspanne der Patientengruppe lag zwischen 22 und 88 Jahren, die Altersspanne der Kontrollgruppe zwischen 40 und 80 Jahren, wodurch es im unteren und im oberen Altersspektrum zu Abweichungen kam.

Die GHS ist eine fortlaufende, populationsbasierte, interdisziplinäre, monozentrische Kohortenstudie, die seit 2007 an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wird. Sie umfasst 15.010 Individuen zwischen 35 und 74 Jahren. In der Studie wurden Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, Krebserkrankungen, ophthalmologische, metabolische, psychische Erkrankungen, sowie Erkrankungen des Immunsystems untersucht mit dem Ziel die individuelle Risikovorhersage für diese Erkrankungen zu verbessern.

Analysiert wurden außerdem Umweltfaktoren, Lebensstil und psychosoziale Faktoren, sowie laborchemische Parameter. Das Studiendesign wurde bereits in anderen Arbeiten ausführlich beschrieben. (10-12)

Die Einschlusskriterien für die Patientengruppe beinhalteten ein akutes venöses Verschlussereignis der Netzhaut, ein Mindestalter von 18 Jahren und eine informierte und schriftliche Einwilligung in die Studienteilnahme.

Bei den Ausschlusskriterien handelte es sich um das Vorliegen einer unklaren Diagnose, Minderjährigkeit, physische oder psychische Erkrankungen, die eine Teilnahme verhindern, sowie das fehlende Einverständnis eines Teilnehmers. Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen Daten zu den wichtigsten Risikofaktoren fehlten, also Gerinnungsparameter, kardiovaskuläre und ophthalmologische sowie medikamentenassoziierte Risikofaktoren.

Stattdessen wurden neue Teilnehmer eingeschlossen, um die Kohortengröße von 92 Personen sicher zu stellen.

Die Studie folgte der Deklaration von Helsinki. Studienprotokoll und Studiendokumente wurden von der zuständigen Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Nr.: 837.554.12).

Die Datenerhebung erfolgte nach eingehender mündlicher Aufklärung und von allen Studienteilnehmern lag eine schriftliche, informierte Einverständniserklärung vor. (siehe Anhang)

Die ausführliche fünfstündige Untersuchung im Studienzentrum der GHS folgte einem in „Standard Operating Procedures“ fest definierten Ablauf.

Mit allen Patienten und Kontrollen wurde ein standardisiertes Interview durchgeführt, bei dem die Teilnehmer zu Vorerkrankungen und ihrer Familienanamnese insbesondere zu ophthalmologischen, kardiovaskulären, endokrinologischen Erkrankungen, zu Erkrankungen des Gerinnungssystems, zu Risikofaktoren (z.B. Tabakkonsum) und Dauermedikation befragt wurden. Bei der Patientengruppe wurde zudem der Symptombeginn und der Erstkontakt mit einem Augenarzt erfragt.

Der Erhebungsbogens für klinische Studien ist im Anhang zu finden (Case Report Form, CRF).

Bei allen Teilnehmern wurde Blut entnommen und dabei ein Blutbild mit Elektrolyten, Harnsäure, Leber- und Nierenwerten und Gerinnungsparametern erstellt. Zudem wurde ein Biobanking durchgeführt zur Risikovorhersage für einen retinalen Venenverschluss in der Zukunft.

Die detaillierte ophthalmologische Untersuchung beinhaltete folgende Punkte:

- Refraktionsbestimmung
- Bestimmung der fernkorrigierten Sehschärfe
- Messung des Intraokular drucks (IOD)
- Spaltlampenuntersuchung
- Funduskopie
- Optische Kohärenztomografie (OCT)

Zusätzlich zur ophthalmologischen Untersuchung wurde eine allgemeine medizinische Untersuchung durchgeführt mit dem Hauptfokus auf kardiovaskulären Parametern.

(6, 104)

3.2 Vermessung der choroidalen Dicke

Die Patienten unserer Studie wurden mit einem SPECTRALIS®-Domain-OCT (SD-OCT) der Firma Heidelberg Engineering untersucht. Zur Auswertung der OCT-Aufnahmen wurde die HEYEX-Software (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) verwendet. Die Differenzierung der verschiedenen Gewebeschichten wurde gemäß der Publikation von Staurenghi et al. „International Nomenclature for optical Coherence Tomography“ durchgeführt. (105)

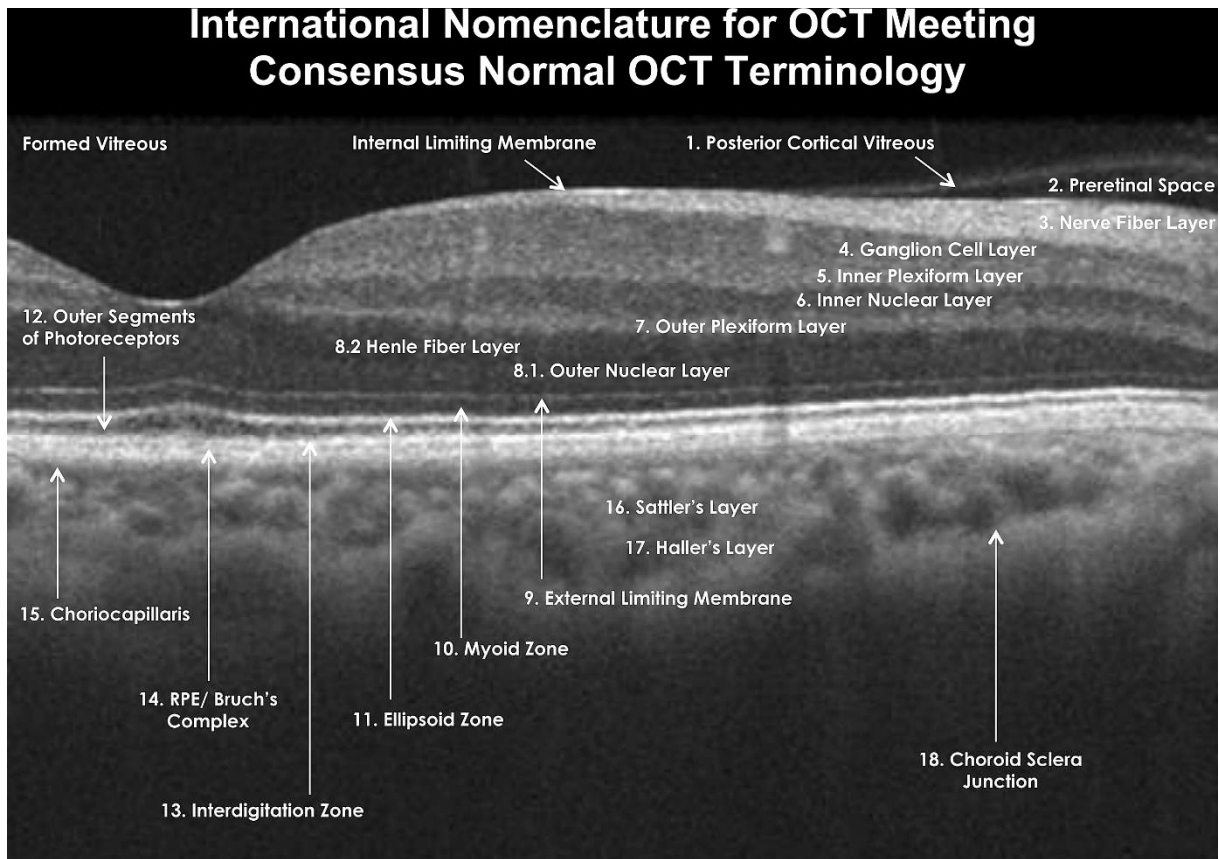


Abbildung 9: Terminologie der anatomischen Landmarken in der SD-OCT-Aufnahme (105)

Vor der Vermessung wurde die Skalierung von der Pixelebene auf 1:1 μm Modus umgestellt, um Artefakte zu vermeiden.

Anschließend wurde der Horizontalschnitt ausgewählt, der exakt die foveale Senke beinhaltet. Die Messung erfolgte subfoveal und jeweils vier Punkte in Richtung nasal bzw. temporal im Abstand von 500 μm , also insgesamt an neun Punkten pro Auge.

Die Vermessung erfolgte manuell und zwar rechtwinklig von der Unterkante des hyperreflektiven Retinalen-Pigmentepithel-Bruch'sche-Membran-Komplex bis zum hyperreflektiven choroidoskleralen Interface. Die Methode wurde in der Arbeit von Spaide und Margolies beschrieben (106) und in dieser Arbeit übernommen.

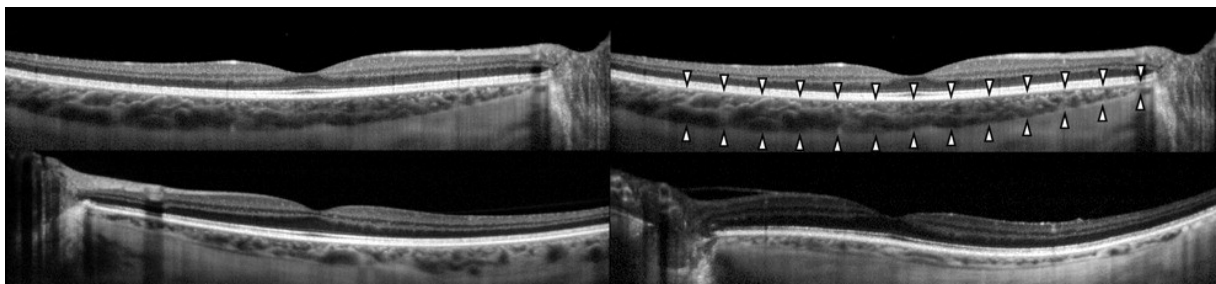


Abbildung 10: OCT-Aufnahme, Vermessung der Aderhautdicke (106)

Je nach Bildqualität wurde der Kontrast verändert (13/16 bis 16/16) zur besseren Abgrenzung der Choroidea.

Es erfolgte eine Bewertung und Klassifikation der Bildqualität nach einer Skala von 1 bis 5 mit:

1 = sehr gut

2 = gut

3 = befriedigend

4 = ausreichend

5 = nicht auswertbar.

Dabei wurde das Augenmerk besonders auf die Abgrenzbarkeit der Choroidea, also die Darstellung des choroidoskleralen Interface und des Retinalen-Pigmentepithel-Bruch'sche-Membran-Komplexes gelegt. Patienten, bei denen ein Auge mit der Note 5 bewertet wurde, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Diese Note wurde 32-mal vergeben. Bei 12 Patienten waren beide Augen nicht auswertbar, bei 8 Patienten war nur ein Auge nicht auswertbar. Zusätzlich wurden Patienten aus der Studie ausgeschlossen, bei denen keine OCT-Aufnahmen vorlagen. Dies war bei 3 Patienten der Fall.

Eine Patientin hatte die Studie abgebrochen. Somit blieben 68 Patienten, bei denen die OCTs ausgewertet, also die Aderhautdicke vermessen werden konnte. Dies entspricht 136 ausgewerteten Augen.

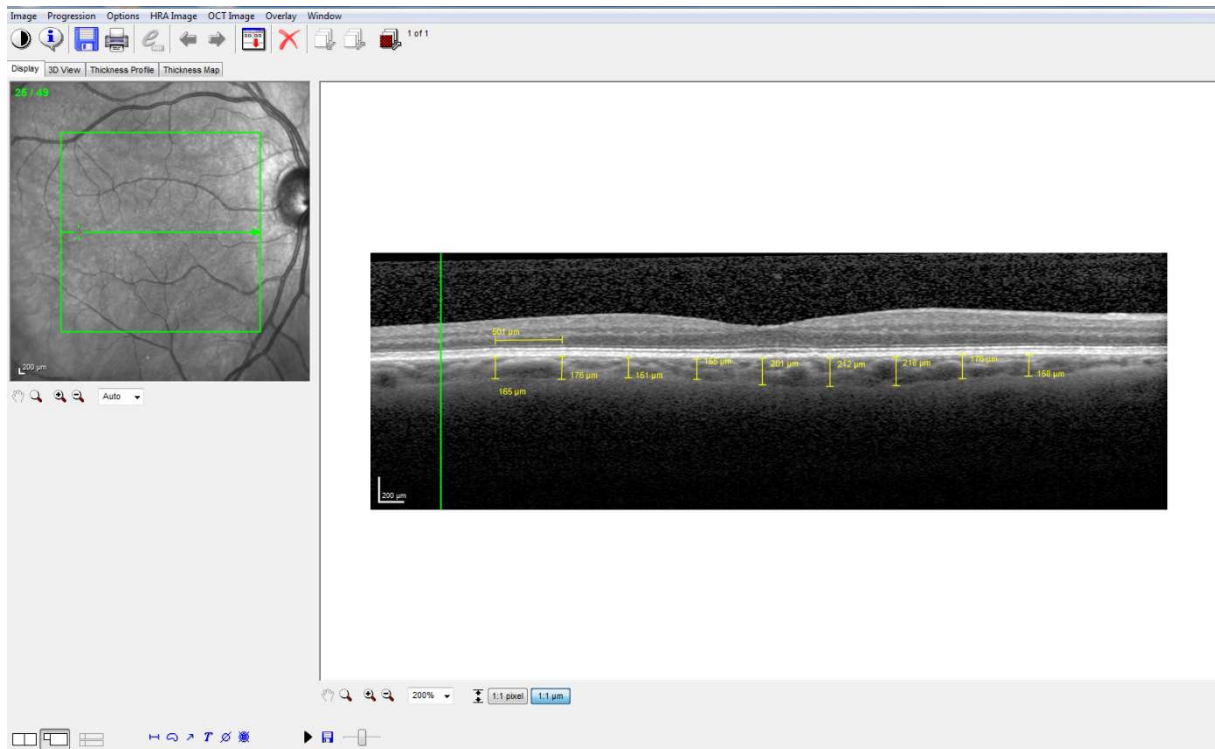


Abbildung 11: Screenshot einer OCT-Aufnahme, die bezüglich der Bildqualität mit „sehr gut“ bewertet wurde

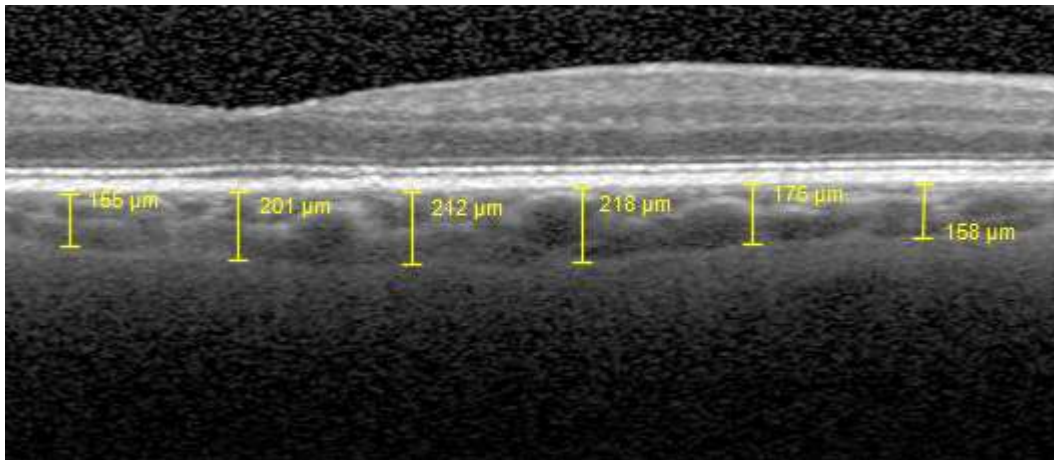


Abbildung 12: zeigt einen vergrößerten Ausschnitt aus Abbildung 11

Auf dem Bildausschnitt wird deutlich, dass die Choroidea auf dieser Aufnahme sehr gut abgrenzbar ist. Diese Aufnahme wurde bezüglich der Bildqualität mit der Note 1 = sehr gut bewertet.

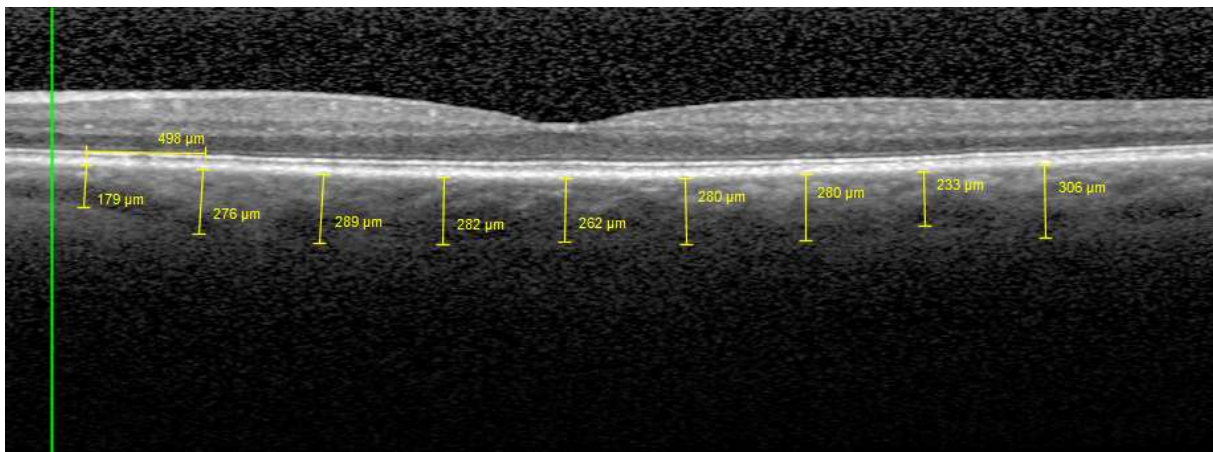
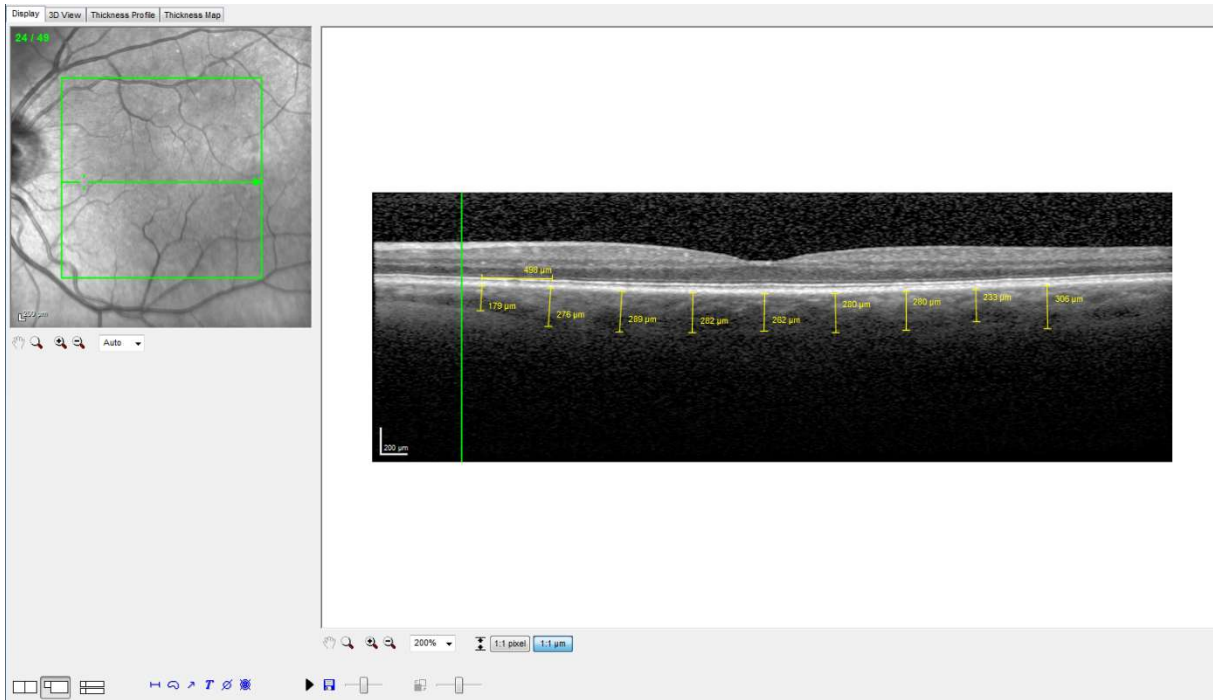
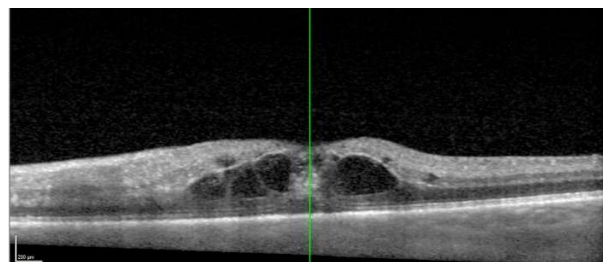
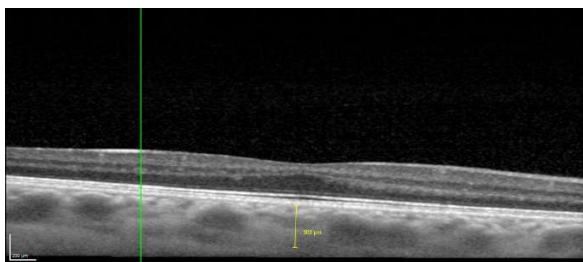


Abbildung 13: Screenshot einer OCT-Aufnahme, die bezüglich der Bildqualität mit „ausreichend“ bewertet wurde

Hier zeigt sich eine Aufnahme, in der die Aderhaut gerade noch abgrenzbar, die Darstellung des choroidoskleralen Interface jedoch eingeschränkt ist.



Abbildungen 14 und 15: Beispiele für nicht auswertbare OCT-Aufnahmen

In den Abbildungen 14 und 15 ist die Aderhaut angeschnitten und somit sind die Aufnahmen die Fragestellung dieser Arbeit nicht auswertbar. Diese Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der OCT-Aufnahmen der Patientengruppe bzgl. der Bildqualität

Bildqualität	Häufigkeit
Sehr gut (1)	18
Gut (2)	61
Befriedigend (3)	46
Ausreichend (4)	10

Die durchschnittliche Bildqualität aller ausgewerteten Augen betrug 2,4.

Nach Ausschluss der RVV-Patienten, deren OCT nicht ausgewertet werden konnten, blieben final 254 gematchte Kontrollpersonen, die in die Auswertung der Aderhautdicke eingeschlossen wurden.

Bei den Kontrollpersonen wurden jeweils die Werte des Auges mit der besseren Bildqualität in die Bewertung einbezogen. Hatten beide Augen in der Bildgebung die gleiche Qualität, wurde der Mittelwert genutzt. Daher ergab sich insgesamt mit 2,1 im Durchschnitt eine bessere Bildqualität als bei der Patientengruppe.

3.3 Statistik und Software

3.3.1 Datenerfassung und –speicherung

Die Daten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle erfasst und anschließend in SPSS (IBM SPSS® Statistics Version 23 für Windows, IBM, Armonk, USA) übertragen. Diese Datei wurde dann in die Software R 4.2.2 eingelesen und dort gespeichert.

3.3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software R 4.2.2.

Sämtliche Auswertungen erfolgten mit einem Signifikanzniveau von 5%, p-Werte $\leq 0,05$ galten als statistisch signifikant und p-Werte $< 0,01$ als hoch-signifikant. Wird ein p-Wert ermittelt, der $> 0,05$ liegt, somit wurde das Signifikanzniveau verfehlt. (107)

3.3.3 Literaturverwaltung

Die Literaturverwaltung erfolgte mit EndNote X9 und EndNote 20 für Microsoft (Thomas Reuters Corporation, New York City, USA). Zur Textverarbeitung wurde Microsoft Word für Windows 10 genutzt (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Von den 92 in die RVO-Studie eingeschlossenen Patienten wurden nach Ausschluss der Patienten, deren OCT-Aufnahme nicht auswertbar war und einer Patientin, die die Studie abgebrochen hatte, 68 Personen in die Untersuchung dieser Arbeit eingeschlossen.

Von diesen hatten 34 Personen (50%) einen ZVV, 25 (36,8%) einen VAV und 9 (13,2%) einen HRVV.

Bei 37 Patienten war das linke Auge betroffen, bei 31 das rechte.

Von den 68 Patienten waren 34 männlich und 34 weiblich.

Bei den Männern hatten 14 von 34 einen ZVV (41,2%), 15 von 34 einen VAV (44,1%) und 5 von 34 einen HRVV (14,7%).

Bei den Frauen hatten 20 von 34 einen ZVV (58,8%), 10 von 34 einen VAV (29,4%) und 4 von 23 (11,8%) einen HRVV.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag bei 60 Jahren (22 bis 88 Jahre). (ZVV: 63 (22-88 Jahre), VAV: 63 (44-88 Jahre), HRVV: 57 (37-74 Jahre)).

Tabelle 4: Verschlusstypen Patientenkollektiv

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
ZVV	34	50 %
VAV	25	36,8 %
HRVV	9	13,2 %
Gesamt	68	100 %

Tabelle 5: Betroffenes Auge Patientenkollektiv

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Linkes Auge betroffen	37	54,4 %
Rechtes Auge betroffen	31	45,6 %

Tabelle 6: Verteilung des Geschlechts nach Subtypen

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	ZVV (n)	ZVV (%)	VAV (n)	VAV (%)	HRVV (n)	HRVV (%)
Männer	34	50,0 %	14	20,6 %	15	22,1 %	5	7,4 %
Frauen	34	50,0 %	20	29,4 %	10	14,7 %	4	5,9 %
Gesamt	68	100,0 %	34	50,0 %	30	36,8 %	9	13,2 %

Tabelle 7: Altersverteilung Patientenkollektiv

	ZVV	VAV	HRVV	Gesamt
n	34	25	9	68
Median	63	63	57	60
Minimum	22	40	37	22
Maximum	88	88	74	88
Mittelwert	58,9	62,6	59,2	60,6
SD	18	11,2	12,4	13,2

Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten der Augenklinik Mainz, die sich aufgrund von Erkrankungen vorstellten, die nicht eine Gefäßerkrankung der Netzhaut beinhalteten und die zudem die Einschlusskriterien erfüllten.

Jedem Patienten wurden vier Kontrollpersonen gematcht nach Alter und Geschlecht zugeordnet mit Ausnahme von einer Patientin, der aufgrund des hohen Alters nur zwei Kontrollen zugeordnet werden konnten.

Das Geschlecht stimmte beim Matching immer überein, das Alter wurde bestmöglich gematcht. Die Altersspanne der Patientengruppe betrug 22 bis 88 Jahre, die Altersspanne der Kontrollgruppe 40 bis 80 Jahre. Es kam daher im unteren und im oberen Altersspektrum zu Abweichungen.

Tabelle 8: Altersverteilung Kontrollkollektiv

	Kontrollgruppe 254
Median	60
Minimum	40
Maximum	80
Mittelwert	60,7
SD	12,7

4.2 Deskriptive Statistik

4.2.1 Die Verteilung der choroidealen Dicke

Die choroideale Dicke war subfoveal deskriptiv am größten. Sie beträgt durchschnittlich bei den betroffenen Augen 233,3 +/- 61,3 μm (n=68), bei den gesunden Partneraugen 233,1 +/- 69,1 μm (n=68) und bei den Kontrollaugen 241,2 +/- 75,5 μm (n=254).

Die Spannbreite der SFCD lag bei den betroffenen Augen zwischen 115 μm und 407 μm , bei den gesunden Partneraugen zwischen 88 μm und 405 μm und bei den Kontrollaugen zwischen 67 μm und 399 μm .

Die durchschnittliche choroideale Dicke nahm bei allen untersuchten Augen kontinuierlich von temporal in Richtung subfoveal mit abnehmender Distanz zur Fovea zu und von subfoveal in Richtung nasal wieder ab.

Die geringste choroideale Dicke fand sich bei den betroffenen Augen und den Augen der Kontrollgruppe 2000 μm temporal der Fovea mit durchschnittlich bei den betroffenen Augen 188,3 +/- 59 μm (n=68) und bei den Kontrollaugen 169,3 +/- 67,5 μm (n=254). 2000 μm nasal der subfovealen Senke betrug die choroideale Dicke bei den betroffenen Augen 207,4 +/- 58,2 μm (n=68) und bei den Kontrollaugen 208,8 +/- 65,2 μm (n=254). Bei den untersuchten Augen der Kontrollgruppe wurde jeweils der Mittelwert beider Augen gebildet.

Bei den gesunden Partneraugen befand sich die geringste choroideale Dicke 2000 μm nasal der Fovea mit 197,8 +/- 61,4 μm (n=68). 2000 μm temporal der subfovealen Senke betrug sie 200,7 +/- 64,5 μm (n=68).

Tabelle 9: Verteilung der choroidealen Dicke bei den betroffenen Patientenaugen

Position	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
2000 µm temporal	69	341	188.3	59.0	187.0
1500 µm temporal	84	359	206.1	60.5	200.5
1000 µm temporal	78	373	218.3	61.6	215.0
500 µm temporal	88	386	226.2	64.7	216.0
Subfoveal	115	407	233.3	61.3	225.5
500 µm nasal	123	367	231.6	58.6	230.5
1000 µm nasal	114	346	226.6	58.3	228.5
1500 µm nasal	76	352	222.3	62.6	219.0
2000 µm nasal	82	345	207.4	58.2	208.5

Tabelle 10: Verteilung der choroidealen Dicke bei den gesunden Partneraugen im Patientenkollektiv

Position	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
2000 µm temporal	64	329	200.7	64.5	193.0
1500 µm temporal	60	328	216.0	60.7	218.0
1000 µm temporal	82	360	222.1	61.9	225.0
500 µm temporal	97	386	225.9	65.9	218.0
Subfoveal	88	405	233.1	69.1	227.0
500 µm nasal	91	407	230.4	68.2	220.0
1000 µm nasal	67	369	224.0	64.3	222.5
1500 µm nasal	70	340	208.0	61.1	199.5
2000 µm nasal	57	340	197.8	61.4	196.0

Tabelle 11: Verteilung der choroidealen Dicke im Kontrollkollektiv

Position	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
2000 µm temporal	40	390	169.3	67.5	162.5
1500 µm temporal	63	443	197.9	71.2	194
1000 µm temporal	82	469	219.5	73.8	216
500 µm temporal	82	480	232.0	75.2	226.75
Subfoveal	67	499	241.2	75.5	238.25
500 µm nasal	70	520	236.2	73.4	234
1000 µm nasal	78	498	230.4	70.6	229.75
1500 µm nasal	32	456	221.9	67.5	222.5
2000 µm nasal	43	406	208.8	65.2	208.5

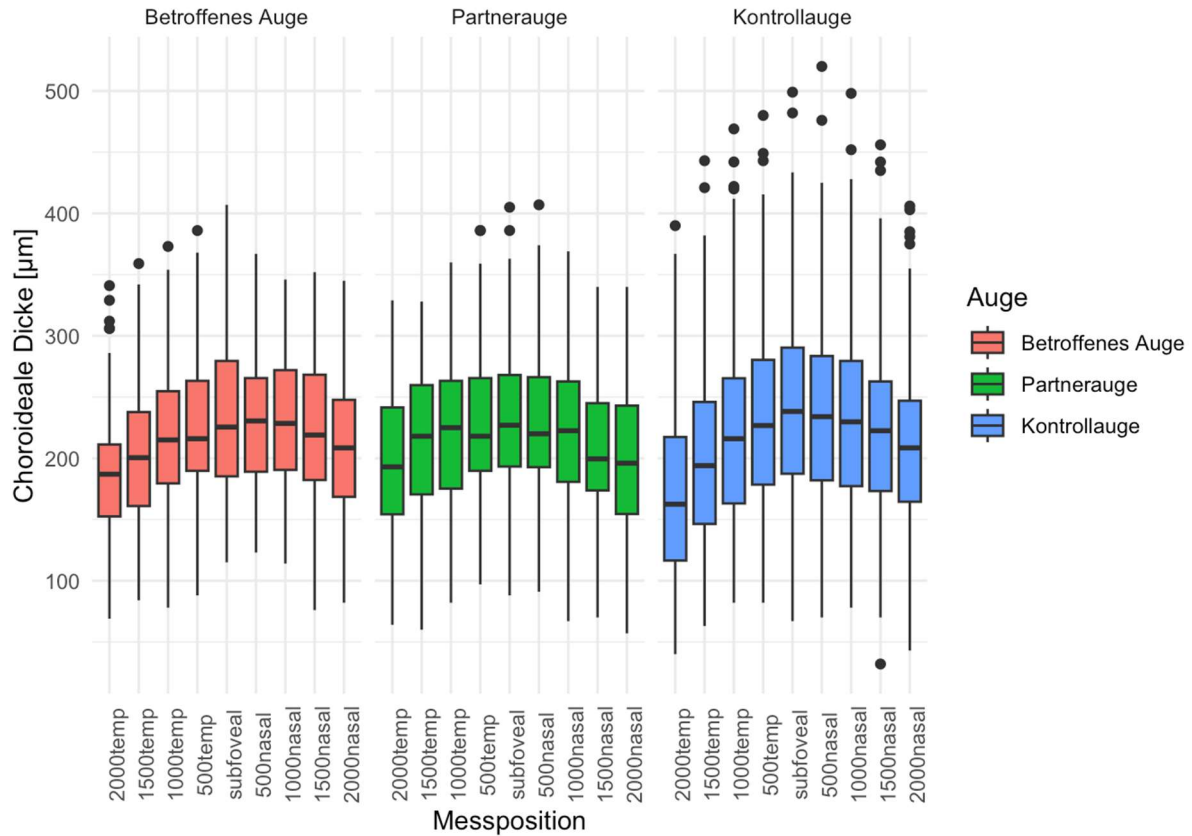


Abbildung 16: Verteilung der choroidealen Dicke im Gesamtkollektiv

4.2.2 Alter und Geschlecht in Korrelation mit der choroidealen Dicke

Zunächst wurde die choroideale Dicke im Zusammenhang mit Alter und Geschlecht betrachtet.

Tan et al. beschreiben, dass bei Männern die Aderhaut dicker ist als bei Frauen (74), was sich im vorliegenden Studienkollektiv bestätigt.

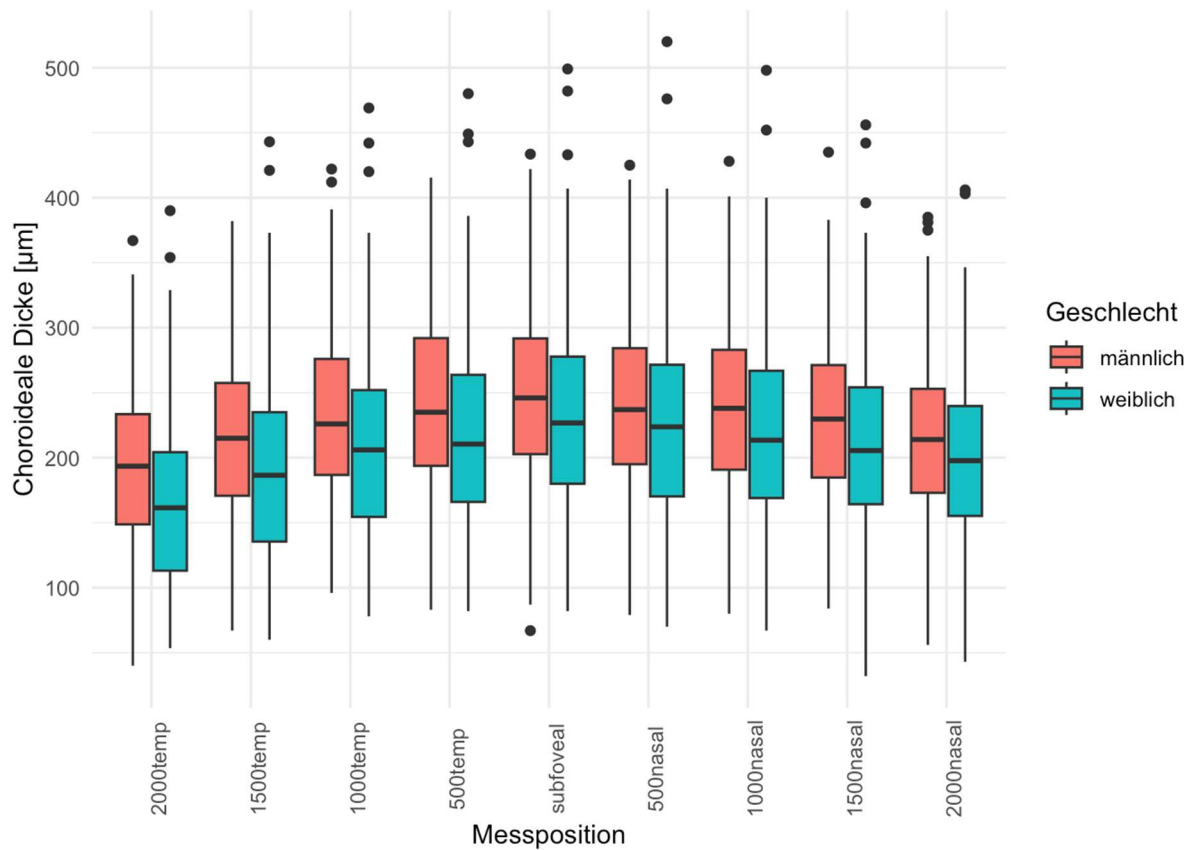


Abbildung 17: Verteilung der choroidealen Dicke getrennt nach Geschlecht im Gesamtkollektiv

In der Literatur wird beschrieben, dass ein höheres Alter mit einer verminderten choroidalen Dicke verbunden ist (91). Grund dafür könnte laut Schuster et al. eine Verarmung bzw. Ausdünnung des choriokapillären Netzwerks im Alter sein (8). Dieser Zusammenhang zeigt sich ebenfalls in der vorliegenden Studienkohorte.

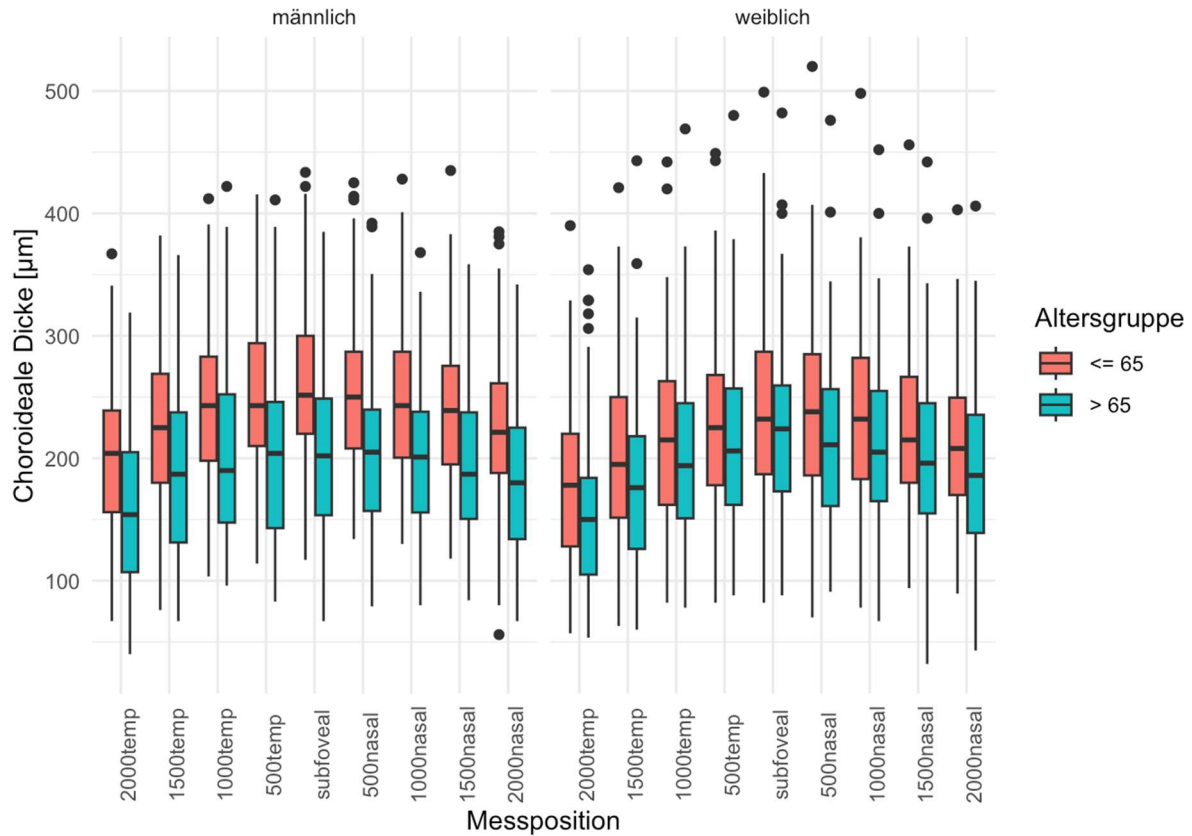


Abbildung 18: Verteilung der choroidealen Dicke getrennt nach Geschlecht und Alter im Gesamtkollektiv

4.2.3 Die choroideale Dicke der Patientengruppe - Betroffenes und gesundes Partnerauge im Vergleich

Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob die Dicke der Choroidea bei Patienten mit retinalem Venenverschluss im Vergleich mit dem gesunden Partnerauge und mit gesunden Kontrollen verändert ist.

Hier ergeben sich im t-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 12: Ergebnisse t-Test zwischen betroffenem Auge und Partnerauge

Position	p-Wert betroffenem Auge vs. Partnerauge
2000 µm temporal	0.24525
1500 µm temporal	0.33907
1000 µm temporal	0.71757
500 µm temporal	0.98326
Subfoveal	0.99059
500 µm nasal	0.90893
1000 µm nasal	0.80836
1500 µm nasal	0.17803
2000 µm nasal	0.35254

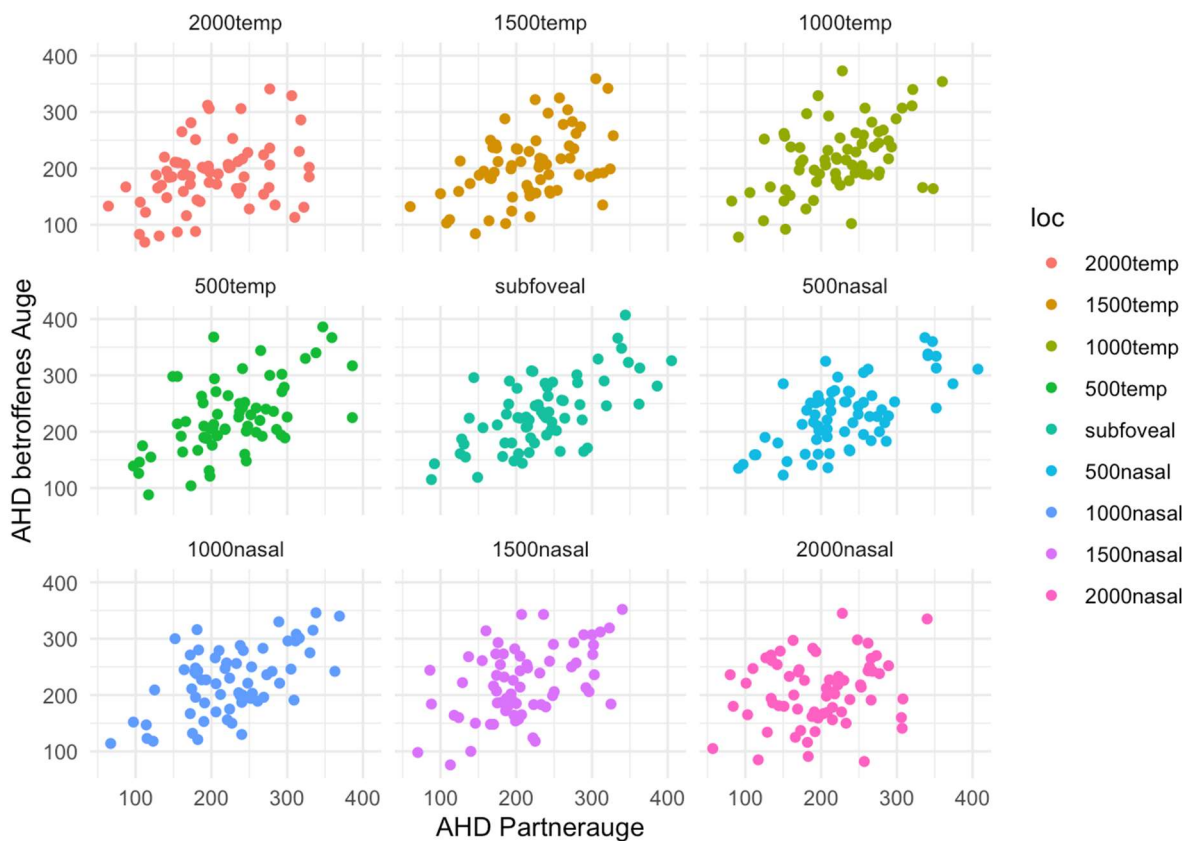


Abbildung 19: Scatterplott der choroidealen Dicke der betroffenen Augen vs. gesundem Partnerauge für jede Lokalisation

4.2.4 Die choroideale Dicke des betroffenen Patientenauges im Vergleich mit der Kontrollgruppe

Auch hier ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im t-Test.

Tabelle 13: Ergebnisse t-Test zwischen betroffenem Auge und dem MW der Kontrollaugen

Position	p-Wert betroffenes Auge vs. MW der Kontrollaugen
2000 µm temporal	0.02341
1500 µm temporal	0.34443
1000 µm temporal	0.89097
500 µm temporal	0.52539
Subfoveal	0.37174
500 µm nasal	0.59498
1000 µm nasal	0.64944
1500 µm nasal	0.95753
2000 µm nasal	0.86101

4.2.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren (cvRF)

Zudem sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob es einerseits eine Korrelation von kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem Auftreten eines RVV gibt und andererseits, ob es Korrelationen einer veränderten Aderhautdicke mit cvRF gibt, wie sie in der Literatur beschrieben wurde (siehe Kapitel 2.6.6). Zudem sollte nach neuen Korrelationen gesucht werden.

In dieser Arbeit wurden folgende kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht:

Tabelle 14: Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren (GHS)

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Definition
Arterielle Hypertonie (AHT)	Einnahme von mindestens einem Medikament zur Blutdrucksenkung Systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg in Ruhe standardisiert nach 8min & 11min Diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg in Ruhe standardisiert nach 8min & 11min
Dyslipidämie	Vorbestehende Diagnose durch Arzt LDL/HDL-Quotient von $\geq 3,5$
Diabetes mellitus (DM)	Vorbestehende Diagnose und medikamentöse Therapie durch Arzt Hba1c-Wert von $\geq 6,5\%$ Blutglucosespiegel von ≥ 126 mg/dl nach Nüchternzeit ≥ 8 h (overnight-fasting) Blutglucosespiegel von ≥ 200 mg/dl nach Nüchternzeit < 8 h
Nikotinabusus	Raucher (Raucher & Gelegenheitsraucher) Nichtraucher (Nichtraucher und Ex-Raucher)
Adipositas	Body-Mass-Index von ≥ 30 kg/m ²
Koronare Herzkrankheit (KHK)	Eigenanamnese
Z.n. Myokardinfarkt	Eigenanamnese
Z.n. Apoplex	Eigenanamnese
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	Ankle Brachial Index (ABI) $< 0,9$ Vorbestehende Diagnose durch Arzt
Familienanamnese Apoplex	Eigenanamnese

Die Hauptrisikofaktoren, die mit dem Auftreten von retinalen Venenverschlüssen vergesellschaftet sind, sind arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus. (7, 31)

4.2.5.1 Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren im Studienkollektiv

Unter den kardiovaskulären Risikofaktoren ist die arterielle Hypertonie (AHT) die Erkrankung, die sowohl in der Kontrollgruppe als auch im Patientenkollektiv am häufigsten auftrat. Von 68 Patienten litten 44 (64,7%) unter AHT (ZVV 19 (55,9%), VAV 19 (76,0%), HRVV 6 (100%)). Im Kontrollkollektiv litten 120 Personen (47,2%) unter AHT.

Bei der Dyslipidämie ist die Häufigkeit unter den Kontrollen mit 95 von 254 Personen (37,4%) deutlich höher als im Patientenkollektiv mit 3 von 68 (4,4%).

Beim Diabetes mellitus war die Verteilung unter Patienten- und Kontrollgruppe etwa gleich (5,9% (4 von 68) vs. 6,7% (17 von 254)). Die Prävalenz in der Kontrollgruppe war etwas höher.

Eine positive Nikotinanamnese lag in der Patientengruppe wesentlich häufiger vor als in der Kontrollgruppe. (42,6% (29 von 68) vs. 15,4% (39 von 254)). (ZVV 13 (38,2%), VAV 11 (44,0%), HRVV (83,3%)).

Die Adipositas war unter Patienten- und Kontrollgruppe etwa gleich verteilt (29,4% (20 von 68) vs. 27,6% (70 von 254)) mit leicht erhöhter Tendenz Richtung Patientengruppe.

Die KHK kam in der Kontrollgruppe mit 7,5% (19 von 254) häufiger vor als in der Patientengruppe (2,9%, 2 von 68).

Myokardinfarkte waren etwa gleichverteilt (Patienten: 2,9% (2 von 68), Kontrollen: 2,4% (6 von 254)).

Mindestens einen Apoplex gaben in der Anamnese in der Kontrollgruppe 2% (5 von 254) der Personen an, in der Patientengruppe war der Apoplex als Risikofaktor überhaupt nicht vertreten.

Die pAVK kam in der Kontrollgruppe mit 4,7% (12 von 254) häufiger vor als in der Patientengruppe mit 2,9% (2 von 68).

Die Familienanamnese hinsichtlich Apoplex war jedoch in der Patientengruppe etwa doppelt so häufig positiv gegenüber der Kontrollgruppe (23,5% (16 von 68) vs. 11,8% (30 von 254)), (ZVV 6 (17,6%), VAV 8 (32,0%), HRVV 2 (33,3%)).

Zudem wurden die Verschlusskrankheiten KHK, Myokardinfarkt, Apoplex und pAVK zusammengefasst und als zusätzlich als gesamtes Krankheitsbild betrachtet. Dabei wurde ein Patient mit mehreren Verschlusskrankheiten nur einmal gezählt. Hierbei lässt sich festhalten, dass in der Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe etwas weniger Personen von mindestens einer Verschlusskrankheit betroffen waren. (7,4% (5 von 68) vs. 11,8% (30 von 254)), (ZVV 4 (11,8%), VAV 1 (4,0%), HRVV 0 (0%)).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass von 68 Patienten 57 (83,8%) mindestens einen Risikofaktor hatten und von den 254 Personen aus der Kontrollgruppe hatten 198 (78,0%) mindestens einen Risikofaktor.

Tabelle 15: Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Gesamtkollektiv

n (%)	Kontrollen 254	Patienten 68	ZVV 34	VAV 25	HRVV 6
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertonie	120 (47,2%)	44 (64,7%)	19 (55,9%)	19 (76,0%)	6 (100%)
Dyslipidämie	95 (37,4%)	3 (4,4%)	2 (5,9%)	1 (4,0%)	0 (0%)
Diabetes	17 (6,7%)	4 (5,9%)	2 (5,9%)	1 (4,0%)	1 (16,7%)
Nikotinabusus	39 (15,4%)	29 (42,6%)	13 (38,2%)	11 (44,0%)	5 (83,3%)
Adipositas	70 (27,6%)	20 (29,4%)	8 (23,5%)	7 (28,0%)	5 (83,3%)
KHK	19 (7,5%)	2 (2,9%)	2 (5,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Myokardinfarkt	6 (2,4%)	2 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (4,0%)	0 (0%)
Apoplex	5 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PAVK	12 (4,7%)	2 (2,9%)	2 (5,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Familienanamnese Apoplex	30 (11,8%)	16 (23,5%)	6 (17,6%)	8 (32,0%)	2 (33,3%)
Verschlusskrankheiten zusammengefasst	30 (11,8%)	5 (7,4%)	4 (11,8%)	1 (4,0%)	0 (0%)

In der logistischen Regression wurden die Verschlusskrankheiten zusammengefasst betrachtet. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation von RVV mit arterieller Hypertonie (p-Wert = 0.018) und einer positiven Nikotinanamnese (p-Wert <0.001).

Für die anderen kardiovaskulären Risikofaktoren ergab sich im Studienkollektiv kein signifikanter Zusammenhang mit retinalen Venenverschlüssen. Auch bei der Dyslipidämie zeigt sich ein p-Wert von <0.001, der Estimate-Wert ist jedoch im negativen Bereich, da im vorliegenden Studienkollektiv die Dyslipidämie in der Kontrollgruppe wesentlich häufiger auftritt als in der Patientengruppe. Daher muss die weitere Betrachtung der Dyslipidämie in diesem Studienkollektiv verworfen werden.

Tabelle 16: p-Werte Zusammenhang cvRF mit RVV

cvRF	p-Wert
Diabetes mellitus	0.300
Dyslipidämie	< 0.001 (estimate = -2.81)
FA Apoplex	0.208
Arterielle Hypertonie	0.015
Nikotinabusus	< 0.001
Adipositas	0.918
Verschlusskrankheit	0.834

Im Folgenden wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren AHT und Nikotinabusus, die einen signifikanten Zusammenhang mit RVV haben, betrachtet und untersucht, inwiefern eine Korrelation hinsichtlich der Abweichungen der Dicke der Choroidea besteht.

4.2.5.2 Arterielle Hypertonie (AHT)

Bei 44 von 68 Patienten lag eine Arterielle Hypertonie vor. Von den 34 ZVV-Patienten hatten 19 eine AHT, ebenso wie 19 der 25 VAV-Patienten, während bei den 6 HRVV-Patienten alle von AHT betroffen waren. Laut Ponto et al. ist das Risiko für einen VAV beim Vorliegen einer AHT besonders erhöht (20), was sich in dieser Studienkohorte bestätigt.

In der Varianzanalyse ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang einer veränderten Aderhautdicke bei Patienten mit arterieller Hypertonie im Vergleich Personen ohne AHT.

Tabelle 17: Ergebnisse Varianzanalyse AHD bei Personen mit bzw. ohne AHT

Position	p-Wert
2000 µm temporal	0.999
1500 µm temporal	0.998
1000 µm temporal	0.990
500 µm temporal	0.971
Subfoveal	0.808
500 µm nasal	0.631
1000 µm nasal	0.403
1500 µm nasal	0.505
2000 µm nasal	0.442

4.2.5.3 Nikotinabusus

In der Patientengruppe gab es relativ betrachtet wesentlich mehr Raucher als in der Kontrollgruppe (42,6% vs. 15,4%) und es besteht hier ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit RVV.

In Bezug auf einer veränderte choroideale Dicke ergab sich in der Varianzanalyse an zwei Positionen ein statisch signifikanter Zusammenhang, nämlich an den Positionen 1500 µm temporal von der Subfovea mit einem p-Wert von 0,045 und an der Position 2000 µm temporal von der subfovealen Senke mit einem p-Wert von 0.002.

Tabelle 18: Ergebnisse Varianzanalyse AHD bei Personen mit bzw. ohne Nikotinabusus

Position	p-Wert
2000 µm temporal	0.002
1500 µm temporal	0.045
1000 µm temporal	0.438
500 µm temporal	0.981
Subfoveal	0.955
500 µm nasal	0.965
1000 µm nasal	0.999
1500 µm nasal	0.982
2000 µm nasal	0.997

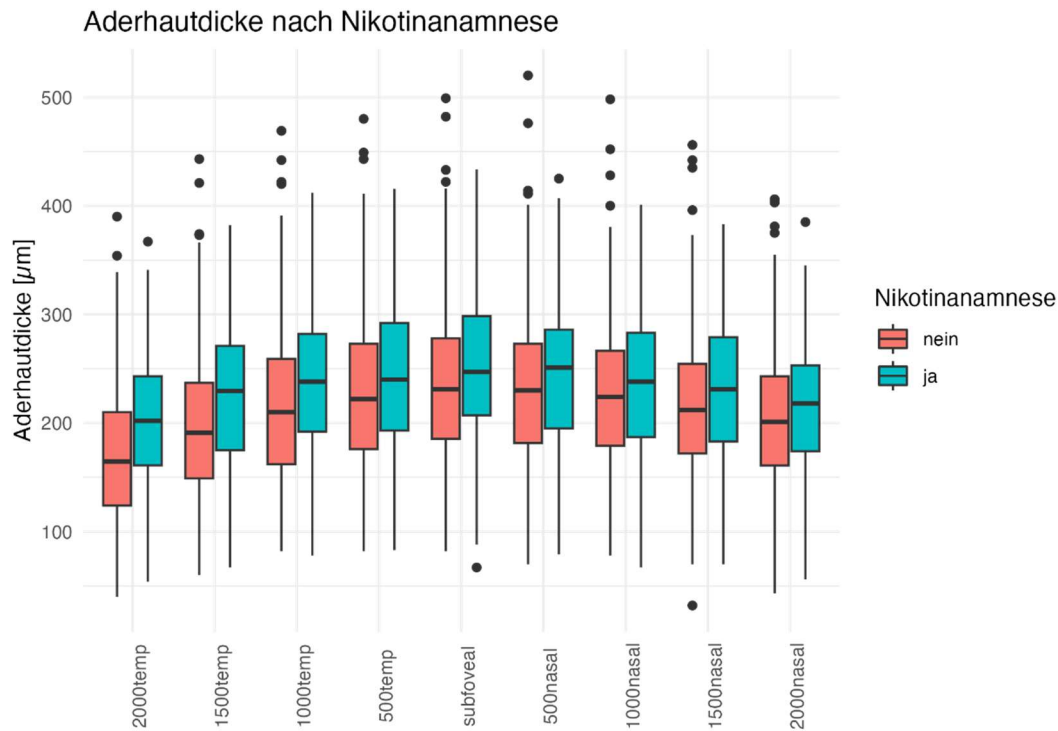


Abbildung 20: Die Aderhautdicke bei Personen mit und ohne Nikotinabusus

4.2.6 Ophthalmologische Risikofaktoren

Laut der aktuellen Studienlage sind das Glaukom und ein erhöhter intraokulärer Druck ophthalmologische Hauptrisikofaktoren für einen retinalen Venenverschluss. (42, 43, 45) Das Vorliegen eines Glaukoms wurde in der GHS anhand der Beurteilung von Papillenfotos und Perimetrie ermittelt.

In der Kontrollgruppe lag bei 9 von 254 Personen ein Glaukom vor (3,5%). Im Patientenkollektiv war dies bei 12 von 68 Personen der Fall (17,6%), (ZVV 8 (23,5%), VAV 2 (8,0%), HRVV 2 (33,3%)).

Tabelle 19: Verteilung ophthalmologischer RF im Gesamtkollektiv

	Kontrollen	Patienten	ZVV	VAV	HRVV
n (%)	254	68	34	25	6
Ophthalmolog. Risikofaktoren					
Glaukom	9 (3,5%)	12 (17,6%)	8 (23,5%)	2 (8,0%)	2 (33,3%)

Es bestätigte sich der Zusammenhang vom Vorliegen einer Glaukomerkrankung mit RVV mit einem hochsignifikanten p-Wert von 0,002 in der logistischen Regression in der vorliegenden Studienkohorte.

Eine Veränderung der choroidealen Dicke konnte jedoch bei Glaukompatienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe nicht festgestellt werden.

Tabelle 20: Ergebnisse Varianzanalyse AHD bei Personen mit bzw. ohne Glaukom

Position	p-Wert
2000 µm temporal	0.999
1500 µm temporal	0.999
1000 µm temporal	1.000
500 µm temporal	1.000
Subfoveal	1.000
500 µm nasal	1.000
1000 µm nasal	1.000
1500 µm nasal	0.999
2000 µm nasal	1.000

Eine Unterteilung in Offenwinkelglaukom, Winkelblockglaukom und Normaldruckglaukom fand in der GHS nicht statt.

5. Diskussion

5.1 Die RVO-Studie – Innovative Aspekte

Das Hauptziel der RVO-Studie bestand in der Identifizierung neuer Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Venenverschlüssen, um durch ein vertieftes Verständnis der Krankheitsentstehung die Diagnostik zu verbessern und potenzielle neue Behandlungsansätze entwickeln zu können. Zudem könnten dadurch präventive Therapiemaßnahmen für Patienten mit besonders hohem Risikoprofil verfolgt werden. Daher hatte die sorgfältige Auswahl des Patientenkollektivs für die vorhandene Fragestellung einen besonders hohen Stellenwert in der RVO-Studie.

So wurden nur Patienten mit einem kürzlich aufgetretenen retinalen Venenverschluss in die Studie eingeschlossen. Patienten mit malignen oder infektiösen Erkrankungen, sowie einer terminalen Niereninsuffizienz, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Diese Kriterien galten ebenso für die Kontrollgruppe. Diese Probanden durften als zusätzliches Kriterium aktuell unter keiner Gefäßerkrankung der Netzhaut leiden.

Die RVO-Studie hat zudem den Vorteil, dass verschiedene Subgruppen, sowohl hinsichtlich des Alters als auch der Verschlusstypen gebildet wurden, wodurch eine wissenschaftliche Vergleichbarkeit gewährleistet ist. (11)

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) weist Stärken auf im Vergleich mit anderen epidemiologischen Studien. So wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren nicht nur anhand einer Fremd- oder Eigenanamnese, sondern auch durch Untersuchungen am Patienten im Rahmen der Studie überprüft und gegebenenfalls neu diagnostiziert. Zu diesen Untersuchungen gehörte die Erstellung eines Blutzucker- und Blutdruck-Tagesprofils sowie detaillierte Untersuchungen im GHS-Studienzentrum.

Eine derart systematische Untersuchung mit besonderem Fokus auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen sind zum Zeitpunkt der Studie weltweit einzigartig. Die hohe Standardisierung der Untersuchungsabläufe gewährleistet eine hohe Objektivierbarkeit, sowie eine Wiederholbarkeit der Ergebnisse. (12)

Das beschriebene Vorgehen in der GHS und der RVO-Studie wurde gewählt, um mögliche Störgrößen zu reduzieren und durch die systematische Auswahl der Studienteilnehmer Daten zu generieren, die von hohem wissenschaftlichem Nutzen sind.

Durch die Verwendung eines prospektiven Fall-Kontroll-Studiendesigns, bei dem jedem Patienten eine Kontrollgruppe zugewiesen wurde, die nach Geburtsjahrgang und Geschlecht gematcht wurde, unterscheidet sich diese Studie von vielen bisherigen Untersuchungen zum Risikoprofil retinaler Venenverschlüsse. Die Mehrheit der bisherigen Studien basiert auf pro- oder retrospektiven Kohortenstudien, die keine entsprechende Vergleichsgruppe beinhalten. Zudem handelte es sich häufig um eine kleine Stichprobengröße oder ein unvollständiges, heterogenes Kontrollkollektiv. Auch existieren Studien, die keine Einschränkungen machen bzgl. der zurückliegenden Zeit seit dem Verschlussereignis oder in Bezug auf das Vorliegen von malignen Erkrankungen oder akuter Infektionen. (21, 33, 35, 108)

Die beschriebenen Punkte betonen den innovativen Charakter dieser Untersuchung.

5.2 Das Patientenkollektiv – Empirische Daten

5.2.1 Demographische Daten des Patientenkollektivs

Das Gesamtkollektiv der RVO-Studie weist eine annähernd gleichmäßige Verteilung der Geschlechter und ein durchschnittliches Alter von 64 Jahren auf, was mit den Daten übereinstimmt, die in bisherigen umfangreichen epidemiologischen Studien veröffentlicht wurden (1, 57). Die Vergleichbarkeit mit den demographischen Daten der aktuellen Literatur ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da die Rekrutierung der Patienten in einem durch das Studienprotokoll festgelegten Rahmen erfolgte. Sowohl das Alter der Patienten als auch der Verschlusstyp sind von diesen Einschränkungen betroffen.

In die vorliegende Arbeit wurden 68 Personen eingeschlossen, deren durchschnittliches Alter bei 60 Jahren liegt und deren Geschlechterverhältnis mit 50% Frauen und 50% Männern ausgewogen ist.

Somit liegt trotz der erwähnten Limitationen sowohl das Durchschnittsalter der RVO-Studie mit 64 Jahren als auch das Durchschnittsalter der in dieser Arbeit untersuchten Personen von 60 Jahren in dem in der Literatur beschriebenen Erkrankungsgipfel von retinalen Venenverschlüssen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. (1, 57, 109)

Aufgrund der strengen Einschlusskriterien durch das Studienprotokoll ist die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Verschlusstypen jedoch so stark begrenzt, dass

es nicht möglich ist, die in der Literatur beschriebenen Prävalenzen widerzuspiegeln. In der Gesamtbevölkerung treten Venenastverschlüsse bis zu viermal häufiger auf als Zentralvenenverschlüsse (1, 30, 110), während aufgrund des Protokolls in der RVO-Studie 50% der Patienten einen Zentralvenenverschluss aufweisen. Allerdings stellen auch in der RVO-Studie die HRVV die kleinste Entität dar, was sich mit den Aussagen zur Epidemiologie in der Literatur deckt. (20, 111)

Bei der Geschlechterverteilung zeigt sich eine Altersabhängigkeit hinsichtlich der Geschlechterverteilung, mit einer Verschiebung hin zum männlichen Geschlecht in der jüngeren Patientengruppe. Im Gesamtkollektiv der RVO-Studie gleicht sich dieser Effekt jedoch aus und es ist eine gleiche Verteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten festzustellen. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen der meisten bisher veröffentlichten umfangreichen epidemiologischen Studien zu RVV überein. (20, 57, 112)

5.2.2 Kardiovaskuläres Risikoprofil der Patienten mit retinalem Venenverschluss

In der vorliegenden Studie wurden in erster Linie die kardiovaskulären Risikofaktoren betrachtet. Aus der Literatur ist bekannt, dass ein signifikanter Zusammenhang von vererbten hämostaseologischen Erkrankungen, insbesondere Faktor-V-Leiden-Mutation, Hyperhomocysteinämie und erhöhten APLA mit retinalen Venenverschlüssen vorliegt (29). Jedoch gilt dieser Zusammenhang insbesondere für jüngere Betroffene (20), weshalb in dieser Arbeit auf eine Untersuchung der hämostaseologischen RF verzichtet wurde. Zudem lagen nicht alle relevanten in der Literatur beschriebenen hämostaseologischen Laborwerte für die Kontrollgruppe vor. Es ist bekannt, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren das Risiko an einem RVV zu erkranken erhöht (113, 114), was durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden konnte.

So stellt besonders die arterielle Hypertonie (AHT) einen Hauptrisikofaktor für einen RVV dar (2, 6, 7, 27), was sich mit den Ergebnissen dieser Dissertation deckt. In der Kontrollgruppe betrug die Prävalenz von AHT 47,2%, in der Gruppe der RVV-Patienten jedoch 64,7%.

Genauso bestätigte sich in der vorliegenden Untersuchung der Zusammenhang von Nikotinabusus mit dem Auftreten von RVV, was mit den Beschreibungen aus der Literatur korreliert (7, 29).

Der Zusammenhang von AHT und Nikotinabusus mit retinalen Venenverschlüssen kann bei p-Werten von 0.015 bzw. <0.001 in der logistischen Regression als signifikant angesehen werden.

Da der retinale Venenverschluss als ein manifestiertes Symptom der systemischen Artherosklerose angesehen werden kann (30, 31), wurden in dieser Studie die Verschlusskrankheiten (pAVK, KHK, Apoplex) zusammengefasst. Dieses Vorgehen findet sich ebenso in anderen Studien zu retinalen Venenverschlüssen. (115, 116)

Laut der Literatur besteht ein Zusammenhang zwischen diesen RF mit RVV (2, 6, 117), was sich in dieser Arbeit jedoch nicht bestätigt.

Die beschriebene Korrelation von Diabetes mellitus und Adipositas (2, 6, 7) mit dem Auftreten von RVV bestätigte sich ebenfalls nicht.

Dyslipidämie gilt in der Literatur als RF für das Auftreten von RVV (5-7, 28, 29). In dieser Arbeit musste dieser cvRF jedoch aus der weiteren Betrachtung herausgenommen werden, da er untypischerweise in der Kontrollgruppe wesentlich häufiger auftrat als in der Patientengruppe. Dies kann mit der eher geringen Probandenzahl von 68 zusammenhängen. Da in dieser Untersuchung somit die Statistik mit einem p-Wert von $<0,001$ und einem negativen estimate-Wert einhergeht und somit einen schützenden Effekt in Bezug auf RVV suggeriert, was eindeutig dem Forschungsstand widerspricht, muss diese Aussage verworfen werden.

5.2.3 Ophthalmologisches Risikoprofil der Patienten mit retinalem Venenverschluss

Das Glaukom und ein erhöhter intraokulärer Druck sind laut dem aktuellen Forschungsstand die ophthalmologischen Hauptrisikofaktoren für einen retinalen Venenverschluss (42, 43, 45). Auch im Studienkollektiv dieser Arbeit bestätigt sich der Zusammenhang eines Glaukoms mit RVV mit einem hochsignifikanten p-Wert von 0,002 in der logistischen Regression. In der Kontrollgruppe lag die Prävalenz des Glaukoms bei 3,5% gegenüber einer Prävalenz von 17,6% im Patientenkollektiv.

5.3 Diskussion der Optischen Kohärenztomografie (OCT) zur Diagnostik und Screeninginstrument von ophthalmologischen und systemischen Erkrankungen

Seit ihrer Einführung im Jahr 1996 wird die OCT sowohl zur nicht-invasiven Diagnose ophthalmologischer Erkrankungen als auch zunehmend als prognostisches Instrument für die Einschätzung von Therapieerfolgen eingesetzt. Da die Aderhaut in der OCT gut darstellbar ist und in zahlreiche pathologische Vorgänge sowohl von ophthalmologischen als auch systemischen Erkrankungen des Gefäßsystems eingebunden ist, gibt es zahlreiche Studien zu den Zusammenhängen der gut messbaren Aderhautdicke mit verschiedenen Krankheitsbildern. (118)

Die subfoveale Aderhautdicke ist grundsätzlich von vielen Faktoren abhängig, wie zum Beispiel dem Alter, dem Geschlecht, der Linsendicke, der axialen Länge des Auges (Myopie) oder der Tiefe bzw. Länge der anterioren Kammer (74, 91, 119).

Dennoch zeigen sich bei verschiedenen Krankheitsbildern signifikante Abweichungen vom Mittelwert bei gesunden Augen, wie in den folgenden Kapiteln ausgeführt werden soll.

In einer Metaanalyse konnten Siedlecki et al. eine Vielzahl einfacher und komplexer Biomarker zur effektiven individualisierten Bewertung der Behandlung und Prognose bei retinalen Venenverschlüssen zeigen. Dabei ist eine Verlagerung von invasiven zu nichtinvasiven Biomarkern zu beobachten, was der OCT-Untersuchung in Zukunft eine weiter zunehmende Relevanz einräumt. (120)

5.4 Die Aderhautdicke bei Patienten mit retinalem Venenverschluss

In dieser Arbeit konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede der Aderhautdicke zwischen betroffenem Auge und gesunden Auge bzw. dem Mittelwert der Kontrollaugen nachgewiesen werden. Ein möglicher Grund ist, dass die Aderhautdicke einer hohen Variabilität unterliegen kann. Hierbei spielen zahlreiche physiologische Faktoren, wie z.B. der Blutdruck, der intraokuläre Druck oder tageszeitliche Schwankungen, eine Rolle. (9, 83, 121). Da die Choroidea in den Pathomechanismus bei der Entstehung von RVV involviert ist und eine Normalisierung der choroidealen

Dicke nach retinalem Venenverschluss mit einer Visusverbesserung einhergeht, lohnen sich hier weitere Untersuchungen (82, 83). Betzler et al. stellen in ihrer Publikation den choroidealen Vaskularitätsindex (CVI) als quantitativen Parameter für die Bewertung der Aderhautgefäße anhand OCT-Aufnahmen vor. (122)

Der CVI beschreibt das Verhältnis zwischen der vaskulären (gefäßreichen) und stromalen (geweblichen) Komponente der Aderhaut. Dieses Maß wird genutzt, um strukturelle Veränderungen der choroidalen Gefäße zu quantifizieren und ermöglicht eine genauere Bewertung des vaskulären Status der Choroidea im Vergleich zu herkömmlichen Messgrößen wie der Aderhautdicke. Die Autoren heben dabei hervor, dass der CVI eine geringere Variabilität hat und dass physiologische Faktoren im Vergleich zur Aderhautdicke einen geringeren Einfluss haben.

Zudem wird auch das Potenzial des CVI für verschiedene klinische Anwendungen hervorgehoben, darunter die Krankheitsprognose und die Überwachung des Krankheitsverlaufs bei Augen- und Systemerkrankungen. Im Rahmen der Publikation erörtern die Autoren die Entwicklung automatisierter Algorithmen zur Berechnung der CVI aus OCT-Bildern, was ihre Integration in die klinische Praxis erleichtern könnte.

Eine detaillierte Untersuchung des CVI in Bezug auf retinale Venenverschlüsse und kardiovaskuläre Risikofaktoren könnte also vielversprechend sein. (122-124)

5.5 Die Aderhautdicke in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit es Hinweise auf einen Zusammenhang der choroidalen Dicke mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen gibt, da die aktuelle Studienlage eine Korrelation vermuten lässt.

Dabei konzentrierten wir uns auf die kardiovaskulären Risikofaktoren, bei denen in dieser Untersuchung eine statistisch signifikante Korrelation zu RVV gefunden wurde, und zwar Arterielle Hypertonie und Nikotinabusus.

Die Literatur weist auf eine reduzierte Aderhautdicke bei Patienten mit erhöhtem systolischem Blutdruck hin, während ein erhöhter diastolischer Blutdruck keinen Einfluss darauf zu haben scheint (8, 88, 89). Der Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und der mittels OCT gemessenen Aderhautdicke ist derzeit noch unzureichend erforscht, wie Papatthanasiou et al. in ihrer Metaanalyse herausstellen (125), dennoch gibt es Erklärungsansätze. Gefäßspasmen in den Arteriolen, bedingt

durch Sklerose und erhöhten intravasalen Druck, könnten zu einer reduzierten Aderhautdicke führen. (88) Yeung et al. zeigten in einem Review, dass akute Hypertonie mit einer erhöhten Aderhautdicke assoziiert ist. Chronische Hypertonie führte in einigen Studien ebenfalls zu einer Zunahme, jedoch auch zu gegenteiligen Ergebnissen. Bei der akuten Zunahme der SFCD könnte es sich um einen Kompensationsmechanismus aufgrund der Ischämie handeln. (92)

In dieser Arbeit wurde kein statistisch relevanter Einfluss von AHT auf die Aderhautdicke gefunden werden. Dabei wurde sowohl die Patienten-, als auch die Kontrollgruppe betrachtet. Der Grund für die insgesamt recht inhomogenen Ergebnisse könnte auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein. Beispielsweise können Unterschiede in den Studienpopulationen, wie Alter, Dauer und Schwere der Hypertonie oder Begleiterkrankungen die Ergebnisse beeinflussen. (126-128)

Auch variierende Bildgebungstechniken, wie EDI-OCT oder SS-OCT, können zu Messabweichungen führen. Zudem unterliegt die Aderhautdicke physiologischen Schwankungen, etwa durch tageszeitliche Veränderungen, Hydratationsstatus oder den Augeninnendruck. (129) Schließlich kann auch eine geringe Stichprobengröße die statistische Aussagekraft einschränken.

Im Gegensatz zu den zuvor zitierten Studien, in denen in der Regel nur die subfoveale Aderhautdicke in die Untersuchung einbezogen wurde, wurde in der hier vorliegenden Arbeit die gesamte Choroidea mit neun verschiedenen Messpunkten betrachtet. Dies vermittelt ein umfassenderes Bild des Einflusses der untersuchten RF auf die Aderhaut als bisher erforscht. Diese Herangehensweise bietet mehrere Vorteile: Die Aderhautdicke variiert erheblich in unterschiedlichen Bereichen des Auges. Studien haben gezeigt, dass die Aderhaut nicht gleichmäßig dick ist, sondern Unterschiede in den Quadranten und den Abständen zur Fovea aufweist. Durch Messungen an mehreren Punkten können regionale Unterschiede erfasst und ein detaillierteres Bild der Aderhautveränderungen gewonnen werden. (91, 130)

Während einige Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen Hypertonie und reduzierter Aderhautdicke gefunden haben, ist diese Beziehung komplex und abhängig von den gemessenen Regionen. Waghmare et al. zeigten beispielsweise, dass hypertensive Patienten an mehreren Stellen der Aderhaut eine signifikant geringere Dicke aufwiesen, nicht nur subfoveal. Mit Messungen an verschiedenen Punkten kann der Einfluss der Hypertonie auf die gesamte Aderhaut besser bewertet werden. (131)

Da in den meisten früheren Studien nur die subfoveale Aderhautdicke untersucht wurde, sind regionale Unterschiede und die differenzierten Auswirkungen z.B. des Bluthochdrucks, aber auch anderer kardiovaskulärer RF, auf verschiedene Teile der Aderhaut möglicherweise nicht berücksichtigt worden.

Wenn man das Alter als eigenständigen Risikofaktor für einen RVV betrachtet (20), gilt zu beachten, dass das Alter stark mit dem Vorhandensein von kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist. Eine reduzierte Aderhautdicke mit zunehmendem Alter, wie es in der Literatur beschrieben ist, bestätigte sich auch in dieser Arbeit. Ein Grund könnte laut Schuster et al. eine Verarmung bzw. Ausdünnung des choriokapillären Netzwerks im Alter sein (8, 91).

Hyperlipidämie führt laut einigen Studien zu einer verdickten Aderhaut (74, 92), in der hier vorliegenden Arbeit wurde dieser RF jedoch aus den bereits beschriebenen Gründen aus der Untersuchung ausgeschlossen, wie in Kapitel 5.2.2 auf Seite 64 nachzulesen.

In Bezug auf Tabakkonsum gibt es in der Literatur umstrittene Aussagen hinsichtlich der Assoziation des Rauchens mit der Aderhautdicke. Dennoch ist klar, dass Nikotinabusus zahlreiche vaskuläre Auswirkungen hat, welche sich auch in der Aderhaut bemerkbar machen sollten. Gokmen et al. haben in einer aktuellen Studie gezeigt, dass bei Rauchern die Aderhautdicke erhöht ist, wenn auch nicht signifikant. Einen signifikanten Zusammenhang gab es hinsichtlich des kumulativen Effektes des Rauchens (gemessen in Pack Years), der jedoch negativ mit der Aderhautdicke korrelierte. (93)

In dieser Arbeit zeigte sich bei Studienteilnehmern mit einer positiven Nikotinanamnese in Bezug auf die subfoveale Dicke der Aderhaut keine statistisch relevante Veränderung. Jedoch ist an den beiden am temporal gelegensten Stellen, nämlich 1500 μm und 2000 μm temporal der Subfovea, eine statistisch signifikante Veränderung festzustellen. Hier ist die Aderhautdicke bei Rauchern erhöht.

Die Aderhaut ist nicht gleichmäßig dick und verschiedene Regionen können unterschiedlich auf systemische Faktoren wie das Rauchen reagieren, wie Funatsu et al. in ihrer Arbeit zeigen konnten, in der die periphere choroideale Dicke untersucht wurde. (132) Insbesondere die Aderhaut im Schläfenbereich kann aufgrund ihrer Gefäßarchitektur und der Nähe zu größeren Aderhautgefäßen (Haller-Gefäße) anfälliger für die Auswirkungen des Rauchens sein. Diese regionale Variabilität kann

erklären, warum die Verdickung speziell an der am weitesten temporalen Stelle beobachtet wird.

Dieser Zusammenhang zeigt deutlich, dass eine umfassende Vermessung der Choroidea an mehreren Punkten andere Ergebnisse hervorbringen kann als die Konzentration auf die SFCD, wie bereits weiter oben erwähnt.

Da die Ergebnisse der aktuellen Forschungslage zu dem Einfluss von kardiovaskulären RF auf die Aderhaut differieren, sind weitere Studien zu diesem Zusammenhang ratsam. Dabei ist es sinnvoll die Untersuchungen nicht auf die SFCD zu beschränken, sondern die AHD ebenfalls weiter nasal und temporal zu untersuchen. Die bisher vorhandenen Daten lassen den Schluss zu, dass eine veränderte choroideale Dicke als Marker für vaskuläre Endorganschäden fungieren kann (8). Besonders kardiovaskuläre Erkrankungen scheinen sich auf die Dicke der Aderhaut auszuwirken, so dass es sich lohnt, weiter nach Biomarkern im OCT zu suchen, die als prognostischer Test oder nicht-invasives Screeninginstrument dienen könnten, um frühzeitig Pathologien zu erkennen, wie beispielsweise der choroideale Vaskularitätsindex. (92, 125)

5.6 Die Aderhautdicke in Bezug auf ophthalmologische Risikofaktoren

In der Mehrheit der Studien mit Patienten verschiedener Ethnien konnte kein Einfluss eines Offenwinkelglaukoms auf die choroideale Dicke gefunden werden (94-97). Einzig in einer Studie von Cennamo et al., bei der die subfoveale choroideale Dicke bei 16 Augen mit Offenwinkelglaukom und 21 gesunden Augen gemessen wurde, konnte eine größere SFCD bei den Patientenaugen im Vergleich mit den Kontrollen gezeigt werden. Als Ursache dafür nannten die Autoren einen erhöhten Gefäßdurchmesser bei Patienten mit Offenwinkelglaukom (98).

Beim Winkelblockglaukom zeigte die Mehrheit der durchgeführten Studien jedoch eine erhöhte SFCD im Vergleich mit gesunden Augen (97, 99, 100). Als Erklärung wurde einerseits die Volumenerhöhung des extravasalen Raums der Choroidea genannt (99) und andererseits, dass Augen mit größerer Aderhautdicke evtl. eine flachere Vorderkammer und eine weiter anterior gelegene Linse haben, was die Neigung zu einem Anstieg des IOD verursachen könnte (100).

Eine chinesische Studie von Wang et al. konnte keine Assoziation der choroidealen Dicke mit einem Winkelblockglaukom aufzeigen (94).

Beim Normaldruckglaukom konnte mehrheitlich kein signifikanter Unterschied der choroidealen Dicke im Vergleich zu gesunden Kontrollaugen festgestellt werden (101, 102). Park et al. zeigten jedoch in einer Studie eine signifikant reduzierte peripapilläre Aderhautdicke bei Patienten mit Normaldruckglaukom (103).

In der GHS wurde nicht zwischen den verschiedenen Glaukom-Entitäten unterschieden. Es zeigte sich keine signifikante Veränderung der choroidealen Dicke bei Glaukompatienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe.

Wie bereits in Kapitel 5.4 auf Seite 66 erwähnt, könnte auch in Bezug auf ophthalmologische Risikofaktoren die Untersuchung des choroidealen Vaskularitätsindex (CVI) aufgrund der höheren Robustheit im Vergleich zur Aderhautdicke, neue Erkenntnisse in zukünftigen Studien liefern. (122)

5.7 Limitationen

Von den 92 in die RVO-Studie eingeschlossenen Teilnehmern konnten aufgrund fehlender OCTs bzw. aufgrund mangelhafter Qualität nicht auswertbarer OCTs nur 68 Patienten in diese Untersuchung einbezogen werden. Im Vergleich mit anderen Studien zu der Thematik handelt es sich um eine kleinere Kohorte. Eine kleine Fallzahl schwächt die Aussagekraft der statistischen Tests. Auch können bei größeren Kohorten Effekte besser nachgewiesen werden.

Die Altersrange der Patientengruppe betrug 22 bis 88 Jahre, die Altersrange der Kontrollgruppe 40 bis 80 Jahre. Es kam daher im unteren und im oberen Altersspektrum zu Abweichungen.

Die Bildqualität war heterogen, dabei war die durchschnittliche Bildqualität bei der Kontrollgruppe höher als bei der Patientengruppe. (Durchschnittliche Bildqualität Patientengruppe 2,4; Kontrollgruppe 2,1) Dies liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit darin begründet, dass bei der Kontrollgruppe das Auge mit der besseren Qualität ausgewertet wurde und bei gleicher Qualität der Mittelwert gebildet wurde.

Wie alle retinalen bildgebenden Techniken weist auch die OCT Schwächen auf. Optische Störungen wie Hornhaut- oder Glaskörpertrübungen sowie

Benetzungsstörungen können zu Artefakten sowie einer geminderten Qualität bei den Aufnahmen führen. (81)

In der RVO-Studie wurde nicht zwischen den unterschiedlichen Glaukomerkrankungen unterschieden. In der vorliegenden Literatur kann man jedoch davon ausgehen, dass das Winkelblockglaukom eher mit einer erhöhten SFCD einhergeht als andere Glaukomentitäten. Eine Unterscheidung wäre in dieser Studie mit insgesamt 21 Glaukompatienten (12 in der Patientengruppe und 9 in der Kontrollgruppe) statistisch nicht sinnvoll gewesen.

5.8 Ausblick

Retinale Venenschlüsse beruhen auf einer multifaktoriellen Genese, welche beim Verständnis der Erkrankung hinsichtlich Diagnostik, Therapie aber auch Prävention berücksichtigt werden muss. Da nach einem RVV die Sehbeeinträchtigung trotz zahlreicher Therapieoptionen oft bestehen bleibt, liegt ein wichtiger Ansatz in der Prävention von RVV. (48)

Die Aderhaut dient der Blutversorgung der Retina. Da der retinale Venenverschluss als ein manifestiertes Symptom der systemischen Atherosklerose bezeichnet werden kann, muss das Gefäßsystem, besonders am Auge, in die Untersuchung von RVV umfassend mit einbezogen werden. (7, 31) Dabei liegt ein besonderer Fokus auf kardiovaskulären, hämostaseologischen und ophthalmologischen Risikofaktoren.

Die Optische Kohärenztomographie dient als nicht invasives, gut verfügbares Untersuchungsinstrument der Choroidea. In der vorliegenden Untersuchung hat sich gezeigt, dass es lohnenswert ist, die komplette Choroidea mit mehreren Messpunkten zu betrachten, da manche Veränderungen erst in den Randbereichen, also weiter temporal oder nasal, auftreten können. Es scheint daher sinnvoll nach weiteren Biomarkern in der OCT in Bezug auf ophthalmologische und kardiovaskuläre Erkrankungen zu suchen (120, 125), im besten Fall in Studien mit einer höheren Fallzahl. Zukünftige Studien könnten zudem den Effekt der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen auf bestimmte Parameter der Choroidea untersuchen. (92)

6. Zusammenfassung

Nach der diabetischen Retinopathie ist der retinale Venenverschluss weltweit die häufigste Gefäßerkrankung der Retina und eine der Hauptursachen für Sehbeeinträchtigungen bis hin zum vollständigen Visusverlust. Am häufigsten sind ältere Patienten betroffen mit einem Erkrankungsgipfel zwischen 60 und 70 Jahren. Diese Patientengruppe bringt häufig einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren mit. Die aktuelle Studienlage geht davon aus, dass der RVV nicht als isolierte Erkrankung des Auges betrachtet werden kann, sondern es sich um ein manifestiertes Symptom einer systemischen Atherosklerose handelt. Daher ist eine umfassende Betrachtung besonders der kardiovaskulären, aber auch hämostaseologischen und ophthalmologischen Risikofaktoren notwendig, um das Krankheitsbild vollständig zu verstehen, zu behandeln und im besten Fall präventiv aktiv werden zu können bei Personen mit hohem Risikoprofil.

In der Vergangenheit wurde bereits in Studien auf mögliche Zusammenhänge zwischen der Aderhautdicke mit retinalen Venenverschlüssen sowie mit den typischen Risikofaktoren für RVV hingewiesen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nach einem Zusammenhang einer veränderten choroidealen Dicke bei RVV-Patienten im Vergleich mit dem gesunden Partnerauge und den Augen von Kontrollpersonen ohne RVV zu suchen. Darüber hinaus wurde die Aderhautdicke in Hinblick auf kardiovaskuläre und ophthalmologische Risikofaktoren analysiert, um mögliche Korrelationen zwischen diesen Faktoren und Veränderungen in der Choroidea zu untersuchen.

Ein besonderer Schwerpunkt dieser Studie lag in der umfassenden Vermessung der Aderhaut an neun klar definierten Stellen mittels SD-OCT-Aufnahmen, im Gegensatz zu vorherigen Arbeiten, die sich hauptsächlich auf die subfoveale Dicke konzentrierten. Die OCT ist eine nicht invasive, gut verfügbare Untersuchung, die bei Personen mit hohem Risikoprofil als Screeninginstrument eingesetzt werden könnte, sofern sich eine klare Korrelation mit eindeutigen Biomarkern finden lässt. In der vorliegenden Arbeit wurde insbesondere die Dicke der Aderhaut als ein Biomarker in der OCT untersucht.

Zwischen März 2013 und Oktober 2017 wurden 92 Patienten mit einem neu aufgetretenen RVV in eine monozentrische Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen. Von dieser Studienkohorte wurden 68 RVV-Patienten in diese Arbeit eingeschlossen, von

denen OCT-Aufnahmen in ausreichend guter Qualität vorlagen. Dazu wurden Kontrollpersonen eingeschlossen, gematcht nach Alter und Geschlecht im Matchingverhältnis 1:4. Zu einer Patientin konnten aufgrund des hohen Alters nur 2 Kontrollpersonen eingeschlossen werden, also insgesamt 254 Personen.

Durch eine Untersuchung im Studienzentrum der populationsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie ließ sich eine systematische und ausführliche Erfassung verschiedenster Parameter, insbesondere der Herz-Kreislauf-Parameter durchführen. Eine derartig systematische Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit RVV ist zum Zeitpunkt dieser Arbeit einzigartig.

Die Ergebnisse zeigten, dass es in der hier untersuchten Studienkohorte keine signifikanten Korrelationen zwischen der Aderhautdicke und retinalen Venenverschlüssen gab.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang von Arterieller Hypertonie, Nikotinabusus und einer Glaukomerkrankung mit RVV bestätigten sich in der vorliegenden Arbeit.

Da sich vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen auf die choroidale Dicke auswirken, wurde dieser Zusammenhang in zahlreichen Studien untersucht. Die Ergebnisse differieren jedoch stark.

In der vorliegenden Arbeit konnte keine statistisch signifikante Veränderung der Aderhautdicke bei den RF Arterielle Hypertonie und dem Glaukom festgestellt werden. Allerdings ließ sich bei Personen mit Nikotinabusus eine erhöhte choroideale Dicke an zwei Messpunkten im am weitesten temporal gelegenen Bereich der Aderhaut nachweisen. Diese Veränderung wäre nicht aufgefallen, wenn nur die subfoveale Aderhautdicke vermessen worden wäre sowie es bisher in den meisten Vorstudien gehandhabt wurde.

Daher erscheinen weitere Studien zu dem Thema sinnvoll, die die Choroidea umfassend vermessen und die Einflüsse von kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Aderhaut untersuchen. Zudem ist es sinnvoll nach weiteren Biomarkern in der SD-OCT zu suchen, die in Zusammenhang mit RVV und cvRF stehen. Auch der Effekt von Behandlungen der cvRF auf die Aderhaut könnte im Fokus weiterer Studien stehen.

7. Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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.
3. Grehn F. *Augenheilkunde*: Springer; 2012.
4. Feltgen N, Pielen A, Hansen L, Bertram B, Agostini H, Jaissle G, et al. Intravitreale Medikamenteneingabe bei retinalem Venenverschluss—pathophysiologische Mechanismen und angewandte Substanzen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2010;227(09):681-93.
5. Kida T. Mystery of Retinal Vein Occlusion: Vasoactivity of the Vein and Possible Involvement of Endothelin-1. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4816527.
6. 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.
7. 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.
8. Schuster AK, Leuschner A, Feretos C, Blumenstein P, Troebs SO, Schwuchow S, et al. Choroidal thickness is associated with cardiovascular risk factors and cardiac health: the Gutenberg Health Study. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(2):172-82.
9. Okamoto M, Yamashita M, Sakamoto T, Ogata N. CHOROIDAL BLOOD FLOW AND THICKNESS AS PREDICTORS FOR RESPONSE TO ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY IN MACULAR EDEMA SECONDARY TO BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina*. 2018;38(3):550-8.
10. Hohn R, Kottler U, Peto T, Blettner M, Munzel T, Blankenberg S, et al. The ophthalmic branch of the Gutenberg Health Study: study design, cohort profile and self-reported diseases. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120476.
11. 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]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2013;110(3):210-7.
12. Wild P, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi K, Lackner K, et al. Die Gutenberg Gesundheitsstudie. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2012;55(6-7):824-30.
13. Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in central retinal vein occlusion. *Retina*. 2015;35(1):29-42.
14. Parodi MB, Bandello F. Branch retinal vein occlusion: classification and treatment. *Ophthalmologica*. 2009;223(5):298-305.
15. Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(9):1600-9.
16. Feltgen N, Pielen A. Retinaler Venenverschluss. *Der Ophthalmologe*. 2015;112(8):695-706.
17. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1113-23.e15.

18. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1990;110(2):118-23.
19. Khayat M, Williams M, Lois N. Ischemic retinal vein occlusion: characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(6):816-50.
20. 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.
21. 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.
22. Seitz R. *Die Netzhautgefäße* 1962.
23. Dithmar S, Holz FG. Retinale Gefäßerkrankungen. *Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde: • Fluoreszein-Angiographie• Indozyaningrün-Angiographie• Fundus-Autofluoreszenz.* 2008:133-57.
24. Lang GE, Freissler K. [Clinical and fluorescein angiography findings in patients with retinal vein occlusion. A unicenter study of 211 patients]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1992;201(4):234-9.
25. Garcia-Horton A, Al-Ani F, Lazo-Langner A. Retinal vein thrombosis: The Internist's role in the etiologic and therapeutic management. *Thromb Res.* 2016;148:118-24.
26. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2015;49:67-81.
27. Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2013;120(2):362-70.
28. 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.
29. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol.* 2014;2014:724780.
30. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med.* 2010;363(22):2135-44.
31. 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.
32. Bucciarelli P, Passamonti SM, Gianniello F, Artoni A, Martinelli I. Thrombophilic and cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med.* 2017;44:44-8.
33. 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]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.* 2017;114(12):1149-54.
34. Greiner K, Hafner G, Dick B, Peetz D, Prellwitz W, Pfeiffer N. Retinal vascular occlusion and deficiencies in the protein C pathway. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(1):69-74.
35. 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.
36. Incorvaia C, Lamberti G, Parmeggiani F, Ferraresi P, Calzolari E, Bernardi F, et al. Idiopathic central retinal vein occlusion in a thrombophilic patient with the

- heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(2):247-8.
37. Russo PD, Damante G, Pasca S, Turello M, Barillari G. Thrombophilic mutations as risk factor for retinal vein occlusion: a case-control study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21(4):373-7.
 38. Li D, Zhou M, Peng X, Sun H. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: an updated meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:147.
 39. Zhu W, Wu Y, Xu M, Wang JY, Meng YF, Gu Z, et al. Antiphospholipid antibody and risk of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;10(4):e0122814.
 40. Ahluwalia J, Rao S, Varma S, Gupta A, Bose S, Masih J, et al. Thrombophilic risk factors are uncommon in young patients with retinal vein occlusion. *Retina.* 2015;35(4):715-9.
 41. Napal Lecumberri JJ, Sedano Balbas C, Canal Villanueva J, Hernandez Hernandez JL. Thrombophilia and vascular risk factors in retinal vein occlusion. *Rev Clin Esp (Barc).* 2013;213(5):229-34.
 42. Yin X, Li J, Zhang B, Lu P. Association of glaucoma with risk of retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(7):652-9.
 43. MacDonald D. The ABCs of RVO: a review of retinal venous occlusion. *Clin Exp Optom.* 2014;97(4):311-23.
 44. Blumenstein P. Verteilung der makulären choroidealen Dicke und Assoziationen zu okulären Parametern in einer deutschen Kohorte - die Gutenberg-Gesundheitsstudie [Dissertation]2018.
 45. David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica.* 1988;197(2):69-74.
 46. Katsi V, Marketou M, Vlachopoulos C, Tousoulis D, Souretis G, Papageorgiou N, et al. Impact of arterial hypertension on the eye. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(6):581-90.
 47. Pascual-Camps I, Hernandez-Martinez P, Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R. Systematic study of retinal vein occlusion in young patients. Case report and review of the literature. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016;91(3):130-3.
 48. Mirshahi A, Feltgen N, Hansen LL, Hattenbach LO. Retinal vascular occlusions: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(26):474-9.
 49. Kirkegaard K, Heegaard S, Hvas AM. No evidence for thrombophilia in patients with retinal venous occlusion: a systematic GRADE-based review. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(1):12-9.
 50. Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2015;35(5):1016-27.
 51. Jousen AM. *Retinale Gefäßerkrankungen*: Springer; 2012.
 52. Salz DA, Witkin AJ. Imaging in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015;22(2):145-50.
 53. Gass JDM, Sever RJ, Sparks D, Goren J. A Combined Technique of Fluorescein Funduscopy and Angiography of the Eye. *Archives of Ophthalmology.* 1967;78(4):455-61.
 54. Dithmar S, Holz FG. *Fluorescence angiography in ophthalmology*: Springer Science & Business Media; 2008.
 55. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and

- permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(12):1644-50.
56. Brown DM, Wykoff CC, Wong TP, Mariani AF, Croft DE, Schuetzle KL. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina.* 2014;34(9):1728-35.
57. Feltgen N, Pielen A. [Retinal vein occlusion : Epidemiology, classification and clinical findings]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.* 2015;112(7):607-18; quiz 19-20.
58. Hansen LL. [Treatment possibilities of central retinal vein occlusion]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.* 1994;91(1):131-45.
59. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240(9):782-3.
60. Stahl A, Agostini H, Hansen LL, Feltgen N. Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(10):1429-36.
61. McAllister IL, Vijayasekaran S, Chen SD, Yu DY. Effect of triamcinolone acetonide on vascular endothelial growth factor and occludin levels in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):838-46, 46.e1-2.
62. Jeanneteau F, Garabedian MJ, Chao MV. Activation of Trk neurotrophin receptors by glucocorticoids provides a neuroprotective effect. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(12):4862-7.
63. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(2):247-8.
64. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(9):1101-14.
65. Chu YK, Chung EJ, Kwon OW, Lee JH, Koh HJ. Objective evaluation of cataract progression associated with a high dose intravitreal triamcinolone injection. *Eye (Lond).* 2008;22(7):895-9.
66. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(9):1115-28.
67. CVOS-Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(115):486-91.
68. CVOS-Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(4):486-91.
69. 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.
70. Paulsen F WJ. Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen - Kopf, Hals und Neuroanatomie, 23. Auflage: Urban & Fischer; 2010.
71. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(2):144-68.

72. Welsch U DT. Lehrbuch Histologie, 3. Auflage: Elsevier, Urban & Fischer; 2010.
73. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L, et al. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res.* 1995;35(1):37-50.
74. Tan KA, Gupta P, Agarwal A, Chhablani J, Cheng CY, Keane PA, et al. State of science: Choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol.* 2016;61(5):566-81.
75. Fercher AF, Mengedocht K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett.* 1988;13(3):186-8.
76. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178-81.
77. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, et al. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(5):2425-36.
78. Chang R, Budenz DL. New developments in optical coherence tomography for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(2):127-35.
79. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczyńska I, Targowski P, Kowalczyk A, Wasilewski W, et al. Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3):412-9.
80. Kellner U, Kellner S, Golshahi A, Slowik S, Bedar S, Weinitz S, et al. [Macular Spectral Domain Optical Coherence Tomography: Clinical Evaluation]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2015;232(9):1113-31; quiz 32-4.
81. Schulze A, Lamparter J, Hoffmann EM. [New options of high resolution optical coherence tomography in glaucoma diagnostic]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.* 2009;106(8):702-4, 6-8.
82. Lee EK, Han JM, Hyon JY, Yu HG. Changes in choroidal thickness after intravitreal dexamethasone implant injection in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(11):1543-9.
83. Esen E, Sizmaz S, Demircan N. CHOROIDAL THICKNESS CHANGES AFTER INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT INJECTION FOR THE TREATMENT OF MACULAR EDEMA DUE TO RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina.* 2016;36(12):2297-303.
84. Tang F, Xu F, Zhong H, Zhao X, Lv M, Yang K, et al. Comparison of subfoveal choroidal thickness in eyes with CRVO and BRVO. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):133.
85. Minnella AM, Federici M, Pagliei V, Lanza A, Gambini G, Caputo CG, et al. Short-Term Assessment of Intravitreal Dexamethasone Implant Using Enhanced-Depth Image Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography in Patients with Retinal Vascular Diseases. *Adv Ther.* 2019;36(2):416-25.
86. Yumusak E, Ornek K, Dikel NH. Comparison of choroidal thickness changes following intravitreal dexamethasone, ranibizumab, and triamcinolone in eyes with retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26(6):627-32.
87. Altinkaynak H, Kara N, Sayin N, Gunes H, Avsar S, Yazici AT. Subfoveal choroidal thickness in patients with chronic heart failure analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2014;39(11):1123-8.
88. Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, Toyran S, Uzun S. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26(2):152-7.
89. Sansom LT, Suter CA, McKibbin M. The association between systolic blood pressure, ocular perfusion pressure and subfoveal choroidal thickness in normal individuals. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(2):e157-8.
90. Gupta P, Thakku SG, Sabanayagam C, Tan G, Agrawal R, Cheung CMG, et al. Characterisation of choroidal morphological and vascular features in diabetes and diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(8):1038-44.

91. Park JY, Kim BG, Hwang JH, Kim JS. Choroidal Thickness In and Outside of Vascular Arcade in Healthy Eyes Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(13):5827-37.
92. Yeung SC, You Y, Howe KL, Yan P. Choroidal thickness in patients with cardiovascular disease: A review. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(4):473-86.
93. Gokmen O, Ozgur G. The Effects of chronic smoking on retinal vascular densities and choroidal thicknesses measured by optical coherence tomography angiography. *Eur J Ophthalmol.* 2023;33(1):455-62.
94. Wang YX, Xu L, Shao L, Zhang YQ, Yang H, Da Wang J, et al. Subfoveal choroidal thickness and glaucoma. The Beijing Eye Study 2011. *PLoS One.* 2014;9(9):e107321.
95. Wang W, Zhang X. Choroidal thickness and primary open-angle glaucoma: a cross-sectional study and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(9):6007-14.
96. Jonas JB, Steinmetz P, Forster TM, Schlichtenbrede FC, Harder BC. Choroidal Thickness in Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma.* 2015;24(8):619-23.
97. Arora KS, Jefferys JL, Maul EA, Quigley HA. The choroid is thicker in angle closure than in open angle and control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(12):7813-8.
98. Cennamo G, Finelli M, Iaccarino G, de Crecchio G, Cennamo G. Choroidal thickness in open-angle glaucoma measured by spectral-domain scanning laser ophthalmoscopy/optical coherence tomography. *Ophthalmologica.* 2012;228(1):47-52.
99. Zhou M, Wang W, Huang W, Gao X, Li Z, Li X, et al. Is increased choroidal thickness association with primary angle closure? *Acta Ophthalmol.* 2014;92(7):e514-20.
100. Li Z, Wang W, Zhou M, Huang W, Chen S, Li X, et al. Enhanced depth imaging-optical coherence tomography of the choroid in moderate and severe primary angle-closure glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(5):e349-55.
101. Hirooka K, Fujiwara A, Shiragami C, Baba T, Shiraga F. Relationship between progression of visual field damage and choroidal thickness in eyes with normal-tension glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012;40(6):576-82.
102. Rhew JY, Kim YT, Choi KR. Measurement of subfoveal choroidal thickness in normal-tension glaucoma in Korean patients. *J Glaucoma.* 2014;23(1):46-9.
103. Park HY, Lee NY, Shin HY, Park CK. Analysis of macular and peripapillary choroidal thickness in glaucoma patients by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2014;23(4):225-31.
104. Rosner AK. Asymmetrisches Dimethylarginin bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen. *Univ Diss der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.* 2019.
105. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN*OCT consensus. *Ophthalmology.* 2014;121(8):1572-8.
106. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):811-5.
107. Held L, Rufibach K, Seifert B. *Medizinische statistik: konzepte, methoden, anwendungen:* Pearson; 2013.
108. Ponto KA, Koenig J, Peto T, Lamparter J, Raum P, Wild PS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in screening-detected diabetes mellitus: results from the Gutenberg Health Study (GHS). *Diabetologia.* 2016;59(9):1913-9.

109. 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.
110. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1999;106(11):2054-62.
111. 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.
112. 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.
113. Martin SC, Butcher A, Martin N, Farmer J, Dobson PM, Bartlett WA, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(7):774-6.
114. 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.
115. Wu CY, Riangwiwat T, Limpruttidham N, Rattanawong P, Rosen RB, Deobhakta A. ASSOCIATION OF RETINAL VEIN OCCLUSION WITH CARDIOVASCULAR EVENTS AND MORTALITY: A Systematic Review and Meta-analysis. *Retina.* 2019;39(9):1635-45.
116. Wai KM, Ludwig CA, Koo E, Parikh R, Mruthyunjaya P, Rahimy E. Risk of Stroke, Myocardial Infarction, Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism, and Death After Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2024;257:129-36.
117. Zhong C, You S, Zhong X, Chen GC, Xu T, Zhang Y. Retinal vein occlusion and risk of cerebrovascular disease and myocardial infarction: A meta-analysis of cohort studies. *Atherosclerosis.* 2016;247:170-6.
118. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):496-500.
119. Wei WB, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology.* 2013;120(1):175-80.
120. Siedlecki J, Hattenbach LO, Feltgen N, Priglinger SG. [Biomarkers in the treatment of retinal vein occlusion]. *Ophthalmologie.* 2022;119(11):1111-20.
121. Moleiro AF, Godinho G, Madeira C, Faria Pereira A, Brandão E, Falcão-Reis F, et al. Peripapillary and Subfoveal Choroidal Thickness in Retinal Vein Occlusions. *Clin Ophthalmol.* 2022;16:3775-83.
122. Betzler BK, Ding J, Wei X, Lee JM, Grewal DS, Fekrat S, et al. Choroidal vascularity index: a step towards software as a medical device. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(2):149-55.
123. Agrawal R, Gupta P, Tan KA, Cheung CM, Wong TY, Cheng CY. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep.* 2016;6:21090.
124. Iovino C, Pellegrini M, Bernabei F, Borrelli E, Sacconi R, Govetto A, et al. Choroidal Vascularity Index: An In-Depth Analysis of This Novel Optical Coherence Tomography Parameter. *J Clin Med.* 2020;9(2).
125. Papathanasiou KA, Kazantzis D, Vrachatis DA, Giotaki SG, Papaconstantinou E, Kanakis M, et al. Choroidal thickness in patients with systemic arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Ophthalmol.* 2022;14:25158414221132825.
126. Shao L, Zhou LX, Xu L, Wei WB. The relationship between Subfoveal Choroidal Thickness and Hypertensive Retinopathy. *Sci Rep.* 2021;11(1):5460.

127. Gök M, Karabas VL, Emre E, Aksar AT, Aslan MS, Ural D. Evaluation of choroidal thickness via enhanced depth-imaging optical coherence tomography in patients with systemic hypertension. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(3):239-43.
128. Mulè G, Vadalà M, Sinatra N, Mancina E, Sorce A, Geraci G, et al. Relationship of choroidal thickness with pulsatile hemodynamics in essential hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(5):1030-8.
129. Chua J, Chin CWL, Tan B, Wong SH, Devarajan K, Le TT, et al. Impact of systemic vascular risk factors on the choriocapillaris using optical coherence tomography angiography in patients with systemic hypertension. *Sci Rep*. 2019;9(1):5819.
130. Rasheed MA, Singh SR, Invernizzi A, Cagini C, Goud A, Sahoo NK, et al. Wide-field choroidal thickness profile in healthy eyes. *Sci Rep*. 2018;8(1):17166.
131. Waghmare SR, Mittal S, Pathania M, Samanta R, Kumawat D, Gupta N, et al. Comparison of choroidal thickness in systemic hypertensive subjects with healthy individuals by spectral domain optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(5):1183-8.
132. Funatsu R, Sonoda S, Terasaki H, Shiihara H, Mihara N, Horie J, et al. NORMAL PERIPHERAL CHOROIDAL THICKNESS MEASURED BY WIDEFIELD OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina*. 2023;43(3):490-7.

8. Anhang

Anlage 1: Einwilligungserklärung 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 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-Kreislaufferkrankungen, 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

Anlage 2: Einwilligungserklärung 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-Kreislauferkrankungen, die zum Zeitpunkt der Einwilligung noch nicht routinemäßig bestimmt werden.

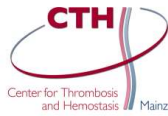
Ja Nein

Ort und Datum Unterschrift des Patienten

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

Ort und Datum Unterschrift des aufklärenden Arztes

Anlage 3: Case Report Form Patient



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 Augenlinik: _____

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)

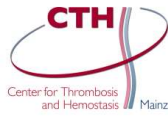
RR_{min}-diastolisch: _____ mmHg (um _____ Uhr)

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

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

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

Anlage 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: _____