

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin
der Technischen Universität München

(Leitung: Univ.-Prof. Dr. M. Halle)

Die retinale Mikrozirkulation von Schulkindern der fünften Jahrgangsstufe
im Zusammenhang mit Adipositas und metabolischen Risikofaktoren

Querschnittsuntersuchung der Interventionsstudie
„Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3“

Michael Stefan Neidig

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. M. Halle
2. Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner

Die Dissertation wurde am 06.07.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.11.2012 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abstract	V
1 Einleitung: Übergewicht im Kindesalter	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Medizinische Bedeutung der Kinderadipositas	2
1.2.1 Allgemeine Gesundheitsrisiken durch Adipositas	2
1.2.2 Folgen der Kinderadipositas	3
1.2.3 Hintergrund der Kinderadipositas	4
2 Stand der Forschung	6
2.1 Grundsätze der Autoregulation retinaler Gefäße	6
2.1.1 Myogene Autoregulation (Bayliss-Effekt)	6
2.1.2 Flussinduzierte Autoregulation	7
2.1.3 Metabolische Autoregulation	7
2.1.4 Neurovaskuläre Kopplung	7
2.2 Retinagefäße und kardiovaskuläres Risiko	8
2.2.1 Blutdruck	8
2.2.2 Adipositas und Inflammation	8
2.2.3 Diabetes mellitus und Metabolisches Syndrom	10
2.2.4 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	10
2.3 Retinale Mikrozirkulation im Kindesalter	11
2.4 Schulbasierte Adipositasprävention	12
2.5 Fragestellung	14
3 Studienpopulation und Methoden	16
3.1 Studienpopulation	16
3.2 Anthropometrische Messungen	17
3.2.1 Body-Mass-Index (BMI)	17
3.2.2 Bauchumfang	18
3.2.3 Prozentualer Körperfettanteil	18
3.3 Blutdruck	18
3.4 Laborparameter	19
3.5 Periphere Pulswellenanalyse	19
3.6 Retinale Gefäßanalyse	19
3.7 Statistische Analyse	20

4	Ergebnisse	22
4.1	Allgemeines	22
4.2	Untersuchung der Risikofaktoren	24
4.2.1	Prävalenz von Präadipositas und Adipositas	24
4.2.2	Arterieller Blutdruck und Pulswellenanalyse	25
4.2.3	Laborparameter des Metabolischen Syndroms	26
4.2.4	Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)	27
4.3	Retinale Gefäßanalyse	29
4.3.1	Gesamtpopulation	29
4.3.2	Geschlechterunterschied	30
4.3.3	Qualitätskontrolle der Messmethode	31
4.3.4	Korrelationen in der Gesamtpopulation	32
4.4	Einfluss der Adipositas auf die retinalen Gefäße	34
4.4.1	Anthropometrie	34
4.4.2	Parameter des Metabolischen Syndroms	38
4.5	Einfluss des hsCRP	38
4.6	Zusammenhang mit dem Augmentationsindex	40
5	Diskussion	41
5.1	Prävalenz für Übergewicht	41
5.2	Retinale Gefäßparameter	42
5.2.1	Methode der statischen retinalen Gefäßanalyse	42
5.2.2	Retinale Gefäßdimensionen im Kindesalter	43
5.2.3	Einfluss der Adipositas auf die retinalen Gefäße	44
5.3	Limitationen und Stärken der Studie	50
6	Zusammenfassung und Ausblick	52
	Literatur	54
	Tabellenverzeichnis	63
	Abbildungsverzeichnis	63
	Danksagung	64
	Selbständigkeitserklärung	65

Abkürzungsverzeichnis

AIX75	Augmentationsindex bei Herzfrequenz= 75/min
AMI	akuter Myokardinfarkt
AVR	arterio-venöse Ratio
B	nicht standardisierter Regressionskoeffizient
β	standardisierter Regressionskoeffizient
BMI	Body-Mass-Index
BU	Bauchumfang
BZ	Blutzucker
CI	Konfidenzintervall
CRAE	arterielles retinales Zentraläquivalent
CRVE	venöses retinales Zentraläquivalent
DAP	diastolischer arterieller Blutdruck
EET	Epoxyeicosatrienoic acid
HDL	High-density-Lipoprotein
HETE	Hydroxyeicosatetraenoic acid
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
IL6	Interleukin 6
KF	Körperfettanteil
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density-Lipoprotein
NO	Stickstoffmonoxid
p	statistische Signifikanz
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
r	Korrelationskoeffizient
SAP	systolischer arterieller Blutdruck
SD	Standardabweichung
sICAM-1	Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1
TGA	Triglyzeridsäure

Abstract

HINTERGRUND: Adipositas ist unter Kindern und Jugendlichen weit verbreitet und erhöht das kardiovaskuläre Risiko im späteren Erwachsenenalter. Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation korrelieren mit kardiovaskulären Risikofaktoren, jedoch ist dieser Zusammenhang im Kindesalter bislang wenig untersucht.

METHODEN: Für die Querschnittsuntersuchung der Interventionsstudie „Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3“ wurden 578 Kinder der fünften Jahrgangsstufe im Großraum München untersucht. Digitale Retinaaufnahmen wurden mit einer non-mydratischen Funduskamera angefertigt. Das arterielle bzw. venöse retinale Zentraläquivalent (CRAE bzw. CRVE) und die Arterio-venöse Ratio (AVR) wurden computergestützt ermittelt. Nach standardisiertem Protokoll erhobene anthropometrische Daten, Blutdruck- und Laborwerte (Triglyzeride [TGA], HDL-Cholesterin, Nüchtern glukose [GLC], hochsensitive CRP-Messung [hsCRP]) sowie der periphere Pulswellen-Augmentationsindex (AIX) wurden in die statistische Auswertung einbezogen. Der Zusammenhang mit diesen Parametern wurde mittels Analysen der univariaten Varianz, der partiellen Korrelation und der linearen Regression untersucht.

ERGEBNISSE: Das Verhältnis Mädchen zu Jungen war 1:1,3 bei einem mittleren Alter von 11,1 Jahren. Das mittlere CRAE lag bei 208,0 μm (95%-Konfidenzintervall [CI] 206,7 – 209,3) und das mittlere CRVE bei 236,2 μm (95%-CI 234,8 – 237,5). Der Mittelwert der AVR war 0,88 (95%-CI 0,88 – 0,89). Mädchen hatten signifikant größere retinale Gefäße als Jungen (+5,8 μm für CRAE bzw. +4,8 μm für CRVE; p jeweils $<0,001$). Die AVR adipöser Kinder war gegenüber den Normalgewichtigen um 0,04 erniedrigt (Jungen: $p=0,013$; Mädchen: $p=0,003$). Je Anstieg des BMI um 1 kg/m^2 nahm in der linearen Regressionsanalyse das CRVE unabhängig von Alter, Geschlecht und Blutdruck um 0,39 μm zu ($p=0,039$). Der diastolische Blutdruck war unabhängig und negativ mit den retinalen Gefäßdurchmessern assoziiert. Der systolische Blutdruck, TGA, HDL und GLC besaßen keinen Einfluss. Niedriggradige Entzündung war mit venöser Dilatation assoziiert (+11,0 μm je Anstieg des hsCRP um 1 mg/dl ; $p=0,002$). Eine erniedrigte Gefäßelastizität ging mit arteriolärer Konstriktion einher (–0,27 μm je Anstieg des AIX um eine Einheit; $p=0,001$).

SCHLUSSFOLGERUNG: Adipositas geht bereits im Kindesalter mit Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation einher. Die Zusammenhänge mit Blutdruck, Entzündung und Gefäßelastizität könnten einen Hinweis auf frühe atherosklerotische Prozesse darstellen. Hinsichtlich der Effekte einer erfolgreichen Gewichtsreduktion bleiben die Folgeuntersuchungen der Schulintervention abzuwarten.

1 Einleitung: Übergewicht im Kindesalter

1.1 Epidemiologie

Mit weit über einer Milliarde betroffener Menschen ist Übergewicht im 21. Jahrhundert eines der globalen Gesundheitsprobleme geworden [96]. In den USA sind aktuell zwei Drittel aller Erwachsenen übergewichtig, die Hälfte davon sogar adipös [26]. Die Weltgesundheitsorganisation WHO spricht von einer globalen Epidemie, die sowohl in Industrienationen als auch in Entwicklungsländern, in beiderlei Geschlechtern und den meisten Altersgruppen gegenwärtig ist und damit Gesundheitssysteme vor neue Herausforderungen stellt [95].

Besonders bedenklich ist, dass bereits Kinder eine Tendenz zu mehr Übergewicht zeigen. Steigende Anteile unter Schulkindern lassen sich weltweit beobachten, besonders in Industrienationen und städtischen Räumen [90]. In Japan und den USA verdoppelte sich die Prävalenz zwischen 1973 und 1994, in Großbritannien erhöhte sie sich von 1984 bis 1998 um das 2,5-fache [18]. Erst für die letzten Jahre konnten in einigen Ländern keine weiteren Zuwächse festgestellt werden [7, 108]. Dennoch sind zweistellige Prävalenzen heute in vielen westlichen Nationen zu verzeichnen. Die *International Obesity Task Force (IOTF)* nennt in ihrem Bericht von 2004 einen globalen Durchschnitt von 10%. Auf dem nordamerikanischen Kontinent und in Südeuropa werden Werte von über 30% erreicht. Der gesamteuropäische Durchschnitt beträgt 20%, was 144 Millionen übergewichtigen Kindern

entspricht [59]. Für Deutschland liegen mit der Durchführung des *Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS)* im Jahr 2007 repräsentative Zahlen auf Bundesebene vor [52]. Darin betrug die Prävalenz für Übergewicht unter den 3- bis 17-Jährigen 15%, einschließlich eines Anteils Adipöser von 6%. Die Altersgruppen unterschieden sich hinsichtlich der Prävalenz deutlich. So fanden sich unter den 11- bis 13-Jährigen mit über 18% zweimal häufiger übergewichtige Kinder als unter den 3- bis 6-Jährigen.

1.2 Medizinische Bedeutung der Kinderadipositas

1.2.1 Allgemeine Gesundheitsrisiken durch Adipositas

Die hohe Prävalenz von Übergewicht und Adipositas unter Kindern und Jugendlichen führt bei einem erheblichen Anteil der Bevölkerung schon in jungen Jahren zu einem erhöhten Risiko für Stoffwechselerkrankungen, kardiovaskuläre Ereignisse und Verlust allgemeiner Lebensqualität.

In großen Erwachsenenkollektiven wie der *Framingham*-Studie zeigten sich deutliche Assoziationen zwischen Adipositas und der Entwicklung chronischer Pathologien wie Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und arterieller Hypertonie [97]. Bei über 50% der Adipösen wurde in der *NHANES*-Studie das Metabolische Syndrom diagnostiziert [67], einer Konstellation aus gestörtem Zuckerstoffwechsel, Dyslipidämie, Hypertonus und abdominell betonter Adipositas.

Diese kardiovaskulären Risikofaktoren begünstigen ihrerseits die Entwicklung von endothelialer Dysfunktion. Daneben wurden metabolische Wege identifiziert, auf welchen Adipozyten über die Produktion von Mediatoren wie Adipokinen niedriggradige Entzündungsprozesse induzieren, die in der Pathogenese der Atherosklerose eine wichtige Rolle spielen [72, 110]. Atherosklerotische Veränderungen, koronare Herzerkrankung und Schlaganfall zeigen unter Adipösen eine signifikante Häufung, sogar unabhängig von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren [65, 98].

Weitere Syndrome mit Bezug zu Übergewicht sind obstruktive Schlafapnoe [109], chronische Nierenschädigung mit Proteinurie und reduzierter glomerulärer Fil-

trationsrate [64], sowie Osteoarthritis [36]. Auch die Gesamtmortalität ist unter Übergewichtigen erhöht, in erster Linie durch eine Häufung kardiovaskulärer Todesfälle [17]. Eine Analyse von 57 prospektiven Studien ergab eine Reduzierung der mittleren Lebensdauer durch Adipositas um 2 bis 4 Jahre [69]. Untersuchungen in den USA ergaben, dass dort jeder zehnte Todesfall auf Übergewicht oder körperliche Inaktivität zurückzuführen ist [17].

1.2.2 Folgen der Kinderadipositas

Es ist davon auszugehen, dass von Adipositas ausgehende Gesundheitsrisiken in Abhängigkeit von ihrer Bestehensdauer kumulieren. Speziell die Kinderadipositas bekommt durch ihr frühes und potentiell länger dauerndes Auftreten eine besondere Bedeutung. Lange Zeit standen Erwachsene im Fokus der Untersuchungen, da sich Folgeschäden im Allgemeinen erst in diesem Alter klinisch manifestieren. Jedoch hatten in der *Bogalusa Heart Study* bereits übergewichtige Schulkinder erhöhte Blutwerte für Triglyzeride, Gesamtcholesterin, Nüchtern glukose sowie höheren systolischen und diastolischen Blutdruck [31]. Gegenüber ihren normalgewichtigen Altersgenossen entwickeln sie mit größerer Wahrscheinlichkeit ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil [32] und zeigen eine erhöhte Prävalenz für das Metabolische Syndrom [93] und nichtalkoholische Lebersteatose [73]. Auch eine Assoziation mit Entzündungsmarkern konnte bei Kindern nachgewiesen werden [82].

Hinzu kommt die Tendenz, dass einmal etablierte Adipositas ohne weitere Maßnahmen auf Dauer fortbesteht und mit ihr das gesundheitliche Risiko. In einer Follow-up-Studie des *Australian Schools Health and Fitness Survey* von 1985 wiesen über 70% der übergewichtigen Kinder auch im Erwachsenenalter kein Normalgewicht auf. Bereits adipöse Kinder unterlagen einem großen Risiko, höhergradige Adipositas zu entwickeln [85].

Neben dem Übergewicht an sich erhöht im Kindesalter auch das Ausmaß seiner Zunahme die Wahrscheinlichkeit zukünftig erhöhter Glukose-, Lipid- und Blutdruckwerte [77].

Adipositas steht auf lange Sicht auch bei Kindern in Zusammenhang mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. So steigt mit dem BMI im

Kindesalter das Risiko für koronare Herzkrankheit im Erwachsenenalter [1]. Ein hoher BMI bei Kindern ist zudem mit einer deutlich erhöhten Mortalität vor Erreichen des 55. Lebensjahres assoziiert [30]. Solch drastische Folgen der Kinderadipositas unterstreichen die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen gesundheitlichen Vorsorge.

1.2.3 Hintergrund der Kinderadipositas

Die komplexen Ursachen der Kinderadipositas lassen sich nur eingeschränkt in eigenständige Faktoren gliedern. Bei ihrer Entwicklung werden den Komponenten Fehlernährung und Bewegungsmangel eine zentrale Bedeutung zugeschrieben. Sowohl hoher Nahrungsmittelkonsum als auch mangelnde sportliche Aktivität und ein hoher Umfang sitzender Tätigkeiten gehen mit einem erhöhten Körpergewicht unter Kindern einher [39, 49]. Kinder in den USA müssten heute im Durchschnitt ihre tägliche Energieaufnahme um fast 350 kcal reduzieren, um das Gewichtsniveau der siebziger Jahre zu erreichen [81].

Es sei erwähnt, dass die Anlage von Energiereserven bei einer Diskrepanz zwischen Energieaufnahme und -verbrauch eine natürliche Vorsorge darstellt, die durch einen veränderten Lebenswandel ihre Notwendigkeit verloren hat. Trotzdem stellt sich die Frage, warum nicht nur weltweit, sondern auch auf nationaler Ebene bestimmte Personengruppen mit höherer Wahrscheinlichkeit Adipositas entwickeln. In der *KiGGS*-Studie erwiesen sich elterliches Übergewicht und ein niedriger sozio-ökonomischer Status als wichtigste Faktoren für erhöhtes Körpergewicht unter Kindern in Deutschland [49]. Unter Immigrantenfamilien wurde eine annähernd doppelte Prävalenz im Vergleich zu Einheimischen beobachtet [92]. Auch in den übrigen europäischen Ländern ist niedriges Einkommen der Eltern zumeist ein Risikofaktor [23]. Weiter besitzen Kinder übergewichtiger Eltern ein zehnfaches Risiko, bis zum achten Lebensjahr Übergewicht zu entwickeln [70].

Diese Erkenntnisse sprechen für einen starken Einfluss der Lebensumstände auf das Ernährungsverhalten und das Körpergewicht von Kindern, denn Ursachen monogenetischer Natur spielen nur eine geringe Rolle [8]. Allerdings ist eine

Veränderung bestimmter Appetitregulatoren wie Leptin mit Übergewicht assoziiert und eine genetisch bedingte Beeinflussung nicht auszuschließen [4, 38]. Somit ist eine bislang nicht quantifizierbare Prädisposition für Übergewicht denkbar, auf dessen Basis Ernährung und Lebensstil interindividuell unterschiedlich starke Auswirkungen haben.

2 Stand der Forschung

2.1 Grundsätze der Autoregulation retinaler Gefäße

Im Folgenden sollen physiologische Mechanismen erläutert werden, die zu einer Veränderung der retinalen Gefäßdurchmesser führen können. Auf die Frage, welcher Teil dieses Systems im Einzelnen bei Adipositas beeinträchtigt ist, kann im Rahmen dieser klinischen Arbeit nicht eingegangen werden.

Während der Gefäßtonus in vielen Organen vor allem über autonome Innervation reguliert wird, finden sich in der Retina in erster Linie autoregulatorische Mechanismen, die durch ihr Zusammenspiel der Aufrechterhaltung einer adäquaten Perfusion dienen.

2.1.1 Myogene Autoregulation (Bayliss-Effekt)

Eine Erhöhung des intravasalen Drucks bewirkt eine myogene Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur. Mit zunehmender Wandspannung öffnen sich mechanosensitive Kationenkanäle und es kommt zum Kalziumeinstrom in die glatten Muskelzellen mit nachfolgender Kontraktion. Umgekehrt reagiert die Gefäßwand auf sinkenden Druck mit Dilatation. Innerhalb physiologischer Grenzen hält der Bayliss-Effekt somit trotz schwankenden Blutdrucks einen konstanten Perfusionsdruck aufrecht [2, 5].

2.1.2 Flussinduzierte Autoregulation

Das Endothel beeinflusst den Tonus der Gefäßmuskulatur in Interaktion mit den Perizyten über die Ausschüttung vasoaktiver Faktoren. Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin (PGI₂) wirken dabei als Vasodilatoren [21, 84], während Endothelin-1 zur Vasokonstriktion führt [87]. Die pulsatile Qualität des Blutflusses scheint hierbei den entscheidenden Stimulus darzustellen [87]. Der Shear-Stress als tangential auf das Endothel wirkendes Moment führt ebenfalls zur Gefäßerweiterung. Dieser Mechanismus funktioniert NO-unabhängig über Endothelium-derived Hyperpolarizing Factor (EDHF) [11].

2.1.3 Metabolische Autoregulation

Retinale Gefäße reagieren auf Veränderungen metabolischer Komponenten. Ein Absinken des Sauerstoff-Partialdrucks führt zu Vasodilatation [66]. Gleiches gilt für einen Anstieg des CO₂-Partialdrucks [78]. Auch ein Absinken des pH-Wertes führt zur Relaxation der Perizyten im Sinne einer Vasodilatation [12].

2.1.4 Neurovaskuläre Kopplung

Der retinale Blutfluss steht auch unter dem Einfluss der lokalen neuronalen Aktivität. Sowohl Lichtreize als auch direkte Stimulation der retinalen Glia haben eine vasodilatatorische Wirkung. Als Mediatoren glialen Ursprungs wirken die Arachidonsäurederivate EET und 20-HETE [62, 71]. Gap-junction-Proteine wie Connexine ermöglichen die notwendige Interaktion zwischen dem Endothel und den Perizyten [29, 58]. Des weiteren besitzen retinale Blutgefäße adrenerge [19] und cholinerge Rezeptoren [25]. Eine autonome Innervation konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [53].

2.2 Retinagefäße und kardiovaskuläres Risiko

2.2.1 Blutdruck

Retinale Gefäßparameter wurden in den vergangenen Jahren bereits in großen klinischen Untersuchungen an Erwachsenen erfasst, wie in der *Rotterdam Study* [41] und der *Beaver Dam Eye Study* [48]. Die *ARIC Study* entwickelte genaue Algorithmen zur Errechnung der Gefäßdurchmesser mittels optischer Retinaaufnahmen [40]. Diese Studien identifizierten Zusammenhänge der Gefäßdurchmesser mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe Tabelle 1 auf Seite 9). Dabei ist von Interesse, dass Arteriolen und Venolen zumeist mit jeweils separaten Faktoren zusammenhängen.

Die meisten größer angelegten klinischen Studien zur retinalen Gefäßanalyse haben Zusammenhänge mit dem Blutdruck untersucht. Physiologisch ist dieser vom peripheren Gesamtwiderstand abhängig. Dieser wird vor allem über die Arteriolen reguliert, also jenem Gefäßabschnitt, der auch in der Retina präsent ist. Es besteht hohe Evidenz für eine Assoziation von verringerten arteriellen retinalen Durchmessern mit zunehmendem Blutdruck und Hypertension [63, 76, 107]. Unklar ist hierbei, ob persistierende Gefäßveränderungen einem hohen Blutdruck vorausgehen oder ob sie als Reaktion darauf zu verstehen sind. Als klinische Spätfolge sind sie in Form des ersten Stadiums der hypertensiven Retinopathie seit langem bekannt. Auch in der *ARIC*-Studie waren kleinere Arteriolen unabhängig vom aktuellen Blutdruck mit Hypertension assoziiert, wenn sie in den Jahren zuvor bestanden hatte [76]. Daneben erwiesen sie sich auch als unabhängiger Prädiktor für zukünftige Hypertension [42]. Dies wurde auch für eine abnehmende AVR beobachtet [104], wobei dies keinen definitiven Beweis alleiniger arterieller Konstriktion darstellt. So gibt es auch Hinweise auf venöse Dilatation mit steigendem Blutdruck, allerdings ist die Studienlage nicht eindeutig [80].

2.2.2 Adipositas und Inflammation

Ein ebenfalls deutlicher Einfluss auf die retinalen Gefäße lässt sich für den Body-Mass-Index (BMI) nachweisen. Die venösen Durchmesser nehmen mit steigen-

TABELLE 1: Übersicht über bisherige Erkenntnisse zur Beeinflussung der retinalen Gefäßdurchmesser bei Erwachsenen. Arbeiten, die allein die AVR angeben, sind separat aufgeführt.

CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio;
 [+] = positive Assoziation; [-] = negative Assoziation.

CRAE [+]	CRAE [-]
Diabetes mellitus [107] Rauchen [107] Plasmafibrinogen [107]	Blutdruck [76, 107], arterielle Hypertonie [107] Blutdruck in Vergangenheit [76] Risiko für arterielle Hypertonie [42] BMI [107] Alkoholkonsum [107] Metabolisches Syndrom [106] KHK-/Schlaganfall-Mortalität [91]
CRVE [+]	CRVE [-]
BMI [107], waist/hip-ratio [107] Metabolisches Syndrom [106] Diabetes mellitus, Serumglukose [107] Plasmafibrinogen, Rauchen [107] hsCRP, IL6, sICAM-1, PAI-1 [107] LDL-Cholesterin [107] KHK-/Schlaganfall-Mortalität [91]	Risiko für arterielle Hypertonie [42] Alter [55, 103] HDL-Cholesterin [107]
AVR [+]	AVR [-]
Albumin [47]	Blutdruck [40] Hypertonie behandelt und unbehandelt [88] Risiko für Hypertonie [104] Karotisplaques [47] und -wandsteifigkeit [56] BMI, Serumtriglyzeride [47] Rauchen, Fibrinogen, Leukozyten [47] Hämatokrit, Thrombozyten [47] Diabetes-Risiko [101], Schlaganfall-Risiko [99] Frauen: KHK-Risiko und AMI-Risiko [100] KHK-Mortalität bei Frauen [90]

dem BMI zu [13, 107]. Gleichzeitig lässt sich arterielle Konstriktion beobachten [107]. Venöse Dilatation ist auch mit einer zukünftigen Entwicklung von erhöhtem Körpergewicht assoziiert [89]. Niedriggradige Entzündungsprozesse, gemessen an Inflammationsmarkern wie CRP, Fibrinogen und Interleukin 6, sind ebenfalls signifikant mit venöser Dilatation assoziiert [41, 48, 107]. Darüberhinaus sind sie ebenfalls potentielle präklinische Marker für Adipositas [24]. Da Atherosklerose ursächlich als subendothelialer Inflammationsprozess zu verstehen ist [72], könnte sie das zentrale pathologische Korrelat darstellen, wodurch Adipositas schon früh zu Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation führt. Gestützt wird diese Vermutung durch die Abnahme der AVR im Zusammenhang mit makrovaskulären Erscheinungen der Atherosklerose wie Plaques [47] und erhöhter Wandsteifigkeit [56] der Arteria carotis.

2.2.3 Diabetes mellitus und Metabolisches Syndrom

Wong et al. [107] fanden bei Diabetikern allgemein dilatierte Retinagefäße. Eine verringerte AVR war mit einem erhöhten Diabetes-Risiko verbunden [101]. Es wurde auch beobachtet, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ I eine schlechtere arterioläre Autoregulation der Retina auf eine kurzfristige Blutdrucksteigerung besitzen [6]. Das Metabolische Syndrom stand in der *ARIC*-Population in Zusammenhang mit arterieller Konstriktion und venöser Dilatation [106]. Die Diagnosekriterien beinhalten gemäß der *International Diabetes Foundation* die bereits genannten Punkte Adipositas, Störung des Glukosestoffwechsels und Hypertonie [111]. Hinzu kommen Hypertriglyzeridämie und niedriges HDL-Cholesterin, welche ebenfalls mit Veränderungen der Mikrozirkulation einhergehen (siehe Tabelle 1). Bemerkenswert ist, dass der Zusammenhang des Metabolischen Syndroms mit den Retinagefäßen auch unabhängig von den Komponenten Diabetes und Hypertonie bestand [106].

2.2.4 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Neben der Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren steigt mit dem Ausmaß retinaler Gefäßveränderungen die kardiovaskuläre Morbidität und möglicherweise auch die Mortalität. Bei Frauen wurde ein ne-

gativer Zusammenhang der AVR mit dem Risiko für koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt nachgewiesen [100]. In einer gepoolten Analyse der *Beaver Dam Eye Study* und der *Blue Mountains Eye Study* waren sowohl kleinere Arteriolen als auch dilatierte Venolen Prädiktoren für eine erhöhte Sterblichkeit durch koronare Herzerkrankung. Kleinere Arteriolen gingen auch mit einer erhöhten Schlaganfall-Mortalität einher [91]. In der *ARIC*-Studie konnte dagegen weder eine Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität noch eine gestiegene Mortalität anderer Genese bei Veränderungen der AVR nachgewiesen werden [105].

2.3 Retinale Mikrozirkulation im Kindesalter

Zwei größere Studien haben bisher die retinalen Gefäßdurchmesser von Kindern analysiert: N. Cheung et al. [13] beschrieben 2007 eine Studie in Singapur mit 768 Kindern zwischen sieben und neun Jahren. Eine Zunahme des BMI um $3,1 \text{ kg/m}^2$ war dort mit einem $2,55 \text{ }\mu\text{m}$ größeren venösen Gesamtdurchmesser assoziiert. Auf die Arteriolen zeigte der BMI dagegen keinen Einfluss. Körpergröße, Geburtsgewicht und Geschlecht hatten keine Bedeutung für die retinalen Gefäßdimensionen. P. Mitchell et al. [63] publizierten ebenfalls 2007 ihre Untersuchungen an 1572 Kindern in Sydney und 380 in Singapur, jeweils im Alter von sechs bis acht Jahren. Der Fokus lag auf der Assoziation der retinalen Gefäßparameter mit dem Blutdruck. Dessen Anstieg um 10 mmHg war mit einem $2,08 \text{ }\mu\text{m}$ niedrigeren arteriellen Durchmesser in der Sydney-Kohorte vergesellschaftet. Bei den Kindern in Singapur betrug die Minderung $1,43 \text{ }\mu\text{m}$. Die Venolen waren von den Veränderungen nicht betroffen.

Im Singapur-Kollektiv derselben Studie wurden Zusammenhänge der Gefäßdimensionen mit der ethnischen Herkunft dargestellt, wie sie auch bei Erwachsenen gefunden worden sind [107]. Auf Grundlage dieser Studien stehen mit dem BMI und dem Blutdruck zwei kardiovaskuläre Hauptrisikofaktoren in einem nachgewiesenen Zusammenhang mit retinalen Gefäßveränderungen bei Kindern. Subklinische Alterationen in der Mikrozirkulation im Kindesalter könnten also Vorboten einer manifesten kardiovaskulären Morbidität im Erwachsenenalter sein.

Insgesamt bleibt ein großer Forschungsbedarf bezüglich der Bedeutung der retinalen Mikrozirkulation als Indikator für beginnende Gefäßstörungen im Kindes- und

Jugendalter. Normwerte zu den Gefäßdurchmessern sind bislang nicht verfügbar. Die Annahme, dass irreversible Gefäßveränderungen in diesem Alter noch nicht zum Tragen kommen, lässt möglicherweise bessere Aussagen über das Zusammenspiel einzelner Faktoren zu. Es ist vorstellbar, dass die Effekte von körperlicher Inaktivität, Fehlernährung und Adipositas bei Kindern somit auch besser auf Reversibilität untersucht werden können.

2.4 Schulbasierte Adipositasprävention

Ein geeigneter Ort für die Durchführung von Präventionsmaßnahmen gegen Kinderadipositas ist die Schule. Ohne die Notwendigkeit des Aufbaus neuer Infrastruktur oder Kommunikationswege ist eine große Anzahl der Kinder erreichbar und alle Risikogruppen können an diesem Ort angesprochen werden. Zudem sind dort Turnhallen und Sportgeräte vorhanden und für die Kinder problemlos und regelmäßig verfügbar.

Allerdings besteht bislang kein Konsens, welches Konzept am ehesten zu einer dauerhaften Umstellung der Lebensgewohnheiten und zur Reduktion von Adipositas oder zu ihrer Primärprävention führt. Durch die zumeist unterschiedlich definierten Zielvariablen sind Interventionsstudien eingeschränkt vergleichbar. Dennoch kommen Metaanalysen zu einigen gesicherten Aussagen. So sind Interventionen längerer Dauer effektiver als kürzere, wobei zumeist nur eine kurzfristige Evaluation am Studienende vorgenommen wurde [33]. Flodmark et al. [27] fanden in Bezug auf den BMI und die Hautfaltendicke bei 40% der Teilnehmer aus 24 Langzeitstudien >1 Jahr einen positiven Effekt auf die Adipositas. Zu den Langzeiteffekten gibt es keine gesicherten Erkenntnisse.

Zentraler Ansatzpunkt einer Intervention sollte die Modifizierung der körperlichen Aktivität und der Ernährungsgewohnheiten sein [10]. In einer Analyse von 18 Studien konnten Harris et al. [37] jedoch keinen eigenständigen Effekt der körperlichen Aktivität auf den BMI feststellen. Dies könnte auf die Bedeutung eines multimodalen Konzepts hinweisen, welches den verschiedenen Einflüssen auf das Körpergewicht gerecht wird.

In einer aktuellen Metaanalyse von 22 Schulinterventionen zwischen 1990 und 2009 beurteilen Brandt et al. [9] folgende Maßnahmen als wirksam:

- Langfristige Intervention (mindestens 1 Schuljahr)
- Wichtige Themen: zuckerhaltige Getränke, TV-Konsum
- Verfügbarkeit von Wasserspendern in der Schule
- Förderung körperlicher Aktivität im Schulalltag
- Modifizierung des Sportunterrichts
- Einbezug der Eltern

Darüberhinaus fordern die Autoren für eine effektive Intervention die Kooperation mit Sportvereinen und das Anbieten von Sportarten, die auch für übergewichtige Kinder geeignet sind. Einen Vorteil der Altersgruppe der 10-14-Jährigen sehen sie in der eventuell langfristigeren Prägung des Lebensstils in dieser Phase, auch wenn bislang mehr Studien im Grundschulalter durchgeführt wurden [9].

Auch die Interventionsstudie *JuvenTUM* basiert auf einem multimodalen Konzept. Zusammengefasst sind im Folgenden die Bestandteile genannt:

- Wissensvermittlung in Unterrichts- und Praxiseinheiten
- Intensivierter Sportunterricht
- Einbeziehung der Eltern über Elternabende und Eltern-Kind-Kochen
- Einbeziehung der Lehrer über regelmäßige Fortbildungen
- Zusammenarbeit mit Sportvereinen

Die Wirksamkeit dieser Intervention soll anhand vielfältiger Zielvariablen validiert werden. Dies sind neben anthropometrischen Parametern wie BMI, Hautfalten dicke und Oberarmumfang auch Laborparameter, retinale Gefäßanalyse, Pulswellenanalyse, Fitnesstest und anamnestische Daten aus Fragebögen. Die Studie ist auf vier Jahre angelegt. Folgeuntersuchungen finden nach einem halben Jahr und im Anschluss jährlich statt. Dies ermöglicht eine differenzierte Betrachtung der Beeinflussbarkeit von Adipositas sowohl nach klinischen und subklinischen Einzelaspekten, als auch nach dem zeitlichen Verlauf.

2.5 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist die Beschreibung der retinalen Gefäßdimensionen unter Kindern im europäischen Raum. In dieser Altersgruppe wurden bisher erst zwei Studien zur retinalen Gefäßanalyse in Sydney und Singapur durchgeführt, wovon eine den Zusammenhang mit Adipositas betrachtete [13, 63].

Es besteht Unklarheit, ob bei adipösen Kindern bereits strukturelle Veränderungen des Gefäßsystems auftreten. Ein Großteil der Pathologien, die mit Übergewicht zusammenhängen, findet an der Gefäßwand statt. Dies führt im Erwachsenenalter zu makrovaskulären Schäden wie Atherosklerose mit erhöhter Intima-Media-Dicke und Gefäßsteifigkeit. Auch Alterationen der mikrovaskulären Gefäßdurchmesser der Retina stehen in Zusammenhang mit Übergewicht. Die Mikrozirkulation ist dabei ein Abschnitt, der dem Endstromgebiet unmittelbar vorgeschaltet liegt und dadurch große Aussagekraft über eine adäquate Organversorgung besitzt. Bei zunehmendem Alter konnten Wong et al. [103] aber eine generelle retinale Gefäßverengung beobachten, die eventuell das Ergebnis einer fortschreitenden Sklerosierung ist. Die Untersuchung retinaler Gefäße bei Kindern verspricht die Abwesenheit eines solchen Confounders, der trotz unterschiedlicher kausaler Beziehung eine gleichartige Veränderung hervorrufen könnte.

In der vorliegenden Arbeit werden die retinalen Gefäßdurchmesser im Umfeld von Body-Mass-Index, Bauchumfang und Metabolischem Syndrom betrachtet. Sie stellen klinisch definierbare Entitäten dar, zu deren Parametern auch Grenzwerte im Kindesalter vorliegen. Sie ermöglichen die Beantwortung der Frage, welche Teilaspekte des Adipositas die Mikrozirkulation frühzeitig beeinflussen. Von besonderem Interesse ist der Einfluss des Bauchumfangs als Indikator für abdominell betonte Adipositas. Sowohl bei normal- als auch bei übergewichtigen Erwachsenen treten in Abhängigkeit vom Bauchumfang häufiger Hypertonus, Diabetes und Dyslipidämie auf [43]. Unter übergewichtigen Kindern zeigt sich eine doppelte Prävalenz für Hypertriglyzerdiämie, Hyperinsulinämie und Metabolisches Syndrom, wenn gleichzeitig der Bauchumfang erhöht ist [44]. Aus der besseren Aussagekraft über das metabolische Risiko lässt sich die Hypothese ableiten, dass abdominelle Adipositas auch auf die retinalen Gefäßdimensionen einen stärkeren Einfluss besitzt als konventionell per BMI definierte Adipositas.

Darüberhinaus besteht der Verdacht, dass Entzündungsprozesse die Verbindung zwischen Adipositas und retinalen Gefäßveränderungen darstellen. Anhand einer hochsensitiven Messung des C-reaktiven Proteins (hsCRP), eines subklinischen Entzündungsmarkers, soll dieser Zusammenhang überprüft werden.

Neben der retinalen Gefäßanalyse stehen die Ergebnisse der peripheren Pulswellenanalyse zur Verfügung. Anhand dieser Methode konnte zentrale Adipositas als Faktor für eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit identifiziert werden [35]. Die systemischen Zusammenhänge mikrovaskulärer Veränderungen müssen weiter geklärt werden. Im Rahmen dieser Arbeit soll anhand des Augmentationsindex untersucht werden, ob bei Kindern die retinalen Gefäßdurchmesser mit der Elastizität großer Gefäße assoziiert sind und einen Hinweis für Endotheldysfunktion und beginnende Atherosklerose bereits in jungen Jahren darstellen.

3 Studienpopulation und Methoden

3.1 Studienpopulation

Grundlage dieser Arbeit sind die Daten der Schulinterventionsstudie *Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3*. Diese begann im Oktober 2008 mit einer Querschnittsuntersuchung in Schulklassen der fünften Jahrgangsstufe an 15 Haupt- und Realschulen im Großraum München. Die Schulen wurden randomisiert einer Interventions- und einer Kontrollgruppe zugewiesen. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Studienpopulation nach Schulzweig und Studiengruppe. Ausschlusskriterien waren schwere gesundheitliche Beeinträchtigungen oder chronische Erkrankungen des Auges, insbesondere Katarakt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums München rechts der Isar der Technischen Universität München geprüft. Alle Untersuchungen entsprachen den Anforderungen der Deklaration von Helsinki.

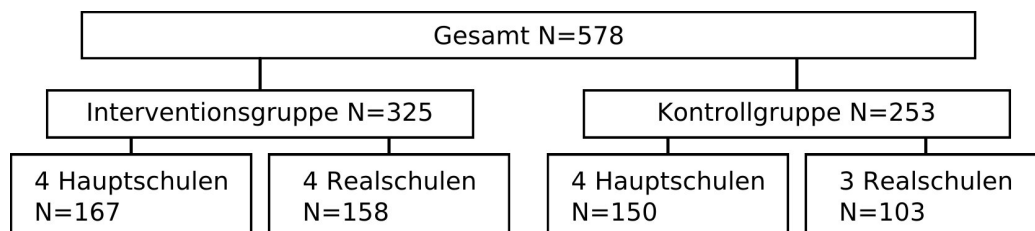


ABBILDUNG 1: Einteilung der Studienpopulation in Interventions- und Kontrollgruppe. N=Anzahl.

3.2 Anthropometrische Messungen

3.2.1 Body-Mass-Index (BMI)

Alle anthropometrischen Parameter wurden von wissenschaftlichem Personal des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin erhoben, das vor Beginn der Untersuchungen geschult wurde und die Daten nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll erhob. Zur Erfassung der Körperkomposition wurde jedes Kind in einem eigenen Untersuchungsraum in Unterwäsche und barfuß gemessen und gewogen.

Zur Erfassung des Körpergewichts wurde eine elektronische Präzisionswaage verwendet. Das zu untersuchende Kind stellte sich gemäß den Angaben des Herstellers mit beiden Beinen auf die Mitte der Waage. Die Erfassung der Körpergröße erfolgte mit einem Stadiometer. Aus diesen Daten wurde der Body-Mass-Index nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2$$

Da sich Körperproportionen und Körperfettanteil während des Wachstums alters- und geschlechtsabhängig verändern, werden bei Kindern und Jugendlichen populationsspezifische alters- und geschlechtsbezogene BMI-Perzentile zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas herangezogen. Gemäß der *Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA)* liegen die zugehörigen Werte für Untergewicht unter der 10. BMI-Perzentile, für Übergewicht über der 90. BMI-Perzentile und für Adipositas über der 97. BMI-Perzentile [86]. Der Begriff der Präadipositas wird in dieser Arbeit verwendet, um Unklarheiten im Zusammenhang mit dem Begriff des Übergewichts zu vermeiden:

< 10. Perzentile:	Untergewicht	
≥ 10. bis <90. Perzentile:	Normalgewicht	
≥ 90. bis <97. Perzentile:	Präadipositas	} Übergewicht
≥ 97. Perzentile:	Adipositas	

Soweit nicht anders erwähnt, werden Normalgewicht, Präadipositas und Adipositas in dieser Arbeit über den BMI definiert.

3.2.2 Bauchumfang

Bei allen Kindern wurde der Bauchumfang bestimmt, der eine Abschätzung der intraabdominellen Fettmasse erlaubt. Die Messung erfolgte in stehender und entspannter Körperhaltung mit einem unelastischen Maßband horizontal auf Höhe der stärksten Einziehung der Rumpfseitenkontur zwischen dem unteren Rippenbogen und dem Beckenkamm. Ähnlich dem BMI gelten das 10., 90., und 97. alters- und geschlechtsspezifische Perzentil als Grenzwerte [51].

3.2.3 Prozentualer Körperfettanteil

Die prozentuale Körperfettmasse wurde mittels standardisierter Hautfaltenmessungen mit einem Lange-Caliper an vier Körperstellen gemäß den Vorgaben des Herstellers. Die Messung der Hautfalten am Musculus biceps und Musculus triceps brachii erfolgte am locker hängenden Arm an der Stelle des größten Oberarmumfangs. Die Messung der subscapularen Hautfalte erfolgte unterhalb der inferioren Schulterblattspitze im Winkel von 45°. Die suprailiacale Hautfalte wurde 2,5 cm oberhalb der Crista iliaca (Beckenkamm) gemessen. Die Bestimmung des prozentualen Körperfettgehalts über die Summe der gemessenen Hautfalten erfolgte mittels alters- und geschlechtsspezifischer Regressionsformeln nach Weststrate und Deurenberg [20, 94].

3.3 Blutdruck

Die oszillometrische Blutdruckmessung erfolgte durch geschultes Personal des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin. Nach fünfminütiger Ruhephase wurde am rechten Arm nach standardisiertem Protokoll gemessen. Bei einem Armumfang unter 29 cm wurde mit einer Kinder-Blutdruckmanschette gemessen, anderenfalls mit einer Erwachsenen-Blutdruckmanschette. Die Grenzwerte für Hypertonie orientieren sich an den aktuellen IDF-Kriterien für das Metabolische Syndrom bei Kindern [111]. Hypertonie besteht somit bei Werten systolisch ≥ 130 mmHg oder diastolisch ≥ 85 mmHg.

3.4 Laborparameter

In einem eigenen Untersuchungsraum wurde bei den Kindern, die eine zusätzliche Einverständniserklärung zur Blutabnahme abgegeben hatten, am Morgen des Untersuchungstages von Mitarbeitern des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin nüchtern 12 ml Blut entnommen. Das Routinelabor (HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutzucker) wurde mit handelsüblichen Verfahren bestimmt. Die Bestimmung des CRP erfolgte in einem immunoturbidimetrischen CRP-Latex-Assay von *Olympus* (sensitive Anwendung). Auch hier wurden zur Beurteilung die IDF-Kriterien für das Metabolische Syndrom bei Kindern herangezogen [111].

3.5 Periphere Pulswellenanalyse

Zur Untersuchung der Gefäßfunktion wurden periphere und zentrale Gefäßdaten über eine nicht-invasive Applantations-Tonometrie mit dem *SphygmoCor Px Pulse Wave Analysis (PWA) System Model SCOR-Px (AtCor Medical Pty. Ltd., Sydney, Australien)* erfasst. Dabei wird über ein Tonometer die Pulsation an der rechten Arteria radialis untersucht. Die ermittelten Druckwellen werden automatisch über die *AtCor*-Software ausgewertet und nur Messungen mit einem ausreichend hohen Qualitätsindex verwendet. Die Messungen fanden in einem abgedunkelten Raum nach fünfminütiger Ruhephase statt. Mit der Messung wurde der Augmentationsindex bestimmt. Dies ist der Quotient aus dem Augmentationsdruck und dem aortalen Pulsdruck.

3.6 Retinale Gefäßanalyse

Die retinale Gefäßanalyse wurde mit dem *Static Retinal Vessel Analyzer* durchgeführt (*SVA-T, Imedos Systems UG, Jena, Deutschland*). Bestandteile des Systems sind eine Funduskamera und ein Softwarepaket zur Auswertung der digitalen Bilder. Mit einer non-mydratischen Funduskamera (*TRC-NW200, Topcon Europe B.V., Capelle a/d IJssel, Niederlande*) wurden im abgedunkelten Raum zwei hochauflösende digitale Aufnahmen von der Retina des rechten Auges erstellt, jeweils unter einem Aufnahmewinkel von 30° und unter Zentrierung der Sehnervenpa-

pille. Die Gefäßanalyse erfolgte mit dem Programm *Vesselmap2* (*Imedos Systems UG*, Jena, Deutschland). Abbildung 2 zeigt das Messareal. Es bildet einen Ring um die Papille des Nervus opticus im Bereich von einem halben bis zu einem ganzen Papillendurchmesser Abstand von deren äußerer Begrenzung. In dieser Zone wurden alle Blutgefäße als Arteriolen oder Venolen definiert und der jeweilige Durchmesser ermittelt. Gefäße mit einem Durchmesser unter 45 µm wurden grundsätzlich nicht in die Auswertung einbezogen. Aus den ermittelten Werten wurden das arterielle (CRAE) und das venöse retinale Zentraläquivalent (CRVE) mit Hilfe der Formel nach Parr-Hubbard berechnet [40]. Aus diesen zusammengefassten Modelldurchmessern wurde die arterio-venöse Ratio (AVR) gebildet. Sie ist das dimensionslose Verhältnis aus CRAE und CRVE:

$$AVR = CRAE / CRVE$$

Die Gefäßdurchmesser sind in Mikrometer (µm) dargestellt. Dies geschieht vor allem aus didaktischen Gründen, da man ohne Refraktionsmessung nur von Measuring units (mu) sprechen kann. Wenn man davon ausgeht, dass jedes Kind die Dimensionen eines Gullstrand-Normalauges aufweist, entspricht eine Measuring unit jedoch einem Mikrometer. Für die statistische Analyse wurde je Studienteilnehmer das arithmetische Mittel aus den Ergebnissen beider Retinaaufnahmen gebildet. Alle Untersuchungsschritte der retinalen Gefäßanalyse wurden vom Dissertanten durchgeführt.

3.7 Statistische Analyse

Die Auswertung und Darstellung der Daten erfolgte mit *SPSS Statistics* Version 17.0.0 (*SPSS Inc.*, Chicago, USA).

Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Quartilswerte, Minima und Maxima berechnet. Sämtliche Parameter wurden mittels Histogramm, Q-Q-Diagramm und im Test nach Kolmogorow-Smirnow auf ihre Normalverteilung überprüft. Ferner wurden die Daten in Form von Histogrammen, Balkendiagrammen, Boxplots und Fehlerbalken des Mittelwerts mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Für paarweise Gruppenvergleiche wurde bei normalverteilten Parametern der T-Test für unabhängige Stichproben angewendet.



ABBILDUNG 2: Aufnahme der Retina mit dem ringförmigen Messareal (*) rund um die Sehnervpapille (P). D= Papillendurchmesser.

Gruppenunterschiede zwischen normalgewichtigen, präadipösen und adipösen Kindern wurden in univariater Varianzanalyse (UNIANOVA) und im Post-Hoc-Test nach Bonferroni ermittelt. War eine Normalverteilung der Parameter nicht gegeben, wurde zur Ermittlung dieser Gruppenunterschiede der H-Test nach Kruskal-Wallis durchgeführt. Abschließend wurden die partiellen Korrelationen berechnet und eine Regressionsanalyse durchgeführt, die anhand des nicht standardisierten Koeffizienten B dargestellt wurde. Zum Vergleich des Einflusses der Regressionsparameter diente der standardisierte Regressionskoeffizient β . In allen Tests wurde ein Niveau von $p < 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeines

Die folgende Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf die Daten von 578 Kindern der fünften Jahrgangsstufe an 15 Haupt- und Realschulen im Großraum München. In die statistischen Berechnungen wurden ausschließlich Kinder einbezogen, für die im Rahmen der Querschnittsuntersuchung wenigstens sowohl die retinalen Gefäßdurchmesser als auch Körpergröße und Gewicht zur Berechnung des BMI vorlagen. Die entsprechenden statistischen Kennzahlen der Gesamtpopulation sind in Tabelle 2 dargestellt.

52% der Kinder besuchten die Hauptschule und 48% gingen auf die Realschule. Das Durchschnittsalter lag bei 11,1 Jahren ohne signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. 57% der Teilnehmer waren männlich, respektive 43% weiblich.

TABELLE 2: Statistische Kennzahlen zu den in der Studienpopulation gemessenen Parametern. N= Anzahl; Mean= Mittelwert; SD= Standardabweichung; Min= Minimum; Max= Maximum; BMI= Body-Mass-Index; BU= Bauchumfang; KF= Körperfettanteil; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck; AVR= Arterio-venöse Ratio; CRAE= arterielles Zentraläquivalent; CRVE= venöses Zentraläquivalent. AIX= Augmentationsindex; TGA= Triglyzeride; HDL= High-density-Lipoprotein; hsCRP= hochsensitives C-reaktives Protein; GLC= Nüchternblutglukose.

Parameter	N	Mean	SD	Min	Quartile			Max
					1.	2.	3.	
Alter (Jahre)	578	11,1	0,6	9,7	10,7	11,1	11,4	13,6
Geschlecht:								
weiblich	249							
männlich	329							
Größe (cm)	578	147,2	7,6	128,8	141,9	146,5	152,3	175,4
Gewicht (kg)	578	42,0	10,9	24,2	34,1	39,5	47,6	102,7
BMI (kg/m ²)	578	19,2	3,6	11,6	16,6	18,3	21,1	34,9
BU (cm)	578	64,7	8,2	51,0	59,0	63,0	69,0	108,0
KF (%)	578	20,4	6,1	6,5	15,4	19,8	25,6	36,1
Blutdruck:								
SAP (mmHg)	574	118	10	95	110	120	125	150
DAP (mmHg)	574	73	8	55	70	70	80	100
Retinale Gefäßanalyse:								
AVR	578	0,88	0,06	0,70	0,84	0,88	0,93	1,06
CRAE (µm)	578	208,0	15,6	163,1	197,6	207,7	218,0	267,4
CRVE (µm)	578	236,2	16,1	193,9	224,6	235,9	246,1	293,0
Pulswellenanalyse:								
AIX75	426	8	10	-20	0	8	15	31
Laborparameter:								
TGA (mg/dl)	364	80	43	22	53	70	94	358
HDL (mg/dl)	365	65,1	14,0	27,8	55,7	63,5	73,8	113,7
GLC (mg/dl)	362	80	13	49	75	80	85	284
hsCRP (mg/dl)	362	0,12	0,25	0,00	0,02	0,04	0,11	2,28

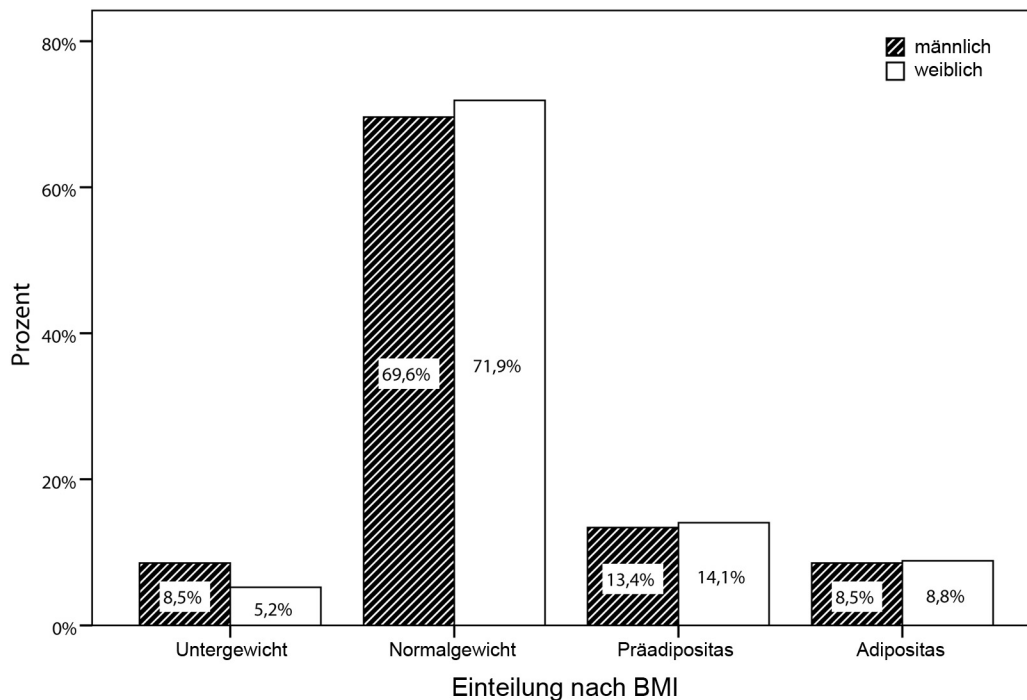


ABBILDUNG 3: Einteilung der Gewichtskategorien entsprechend alters- und geschlechtsspezifischer Perzentilen für den Body-Mass-Index.

4.2 Untersuchung der Risikofaktoren

4.2.1 Prävalenz von Präadipositas und Adipositas

Der mittlere BMI betrug in dieser Studienpopulation $19,16 \text{ kg/m}^2$ (95%-CI 18,86–19,45). Nach Geschlechtern getrennt unterschieden sich die Mittelwerte nicht signifikant um $0,35 \text{ kg/m}^2$. Gemäß den altersgerechten BMI-Perzentilen nach Kromeyer-Hauschild wiesen 13,7% der Kinder präadipöses Körpergewicht auf und 8,7% waren adipös. Damit besaßen 22,4% ein Gewicht über der Norm. Für die Prävalenz von Übergewicht ergaben sich zwischen beiden Geschlechtern nur geringe Unterschiede. Auffällig war jedoch unter den Jungen ein um 2,5% höherer Anteil Untergewichtiger unter der zehnten Perzentile (siehe Abbildung 3).

Der mittlere Bauchumfang zeigte nach Geschlechtern getrennt keinen signifikanten Unterschied. In Abbildung 4 zeigen sich aber leicht unterschiedliche Verteilungsmuster. Nach alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen fanden sich unter den Jungen etwas mehr Normalgewichtige und Präadipöse als unter den

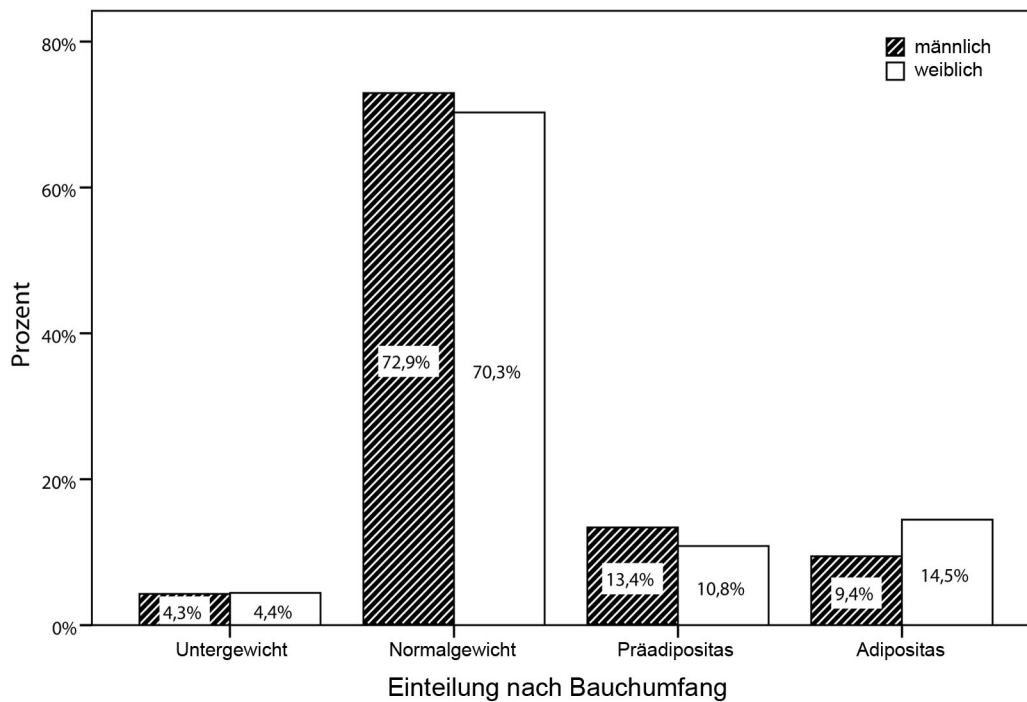


ABBILDUNG 4: Einteilung der Gewichtskategorien entsprechend alters- und geschlechtsspezifischer Perzentilen für den Bauchumfang.

Mädchen. Diese wiesen dagegen über sechs Prozent mehr Adipöse auf als Jungen. Im Vergleich zum BMI waren am Bauchumfang bemessen mehr Kinder normalgewichtig und adipös. Nur knapp halb so viele Kinder waren am Bauchumfang bemessen untergewichtig, als dies beim BMI der Fall war.

Der Körperfettanteil war bei den Mädchen mit 21,4% signifikant höher als bei den Jungen (19,6%, p für Differenz $<0,001$). Grenzwerte stehen für das Körperfett bislang nicht zur Verfügung.

4.2.2 Arterieller Blutdruck und Pulswellenanalyse

Die Mittelwerte von diastolischem und systolischem Blutdruck zeigten keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit vom Geschlecht. Allerdings bestand bei deutlich mehr Jungen arterieller Hypertonus mit systolischen Werten ≥ 130 mmHg oder diastolischen Werten ≥ 85 mmHg. Unter den männlichen Hypertonikern handelte es sich in 33,8% der Fälle um isolierte systolische Hypertonie, während es bei den Mädchen mit 20,8% deutlich weniger waren.

TABELLE 3: Zusammenhang der Gewichtsgruppen mit dem arteriellen Blutdruck.
 SD= Standardabweichung; p= Signifikanz in univariater Varianzanalyse, adjustiert nach Alter und Geschlecht; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck; AIX75= Augmentationsindex bei Herzfrequenz 75/min.

	Mittelwert (SD)						p
	Normalgewicht		Präadipositas		Adipositas		
SAP (mmHg)	118,7	(±9,6)	118,1	(±10,5)	123,8	(±9,7)	0,002
DAP (mmHg)	74,0	(±7,5)	73,2	(±8,1)	75,0	(±9,1)	0,428
AIX75	8,1	(±10,2)	6,3	(±11,0)	6,3	(±9,8)	0,383

Adipöse Kinder besaßen unabhängig von Alter und Geschlecht einen um 5,1 mmHg höheren systolischen Blutdruck als Normalgewichtige (siehe Tabelle 3). Die Werte zeigten eine signifikante, aber nicht konsistente Veränderung. Bei Präadipösen lag er unter, bei Adipösen hingegen über dem Wert der Normalgewichtigen. Der diastolische Blutdruck zeigten keinen signifikanten linearen Trend zwischen diesen Gruppen.

Der Augmentationsindex war im Mittel unter Normalgewichtigen höher als unter Übergewichtigen. Auch hier war kein signifikanter linearer Trend zwischen den Gruppen vorhanden.

4.2.3 Laborparameter des Metabolischen Syndroms

6,8% der Kinder hatten erhöhte Serumwerte für Triglyzeride ($TGA \geq 150\text{mg}$). Im Mittel hatten Mädchen einen um 8,8 mg/dl höheren Triglyzeridspiegel als Jungen ($p= 0,002$). Weitere signifikante Unterschiede ergaben sich für das HDL-Cholesterin. Der Mittelwert der Jungen lag hier um 4,4 mg/dl über jenem der Mädchen ($p= 0,003$). Drei Mädchen und kein Junge lagen unterhalb des Normwertes von 40 mg/dl, das sind 0,8% der Messungen. Nur sieben Kinder (1,2%) hatten erhöhte Glukosewerte ≥ 100 mg/dl.

Die Lipidwerte wiesen einen deutlichen Zusammenhang mit Präadipositas und Adipositas auf. Die Mittelwerte der Triglyzeride waren in beiden Gruppen höher

TABELLE 4: Zusammenhang der Gewichtsgruppen mit den Laborparametern des Metabolischen Syndroms.

SD= Standardabweichung; p= Signifikanz in univariater Varianzanalyse, adjustiert nach Alter und Geschlecht; HDL= High-density-Lipoprotein; TGA= Triglyzeride; GLC= Nüchtern glukose.

	Mittelwert (SD)						p
	Normalgewicht		Präadipositas		Adipositas		
HDL (mg/dl)	67,2	(±13,6)	60,6	(±12,8)	55,5	(±11,1)	<0,001
TGA (mg/dl)	75,4	(±36,2)	83,9	(±46,2)	127,8	(±69,8)	<0,001
GLC (mg/dl)	80,2	(±14,9)	81,0	(±7,7)	80,9	(±9,7)	0,921

als unter Normalgewichtigen, wie auch das HDL-Cholesterin in diesen Gruppen niedriger war. Für den linearen Trend wiesen beide eine eindeutige Signifikanz auf (siehe Tabelle 4). Die Serumglukose zeigte dagegen keine Unterschiede zwischen diesen Gruppen.

Das Metabolische Syndrom bei Kindern ab 10 Jahren ist nach der IDF-Definition [111] die Kombination aus erhöhtem Bauchumfang und mindestens zwei weiteren Kriterien (Hypertonie, TGA \geq 150 mg/dl, HDL $<$ 40 mg/dl oder Glukose \geq 100 mg/dl). Es wurde bei sieben Jungen und vier Mädchen diagnostiziert, das entspricht 1,9% aller Kinder.

4.2.4 Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)

Abbildung 5 zeigt die deutlich heterogene Verteilung des hsCRP in den Gewichtskategorien. Adipöse Kinder wiesen keine hsCRP-Werte im untersten Quartil auf, dafür waren 68,4% von ihnen im obersten Quartil vertreten. Auch der überwiegende Teil der präadipösen Kinder lag in den oberen zwei Quartilen. Normalgewichtige Kinder hatten demgegenüber fast in der Hälfte aller Fälle Werte im untersten Quartil. Eine Normalverteilung war für die Werte des hsCRP nicht gegeben. Die Hälfte der Kinder wies Werte von 0,00 – 0,04 mg/dl auf, während der Mittelwert

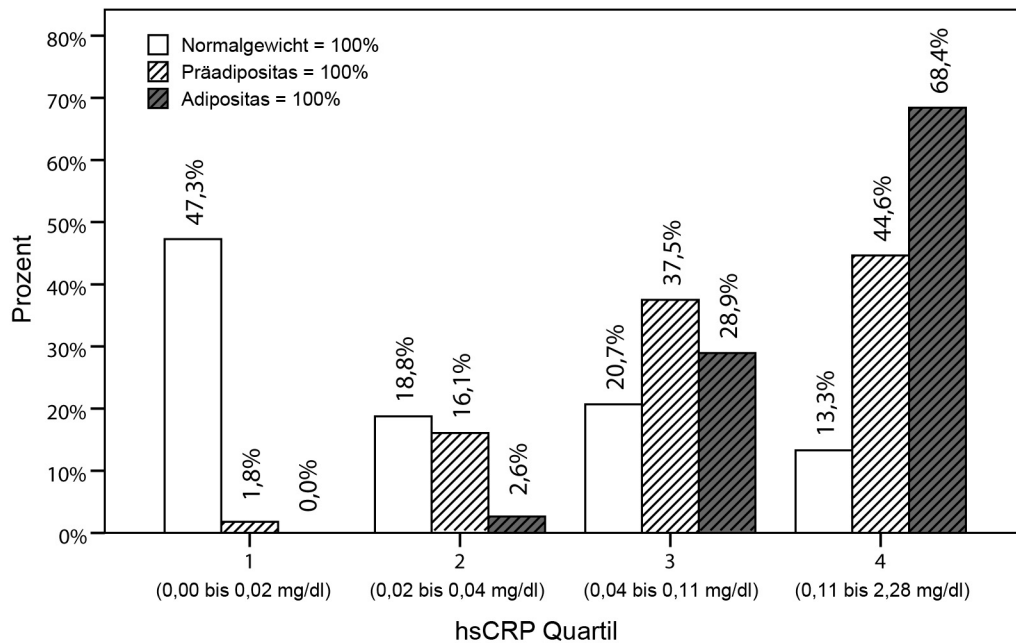


ABBILDUNG 5: Anteile der normalgewichtigen, präadipösen und adipösen Kinder in den hsCRP-Quartilen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Gewichtskategorie. Abweichungen von 100% sind rundungsbedingt.

bei 0,12 mg/dl lag. Deshalb wurden die Gruppenunterschiede im Kruskal-Wallis-Test berechnet (siehe Tabelle 5). Das hsCRP stand dort in deutlichem Zusammenhang mit erhöhtem Körpergewicht. Der Median war bei präadipösen Kindern dreimal höher als bei normalgewichtigen, bei adipösen war er sogar um den Faktor 5,7 höher. Ein signifikanter Geschlechterunterschied war für das hsCRP nicht vorhanden ($p = 0,136$).

TABELLE 5: Zusammenhang der Gewichtskategorien mit dem hochsensitiven C-reaktiven Protein (hsCRP). Darstellung als Median und Standardabweichung (SD). $p =$ asymptotische Signifikanz im Kruskal-Wallis-Test.

	Median (SD)						p
	Normalgewicht		Präadipositas		Adipositas		
hsCRP (mg/dl)	0,03	(±0,18)	0,09	(±0,25)	0,17	(±0,45)	<0,001

4.3 Retinale Gefäßanalyse

4.3.1 Gesamtpopulation

Die retinale Gefäßanalyse konnte im Rahmen dieser Studie bei 578 Schulkindern erfolgreich durchgeführt werden. Dies entspricht 98,3% aller Teilnehmer. In sechs Fällen war statt einer zweimaligen nur eine einfache Retinaaufnahme möglich oder verwertbar.

Der Mittelwert des arteriellen Zentraläquivalents CRAE betrug $208,0 \mu\text{m}$ (95%-Konfidenzintervall [CI] $206,7 - 209,3$), für das venöse Zentraläquivalent CRVE errechneten sich $236,2 \mu\text{m}$ (95%-CI $234,8 - 237,5$). Der Mittelwert der AVR war $0,88$ (95%-CI $0,88 - 0,89$). Eine Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov war für alle Parameter gegeben. Einen Überblick über die Verteilung der Parameter gibt Abbildung 6.

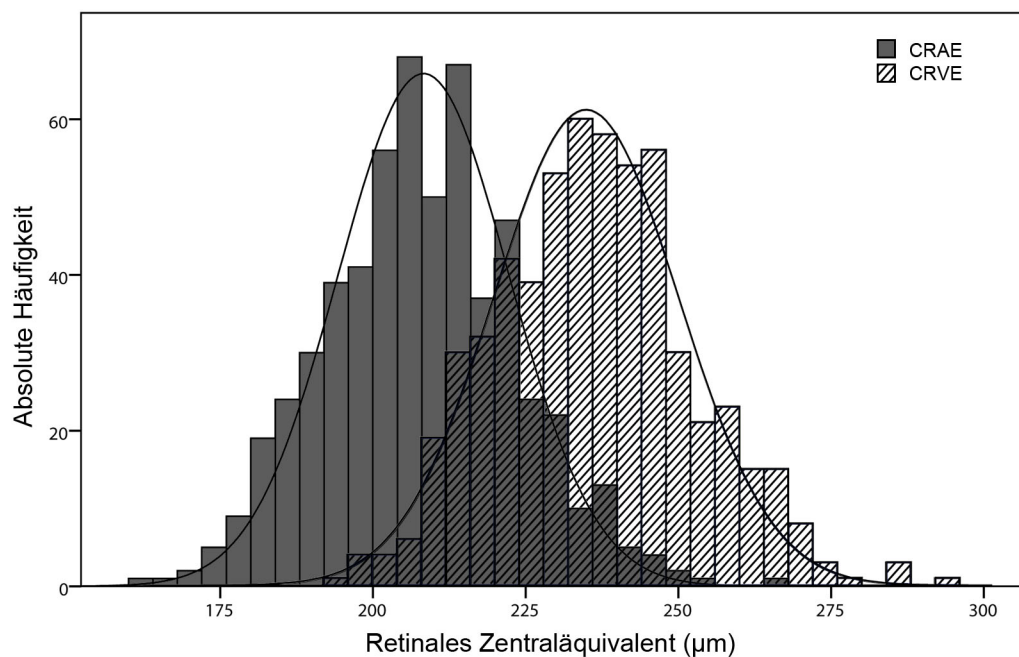


ABBILDUNG 6: Histogramm der retinalen arteriellen und venösen Gefäßdurchmesser in der Studienpopulation. Darstellung in Mikrometern. CRAE= arterielles Zentraläquivalent; CRVE= venöses Zentraläquivalent.

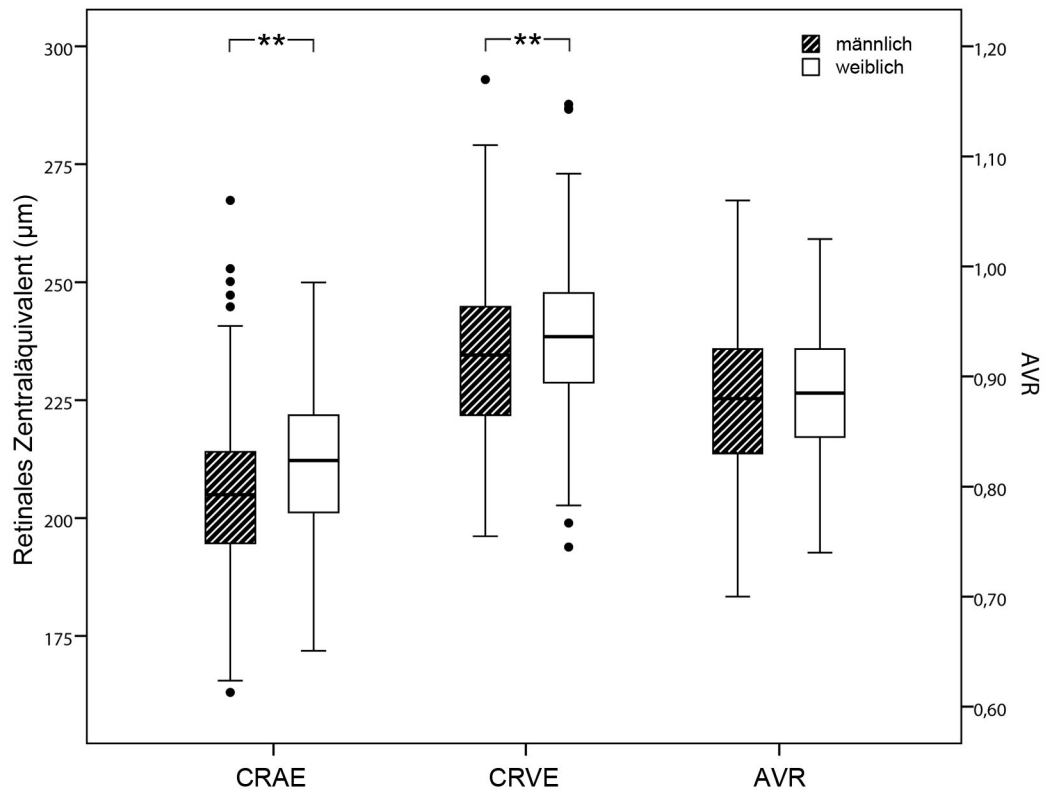


ABBILDUNG 7: Darstellung der Verteilung retinaler arterieller (CRAE) und venöser (CRVE) Gefäßdurchmesser und der arterio-venösen Ratio bei Jungen und Mädchen. (**)= signifikanter Gruppenunterschied ($p < 0,001$).

4.3.2 Geschlechterunterschied

Mädchen hatten im Mittel um $5,8 \mu\text{m}$ größere arterielle und um $4,8 \mu\text{m}$ größere venöse Gefäßdurchmesser als Jungen (siehe auch Abbildung 7). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant (p jeweils $< 0,001$), während die AVR im nicht-signifikanten Bereich variierte (mittlere Differenz = $0,01$; $p = 0,171$). Dies bedeutet, dass beide Geschlechter ein annähernd gleiches mittleres Größenverhältnis des arteriellen Gefäßabschnittes zum venösen Abschnitt hatten. Mädchen wiesen also unspezifisch größere retinale Gefäßdimensionen auf.

4.3.3 Qualitätskontrolle der Messmethode

Um Schwankungen in der Qualität der Auswertungen zu vermeiden, wurden in der vorliegenden Studie alle retinalen Gefäßanalysen durch eine einzelne Person ausgeführt. Zum bestmöglichen Ausschluss weiterer zufälliger Fehler wurde die Methode auf ihre Reproduzierbarkeit überprüft. Die Wiederauswertung einer zufälligen Stichprobe aus 20 Aufnahmepearen lieferte Ergebnisse, die sehr stark mit der Originalauswertung einhergehen. Am deutlichsten zeigte sich dies bei den separaten Gefäßdurchmessern. Der Korrelationskoeffizient innerhalb dieser Parameter betrug 0,921 für das CRAE, 0,973 für das CRVE und 0,888 für die AVR (p jeweils $<0,001$). Abbildung 8 zeigt diesen Zusammenhang als Streudiagramm. Diese Daten sprechen für eine hohe Verlässlichkeit der angewendeten Methode.

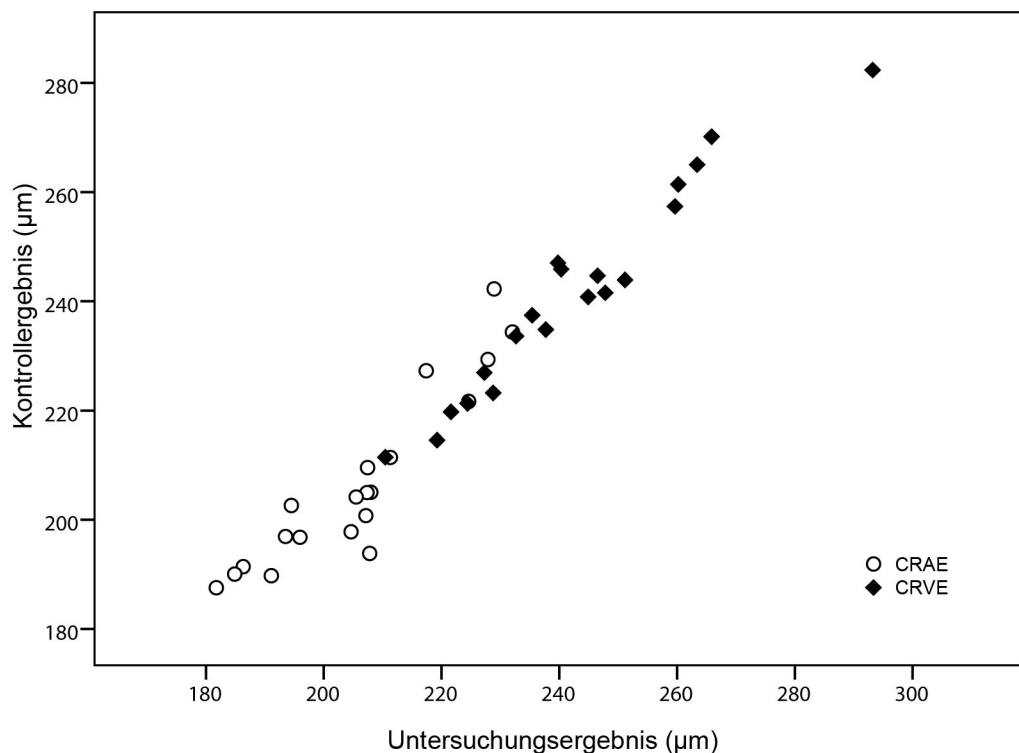


ABBILDUNG 8: Korrelation einer Stichprobe von 20 Wiederauswertungen mit der Originalauswertung. Dargestellt als Streudiagramm von arteriellem (CRAE) und venösem (CRVE) Zentraläquivalent.

4.3.4 Korrelationen in der Gesamtpopulation

Tabelle 6 zeigt die Korrelationskoeffizienten der retinalen Gefäßparameter mit verschiedenen Adipositasmarkern und den Parametern des Metabolischen Syndroms. Bis auf die Korrelationen der Gefäßparameter untereinander lagen sämtliche Koeffizienten unter 0,2 und sind damit als niedrig zu betrachten.

Arterielle Gefäßdurchmesser standen in dieser Studie in signifikantem Zusammenhang mit dem arteriellen Blutdruck. Sowohl höherer systolischer als auch diastolischer Blutdruck waren mit niedrigerem CRAE assoziiert. Auch der Augmentationsindex zeigte eine negative Korrelation mit dem CRAE. Es bestand kein Zusammenhang der arteriellen Durchmesser mit Messgrößen für Adipositas wie BMI, Bauchumfang oder dem Körperfettanteil. Auch mit den Laborparametern des Metabolischen Syndroms waren sie nicht assoziiert.

Venöse Dilatation fand sich mit steigendem BMI. Während dies in ähnlicher Weise auch auf den Bauchumfang zutraf, fanden sich keine Hinweise für eine Assoziation des CRVE mit dem Körperfett. Die Blutdruckparameter und Augmentationsindex waren nicht mit dem CRVE assoziiert. Unter den Laborwerten gingen die Triglyzeride und das hsCRP mit größeren venösen Durchmessern einher.

Generell ließ sich beobachten, dass die AVR mit jenen Werten signifikant korrelierte, wo dies auch CRAE oder CRVE taten. Gemäß des arithmetischen Zusammenhangs $AVR = CRAE/CRVE$ war in diesen Fällen der Koeffizient negativ, wenn das CRAE abnahm oder das CRVE zunahm. Umgekehrt war der Koeffizient positiv, wenn das CRVE abnahm. Einzig für das Körperfett erwies sich die AVR als sensibler und korrelierte signifikant, während dies weder auf CRAE noch CRVE zutraf. Im Falle der diastolischen Blutdruckparameter, die gleichsinnige Zusammenhänge sowohl mit Arteriolen als auch Venolen zeigten, blieben Änderungen der AVR dagegen unter dem Signifikanzniveau von $p = 0,05$.

TABELLE 6: Partielle Korrelationen für die retinalen Gefäßdurchmesser mit anthropometrischen Parametern und metabolischen Risikofaktoren. Die Daten sind adjustiert nach Alter und Geschlecht.

CRAE= arterielles Zentraläquivalent; CRVE= venöses Zentraläquivalent. AVR= Arterio-venöse Ratio; hsCRP= hochsensitives C-Reaktives Protein; AIX75= Augmentationsindex bei Herzfrequenz 75/min.

		CRAE	CRVE	AVR
CRAE	Korrelationskoeffizient	1	0,513	0,574
	Signifikanz (2-seitig)		<0,001	<0,001
Body-Mass-Index	Korrelationskoeffizient	-0,079	0,107	-0,183
	Signifikanz (2-seitig)	0,144	0,046	0,001
Bauchumfang	Korrelationskoeffizient	-0,051	0,106	-0,151
	Signifikanz (2-seitig)	0,345	0,049	0,005
Körperfett	Korrelationskoeffizient	-0,057	0,070	-0,125
	Signifikanz (2-seitig)	0,287	0,193	0,020
systolischer Blutdruck	Korrelationskoeffizient	-0,125	0,022	-0,148
	Signifikanz (2-seitig)	0,020	0,690	0,006
diastolischer Blutdruck	Korrelationskoeffizient	-0,117	-0,068	-0,059
	Signifikanz (2-seitig)	0,029	0,207	0,273
HDL-Cholesterin	Korrelationskoeffizient	0,008	-0,022	0,023
	Signifikanz (2-seitig)	0,881	0,682	0,669
Triglyzeride	Korrelationskoeffizient	0,040	0,132	-0,080
	Signifikanz (2-seitig)	0,461	0,014	0,136
Blutzucker	Korrelationskoeffizient	0,044	0,070	-0,017
	Signifikanz (2-seitig)	0,412	0,192	0,759
hsCRP	Korrelationskoeffizient	0,037	0,187	-0,132
	Signifikanz (2-seitig)	0,494	<0,001	0,014
AIX75	Korrelationskoeffizient	-0,165	-0,017	-0,170
	Signifikanz (2-seitig)	0,001	0,733	<0,001

4.4 Einfluss der Adipositas auf die retinalen Gefäße

4.4.1 Anthropometrie

Mit zunehmender Gewichtsgruppe zeigte sich bei Jungen und Mädchen eine Verringerung des CRAE und ein Anstieg des CRVE. Dies resultierte in einer signifikanten Abnahme der AVR adipöser Kinder gegenüber den Normalgewichtigen ($p=0,013$ für Jungen und $p=0,003$ für Mädchen). Abbildung 9 zeigt die jeweiligen geschlechtsspezifischen Mittelwerte.

Tabelle 7 auf Seite 37 stellt den Einfluss der Anthropometrie in der linearen Regressionsanalyse dar. Dort standen sie in umgekehrtem Zusammenhang mit den Durchmessern von Arteriolen und Venolen. Der BMI hatte signifikanten Einfluss auf die Durchmesser retinaler Arteriolen und Venolen. Für die arteriellen Durchmesser verlor er sich bei Adjustierung nach dem Blutdruck. Die venösen Gefäßdurchmesser standen auf beiden Modellebenen in signifikantem Zusammenhang mit dem BMI. Adjustiert nach Alter und Geschlecht nahm mit steigendem BMI das CRAE fast im gleichen Maße ab wie das CRVE zunahm. Unabhängig von Alter, Geschlecht und Blutdruck nahm mit einem Anstieg des BMI um eine Einheit der venöse Gefäßdurchmesser um $0,4 \mu\text{m}$ zu.

Der Bauchumfang zeigte einen dem BMI sehr ähnlichen Zusammenhang. Bei einer Zunahme ließen sich arterielle Konstriktion und venöse Dilatation beobachten. Ein im Vergleich zum BMI stärkerer Zusammenhang mit retinalen Gefäßveränderungen war aber nicht erkennbar. Die Signifikanz war schwächer und erreichte nicht das Niveau von $p < 0,05$, auch wenn es bei den Venolen nur knapp unterschritten war. Auch das prozentuale Körperfett besaß in der Regressionsanalyse auf keinen Gefäßparameter einen signifikanten Einfluss. Die Tendenz zu steigendem CRAE und sinkendem CRVE konnte aber auch hier beobachtet werden.

In der Regressionsanalyse für BMI, Bauchumfang und Körperfett hatten weitere Parameter signifikanten Einfluss auf CRAE und CRVE. Dies waren in allen Modellen der diastolische Blutdruck und das Geschlecht, nicht aber das Al-

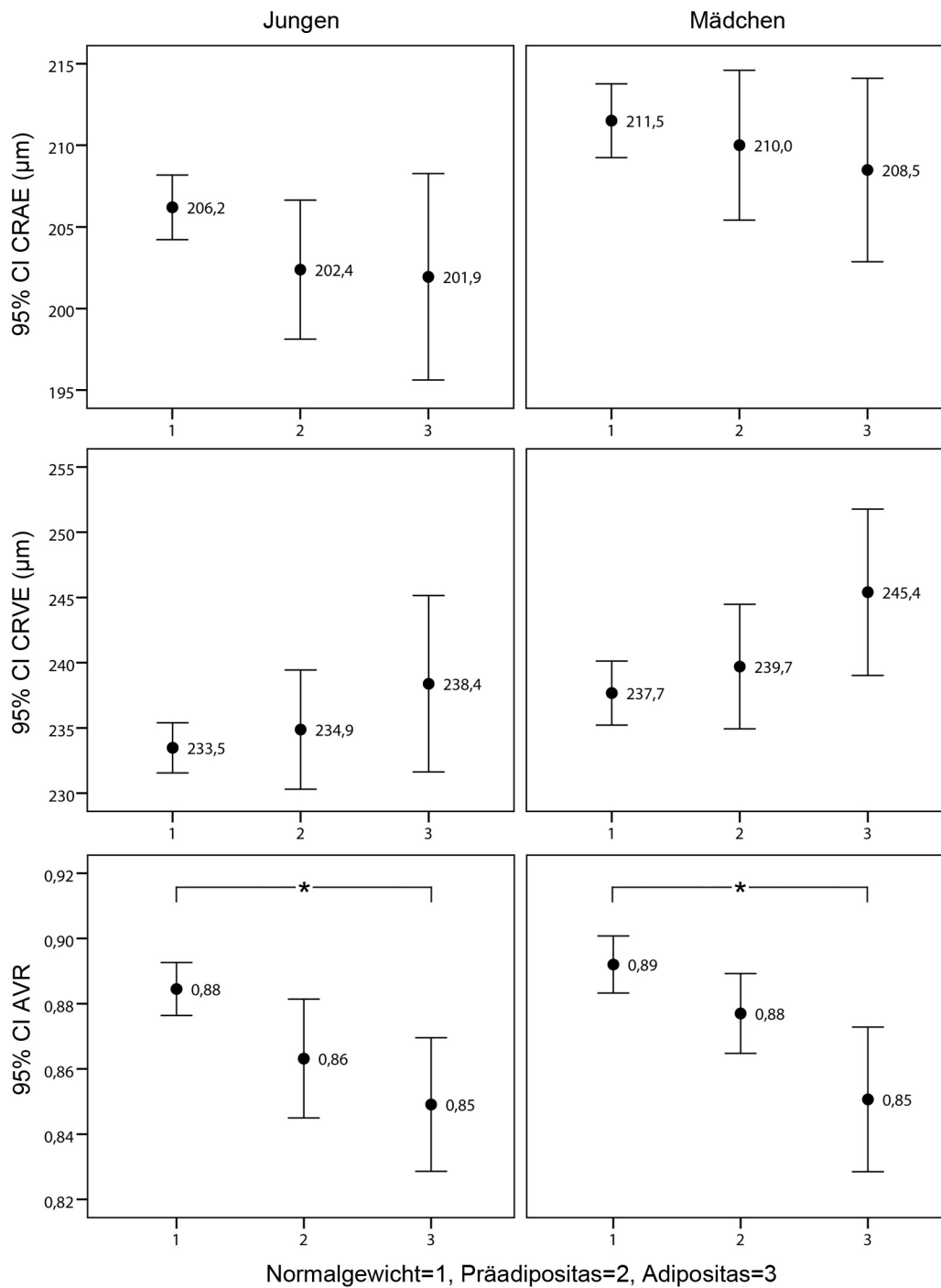


ABBILDUNG 9: Vergleich der retinalen Gefäßdurchmesser in den Gewichtgruppen nach Geschlechtern getrennt. Darstellung als Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall (CI). (*)= signifikanter Gruppenunterschied, adjustiert im Post-Hoc-Test nach Bonferroni ($p=0,013$ für Jungen bzw. $0,003$ für Mädchen).

ter und der systolische Blutdruck. Bei Betrachtung der AVR in Tabelle 8 zeigt sich, dass alle anthropometrischen Parameter Einfluss auf das Ergebnis der Regressionsanalyse hatten. Da wie bereits beschrieben der dilatierende Effekt auf die Venolen überwog, sank die AVR mit steigendem BMI, Bauchumfang oder Körperfettanteil. Fast alle anderen eingeschlossenen Parameter besaßen dagegen keinen signifikanten Einfluss. Allein das Geschlecht besaß signifikanten Einfluss im Modell für den Bauchumfang.

Um die Effektstärke zu vergleichen, wurde der standardisierte Regressionskoeffizient β berechnet. Auch hier war der Zusammenhang für den BMI am größten. Dies traf sowohl auf die Signifikanz als auch den Regressionskoeffizienten zu.

Zusammenfassend erwies sich der BMI in der Regressionsanalyse als anthropometrischer Parameter mit einer im Vergleich zum Bauchumfang etwas größeren Aussagekraft über retinale Gefäßveränderungen. Bei gleichzeitigem Einschluss von BMI und Bauchumfang in das Regressionsmodell verlor sich jedoch für beide der signifikante Einfluss (Daten nicht gezeigt). Damit hatten sie trotz geringer Unterschiede keinen voneinander unabhängigen Einfluss auf die retinalen Gefäßparameter.

TABELLE 7: Zusammenhang der arteriellen (CRAE) und venösen (CRVE) Gefäßdurchmesser mit Body-Mass-Index (BMI), Bauchumfang (BU) und Körperfettanteil (KF) im linearen Regressionsmodell.

B= Regressionskoeffizient; CI= Konfidenzintervall; p= Signifikanz.

Modell 1: adjustiert nach Alter und Geschlecht

Modell 2: Modell 1 plus systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck

	Modell	CRAE			CRVE		
		B	(95%-CI)	p	B	(95%-CI)	p
BMI	1	-0,37	(-0,72; -0,03)	0,036	0,37	(0,01; 0,73)	0,046
	2	-0,29	(-0,65; 0,07)	0,112	0,39	(0,02; 0,77)	0,039
BU	1	-0,14	(-0,29; 0,02)	0,082	0,15	(-0,01; 0,31)	0,066
	2	-0,10	(-0,26; 0,06)	0,225	0,16	(-0,01; 0,32)	0,058
KF	1	-0,18	(-0,39; 0,03)	0,096	0,15	(-0,06; 0,37)	0,169
	2	-0,12	(-0,33; 0,10)	0,275	0,17	(-0,06; 0,39)	0,139

TABELLE 8: Zusammenhang der AVR mit Body-Mass-Index (BMI), Bauchumfang (BU) und Körperfettanteil (KF) im linearen Regressionsmodell.

β = Standardisierter Regressionskoeffizient; p= Signifikanz.

Modellgröße	AVR mit BMI		AVR mit BU		AVR mit KF	
	β	p	β	p	β	p
Alter	-0,008	0,841	-0,005	0,898	-0,024	0,558
Geschlecht	0,061	0,143	0,256	0,047	0,070	0,098
BMI	-0,157	<0,001	—	—	—	—
BU	—	—	-0,133	0,002	—	—
KF	—	—	—	—	-0,112	0,010
Systolischer Blutdruck	-0,057	0,216	-0,061	0,183	-0,069	0,136
Diastolischer Blutdruck	-0,013	0,768	-0,014	0,748	-0,012	0,790

4.4.2 Parameter des Metabolischen Syndroms

Während das HDL-Cholesterin im multiplen Regressionsmodell nicht mit den retinalen Gefäßdurchmessern assoziiert war, war ein Anstieg der Triglyzeride hingegen mit signifikanter venöser Dilatation verbunden (siehe Tabelle 9). Dieser Zusammenhang bestand allerdings nicht unabhängig von BMI und Blutdruck und galt nicht für die Arteriolen. Mit einer Dilatation um $0,04 \mu\text{m}$ je 1mg/dl Anstieg des Triglyzeridspiegels war der Effekt sehr gering.

Der Blutzucker zeigte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang mit den retinalen Gefäßdurchmessern. Tendenziell nahmen aber arterielle und venöse Durchmesser mit steigenden Serumwerten zu. Der systolische Blutdruck stand unabhängig von Alter und Geschlecht in signifikantem Zusammenhang mit kleineren arteriellen Durchmessern. Bei weiterer Adjustierung nach dem BMI bestand jedoch keine Signifikanz mehr. Auch für die Venolen ließ sich kein signifikantes Ergebnis beobachten. Der diastolische Blutdruck stand dagegen mit Verringerung des CRAE und des CRVE in Verbindung. Für die Arteriolen war die Signifikanz hierbei deutlich höher als für die Venolen.

Das Metabolische Syndrom bestand wie erwähnt bei 11 Kindern. Im Vergleich mit den übergewichtigen Kindern ohne diese Diagnose unterschieden sie sich nicht signifikant bei den Arteriolen ($+7,7 \mu\text{m}$; $p=0,140$) und der AVR ($-0,01$; $p=0,026$). Ihre Venolen waren mit $248,5 \mu\text{m}$ (95%CI: $239,7 - 257,3$) dagegen signifikant dilatiert (Differenz= $10,6 \mu\text{m}$; $p=0,026$). Die Signifikanz bestand auch nach Adjustierung nach Alter und Geschlecht.

4.5 Einfluss des hsCRP

Den größten Effekt unter den Laborparametern besaß das hsCRP auf die Venolen in beiden Modellebenen. Unabhängig von BMI und Blutdruck war ein Anstieg um 1mg/dl mit rund $11 \mu\text{m}$ größeren venösen Durchmessern verbunden (siehe Tabelle 9). Es zeigte sich eine deutliche Selektivität des Zusammenhangs mit dem CRVE, während sich das CRAE weder signifikant noch konsistent veränderte. Die Adjustierung nach BMI und Blutdruck dämpfte den Regressionskoeffizienten für das CRVE etwas, änderte aber nichts an der deutlichen Signifikanz des Zu-

TABELLE 9: Zusammenhang der Gefäßdurchmesser mit Laborparametern, Blutdruck und Augmentationsindex im linearen Regressionsmodell.

CRAE= arterielles Zentraläquivalent; CRVE= venöses Zentraläquivalent; B= Regressionskoeffizient; CI= Konfidenzintervall; p= Signifikanz; TGA= Serumtriglyzeride; HDL= HDL-Cholesterin; GLC= Nüchtern glukose; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck; AIX75= Augmentationsindex bei Herzfrequenz= 75/min; hsCRP= hochsensitives C-reaktives Protein.

Modell 1: adjustiert nach Alter und Geschlecht

Modell 2: Modell 1 plus BMI

Modell 3: Modell 2 plus systolischer und diastolischer Blutdruck

	Modell	CRAE			CRVE		
		B	(95%-CI)	p	B	(95%-CI)	p
TGA	1	0,01	(-0,03; 0,04)	0,624	0,04	(0,01; 0,08)	0,016
	3	0,02	(-0,02; 0,06)	0,305	0,03	(0,00; 0,07)	0,072
HDL	1	0,02	(-0,10; 0,13)	0,785	<0,01	(-0,12; 0,12)	0,996
	3	<0,01	(-0,12; 0,12)	0,995	0,04	(-0,08; 0,16)	0,488
GLC	1	0,07	(-0,05; 0,19)	0,267	0,10	(-0,02; 0,22)	0,095
	3	0,08	(-0,04; 0,20)	0,176	0,08	(-0,04; 0,20)	0,173
SAP	1	-0,13	(-0,26; -0,01)	0,040	0,02	(-0,12; 0,15)	0,792
	2	-0,11	(-0,24; 0,02)	0,110	-0,02	(-0,15; 0,12)	0,821
DAP	1	-0,25	(-0,24; -0,01)	0,002	-0,18	(-0,34; -0,01)	0,040
	2	-0,24	(-0,37; -0,03)	0,004	-0,20	(-0,37; -0,03)	0,020
hsCRP	1	2,12	(-4,46; 8,70)	0,527	11,83	(5,37; 18,29)	<0,001
	3	4,18	(-2,76; 11,13)	0,237	11,01	(4,16; 17,86)	0,002
AIX75	1	-0,27	(-0,43; -0,12)	0,001	-0,03	(-0,19; 0,13)	0,733
	3	-0,27	(-0,42; -0,11)	0,001	-0,02	(-0,18; 0,14)	0,832

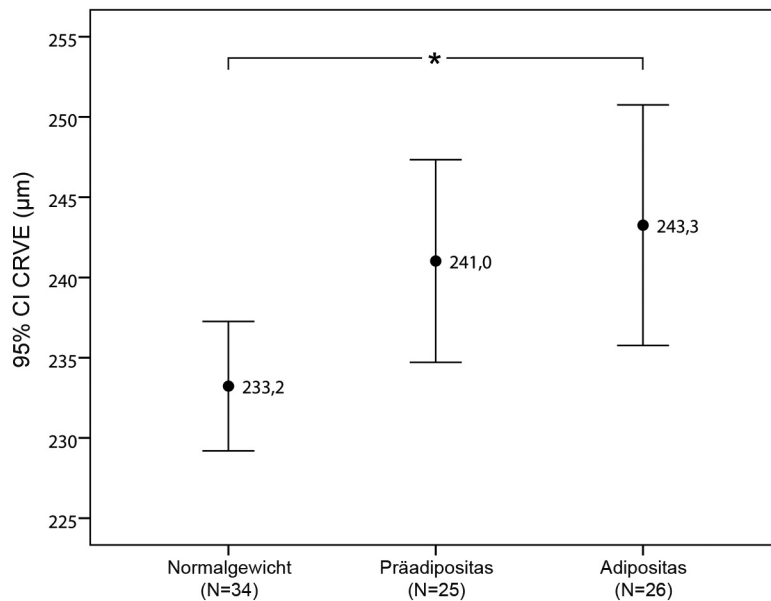


ABBILDUNG 10: Die venösen Gefäßdurchmesser in den Gewichtskategorien bei Kindern mit hsCRP-Werten im obersten Quartil (>0,11 mg/dl). Darstellung als Mittelwert mit 95%-Konfidenzintervall (CI). (*)= signifikanter Gruppenunterschied, adjustiert im Post-Hoc-Test nach Bonferroni (p= 0,038).

sammenhangs. Abbildung 10 zeigt, dass nicht jede Subgruppe diesem Einfluss im gleichen Maß unterlag. Wie bereits dargestellt, hatten 68,4% der adipösen Kinder Serumwerte für hsCRP im obersten Quartil. Diese Kinder hatten um 10,0 µm größere venöse Durchmesser als normalgewichtige Kinder mit hsCRP-Werten im obersten Quartil (p= 0,038).

4.6 Zusammenhang mit dem Augmentationsindex

Steigender Augmentationsindex war mit einer hochsignifikanten Reduzierung des CRAE verbunden (siehe Tabelle 9 auf Seite 39). Dieser Einfluss bestand unabhängig von allen Modellgrößen in der linearen Regression. Die Selektivität des Zusammenhanges mit den retinalen Arteriolen liegt insofern nahe, als dieser Parameter auch an einer peripheren Arterie erhoben wurde. Bemerkenswert ist aber, dass die Adjustierung nach BMI und Blutdruck bei gleich hoher Signifikanz den Regressionskoeffizienten kaum schwächte.

5 Diskussion

5.1 Prävalenz für Übergewicht

Die Prävalenz für Übergewicht betrug in dieser Studie 22,4%. Das ist deutlich mehr als in der *KiGGS*-Population, wo dieser Wert in der Altersgruppe der 11- bis 13-Jährigen 18% betrug [52]. Dabei muss bedacht werden, dass die *JuvenTUM*-Population ausschließlich aus Haupt- und Realschülern besteht. Im Fehlen von Gymnasien könnte damit eine Vorselektion bestehen. Die genannten Schulzweige weisen in Deutschland unterschiedliche Anteile an Migrationsgruppen auf [79], die möglicherweise einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Übergewicht unterliegen [46]. Da *JuvenTUM* einen Schwerpunkt auf die Präventionsforschung in diesen Bevölkerungsgruppen legt, ist dies wesentlich geschehen. Die Aussagekraft der medizinischen Zusammenhänge bleibt davon unberührt.

5.2 Retinale Gefäßparameter

5.2.1 Methode der statischen retinalen Gefäßanalyse

Für die Untersuchung der Mikrozirkulation in vivo eignet sich besonders die retinale Gefäßanalyse. Das Verfahren ermöglicht nichtinvasive Diagnostik an den Gefäßen der Retina und hat den Vorteil der unkomplizierten und raschen Anwendung. Es erfüllt somit die Anforderungen an ein Untersuchungs- und Screeningverfahren in großen Kohorten. Computergestützt können frühe Veränderungen der Mikrozirkulation evaluiert und quantitative Aussagen zu den retinalen Gefäßdimensionen getroffen werden. Damit ist gerade für die Präventionsmedizin ein interessantes Instrument zur Frühdiagnostik gegeben. Weil sich anatomische und physiologische Homologien zwischen den retinalen Gefäßen und den Gefäßen anderer Organsysteme wie dem Gehirn nachweisen lassen [68], ist anzunehmen, dass sich Veränderungen der Mikrozirkulation nicht nur auf die Retina beschränken. Durch die Implementierung der computergestützten Gefäßanalyse sind die Ergebnisse reproduzierbar, was nicht zuletzt die Kontrollmessungen dieser Arbeit gezeigt haben.

In dieser Arbeit wurden nach bestem Wissen erstmals im Rahmen einer klinischen Interventionsstudie zwei Retinaaufnahmen eines Auges ausgewertet und das arithmetische Mittel daraus berechnet. Diese gepaarte Auswertung bietet im Vergleich zur einfachen Auswertung einen entscheidenden Vorteil, denn ein Retinafoto kann grundsätzlich nur als Momentaufnahme gesehen werden. Als Einflussgrößen auf die retinalen Gefäßdurchmesser kommen aber neben systemischen Faktoren wie Adipositas auch temporäre Veränderungen wie lokale Autoregulation (siehe Kapitel 2.1) und pulssynchrone Schwankungen in Frage. Letztere können bei den arteriellen Durchmessern bis zu 17% betragen [50]. Da die Retinaaufnahmen pulsunabhängig erstellt wurden, wirkt diese Störgröße lediglich zufällig. Der entscheidende Schritt zur Reduzierung des Pulseffektes ist aber die Mittelwertberechnung, da zwei Messwerte mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht der gleichen Pulsphase zugehören. Somit liegt ihr Mittelwert näher am wahren Gefäßdurchmesser als eine Einzelaufnahme, die eventuell in zufälliger Dilatation erstellt wurde.

TABELLE 10: Ergebnisse früherer Studien im Vergleich. N= Anzahl; AVR= Arterio-venöse Ratio. Altersangabe in Jahren.

Studie bzw. Autor	N	Gefäßdurchmesser (μm)		AVR	Alter
		Arteriolen	Venolen		
Rotterdam Study [41]	5 674	146,9	222,0	0,66	≥ 55
Beaver Dam Eye Study [48]	4 926	195,0	229,5	0,85	43–86
MESA-Study [107]	5 979	144,1	214,0	0,67	45–84
Cheung et al. [13]	768	156,4	225,4	0,69	7–9
Mitchell et al. [63]	1 572*	159,6*	222,3*	0,72*	6–8
	380**	161,8**	234,0**	0,69**	
JuvenTUM	578	208,0	236,2	0,88	10–13

* Studienkohorte Sydney ** Studienkohorte Singapur

5.2.2 Retinale Gefäßdimensionen im Kindesalter

Die Mittelwerte für die retinalen Gefäßparameter sind den Ergebnissen bisheriger Arbeiten ähnlich, auch wenn sie im Vergleich die jeweils größten darstellen. Tabelle 10 gibt einen Überblick über ähnliche Studien bei Kindern und Erwachsenen. Vor allem die Arteriolen waren in der vorliegenden Arbeit mit 208,0 μm deutlich größer als in den Erwachsenenpopulationen. Am nächsten liegen die Ergebnisse zur Beaver Dam Eye Study [48] mit einer Differenz von +13,0 μm bei den Arteriolen, +7 μm bei den Venolen und +0,03 bei der AVR. Im Vergleich zu den Kinderpopulationen bei Cheung et al. [13] und Mitchell et al. [63] waren die Arterioldurchmesser über 46 μm weiter. Der venöse Gesamtdurchmesser lag dagegen nur 2,2 μm über dem Wert für das Singapur-Kollektiv bei Mitchell et al. [63]. Die AVR war in der *JuvenTUM*-Population deutlich größer als in den beiden genannten Kinderpopulationen.

Das unterschiedliche Alter der Kohorten lässt keinen unmittelbaren Vergleich der Ergebnisse zu. Das mittlere Alter betrug bei Cheung et al. 7,9 Jahre und bei Mitchell et al. 6,3 Jahre (Studienkohorte Sydney) bzw. 7,6 Jahre (Studienkohor-

te Singapur). Die *JuvenTUM*-Population war hingegen mit 11,1 Jahren deutlich älter und besaß größere retinale Gefäße. Die *Rotterdam Study* belegte einen Zusammenhang arterieller Gefäßdurchmesser mit zunehmendem Alter, allerdings in einer Erwachsenenpopulation und im Sinne einer Vasokonstriktion [41]. Dagegen ist nicht bekannt, wie sich die retinalen Gefäßdimensionen im Kindesalter entwickeln. Hinzu kommt die Beobachtung eines Zusammenhangs der retinalen Gefäßdurchmesser mit der ethnischen Herkunft [14]. Somit ist ein Vergleich mit den beiden asiatisch-pazifischen Studien von Cheung et al. und Mitchell et al. nur bedingt möglich.

In der *Blue Mountains Eye Study* korrelierten bei Erwachsenen die Durchmesser der Arteriolen und Venolen mit $r=0,59$ [57]. Damit waren größere venöse Durchmesser mit größeren arteriellen Durchmessern assoziiert. Dies deckt sich mit den hier beschriebenen Ergebnissen ($r=0,51$) und gibt Grund zur Annahme, dass auch Kinder interindividuell verschieden große Retinagefäße besitzen.

5.2.3 Einfluss der Adipositas auf die retinalen Gefäße

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Adipositas bereits im Kindesalter frühe Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation bewirkt. Mit zunehmendem BMI oder Bauchumfang fanden sich venöse Dilatation und arterielle Konstriktion, was zu einer signifikanten Reduzierung der AVR von adipösen Kindern führte.

BMI Ein steigender BMI war mit venöser Dilatation assoziiert, unabhängig von Alter, Geschlecht und Blutdruck. Die Signifikanz für die arterielle Konstriktion verlor sich dagegen in der Regressionsanalyse bei Adjustierung nach dem Blutdruck.

In der *MESA*-Studie zeigten sich bei 5979 Erwachsenen im Alter von 45 – 84 Jahren ähnliche Effekte auf die retinalen Gefäße [107]. Auch dort waren die arteriellen Durchmesser negativ und die venösen Durchmesser positiv mit dem BMI assoziiert, letztere ebenfalls unabhängig vom Blutdruck. Eine Zunahme des BMI um eine Standardabweichung ($5,4 \text{ kg/m}^2$) ging dort mit $2,2 \mu\text{m}$ weiteren retinalen Venolen einher ($p<0,001$).

Cheung et al. [13] untersuchten den gleichen Zusammenhang bei 768 Kindern im Alter von 7 – 9 Jahren in Singapur. Mit steigendem BMI beobachteten sie ei-

ne venöse Dilatation, aber keine signifikante arterielle Konstriktion der retinalen Gefäße. Bei 384 Kindern wurde zusätzlich der Blutdruck gemessen. Hier bestanden die genannten Zusammenhänge auch unabhängig vom mittleren arteriellen Blutdruck. Die venöse Dilatation je Standardabweichung des BMI ($3,1 \text{ kg/m}^2$) betrug $2,2 \mu\text{m}$ ($p=0,03$).

Diese Erkenntnisse und die Daten der *JuvenTUM*-Population lassen den Schluss zu, dass Adipositas zu retinaler venöser Dilatation führt, während der Effekt auf die Arteriolen vermutlich in erster Linie auf einen gleichzeitig erhöhten systolischen Blutdruck zurückzuführen ist. Auch dieser war mit kleineren Arteriolen assoziiert, allerdings nicht unabhängig vom BMI. Vielmehr war der systolische Blutdruck bei adipösen Kindern höher als bei Normalgewichtigen und könnte in diesen Fällen für die kleineren Arterioldurchmesser verantwortlich sein.

BAUCHUMFANG Der Bauchumfang korrelierte in ähnlicher Weise wie der BMI positiv mit den Venolen und negativ, aber nicht signifikant, mit den Arteriolen. In der Regressionsanalyse hatte er keinen unabhängigen Einfluss auf die retinalen Gefäßparameter. Dies steht im Gegensatz zur Hypothese, dass vor allem abdominell betonte Adipositas zu mikrovaskulären Alterationen führt. Es wäre zu erwarten gewesen, dass der Bauchumfang als Maß für viszerale Adipositas in einem stärkeren Zusammenhang mit Veränderungen der Mikrozirkulation steht als der BMI. Da vor allem das intraabdominelle Fett für das kardiovaskuläre Risiko verantwortlich gemacht wird, muss hinterfragt werden, ob der Bauchumfang dieses bei Kindern differenziert wiedergibt. Goran et al. [34] konnten anhand computertomographischer Aufnahmen zeigen, dass diese Methode eher auf das subkutane Fett schließen lässt.

Auch der Körperfettanteil hatte in der Regressionsanalyse keinen Einfluss auf die Gefäßparameter. Da er über die Hautfaltendicke ermittelt wird, könnte auch hier ein größerer Zusammenhang mit dem subkutanen Fett bestehen, das eventuell geringeren metabolischen Einfluss besitzt.

In großen Kollektiven wie der *Bogalusa Heart Study* [45] und der *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* [54] wurde eine Gleichwertigkeit von BMI und Bauchumfang bei Kindern als Prädiktoren eines späteren kardiovaskulären Risikos festgestellt. Auch sei darauf hingewiesen, dass die aufgezeigten Unterschiede

für den Effekt auf die Retinagefäße gering ausfielen und der Bauchumfang mit einer Signifikanz von $p=0,058$ in der Regressionsanalyse nur knapp unter dem relevanten Niveau blieb. Es muss bedacht werden, dass die Messung des Bauchumfangs eher vom Untersucher abhängig ist als jene des BMI. Möglicherweise haben geringe Abweichungen der Körperhaltung des Untersuchten und der Lage des Maßbandes einen Einfluss auf das Ergebnis.

METABOLISCHES SYNDROM Unter den Parametern des Metabolischen Syndroms stand nur der Blutdruck in Verbindung mit retinalen Gefäßveränderungen, während die Laborparameter keinen Einfluss zeigten.

Der systolische Blutdruck stand in Verbindung mit arterieller Konstriktion, allerdings nicht unabhängig vom BMI. Der diastolische Blutdruck war dagegen unabhängig vom BMI mit kleineren arteriellen und venösen Durchmessern assoziiert.

Mitchell et al. [63] untersuchten unter dem gleichen Aspekt 1572 Kinder in Sydney und 380 Kinder in Singapur, jeweils im Alter von 6 – 8 Jahren. Sie fanden nur in Bezug auf die Arteriolen einen unabhängigen Einfluss des Blutdrucks. Je 10 mmHg Zunahme des systolischen Drucks sanken die Arteriolendurchmesser um $2,1 \mu\text{m}$ (Sydney; $p < 0,001$) bzw. $1,4 \mu\text{m}$ (Singapur; $p = 0,016$). Je 10 mmHg Erhöhung des diastolischen Blutdrucks ergab sich eine Abnahme um $1,5 \mu\text{m}$ (Sydney; $p < 0,001$) bzw. $2,3 \mu\text{m}$ (Singapur; $p = 0,008$). Diese Größenordnungen sind mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar, die in der linearen Regression je 1 mmHg Blutdruckanstieg etwa ein Zehntel der genannten Daten betragen. Tendenziell führte bei Mitchell et al. der diastolische Blutdruck ebenfalls zu kleineren venösen Gefäßdurchmessern.

Während sich der konstringierende Effekt des systolischen Blutdrucks auf die Arteriolen auch bei Erwachsenen zeigte [76, 107], war venöse Konstriktion bei Ikram et al. [42] nur mit einem erhöhten Risiko für arterielle Hypertonie verbunden. Zu den Auswirkungen des diastolischen Drucks auf Venolen und Arteriolen gibt es keine ausreichenden Daten. Für die Makrozirkulation ließen sich dagegen Zusammenhänge herstellen. Beispielsweise hatte in der *Muscatine Study* neben dem systolischen auch der diastolische Blutdruck einen unabhängigen Einfluss auf die linksventrikuläre Masse von Kindern [61].

Der Gruppenvergleich von normalgewichtigen, präadipösen und adipösen Kindern zeigte einen Zusammenhang zwischen Adipositas und Laborparametern des Metabolischen Syndroms. Dies waren das HDL-Cholesterin und die Triglyzeride, nicht aber die Serumglukose. HDL-Cholesterin und Serumglukose standen in keinem nachweisbaren Zusammenhang mit retinalen Gefäßveränderungen. Die Serumtriglyzeride waren zwar mit signifikanter venöser Dilatation assoziiert, jedoch nicht unabhängig vom BMI. Diese Laborparameter stellten damit keine eigenständigen Faktoren für adipositasbedingte Veränderungen der Mikrozirkulation dar.

Die *Strong Heart Study* untersuchte die strukturelle kardiale Veränderungen bei 446 Jugendlichen im Alter von 14 – 20 Jahren [15]. Das Metabolische Syndrom war mit linksventrikulärer Hypertrophie, Dilatation des linken Vorhofs und weiteren echokardiographisch messbaren Veränderungen assoziiert. HDL-Cholesterin, Triglyzeride und Nüchternglukose hatten aber auch dort keinen unabhängigen Einfluss, was die Autoren zu dem Schluss kommen ließ, dass erst das gemeinsame Auftreten dieser Einzelfaktoren das kardiovaskuläre Risiko des Metabolischen Syndroms bedingt.

In der *JuvenTUM*-Population erfüllten 11 Kinder die Diagnosekriterien. Sie wiesen gegenüber den übrigen übergewichtigen Kindern deutlich dilatierte retinale Venolen auf, sodass ein zusätzliches Risiko durch die Kombination der metabolischen Parameter auch für die retinalen Gefäße bestehen könnte. Allerdings erlaubt die niedrige Prävalenz des Metabolischen Syndroms in dieser jungen Population keine verlässliche Aussage. Die Daten einer großen Erwachsenenpopulation unterstreichen jedoch diesen Zusammenhang. In der *ARIC*-Studie mit 11 265 Teilnehmern im Alter von 49 – 73 Jahren war das Metabolische Syndrom mit dilatierten Venolen und kleineren Arteriolen assoziiert [106].

hsCRP Die Untersuchung des hsCRP ergab deutliche Hinweise auf niedriggradige Entzündung als Vermittler adipositasbedingter Veränderungen der Mikrozirkulation. Cook et al. [16] wiesen im Jahr 2000 bei adipösen Kindern erhöhte CRP-Werte nach, ebenso ein Jahr später die *NHANES*-Studie [28]. Bei den 5 979 Erwachsenen der *MESA-Studie* war das hsCRP unabhängig von Alter und Geschlecht mit signifikanter retinaler venöser Dilatation verbunden [107]. Eine der-

artige Assoziation zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit. Die Kombination aus Entzündung und Adipositas scheint ein besonderes Risiko für Gefäßveränderungen darzustellen, da adipöse Kinder mit hohem hsCRP gegenüber normalgewichtigen Kindern mit hohem hsCRP signifikant dilatierte retinale Venolen aufwiesen. Dass Entzündungsprozesse bereits sehr früh zu Gefäßveränderungen führen können, lässt das Vorhandensein des Zusammenhangs in dieser jungen Population vermuten. Die Interpretation des pathophysiologischen Zusammenhangs wird allerdings durch die Vielzahl potentieller Ursachen einer Entzündungsreaktion erschwert. Eventuell gibt aber die Kombination aus Venolendilatation und hohem hsCRP Hinweise auf eine Subgruppe, die ein besonderes Risiko für organische Fröhschäden durch Adipositas besitzt. In diesem Falle könnten bei einer Beeinflussbarkeit der Konstellation die betroffenen Kinder in besonderem Maße von Adipositasprävention profitieren.

Folgeuntersuchungen müssen der Frage nachgehen, ob sich bei normalgewichtigen Kindern aus der venösen Dilatation auf die Wahrscheinlichkeit zukünftiger Adipositas schließen lässt und ob das hsCRP dabei eine Rolle spielt. So unterlagen in der *Blue Mountain Eye Study* Erwachsene mit venöser Dilatation einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Adipositas nach einem Zeitraum von fünf Jahren [89].

AUGMENTATIONSINDEX Die retinale Mikrozirkulation stand in dieser Arbeit auch in Zusammenhang mit Veränderungen der großen Gefäße, gemessen anhand der Pulswellencharakteristik der Arteria radialis. Unabhängig von BMI und Blutdruck zeigte der Augmentationsindex einen signifikanten Zusammenhang mit den Durchmessern der retinalen Arteriolen. Interessanterweise ergab sich zwischen den Gewichtskategorien kein signifikanter Trend für den Augmentationsindex.

Tounian et al. [83] untersuchten sonographisch die Karotisarterien von 27 normalgewichtigen Kindern und 48 Kindern mit schwerer Adipositas, die mehr als zwei Jahre lang bestand. Die Gruppe der adipösen Kinder im Alter von 4 – 16 Jahren besaß eine signifikant erhöhte arterielle Gefäßwandsteifigkeit. Da nur normotensive Kinder untersucht wurden, stellt dies einen wichtigen Hinweis auf den Zusammenhang der Adipositas mit beginnender Atherosklerose im Kindesalter dar. Weiterhin belegten Greenfield et al. [35] bei 684 weiblichen erwachsenen Zwi-

lingen einen unabhängigen Einfluss des abdominellen Fettanteils auf den Augmentationsindex. Für die makrovaskulären Auswirkungen der Adipositas besteht folglich kein Mangel an Evidenz. Es ist aber denkbar, dass die Adipositas über einen bestimmten Zeitraum und auf hohem Niveau etabliert sein muss, damit sich makrovaskuläre Folgeschäden manifestieren, wie bei den Erwachsenen oder den hochgradig adipösen Kindern der genannten Studien. Die Kinder der *JuvenTUM*-Population wären demnach zu jung, um entsprechende Manifestationen im Sinne einer signifikant veränderten Pulswellencharakteristik zu zeigen. Mit der signifikant erniedrigten AVR war dagegen die Mikrozirkulation bei den adipösen Kindern bereits verändert.

Auch in Bezug auf eine komplexere Risikokonstellation scheinen Unterschiede zwischen beiden Abschnitten des Gefäßsystems zu bestehen. Die *Cardiovascular Risk in Young Finns Study* erhob im Jahr 1980 kardiovaskuläre Risikofaktoren an 12- bis 24-jährigen Finnen. Folgeuntersuchungen von 1 279 Teilnehmern im Jahr 2001 ergaben, dass der verwendete *PDAY*-Risiko-Score (u.a. mit Serumlipiden, Glukosestatus und BMI-definierte Adipositas) ein unabhängiger Prädiktor für die 15 Jahre später sonographisch gemessene Intima-Media-Dicke der Karotisarterie war [60]. Eine kleine Zahl der Kinder der *JuvenTUM*-Population wies mit dem Metabolischen Syndrom ein ähnliches Risikoprofil auf und zeigte bereits gleichzeitig eine signifikante retinale venöse Dilatation. Aus diesen Hinweisen lässt sich die Hypothese ableiten, dass der mikrovaskuläre Abschnitt des Gefäßsystems früher ersten messbaren Alterationen durch Adipositas unterliegt als die Makrozirkulation.

SCHLUSSFOLGERUNG Kinderadipositas erhöht das Risiko für koronare Herzkrankung im späteren Erwachsenenalter [1]. In dieser Arbeit konnte ihr Zusammenhang mit gegenwärtigen retinalen Gefäßveränderungen aufgezeigt werden. Diese standen darüberhinaus in Beziehung mit dem Blutdruck, niedriggradiger Entzündung und der Elastizität großer Gefäße. Damit bestanden mehrere Parallelen zur Pathophysiologie der Atherosklerose. Möglicherweise wird dieser Inflamationsprozess der Gefäßwand durch Adipozyten unterhalten [110] und ist in seiner Frühform der Grund für die Gefäßveränderungen bei adipösen Kin-

dern. Es liegt nahe, dass, wie auch bei Erwachsenen, die retinale Mikrozirkulation bei Kindern Rückschlüsse auf das kardiovaskuläre Risiko durch Adipositas zulässt. Durch die aktuell hohe Prävalenz adipöser Jugendlicher wird die kardiovaskuläre Morbidität in Zukunft weiter steigen [3]. Um diesem Prozess gezielt entgegenzuwirken, ist eine Erkennung von Risikogruppen nötig. Deshalb sollten Präventionsmaßnahmen mit einer Evaluierung früher struktureller Veränderungen einhergehen, wie sie der Blick auf die Retinagefäße bietet.

5.3 Limitationen und Stärken der Studie

Zu den retinalen Gefäßparametern im Kindesalter gibt es bislang wenige Erkenntnisse. Deshalb ist nicht ausgeschlossen, dass weitere Einflussgrößen bestehen, die in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden. Es ist denkbar, dass mit dem Wachstum und der einsetzenden Pubertät vielfältige Entwicklungen Einfluss auf die mikrovaskulären Verhältnisse haben. Darüberhinaus ist noch nicht geklärt, ob hinter den beschriebenen Veränderungen temporäre Regulationsmechanismen der Gefäßweite stehen, oder ob sie bereits irreversible Veränderungen darstellen.

Einschränkend in Bezug auf die Ergebnisse der statischen retinalen Gefäßanalyse könnte vor allem der beschriebene Pulseffekt wirken. Durch die pulsunabhängige Messung stellt er aber eine zufällige Störgröße dar, die durch die gepaarte Auswertung zusätzlich reduziert wurde.

Ferner wurde in dieser Studie keine Refraktionsmessung der Augen durchgeführt. Dies war der notwendigen straffen Organisation der Untersuchungen geschuldet, die mit Ende des Schultages abgeschlossen sein mussten. Jedoch kann man davon ausgehen, dass auch die Refraktion zufällig verteilt ist. Abgesehen davon betrifft dieses Problem nicht die AVR, da refraktionsbedingte Maßstabsänderungen die absoluten Werte des CRAE und des CRVE betreffen würden, aber nicht das Verhältnis beider Parameter desselben Auges. Schließlich bleibt zu erwähnen, dass die Einmalmessung des Blutdrucks lediglich eine Momentaufnahme darstellt. Besser wäre eine 24h-Messung, die jedoch einen erheblichen Mehraufwand darstellen würde und möglicherweise eine fragliche Akzeptanz bei den Kindern hätte.

Stärken dieser Arbeit sind dagegen die Auswertung von zwei Retinaaufnahmen, die Konstellation der erhobenen Parameter und die erstmalige Betrachtung der Retinagefäße von Kindern im europäischen Raum. Sowohl zu den retinalen Gefäßparametern im Allgemeinen, als auch zu ihrem Zusammenhang mit Kinderadipositas liegen hier nach bestem Wissen noch keine Daten vor, die in einer Population dieser Größe erhoben wurden. Die Auswertung von zwei Retinaaufnahmen stellt ebenfalls ein Novum dar. Sowohl Cheung et al. [13] als auch Mitchell et al. [63] analysierten bei Kindern Einzelaufnahmen des rechten Auges. Die gemittelten Ergebnisse der gepaarten Auswertung dürften jedoch wie bereits geschildert eine höhere Verlässlichkeit der Ergebnisse erbringen.

Die Vielfältigkeit der erhobenen Parameter stellt eine weitere Stärke dar. Sie umfassten alle Komponenten des Metabolischen Syndroms und stellen damit die retinalen Gefäße in bislang unzureichend bekannte Zusammenhänge. Da es sich um Daten einer Normalpopulation mit zum großen Teil nicht übergewichtigen Kindern handelt, betreffen Erkenntnisse über Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation einen sehr frühen Moment in der Adipositasentwicklung. Potentieller Nutzen von Ergebnissen auf diesem Gebiet ist die Primärprävention von Kinderadipositas, die Erkennung von adipösen Hochrisikogruppen und somit eine Senkung der kardiovaskulären Morbidität im späteren Erwachsenenalter.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Prävalenz für Kinderadipositas hat in Europa und in vielen Regionen der Welt ein hohes Niveau erreicht. Ihre Auswirkungen auf das zukünftige kardiovaskuläre Risiko der betroffenen Kinder sind evident, weshalb der Primär- und Sekundärprävention eine besondere Rolle zukommt. Die Mikrozirkulation liefert bei Erwachsenen Aussagen über präklinische Alterationen durch Adipositas, die mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität einhergehen. Die vorliegende Arbeit beschreibt den Zusammenhang früher retinaler Gefäßveränderungen mit Adipositas und metabolischen Risikofaktoren bei Schulkindern im Alter von 10–13 Jahren.

Adipöse Kinder zeigten im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern eine signifikante Verringerung der arterio-venösen Ratio. Ein höherer BMI war in der multiplen linearen Regressionsanalyse unabhängig von Alter, Geschlecht und Blutdruck mit venöser Dilatation verbunden. Der Bauchumfang hatte in der Regressionsanalyse keinen unabhängigen signifikanten Einfluss auf die retinalen Gefäßweiten. Damit erbrachte er im Vergleich zum BMI keine bessere Aussage über die Mikrozirkulation. Triglyzeride, HDL-Cholesterin und Nüchtern glukose als Laborparameter des Metabolischen Syndroms standen ebenfalls nicht in Verbindung mit veränderten retinalen Gefäßdurchmessern. Höhere systolische Blutdruckwer-

te waren adjustiert nach Alter und Geschlecht mit engeren Arteriolen assoziiert, erwiesen sich aber als abhängig vom BMI. Dagegen war der diastolische Blutdruck signifikant und unabhängig vom BMI mit kleineren Arteriolen und Venolen assoziiert.

Übergewicht war mit einem Anstieg des hsCRP verbunden. Dieses ging unabhängig von BMI und Blutdruck mit signifikanter venöser Dilatation einher. Ein Anstieg des Augmentationsindex als Ausdruck einer geringeren Elastizität der großen Gefäße stand in Verbindung mit einer Konstriktion der retinalen Arteriolen. Eine Nähe der mikrovaskulären Veränderungen zu beginnenden atherosklerotischen Prozessen ist damit denkbar.

Diese Ergebnisse stellen einen Beitrag zum Verständnis der retinalen Mikrozirkulation im Kindesalter dar. Sie zeigen, dass sich bereits früh adipositasbedingte Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation manifestieren. Zukünftige Folgeuntersuchungen im Rahmen dieser Interventionsstudie werden zeigen, ob diese auch bei Normalgewichtigen eine Aussage über spätere Adipositasentwicklung zulassen und ob sie durch geeignete Präventionsmaßnahmen beeinflussbar sind.

Literatur

- [1] Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007; 357: 2329–2337
- [2] Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure. *J Physiol* 1902; 28: 220–231
- [3] Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 2371–2379
- [4] Blakemore AI, Froguel P. Is obesity our genetic legacy? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 51–56
- [5] Blum M, Bachmann K, Wintzer D, Riemer T, Vilser W, Strobel J. Noninvasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 296–300
- [6] Blum M, Kubetschka U, Hunger-Dathe W, Bachmann K, Müller UA, Strobel J. Autoregulation retinaler Arteriolen bei Patienten mit Diabetes mellitus und Normalprobanden. *Klin Monbl Augenheilkd* 2000; 216: 40–44
- [7] Boddy LM, Hackett AF, Stratton G. Changes in BMI and prevalence of obesity and overweight in children in Liverpool, 1998–2006. *Perspect Public Health* 2009; 129: 127–131
- [8] Bouchard C. Childhood obesity: are genetic differences involved? *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1494S–1501S
- [9] Brandt S, Moß A, Berg S, Wabitsch M. Schulbasierte Prävention der Adipositas. Wie sollte sie aussehen? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010; 53: 207–220
- [10] Brown T, Summerbell C. Systematic review of school-based interventions that focus on changing dietary intake and physical activity levels to prevent childhood obesity: an update to the obesity guidance produced by the National Institute for Health and Clinical Excellence. *Obes Rev* 2009; 10: 110–141
- [11] Canty JM Jr, Schwartz JS. Nitric oxide mediates flowdependent epicardial coronary vasodilation to changes in pulse frequency but not mean flow in conscious dogs. *Circulation* 1994; 89: 375–384
- [12] Chen Q, Anderson DR. Effect of CO₂ on intracellular pH and contraction of retinal capillary pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 643–651
- [13] Cheung N, Saw SM, Islam FM, Rogers SL, Shankar A, de Haseth K, Mitchell P, Wong TY. BMI and retinal vascular caliber in children. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 209–215

- [14] Cheung N, Islam FM, Saw SM, Shankar A, de Haseth K, Mitchell P, Wong TY. Distribution and associations of retinal vascular caliber with ethnicity, gender, and birth parameters in young children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 1018–1024
- [15] Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Best LG, Lee ET, Russell M, Howard BV, Devereux RB. Cardiac markers of pre-clinical disease in adolescents with the metabolic syndrome: the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 932–938
- [16] Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, Miller GJ, Strachan DP. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000; 149: 139–150
- [17] Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehm J, Murray CJ, Ezzati M. The Preventable Causes of Death in the United States: Comparative Risk Assessment of Dietary, Lifestyle, and Metabolic Risk Factors. *PLoS Med* 2009; 6: e1000058
- [18] Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutrition J* 2005; 4: 24
- [19] Denis P, Elena PP. Retinal vascular beta-adrenergic receptors in man. [Abstract] *Ophthalmologie* 1989; 3: 62–64
- [20] Deurenberg P, Pieters JJ, Hautvast JG. The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. *Br J Nutr* 1990; 63: 293–303
- [21] Donati G, Pournaras CJ, Munoz JL, Tsacopoulos M. The role of nitric oxide in retinal vasomotor regulation. [Abstract] *Klin Monbl Augenheilkd* 1994; 204: 424–426
- [22] Dorner GT, Garhofer G, Kiss B, Polska E, Polak K, Riva CE, Schmetterer L. Nitric oxide regulates retinal vascular tone in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 631–636
- [23] Due P, Damsgaard MT, Rasmussen M, Holstein BE, Wardle J, Merlo J, Currie C, Ahluwalia N, Sørensen TI, Lynch J; HBSC obesity writing group, Borraccino A, Borup I, Boyce W, Elgar F, Gabhainn SN, Krølner R, Svastisalee C, Matos MC, Nansel T, Al Sabbah H, Vereecken C, Valimaa R. Socioeconomic position, macroeconomic environment and overweight among adolescents in 35 countries. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 1084–1093
- [24] Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, Folsom AR, Carpenter M, Heiss G. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults—the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Obes Res* 2000; 8: 279–286
- [25] Ferrari-Dileo G, Davis EB, Anderson DR. Biochemical evidence for cholinergic activity in retinal blood vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 473–477

-
- [26] Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010; 303: 235–241
- [27] Flodmark CE, Markus C, Britton M. Interventions to prevent obesity in children and adolescents: a systematic literature review. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 579–589
- [28] Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr* 2001; 138: 486–492
- [29] Frank RN, Turczyn TJ, Das A. Pericyte coverage of retinal and cerebral capillaries. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 999–1007
- [30] Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010; 362: 485–493
- [31] Freedman DS, Kahn HS, Mei Z, Grummer-Strawn LM, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 33–40
- [32] Garnett SP, Baur LA, Srinivasan S, Lee JW, Cowell CT. Body mass index and waist circumference in midchildhood and adverse cardiovascular disease risk clustering in adolescence. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 549–555
- [33] Gonzalez-Suarez C, Worley A, Grimmer-Somers K, Dones V. School-based interventions on childhood obesity: a meta-analysis. *Am J Prev Med* 2009; 37: 418–427
- [34] Goran MI, Gower BA, Treuth M, Nagy TR. Prediction of intra-abdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue in healthy pre-pubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 549–558
- [35] Greenfield JR, Samaras K, Campbell LV, Jenkins AB, Kelly PJ, Spector TD, Hayward CS. Physical activity reduces genetic susceptibility to increased central systolic pressure augmentation: a study of female twins. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 264–270
- [36] Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 132
- [37] Harris KC, Kuramoto LK, Schulzer M, Retallack JE. Effect of school-based physical activity interventions on body mass index in children: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 719–726

- [38] Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996; 98: 201–203
- [39] Haug E, Rasmussen M, Samdal O, Iannotti R, Kelly C, Borraccino A, Vereecken C, Melkevik O, Lazzeri G, Giacchi M, Ercan O, Due P, Ravens-Sieberer U, Currie C, Morgan A, Ahluwalia N. Overweight in school-aged children and its relationship with demographic and lifestyle factors: Results from the WHO-Collaborative Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study. *Int J Public Health* 2009; 54: 167–179
- [40] Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999; 106: 2269–2280
- [41] Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2129–2134
- [42] Ikram MK, Witteman JC, Vingerling JR, Breteler MM, Hofman A, de Jong PT. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension* 2006; 47: 189–194
- [43] Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2074–2079
- [44] Janssen I, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 1623–1630
- [45] Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 198–205
- [46] Kirchengast S, Schober E: To be an immigrant: a risk factor for developing overweight and obesity during childhood and adolescence? *J Biosoc Sci* 2006; 38: 695–705
- [47] Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, Evans G. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis?: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1644–1650
- [48] Klein R, Klein BE, Tomany SC, Wong TY. The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: the Beaver Dam eye study. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 435–444

-
- [49] Kleiser C, Schaffrath Rosario A, Mensink GB, Prinz-Langenohl R, Kurth BM. Potential determinants of obesity among children and adolescents in Germany: results from the cross-sectional KiGGS Study. *BMC Public Health* 2009; 9: 46
- [50] Knudtson MD, Klein BE, Klein R, Wong TY, Hubbard LD, Lee KE, Meuer SM, Bulla CP. Variation associated with measurement of retinal vessel diameters at different points in the pulse cycle. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 57–61
- [51] Kromeyer-Hauschild K, Gläßer N, Zellner K. Perzentile für den Bauchumfang von Jenaer Kindern im Alter von 6 bis 18 Jahren. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2008; 33: 116–122
- [52] Kurth BM, Schaffrath R. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50: 736–743
- [53] Laties AM. Central retinal artery innervation. Absence of adrenergic innervation to the intraocular branches. *Arch Ophthalmol* 1967; 77: 405–409
- [54] Lawlor DA, Benfield L, Logue J, Tilling K, Howe LD, Fraser A, Cherry L, Watt P, Ness AR, Davey Smith G, Sattar N. Association between general and central adiposity in childhood, and change in these, with cardiovascular risk factors in adolescence: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 341: c6224
- [55] Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R, Hubbard LD, Mitchell P. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2900–2904
- [56] Liao D, Wong TY, Klein R, Jones D, Hubbard L, Sharrett AR. Relationship between carotid artery stiffness and retinal arteriolar narrowing in healthy middle-aged persons. *Stroke* 2004; 35: 837–842
- [57] Liew G, Wong TY, Mitchell P, Wang JJ. Are narrower or wider retinal venules associated with incident hypertension? *Hypertension* 2006; 48: e10
- [58] Little TL, Beyer EC, Duling BR. Connexin 43 and connexin 40 gap junctional proteins are present in arteriolar smooth muscle and endothelium in vivo. *Am J Physiol* 1995; 268: H729–H739
- [59] Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Rev* 2004; 5: 4–104
- [60] McMahan CA, Gidding SS, Viikari JS, Juonala M, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, Pietikäinen M, McGill HC Jr, Raitakari OT. Association of Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth risk score and 15-year change in risk score with

- carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1124–1129
- [61] Malcolm DD, Burns TL, Mahoney LT, Lauer RM. Factors affecting left ventricular mass in childhood: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1993; 92: 703–709
- [62] Metea MR, Newman EA: Glial cells dilate and constrict blood vessels: a mechanism of neurovascular coupling. *J Neurosci* 2006; 26: 2862–2870
- [63] Mitchell P, Cheung N, de Haseth K, Taylor B, Rochtchina E, Islam FM, Wang JJ, Saw SM, Wong TY. Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension* 2007; 49: 1156–1162
- [64] Nomura I, Kato J, Kitamura K: Association between body mass index and chronic kidney disease: a population-based, cross-sectional study of a Japanese community. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 315–320
- [65] Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1787–1792
- [66] Papst N, Demant E, Niemeyer G. Changes in pO₂ induce retinal autoregulation in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1982; 219: 6–10
- [67] Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427–436
- [68] Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat* 2005; 206: 319–348
- [69] Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083–1096
- [70] Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005; 330: 1357
- [71] Riva CE, Logean E, Falsini B: Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 183–215

-
- [72] Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126
- [73] Sagi R, Reif S, Neuman G, Webb M, Phillip M, Shalitin S. Nonalcoholic fatty liver disease in overweight children and adolescents. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1209–1213
- [74] Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, Georgiou C, Kafatos A. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes* 2000; 24: 1453–1458
- [75] Sharma M. School-based interventions for childhood and adolescent obesity. *Obes Rev* 2006; 7: 261–269
- [76] Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, Pinsky JL, Klein R. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 263–270
- [77] Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR Jr, Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children’s Blood Pressure Study. *Circulation* 1999; 99: 1471–1476
- [78] Sponsel WE, DePaul KL, Zetlan SR. Retinal hemodynamic effects of carbon dioxide, hyperoxia, and mild hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 1864–1869
- [79] Statistische Berichte. Ausländische Schüler und Lehrer an den bayerischen Schulen – Schuljahr 2009/10. *Bayerisches Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung*, München, 2010
- [80] Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 74–95
- [81] Swinburn B, Sacks G, Ravussin E. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1453–1456
- [82] Thomas NE, Baker JS, Graham MR, Cooper SM, Davies B. C-reactive protein in school-children and its relation to adiposity, physical activity, aerobic fitness and habitual diet. *Br J Sports Med* 2008; 42: 357–360
- [83] Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1400–1404
- [84] Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2: 997–1000

- [85] Venn AJ, Thomson RJ, Schmidt MD, Cleland VJ, Curry BA, Gennat HC, Dwyer T. Overweight and obesity from childhood to adulthood: a follow-up of participants in the 1985 Australian Schools Health and Fitness Survey. *Med J Aust* 2007; 186: 458–460
- [86] Wabitsch M, Kunze D. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Verabschiedet auf der Konsensus-Konferenz der AGA am 10.09.2004. *Deutsche Adipositas-Gesellschaft* 2004
- [87] Walshe TE, Ferguson G, Connell P, O'Brien C, Cahill PA. Pulsatile flow increases the expression of eNOS, ET-1, and prostacyclin in a novel in vitro coculture model of the retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 375–382
- [88] Wang JJ, Mitchell P, Leung H, Rochtchina E, Wong TY, Klein R. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2003; 42: 534–541
- [89] Wang JJ, Taylor B, Wong TY, Chua B, Rochtchina E, Klein R, Mitchell P. Retinal vessel diameters and obesity: a population-based study in older persons. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 206–214
- [90] Wang Y, Lobstein T: Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1: 11–25
- [91] Wang JJ, Liew G, Klein R, Rochtchina E, Knudtson MD, Klein BE, Wong TY, Burlutsky G, Mitchell P. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J* 2007; 28: 1984–1992
- [92] Weber E, Hiebl A, Storr U. Overweight and obesity in children starting school in Augsburg: prevalence and influencing factors. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 883–889
- [93] Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362–2374
- [94] Weststrate JA, Deurenberg P. Body composition in children: proposal for a method for calculating body fat percentage from total body density or skinfold-thickness measurements. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1104–1115
- [95] Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: i-xii, 1–253
- [96] WHO Fact sheet Nr. 311, September 2006
- [97] Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1867–1872

-
- [98] Wilson PW, Bozeman SR, Burton TM, Hoaglin DC, Ben-Joseph R, Pashos CL. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation* 2008; 118: 124–130
- [99] Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, Wofford MR, Sharrett AR. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358: 1134–1140
- [100] Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287: 1153–1159
- [101] Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Schmidt MI, Pankow JS, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Duncan BB; ARIC Investigators. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons *JAMA* 2002; 287: 2528–2533
- [102] Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Nieto FJ, Boland LL, Couper DJ, Mosley TH, Klein BE, Hubbard LD, Szklo M. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2002; 33: 1487–1492
- [103] Wong TY, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4644–4650
- [104] Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Nieto FJ; Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med* 2004; 140: 248–255
- [105] Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 819–825
- [106] Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Sharrett AR, Schmidt MI. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2949–2954
- [107] Wong TY, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Castro C, Sharrett AR, Shahar E. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2341–2350
- [108] Yoshinaga M, Ichiki T, Tanaka Y, Hazeki D, Horigome H, Takahashi H, Kashima K. Prevalence of childhood obesity from 1978 to 2007 in Japan. *Pediatr Int* 2010; 52: 213–217
- [109] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ: Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217–1239

-
- [110] Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972–978
- [111] Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299–306

Tabellenverzeichnis

1	Assoziationen der RetinagefäÙe in der Literatur	9
2	Statistische Kennzahlen zu den gemessenen Parametern	23
3	Blutdruck und Adipositas	26
4	Serumlipide und Adipositas	27
5	Hochsensitives C-reaktives Protein und Adipositas	28
6	Korrelationen der retinalen GefäÙdurchmesser mit anthropometrischen Parametern und kardiovaskulären Risikofaktoren	33
7	Einfluss von Body-Mass-Index, Bauchumfang und Körperfett auf die RetinagefäÙe	37
8	Einfluss anthropometrischer Daten auf die AVR	37
9	Einfluss der Komponenten des Metabolischen Sydroms, des hs-CRP und des AIX75 auf die retinalen GefäÙe	39
10	Ergebnisse früherer Studien	43

Abbildungsverzeichnis

1	Einteilung der Studienpopulation	16
2	Beispielaufnahme der Retina	21
3	Gewichtskategorien nach dem Body-Mass-Index	24
4	Gewichtskategorien nach dem Bauchumfang	25
5	Verteilung des hsCRP in den Gewichtskategorien	28
6	Verteilung der retinalen GefäÙdurchmesser	29
7	GefäÙdimensionen bei Jungen und Mädchen	30
8	Wiederauswertung einer Stichprobe	31
9	Retinale GefäÙdimensionen und Adipositas	35
10	Venöse GefäÙdurchmesser in den Gewichtskategorien bei Kindern mit hohen hsCRP-Werten	40

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. Martin Halle als Lehrstuhlinhaber für die Aufnahme als Doktorand an seinem Institut und die Überlassung des Themas sowie für die Bereitstellung von Material und Räumlichkeiten.

Ein besonders herzlicher Dank gilt den Betreuern dieser Arbeit, Frau Dr. Monika Siegrist und Herrn Dr. Henner Hanssen. Sie standen mir in jeder Arbeitsphase mit nützlichen Ratschlägen zur Seite und darüberhinaus bereitete die Mitarbeit in ihrem Team auch persönlich eine große Freude.

Ein weiterer Dank geht an Herrn Bernhard Haller vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München für die stets aufschlussreiche und kompetente statistische Beratung.

Ferner möchte ich allen Mitarbeitern, Doktoranden und Diplomanden des Instituts für Sportmedizin danken, die am ersten Untersuchungsblock der Studie beteiligt waren und weitere Daten erhoben, auf die ich freundlicherweise zurückgreifen durfte. Ich danke auch dem Kollegen Mattias Fuchs für den kritischen Blick auf die Daten. An dieser Stelle möchte ich auch meinen Eltern sehr dafür danken, dass sie mir das Studium ermöglicht und mich immer unterstützt haben.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt habe und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen entsprechend gekennzeichnet habe. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

München, im Juli 2011