

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Komm. Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lon.) Chr.-P. Lohmann)

**Anzahl der peripapillären Gefäße am menschlichen
Augenhintergrund in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht,
arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und
Tabakkonsum**

Anke Kristin Ehmann

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. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. M. Mertz, i.R.
2. Univ.-Prof. (Komm. L.) Dr. Dr. (Lon.)
Chr.-P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 30.11.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.06.2005 angenommen.

Meinen Großeltern und Eltern

Eine gute Bildung ist für die Jugend ein Zuchtmittel,
für das Alter ein Trost,
für den Armen Reichtum und
für den Reichen ein Schmuck.

Diogenes

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
 1. Einleitung	
1.1 Fragestellung und derzeitiger Wissensstand	1
1.2 Anatomie des retinalen Gefäßsystems	5
1.3 Pathologische Veränderungen des Augenhintergrundes bei arterieller Hypertonie	7
1.4 Pathologische Veränderungen des Augenhintergrundes bei Diabetes mellitus	9
1.5 Strukturelle und funktionelle Veränderung der Netzhautgefäße	11
 2. Material und Methodik	
2.1 Datenerfassung	15
2.2 Verwendete Daten für die vorliegende Studie	16
2.3 Bestimmung der Gefäßanzahl	18
2.4 Statistik.....	20
 3. Ergebnisse	
3.1 Veränderung der peripapillären Gefäßanzahl mit zunehmendem Alter .	21
3.2 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei Männern und Frauen	24
3.3 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei Probanden mit arterieller Hypertonie und Nicht-Hypertonikern	26
3.4 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei Diabetes mellitus Erkrankten und Nicht-Diabetikern	28
3.5 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei unterschiedlichem Tabakkonsum	30
3.5.1 Vergleich der Nichtraucher gegen ehemalige, mäßige und starke Raucher	30

3.5.2 Vergleich der Nichtraucher und ehemaligen Raucher gegen mäßige und starke Raucher	32
3.5.3 Vergleich der Nichtraucher, Exraucher, mäßigen Raucher und starken Raucher untereinander	33
3.5.4 Veränderung der peripapillären Gefäßanzahl der verschiedenen Rauchergruppen mit zunehmendem Alter	35
3.5.5 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl der verschiedenen Rauchergruppen bei Männern und Frauen	37
4. Diskussion	
4.1 Veränderung der peripapillären Gefäßanzahl mit zunehmendem Alter.	39
4.2 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei Männern und Frauen	43
4.3 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei Probanden mit arterieller Hypertonie und Nicht-Hypertonikern	45
4.4 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei Diabetes mellitus Erkrankten und Nicht-Diabetikern	51
4.5 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei unterschiedlichem Tabakkonsum	54
5. Zusammenfassung	60
6. Literaturverzeichnis	63
7. Abbildungsverzeichnis	72
8. Tabellenverzeichnis	73
9. Anhang	74
10. Lebenslauf	80
11. Danksagung	81

1. EINLEITUNG

1.1 Fragestellung und derzeitiger Wissensstand

Die einzige Stelle im Körper des Menschen, an der man die Mikrozirkulation nicht-invasiv untersuchen kann, ist die Netzhaut.

Die Erkennung von strukturellen und numerischen Veränderungen der Netzhautgefäße kann daher frühzeitig auf Erkrankungen hinweisen und für deren Therapie und Prognose von entscheidender Bedeutung sein.

Bei der direkten ophthalmoskopischen Untersuchung des Fundus oculi wird häufig nur die Qualität der Gefäße beurteilt und nicht die Quantität.

Die anatomischen und pathologischen Veränderungen der Gefäße des Augenhintergrundes wie z.B. Gefäßerweiterung, Gefäßeinengung, Abknickung, Schlingelung, Bildung von harten bzw. weichen Exsudaten, Kollateralgefäßen, Anastomosen, Neubildungen und Blutungen (siehe Kapitel 1.5) sind ausführlich in Bezug auf verschiedene Systemerkrankungen untersucht worden (u.a. Klein et al.1997).

Die Frage, ob sich jedoch auch die Anzahl der peripapillären Gefäße verändert und in welchem Ausmaß dies bei einzelnen Krankheiten auftritt, wurde bisher in nur sehr wenigen Studien erforscht.

Es wurden darin zum Teil sehr widersprüchliche Beobachtungen bezüglich der Gefäßanzahl im Zusammenhang mit den von uns untersuchten Parametern Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Tabakkonsum beschrieben:

In einer Studie von Ciulla et al. 2000, die ebenfalls den Bereich um die Sehnervpapille der Retina auszählten, wird auf eine signifikante inverse Korrelation des *Alters* mit der arteriellen Dichte hingewiesen.

Vergleichbare Untersuchungen über die Gefäßanzahl, allerdings nicht an der Papillenregion, sondern in dem perifovealen Bereich, machten Ibrahim et al. 1998. Sie stellten einen

signifikanten Einfluss von Alter, Geschlecht und Hypertonie auf die Anzahl der perifovealen Gefäße fest.

Matheny et al. 1993 kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass sich die menschliche Gingiva mit einer höheren Gefäßanzahl dem zunehmendem Alter anpasst.

Auch die Blutgefäße an der menschlichen Konjunktiva wurden auf ihre Quantität im Alter untersucht. Siprova und Vacek 1985 stellten ebenfalls eine Zunahme der Gefäßanzahl mit zunehmendem Alter fest.

Stanton et al. 1995b beschrieben eine Rarefizierung der mikrovaskulären Gefäßanzahl an der Retina mit zunehmendem Alter und bei arterieller Hypertonie.

Henrich et al. 1990 zeigten hingegen eine altersabhängige Kapillarrarefizierung am Musculus gracilis von Ratten, die durch Hypertonie verstärkt auftritt.

Dagegen beobachteten Vitullo et al. 1993 am Herzmuskel von Ratten zwar auch eine Abnahme der Arterioldichte bei Hypertonikern, aber keine Veränderung in Bezug auf das Alter.

Alle zitierten Studien, in denen Menschen oder Versuchstiere mit *erhöhtem Blutdruck* untersucht wurden, beschrieben übereinstimmend eine Abnahme der Gefäßanzahl.

Bereits 1988 veröffentlichten Henrich et al. eine Studie, in der auf eine Ausdünnung der Gefäße im menschlichen Musculus quadriceps und Musculus pectoralis major bei Hypertonikern hingewiesen wurde.

Diese Ausdünnungen wurden von Prewitt et al. 1982 genauer ausgeführt. Es wurde bei hypertensiven Ratten eine zuerst eintretende funktionelle mikrovaskuläre Rarefizierung von einer erst später auftretenden anatomischen unterschieden.

Die anatomische Rarefizierung bei Hypertonikern wurde auch von Vicaud 1992 und Wolf 1994 bestätigt.

Diese Erkenntnis teilten auch Kutschbach et al. 1998, deren Studie bei Hypertonikern eine signifikante Vergrößerung des perifovealen interkapillaren Gebietes ergab.

Hansen-Smith et al. 1990 bestätigten die Vermutung, dass arterielle Hypertonie eine anatomische Ausdünnung der Mikrozirkulation verursacht, indem sie die Atrophie und Degeneration der Endothelzellen und glatten vaskulären Muskulatur am Cremaster Muskel hypertensiver Ratten nachwies.

Eine Abnahme der Dichte der Arteriolen und Kapillaren bezeichnete Boudier 1999 als ein Charakteristikum der arteriellen Hypertonie, wobei er die Veränderung bereits bei frühen Entwicklungsstufen der Hypertonie besonders hervorhob.

Bei *Diabetikern* beschrieben Arend et al. 1991, 1994 und 1995 eine Vergrößerung der perifovealen interkapillaren Zone bzw. der avaskulären Zone.

Reichard et al. 1991 entdeckten zusätzlich einen Zusammenhang zwischen der gewählten Diabetes-Therapie und der Stärke des Kapillarverlustes.

Die Frage, ob und wie weit *Nikotin* auf die Gefäßanzahl Einfluss nimmt, ist ein Schwerpunkt unserer Studie. Wir haben zu diesem Thema nur sehr wenig relevante Literatur gefunden.

Hiroshima et al. 2002 kamen zu dem Ergebnis, dass Rauchen eine Proliferation und Neovaskularisation in der menschlichen Bronchialmukosa bewirkt.

Neovaskularisation wurde ebenfalls von Heeschen et al. 2001 bei Mäusen nach Stimulation der Gefäße mit Nikotin festgestellt.

In unserer Studie werden auch die peripapillären Gefäßanzahlen von *Männern und Frauen* miteinander verglichen.

Die Rotterdamer Studie (Ibrahim et al. 1998) wies auf eine höhere Anzahl der perifovealen Gefäße bei Männern hin.

Zusätzlich werden wir die Gefäßanzahlen bei Tabakkonsum geschlechtergetrennt auszählen, da wir hierbei eine interessante Beobachtung vermuten.

Mehrere Studien (u.a. Benetos et al. 2002, Klein et al. 1997) machten bereits auf Unterschiede in der Gefäßsteifheit und Vasomotorik bei Männern und Frauen aufmerksam, was unmittelbar mit der veränderten Anzahl der sichtbaren Gefäße zusammenhängen könnte.

In der Studie von Köhler et al. 2003 wurden die gleichen Patienten bereits auf eine Abhängigkeit der Gefäßanzahl am Augenhintergrund vom Alter, Geschlecht, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Tabakkonsum hin untersucht. Die Zählung fand jedoch perifoveal um die Macula und nicht wie in unserer Studie um die Papille herum statt. Sie stellten eine signifikante perifoveale Abnahme der Gefäße mit zunehmendem Alter sowie bei Probanden mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus fest. Die Probanden mit Tabakkonsum hingegen zeigten eine Zunahme der Gefäße. Beim Vergleich der perifovealen Gefäßanzahl von Männern und Frauen beschrieben sie keinen Unterschied.

Diese *Zusammenfassung*, der von uns gefundenen relevanten Literaturzitate zeigt auf, wie widersprüchlich die Ergebnisse über die Gefäßanzahlveränderungen beim Menschen oder Tier sind.

Wir glauben jedoch, dass sich die Anzahl der peripapillären Gefäße in Abhängigkeit vom Alterungsprozess, Systemerkrankungen und dem Tabakkonsum jeweils einheitlich verändert.

Sollte sich unser Verdacht bestätigen, wäre die Gefäßzählung am Augenhintergrund eine sehr einfache Methode vaskuläre Erkrankungen bereits frühzeitig und nicht-invasiv zu diagnostizieren.

In dieser Studie wird daher anhand einer repräsentativen Probandenzahl (N = 316) untersucht, ob, und falls ja, welcher Zusammenhang zwischen der Anzahl der peripapillären Gefäße und Alter, Geschlecht, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Tabakkonsum hergestellt werden kann.

1.2 Anatomie des retinalen Gefäßsystems

Die Sauerstoffversorgung der menschlichen Retina wird sichergestellt durch zwei verschiedene Gefäßsysteme: die retinale und die choroidale Zirkulation.

Bei einfacheren Lebewesen, wie z.B. dem Hasen oder dem Meerschweinchen wird die Retina noch fast ausschließlich nur von der Choroidea und den ziliaren Gefäßen versorgt (Harris et al. 2001).

Die Blutgefäße liegen in der Nervenfaserschicht der Retina nahe der Membrana limitans interna.

Retinale und choroidale Gefäße entspringen aus der Arteria centralis retinae, die mit einem Durchmesser von 0,28 mm, einen Seitenast der Arteria ophthalmica darstellt.

Die *A. centralis retinae* tritt ca. 10 bis 15 mm hinter dem Auge in den Nervus opticus ein und teilt sich an der Papille in einen oberen bzw. unteren und anschließend (außerhalb der Papille) in jeweils temporale und nasale Äste auf.

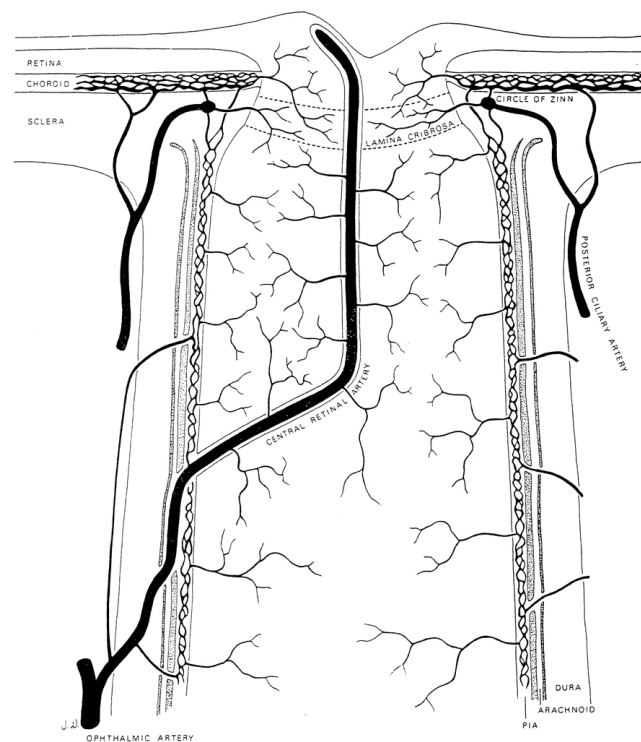


Abb.1: Verlauf der *A. centralis retinae*

Jede dieser Aufzweigungen ernährt einen eigenen Quadranten der Retina.
Somit handelt es sich bei der retinalen Blutversorgung um ein Endarteriensystem.
Es gibt keine Anastomosen.

Das *Kapillarnetz* stellt die einzige Verbindung zwischen dem arteriellen und dem venösen Netzwerk dar.

Es ist das dichteste Kapillarnetz des ganzen Körpers und ist am dichtesten in der Nähe der Macula, fehlt an der Fovea und endet 1 bis 2 mm vom Rand der Ora serrata.

Die retinalen *Venen* begleiten die entsprechenden Arterien, wobei es häufig zu Überkreuzungen kommt.

Die venösen Gefäße liegen normalerweise dichter am Glaskörper und sind dicker und dunkler am Augenhintergrund zu erkennen als Arterien.

Die V. centralis retinae befindet sich an der Papille medial der A. centralis retinae, verläuft mit ihr im Nervus opticus, und endet in die V. ophthalmica superior oder direkt in den Sinus cavernosus.

1.3 Pathologische Veränderungen des Augenhintergrundes bei arterieller Hypertonie

Die Anpassung der retinalen Gefäße auf den erhöhten arteriellen Blutdruck lässt sich grob in vier Stadien einteilen:

Erste Veränderungen stellt der Fundus hypertonicus (Stadium 1 und 2) dar.

Bei jungen Menschen ist er durch enge Arteriolen sowie durch vermehrt geschlängelte Arterien und Venolen charakterisiert. „Kupferdrahtarterien“ entstehen durch einen verbreiterten, gelblich-roten Reflexstreifen. Die sanduhrartige Verengung dieser Arterien an den Kreuzungsstellen mit den Venen nennt man „Gunn-Zeichen“, die bogenförmige Ausweichung „Saluszeichen“. Sie entstehen durch Adventitiaveränderungen.

Bei älteren Menschen treten zusätzlich arteriosklerotische Veränderungen auf. Es treten weißgelbe fettige Degenerationen und sogenannte „Guist-Zeichen“ (d.h. korkenzieherartige Schlängelungen der Venen) an der Macula auf.

Das Stadium 3 beschreibt die Übergangsform. Sie wird mit Kaliberschwankungen der Arterien und zunehmenden Blutungen beschrieben.

Das Stadium 4 ist von „Silberdrahtarterien“ (d.h. starke Verengung mit schmalen Reflexstreifen) und Cotton-wool-Exsudaten (d.h. ischämischen Herden) geprägt.



Abb.2: Pathologische Veränderungen bei Retinopathia hypertensiva

Erläuterung der Abbildung:

1. Silberdrahtarterien
2. „Gunn“-Zeichen
3. Netzhautblutungen
4. Papillenödem mit einzelnen Blutungen
5. Degenerationsherd der Netzhaut
6. Spitzenförmige weiße Herde um die Macula Interna = Sternfigur

Die Stärke der Sehstörungen sind abhängig vom Ort der pathologischen Veränderung. An der Macula verursachen sie starke und, je weiter zur Peripherie gelegen, schwächere Einbußen.

1.4 Pathologische Veränderungen des Augenhintergrundes bei Diabetes mellitus

Die typischen Augenveränderungen bei Diabetes mellitus sind in folgender Abbildung dargestellt:

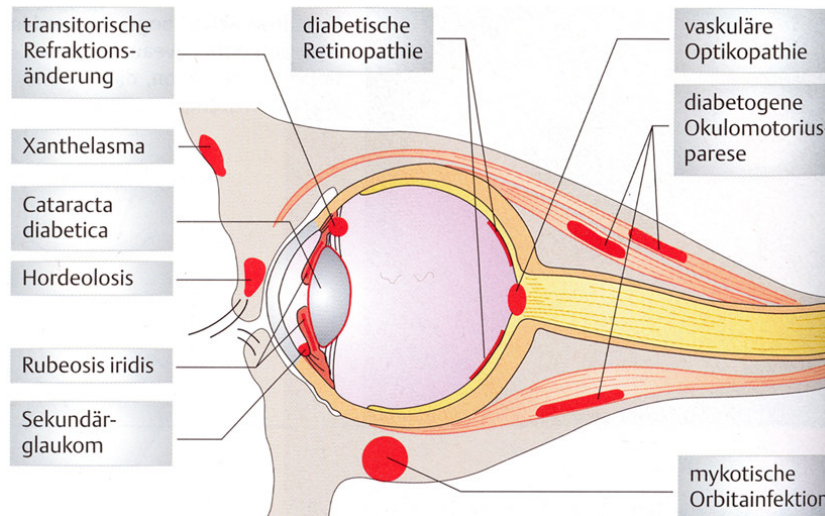


Abb.3: Pathologische Veränderungen am Auge bei Diabetes mellitus

Da in unserer Studie die Gefäßveränderungen am Augenhintergrund gezählt werden, wird im folgenden nur die diabetische Retinopathie genauer beschrieben:

Die diabetische Retinopathie ist nach der Maculadegeneration die zweithäufigste Erblindungsursache im Erwachsenenalter.

2 % aller Diabetiker erblinden.

Das erste Stadium stellt die diabetische Hintergrundsretinopathie dar.

Zunächst entwickeln sich Mikroaneurysmen, Endothelschädigungen und Auflagerungen von Lipiden (harten Exsudaten).

Das entstehende Maculaödem kann diffus, lokalisiert, ischämisch oder zystoid aufgebaut sein. Sichtbar sind auch Punkt- und Fleckblutungen bzw. Cotton-wool-Herde, die Mikroinfarkte in der Nervenfaserschicht darstellen.

Die Kapillaren schlängeln sich teilweise irregulär oder dilatieren stark.

Die proliferative diabetische Retinopathie beschreibt das zweite Stadium und ist durch Glaskörperblutungen, Neovaskularisationen am Augenhintergrund und an der Iris (Rubeosis iridis) charakterisiert.

Der Patient bemerkt bereits das Maculaödem durch starken Visusverlust und kann durch die Glaskörperblutung ganz erblinden.

1.5 Strukturelle und funktionelle Veränderungen der Netzhautgefäße

Gefäßerweiterung

Die Arterien und Venen erweitern sich u.a. nach kurzzeitiger Unterbrechung des Netzhautkreislaufes und bei vermindertem Sauerstoffdruck.

In der Studie von Chung et al. 1999 wird bei Hyperkapnie (15 % über Normalwert) eine Erweiterung des Gefäßlumens beobachtet. Erstaunlicherweise reagierten die Gefäße des superioren temporalen Quadranten gegenüber dem inferioren temporalen Quadranten mit stärkerer Vasodilatation. Diese regionalen Unterschiede in der Hämodynamik könnten auf einen Zusammenhang mit oberen bzw. unteren Gesichtsfeldeinschränkungen hinweisen.

Arterielle Gefäßerweiterungen kommen auch bei Krankheiten vor, die den Blutkreislauf beschleunigen, wie z.B. bei Schilddrüsenerkrankungen und der Aorteninsuffizienz.

Eine umschriebene Erweiterung der Netzhautarterien kann auch sekundär bei verschiedenen Entartungserkrankungen, wie z.B. beim Mikroaneurysma oder im Rahmen einer Entwicklungsanomalie entstehen, wie es bei der Coats-Krankheit der Fall ist.

Die häufigste Ursache der Venenerweiterung ist ein erhöhter Veneninnendruck der u.a. bei Leukämie und der Polyzythämie zu beobachten ist.

Eine Vergrößerung des Querschnitts der venösen Gefäße werden auch bei chronischem Lungenversagen und chronischer Herzinsuffizienz beobachtet.

Gefäßeinengung

Bei Hyperoxie (100 % Sauerstoff) zeigt die Studie von Chung et al. 1999 eine Verschmälerung des Gefäßlumens . Im Gegensatz zur Hyperkapnie reagieren bei Hyperoxie die Gefäße des inferioren temporalen Quadranten stärker als im superioren temporalen Quadranten.

Harris et al. 1996 stellten fest, dass die normale hämodynamische Antwort der retinalen Gefäße auf Anstieg des Perfusionsdruckes während dynamischer Übungen, die Vasokonstriktion ist. Die Verengung des Gefäßlumens normalisiert den Blutfluss und beschleunigt den kapillären und generellen retinalen Bluttransport.

Erhöhter Blutdruck bewirkt im Laufe der Zeit auch eine Verengung der Arterien und Arteriolen sowie eine Hypertrophie der glatten Muskelzellen. Ist die Blutdrucksteigerung sehr stark und dauert sie lange an, so können sogar Nekrose und Verschluss der präkapillaren Arteriolen eintreten.

Die Arteriosklerose kann auch eine langsame und unregelmäßige Verengung der Arterien bewirken. Die neusten Erkenntnisse von Klein et al. 2000 aus der „Atherosclerosis Risk in Communities“ Studie werden im Diskussionsteil jeweils in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Tabakkonsum ausführlich beschrieben.

Schlängelung

Die Ausprägung der Schlängelung der Netzhautgefäße variiert sehr.

Ursachen für eine vermehrte Schlängelung können angeborene Herzklappenfehler oder Gefäßtumoren der Netzhaut sein.

Mit zunehmendem Alter und mit vermehrtem Binnengefäßvolumen nimmt die Schlängelung zu.

Kollateralgefäße

Kollateralgefäße werden gebildet um dem Verschluss eines Netzhautgefäßes entgegenzuwirken bzw. um ein verschlossenes Gefäß mit einem offenen zu verbinden. Sie entwickeln sich im bestehenden Gefäßsystem.

Die Kollateralgefäße entstehen aus Kapillaren, die sich zuerst erweitern und dann Muskeln und Kollagenfasern in der Gefäßwand bilden.

Schließlich nehmen sie die Form und Funktion von kleinen Arterien und Venen an, zuerst mit einem unregelmäßig geschlängeltm Verlauf und später mit gerader Ausrichtung.

Meistens verlaufen sie entweder bei venösem Verschluss von Vene zu Vene oder bei einem arteriellen Verschluss von Arterie zu Arterie, aber auch Verbindungen zwischen Arterie und Vene sind möglich. Diese arteriovenösen Kollateralen bilden sich, wenn das Kapillarnetz verschlossen ist, wie z.B. beim Diabetes mellitus.

Die Kreislaufdynamik, besonders der Druck innerhalb der Gefäße, bestimmt die Geschwindigkeit, das Ausmaß, die Form und die Dauer der Kollateralgefäßneubildung.

Die Kollateralgefäße unterscheiden sich von neugebildeten Gefäßen, indem sie innerhalb der Retina verbleiben und die Schranke zwischen Blut und Gewebe aufrechterhalten. Sie bluten sehr selten, behindern kaum die Sehkraft und dienen einem nützlichen Zweck, deswegen sollte man sie nicht lichtkoagulieren.

Arteriovenöse Anastomosen

Sie kommen entweder als angeborene Anomalie vor, oder sie entstehen sekundär bei Gefäßerkrankungen, wie z.B. bei der Coats-Krankheit oder bei der von-Hippel-Lindau-Erkrankung.

Das Blut fließt direkt von einer Arterie zu einer Vene, ohne das Kapillarnetz zu passieren. Meistens ist der Blutfluss in solchen Anastomosen rasch.

Die Gefäße, die eine Anastomose darstellen, sind geschlängelt, haben ein weites Lumen und differenzieren sich nicht in Arterie oder Vene.

Neugebildete Netzhautgefäße

Das Netzhautgefäßsystem hat die Fähigkeit, unter gewissen Bedingungen der Belastung und der Krankheit, neue Gefäße zu bilden.

Neben dem Augenspiegel und der Spaltlampe, ist die Fluoreszenzangiographie besonders geeignet diese darzustellen.

Es werden drei verschiedene Arten der neugebildeten Gefäße unterschieden:

1. Intraretinale Gefäße entspringen aus dem Netzhautkreislauf und bleiben gewöhnlich innerhalb der Netzhaut. Sie sind eine häufige Komplikation bei gefäßverschießenden Erkrankungen, wie z.B. der diabetischen Retinopathie oder dem Verschluss der Netzhautarterie. Mit einigen Mikrometern im Monat, wachsen sie unvollständig und ohne offensichtlichen Vorteil für die Netzhautfunktion.

Da sie meist komplikationslos und nicht von Blutungen begleitet sind, bedürfen sie keiner Behandlung.

2. Präretinale Gefäße entspringen auch aus dem Netzhautgefäßsystem, brechen aber durch die Membrana limitans interna und verzweigen sich auf der Netzhautoberfläche. Vermutlich durch Ischämie und Venenstauung gefördert, breiten sie sich aus und können die gesamte Netzhaut bedecken.

Glaskörperblutungen stellen eine gefährliche Komplikation dar. Es ist daher sinnvoll, die präretinale Gefäßneubildung zu unterdrücken, indem man die schlecht durchbluteten Areale der Netzhaut ausschaltet.

3. Subretinale neugebildete Gefäße stammen aus dem Aderhautgefäßsystem, durchbrechen die Bruch-Membran und verzweigen sich entweder unter dem Pigmentepithel oder unter der Netzhaut.

Diese Form der Gefäßneubildung kommt charakteristischerweise in der Makula vor und hat schwerwiegende Folgen für das Sehvermögen.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Datenerfassung

Das in dieser Studie verwendete Datenmaterial stammt aus der KORA Studie (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg).

Es handelt sich hierbei um eine epidemiologische Untersuchung, die als eine offene Plattform bevölkerungsbezogener Forschung anzusehen ist.

Die Studie umfasst 17 Orte, die stellvertretend für 71 Städte und Gemeinden in der Region Augsburg (Stadt und Landkreis) und dem Landkreis Aichach-Friedberg ausgewählt wurden.

Stichprobe

Aus diesen 17 ausgewählten Orten wurden, mit Hilfe des Einwohnermeldeamtes 6.640 Personen ausgewählt und zur Untersuchung schriftlich eingeladen.

Die angeschriebenen Einwohner repräsentierten einen Bevölkerungsquerschnitt im Alter zwischen 20 und 80 Jahren.

Die endgültige Zahl der Teilnehmer an der Studie betrug 2.805 Personen.

Zeitplan

Nach einer einjährigen Vorbereitungszeit ab Oktober 1998, begann die Erhebung im Oktober 1999 und endete im April 2001.

Untersuchungsmethode

Zunächst wurde jeder Teilnehmer über seinen Gesundheitszustand und die konsumierten Medikamente befragt.

Die anschließende Untersuchung beinhaltete

- Blutdruckmessung
- Blutwertkontrolle
- EKG – Messung
- Bestimmung des Körperfettanteils
- Messung der Körpergröße und des Gewichts
- Aufnahme des Augenhintergrundes

Für die Augenhintergrundaufnahme wurde eine Non-Mydriatikum Kamera verwendet, so dass eine medikamentöse Pupillenerweiterung nicht erforderlich war.

Dieses Verfahren wurde von dem GSF-Forschungszentrum mit verschiedenen Kooperationspartnern entwickelt und steht als einfaches und leicht zu bedienendes Instrument für breit angelegte Früherkennungsmaßnahmen zur Verfügung.

Die Daten wurden in ein Erfassungssystem übernommen.

2.2 Verwendete Daten für die vorliegende Studie

Patientengut

Es wurden 316 Probanden aus der KORA-Datenbank in unsere Studie einbezogen, davon 159 Frauen und 157 Männer, jeweils im Alter zwischen 20 und 69 Jahren.

Probanden mit einer Refraktion von mehr als 6 Dioptrien (Myopie oder Hyperopie) wurden von der Studie ausgeschlossen.

Untersuchungsgruppen

Die Daten wurde mittels des Softwareprogramms SPSS zu einer Tabelle zusammengefügt (siehe Anhang) und die Probanden in folgende Gruppen unterteilt und geordnet (siehe Tabelle 1):

Altersgruppen

39 Personen in der Altersgruppe 20-29 Jahre

69 Personen in der Altersgruppe 30-39 Jahre

68 Personen in der Altersgruppe 40-49 Jahre

67 Personen in der Altersgruppe 50-59 Jahre

73 Personen in der Altersgruppe 60-69 Jahre

Geschlecht

159 Frauen und 157 Männer

Arterielle Hypertoniker

Ja oder Nein,

wobei arterielle Hypertonie durch einen systolischen Wert von über 140 mmHG und einen diastolischen Wert von über 90 mmHG charakterisiert wird.

Diabetes mellitus Erkrankte

Ja oder Nein,

wobei nähere Angaben ob Typ 1 und / oder 2 sowie genaue Werte über den Blutzuckerspiegel für unsere Studie nicht zugänglich waren.

Tabak-Konsum

Raucher oder Nichtraucher,

wobei unterteilt wurde in

„nie geraucht“

„früher geraucht, aber mindestens seit einem Jahr nicht mehr“

„Konsum bis zu 10 Zigaretten pro Tag“ = mäßige Raucher

„Konsum über 10 Zigaretten pro Tag“ = starke Raucher

Tabelle 1: Datenübersicht

		Altersgruppen				
		20-29 Jahre	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre
Geschlecht	männlich	22	31	32	34	38
	weiblich	17	38	36	33	35
Hypertoniker	nein	39	57	47	48	54
	ja		12	21	19	19
Diabetiker	nein	39	64	66	65	64
	ja		5	2	2	9
Raucher eingeteilt nach	Nichtraucher	19	20	27	27	35
Schweregrad	Ex-Raucher	8	12	17	19	32
	mäßiger Raucher	6	10	7	9	4
	starker Raucher	6	27	17	12	2

2.3 Bestimmung der Gefäßanzahl

Die Fundusfotos wurden mit dem Programm Vessel Map (Version 2.00) der IMEDIOS GmbH ausgewertet.

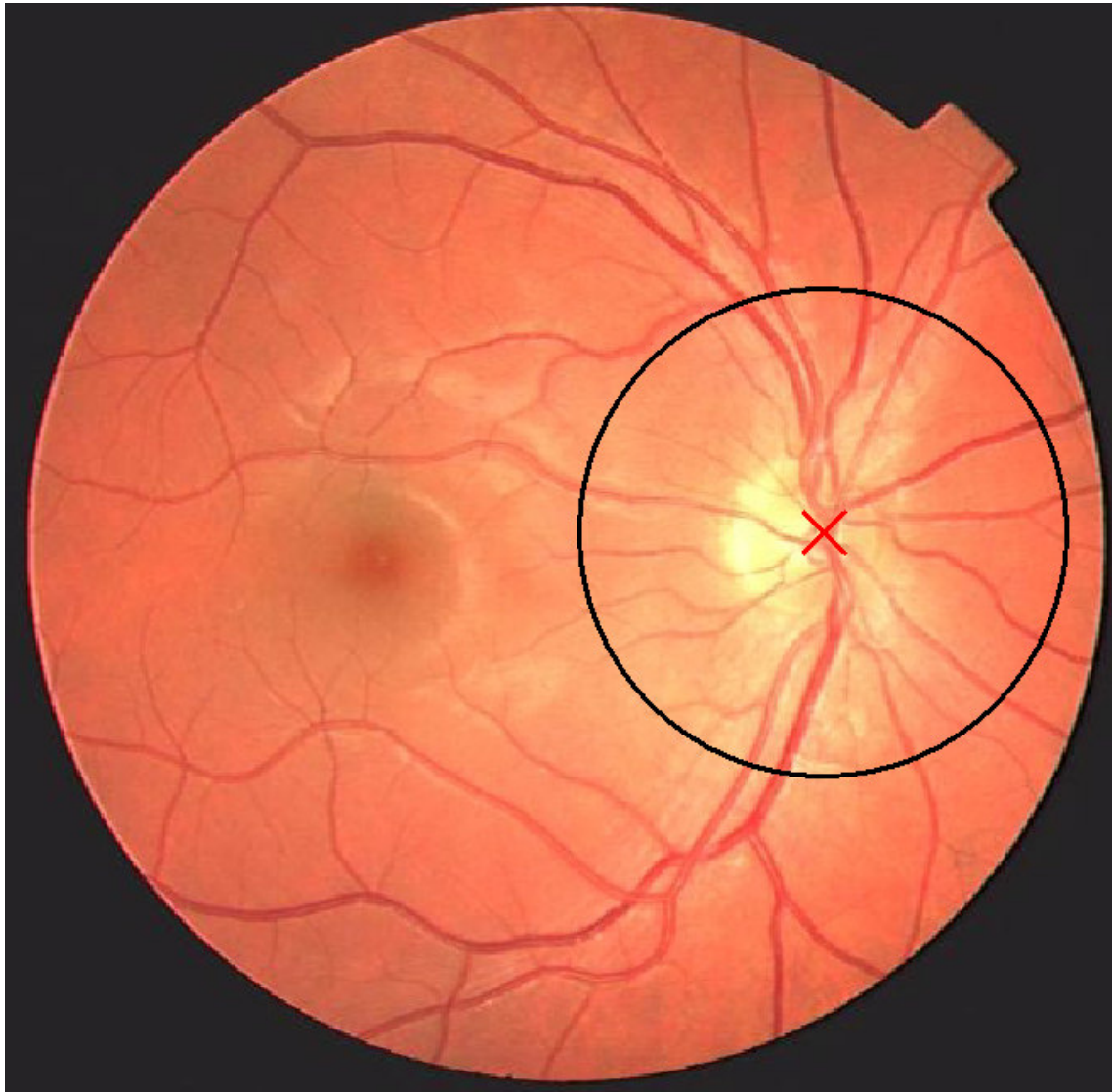


Abb.4: Fundusfoto des rechten Auges der KORA Studie

Ein Zirkel mit einem Radius von 2.000 Mikrometern wurde mittels eines zentralen Kreuzes auf den Mittelpunkt der Papille (d.h. des Sehnervenaustrittspunktes) konstruiert.

Die gleiche Methode verwendete Köhler M (2003), allerdings auf die Macula zentriert, um die perifovealen Gefäße zu zählen.

Die Bestimmung der Gefäßanzahl innerhalb dieses Areals wurden nach folgenden Regeln durchgeführt:

- Jedes Gefäß bzw. jede Abzweigung eines Gefäßes, die aus dem Zirkel austritt, wird gezählt.
- Gefäße die den Zirkel nicht berühren, d.h. kürzer als 2.000 Mikrometer sind, werden nicht gezählt.
- Tritt ein Gefäß oder dessen Abzweigung wieder in den Zirkel ein wird es nicht gezählt.
- Teilt sich ein Gefäß genau auf dem Zirkel, wird die Abzweigung nicht gezählt.
- Teilt sich ein Gefäß erst nach Verlassen des Zirkels auf, werden die Abzweigungen nicht gezählt.

Für die Auszählung der peripapillären Gefäße wurde zunächst das rechte Fundusfoto jedes Probanden betrachtet.

Bei Qualitätseinschränkungen oder falls der Austrittspunkt des Nervus opticus zu weit am Fotorand lokalisiert war, wurde die Abbildung des linken Fundus für die Auszählung verwendet.

Waren die Fotos beider Augen unbrauchbar, wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen.

Zur Kontrolle wurde jede Zählung der Gefäße zweimal durchgeführt.

2.4 Statistik

Zur Datenauswertung wurde die Statistiksoftware SPSS (Version 11.5.1) von der SPSS Inc. benutzt.

Die explorative Datenanalyse, ob die Anzahl der Gefäße normalverteilt ist oder nicht, wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt. Das Ergebnis war eine Signifikanz von $p < 0,001$ was beweist, dass es sich nicht um eine Normalverteilung handelt.

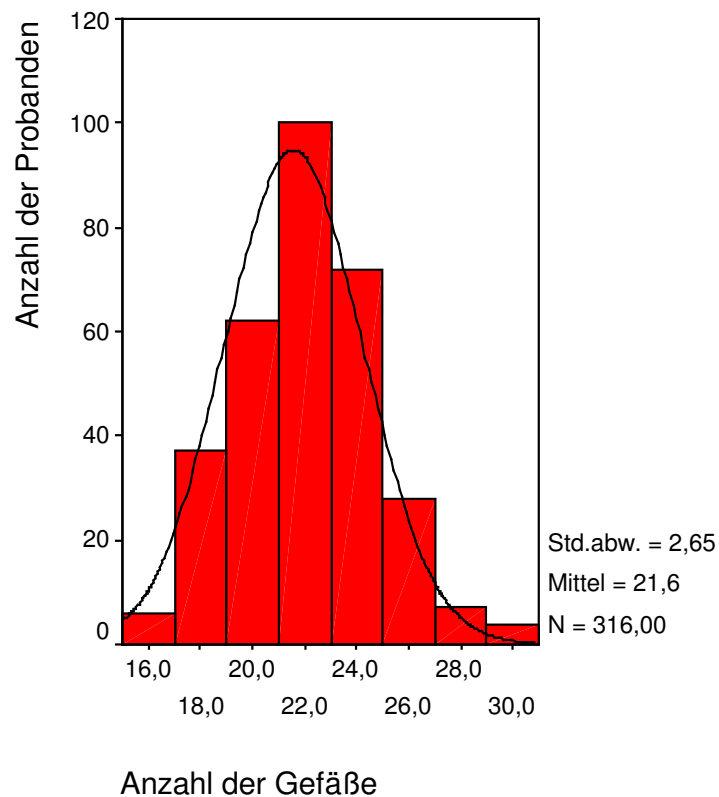


Abb.5: Histogramm der gezählten peripapillären Gefäße

Daher wurden die Nichtparametrischen Tests verwendet: Bei zwei unverbundenen Stichproben der Mann-Whitney-Test und bei mehreren unverbundenen Stichproben, wie z.B. dem Vergleich der fünf verschiedenen Rauchergruppen, der Kruskal-Wallis-Test. Zusätzlich wurden eine Regressionsgerade, Korrelationen nach Pearson, Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle berechnet.

3. ERGEBNISSE

3.1 Veränderungen der peripapillären Gefäßanzahl mit zunehmendem Alter

Der Stichprobenumfang beinhaltet N = 99 Probanden.

Vom gesamten Patientengut (N = 316) wurden die Hypertoniker, Diabetiker und die Raucher ausgeschlossen.

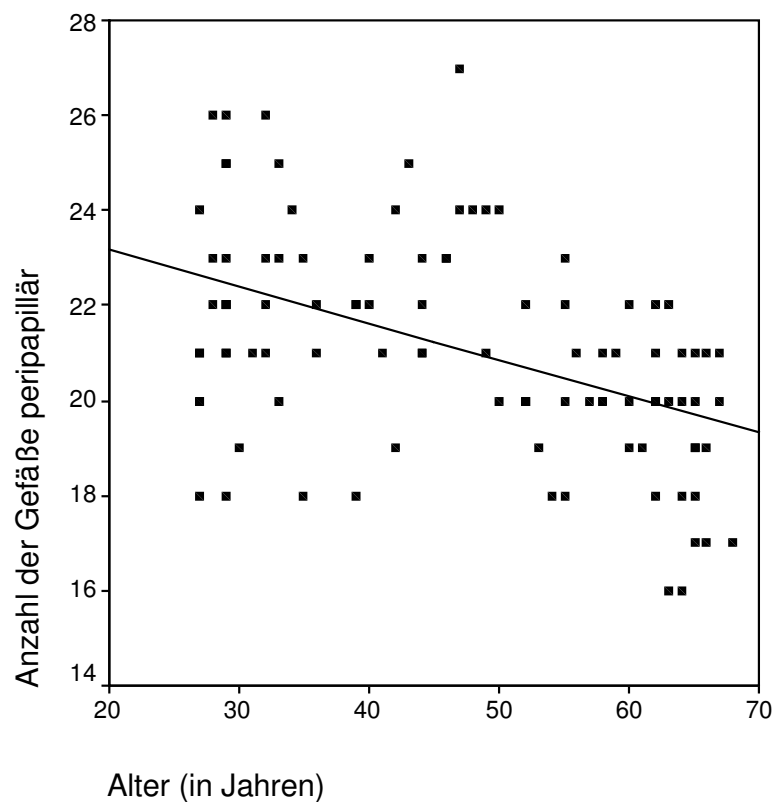


Abb.6: Streudiagramm der peripapillären Gefäßanzahl der Kontrollgruppe mit Regressionsgerade in Abhängigkeit vom Alter

Die Regressionsgerade hat die Formel : $24,72 \text{ Gefä\ss}e - 0,77 * \text{Alter in 10 Jahren}$, was bedeutet, dass in den Altersgruppen zwischen 20 bis 69 Jahren die peripapilläre Gefäßanzahl in jeweils 10 Lebensjahren um 0,77 Gefäße abnimmt.

In 13 Jahren verringert sich die Gefäßanzahl peripapillär dementsprechend um ein vollständiges Gefäß.

Die Korrelationsanalyse nach Pearson (Alter gegen Gefäßanzahl) ergab ebenfalls eine Signifikanz von $p < 0,001$.

Genauere Angaben über die Probandenzahl der jeweiligen Altersgruppen, deren Mittelwerte und Standardabweichungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 2: Probandenzahl der verschiedenen Altersgruppen sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen

Altersgruppen (in Lebensjahren)	Mittelwert	N	Standardabweichung
20-29	22,11	19	2,355
30-39	21,76	17	2,223
40-49	22,76	17	1,888
50-59	20,50	18	1,543
60-69	19,39	28	1,750
Insgesamt	21,10	99	2,306

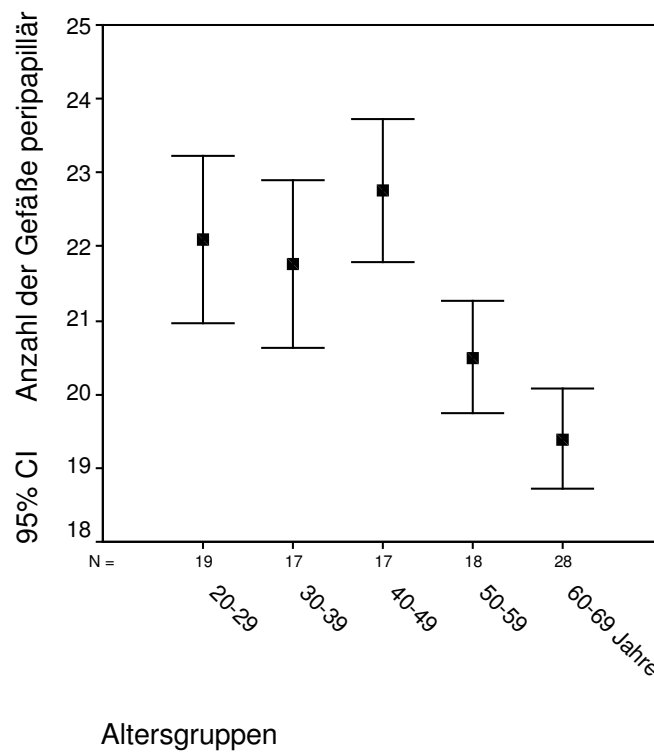


Abb.7: 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen der Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter

Der Kruskal-Wallis-Test, der alle Altersgruppen miteinander testet, berechnete eine Signifikanz von $p < 0,001$.

Dies sagt aus, dass es innerhalb der verschiedenen Altersklassen signifikante Unterschiede gibt.

Anschließend errechnete der Mann-Whitney-Test für alle Altersgruppen untereinander, um herauszufinden welche Gruppe sich von welcher unterscheidet, die folgenden signifikanten bzw. nicht signifikanten Werte:

- Altersgruppe 20-29 gegen 30-39 Jahre nicht signifikant ($p = 0,778$)
- Altersgruppe 20-29 gegen 40-49 Jahre nicht signifikant ($p = 0,363$)
- Altersgruppe 20-29 gegen 50-59 Jahre signifikant ($p = 0,017$)*
- Altersgruppe 20-29 gegen 60-69 Jahre signifikant ($p < 0,001$)*
- Altersgruppe 30-39 gegen 40-49 Jahre nicht signifikant ($p = 0,193$)
- Altersgruppe 30-39 gegen 50-59 Jahre nicht signifikant ($p = 0,053$)
- Altersgruppe 30-39 gegen 60-69 Jahre signifikant ($p = 0,001$)*
- Altersgruppe 40-49 gegen 50-59 Jahre signifikant ($p < 0,001$)*
- Altersgruppe 40-49 gegen 60-69 Jahre signifikant ($p < 0,001$)*
- Altersgruppe 50-59 gegen 60-69 Jahre nicht signifikant ($p = 0,065$)

Die Studie zeigt eine signifikante ($p < 0,001$) Abnahme der peripapillären Gefäßanzahl mit 0,77 Gefäßen pro 10 Lebensjahren bzw. einem ganzen Gefäß in 13 Lebensjahren.

Für den Vergleich mit der Studie von Köhler 2003 wurde die Berechnung auch mit allen Probanden ($N = 316$), d.h. inklusive der Hypertoniker, Diabetiker und Raucher durchgeführt. Der Kruskal-Wallis-Test berechnete einen p-Wert von $p < 0,001$.

Die Studie mit allen Probanden zeigt auch eine signifikante ($p < 0,001$) Abnahme der peripapillären Gefäßanzahl mit zunehmendem Alter.

3.2 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei Männern und Frauen

Der Stichprobenumfang beinhaltet N = 99 Probanden.

Vom gesamten Patientengut (N = 316) wurden die Hypertoniker, Diabetiker und Raucher ausgeschlossen, so dass es sich um die Kontrollgruppe handelt.

Bei den Männern N = 36 betrug der Mittelwert 22,03 Gefäße mit einer Standardabweichung von 2,131.

Bei den Frauen N = 63 betrug der Mittelwert 20,57 Gefäße mit einer Standardabweichung von 2,248.

Tabelle 3: Anzahl der Männer und Frauen sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen der peripapillären Gefäßanzahl

Geschlecht	Mittelwert	N	Standardabweichung
männlich	22,03	36	2,131
weiblich	20,57	63	2,248
Insgesamt	21,10	99	2,306

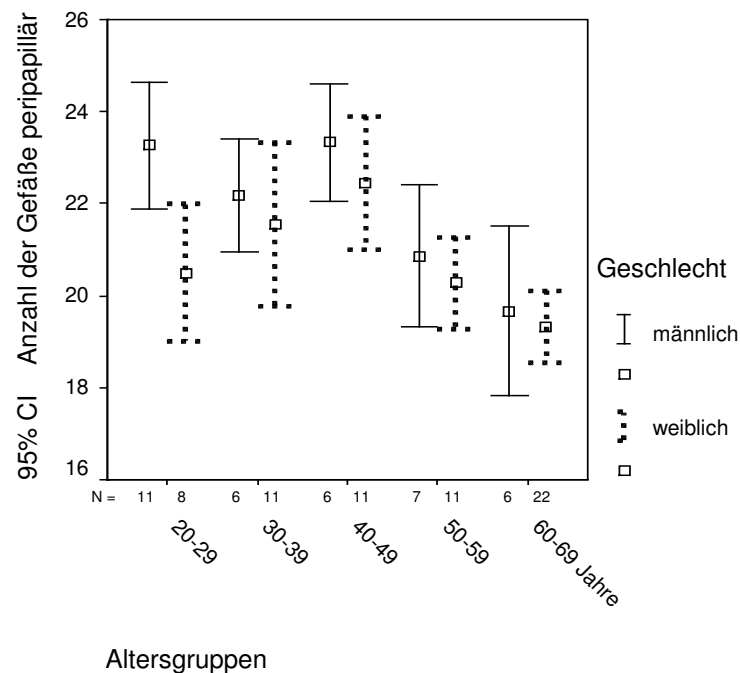


Abb.8: 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen von Männern und Frauen in Abhängigkeit vom Alter

Der Mann-Whitney-Test berechnete einen p-Wert von 0,001.

Die Studie zeigt bei den Männern eine signifikant ($p = 0,001$) höhere Anzahl der peripapillären Gefäße als bei Frauen.

Für den Vergleich mit der Studie von Köhler 2003 wurde auch eine Berechnung mit allen Probanden ($N = 316$), d.h. inklusive Hypertonikern, Diabetikern und Rauchern durchgeführt. Der Mann-Whitney-Test berechnete einen p-Wert von 0,760.

Die Studie mit allen Probanden zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,760$) der peripapillären Gefäßanzahl zwischen Männern und Frauen.

3.3 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei Probanden mit arterieller Hypertonie und Nicht-Hypertonikern

Der Stichprobenumfang beinhaltet N = 123 Probanden.

Vom gesamten Patientengut (N = 316) wurden die Diabetiker und die Raucher ausgeschlossen.

Tabelle 4: Anzahl der Hypertoniker und Nicht-Hypertoniker sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen der peripapillären Gefäßanzahl

Hypertoniker	Mittelwert	N	Standardabweichung
nein	21,10	99	2,306
ja	21,08	24	2,185
Insgesamt	21,10	123	2,274

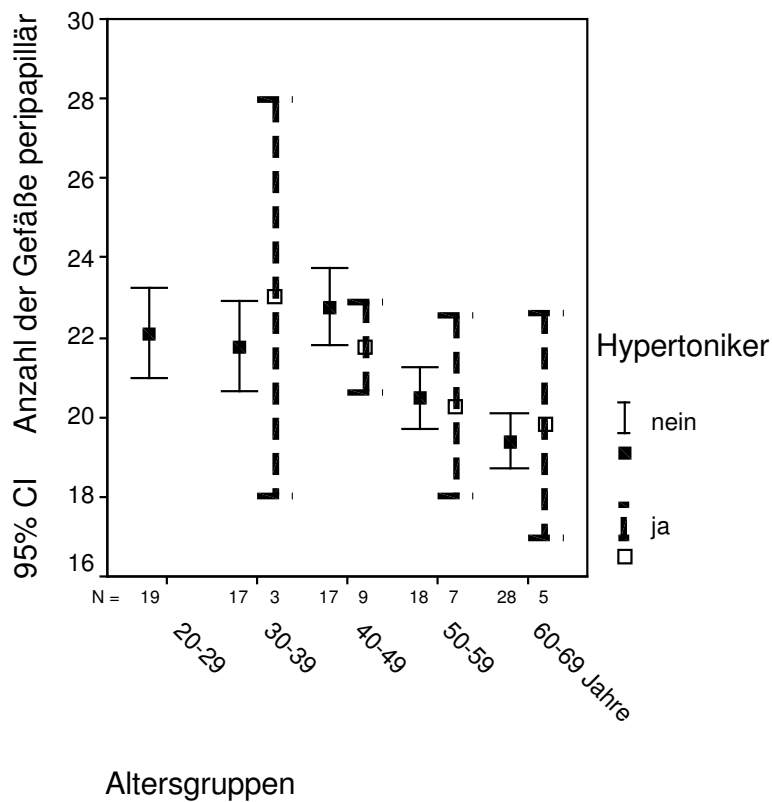


Abb.9: 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen von Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern in Abhängigkeit vom Alter

Der Mann-Whitney-Test berechnete einen p-Wert von 0,897.

Die Studie zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,897$) der Anzahl der peripapillären Gefäße zwischen Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern.

Für den Vergleich mit der Studie von Köhler 2003 wurde die Berechnung auch mit allen Probanden ($N = 316$), d.h. inklusive der Diabetiker und der Raucher, durchgeführt.

Der Mann-Whitney-Test berechnete einen p-Wert von $p = 0,377$.

Die Studie mit allen Probanden zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,377$) der peripapillären Gefäßanzahl zwischen Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern.

3.4 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei Diabetes mellitus Erkrankten und Nicht-Diabetikern

Der Stichprobenumfang beinhaltet N = 128 Probanden.

Vom gesamten Patientengut (N = 316) wurden die Raucher ausgeschlossen.

Die Hypertoniker sind enthalten, da alle für die Studie ausgewählten Diabetiker auch an arterieller Hypertonie litten.

Tabelle 5: Anzahl der Diabetiker und Nicht-Diabetiker sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen der peripapillären Gefäßanzahl

Diabetiker	Mittelwert	N	Standardabweichung
Nein	21,10	123	2,274
ja	20,20	5	2,168
Insgesamt	21,06	128	2,268

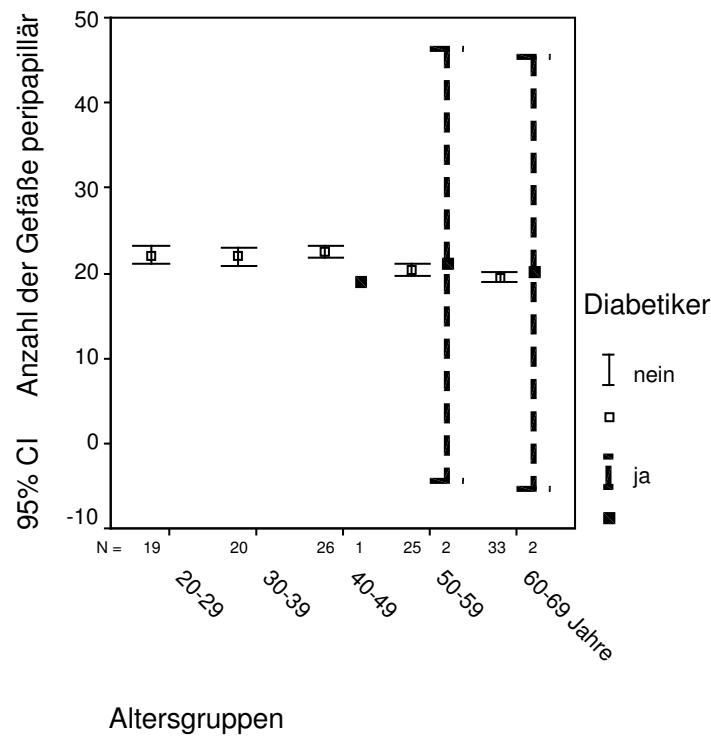


Abb.10: 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen von Diabetikern und Nicht-Diabetikern in Abhängigkeit des Alters

Der Mann-Whitney-Test berechnete einen p-Wert von 0,371.

Die Studie zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,371$) der Anzahl der peripapillären Gefäße zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

Für den Vergleich mit der Studie von Köhler 2003 wurde die Berechnung auch mit allen Probanden ($N = 316$), d.h. inklusive der Raucher durchgeführt.

Der Mann-Whitney-Test berechnete einen p-Wert von $p = 0,159$.

Die Studie mit allen Probanden zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,159$) der peripapillären Gefäßanzahl zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

3.5 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei unterschiedlichem Tabakkonsum

Der Stichprobenumfang beinhaltet N = 239 Probanden.

Vom gesamten Patientengut (N = 316) wurden die Hypertoniker und Diabetiker ausgeschlossen.

3.5.1 Vergleich der Nichtraucher gegen ehemalige, mäßige und starke Raucher

Tabelle 6: Probandenzahl der verschiedenen Rauchergruppen sowie deren Mittelwert und Standardabweichung

Tabakkonsum	Mittelwert	N	Standardabweichung
Nichtraucher	21,10	99	2,306
Exraucher, mäßige und starke Raucher	22,08	140	2,921
Insgesamt	21,67	239	2,721

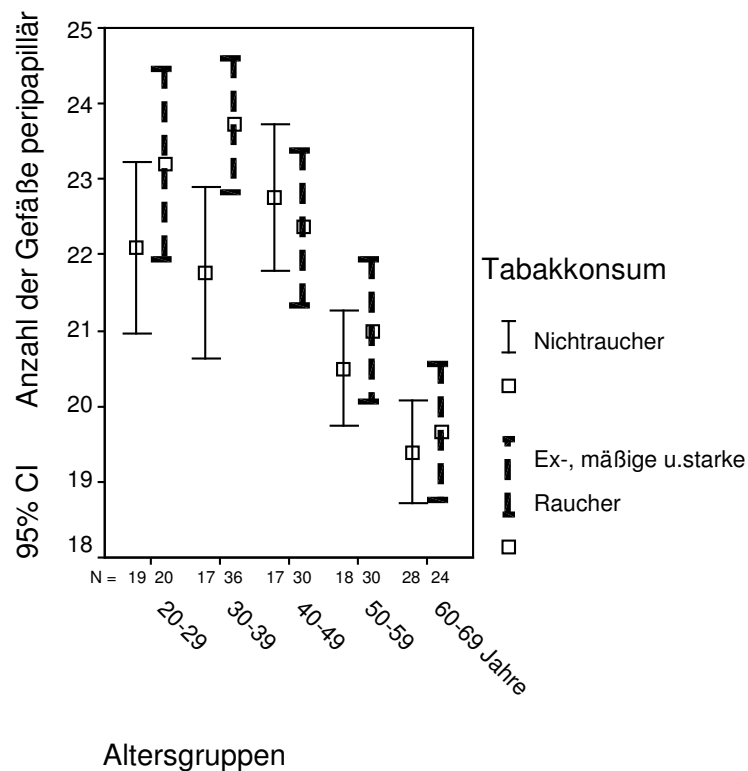


Abb.11: 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen aufgeteilt nach Stärke des Tabakkonsums in Abhängigkeit vom Alter

Der Mann-Whitney-Test berechnete eine asymptotische Signifikanz von $p = 0,006$.

Es gibt eine signifikant ($p = 0,006$) höhere Anzahl der peripapillären Gefäße in der Gruppe der ehemaligen, mäßigen und starken Raucher im Vergleich zu der Gruppe der Nichtraucher.

3.5.2 Vergleich der Nichtraucher und ehemaligen Raucher gegen mäßige und starke Raucher

Tabelle 7: Probandenzahl der verschiedenen Rauchergruppen sowie deren Mittelwert und Standardabweichung

Tabakkonsum	Mittelwert	N	Standardabweichung
Nichtraucher und Exraucher	20,94	159	2,546
Mäßige und starke Raucher	23,13	80	2,477
Insgesamt	21,67	239	2,721

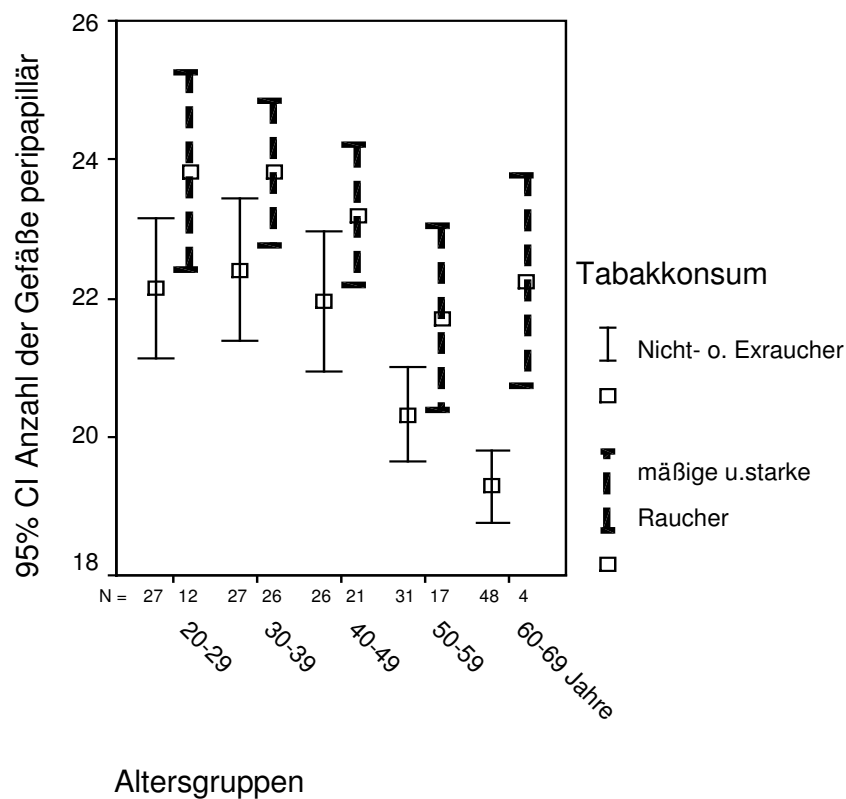


Abb.12: 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen aufgeteilt nach Stärke des Tabakkonsums in Abhängigkeit vom Alter

Der Mann-Whitney-Test berechnete eine asymptotische Signifikanz von $p < 0,001$.

Es gibt eine signifikant ($p < 0,001$) höhere Anzahl der peripapillären Gefäße bei der Gruppe der mäßigen und starken Raucher im Vergleich zu den Nichtrauchern und Exrauchern.

3.5.3 Vergleich der Nichtraucher, Exraucher, mäßigen Raucher und starken Raucher untereinander

Genauere Angaben über die Probandenzahl der jeweiligen Rauchergruppen, deren Mittelwert und Standardabweichung sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 8: Anzahl der Probanden in verschiedenen Rauchergruppen sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen

Raucher eingeteilt nach Schweregrad	Mittelwert	N	Standardabweichung
Nichtraucher	21,10	99	2,306
Exraucher	20,68	60	2,902
Mäßige Raucher	22,63	30	2,859
Starke Raucher	23,42	50	2,195
Insgesamt	21,67	239	2,721

Der Kruskal-Wallis-Test, der alle Rauchergruppen miteinander testet, berechnete eine asymptotische Signifikanz von $p < 0,001$.

Dies sagt aus, dass es irgendwo innerhalb der verschiedenen Rauchergruppen signifikante Unterschiede gibt.

Anschließend errechnete der sechs mal ausgeführte Mann-Whitney-Test für alle Rauchergruppen untereinander die folgenden signifikanten bzw. nicht signifikanten Werte:

- Nichtraucher gegen Exraucher nicht signifikant ($p = 0,229$)
- Nichtraucher gegen mäßige Raucher signifikant ($p = 0,010$)*
- Nichtraucher gegen starke Raucher signifikant ($p < 0,001$)*
- Exraucher gegen mäßige Raucher signifikant ($p = 0,003$)*
- Exraucher gegen starke Raucher signifikant ($p < 0,001$)*
- Mäßige Raucher gegen starke Raucher nicht signifikant ($p = 0,234$)

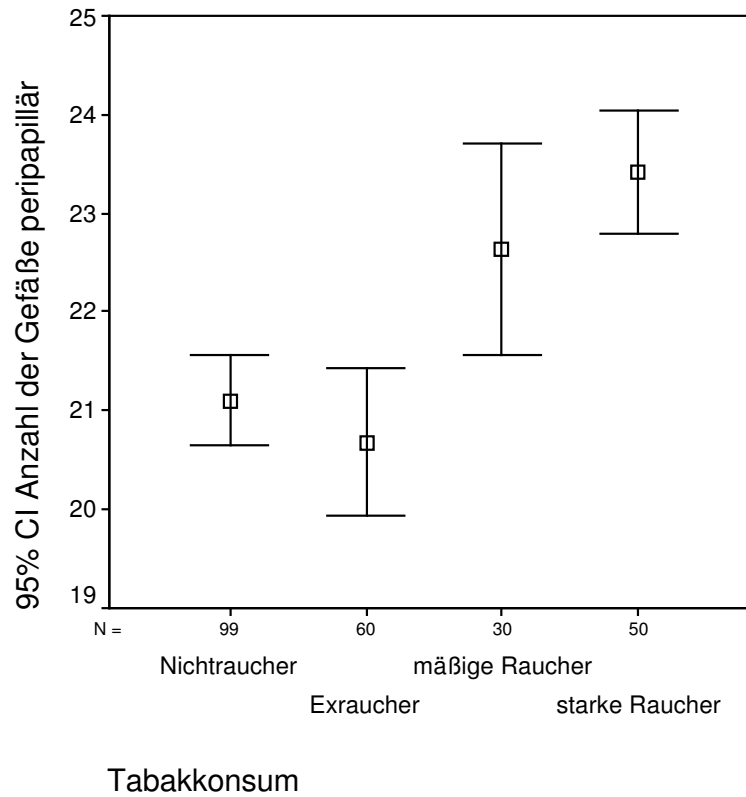


Abb.13: 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen in Abhängigkeit von der Stärke des Tabakkonsums

Die Studie zeigt signifikante Unterschiede der peripapillären Gefäßanzahl ($p < 0,001$) mit unterschiedlichem Tabakkonsum.

3.5.4 Veränderungen der peripapillären Gefäßanzahl der verschiedenen Rauchergruppen mit zunehmendem Alter

Tabelle 9: Probandenzahlen (Exraucher, mäßige und starke Raucher) der verschiedenen Altersgruppen sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen der peripapillären Gefäßanzahl

Altersgruppen (in Lebensjahren)	Mittelwert	N	Standardabweichung
20-29	23,20	20	2,707
30-39	23,72	36	2,614
40-49	22,37	30	2,735
50-59	21,00	30	2,533
60-69	19,67	24	2,140
Insgesamt	22,08	140	2,921

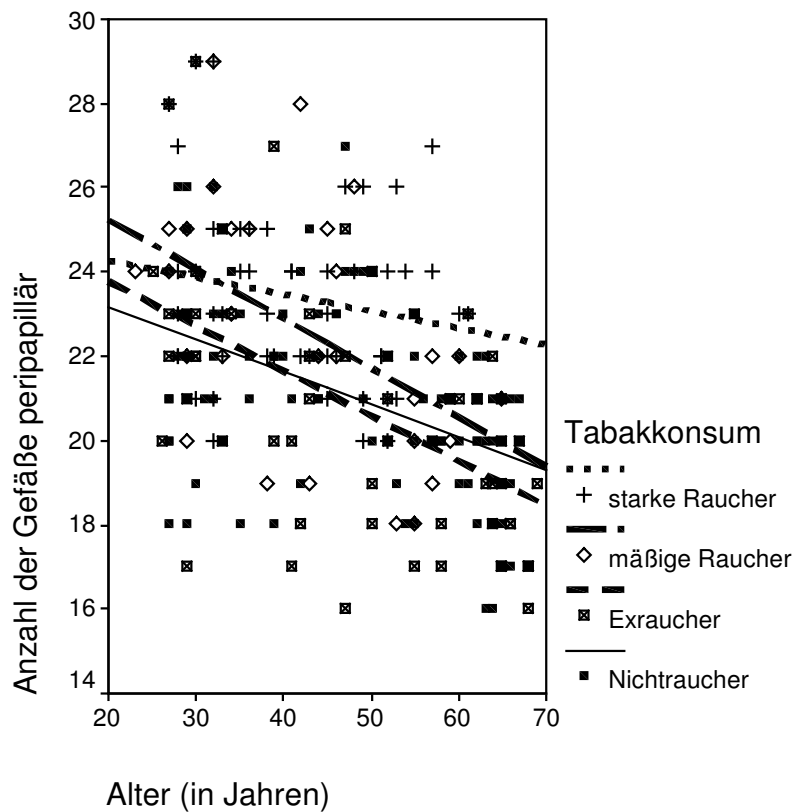


Abb.14: Streudiagramm der peripapillären Gefäßanzahlen aller Rauchergruppen mit Regressionsgeraden in Abhängigkeit vom Alter

Der Mann-Whitney-Test berechnete einen p-Wert von 0,000.

Die Abbildung zeigt eine signifikante ($p < 0,001$) Abnahme der peripapillären Gefäßanzahl bei der Gruppe der Exraucher, mäßigen und starken Raucher mit zunehmendem Alter.

3.5.5 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl der verschiedenen Rauchergruppen bei Männern und Frauen

Tabelle 10: Anzahl der Männer und Frauen der Rauchergruppe (Exraucher, mäßige und starke Raucher) sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen der peripapillären Gefäßanzahl

Geschlecht	Mittelwert	N	Standardabweichung
Männlich	21,57	83	2,876
Weiblich	22,82	57	2,848
Insgesamt	22,08	140	2,921

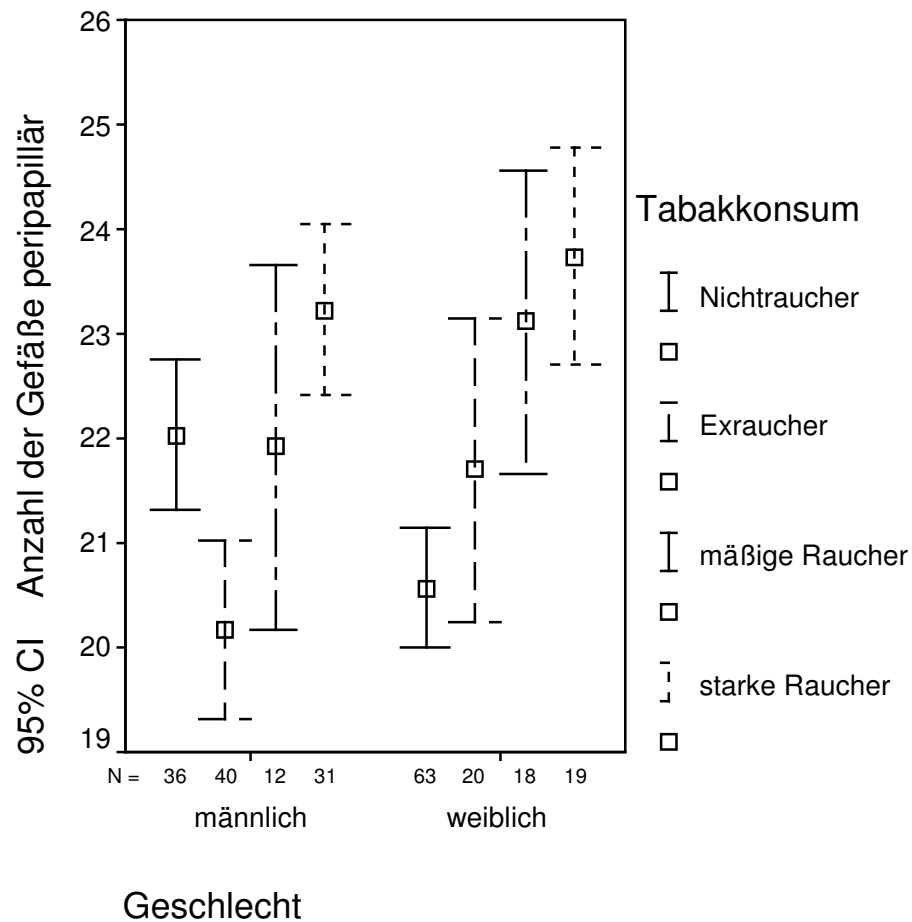


Abb.15: 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen in Abhängigkeit von der Stärke des Tabakkonsums und dem Geschlecht

Der Mann-Whitney-Test berechnete einen p-Wert von 0,013.

Die Abbildung zeigt, dass nur in der Nichtrauchergruppe die Männer mehr Gefäße am Augenhintergrund haben.

In der Gruppe der Exraucher, mäßigen und starken Raucher haben die Frauen durchschnittlich signifikant ($p = 0,013$) mehr peripapilläre Gefäße als Männer.

4. DISKUSSION

4.1 Veränderungen der peripapillären Gefäßanzahl mit zunehmendem Alter

Interpretation

Es wurde in dieser Studie bei der Kontrollgruppe eine signifikante ($p < 0,001$) Abnahme der peripapillären Gefäßanzahl mit zunehmendem Alter festgestellt.

Die Abnahme der peripapillären Gefäßanzahl beträgt bei Berechnung der Regressionsgeraden 0,77 Gefäße pro 10 Lebensjahren, was einer Verringerung um ein ganzes peripapilläres Gefäß alle 13 Lebensjahre (zwischen 20-69 Jahren) entspricht.

Betrachtet man jedoch jede Altersgruppe einzeln (siehe Abb.7) so ist folgende Beobachtung überraschend:

Bei Probanden in den Altersgruppen zwischen dem 20. bis 39. Lebensjahr variieren die jeweiligen Mittelwerte nicht signifikant zwischen 21,76 bis 22,76 peripapillären Gefäßen. Erst ab dem 40. bis 69. Lebensjahr nehmen die Gefäßanzahlen signifikant bis zu einem Mittelwert von 19,39 Gefäßen stetig ab.

Man könnte also vermuten, dass es erst ab dem ca. 40. Lebensjahr zu einer deutlichen Abnahme der Gefäße kommt.

Vielleicht spielen aber auch andere Erkrankungen, die wir nicht untersucht und deswegen nicht ausgeschlossen haben, in einigen Altersgruppen eine Rolle und beeinflussen die Gefäßanzahl.

Unter der gestesteten Probandenzahl ($N = 99$) befinden sich keine Hypertoniker, Diabetiker oder Raucher, womit Störfaktoren minimiert wurden und dies somit einer Kontrollgruppe entspricht.

Vergleich mit anderen Publikationen

In der uns zur Verfügung stehenden Literatur fanden wir nur wenige Studien, die speziell auf die Veränderung der *Gefäßanzahl* im Alter eingehen, von denen nur einige unsere Ergebnisse

bestätigen. Alle gefundenen Literaturzitate weisen jedoch auf eine vielfältige degenerative Veränderung an Gefäßen mit zunehmendem Alter hin.

Eine signifikante Korrelation der arteriellen Dichte mit dem Alter beschreiben Ciulla et al. 2000 in einer Studie, in der, wie in unserer Studie, die Gefäße peripapillär ausgezählt wurden. Sie kommen zu dem Schluss, dass die Analyse des Augenhintergrundes mit Evaluation der vaskulären Dichte eine einfache, reproduzierbare Technik sei, die nützlich sein könnte bei der Beobachtung der altersbedingten Veränderung der retinalen Vaskularisation.

Unsere Studie bestätigt die Beobachtungen von Ibrahim et al. 1998, die auch eine Minderung der Anzahl der Gefäße am Augenhintergrund mit 0,4 Gefäßen pro 5 Lebensjahren beschreibt. Es wurden allerdings die Gefäße im perifovealen und nicht im peripapillären Bereich gezählt und nur Probanden im Alter von 55 bis 74 Jahren untersucht.

Diese Abnahme der Gefäßanzahl wurde auch von Köhler 2003 festgestellt. Der Gesamtverlust des perifovealen Gefäßanzahlmittelwertes von 20- bis 69- jährigen Probanden betrug 21,5 %.

Man könnte also die Frage stellen, wie weit die perifovealen und die peripapillären Gefäßanzahlen miteinander korrelieren und ob es noch an anderen Stellen des Körpers altersbedingte Veränderungen der Gefäßanzahl gibt:

Am Herzmuskel von Ratten schilderten Vitullo et al. 1993 keine Abnahme der arteriolären Dichte mit zunehmendem Alter.

Henrich et al. 1990 beobachteten allerdings eine signifikante altersbedingte Rarefizierung der Kapillaren im Musculus gracilis bei Ratten.

Eine genau gegenteilige Hypothese stellten Siprova und Vacek 1985 auf. In ihrer Studie, mit Probanden im Alter von 20 bis 79 Jahren ohne arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, wiesen die älteren Teilnehmer eine höhere Anzahl von Blutgefäßen in der Konjunktiva auf als die Jüngeren.

Die Untersuchungen von Matheny et al. 1993 zeigten auch eine signifikante altersabhängige Erhöhung der Anzahl der Gefäße in der Gingiva. Als sie jedoch den Blutfluss berücksichtigten, stellten sie fest, dass der Blutfluss tendenziell sinkt, da es weniger Mikrogefäße mit aktivem Blutfluss im höheren Alter gibt.

Über die altersabhängige *Blutflussgeschwindigkeit* der retinalen Gefäße gibt es in der Literatur viele, aber auch sehr widersprüchliche Hypothesen. Da es jedoch vielleicht einen Zusammenhang mit der Abnahme der Gefäßanzahl gibt, werden einige im folgenden kurz diskutiert:

In der Studie von Yoshida et al. 1996 wurde die retinale Hämodynamik von älteren (54- bis 58- jährigen) mit jüngeren (25- bis 38- jährigen) Probanden verglichen. Kein signifikanter Unterschied wurde bei der retinalen Blutflussgeschwindigkeit, dafür aber bei den Älteren ein signifikant höherer Perfusionsdruck festgestellt. Dies wurde als Indikator für den höheren totalen Blutfluss bei Ältern bei zunehmender Resistenz gewertet. Es wurde die Frage gestellt, ob dies ein Altersphänomen oder einen Indikator für gut funktionierende Autoregulation der retinalen Vaskularisation sei.

Die Blutflussgeschwindigkeit an der menschlichen, retinalen Zentralarterie zeigt in der Studie von Groh et al. 1996 eine signifikante 6 bis 11 prozentige Abnahme pro 10 Lebensjahren. Die Blutflussgeschwindigkeit am Nervus opticus hingegen veränderte sich nicht signifikant im Alter.

In der Macularegion fanden Grunwald et al. 1993 im Alter eine erhöhte Blutgeschwindigkeit und eine Abnahme der Dichte von Zellen der fovealen Ganglienschicht.

Auf die Frage, warum es im Alter zur Abnahme der Gefäßanzahl kommt, haben wir keine Erklärung gefunden. Ob altersbedingte Veränderungen der *Gefäßstruktur* dabei vielleicht eine Rolle spielen, kann nur vermutet werden, wobei folgende Studien zur Diskussion beitragen:

Benetos et al. 2002 beschrieben z.B. eine eindeutige altersbedingte Zunahme der aortalen und karotikalen Steifheit, gemessen an der Pulswellengeschwindigkeit, von 10 bis 15 % während 10 Jahren.

Leung et al. 2003 wiesen in ihrer Studie auf eine altersbedingte Minderung des retinalen Gefäßdurchmessers hin, wobei an arteriellen Gefäßen durchschnittlich 4,8 Mikrometer und venös 4,1 Mikrometer Abnahme pro 10 Jahren gemessen wurden. Es wurden wie in unser Studie die peripapillären Gefäße ausgewählt, die mit der Software „Retinal Analysis“ ausgemessen wurden.

Der arterio-venöse Quotient nimmt im Alter 0,01 ab, folglich wäre das arterielle System stärker von der Minderung des Gefäßdurchmessers im Alter betroffen als das venöse.

Eine Abnahme der arteriellen und venösen Durchmesser der Gefäße im Alter beobachteten auch Stanton et al. 1995a. Sie analysierten die perifovealen und peripapillären Gefäße mit der Computer Software JAVA.

Die neusten Lehrbücher (Albert and Jakobiec 2000) vergleichen die Entwicklung der Gefäße am Augenhintergrund beim Altern mit der Pathologie der Arteriosklerose. Endothelzellen- und Perizytenverluste, besonders in der Peripherie, wurden beobachtet.

4.2 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei Männern und Frauen

Interpretation

Es wurde in dieser Studie eine signifikant ($p = 0,001$) höhere Anzahl der peripapillären Gefäße bei Männern ($N = 36$) als bei Frauen ($N = 63$) festgestellt.

Der Mittelwert der peripapillären Gefäßanzahl der Männer ($x \pm s = 22,03 \pm 2,131$) ist eindeutig höher als der Mittelwert der Frauen ($x \pm s = 20,57 \pm 2,248$), so dass Männer in unserer Studie durchschnittlich 1,46 Gefäße mehr haben.

Dies spiegelt sich in jeder einzelnen Altersgruppe wieder (siehe Tabelle 3) und bestätigt, dass in unserer Studie die Männer, unabhängig vom Alter, mehr peripapilläre Gefäße am Augenhintergrund haben als Frauen.

Überraschend ist die Beobachtung, dass Frauen zwischen 20 und 40 Jahren zunächst einen Anstieg der Gefäßanzahl aufweisen und die Anzahl der Gefäße bei Männern in diesem Altersabschnitt relativ schwankt. Ab dem 40. bis 69. Lebensjahr nimmt die Gefäßanzahl bei beiden Geschlechtern gleichmäßig ab.

Hierfür haben wir keine Erklärung in der zur Verfügung stehenden Literatur gefunden.

Unter der gestesteten Probandenzahl ($N = 99$) befinden sich keine Hypertoniker, Diabetiker oder Raucher, womit Störfaktoren minimiert wurden.

Vergleich mit anderen Publikationen

In der uns zur Verfügung stehenden Literatur haben wir nur sehr wenige Studien gefunden, die sich speziell mit einem Vergleich der Gefäßanzahlen bei Männern und Frauen beschäftigen.

Unser Ergebnis stimmt mit der Rotterdam Studie von Ibrahim et al. 1998 überein, die ebenfalls eine signifikant höhere Anzahl von durchschnittlich 0,8 Gefäßen, allerdings der perifovealen Gefäße, bei Männern gegenüber Frauen beschreibt.

Im Gegensatz dazu fand Köhler 2003 keinen geschlechtsspezifischen Unterschied ($p = 0,797$) in der Anzahl der perifovealen Gefäße bei dem gleichen Patientengut wie in unserer Studie. Allerdings wurden die Hypertoniker, Diabetiker und Raucher unter den Patienten nicht ausgeschlossen, was bei unserer Studie auch zu einem nicht signifikanten Ergebnis geführt hätte ($p = 0,760$).

Geschlechtervergleichende Studien über Unterschiede der *Gefäßstruktur und der Hämodynamik* in Blutgefäßen könnten zum Verständnis der unterschiedlichen Gefäßanzahlen beitragen:

Benetos et al. 2002 fanden heraus, dass Frauen durchschnittlich eine 5 bis 10 % verminderte Gefäßwandsteifheit an der Aorta und der Karotis besitzen als Männer.

Wong et al. 2002 zeigten, dass nur bei Frauen die Verschmälerung der retinalen Arterie mit einem Risiko der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit verbunden ist. Männer wiesen diesen Zusammenhang nicht auf. Es wurde daher vermutet, dass bei Frauen mikrovaskuläre Veränderungen eine größere Rolle spielen als bei Männern.

Bei hypertensiven Probanden stellten Klein et al. 1997 bei Männern ein 34 % niedrigeres Auftreten von arterieller Verschmälerung und ein 30 % höheres Auftreten von arterieller Abknickung an den retinalen Gefäßen fest als bei Frauen.

Auch bei der Entwicklung von Arteriosklerose (Velican and Velican 1981) und der Reaktion auf kardiovaskuläre Pharmaka (Wolzt et al. 1995) sind geschlechtsspezifische Besonderheiten beschrieben worden.

Es stellt sich somit die Frage, ob die beschriebenen Besonderheiten zwischen männlicher und weiblicher Gefäßstruktur und Hämodynamik mit den von uns gezählten unterschiedlichen Gefäßanzahlen im Zusammenhang stehen.

4.3 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei Probanden mit arterieller Hypertonie und Nicht-Hypertonikern

Interpretation

Es wurde in dieser Studie kein signifikanter Unterschied ($p = 0,897$) der Anzahl der peripapillären Gefäße zwischen Hypertonikern ($N = 24$) und Nicht-Hypertonikern ($N = 99$) festgestellt.

Der Mittelwert der Gefäßanzahl der Hypertoniker ($\bar{x} \pm s = 21,08 \pm 2,185$) unterscheidet sich, mit 0,02 Gefäßen Differenz, nicht signifikant von dem Mittelwert der Nicht-Hypertoniker ($\bar{x} \pm s = 21,10 \pm 2,306$).

Das nicht signifikante Ergebnis könnte auf die große Streuung (siehe Abb.9) der Gefäßanzahl bei Hypertonikern zurückzuführen sein.

Zusätzlich verzerrt die Tatsache die Berechnungen, dass die meisten Hypertoniker zu den höheren Altersgruppen gehören, wo es bereits altersbedingt zu einer Abnahme der Gefäße kommt.

Unter der getesteten Probandenzahl ($N = 123$) befinden sich keine Raucher und Diabetiker, die das Ergebnis verfälscht hätten.

Vergleich mit anderen Publikationen

Alle von uns gefundenen Studien an Probanden mit arterieller Hypertonie in verschiedenen Altersklassen wiesen, im Gegensatz zu unserem Ergebnis, auf eine Abnahme der Gefäßanzahl hin:

Ibrahim et al. 1998 beobachteten bei hypertonen Teilnehmern (55 bis 74 Jahre) eine signifikante Minderung der perifovealen (allerdings nicht peripapillären) Gefäßanzahl von einem Gefäß bei einem Mittelwert der Kontrollgruppe von 12 Gefäßen.

Diese Erkenntnis teilten auch Kutschbach et al. 1998, deren Studie bei Hypertonikern eine signifikante Vergrößerung des perifovealen interkapillaren Gebietes ergab. Es zeigte sich außerdem eine signifikant verminderte kapillare Durchblutungsgeschwindigkeit bei Probanden mit arterieller Hypertonie im Vergleich zu der Kontrollgruppe.

Die gleichen Ergebnisse formulierten Wolf et al. 1994 in einer Studie ebenfalls in der perifovealen Region. Hypertonie führte bei betroffenen Probanden zur Abnahme der kapillaren Dichte und Abnahme der kapillaren Fließgeschwindigkeit.

In der vorgeschalteten Arteria centralis retinae stellten Fuchsjäger et al. 2001 hingegen einen signifikanten Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit bei erhöhtem Blutdruck fest. Damit wird deutlich, dass die kleinen Arterien, Arteriolen und Kapillaren dem erhöhten Druck bei systemischer Hypertonie ausgeliefert sind.

Die Untersuchung in der Studie von Stanton et al. 1995a fanden im Umkreis der Papillenregion statt, wobei auch kleinste Kapillaren auf 60-fach vergrößerten Fundusfotos ausgezählt wurden. Ihre Ergebnisse ergaben im Gegensatz zu unserer Studie eine starke negative Korrelation zwischen dem Blutdruck und der arteriell-venösen Vaskularisationsrate. Bei ansteigendem Blutdruck nahm die arterielle Vaskularisation ab und die venöse Vaskularisation zu. Außerdem wurde noch eine starke Dilatation der Venolen beschrieben. Sie empfahlen daher die arteriell-venöse Vaskularisationsrate als nicht-invasiven, prognostisch und therapeutisch zu verwendenden Parameter bei der Hypertonie.

Ein halbes Jahr später veröffentlichten Stanton et al. 1995b erneut eine Studie über die vaskulären Veränderungen bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Sie schilderten eine signifikante Abnahme der Mikrogefäßanzahl in der Netzhaut. Als Ursache sahen sie die Verkleinerung der Winkel zwischen den arteriolären Abzweigungen an. Die Geometrie der Kapillarabzweigung sei assoziiert mit der Minderung der retinalen Mikrogefäße.

1988 veröffentlichten Henrich et al. eine Studie, in der auf eine Ausdünnung der Gefäße im menschlichen Musculus quadriceps (um 37 %) und Musculus pectoralis major (um 51 %) bei Hypertonikern hingewiesen wurde. Es wurde vermutet, dass dies zur Prävention des terminalen Gefäßbettes vor zu starker Perfusion geschehe.

Ebenfalls Henrich et al. 1990 beobachteten bei Hypertonikern im Vergleich mit der Kontrollgruppe eine Abnahme der Kapillardichte von 30 % und der präkapillären Arteriolen von 25 % bis 40 % im Musculus gracilis. Damit stellten sie fest, dass Hypertonie die altersbedingte Kapillarrarefizierung noch verstärkt. Der pathophysiologische Sinn dieser Veränderung sei die Verhinderung der zunehmenden Kapillarpermeabilität und der damit verbundenen Ödembildung bei erhöhtem Blutdruck.

Prewitt et al. 1982 beschreiben, dass die Regulierung des erhöhten Blutdruckes bei hypertonen Ratten, wegen der fehlenden Kontraktionsfähigkeit, nur über eine Reduktion der Kapillardichte erfolgen könne. Diese vaskuläre Ausdünnung erfolgte in ihrem Experiment am Musculus gracilis zuerst funktionell (nach 13 Wochen) und anschließend (nach 17 Wochen) auch anatomisch.

Genau diese zwei Unterteilungen in funktionelle und anschließend anatomische Rarefizierung bestätigt Vicaud 1999 in seiner Studie.

Die Untersuchung des Herzmuskels von hypertonen Ratten von Vitullo et al. 1993 zeigte ebenfalls eine krankheitsbedingte Minderung der arteriolen Dichte auf. Besonders stark war die Abnahme von 18 bis 28 % bei jungen Tieren (1,5-11 Monate), wobei auch die Älteren (16-22 Monate) noch eine Abnahme von 6 bis 10 % der mikrovaskulären Dichte aufwiesen.

Boudier et al. 1992 und Vicaud 1992 fassten in zwei voneinander unabhängigen Studien die Veränderungen der Gefäße bei Hypertonikern zu folgenden Mechanismen zusammen: Abnahme des arteriolen Durchmessers, Hypertrophie der arteriolen Gefäßwand teilweise mit Okklusion und anschließend Ausdünnung der Arteriolen und Kapillaren.

Die Abnahme der Dichte der Arteriolen und Kapillaren bezeichnete Boudier 1999 als ein Charakteristikum der arteriellen Hypertonie, wobei er die Veränderung bereits bei frühen Entwicklungsstufen der Hypertonie besonders hervorhob. Die Hypothese, ob die frühe Verminderung der Mikrozirkulation auf einen genetischen oder einen fetalen Abfall des Wachstums der kleinen Blutgefäße zurückzuführen sei, wurde diskutiert.

Hansen-Smith et al. 1990 bestätigten die Vermutung, dass arterielle Hypertonie eine anatomische Ausdünnung der Mikrozirkulation verursacht, indem sie die Atrophie und Degeneration der Endothelzellen und glatten vaskulären Muskulatur am Cremaster Muskel hypertoner Ratten nachwies. Weiterhin wurden morphologische Veränderungen, wie Degeneration der glatten Gefäßmuskelzellen und der endothelialen Zellen, beschrieben. Dies seien ähnliche Veränderungen wie bei Ischämie, bei der es jedoch, im Gegensatz zur Hypertonie, zu einer Revaskularisierung kommt. Es wurde vermutet, dass die hypertoniebedingte Gefäßveränderung zu langsam für Reparaturmechanismen verlaufen würde.

Folgende Studien beschäftigen sich speziell mit den *Strukturveränderungen* der Gefäße, die sicherlich auch eine Rolle bei der Ab- oder Zunahme der Gefäßanzahl spielt:

Hubbard et al. 1999 untersuchten in der „Atherosclerosis Risk in Communities Studie“ zwar auch die Gefäße an der Papille, doch beschrieben sie das Verhältnis von arteriell zu venösem Gefäßdurchmesser und strukturelle Veränderung bei Hypertonikern mittleren Alters (48 - 73 Jahren) aus vier verschiedenen Staaten der USA. Angaben über junge Patienten fehlen daher leider. Es wurden, wie in unserer Studie, die retinalen Gefäße untersucht und bei einem Anstieg des Blutdruckes um 10 mmHg eine Abnahme des arteriell-venösen Gefäßdurchmesserquotienten von 0,02 gemessen. Die Verminderung deutet speziell auf eine Verschmälerung der Arteriolen hin. Weitere strukturelle Gefäßmodifikationen wurden signifikant mit dem erhöhten Blutdruck in Verbindung gebracht.

So beschrieb Sharrett et al. 1999 auch anhand der Probanden der ARIC Studie einen starken Zusammenhang zwischen generalisierter Gefäßverschmälerung von kleinen Arteriolen zu erhöhtem Blutdruck, unabhängig von Geschlecht.

Leung et al. 2003 bestimmten in einer australischen Population ebenfalls die Veränderung der retinalen Gefäßdurchmesser bei erhöhtem Blutdruck. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein Anstieg des Drucks um 10 mmHg zu einer Abnahme der arteriell-venösen Durchmesserquote von 0,012 führt. So bestätigt diese Studie die Vermutung von Hubbard et al. 1999, dass ein verminderter retinaler Gefäßdurchmesser einen mikrovaskulären Schaden des erhöhten Blutdrucks reflektiert.

Klein et al. 1997 machten in ihrer Studie zusätzlich auf die Veränderungen der Gefäßstruktur nicht nur bei Hypertonikern, sondern auch die Abhängigkeit von deren Therapie aufmerksam. Sie beobachteten zunächst pro 10 mmHg Blutdruckanstieg ein vermehrtes Auftreten von Retinopathie und arteriolärer Verengung der Gefäße hypertoner Probanden. Zusätzlich beschrieben ihre Auswertungen ein niedrigeres Auftreten von anatomischen Schäden bei pharmakologisch behandelten Hypertonikern in Gegensatz zu unkontrollierten Patienten. Dieser Unterschied war besonders deutlich bei Frauen, die auch im Unterschied zu Männern eine vermehrte arterio-venöse Abknickung zeigten. Da Abknickungen mit anderen strukturellen Veränderungen wie z.B. der Arteriosklerose einhergehen, könnte dies eventuell eine Erklärung für die Geschlechtsspezifität sein.

Ebenfalls Klein et al. 2000 stellten die Hypothese auf, dass arterioläre Verschmälerungen und Abknickungen nicht nur bei arterieller Hypertonie, sondern auch bei inflammatorischen Prozessen auftreten würden. Die Abknickungen der Arteriolen brachten sie mit endothelialen Dysfunktionen in Zusammenhang.

Garner et al. 1975 schilderten Okklusionen von retinalen präkapillären Arteriolen bei Affen mit induzierter arterieller Hypertonie. Es sei die Folge von Degeneration bis zu Nekrose der glatten Gefäßmuskulatur der betroffenen Gefäße.

Die systemischen Arterien hingegen begegnen dem erhöhten Blutdruck mit Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Gefäßmuskulatur (Garner und Ashton 1979).

Eine erhöhte Steifheit der Karotis bei Hypertonikern gegenüber Patienten mit normalem Blutdruck beschrieben Arnett et al. 2000. Bei hypertoniegeschädigten Gefäßen seien kleinere Durchmesseränderungen (d.h. größere Steifheit) registriert worden.

Die von uns zitierten derzeitigen Forschungsergebnisse beschreiben nicht nur strukturelle sondern auch quantitative Veränderungen für hypertoniegeschädigte Gefäße.

Unsere an einem großen epidemiologischen Krankengut erhobenen Ergebnisse zeigen hingegen keine Veränderungen der peripapillären Gefäßanzahl bei Hypertonikern auf.

Es wäre daher sehr sinnvoll, wenn sich weitere ebenso groß angelegte Studien mit der Frage beschäftigen, ob und in wie weit man Bluthochdruck prognostisch und therapeutisch an der Anzahl der Gefäße diagnostizieren kann.

4.4 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei Diabetes mellitus Erkrankten und Nicht-Diabetikern

Interpretation

Es wurde in dieser Studie kein signifikanter Unterschied ($p = 0,371$) der Anzahl der peripapillären Gefäße zwischen Diabetikern ($N = 5$) und Nicht-Diabetikern ($N = 123$) festgestellt.

Der Mittelwert der Gefäßanzahl der Diabetiker ($x \pm s = 20,20 \pm 2,168$) unterscheidet sich nicht signifikant von dem Mittelwert der Nicht-Diabetiker ($x \pm s = 21,10 \pm 2,274$).

Das nicht signifikante Ergebnis führen wir auf die zu geringe Fallzahl ($N = 5$) und deren große Streuung (siehe Abb.10) zurück, weswegen unsere Untersuchungen bei Diabetikern als nicht repräsentativ gelten müssen.

Durch die krankheitsbedingten Veränderungen am Augenhintergrund waren die Auszählung bei vielen Fundusfotos nicht möglich.

Unter der getesteten Probandenzahl ($N = 128$) befinden sich keine Raucher.

Hypertoniker konnten nicht ausgeschlossen werden, da alle teilnehmenden Diabetiker auch Hypertoniker waren.

Zusätzlich verzerrt die Tatsache die Berechnungen, dass die Diabetiker nur zu den höheren Altersgruppen gehören und kein Diabetiker unter 40 Jahren der untersuchten Gruppe angehört.

Vergleich mit anderen Publikationen

Der Pathomechanismus der diabetischen Retinopathie ist weitgehend bekannt (siehe Kapitel 1.4). Über Veränderungen der Gefäßanzahl bei Diabetikern in der Papillenregion sind jedoch fast keine Untersuchungen bekannt geworden.

Die Studie von Köhler 2003 beschreibt bei Diabetikern eine signifikante Abnahme der Gefäßanzahl, allerdings in der Macularegion.

Für die peripapilläre Region zeigt unsere Studie kein ähnliches Ergebnis. Selbst bei Einschluss der Raucher in das Probandengut wird kein signifikanter Unterschied zwischen den Diabetikern und der Kontrollgruppe in der peripapillären Gefäßdichte festgestellt ($p = 0,159$).

Arend et al. 1991, 1994, 1995 beschrieben wie Köhler 2003 bei Probanden mit Diabetes mellitus eine signifikante Veränderung der Gefäße in der perifovealen Zone verglichen mit der Kontrollgruppe. Es wurden allerdings die Gefäße nicht direkt gezählt, sondern eine signifikante Vergrößerung der avaskulären Zone und eine signifikante Abnahme der kapillaren Dichte um die Fovea registriert. Diese vergrößere sich bei zunehmender diabetischer Retinopathie.

Sollte sich unser Ergebnis in folgenden Studien bestätigen, so könnte man schlussfolgern, dass einzig die perifovealen Gefäße bei Diabetikern betroffen sind.

Würden folgende Studien eine Minderung der peripapillären Gefäße feststellen (also unserem Ergebnis widersprechen), so stellt sich die Frage, ab welchem Diabetesstadium oder erkrankten Lebensjahren es, zusätzlich zur Macularegion, zur Abnahme der Gefäßanzahl an der papillären Zone kommt.

Reichard et al. 1991 verglichen den Kapillarverlust bei Probanden bei regulärer Diabetes mellitus Therapie mit der intensivierten konventionellen Therapiemethode.

Erstaunlicherweise war der Kapillarverlust und damit der Schaden bei regulär therapierten Diabetikern eindeutig höher. Es wurde dabei nicht die Dauer der Erkrankung sondern der HbA1c Wert berücksichtigt.

Diese Beobachtungen zeigen, dass die Kapillardichte als Marker für die Überprüfung von Glukosewertschwankungen, Krankheitsentwicklungen und Therapiemethoden geeignet sein könnte.

Arend et al. 1991 und 1994 analysierten zusätzlich noch die kapillare *Durchblutungsgeschwindigkeit* und stellten eine signifikante Abnahme bei Diabetikern an den perifovealen Gefäßen fest.

Eine sehr interessante Beobachtung von Arend et al. 1995 war die signifikante Korrelation zwischen der Sehschärfe (nach bestmöglicher Refraktion) und der Größe der avaskulären Zone bzw. des interkapillaren Bereiches an der Fovea. Hier wurde die Gefäßdichte zum ersten Mal unmittelbar mit der Sehschärfe des Menschen in Verbindung gebracht.

4.5 Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl bei unterschiedlichem Tabakkonsum

Interpretation

Die Probanden mit Tabakkonsum haben in unserer Studie eine signifikant höhere peripapilläre Gefäßanzahl am Augenhintergrund.

Die Berechnungen von Nichtrauchern, in- und exklusive der Exraucher, gegenüber mäßigen und starken Rauchern (siehe Abb.11 und 12) ergab eine signifikante Erhöhung der Gefäßanzahl bei Tabakkonsum ($p < 0,01$).

Der Vergleich aller vier Rauchgruppen gegeneinander (d.h. Nichtraucher, Exraucher, mäßige und starke Raucher) ergab ebenfalls einen signifikanten ($p < 0,001$) Unterschied der peripapillären Gefäßanzahl, der auch noch einmal im einzelnen bestätigt wurde:

Der Mittelwert der Gefäßanzahl der mäßigen ($x \pm s = 22,63 \pm 2,859$) bzw. starken Raucher ($x \pm s = 23,42 \pm 2,195$) ist gegenüber den Nichtrauchern ($x \pm s = 21,10 \pm 2,306$) signifikant mit 1,53 bzw. 2,32 Gefäßen höher.

Auch gegenüber den Exrauchern ($x \pm s = 20,68 \pm 2,902$) ist die Gefäßanzahl bei mäßigen Rauchern durchschnittlich um 1,95 Gefäße signifikant höher und bei starken Rauchern sogar um 2,74 Gefäße signifikant höher.

Interessanterweise zeigen die Exraucher gegenüber den Nichtrauchern keinen signifikanten Unterschied der mittleren Gefäßanzahl. Tendenziell haben die Exraucher sogar noch weniger Gefäße (0,42) als die Nichtraucher, was wir jedoch nicht erklären können.

Zusammenfassend lässt sich also ein deutlicher Einfluss von Nikotin auf die Gefäßanzahl am Augenhintergrund beschreiben, der signifikant mit der Rauchstärke zunimmt.

Die bereits beschriebene Altersabhängigkeit der peripapillären Gefäßanzahl spiegelt sich auch bei den Rauchern wieder, die durchschnittlich signifikant mehr Gefäße besitzen:

Im Alter nimmt die Gefäßanzahl in allen Rauchergruppen signifikant ($p < 0,001$) ab (siehe Abb.14), wie es auch schon bei der Kontrollgruppe beschrieben worden ist.

Es wurde erstaunlicherweise auch ein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet:

Unter den Nichtrauchern haben Männer im Durchschnitt mehr Gefäße als Frauen. In allen Rauchergruppen weisen jedoch Frauen die höheren Gefäßdurchschnittswerte auf ($p = 0,013$).

Es stellt sich die Frage, ob dies auf eine stärkere Wirkung des Nikotins auf weibliche Gefäße zurückzuführen ist.

Unter der gestesteten Probandenzahl (N = 239) befinden sich keine Hypertoniker und Diabetiker, wodurch Störfaktoren minimiert wurden.

Vergleich mit anderen Publikationen

In der uns zur Verfügung stehenden Literatur sind keine Studien über die Gefäßanzahl der peripapillären Zone an der Retina veröffentlicht worden.

Einen kurzen Überblick über Veränderungen der *Gefäßanzahl bei Rauchern in anderen Geweben* geben daher folgende Studien:

Hiroshima et al. 2002 beobachteten eine Neovaskularisation im bronchialen Epithel bei Rauchern. Eine signifikante Proliferation der vaskulären Endothelzellen der Bronchialmukosa und ein signifikanter Anstieg der mikrovaskulären Gefäßanzahl wurden beschrieben. Zusätzlich wurde das Auftreten kapillarer Schlingen in der Lamina propria mit der Neovaskularisation in Verbindung gebracht.

Neovaskularisationen, erhöhte Perfusion und verstärktes Kapillar- und Kollateralwachstum stellten auch Heeschen et al. 2001 nach Nikotinstimulation bei Mäusen fest. Zusätzlich beschrieben sie bei maligne entarteten Lungenzellen und Arteriosklerose ein ebenfalls verstärktes Wachstum und erhöhte Vaskularisation. Diese Veränderungen seien durch Acetylcholinrezeptoren vermittelt gewesen.

Immunologisch analysierten Hakki et al. 2002 den Einfluss von Nikotin auf die Endothelzellen der menschlichen Koronararterien. Sie zeigten auf, dass Nikotin die Apoptose (d.h. das ständige Abstoßen von Zellen aus dem Gewebe mit nachfolgender Phagozytose) hemmt. Dies scheint bei der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen von Bedeutung zu sein, da Apoptose die Hämostase der vaskulären Endothelzellen und der glatten Gefäßmuskulatur aufrechterhält.

Es stellt sich die Frage, in wie weit die durch Nikotin verursachte Modifikationen der *Gefäßstruktur* auf die Anzahl der Gefäße Einfluss nimmt.

An in vivo gewachsenen pulmonaren Arterien entdeckten Sekhorn et al. 1994 bei Rauchern eine rasche Proliferation der Intrinsic-Zellen in den Luftgängen und kleinen Gefäßen. Sie vermuteten, dass dies auf eine muskuläre Hyperplasie und Fibrose der Luftwege und auf vaskuläre Veränderungen, die pulmonale Hypertonie verursachen, zurückzuführen sei. In dem Mesothelium und Submesothelium wurden keine Umwandlungen beobachtet.

Carty et al. 1997 schilderten die Entwicklung einer Intima Hyperplasie der glatten Gefäßmuskulatur und ein Versagen der vaskulären Rekonstruktion unter Nikotineinfluss. Es handelte sich um menschlichen Arterien, die in vitro gewachsen waren.

Eindeutige Einschränkungen der *Motorik* von nikotingschädigten Gefäßen wurden beim Menschen und Tier beschrieben:

Mayhan und Patel 1997 entdeckten, dass nur die endothel-abhängige, durch Acetylcholin und ADH vermittelte Vasodilatation der Gefäße von Nikotin beeinträchtigt wird.

Die endothel-unabhängige Dilatation wird von Nikotin nicht beeinflusst.

Dies wurde in der Wangenschleimhaut von Hamstern beschrieben und in anschließenden Studien auch im menschlichen Organismus bestätigt.

Freischlag et al. 1999 testeten an der Vena femoralis superficialis von Hasen die Vasomotorik bei Rauchern. Es wurde ebenfalls eine signifikant eingeschränkte, von Acetylcholin vermittelte, endothel-abhängige Vasodilatation festgestellt. Auf den Wirkstoff Norepinephrin zeigten die Gefäße keine veränderte kontraktile Antwort.

Diesen Ergebnissen widersprach zum Teil die Studie von Black et al. 2001 an menschlicher Haut. Sie bemerkten bei der Testung mit Norepinephrin eine verstärkte Vasokonstriktion von nikotingschädigten Gefäßen. Die nikotinbedingt abgeschwächte vasodilatatorische Wirkung von Acetylcholin bestätigten sie.

Eine Erklärung für die Beeinflussung endothel-abhängiger Vasodilatation durch Nikotin suchten Raji et al. 2001 in ihrer Studie an der Aorta von Ratten. Sie kamen zu dem Schluss, dass Zigarettenrauchen eine Zunahme von vaskulären Superoxiden verursacht. Dies hat wiederum eine verminderte Stickstoffmonoxid Bioaktivität und erhöhte Produktion von cyclooxygenase-abhängigen und unabhängigen vasokonstriktorisches Eicosanoiden zur Folge.

Die *Blutflussrate und -geschwindigkeit* könnten beeinflussend auf die Verminderung oder Vermehrung der Gefäßanzahl sein. Die teils widersprüchlichen Ergebnisse werden im folgenden kurz diskutiert:

Tamaki et al. 1999 beschrieben eine Zunahme der Durchblutungsgeschwindigkeit bei Zigarettenrauchern am Nervus opticus des Menschen. Die Stimulation des sympathischen Nervensystems durch Nikotin und die dadurch bewirkte Vasokonstriktion wurden als Ursache für die Geschwindigkeitserhöhung genannt.

Ebenfalls eine signifikante Erhöhung der Durchblutungsgeschwindigkeit stellten Kaiser et al. 1997 an der Arteria ophthalmica und der Arteria centralis retinae fest, wobei sie keine oder nur eine leichte Abnahme des Gefäßwiderstandes maßen.

Im Gegensatz dazu stellten Steigerwalt et al. 2000 eine signifikante Verminderung der Blutflussgeschwindigkeit bei Zigarettenrauchern an der Arteria centralis retinae und ciliaris posterior fest. Sie registrierten eine Abnahme der Fließgeschwindigkeit während der Systole um 36 % und während der Diastole um 52 %, was auf den erhöhten Widerstand der nikotingeschädigten Gefäße zurückgeführt wurde. Eine besonderes Risiko beim Rauchen hätten daher die bereits durch durchblutungsgeschwindigkeitsvermindernde Augenkrankheiten geschädigte Patienten. Zusätzlich wiesen sie bei Rauchern auf eine reduzierte Fähigkeit der Autoregulation hin.

Eine veränderte Reaktion des Blutflusses bei Rauchern stellten auch Monfrecola et al. 1998 in ihrem Experiment an der kutanen Mikrozirkulation fest. Nachdem Raucher und Nichtraucher eine Zigarette geraucht hatten, reduzierte sich der Blutfluss signifikant mehr (38 %) bei

Rauchern als bei Nichtrauchern (28 %). Auch die Erholungsphase dauerte bei Rauchern 5 min. statt bei Nichtrauchern nur 2 min..

Langhans et al. 1997 setzten Rauchern und Nichtrauchern einer Hyperoxie aus und stellten signifikante Unterschiede in deren Kapillardurchblutung und der Vasokonstriktion an der Retina und dem Nervus opticus fest. Raucher reagierten mit einem niedrigerem Abfall (10 % bzw. 13 %) der Blutflussrate als die Nichtraucher (33 % bzw. 37 %). Sie erklärten die verminderte Reaktionen der Raucher mit der Vermutung, dass Nikotin einen Langzeiteffekt auf das sympathische und parasympathische Nervensystem habe.

Bei Kälte zeigten Raucher ebenfalls eine abgeschwächte vaskuläre Anpassung im Gegensatz zu Nichtrauchern.

Der myokardiale Blutfluss bei Rauchern veränderte sich in der Studie von Campisi et al. 1998 bei Kälte nicht, während der Blutfluss bei Nichtrauchern anstieg.

In der ganz ähnlichen Studie von Madsen et al. 2000 kam es sogar zu einem kältebedingten Abfall des Blutflusses. Dies weist auf einen Defekt der Vasomotorik bei Rauchern hin.

Da unsere Studie nicht nur den Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern aufzeigt, sondern auch eine Korrelation der *Rauchstärke* mit der Anzahl der Gefäße beschreibt, sind folgende, zum Teil widersprüchliche Studien, ebenfalls von Interesse:

Carty et al. 1997 stellten fest, dass Cotinin (ein Metabolit von Nikotin) in geringer Dosis signifikant stimulierend auf die DNA Synthese, in höheren Mengen jedoch toxisch auf die glatten Muskelzellen des Menschen wirkt.

Ein Zusammenhang zwischen der Rauchstärke und der Intima-Media-Dicke der Karotis stellten Howard et al. 1998 fest. Exraucher zeigten einen Anstieg der Arteriosklerose von 25 %, während bei aktuellen Rauchern eine Zunahme von 50 %, gemessen an der Intima-Media-Dicke, zu verzeichnen war. Es wurde zusätzlich darauf hingewiesen, dass nicht die Einteilung in Exraucher und aktuelle Raucher richtig sei, sondern die gerauchten Jahre einer Person bzw. die „Zigaretenschachtel pro Jahr – Rate“ entscheidend mit der Ausbildung von Arteriosklerose korreliert. Dies spiegele sich in der großen Schädigung auch bei Exrauchern wieder und lässt vermuten das Rauchen zu irreversiblen Schäden führt.

Auch Czernin und Waldherr 2003 beschrieben eine Korrelation der Rauch- „Geschichte“ einer Person mit dem Stadium der vasomotorischen Dysfunktion in den Koronarien. Sie vermuten jedoch, dass die durchs Rauchen verursachten Schäden reversibel seien.

Burns 2003 kam zu dem Ergebnis, dass Zigarettenrauchen mit zu den Hauptursachen für koronare Herzerkrankungen, Herzinfarkte, Aortenaneurysmata und periphere Gefäßerkrankungen gehört. Das Risiko einer Thrombose in den arteriosklerotisch veränderten und verengten Gefäßen ist deutlich erhöht. Personen die das Rauchen aufgaben, reduzieren zwar die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen, jedoch blieb auch nach zehnjähriger Abstinenz das Risiko noch erhöht.

Über die vermehrte Gefäßanzahl bei rauchenden Frauen im Gegensatz zu Männern und die in allen Rauchergruppen zu beobachtende altersabhängige Abnahme der peripapillären Gefäße haben wir keine vergleichbaren Studien oder Erklärungen in der Literatur gefunden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie wird untersucht, ob sich die Anzahl der peripapillären Gefäße am menschlichen Augenhintergrund mit zunehmendem Alter, unterschiedlichem Geschlecht, bei arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und bei unterschiedlichem Tabakkonsum verändert.

Die Probanden (N = 316) stammen aus der Region Augsburg und wurden aus der „Studie der kooperativen Gesundheitsforschung“ ausgewählt. Es handelt sich hierbei um eine epidemiologische Untersuchung, die als eine offene Plattform bevölkerungsbezogener Forschung anzusehen ist.

Die Auszählung der Gefäße fand auf deren Fundusphotographien mittels eines von dem Programm „Vessel Map (Version 2.0)“ auf die Papille zentrierten und im Radius 2.000 Mikrometer großen Kreises statt. Das bildliche, optische und elektrische Auflösungsvermögen stellt bei dieser Methode den begrenzenden Faktor bei der Sichtbarkeit, Erkennbarkeit und Erfassbarkeit dar.

Die Prüfung auf Signifikanz des Softwareprogramms SPSS ergab folgende Ergebnisse, wobei Nichtparametrische Tests (Mann-Whitney-Test, Kruskal-Wallis-Test) und Korrelationsgeraden nach Pearson und 95 % Konfidenzintervalle verwendet wurden:

Mit *zunehmendem Alter* (20 bis 69 Jahre) kommt es in der Kontrollgruppe (N = 99: Probanden ohne Hypertonie, Diabetes und Tabakkonsum) zu einer signifikanten Abnahme ($p < 0,001$) der Anzahl der peripapillären Gefäße am Augenhintergrund. Die Abnahme der peripapillären Gefäßanzahl beträgt bei Berechnung der Regressionsgeraden 0,77 Gefäße pro 10 Lebensjahren, was einer Verringerung um ein ganzes peripapilläres Gefäß alle 13 Lebensjahre (in der untersuchten Altersgruppe von 20-69 Jahren) entspricht.

Bei der Aufteilung der Kontrollgruppe (N = 99: Probanden ohne Hypertonie, Diabetes und Tabakkonsum) nach dem *Geschlecht*, stellten wir bei Männern (N = 36) eine signifikant höhere Gefäßanzahl ($p = 0,001$) von durchschnittlich 1,46 Gefäßen fest als bei Frauen (N = 63). Die höhere Gefäßanzahl bei Männern ist in jeder einzelnen Altersgruppe von 20 bis 69 Jahren zu beobachten.

Die Probanden mit *arterieller Hypertonie* (N = 24: Probanden ohne Diabetes und ohne Tabakkonsum) zeigten in unserer Studie keine signifikante Veränderung ($p = 0,897$) der Gefäßanzahl im Vergleich zur Kontrollgruppe (N = 99).

Auch bei den an *Diabetes mellitus* Erkrankten (N = 5: Probanden ohne Tabakkonsum) ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,371$) im Vergleich der peripapillären Gefäßanzahl mit den Nicht-Diabetikern (N = 123: Probanden ohne Diabetes und Tabakkonsum).

Die Probanden mit *Tabakkonsum* (ohne Hypertonie und Diabetes) haben in unserer Studie eine signifikant höhere peripapilläre Gefäßanzahl am Augenhintergrund als die Kontrollgruppe (Probanden ohne Hypertonie, Diabetes und Tabakkonsum):

Die Berechnungen von Nichtrauchern (N = 99), in- und exklusive der Exraucher (N = 60), gegenüber mäßigen (N = 30) und starken Rauchern (N = 50) ergaben eine signifikante Erhöhung der Gefäßanzahl bei Tabakkonsum ($p < 0,01$).

Der Vergleich aller vier Rauchgruppen gegeneinander (d.h. Nichtraucher, Exraucher, mäßige und starke Raucher) ergab ebenfalls einen signifikanten ($p < 0,001$) Unterschied der peripapillären Gefäßanzahl:

Der Mittelwert der Gefäßanzahl der mäßigen bzw. starken Raucher ist gegenüber den Nichtrauchern mit 1,53 bzw. 2,32 Gefäßen signifikant höher.

Auch gegenüber den Exrauchern ist die Gefäßanzahl bei mäßigen Rauchern durchschnittlich um 1,95 Gefäße signifikant höher und bei starken Rauchern sogar um 2,74 Gefäße signifikant höher.

Die Exraucher zeigen gegenüber den Nichtrauchern keinen signifikanten Unterschied der mittleren Gefäßanzahl.

Es lässt sich also ein deutlicher Einfluss von Nikotin auf die Gefäßanzahl am Augenhintergrund beschreiben, der signifikant mit der Rauchstärke zunimmt.

Die bereits beschriebene Altersabhängigkeit spiegelt sich auch bei den Rauchern (N = 140: Exraucher, mäßige Raucher und starke Raucher ohne Hypertonie und Diabetes) wider.

Die Tabakkonsumenten haben zwar durchschnittlich mehr Gefäße als die Kontrollgruppe, doch nimmt deren Gefäßanzahl, wie auch in der Kontrollgruppe (N = 99: Nichtraucher ohne Hypertonie und Diabetes) signifikant ($p < 0,001$) mit zunehmendem Alter ab.

Auch der geschlechtsspezifische Unterschied, bezogen auf die peripapilläre Gefäßanzahl, ist bei den Rauchern zu finden. Während bei der Kontrollgruppe Männer die höhere Gefäßanzahl besaßen, weisen bei den Rauchern (in allen Raucherstärken ohne Hypertoniker und Diabetiker) Frauen (N = 57) signifikant ($p = 0,013$) mehr Gefäße in der Papillenregion auf als Männer (N = 83).

Es stellt sich die Frage, ob Frauen stärker auf die Wirkung des Nikotins reagieren als Männer.

Die quantitative Veränderung der peripapillären Blutgefäße am Augenhintergrund scheint, unseren Ergebnissen zufolge, ein wichtiger Parameter für die Identifizierung von Altersversveränderungen, Systemerkrankungen und Tabakschäden zu sein. Es sollten daher weitere gründliche Untersuchungen durchgeführt werden.

Da die Netzhaut der einzige Ort im Körper des Menschen ist, an dem das Mikrogefäßsystem *in vivo* beobachtet werden kann, stellt die Analyse des Fundus oculi mit Evaluation der vaskulären Dichte zur Beobachtung der retinalen Vaskularisation eine einfache reproduzierbare Technik dar.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Arend O, Wolf S, Harris A, Reim M:

The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients.

Arch Ophthalmol. 113 (1995) 610-614

Arend O, Wolf S, Jung F, Bertram B, Postgens H, Toonen H, Reim M:

Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network.

Br J Ophthalmol. 75 (1991) 514-518

Arend O, Wolf S, Remky A, Sponkel WE, Harris A, Bertram B, Reim M:

Perifoveal microcirculation with non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 232 (1994) 225-231

Arnett DK, Boland LL, Evans GW, Riley W, Barnes R, Tyroler HA, Heiss G:

Hypertension and arterial stiffness: the Atherosclerosis Risk in Communities Study.

ARIC Investigators.

Am J Hypertens. 13 (2000) 317-323

Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M:

Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications.

Am J Hypertens. 15 (2002) 1101-1108

Black CE, Huang N, Neligan PC, Levine RH, Lipa JE, Lintlop S, Forrest CR, Pang CY:

Effect of nicotine on vasoconstrictor and vasodilator responses in human skin vasculature.

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 281 (2001) 1097-1104

Boudier HA:

Arteriolar and capillary remodelling in hypertension.

Drugs. 58 (1999) 37-40

Boudier HA, le Noble JL, Messing MW, Huijberts MS, le Noble FA, van Essen H:

The microcirculation and hypertension.

J Hypertens Suppl. 10 (1992) 147-156

Burns DM:

Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease.

Prog Cardiovasc Dis. 46 (2003) 11-29

Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayre JW, Marengo FD, Phelps ME, Schelbert HR:

Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity.

Circulation. 98 (1998) 119-125

Carty CS, Huribal M, Marsan BU, Ricotta JJ, Dryjski M:

Nicotine and its metabolite cotinine are mitogenic for human vascular smooth muscle cells.

J Vasc Surg. 25 (1997) 682-688

Chung HS, Harris A, Halter PJ, Kagemann L, Roff EJ, Garzosi HJ, Hosking SL, Martin BJ :

Regional differences in retinal vascular reactivity.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 40 (1999) 2448-2453

Ciulla MM, Tortora G, Valentini P, Paliotti R, Buonamici V, Moraschi A, Barelli MV,

Magrini F:

Vascular network changes in the retina during ageing in normal subjects: a computerized quantitative analysis.

Ital Heart J. 1 (2000) 361-364

Czernin J, Waldherr C:

Cigarette smoking and coronary blood flow.

Prog Cardiovasc Dis. 45 (2003) 395-404

Freischlag JA, Johnson D, Farooq MM, Doty J, Cambria RA, Seabrook GR, Towne JB:
Cigarette smoke impairs endothelium-dependent relaxation in rabbit superficial femoral veins.
J Surg Res. 81 (1999) 77-80

Fuchsjäger-Mayrl G, Polak K, Lutsch A, Polska E, Dorner GT, Rainer G, Eichler HG, Schmetterer L:
Retinal blood flow and systemic blood pressure in healthy young subjects.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 239 (2001) 673-677

Garner A, Ashton N:
Pathogenesis of hypertensive retinopathy: a review.
J R Soc Med. 72 (1979) 362-365

Garner A, Ashton N, Tripathi R, Kohner EM, Bulpitt CJ, Dollery CT:
Pathogenesis of hypertensive retinopathy. An experimental study in the monkey.
Br J Ophthalmol. 59 (1975) 3-44

Groh MJ, Michelson G, Langhans MJ, Harazny J:
Influence of age on retinal and optic nerve head blood circulation.
Ophthalmology. 103 (1996) 529-534

Grunwald JE, Piltz J, Patel N, Bose S, Riva CE:
Effect of aging on retinal macular microcirculation: a blue field simulation study.
Invest Ophthalmol Vis Sci. 34 (1993) 3609-3613

Hakki A, Friedman H, Pross S :
Nicotine modulation of apoptosis in human coronary artery endothelial cells.
Int Immunopharmacol. 2 (2002) 1403-1409

Hansen-Smith F, Greene AS, Cowley AW Jr, Lombard JH:
Structural changes during microvascular rarefaction in chronic hypertension.
Hypertension. 15 (1990) 922-928

- Harris A, Arend O, Bohnke K, Kroepfl E, Danis R, Martin B:
Retinal blood flow during dynamic exercise.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 234 (1996) 440-444
- Harris A, Bingaman D, Ciulla T, Martin B:
Retina 2001, Volume 1, Mosby, St. Louis, 71
- Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, Tsao PS, Johnson FL, Cooke JP:
Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis.
Nat Med. 7 (2001) 775-777
- Henrich HA, Geyer P, Conrad F, Silber RE:
Age-related and pathophysiologic significance of capillary bed rarefaction of the
hypertensive vasclar system.
Z Gerontol. 23 (1990) 147-151
- Henrich HA, Roman W, Heimgartner W, Hartung E, Baumer F:
Capillary rarefaction characteristic of skeletal muscle of hypertension.
Klin Wochenschr. 66 (1988) 54-60
- Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Hoshino H, Haga Y, Toyozaki T, Shiba M, Baba M,
Fujisawa T, Ohwada H:
Evidence of neoangiogenesis and an increase in the number of proliferating cells
within the bronchial epithelium of smokers.
Cancer. 95 (2002) 1539-1545
- Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ,
Tell GS:
Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in
Communities (ARIC) Study.
JAMA. 279 (1998) 119-124

- Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Cleng LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis HD, Cai J:
Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/ sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study.
Ophthalmology. 106 (1999) 2269-2280
- Ibrahim Y, Bots M, Mulder P, Grobbee D, Hofman A, Jong P:
Number of Perifoveal Vessels in Aging, Hypertension, and Atherosclerosis: The Rotterdam Study.
Invest Ophthalmol Vis Sci. 39 (1998) 1049-1053
- Kaiser HJ, Schoetzau A, Flammer J:
Blood flow velocity in the exrtaoocular vessels in chronic smokers.
Br J Ophthalmol. 81 (1997) 133-135
- Klein R, Klein B, Moss S:
The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature/ Beaver Dam Study.
Tr Am Ophth Soc. 95 (1997) 329-350
- 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. 20 (2000) 1644-1650
- Köhler M (2003):
Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefäße von Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Tabakkonsum.
Med. Dissertation, Technische Universität München (2003)
- Kutschbach P, Wolf S, Sieveking M, Ittel TH, Schulte K, Reim M:
Retinal capillary density in patients with arterial hypertension: 2-year follow-up.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 236 (1998) 410-414

Langhans M, Michelson G, Groh MJ:

Effect of breathing 100 % oxygen on retinal and optic nerve head capillary blood flow in smokers and non-smokers.

Br J Ophthalmol. 81 (1997) 365-369

Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R, Hubbard LD, Mitchell P:

Relationships between age, bloodpressure, and retinal vessel diameters in an older population.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 44 (2003) 2900-2904

Madsen MM, Bottcher M, Toftegaard-Nielsen T, Czernin J :

Altered regulation of the myokardial microcirculation in young smokers.

Cardiology. 94 (2000) 91-98

Matheny JL, Johnson DT, Roth GI:

Aging and microcirculatory dynamics in human gingiva.

J Clin Periodontol. 20 (1993) 471-475

Mayhan WG, Patel KP:

Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo.

Am J Physiol. 272 (1997) 2337-2342

Monfrecola G, Riccio G, Savarese C, Posteraro G, Procaccini EM:

The acute effect of smoking on cutaneous microcirculation blood flow in habitual smokers and nonsmokers.

Dermatology. 197 (1998) 115-118

Prewitt RL, Chen II, Dowell R:

Development of microvascular rarefaction in the spontaneously hypertensive rat.

Am J Physiol. 243 (1982) 243-251

Raij L, DeMaster EG, Jaimes EA:

Cigarette smoke-induced endothelium dysfunction: role of superoxide anion.

J Hypertens. 19 (2001) 891-897

Reichard P, Sule J, Rosenqvist U:

Capillary loss and leakage after five years of intensified insulin treatment in patients with insulin-dependent diabetes mellitus.

Ophthalmology. 98 (1991)1587-1593

Sekhon HS, Wright JL, Churg A:

Cigarette smoke causes rapid cell proliferation in small airways and associated pulmonary arteries.

Am J Physiol. 267 (1994) 557-563

Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Pinsky JL, Klein R:

Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study.

Am J Epidemiol. 150 (1999) 263-270

Siprova H, Vacek L.

Aging changes in conjunctival blood vessels.

ZFA. 49 (1985) 51-55

Stanton AV, Mullaney P, Mee F, O'Brien ET, O'Malley K:

A method of quantifying retinal microvascular alterations associated with blood pressure and age.

J Hypertens. 13 (1995) 41-48

Stanton AV, Wasan B, Cerutti A, Ford S, Marsh R, Sever PP, Thom SA, Hughes AD:

Vascular network changes in the retina with age and hypertension.

J Hypertens. 13 (1995) 1724-1728

Steigenwalt RD Jr, Laurora G, Incandela L, Cesarone MR, Belcaro GV, DeSanctis MT:

Ocular and orbital blood flow in cigarette smokers.

Retina. 20 (2000) 394-397

Tamaki Y, Araie M, Nagahara M, Tomita K:

Acute effects of cigarette smoking on tissue circulation in human optic nerve head and choroid-retina.

Ophthalmology. 106 (1999) 564-569

Velican D, Velican C:

Comparative study on age-related changes and atherosclerotic involvement of the coronary arteries of male and female subjects up to 40 years of age.

Atherosclerosis 38 (1981) 39-50

Vicaud E:

Hypertension and the microcirculation: a brief overview of experimental studies

J Hypertens Suppl. 10 (1992) 59-68

Vicaud E:

Microcirculation and arterial hypertension

Drugs. 58 (1999) 1-10

Vitullo JC, Penn MS, Rakusan K, Wicker P:

Effects of hypertension and aging on coronary arteriolar density.

Hypertension. 21 (1993) 406-414

Wolf S, Arend O, Schulte K, Ittel TH, Reim M:

Quantification of retinal capillary density and flow velocity in patients with essential hypertension.

Hypertension. 23 (1994) 464-467

Wolzt M, Schmetterer L, Rheinberger A, Salomon A, Unfried C, Breiteneder H, Ehringer H, Eichler HG, Fercher AF:

Comparison of non-invasive methods for assessment of haemodynamic drug effects in healthy male and female volunteers: sex differences in cardiovascular responsiveness.

Br J Clin Pharmacol. 39 (1995) 347-359

Wong T, Klein R, Sharrett A, Duncan B, Couper D, Tielsch J, Klein B, Hubbard L:
Retinal Arteriolar Narrowing and Risk of Coronary Heart Disease in Men and
Women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study.
JAMA. 287 (2002) 1153-1159

Yashida A, Fekete GT, Ogasawara H, Goger DG, McMeel JW:
Retinal hemodynamics in middle-aged normal subjects.
Ophthalmic Res. 28 (1996) 343-350

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb.1:** Verlauf der A. centralis retinae
Miller N (1982): Clinical Neuro-Ophthalmology. Williams & Wilkins, Baltimore
London Los Angeles 1889
- Abb.2:** Pathologische Veränderungen bei Retinopathia hypertensiva
*Leydhecker W. (1990): Augenheilkunde. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
NewYork Abb.15.15.*
- Abb.3:** Pathologische Veränderungen am Auge bei Diabetes mellitus
Sachsenweger M (2003): Augenheilkunde. Thieme, Stuttgart 260
- Abb.4:** Fundusfoto des rechten Auges der KORA Studie
- Abb.5:** Histogramm der gezählten peripapillären Gefäße
- Abb.6:** Streudiagramm der peripapillären Gefäßanzahl der Kontrollgruppe mit
Regressionsgerade in Abhängigkeit vom Alter
- Abb.7:** 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen der Kontrollgruppe in
Abhängigkeit vom Alter
- Abb.8:** 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen von Männern und
Frauen in Abhängigkeit vom Alter
- Abb.9:** 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen von Hypertonikern
und Nicht-Hypertonikern in Abhängigkeit vom Alter
- Abb.10:** 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen von Diabetikern und
Nicht-Diabetikern in Abhängigkeit des Alters
- Abb.11:** 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen aufgeteilt nach Stärke
des Tabakkonsums in Abhängigkeit vom Alter
- Abb.12:** 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen aufgeteilt nach Stärke
des Tabakkonsums in Abhängigkeit vom Alter
- Abb.13:** 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen in Abhängigkeit von
der Stärke des Tabakkonsums
- Abb.14:** Streudiagramm der peripapillären Gefäßanzahlen aller Rauchergruppen mit
Regressionsgeraden in Abhängigkeit vom Alter
- Abb.15:** 95 % Konfidenzintervalle der peripapillären Gefäßanzahlen in Abhängigkeit von
der Stärke des Tabakkonsums und dem Geschlecht

8. TABELLENVERZEICHNIS

- Tabelle 1:** Datenübersicht
- Tabelle 2:** Probandenanzahl der verschiedenen Altersgruppen sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen
- Tabelle 3:** Anzahl der Männer und Frauen sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen der peripapillären Gefäßanzahl
- Tabelle 4:** Anzahl der Hypertoniker und Nicht-Hypertoniker sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen der peripapillären Gefäßanzahl
- Tabelle 5:** Anzahl der Diabetiker und Nicht-Diabetiker sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen der peripapillären Gefäßanzahl
- Tabelle 6:** Probandenanzahl der verschiedenen Rauchergruppen sowie deren Mittelwert und Standardabweichung
- Tabelle 7:** Probandenanzahl der verschiedenen Rauchergruppen sowie deren Mittelwert und Standardabweichung
- Tabelle 8:** Anzahl der Probanden in verschiedenen Rauchergruppen sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen
- Tabelle 9:** Probandenzahlen (Exraucher, mäßige und starke Raucher) der verschiedenen Altersgruppen sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen der peripapillären Gefäßanzahl
- Tabelle 10:** Anzahl der Männer und Frauen der Rauchergruppe (Exraucher, mäßige und starke Raucher) sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen der peripapillären Gefäßanzahl

9. DATENTABELLE

Patient-Nr.	Geschlecht	Alter	Atersgr	Hyperton	Dm	Hyperdm	Tabak	GefäÙe
1419720	2	27	1	0	0	0	0	18
1434457	1	27	1	0	0	0	0	20
1250351	2	23	1	0	0	0	4	24
1498580	1	27	1	0	0	0	1	28
1411917	2	29	1	0	0	0	0	22
1447998	1	28	1	0	0	0	0	22
1451844	2	28	1	0	0	0	5	22
1283976	1	25	1	0	0	0	1	24
1473047	1	28	1	0	0	0	5	22
1484997	2	27	1	0	0	0	0	21
1458737	1	29	1	0	0	0	0	25
1412747	1	29	1	0	0	0	0	25
1419463	1	28	1	0	0	0	5	27
1458827	2	28	1	0	0	0	5	24
1465097	1	27	1	0	0	0	0	24
1474800	2	29	1	0	0	0	4	20
1432508	1	27	1	0	0	0	1	23
1478791	1	28	1	0	0	0	0	23
1459423	1	27	1	0	0	0	5	28
1432609	1	27	1	0	0	0	4	24
1430096	1	29	1	0	0	0	4	25
1441836	2	29	1	0	0	0	0	18
1453260	2	29	1	0	0	0	4	22
1482643	2	27	1	0	0	0	1	22
1433469	2	27	1	0	0	0	4	25
1464245	2	29	1	0	0	0	0	21
1433636	1	29	1	0	0	0	0	21
1432792	1	29	1	0	0	0	1	21
1484997	2	27	1	0	0	0	0	21
1473047	2	28	1	0	0	0	5	23
1452491	1	26	1	0	0	0	1	20
1454977	1	29	1	0	0	0	1	17
1455265	2	29	1	0	0	0	1	23
1456140	2	27	1	0	0	0	0	20
1457130	1	28	1	0	0	0	0	26
1457369	1	29	1	0	0	0	0	26
1459143	2	29	1	0	0	0	0	23
1459198	1	29	1	0	0	0	0	22
1456304	1	29	1	0	0	0	0	22
1431222	2	30	2	0	0	0	5	24
1417036	2	30	2	0	0	0	1	23
1420961	2	30	2	0	0	0	5	21
1485845	2	30	2	0	0	0	0	19
1418218	1	30	2	0	0	0	5	29
1422224	2	30	2	0	0	0	1	29
1484126	1	30	2	0	0	0	1	24
1452081	2	30	2	0	0	0	1	22
1456387	2	30	2	0	0	0	1	22
1412970	2	39	2	0	0	0	1	20
1424819	1	38	2	0	0	0	5	22
1453181	2	32	2	0	0	0	0	26

Patient-Nr.	Geschlecht	Alter	Atersgr	Hyperton	Dm	Hyperdm	Tabak	Gefäße
1453347	2	39	2	0	0	0	1	27
1458032	1	32	2	0	0	0	0	21
1477197	2	35	2	0	0	0	0	18
1481675	1	32	2	0	0	0	5	23
1497385	2	32	2	0	0	0	4	26
1429170	1	39	2	0	0	0	5	22
1437703	1	36	2	0	0	0	4	25
1440970	2	34	2	0	0	0	4	25
1433497	1	33	2	0	0	0	4	22
1435659	1	34	2	0	0	0	0	24
1439408	1	33	2	0	0	0	5	23
1452373	1	38	2	0	0	0	5	23
1422142	2	36	2	0	0	0	0	22
1435868	2	33	2	0	0	0	0	23
1439354	2	35	2	0	0	0	5	24
1432055	2	39	2	0	0	0	0	18
1435083	1	31	2	0	0	0	0	21
1441954	1	36	2	0	0	0	5	25
1419656	1	33	2	0	0	0	5	22
1448180	2	33	2	0	0	0	0	25
1498198	2	39	2	0	0	0	0	22
1441645	2	35	2	0	0	0	0	23
1415831	2	34	2	0	0	0	1	23
1427071	1	33	2	0	0	0	1	25
1497991	1	32	2	0	0	0	5	25
1477960	2	36	2	0	0	0	5	24
1451595	2	32	2	0	0	0	5	20
1481348	1	39	2	0	0	0	0	22
1451710	2	32	2	0	0	0	5	29
1411486	1	38	2	0	0	0	5	25
1440313	1	32	2	0	0	0	0	23
1431919	2	34	2	0	0	0	4	23
1411507	1	38	2	0	0	0	4	19
1471336	1	32	2	0	0	0	5	21
1434871	2	32	2	0	0	0	4	29
1481841	1	33	2	0	0	0	1	20
1439354	2	35	2	0	0	0	5	25
1435868	2	33	2	0	0	0	0	20
1422142	2	36	2	0	0	0	0	21
1455388	1	34	2	0	0	0	4	23
1440313	1	32	2	0	0	0	0	22
1456222	2	32	2	1	0	0	4	24
1484148	2	31	2	1	0	0	5	23
1466133	1	33	2	1	0	0	0	25
1424960	1	38	2	1	0	0	0	21
1429372	2	34	2	1	0	0	5	26
1430133	1	37	2	1	0	0	5	25
1430342	2	39	2	1	0	0	5	23
1435239	1	39	2	1	0	0	5	24
1468770	1	33	2	1	0	0	0	23
1479102	2	31	2	1	0	0	4	24
1484148	2	31	2	1	0	0	5	24
1430538	1	37	2	0	1	0	5	24
1431818	1	31	2	0	1	0	5	20

Patient-Nr.	Geschlecht	Alter	Atersgr	Hyperton	Dm	Hyperdm	Tabak	Gefäße
1459395	2	38	2	0	1	0	1	24
1481824	2	34	2	0	1	0	5	21
1420466	2	37	2	1	1	1	1	23
1452843	2	40	3	0	0	0	0	22
1441570	1	40	3	0	0	0	0	23
1423618	1	40	3	1	0	0	0	21
1432212	2	47	3	0	0	0	1	16
1432404	2	47	3	0	0	0	0	27
1439895	1	49	3	0	0	0	0	24
1498330	2	46	3	0	0	0	5	22
1432891	1	41	3	0	0	0	5	24
1441592	2	46	3	0	0	0	0	23
1452038	1	41	3	0	0	0	1	20
1465011	2	47	3	0	0	0	5	26
1441204	2	43	3	0	0	0	0	25
1495818	1	48	3	0	0	0	5	24
1431670	1	45	3	0	0	0	5	21
1447724	1	43	3	0	0	0	1	23
1492589	2	44	3	0	0	0	0	22
1427246	1	42	3	0	0	0	5	22
1423198	2	42	3	0	0	0	1	18
1424645	1	43	3	0	0	0	5	22
1434097	1	43	3	0	0	0	4	19
1451985	2	46	3	0	0	0	0	23
1452859	2	41	3	0	0	0	0	21
1412086	2	47	3	0	0	0	1	25
1495376	1	42	3	0	0	0	0	24
1498378	2	46	3	0	0	0	4	22
1416360	2	44	3	0	0	0	0	23
1417291	2	42	3	0	0	0	0	19
1427957	1	47	3	0	0	0	1	22
1415336	2	49	3	0	0	0	5	26
1435840	1	43	3	0	0	0	1	22
1478649	1	41	3	0	0	0	1	17
1423719	2	42	3	0	0	0	4	28
1484821	1	49	3	0	0	0	5	20
1451290	1	45	3	0	0	0	5	23
1440690	2	45	3	0	0	0	4	25
1435274	1	48	3	0	0	0	4	26
1438017	2	46	3	0	0	0	4	24
1427119	1	44	3	0	0	0	4	22
1425675	1	49	3	0	0	0	0	21
1492589	2	44	3	0	0	0	0	21
1447724	1	43	3	0	0	0	1	21
1282579	1	45	3	0	0	0	5	22
1475400	2	41	3	0	0	0	5	24
1477210	1	45	3	0	0	0	5	24
1477265	2	44	3	0	0	0	0	21
1477402	1	48	3	0	0	0	0	24
1477564	2	49	3	0	0	0	5	21
1477617	1	47	3	0	0	0	0	24
1434719	2	49	3	1	0	0	5	21
1451567	2	42	3	1	0	0	0	21
1485369	2	46	3	1	0	0	1	21

Patient-Nr.	Geschlecht	Alter	Atersgr	Hyperton	Dm	Hyperdm	Tabak	Gefäße
1482676	2	46	3	1	0	0	0	23
1489179	2	43	3	1	0	0	0	21
1478851	1	45	3	1	0	0	5	25
1477355	1	48	3	1	0	0	1	24
1477144	2	48	3	1	0	0	0	24
1467101	1	47	3	1	0	0	1	23
1457749	2	49	3	1	0	0	1	23
1457285	1	42	3	1	0	0	5	22
1455808	2	41	3	1	0	0	0	21
1434809	2	45	3	1	0	0	0	24
1435426	2	44	3	1	0	0	0	20
1436054	1	44	3	1	0	0	1	21
1436524	1	41	3	1	0	0	1	24
1440871	2	44	3	1	0	0	0	21
1451655	1	47	3	1	0	0	1	21
1478398	2	49	3	1	1	1	1	20
1448447	2	44	3	1	1	1	0	19
1427901	1	50	4	0	0	0	1	18
1457962	1	50	4	0	0	0	1	19
1449047	2	50	4	0	0	0	0	24
1274153	2	50	4	0	0	0	1	24
1451833	2	50	4	0	0	0	0	20
1479066	1	50	4	1	0	0	1	18
1452958	1	53	4	0	0	0	5	21
1425966	1	52	4	0	0	0	0	20
1436765	2	55	4	0	0	0	4	21
1472419	2	52	4	0	0	0	0	20
1438612	1	55	4	0	0	0	0	18
1439117	1	55	4	0	0	0	1	17
1453017	2	52	4	0	0	0	1	20
1422032	2	52	4	0	0	0	1	21
1463029	1	55	4	0	0	0	0	23
1452362	1	57	4	0	0	0	4	19
1425611	2	52	4	0	0	0	1	22
1497278	1	57	4	0	0	0	5	24
1436161	1	58	4	0	0	0	1	17
1451875	1	59	4	0	0	0	1	21
1452236	2	54	4	0	0	0	5	24
1441729	2	53	4	0	0	0	4	18
1454920	1	51	4	0	0	0	5	22
1455883	2	58	4	0	0	0	0	20
1459187	1	58	4	0	0	0	0	20
1440288	2	59	4	0	0	0	4	20
1452064	1	55	4	0	0	0	1	23
1425633	2	52	4	0	0	0	5	24
1481408	1	52	4	0	0	0	5	20
1458166	1	57	4	0	0	0	1	20
1431791	1	59	4	0	0	0	1	21
1463029	1	55	4	0	0	0	0	22
1425644	2	57	4	0	0	0	4	22
1412231	2	55	4	0	0	0	4	20
1412629	2	51	4	0	0	0	5	22
1414846	1	58	4	0	0	0	1	18
1419236	2	53	4	0	0	0	0	19

Patient-Nr.	Geschlecht	Alter	Atersgr	Hyperton	Dm	Hyperdm	Tabak	Gefäße
1425701	2	59	4	0	0	0	0	21
1415965	1	58	4	0	0	0	0	21
1448216	1	52	4	0	0	0	5	21
1448264	1	55	4	0	0	0	4	18
1448425	2	56	4	0	0	0	0	21
1448796	2	57	4	0	0	0	0	20
1448830	2	52	4	0	0	0	0	20
1448889	2	55	4	0	0	0	0	20
1448966	2	54	4	0	0	0	0	18
1449025	1	52	4	0	0	0	0	22
1449173	1	57	4	0	0	0	5	27
1449503	2	53	4	0	0	0	5	26
1497945	2	55	4	1	0	0	0	16
1459277	1	54	4	1	0	0	1	19
1447209	2	59	4	1	0	0	1	20
1477746	2	58	4	1	0	0	0	21
1465809	2	54	4	1	0	0	0	24
1414041	1	56	4	1	0	0	0	21
1420745	1	58	4	1	0	0	5	24
1423761	2	59	4	1	0	0	4	25
1433892	2	55	4	1	0	0	0	19
1435577	1	56	4	1	0	0	1	22
1484294	1	55	4	1	0	0	1	22
1423069	1	58	4	1	0	0	1	20
1427284	1	54	4	1	0	0	5	21
1432459	1	58	4	1	0	0	4	21
1440981	2	53	4	1	0	0	0	20
1441079	2	53	4	1	0	0	0	21
1452428	2	56	4	1	1	1	0	23
1431134	1	59	4	1	1	1	0	19
1417316	2	60	5	0	0	0	0	22
1451642	2	60	5	0	0	0	0	19
1433199	1	60	5	0	0	0	5	23
1448779	2	60	5	0	0	0	0	20
1419247	2	60	5	0	0	0	4	22
1448029	1	60	5	0	0	0	1	21
1485654	1	60	5	1	0	0	0	23
1423539	1	60	5	1	0	0	0	21
1438462	1	66	5	0	0	0	1	18
1491588	1	65	5	0	0	0	1	19
1437115	1	67	5	0	0	0	1	20
1442095	2	64	5	0	0	0	1	18
1440011	2	62	5	0	0	0	0	20
1432476	1	68	5	0	0	0	1	17
1438634	2	63	5	0	0	0	0	22
1440299	1	62	5	0	0	0	1	21
1278378	2	65	5	0	0	0	0	19
1449531	2	62	5	0	0	0	0	22
1457891	2	65	5	0	0	0	0	17
1498479	1	62	5	0	0	0	0	21
1430355	2	64	5	0	0	0	0	16
1457311	1	65	5	0	0	0	1	17
1449588	2	64	5	0	0	0	1	19
1439878	1	62	5	0	0	0	0	18

Patient-Nr.	Geschlecht	Alter	Atersgr	Hyperton	Dm	Hyperdm	Tabak	Gefäße
1440299	1	62	5	0	0	0	1	21
1432476	1	68	5	0	0	0	1	16
1261559	1	68	5	0	0	0	0	17
1285377	2	61	5	0	0	0	0	19
1411518	2	65	5	0	0	0	0	20
1411748	1	61	5	0	0	0	5	23
1412395	2	64	5	0	0	0	0	21
1414112	2	63	5	0	0	0	0	16
1415511	1	65	5	0	0	0	1	20
1441023	1	65	5	0	0	0	4	21
1447105	1	66	5	0	0	0	1	18
1447657	2	65	5	0	0	0	0	19
1447767	1	63	5	0	0	0	1	19
1448117	1	65	5	0	0	0	1	17
1449036	2	66	5	0	0	0	0	17
1451119	2	65	5	0	0	0	1	21
1454382	1	68	5	0	0	0	1	17
1454408	2	66	5	0	0	0	0	19
1454675	2	67	5	0	0	0	0	21
1455663	1	65	5	0	0	0	0	21
1455680	2	69	5	0	0	0	1	19
1456089	2	62	5	0	0	0	0	20
1456168	1	63	5	0	0	0	0	20
1457443	2	67	5	0	0	0	0	20
1458650	2	64	5	0	0	0	0	18
1459000	2	64	5	0	0	0	0	20
1459097	1	64	5	0	0	0	1	22
1459104	1	61	5	0	0	0	1	23
1461975	1	66	5	0	0	0	0	21
1462696	2	65	5	0	0	0	0	18
1452602	1	67	5	1	0	0	1	18
1435643	1	62	5	1	0	0	1	17
1441894	2	61	5	1	0	0	0	19
1453237	2	61	5	1	0	0	1	17
1448090	1	65	5	1	0	0	1	18
1441331	2	65	5	1	0	0	1	21
1439139	1	66	5	1	0	0	0	19
1485880	1	62	5	1	0	0	4	22
1412313	2	65	5	1	0	0	0	17
1413909	2	65	5	1	0	0	1	16
1427037	1	66	5	0	1	0	1	17
1429668	1	65	5	0	1	0	4	23
1432130	1	65	5	1	1	1	1	19
1417514	2	65	5	1	1	1	0	18
1424034	1	63	5	1	1	1	1	17
1427704	1	64	5	1	1	1	1	22
1432498	1	64	5	1	1	1	1	19
1434736	2	64	5	1	1	1	0	22
1435555	2	61	5	1	1	1	1	22

10. LEBENSLAUF

- Name:** Anke Kristin Ehmann
- Geburtstag /-ort:** 17.03.1978 in Hamburg
- Staatsangehörigkeit:** Deutsch
- Familie:** Vater: Prof. h.c. Dr. Dr. G. Ehmann, Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurg
Mutter: Dr. C. Ehmann, geb. Schröder, Zahnärztin
- Schulbildung:** 1984-1988 Grundschule in Hamburg
1988-1997 Gymnasium in Hamburg
1997 Abitur
- Studium:** 1997-1998 Zahnmedizin an der Universität Hamburg
1998-2000 Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg
2000-2004 Humanmedizin an der Technischen Universität München

2000 Physikum
2001 Erstes Staatsexamen
2003 Zweites Staatsexamen
2004 Drittes Staatsexamen

2003/2004 Praktisches Jahr:
Innere Medizin : Technische Universität München
Ophthalmologie: Technische Universität München
Moorfields Eye Hospital, London (GB)
Chirurgie: Universitätskrankenhaus Montpellier
(Frankreich)
- Famulaturen:** 2000 Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie, Allgemeines Krankenhaus
Barmbek, Hamburg
2001 Gynäkologie und Plastische Chirurgie, City Hospital, Cochin
(Indien)
2002 Pädiatrie und Entwicklungshilfe, Hospital del Nino in La Paz
(Bolivien)
- Berufstätigkeit:** Seit 2005 Assistenzärztin an der Augenklinik rechts der Isar der
Technischen Universität München

11. DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. M. Mertz danke ich für die Möglichkeit, dass ich diese Arbeit unter seiner Leitung an der Augenklinik der TU München durchführen konnte. Seine Vorlesungen haben entscheidend zu meiner Begeisterung für die Ophthalmologie beigetragen.

Für die Betreuung danke ich Herrn PD Dr. A. Wegner, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mir das spannende Thema vermittelt hat.

Frau Dipl.-Stat. R. Hollweck (Institut für Med. Statistik und Epidemiologie der TUM) und Herrn Prof. Dr. P. Nordmeyer verdanke ich mein entstandenes Interesse an Statistik. Ihre fachmännischen Tipps und Tricks waren mir eine sehr große Hilfe.

Für die Behebung jeglicher Eigenwilligkeiten und Entdeckung mir verborgener Geheimnisse meines Computers danke ich Herrn G. Stroomann.

Meiner gesamten Familie, besonders meiner Schwester Frau Dr. M. Ehmann, gilt ebenfalls ein besonderer Dank für ihre herzliche Unterstützung und liebevolle Fürsorge.