



# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin

der Technischen Universität München

(Leitung: Prof. Dr. Martin Halle)

## Retinale Mikrozirkulation bei Schulkindern und deren Entwicklung im Zusammenhang mit anthropometrischen Parametern und kardiometabolischen Risikofaktoren

Abschlussuntersuchung der prospektiven Interventionsstudie

„Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3“

Christina Fischer

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Martin Halle
2. Prof. Dr. Dr. Chris P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 25.11.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.08.2020 angenommen.

---

---

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung: Übergewicht im Kindesalter</b> .....	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie von Adipositas .....	1
1.2 Bedeutung von Kinderadipositas auf medizinischer Ebene .....	3
1.2.1 Allgemeine Gesundheitsrisiken und Konsequenzen von Adipositas .....	3
1.2.2 Metabolisches Syndrom .....	3
1.2.3 Somatische Folgen .....	5
1.2.4 Psychosoziale Folgen .....	6
1.2.5 Erhöhte Mortalität .....	7
1.3 Ätiologie von Kinderadipositas .....	8
<b>2 Aktueller Forschungsstand</b> .....	<b>10</b>
2.1 Grundlagen zum Verständnis der Regulation retinaler Gefäße .....	10
2.1.1 Bayliss-Effekt .....	10
2.1.2 Flussinduzierte Autoregulation .....	11
2.1.3 Metabolische Autoregulation .....	11
2.1.4 Neurovaskuläre Steuerung .....	12
2.2 Retinale Mikrozirkulation und kardiovaskuläres Risiko .....	13
2.2.1 Blutdruck .....	19
2.2.2 Gewicht und Inflammationsvorgänge .....	20
2.2.3 Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus .....	22
2.2.4 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	23
2.3 Retinale Mikrozirkulation im Kindesalter .....	24
2.4 Schulbasierte Adipositasprävention .....	27
2.5 Fragestellungen und Zielsetzungen .....	29
2.5.1 Primäre Zielsetzung .....	29
2.5.2 Sekundäre Zielsetzung .....	30
2.5.3 Tertiäre Zielsetzung .....	30

---

<b>3</b>	<b>Studiendesign und Methoden</b> .....	<b>32</b>
3.1	Studiendesign und Studienpopulation .....	32
3.2	Studienziele .....	34
3.3	Studieninhalte .....	34
3.4	Anthropometrische Messungen .....	39
3.4.1.	Body-Mass-Index (BMI) .....	39
3.4.2	Bauchumfang .....	40
3.4.3	Prozentualer Körperfettanteil .....	40
3.5	Blutdruck .....	40
3.6	Laborparameter .....	41
3.7	Körperliche Aktivität / Inaktivität .....	41
3.8	Retinale Gefäßanalyse .....	43
3.9	Statistische Methoden .....	47
<b>4</b>	<b>Ergebnisteil A – Längsschnitt von Visite 1 zu Visite 5</b> .....	<b>49</b>
	Veränderungen von retinalen Gefäßparametern, Anthropometrie, kardiometabolischen Risikomarkern sowie Aktivität bzw. Inaktivität von Visite 1 zu Visite 5	
4.1	Basisdaten in Visite 1 .....	49
4.2	Entwicklung retinaler Gefäßparameter .....	51
4.2.1	Basisdaten zur retinalen Gefäßanalyse in Visite 1 .....	51
4.2.2	Retinale Gefäßanalyse in der Kontroll- und Interventionsgruppe .....	53
4.2.3	Retinale Gefäßanalyse bei Mädchen und Jungen .....	56
4.3	Anthropometrische Parameter .....	61
4.4	Kardiometabolische Risikomarker .....	65
4.4.1	Systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck .....	65
4.4.2	Laborparameter des Metabolischen Syndroms .....	66
4.4.3	Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP).....	67
4.5	Körperliche Aktivität / Inaktivität .....	68
4.5.1	Aktivität .....	68
4.5.2	Inaktivität .....	71
4.6	Korrelationen .....	71
4.6.1	Korrelationen in Visite 1 .....	72
4.6.2	Korrelationen zwischen Veränderungen retinaler Gefäßparameter und Veränderungen untersuchter Parameter in der Kontroll- und Interventionsgruppe .....	73

<b>5</b>	<b>Ergebnisteil B – Querschnitt Visite 5</b> .....	<b>79</b>
	Assoziationen zwischen retinalen Gefäßparametern und kardiometabolischen Risikomarkern in Visite 5	
5.1	Basisdaten .....	79
5.2	Retinale Gefäßanalyse.....	80
5.2.1	Retinale Gefäßparameter in der Gesamtpopulation .....	80
5.2.2	Retinale Gefäßparameter bei Mädchen und Jungen.....	82
5.3	Anthropometrische Parameter .....	84
5.4	Kardiometabolische Risikomarker bei Mädchen und Jungen .....	85
5.5	Retinale Mikrozirkulation und Gewicht .....	86
5.6	Kardiometabolische Risikomarker und Gewicht .....	90
5.6.1	Systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck .....	90
5.6.2	Laborparameter des Metabolischen Syndroms .....	91
5.6.3	hsCRP.....	92
5.7	Zusammenhänge zur retinalen Mikrozirkulation.....	92
5.7.1	Anthropometrie .....	92
5.7.2	Systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck .....	96
5.7.3	Laborparameter des Metabolischen Syndroms .....	99
5.7.4	hsCRP.....	103
5.8	Korrelationen .....	105
5.9	Qualitätskontrolle der Bildauswertung .....	108
5.9.1	Kontrolle auf Reliabilität .....	108
5.9.2	Kontrolle auf Abhängigkeit von Untersuchungsbedingungen .....	109
<b>6</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>110</b>
6.1	Diskussionsteil A – Veränderungen von retinalen Gefäßparametern im Zusammenhang mit Veränderungen von anthropometrischen Parametern, kardiometabolischen Risikomarkern und Veränderungen von Aktivität bzw. Inaktivität von Visite 1 zu Visite 5 .....	111
6.2	Diskussionsteil B – Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßparametern und kardiometabolischen Risikomarkern in Visite 5 .....	128
6.3	Limitationen und Stärken der Studie .....	139
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	<b>142</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>145</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>169</b>
	<b>Selbstständigkeitserklärung</b> .....	<b>170</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

---

Abb.	Abbildung
ARIC	The Atherosclerosis Risk in Communities Study
AVR	arterio-venöse Ratio
B	nicht-standardisierter Regressionskoeffizient
$\beta$	standardisierter Regressionskoeffizient Beta
BMI	Body-Mass-Index
BU	Bauchumfang
CRAE	arterielles retinales Zentraläquivalent
CRVE	venöses retinales Zentraläquivalent
DAP	diastolischer arterieller Blutdruck
Glc	Nüchternblutzucker
HbA1c	an Glucose gebundenes Hämoglobin, „Langzeit-Blutzucker“
HDL	High-density-Lipoprotein
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
IDF	International Diabetes Foundation
KF	Körperfettanteil
KHK	koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-density-Lipoprotein
MAD	mittlerer arterieller Druck
Max	Maximum
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
Min	Minimum
MW	Mittelwert
p	statistische Signifikanz
POLA	„Pathologies Oculaires Liées à l'Age“ Studie
r	Korrelationskoeffizient
SAP	systolischer arterieller Blutdruck
SCES	Sydney Childhood Eye Study
SCORM	Singapore Cohort Study of the Risk Factors for Myopia
SD	Standardabweichung
STARS	The Strabismus, Amblyopia and Refractive Error Study in Singaporean Children
Tab.	Tabelle
TAG	Triglyzeridsäure
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor Alpha
w	Woche

---

## Abbildungsverzeichnis

---

<b>Abb. 1</b>	Flussdiagramm zur Anzahl der Teilnehmer im Studienverlauf .....	33
<b>Abb. 2</b>	Schematischer Studienablauf .....	36
<b>Abb. 3</b>	Exemplarische retinale Aufnahme .....	44
<b>Abb. 4</b>	Histogramm mit Normalverteilungskurve für Werte des CRAE in Visite 1 .....	51
<b>Abb. 5</b>	Histogramm mit Normalverteilungskurve für Werte des CRVE in Visite 1 .....	52
<b>Abb. 6</b>	Histogramm mit Normalverteilungskurve für Werte der AVR in Visite 1 .....	52
<b>Abb. 7</b>	Werte Verteilung des CRAE in der Kontroll- und Interventionsgruppe in Visite 1 und 5 ....	54
<b>Abb. 8</b>	Werte Verteilung des CRVE in der Kontroll- und Interventionsgruppe in Visite 1 und 5 ....	55
<b>Abb. 9</b>	Werte Verteilung der AVR in der Kontroll- und Interventionsgruppe in Visite 1 und 5 .....	55
<b>Abb.10</b>	Werte Verteilung des CRAE in den Studiengruppen bei Mädchen in Visite 1 und 5 .....	58
<b>Abb.11</b>	Werte Verteilung des CRAE in den Studiengruppen bei Jungen in Visite 1 und 5 .....	59
<b>Abb.12</b>	Werte Verteilung des CRVE in den Studiengruppen bei Mädchen in Visite 1 und 5 .....	59
<b>Abb.13</b>	Werte Verteilung des CRVE in den Studiengruppen bei Jungen in Visite 1 und 5 .....	60
<b>Abb.14</b>	Werte Verteilung der AVR in den Studiengruppen bei Mädchen in Visite 1 und 5 .....	60
<b>Abb.15</b>	Werte Verteilung der AVR in den Studiengruppen bei Jungen in Visite 1 und 5 .....	61
<b>Abb.16</b>	Gewichtskategorien nach dem BMI in der Kontroll- und Interventionsgruppe in Visite 1 ..	63
<b>Abb.17</b>	Gewichtskategorien nach dem BMI in der Kontroll- und Interventionsgruppe in Visite 5 ..	64
<b>Abb.18</b>	Wertevergleich des CRAE in der Kontrollgruppe von Visite 1 und 5 .....	74
<b>Abb.19</b>	Wertevergleich des CRVE in der Kontrollgruppe von Visite 1 und 5 .....	75
<b>Abb.20</b>	Wertevergleich der AVR in der Kontrollgruppe von Visite 1 und 5 .....	75
<b>Abb.21</b>	Wertevergleich des CRAE in der Interventionsgruppe von Visite 1 und 5.....	77
<b>Abb.22</b>	Wertevergleich des CRVE in der Interventionsgruppe von Visite 1 und 5 .....	78
<b>Abb.23</b>	Wertevergleich der AVR in der Interventionsgruppe von Visite 1 und 5 .....	78
<b>Abb.24</b>	Histogramm mit Normalverteilungskurve für Werte des CRAE in Visite 5 .....	81
<b>Abb.25</b>	Histogramm mit Normalverteilungskurve für Werte des CRVE in Visite 5 .....	81
<b>Abb.26</b>	Histogramm mit Normalverteilungskurve für Werte der AVR in Visite 5 .....	82
<b>Abb.27</b>	Werte Verteilung des CRAE bei Mädchen und Jungen in Visite 5 .....	83
<b>Abb.28</b>	Werte Verteilung des CRVE bei Mädchen und Jungen in Visite 5 .....	83
<b>Abb.29</b>	Gewichtskategorien nach dem BMI bei Mädchen und Jungen in Visite 5 .....	84
<b>Abb.30</b>	Werte Verteilung des CRAE in den Gewichtgruppen in Visite 5 .....	88
<b>Abb.31</b>	Werte Verteilung des CRVE in den Gewichtgruppen in Visite 5 .....	88
<b>Abb.32</b>	Werte Verteilung der AVR in den Gewichtgruppen in Visite 5 .....	89
<b>Abb.33</b>	Korrelationen einer zufälligen Stichprobe von 20 erneut ausgewerteten Parametern des CRAE und CRVE mit der Originalauswertung .....	108
<b>Abb.34</b>	Korrelationen einer zufälligen Stichprobe von 28 erneut ausgewerteten Parametern des CRAE und CRVE mit der Originalauswertung .....	109

---

## Tabellenverzeichnis

---

<b>Tab. 1</b>	Übersicht über Erkenntnisse zur Beeinflussung des CRAE .....	14
<b>Tab. 2</b>	Übersicht über Erkenntnisse zur Beeinflussung des CRVE .....	16
<b>Tab. 3</b>	Übersicht über Erkenntnisse zur Beeinflussung der AVR .....	18
<b>Tab. 4</b>	Übersicht zu durchgeführten Untersuchungen bei den Visiten .....	37
<b>Tab. 5</b>	Übersicht über Arbeiten im Rahmen der JuvenTUM 3-Studie .....	38
<b>Tab. 6</b>	Definition der Gewichtsklassen im Kindes- und Jugendalter .....	39
<b>Tab. 7</b>	Statistische Kennzahlen erfasster Parameter in Visite 1 .....	50
<b>Tab. 8</b>	Entwicklung retinaler Gefäßparameter in der Kontroll- und Interventionsgruppe.....	53
<b>Tab. 9</b>	Entwicklung retinaler Gefäßparameter bei Mädchen und Jungen in der Kontroll- und Interventionsgruppe .....	56
<b>Tab.10</b>	Entwicklung anthropometrischer Parameter in der Kontroll- und Interventionsgruppe .....	61
<b>Tab.11</b>	Entwicklung der Blutdruckwerte in der Kontroll- und Interventionsgruppe.....	65
<b>Tab.12</b>	Entwicklung der Laborparameter des Metabolischen Syndroms in der Kontroll- und Interventionsgruppe .....	66
<b>Tab.13</b>	Entwicklung der Werte für das hsCRP in der Kontroll- und Interventionsgruppe .....	67
<b>Tab.14</b>	Entwicklung der Aktivität und Inaktivität in der Kontroll- und Interventionsgruppe .....	68
<b>Tab.15</b>	Korrelationen von Variablen der retinalen Gefäßanalyse zu untersuchten Parametern in Visite 1 .....	72
<b>Tab.16</b>	Korrelationen von Veränderungen von Variablen der retinalen Gefäßanalyse zu Veränderungen untersuchter Parameter in der Kontrollgruppe .....	73
<b>Tab.17</b>	Korrelationen von Veränderungen von Variablen der retinalen Gefäßanalyse zu Veränderungen untersuchter Parameter in der Interventionsgruppe .....	76
<b>Tab.18</b>	Statistische Kennzahlen erfasster Parameter in Visite 5 .....	80
<b>Tab.19</b>	Retinale Gefäßparameter bei Mädchen und Jungen in Visite 5 .....	82
<b>Tab.20</b>	Kardiometabolische Risikomarker bei Mädchen und Jungen in Visite 5 .....	85
<b>Tab.21</b>	hsCRP bei Mädchen und Jungen in Visite 5 .....	86
<b>Tab.22</b>	Werteverteilung der retinalen Gefäßparameter in den Gewichtgruppen in Visite 5 .....	87
<b>Tab.23</b>	Werteverteilung des Blutdrucks in den Gewichtgruppen in Visite 5 .....	90
<b>Tab.24</b>	Werteverteilung der Laborparameter des Metabolischen Syndroms in den Gewichtgruppen in Visite 5 .....	91
<b>Tab.25</b>	Werteverteilung für das hsCRP in den Gewichtgruppen in Visite 5 .....	92
<b>Tab.26</b>	Zusammenhang des BMI mit dem CRAE in Visite 5 .....	93
<b>Tab.27</b>	Zusammenhang des Bauchumfangs mit dem CRAE in Visite 5 .....	93
<b>Tab.28</b>	Zusammenhang des prozentualen Körperfettanteils mit dem CRAE in Visite 5 .....	94
<b>Tab.29</b>	Zusammenhang des BMI mit dem CRVE in Visite 5 .....	94
<b>Tab.30</b>	Zusammenhang des Bauchumfangs mit dem CRVE in Visite 5 .....	94
<b>Tab.31</b>	Zusammenhang des prozentualen Körperfettanteils mit dem CRVE in Visite 5 .....	95
<b>Tab.32</b>	Zusammenhang des BMI mit der AVR in Visite 5 .....	95
<b>Tab.33</b>	Zusammenhang des Bauchumfangs mit der AVR im in Visite 5 .....	95

---

<b>Tab.34</b>	Zusammenhang des prozentualen Körperfettanteils mit der AVR in Visite 5.....	96
<b>Tab.35</b>	Zusammenhang des SAP mit dem CRAE in Visite 5 .....	97
<b>Tab.36</b>	Zusammenhang des DAP mit dem CRAE in Visite 5 .....	97
<b>Tab.37</b>	Zusammenhang des SAP mit dem CRVE in Visite 5 .....	98
<b>Tab.38</b>	Zusammenhang des DAP mit dem CRVE in Visite 5 .....	98
<b>Tab.39</b>	Zusammenhang des SAP mit der AVR in Visite 5 .....	98
<b>Tab.40</b>	Zusammenhang des DAP mit der AVR in Visite 5 .....	99
<b>Tab.41</b>	Zusammenhang der Triglyzeride mit dem CRAE in Visite 5 .....	100
<b>Tab.42</b>	Zusammenhang des HDL-Cholesterins mit dem CRAE in Visite 5 .....	100
<b>Tab.43</b>	Zusammenhang der Nüchternglucose mit dem CRAE in Visite 5 .....	101
<b>Tab.44</b>	Zusammenhang der Triglyzeride mit dem CRVE in Visite 5 .....	101
<b>Tab.45</b>	Zusammenhang des HDL-Cholesterins mit dem CRVE in Visite 5 .....	101
<b>Tab.46</b>	Zusammenhang der Nüchternglucose mit dem CRVE in Visite 5 .....	102
<b>Tab.47</b>	Zusammenhang der Triglyzeride mit der AVR in Visite 5 .....	102
<b>Tab.48</b>	Zusammenhang des HDL-Cholesterins mit der AVR in Visite 5 .....	102
<b>Tab.49</b>	Zusammenhang der Nüchternglucose mit der AVR in Visite 5 .....	103
<b>Tab.50</b>	Zusammenhang des hsCRP mit dem CRAE in Visite 5 .....	104
<b>Tab.51</b>	Zusammenhang des hsCRP mit dem CRVE in Visite 5 .....	104
<b>Tab.52</b>	Zusammenhang des hsCRP mit der AVR in Visite 5 .....	104
<b>Tab.53</b>	Korrelationen von Variablen der retinalen Gefäßanalyse zu untersuchten Parametern in Visite 5 .....	106
<b>Tab.54</b>	Korrelationen von Variablen der retinalen Gefäßanalyse zu untersuchten Parametern von Kindern mit einem BMI-Wert > 90. Perzentile in Visite 5 .....	107
<b>Tab.55</b>	Retinale Gefäßparameter von bisherigen Studien im Kindes- und Jugendalter .....	130



---

## Abstract

---

### **Hintergrund**

Die retinale Mikrozirkulation wird durch kardiovaskuläre Erkrankungen und Adipositas beeinflusst. Bei Erwachsenen waren geringe Werte für das arterielle retinale Zentraläquivalent (CRAE) und eine kleine arterio-venöse Ratio (AVR) u.a. mit hohen Blutdruckwerten, fortgeschrittenem Alter und mit einer höheren Mortalität assoziiert. Große Werte für das venöse retinale Zentraläquivalent (CRVE) standen im Zusammenhang mit Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms und Inflammationsmarkern. Studien im Kindes- und Jugendalter wurden zumeist außerhalb Europas, in anderen Altersgruppen und nicht prospektiv durchgeführt. Diese Arbeit beschreibt erstmalig die retinalen Gefäßparameter von Kindern und Jugendlichen im Längsschnitt und analysiert Zusammenhänge zu veränderten kardiovaskulären Risikomarkern.

### **Methoden**

Im Rahmen der schulbasierten longitudinalen Interventionsstudie „*Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3*“ konnten 282 Kinder im Alter von eingangs 11 Jahren an 15 Haupt- und Realschulen im Umkreis von München über vier Schuljahre in Kontroll- und Interventionsgruppe untersucht werden. Letztere nahm an einer multimodalen Intervention teil. Es wurden Daten zu Anthropometrie, systolischem und diastolischem Blutdruck und Laborparametern des Metabolischen Syndroms sowie zum hochsensitiven C-reaktiven Protein erhoben. Die Erhebung der Daten zur körperlichen Aktivität, Schulsport, Fernsehkonsum und Sitzzeit fand mittels Fragebogen statt. Die retinale Gefäßanalyse des Augenhintergrunds erfolgte mittels Funduskamera und wurde computergestützt ausgewertet. Darüber hinaus konnten am Ende der 8. Klasse (Visite 5) bei 411 Kindern Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und retinaler Mikrozirkulation analysiert werden.

### **Ergebnisse**

Zu Visite 1 betrug das mittlere CRAE der Kinder  $208,0 \pm 14,8 \mu\text{m}$ , das CRVE  $235,2 \pm 15,5 \mu\text{m}$  und die AVR  $0,89 \pm 0,06$ . Es zeigte sich von Visite 1 zu Visite 5 eine Abnahme des CRAE in der Interventionsgruppe von  $207,7 \pm 15,0 \mu\text{m}$  auf  $205,7 \pm 15,3 \mu\text{m}$  ( $p= 0,009$ ) und in der Kontrollgruppe eine unwesentliche Zunahme von  $208,4 \pm 14,7 \mu\text{m}$  auf  $208,9 \pm 14,4 \mu\text{m}$  ( $p= 0,624$ ) mit signifikantem Gruppenunterschied ( $p= 0,039$ ). Das CRVE sank in der Interventionsgruppe von  $233,7 \pm 16,0 \mu\text{m}$  auf  $231,0 \pm 15,2 \mu\text{m}$  ( $p< 0,001$ ) und in der Kontrollgruppe von  $237,3 \pm 14,7 \mu\text{m}$  auf  $234,4 \pm 15,4 \mu\text{m}$  ( $p< 0,001$ ) ohne signifikanten Gruppenunterschied ( $p= 0,732$ ). Im Projektverlauf blieb die AVR in der Interventionsgruppe mit einem Wert von  $0,89 \pm 0,06$  unverändert ( $p= 0,774$ ), in der Kontrollgruppe erfolgte ein Anstieg von  $0,88 \pm 0,06$  auf  $0,89 \pm 0,06$  ( $p= 0,003$ ) mit signifikantem Gruppenunterschied ( $p= 0,033$ ). Es zeigte sich im Studienverlauf eine Zunahme der Aktivität in der Interventionsgruppe um  $0,2$  Tage (d) / Woche (w). In der Kontrollgruppe korrelierte die Steigerung der Aktivität ( $0,1$  d/w) positiv mit einer Zunahme des CRAE und der AVR (CRAE:  $r= 0,24$ ,  $p= 0,027$ ; AVR:  $r= 0,22$ ,  $p= 0,043$ ).

---

Von Visite 1 zu Visite 5 zeigte sich ein Anstieg der Sitzzeit von  $25,0 \pm 14,2$  Stunden (h) / Woche (w) auf  $34,2$  h/w in der Interventionsgruppe ( $p < 0,001$ ) und von  $26,6 \pm 17,8$  h/w auf  $36,4$  h/w in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Eine Zunahme der Sitzzeit und ein erhöhter TV-Konsum waren in der Interventionsgruppe schwach positiv mit der Veränderung der Venolendiameter assoziiert ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,005$ ;  $r = 0,20$ ,  $p = 0,028$ ).

In der Querschnittsanalyse am Ende der 8. Klasse zeigte sich unabhängig von Alter und BMI ein negativer Zusammenhang zwischen Blutdruck und CRAE sowie der AVR.

### **Schlussfolgerung**

In dieser Arbeit konnten zum ersten Mal in Europa retinale Gefäßparameter bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9-17 Jahren beschrieben und im Längsschnitt über vier Jahre im Zusammenhang mit kardiometabolischen Risikofaktoren gebracht werden. Nach vier Jahren waren die Arteriolen bei den Teilnehmern der Interventionsgruppe enger als in der Kontrollgruppe. Im Studienverlauf zeigten sich in Kontroll- und Interventionsgruppe engere Venolen. Die AVR stieg in diesem Zeitraum nur in der Kontrollgruppe an. Es konnten keine Auswirkungen der Intervention auf CRAE, CRVE und AVR festgestellt werden. Eine ungünstige Entwicklung retinaler Gefäßparameter stand im Zusammenhang mit kardiometabolischen Risikofaktoren und einem Anstieg der Sitzzeit. Dagegen zeigten sich Hinweise auf eine Verbesserung retinaler Gefäßparameter bei vermehrter Aktivität.

---

*“**A**rbeite, mühe dich, iß mäßig und erhalte dir offenen Leib,  
so wird dich nicht nur keine Krankheit heimsuchen, sondern du wirst  
sogar  
an Kräften zunehmen. ...  
Wer aber nur träge dasitzt und nicht arbeitet, ...  
der wird –  
mag er sich auch noch so sehr an die Regeln der Gesundheit halten  
sein Leben lang Schmerzen haben, und  
seine Kräfte schwinden hin.“*

***Moses ben Maimon (gr . Maimonides; 1135–1204),  
jüdischer Philosoph, Arzt des Sultans, Rechtsgelehrter***

*Aus der Mischne Tora (Schipperges, 1996, S. 76-77)*

---

# 1 Einleitung: Übergewicht im Kindesalter

---

## 1.1 Epidemiologie von Adipositas

Zwischen 1975 und 2016 kam es nahezu zu einer Verdreifachung der weltweiten Prävalenz von Adipositas. Für das Jahr 2016 ermittelte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Zahl von weltweit mehr als 1,9 Milliarden übergewichtiger Erwachsener. Mehr als ein Drittel der über Zwanzigjährigen war übergewichtig und mehr als jeder Zehnte adipös. 2016 waren weltweit über 340 Millionen Kinder und Jugendliche im Alter von fünf bis 19 Jahren übergewichtig oder adipös. Die Mehrheit der Weltbevölkerung lebt in Ländern, in denen nicht Untergewicht, sondern Übergewicht und Adipositas für gesundheitliche Beeinträchtigungen sorgen (WHO, 2014a). Auf Grund der hohen Zahl der Übergewichtigen und Adipösen muss man von global epidemischen Ausmaßen ausgehen. Weltweit zeigt sich, dass die Adipositasprävalenz in bestimmten Ländern besonders hoch ist. Dazu zählen die Pazifischen Inseln. Dagegen leben auf dem asiatischen Kontinent weniger Übergewichtige. Für den Nahen Osten sowie Afrika zeigen sich je nach Nation stark schwankende Prävalenzen (Nguyen & El-Serag, 2010). In Europa und Nordamerika sind die ermittelten Prävalenzen von alarmierender Tragweite. Besonders besorgniserregend stellen sich die Zahlen in den USA dar. Von 1960-1980 war die Adipositasprävalenz von US-Amerikanern vergleichbar. Dagegen verdoppelte sie sich von 15% im Jahr 1980 auf 33% im Jahr 2004 (Ogden et al. 2007). 2009-2010 ermittelte das *National Health Center* der USA eine Zahl von 78,6 Millionen Adipösen. Diese Zahl entsprach 35,7% der US-amerikanischen Bevölkerung. Zudem waren von 2009-2010 17% der amerikanischen Kinder und Jugendlichen im Alter von zwölf bis 19 Jahren adipös (Ogden et al. 2012). Die vom *Center for Prevention and Disease Control* durchgeführte *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) mit 39.094 Teilnehmern ermittelte von 2011-2012, dass 34% der US-Bürger übergewichtig, 35% adipös und 6% extrem adipös waren (Fryar et al. 2014a). In den USA wurde 2011-2012 für Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis 19 Jahren eine Prävalenz von 15% für Übergewicht und 17% für Adipositas ermittelt (Fryar et al. 2014b). Auch in Schwellenländern finden sich hohe Prävalenzen für Adipositas. So war in China im Jahr 2002 annähernd ein Viertel der Bevölkerung übergewichtig oder adipös (Wu et al. 2005).

---

In Europa muss man ebenfalls von epidemischen Ausmaßen ausgehen. Europaweit hatten die Länder Spanien und Italien mit einem Anteil von bis zu 37% die höchsten Adipositasprävalenzen, gefolgt von der Tschechischen Republik, Portugal, Polen, Rumänien und Albanien. In Zentral- und Osteuropa zeigte sich eine höhere Adipositasprävalenz als in Ländern Nord- und Westeuropas. Dies konnte in einem europaweiten Review von *Berghöfer et al.* 2008 gezeigt werden (Berghöfer et al. 2008). Für Jugendliche ermittelte die *Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung* (OECD) im Jahr 2010, dass in Europa ein Junge von sechs und ein Mädchen von zehn übergewichtig oder adipös waren. Im Hinblick auf die Selbstwahrnehmung hingegen hielten sich sogar 40% der Mädchen und 20% der Jungen im europäischen Durchschnitt für zu dick (OECD, 2012).

Adipositas ist mit den assoziierten Folgeerkrankungen sowohl im Kindes- und Jugendalter als auch im Erwachsenenalter gesundheitlich und wirtschaftlich auch in Deutschland von enormer Bedeutung. Die vom *Robert-Koch-Institut* (RKI) im Auftrag des Bundes bis 2011 ermittelten Prävalenzen für Übergewicht und Adipositas im Rahmen der „*Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland*“ (DEGS1) verdeutlichen diesen Sachverhalt. Bei 8.152 Personen zwischen dem 18.- und 79. Lebensjahr wurde ermittelt, dass 67% der Männer und 53% der Frauen übergewichtig waren. Die Adipositasprävalenz lag für Männer bei 23% und für Frauen bei 24%. Es zeigte sich insbesondere ein Anstieg für Adipositas im jungen Erwachsenenalter (Mensink et al. 2013). Deutschland liegt, was die Zahl der Übergewichtigen und Adipösen anbelangt, somit im internationalen Vergleich im Mittelfeld auf weiterhin hohem Niveau. Laut der *Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter* (AGA) sind 10-20% der Schulkinder und Jugendlichen in Deutschland übergewichtig und die Fälle von Adipositas erhöhten sich deutlich (Wabitsch & Kunze, 2015).

Kinderadipositas stellt in der heutigen Zeit weltweit ein Hauptgesundheitsproblem dar (Ebbeling et al. 2002).

## **1.2 Bedeutung von Kinderadipositas auf medizinischer Ebene**

### **1.2.1 Allgemeine Gesundheitsrisiken und Konsequenzen von Adipositas**

Kinderadipositas kann sich auf viele Organe, den Bewegungsapparat, den Stoffwechsel, die Psyche und auf das kardiovaskuläre Risiko negativ auswirken und zu einer erhöhten Mortalität führen. Adipositas kann die Gesundheit und das Wohlbefinden von Kindern negativ beeinflussen und auch längerfristig negative Auswirkungen haben, da das Mehr an Gewicht nicht nur in einem frühen Lebensalter auftreten, sondern bis ins Erwachsenenalter persistieren kann (Guo et al. 2000; Freedman et al. 2005). Man geht davon aus, dass ein Drittel der Kinder mit Übergewicht auch im Erwachsenenalter übergewichtig bleibt, wohingegen bereits über die Hälfte der Jugendlichen das Übergewicht mit ins Erwachsenenalter nimmt (Wang & Lobstein, 2006). Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter können Prädiktoren für Adipositas im Erwachsenenalter sein (Engeland et al. 2004; Janssen et al. 2005). Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass auch die Gesundheitsrisiken persistieren können, wenn Adipositas im Kindesalter nicht therapiert wird. Durch das lange Bestehen von Kinderadipositas kann davon ausgegangen werden, dass sich die gesundheitlichen Risiken im weiteren Lebensverlauf häufen.

### **1.2.2 Metabolisches Syndrom**

Adipositas war in der *Framingham Heart*-Studie bei 5.209 erwachsenen Teilnehmern mit der Entwicklung einer Diabeteserkrankung, einer arteriellen Hypertonie und einer Hypercholesterinämie (erhöhter Blutcholesterinspiegel) assoziiert (Wilson et al. 2002). Die Prävalenz des Metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen ist zunehmend und es zeigte sich, dass diese mit der Schwere der Adipositas ansteigen kann. Man geht davon aus, dass die Hälfte der schwer adipösen Jugendlichen ein Metabolisches Syndrom aufweist (Weiss et al. 2004). Der Symptomenkomplex des Metabolischen Syndroms besteht aus einer viszeralen Adipositas (auch als intra-abdominelle Adipositas bezeichnet), Dyslipidämie (Fettstoffwechselstörung), Insulinresistenz oder einem Typ 2 Diabetes mellitus und einer arteriellen Hypertonie. Oftmals findet ein Clustering statt, d.h. bei einem Erkrankten treten gehäuft mehrere Symptome gemeinsam auf (Zimmet et al 2007).

---

Die *International Diabetes Federation* (IDF) erließ eine altersspezifische Definition, der zur Folge ein Metabolisches Syndrom vorliegt, wenn bei Kindern im Alter von zehn bis fünfzehn Jahren: der Taillenumfang  $\geq$  der 90. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile liegt UND mindestens zwei weitere Faktoren vorliegend sind:

- die Triglyzeridwerte  $\geq 1,7$  mmol/L ( $\geq 150$  mg/dL) im Blut betragen,
- der HDL-Cholesterinwert  $< 1,03$  mmol/L ( $< 40$  mg/dL) ist,
- der Blutdruck erhöht ist: systolisch  $\geq 130$  mmHg oder diastolisch  $\geq 85$  mmHg,
- der Glucosewert  $\geq 5,6$  mmol/L ( $\geq 100$  mg/dL) ist bzw. ein Diabetes mellitus Typ 2 bekannt ist (Zimmet et al. 2007).

Von den Komponenten des Metabolischen Syndroms kann eine endotheliale Dysfunktion ausgelöst werden. Diese spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Atherosklerose (Ross, 1999). Darüber hinaus können Adipozyten (Fettgewebszellen) über die Sekretion von Zytokinen geringgradige chronische Inflammationsvorgänge bedingen, die in der Entwicklung der Atherosklerose eine wichtige Rolle spielen können (Yudkin et al. 1999). Adipositas ist mit höheren Entzündungsparametern im Blut, wie etwa dem C-reaktiven Protein (CRP), assoziiert (Thomas et al. 2008). Veränderungen durch Atherosklerose können bei Adipösen häufiger beobachtet werden als bei Normalgewichtigen – auch unabhängig von klassischen kardio- und zerebrovaskulärer Risikofaktoren. Dazu zählen zerebrovaskuläre Ereignisse wie ein Apoplex (Schlaganfall) oder kardiovaskuläre Ereignisse wie ein Akutes Koronarsyndrom (Wilson et al. 2008). Kinderadipositas ist mit einer Zunahme der koronaren Herzerkrankung (KHK) assoziiert. Das Risiko für einen 13-jährigen Jungen, der elf Kilogramm mehr wiegt als der Durchschnitt in seinem Alter, ein Ereignis wegen einer KHK – wie z.B. ein Akutes Koronarsyndrom – vor dem 60. Lebensjahr zu entwickeln, steigt beispielsweise um ein Drittel an (Baker et al. 2007). Zudem kann das Risiko, an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, bei Menschen mit einem Metabolischen Syndrom auf das Fünffache ansteigen (Stern et al. 2004). Außerdem kann sich Adipositas auf die Blutgerinnung im Sinne einer pathologisch erhöhten Gerinnbarkeit des Bluts auswirken (De Pergola & Pannacciulli, 2002).

### 1.2.3 Somatische Folgen

Kinderadipositas kann mit zahlreichen Komorbiditäten assoziiert sein. Die Nierenfunktion kann sich verschlechtern, was mit einer zunehmenden Proteinurie (Protein- bzw. Eiweißausscheidung im Urin) und abnehmender glomerulären Filtrationsrate einhergehen kann. In der Folge kann eine Niereninsuffizienz auftreten (Garland, 2014). Übergewichtige Kindern können eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung entwickeln (Sagi et al. 2007). Im weiteren Verlauf kann diese bis zur Leberzirrhose fortschreiten. Weiter kann bei Übergewichtigen vermehrt eine Cholezystolithiasis (Vorhandensein von Gallenblasensteinen) auftreten (Maclure et al. 1989). Adipöse können zudem einen gastroösophagealen Reflux haben (Sise & Friedenber, 2008). Dieser kann zu Erosionen (nur Magenschleimhaut betroffen) und Ulzerationen (auch tiefere Gewebeschichten des Magens betroffen) führen; auf lange Sicht kann sich ein Barrett-Ösophagus (pathologische Umwandlung von Speiseröhrenzellen mit erhöhtem Risiko für Karzinome) bilden (Corley et al. 2007).

Im respiratorischen System kann ein Adipositas-Hypoventilationssyndrom auftreten. Dazu müssen eine Adipositas, tagsüber erhöhte Werte von Kohlenstoffdioxid im Blut und eine Schlafstörung vorliegen (Schulz, 2013). Zudem kann sich auch ein Schlaf-Apnoe-Syndrom (Atemstillstände während des Schlafs) zeigen. Dieses gilt als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor und kann nächtliche Hypoventilationen (eingeschränkte Lungenbelüftung) bedingen (Young et al. 2002). Die Folge können vermehrte Tagesmüdigkeit und verminderte Konzentrationsfähigkeit sein. Weiter kann ein vermehrtes Schnarchen (Rhonchopathie) auftreten (Schulz, 2013).

Zudem können multiple orthopädische Probleme auftreten. Dazu zählen Fußdeformitäten mit einhergehenden Fußschmerzen. Es können auch Schulter-, Hüft- und insbesondere Knieschmerzen auftreten (Wirth, 2013). Hüftschmerzen können zum Beispiel durch eine Ablösung des Epiphysenkopfes des Oberschenkelknochens (Epiphysiolysis capitis femoris) (Murray & Wilson, 2008) oder durch Beinachsenfehlstellungen (Denzer et al. 2007) entstehen. Es wurde beobachtet, dass Adipositas mit dem gehäuftem Auftreten von Kniearthrosen und Arthrosen der Handknochen (Grotle et al. 2008) sowie mit Wirbelsäulenfehlstellungen (Wirth, 2013) und Rückenschmerzen (Shiri et al. 2010) assoziiert ist.

Außerdem kann Adipositas mit einem verfrühten Eintreten von Zeichen der Pubertät einhergehen. Dazu zählen die Thelarche (Beginn der Brustdrüsenentwicklung), Menarche (Eintreten der ersten Menstruationsblutung) und Pubarche (Beginn der Schamhaarentwicklung) (Rosenfield et al. 2009). Weiterhin kann es zu einer verfrüht eintretenden Skelettreife kommen (Denzer et al. 2007).



---

Adipöse Kinder können erniedrigte Vitamin-D-Spiegel (Alemzadeh et al. 2008) sowie eine vermehrte Neigung zu einem Eisenmangel haben (Nead et al. 2004).

Neurologisch kann bei Adipösen ein Pseudotumor cerebri auftreten. Es handelt sich um eine Erkrankung, die mit einer intrakraniellen Druckerhöhung einhergehen und bis zur Erblindung führen kann (Stevenson, 2008).

#### **1.2.4 Psychosoziale Folgen**

Psychosoziale Aspekte können bei übergewichtigen und adipösen Kindern eine wichtige Rolle spielen. Die Kinder können ein negatives Selbstbild haben, was zur Depression und insgesamt zu einer erniedrigten Lebensqualität führen kann (Stunkard & Burt, 2006). Es kann zu einer sozialen Stigmatisierung kommen, da sich eine Dissonanz zum öffentlich suggerierten Schlankheitsideal zeigt. Übergewichtige Kinder können durch das beschleunigte Längenwachstum größere Körperlängen als in den Altersgruppen üblich aufweisen (Stovitz et al. 2011), weshalb sie älter und größer geschätzt werden können. Die daraus resultierenden höheren Erwartungen können negative Auswirkungen auf ihre Sozialisation haben. Nicht selten werden übergewichtige Kinder aus dem Klassenkollektiv ausgegrenzt und allgemein gesellschaftlich diskriminiert, was soweit gehen kann, dass sich die Betroffenen in einer sozialen Isolation befinden. Essstörungen und depressive Symptome können die Folge sein (Dietz, 1998).

Darum ist in der Adipositas therapie immer eine begleitende psychologische Diagnostik und gegebenenfalls eine damit einhergehende Therapie sinnvoll.

### 1.2.5 Erhöhte Mortalität

Adipositas ist ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (WHO, 2014a). Bei Übergewichtigen bzw. Adipösen können mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren als bei Normalgewichtigen vorhanden sein (Burke et al. 2005). Übergewichtige Kinder entwickeln im Vergleich zu gleichaltrigen Normalgewichtigen wahrscheinlicher ein kardiovaskuläres Risikoprofil (Garnett et al. 2007). *Wilson et. al.* konnten bei 4.780 jungen Erwachsenen in einer Longitudinalstudie zeigen, dass Adipositas auch unabhängig von den klassischen kardialen Risikofaktoren prädiktiv für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erstereignisse, dazu zählen Herzinfarkte und Schlaganfälle, herangezogen werden kann (Wilson et al. 2008). Diese sind in vielen Ländern die häufigste Todesursache (WHO, 2014b).

Die Todesrate lag auf Grund aller in der Definition enthaltenen Symptome des Metabolischen Syndroms für schwer Adipöse zweifach über der von moderat Adipösen (Calle et al. 1999). Menschen mit Metabolischem Syndrom können ein doppelt so hohes Risiko haben, an kardiovaskulären Komplikationen zu versterben als solche ohne Metabolisches Syndrom (Isomaa et al. 2001, Eckel et al. 2005).

Insgesamt ist festzuhalten, dass Übergewicht mit einem erhöhten Risiko für einen vorzeitigen Tod einhergehen kann, was *Adams et al.* in einer prospektiven Kohortenstudie mit über 500.000 US-Bürgern über einen Zeitraum von zehn Jahren aufzeigen konnten. Selbst ohne Nikotinkonsum war im Vergleich zu Normalgewichtigen eine Erhöhung der Mortalitätsrate von 20% auf 40% für Übergewicht und ein zwei- bis dreifacher Anstieg für Adipositas feststellbar (Adams et al. 2006). In den USA führt man jeden zehnten Tod auf Übergewicht und Adipositas zurück (Danaei et al. 2009).

Die mittlere Lebensdauer war bei Adipösen gegenüber Normalgewichtigen im Durchschnitt um zwei bis vier Jahre verkürzt. Die niedrigste Mortalität zeigte sich bei einem BMI von 22,5–25 kg/m<sup>2</sup> für beide Geschlechter in allen Altersstufen (Prospective Studies Collaboration, 2009).

Zusammenfassend stellt Kinderadipositas ein erhöhtes Risiko für fortbestehende Adipositas, für gesundheitliche Einschränkungen im Kindes- und Erwachsenenalter und für einen vorzeitigen Tod dar. Kinder mit einem hohen BMI werden weniger wahrscheinlich das 55. Lebensjahr erreichen (Franks et al. 2010). Die Ursachen für eine erhöhte Mortalität können bis in die Kindheit reichen (Dietz, 1998). Selbst wenn die Gewichtsproblematik im Kindesalter sistiert, kann im Erwachsenenalter ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil fortbestehen (Sinaiko et al. 1999).

---

### 1.3 Ätiologie von Kinderadipositas

Adipositas im Kindesalter ist bedingt durch eine komplexe Interaktion zwischen Umwelt, Genetik und Lebensgewohnheiten. Allgemein entsteht Übergewicht primär durch eine unausgeglichene Bilanz zwischen Energieaufnahme und Energieabgabe. Generell war es ein sinnvoller Vorsorgemechanismus des Menschen bei Nahrungsüberangebot Energiereserven aufzubauen, jedoch mangelt es im 21. Jahrhundert zumeist an Zeiten mit niedriger Energieaufnahme. Die Zufuhr von fett- und kalorienreicher Nahrung hat sich erhöht. Dagegen hat sich die körperliche Aktivität verringert. Allgemeine Inaktivität bzw. geringe körperliche Aktivität kann zu einer niedrigeren Fettoxidation im Muskel führen und diese ist wiederum ein Risikofaktor für eine Gewichtszunahme (Maffei, 2000). Mangelnde körperliche Aktivität, eine Steigerung sitzender Aktivitäten sowie ein Nahrungsmittelüberangebot kommen als Hauptfaktoren für die gestiegene Prävalenz von Adipositas in Betracht (Haug et al. 2009). Zu dieser Schlussfolgerung gelangte man auch in der „*Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland*“ (KiGGS) mit Teilnahme von 13.450 Kindern und Jugendlichen im Alter von drei bis 17 Jahren (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007). Zudem war ein niedriger sozio-ökonomischer Status mit Kinderadipositas assoziiert (Kleiser et al. 2009). Der Preis der Nahrung und deren Verfügbarkeit sowie die öffentliche Wirkung der Medien können den Nahrungsmittelkonsum in erheblicher Weise beeinflussen. Eine „adipös“ geprägte Umwelt kann als Risikofaktor für Adipositas bewertet werden. Am Beispiel der sozialen Netzwerke zeigte sich, dass allein, wenn ein Freund adipös wird, das Risiko um 57% steigt, selbst an einer Adipositas zu erkranken (Christakis & Fowler, 2007). Neben der allgemein veränderten Lebensweise sind ätiologisch aber auch bereits die früheren Lebensabschnitte bedeutsam. In der *KiGGS* (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007) – wie auch in anderen Studien, z.B. der britischen Kohortenstudie von *Reilly et al.* mit über 8.000 Teilnehmern, spiegelte sich ebenfalls wider, dass schon intrauterine und perinatale Einflüsse eine Rolle zu spielen scheinen (Reilly et al. 2005). So zeigte sich, dass mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, eine hohe Gewichtszunahme bei sonst normalgewichtigen Müttern, ein hohes Geburtsgewicht, aber auch ein niedriges Geburtsgewicht mit schnellem postnatalem Aufholwachstum mit Adipositas assoziiert waren (Ong, 2006). Als weiterer Risikofaktor für Adipositas wird ein mütterlicher Gestationsdiabetes gesehen (Pettitt et al. 1993). Zudem scheint interessanterweise auch das Schlafverhalten wichtig zu sein (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007). Ein drei Jahre altes Kind, das unter 10,5 Stunden täglich schläft, weist im Alter von sieben Jahren wahrscheinlicher Übergewicht auf als ein Kind, das über 10,5 Stunden am Tag schläft (Reilly et al. 2005). Zudem können auch psychische Faktoren in der Adipositasentwicklung eine Rolle spielen (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007).

Eine genetische Determination für Adipositas weisen Zwillings- bzw. Adoptions- und Familienstudien nach (Stunkard et al. 1986; Sørensen et al. 1992). Man geht davon aus, dass die Varianz des Körpergewichts etwa zur Hälfte durch erbliche Faktoren bestimmt wird (Blüher et al. 2013). Elterliches Übergewicht gilt als Risikofaktor für Adipositas im Kindesalter (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007). Kinder mit adipösen Eltern haben ein zehnfach erhöhtes Risiko, bis zum achten Lebensjahr adipös zu sein (Reilly et al. 2005). Die Gene scheinen nicht direkt allein zur Adipositas zu führen, vielmehr scheint es nach jetzigem Forschungsstand einen genetischen Einfluss zu geben, der die Wahrscheinlichkeit erhöht, unter gewissen Umweltvoraussetzungen eine positive Energiebilanz zu entwickeln, die Adipositas bedingt. Lediglich sieben Prozent der Fälle von Adipositas im Kindesalter sind auf monogenetische Formen zurückzuführen (Farooqi & O'Rahilly, 2006). Betroffen scheint insbesondere die Leptin-Melanocortin-Achse zu sein, die bei den Betroffenen über eine Hyperphagie (ungewöhnlich gesteigerte Nahrungsaufnahme) zur Adipositas führen kann (Blakemore & Froguel, 2008). Dem FTO-Gen (*fat mass and obesity-associated gene*) scheint dabei eine besondere Rolle zuzukommen. Aktuell sind vor allem die Einzelnukleotid-Polymorphismen (Variationen von einzelnen Basenpaaren in einem DNA-Strang) in dem FTO-Gen, das über Leptin (Hormon, das Auftreten von Hungergefühlen hemmen kann) den Appetit zu regulieren scheint, Gegenstand der Forschungen (Frayling et al. 2007). Eine isolierte Adipositas tritt dabei lediglich bei einer Mutation des Gens auf, welches für Leptin, den Leptinrezeptor oder für Proopiomelanocortin codiert, gefunden wurde (Wabitsch & Kunze, 2015). In der Diagnostik ist zu berücksichtigen, dass Adipositas auch Folge einer Grunderkrankung sein kann. Dazu zählen chronische Erkrankungen, die von Immobilität begleitet werden. Zudem kann ein Kleinwuchs mit einer Adipositaserkrankung auftreten. Als Grunderkrankungen sind auch Pathologien im Bereich des Zentralnervensystems denkbar. Entzündungen wie Meningitiden, Tumoren wie das Kraniopharyngeom, Traumata oder Bestrahlung können Ausgangspunkt für die Adipositasentwicklung darstellen. Außerdem sollte auch eine ursächliche Medikamenteneinnahme bedacht werden. Insgesamt sind mittlerweile auch rund 50 syndromale Erkrankungen bekannt, die mit Adipositas einhergehen können (Wabitsch & Kunze, 2015). Ein polyzystisches Ovarialsyndrom kann ebenfalls ursächlich sein (Ehrmann, 2005). Jedoch sind syndromale und endokrinologische (hormonelle) Hintergründe ursächlich als selten einzustufen (Reinehr et al. 2007). Die aktuelle Prävalenz der Kinderadipositas von epidemischen Ausmaßen ist durch die zuletzt beschriebenen Zusammenhänge nicht erklärbar. Umweltfaktoren scheinen in der Ätiologie der Kinderadipositas umso bedeutsamer zu sein (Nguyen & El-Serag, 2010).

---

## **2 Aktueller Forschungsstand**

---

### **2.1 Grundlagen zum Verständnis der Regulation retinaler Gefäße**

Zum besseren inhaltlichen Verständnis der vorliegenden Arbeit wird im Folgenden auf die für die retinale Mikrozirkulation relevanten physiologischen Mechanismen eingegangen. Dabei gilt es zu beachten, dass die Retina (Netzhaut) nicht nur durch das vegetative Nervensystem innerviert wird, sondern autoregulatorische Mechanismen vorhanden sind (Laties, 1967), um die entsprechend nötige Perfusion (Durchblutung) der Retina zu gewährleisten.

#### **2.1.1 Bayliss-Effekt**

Die myogene (durch Muskeln bedingte) Autoregulation wird auch als Bayliss-Effekt bezeichnet. Dieser hält die Perfusion von Organen bei wechselnden Blutdruckwerten im Bereich von 120-200 mmHg konstant. Ein Anstieg des Blutdrucks führt zur Wanddehnung retinaler Gefäße. Durch Zunahme der Wandspannung kommt es zur Öffnung mechanosensitiver Kanäle für Kationen. Es erfolgt ein Einstrom von Kalziumionen in glatte Gefäßmuskelzellen mit anschließender Kontraktion (Anspannung) derselbigen. Physikalisch folgt auf Grund des Gesetzes nach Hagen-Poiseuille mit Verminderung des Gefäßradius ein Anstieg des Gefäßwiderstands. Bei sinkendem Blutdruck hingegen kommt es über eine Vasodilatation (Gefäß-erweiterung) zur Minderung des Gefäßtonus (Gefäßspannung) und zur besseren Perfusion (Bayliss, 1902).

### 2.1.2 Flussinduzierte Autoregulation

Die retinale Perfusion besteht aus einem diffizilen Zusammenspiel zwischen gefäßerweiternd (vasodilatativ) bzw. gefäßverengend (vaskonstriktiv) wirkender Faktoren zwischen Gefäßendothel und retinalen Perizyten (Zellen der Außenwand von kleinen Blutgefäßen). Vom Endothel (innerste Wandschicht eines Gefäßes) wird Stickstoffmonoxid (NO) gebildet. Dieses spielt eine bedeutende Rolle in der Vasodilatation. Bei einem Blutflussanstieg, auch bei Hypoxie (Sauerstoffmangelversorgung) und Hyperkapnie (erhöhter Kohlenstoffdioxidgehalt im Blut), bewirkt das gebildete Stickstoffmonoxid eine Weitstellung der Gefäße (Donati et al. 1994). Somit ist Stickstoffmonoxid sowohl basal als auch stimuliert vom Blutfluss an der Kontrolle des retinalen Gefäßtonus beteiligt (Vallance et al. 1989). Gleiches bewirken die Stoffe Prostazyklin, Prostaglandin E2 und der *Endothelium-derived hyperpolarizing factor* (EDHF). Wichtig für die Gefäßregulation scheint auch eine sogenannte *shear stress* (Scherspannung) zu sein, die über eine Ausschüttung von EDHF relaxierend auf die Gefäße wirken kann (Haefliger et al. 1994). Dieser Prozess kann somit auch unabhängig von Stickstoffmonoxid ablaufen (Canty et al. 1994).

Als Gegenspieler sind Endothelin-1, Superoxide ( $O_2^-$ ) und Thromboxan A2 sowie Prostaglandin H2 anzusehen. Für Endothelin-1 konnten *Walshe et al.* in vitro aufzeigen, dass der pulsatile Fluss der Hauptstimulator für die endothel-unabhängige Bildung war (Walshe et al. 2005).

### 2.1.3 Metabolische Autoregulation

Die Blutgase Sauerstoff ( $O_2$ ) und Kohlenstoffdioxid ( $CO_2$ ) sowie der pH-Wert sind für die Autoregulation der retinalen Gefäße wichtig. Bei Hypoxie mit sinkendem Sauerstoffpartialdruck kann es konsekutiv zu einer Vasodilatation, bei einem Anstieg zu einer Vaskokonstriktion kommen (Papst et al. 1982). Zudem kann eine Hyperkapnie eine Gefäßdilataion bewirken (Sponsel et al. 1992). Ein Absinken des pH-Wertes kann vasodilatativ wirken und zur Erschlaffung der Perizyten führen. Diese Zellen an der Außenwand der Kapillaren sind kontraktionsfähig (Chen & Anderson, 1997).

Die Retina kann somit über verschiedene Mechanismen konstant mit Sauerstoff versorgt werden.

---

#### 2.1.4 Neurovaskuläre Steuerung

Unter neurovaskulärer Steuerung versteht man den Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität, Blutfluss und dem Stoffwechsel. Bei unterschiedlichen Aktivitäten in einer bestimmten Hirnregion steigt oder sinkt hierbei der regionale Blutfluss. Stimulation durch Licht und Gliazellen (Nervengewebszellen) können sowohl eine Dilatation als auch eine Konstriktion von Arteriolen der Retina bewirken.

Visuelle Stimulation stellt dabei einen bedeutsamen Modifikator für den Blutfluss dar (Riva et al. 2005). Auf biochemischer Ebene wird eine Licht- und Glia-induzierte Dilatation durch ein Enzym im Arachnoidonsäurederivatstoffwechsel, der Epoxyeicosatriensäure (EET), gehemmt. Dagegen wird die Vasokonstriktion durch ein Enzym ( $\omega$ -Hydroxylase) gehemmt, das 20-Hydroxyeicosatetraensäure (20-HETE) bildet. Man nimmt an, dass retinale Gliazellen an der Blutflussregulation teilnehmen (Metea & Newman, 2006).

Zudem spielen Connexine als *gap-junction-Proteine* (Proteine, welche durch die Zellmembran hindurchreichen; „Transmembranproteine“) insofern bei der neurovaskulären Steuerung eine Rolle, als dass sie die Verbindung zwischen der Retina und den Perizyten herstellen (Little et al. 1995).

Durch die dünne Basalmembran zwischen Endothelzellen und Perizyten kann die Interaktion zusätzlich erleichtert sein (Frank et al. 1990).

Interessanterweise finden sich auch adrenerge (auf Adrenalin reagierende) beta-2 Rezeptoren im Auge, was man sich in der Glaukomtherapie zu Nutzen macht (Denis & Elena, 1989).

Retinale Blutgefäße verfügen auch über cholinerge Rezeptoren (Ferrari-Dileo et al. 1989). Man vermutet hierbei einen bisher eher wenig erforschten Mechanismus, bei dem der Transmitter Acetylcholin als Signal gelten könnte, die Kontraktilität der Perizyten zu steuern und folglich auch die Durchblutung der Kapillaren (Wu et al. 2003).

Nach der Schilderung dieser komplexen physiologischen Abläufe folgt nun die Beschreibung der klinischen Zusammenhänge.

## 2.2 Retinale Mikrozirkulation und kardiovaskuläres Risiko

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die primäre Ursache für Krankenhausaufenthalte, Morbidität und Mortalität weltweit (WHO, 2014b). Das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren zu einem frühen Lebenszeitpunkt kann die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen zu einem späteren Lebenszeitpunkt beeinflussen (Barker et al. 1989b, 2009; Napoli et al. 1999; Harding, 2001; Eriksson et al. 2003). Veränderungen retinaler Gefäßkaliber können als Antwort auf verschiedene Faktoren gesehen werden (Sun et al. 2009). Zu diesen Faktoren können beispielsweise ein zunehmendes Alter (Leung et al. 2003b; Wong et al. 2003a; Klein et al. 2006), Inflammationsprozesse (Klein et al. 2000; Wong et al. 2006), eine endotheliale Dysfunktion (Haeflinger et al. 1994; Klein et al. 2000; Delles et al. 2004; Tsai et al. 2005; Wong et al. 2006) und ein chronischer Bluthochdruck (Sharrett et al. 1999; Wong et al. 2002c; Leung et al. 2004b) zählen. Mit zunehmenden Veränderungen der retinalen Gefäße wurde ein Zusammenhang mit einer gesteigerten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität beobachtet (Wong et al. 2001a, 2002a, 2003b; Ikram et al. 2005, 2006a; Wang et al. 2006, 2007). Mikrovaskuläre Veränderungen können nicht auf retinale Gefäße begrenzt sein. Die retinale Mikrozirkulation weist Homologien zu anderen Körperregionen auf. Sie ähnelt morphologisch, embryologisch und physiologisch der zerebralen Mikrozirkulation (Patton et al. 2005; Liew et al. 2008). Zudem gibt es starke Hinweise, dass retinale Gefäßveränderungen Parallelen zu Pathologien der koronaren Makro- und Mikrozirkulation aufweisen können (Michelson et al. 1979; Tedeschi-Reiner et al. 2005, Wang et al. 2008).

Bei Erwachsenen sind mehrere große Studien zur retinalen Mikrozirkulation und deren Beeinflussung durchgeführt worden. Erwähnenswert sind die *Blue Mountains Eye*-Studie mit 3.654 australischen Teilnehmern ab dem 49. Lebensjahr (Wang et al. 2003) und die *Beaver Dam Eye*-Studie, welche in Wisconsin 4.926 Probanden im Alter von 43-86 Jahren einschließen konnte (Klein et al. 2004); zudem die *Rotterdam*-Studie mit Teilnahme von 5.674 Probanden ab dem 55. Lebensjahr (Ikram et al. 2004) und die *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA*-Studie) mit 5.979 Probanden im Alter von 45-84 Jahren (Wong et al. 2006). In der *The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC*-Studie) mit 11.256 Studienteilnehmern im Alter von 49-73 Jahren wurde erstmalig eine Systematik zur semiautomatischen Vermessung der Gefäßkaliber von Fundusbildern entwickelt (Wong et al. 2004a). In den *Tabellen 1-3* werden Erkenntnisse zur Beeinflussung des arteriellen retinalen Zentraläquivalents (CRAE), des venösen retinalen Zentraläquivalents sowie der arterio-venösen Ratio (AVR), die in der Arbeit Berücksichtigung fanden, zusammenfassend dargestellt.

Legende zu den *Tabellen 1-3*: ↑ = große / steigende Werte; ↓ = kleine / fallende Werte



Tab. 1: Übersicht über Erkenntnisse zur Beeinflussung des CRAE

Faktor	CRAE	Zusammenhang
<b>Blutdruck</b>	↓	<b>Blutdruck ↑</b> (Sharrett et al. 1999), (Klein et al. 2000, 2006), (Wong et al. 2001b, 2002c, 2006), (Leung et al. 2003b, 2004b), (Wang et al. 2003), (Ikram et al. 2004), (Wong & Mitchell, 2004, 2007), (Kaushik et al. 2007), (Mitchell et al. 2007), (Tapp et al. 2007, 2013), (Sun et al. 2008), (Gopinath et al. 2010a, 2013), (Li et al. 2011b), (Daien et al. 2013), (Murgan et al. 2013), (Zheng et al. 2013), (Yau et al. 2014), (Zhu et al. 2014), (Gishti, 2015); <b>erhöhtes Risiko, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln</b> (Smith et al. 2004), (Wong et al. 2004e), (Ikram et al. 2006b), (Liew et al. 2006b), (Gishti, 2015); <b>vorangegangener hoher Blutdruck</b> (Sharrett et al. 1999), (Wong et al. 2002c), (Leung et al. 2004b), (Smith et al. 2004); <b>mütterliche arterielle Hypertonie</b> (Gopinath et al. 2011a); <b>arterielle Hypertonie im Kindesalter</b> (Gopinath et al. 2010a), (Li et al. 2011b)
<b>Hinweise auf Atherosklerose</b>	↓	<b>Karotisplaques</b> (Klein et al. 2000), (Li et al. 2014); <b>Intima-Media-Dicke der Arteria Karotis ↑</b> (Ikram et al. 2004)
<b>Metabolisches Syndrom</b>	↓	(Wong et al. 2004a), (Yau et al. 2014)
<b>Anthropometrische Parameter</b>	↓	<b>Body-Mass-Index ↑</b> (Wong et al. 2006), (Taylor et al. 2007), (Gopinath et al. 2011b, 2013), (Zheng et al. 2013), (Kurniawan et al. 2014), (Xiao et al. 2015), (Gishti, 2015); <b>Bauchumfang ↑</b> (Wong et al. 2004a), (Taylor et al. 2007), (Gopinath et al. 2013), (Yau et al. 2014); <b>Adipositas</b> (Ikram et al. 2004), (Wong et al. 2004a, 2006), (Gopinath et al. 2011b), (Hanssen et al. 2011), (Gishti, 2015); <b>Körperfett-Indizes</b> (Gishti, 2015); (Xiao et al. 2015); <b>Trizepshautfaltendicke ↑</b> (Xiao et al. 2015)
<b>Fettstoffwechsel</b>	↑	<b>High-density-Lipoprotein (HDL-Cholesterin) ↓</b> (Ikram et al. 2004) (Leung et al. 2005), (Yau et al. 2014)
	↓	<b>Triglyzeride ↓</b> (Klein et al. 2000), (Wong et al. 2004a), (Yau et al. 2014), (Zhu et al. 2014); <b>Serumcholesterin ↓</b> (Klein et al. 2000);
<b>Zuckerstoffwechsel</b>	↑	<b>Diabetes</b> (Skovborg et al. 1969), (Wong et al. 2006), (Nguyen et al. 2008); <b>an Glucose gebundenes Hämoglobin (HbA1c)</b> (Zhu et al. 2014)
	↓	<b>Glucose ↓</b> (Wong et al. 2004a); <b>Diabetes Risiko ↑</b> (Wong et al. 2002b), (Bressler et al. 2003); <b>Insulinresistenz ↑</b> (Yau et al. 2014)
<b>Nierenfunktion</b>	↓	<b>Abnehmend</b> (Daien et al. 2013)
<b>Ernährung</b>	↑	<b>Joghurtaufnahme ↑</b> (Gopinath et al. 2014); <b>Fischkonsum ↑</b> (Kaushik et al. 2008)
	↓	<b>Konsum von Softdrinks ≥ 1x/täglich; bei Mädchen Nahrungsmittel mit Kohlenhydraten und hohem glykämischen Index</b> (Gopinath et al. 2012)

Faktor	CRAE	Zusammenhang
Aktivität / Inaktivität	↑	<b>Ausdauertraining bei adipösen Teilnehmern</b> (Hanssen et al. 2011); <b>Aktivität im Freien</b> ↑ (Gopinath et al. 2011c); <b>körperliche Aktivität</b> ↑ (Gopinath et al. 2011c)
	↓	<b>Frauen mit &gt; 2 Stunden TV-Konsum täglich</b> (Anuradha et al. 2011c); <b>TV-Konsum</b> ↑ (Gopinath et al. 2011c)
Entzündung	↓	<b>C-reaktives Protein (CRP)</b> ↑ (Jong et al. 2007); <b>Hoch-sensitives C-reaktives Protein (hsCRP)</b> ↑ (Zhu et al. 2014); <b>Fibrinogen</b> ↑ (Klein et al. 2000), (Jong et al. 2007); <b>Leukozyten</b> ↑ (Klein et al. 2000), (Ikram et al. 2004); <b>Serumamyloid A</b> ↑ (Klein et al. 2006)
Ethnie	↑	<b>Schwarze und Hispanics</b> (Wong et al. 2006), (Cheung et al. 2007a), (Mitchell et al. 2007) (Rochchina et al. 2008), (Anuradha et al. 2011b), (Lammertyn et al. 2015)
	↓	<b>Chinesen gegenüber Indern und Malaysiern</b> (Cheung et al. 2007a)
Erkrankungen	↓	<b>Schlaganfallinzidenz</b> ↑ (Wong et al. 2001a, 2001b), (Wang et al. 2007); <b>Risiko Mortalität Schlaganfall</b> ↑ 43-69 Jahre (Wang et al. 2007); <b>Koronare Herzerkrankung (KHK)</b> ↑ bei Frauen (Wong et al. 2002a); <b>Kardiovaskuläre Mortalität</b> ↑: 43-74 Jahre (Wong et al. 2003b); 43-69 Jahre (Wang et al. 2007); bei Frauen 49-75 Jahre (Wang et al. 2006a); <b>Gicht</b> (Klein et al. 2006)
Psyche	↑	<b>Depression; Ängstlichkeit</b> (Meier et al. 2014)
	↓	<b>psychosoziale Faktoren: Ängstlichkeit</b> ↑ <b>wütend sein (<i>trait anger</i>)</b> ↑ (Jensen et al. 2009)
Alter	↓	<b>Alter</b> ↑ (Wong et al. 2001b, 2003a, 2003c, 2006), (Leung et al. 2003b), (Klein et al. 2006), (Kaushik et al. 2007), (Daien et al. 2013), (Zhu et al. 2014)
Alkoholkonsum	↓	(Wong et al. 2006)
Nikotinkonsum	↑	(Daien et al. 2013), (Zhu et al. 2014)
	↓	(Klein et al. 2000), (Wong et al. 2006)
Hormone	↓	<b>Hormonersatztherapie</b> (Leung et al. 2004a), (Kaushik et al. 2006); <b>Östrogentherapie</b> (Wong et al. 2005a)

Tab. 2: Übersicht über Erkenntnisse zur Beeinflussung des CRVE

Faktor	CRVE	Zusammenhang
Blutdruck	↑	<b>Blutdruck</b> ↑ (Liew et al. 2006b), (Gopinath et al. 2010a), (Li et al. 2011b), (Zhu et al. 2014); <b>mittlerer arterieller Druck (MAD)</b> ↑ (Kaushik et al. 2007), (Zhu et al. 2014); <b>systolischer Blutdruck</b> ↓, <b>mittlerer arterieller Druck (MAD)</b> ↓ (Gishti, 2015)
	↓	<b>Blutdruck</b> ↑ (Ikram et al. 2004, 2006b), (Leung et al. 2003b); <b>diastolischer Blutdruck</b> (Ikram et al. 2006b)
Hinweise auf Atherosklerose	↑	<b>Knöchel-Arm-Index (ABI)</b> ↑ <b>Aortenkalzifikation</b> ↑ <b>Karotisplaques</b> ↑ <b>Intima-Media-Dicke der Arteria Karotis</b> ↑ (Ikram et al. 2004)
Metabolisches Syndrom	↑	(Wong et al. 2004a), (Yau et al. 2014)
Anthropometrische Parameter	↑	<b>Body-Mass-Index</b> ↑ (Ikram et al. 2004), (Wang et al. 2006b), (Wong et al. 2006), (Cheung et al. 2007b), (Tapp et al. 2007, 2013), (Taylor et al. 2007), (Sun et al. 2008), (Gopinath et al. 2011b, 2013), (Li et al. 2011a), (Daien et al. 2013), (Zheng et al. 2013), (Kurniawan et al. 2014), (Zhu et al. 2014), (Xiao et al. 2015); <b>Adipositas</b> (Gopinath et al. 2011b); <b>Entwicklung Adipositas</b> (Wang et al. 2006b); <b>Bauchumfang</b> ↑ (Ikram et al. 2004), (Wong et al. 2004a, 2006), (Gopinath et al. 2013), (Yau et al. 2014); <b>Fettmasse</b> ↑ (Tapp et al. 2013), (Xiao et al. 2015); <b>Gewicht</b> ↑ (Cheung et al. 2007b), (Taylor et al. 2007); <b>Trizephshautfaltendicke</b> ↑ (Li et al. 2011a), (Xiao et al. 2015);
Fett-Stoffwechsel	↑	<b>Gesamtcholesterin</b> ↑ (Ikram et al. 2004); <b>High-density-Lipoprotein (HDL-Cholesterin)</b> ↓ (Ikram et al. 2004), (Wong et al. 2004a, 2006), (Leung et al. 2005), (Sun et al. 2008), (Daien et al. 2013); <b>Low-density-Lipoprotein (LDL-Cholesterin)</b> ↑ (Wong et al. 2006); <b>Triglyzeride</b> ↑ (Wong et al. 2004a, 2006), (Zhu et al. 2014); <b>Dyslipidämie</b> (Leung et al. 2005), (Sun et al. 2008)
Zuckerstoffwechsel	↑	<b>Diabetes</b> (Skovborg et al. 1969), (Wong et al. 2002b, 2006), (Kifley et al. 2007b), (Nguyen et al. 2008); <b>Glucose</b> ↑ (Wong et al. 2004a, 2006), (Sun et al. 2008), (Kifley et al. 2008), (Nguyen et al. 2008)
Nierenfunktion	↓	<b>Abnehmend</b> (Wong et al. 2004d), (Daien et al. 2013)
Ernährung	↑	<b>bei Jungen: kohlenhydrathaltige Nahrungsmittel</b> (Gopinath et al. 2012); <b>Nahrungsmittel mit hohem glykämischen Index</b> (Kaushik et al. 2009)
	↓	<b>Essen von Joghurt</b> (Gopinath et al. 2014); <b>Fischkonsum</b> (Kaushik et al. 2008)

Faktor	CRVE	Zusammenhang
Aktivität / Inaktivität	↑	<b>TV-Konsum</b> (Anuradha et al. 2011b); <b>nur bei Männern</b> (Anuradha et al. 2011a); <b>geringe körperliche Aktivität</b> (Tikellis et al. 2010), (Anuradha et al. 2011b, 2011c)
	↓	<b>Amateurathleten bei Ausdauertraining</b> (Hanssen et al. 2011); <b>körperliche Aktivität</b> ↑ (Tikellis et al. 2010)
Entzündung	↑	<b>Blutsenkungsgeschwindigkeit</b> ↑ (Ikram et al. 2004); <b>C-reaktives Protein</b> ↑ (Jong et al. 2007), (Gishti, 2015); <b>Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)</b> ↑ (Klein et al. 2006), (Wong et al. 2006), (Hanssen et al. 2012), (Daien et al. 2013), (Zhu et al. 2014); <b>Fibrinogen</b> ↑ (Klein et al. 2006), (Wong et al. 2006), (Jong et al. 2007); <b>Interleukin-6 (IL-6)</b> ↑ (Klein et al. 2006), (Wong et al. 2006); <b>Leukozyten</b> ↑ (Ikram et al. 2004); <b>Tumornekrosefaktor Alpha</b> ↑ (Wong et al. 2006)
Ethnie	↑	<b>Schwarze und Hispanics</b> (Wong et al. 2006), (Cheung et al. 2007a), (Mitchell et al. 2007), (Anuradha et al. 2011b)
	↓	<b>Chinesen gegenüber Indern und Malaysiern</b> (Cheung et al. 2007a)
Endotheliale Dysfunktion	↑	<b>soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1)</b> (Wong et al. 2006)
Erkrankungen	↑	<b>Zerebrale Mikroangiopathie</b> (Ikram et al. 2005); <b>Schlaganfallrisiko</b> ↑ (Ikram et al. 2005, 2006a), (Wang et al. 2007); <b>Risiko Mortalität Schlaganfall</b> ↑ 43-69 Jahre (Wang et al. 2007); <b>Kardiovaskuläre Mortalität</b> ↑ 49-75 Jahre (Wang et al. 2006a); 43-69 Jahre (Wang et al. 2007)
Psyche	↑	<b>Zynisches Misstrauen</b> ↑ (Jensen et al. 2009)
Alter	↓	<b>Alter</b> ↑ (Leung et al. 2003b), (Wong et al. 2003a, 2003c, 2006), (Klein et al. 2006), (Kaushik et al. 2007), (Daien et al. 2013), (Zhu et al. 2014);
Nikotinkonsum	↑	(Ikram et al. 2004), (Wong et al. 2006), (Klein et al. 2006), (Kifley et al. 2007a), (Sun et al. 2008), (Daien et al. 2013), (Zhu et al. 2014)
Hormone	↓	<b>Hormonersatztherapie</b> (Kaushik et al. 2006); <b>Östrogentherapie</b> (Wong et al. 2005a)

Tab. 3: Übersicht über Erkenntnisse zur Beeinflussung der AVR

Faktor	AVR	Zusammenhang
Blutdruck	↑	<b>mütterliche arterielle Hypertonie</b> (Gopinath et al. 2011a)
	↓	<b>Blutdruck</b> ↑ (Sharrett et al. 1999), (Wang et al. 2003), (Leung et al. 2003b, 2004b), (Ikram et al. 2004); <b>erhöhtes Risiko, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln</b> (Smith et al. 2004), (Wong et al. 2004e), (Ikram et al. 2006b), <b>vorangegangene arterielle Hypertonie</b> (Wong et al. 2003c), (Leung et al. 2004b), (Sharrett et al. 2009); <b>Pulsamplitude</b> (Ikram et al. 2004)
Hinweise auf Atherosklerose	↓	<b>Knöchel-Arm-Index (ABI)</b> ↓ (Klein et al. 2000); <b>Karotisplaques</b> ↑ (Klein et al. 2000), (Ikram et al. 2004), (Liao et al. 2004); <b>Intima-Media-Dicke der Arteria Karotis</b> ↑ (Ikram et al. 2004)
Anthropometrische Parameter	↓	<b>Body-Mass-Index</b> ↑ (Klein et al. 2000), (Ikram et al. 2004), (Wang et al. 2006b), (Cheung et al. 2007b); <b>Bauchumfang</b> ↑ (Ikram et al. 2004); <b>Adipositas</b> (Wang et al. 2006b), (Hanssen et al. 2011)
Fettstoffwechsel	↓	<b>High-density-Lipoprotein (HDL-Cholesterin)</b> ↓ (Klein et al. 2000), (Ikram et al. 2004); <b>Triglyzeride</b> ↑ (Klein et al. 2000)
Zuckerstoffwechsel	↓	<b>Diabetes</b> ↑ (Wong et al. 2002b); <b>Diabetesinzidenz</b> ↑ (Wong et al. 2002b), (Bressler et al. 2003)
Aktivität / Inaktivität	↑ ↓	<b>Ausdauertraining</b> (Hanssen et al. 2011) <b>körperliche Inaktivität</b> (Hanssen et al. 2012)
Entzündung	↓	<b>Leukozyten</b> ↑ (Klein et al. 2000), (Ikram et al. 2004); <b>Fibrinogen</b> ↑ (Klein et al. 2000)
Erkrankungen	↓	<b>Schlaganfallrisiko</b> ↑ (Wong et al. 2001a); <b>Koronare Herzerkrankung (KHK)</b> ↑ bei Frauen (Wong et al. 2002a); <b>Kardiovaskuläre Mortalität</b> ↑ 43-74 Jahre (Wong et al. 2003b); bei Frauen 49-75 Jahre (Wang et al. 2006a); <b>Kardiovaskuläre Morbidität</b> ↑ (Wong et al. 2003b)
Alter	↓	<b>Alter</b> ↑ (Leung et al. 2003b)
Alkoholkonsum	↓	(Klein et al. 2000), (Ikram et al. 2004)
Nikotinkonsum	↓	(Sharrett et al. 1999), (Klein et al. 2000), (Ikram et al. 2004)

### 2.2.1 Blutdruck

Ein erhöhter Blutdruck ist als Hauptfaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen einzustufen. Im Kindesalter ist dieser mit einer größeren Intima-Media-Dicke der Karotiden (Halsschlagadern) (Li et al. 2003) und mit einem höheren Risiko für eine zukünftige arterielle Hypertonie assoziiert (Ingelfinger, 2004). Ein erhöhter Blutdruck ist mit einer vermehrten kardiovaskulären Mortalität im Erwachsenenalter assoziiert (Barker et al. 1989a). Der arterielle Blutdruck hängt vom peripheren Widerstand ab. Dieser wird hauptsächlich von den Arteriolen als präkapilläre Widerstandsgefäße bestimmt. Bei höheren Blutdruckwerten reagieren die Arteriolen gegenregulatorisch konstriktiv. In zahlreichen Studien waren geringe Gefäßdurchmesser der retinalen Arteriolen mit hohen Blutdruckwerten bzw. mit einer arteriellen Hypertonie assoziiert (Sharrett et al. 1999; Klein et al. 2000, 2006; Wong et al. 2001b, 2002c, 2006; Wang et al. 2003; Leung et al. 2003b, 2004b; Ikram et al. 2004; Wong & Mitchell, 2004, 2007). Eine arterioläre Vasokonstriktion stand mit vorausgegangenen, aktuellen sowie zukünftigen hohen Blutdruckwerten im Zusammenhang (Wong et al. 2002c, 2004e; Smith et al. 2004; Ikram et al. 2006b). In der *ARIC*-Studie wurde postuliert, dass kleine Werte für die AVR aus den geringen Werten für das retinale Zentraläquivalent auf Grund des Bluthochdrucks resultieren (Klein et al. 2000). In der *Rotterdam*-Studie wurde korrekterweise darauf hingewiesen, dass Werte der arteriolären und venolären Gefäßdurchmesser sowie die daraus resultierenden Werte der AVR eine getrennte Betrachtung erfordern. Dabei besteht allerdings Unklarheit, ob die retinalen Veränderungen als reaktiv oder ursächlich für die erhöhten Blutdruckwerte anzusehen sind. In der *Rotterdam*-Studie schlussfolgerte man, dass eine Verengung der retinalen Arteriolen der Entwicklung einer systemischen arteriellen Hypertonie vorausgehen kann (Ikram et al. 2006b). Strukturelle retinale Gefäßveränderungen bis hin zur hypertensiven Retinopathie sind bereits lange als Prädiktoren für allgemeine Folgeschäden durch einen Bluthochdruck anerkannt (Walsh, 1982). Dagegen war in vielen anderen Studien – wie auch in der *ARIC*-Studie – eine bestehende arterielle Hypertonie mit engen retinalen Arteriolen assoziiert, darüber hinaus sogar in einem Patientenkollektiv, das aktuell normoton war oder antihypertensiv behandelt wurde (Sharrett et al. 1999).

Über die Auswirkungen des Blutdrucks auf die retinalen Venolen liegen nach jetziger Studienlage keine konvergenten Ergebnisse vor (Ikram et al. 2004, 2006b).

---

### 2.2.2 Gewicht und Inflammationsvorgänge

Entzündungsvorgänge spielen eine Schlüsselrolle bei kardiovaskulären Erkrankungen, da sie für die Pathogenese und Progression der Atherosklerose von Bedeutung sind (Gabay & Kushner, 1999; Libby, 2002; Hansson, 2005). Atherosklerose kann lange bevor sich kardiovaskuläre Ereignisse manifestieren beginnen. Ein Zusammenhang zwischen Übergewicht und Inflammation kann sich dadurch ergeben, dass Fettgewebe sekretorische Funktionen aufweist. Adipozytokine, produziert von Adipozyten (Fettgewebszellen) und Stromazellen (Stützgewebezellen), können bei systemischen Entzündungsreaktionen, wie beim Metabolischen Syndrom, eine Rolle spielen (Calabro & Yeh, 2007; Golia, 2014). Adipositas kann somit den Zusammenhang zwischen Inflammation und Veränderung der retinalen Gefäße darstellen. Dabei kann insbesondere Adiponektin (Hormon der Fettzellen) eine Schlüsselrolle hinsichtlich des Einflusses auf die Gefäße zukommen (Ouchi et al. 2003). Entzündungsvorgänge können folglich erklärend für den Sachverhalt sein, dass der BMI negativ mit Werten für die AVR assoziiert war (Klein et al. 2000; Ikram et al. 2004; Hanssen et al. 2011, 2012; Siegrist et al. 2014). In einigen Erwachsenenstudien waren hohe Werte des BMI mit geringen retinalen Arterioldurchmessern assoziiert (Wong et al. 2004a, 2006). Häufig waren in der Literatur weite retinale Venolendurchmesser auch unabhängig von arterieller Hypertonie, Diabetes, dem Lipidstatus und Nikotinabusus mit hohen Werten für den BMI assoziiert (Ikram et al. 2004; Wang et al. 2006b; Daien et al. 2013). Eine venöse Dilatation kann reaktiv auf ein erhöhtes totales Blutvolumen bei adipösen Menschen erfolgen (Oren et al. 1996; Serre & Sasongko, 2012). Zudem konnten ein großer retinaler Venolendiameter als Prädiktor für ein zukünftig erhöhtes Körpergewicht identifiziert werden (Wang et al. 2006b).

Bei Kindern zeigte sich ein Zusammenhang von hohen Werten für das CRP mit dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren (Cook et al. 2000). Das CRP ist ein häufig herangezogener unspezifischer Entzündungsparameter. Inflammationsprozesse spielen bei der Entwicklung und dem Fortschreiten von Atherosklerose eine zentrale Rolle. Man geht pathogenetisch davon aus, dass es durch eine Läsion bzw. endotheliale Dysfunktion zur Expression von Adhäsionsmolekülen (auf Zellmembranen vorkommenden Proteinen) kommen kann. Weiter erfolgt eine Rekrutierung sowie Einwanderung von Entzündungszellen in die Gefäßwand. Zahlreiche Stoffe können hierbei eine Rolle spielen: Chemokine (Signalproteine), Proteasen (Enzyme, die andere Enzyme abbauen können), Wachstumsfaktoren, Blutflussregulatoren und eben Entzündungsmediatoren.

Deren Interaktion können bei der Progression und Instabilität von Plaques (Ablagerungen an den Blutgefäßwänden durch Atherosklerose) wichtig sein (Daien et al. 2013).

Bei Kindern sind Zusammenhänge zwischen CRP und retinaler Mikrozirkulation bislang unzureichend untersucht worden. In Erwachsenenkollektiven fanden weiterführende Untersuchungen hinsichtlich Inflammation und retinaler Mikrozirkulation statt. Insgesamt muss angemerkt werden, dass sich die Validität der Ergebnisse, insbesondere im Hinblick auf Inflamationsprozesse im Erwachsenenkollektiv, als unsicher darstellt. Bei Erwachsenen sind viele potenzielle Störfaktoren zu berücksichtigen. Zu diesen sind beispielsweise Medikamenteneinnahme (Wong et al. 2005b; Liew et al. 2006a), arterielle Hypertonie (Wong 2002c), Diabetes Mellitus Typ 2 (Wong et al. 2002b, 2006) und viele mehr zu zählen. In der Studie *ARIC* wurden kleine Werte für die AVR in Assoziation mit unspezifischen Entzündungsparametern zunächst auf enge Arteriolen der Retina zurückgeführt (Klein et al. 2000). Doch in der *Rotterdam*-Studie konnte gezeigt werden, dass vielmehr weite Venolen mit unspezifischen Inflamationsmarkern wie hohen Leukozytenzahlen und einer hohen Blutsenkungsgeschwindigkeit assoziiert sind (Ikram et al. 2004). In der Studie *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)* (Wong et al. 2006), der *Beaver Dam Eye*-Studie (Klein et al. 2006) und in der *Pathologies Oculaires Liées à l'Age*-Studie (POLA-Studie) (Daien et al. 2013) bestätigte sich die Assoziation weiter retinaler Venolen mit Entzündungsmarkern wie dem hsCRP, Plasmafibrinogen und Interleukin-6 (IL-6). Bei 5.279 Teilnehmern ab dem 55. Lebensjahr konnten *Jong et al.* eine positive Assoziation zwischen retinalen Venolendurchmessern und Werten für das CRP beschreiben (Jong et al. 2007). Widersprüchlich dazu sind die gefundenen Assoziationen zu retinalen Arteriolendurchmessern (Ikram et al. 2004, Jong et al. 2007). In einer Studie von *Zhu et al.* mit 2.169 chinesischen Probanden im Alter von 43-72 Jahren fand sich keine Assoziation zwischen hsCRP und retinalen Venolendurchmessern; dafür waren die retinalen Arteriolendurchmesser negativ mit dem hsCRP assoziiert (Zhu et al. 2014). Kein Zusammenhang zwischen retinaler Mikrozirkulation und Inflamationsmarkern wie dem hsCRP fand sich in der Studie *Cardiovascular Health*. In dieser Studie konnten *Wong et al.* die Mikrozirkulation von 2.050 Probanden im Alter von 69-97 Jahren ohne eine Diabetes mellitus Erkrankung untersuchen (Wong et al. 2003c). Somit bleibt die Studienlage insgesamt inkonsistent und unzureichend.



---

### 2.2.3 Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus

Das Metabolische Syndrom ist laut der *International Diabetes Foundation* (IDF) – wie bereits beschrieben – im Alter von zehn bis 15 Jahren definiert durch einen Taillenumfang  $\geq$  der 90. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile sowie durch das Vorhandensein von zwei weiteren Kriterien (Zimmet et al. 2007). Ein Kriterium kann ein HDL-Cholesterinwert  $< 40\text{mg/dl}$  sein. Geringe HDL-Cholesterinwerte waren in großen Erwachsenenstudien mit niedrigen Werten für die AVR assoziiert (Klein et al. 2000; Ikram et al. 2004). Arteriolen Durchmesser waren nicht mit HDL-Cholesterinwerten assoziiert (Wong et al. 2006). Dagegen waren venöse Durchmesser der Retina mehrfach mit niedrigen HDL-Cholesterinwerten assoziiert (Ikram et al. 2004; Wong et al. 2004a, 2006; Leung et al. 2005; Daien et al. 2013).

Ein weiteres Kriterium ist ein Triglyzeridspiegel von  $\geq 150\text{ mg/dL}$ . Bei Wong et al. gingen niedrige Triglyzeridspiegel mit kleinen retinalen Arterioldurchmessern und hohe Triglyzeridspiegel mit großen Venolendurchmessern einher (Wong et al. 2004a). In der MESA-Studie war der Triglyzeridspiegel positiv mit retinalen Venolendurchmessern assoziiert (Wong et al. 2006). In der Studie ARIC gingen hohe Triglyzeridspiegel mit kleinen Werten für die AVR einher (Klein et al. 2000).

Zudem zählt neben einer bereits bekannten Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankung ein Blutzuckerspiegel  $\geq 100\text{ mg/dl}$  zum Metabolischen Syndrom. In der ARIC-Studie wiesen Patienten mit einer niedrigen AVR eine erhöhte Inzidenz an Diabetes mellitus Typ 2 auf (Wong et al. 2002b). Enge Arteriolen der Retina waren mit einem hohen Risiko, eine Diabeteserkrankung zu entwickeln, assoziiert (Wong et al. 2002b; Bressler et al. 2003). In der MESA-Studie hatten Diabetiker große Gefäßdiameter (Wong et al. 2006). In der Literatur wurden weite Venolen in Assoziation zu abnormen Nüchtern-glucosewerten und Diabetes gebracht (Skovborg et al. 1969; Wong et al. 2002b, 2004a, 2006; Kifley et al. 2007b, 2008; Sun et al. 2008).

In der ARIC-Studie wurde aufgezeigt, dass Patienten mit Metabolischem Syndrom wahrscheinlicher eine Retinopathie, geringe arteriolen Durchmesser und große venöse Gefäßdurchmesser entwickeln würden als Patienten ohne Metabolisches Syndrom. Dieses stand in der Studie ARIC auch unabhängig einer Diabetes Erkrankung und arterieller Hypertonie in Assoziation mit der retinalen Mikrozirkulation im Sinne von kleinen Arteriolen- und großen Venolendurchmessern (Wong et al. 2004a).

#### 2.2.4 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Bei *Wang et al.* fand sich eine Assoziation zwischen Tod auf Grund einer koronaren Herzerkrankung (KHK) und engen Arteriolen der Retina sowie geringen Werten für die AVR bei Frauen im 49.-75. Lebensjahr. Bei Männer und Frauen desselben Alters waren große retinale Venolendurchmesser mit dem Tod auf Grund einer KHK assoziiert (*Wang et al.* 2006a). In der *Beaver Dam Eye-Studie* und *Blue Mountains Eye-Studie* erwiesen sich kleine Arteriolen- sowie große Venolendurchmesser als Prädiktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf Grund einer KHK bei Personen zwischen 43-69 Jahren (*Wang et al.* 2007). Im Rahmen der Studie *ARIC* waren bei *Wong et al.* geringe Werte für die AVR mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer KHK bei Frauen assoziiert (*Wong et al.* 2002a). In der *Beaver Dam Eye-Studie* wurde eine Assoziation zwischen einer arteriolen Konstriktion mit einer kardiovaskulärer Mortalität bei Personen zwischen 43-74 Jahren beobachtet (*Wong et al.* 2003b). Entgegen vorherigen Ergebnissen wurde keine Assoziation zwischen geringen Werten für die AVR und hoher kardiovaskulärer Mortalität in der Population der *Beaver Dam Eye-Studie* gefunden (*Wong et al.* 2004b). Hinsichtlich der zerebralen Mikrozirkulation zeigte sich in der gepoolten Datenanalyse von *Wang et al.*, dass kleine Arteriolen- und große Venolendurchmesser mit einem hohen Risiko für eine Mortalität auf Grund eines Apoplex (Schlaganfalls) bei Teilnehmern zwischen 43-69 Jahren assoziiert waren (*Wang et al.* 2007). Bereits 2001 beobachteten *Wong et al.* im Rahmen der Studie *ARIC*, dass enge arteriolen Durchmesser mit einer höheren Inzidenz für Schlaganfälle assoziiert waren. Es wurde postuliert, dass retinale Gefäßanalysen sich als sinnvoll zur zerebrovaskulären Risikostratifizierung in geeigneten Populationen erweisen könnten (*Wong et al.* 2001a). Zudem zeigte sich in der *Rotterdam-Studie* in der Längsschnittbetrachtung eine Assoziation zwischen großen Venolendurchmessern und einem erhöhten Risiko, einen Apoplex zu erleiden (*Ikram et al.* 2005, 2006a).

---

### 2.3 Retinale Mikrozirkulation im Kindesalter

Die Augenkamera wurde in den 1990-er Jahren erstmalig verwendet, um kardiovaskuläre Risikofaktoren auch bei Kindern zu untersuchen (Hellström et al. 1997, 1998). Es existieren insgesamt betrachtet nur wenige größere Studien, die sich mit den retinalen Gefäßen im Kindesalter befassen. Normwerte für retinale Gefäßparameter sind bisher nicht vorhanden. 2016 fasste ein übersichtliches Review von *Li et al.* den Kenntnisstand bis zum Februar 2015 von insgesamt 55 Publikationen für das frühe Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen zur retinalen Mikrozirkulation anschaulich zusammen (Li et al. 2016). Im Review wurde ein Zusammenhang der retinalen Mikrozirkulation mit dem Blutdruck in insgesamt dreizehn Publikationen beschrieben (Mitchell et al. 2007; Tapp et al. 2007, 2013; Gopinath et al. 2010a, 2013; Sasongko et al. 2010; Li et al. 2011b; Owen et al. 2011; Hanssen et al. 2012; Kurniawan et al. 2012; Murgan et al. 2013; Zheng et al. 2013; Gishti, 2015). Mütterliche arterielle Hypertonie war negativ mit den retinalen Arterioldurchmessern und positiv mit Werten für die AVR assoziiert (Gopinath et al. 2011a).

*Mitchell et al.* publizierten 2007 eine Studie mit Fokussierung auf den Blutdruck. Es konnten 1.572 Kinder aus Australien sowie 380 Kinder aus Singapur im Alter von sechs bis acht Jahren eingeschlossen werden. Ein Anstieg des systolischen Blutdrucks war mit einer Abnahme der Arterioldurchmesser bei Kindern aus Sydney und Singapur assoziiert. Diese Veränderungen waren sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen, unabhängig vom Alter und BMI, erkennbar. Dagegen zeigte sich keine Assoziation zwischen Blutdruck und Venolendurchmessern (Mitchell et al. 2007). *Li et al.* untersuchten die retinale Mikrozirkulation einer singapurianisch-chinesischen Population mit 385 vier- bis fünfjährigen Kindern. Ein Anstieg des systolischen Blutdrucks war mit einer Abnahme der Arterioldurchmesser und Zunahme der Venolendurchmesser assoziiert. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck und retinalen Gefäßdurchmessern (Li et al. 2011b).

Ein Zusammenhang von anthropometrischen Parametern mit retinalen Gefäßparametern im Kindes- und Jugendalter ist bekannt (Li et al. 2016). Bisher waren weite Venolen mit einem hohen Körpergewicht bzw. einer hohen Fettmasse in Assoziation gebracht worden. Die Studienlage ist inkonsistent im Hinblick auf eine etwaige arterioläre Konstriktion (Cheung et al. 2007b; Tapp et al. 2007, 2013; Taylor et al. 2007; Gopinath et al. 2011b, 2013; Li et al. 2011a; Hanssen et al. 2012; Zheng et al. 2013; Siegrist et al. 2014; Kurniawan et al. 2014; Gishti, 2015; Xiao et al. 2015).

2007 untersuchten *Cheung et al.* im Rahmen der Studie *Singapore Cohort Study of Risk Factors for Myopia* 768 Kinder aus Singapur im Alter von sieben bis neun Jahren.

Bei *Cheung et al.* war eine Zunahme des BMI mit einem Anstieg der Venolendiameter assoziiert. Die beobachtete Assoziation zeigte sich geringer nach Adjustierung mit dem mittleren arteriellen Druck (MAD). Dagegen stand der BMI nicht mit arteriellen Gefäßdurchmessern im Zusammenhang (*Cheung et al. 2007b*).

In der australischen Studie *The Sydney Childhood Eye Study* untersuchten *Taylor et al.* bei 1.608 Kindern im Alter von sechs bis sieben Jahren ebenfalls Zusammenhänge anthropometrischer Parameter zur retinalen Mikrozirkulation. Weite Venolendurchmesser waren mit hohen Werten für den BMI nach Adjustierung mit den Arteriolen assoziiert. Zudem fand sich eine negative Assoziation zwischen BMI und Bauchumfang mit retinalen Arteriolendurchmessern (*Taylor et al. 2007*).

*Gopinath et al.* untersuchten 379 Kinder in Sydney im Alter von drei bis fünf Jahren. Bei einem Anstieg des BMI um 1 kg/m<sup>2</sup> konnte eine Abnahme der Durchmesser der Arteriolen sowie ein Anstieg der Venolendurchmesser um jeweils 1,1 µm ermittelt werden. Kinder mit einem BMI  $\geq$  der 95. Perzentile hatten im Vergleich zu Kindern  $\leq$  der 85. Perzentile engere retinale Arteriolen und weitere Venolen. Jeder Anstieg des Bauchumfangs war mit einer Abnahme der Arteriolendurchmesser und einem Anstieg der Venolendurchmesser der Retina assoziiert (*Gopinath et al. 2013*).

2011 fanden *Li et al.* im Rahmen der *The Strabismus, Amblyopia and Refractive Error Study in Singaporean Children (STARS-Studie)* bei 136 Kindern im Alter von sechs bis 16 Jahren eine Assoziation von weiten retinalen Venolen mit hohen Werten für den BMI sowie mit großer Trizepshautfaltendicke (*Li et al. 2011a*).

*Xiao et al.* beobachteten im Rahmen der *Guangzhou Twin Eye-Studie* bei 444 Jugendlichen im Alter von zwölf bis 19 Jahren eine Assoziation zwischen einer Abnahme der Arteriolendurchmesser und einem Anstieg der Venolendurchmesser bei Zunahme des BMI, der Trizepshautfaltendicke, des Körperfetts, der Fettmasse sowie des Körperstammfetts. Dagegen wurde bei 287 Kindern im Alter von sieben bis elf Jahren keine Assoziation zwischen retinalen und anthropometrischen Parametern ermittelt (*Xiao et al. 2015*).

Es bestehen unzureichende Kenntnisse über die Zusammenhänge zwischen Entzündungsprozessen sowie Laborparametern des Metabolischen Syndroms zur retinalen Mikrozirkulation im Kindes- und Jugendalter (*Sasongko et al. 2010; Owen et al. 2011; Hanssen et al. 2012; Siegrist et al. 2014; Gishti, 2015*).

---

Die niederländische *Generation R*-Studie untersuchte 4.145 Kinder im Altersmedian von sechs Jahren. Kleine Arterioldurchmesser der Retina waren mit dem Risiko, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln, assoziiert.

Zusätzlich zeigte sich eine negative Assoziation zwischen retinalen Arterioldurchmessern und Adipositas, BMI sowie Körperfett.

Große retinale Venolendiameter waren in der *Generation R*-Studie mit niedrigen systolischen Blutdruckwerten und einem niedrigen MAD sowie mit hohen hsCRP-Werten assoziiert (Gishti, 2015).

Die retinale Mikrozirkulation von kranken Kindern wurde bisher hauptsächlich bei Diabetikern untersucht (Kifley et al. 2007b; Cheung et al. 2009; Sasongko et al. 2010, 2011, 2012; Benitez-Aguirre et al. 2011, 2012; Bronson-Castain et al. 2012; Hosking et al. 2013; Yau et al. 2014). Hierbei wurden allerdings oft andere retinale Parameter als die Gefäßdurchmesser herangezogen. Eine arterielle Hypertonie im Kindesalter war mit einer arteriolen Konstriktion assoziiert (Gopinath et al. 2010a; Li et al. 2011b). Das Metabolische Syndrom war in einer Publikation mit engen Arteriolen bei 39 Jugendlichen assoziiert (Yau et al. 2014). Enge retinale Arteriolen waren auch mit einem höherem Risiko für die Entwicklung von Karotis-Plaques ab dem frühen Erwachsenenalter in Assoziation gebracht worden (Li et al. 2014).

Auch scheinen sich psychische Erkrankungen wie eine Depression oder Angstsymptomatik auf die retinale Mikrozirkulation im Sinne von weiten Arteriolen auszuwirken (Meier et al. 2014). Weitere Studien zu diesem Forschungsgebiet bei Kindern fehlen bislang.

Der Zusammenhang zwischen retinaler Mikrozirkulation und kardiovaskulären Risikofaktoren wurde somit hauptsächlich in Querschnittstudien untersucht. Eine Längsschnittbetrachtung von Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation und des BMI wurde von *Kurniawan et al.* in einem singapurianischen Kollektiv vorgenommen. Bei 421 Kindern im Alter von sieben bis neun Jahren wurde über fünf Jahre eine Dilatation der Venolen beobachtet. Hohe Werte für den BMI waren mit kleinen Arteriolen- und großen Venolendurchmessern assoziiert. Im Längsschnitt ging ein Anstieg des BMI mit einer Zunahme der Venolendiameter einher (Kurniawan et al. 2014).

Folglich ist bisher nachgewiesen, dass mit dem arteriellen Blutdruck und dem BMI bereits im Kindesalter zwei wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren mit der retinalen Mikrozirkulation im Zusammenhang stehen. Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation können Prädiktoren für die zukünftige kardiovaskuläre Morbidität darstellen (Li et al. 2016). Umso wichtiger erscheint es, zu erforschen, inwieweit Veränderungen der retinalen Gefäße im Kindes- und Jugendalter in der Folge Aussagen über mögliche erste pathologische Umwandlungen von Gefäßen liefern können.

## 2.4 Schulbasierte Adipositasprävention

Prävention ist universell als der beste Ansatz für die Umkehr der global steigenden Epidemiologie der Prävalenz von Adipositas im Kindesalter zu sehen (Han et al. 2010). Die Schule stellt einen geeigneten Ort für Präventionsmaßnahmen dar. In Ländern mit Schulpflicht wird zum einen eine große Anzahl an Kindern über Jahre hinweg erreicht, Risikogruppen inbegriffen. Zum anderen verbringen die Kinder einen erheblichen Teil des Tages in der Schule. Schulpersonal kann angesprochen werden, Präventionsmaßnahmen können in den Unterricht integriert werden. Örtliche Gegebenheiten, wie zum Beispiel Turnhallen und Sportplätze, bieten Möglichkeit zur regelmäßigen Bewegung und stehen oft allen zur Benutzung offen. Häufig gibt es darüber hinaus Sportclubs. Schulen können körperliche Aktivität fördern und eine gesundheitsorientierte Bildung anstreben (Story et al. 2006).

In Bezug auf die Effektivität von Präventionsmaßnahmen muss man einräumen, dass es sich bisher als schwierig gestaltete, wirksame Maßnahmen, die für eine große Population zutreffend sind, genau zu identifizieren. Bislang herrscht noch Dissens bezüglich eines einheitlichen Konzepts für eine dauerhafte Vermeidung von Adipositas, da bisher zwar zahlreiche Interventionsstudien durchgeführt wurden, diese jedoch des Öfteren keine gemeinsamen Endvariablen zur Vergleichbarkeit aufwiesen, sich in der Methodik unterschieden und viele nur kurzfristig durchgeführt wurden. Dennoch liefern Metaanalysen wichtige Erkenntnisse. So erwiesen sich längerfristige Interventionsansätze effektiver als Kürzere (Gonzalez-Suarez et al. 2009). 24 Studien mit einer Interventionsdauer von mindestens einem Jahr wurden in einer Metaanalyse von *Flodmark et al.* einbezogen. Auch wenn Langzeitergebnisse fehlen, zeigte sich ein positiver Aspekt von Interventionsmaßnahmen auf den BMI und die Hautfaltendicke (Flodmark et al. 2006). Die Intervention sollte auf eine Steigerung der körperlichen Aktivität und Verbesserung der Ernährungsgewohnheiten abzielen (Kumanyika et al. 2008; Brown & Summerbell, 2009). Dabei konnten *Harris et. al.* unter Einschluss von 18 Studien mit 18.141 Teilnehmern für einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten bis drei Jahren keinen positiven Effekt von alleiniger körperlicher Aktivität auf den BMI ausmachen (Harris et al. 2009). Ähnliche Aussagen bezüglich der Ineffizienz von Interventionen, alleinig abzielend auf eine Zunahme der körperlichen Aktivität, sind mehrfach beschrieben (Wilks et al. 2011; Guerra et al. 2013). Folglich erscheint ein multimodal angelegtes Konzept mit Ausweitung auch auf den nicht schulischen Rahmen umso sinnvoller. Diese Erkenntnis wurde in der Interventionsstudie *JuvenTUM 3* berücksichtigt.

---

Im *Bundesgesundheitsblatt* forderten *Brandt et al.* unter Einbeziehung von 22 Studien aus den Jahren 1990-2009 mit über 57.000 Teilnehmern bezüglich der Realisierung schulbasierter Interventionen Folgendes (Brandt et al. 2010):

- längerfristiger Zeitraum (mindestens über ein Schuljahr, besser über die komplette Schulzeit)
- Förderung der allgemeinen körperlichen Aktivität während eines Schultages
- Modifizierung des Sportunterrichts
- Aufgreifen relevanter Themen im Unterricht: z.B. Konsum zuckerhaltiger Getränke, TV-Konsum
- Bereitstellung von Wasserspendern in der Schule
- Einbeziehung der Eltern

Weiterführend forderten die Autoren eine Kooperation von Schulen mit Sportvereinen und das Anbieten von geeigneten Sportarten für übergewichtige Kinder.

In der Altersgruppe der Zehn- bis 14-Jährigen existieren bislang nur wenige Interventionsstudien. Von Vorteil ist, dass der Lebensstil durch Interventionen in diesem Alter langfristig positiv beeinflusst werden kann (Brandt et al. 2010). Der Zeitraum der einsetzenden Pubertät kann eine wichtige Periode sein, in der sich Adipositas relevante Verhaltensweisen und die Geschwindigkeit der Entwicklung von Übergewicht bedeutend verändern können (Cole, 2004). In der Studie *JuvenTUM 3* wurde die Pubertät bzw. deren Beginn bei den meisten Schülern erfasst.

## 2.5 Fragestellungen und Zielsetzungen

Mit dieser Abschlussarbeit des Präventionsprojekts „*Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3*“ sollen die folgenden drei wesentlichen Fragestellungen beantwortet werden:

Primäre Zielsetzung: Können Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser bei 282 Schulkindern über einen Zeitraum von vier Jahren im Kontext von anthropometrischen und kardiometabolischen Parametern beobachtet werden?

Sekundäre Zielsetzung: Besteht ein Zusammenhang von Veränderungen der retinalen Gefäßparameter mit der durchgeführten Intervention?

Tertiäre Zielsetzung: Existieren Einflüsse von anthropometrischen Parametern hinsichtlich Adipositas/Präadipositas und kardiometabolischen Risikofaktoren auf retinale Gefäßparameter zu Visite 5?

### 2.5.1 Primäre Zielsetzung

Als Abschlussarbeit der Studie *JuvenTUM 3* zielt diese Dissertation primär darauf ab, Veränderungen von retinalen Gefäßdurchmessern von 282 Kindern im Münchner Umkreis an 15 Haupt- und Realschulen in einem durchschnittlichen Alter von elf Jahren zur Eingangsuntersuchung (Visite 1) und 14 Jahren zur Abschlussuntersuchung (Visite 5) über einen Zeitraum von vier Jahren zu analysieren und auf Zusammenhänge mit den in der Studie erfassten Veränderungen von anthropometrischen und kardiometabolischen Parametern zu untersuchen. Der im Hinblick auf die retinale Mikrozirkulation bisher unzureichend analysierte Inflammationsparameter hsCRP wird ebenfalls untersucht. Günstig für die Betrachtung der meisten Parameter ist der Sachverhalt, dass bereits im Kindesalter objektivierbare Grenzwerte vorliegen (Zimmet et al. 2007; Neuhauser et al. 2013). Bisher sind bei Kindern in Singapur, Australien und China große Studien zur Mikrozirkulation durchgeführt worden. Prospektive europäische Studienansätze in der vorliegenden Altersgruppe fehlten bislang. Ein Teil dieser Arbeit zielt auf die Beschreibung retinaler Gefäßparameter beim Übergang vom Kindes- ins Jugendalter ab. Viele angefertigte Studien beschrieben Kollektive mit wesentlich älteren Probanden. Wenn man allein die Studien *ARIC* (Wong et al. 2004a), *Rotterdam* (Ikram et al. 2006b), *Blue Mountain Eye* (Smith et al. 2004), *Beaver Dam Eye* (Klein et al. 2006) sowie die *MESA*-Studie (Wong et al. 2006) betrachtet, errechnet sich ein Durchschnittsalter von 61,7 Jahren. Bei europäischen Kindern sind retinale Gefäßdurchmesser dagegen nicht hinreichend beschrieben. Das wird im Rahmen der *JuvenTUM 3*-Studie bei Kindern unterschiedlichen Alters durchgeführt.



---

### **2.5.2 Sekundäre Zielsetzung**

Zweitens bietet die *JuvenTUM 3*-Studie die Möglichkeit, etwaige Assoziationen der Veränderungen der retinalen Gefäßstruktur mit der durchgeführten multimodalen Intervention aufzudecken. Es werden somit potenzielle Effekte der Intervention untersucht. In der vorliegenden Arbeit werden anthropometrischen Daten über vier Jahre Intervention betrachtet. Ein Vorteil dieser Abschlussarbeit ist die Einbeziehung von Daten zur körperlichen Aktivität bzw. zur Sitzzeit, welche auf Assoziationen zu retinalen Gefäßveränderungen untersucht werden. Ein möglicher Interventionseffekt wird hauptsächlich an Hand von Veränderungen retinaler Gefäßparameter analysiert, was bislang unzureichend erfolgte. Im Vorfeld waren zwar multiple Studien zur schulbasierten Prävention von Adipositas durchgeführt worden, jedoch war deren Erfolgseinstufung hauptsächlich am BMI ausgerichtet. Studien kamen aber zunehmend zu dem Schluss, dass der BMI nicht den idealen Parameter für die Effizienzmessung einer Intervention darstellen könnte (Harris et al. 2009).

### **2.5.3 Tertiäre Zielsetzung**

Drittens zielt die Dissertation auf mögliche Einflussfaktoren der retinalen Gefäßparameter bei Jugendlichen am Ende achten Klasse ab. Ein Ziel der Arbeit ist es, einen etwaigen Einfluss von anthropometrischen Parametern und kardiometabolischen Risikofaktoren auf retinale Gefäßparameter zu untersuchen. Die vorliegende Dissertation umfasst eine Auswertung der Querschnittsdaten von 13-17-Jährigen zu Visite 5, da mit 411 Studienteilnehmern am Studienende Daten einer größeren Stichprobe im Querschnitt einbezogen werden konnten als es im Längsschnitt mit 282 Kindern der Fall war. Im Jugendalter sind weltweit keine hinreichenden Kenntnisse zu retinalen Gefäßparametern vorhanden. Somit ist die Beschreibung der retinalen Gefäßparameter in dieser Altersgruppe ein weiteres Ziel dieser Arbeit.

Ein Ziel ist es auch, etwaige Zusammenhänge retinaler Gefäßparameter, insbesondere mit anthropometrischen Parametern wie dem BMI und kardiometabolischen Risikomarkern bei älteren Kindern zu analysieren, die unter Umständen im früheren Lebensalter noch nicht auftraten. Als Konsequenz können umso treffender mögliche Assoziationen zwischen Adipositas und retinalen Gefäßdurchmessern aufgedeckt werden. Es soll geklärt werden, ob bei den untersuchten adipösen Kindern retinale Veränderungen wie in Erwachsenenkollektiven vorliegen.

Somit kann der grundlegenden Frage nachgegangen werden, ob Abnormitäten der Mikrozirkulation selbst als Folge von kardiovaskulären Erkrankungen zu sehen sind oder ob sie vielmehr als Teil derjenigen Faktoren einzustufen sind, die zur Entwicklung eben solcher Erkrankungen führen.

Diese retinalen Veränderungen sind nichtinvasiv leicht erfassbar und geben direkten Aufschluss über die Mikrozirkulation. Vor diesem Hintergrund soll auch der Zusammenhang zwischen dem Entzündungsparameter des hsCRP und der retinalen Mikrozirkulation analysiert werden. So besteht die Hypothese, dass Inflammationsvorgänge den Zusammenhang zwischen Adipositas und Gefäßveränderungen der Retina beeinflussen können.

Von großem Vorteil ist, dass in der untersuchten Altersgruppe weniger Faktoren, welche die retinale Mikrozirkulation beeinflussen könnten, vorhanden sein sollten als in Erwachsenenpopulationen (Mitchell et al. 2007). Es ist bekannt, dass es mit steigendem Alter zu einer zunehmenden Konstriktion retinaler Gefäße kommen kann (Wong et al. 2001b, 2003a, 2003c; Leung et al. 2003b; Klein et al. 2006; Kaushik et al. 2007; Daien et al. 2013; Zhu et al. 2014). Zudem können in Erwachsenkollektiven multiple Störfaktoren durch Multimorbidität (Wong et al. 2002a; 2002b; 2002c), Medikamenteneinnahme (Wong et al. 2005b; Liew et al. 2006a), Umweltfaktoren (Klein et al. 2000; Ikram et al. 2004) und gegebenenfalls auch durch hormonelle Einflüsse (Leung et al. 2004; Wong et al. 2005; Viana et al. 2011) auftreten.

---

## 3 Studiendesign und Methoden

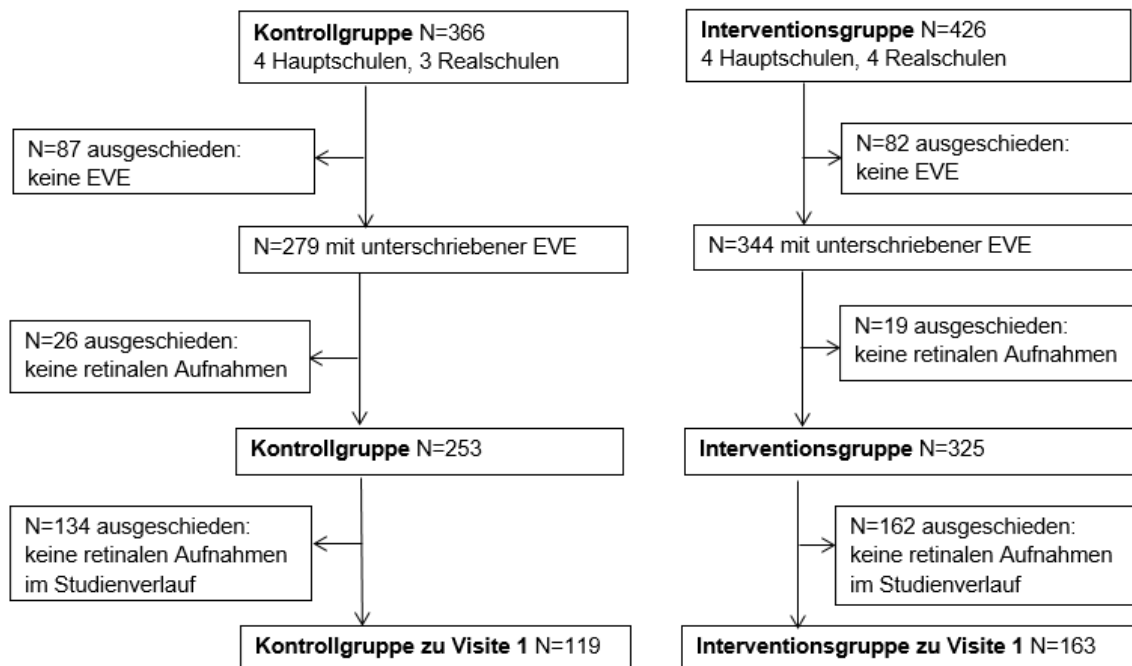
---

### 3.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die Promotion wurde im Rahmen der Studie „*Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3*“ durchgeführt. 15 Haupt- und Realschulen mit 32 Klassen nahmen an der Studie teil. Von den Schulen befanden sich insgesamt zwölf im direkten Münchner Stadtgebiet und drei Schulen außerhalb. Diese wurden im Losverfahren in eine Kontroll- und Interventionsgruppe eingeteilt. Die Schulen wurden in sieben Kontrollschulen und acht Interventionsschulen randomisiert. Von den Kontrollschulen waren vier Haupt- und drei Realschulen. Von den Interventionsgruppen waren jeweils vier Haupt- und Realschulen. Es erfolgte eine cluster-randomisierte Auswertung.

Studienteilnehmer der fünften bis zur achten Jahrgangsstufe wurden über einen Zeitraum von vier Jahren untersucht. Die Eingangsuntersuchung (Visite 1) fand im Oktober 2008 statt. Verlaufskontrollen erfolgten nach sechs (Visite 2), 18 (Visite 3), 30 (Visite 4) und nach 42 Monaten (Visite 5). In dieser Dissertation werden Daten von 282 Kindern von Visite 1 und Visite 5 ausgewertet. *Abbildung 1* veranschaulicht die Anzahl der Teilnehmer in der Kontroll- und Interventionsgruppe bezogen auf die in dieser Arbeit ausgewerteten Augenparameter (Siegrist et al. 2011). Zu Visite 1 lagen retinale Aufnahmen von insgesamt 578 Schülern vor, jedoch konnten in dieser Arbeit nur Daten von 282 Kindern ausgewertet werden. Gründe dafür waren: Schulwechsel, fehlende Einverständniserklärung, nicht vorhandene retinale Aufnahmen zu Visite 1 oder eine unzureichende Bildqualität der retinalen Aufnahmen (erläutert in Punkt 3.8 Retinale Gefäßanalyse) zu Visite 1 oder zu Visite 5. Im Verlauf wechselten 129 Schüler zu den eingeschlossenen Schulen und konnten in die Studie einbezogen werden. Am Ende der Studie (Visite 5) belief sich die Teilnehmerzahl auf 411.

Abb. 1: Flussdiagramm zur Anzahl der Teilnehmer im Studienverlauf



*N*= Anzahl der Studienteilnehmer; *EVE*= Einverständniserklärung

Im Vorfeld der Studie waren Kinder, Eltern und Lehrer bzw. auch die Verantwortlichen der Einrichtungen über die Studie aufgeklärt worden. Informationen über die Studie standen auch in türkischer Sprache zur Verfügung. Die Teilnahme an der Studie war durch eine schriftliche Einverständniserklärung möglich. Diese musste vor den Untersuchungen von mindestens einem Elternteil unterschrieben vorliegen. Für eine Blutentnahme bedurfte es einer gesonderten Einverständniserklärung. Ausschlusskriterien waren neben einer fehlenden Einverständniserklärung auch schwere gesundheitliche Beeinträchtigungen, Einnahme von Medikamenten, die Einfluss auf die in der Arbeit untersuchten Laborwerte hatten, sowie chronische ophthalmologische Erkrankungen. Ausgeschlossen wurden auch Kinder, die während des vierjährigen Studienzeitraums von einer Kontroll- zu einer Interventionsschule wechselten und umgekehrt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München eingehend geprüft und bewilligt. Alle Untersuchungen erfüllten die Kriterien der Anerkennung der *Deklaration von Helsinki* (Seoul 2008).

---

### 3.2 Studienziele

Studienziel war die Verringerung der Prävalenz für Übergewicht und Adipositas und die damit assoziierten Folgeerkrankungen, aber auch eine Wiederherstellung der Gesundheit der Kinder. Langfristig war die nachhaltige Entwicklung von gesundheitsfördernden Maßnahmen bei Kindern und Lehrkräften über Visite 5 hinaus ein Ziel der Studie. Die körperliche Aktivität der Kinder und Jugendlichen sollte auf > 60 Minuten pro Tag inner- und außerhalb der Schule gesteigert werden. Die motorischen Fähigkeiten der Schüler und deren Fitness sollten verbessert werden. Die Schulen sollten zu einer gesundheitsfördernden Umgebung werden. Weiter war eine positive Veränderung von Lebensgewohnheiten ein Ziel. So sollte die Ernährung der Studienteilnehmer verbessert und der Medien- und Tabakkonsum reduziert werden. Kardiometabolische Risikomarker und Entzündungsparameter sollten reduziert und der Blutdruck normalisiert werden. Zudem galt es, eine Prävention von makro- und mikrovaskulären Gefäßveränderungen durchzuführen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte zunehmen. Studienziel war auch, Wissen und Spaß an einer gesunden Lebensweise zu vermitteln (Siegrist et al. 2011).

### 3.3 Studieninhalte

Im Rahmen des prospektiven Präventionsprojekts „*Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3*“ wurde ein multimodales Konzept verfolgt. Die Studiendauer betrug vier Jahre. Die Studie basiert auf den Prinzipien der sozialen kognitiven Theorie (Bandura, 2004). Der detaillierte Studienablauf wurde von *Siegrist et al.* beschrieben (Siegrist et al. 2011).

Das Studienkonzept basiert im Wesentlichen auf folgenden Bestandteilen:

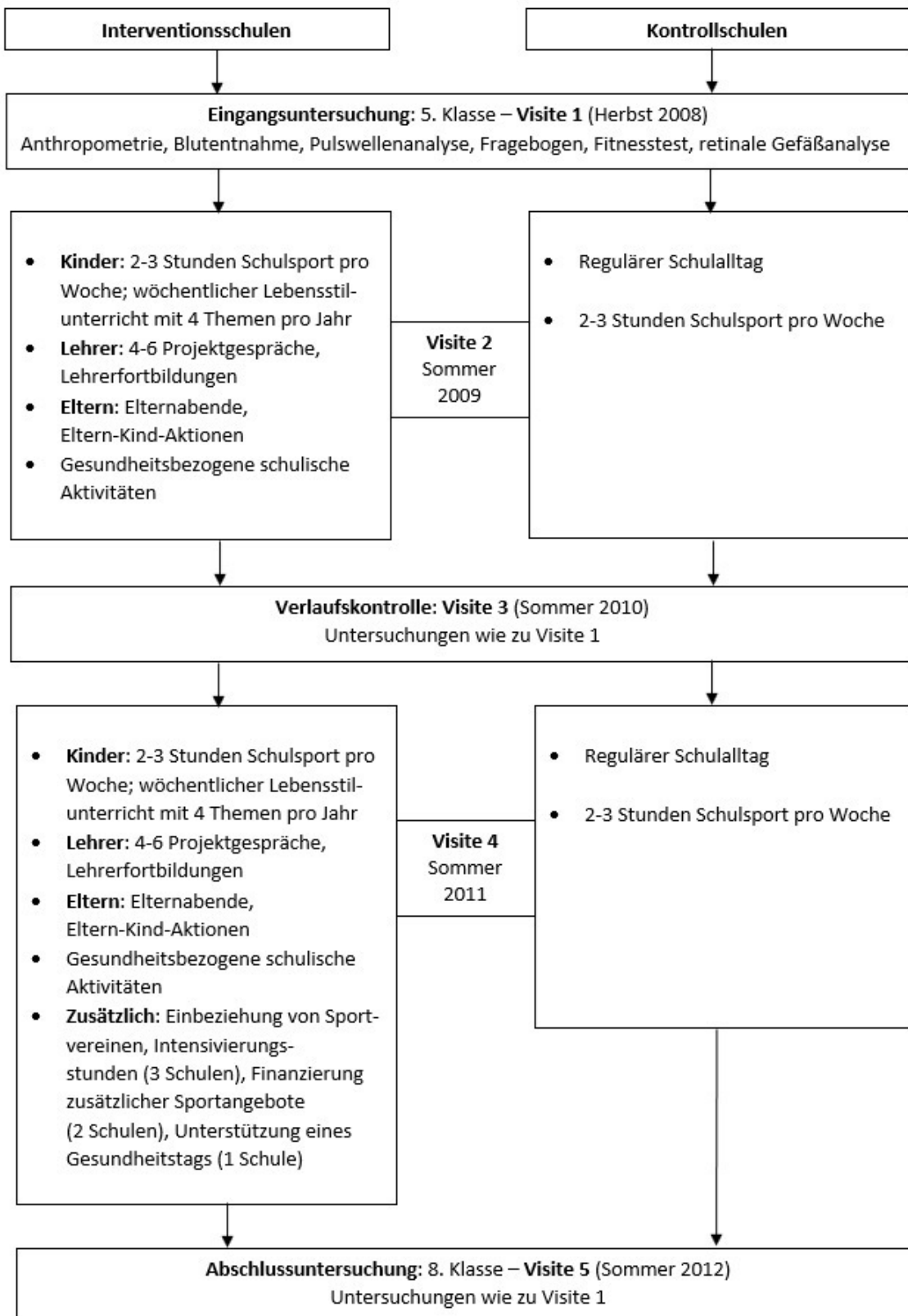
- Intensivierter Sportunterricht
- Kooperation mit Sportvereinen
- Wissensvermittlung zu gesundheitsrelevanten Themen mittels Unterrichts und Aktivitäten
- Einbeziehung der Lehrer und Eltern

Nicht nur regelmäßiger Schulsport, auch zusätzlicher schulbasierter Sport, wie zum Beispiel durch aktive Pausen während der regulären Schulstunden und insgesamt „bewegtere“ Pausen wurden propagiert. Mittels Beratungen zu sportlichen Freizeitangeboten und durch Intensivierung der Kooperation mit Sportvereinen wurde die Steigerung der körperlichen Aktivität auch außerhalb der Schule angestrebt.

Schüler der Interventionsgruppe erhielten wöchentlich neben den zwei bis drei Stunden Sportunterricht auch Lebensstil-Stunden, in denen einmal wöchentlich das Thema Gesundheit angesetzt wurde.

Es erfolgte eine altersentsprechende Vermittlung von mehreren Gesundheitsthemen in jedem Schuljahr. Zunächst lag der Fokus auf Sport. Zu einem späteren Zeitpunkt wurde zum Beispiel auch Sucht thematisiert. Dazu kamen gesundheitsbezogene schulische Aktivitäten wie Kochkurse, Vorbereiten eines gesunden Frühstücks oder Tanzaufführungen; auch hier erhielten die Kinder die Möglichkeit, eigene Ideen umzusetzen. Zielgruppe bildeten nicht nur die Schüler selbst, sondern auch Lehrer und Eltern. Auf Seiten der Lehrerschaft fanden vier bis sechs jährliche Treffen statt. Die Lehrer erhielten Informationen zu gesundheitsbezogenen Themen, einschließlich Arbeitsblätter für die Kinder. Mit den Lehrern fanden Projektgespräche statt, in denen die Aktionen und Inhalte der Intervention besprochen wurden. Die Lehrgesundheit stand ebenfalls im Fokus, weswegen regelmäßig Fortbildungen zu Themen stattfanden, die mit Gesundheit und Schule zusammenhängen. Schulorganisation war auch Bestandteil der Intervention, also wie man den Weg zu einer „gesunden Schule“ ebnen kann, indem beispielsweise die Klassenzimmer und Pausenhöfe umgestaltet wurden. Auf Seiten der Erziehungsberechtigten fanden zwei bis drei Mal jährlich Elternabende zu den Themen „Gesundheit, Bewegung und gesunde Ernährung“ statt. Viermal jährlich wurden die Eltern über den aktuellen Stand des Programms informiert. Zudem wurden ein bis zwei Mal pro Jahr Eltern-Kind-Aktionen organisiert. In der Kontrollgruppe fanden bis auf die zwei bis drei Stunden wöchentlichen Sportunterricht keine weiteren Maßnahmen statt. In *Abbildung 2* erfolgt eine schematische Darstellung des Studienablaufs.

Abb. 2: Schematischer Studienablauf



Die Validierung der Wirksamkeit der Interventionsmaßnahmen erfolgte mittels Erfassung von diversen Parametern, die in *Tabelle 4* dargestellt sind (Siegrist et al. 2011).

*Tab. 4: Übersicht zu durchgeführten Untersuchungen bei den Visiten*

<b>Untersuchung</b>	<b>Parameter</b>
<b>Anthropometrie, Anamnese</b>	Name, Alter, Geschlecht, Schultyp, Gewicht, Größe, Bauchumfang, Oberarmumfang, Hautfaltendickemessung, Vorerkrankungen, Vormedikation
<b>Blutuntersuchungen</b>	Fettstoffwechsellparameter (High-density-Lipoprotein, Low-density-Lipoprotein, Triglyzeride), Nüchternnglucose, Inflammationsmarker (hochsensitives C-reaktives Protein, Interleukin-6), Hormone (Adiponektin, Leptin, Insulin, Östrogen, Testosteron)
<b>Medizinische Untersuchungen</b>	Blutdruck, Pulswellenanalyse, retinale Gefäßanalyse
<b>Körperliche Fitness</b>	Münchner Fitnesstest
<b>Körperliche Aktivität</b>	Aktivitätsfragebogen nach Bös
<b>Fragebogen</b>	Sitzzeiten (Schule, Hausaufgaben, Medienkonsum)
<b>Essgewohnheiten</b>	Ernährungsfragebogen
<b>Suchtmittel</b>	Alkoholkonsum, Rauchen
<b>Lebensqualität</b>	KINDL®-Fragebogen
<b>Soziokultureller Hintergrund</b>	Fragebogen zu Migrationshintergrund, sozioökonomischer Status

Alle Untersuchungen wurden während der Schulzeit in den von den Schulen zur Verfügung gestellten Räumen durchgeführt. Die Fragebögen wurden in den Klassenräumen ausgefüllt.

Die Autorin war maßgeblich an der Vorbereitung und Durchführung der Untersuchungen zu Visite 5, Dateneingabe sowie Prüfung und Auswertung, insbesondere der retinalen Gefäßanalyse, beteiligt. Die vorliegende Arbeit ist die Einzige, die Daten von Visite 5 zu retinalen Gefäßparametern auswertet. Zu allen Visiten wurden verschiedene Arbeiten zum Studienablauf und zu den verschiedenen Untersuchungen angefertigt. Die bisherigen Publikationen und Promotionsarbeiten im Rahmen von *JuvenTUM 3* kommen in *Tabelle 5* zur Übersicht. Nachfolgend werden die Studienuntersuchungen, die für diese Arbeit wichtig waren, methodisch beschrieben.



Tab. 5: Übersicht über Arbeiten im Rahmen der JuvenTUM 3-Studie

Visite	Jahr	Titel der Arbeit
<b>Publikationen</b>	<b>2011</b>	<b>Siegrist et al.:</b> A cluster randomised school-based lifestyle intervention programme for the prevention of childhood obesity and related early cardiovascular disease ( <i>JuvenTUM 3</i> )
1	<b>2012</b>	<b>Hanssen et al.:</b> Retinal vessel diameter, obesity and metabolic risk factors in school children ( <i>JuvenTUM 3</i> )
1	<b>2013</b>	<b>Siegrist et al.:</b> Association of leptin and insulin with childhood obesity and retinal vessel diameters
1-3	<b>2018</b>	<b>Siegrist et al.:</b> Effects of a cluster-randomized school-based prevention program on physical activity and microvascular function ( <i>JuvenTUM 3</i> )
<b>Promotionen</b>	<b>2012</b>	Die retinale Mikrozirkulation von Schulkindern der fünften Jahrgangsstufe im Zusammenhang mit Adipositas und metabolischen Risikofaktoren
1	<b>2013</b>	Pulswellenanalyse zur Bestimmung des Gefäßstatus im Kindes- und Jugendalter – Bedeutung erhöhter Harnsäurewerte als kardiovaskulärer bzw. kardiometabolischer Risikofaktor
1	<b>2014</b>	Der Einfluss anthropometrischer Parameter auf die Gefäßsteifigkeit bei Schulkindern
1-2	<b>2013</b>	Die retinale Mikrozirkulation von Schulkindern der fünften Jahrgangsstufe im Zusammenhang mit Adipositas und körperlicher Aktivität
1-3	<b>2012</b>	Einfluss eines schulbasierten Präventionsprojekts auf die retinale Mikrozirkulation bei Kindern
1-3	<b>2015</b>	Auswirkungen des schulbasierten Präventionsprogramms <i>JuvenTUM Stufe 3</i> auf Anthropometrie, Lipidprofil und körperliche Aktivität von Haupt- und Realschülern
1-3	<b>2015</b>	Auswirkungen des schulbasierten Präventionsprojekts Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – <i>JuvenTUM Stufe 3</i> auf das Ernährungsverhalten von bayerischen Kindern und Jugendlichen
1-3	<b>2016</b>	Datenanalyse der Aussagekraft von anthropometrischen Parametern in Bezug auf kardiometabolische Risikofaktoren über den Zeitraum von 18 Monaten
1-3	<b>2016</b>	Einfluss von Migrations- und Bildungshintergrund bei Kindern und Jugendlichen auf die arterielle Gefäßsteifigkeit im Zusammenhang mit Übergewicht und Adipositas
1-3	<b>2018</b>	Einfluss des Präventionsprojekts „Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3“ auf den Adiponektinspiegel
1-3	in Arbeit	Interleukin-6-Spiegel in Abhängigkeit von körperlicher Aktivität und Adipositas
1-3	in Arbeit	Entwicklung des hsCRP-Spiegels im Rahmen eines schulbasierten Präventionsprojekts
1-4	<b>2016</b>	Pulswellenanalyse zur Bestimmung des Gefäßstatus im Kindes- und Jugendalter – Beeinflussung des Augmentationsindex durch körperliche Aktivität
1-5	<b>2016</b>	Das metabolische Syndrom und seine Parameter bei Kindern und Jugendlichen

### 3.4 Anthropometrische Messungen

Alle anthropometrischen Messungen wurden durch geschultes Personal des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Technischen Universität München nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll durchgeführt.

#### 3.4.1 Body-Mass-Index

Das Körpergewicht wurde mittels einer elektronischen Präzisionswaage in einem separaten Untersuchungsraum ermittelt. Die Studienteilnehmer stellten sich dazu barfuß, nur in Unterwäsche bekleidet, mit beiden Beinen auf die Mitte der vor Studienbeginn kalibrierten Waage. Diese wies eine Genauigkeit von bis zu 0,1 kg auf. Die Körpergröße wurde unter Zuhilfenahme eines Stadiometers mit einer Genauigkeit von bis zu 0,1 cm bestimmt. Aus den erhobenen Daten konnte der BMI aus dem Gewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Größe in Meter berechnet werden:

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

Anders als bei Erwachsenen werden bei Kindern und Jugendlichen zur Erfassung von Über- bzw. Untergewicht alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Perzentilen verwendet. Man geht davon aus, dass es auf physiologische Weise zu einer Umverteilung von Fettgewebe, Knochen- und Muskelmasse kommt, weshalb der BMI bei Kindern und Jugendlichen variiert. Das Verhältnis von Größe zu Gewicht schwankt, so dass die Grenzwerte altersabhängig variieren. Dies wird in den S2-Leitlinien der *Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter* von 2015 berücksichtigt. In der S2-Leitlinie erfolgt eine Einteilung in Übergewicht, Adipositas und extremer Adipositas (Wabitsch & Kunze, 2015). Zur besseren Verständlichkeit und Unterteilung des Begriffs Übergewicht wurde über der 90. bis zur 97. Perzentile der Begriff Präadipositas verwendet. Von Adipositas wurde bei einem BMI-Wert größer der 97. Perzentile ausgegangen. *Tabelle 6* fasst die Gewichtsklassen zusammen. Diese Arbeit stützt die Definition von Adipositas und Untergewicht durchgängig auf den BMI, wenn nicht anders beschrieben.

*Tab. 6: Definition der Gewichtsklassen im Kindes- und Jugendalter*

<b>Untergewicht</b>	< 10. Perzentile
<b>Normalgewicht</b>	10. bis 90. Perzentile
<b>Übergewicht</b>	Präadipositas > 90. bis 97. Perzentile
	Adipositas > 97. bis 99.5 Perzentile
	extreme Adipositas > 99.5 Perzentile

---

### 3.4.2 Bauchumfang

Die Messung erfolgte in aufrechter Position des Kindes, in entspannter Körperhaltung. Mit einem unelastischen Maßband wurde vom Untersucher auf der Haut auf Höhe der stärksten Einziehung in der Mitte zwischen dem unteren Rippenbogen und Beckenkamm gemessen. Ebenso wie für den BMI existieren alters- und geschlechtsspezifische Perzentilkurven für den Taillenumfang im Kindes- und Jugendalter, die maßgeblich von *Frau Kromeyer-Hauschild* im Jahre 2008 unter Einbeziehung von 2.544 Kindern im Alter von 6-18 Jahren erstellt wurden (Kromeyer-Hauschild et al. 2008). Als Grenzwerte dienen auch hier die zehnte, 90. und 97. Perzentile.

### 3.4.3 Prozentualer Körperfettanteil

Für die Hautfaltenmessung wurde nach standardisiertem Protokoll vom geschulten Untersucher an vier Stellen des Körpers mittels eines Lange-Calipers gemäß den Herstellerangaben gemessen. An der locker herabhängenden oberen Extremität wurde am *Musculus biceps brachii* und am *Musculus trizeps brachii* die Hautfalte am größten Oberarmumfang erfasst. Die subskapulare Hautfalte wurde in einem Winkel von 45 Grad unter der inferioren Skapulaspitze gemessen. Als vierter Messpunkt diente die supriliakale Hautfalte, die sich 2,5 cm oberhalb des Beckenkammes, der *Crista iliaca*, befindet. Aus der Summe der Hautfaltenmessungen kann man über alters- und geschlechtsspezifische Regressionsformeln nach *Weststrate* und *Deurenberg* (Weststrate & Deurenberg, 1989; Deurenberg et al. 1990) den prozentualen Körperfettanteil berechnen. Man geht davon aus, dass Gesamtkörperfett und subkutanes Fett korrelieren (Deurenberg et al. 1990).

### 3.5 Blutdruck

Die Blutdruckmessung erfolgte standardisiert mittels Riva-Rocci-Methode. Nach einer Ruhephase von mindestens fünf Minuten wurde eine Blutdruckmanschette bei leicht gebeugtem Ellenbogen ca. 2,5 cm über der *Fossa cubitalis* am rechten Arm auf Herzhöhe platziert. Wenn der Armumfang  $\geq 25$  cm betrug, wurde eine Erwachsenenmanschette benutzt. Ansonsten wurde eine Kindermanschette genommen, um sonst bei zu enger Manschette fälschlich hohe Blutdruckwerte zu vermeiden. Somit wurde sichergestellt, dass die Manschette mindestens 75% des Oberarmumfangs umfasste, wohingegen die *Fossa Antecubitalis* ausgespart blieb. Analog zu den Kriterien für das Metabolische Syndrom der *IDF* für Kinder zwischen zehn und 15 Jahren, wurde in dieser Arbeit von einer arteriellen Hypertonie bei systolischen Werten  $\geq 130$  mmHg und diastolischen Werten  $\geq 85$  mmHg ausgegangen (Zimmet et al. 2007).

### 3.6 Laborparameter

Die Blutentnahme erfolgte durch ärztliches Personal in einem gesonderten Untersuchungsraum aus der Antecubitalvene am liegenden bzw. halb-liegenden Studienteilnehmer. Für die Untersuchung wurde eine zusätzliche Einverständniserklärung benötigt. Es erfolgte die Venenpunktion und Entnahme von ca. 12 ml venösem Blut in Vakuümröhrchen. Die Kinder waren über eine nächtliche Nahrungskarenz und ausschließliche Aufnahme klarer Flüssigkeiten am Morgen aufgeklärt. Die Blutentnahme fand in den ersten Unterrichtsstunden zwischen acht Uhr und zehn Uhr statt. Direkt im Anschluss erhielten die Kinder ein von den Mitarbeitern des Lehrstuhls vorbereitetes gesundes Frühstück. Aus dem Blut erfolgte die Bestimmung des Routinelabors (HDL-Cholesterin, Triglyceride, Nüchtern-glucose) mit handelsüblichen, gängigen Verfahren (*SynLab*). Die Konzentration von C-reaktivem Protein wurde hochsensitiv (hsCRP) mit einem immunturbidimetrischen CRP-Latex-Assay von *Olympus* bestimmt.

### 3.7 Körperliche Aktivität / Inaktivität

An den Untersuchungstagen wurden die Kinder und Jugendlichen gebeten, einen standardisierten Fragebogen selbstständig in den Klassenräumen auszufüllen. Sie sollten Fragen zur körperlichen Aktivität / Inaktivität, Lebensqualität, soziokulturellem Umfeld, Ernährungsgewohnheiten und Fragen zu gesundheitsbezogenem Wissen beantworten. Die Fragen zur körperlichen Aktivität orientierten sich am *MoMo-Modul* (Bös et al. 2009). Im Vorfeld zeigte sich der Fragebogen als reliables methodisches Instrument zur Erfassung der körperlichen Aktivität (Prochaska et al. 2001).

Es wurden inner- und außerschulische sportliche Aktivitäten erfragt sowie das Sportinteresse, ebenso Fernseh- und Computernutzungsgewohnheiten.

Es wurden folgende Fragen gestellt:

„1. An wie vielen Tagen warst du letzte Woche mindestens 60 Minuten (1 h) körperlich so aktiv, dass du ins Schwitzen oder außer Atem gekommen bist (z.B. beim Sport, Spielen mit Freunden, Fußweg zur Schule, Rad fahren, Skaten, Sport im Verein etc.)?“

„2. An wie vielen Tagen einer normalen Woche bist du mindestens 60 Minuten (1 h) körperlich so aktiv, dass du ins Schwitzen oder außer Atem kommst?“

Die Kinder konnten die Antwortmöglichkeit wählen aus: „Gar nicht“, „an einem Tag“, „an 2 Tagen“, „an 3 Tagen“, „an 4 Tagen“, „an 5 Tagen“, „an 6 Tagen“ oder „an jedem Tag“. (*Fragebogen zur körperlichen Aktivität / Kinder- und Jugendliche als Gesundheitsexperten / Stufe 3 / Stand Mai 2010, Seite 2*)

Aus den Antwortmöglichkeiten der beiden Fragen erfolgte die Bildung des Mittelwertes in Tagen (d) pro Woche (w) mit mindestens (mind.) 60-minütiger Aktivität.

---

Dieser wurde für die weitere statistische Analyse verwendet. Darüber hinaus erfolgte mit den Mittelwerten die Einteilung in 3 Aktivitätsniveaus: wenig aktiv ( $\leq 2$  d/w mind. 60 min), durchschnittlich aktiv (3-5 d/w mind. 60 min) und sehr aktiv ( $> 5$  d/w mind. 60 min). Die Aktivität wurde weiter detailliert mit Angaben zum Schulsport, repräsentiert durch die Fragen drei bis vier des Bogens. Frage drei bezog sich auf die Tage, die Kinder am Schulsport teilnehmen:

„3. An wie vielen Tagen in der Woche nimmst du am Schulsport teil?“ Antwortmöglichkeiten waren: „Gar nicht“, „an einem Tag“, „an 2 Tagen“, „an 3 Tagen“, „an 4 Tagen“ oder „an 5 Tagen“. Anschließend erfolgte die Nachfrage nach Schulsportstunden:

„4. Wie viele Stunden hast du insgesamt pro Woche Schulsport?“ Hier konnte ausgewählt werden zwischen: „Gar nicht“, „1 Stunde“, „2 Stunden“, „3 Stunden“, „4 Stunden“, „5 Stunden und mehr“. (*Fragebogen zur körperlichen Aktivität / Kinder- und Jugendliche als Gesundheitsexperten / Stufe 3 / Stand Mai 2010, Seite 2*)

Zur weiteren Analyse erfolgte die Bildung des Mittelwerts in Tage/Woche (d/w) sowie die Schulsportstunden à 45 Minuten pro Woche (sh/w).

Im Gegensatz dazu bekamen die Kinder zur körperlichen Inaktivität durch sitzende Tätigkeiten folgende Fragen: „19. Wie oft und wie lange sitzt du am Tag für Hausaufgaben, Fernsehen, ...? (1h = 60 Minuten)“

„Ich sitze zu Hause, ...

1. ... **unter der Woche** für Hausaufgaben machen
2. ... **am Wochenende** für Hausaufgaben machen
3. ... **unter der Woche** beim Fernsehen
4. ... **am Wochenende** beim Fernsehen
5. ... **unter der Woche** Computer/Playstation/Internet...
6. ... **am Wochenende** Computer/Playstation/Internet...“

Es konnte jeweils gewählt werden zwischen „Gar nicht“, „30 min am Tag“, „1 Stunde am Tag“, „2 Stunden am Tag“, „3 Stunden am Tag“, „4 Stunden am Tag“, „5 Stunden am Tag“ sowie „mehr“. (*Fragebogen zur körperlichen Aktivität / Kinder- und Jugendliche als Gesundheitsexperten / Stufe 3 / Stand Mai 2010, Seite 4*)

Aus den Angaben wurde die durchschnittliche Sitzzeit in Stunden pro Woche (h/w) für die weiteren Berechnungen ermittelt. Der Fernsehkonsum wurde in dieser Arbeit besonders herausgearbeitet. Ausgenommen von der Sitzzeit war das Sitzen während der Schulzeit unter der Annahme von fünf Stunden täglichen Unterrichts bei einer 5-Tage Schulwoche mit folglich 25 Stunden/Woche. Ausgenommen waren auch die Schlafzeiten unter der Annahme von acht Stunden täglichen Schlafes mit einer Summe von 56 Stunden/Woche. Somit wurden 81 Wochenstunden nicht zu den Sitzzeiten gezählt.

### 3.8 Retinale Gefäßanalyse

In dieser Arbeit galt es, die Durchmesser und Entwicklungen der arteriellen retinalen Zentraläquivalente (CRAE), der venösen retinalen Zentraläquivalente (CRVE) sowie deren Verhältnis zueinander, ausgedrückt in der arterio-venösen Ratio (AVR), zu ermitteln. Pathologische Veränderungen wurden in einer arteriolären Konstriktion (Gefäßverengung) und venösen Dilatation (Gefäßerweiterung) gesehen (Ikram et al. 2013). In dieser Arbeit unbetrachtet blieben weitere retinale Parameter. Dazu sind Windungen der Gefäße, Abgangswinkel von Gefäßästen oder fraktale Dimensionen zu zählen (Cheung et al. 2012).

Zentrale Aufgabe der Autorin im Rahmen der Studie *JuvenTUM 3* war die Aufnahme von retinalen Bildern mit anschließender retinaler Gefäßanalyse zu Visite 5.

In dieser Arbeit wurde erstmals im Rahmen der Studie „*Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3*“ eine vergleichende Auswertung der retinalen Gefäßparameter der Eingangsuntersuchung (Visite 1) mit der Abschlussuntersuchung (Visite 5) vorgenommen.

Retinale Gefäßparameter wurden auch zu anderen Studienzeitpunkten untersucht, jedoch fließen die Ergebnisse nicht in die vorliegende Arbeit ein, weshalb nicht näher auf sie eingegangen wird.

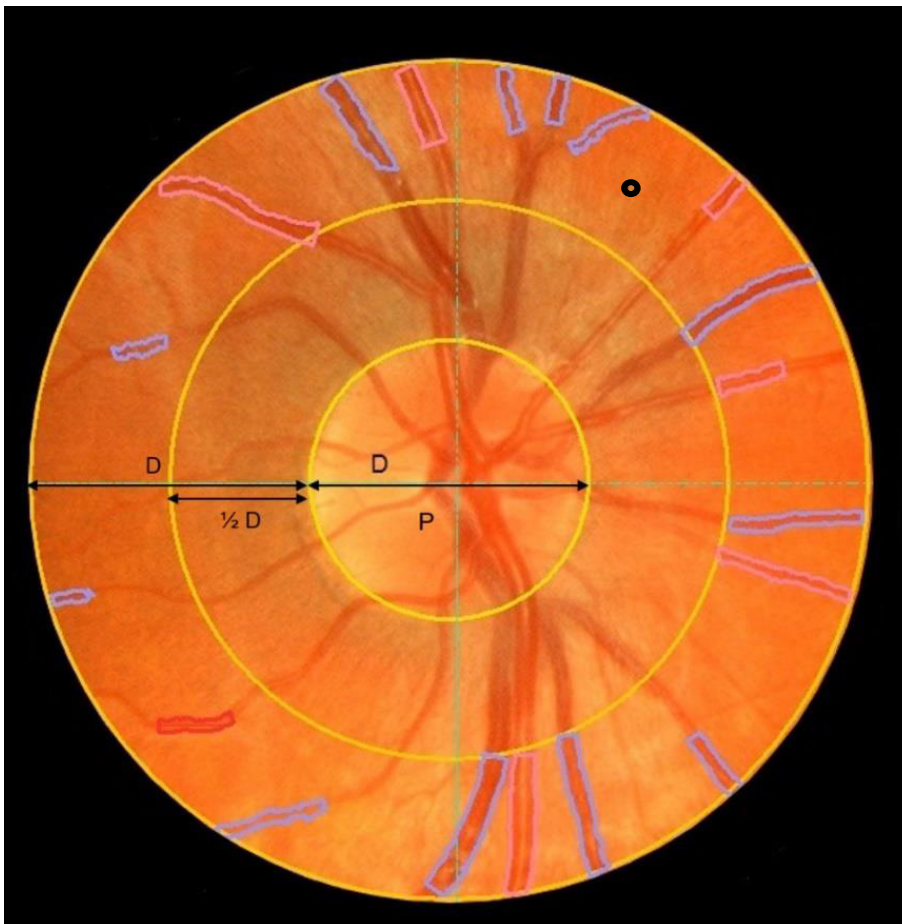
Die retinale Mikrozirkulation wurde mittels *Static Retinal Vessel Analyser (Imedos Systems UG, Jena, Deutschland)* analysiert. Diese Funktionseinheit besteht aus einer Funduskamera (*TRC-NW200, Topcon Europe*) sowie der Software *Vesselmap 2 (Imedos Systems UG, Jena)* zur computergestützten Auswertung der retinalen Gefäßversorgung. Ohne vorherige Mydriasis (Weitstellung der Pupille) und Invasivität konnte die Autorin an 15 Untersuchungstagen mindestens jeweils zwei Aufnahmen des rechten Augenhintergrundes jedes Kindes anfertigen. Die Aufnahmen wurden in einem möglichst abgedunkelten Raum durchgeführt, um einen hohen Kontrast zu erzielen. Dabei wurde die Papille des Sehnervs zentriert, indem man den Studienteilnehmer bat, einen weiter temporal (zur Schläfe hin) gelegenen grünen Punkt beim Geradeausblick zu fixieren. Bei den Aufnahmen wurde darauf geachtet, dass keine Randreflexe und keine Randabschattungen vorhanden waren. Das resultierende Bild verfügte über eine ausreichende Bildschärfe und Belichtung (Grünkanal mindestens über 60 und unter 120 Graustufen).

Für die Auswertung wurden qualitativ möglichst hochwertige Aufnahmen mit gleichmässiger Ausleuchtung und guter Kontrastierung verwendet. Die weiterführende Gefäßanalyse wurde von der Dissertantin mit der Software *Vesselmap 2 (Imedos Systems UG, Jena, Deutschland)* durchgeführt. Für die Bestimmung der AVR war mindestens eine verwertbare Aufnahme erforderlich.

Zu den Kriterien eines auswertbaren Bildes zählten: keine Randabschattungen, keine Randreflexe, eine ausreichende Belichtung mit Vermeidung von Unter- und Überbelichtung sowie eine hinreichende Bildschärfe. Das digitale Bild konnte zur verbesserten Auswertung insofern bearbeitet werden, dass die Dunkelheit beziehungsweise die Helligkeit und der Kontrast erhöht werden konnten. Die Software *Vesselmap* gab die weiteren Arbeitsschritte vor.

In *Abbildung 3* ist eine Bildauswertung exemplarisch dargestellt.

*Abb. 3: Exemplarische retinale Aufnahme*



*P= Papilla nervi optici; D= Papillendurchmesser; °= Ringförmiges Messareal*

Bei der ersten Bildbearbeitung stellte man die grundsätzlichen Bildinformationen ein. Dazu zählten ein Kamerawinkel von 45 Grad, die Einstellung der Optik (TRC-NW-8, D-90M) sowie des rechten Auges. Als erster Arbeitsschritt wurde ein Ring um die Papille des Nervus opticus (Sehnerv) mit einem Abstand von deren äußerer Begrenzung im Bereich von einem halben bis zu einem ganzen Durchmesser der Papille gebildet.

Entsprach der von der Software gebildete Papillenkreis nicht der eigentlichen Papille, so konnte dies ein Hinweis auf etwaige falsche Vergrößerung oder das Auswählen des falschen Kameratyps sein und wurde daraufhin geändert. Im Anschluss erfolgte die Markierung des Gefäßursprungs, um danach die Arteriolen und Venolen im äußeren, vorgegebenen Bereich – bis zu einem ganzen Durchmesser – kennzeichnen zu können. Die automatische Markierung erfolgte per Mausklick, die semiautomatische durch Aufziehen einer H-Nadel mittels linker Maustaste. Wenn dies nicht möglich war und nur dann – erfolgte die manuelle Markierung. Es wurden nur Gefäße erfasst, die einen Mindestdurchmesser von 45 Mikrometer ( $\mu\text{m}$ ) aufwiesen. Gefäße mit Durchmesser unter diesem Wert wurden automatisch grau hinterlegt. Insbesondere kleinere Gefäße wurden jedoch vom Programm oft nicht sofort grau hinterlegt, so dass mehrmalige Kontrollen durch Anklicken nötig waren.

Beim Markieren der Gefäße gab es folgende Grundsätze: Arteriolen sind weniger geschlängelt und kontrastärmer. Dagegen sind Venolen kontrastreicher und geschlängelter. Gleiche Gefäßtypen überkreuzen sich nicht, weshalb auch im nicht ausgewerteten Bereich, zentral und peripher, nach Überkreuzungen gesucht wurde. Es wurde versucht, eine große Anzahl an Gefäßen in ihrer Vollständigkeit zu erfassen. Gerade Gefäßabschnitte wurden bevorzugt und gekrümmte daraufhin mittels Funktion „Gefäßabschnitte löschen“ bearbeitet, ebenso von Bindegewebe überlagerte Abschnitte, unscharfe und solche mit Randreflexen.

Es zeigte sich, dass *Vesselmap* zumeist großzügig Markierungen vornahm, so dass sehr häufig Gefäßabschnitte am Anfang und am Ende gelöscht werden mussten. Allgemein wurden periphere Abschnitte eher ausgewählt, es sei denn, der innere Teil stellte sich beispielsweise schärfer und länger dar. Bei Gefäßaufzweigungen galt es stets, die einzelnen Äste im Messbereich zu erfassen; wenn sich ein Ast als unter 45  $\mu\text{m}$  stark erwies, erfolgte die vollständige graue Markierung des Asts. Dabei wurde immer nur bis zu dem Bereich markiert, an dem die Verzweigung begann. Für den Fall, dass eine Aufzweigung vorhanden war, bei der sich alle oder einzelne Äste unscharf darstellten, wurde der Hauptstamm des Gefäßes erfasst. Dasselbe galt für Aufzweigungen mit Gefäßdurchmessern  $< 45 \mu\text{m}$ , welche sich vor allem in der Peripherie befanden. Alle Gefäße wurden nur einmal erfasst, auch wenn sie zurücklaufend waren. Wenn die Zuordnung zu Arteriole beziehungsweise Venole trotz Erfahrungswerten und Bildbearbeitung, wie etwa durch optische Vergrößerungen oder das Löschen von Gefäßabschnitten, nicht möglich war, so blieben die Gefäße bei der Auswertung unberücksichtigt.



---

Pro Studienteilnehmer wurden mindestens vier Bilder ausgewertet – einmal zwei Bilder unabhängig von Visite 1 nach Beurteilung der Dissertantin und im Anschluss nochmals mindestens zwei Bilder unter Berücksichtigung der *WinScreenshots* und Druckauswertungen.

Als hilfreich erwies sich die Zuordnung von Bildqualitäten, welche analog zu Visite 1 waren. Eine A-Qualität entsprach einem guten Bild, bei dem bis auf einzelne Ausnahmen alle Gefäße automatisch mittels Software erfassbar waren. Mit „B“ wurden Bilder von guter oder mittlerer Qualität bewertet, bei denen einige Gefäße semiautomatisch zu erfassen waren. Mit einer C-Bildqualität wurden Bilder eingestuft, die manuell bearbeitet werden mussten. D-Qualität bedeutete die Nichtauswertbarkeit eines Bildes. Wenn die ermittelten Werte eine Differenz von > 0,05 aufwiesen und sich die gleiche Bildqualität zeigte, wurde wie gehabt arithmetisch gemittelt. Wenn aber die Differenz der ermittelten Werte > 0,05 war und die Bildqualität voneinander abwich, so wurde das qualitativ bessere Bild genommen. Bei einer derartigen Abweichung wurden, falls vorhanden, mehr als die benötigten zwei Bilder ausgewertet, beziehungsweise die angefertigten Bilder auf Richtigkeit überprüft und erneut ausgewertet. Im Anschluss erfolgte die automatische Berechnung der AVR nach der Parr-Hubbard Formel (Hubbard et al. 1999).

Aus dem Quotienten der jeweils einzeln in Mikrometern ermittelten arteriellen und venösen retinalen Zentraläquivalenten (CRAE und CRVE) konnte die arterio-venöse Ratio errechnet werden:

$$AVR = \frac{CRAE}{CRVE}$$

Somit bildet die arterio-venöse Ratio das arterio-venöse Durchmesser Verhältnis des Augenhintergrundes ab. Der Koeffizient wird kleiner bei geringeren Werten für das arterielle retinale Zentraläquivalent oder bei größeren Werten für das venöse retinale Zentraläquivalent. Im Gegensatz dazu war der Koeffizient größer, wenn das arterielle retinale Zentraläquivalent zunahm oder das retinale venöse Zentraläquivalent abnahm. Schließlich wurde zur Nachvollziehbarkeit der Auswertungen unter Drucken→Vorschau ein zweiter *WinScreenshot* der von der Software ermittelten retinalen Zentraläquivalente und der AVR angefertigt. Die ermittelten Werte wurden auch in der Software selbst gespeichert und mit Datum versehen. Alle Werte, die Codes der Studienteilnehmer und die Bildqualität wurden in einer Excel-Datei erfasst. In dieser wurden die Mittelwerte der jeweiligen Gefäßdurchmesser und der Mittelwert der AVR errechnet.

### 3.9 Statistische Methoden

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit *SPSS Statistics* Version 22.0 (*IBM Corporation*, Somers, USA). Zur allgemeinen deskriptiven Statistik wurden Mittelwerte, Minima, Maxima, Standardabweichungen und Quartilswerte ermittelt.

Die Darstellung von Mittelwerten erfolgte mit Angabe von Standardabweichungen in Form von  $MW \pm SD$ , soweit nicht anders beschrieben. Um zu überprüfen, ob eine Normalverteilung der Parameter vorlag, wurden Mittelwerte betrachtet sowie Histogramme, Q-Q-Diagramme, Boxplots mit Beachtung der Mediane und der Test nach Kolmogorow-Smirnow durchgeführt. Es erfolgte eine Darstellung mit Balkendiagrammen, Histogrammen, Boxplots und Fehlerbalken des Mittelwertes mit 95%-Konfidenzintervall [95% KI] sowie mit Streudiagrammen.

Für die meisten Parameter zeigte sich eine Normalverteilung. Die Werte für das hscRP, den Schulsport, den Fernsehkonsum und die Differenzen der Sitzzeit sowie die Glucose waren im Längsschnitt in der Kontrollgruppe nicht normalverteilt.

Es wurden die statistischen Kennzahlen der Schiefe und Kurtosis mit untersucht. Mittels Kreuztabellen erfolgte die Betrachtung kategorialer Variablen auf mögliche Zusammenhänge. Diese wurden anschließend im Chi-Quadrat-Test auf asymptotische Signifikanz hin untersucht. Bei normalverteilten Parametern wurde der T-Test für unabhängige Stichproben zum paarweisen Gruppenvergleich verwendet. Bei nicht normalverteilten Parametern wurde der Mann-Whitney-U-Test für Gruppenvergleiche genutzt. Für Gruppenunterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen wurden bei normalverteilten Parametern univariante Varianzanalysen und im Post-Hoc-Test Analysen auf den kleinsten signifikanten Unterschied durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Parametern wurde für derartige Gruppenvergleiche der H-Test nach Kruskal-Wallis angewendet.

Der Mittelwertvergleich im Längsschnitt bei normalverteilten Variablen erfolgte durch Anwendung des T-Tests für verbundene Stichproben. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Um Kontroll- und Interventionsgruppe im Längsschnitt vergleichen zu können, wurden für die verschiedenen Parameter Differenzen gebildet. Es wurde getestet, ob die Differenzen der Werte im Längsschnitt normalverteilt waren; deren Darstellung erfolgte mit Balkendiagrammen, Histogrammen, Boxplots und Fehlerbalken des Mittelwertes mit 95% KI sowie mit Streudiagrammen. Die gebildeten Mittelwerte der Differenzen der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe wurden mit dem T-Test für unverbundene Stichproben auf Unterschiede getestet.

Für die Berechnung der Korrelationen wurde für normalverteilte Parameter der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet.

---

Für nicht normalverteilte wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman genutzt. Partielle Korrelationen unter Adjustierung nach Alter und Geschlecht wurden für die Korrelationen in Visite 1 bzw. Visite 5 berechnet. Für den Querschnitt wurden Regressionsanalysen durchgeführt, die mittels nicht-standardisiertem Regressionskoeffizient B dargestellt wurden.

Es wurden die Güte der Modelle sowie die Diagramme der Regressionen vom standardisierten Residuum beachtet. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta ( $\beta$ ) wurde zum Vergleich des Einflusses der Regressionsparameter genutzt.

Auch wurden multivariante Modelle, die nach Alter und Geschlecht adjustiert waren, gerechnet. Je nach Parameter wurden mehrere Modellebenen zur Analyse von Einflüssen erstellt. Da das hsCRP keiner Normalverteilung unterlag, wurde zum hsCRP 0,01 addiert. Der Logarithmus der entstandenen Summe wurde in Korrelation gesetzt. In allen durchgeführten Tests wurde das Signifikanzniveau  $p < 0,05$  verwendet.

---

## 4 Ergebnisteil A – Längsschnitt von Visite 1 zu Visite 5

### Veränderungen von retinalen Gefäßparametern, Anthropometrie, kardiometabolischen Risikomarkern sowie Aktivität bzw. Inaktivität von Visite 1 zu Visite 5

---

#### 4.1 Basisdaten in Visite 1

In der Längsschnittauswertung wurden alle Kinder der *JuvenTUM 3*-Studie eingeschlossen, von denen Daten zur retinalen Mikrozirkulation zur Eingangsuntersuchung (Visite 1) und zur Abschlussuntersuchung nach vier Jahren (Visite 5) vorlagen (N= 282). Von diesen befanden sich 119 Kinder (42,2%) in der Kontrollgruppe und 163 (57,8%) in der Interventionsgruppe. 123 Mädchen (43,6%) und 159 Jungen (56,4%) nahmen an der Studie teil. 92 Schüler (32,6%) besuchten eine Hauptschule und 190 Kinder (67,4%) eine Realschule. In Visite 1 waren die Studienteilnehmer durchschnittlich  $11,1 \pm 0,6$  Jahre alt. Zu Studienbeginn betrug der Mittelwert des BMI  $18,9 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup>. 73,8% (n= 208) galten als normalgewichtig. Zu Visite 1 wurden 6,4% (n= 18) als adipös und 13,8% (n= 39) als übergewichtig klassifiziert. Untergewichtig waren zu Visite 1 6,0% (n= 17). Der durchschnittliche Bauchumfang betrug  $64,0 \pm 7,4$  cm und der mittlere Körperfettanteil  $20,1 \pm 6,0\%$ . Der Mittelwert des systolischen arteriellen Blutdrucks (SAP) betrug  $118,8 \pm 9,6$  mmHg. Der Mittelwert für den diastolischen arteriellen Blutdruck (DAP) lag bei  $73,4 \pm 7,9$  mmHg. Der durchschnittliche Triglyzeridspiegel betrug im Mittel  $79,4 \pm 39,6$  mg/dl. Für den Mittelwert des HDL-Cholesterins wurde  $64,3 \pm 13,6$  mg/dl und für den der Nüchternglucose  $81,4 \pm 17,1$  mg/dl ermittelt. Die Werte für das hsCRP betragen in Visite 1 durchschnittlich  $0,1 \pm 0,2$  mg/dl. Im Mittel waren die Teilnehmer zu Visite 1 an  $3,2 \pm 1,7$  Tagen (d) in der Woche (w) mindestens 60 Minuten (min) lang aktiv. Sie hatten durchschnittlich  $1,9 \pm 0,7$  Tage in der Woche  $3,0 \pm 1,1$  Schulsportstunden (sh), wobei eine „Schulstunde“ 45 Minuten dauerte. In Visite 1 betrug die Sitzzeit  $26,6 \pm 16,1$  Stunden (h) pro Woche (Tab. 7).

Tab. 7: Statistische Kennzahlen erfasster Parameter in Visite 1

Parameter	N	MW	SD	Min	Quartile			Max
					1.	2.	3.	
<b>Geschlecht</b>								
Weiblich	123							
Männlich	159							
<b>Anthropometrie</b>								
Alter (Jahre)	282	11,1	0,6	9,7	10,7	11,0	11,4	13,6
Größe (cm)	282	146,9	7,6	128,8	142,0	146,1	151,0	175,4
Gewicht (kg)	282	41,1	10,0	24,8	34,0	38,6	45,9	86,9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	282	18,9	3,3	13,8	16,6	18,0	20,6	30,3
KF (%)	282	20,1	6,0	8,0	15,3	19,3	25,1	35,0
BU (cm)	282	64,0	7,4	51,0	58,5	62,5	67,5	90,5
<b>Blutdruck</b>								
SAP (mmHg)	280	118,8	9,6	95,0	110,0	120,0	125,0	145,0
DAP (mmHg)	280	73,4	7,9	55,0	70,0	70,0	80,0	100,0
<b>Laborwerte</b>								
TAG (mg/dl)	171	79,4	39,6	22,0	51,0	67,0	94,0	241,0
HDL (mg/dl)	172	64,3	13,6	39,0	55,2	62,2	72,6	114,0
Glc (mg/dl)	172	81,4	17,1	52,0	76,0	80,0	84,0	284,0
hsCRP (mg/dl)	172	0,10	0,19	0,00	0,02	0,04	0,12	1,54
<b>Körperliche Aktivität</b>								
Aktivität (d/w)	240	3,2	1,7	0,0	2,0	3,0	4,0	7,0
Schulsport (d/w)	244	1,9	0,7	0,0	2,0	2,0	2,0	5,0
Schulsport (sh/w)	247	3,0	1,1	0,0	2,0	3,0	4,0	5,0
Sitzzeit (h/w)	221	26,6	16,1	3,0	15,0	23,5	33,0	95,0
<b>Retinale Gefäßanalyse</b>								
CRAE (µm)	282	208,0	14,8	165,5	198,0	209,0	217,0	267,4
CRVE (µm)	282	235,2	15,5	199,0	224,2	235,1	245,3	293,0
AVR	282	0,89	0,06	0,70	0,84	0,89	0,93	1,06

N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; Min= Minimum; Max= Maximum; BMI= Body-Mass-Index; KF= Körperfettanteil; BU= Bauchumfang; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck; TAG= Triglyzeride; HDL= High-density-Lipoprotein; Glc= Nüchtern-glucose; hsCRP= hochsensitives C-reaktives Protein; Aktivität von mind. 60 min. an Tagen (d) pro Woche (w); Schulsport an Tagen pro Woche; Schulsport in Schulstunden (sh)= 45 Minuten pro Woche; Sitzzeit in Stunden (h) pro Woche; CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio

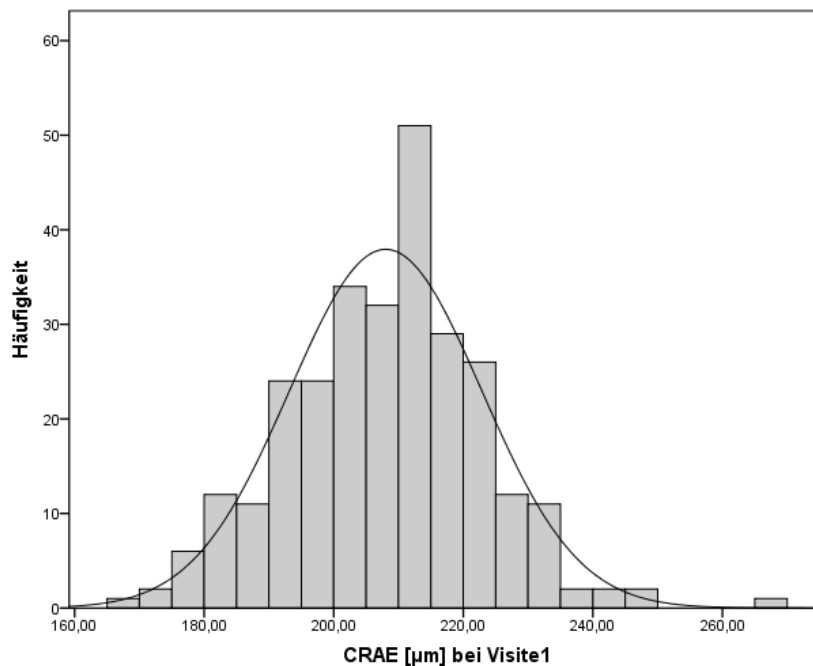
## 4.2 Entwicklung retinaler Gefäßparameter

Zunächst wurde der Verlauf der Parameter der retinalen Gefäßanalyse bei all denjenigen Studienteilnehmer zu Visite 1 dargestellt, die im Längsschnitt verfolgt werden konnten (N= 282). Über vier Jahre wurden die erfassten Daten in der Kontroll- und Interventionsgruppe ausgewertet. Anschließend erfolgte der Gruppenvergleich.

### 4.2.1 Basisdaten zur retinalen Gefäßanalyse in Visite 1

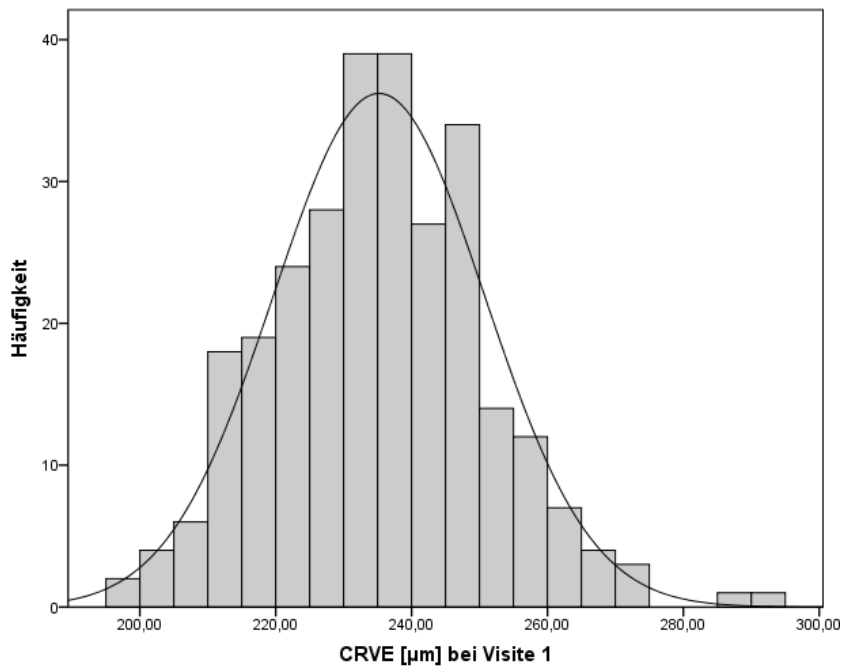
Der Mittelwert des arteriellen retinalen Zentraläquivalents (CRAE) betrug in Visite 1  $208,0 \pm 14,8 \mu\text{m}$ . Eine Übersicht über die Verteilung zur Eingangsuntersuchung zeigt *Abbildung 4*. In Visite 1 war der Mittelwert des venösen retinalen Zentraläquivalents (CRVE)  $235,2 \pm 15,5 \mu\text{m}$ . Die Verteilung ist in *Abbildung 5* dargestellt. In Visite 1 betrug der Mittelwert für die dimensionslose arterio-venöse Ratio (AVR)  $0,89 \pm 0,06$ . Die Verteilung findet sich in *Abbildung 6* wieder. Bei allen Variablen der retinalen Gefäßanalyse konnte durch statistische Überprüfung von einer Normalverteilung ausgegangen werden.

Abb. 4: Histogramm mit Normalverteilungskurve für Werte des CRAE in Visite 1



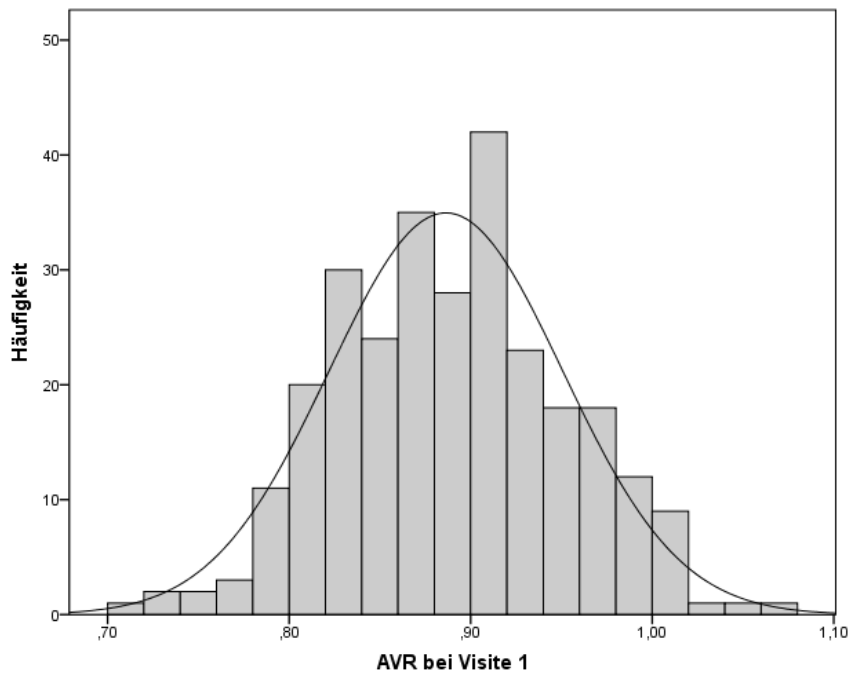
CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [μm]

Abb. 5: Histogramm mit Normalverteilungskurve für Werte des CRVE in Visite 1



CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [ $\mu\text{m}$ ]

Abb. 6: Histogramm mit Normalverteilungskurve für Werte der AVR in Visite 1



AVR= arterio-venöse Ratio [dimensionslos]

#### 4.2.2 Retinale Gefäßanalyse in der Kontroll- und Interventionsgruppe

Tab. 8: Entwicklung retinaler Gefäßparameter in der Kontroll- und Interventionsgruppe

Gr	N	Visite 1		Visite 5		p in den Gruppen	Mittlere Differenz Gruppe V5-V1 [95% KI]	Diff. der mittleren Änderung zw. den Gr. [95% KI]	p $\Delta$ V1/V5 zw. den Gruppen	
		MW	SD	MW	SD					
<b>CRAE</b> ( $\mu\text{m}$ )	K	119	208,4	14,7	208,9	14,4	0,624	0,5 [-1,4; 2,3]	2,5 [0,1; 4,8]	0,039
	I	163	207,7	15,0	205,7	15,3	0,009	-2,0 [-3,5; -0,5]		
<b>CRVE</b> ( $\mu\text{m}$ )	K	119	237,3	14,7	234,4	15,4	<0,001	-2,9 [-4,5; -1,5]	-0,2 [-2,4; 1,7]	0,732
	I	163	233,7	16,0	231,0	15,2	<0,001	-2,7 [-4,1; -1,1]		
<b>AVR</b>	K	119	0,88	0,06	0,89	0,06	0,003	0,01 [0,01; 0,22]	0,01 [0,00; 0,02]	0,033
	I	163	0,89	0,06	0,89	0,06	0,774	0,00 [-0,01; 0,01]		

Gr= Studiengruppe: K= Kontrollgruppe, I= Interventionsgruppe; N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; p in den Gruppen= Signifikanzniveau der Veränderungen in der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe im Studienverlauf; Diff.= Differenz; zw.= zwischen; V5= Visite 5; V1= Visite 1; KI= Konfidenzintervall; p $\Delta$ V1/V5= Signifikanzniveau der Veränderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe; CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio

In der Kontrollgruppe nahm das durchschnittliche CRAE zu Visite 1 einen Wert von  $208,4 \pm 14,7 \mu\text{m}$  an und zeigte sich mit  $208,9 \pm 14,4 \mu\text{m}$  zu Visite 5 unwesentlich verändert (Tab. 8).

Der durchschnittliche Wert für das CRVE war zu Visite 1  $237,3 \pm 14,7 \mu\text{m}$ . Zu Visite 5 verringerte sich das CRVE auf  $234,4 \pm 15,4 \mu\text{m}$  in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ).

Für die mittlere AVR wurde in Visite 1 ein Wert von  $0,88 \pm 0,06$  ermittelt. Die Werte für die die AVR von Kindern der Kontrollgruppe stiegen zu Visite 5 auf  $0,89 \pm 0,06$  an ( $p = 0,003$ ).

In der Interventionsgruppe sanken die Mittelwerte für das CRAE signifikant von  $207,7 \pm 15,0 \mu\text{m}$  zum Studienbeginn auf  $205,7 \pm 15,3 \mu\text{m}$  zu Studienende ( $p = 0,009$ ).

Zu Visite 1 betrug der Mittelwert für das CRVE bei Kindern der Interventionsgruppe  $233,7 \pm 16,0 \mu\text{m}$  und zu Visite 5  $231,0 \pm 15,2 \mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ).

Der Wert für die mittlere AVR in der Interventionsgruppe betrug eingangs  $0,89 \pm 0,06$  und blieb im Studienverlauf mit  $0,89 \pm 0,06$  im wesentlichen unverändert.



Im Gruppenvergleich wurden die Arteriolen bei Kindern der Interventionsgruppe über vier Jahre im Mittel um 2,0  $\mu\text{m}$  enger, wohingegen bei Kindern der Kontrollgruppe eine Zunahme der Arterioldurchmesser um 0,5  $\mu\text{m}$  ermittelt wurde.

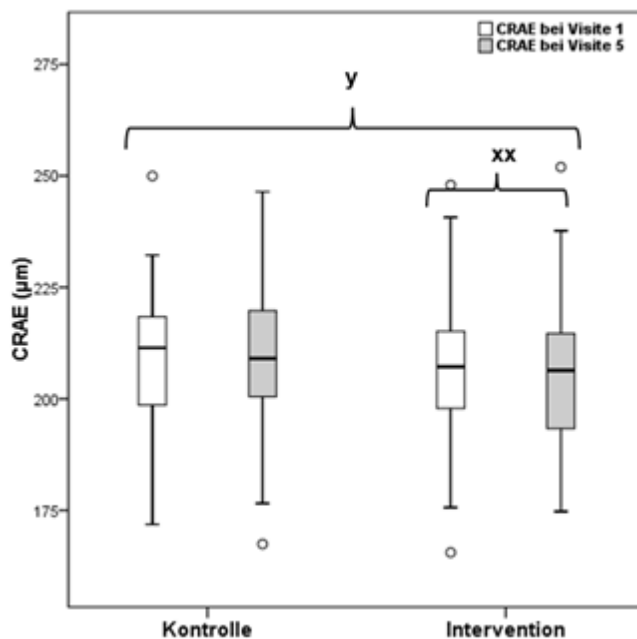
Die Differenz der mittleren Änderung für die Werte des CRAE zwischen den Gruppen betrug 2,5  $\mu\text{m}$  [95% KI: 0,1;4,8] ( $p= 0,039$ ).

Die Abnahme der Werte für das CRVE in der Interventionsgruppe von 2,7  $\mu\text{m}$  war vergleichbar mit dem Rückgang in der Kontrollgruppe, in der dieser 2,9  $\mu\text{m}$  betrug.

Die Differenz der mittleren Änderung für Werte des CRVE betrug -0,2  $\mu\text{m}$  [95% KI: -2,4;1,7] ( $p= 0,732$ ).

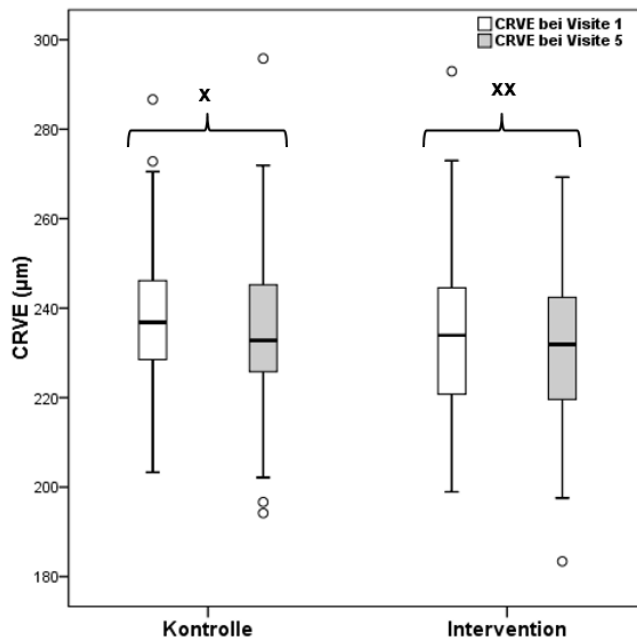
Von Visite 1 zu Visite 5 wurde in der Interventionsgruppe keine Veränderung des Werts für die AVR ermittelt. Dagegen kam es in der Kontrollgruppe zu einem Anstieg von 0,01. Die Differenz der mittleren Änderung für die Werte der AVR zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe betrug 0,01 [95% KI: 0,00;0,02] ( $p= 0,033$ ). Getrennt nach Studiengruppen erfolgt in den *Abbildungen 7, 8 und 9* eine vergleichende Darstellung der retinalen Gefäßparameter.

Abb. 7: Werteverteilung des CRAE in der Kontroll- und Interventionsgruppe in Visite 1 und 5



CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [ $\mu\text{m}$ ];  
 xx= Signifikanzniveau der Veränderungen in der Interventionsgruppe im Studienverlauf mit  $p= 0,009$ ; y= Signifikanzniveau der Veränderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe mit  $p\Delta V1/V5= 0,039$

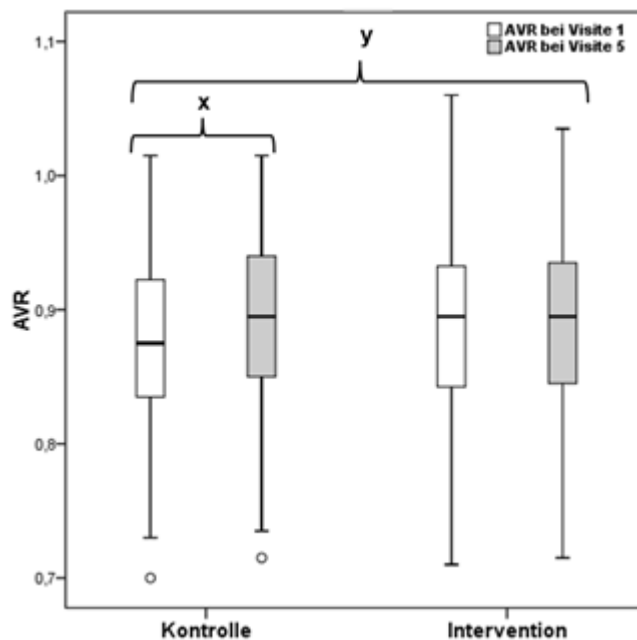
Abb. 8: Werteverteilung des CRVE in der Kontroll- und Interventionsgruppe in Visite 1 und 5



CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [ $\mu\text{m}$ ];

x {xx}= Signifikanzniveau der Veränderungen in der Kontroll- bzw. {Interventions}gruppe im Studienverlauf mit  $p < 0,001$  { $p < 0,001$ }

Abb. 9: Werteverteilung der AVR in der Kontroll- und Interventionsgruppe in Visite 1 und 5



AVR= arterio-venöse Ratio [dimensionslos]; x= Signifikanzniveau der Veränderungen in der Kontrollgruppe im Studienverlauf mit  $p = 0,003$ ; y= Signifikanzniveau der Veränderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe mit  $p_{\Delta V1/V5} = 0,033$

### 4.2.3 Retinale Gefäßanalyse bei Mädchen und Jungen

Tab. 9: Entwicklung retinaler Gefäßparameter bei Mädchen und Jungen in der Kontroll- und Interventionsgruppe

	Gr	G	N	Visite 1		Visite 5		p in den Gruppen	Mittlere Differenz Gruppe V5-V1 [95% KI]	Diff. der mittleren Änderung zw. den Gr. [95% KI]	p $\Delta$ V1/V5 zw. den Gruppen
				MW	SD	MW	SD				
<b>CRAE</b> ( $\mu\text{m}$ )	K	w	62	211,1	14,6	210,4	13,8	0,555	-0,7 [-3,2; 1,7]	-0,0 [-3,5; 3,4]	0,982
	I	w	61	211,8	14,6	211,1	15,1	0,581	-0,7 [-3,2; 1,7]		
	K	m	57	205,2	14,5	206,8	15,1	0,234	1,6 [-1,1; 4,2]	4,4 [1,1; 7,6]	0,009
	I	m	102	205,3	14,8	202,5	14,6	0,005	-2,8 [-4,6; -0,9]		
<b>CRVE</b> ( $\mu\text{m}$ )	K	w	62	237,4	16,4	234,5	17,8	0,012	-2,9 [-5,2; 0,7]	-0,7 [-3,8; 2,3]	0,627
	I	w	61	237,3	15,1	235,1	16,0	0,039	-2,2 [-4,3; -0,1]		
	K	m	57	237,2	12,6	234,0	12,5	0,002	-3,2 [-5,1; -1,3]	-0,4 [-3,2; 2,4]	0,776
	I	m	102	231,6	16,2	228,8	14,0	0,007	-2,8 [-4,8; -0,8]		
<b>AVR</b>	K	w	62	0,89	0,06	0,90	0,06	0,168	0,01 [0,00; 0,02]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,749
	I	w	61	0,89	0,06	0,90	0,06	0,374	0,01 [-0,01; 0,02]		
	K	m	57	0,87	0,07	0,89	0,07	0,004	0,02 [0,01; 0,03]	0,02 [0,01; 0,04]	0,009
	I	m	102	0,89	0,07	0,89	0,07	0,720	0,00 [-0,01; 0,01]		

Gr= Studiengruppe: K= Kontrollgruppe, I= Interventionsgruppe; G= Geschlecht: w= weiblich und m= männlich; N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; p in den Gruppen= Signifikanzniveau der Veränderungen in der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe im Studienverlauf; Diff.= Differenz; zw.= zwischen; V5= Visite 5; V1= Visite 1; KI= Konfidenzintervall;  $p\Delta V1/V5$ = Signifikanzniveau der Veränderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe; CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio

In der Kontrollgruppe sanken die Durchmesser der Arteriolen bei den Mädchen von Visite 1 zu Visite 5 unwesentlich (Tab. 9, Abb. 10). Bei den Jungen kam es im Studienverlauf zu einem nicht signifikanten Anstieg der Arteriolendurchmesser (Abb. 11). In Visite 1 unterschieden sich die Durchmesser der Arteriolen zwischen Mädchen und Jungen um 5,9  $\mu\text{m}$  [95% KI: 0,3;10,8] ( $p= 0,037$ ). In Visite 5 unterschieden sich die Werte des CRAE dagegen nicht signifikant zwischen Jungen und Mädchen ( $p= 0,214$ ). Der mittlere Venolendurchmesser bei den Mädchen der Kontrollgruppe betrug zu Beginn  $237,4 \pm 16,4 \mu\text{m}$  und sank nach vier Jahren wesentlich auf  $234,5 \pm 17,8 \mu\text{m}$  ( $p= 0,012$ ) (Abb. 12). Bei den Jungen sank das CRVE ebenfalls signifikant nach vier Jahren; hier von  $237,2 \pm 12,6 \mu\text{m}$  in Visite 1 auf  $234,0 \pm 12,5 \mu\text{m}$  in Visite 5 ( $p= 0,002$ ) (Abb. 13). In der Kontrollgruppe unterschieden sich die durchschnittlichen Venolendurchmesser von Mädchen und Jungen weder zu Visite 1 ( $p= 0,947$ ) noch zu Visite 5 ( $p= 0,937$ ) signifikant.

Die Mittelwerte der AVR von Mädchen der Kontrollgruppe veränderten sich nicht wesentlich im Studienverlauf (*Abb. 14*). Dagegen zeigte sich bei den Jungen der Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg des AVR-Werts von  $0,87 \pm 0,07$  auf  $0,89 \pm 0,07$  ( $p= 0,004$ ) (*Abb. 14*).

Weder in Visite 1 ( $p= 0,053$ ) noch in Visite 5 ( $p= 0,291$ ) unterschieden sich die Werte für die AVR von Mädchen und Jungen der Kontrollgruppe signifikant.

In der Interventionsgruppe sanken die Werte des CRAE bei den Mädchen von Visite 1 zu Visite 5 unwesentlich (*Abb. 10*). Bei den Jungen sanken die Arterioldurchmesser im Studienverlauf von  $205,3 \pm 14,8 \mu\text{m}$  auf  $202,5 \pm 14,6 \mu\text{m}$  wesentlich ( $p= 0,005$ ) (*Abb. 11*).

Die Arterioldiameter der Mädchen der Interventionsgruppe zu Visite 1 waren um  $6,5 \mu\text{m}$  [95% KI: 1,9;12,0] größer als die der Jungen ( $p= 0,007$ ). Zu Visite 5 waren die durchschnittlichen Werte für das CRAE von Mädchen um  $8,6 \mu\text{m}$  [95% KI: 3,9;13,4] größer als die von Jungen ( $p < 0,001$ ).

Der mittlere Venolendurchmesser von Mädchen der Interventionsgruppe betrug zu Visite 1  $237,3 \pm 15,1 \mu\text{m}$  und nahm zu Visite 5 auf  $235,1 \pm 16,0 \mu\text{m}$  wesentlich ab ( $p= 0,039$ ) (*Abb. 12*). Auch bei den Jungen sank der Wert für das CRVE signifikant; von  $231,6 \pm 16,2 \mu\text{m}$  in Visite 1 auf  $228,8 \pm 14,0 \mu\text{m}$  in Visite 5 ( $p= 0,007$ ) (*Abb. 13*). In Visite 1 waren die durchschnittlichen Venolendiameter von Mädchen um  $5,7 \mu\text{m}$  [95% KI: 0,9;10,8] größer als die der Jungen ( $p= 0,021$ ). In Visite 5 betrug der Unterschied  $6,3 \mu\text{m}$  [95% KI: 1,6;11,4] ( $p= 0,010$ ).

Der Wert für die AVR bei den Mädchen der Interventionsgruppe stieg unwesentlich (*Abb. 14*). Bei den Jungen blieb der Wert für die AVR von  $0,89 \pm 0,07$  in Visite 1 und in Visite 5 unverändert (*Abb. 15*).

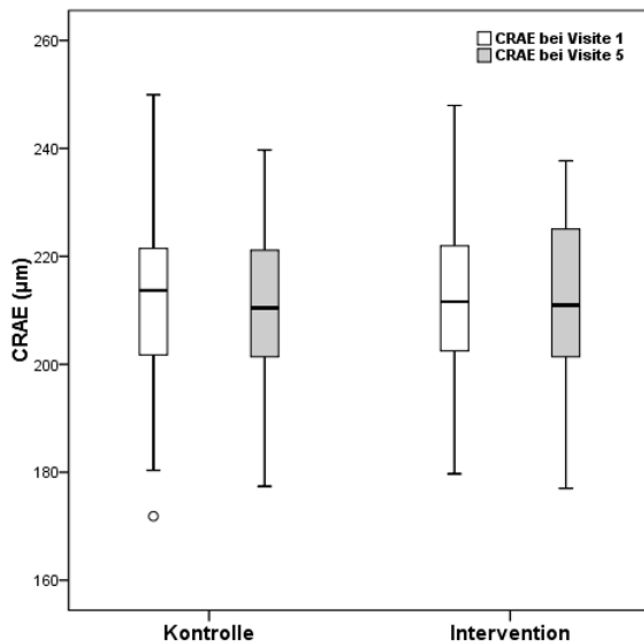
Die durchschnittlichen Werte für die AVR unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern, weder zur Eingangsuntersuchung ( $p= 0,609$ ) noch zur Abschlussuntersuchung ( $p= 0,234$ ).

Im Gruppenvergleich sanken die Werte des CRAE bei den Mädchen der Interventionsgruppe über vier Jahre um  $0,7 \mu\text{m}$  vergleichbar mit denen der Kontrollgruppe, in der ebenfalls ein Rückgang von  $0,7 \mu\text{m}$  erfolgte.

Die Differenz der mittleren Änderung für Werte des CRAE zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe betrug bei den Mädchen  $-0,04 \mu\text{m}$  [95% KI: -3,5;3,4] ( $p= 0,982$ ) (*Abb. 10*). Bei den Jungen der Interventionsgruppe sanken die Werte des CRAE signifikant um  $2,8 \mu\text{m}$ . Dagegen wurde in der Kontrollgruppe ein Anstieg von  $1,6 \mu\text{m}$  ermittelt ( $p= 0,009$ ) (*Abb. 11*). Für Jungen betrug die Differenz der mittleren Änderung für Werte des CRAE zwischen beiden Gruppen  $4,4 \mu\text{m}$  [95% KI: 1,1;7,6].

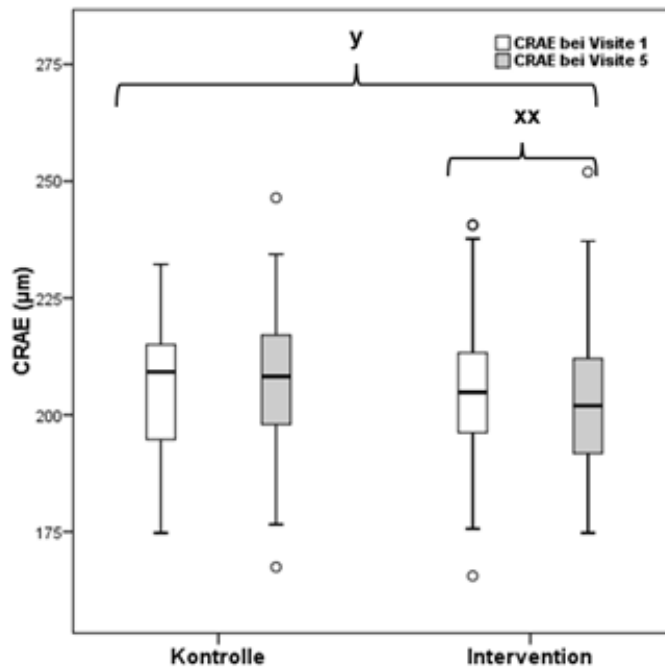
Bezüglich der Werte für das CRVE im Gruppenvergleich zeigte sich bei den Mädchen der Interventionsgruppe eine Abnahme um 2,2  $\mu\text{m}$ . Diese war vergleichbar mit dem Rückgang in der Kontrollgruppe. Dort verringerte sich der Wert für das CRVE um 2,9  $\mu\text{m}$  von Visite 1 zu Visite 5 (Abb. 12). Für Werte des CRVE betrug die Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen bei den Mädchen -0,7  $\mu\text{m}$  [95% KI: -3,8;2,3]. Bei den Jungen der Interventionsgruppe sanken die Werte für das CRVE über vier Jahre um 2,8  $\mu\text{m}$  ähnlich zu Jungen der Kontrollgruppe, bei denen eine Abnahme um 3,2  $\mu\text{m}$  erfolgte (Abb. 13). Die Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen betrug für Werte des CRVE bei den Jungen -0,4  $\mu\text{m}$  [95% KI: -3,2;2,4]. Im Gruppenvergleich unterschied sich der AVR-Wert im Studienverlauf bei den Mädchen der Interventionsgruppe nicht von dem der Kontrollgruppe (Abb. 14). Für Werte der AVR betrug die Differenz der mittleren Änderung zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe bei den Mädchen 0,00 [95% KI: -0,01;0,02]. Bei Jungen veränderten sich die Werte für die AVR in der Interventionsgruppe von Visite 1 zu Visite 5 nicht signifikant. Dagegen zeigte sich eine Zunahme des AVR-Wertes in der Kontrollgruppe um 0,02 ( $p=0,009$ ) (Abb. 15). Für die Jungen betrug die Differenz der mittleren Änderung für Werte der AVR zwischen beiden Gruppen 0,02 [95% KI: 0,01;0,04].

Abb. 10: Werteverteilung des CRAE in den Studiengruppen bei Mädchen in Visite 1 und 5



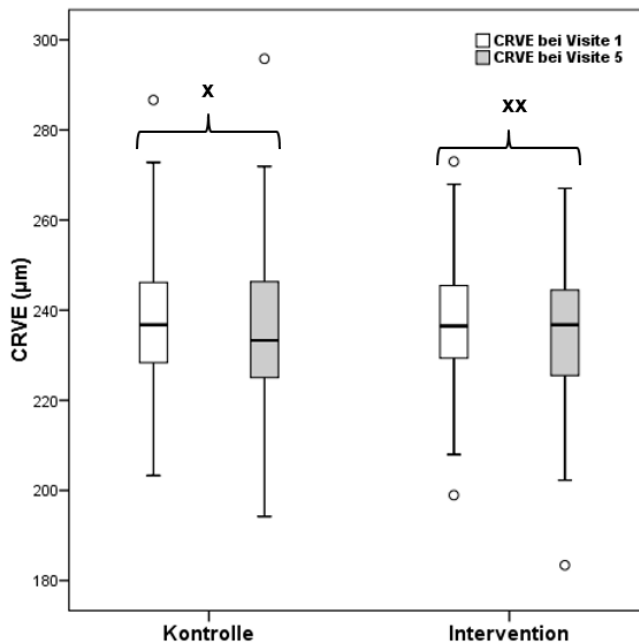
CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [ $\mu\text{m}$ ]

Abb. 11: Werteverteilung des CRAE in den Studiengruppen bei Jungen in Visite 1 und 5



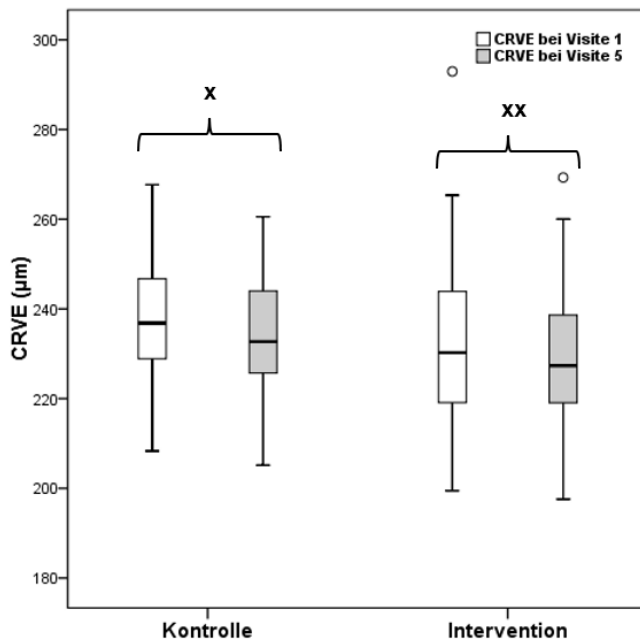
CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [ $\mu\text{m}$ ];  
 xx= Signifikanzniveau der Veränderungen in der Interventionsgruppe im Studienverlauf mit  $p=0,005$ ; y= Signifikanzniveau der Veränderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe mit  $p_{\Delta V1/V5}=0,009$

Abb. 12: Werteverteilung des CRVE in den Studiengruppen bei Mädchen in Visite 1 und 5



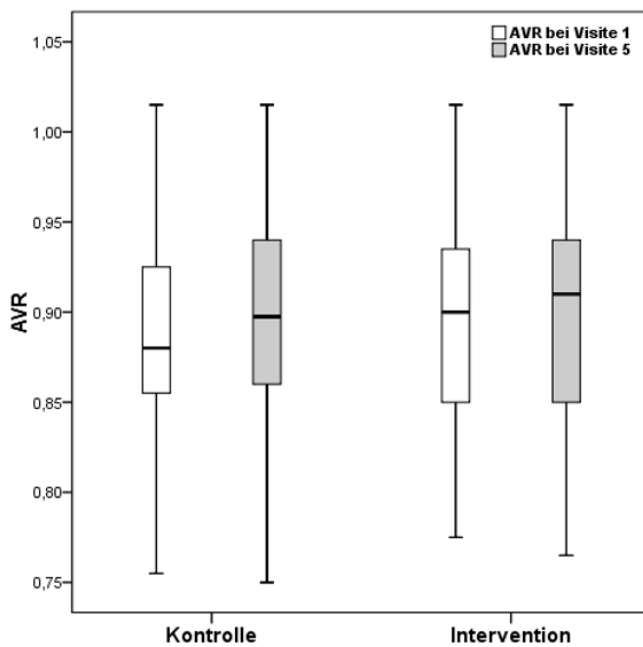
CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [ $\mu\text{m}$ ];  
 x {xx}= Signifikanzniveau der Veränderungen in der Kontroll- bzw. {Interventionsgruppe} im Studienverlauf mit  $p=0,012$  { $p=0,039$ }

Abb. 13: Werteverteilung des CRVE in den Studiengruppen bei Jungen in Visite 1 und 5



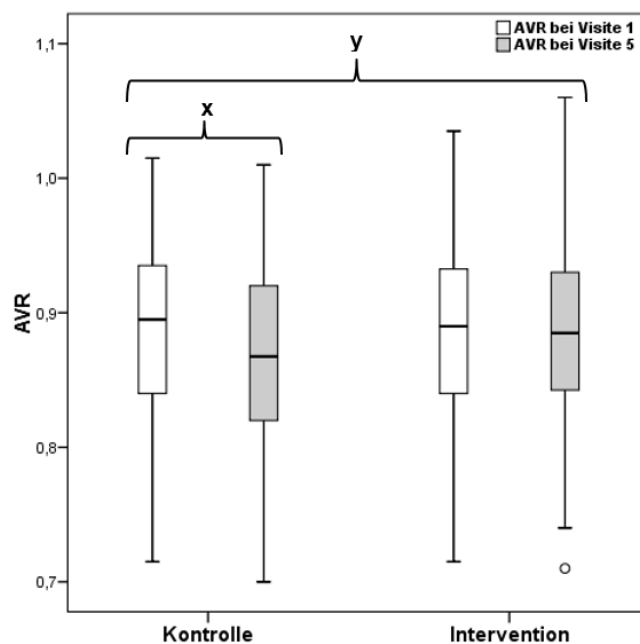
CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [ $\mu\text{m}$ ];  
 x {xx}= Signifikanzniveau der Veränderungen in der Kontroll- bzw. {Interventionsgruppe}  
 im Studienverlauf mit  $p= 0,002$  { $p= 0,007$ }

Abb.14: Werteverteilung der AVR in den Studiengruppen bei Mädchen in Visite 1 und Visite 5



AVR= arterio-venöse Ratio [dimensionslos]

Abb. 15: Werteverteilung der AVR in den Studiengruppen bei Jungen in Visite 1 und 5



AVR= arterio-venöse Ratio; x= Signifikanzniveau der Veränderungen in der Kontrollgruppe im Studienverlauf mit  $p= 0,004$ ; y= Signifikanzniveau der Veränderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe mit  $p\Delta V1/V5= 0,009$

### 4.3 Anthropometrische Parameter

Tab. 10: Entwicklung anthropometrischer Parameter in der Kontroll- und Interventionsgruppe

	Gr	N	Visite 1		Visite 5		p in den Gruppen	Mittlere Differenz Gruppe V5-V1 [95% KI]	Diff. der mittl. Änd. zw. den Gr. [95% KI]	p $\Delta$ V1/V5 zwischen den Gruppen
			MW	SD	MW	SD				
<b>Größe (cm)</b>	K	119	146,9	7,5	166,6	8,8	<0,001	19,7 [18,5; 20,8]	-0,9 [-2,5; 0,6]	0,210
	I	163	146,9	7,8	167,5	8,2	<0,001	20,6 [19,6; 21,7]		
<b>Gewicht (kg)</b>	K	119	41,5	9,3	60,8	12,1	<0,001	19,3 [18,1; 20,5]	-0,4 [-2,0; 1,2]	0,608
	I	163	40,9	10,5	60,6	13,5	<0,001	19,7 [18,7; 20,8]		
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	K	119	19,1	3,1	21,8	3,4	<0,001	2,7 [2,4; 3,1]	0,0 [-0,4; 0,5]	0,851
	I	163	18,8	3,4	21,5	0,8	<0,001	2,7 [2,4; 3,0]		
<b>Bauchumfang (cm)</b>	K	119	64,5	0,5	72,4	8,0	<0,001	7,9 [7,0; -8,8]	-0,9 [-2,0; 0,3]	0,131
	I	163	63,6	7,3	72,4	7,9	<0,001	8,8 [8,0; 9,5]		
<b>Körperfettanteil (%)</b>	K	119	20,8	5,8	22,8	5,4	<0,001	2,0 [1,3; 2,8]	-0,4 [-1,3; 0,8]	0,663
	I	163	19,6	6,1	22,0	5,0	<0,001	2,4 [1,8; 3,0]		

Gr= Studiengruppe: K= Kontrollgruppe, I= Interventionsgruppe; N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; p in den Gruppen= Signifikanzniveau der Veränderungen in der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe im Studienverlauf; Diff.= Differenz; zw.= zwischen; V5= Visite 5; V1= Visite 1; KI= Konfidenzintervall;  $p\Delta V1/V5$ = Signifikanzniveau der Veränderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe; BMI= Body-Mass-Index



---

Von den Teilnehmern der Kontrollgruppe konnten Datensätze von 119 Kindern ausgewertet werden (62 Schülerinnen, 57 Schüler). Die Schulkinder der Kontrollgruppe waren zu Visite 1  $11,1 \pm 0,6$  Jahre alt und zu Visite 5  $14,7 \pm 0,6$  Jahre.

Die Körpergröße stieg bei den Kindern der Kontrollgruppe von  $146,9 \pm 7,5$  cm in Visite 1 auf  $166,6 \pm 8,8$  cm in Visite 5 ( $p < 0,001$ ) (Tab. 10). Deren Körpergewicht stieg im Studienverlauf von  $41,5 \pm 9,3$  kg auf  $60,8 \pm 12,1$  kg ( $p < 0,001$ ).

In der Kontrollgruppe betrug der durchschnittliche BMI zu Visite 1  $19,1 \pm 3,1$  kg/m<sup>2</sup> und zu Visite 5  $21,8 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Zu Studienbeginn waren 87 Kinder der Kontrollgruppe (73,1%) normalgewichtig und 21 Teilnehmer (17,6%) übergewichtig. Als adipös wurden fünf Kinder (4,2%) eingestuft. Zu Visite 1 wiesen so 26 Kinder (21,8%) einen zu hohen BMI auf. Untergewicht zeigte sich in sechs Fällen (5,0%).

Von Visite 1 zu Visite 5 stieg der Anteil Normalgewichtiger um sieben Kinder (5,9%). Zu Visite 5 waren 94 Kinder (79,0%) normalgewichtig. Übergewicht wiesen zur Abschlussuntersuchung zehn Teilnehmer (8,4%) auf. Es erfolgte somit ein Rückgang in elf Fällen (9,2%). Zu Visite 5 waren zehn Teilnehmer (8,4%) adipös, das heißt die Fälle von Adipositas verdoppelten sich. Zu den Übergewichtigen bzw. Adipösen zählten zu Visite 5 20 Kinder (16,8%). Folglich kam es zu einer Verringerung in sechs Fällen (5,0%). Die Prävalenz für Untergewicht betrug 4,2% ( $n = 5$ ). In der Kontrollgruppe war somit von Visite 1 zu Visite 5 ein Kind weniger (0,8%) untergewichtig.

In der Kontrollgruppe betrug der Bauchumfang in Visite 1  $64,5 \pm 0,5$  cm und stieg im Verlauf auf  $72,4 \pm 8,0$  cm ( $p < 0,001$ ).

Der Körperfettanteil betrug zur Eingangsuntersuchung  $20,8 \pm 5,8\%$  und zur Abschlussuntersuchung  $22,8 \pm 5,4\%$  ( $p < 0,001$ ).

Von den Teilnehmern der Interventionsgruppe konnten Werte von 163 Kindern erhoben werden (61 Schülerinnen, 102 Schüler). In der Interventionsgruppe waren die Schulkinder zu Visite 1  $11,1 \pm 0,6$  Jahre alt und zu Visite 5  $14,7 \pm 0,6$  Jahre.

Die Körpergröße stieg in der Interventionsgruppe im Mittel von  $146,9 \pm 7,8$  cm in Visite 1 auf  $167,5 \pm 8,2$  cm in Visite 5 an ( $p < 0,001$ ).

In der Interventionsgruppe wurde für das Körpergewicht eine Zunahme von  $40,9 \pm 10,5$  kg auf  $60,6 \pm 13,5$  kg über einen Zeitraum von vier Jahren ermittelt ( $p < 0,001$ ).

In der Interventionsgruppe betrug der mittlere BMI zu Visite 1  $18,8 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup> und zu Visite 5  $21,5 \pm 0,8$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). In Visite 1 waren 121 Kinder (74,2%) normalgewichtig. Die Prävalenz für Übergewicht lag bei 11% ( $n = 18$ ) und für Adipositas 8,0% ( $n = 13$ ). Insgesamt wiesen 31 Kinder der Interventionsgruppe (19%) einen zu hohen BMI auf. Untergewicht trat in elf Fällen (6,7%) auf. Zu Visite 5 betrug der Anteil Normalgewichtiger 73,6% ( $n = 120$ ). Deren Anteil blieb mit einem Rückgang in einem Fall (0,6%) nahezu unverändert.

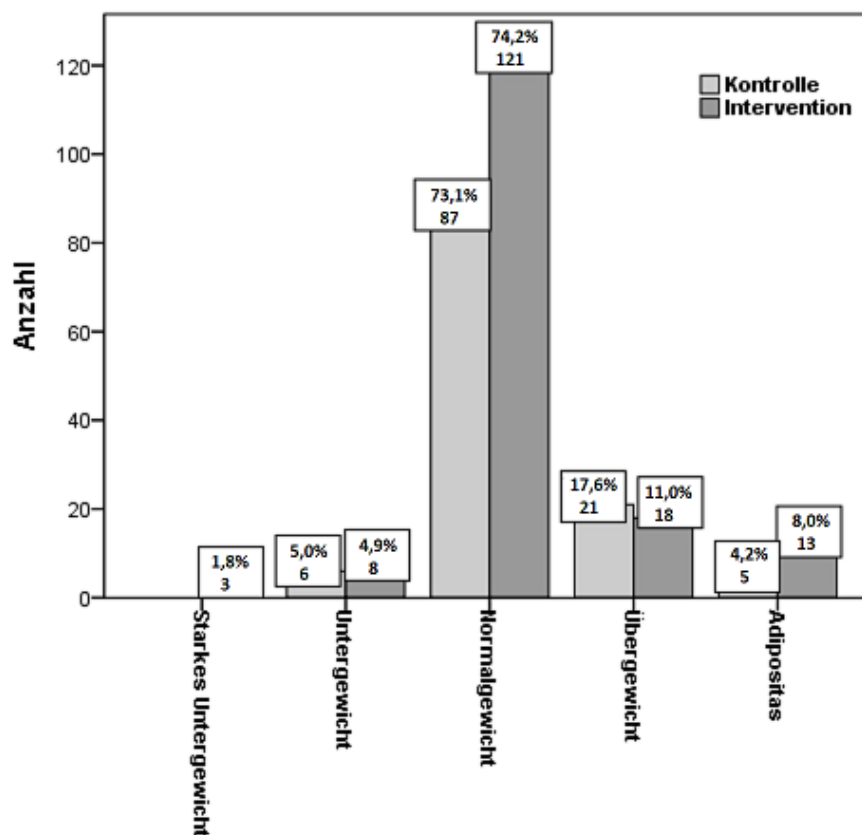
Die Anzahl übergewichtiger Kinder verringerte sich um 0,6% (n=1) auf 10,4% (n= 17) zu Visite 5. Bei Visite 5 waren 16 Teilnehmer (9,8%) adipös. Somit erfolgte ein Anstieg in drei Fällen (1,8%). Übergewichtig bzw. adipös waren zu Abschlussuntersuchung 33 Kinder (20,2%). Folglich stieg deren Anteil in der Interventionsgruppe um 1,2% (n= 2) über vier Jahre. Zu Visite 5 betrug die Prävalenz für Untergewicht 6,1% (n= 10), damit war ein Kind weniger untergewichtig als zu Visite 1 (0,6%). Die *Abbildungen 16* und *17* zeigen die Einteilung der Gewichtskategorien an Hand des BMI nach alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen für die Kontroll- und Interventionsgruppe in Visite 1 und Visite 5.

In Visite 1 betrug der Bauchumfang in der Interventionsgruppe  $63,6 \pm 7,3$  cm und in Visite 5  $72,4 \pm 7,9$  cm ( $p < 0,001$ ).

Der Körperfettanteil war zu Studienbeginn  $19,6 \pm 6,1\%$  und zu Studienende  $22,0 \pm 5,0\%$  ( $p < 0,001$ ).

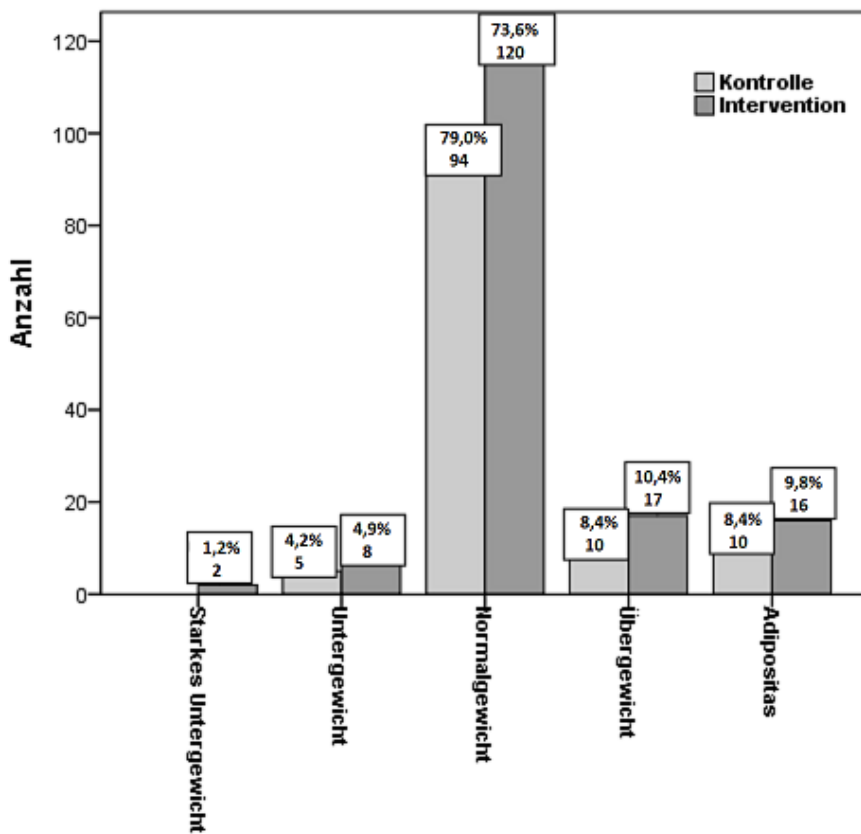
Die Entwicklung der anthropometrischen Parameter war bei Kindern der Kontroll- und Interventionsgruppen vergleichbar.

Abb.16: Gewichtskategorien nach dem BMI in der Kontroll- und Interventionsgruppe in Visite 1



Starkes Untergewicht (< 3. Perz.); Untergewicht (< 3.-10. Perz.);  
 Normalgewicht (10.-90. Perz.); Übergewicht (> 90.-97. Perz.); Adipositas (> 97. Perz.);  
 Perz. = Perzentile, Perzentilen sind alters- und geschlechtsspezifisch

Abb. 17: Gewichtskategorien nach dem BMI in der Kontroll- und Interventionsgruppe in Visite 5



Starkes Untergewicht (< 3. Perz.); Untergewicht (< 3.-10. Perz.);  
Normalgewicht (10.- 90. Perz.); Übergewicht (> 90.-97. Perz.); Adipositas (> 97. Perz.);  
Perz. = Perzentile, Perzentilen sind alters- und geschlechtsspezifisch

#### 4.4 Kardiometabolische Risikomarker

##### 4.4.1 Systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck

Tab. 11: Entwicklung der Blutdruckwerte in der Kontroll- und Interventionsgruppe

	Gr	N	Visite 1		Visite 5		p in den Gruppen	Mittlere Differenz Gruppe V5-V1 [95% KI]	Diff. der mittleren Änderung zw. den Gr. [95% KI]	p $\Delta$ V1/V5 zwischen den Gruppen
			MW	SD	MW	SD				
<b>SAP (mmHg)</b>	K	119	117,9	8,5	115,3	10,5	0,013	-2,6 [-4,7; -0,6]	1,6 [-1,4; 4,5]	0,287
	I	161	119,4	10,3	115,2	11,4	<0,001	-4,2 [-6,3; -2,1]		
<b>DAP (mmHg)</b>	K	119	70,9	6,6	69,2	6,7	0,027	-1,7 [-3,3; -0,2]	4,7 [2,4; 6,7]	<0,001
	I	161	75,3	8,4	68,9	6,6	<0,001	-6,4 [-7,9; -4,8]		

Gr= Studiengruppe: K= Kontrollgruppe, I= Interventionsgruppe; N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; p in den Gruppen= Signifikanzniveau der Veränderungen in der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe im Studienverlauf; Diff.= Differenz; zw.= zwischen; V5= Visite 5; V1= Visite 1; KI= Konfidenzintervall; p $\Delta$ V1/V5= Signifikanzniveau der Veränderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck

Bei den Kindern der Kontrollgruppe waren die Werte für den SAP zur Abschlussuntersuchung signifikant geringer als zur Eingangsuntersuchung ( $p= 0,013$ ) (Tab. 11). Die Werte für den DAP sanken in der Kontrollgruppe von Visite 1 zu Visite 5 signifikant ( $p= 0,027$ ). Gemäß der *IDF* wird ein Blutdruck bei systolischen Werten  $\geq 130/85$  mmHg bzw. bei diastolischen Werten  $\geq 85$  mmHg als „erhöht“ eingestuft (Zimmet et al. 2007). In den Kontrollschulen hatten in Visite 1 15 Kinder (12,6%) erhöhte systolische und drei Kinder (2,5%) erhöhte diastolische Blutdruckwerte. Zu Visite 5 wurden 15 Fälle (12,6%) von erhöhten Messwerten für den SAP und drei Fälle (2,5%) für den DAP ermittelt.

In der Interventionsgruppe war der mittlere systolische Blutdruckwert der Kinder in Visite 1 signifikant höher als in Visite 5 ( $p < 0,001$ ). Die Werte für den DAP sanken über vier Jahre wesentlich ( $p < 0,001$ ) (Tab. 11). In der Interventionsgruppe hatten zu Visite 1 fast ein Viertel der Kinder zu hohe systolische Blutdruckwerte ( $n= 38$ ). Zu Visite 5 war der SAP in 17 Fällen erhöht (10,6%). Von Visite 1 zu Visite 5 kam es zu einer Abnahme von erhöhten Werten für den SAP in 21 Fällen (13,0%). Zu Visite 1 waren die diastolischen Blutdruckwerte in 29 Fällen (18%) erhöht. In Visite 5 wurde in einem Fall ein erhöhter DAP gemessen (0,6%), somit erfolgte zu Visite 5 eine Verringerung erhöhter gemessener diastolischer Blutdruckwerte in 28 Fällen (17,4%).

Von Visite 1 zu Visite 5 war die Abnahme der Werte für den SAP zwischen den Gruppen vergleichbar ( $p=0,287$ ). In der Interventionsgruppe reduzierten sich die Werte für den DAP von Visite 1 zu Visite 5 stärker als in der Kontrollgruppe ( $p<0,001$ ).

#### 4.4.2 Laborparameter des Metabolischen Syndroms

Das Metabolische Syndrom wird bei Kindern von zehn bis fünfzehn Jahren analog zu den von der *IDF* vorgegebenen Kriterien diagnostiziert (Zimmet et al. 2007). Es liegt vor, wenn neben einem erhöhten Bauchumfang auch mindestens zwei weitere Kriterien erfüllt sind. Zu diesen Kriterien zählen eine arterielle Hypertonie, erhöhte Triglyzeridwerte (TAG) ( $\geq 150$  mg/dl), erniedrigte HDL-Cholesterinwerte ( $< 40$  mg/dl) und erhöhte Glucosewerte ( $\geq 100$  mg/dl).

Tab. 12: Entwicklung der Laborparameter des Metabolischen Syndroms in der Kontroll- und Interventionsgruppe

	Gr	N	Visite 1		Visite 5		p in den Gruppen	Mittlere Differenz Gruppe V5-V1 [95% KI]	Diff. der mittleren Änderung zw. den Gr. [95% KI]	p $\Delta$ V1/V5 zwischen den Gruppen
			MW	SD	MW	SD				
<b>TAG (mg/dl)</b>	K	61	80,6	39,4	78,4	29,9	0,658	-2,2 [-12,0; 7,6]	-16,5 [-29,8; 3,2]	0,015
	I	87	75,3	35,9	89,6	34,6	0,002	14,3 [-23,5; -5,2]		
<b>HDL (mg/dl)</b>	K	62	65,0	16,0	51,4	8,9	<0,001	-13,6 [-16,4; -10,8]	-0,6 [-3,9; 2,8]	0,761
	I	88	64,4	10,8	51,4	7,8	<0,001	-13,0 [-14,9; -11,2]		
<b>Glucose (mg/dl)</b>	K	62	78,1	7,3	80,1	9,5	0,192	2,0 [-1,0; 5,0]	7,2 [3,4; 10,8]	<0,001
	I	87	81,2	7,2	76,0	10,6	<0,001	-5,2 [-7,3; -3,0]		

Gr= Studiengruppe: K= Kontrollgruppe, I= Interventionsgruppe; N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; p in den Gruppen= Signifikanzniveau der Veränderungen in der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe im Studienverlauf; Diff.= Differenz; zw.= zwischen; V5= Visite 5; V1= Visite 1; KI= Konfidenzintervall; p $\Delta$ V1/V5= Signifikanzniveau der Veränderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe; TAG= Triglyzeride; HDL= High-density-Lipoprotein

In der Kontrollgruppe stiegen die Werte für die Triglyzeride von Visite 1 zu Visite 5 unwesentlich an (Tab. 12). Die Prävalenz für erhöhte Triglyzeride betrug in Visite 1 23% (n= 14) und in Visite 5 18% (n= 11). Die Werte für das HDL-Cholesterin nahmen von Visite 1 zu Visite 5 signifikant ab ( $p<0,001$ ). In der Kontrollgruppe wiesen insgesamt drei Teilnehmer (4,6%) zu Visite 5 erniedrigte HDL-Cholesterinwerte von  $< 40$  mg/dl auf, von denen zwei (3%) zuvor im Normalbereich gewesen waren.

Die Werte für die Nüchternblutglucose stiegen über vier Jahren unwesentlich an. In einem Fall (1,6%) war der Blutzuckerwert sowohl in Visite 1 als auch in Visite 5 erhöht.

In der Interventionsgruppe stiegen die Werte für die TAG von Visite 1 zu Visite 5 signifikant an ( $p= 0,002$ ). Zu Visite 1 wurden 18 Fälle (20,7%) von erhöhten Triglyzeridwerten ermittelt. Zu Visite 5 wiesen 24 Kinder (27,6%) erhöhte TAG-Werte auf. Somit kam es zu einer Steigung erhöhter Triglyzeridwerte in sechs Fällen (6,9%). Über einen Zeitraum von vier Jahren sank der HDL-Cholesterinwert bei Kindern der Interventionsgruppe wesentlich ( $p < 0,001$ ). Zu Visite 1 wies kein Studienteilnehmer erniedrigte Werte für das HDL-Cholesterin auf. Dagegen wiesen zu Visite 5 8% ( $n= 7$ ) erniedrigte Werte für das HDL-Cholesterin auf.

Die Nüchternblutglucosewerte in der Interventionsgruppe nahmen über vier Jahre wesentlich ab ( $p < 0,001$ ). Zu Visite 1 wiesen zwei Kinder der Interventionsgruppe (2,3%) eine Hyperglykämie auf. Zu Visite 5 wurde ein Fall (1,1%) ermittelt.

Im Gruppenvergleich stiegen die Triglyzeridwerte in der Interventionsgruppe von Visite 1 zu Visite 5 gegensätzlich zur Kontrollgruppe ( $p= 0,015$ ).

In beiden Gruppen zeigte sich ein vergleichbarer Rückgang des HDL-Cholesterinspiegels von Visite 1 zu Visite 5.

In der Interventionsgruppe nahm der Glucosespiegel über vier Jahre ab. Dagegen kam es in der Kontrollgruppe zu einem wesentlichen Anstieg ( $p < 0,001$ ).

#### 4.4.3 Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)

Tab. 13: Entwicklung der Werte für das hsCRP in der Kontroll- und Interventionsgruppe

	Gr	N	Visite 1		Visite 5		p in den Gruppen	Mittlere Differenz Gruppe V5-V1 [95% KI]	Diff. der mittleren Änderung zw. den Gr. [95% KI]	p $\Delta$ V1/V5 zwischen den Gruppen
			MW	SD	MW	SD				
hsCRP (mg/dl)	K	62	0,10	0,14	0,12	0,33	0,530	0,02 [-0,06;0,12]	0,03 [-0,07; 0,16]	0,885
	I	87	0,11	0,24	0,10	0,27	0,571	-0,01 [-0,09;0,06]		

Gr= Studiengruppe: K= Kontrollgruppe, I= Interventionsgruppe; N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; p in den Gruppen= Signifikanzniveau im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben in der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe im Studienverlauf; Diff.= Differenz; zw.= zwischen; V5= Visite 5; V1= Visite 1; KI= Konfidenzintervall; p $\Delta$ V1/V5= Signifikanzniveau der Veränderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe im U-Test; hsCRP= hochsensitives C-reaktives Protein

In der Kontrollgruppe veränderten sich die Werte für das hsCRP von Visite 1 zu Visite 5 unwesentlich (Tab. 13). Zu Visite 1 lagen 19,4% ( $n= 12$ ) der Werte zwischen 0,00-0,01 mg/dl und mit 30,6% ( $n= 19$ ) fast ein Drittel zwischen 0,00-0,02 mg/dl.

53,2% (n= 33) der Werte lagen zwischen 0,00-0,04 mg/dl. Zu Visite 5 wies mit 25,8% (n= 16) über ein Viertel der Kinder Werte von 0,00-0,02 mg/dl auf; die Hälfte (n= 31) Werte von 0,00-0,04 mg/dl.

In der Interventionsgruppe zeigten sich keine signifikanten Veränderungen für die Werte des hsCRP von Visite 1 zu Visite 5. Zu Visite 1 wiesen über ein Viertel der Fälle (27,6%, n= 24) Werte für das hsCRP zwischen 0,00-0,01 mg/dl auf. Über die Hälfte der Werte (50,6%, n= 44) lagen im Bereich von 0,00-0,03 mg/dl. Zu Visite 5 wies über ein Viertel der Kinder der Interventionsgruppe (26,4%, n= 23) Werte zwischen 0,00-0,01 mg/dl auf und über die Hälfte (51,7%, n= 45) Werte zwischen 0,00-0,03 mg/dl.

Im Gruppenvergleich waren die Werte für das hsCRP der Kinder vergleichbar. Mädchen und Jungen zeigten über einen Zeitraum von vier Jahren vergleichbare Werte in der Kontrollgruppe (p= 0,468) und in der Interventionsgruppe (p= 0,478).

## 4.5 Körperliche Aktivität / Inaktivität

### 4.5.1 Aktivität

Tab. 14: Entwicklung der Aktivität und Inaktivität in der Kontroll- und Interventionsgruppe

	Gr	N	Visite 1		Visite 5		p in den Gruppen	Mittlere Differenz Gruppe V5-V1 [95% KI]	Diff. der mittleren Änderung zw. den Gr. [95% KI]	p Δ V1/V5 zwischen den Gruppen
			MW	SD	MW	SD				
<b>Aktivität mind. 60 min (d/w)</b>	K	87	3,2	1,7	3,3	1,8	0,487	0,1 [-0,3; 0,6]	0,1 [-0,7; 0,5]	0,709
	I	128	3,2	1,7	3,4	1,7	0,299	0,2 [-0,2; 0,5]		
<b>Schulsport (sh/w)</b>	K	90	3,1	1,0	2,4	0,8	<0,001	-0,7 [-1,0; -0,5]	-0,5 [-0,9; -0,2]	0,001
	I	132	2,8	1,2	2,6	1,0	0,063	-0,2 [-0,4; 0,0]		
<b>Sitzzeit (h/w)</b>	K	74	26,6	17,8	36,4	18,0	<0,001	9,8 [5,1; 14,4]	0,6 [5,2; 6,3]	0,857
	I	112	25,0	14,2	34,2	16,2	<0,001	9,2 [5,8; 12,7]		

Gr= Studiengruppe; N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; p in den Gruppen= Signifikanzniveau der Veränderungen in der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe im Studienverlauf; KI= Konfidenzintervall; Diff.= Differenz; zw.= zwischen; V5= Visite 5; V1= Visite 1; pΔV1/V5= Signifikanzniveau der Veränderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe; Aktivität mit mindestens (mind.) 60 Minuten (min) pro Tag (d) pro Woche (w); Schulsport in Schulstunden (sh) à 45 Minuten pro Woche; Sitzzeit in Stunden (h) pro Woche

In der Kontrollgruppe stieg die durchschnittliche Aktivität von Visite 1 zu Visite 5 unwesentlich (Tab. 14). Die Aktivität von Schülern der Kontrollgruppe nahm über vier Jahre bei 31 Studienteilnehmern (35,6%) ab.

Neun Kinder (10,3%) waren zu Visite 5 durchschnittlich einen Tag weniger aktiv als zu Visite 1. In 14 Fällen (16,1%) lag eine um zwei Tage verringerte Aktivität vor. Vier Kinder der Kontrollgruppe (4,6%) zeigten von Visite 1 zu Visite 5 eine um drei Tage reduzierte Aktivität. Zwei Fälle (2,3%) wiesen eine um vier Tage verminderte Aktivität auf. Bei je einem Kind (1,1%) zeigte sich ein Rückgang der Aktivität um fünf bzw. sieben Tage. Dagegen kam es von Visite 1 zu Visite 5 zu einer Steigerung der mittleren Aktivität in 42 Fällen (48,3%). In 16 Fällen (18,4%) stieg die Aktivität um einen Tag an. Bei elf Kindern (12,6%) kam es zu einer Zunahme um zwei Tage. Neun Teilnehmer (10,3%) waren von Visite 1 zu Visite 5 um vier Tage aktiver. Für je ein Kind (1,1%) wurde eine Zunahme der durchschnittlichen Aktivität von fünf bzw. sechs Tage ermittelt. Von Visite 1 zu Visite 5 blieb die Aktivität in der Kontrollgruppe in 14 Fällen (16,1%) unverändert.

Bezüglich des Aktivitätsniveaus zeigte sich in der Kontrollgruppe (N= 93), dass zu Visite 1 46 Teilnehmer (49,5%) wenig aktiv waren. 33 Kinder (35,5%) waren durchschnittlich aktiv. Sehr aktiv waren 14 Kinder (15,1%). In Visite 5 wiesen 32 Kinder (34,4%) eine geringe Aktivität auf. 48 (51,6%) waren durchschnittlich und 13 Kinder (14%) sehr aktiv. Von Visite 1 zu Visite 5 kam es in vier Fällen (4,3%) zu einem Anstieg von „wenig aktiv“ auf „sehr aktiv“, bei fast einem Viertel (22 Fälle) kam zu einem Wechsel auf „durchschnittlich aktiv“. Von den durchschnittlich aktiven Kindern steigerten sechs (6,5%) der Kontrollgruppe ihre Aktivität über vier Jahre. In acht Fällen (8,6%) der durchschnittlich aktiven Kinder der Kontrollgruppe erfolgte ein Rückgang der Aktivität. Von Visite 1 zu Visite 5 wurden in sieben Fällen (7,5%) sehr aktive Kinder zu durchschnittlich Aktiven und in vier Fällen (4,3%) zu wenig Aktiven. Über vier Jahre erfolgte insbesondere eine Zunahme der durchschnittlich aktiven Kinder (15 Fälle, 16,1%). Von Visite 1 zu Visite 5 konnte für 14 Kinder (15,1%) das Aktivitätsniveau „wenig aktiv“ ermittelt werden. Sehr aktiv waren zu Visite 5 insgesamt 14% und damit ein Kind weniger (1,1%) als zu Visite 1. Die Aktivität blieb bei 42 Kindern (45,2%) unverändert.

Die wöchentlichen Schulsportstunden sanken von Visite 1 zu Visite 5 in der Kontrollgruppe signifikant ( $p < 0,001$ ).

In der Interventionsgruppe veränderte sich die mittlere Aktivität von Visite 1 zu Visite 5 unwesentlich (*Tab. 14*). In 51 Fällen (39,8%) nahm die mittlere Aktivität im Studienverlauf ab. In 29 Fällen (22,7%) war die Aktivität von Visite 1 zu Visite 5 um einen Tag verringert. Bei jeweils acht Kindern (6,3%) nahm die Aktivität um zwei bzw. drei Tage ab, sowie bei sechs Kindern (4,7%) um vier Tage.



---

Dagegen kam es fast bei der Hälfte der Interventionsgruppensmitglieder (48,4%, n= 62) zu einem Anstieg der Aktivität über einen Zeitraum von vier Jahren. Bei 21,1% (n= 27) kam es zu einem Anstieg um einen Tag und bei 14,8% (n= 19) um zwei Tage.

Ein Anstieg um drei Tage wurde bei 7,0% (n= 9) sowie um vier Tage in 3,9% (n= 5) der Fälle erfasst. Jeweils ein Kind (0,8%) steigerte seine mittlere Aktivität über vier Jahre auf fünf bzw. sechs Tage die Woche. Bei 11,7% (n= 15) der Kinder der Interventionsgruppe blieb die Aktivität unverändert.

Bezüglich des Aktivitätsniveaus zeigte sich in der Interventionsgruppe (N= 134), dass zu Visite 1 57 Teilnehmer (42,5%) wenig aktiv waren. 58 Kinder (43,3%) waren durchschnittlich und 19 (14,2%) sehr aktiv. Zu Visite 5 zeigten sich 49 Teilnehmer (36,6%) wenig aktiv. Dagegen waren 72 (53,7%) durchschnittlich und 13 (9,7%) sehr aktiv. Von Visite 1 zu Visite 5 kam es in 22 Fällen (16,4%) zu einer Steigerung von „wenig aktiv“ auf „durchschnittlich aktiv“ und in zehn Fällen (7,5%) zu einem Anstieg auf „sehr aktiv“. In sechs Fällen (4,5%) wurden durchschnittlich aktive Kinder im Studienverlauf sehr aktiv. In 14 Fällen (10,4%) wurden durchschnittlich aktive Kinder zu wenig Aktiven. In zehn Fällen (7,5%) wurden sehr aktive Kinder zu durchschnittlich Aktiven und in vier Fällen (2,0%) zu wenig Aktiven.

Die wöchentlichen Schulsportstunden sanken von Visite 1 zu Visite 5 in der Interventionsgruppe unwesentlich.

Die Aktivität in Kontroll- und Interventionsgruppe war über vier Jahre vergleichbar.

In der Interventionsgruppe stieg die Zahl der Kinder mit durchschnittlicher Aktivität um 10,4 Prozentpunkte (n= 14) von 43,3% (n= 58) in Visite 1 auf 53,7% (n= 72) in Visite 5. Dagegen stieg diese Zahl in der Kontrollgruppe um 16,1 Prozentpunkte (n= 15) von 35,5% (n= 33) zu Studienbeginn auf 51,6% (n= 48) zu Studienende. Von Visite 1 zu Visite 5 sank die Zahl der wenig Aktiven in der Kontrollgruppe mit einem Rückgang in 14 Fällen (15,1%) von 46 (49,5%) auf 32 (34,4%) Fälle stärker als in der Interventionsgruppe. Dort fiel die Zahl der wenig Aktiven von 57 (42,5%) auf 49 (36,6%) und somit in acht Fällen (6,0%). Von Visite 1 zu Visite 5 sank die Anzahl der sehr Aktiven in der Interventionsgruppe mit 4,5 Prozentpunkte (n= 6) von 14,2% (n= 19) auf 9,7% (n= 13) stärker als in der Kontrollgruppe, in der es zu einem Rückgang der sehr Aktiven in einem Fall (1,1%) von 14 (15,1%) auf 13 (14%) Kinder kam. Das Aktivitätsniveau zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe war im Studienverlauf vergleichbar (p= 0,214).

Die wöchentlichen Schulsportstunden sanken von Visite 1 zu Visite 5 in der Interventionsgruppe geringer als in der Kontrollgruppe (p= 0,001).

#### 4.5.2 Inaktivität

In der Kontrollgruppe stieg die Sitzzeit von  $26,6 \pm 17,8$  h/w zu Visite 1 auf  $36,4 \pm 18,0$  h/w zu Visite 5 signifikant an ( $p < 0,001$ ) (Tab. 14). In 16 Fällen (21,6%) nahm die Sitzzeit über vier Jahre ab. Dagegen stieg die Sitzzeit in 57 Fällen (77%). In einem Fall (1,4%) blieb die Sitzzeit von Visite 1 zu Visite 5 unverändert.

Zu Visite 1 betrug der Fernsehkonsum in der Kontrollgruppe (N= 86) bei 52 Teilnehmern (60,5%) weniger und bei 34 (39,5%) mehr als zwei Stunden pro Woche. Von Visite 1 zu Visite 5 sahen 34,9% (n= 30) weniger als zwei und 65,1% (n= 56) mehr als zwei Stunden fern. In der Kontrollgruppe war ein Anstieg der Kinder, die zu Visite 1 unter zwei und zu Visite 5 über zwei Stunden in der Woche fernsahen, in 29 Fällen (33,7%) zu verzeichnen. Bei über der Hälfte der Schüler der Kontrollgruppe (57%, n= 49) veränderte sich der Fernsehkonsum von Visite 1 zu Visite 5 nicht. Dagegen fand in acht Fällen (9,3%) ein Rückgang auf unter zwei Stunden statt. Im Studienverlauf nahm der Fernsehkonsum von Kontrollgruppenschülern zu ( $p < 0,001$ ).

Von Visite 1 zu Visite 5 stieg die durchschnittliche Sitzzeit bei Schülern der Interventionsgruppe von  $25,0 \pm 14,2$  h/w auf  $34,2 \pm 16,2$  h/w an ( $p < 0,001$ ). In 83 Fällen (74,1%) erfolgte ein Anstieg; mit 29 Fällen war bei einem Viertel ein Rückgang der Sitzzeit ersichtlich.

Zu Visite 1 sahen in der Interventionsgruppe (N= 122) 76 Schüler (62,3%) weniger und 46 (37,7%) mehr als zwei Stunden fern. Zu Visite 5 sahen 53 Teilnehmer (43,4%) weniger als zwei und 69 (56,6%) mehr als zwei Stunden fern. In der Interventionsgruppe war ein Anstieg der Kinder, die zu Visite 1 unter zwei und zu Visite 5 über zwei Stunden pro Woche fernsahen, mit 38 Fällen unter einem Drittel ersichtlich. Dies war um 2,6 Prozentpunkte weniger häufig als in der Kontrollgruppe (33,7%). Von Visite 1 zu Visite 5 blieb der Fernsehkonsum in 68 Fällen (55,7%) unverändert. Dagegen kam es in 16 Fällen (13,1%) zu einem Rückgang auf unter zwei Stunden. Dies waren 3,8 Prozent mehr im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dort erfolgte ein Rückgang von 9,3 Prozentpunkten.

Im Gruppenvergleich war der Anstieg der Sitzzeit von Visite 1 zu Visite 5 ähnlich. Die Veränderungen des Fernsehkonsums unterschieden sich nicht wesentlich zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe im Studienverlauf ( $p = 0,857$ ).

#### 4.6 Korrelationen

Die partiellen Korrelationen zwischen retinalen Gefäßparametern sowie in dieser Arbeit untersuchten Parametern kommen in den folgenden Tabellen 15-17 zur Darstellung. Insgesamt nahmen die Korrelationen, von den Gefäßparametern abgesehen, einen Wert von unter 0,4 an, so dass sie als eher gering einzustufen sind.

#### 4.6.1 Korrelationen in Visite 1

In Visite 1 korrelierten die retinalen Gefäßparameter mäßig miteinander. Darüber hinaus waren zu Visite 1 alle beobachteten signifikanten Korrelationen, welche nach Alter und Geschlecht adjustiert wurden, als sehr schwach einzustufen.

Tab. 15: Korrelationen von Variablen der retinalen Gefäßanalyse zu untersuchten Parametern in Visite 1

Parameter		CRAE V1	CRVE V1	AVR V1
<b>CRAE V1</b>	Korrelationskoeffizient	1	0,42	0,57
	Signifikanz (2-seitig)		<0,001	<0,001
<b>CRVE V1</b>	Korrelationskoeffizient	0,42	1	-0,48
	Signifikanz (2-seitig)	<0,001		<0,001
<b>AVR V1</b>	Korrelationskoeffizient	0,57	-0,48	1
	Signifikanz (2-seitig)	<0,001	<0,001	
<b>SAP V1</b>	Korrelationskoeffizient	-0,06	0,06	-0,10
	Signifikanz (2-seitig)	0,345	0,354	0,091
<b>DAP V1</b>	Korrelationskoeffizient	-0,11	-0,10	-0,01
	Signifikanz (2-seitig)	0,080	0,100	0,840
<b>BMI V1</b>	Korrelationskoeffizient	-0,15	-0,01	-0,14
	Signifikanz (2-seitig)	0,012	0,908	0,018
<b>Bauchumfang V1</b>	Korrelationskoeffizient	0,14	-0,04	-0,10
	Signifikanz (2-seitig)	0,020	0,481	0,103
<b>Körperfettanteil V1</b>	Korrelationskoeffizient	-0,12	-0,01	-0,11
	Signifikanz (2-seitig)	0,054	0,859	0,081
<b>Triglyzeride V1</b>	Korrelationskoeffizient	0,03	0,13	-0,09
	Signifikanz (2-seitig)	0,671	0,074	0,252
<b>HDL-Cholesterin V1</b>	Korrelationskoeffizient	-0,02	0,04	-0,06
	Signifikanz (2-seitig)	0,794	0,658	0,510
<b>Blutzucker V1</b>	Korrelationskoeffizient	0,08	0,13	-0,03
	Signifikanz (2-seitig)	0,317	0,133	0,750
<b>hsCRP V1</b>	Korrelationskoeffizient	-0,03	0,11	-0,12
	Signifikanz (2-seitig)	0,750	0,203	0,150
<b>Aktivität V1</b>	Korrelationskoeffizient	-0,08	-0,10	0,01
	Signifikanz (2-seitig)	0,248	0,165	0,946
<b>Schulsport V1</b>	Korrelationskoeffizient	-0,09	-0,14	0,03
	Signifikanz (2-seitig)	0,175	0,045	0,669
<b>Sitzzeit V1</b>	Korrelationskoeffizient	-0,02	0,11	-0,11
	Signifikanz (2-seitig)	0,835	0,127	0,138
<b>Fernsehkonsum V1</b>	Korrelationskoeffizient	0,03	0,09	-0,06
	Signifikanz (2-seitig)	0,661	0,181	0,416

V1 = Visite 1; CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck; BMI= Body-Mass-Index; HDL= High-density-Lipoprotein; hsCRP= hoch-sensitives C-reaktives Protein; Aktivität an Tagen pro Woche; Schulsport in Schulstunden à 45 Minuten pro Woche; Sitzzeit in Stunden pro Woche; Fernsehkonsum in Stunden pro Woche

#### 4.6.2 Korrelationen zwischen Veränderungen retinaler Gefäßparameter und Veränderungen untersuchter Parameter in der Kontroll- und Interventionsgruppe

Tab. 16: Korrelationen von Veränderungen von Variablen der retinalen Gefäßanalyse zu Veränderungen untersuchter Parameter in der Kontrollgruppe

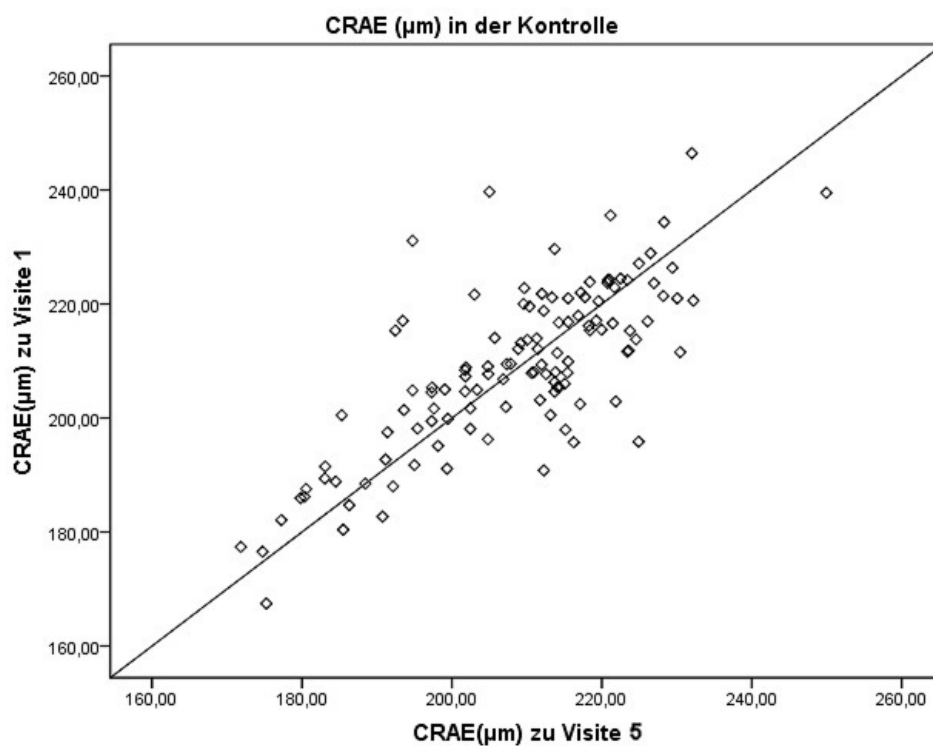
Parameter		CRAE V5 - CRAE V1	CRVE V5 - CRVE V1	AVR V5 - AVR V1
<b>CRAE V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	1	0,18	0,78
<b>CRAE V1</b>	Signifikanz (2-seitig)		0,052	<0,001
<b>CRVE V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	0,18	1	0,47
<b>CRVE V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,052		<0,001
<b>AVR V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	0,78	0,47	1
<b>AVR V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	<0,001	<0,001	
<b>SAP V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	0,12	0,05	0,08
<b>SAP V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,199	0,590	0,401
<b>DAP V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	0,08	0,09	0,03
<b>DAP V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,396	0,333	0,737
<b>BMI V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	-0,06	-0,12	0,03
<b>BMI V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,516	0,180	0,774
<b>BU V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	-0,03	-0,14	0,06
<b>BU V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,711	0,137	0,528
<b>KF V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	-0,04	-0,01	-0,03
<b>KF V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,645	0,909	0,733
<b>TAG V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	-0,08	0,06	-0,13
<b>TAG V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,545	0,632	0,324
<b>HDL V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	-0,30	-0,01	-0,25
<b>HDL V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,017	0,921	0,054
<b>Glc V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	0,11	0,13	0,02
<b>Glc V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,393	0,318	0,884
<b>hsCRP V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	-0,03	-0,03	0,01
<b>hsCRP V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,834	0,796	0,937
<b>Aktivität V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	0,24	-0,10	0,22
<b>Aktivität V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,027	0,884	0,043
<b>Schulsport V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	-0,03	0,09	-0,07
<b>Schulsport V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,799	0,381	0,497
<b>Sitzzeit V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	-0,03	0,11	0,00
<b>Sitzzeit V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,841	0,375	0,972
<b>Fernsehkonsument V5 -</b>	Korrelationskoeffizient	-0,11	-0,05	0,00
<b>Fernsehkonsument V1</b>	Signifikanz (2-seitig)	0,311	0,647	0,962

V1= Visite 1; V5 = Visite 5; CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck; BMI= Body-Mass-Index; BU= Bauchumfang; KF= Körperfett; TAG= Triglyzeride; HDL= High-density-Lipoprotein; Glc= Nüchtern-glucose; hsCRP= hochsensitives C-reaktives Protein; Aktivität an Tagen pro Woche; Schulsport in Schulstunden à 45 Minuten pro Woche; Sitzzeit in Stunden pro Woche; Fernsehkonsum in Stunden pro Woche

Von Visite 1 zu Visite 5 korrelierte bei den Kontrollgruppenteilnehmern die Veränderung der Arterioldurchmesser mit den Veränderungen der HDL-Cholesterinwerte schwach negativ. Weiterhin korrelierten Veränderungen der Aktivität mit der Veränderung des CRAE und der AVR gering positiv. Bezüglich der Veränderungen der Werte des CRAE und der AVR wurde die stärkste Korrelation in dieser Arbeit beobachtet ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,001$ ).

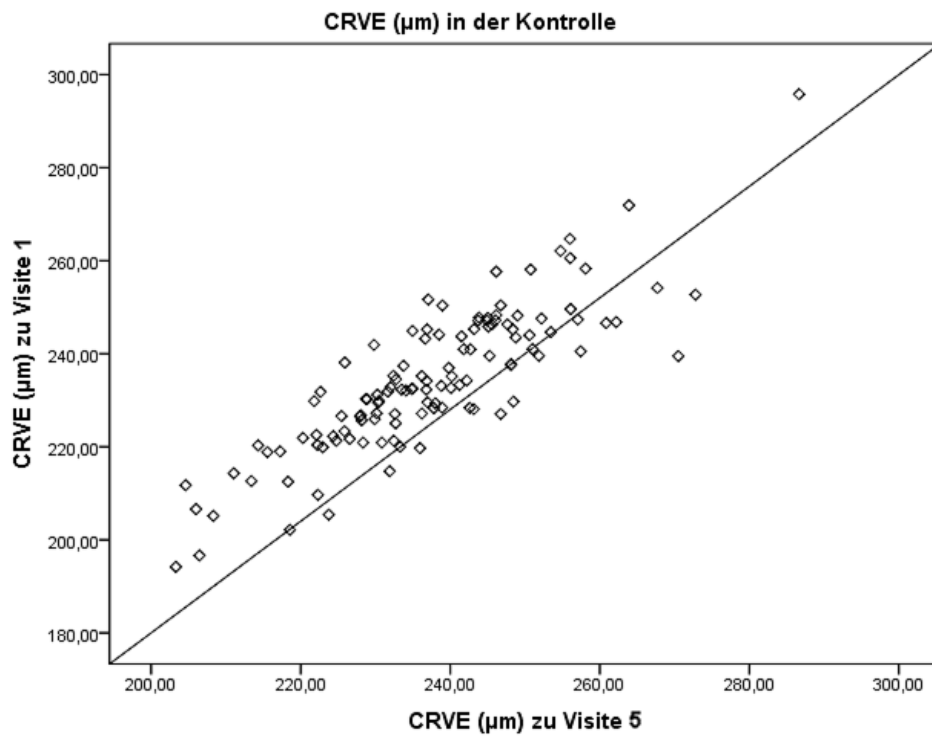
Abbildungen 18-20 stellen die retinalen Gefäßparameter in der Kontrollgruppe in Visite 1 und Visite 5 mittels Streudiagrammen vergleichend dar.

Abb.18: Wertevergleich des CRAE in der Kontrollgruppe von Visite 1 und 5



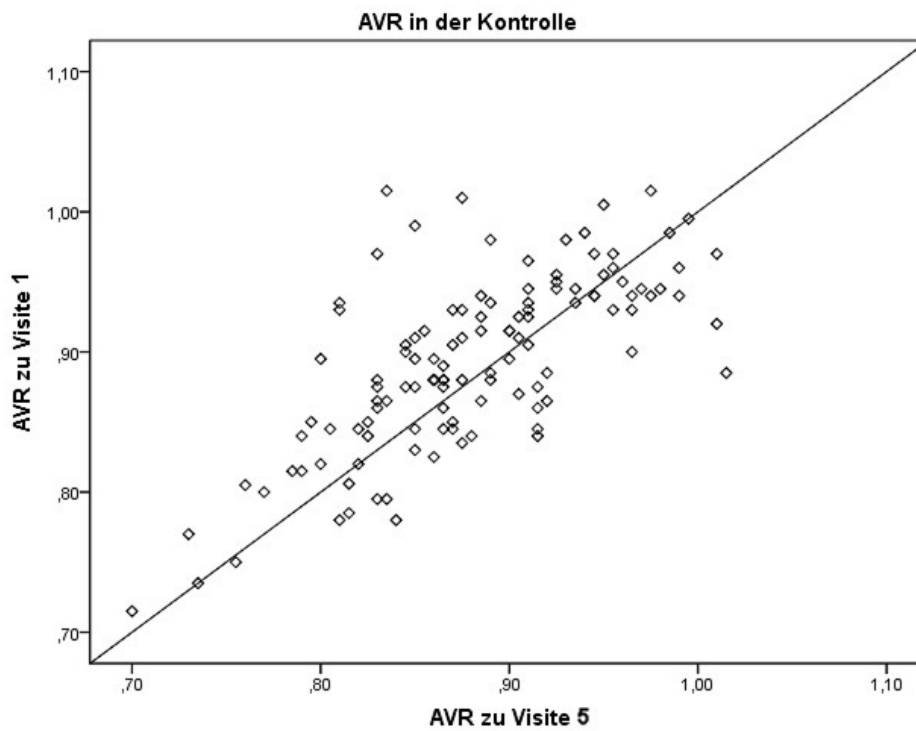
CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [µm]

Abb. 19: Wertevergleich des CRVE in der Kontrollgruppe von Visite 1 und 5



CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [ $\mu\text{m}$ ]

Abb. 20: Wertevergleich der AVR in der Kontrollgruppe von Visite 1 und 5



AVR= arterio-venöse Ratio [dimensionslos]

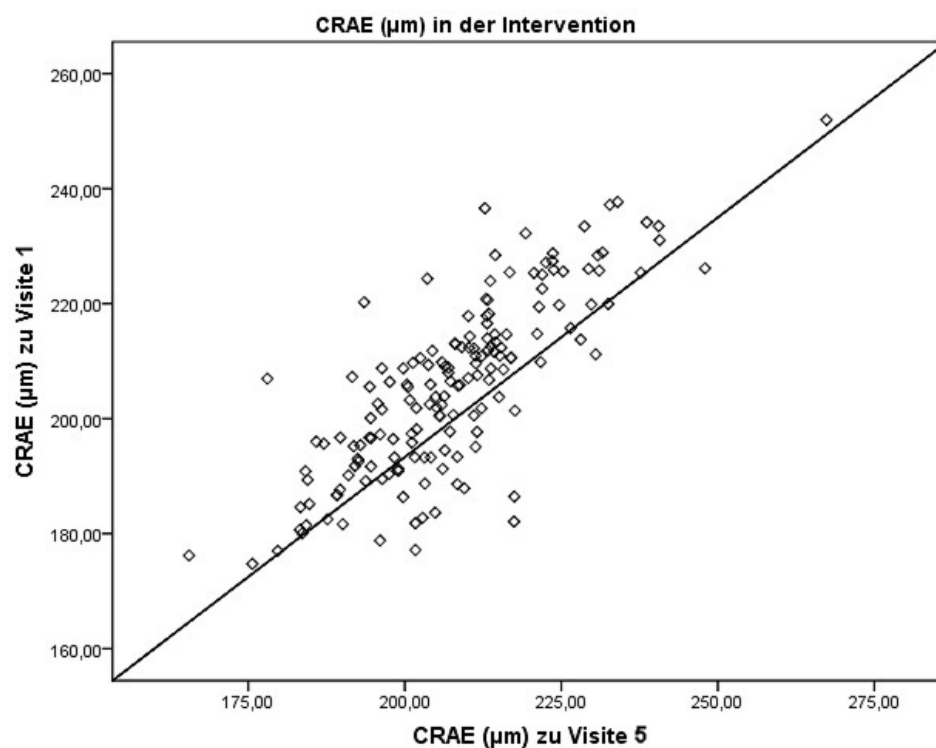
Tab. 17: Korrelationen von Veränderungen von Variablen der retinalen Gefäßanalyse zu Veränderungen untersuchter Parameter in der Interventionsgruppe

Parameter		CRAE V5 - CRAE V1	CRVE V5 - CRVE V1	AVR V5 - AVR V1
CRAE V5 -	Korrelationskoeffizient	1	0,30	0,66
CRAE V1	Signifikanz (2-seitig)		<0,001	<0,001
CRVE V5 -	Korrelationskoeffizient	0,30	1	0,50
CRVE V1	Signifikanz (2-seitig)	<0,001		<0,001
AVR V5 -	Korrelationskoeffizient	0,66	0,50	1
AVR V1	Signifikanz (2-seitig)	<0,001	<0,001	
SAP V5 -	Korrelationskoeffizient	-0,18	0,06	-0,21
SAP V1	Signifikanz (2-seitig)	0,024	0,446	0,007
DAP V5 -	Korrelationskoeffizient	0,08	-0,01	-0,08
DAP V1	Signifikanz (2-seitig)	0,295	0,942	0,328
BMI V5 -	Korrelationskoeffizient	-0,03	0,07	-0,09
BMI V1	Signifikanz (2-seitig)	0,732	0,400	0,232
BU V5 -	Korrelationskoeffizient	-0,06	-0,02	-0,05
BU V1	Signifikanz (2-seitig)	0,417	0,760	0,495
KF V5 -	Korrelationskoeffizient	-0,06	0,05	-0,09
KF V1	Signifikanz (2-seitig)	0,454	0,558	0,247
TAG V5 -	Korrelationskoeffizient	-0,03	0,12	-0,15
TAG V1	Signifikanz (2-seitig)	0,772	0,262	0,181
HDL V5 -	Korrelationskoeffizient	0,20	0,08	0,11
HDL V1	Signifikanz (2-seitig)	0,061	0,456	0,316
Glc V5 -	Korrelationskoeffizient	-0,03	-0,11	0,06
Glc V1	Signifikanz (2-seitig)	0,814	0,318	0,562
hsCRP V5 -	Korrelationskoeffizient	-0,03	0,13	-0,16
hsCRP V1	Signifikanz (2-seitig)	0,804	0,214	0,149
Aktivität V5 -	Korrelationskoeffizient	-0,11	-0,10	0,00
Aktivität V1	Signifikanz (2-seitig)	0,230	0,261	0,966
Schulsport V5 -	Korrelationskoeffizient	0,05	-0,05	0,05
Schulsport V1	Signifikanz (2-seitig)	0,605	0,594	0,558
Sitzzeit V5 -	Korrelationskoeffizient	0,20	0,27	-0,05
Sitzzeit V1	Signifikanz (2-seitig)	0,039	0,005	0,596
Fernsehkonsum V5 -	Korrelationskoeffizient	0,17	0,20	0,00
Fernsehkonsum V1	Signifikanz (2-seitig)	0,064	0,028	0,995

V1= Visite 1; V5 = Visite 5; CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck; BMI= Body-Mass-Index; BU= Bauchumfang; KF= Körperfett; TAG= Triglyzeride; HDL= High-density-Lipoprotein; Glc= Nüchtern-glucose; hsCRP= hochsensitives C-reaktives Protein; Aktivität an Tagen pro Woche; Schulsport in Schulstunden à 45 Minuten pro Woche; Sitzzeit in Stunden pro Woche; Fernsehkonsum in Stunden pro Woche

In der Interventionsgruppe zeigten sich schwache negative Korrelationen zwischen den Veränderungen systolischer Blutdruckwerte und Veränderungen von Arteriolen-durchmessern einerseits sowie Veränderungen der AVR andererseits. Zudem zeigte sich eine schwache positive Assoziation zwischen einer Zunahme der Sitzzeit und den Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser. Weiterhin korrelierte die Veränderung des Fernsehkonsums gering positiv mit der Veränderung des CRVE. Die *Abbildungen 21-23* zeigen die retinalen Gefäßparameter in der Interventionsgruppe mittels Streudiagrammen.

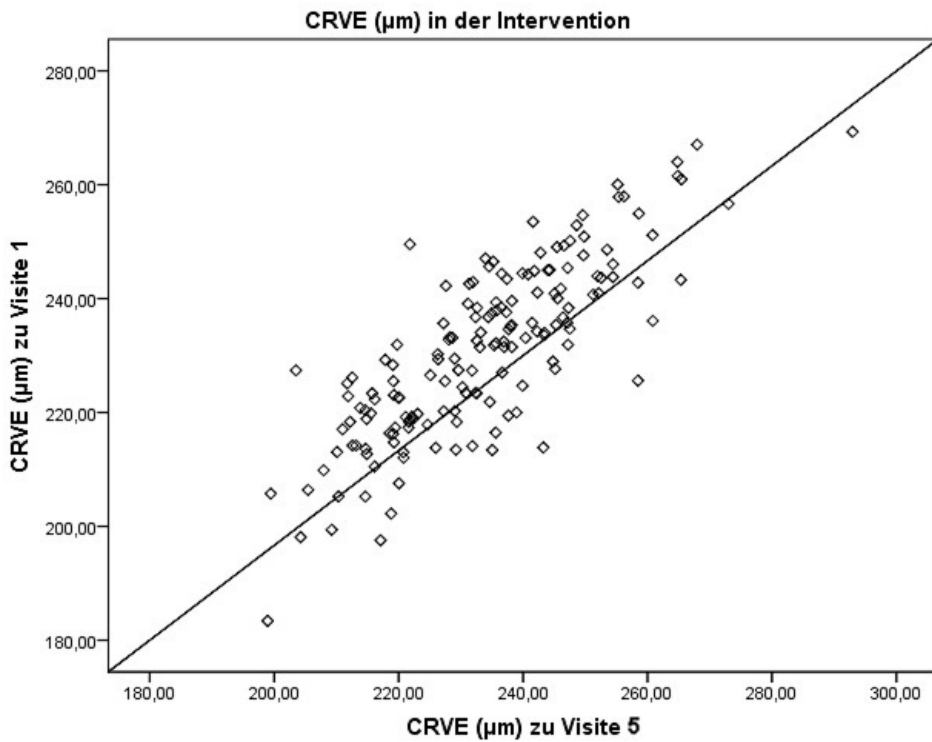
*Abb. 21: Wertevergleich des CRAE in der Interventionsgruppe von Visite 1 und 5*



*CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [µm]*

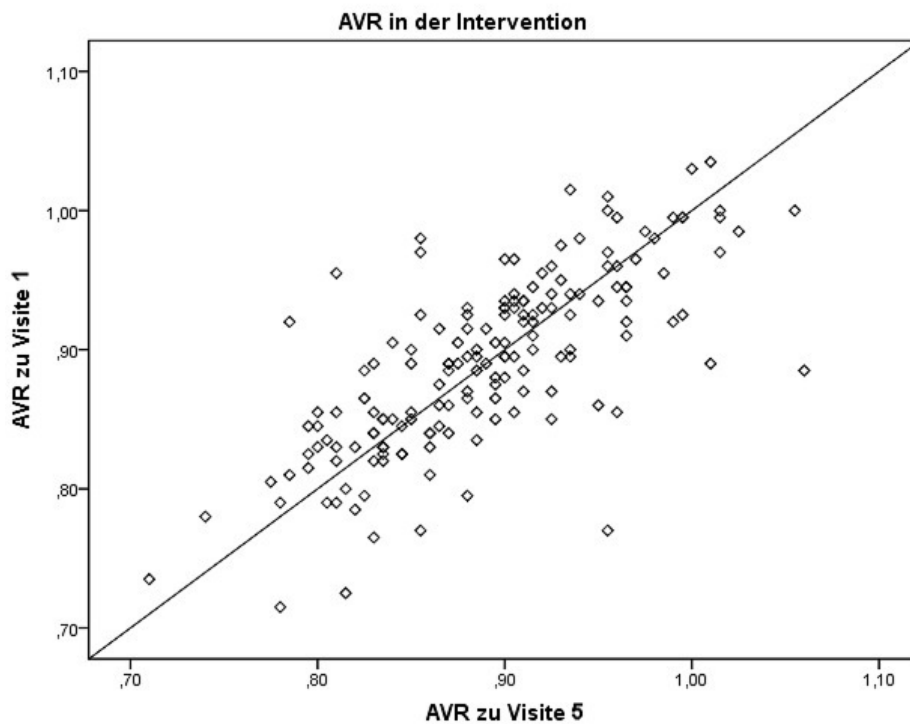


Abb. 22: Wertevergleich des CRVE in der Interventionsgruppe von Visite 1 und 5



CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [µm]

Abb. 23: Wertevergleich der AVR in der Interventionsgruppe von Visite 1 und 5



AVR= arterio-venöse Ratio [dimensionslos]

---

## 5 Ergebnisteil B – Querschnitt Visite 5

### Assoziationen zwischen retinalen Gefäßparametern und kardiometabolischen Risikomarkern in Visite 5

---

Ergänzend zur Auswertung der Daten des Längsschnitts erfolgte eine Auswertung der Daten der Abschlussuntersuchung der Studie *JuvenTUM 3* am Ende der achten Klassenstufe. In Visite 5 konnten 411 Jugendliche inkludiert werden. Damit war es möglich, anhand einer größeren Stichprobe als zu Visite 1 etwaige Zusammenhänge zwischen retinalen Gefäßparametern und anthropometrischen sowie kardiometabolischen Risikoparametern zu überprüfen. Es galt außerdem, etwaige Zusammenhänge bei älteren Kindern aufzudecken, die zuvor unter Umständen nicht aufgetreten waren.

Es wurde insbesondere untersucht, ob Kinder, die anhand des Kriteriums größer der 97. BMI-Perzentile als adipös galten, sich in den analysierten Parametern von Normalgewichtigen und Kindern mit Übergewicht mit einem BMI-Wert größer der 90. Perzentile unterschieden. Zudem wurde zur Übersicht ebenfalls der Unterschied der untersuchten Variablen von Kindern mit einem BMI-Wert über der 90. Perzentile sowie von Kindern mit Normalgewicht herausgearbeitet. Weiterhin wurden in der Studie untersuchte Parameter bei Mädchen und Jungen getrennt beschrieben und vergleichend untersucht.

#### 5.1 Basisdaten

Am Ende der achten Klasse wurden all jene Studienteilnehmer einbezogen, bei denen zu Visite 5 mindestens eine Aufnahme der Retina angefertigt werden konnte. In *Tabelle 18* werden die Ergebnisse der erhobenen Parameter in Visite 5 dargestellt.

Tab. 18: Statistische Kennzahlen erfasster Parameter in Visite 5

Parameter	N	MW	SD	Min	Quartile			Max
					1.	2.	3.	
<b>Geschlecht</b>								
Weiblich	172							
Männlich	239							
<b>Anthropometrie</b>								
Alter (Jahre)	411	14,8	0,7	13,3	14,3	14,7	15,1	17,2
Größe (cm)	411	167,6	8,5	146,5	161,5	166,7	173,1	197,5
Gewicht (kg)	411	61,0	12,9	35,8	51,5	58,4	67,4	110,4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	411	21,6	3,7	14,0	19,1	20,8	23,3	35,0
KF (%)	411	22,3	5,2	11,6	18,4	22,1	26,3	34,5
BU (cm)	411	72,7	8,0	55,5	67,0	71,0	77,0	109,0
<b>Blutdruck</b>								
SAP (mmHg)	410	115,0	11,2	90,0	110,0	115,0	120,0	160,0
DAP (mmHg)	410	69,4	7,0	55,0	65,0	70,0	75,0	90,0
<b>Laborwerte</b>								
TAG (mg/dl)	246	88,3	41,9	28,0	59,0	77,5	107,0	328,0
HDL (mg/dl)	246	50,9	8,7	29,0	45,0	51,0	56,0	79,0
LDL (mg/dl)	246	97,8	22,5	43,0	81,0	97,0	111,0	192,0
Glc (mg/dl)	246	77,7	10,4	49,0	71,0	77,0	84,0	116,0
hsCRP (mg/dl)	246	0,11	0,35	0,00	0,02	0,03	0,08	3,89
<b>Retinale Gefäßanalyse</b>								
CRAE (µm)	411	208,1	16,2	126,8	196,7	208,4	219,5	256,0
CRVE (µm)	411	232,8	15,5	158,7	222,3	233,0	244,1	295,8
AVR	411	0,90	0,06	0,72	0,85	0,90	0,94	1,07

N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; Min= Minimum; Max= Maximum; BMI= Body-Mass-Index; KF= Körperfettanteil; BU= Bauchumfang; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck; TAG= Triglyzeride; HDL= High-density-Lipoprotein; LDL= Low-density-Lipoprotein; Glc= Nüchternnglucose; hsCRP= hochsensitives C-reaktives Protein; CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio

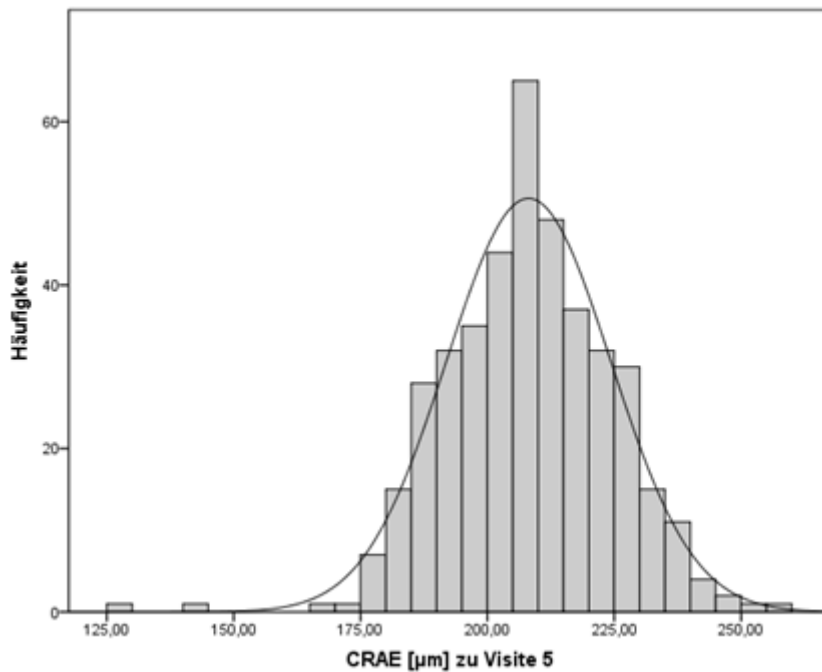
## 5.2 Retinale Gefäßanalyse

### 5.2.1 Retinale Gefäßparameter in der Gesamtpopulation

Der Mittelwert des arteriellen retinalen Zentraläquivalents betrug zu Visite 5  $208,1 \pm 16,2$  µm. Die Verteilung kommt in *Abbildung 24* zur Darstellung (*Tab. 18*).

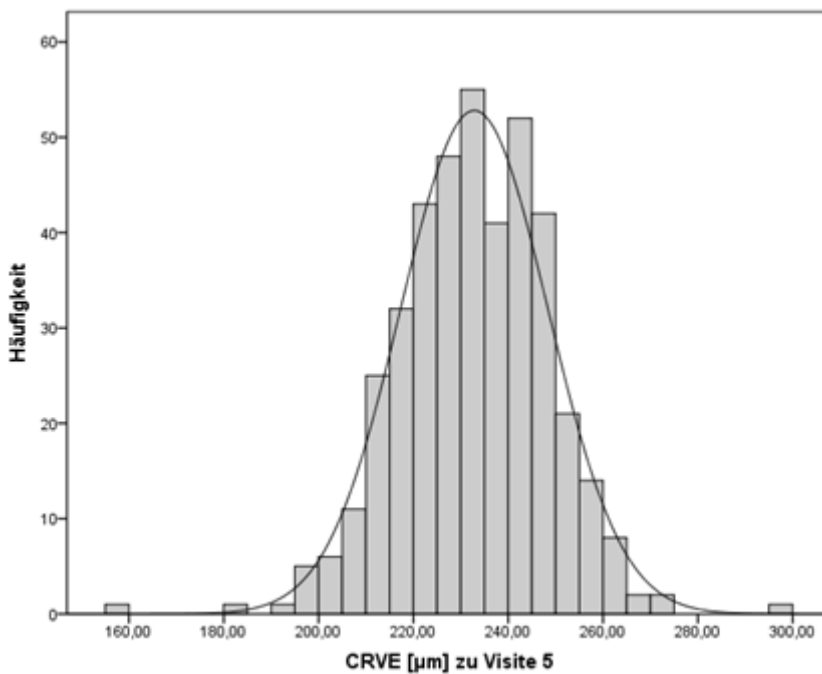
Der Mittelwert des venösen retinalen Zentraläquivalents war  $232,8 \pm 15,5$  µm. Die Verteilung wird in *Abbildung 25* veranschaulicht. Der Mittelwert der arterio-venösen Ratio nahm  $0,90 \pm 0,06$  (dimensionslos) an (*Abb. 26*).

Abb.24: Histogramm mit Normalverteilungskurve für Werte des CRAE in Visite 5



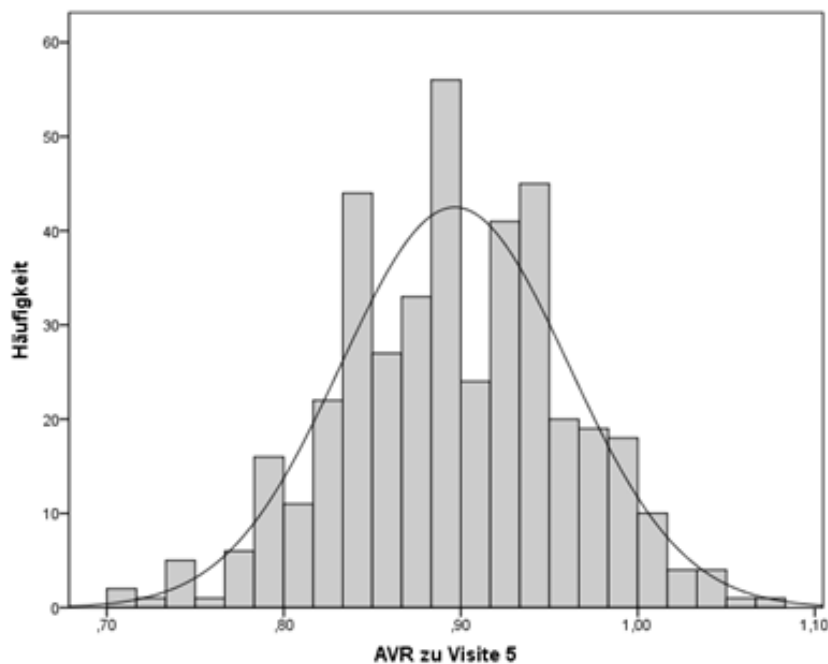
*CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [µm]*

Abb. 25: Histogramm mit Normalverteilungskurve für Werte des CRVE in Visite 5



*CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [µm]*

Abb. 26: Histogramm mit Normalverteilungskurve für Werte der AVR in Visite 5



AVR= arterio-venöse Ratio [dimensionslos]

## 5.2.2 Retinale Gefäßparameter bei Mädchen und Jungen

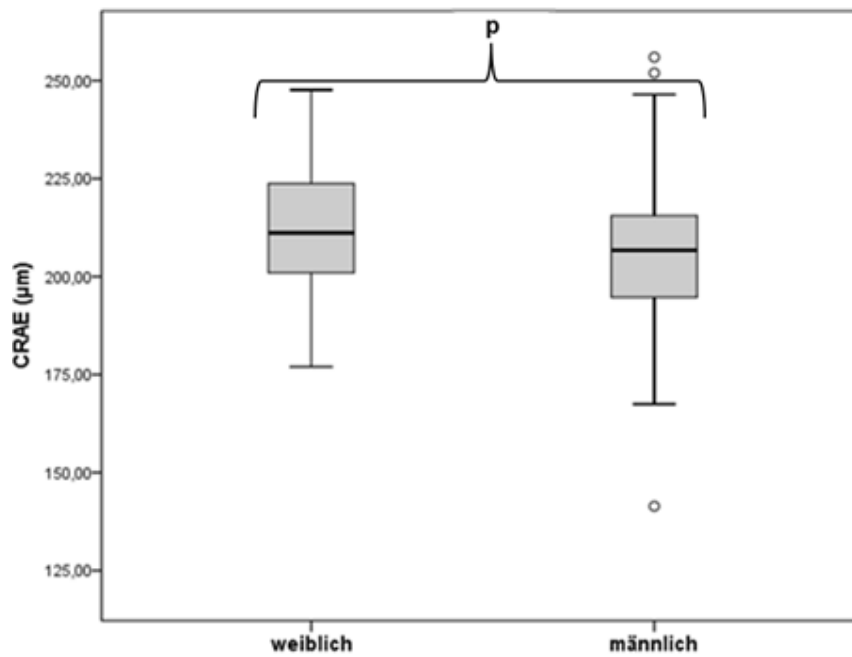
Tab. 19: Retinale Gefäßparameter bei Mädchen und Jungen in Visite 5

	G	N	MW	SD	Mittlere Diff. zw. w-m	[95% KI]	p
CRAE (µm)	w	172	211,5	15,0	5,8	[2,7; 8,9]	<0,001
	m	239	205,7	16,6			
CRVE (µm)	w	172	235,1	16,4	3,9	[0,9; 6,9]	0,015
	m	239	231,2	14,7			
AVR	w	172	0,90	0,06	0,01	[0,00; 0,02]	0,207
	m	239	0,89	0,07			

Geschlecht (G): w= weiblich, m= männlich; N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; Diff.= Differenz; zw.= zwischen; KI= Konfidenzintervall; p= Signifikanz der Wertedifferenz zwischen Mädchen und Jungen; CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio

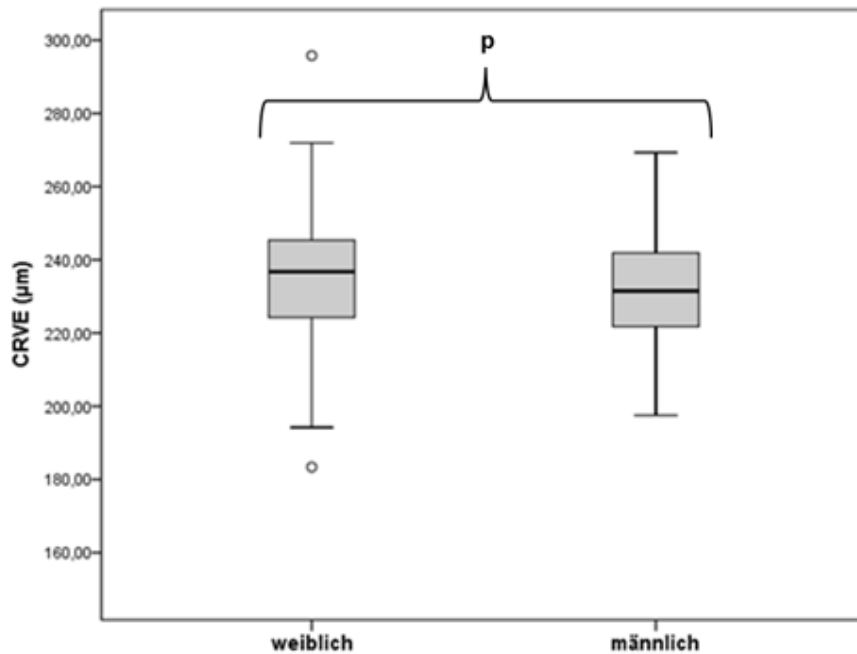
Weibliche Studienteilnehmer wiesen im Gruppenvergleich größere retinale Gefäßkaliber auf als männliche (Tab. 19; Abbildungen 27 und 28). Mädchen hatten im Mittel 5,8 µm weitere Arteriolen und um 3,9 µm größere Venolendurchmesser als Jungen. Zu Visite 5 war das mittlere Größenverhältnis von arteriellen zu venösen Gefäßabschnitten bei beiden Geschlechtern vergleichbar.

Abb. 27: Werteverteilung des CRAE bei Mädchen und Jungen in Visite 5



CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [ $\mu\text{m}$ ];  
Signifikanzniveau der Wertedifferenz zwischen Mädchen und Jungen  
des CRAE mit  $p < 0,001$

Abb. 28: Werteverteilung des CRVE bei Mädchen und Jungen in Visite 5



CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [ $\mu\text{m}$ ];  
Signifikanzniveau der Wertedifferenz zwischen Mädchen und Jungen  
des CRVE mit  $p = 0,015$

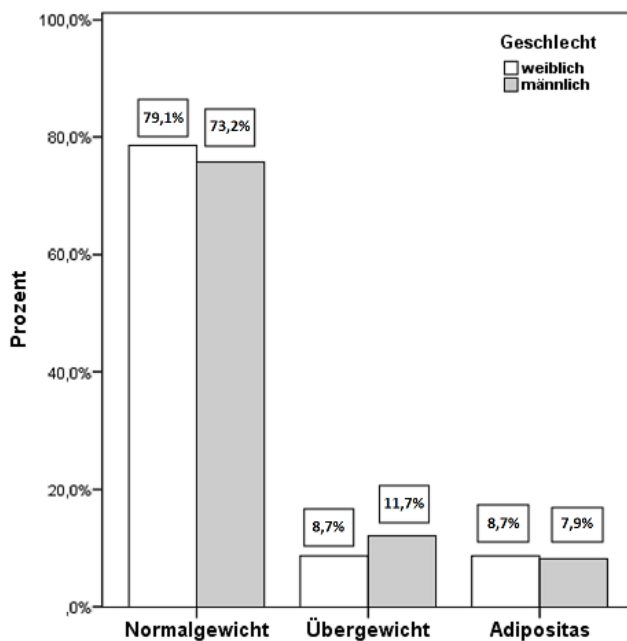
### 5.3 Anthropometrische Parameter

Zu Visite 5 waren die Studienteilnehmer durchschnittlich  $14,8 \pm 0,7$  Jahre alt. Mädchen und Jungen unterschieden sich nicht wesentlich bezüglich des Alters ( $p=0,757$ ).

Zur Abschlussuntersuchung betrug der mittlere BMI  $21,6 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>. Zu Visite 5 war rund ein Dreiviertel der Studienpopulation normalgewichtig. 77 Teilnehmer (18,8%) hatten, bemessen an den alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen, einen BMI über dem Normalgewicht. Davon hatten 43 Kinder (10,5%) einen BMI zwischen der 90. und 97. Perzentile und wurden somit als übergewichtig eingestuft. In 34 Fällen (8,3%) wurden Messungen über der 97. Perzentile und somit Fälle von Adipositas ermittelt. Untergewicht wiesen 23 Teilnehmer (5,6%) auf.

Der durchschnittliche BMI von Mädchen und Jungen war zu Visite 5 vergleichbar ( $p=0,206$ ). Jeweils 15 Mädchen (somit je 8,7%) waren übergewichtig bzw. adipös. 28 Jungen (11,7%) waren übergewichtig und 19 Jungen (7,9%) adipös (Abb. 29). Untergewicht wiesen 17 Jungen (7,1%) und sechs Mädchen (3,5%) auf.

Abb. 29: Gewichtskategorien nach dem BMI bei Mädchen und Jungen in Visite 5



Normalgewicht (10.-90. Perz.); Übergewicht (> 90.-97. Perz.); Adipositas (> 97. Perz.);  
Perz. = Perzentile, Perzentilen sind alters- und geschlechtsspezifisch

Zu Visite 5 betrug der mittlere Wert für den Bauchumfang  $72,7 \pm 8,0$  cm. Der Bauchumfang von Schülerinnen war mit  $70,4 \pm 7,6$  cm um 3,9 cm [95%KI: -5,4;-2,3] geringer als der Bauchumfang von Schülern mit  $74,3 \pm 7,9$  cm ( $p < 0,001$ ).

Der Mittelwert des prozentualen Körperfetts betrug  $22,3 \pm 5,2\%$ . Der Körperfettanteil der Mädchen war mit  $24,8 \pm 4,2\%$  um 4,4 Prozentpunkte [95%KI: 3,5;5,3] höher als der von Jungen mit  $20,4 \pm 5,0\%$  ( $p < 0,001$ ).

#### 5.4 Kardiometabolische Risikomarker bei Mädchen und Jungen

Tab. 20: Kardiometabolische Risikomarker bei Mädchen und Jungen in Visite 5

	G	N	MW	SD	Mittlere Diff. zw. w-m	[95% KI]	p
SAP (mmHg)	w	171	111,2	10,2	-6,6	[-8,7; -4,5]	<0,001
	m	239	117,8	11,0			
DAP (mmHg)	w	171	68,1	6,4	-2,2	[-3,5; -0,8]	0,002
	m	239	70,3	7,3			
TAG (mg/dl)	w	107	84,8	33,1	-6,2	[-16,3; 4,0]	0,234
	m	139	91,0	47,5			
HDL (mg/dl)	w	107	52,2	8,2	2,2	[0,0; 4,4]	0,048
	m	139	50,0	9,1			
Glc (mg/dl)	w	107	76,0	9,4	-3,0	[-5,6; -0,5]	0,019
	m	139	79,0	10,9			

Geschlecht (G): w= weiblich, m= männlich; N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; Diff.= Differenz; zw.= zwischen; KI= Konfidenzintervall; p= Signifikanz der Wertedifferenz zwischen Mädchen und Jungen; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck; TAG= Triglyzeride; HDL= High-density-Lipoprotein; Glc= Nüchtern-glucose

Zu Visite 5 unterschieden sich die mittleren Werte für den systolischen arteriellen Blutdruck sowie für den diastolischen arteriellen Blutdruck signifikant zwischen Mädchen und Jungen (Tab. 20). 40 Jungen (16,7%) und 13 Mädchen (7,6%) wiesen zu hohe Blutdruckwerte auf.

Die durchschnittlichen Triglyzeridwerte der untersuchten Mädchen und Jungen waren am Ende der achten Klasse vergleichbar. Insgesamt wurden in 55 Fällen (22,4%) erhöhte TAG-Spiegel über dem Grenzwert  $\geq 150$  mg/dl ermittelt (25 Mädchen, 30 Jungen).

Der Mittelwert für das HDL-Cholesterin von Jungen war zu Visite 5 wesentlich niedriger als der von Mädchen. In 24 Fällen (9,8%) wurden HDL-Cholesterinwerte von  $< 40$  mg/dl ermittelt (sechs Mädchen, 18 Jungen).

Der Mittelwert der Nüchtern-glucose von Mädchen war am Ende der achten Klasse signifikant niedriger als der von Jungen. In fünf Fällen (2,0%) wurden Glucosewerte  $\geq 100$  mg/dl und somit über dem Normbereich ermittelt (ein Mädchen, vier Jungen).



Tab. 21: hsCRP bei Mädchen und Jungen in Visite 5

	G	N	1. Quartile	Median	3. Quartile	p
hsCRP (mg/dl)	w	107	0,017	0,034	0,086	0,515
	m	139	0,015	0,034	0,081	

Geschlecht (G): w= weiblich, m= männlich; N= Studienteilnehmerzahl; 1. Quartile= 25. Perzentile; Median= 50. Perzentile; 3. Quartile= 75. Perzentile; p= Signifikanz für die Werte des hsCRP zwischen Mädchen und Jungen im Kruskal-Wallis-Test; hsCRP= hochsensitives C-reaktives Protein

Das hsCRP von Mädchen und Jungen war zu Visite 5 vergleichbar (Tab. 21).

### 5.5 Retinale Mikrozirkulation und Gewicht

Als Zielstellung sollte untersucht werden, inwieweit sich – bemessen am BMI – eine Veränderung der retinalen Gefäßparameter mit zunehmendem Gewicht ergab. Dazu wurden einerseits normalgewichtige Kinder mit solchen Kindern verglichen, die einen alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Wert größer der 90. Perzentile aufwiesen. Andererseits wurde die Gruppe der Übergewichtigen weiter unterteilt in adipöse Kinder mit einem BMI-Wert größer der 97. Perzentile sowie präadipöse Kinder mit BMI-Werten größer der 90. Perzentile bis zur 97. Perzentile. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um gesundheitsrelevante Zusammenhänge besser identifizieren zu können. Die Darstellung der Verteilung der retinalen Gefäßparameter in den Gewichtsgruppen zu Visite 5 erfolgt in *Tabelle 22* sowie in den *Abbildungen 30-32*. Bei Übergewichtigen bzw. Adipösen betrug der Mittelwert für das CRAE  $207,5 \pm 15,2$   $\mu\text{m}$ . Normalgewichtige hatten einen mittleren Wert des CRAE von  $207,9 \pm 15,9$   $\mu\text{m}$ . Die durchschnittlichen Arterioldurchmesser von Jugendlichen mit Übergewicht bzw. Adipositas unterschieden sich unwesentlich von denen Normalgewichtiger. Normalgewichtige wiesen einen mittleren Wert für das CRVE von  $232,7 \pm 15,6$   $\mu\text{m}$  auf, bei Übergewichtigen bzw. Adipösen betrug er  $234,0 \pm 14,9$   $\mu\text{m}$  und war somit vergleichbar. Der Mittelwert der AVR von Normalgewichtigen war  $0,90 \pm 0,06$  und vergleichbar mit dem mittleren Wert für die AVR von Übergewichtigen bzw. Adipösen mit  $0,89 \pm 0,06$ .

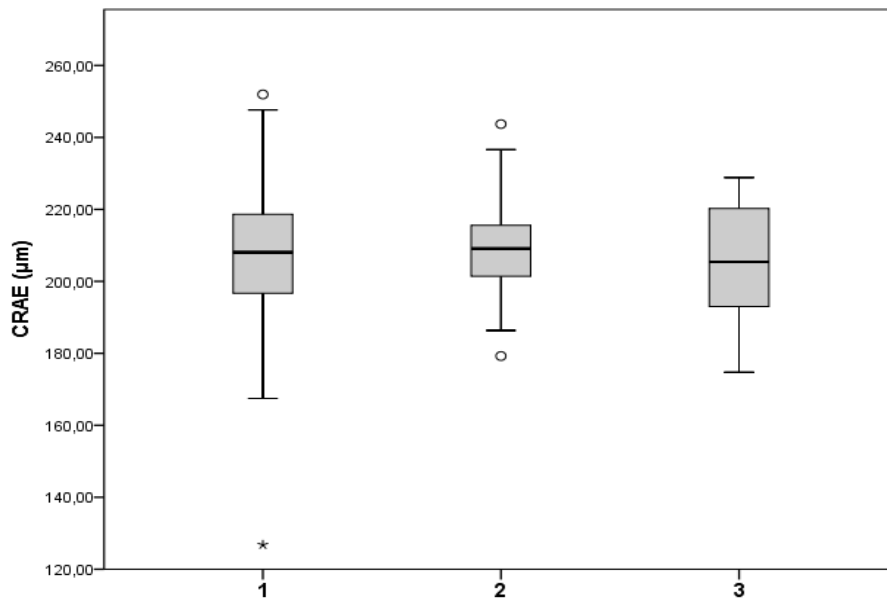
Tab. 22: Werteverteilung der retinalen Gefäßparameter in den Gewichtgruppen in Visite 5

	Gr	N	MW	SD	Differenz zu NG	[95% KI]	p-Wert der Diff. zu NG
<b>CRAE (µm)</b>	NG	311	207,9	15,9	-	-	
	ÜG	77	207,5	15,2	-0,4	[-4,1; 3,9]	0,955
	PA	43	210,1	14,5	2,2	[-2,8; 7,2]	0,385
	AD	34	204,9	15,7	-3,0	[-8,5; 2,5]	0,146
<b>CRVE (µm)</b>	NG	311	232,7	15,6	-	-	
	ÜG	77	234,0	14,9	1,3	[-2,5; 5,2]	0,488
	PA	43	236,1	13,0	3,4	[-1,5; 8,2]	0,174
	AD	34	231,6	14,4	-1,1	[-6,5; 4,3]	0,681
<b>AVR</b>	NG	311	0,90	0,06	-	-	
	ÜG	77	0,89	0,06	-0,007	[-0,02; 0,01]	0,058
	PA	43	0,89	0,06	-0,005	[-0,03; 0,02]	0,616
	AD	34	0,89	0,06	-0,010	[-0,00; 0,01]	0,379

Gr= Gewichtgruppe mit: NG= Normalgewicht, ÜG= Übergewicht und Adipositas bei Kindern mit BMI-Werten > 90. Perzentile, PA= Übergewicht (Präadipositas) bei Kindern mit einem BMI-Wert > 90. bis 97. Perzentile, AD= Adipositas bei Kindern mit einem BMI-Wert > 97. Perzentile (BMI-Werte sind alters- und geschlechtsspezifisch); N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; Differenz (= Diff.) zu NG in der univariaten Varianzanalyse, angepasst an Alter und Geschlecht; KI= Konfidenzintervall; p= Signifikanz im post-hoc Mehrfachvergleich nach LSD adjustiert nach Alter und Geschlecht; CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio

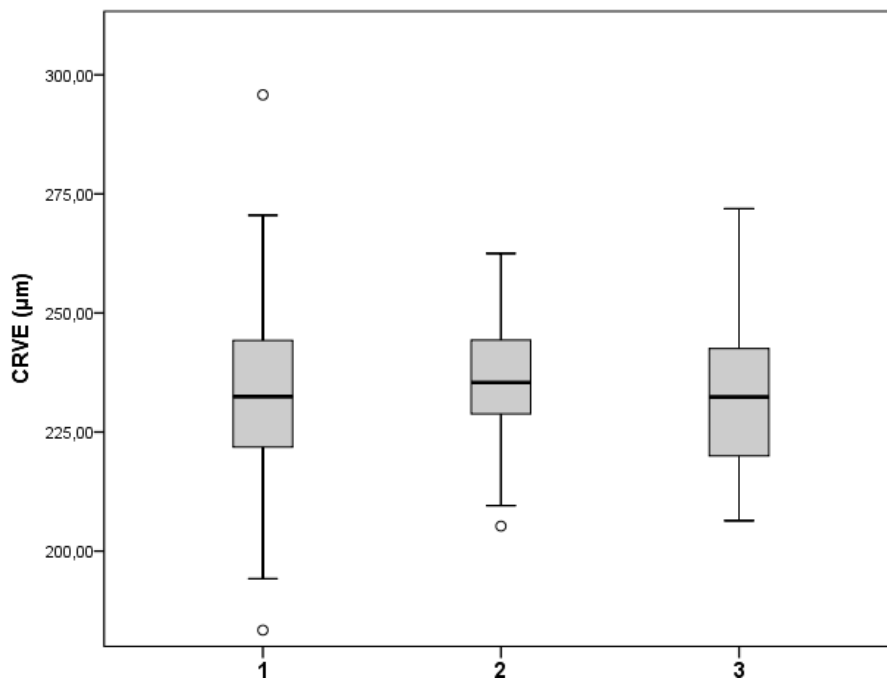
Im Gruppenunterschied waren retinale Gefäßparameter von übergewichtigen Kindern mit denen von Normalgewichtigen vergleichbar. Übergewichtige Kinder hatten nicht signifikant kleinere Arterioldurchmesser und weitere Venolendurchmesser als Normalgewichtige. Präadipöse Kinder hatten unwesentlich weitere retinale Arteriolen- und Venolendurchmesser als Normalgewichtige. Adipöse Kinder hatten nicht signifikant engere Arteriolen und Venolen als Normalgewichtige. Mit zunehmender Gewichtgruppe zeigte sich eine unwesentliche Abnahme der AVR.

Abb. 30: Werteverteilung des CRAE in den Gewichtsgruppen in Visite 5



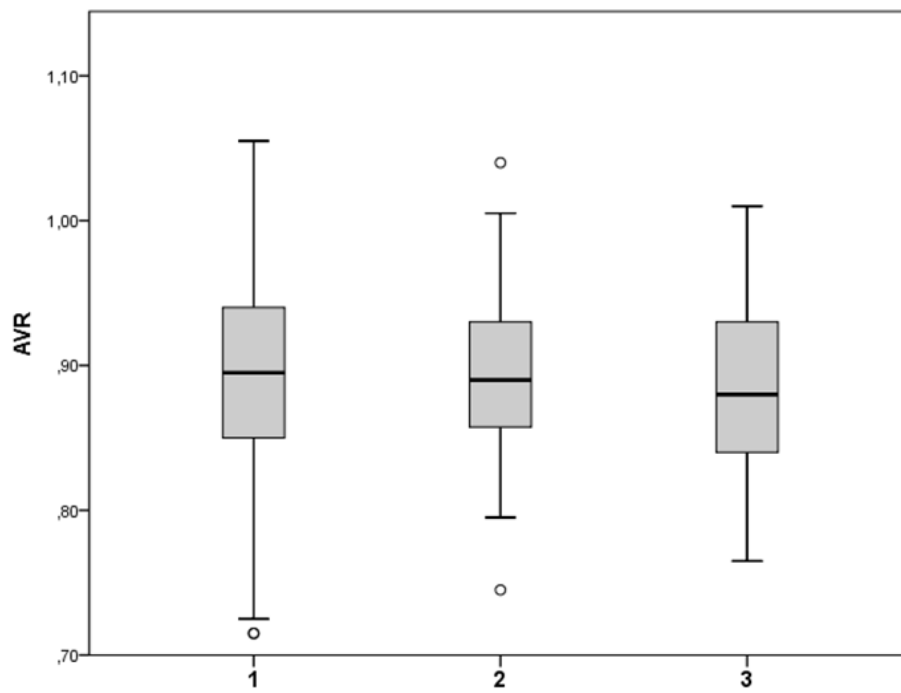
CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [ $\mu\text{m}$ ];  
1= Normalgewicht, 2= Präadipositas; 3= Adipositas

Abb. 31: Werteverteilung des CRVE in den Gewichtsgruppen in Visite 5



CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent in Mikrometern [ $\mu\text{m}$ ];  
1= Normalgewicht, 2= Präadipositas; 3= Adipositas

Abb. 32: Werteverteilung der AVR in den Gewichtsgruppen in Visite 5



AVR= arterio-venöse Ratio;  
1= Normalgewicht, 2= Präadipositas, 3= Adipositas

## 5.6 Kardiometabolische Risikomarker und Gewicht

### 5.6.1 Systolischer und diastolischer Blutdruck

Tab. 23: Werteverteilung des Blutdrucks in den Gewichtgruppen in Visite 5

	Gr	N	MW	SD	Differenz zu NG	[95% KI]	p-Wert der Diff. zu NG
<b>SAP in V5 (mmHg)</b>	NG	310	113,5	10,1	-	-	
	ÜG	77	121,6	13,4	8,3	[5,5; 10,6]	<0,001
	PA	43	118,2	13,2	4,7	[1,4; 7,9]	0,006
	AD	34	125,9	12,7	12,4	[8,7; 16,0]	<0,001
<b>DAP in V5 (mmHg)</b>	NG	310	68,5	6,6	-	-	
	ÜG	77	72,9	8,1	4,4	[2,7; 6,6]	<0,001
	PA	43	71,9	8,0	3,4	[1,3; 5,6]	0,002
	AD	34	74,2	8,0	5,7	[3,2; 8,1]	<0,001

Gr= Gewichtsguppe mit: NG= Normalgewicht, ÜG= Übergewicht und Adipositas bei Kindern mit BMI-Werten > 90. Perzentile, PA= Übergewicht (Präadipositas) bei Kindern mit einem BMI-Wert > 90. bis 97. Perzentile, AD= Adipositas bei Kindern mit einem BMI-Wert > 97. Perzentile (BMI-Werte sind alters- und geschlechtsspezifisch); N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; Differenz (= Diff.) zu NG in der univariaten Varianzanalyse, angepasst an Alter und Geschlecht; KI= Konfidenzintervall; p= Signifikanz im post-hoc Mehrfachvergleich nach LSD adjustiert nach Alter und Geschlecht; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck

Mit zunehmender Gewichtsguppe zeigte sich zu Visite 5 ein signifikanter Anstieg der Werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck (Tab. 23).

### 5.6.2 Laborparameter des Metabolischen Syndroms

Tab. 24: Werteverteilung der Laborparameter des Metabolischen Syndroms in den Gewichtgruppen in Visite 5

	Gr	N	MW	SD	Differenz zu NG	[95% KI]	p-Wert der Diff. zu NG
<b>TAG in V5 (mg/dl)</b>	NG	182	84,2	38,7	-	-	
	ÜG	52	103,8	50,0	19,8	[6,9; 32,5]	0,003
	PA	30	98,3	43,8	14,1	[-2,1; 30,2]	0,087
	AD	22	111,4	57,4	27,2	[8,6; 45,7]	0,004
<b>HDL in V5 (mg/dl)</b>	NG	182	51,7	8,4	-	-	
	ÜG	53	48,4	9,8	-3,4	[-0,7; -6,0]	0,014
	PA	31	49,0	11,4	-2,7	[-6,1; 0,6]	0,106
	AD	22	47,5	7,2	-4,2	[-8,0; -0,3]	0,036
<b>Glc in V5 (mg/dl)</b>	NG	182	77,3	10,0	-	-	
	ÜG	52	79,7	11,4	2,4	[-0,8; 5,5]	0,146
	PA	30	82,4	11,1	5,1	[0,9; 12,0]	0,012
	AD	22	75,9	10,9	-1,4	[-5,9; 3,1]	0,540

Gr= Gewichtsguppe mit: NG= Normalgewicht, ÜG= Übergewicht und Adipositas bei Kindern mit BMI-Werten > 90. Perzentile, PA= Übergewicht (Präadipositas) bei Kindern mit einem BMI-Wert > 90. bis 97. Perzentile, AD= Adipositas bei Kindern mit einem BMI-Wert > 97. Perzentile (BMI-Werte sind alters- und geschlechtsspezifisch); N= Studienteilnehmerzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; Differenz (= Diff.) zu NG in der univarianten Varianzanalyse, angepasst an Alter und Geschlecht; KI= Konfidenzintervall; p= Signifikanz im post-hoc Mehrfachvergleich nach LSD adjustiert nach Alter und Geschlecht; TAG= Triglyzeride; HDL= High-density-Lipoprotein; Glc= Nüchtern-glucose

Zu Visite 5 zeigten sich mit zunehmender Gewichtsguppe bei allen Laborparametern des Metabolischen Syndroms signifikante Veränderungen (Tab. 24). Mit zunehmenden Werten für den BMI zeigten sich wesentlich höhere durchschnittliche Triglyzerid-Werte. Außerdem wurden mit zunehmendem Gewicht niedrigere Werte für das HDL-Cholesterin ermittelt.

Die Werte der Serumglucose von Kindern mit einem BMI zwischen der 90. und 97. Perzentile waren im Vergleich zu den Werten Normalgewichtiger signifikant höher.

### 5.6.3 hsCRP

Tab.25: Werteverteilung für das hsCRP in den Gewichtsgruppen in Visite 5

	Gr	N	1.Quartile	Median	3.Quartile	p-Wert zu NG
hsCRP in V5 (mg/dl)	NG	182	0,015	0,031	0,065	-
	ÜG	52	0,030	0,077	0,154	<0,001
	PA	30	0,027	0,035	0,091	0,110
	AD	22	0,057	0,133	0,661	0,005

Gr= Gewichtsgruppe mit: NG= Normalgewicht, ÜG= Übergewicht und Adipositas bei Kindern mit BMI-Werten > 90. Perzentile, PA= Übergewicht (Präadipositas) bei Kindern mit einem BMI-Wert > 90. bis 97. Perzentile, AD= Adipositas bei Kindern mit einem BMI-Wert > 97. Perzentile (BMI-Werte sind alters- und geschlechtsspezifisch); N= Studienteilnehmerzahl; 1.Quartile= 25. Perzentile; Median= 50. Perzentile; 3. Quartile= 75. Perzentile; p= asymptotische Signifikanz im Kruskal-Wallis-Test; hsCRP= hochsensitives C-reaktives Protein

Zu Visite 5 zeigte sich in den Gewichtsgruppen bei den Jugendlichen eine sehr inhomogene Verteilung für Werte des hsCRP. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Werten des hsCRP von Kindern über der 90. Perzentile gegenüber den Werten Normalgewichtiger ermittelt (Tab. 25). Die Werte für das hsCRP von präadipösen Kindern waren mit denen von Normalgewichtigen vergleichbar. Adipöse Kinder wiesen signifikant höhere hsCRP-Werte auf als Normalgewichtige.

## 5.7 Zusammenhänge zur retinalen Mikrozirkulation

### 5.7.1 Anthropometrie

In den nachfolgenden Tabellen 26-34 erfolgt die Auflistung des Einflusses der Anthropometrie auf retinale Gefäßparameter in der linearen Regressionsanalyse zu Visite 5. Der BMI hatte unabhängig von Alter und Geschlecht einen schwach negativen Einfluss auf die AVR (Modell 1 in Tab. 32). Der Bauchumfang und der prozentuale Körperfettanteil standen in keinem Zusammenhang zu retinalen Gefäßparametern.

In der Regressionsanalyse für BMI, Bauchumfang und Körperfettanteil hatten weitere Parameter signifikanten Einfluss auf CRAE, CRVE und AVR. In allen Modellen der anthropometrischen Parameter beeinflusste das Geschlecht altersunabhängig die arteriolen Durchmesser (Tabellen 26-28). In der Regressionsanalyse wurden venoläre Gefäßdurchmesser – unabhängig von Alter und Blutdruck – teilweise durch das Geschlecht beeinflusst (Tabellen 29-31). In der Regressionsanalyse für den Bauchumfang beeinflusste der systolische Blutdruck das CRAE negativ (Tab. 27).

Weiter beeinflusste der diastolische Blutdruck in allen Modellen die Arterioldurchmesser (Tabellen 26-28) und die AVR (Tabellen 32-34) negativ.

Tabellen 26-34:

Zusammenhang retinaler Gefäßparameter mit anthropometrischen Parametern im linearen Regressionsmodell in Visite 5, berechnet nach den beiden Modellen:

- **Modell 1:** adjustiert nach Alter und Geschlecht;
- **Modell 2:** zusätzlich zu Modell 1 adjustiert nach systolischem und diastolischem arteriellen Blutdruck

BMI= Body-Mass-Index; CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio; B= nicht standardisierter Regressionskoeffizient; SF= Standardfehler; KI= Konfidenzintervall; p= Signifikanz; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck

Tab. 26: Zusammenhang des BMI mit dem CRAE in Visite 5

BMI und CRAE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	BMI	-0,24	0,22	0,274	[-0,66; 0,19]
	Alter	0,10	1,20	0,412	[-1,39; 3,39]
	Geschlecht	-6,00	1,60	0,000	[-9,18; -2,88]
Modell 2	BMI	0,10	0,23	0,065	[-0,34; 0,55]
	Alter	1,30	1,20	0,291	[-1,09; 3,61]
	Geschlecht	-4,00	1,70	0,015	[-7,30; 0,77]
	SAP	-0,17	0,09	0,061	[-0,34; 0,01]
	DAP	-0,35	0,13	0,010	[-0,61; -0,08]

Tab. 27: Zusammenhang des Bauchumfangs mit dem CRAE in Visite 5

Bauchumfang und CRAE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	Bauchumfang	-0,06	0,10	0,582	[-0,26; 0,14]
	Alter	1,00	1,20	0,415	[-1,4; 3,39]
	Geschlecht	-5,70	1,70	0,001	[-8,94; -2,46]
Modell 2	Bauchumfang	0,10	0,11	0,337	[-0,11; 0,31]
	Alter	1,20	1,20	0,312	[-1,14; 3,56]
	Geschlecht	-4,40	1,70	0,008	[-7,64; -1,15]
	SAP	-0,18	0,09	0,045	[-0,35; 0,00]
	DAP	-0,35	0,13	0,009	[-0,61; -0,09]



Tab. 28: Zusammenhang des prozentualen Körperfettanteils mit dem CRAE in Visite 5

Körperfettanteil und CRAE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	Körperfettanteil	-0,20	0,17	0,356	[-0,49; 0,18]
	Alter	0,90	1,20	0,485	[-1,55; 3,25]
	Geschlecht	-6,60	1,80	0,000	[-10,07; -3,14]
Modell 2	Körperfettanteil	0,07	0,17	0,669	[-0,27; 0,42]
	Alter	1,30	1,20	0,269	[-1,03; 3,69]
	Geschlecht	-3,80	1,80	0,045	[-7,46; -0,09]
	SAP	-0,17	0,09	0,062	[-0,34; 0,01]
	DAP	-0,35	0,13	0,010	[-0,61; -0,08]

Tab. 29: Zusammenhang des BMI mit dem CRVE in Visite 5

BMI und CRVE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	BMI	0,18	0,21	0,389	[-0,23; 0,59]
	Alter	1,80	1,20	0,130	[-0,53; 4,09]
	Geschlecht	-3,82	1,55	0,014	[-6,86; -0,77]
Modell 2	BMI	0,34	0,22	0,134	[-0,10; 0,78]
	Alter	1,90	1,80	0,116	[-0,46; 4,16]
	Geschlecht	-2,90	1,60	0,082	[-6,06; 0,36]
	SAP	-0,10	0,09	0,237	[-0,28; 0,07]
	DAP	-0,10	0,13	0,450	[-0,36; 0,16]

Tab. 30: Zusammenhang des Bauchumfangs mit dem CRVE in Visite 5

Bauchumfang und CRVE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	Bauchumfang	0,03	0,10	0,755	[-0,16; 0,22]
	Alter	1,80	1,20	0,128	[-0,52; 4,10]
	Geschlecht	-4,00	1,60	0,012	[-7,12; -0,89]
Modell 2	Bauchumfang	0,09	0,11	0,381	[-0,11; 0,30]
	Alter	1,80	1,20	0,120	[-0,48; 4,16]
	Geschlecht	-3,50	1,60	0,034	[-6,68; -0,27]
	SAP	-0,09	0,09	0,309	[-0,26; 0,08]
	DAP	-0,09	0,13	0,490	[-0,35; 0,17]

Tab. 31: Zusammenhang des prozentualen Körperfettanteils mit dem CRVE in Visite 5

Körperfettanteil und CRVE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	Körperfettanteil	0,04	0,16	0,796	[-0,28; 0,36]
	Alter	1,80	1,80	0,119	[-0,48; 4,16]
	Geschlecht	-3,70	1,70	0,030	[-7,06; -0,36]
Modell 2	Körperfettanteil	0,13	0,17	0,446	[-0,21; 0,47]
	Alter	2,00	1,20	0,093	[-0,34; 4,32]
	Geschlecht	-2,60	1,90	0,164	[-6,21; 1,06]
	SAP	-0,08	0,09	0,335	[-0,26; 0,08]
	DAP	-0,09	0,13	0,489	[-0,35; 0,17]

Tab. 32: Zusammenhang des BMI mit der AVR in Visite 5

BMI und AVR		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	BMI	-0,002	0,001	0,048	[-0,003; 0,000]
	Alter	0,000	0,005	0,356	[-0,014; 0,005]
	Geschlecht	-0,009	0,006	0,162	[-0,022; 0,004]
Modell 2	BMI	-0,001	0,001	0,352	[-0,003; 0,001]
	Alter	0,000	0,005	0,451	[-0,013; 0,006]
	Geschlecht	-0,004	0,007	0,537	[-0,017; 0,009]
	SAP	0,000	0,000	0,372	[-0,001; 0,000]
	DAP	-0,001	0,001	0,045	[-0,002; 0,000]

Tab. 33: Zusammenhang des Bauchumfangs mit der AVR in Visite 5

Bauchumfang und AVR		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	Bauchumfang	0,000	0,000	0,362	[-0,001; 0,000]
	Alter	-0,005	0,005	0,353	[-0,014; 0,005]
	Geschlecht	-0,007	0,007	0,307	[-0,020; 0,006]
Modell 2	Bauchumfang	0,000	0,000	0,874	[-0,001; 0,001]
	Alter	-0,004	0,005	0,432	[-0,013; 0,006]
	Geschlecht	-0,003	0,007	0,629	[-0,016; 0,010]
	SAP	0,000	0,000	0,240	[-0,001; 0,000]
	DAP	-0,001	0,001	0,036	[-0,002; 0,000]

Tab. 34: Zusammenhang des prozentualen Körperfettanteils mit der AVR in Visite 5

Körperfettanteil und AVR		B	SF	p	95%-KI für B
M. 1	Körperfettanteil	-0,001	0,001	0,281	[-0,002; 0,001]
	Alter	-0,005	0,005	0,280	[-0,015; 0,004]
	Geschlecht	-0,011	0,007	0,108	[-0,025; 0,003]
M. 2	Körperfettanteil	0,000	0,001	0,919	[-0,001; 0,001]
	Alter	-0,004	0,005	0,433	[-0,013; 0,006]
	Geschlecht	-0,003	0,008	0,649	[-0,018; 0,012]
	SAP	0,000	0,000	0,261	[-0,001; 0,000]
	DAP	-0,001	0,001	0,038	[-0,002; 0,000]

### 5.7.2 Systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck

In den nachfolgenden *Tabellen 35-40* erfolgt die Auflistung des Einflusses des Blutdrucks auf retinale Gefäßparameter in der linearen Regressionsanalyse zu Visite 5. Systolische und diastolische Blutdruckwerte hatten unabhängig vom BMI und dem Alter einen signifikanten negativen Einfluss auf arterioläre Gefäßdurchmesser und auf AVR-Werte. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Arterioldurchmesser und der Werte für die AVR bei steigendem systolischem und diastolischem Blutdruck (*Tabellen 35, 36, 39, 40*). Dagegen beeinflussten Blutdruckwerte die venolären Gefäßdurchmesser nicht.

In den Regressionsanalysen für den Blutdruck hatte das Geschlecht Einfluss auf das arterielle retinale Zentraläquivalent (*Tabellen 35, 36*). In der Regressionsanalyse für den systolischen sowie diastolischen Blutdruck zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Venolendurchmessern. Dieser war für den SAP nach Adjustierung mit dem BMI nicht mehr vorhanden (*Tab. 37*), für den diastolischen Blutdruck bestand der Einfluss des Geschlechts auf die Venolendurchmesser auch unabhängig vom BMI fort (*Tab. 38*).

Tabellen 35-40:

Zusammenhang retinaler Gefäßparameter mit systolischem und diastolischem arteriellem Blutdruck im linearen Regressionsmodell in Visite 5, berechnet nach den beiden Modellen:

- **Modell 1:** adjustiert nach Alter und Geschlecht;
- **Modell 2:** zusätzlich zu Modell 1 adjustiert nach Body-Mass-Index (BMI)

CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio; B= nicht standardisierter Regressionskoeffizient; SF= Standardfehler; KI= Konfidenzintervall; p= Signifikanz; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck; BMI= Body-Mass-Index

Tab. 35: Zusammenhang des SAP mit dem CRAE in Visite 5

SAP und CRAE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	SAP	-0,28	0,07	0,000	[-0,42; -0,13]
	Alter	0,99	1,20	0,406	[-1,36; 3,34]
	Geschlecht	-4,10	1,60	0,013	[-7,33; -0,86]
Modell 2	SAP	-0,28	0,08	0,000	[-0,44; -0,13]
	Alter	1,00	1,20	0,412	[-1,37; 3,34]
	Geschlecht	-4,00	1,70	0,016	[-7,31; -0,74]
	BMI	0,05	0,22	0,814	[-0,40; 0,50]

Tab. 36: Zusammenhang des DAP mit dem CRAE in Visite 5

DAP und CRAE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	DAP	-0,47	0,11	0,000	[-0,69; -0,25]
	Alter	1,40	1,20	0,253	[-0,98; 3,72]
	Geschlecht	-4,90	1,60	0,002	[-8,04; -1,80]
Modell 2	DAP	-0,47	0,11	0,000	[-0,70; -0,24]
	Alter	1,40	1,20	0,253	[-0,98; 3,72]
	Geschlecht	-4,90	1,60	0,002	[-8,06; -1,79]
	BMI	0,00	0,22	0,971	[-0,44; 0,43]

Tab. 37: Zusammenhang des SAP mit dem CRVE in Visite 5

SAP und CRVE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	SAP	-0,10	0,07	0,166	[-0,24; 0,04]
	Alter	1,80	1,20	0,119	[-0,47; 4,13]
	Geschlecht	-3,30	1,60	0,044	[-6,42; -0,08]
Modell 2	SAP	-0,14	0,08	0,072	[-0,29; 0,01]
	Alter	1,80	1,20	0,131	[-0,53; 4,07]
	Geschlecht	-2,90	1,60	0,082	[-6,06; 0,67]
	BMI	0,32	0,22	0,150	[-0,12; 0,76]

Tab. 38: Zusammenhang des DAP mit dem CRVE in Visite 5

DAP und CRVE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	DAP	-0,14	0,11	0,200	[-0,36; 0,08]
	Alter	1,90	1,20	0,100	[-0,37; 4,25]
	Geschlecht	-3,60	1,60	0,021	[-6,67; -0,54]
Modell 2	DAP	-0,18	0,11	0,120	[-0,40; 0,05]
	Alter	1,90	1,20	0,103	[-0,39; 4,23]
	Geschlecht	-3,40	1,60	0,031	[-6,48; -0,32]
	BMI	0,27	0,22	0,218	[-0,16; 0,69]

Tab. 39: Zusammenhang des SAP mit der AVR in Visite 5

SAP und AVR		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	SAP	-0,001	0,000	0,006	[-0,001; 0,000]
	Alter	-0,005	0,005	0,331	[-0,014; 0,005]
	Geschlecht	-0,003	0,007	0,668	[-0,016; 0,010]
Modell 2	SAP	-0,001	0,000	0,029	[-0,001; 0,000]
	Alter	-0,005	0,005	0,350	[-0,014; 0,005]
	Geschlecht	-0,004	0,007	0,542	[-0,017; 0,009]
	BMI	-0,001	0,001	0,272	[-0,003; 0,001]

Tab. 40: Zusammenhang des DAP mit der AVR in Visite 5

DAP und AVR		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	DAP	-0,001	0,000	0,001	[-0,002; 0,001]
	Alter	-0,004	0,005	0,466	[-0,013; 0,006]
	Geschlecht	-0,005	0,006	0,430	[-0,018; 0,008]
Modell 2	DAP	-0,001	0,000	0,005	[-0,002; 0,000]
	Alter	-0,003	0,005	0,477	[-0,013; 0,006]
	Geschlecht	-0,006	0,006	0,363	[-0,019; 0,007]
	BMI	-0,001	0,001	0,229	[-0,003; 0,001]

### 5.7.3 Laborparameter des Metabolischen Syndroms

In den nachfolgenden *Tabellen 41-50* erfolgt die Auflistung des Einflusses von Laborparametern des Metabolischen Syndroms auf retinale Gefäßparameter in der linearen Regressionsanalyse zu Visite 5. Mit Anstieg der Triglyzeridwerte zeigte sich eine Abnahme der Venolendiameter. Dieser Zusammenhang bestand unabhängig von BMI und Blutdruck, allerdings nicht unabhängig vom Geschlecht (*Tab. 44*). Das HDL-Cholesterin und die Nüchtern-glucose waren im multiplen Regressionsmodell nicht mit retinalen Gefäßparameter assoziiert.

In der Regressionsanalyse für die Laborparameter des Metabolischen Syndroms stand das Geschlecht im signifikanten Zusammenhang mit retinalen Gefäßparametern. Im Regressionsmodell für die Triglyzeride (*Tab. 41*) und für das HDL-Cholesterin (*Tab. 42*) beeinflusste das Geschlecht unabhängig von Alter und BMI arterioläre Durchmesser, allerdings abhängig vom diastolischen arteriellen Blutdruck. Dagegen war ein unabhängiger Einfluss des Geschlechts auf Arterioldurchmesser im multiplen Regressionsmodell für die Glucose vorhanden (*Tab. 43*). In der Regressionsanalyse für die Triglyzeride beeinflusste das Geschlecht die Venolendiameter (*Tab. 44*). Im Regressionsmodell für das HDL-Cholesterin (*Tab. 45*) und die Nüchtern-glucose (*Tab. 46*) bestand der Zusammenhang zwischen Werten für das CRVE und dem Geschlecht nach Adjustierung nach dem Alter auch unabhängig vom BMI und Blutdruck fort.

Mit Zunahme der diastolischen Blutdruckwerte zeigte sich eine signifikante Abnahme von Arterioldurchmessern (*Tabellen 41-43*) und AVR-Werten (*Tabellen 47-49*).

Tabellen 41-49:

Zusammenhang retinaler Gefäßparameter mit Laborparametern des Metabolischen Syndroms im linearen Regressionsmodell in Visite 5, berechnet nach den beiden Modellen:

- **Modell 1:** adjustiert nach Alter und Geschlecht;
- **Modell 2:** zusätzlich zu Modell 1 adjustiert nach Body-Mass-Index (BMI), systolischem arteriellen Blutdruck (SAP) und diastolischem arteriellen Blutdruck (DAP)

CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio; B= nicht standardisierter Regressionskoeffizient; SF= Standardfehler; KI= Konfidenzintervall; p= Signifikanz; BMI= Body-Mass-Index; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck

Tab. 41: Zusammenhang der Triglyzeride mit dem CRAE in Visite 5

Triglyzeride und CRAE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	Triglyzeride	0,00	0,03	0,297	[-0,08; 0,02]
	Alter	2,20	1,50	0,161	[-0,86; 5,18]
	Geschlecht	-6,80	2,10	0,002	[-11,00; -5,56]
Modell 2	Triglyzeride	-0,02	0,03	0,526	[-0,07; 0,03]
	Alter	2,70	1,50	0,073	[-0,26; 5,64]
	Geschlecht	-4,30	2,30	0,057	[-8,75; 0,14]
	BMI	0,41	0,34	0,222	[-0,25; 1,07]
	SAP	-0,15	0,12	0,218	[-0,39; 0,09]
	DAP	-0,49	0,19	0,009	[-0,87; -0,13]

Tab. 42: Zusammenhang des HDL-Cholesterins mit dem CRAE in Visite 5

HDL-Cholesterin und CRAE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	HDL-Cholesterin	0,11	0,12	0,387	[-0,14; 0,35]
	Alter	2,20	1,50	0,150	[-0,81; 5,25]
	Geschlecht	-6,90	2,20	0,001	[-11,15; -2,67]
Modell 2	HDL-Cholesterin	0,10	0,12	0,413	[-0,14; 0,34]
	Alter	2,70	1,50	0,070	[-0,23; 4,69]
	Geschlecht	-4,40	2,30	0,053	[-8,90; 0,06]
	BMI	0,46	0,34	0,178	[-0,21; 1,12]
	SAP	-0,16	0,12	0,200	[-0,40; 0,08]
	DAP	-0,48	0,19	0,010	[-0,85; -0,11]

Tab. 43: Zusammenhang der Nüchtern-glucose mit dem CRAE in Visite 5

Nüchtern-glucose und CRAE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	Nüchtern-glucose	0,17	0,10	0,095	[-0,03; 0,38]
	Alter	2,40	1,50	0,117	[-0,61; 5,44]
	Geschlecht	-7,50	2,20	0,001	[-11,72; -3,24]
Modell 2	Nüchtern-glucose	0,14	0,10	0,173	[-0,06; 0,34]
	Alter	2,90	1,50	0,055	[-0,07; 5,83]
	Geschlecht	-5,00	2,30	0,028	[-9,52; -0,56]
	BMI	0,30	0,33	0,366	[-0,35; 0,96]
	SAP	-0,13	0,12	0,292	[-0,37; 0,11]
	DAP	-0,51	0,19	0,006	[-0,87; -0,15]

Tab. 44: Zusammenhang der Triglyzeride mit dem CRVE in Visite 5

Triglyzeride und CRVE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	Triglyzeride	-0,05	0,02	0,033	[-0,10; 0,00]
	Alter	2,40	1,40	0,097	[-0,44 ;5,18]
	Geschlecht	-4,30	2,00	0,033	[-8,20; -0,35]
Modell 2	Triglyzeride	-0,06	0,03	0,021	[-0,11; -0,01]
	Alter	2,70	1,40	0,100	[-0,46; 5,20]
	Geschlecht	-3,90	2,20	0,076	[-8,12; 0,40]
	BMI	0,40	0,32	0,220	[-0,24; 1,03]
	SAP	-0,03	0,12	0,831	[-0,26; 0,21]
	DAP	0,00	0,18	0,990	[-0,36; 0,35]

Tab. 45: Zusammenhang des HDL-Cholesterins mit dem CRVE in Visite 5

HDL-Cholesterin und CRVE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	HDL-Cholesterin	-0,07	0,115	0,565	[-0,29; 0,16]
	Alter	2,40	1,439	0,093	[-0,41; 5,26]
	Geschlecht	-4,90	2,014	0,016	[-8,84; -0,91]
Modell 2	HDL-Cholesterin	-0,05	0,118	0,657	[-0,29; 0,18]
	Alter	2,40	1,451	0,093	[-0,41; 5,31]
	Geschlecht	-4,70	2,197	0,034	[-9,01; -0,35]
	BMI	0,24	0,325	0,454	[-0,40; 0,89]
	SAP	0,02	0,118	0,882	[-0,22; 0,25]
	DAP	-0,07	0,179	0,694	[-0,42; 0,28]



Tab. 46: Zusammenhang der Nüchternglucose mit dem CRVE in Visite 5

Nüchternglucose und CRVE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	Nüchternglucose	0,10	0,10	0,290	[-0,09; 0,30]
	Alter	2,60	1,40	0,076	[-0,27; 5,41]
	Geschlecht	-4,90	2,02	0,016	[-8,90; -0,93]
Modell 2	Nüchternglucose	0,09	0,10	0,344	[-0,10; 0,29]
	Alter	2,60	1,50	0,078	[-0,29; 5,44]
	Geschlecht	-4,80	2,21	0,032	[-9,14; -0,43]
	BMI	0,21	0,32	0,521	[-0,43; 0,95]
	SAP	0,02	0,12	0,845	[-0,21; 0,26]
	DAP	-0,07	0,18	0,692	[-0,43; 0,28]

Tab. 47: Zusammenhang der Triglyceride mit der AVR in Visite 5

Triglyzeride und AVR		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	Triglyzeride	0,000	0,000	0,332	[0,000; 0,000]
	Alter	0,000	0,006	0,707	[-0,014; 0,010]
	Geschlecht	-0,009	0,009	0,303	[-0,026; 0,008]
Modell 2	Triglyzeride	0,000	0,000	0,088	[0,000; 0,000]
	Alter	0,000	0,006	0,996	[-0,012; 0,012]
	Geschlecht	0,000	0,009	0,978	[-0,018; 0,017]
	BMI	0,000	0,001	0,991	[-0,003; 0,003]
	SAP	0,000	0,000	0,322	[-0,001; 0,000]
	DAP	-0,002	0,001	0,003	[-0,004; 0,001]

Tab. 48: Zusammenhang des HDL-Cholesterins mit der AVR in Visite 5

HDL-Cholesterin und AVR		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	HDL-Cholesterin	0,000	0,000	0,505	[-0,001; 0,001]
	Alter	-0,002	0,006	0,702	[-0,014; 0,010]
	Geschlecht	-0,008	0,009	0,364	[-0,025; 0,009]
Modell 2	HDL-Cholesterin	0,000	0,000	0,663	[-0,001; 0,001]
	Alter	0,000	0,006	0,969	[-0,012; 0,012]
	Geschlecht	0,001	0,009	0,874	[-0,016; 0,019]
	BMI	0,001	0,001	0,640	[-0,002; 0,003]
	SAP	-0,001	0,000	0,188	[-0,002; 0,000]
	DAP	-0,002	0,001	0,010	[-0,003; 0,000]

Tab. 49: Zusammenhang der Nüchternglucose mit der AVR in Visite 5

Nüchternglucose und AVR		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	Nüchternglucose	0,001	0,000	0,159	[0,000; 0,002]
	Alter	-0,002	0,006	0,785	[-0,014; 0,010]
	Geschlecht	-0,010	0,009	0,245	[-0,027; 0,007]
Modell 2	Nüchternglucose	0,000	0,000	0,233	[0,000; 0,001]
	Alter	0,000	0,006	0,959	[-0,011; 0,012]
	Geschlecht	-0,001	0,009	0,942	[-0,019; 0,017]
	BMI	0,000	0,001	0,878	[-0,002; 0,003]
	SAP	-0,001	0,000	0,246	[-0,002; 0,000]
	DAP	-0,002	0,001	0,008	[-0,003; 0,001]

#### 5.7.4 hsCRP

Werte für das hsCRP hatten im multiplen Regressionsmodell keinen Einfluss auf retinale Gefäßparameter (Tabellen 50-52). Ein steigender hsCRP-Spiegel stand mit einer unwesentlichen Dilatation der Gefäßdiameter, vor allem der Venolendurchmesser, im Zusammenhang (Tab. 51). In der Regressionsanalyse für das hsCRP hatten weitere Faktoren Einfluss. Das Geschlecht beeinflusste unabhängig von Alter und abhängig vom BMI die retinalen Gefäßdurchmesser (Tabellen 50, 51). Zudem zeigte sich bei einer Zunahme der diastolischen Blutdruckwerte eine Abnahme der Arterioldurchmesser (Tab. 50) und der Werte für die AVR (Tab. 52).

#### Tabellen 50-52:

Zusammenhang retinaler Gefäßparameter zum hochsensitiven C-reaktiven Protein (hsCRP) im linearen Regressionsmodell in Visite 5, berechnet nach den beiden Modellen:

- **Modell 1:** adjustiert nach Alter und Geschlecht;
- **Modell 2:** zusätzlich zu Modell 1 adjustiert nach Body-Mass-Index (BMI), systolischem arteriellen Blutdruck (SAP) und diastolischem arteriellen Blutdruck (DAP)

CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio; B= nicht standardisierter Regressionskoeffizient; SF= Standardfehler; KI= Konfidenzintervall; p= Signifikanz; BMI= Body-Mass-Index; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck

Tab. 50: Zusammenhang des hsCRP mit dem CRAE in Visite 5

hsCRP und CRAE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	hsCRP5	0,14	0,71	0,844	[-1,25; 1,53]
	Alter	2,20	1,50	0,157	[-0,84; 5,21]
	Geschlecht	-6,90	2,20	0,001	[-11,14; -2,69]
Modell 2	hsCRP5	0,66	0,73	0,367	[-0,77; 2,08]
	Alter	2,70	1,50	0,072	[-0,24; 5,65]
	Geschlecht	-4,20	2,30	0,062	[-8,67; 0,21]
	BMI	0,30	0,30	0,351	[-0,35; 0,97]
	SAP	-0,16	0,13	0,203	[-0,40; 0,09]
	DAP	-0,52	0,19	0,006	[-0,88; -0,15]

Tab. 51: Zusammenhang des hsCRP mit dem CRVE in Visite 5

hsCRP und CRVE		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	hsCRP5	0,61	0,66	0,361	[-0,70; 1,91]
	Alter	2,40	1,40	0,096	[-0,43; 5,24]
	Geschlecht	-4,50	2,00	0,027	[-8,42; -0,51]
Modell 2	hsCRP5	0,52	0,70	0,461	[-0,87; 1,90]
	Alter	2,50	1,50	0,092	[-0,41; 5,31]
	Geschlecht	-4,20	2,20	0,055	[-8,52; 0,10]
	BMI	0,21	0,33	0,520	[-0,43; 0,85]
	SAP	0,00	0,12	0,987	[-0,23; 0,24]
	DAP	-0,08	0,18	0,670	[-0,43; 0,28]

Tab. 52: Zusammenhang des hsCRP mit der AVR in Visite 5

hsCRP und AVR		B	SF	p	95%-KI für B
Modell 1	hsCRP5	-0,002	0,003	0,470	[-0,010; 0,004]
	Alter	-0,002	0,006	0,706	[-0,014; 0,010]
	Geschlecht	-0,009	0,009	0,313	[-0,026; 0,008]
Modell 2	hsCRP5				
	Alter	0,000	0,006	0,964	[-0,012; 0,011]
	Geschlecht	0,002	0,009	0,864	[-0,016; 0,019]
	BMI	0,000	0,001	0,766	[-0,002; 0,003]
	SAP	-0,001	0,000	0,208	[-0,002; 0,000]
	DAP	-0,002	0,001	0,007	[-0,003; 0,001]

## 5.8 Korrelationen

Mittels Korrelationsanalysen wurden Zusammenhänge zwischen retinalen Gefäßparametern und kardiometabolischen Risikofaktoren untersucht.

Insgesamt wurden für die Korrelationen – außer der des arteriellen Blutdruckes und der retinalen Gefäßparameter – Koeffizienten unter 0,2 ermittelt, so dass diese als gering einzustufen sind.

Die nach Alter und Geschlecht adjustierten partiellen Korrelationen von Visite 5 werden in der nachfolgenden *Tabelle 53* aufgezeigt. In Visite 5 korrelierten Werte des systolischen und diastolischen arteriellen Blutdrucks schwach negativ zu Werten für das CRAE und die AVR. Ohne Adjustierung nach Alter und Geschlecht fand sich eine schwache negative Korrelation zwischen Werten für den SAP und Venolendurchmessern. Weiterhin fand sich eine sehr geringe negative Korrelation zwischen Werten für den BMI und AVR-Werten. Ohne Adjustierung nach Alter und Geschlecht hingegen wurde für den BMI keine signifikante Korrelation mit der AVR festgestellt ( $r = -0,10$ ,  $p = 0,054$ ).

Bei übergewichtigen Kindern mit einem BMI-Wert über der 90. Perzentile korrelierten systolische Blutdruckwerte negativ mit Arteriolendurchmessern. Höhere diastolische Blutdruckwerte korrelierten mit geringeren Arteriolendiametern und niedrigeren Werten für die AVR. Diese partiellen Korrelationen sind adjustiert nach Alter und Geschlecht in *Tabelle 54* dargestellt.

Tab. 53: Korrelationen von Variablen der retinalen Gefäßanalyse zu untersuchten Parametern in Visite 5

Parameter		CRAE V5	CRVE V5	AVR V5
<b>CRAE V5</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	1	0,45 <0,001	0,56 <0,001
<b>CRVE V5</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,45 <0,001	1	-0,43 <0,001
<b>AVR V5</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,56 <0,001	-0,43 <0,001	1
<b>SAP V5</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,19 <0,001	-0,07 0,166	-0,14 0,006
<b>DAP V5</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,21 <0,001	-0,06 0,200	-0,16 0,001
<b>BMI V5</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,05 0,274	0,04 0,389	-0,10 0,048
<b>Bauchumfang V5</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,03 0,582	0,02 0,755	-0,05 0,362
<b>Körperfettanteil V5</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,05 0,356	0,01 0,796	-0,05 0,281
<b>Triglyzeride V5</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,07 0,297	-0,14 0,033	0,06 0,332
<b>HDL-Cholesterin V5</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,06 0,387	-0,04 0,565	0,04 0,505
<b>Blutzucker V5</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,11 0,095	0,07 0,290	0,09 0,159
<b>hsCRP V5</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,01 0,844	0,06 0,361	-0,05 0,470

V5= Visite 5; CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio; BMI= Body-Mass-Index; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck; HDL= High-density-Lipoprotein; hsCRP= hochsensitives C-reaktives Protein

Tab. 54: Korrelationen von Variablen der retinalen Gefäßanalyse zu untersuchten Parametern von Kindern mit einem BMI-Wert > 90. Perzentile in Visite 5

Parameter	N		CRAE V5	CRVE V5	AVR V5
<b>CRAE V5</b>	77	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	1	0,40 <0,001	0,67 <0,001
<b>CRVE V5</b>	77	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,40 <0,001	1	-0,41 <0,001
<b>AVR V5</b>	77	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,67 <0,001	-0,41 <0,001	1
<b>SAP V5</b>	77	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,29 0,012	-0,12 0,322	-0,20 0,085
<b>DAP V5</b>	77	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,33 0,004	-0,04 0,728	-0,30 0,010
<b>BMI V5</b>	77	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,12 0,092	-0,12 0,325	-0,10 0,409
<b>Bauchumfang V5</b>	74	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,14 0,256	-0,13 0,272	-0,02 0,840
<b>Körperfettanteil V5</b>	74	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,07 0,585	-0,08 0,515	-0,01 0,941
<b>Triglyzeride V5</b>	52	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,13 0,368	-0,11 0,450	-0,05 0,721
<b>HDL-Cholesterin V5</b>	53	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,104 0,467	0,00 0,985	0,08 0,557
<b>Blutzucker V5</b>	52	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,20 0,175	-0,04 0,760	0,23 0,108
<b>hsCRP V5</b>	52	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,03 0,830	0,01 0,971	0,03 0,827

V5= Visite 5; N= Studienteilnehmerzahl; CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; AVR= arterio-venöse Ratio; BMI=Body-Mass-Index; SAP= systolischer arterieller Blutdruck; DAP= diastolischer arterieller Blutdruck; HDL= High-density-Lipoprotein; hsCRP= hochsensitives C-reaktives Protein

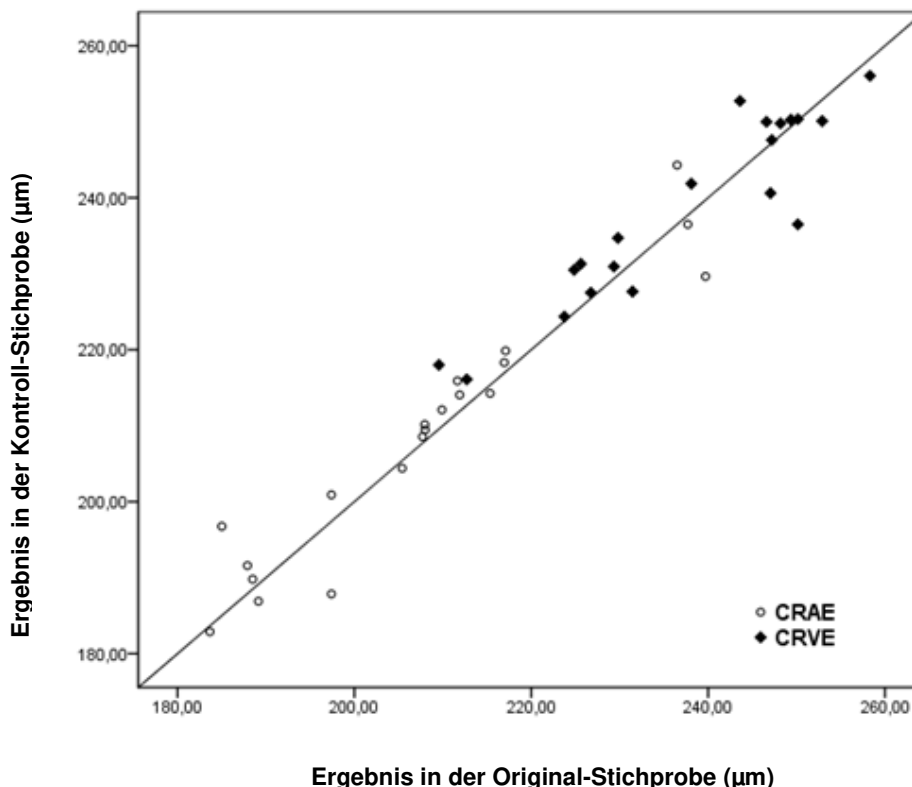
## 5.9 Qualitätskontrolle der Bildauswertung

Alle Bildauswertungen wurden ausschließlich vom selben Autor vorgenommen, wodurch die Vergleichbarkeit der Bildauswertungen optimiert werden konnte.

### 5.9.1 Kontrolle auf Reliabilität

Die Reproduzierbarkeit der retinalen Gefäßanalyse wurde überprüft, um mögliche zufällige Fehler ausschließen zu können. Dazu wurden 20 zufällig ausgewählte Aufnahmen erneut ausgewertet und mit der ersten Analyse verglichen. Aus der untersuchten Gesamtstichprobe (N= 411) wurden Werte gezogen, indem neunstellige Binärzahlen gebildet und dann per Münzwurf mit dem Ausgang null oder eins der entsprechende Dezimalwert notiert wurde. Dabei resultierten im konkreten Fall vier Werte > 411, obwohl es nur 411 Studienteilnehmer in Stufe fünf gab, so dass diese nochmals per Münzwurf ermittelt wurden. Es wurden mindestens zwei Bilder möglichst derselben Qualität – wie im Methodik-Teil beschrieben – ausgewertet. Anschließend erfolgte die Mittelwertbildung aus den von der Software errechneten Parametern. Die ermittelten Korrelationen wiesen daraufhin, dass die angewandte Methode als verlässlich einzustufen war. Für alle retinalen Gefäßparameter zeigten sich starke Korrelationen (CRAE  $r = 0,96$ ,  $p < 0,001$ ; CRVE  $r = 0,93$ ,  $p < 0,001$ ; AVR  $r = 0,99$ ,  $p < 0,001$ ) (Abb. 33).

Abbildung 33: Korrelationen einer zufälligen Stichprobe von 20 erneut ausgewerteten Parametern des CRAE und CRVE mit der Originalauswertung

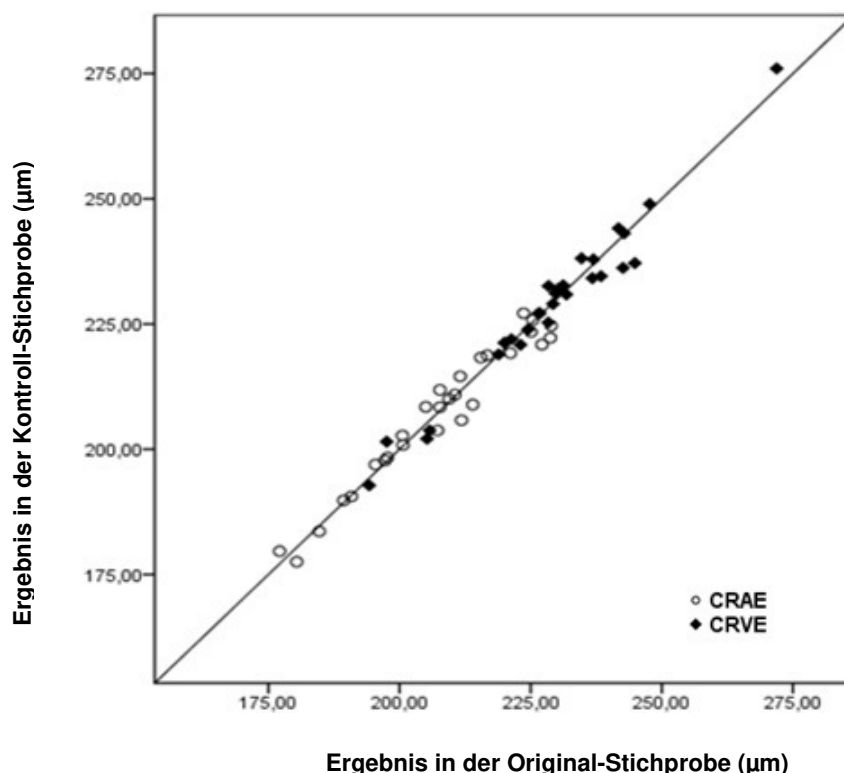


CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent

### 5.9.2 Kontrolle auf Abhängigkeit von Untersuchungsbedingungen

Neben der Kontrolle auf Reliabilität erfolgte eine erneute Wiederauswertung zur Qualitätsanalyse. Ziel war es, eine mögliche fehlerhafte Beeinflussung der retinalen Gefäßanalyse durch lokalisationsbedingte, nicht zu vereinheitlichende Untersuchungsbedingungen aufzudecken. In den von den Schulen zur Verfügung gestellten Räumlichkeiten herrschten beispielsweise nicht dieselben Lichtverhältnisse, so dass dies zu unterschiedlichen Bildqualitäten hätte führen können. Weniger wahrscheinlich wäre auch eine durch den wiederholten Kameratransport bedingte Beschädigung bzw. unbeabsichtigte Veränderung von Kameragrundeinstellungen. Aus diesem Grund wurden jeweils mindestens zwei Retinaaufnahmen von zwei Kindern jeder Schule erneut ausgewertet. Die Selektion der Kinder erfolgte dabei nach dem Zufallsprinzip, erneut ermittelt durch Münzwurf. Es wurden starke Korrelationen der ursprünglichen Untersuchungswerte mit den Kontrollergebnissen deutlich. So korrelierten die Werte für das CRAE mit einem Koeffizienten von  $r = 0,98$  ( $p < 0,001$ ). Für den Wert des CRVE ergab sich ein ebenfalls stark positiver Koeffizient von  $r = 0,98$  ( $p < 0,001$ ) und für die AVR wurde  $r = 0,96$  ermittelt ( $p < 0,001$ ). Schlussfolgernd konnte somit nicht nur von einer starken Verlässlichkeit der angewandten Methoden ausgegangen werden, sondern auch eine untersuchungsbedingte Beeinflussung als unwahrscheinlich ausgeschlossen werden.

Abbildung 34: Korrelationen einer zufälligen Stichprobe von 28 erneut ausgewerteten Parametern des CRAE und CRVE mit der Originalauswertung



*CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent*



---

## 6 Diskussion

---

Da anatomische und physiologische Homologien zwischen den retinalen zu zerebralen und kardialen Gefäßen vorhanden sind, besteht die Annahme, dass Veränderungen der Mikrozirkulation nicht auf die Retina begrenzt sind (Patton et al. 2005). Retinale Veränderungen sind in der Analyse retinaler Strukturen direkt sichtbar. Die nichtinvasive retinale Gefäßanalyse ist eine schnelle, kosteneffektive und verlässliche Untersuchungsmethode, um die Auswirkungen von Adipositas und kardiovaskulären Risikomarkern auf die Mikrozirkulation zu untersuchen (Wang et al. 2003; Ikram et al. 2004; Klein et al. 2004; Wong et al. 2006; Cheung et al. 2007b). Darüber hinaus bietet die retinale Gefäßanalyse die Möglichkeit, subklinische vaskuläre Prozesse und die Entwicklung systemischer Erkrankungen nachzuvollziehen (Wong et al. 2006).

Erstes Ziel dieser Abschlussarbeit des Präventionsprojekts *„Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3“* war es, die Veränderungen der retinalen Gefäßparameter über einen Zeitraum von vier Jahren an 282 Kindern von 15 Haupt- und Realschulen im Münchner Umkreis im Kontext von anthropometrischen und kardiometabolischen Parametern zu untersuchen.

Außerdem sollten die Auswirkungen der Intervention auf die retinale Mikrozirkulation im Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppe untersucht werden. Inhaltlich finden sich diese Schwerpunkte im Diskussionsteil A wieder.

Ergänzend wurden am Ende der achten Klasse Assoziationen zwischen anthropometrischen und kardiometabolischen Faktoren mit retinalen Gefäßparametern untersucht. Durch diese abschließende Querschnittsuntersuchung konnten an Hand einer größeren Stichprobe mittels Regressionsanalysen Aussagen zu möglichen Einflüssen von anthropometrischen Parametern, Laborparametern des Metabolischen Syndroms sowie des Inflammationsparameters hsCRP auf retinale Gefäßparameter von Jugendlichen getroffen werden. Diese Zusammenhänge finden sich im Diskussionsteil B wieder.

## 6.1 Diskussionsteil A

### **Veränderungen von retinalen Gefäßparametern im Zusammenhang mit Veränderungen von anthropometrischen Parametern, kardiometabolischen Risikofaktoren sowie Veränderungen von Aktivität bzw. Inaktivität von Visite 1 zu Visite 5**

#### **Entwicklung der retinalen Mikrozirkulation über einen Zeitraum von vier Jahren in der Kontroll- und Interventionsgruppe**

Zu Visite 1 waren die insgesamt 282 Teilnehmer, davon 119 in der Kontrollgruppe und 163 in der Interventionsgruppe, durchschnittlich elf Jahre alt.

Zu Visite 1 betrug der Wert für das mittlere arterielle retinale Zentraläquivalent  $208,0 \pm 14,8 \mu\text{m}$ . Von Visite 1 zu Visite 5 stiegen die Arterioldurchmesser der Kinder der Kontrollgruppe unwesentlich an. In Visite 1 betrug der Mittelwert des arteriellen retinalen Zentraläquivalents der Kinder in der Kontrollgruppe  $208,4 \pm 14,7 \mu\text{m}$ , in Visite 5 dann  $208,9 \pm 14,4 \mu\text{m}$ . Dagegen verringerte sich von Visite 1 zu Visite 5 der mittlere Arterioldurchmesser bei Kindern in der Interventionsgruppe wesentlich um  $2,0 \mu\text{m}$  von  $207,7 \pm 15,0 \mu\text{m}$  auf  $205,7 \pm 15,3 \mu\text{m}$  ( $p= 0,009$ ). Von Visite 1 zu Visite 5 ergab sich ein Unterschied der arteriellen Durchmesser zwischen Kindern der Kontroll- und Interventionsgruppe von  $2,5 \mu\text{m}$  ( $p= 0,039$ ). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es zu einer Verschlechterung der retinalen Mikrozirkulation im Sinne einer arteriellen Vasokonstriktion bei Kindern in der Interventionsgruppe von Visite 1 zu Visite 5 gekommen ist. Allerdings nehmen die Veränderungen einen geringen Wert an und sind somit mit Zurückhaltung zu interpretieren.

Zu Visite 1 betrug der Mittelwert des venösen retinalen Zentraläquivalents  $235,2 \pm 15,5 \mu\text{m}$ . Von Visite 1 zu Visite 5 kam es bei Kindern in der Kontrollgruppe zu einer Verengung der retinalen Venolen um  $2,9 \mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ). Bei Kindern in der Interventionsgruppe betrug die Abnahme der Venoldurchmesser über einen Zeitraum von vier Jahren  $2,7 \mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ). Die Veränderung der Venoldurchmesser von Visite 1 zu Visite 5 war zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe vergleichbar.

Zu Visite 1 betrug der Wert für die mittlere AVR der Gesamtpopulation  $0,89 \pm 0,06$ . Bei Kindern in der Kontrollgruppe stieg der Wert für die AVR um  $0,01$  von  $0,88 \pm 0,06$  in Visite 1 auf  $0,89 \pm 0,06$  in Visite 5 ( $p= 0,003$ ). Dagegen war bei Kindern in der Interventionsgruppe keine Änderung des Wertes der AVR von Visite 1 zu Visite 5 zu beobachten. Die Veränderung des Wertes für die AVR zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe betrug  $0,01$  ( $p= 0,033$ ).

---

Die Veränderung der AVR bei Kindern in der Kontrollgruppe über vier Jahre ist als gering einzustufen und liegt im Messfehlerbereich.

Im Gegensatz zu den Auswertungen der ersten beiden Projektjahre (Liestak, 2012) konnten über einen vierjährigen Studienzeitraum keine Effekte der Intervention auf retinale Gefäßparameter gezeigt werden. Ursachen könnten Wachstumsprozesse oder die Pubertät sein, die Interventionseffekte überlagern können.

Dass die Intervention zu wenig den Lebensstil der Teilnehmer der Interventionsgruppe im Vergleich zu den Teilnehmern der Kontrollgruppe beeinflusst haben könnte, kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Andere Ursachen können auch nicht außer Acht gelassen werden.

Die ermittelten Gefäßdiameter zeigen eine Nicht-Vergleichbarkeit der Ergebnisse retinaler Gefäßanalysen mit anderen Studien auf Grund unterschiedlicher Mess- und Analysemethoden und unterschiedlicher Augenkameratypen. Bislang wurden bei Kindern und Jugendlichen hauptsächlich Querschnittstudien durchgeführt.

Insgesamt sind die retinalen Arterioldurchmesser dieser Arbeit die größten bislang beschriebenen. Der mittlere Arterioldurchmesser von 2.353 australischen Kindern im Alter von zwölf Jahren betrug 151,4  $\mu\text{m}$  (Gopinath et al. 2010a).

Untersuchungen retinaler Gefäßparameter von Kindern im Längsschnitt wurden lediglich – wie in Punkt 2.3. dieser Arbeit beschrieben – in der Studie *Singapore Cohort Study of the Risk Factors of Myopia (SCORM)* durchgeführt. Dort betrug der Arterioldiameter 147,0  $\mu\text{m}$  zu Beginn der Studie (Kurniawan et al. 2014). Zudem beschrieben *Cheung et al.* im Rahmen der *SCORM*-Studie retinale Gefäßparameter im bei Kindern im Alter von sieben bis neun Jahren. Die durchschnittlichen Arterioldurchmesser waren ebenfalls kleiner als in der *JuvenTUM 3* Population (Cheung et al. 2007a). Vergleicht man die Längsschnittdaten der retinalen Gefäßanalysen von *JuvenTUM 3* mit der Studie *SCORM*, so wurden bei *Kurniawan et al.* mit einer Differenz von 0,5  $\mu\text{m}$  ähnliche arterioläre Durchmesser über fünf Jahre beobachtet ( $p= 0,340$ ) (Kurniawan et al. 2014). Auch in der vorliegenden Arbeit waren die Arterioldurchmesser bei Kindern in der Kontrollgruppe über einen Studienzeitraum von vier Jahren vergleichbar.

Die Venolendurchmesser von Zwölfjährigen waren bei *Gopinath et al.* um 18,2  $\mu\text{m}$  geringer als in dieser Arbeit zu Visite 1 (Gopinath et al. 2010a). Die retinalen Venolendiameter waren in *JuvenTUM 3* zu Studienbeginn um ebenfalls 18,0  $\mu\text{m}$  weiter als in der Studie *SCORM* (Kurniawan et al. 2014). Die bei *Cheung et al.* im Rahmen der *SCORM*-Studie ermittelten Durchmesser der Venolen waren um 10,0  $\mu\text{m}$  geringer als in der vorliegenden Arbeit zu Visite 1 (Cheung et al. 2007a).

Vergleicht man die Längsschnittdaten der retinalen Gefäßanalyse der Studien *SCORM* und *JuvenTUM 3*, so vergrößerten sich bei *Kurniawan et al.* über einen Zeitraum von fünf Jahren die retinalen Venolendurchmesser um 3,4  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ) (Kurniawan et al. 2014). Im Gegensatz dazu zeigte sich in dieser Arbeit bei Kindern in der Kontroll- und Interventionsgruppe eine signifikante Abnahme der Venolendurchmesser über einen Zeitraum von vier Jahren. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit stimmt mit Beobachtungen aus Erwachsenenkollektiven überein, bei denen ebenfalls kleinere venoläre Durchmesser mit fortschreitendem Alter assoziiert waren (Leung et al. 2003b; Wong et al. 2003a, 2003c, 2006; Klein et al. 2006; Kaushik et al. 2007; Daien et al. 2013; Zhu et al. 2014). Die Unterschiede der Dimensionen von retinalen Gefäßdurchmessern zwischen den Studien *JuvenTUM 3* und *SCORM* können dadurch erklärbar sein, dass in der *SCORM*-Studie die Augen der Studienteilnehmer dilatiert wurden und eine andere Funduskamera für die Vermessung beider Augen benutzt wurde. Zudem nahmen an jener Studie fast 82% Chinesen teil (Kurniawan et al. 2014); eine Übertragung auf ein europäisches Kollektiv kann auf Grund der verschiedenen Ethnien nicht ohne weiteres vorgenommen werden (Wong et al. 2006; Cheung et al. 2007a; Mitchell et al. 2007; Rochtchina et al. 2008). Die Studienteilnehmer waren bei *Kurniawan et al.* zudem jünger als in der *JuvenTUM 3*-Studie (Kurniawan et al. 2014). Die Vergleichbarkeit retinaler Gefäße ist nur eingeschränkt möglich ist, da sich diese abhängig vom Alter unterscheiden können (Wong et al. 2001b, 2003a, 2003c, 2006; Leung et al. 2003b; Klein et al. 2006; Kaushik et al. 2007; Sun et al. 2008; Daien et al. 2013; Zhu et al. 2014). Weder im Kindes- und Jugendalter noch im Erwachsenenalter existieren bisher Normwerte für Parameter der retinalen Gefäßanalyse. Zusammenhänge zwischen retinalen Gefäßparametern und Alter, Wachstumsprozessen und Geschlecht sind bislang nicht vollständig geklärt.

---

## **Entwicklung der retinalen Mikrozirkulation über einen Zeitraum von vier Jahren in der Kontroll- und Interventionsgruppe bei Mädchen und Jungen**

In der Kontroll- und Interventionsgruppe hatten Mädchen sowohl zu Visite 1 als auch zu Visite 5 größere Arteriolen- und Venolendurchmesser als Jungen. Auch in der *Guangzhou Twin Eye*-Studie unterschieden sich retinale Gefäßdurchmesser von Jungen und Mädchen. Jungen hatten im Alter von sieben bis elf Jahren um  $3,8 \mu\text{m}$  ( $p= 0,014$ ) sowie im Alter von zwölf bis 19 Jahren um  $1,3 \mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ) engere retinale Arteriolen als Mädchen. Jungen hatten auch engere retinale Venolen als Mädchen ( $-5,6 \mu\text{m}$ ,  $p= 0,009$ ; bei Jugendlichen:  $-4,4 \mu\text{m}$ ,  $p= 0,019$ ) (Xiao et al. 2015). Dagegen wurden bei sieben- bis neunjährigen Kindern im Rahmen der Studie *SCORM* keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Gefäßdurchmessern ermittelt (Cheung et al. 2007a, 2007b). Eine weiterführende Diskussion möglicher Ursachen für größere Gefäßdurchmesser bei Mädchen als bei Jungen erfolgt im Diskussteil B.

Über einen Zeitraum von vier Jahren war die Abnahme der Arteriolendurchmesser bei Mädchen in der Kontrollgruppe mit den Mädchen in der Interventionsgruppe vergleichbar. Bei den Jungen in der Kontrollgruppe kam es von Visite 1 zu Visite 5 zu einer Erweiterung der Arteriolen und bei den Jungen in der Interventionsgruppe zu einer Verengung der Arteriolen mit signifikantem Gruppenunterschied ( $p= 0,009$ ).

Die retinalen Venolen von Schülerinnen und Schülern verengten sich sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe von Visite 1 zu Visite 5 signifikant ohne wesentlichen Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Von Visite 1 zu Visite 5 war bei den Mädchen die Zunahme der AVR in der Kontrollgruppe mit der in der Interventionsgruppe vergleichbar. Bei den Jungen in der Kontrollgruppe kam es von Visite 1 zu Visite 5 zu einer wesentlichen Zunahme der AVR und bei den Jungen in der Interventionsgruppe zu keiner nennenswerten Änderung mit signifikantem Gruppenunterschied ( $p= 0,009$ ). Kleine retinale Arteriolendiameter und ein geringer Wert für die AVR sind als prädiktive Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen bei älteren Menschen bekannt (Wong et al. 2002a). Die Zunahme der Arteriolendiameter und der AVR bei Jungen in der Kontrollgruppe entsprechen einer Verbesserung dieser retinalen Gefäßparameter nach anerkanntem Stand der Forschung. Eine Erklärung können Wachstumsprozesse oder hormonelle Ursachen im Rahmen der Pubertät sein, für die in dieser Arbeit im Rahmen eines Präventionsprojekts keine Differenzierung zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe erfolgte. Zudem dürfen die Ergebnisse der Kontrollgruppe auf Grund der anders ausgeprägten Werte bei Kindern in der Interventionsgruppe nicht überbewertet werden.

## **Veränderungen von retinalen Gefäßparametern im Zusammenhang mit Veränderungen von anthropometrischen Parametern**

### **Retinale Mikrozirkulation und BMI**

Zu Visite 1 waren 14% der Kinder übergewichtig und 6% adipös. Wie in der „*Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland*“ (KiGGS) beschrieben, betrug die Prävalenz von Übergewicht unter den elf- bis 13-Jährigen bundesweit 19% (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007). Die *JuvenTUM 3* Population bestand aus Schülern und Schülerinnen von Haupt- und Realschulen. In Deutschland besucht dort ein höherer Anteil von Schülern mit niedrigem sozio-ökonomischen Status und / oder mit Migrationshintergrund die Schule, als das an Gymnasien der Fall ist (Schenk et al. 2008; Gönsch 2016). Ein niedriger sozio-ökonomischer Status ist eine Hauptdeterminante für das Risiko der Adipositasentwicklung (Kleiser et al. 2009). Kinder mit Migrationshintergrund haben höhere Prävalenzen für Adipositas als Kinder ohne Migrationshintergrund (Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, 2004; Schenk et al. 2008).

Bei Kindern in der Kontroll- und Interventionsgruppe stieg der BMI von Visite 1 zu Visite 5 vergleichbar an. In der Studie *SCORM* kam es bei jüngeren Kindern über fünf Jahre hinweg auch zu einer wesentlichen Zunahme des BMI (Kurniawan et al. 2014).

Zu Visite 1 wurde kein wesentlicher Zusammenhang zwischen BMI und retinalen Arterioldurchmessern beobachtet ( $r = -0,15$ ;  $p = 0,012$ ). Auch bezüglich der Veränderung von BMI und retinalen Gefäßparametern zeigte sich kein Zusammenhang. Übereinstimmend zur vorliegenden Arbeit standen retinale Arterioldurchmesser von sieben- bis neunjährigen Kindern der Studie *Singapore Cohort Study of the Risk Factors for Myopia* in keinem Zusammenhang zum BMI (Cheung et al. 2007b). Dagegen waren in der Studie *SCORM* hohe BMI-Werte mit engen Arteriole assoziiert (Kurniawan et al. 2014). In der niederländischen *Generation R*-Studie waren enge Arteriole ebenfalls mit einem hohen BMI assoziiert (Gishti, 2015). Auch bei *Gopinath et al.* waren bei 2.353 Kindern im durchschnittlichen Alter von 12,7 Jahren hohe BMI-Werte mit kleinen retinalen Arterioldurchmessern assoziiert (Gopinath et al. 2011b). Weiteren Studien bei jüngeren Kindern fanden ebenfalls diese Assoziation (Taylor et al. 2007; Gopinath et al. 2013). Nur vereinzelt untersuchten Querschnittsstudien bei Jugendlichen Zusammenhänge zwischen BMI und retinalen Gefäßdiametern: bei zwölf- bis 19-Jährigen fanden sich kleinere arterioläre Diameter bei höheren Werten für den BMI (Xiao et al. 2015). Ein Zusammenhang zwischen hohen Werten für den BMI und engen Arteriole wird durch Ergebnisse aus Erwachsenenkollektiven bestätigt (Wong et al. 2006; Hanssen et al. 2011).

---

Weiter konnte in dieser Arbeit weder für die retinalen Venolen noch für die AVR ein wesentlicher Zusammenhang mit dem BMI beobachtet werden. Auch in der *Generation R*-Studie fand sich kein Zusammenhang zwischen weiten Venolen und einem hohen BMI (Gishti, 2015). In Erwachsenenkollektiven waren hohe Werte für den BMI mit geringen AVR-Werten assoziiert (Klein et al. 2000; Ikram et al. 2004; Wang et al. 2006b; Hanssen et al. 2011).

### **Retinale Mikrozirkulation und Bauchumfang**

Von Visite 1 zu Visite 5 erfolgte ein wesentlicher und vergleichbarer Anstieg des Bauchumfangs bei Kindern in der Kontroll- und Interventionsgruppe.

Zu Visite 1 konnte kein wesentlicher Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßdurchmessern und dem Bauchumfang beobachtet werden. Von Visite 1 zu Visite 5 korrelierte die Zunahme des Bauchumfangs nicht mit Veränderungen retinaler Gefäßdurchmesser. In der *Sydney Pediatric Eye Disease*-Studie waren engere Arteriolen bei Kindern im Alter von drei bis fünf Jahren mit einem größeren Bauchumfang assoziiert (Gopinath et al. 2013). Kleine Arteriolendurchmesser bei großem Bauchumfang wurden auch durch *Taylor et al.* bei sechs- und siebenjährigen Kindern im Rahmen der *Sydney Childhood Eye*-Studie (*SCES*) beschrieben (Taylor et al. 2007). In einer Studie bei 17-Jährigen mit Fokussierung auf das Metabolische Syndrom korrelierte ein großer Bauchumfang mit kleinen Arterioldiametern (Yau et al. 2014). In der *ARIC*-Studie waren in einem Erwachsenenkollektiv größere Werte des Bauchumfangs mit kleineren Arteriolendurchmessern assoziiert (Wong et al. 2004a).

In dieser Arbeit fand sich kein Zusammenhang zwischen Bauchumfang und Venolendurchmessern. Das Ergebnis wird durch Daten aus der *SCES*-Studie bestätigt. (Taylor et al. 2007). Dagegen waren in der *Sydney Pediatric Eye Disease*-Studie weite Venolen mit einem großen Bauchumfang assoziiert (Gopinath et al. 2013). Bei erwachsenen Studienteilnehmern konnte eine Assoziation zwischen großem Bauchumfang mit weiten Venolen (Ikram et al. 2004; Wong et al. 2004a, 2006) und mit einem geringen AVR-Wert beobachtet werden (Ikram et al. 2004).

### **Retinale Mikrozirkulation und Körperfettanteil**

Von Visite 1 zu Visite 5 konnte ein signifikanter Anstieg des Körperfettanteils bei Kindern in der Kontroll- und Interventionsgruppe beobachtet werden. Dieser war zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe vergleichbar.

Zu Visite 1 zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Körperfettanteil und retinalen Gefäßparametern. Die Zunahme des Körperfettanteils korrelierte von Visite 1 zu Visite 5 nicht mit den Veränderungen retinaler Gefäßparameter.

Im Rahmen der *Generation R*-Studie waren enge retinale Arteriolen mit einem hohen Körperfettanteil assoziiert (Gishti, 2015). In der *Guangzhou Twin Eye*-Studie konnte bei zwölf- bis 19-jährigen, nicht jedoch bei jüngeren Studienteilnehmern, eine Assoziation zwischen hohem Körperfettanteil mit engen Arteriolen und weiten Venolen beobachtet werden (Xiao et al. 2015).

Auf Grund des Altersunterschieds und der Zugehörigkeit zu unterschiedlichen Ethnien ist eine Vergleichbarkeit von vielen Studien, die den Zusammenhang zwischen anthropometrischen Parametern und retinalen Gefäßparametern untersuchten, zur vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt möglich (Klein et al. 2000; Wong et al. 2001b, 2003a, 2003c, 2004a, 2006; Leung et al. 2003b; Ikram et al. 2004; Klein et al. 2006; Wang et al. 2006b; Kaushik et al. 2007; Taylor et al. 2007; Sun et al. 2008; Hanssen et al. 2011; Daien et al. 2013; Zhu et al. 2014).

Im Längsschnitt fand sich kein wesentlicher Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßparametern und anthropometrischen Parametern. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass in der untersuchten Altersgruppe andere Faktoren wie Wachstumsprozesse und die Pubertät eine bedeutendere Rolle spielen könnten. Weitere Faktoren können nicht ausgeschlossen werden.



---

## **Veränderungen von retinalen Gefäßparametern im Zusammenhang mit Veränderungen des arteriellen Blutdrucks**

Zu Visite 1 betrug der mittlere systolische Blutdruck  $118,8 \pm 9,6$  mmHg und der mittlere diastolische Blutdruck  $73,4 \pm 7,9$  mmHg. Damit liegen die Werte höher als bei *Gopinath et al.* bei 2.272 australischen Kindern im Alter von zwölf Jahren. Hier betrug der systolische Blutdruck  $113,0 \pm 10,9$  mmHg und der diastolische Blutdruck  $65,0 \pm 8,5$  mmHg (*Gopinath et al.* 2010a). Auch bei *Mitchell et al.* waren die durchschnittlichen Blutdruckwerte von sechs- bis achtjährigen Kindern geringer als in der *JuvenTUM 3* Population (*Mitchell et al.* 2007).

Bei Kindern in der Kontroll- und Interventionsgruppe sank der systolische Blutdruck vergleichbar und signifikant von Visite 1 zu Visite 5. Über einen Zeitraum von vier Jahren sank der diastolische Blutdruck in beiden Studiengruppen wesentlich. Von Visite 1 zu Visite 5 nahm der diastolische Blutdruck bei Kindern in der Interventionsgruppe stärker ab als bei Kindern in der Kontrollgruppe. Die Entwicklung des Blutdrucks ist als positiv zu bewerten. Ein erhöhter Blutdruck im Kindes- und Jugendalter gilt als Prädiktor für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Erwachsenenalter (*Raitakari et al.* 2003).

Zu Visite 1 fanden sich keine Korrelationen zwischen Blutdruckwerten und retinalen Gefäßparametern. Bei Kindern in der Kontrollgruppe war die Veränderung des Blutdrucks von Visite 1 zu Visite 5 nicht mit den Veränderungen retinaler Gefäßparameter assoziiert. Bei Kindern in der Interventionsgruppe korrelierte die Veränderung des systolischen Blutdrucks sehr schwach negativ mit der Veränderung der Arterioldurchmesser und schwach negativ mit der Veränderung der AVR. Somit können Kinder der Interventionsgruppe, deren systolischer Blutdruck von Visite 1 zu Visite 5 abnahm, eine Zunahme der Arterioldurchmesser und der AVR verzeichnen. Von Visite 1 zu Visite 5 zeigte sich keine Assoziation zwischen der Veränderung diastolischer Blutdruckwerte und den Veränderungen retinaler Gefäßparameter.

Bislang fehlten Ergebnisse aus Längsschnittuntersuchungen zu retinalen Gefäßparametern und Blutdruckwerten. In Querschnittstudien im Kindesalter ist die Assoziation zwischen retinaler Mikrozirkulation und Blutdruck in diversen Altersstufen gut dokumentiert (*Mitchell et al.* 2007; *Tapp et al.* 2007, 2013; *Gopinath et al.* 2010a, 2013; *Sasongko et al.* 2010; *Li et al.* 2011b; *Owen et al.* 2011; *Kurniawan et al.* 2012; *Murgan et al.* 2013; *Zheng et al.* 2013; *Gishti*, 2015). Bei drei- bis fünfjährigen Kindern waren enge Arteriolen mit hohen systolischen Blutdruckwerten assoziiert (*Gopinath et al.* 2013), ebenso bei vier- bis fünfjährigen Kindern (*Li et al.* 2011b).

Bei *Mitchell et al.* war eine Abnahme der Arterioldiameter mit einer Zunahme der systolischen Blutdruckwerte, aber auch mit Zunahme der diastolischen Blutdruckwerte assoziiert (Mitchell et al. 2007). In dieser Arbeit konnte konträr zu anderen Studien im Kindesalter keine Korrelation von retinalen Arterioldurchmessern zu Werten des diastolischen Blutdrucks beobachtet werden (Mitchell et al. 2007; Gopinath et al. 2010a; Gishti, 2015). In Erwachsenenpopulationen ist die Assoziation zwischen engeren retinalen Arteriolen und / oder geringeren Werten für die AVR mit steigendem Blutdruck ausreichend gut dokumentiert (Sharrett et al. 1999; Klein et al. 2000, 2006; Wong et al. 2001b, 2002c, 2006; Leung et al. 2003b, 2004b; Wang et al. 2003; Ikram et al. 2004; Wong & Mitchell, 2004, 2007; Kaushik et al. 2007; Sun et al. 2008).

Enge arterioläre retinale Gefäße und geringe Werte für die AVR konnten im Vorfeld als von anderen Faktoren unabhängige Prädiktoren für die zukünftige Entwicklung einer arteriellen Hypertonie ermittelt werden (Smith et al. 2004; Wong et al. 2004e; Ikram et al. 2006b). Auswirkungen eines erhöhten Blutdrucks können sich bereits zu einem frühen Lebenszeitpunkt manifestieren. So wurden bei Kindern mit Bluthochdruck engere Arteriolen beobachtet als bei Kindern mit normwertigem Blutdruck (Gopinath et al. 2010a; Li et al. 2011b).

### **Veränderungen von retinalen Gefäßparametern im Zusammenhang mit Veränderungen von Laborparametern des Metabolischen Syndroms sowie des hsCRP**

#### **Retinale Mikrozirkulation und Triglyzeride**

Von Visite 1 zu Visite 5 veränderten sich die Triglyzeridwerte bei Kindern in der Kontrollgruppe nicht wesentlich. Dagegen kam es bei Kindern in der Interventionsgruppe zu einem signifikanten Anstieg der Triglyzeride im Studienzeitraum. Einerseits ist ein Anstieg der Triglyzeride in der Pubertät physiologisch (Tell et al. 1985; Morrison et al. 1971; Bertrais et al. 2000; Eissa et al. 2016). Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Teilnehmer an den Untersuchungstagen nicht nüchtern gewesen sind.

Über einen Zeitraum von vier Jahren unterschied sich die Entwicklung der Triglyzeridwerte von Kindern in der Kontrollgruppe von derjenigen der Kinder in der Interventionsgruppe wesentlich. Eine Ursache kann die unterschiedlich weit fortgeschrittene sexuelle Entwicklung in der Adoleszenz sein; ob ein derartiger Unterschied zwischen den Gruppen vorgelegen hat, konnte im Rahmen des schulbasierten Präventionsprojekts nicht untersucht werden.

In der Pubertät kann die Einbeziehung der Geschlechtsreife mit Bestimmung der Tanner-Stadien zur korrekten Einstufung der Triglyzeridwerte sinnvoll sein (Bertrais et al. 2000).

---

In dieser Arbeit fand sich kein Zusammenhang zwischen Triglyzeridwerten und retinalen Gefäßparametern. Übereinstimmend mit dem Ergebnis dieser Arbeit fand sich in der *Generation R*-Studie ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Triglyzeriden und retinaler Mikrozirkulation (Gishti, 2015). Im Erwachsenenkollektiv der *ARIC*-Studie waren große Arterioldurchmesser mit hohen Triglyzeridspiegeln assoziiert (Klein et al. 2000; Wong et al. 2004a). Bei Erwachsenen standen höhere Triglyzeridwerte auch mit weiteren Venolen (Wong et al. 2004a, 2006) und einer geringeren AVR im Zusammenhang (Klein et al. 2000).

### **Retinale Mikrozirkulation und HDL-Cholesterin**

Von Visite 1 zu Visite 5 kam es bei Kindern in der Kontroll- und Interventionsgruppe zu einem signifikanten Rückgang des HDL-Cholesterinwerts ( $p < 0,001$ ) ohne wesentlichen Gruppenunterschied. Eine Abnahme des HDL-Cholesterins während der Pubertät kann als physiologisch bewertet werden (Morrison et al. 1979, Tell et al. 1985, Eissa et al. 2016).

In Visite 1 wurde kein Zusammenhang zwischen HDL-Cholesterin und retinalen Gefäßparametern beobachtet. Von Visite 1 zu Visite 5 war bei Kindern in der Kontrollgruppe eine Abnahme der HDL-Cholesterinwerte schwach negativ mit einer Zunahme der Arterioldurchmesser assoziiert ( $p = -0,30$ ,  $p = 0,017$ ). Die Assoziation ist als gering einzustufen und liegt im Messfehlerbereich. Das Ergebnis kann dennoch auf einen bestehenden Zusammenhang zwischen HDL-Cholesterin und Arterioldurchmessern hinweisen. Dieser wurde in einer Studie mit Fokus auf das Metabolische Syndrom gezeigt: weitere retinale Arterioldurchmesser waren mit höheren HDL-Cholesterinwerten assoziiert (Yau et al. 2014). In zwei Studien bei Erwachsenen waren niedrigere HDL-Cholesterinwerte mit engeren Arterioldiametern assoziiert (Ikram et al. 2004; Leung et al. 2005). Assoziationen zwischen HDL-Cholesterinwerten und retinalen venolären Durchmessern sowie zur AVR wurden in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet. Auch in der *Generation R*-Studie (Gishti, 2015) fand sich kein Zusammenhang zwischen HDL-Cholesterin und retinalen Gefäßparametern. Im Kindesalter wurde bislang lediglich ein Zusammenhang des Gesamtcholesterins mit anderen retinalen Zielparametern als dem arteriellen und venösen retinalen Zentraläquivalent hergestellt. Dazu zählen zum Beispiel ein größeres Länge-Durchmesser-Verhältnis der Arteriolen (Sasongko et al. 2010) und eine retinale arterioläre Tortuosität (Gewundenheit der Arteriolen) (Owen et al. 2011).

In Erwachsenenkollektiven der *ARIC*-Studie (Klein et al. 2000) und der *Rotterdam*-Studie (Ikram et al. 2004) stand eine geringere AVR mit einem niedrigeren HDL-Cholesterinspiegel im Zusammenhang.

### **Retinale Mikrozirkulation und Glucosewerte**

Die Glucosewerte von Kindern in der Kontrollgruppe waren von Visite 1 zu Visite 5 vergleichbar. Dagegen erfolgte bei Kindern in der Interventionsgruppe ein signifikanter Rückgang der Glucosewerte über einen Zeitraum von vier Jahren. Somit unterschied sich die Entwicklung der Glucosewerte von Kindern in der Kontrollgruppe von denen in der Interventionsgruppe. In Visite 1 fand sich keine Korrelation der Glucosewerte zu retinalen Gefäßparametern. Von Visite 1 zu Visite 5 wurde kein Zusammenhang zwischen der Veränderung von Glucosewerten zu der Veränderung retinaler Gefäßparameter ersichtlich. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 sind Zusammenhänge zur retinalen Mikrozirkulation mit anderen retinalen Gefäßparametern als den arteriolen und venolen Gefäßdurchmessern und der AVR bekannt (Cheung et al. 2009; Sasongko et al. 2010, 2012; Benitez-Aguirre et al. 2011, 2012; Bronson-Castain et al. 2012; Hosking et al. 2013). Bei Erwachsenen zeigt die Studienlage inkonsistente Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs von Glucosewerten mit retinalen Gefäßparametern (Kifley et al. 2008; Wong et al. 2002b).

Somit standen retinale Gefäßparameter in keinem Zusammenhang mit Laborparametern des Metabolischen Syndroms. Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation können sich erst zu einem späteren Lebenszeitpunkt manifestieren. Weiter könnte anderen Faktoren wie der Pubertät und Wachstumsprozessen eine wichtige Rolle zukommen. Im Kindes- und Jugendalter fehlen Vergleichsstudien mit prospektivem Studienansatz zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Laborparametern des Metabolischen Syndroms und den retinalen arteriolen und venolen Durchmessern sowie der AVR.

### **Retinale Mikrozirkulation und hochsensitives C-reaktives Protein**

Von Visite 1 zu Visite 5 stieg das hsCRP bei Kindern in der Kontrollgruppe unwesentlich an. Bei Kindern in der Interventionsgruppe sanken die Werte für das hsCRP über den vierjährigen Studienzeitraum nicht signifikant. Die Entwicklung des hsCRP war bei Kindern in der Kontrollgruppe mit Kindern in der Interventionsgruppe vergleichbar. Zu Visite 1 korrelierte das hsCRP nicht mit retinalen Gefäßparametern. Von Visite 1 zu Visite 5 fand sich kein Zusammenhang zwischen der Veränderung von Werten für das hsCRP und den Veränderungen retinaler Gefäßparameter. Eine weiterführende Diskussion zum Thema hsCRP erfolgt im Diskussionsteil B.

---

## **Veränderungen von retinalen Gefäßparametern in Zusammenhang mit Veränderungen der Aktivität und Inaktivität**

### **Retinale Mikrozirkulation und Aktivität**

Zu Visite 1 waren die Kinder der Kontroll- und Interventionsgruppe an durchschnittlich  $3,2 \pm 1,7$  Tagen pro Woche mindestens 60 Minuten lang aktiv. Zu Visite 5 gaben die Kinder der Kontrollgruppe eine Aktivität von  $3,3 \pm 1,8$  Tagen pro Woche an. Die Kinder der Interventionsgruppe waren zu Visite 5 an  $3,4 \pm 1,7$  Tagen pro Woche mindestens 60 Minuten lang so aktiv, dass sie außer Atem und / oder ins Schwitzen kamen. Von Visite 1 zu Visite 5 war die mittlere Aktivität zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe vergleichbar. Die mittlere Aktivität änderte sich nicht wesentlich von Visite 1 zu Visite 5. Positive Effekte körperlicher Aktivität bei Erwachsenen sind gut dokumentiert (Folsom et al. 1997; Wannamethee et al. 1998; Lee & Paffenbarger [JR], 2000; Hu et al. 2003; Barengo et al. 2004; Dunstan et al. 2005; Leitzmann et al. 2007; Schulz et al. 2012). Auch bei Schulkindern sind zahlreiche positive Aspekte körperlicher Aktivität auf die Gesundheit bekannt – wie es in einem Review mit Einbeziehung von 11.088 Artikeln aus den Jahren von 1950 bis 2008 beschrieben werden konnte (Janssen & LeBlanc, 2010). Laut *WHO* benötigen Kinder und Jugendliche im Alter von fünf bis 17 Jahren eine mäßige bis stark anstrengende Aktivität im aeroben Bereich von mehr als 60 Minuten täglich. Dabei wird einer darüber hinaus gehenden Bewegung ein zusätzlicher gesundheitlich positiver Effekt zugeschrieben (WHO, 2010). Weder bei Kindern in der Kontrollgruppe noch bei Kindern in der Interventionsgruppe wurde dieses Ziel erreicht.

Von Visite 1 zu Visite 5 korrelierte eine Zunahme der körperlichen Aktivität in der Kontrollgruppe schwach mit einer signifikanten Erweiterung der retinalen Arteriolen und einem geringen Anstieg der AVR.

Kleine retinale Arterioldiameter sind als Marker für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie (Smith et al. 2004; Wong et al. 2004e) und kardiovaskulären Erkrankungen bei älteren Menschen bekannt (Wong et al. 2002a). Auch ein geringer Wert der AVR kann als prädiktiver Marker für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gesehen werden (Wong et al. 2001, 2002a, 2003b). Somit wird durch die Ergebnisse eine geringfügige Verbesserung der Arterioldurchmesser und der AVR bei Zunahme der körperlichen Aktivität nahegelegt. Jedoch darf die gefundene Assoziation auf Grund des Nichtvorhandenseins in der Interventionsgruppe nicht überbewertet werden. Für eine physiologische Bedeutsamkeit wäre ein Vorhandensein in der Kontroll- und Interventionsgruppe zu erwarten gewesen. Weiter sind die Korrelationen als schwach einzustufen.

Lediglich in einem Erwachsenenkollektiv stand die körperliche Aktivität in keinem Zusammenhang zu retinalen Gefäßparametern (Anuradha et al. 2011a). Dagegen untersuchten *Gopinath et al.* eine australische Kohorte mit 1.492 sechsjährigen Kindern und fanden weite retinale Arteriolen bei vermehrt im Freien aktiven Kindern und bei den aktivsten Kindern (Gopinath et al. 2011c).

Bei Erwachsenen wurden durch *Hanssen et al.* die Auswirkungen eines zehnwöchigen Trainingsprogramms bei 60 Teilnehmern im Alter von 30-60 Jahren auf die retinale Mikrozirkulation untersucht. Durch ein zehnwöchiges Ausdauertraining zeigte sich bei adipösen Teilnehmern eine Dilatation der retinalen Arteriolen und eine Zunahme der AVR (Hanssen et al. 2011).

Pathophysiologisch geht man davon aus, dass körperliche Aktivität mit einer Verbesserung der endothelialen Funktion (Walther et al. 2004; Hamburg et al. 2007) sowie mit antientzündlichen Markern assoziiert sein kann (Hammett et al. 2006). Eine Erklärung für den Zusammenhang zwischen großen Arterioldurchmessern und vermehrter körperlicher Aktivität kann eine verbesserte arterielle endotheliale Funktion sein (Gokce et al. 2002). Bedingt durch die Aktivität kann es zu einem höheren Blutfluss mit vermehrter vaskulärer Scherspannung kommen. Folglich kann die Produktion von Stickstoffmonoxid eingeleitet werden. Diese kann zur Vasodilatation führen (Laughlin, 2004; Pahkala et al. 2008).

In Visite 1 korrelierten retinale Venolendurchmesser nicht mit der Aktivität. Auch von Visite 1 zu Visite 5 war eine Abnahme retinaler Venolendurchmesser nicht mit einer Zunahme der Aktivität assoziiert. Das Ergebnis stimmt mit diversen Studien im Kindes- und Erwachsenenalter überein (Anuradha et al. 2011a; Gopinath et al. 2011c).

Weiterhin wurde in dieser Arbeit erstmals der Schulsport und dessen Veränderung von Visite 1 zu Visite 5 auf Assoziationen zu retinalen Gefäßparametern und deren Entwicklung hin untersucht.

Die Anzahl der wöchentlichen Schulsportstunden sank bei Kindern in der Kontroll- und Interventionsgruppe von Visite 1 zu Visite 5 mit signifikanten Gruppenunterschied. Bei Kindern in der Kontrollgruppe sank die Summe der wöchentlichen Schulsportstunden signifikant. Dagegen sank die Anzahl der wöchentlichen Schulsportstunden bei Kindern in der Interventionsgruppe unwesentlich. In höheren Klassenstufen wird häufig weniger Sport unterrichtet als in den unteren Klassenstufen. Zu Visite 1 zeigte sich kein wesentlicher Zusammenhang zwischen der Anzahl der wöchentlichen Schulsportstunden und den retinalen Gefäßparametern. Von Visite 1 zu Visite 5 war die Abnahme der wöchentlichen Schulsportstunden nicht mit Veränderungen retinaler Gefäßparameter assoziiert.

---

## Retinale Mikrozirkulation und Inaktivität

Für die Sitzzeit wurde zu Visite 1 eine durchschnittliche Anzahl von 26,6 Stunden pro Woche, das heißt 3,8 Stunden pro Tag, ermittelt. Bei *Gopinath et al.* verbrachten 1.492 Sechsjährige durchschnittlich 2,4 Stunden täglich mit sitzenden Tätigkeiten (Gopinath et al. 2011c). Dagegen wurde für 6.329 US-Amerikaner im Alter von sechs bis 85 Jahren im Rahmen der *NHANES*-Studie für die Sitzzeit eine Summe von 7,7 Stunden pro Tag berechnet (Matthews et al. 2008).

Von Visite 1 zu Visite 5 stieg die Sitzzeit bei Kindern in der Kontrollgruppe um 9,8 Stunden wesentlich an. Bei Kindern in der Interventionsgruppe stieg die Anzahl der Stunden der wöchentlichen Sitzzeit ebenfalls signifikant und vergleichbar zur Kontrollgruppe an, hier um 9,2 Stunden. Ein Mangel an körperlicher Aktivität gilt bereits seit längerer Zeit als unabhängiger, modifizierbarer Risikofaktor für eine arterielle Hypertonie, für einen Diabetes mellitus Typ 2, das Metabolische Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen und eine erhöhte Mortalität (Folsom et al. 1997; Wannamethee et al. 1998; Lee & Paffenbarger [JR], 2000; Barengo et al. 2004; Dunstan et al. 2005, 2010; Andersen et al. 2006). Der Anstieg der Sitzzeit kann auch mit einem Anstieg der Adipositasprävalenz im Zusammenhang stehen. Vermehrte körperliche Inaktivität ist mit höheren BMI-Werten assoziiert (Berkey et al. 2003). Bei Kindern kann körperliche Inaktivität sogar gewichtsunabhängig mit einer erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren vergesellschaftet sein (Brage et al. 2004). Im Hinblick auf die ermittelten alarmierenden Inaktivitätszeiten sollten Präventionsprogramme sowohl auf eine Steigerung der körperlichen Aktivität als auch auf eine Reduzierung der Sitzzeit abzielen.

Die Fernsehzeit konnte unabhängig von der körperlichen Aktivität mit Adipositas, dem Metabolischem Syndrom und kardiometabolischen Biomarkern im Zusammenhang gebracht werden (Kronenberg et al. 2000; Hu et al. 2003; Healy et al. 2008). Eine positive Korrelation zwischen Kinderadipositas, vermehrtem Körperfettanteil sowie höheren Blutdruckwerten mit einem hohen TV-Konsum ist bekannt (Trost et al. 2001; Wake et al. 2003; Burke et al. 2005; Wells et al. 2008).

Zu Visite 1 fand sich kein Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßparametern und der Sitzzeit und dem Fernsehkonsum. Von Visite 1 zu Visite 5 fand sich bei Kindern in der Interventionsgruppe mit Zunahme der Sitzzeit eine als schwach einzustufende positive Assoziation zu einer Abnahme der Arterioldurchmesser.

Auf Grund der schwachen Korrelation ist die Aussagekraft zum Zusammenhang der Veränderung der Sitzzeit zu der Veränderung von retinalen Arterioldurchmessern gering.

Im Rahmen des *Singapore Prospective Study Program* wurden 3.866 Teilnehmer im mittleren Alter von 49,7 Jahren aus einer multiethnischen asiatischen Kohorte untersucht. Hier stand die körperliche Inaktivität in keinem Zusammenhang zu retinalen Arterioldurchmessern (Anuradha et al. 2011c). Die körperliche Inaktivität war auch in der *MESA*-Studie nicht mit retinalen Arterioldurchmessern assoziiert (Anuradha et al. 2011b).

Dagegen standen kleine Arterioldurchmesser bei sechsjährigen Kindern mit einem hohem Fernsehkonsum im Zusammenhang (Gopinath et al. 2011c).

Von Visite 1 zu Visite 5 war bei Kindern in der Interventionsgruppe ein Anstieg der Sitzzeit und ein vermehrter Fernsehkonsum mit einer Zunahme retinaler Venolendurchmesser schwach assoziiert. Auf Grund des Nichtvorhandenseins bei Kindern in der Kontrollgruppe muss das Ergebnis allerdings mit Vorsicht interpretiert werden. Das Ergebnis passt zum gegenwärtigen Stand der Forschung. Im Rahmen der Studien *MESA* (Anuradha et al. 2011b) und *ARIC* (Tikellis et al. 2010) bestand ebenfalls ein Zusammenhang zwischen großen retinalen Venolendurchmessern und geringer körperlicher Aktivität, wobei dies nicht auf alle Ethnien zutreffend war. Im *Singapore Prospective Study Program* hatten Männer und chinesische Studienteilnehmer mit der niedrigsten Quartile hinsichtlich körperlicher Freizeitaktivität große retinale Venolendurchmesser (Anuradha et al. 2011c). Entzündungsprozesse, oxidativer Stress, eine Hyperleptinämie (erhöhter Spiegel des Sättigungshormons Leptin im Blut) sowie eine Dysregulation von Kohlenstoffmonoxid werden als mögliche Stoffwechselwege diskutiert (Ikram et al. 2013).

Lediglich bei *Gopinath et al.* waren höhere Sitzzeiten nicht mit retinalen Venolendurchmessern assoziiert (Gopinath et al. 2011c).

Übereinstimmend zur vorliegenden Arbeit wurde in der *Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle*-Studie an 2.024 australischen Männern über dem 25. Lebensjahr eine venöse retinale Dilatation mit vermehrtem Fernsehkonsum im Zusammenhang gebracht (Anuradha et al. 2011a). Die Assoziation hatte auch Bestand nach Adjustierung mit soziodemographischen Faktoren und körperlicher Aktivität. Auch in der Studie *MESA* war eine venöse retinale Dilatation mit höherem TV-Konsum assoziiert (Anuradha et al. 2011b). Teils wurden die Venolendurchmesser auf ein Risikoverhalten beim Fernsehen, wie zum Beispiel durch Rauchen, zurückgeführt (Kifley et al. 2007a). Große retinale Venolendiameter sind mit einem Nikotinkonsum, Adipositas, Diabetes, dem Metabolischem Syndrom und systemischer Inflammation assoziiert (Wong et al. 2006).



---

Erklärbar wären größere Venolendurchmesser durch die gefundene positive Assoziationen zwischen Entzündungsparametern und Fernsehkonsum (Healy et al. 2011). Experimentelle Studien konnten eine Assoziation zwischen Sitzverhalten und TV-Konsum zu mikrovaskulärer Dysfunktion zeigen (Hamburg et al. 2007; Coupé et al. 2009). Es ist bekannt, dass große Venolendurchmesser mit einer endothelialen Dysfunktion und Inflammationsparametern assoziiert sind (Ikram et al. 2004; Wong et al. 2006).

## 6.2 Diskussionsteil B

### Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßparametern und kardiometabolischen Risikomarkern in Visite 5

Ergänzend zur Längsschnittauswertung wurden in Visite 5, am Ende der achten Klasse, Zusammenhänge zwischen retinalen Gefäßdurchmessern und anthropometrischen Parametern, insbesondere in Hinblick auf Übergewicht sowie kardiometabolischen Risikomarkern, untersucht. Es konnten retinale Aufnahmen von 411 Jugendlichen mit einem durchschnittlichen Alter von 14 Jahren ausgewertet werden. Durch die abschließende Querschnittsuntersuchung konnten an Hand einer größeren Stichprobe Aussagen zu einer Beeinflussung retinaler Gefäßparameter durch Geschlecht, anthropometrische Parameter, Blutdruckwerte, Laborparameter des Metabolischen Syndroms sowie durch den Inflammationsmarker hsCRP getroffen werden.

#### Retinale Gefäßparameter

Die ermittelten retinalen Gefäßdurchmesser zu Visite 5 sind die größten bislang beschriebenen – vor allem die arteriolen Durchmesser betreffend. Der Vergleich mit bisher beschriebenen Gefäßparametern lässt den Rückschluss zu, dass sich Werte für das arterielle und venöse retinale Zentraläquivalent sowie für die AVR auf Grund verschiedener Mess- und Analysemethoden und Augenkameratypen unterscheiden können. Eine Vergleichbarkeit ist daher nur eingeschränkt gegeben.

*Tabelle 55* gibt nach Alter der Teilnehmer in Jahren geordnet einen Überblick über die Ergebnisse aus vorangegangenen Studien, die in dieser Arbeit besondere Berücksichtigung fanden.

Zu Visite 5 betrug das arterielle retinale Zentraläquivalent durchschnittlich  $208,1 \pm 16,2$   $\mu\text{m}$ . Für den Arterioldurchmesser von sechs- bis achtjährigen Kinder wurde ein durchschnittlicher Wert von  $160,0$   $\mu\text{m}$  ermittelt werden (Mitchell et al. 2007).

Der Arterioldiameter von sieben- bis neunjährigen Kindern der *SCORM*-Studie betrug  $156,4$   $\mu\text{m}$  (Cheung et al. 2007a). Am nächsten liegen die retinalen Arterioldurchmesser dieser Arbeit zur *Beaver Dam Eye*-Studie mit einer Differenz von  $+13,1$   $\mu\text{m}$  bei den Arteriolen (Klein et al. 2004).

Am Ende der achten Klasse betrug der mittlere Durchmesser der retinalen Venolen  $232,8 \pm 15,5$   $\mu\text{m}$ . Die Mittelwerte des venösen retinalen Zentraläquivalents in der *JuvenTUM 3* Population sind vergleichbar mit Ergebnissen vorheriger Arbeiten. Am nächsten liegen die venolären Gefäßdurchmesser zur Singapur-Kohorte von Mitchell et al. mit einer Differenz von  $+1,2$   $\mu\text{m}$  bei den Venolen (Mitchell et al. 2007).

---

Die retinalen Venolendurchmesser bei sieben- bis neunjährigen Kindern waren um 7,4  $\mu\text{m}$  kleiner als bei den Jugendlichen der *JuvenTUM 3* Population (Cheung et al. 2007a). Im Vergleich zu zwölfjährigen Kindern waren die Venolen der Teilnehmer von *JuvenTUM 3* weiter (Gopinath et al. 2010a). Zudem ergab sich für die Venolendiameter dieser Arbeit im Vergleich zur *Beaver Dam Eye*-Studie mit einem Erwachsenenkollektiv eine Differenz von +3,3  $\mu\text{m}$  (Klein et al. 2004).

Zu Visite 5 betrug der Wert der AVR  $0,90 \pm 0,06$ . Im Vergleich zur Sydney-Kohorte war der Wert für die AVR in der *JuvenTUM 3* Population um +0,18 und zur Singapur-Kohorte um +0,21 größer (Mitchell et al. 2007). Die Werte für die AVR waren in der vorliegenden Arbeit über 0,23 größer als in der *Rotterdam*-Studie (Ikram et al. 2004) und in der *MESA*-Studie (Wong et al. 2006). Am nächsten lag die AVR dieser Arbeit an den Ergebnissen der Studie *Beaver Dam Eye* mit einer Differenz von +0,05 (Klein et al. 2004).

Insgesamt sind die retinalen Gefäßparameter auf Grund der unterschiedlichen Mess- und Analysemethoden sowie Kameratypen nicht vergleichbar. Eine Vergleichbarkeit von Populationen im Kindes- und Jugendalter mit Erwachsenenkollektiven ist auf Grund der altersbedingten Unterschiede nicht gegeben (Wong et al. 2001b, 2003a, 2003c, 2006; Leung et al. 2003b; Klein et al. 2006; Kaushik et al. 2007; Sun et al. 2008; Daien et al. 2013; Zhu et al. 2014). Weiterhin ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von *JuvenTUM 3* mit außereuropäischen Kollektiven durch die Zugehörigkeit zu verschiedenen Ethnien nur eingeschränkt möglich (Wong et al. 2006; Cheung et al. 2007a; Mitchell et al. 2007; Rochtchina et al. 2008).

Tab. 55: Retinale Gefäßparameter von bisherigen Studien im Kindes- und Jugendalter

Studie	Autor	Alter (Jahre)	N	Gefäßparameter (µm)		Gruppe
				CRAE	CRVE	
<b>STARS</b>	(Li et al. 2011b)	4-5	385	156,2	220,0	Jungen
				162,0	224,2	Mädchen
<b>Generation R</b>	(Gishti, 2015)	5-8	4.145	159,0	219,0	
	(Mitchell et al. 2007)	6-8	1.572	159,6	222,3	Kohorte Sydney
			380	161,8	234,0	Kohorte Singapur
<b>STARS</b>	(Li et al. 2011a)	6-16	136	155,8	219,7	
<b>SCORM</b>	(Cheung et al. 2007a)	7-9	768	156,4	225,4	
<b>SCORM</b>	(Kurniawan et al. 2014)	7-9	421	147,0	217,0	zu Studienbeginn in 2001
				147,5	220,4	zu Studienende in 2005
<b>SCES</b>	(Gopinath et al. 2010a)	12,7±0,4	2.353	151,4	217,2	
<b>Guangzhou Twin Eye Study</b>	(Xiao et al. 2015)	7-19	731	149,6	216,1	Jungen (7-11 Jahre)
				153,4	221,7	Mädchen (7-11 Jahre)
				149,6	213,1	Jungen (12-19 Jahre)
				150,9	217,5	Mädchen (12-19 Jahre)
<b>JuventUM 3</b>		13-17	411	208,1	232,8	gesamt
				205,7	231,2	Jungen
				211,5	235,1	Mädchen

CRAE= arterielles retinales Zentraläquivalent; CRVE= venöses retinales Zentraläquivalent; N= Studienteilnehmerzahl; STARS= The Strabismus, Amblyopia and Refractive Error Study in Singaporean Chinese Preschoolers; SCORM= Singapore Cohort Study of the Risk Factors for Myopia; SCES= Sydney Children Eye Study

---

## Retinale Mikrozirkulation bei Mädchen und Jungen

In Visite 5 wiesen Mädchen erneut weitere Gefäßdurchmesser als Jungen auf. Dieser Sachverhalt bestätigt vorangegangene Studienergebnisse. Zu Visite 5 waren die retinalen Arteriolen von Mädchen 5,8  $\mu\text{m}$  weiter als die von Jungen. Auch in den Populationen von *Li et al.* und *Xiao et al.* hatten Mädchen weitere retinale Arteriolen als Jungen. Im Rahmen der *STARS*-Studie konnte die retinale Mikrozirkulation bei Kindern im Alter von vier bis fünf Jahren untersucht werden. Bereits in diesem Alter konnten um 5,8  $\mu\text{m}$  größere Gefäßdurchmesser für Mädchen als für Jungen ermittelt werden (*Li et al.* 2011b). In der *Guangzhou Twin Eye*-Studie hatten Mädchen im Alter von zwölf bis 19 Jahren geringfügig weitere retinale Arteriolen (1,3  $\mu\text{m}$ ) als Jungen desselben Alters (*Xiao et al.* 2015).

In Visite 5 hatten Mädchen um 3,9  $\mu\text{m}$  weitere Venolen als Jungen. Vergleichbar zur vorliegenden Arbeit hatten Mädchen in der Studie *STARS* um 4,2  $\mu\text{m}$  weitere Venolen als Jungen (*Li et al.* 2011b). In der *Guangzhou Twin Eye*-Studie wiesen Mädchen im Alter von zwölf bis 19 Jahren um 4,4  $\mu\text{m}$  weitere Venolen als Jungen gleichen Alters auf (*Xiao et al.* 2015). Dagegen hatten im Rahmen der *SCORM*-Studie sieben- bis neunjährige Mädchen und Jungen vergleichbar große retinale Gefäßdurchmesser (*Cheung et al.* 2007a, 2007b). In Erwachsenenstudien wiesen Frauen größere retinale Gefäßdiameter als Männer auf (*Leung et al.* 2003b; *Wong et al.* 2006; *Sun et al.* 2008, *Anuradha et al.* 2011c; *Zhu et al.* 2014).

Zu Visite 5 war die AVR von Mädchen und Jungen in dieser Arbeit – wie in den Studien *Guangzhou Twin Eye* (*Xiao et al.* 2015) und *STARS* (*Li et al.* 2011b) – vergleichbar.

Eine Erklärung für größere retinale Gefäßdurchmesser bei Mädchen als bei Jungen kann der sich zwischen den Geschlechtern unterscheidende Blutdruck sein. Mädchen hatten zu Visite 5 niedrigere Blutdruckwerte als Jungen. Das Vorliegen weiterer geschlechtsspezifischer Ursachen ist möglich. Eine hormonelle Beeinflussung retinaler Gefäßparameter wurde diskutiert: in größeren Arterien, auch in der Arteria ophthalmica (*Harris-Yitzhak et al.* 2000), konnte Östrogen ein gefäßerweiternder Effekt zugeschrieben werden (*Liebermann et al.* 1994; *Mendelsohn & Karas,* 1999). Eine Östrogen-bedingte Vasodilatation der retinalen Arteriolen und Venolen ließ sich in der Literatur nicht nachvollziehen. Dagegen waren bislang kleine Arteriolen- und Venolendurchmesser mit einer Östrogentherapie assoziiert (*Leung et al.* 2004a; *Wong et al.* 2005a; *Kaushik et al.* 2006).

In der *ARIC*-Studie waren geringe Werte für die AVR mit einer hohen Inzidenz für eine KHK bei 51-72 Jahre alten Frauen, jedoch nicht bei Männern, assoziiert (*Wong et al.* 2002a).

Die unterschiedliche Entwicklung von Herzerkrankungen bei Frauen und Männern wurde auf die Auswirkungen des Östrogens bei Frauen zurückgeführt (Huang et al. 2004).

Weiter konnte eine genetische Beeinflussung retinaler Gefäßparameter im Rahmen der *Beaver Dam Eye-Studie* (Lee et al. 2004; Xing et al. 2006) sowie in einer Zwillingsstudie (Taarnhoy et al. 2006) gezeigt werden. Auch wenn bereits ein Zusammenhang retinaler Gefäßparameter mit mehreren Genloci gefunden wurde (Xing et al. 2006), dürfen zukünftig weitere Studien zur Spezifizierung der Gene inklusive deren Lage erfolgen.

## **Retinale Mikrozirkulation und anthropometrische Parameter**

### **Retinale Mikrozirkulation und Body-Mass-Index**

Zu Visite 5 unterschieden sich retinale Gefäßparameter von übergewichtigen bzw. adipösen Jugendlichen nicht wesentlich von denen normalgewichtiger Jugendlicher.

Der BMI stand in keinem wesentlichen Zusammenhang mit retinalen Gefäßparametern. Übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Arbeit hatte der BMI in der *Singapore Cohort Study of the Risk Factors for Myopia* keinen Einfluss auf Arterioldurchmesser (Cheung et al. 2007b). In der *Generation R-Studie* (Gishti, 2015) und der *Beaver Dam Eye-Studie* (Klein et al. 2006) wurde keine Assoziation des BMI zu retinalen Venoldurchmessern beobachtet. Dagegen ist in der Literatur ein höherer BMI im Kindesalter oft mit größeren Venoldurchmessern assoziiert (Cheung et al. 2007b; Tapp et al. 2007, 2013; Taylor et al. 2007; Gopinath et al. 2011b, 2013; Li et al. 2011a; Zheng et al. 2013; Xiao et al. 2015).

Einerseits ist die Vergleichbarkeit von Studien, die Zusammenhänge zwischen BMI und retinalen Gefäßparametern untersuchen, durch Altersunterschiede der Studienteilnehmer, durch die unterschiedlichen Prävalenzen von Adipositas und die Zugehörigkeit zu außereuropäischen Studienkollektiven eingeschränkt. Andererseits wurden Regressionsmodelle nicht einheitlich adjustiert; in der *SCORM-Studie* wurden bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen retinalen Gefäßparametern und BMI keine Blutdruckwerte einbezogen oder es wurde nicht zwischen systolischem und / oder diastolischem Blutdruck unterschieden (Cheung et al. 2007b; Kurniawan et al. 2014). Bei übergewichtigen Jugendlichen können Auswirkungen auf die retinale Mikrozirkulation teilweise durch einen gleichzeitig vorliegenden hohen Blutdruck bedingt sein. Insbesondere ein hoher diastolischer Blutdruck kann für kleine Arterioldurchmesser und geringe Werte der AVR von Bedeutung sein. Zu Visite 5 hatten adipöse Jugendliche signifikant höhere Blutdruckwerte als normalgewichtige Jugendliche.

---

Bei übergewichtigen Jugendlichen korrelierten kleine Arterioldurchmesser stärker mit hohen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten als bei normalgewichtigen Jugendlichen. Auch ein geringer Wert für die AVR war bei Jugendlichen mit Übergewicht stärker mit einem hohen diastolischen Blutdruck assoziiert als es bei Jugendlichen mit Normalgewicht der Fall war. Der Einfluss des BMI auf die AVR zeigte sich abhängig vom diastolischen Blutdruck.

Der Zusammenhang zwischen BMI und retinaler Mikrozirkulation scheint in der vorliegenden Dissertation somit geringer auszufallen, als dies zu erwarten gewesen wäre. Bei Jugendlichen kann anderen Faktoren – wie beispielsweise dem Blutdruck und / oder dem Geschlecht – eine bedeutendere Rolle zukommen als dem BMI. Die Studienergebnisse von *Gopinath et al.* bestätigen diese Erkenntnis (Gopinath et al. 2010a).

### **Retinale Mikrozirkulation und Bauchumfang**

Zu Visite 5 war der Bauchumfang nicht mit retinalen Gefäßparametern assoziiert. Die Ergebnisse werden unterstützt durch Beobachtungen aus der Studie *SCES*, in der sich ebenfalls keine Assoziation von Bauchumfang und Venolendurchmessern zeigte (Taylor et al. 2007). In der *Sydney Pediatric Eye Disease*-Studie war ein großer Bauchumfang mit kleinen arteriolen und weiten venolen Durchmessern assoziiert – allerdings bei drei- bis fünfjährigen Kindern (Gopinath et al. 2013).

Der Bauchumfang kann Hinweise auf die Fettverteilung liefern (Watts et al. 2008). Bei Erwachsenen konnte aufgezeigt werden, dass die Beurteilung des Bauchumfangs nützlich ist, um auf das viszerale Fett Rückschlüsse ziehen zu können (Pouliot et al. 1994). Es wird primär an Hand einer viszeralen Fettverteilung auf das kardiovaskuläre Risiko geschlossen. Allerdings ist es fraglich, ob der Bauchumfang bei Kindern die viszerale Fettverteilung korrekt wiedergeben kann oder ob die Bauchumfangsmessung vielmehr das subkutane Fett erfasst – wie es bei vier- bis zehnjährigen Kindern mittels computertomographischer Aufnahmen festgestellt wurde (Goran et al. 1998). Insbesondere bei Kindern kann sich das Taillenumfang-Körpergröße-Verhältnis als besserer Prädiktor für kardiovaskuläre Risikofaktoren als der BMI etablieren (Savva et al. 2000; Schneider et al. 2010). Zukünftig wäre es daher von Interesse, den Zusammenhang zwischen Alterationen der retinalen Mikrozirkulation und dem Taillenumfang-Körpergröße-Verhältnis zu untersuchen.

### **Retinale Mikrozirkulation und prozentuales Körperfett**

Zu Visite 5 war das prozentuale Körperfett nicht mit retinalen Gefäßparametern assoziiert. Das Körperfett betrug im Mittel  $22,3 \pm 5,2\%$  und war bei Mädchen mit 4,4 Prozentpunkten signifikant höher als bei Jungen ( $p < 0,001$ ). Auch bei *Xiao et al.* wiesen Mädchen einen höheren Körperfettanteil auf; dort fand sich eine Assoziation zwischen hohen Körperfettwerten und engen Arteriolen sowie weiten Venolen – allerdings nur bei Kindern über dem elften Lebensjahr (*Xiao et al. 2015*). In der *Generation R*-Studie zeigte sich eine Assoziation zwischen hohem Körperfettanteil und kleinen Arterioldurchmessern, jedoch erfolgte methodisch eine Messung mit Doppelröntgenabsorptiometrie (DEXA) bzw. für die abdominelle Fettmasse eine Messung mittels Ultraschall (*Gishti, 2015*). Die vorhandenen Studien zum Zusammenhang zwischen prozentualem Körperfettanteil und retinaler Mikrozirkulation sind auf Grund methodischer Unterschiede nicht vergleichbar. In dieser Arbeit wurde die Bestimmung des Körperfettanteils durch Messung der Hautfaltendicke ermittelt. Dieser Umstand kann dazu geführt haben, dass ein Zusammenhang zum subkutanen Fettgewebe hergestellt wurde. Allerdings unterscheidet sich das subkutane Fettgewebe in seiner metabolischen Aktivität vom viszeralen Fettgewebe. So werden durch die Lage des viszeralen Fettgewebes Stoffwechselprodukte und Adipokine (Zytokine aus dem Fettgewebe) direkt ins Pfortadersystem freigesetzt. Weiter hat das viszerale Fettgewebe eine niedrigere Insulinsensitivität und kann mehr freie Fettsäuren als das subkutane Fettgewebe freisetzen. Viszerale Fettgewebszellen können andere Rezeptoren und Signalproteine sowie direkt oder indirekt atherogen wirkende Adipokine exprimieren bzw. sezernieren als subkutane Fettgewebszellen (*Klötting et al. 2007*).

Als Ursachen für den fehlenden Zusammenhang zwischen anthropometrischen Parametern und retinalen Gefäßparametern in dieser Arbeit können Prozesse des Körperwachstums und der Pubertät nicht ausgeschlossen werden.



---

## Retinale Mikrozirkulation und arterieller Blutdruck

In der vorliegenden Arbeit konnte der Zusammenhang zwischen Blutdruck und retinalen Gefäßparametern bestätigt werden. Dieser ist im Kindes- und Jugendalter bekannt (Mitchell et al. 2007; Tapp et al. 2007, 2013; Gopinath et al. 2010a, 2013; Sasongko et al. 2010; Li et al. 2011b; Owen et al. 2011; Kurniawan et al. 2012; Murgan et al. 2013; Zheng et al. 2013; Gishti, 2015). Zu Visite 5 waren höhere Blutdruckwerte mit einer arteriellen Konstriktion assoziiert. Bei einem Anstieg des systolischen Blutdrucks um 10,0 mmHg sanken die retinalen Arterioldurchmesser um 2,8  $\mu\text{m}$ , unabhängig vom BMI ( $p < 0,001$ ). Ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks um 10,0 mmHg ging unabhängig vom BMI mit einer arteriellen Konstriktion von 4,7  $\mu\text{m}$  einher. Zu Visite 5 korrelierte der diastolische Blutdruck geringfügig stärker mit den Arterioldurchmessern als der systolische Blutdruck. Das Ergebnis dieser Dissertation ist vergleichbar mit den Resultaten aus vorangegangenen Arbeiten im Kindes- und Erwachsenenalter. In der *Generation R*-Studie war eine arterioläre Konstriktion mit einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks assoziiert (Gishti, 2015). Auch bei *Mitchell et al.* waren kleinere Arterioldurchmesser mit höheren Blutdruckwerten assoziiert. Ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 10,0 mmHg war mit einer arteriellen Konstriktion von 2,1  $\mu\text{m}$  (Sydney-Kohorte;  $p < 0,001$ ) bzw. 1,4  $\mu\text{m}$  (Singapur-Kohorte;  $p = 0,016$ ) verbunden. Ähnliche Reduktionen wurden für den diastolischen und den mittleren arteriellen Blutdruck beobachtet. Bei Zunahme des diastolischen Druckes um 10,0 mmHg sanken die retinalen Arterioldurchmesser um 1,5  $\mu\text{m}$  (Sydney-Kohorte;  $p < 0,001$ ) bzw. 2,3  $\mu\text{m}$  (Singapur-Kohorte;  $p = 0,008$ ) (Mitchell et al. 2007). Für vier- bis fünfjährige Kinder ergaben sich um 2,0  $\mu\text{m}$  engere Arterien bei einem systolischen Blutdruckanstieg um 10,0 mmHg ( $p = 0,020$ ) (Li et al. 2011b). Bei Zunahme des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg nahm der arterioläre Gefäßdurchmesser bei drei- bis fünfjährigen Kindern um 1,7  $\mu\text{m}$  ab ( $p = 0,020$ ) (Gopinath et al. 2013). Weiter ist die Größenordnung des gefundenen Zusammenhangs zwischen Blutdruckwerten und retinalen Arterioldurchmessern in dieser Arbeit vergleichbar mit dem Ergebnis aus der *Blue Mountains Eye*-Studie. Hier wurde bei Erwachsenen für jeden mittleren Blutdruckanstieg von 10,0 mmHg eine Abnahme der Arterioldiameter um 3,5  $\mu\text{m}$  beobachtet (Leung et al. 2003b). Die gefundenen Assoziationen dieser Arbeit werden unterstützt durch Ergebnisse weiterer Studien, die in Erwachsenenkollektiven durchgeführt wurden (Sharrett et al. 1999; Wang et al. 2003; Wong et al. 2003a, 2006; Smith et al. 2004). Dass hohe Blutdruckwerte im Kindesalter zu engen retinalen Arterien führen können, ist bekannt (Gopinath et al. 2010a; Li et al. 2011b).

Kleine Arterioldurchmesser stellen zudem einen von anderen Faktoren unabhängigen Prädiktor für die zukünftige Entwicklung eines Bluthochdrucks dar (Smith et al. 2004; Wong et al. 2004e; Ikram et al. 2006b; Liew et al. 2006b, Gishti, 2015). Bei Erwachsenen gilt eine Verringerung der Arterioldiameter als präklinischer Marker für das Risiko, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln (Ikram et al. 2006b). Durchgängig wurde in der Vergangenheit auch aufgezeigt, dass engere arterioläre Gefäßdurchmesser mit höheren Blutdruckwerten assoziiert waren (Sharrett et al. 1999; Wong et al. 2002c; Leung et al. 2004b; Smith et al. 2004). Es wird die Hypothese unterstützt, dass frühe Veränderungen in der Mikrozirkulation einen Teil des Entstehungsmechanismus der arteriellen Hypertonie darstellen könnten (Levy et al. 2001). Bei Tierversuchen mit Ratten zeigten sich mikrovaskuläre Veränderungen und mit erhöhtem peripheren Widerstand eine darauffolgende arterielle Hypertonie (Komolova et al. 2012). Mechanismen können ein eutrophisches Remodeling, Anreicherung durch Umbauprozesse (Mulvany, 1991), Hyalinisierung (krankhafte Bildung von Hyalin, glasigem Gewebe) und eine erhöhte Dicke der Intima (innere Schicht der Gefäßwand) sein. Diese Prozesse können zu einem erhöhten peripheren Widerstand und einer nachfolgenden arteriellen Hypertonie führen (Levy et al. 2001). Andererseits können physiologisch permanent erhöhte Blutdruckwerte mittels auto-regulatorischem Effekt eine Verdickung der Intima, eine Hyperplasie der Media (Zellzahlzunahme der mittleren Gefäßschicht) und eine hyaline Degeneration hervorrufen (Sun et al. 2009). Retinale Veränderungen durch erhöhte Blutdruckwerte können sich somit bereits zu einem frühen Lebenszeitpunkt manifestieren.

Wie bei Mitchell et al. und Gopinath et al. konnte in Visite 5 keine Assoziation zwischen Blutdruck und retinalen Venolendurchmessern aufgezeigt werden (Mitchell et al. 2007; Gopinath et al. 2013). Die Studienlage ist in allen Altersstufen inkonsistent (Leung et al. 2003b; Wong et al. 2003a; Ikram et al. 2006b; Liew et al. 2006b; Mitchell et al. 2007; Gopinath et al. 2010a; Li et al. 2011b; Gishti, 2015).

In Visite 5 waren hohe Blutdruckwerte mit geringen Werten für die AVR assoziiert. Studien aus Erwachsenenpopulationen bestätigen das Ergebnis. In den Studien *ARIC* (Sharrett et al. 1999), *Rotterdam* (Ikram et al. 2006b) sowie *Blue Mountains Eye* (Leung et al. 2003b) war ein geringer Wert für die AVR mit hohen Blutdruckwerten assoziiert. Zudem konnte das Geschlecht als wesentlicher Einflussfaktor auf Arteriolen- und Venolendurchmesser identifiziert werden. Mädchen hatten signifikant niedrigere Blutdruckwerte als Jungen. Auch bei Gopinath et al. wurde ein Einfluss des Geschlechts auf Blutdruckwerte und Venolendurchmesser beschrieben (Gopinath et al. 2010a). Ob dafür hormonelle Ursachen im Kindes- und Jugendalter eine Erklärung liefern können, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

---

## Retinale Mikrozirkulation und Laborparameter des Metabolischen Syndroms

Zu Visite 5 hatten adipöse Jugendliche signifikant höhere Werte für die Triglyzeride als Jugendliche mit Normalgewicht. In dieser Arbeit zeigte sich kein wesentlicher Zusammenhang zwischen Triglyzeridspiegeln und retinalen Gefäßparametern. In der Regressionsanalyse zeigte sich ein geringer Einfluss der Triglyzeride auf Venolendurchmesser. Dieser war unabhängig vom BMI, Blutdruck und Geschlecht. In der *Generation R*-Studie fand sich kein Zusammenhang zwischen Triglyzeriden und retinalen Gefäßparametern (Gishti, 2015). Dagegen zeigten die Baseline-Daten der *JuvenTUM* Studie bereits, dass bei 578 elfjährigen Kindern höhere Triglyzeridwerte mit weiteren Venolendiametern assoziiert waren (Hanssen et al. 2012). Eine positive Assoziation von Triglyzeridwerten und Venolendurchmessern wurde in den Studien *ARIC* (Wong et al. 2004a) und *MESA* (Wong et al. 2006) bei Erwachsenen bestätigt. Wie in der vorliegenden Arbeit waren Triglyzeridwerte – bis auf wenige Ausnahmen in Erwachsenenkollektiven – nicht mit retinalen Arterioldurchmessern und der AVR assoziiert (Klein et al. 2000; Ikram et al. 2004; Wong et al. 2004a; Leung et al. 2005).

Adipöse Jugendliche hatten zu Visite 5 wesentlich geringere Werte des HDL-Cholesterins als normalgewichtige Jugendliche. Das HDL-Cholesterin stand am Ende der achten Klasse nicht mit retinalen Gefäßparametern im Zusammenhang. In der *Generation R*-Studie fand sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen HDL-Cholesterin und retinalen Gefäßparametern (Gishti, 2015).

Zu Visite 5 hatten Jugendliche mit einem BMI-Wert > der 90. Perzentile höhere Glucosespiegel als Jugendliche mit Normalgewicht. In dieser Arbeit standen die Glucosewerte in keinem Zusammenhang zu retinalen Gefäßparametern. Im Kindes- und Jugendalter wurde hauptsächlich ein Diabetes mellitus Typ 1 in Zusammenhang zu anderen Zielparametern als den retinalen Gefäßdurchmessern gebracht (Cheung et al. 2009; Sasongko et al. 2010, 2012; Benitez-Aguirre et al. 2011, 2012; Bronson-Castain et al. 2012; Hosking et al. 2013). Im Erwachsenenalter ist die Studienlage in Bezug auf den Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßparametern und Glucosewerten inkonsistent (Klein et al. 2000; Ikram et al. 2004, 2006; Kifley et al. 2008; Sun et al. 2008, 2009; Daien et al. 2013).

Außerhalb der *JuvenTUM 3* Studie fehlen im Kindes- und Jugendalter Vergleichsstudien mit prospektivem Studienansatz zu Zusammenhängen von retinalen Gefäßdurchmessern mit den Laborparametern des Metabolischen Syndroms.

Möglicherweise sind einzelne Laborparameter des Metabolischen Syndroms nicht singulär für sich zu betrachten, sondern im Zusammenhang zu sehen. In der *Strong Heart*-Studie mit 446 Teilnehmern im Alter von 14-20 Jahren war das Metabolische Syndrom unabhängig von Blutdruck und Adipositas mit strukturellen kardialen Veränderungen assoziiert. Dazu zählten unter anderem eine Hypertrophie des linken Ventrikels und eine Vergrößerung des linken Vorhofs. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei Jugendlichen erst aus dem gemeinsamen Auftreten von Faktoren – einem Clustering von Komponenten des Metabolischen Syndroms – Rückschlüsse auf eine linksventrikuläre Hypertrophie und auf das kardiovaskuläre Risiko gezogen werden können (Chinali et al. 2008). In der *ARIC*-Studie wiederum zeigte sich zum Beispiel eine erhöhte Prävalenz von mikrovaskulären Veränderungen mit steigender Anzahl von Komponenten des Metabolischen Syndroms. Das Metabolische Syndrom war in der *ARIC*-Studie mit kleinen Arteriolen- und großen Venolendurchmessern assoziiert (Wong et al. 2004a). Auch bei Jugendlichen waren engere retinale Arteriolen-durchmesser mit einer steigenden Anzahl von Faktoren des Metabolischen Syndroms assoziiert (Yau et al. 2014). Das kann der Hintergrund dafür sein, dass die einzeln untersuchten Laborparameter Glucose und HDL-Cholesterin keine Assoziation zur retinalen Mikrozirkulation aufwiesen. Vielmehr kann aus dem Vorhandensein mehrerer Faktoren des Metabolischen Syndroms eine Assoziation zu retinalen Gefäßparametern resultieren. Zudem können sich Veränderungen der retinalen Gefäßparameter erst zu einem späteren Lebenszeitpunkt manifestieren.

### **Retinale Mikrozirkulation und hsCRP**

Zu Visite 5 hatten adipöse Jugendliche höhere Werte für das hsCRP als normalgewichtige Jugendliche. Auch bei 699 Zehn- bis Elfjährigen hatten Kinder mit Adipositas höhere Werte für das C-reaktive Protein als Kinder mit Normalgewicht (Cook et al. 2000). Pathophysiologisch kann vermehrtes Körperfett eine Dysfunktion von Adipozyten bewirken. Diese kann zu einer höheren Expression von pro-entzündlichen Proteinen führen und letztlich die Produktion von Akute-Phase-Proteinen durch die Leber veranlassen (Greenberg & Obin, 2006; Balagopal et al. 2011). Dazu zählt unter anderem das C-reaktive Protein.

Zu Visite 5 zeigte sich kein Zusammenhang zwischen hsCRP und den retinalen Gefäßparametern. In der *Generation R*-Studie waren höhere Werte für das CRP nicht mit Arteriolendurchmessern assoziiert, dafür mit weiteren Venolen (Gishti, 2015).

---

Darüber hinaus existieren zum Zusammenhang von retinalen Gefäßparametern mit dem hsCRP für das Kindesalter lediglich Baseline-Daten aus der *JuvenTUM*-Studie und somit aus der gleichen Population dieser Arbeit. Im Alter von elf Jahren waren höhere Werte für das hsCRP in der *JuvenTUM* Population mit weiteren Venolen assoziiert (Hanssen et al. 2012). In der *MESA*-Studie (Wong et al. 2006), der *Beaver Dam Eye*-Studie (Klein et al. 2006) sowie der *POLA*-Studie (Daien et al. 2013) zeigte sich keine Assoziation von höheren hsCRP-Werten zu Arterioldurchmessern, dafür jedoch ebenfalls zu größeren Venolendurchmessern.

Pathophysiologisch kann das durch Leukozyten aktivierte C-reaktive Protein eine wichtige Rolle in der Umwandlung des Endothels der Venolen einnehmen. Dieser Mechanismus kann zu weiten Venolendurchmessern führen (Vink et al. 2000). Zudem können Inflammationsparameter die Freisetzung von endotheliale Stickstoffmonoxid triggern. Dieses kann die Relaxation glatter Gefäßmuskulatur und somit eine venoläre Dilatation initiieren (Tousoulis et al. 2012). Für eine venoläre Dilatation wurde eine von Inflammationsparametern induzierte endotheliale Dysfunktion diskutiert, die abhängig von Stickstoffmonoxid sein kann (Wong et al. 2006). Große Venolendiameter sind darüber hinaus mit dem Metabolischen Syndrom (Wong et al. 2004a) und Adipositas (Wang et al. 2006b) assoziiert, die selbst mit Inflammationsprozessen im Zusammenhang stehen.

Dass adipöse Jugendliche bereits zu einem frühen Lebenszeitpunkt höhere Entzündungsparameter als normalgewichtige Jugendliche aufwiesen, kann ein Hinweis auf einen subklinisch verlaufenden Inflammationsprozess sein, der erst zu einem späteren Lebenszeitpunkt Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation bedingen kann. Die Erhebung von weiteren Daten für das Jugendalter ist erforderlich, um den Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßparametern und hsCRP zu untersuchen. Als Ursachen für den fehlenden Zusammenhang von hsCRP und Venolendurchmessern kommen Wachstumsprozesse oder auch die Pubertät in Frage.

Von Interesse sind zukünftig Studien zum Zusammenhang retinaler Gefäßparameter mit weiteren Inflammationsparametern – wie TNF- $\alpha$  und IL-6.

### 6.3 Limitationen und Stärken der Studie

Grundlegend muss erwähnt werden, dass nicht geklärt werden konnte, ob die gefundenen Veränderungen retinaler Gefäße persistieren oder nur auf Grund von temporären Regulationsvorgängen der Retina entstanden sind. Weiter sind mit dem Einsetzen der Pubertät und dem Wachstum multiple Faktoren vorhanden, die potenziell Einfluss auf die retinale Mikrozirkulation haben können. Es ist nicht gesichert, ob weitere Faktoren die retinalen Gefäße beeinflussen, die in dieser Arbeit keine Berücksichtigung fanden.

Als methodische Limitation ist zu erwähnen, dass auf Grund des zeitlich eng begrenzten Rahmens eines Schultags keine Refraktionsmessungen durchgeführt wurden. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Refraktionsfehler ist denkbar (Jiang et al. 2011). Bei Myopie (Kurzsichtigkeit) wäre eine Verringerung der retinalen Diameter möglich. Allerdings konnte im Vorfeld gezeigt werden, dass dieser Umstand hinsichtlich der zu erstellenden Assoziationen, beispielsweise mit dem Blutdruck, keiner Berücksichtigung bedarf (Wong et al. 2004c). Zudem folgt die Refraktion einer zufälligen Verteilung und betrifft nicht die AVR. Ferner wurden Messungen von jeweils nur einem Auge erhoben. Im Vorfeld zeigte sich in der *Beaver Dam Eye*-Studie (Wong et al. 2004c) und *Blue Mountains Eye*-Studie (Leung et al. 2003a) eine gute Vergleichbarkeit beider Augenhintergründe. Durch die Anfertigung mehrerer retinaler Aufnahmen mit Auswertung der qualitativ jeweils Hochwertigeren konnten mögliche situationsbedingte Probleme bei den retinalen Aufnahmen reduziert werden. Weiter waren im Rahmen eines schulbasierten Präventionsprogramms methodisch wünschenswerte, dreimalige unabhängig voneinander stehende Blutdruckmessungen nicht möglich. Auf Grund der Durchführung im Rahmen des Schulalltags erfolgte auch keine objektive Analyse der körperlichen Aktivität mittels Akzelerometer, keine Erfassung des Körperfettanteils mit der DEXA-Methode, keine Ermittlung der abdominalen Fettmasse mittels Ultraschalls und auch keine Stadieneinteilung körperlicher Entwicklungsmerkmale während der Pubertät durch Bestimmung des Tanner-Stadiums. Der Einsatz von Fragebögen ist in großen Populationen gängige Praxis. Zudem könnten einige Kinder bei der Blutentnahme nicht nüchtern gewesen sein; allerdings hat sich bei Erwachsenen gezeigt, dass beispielsweise auch nicht-nüchterne Lipidwerte ein erhöhtes Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Erkrankungen vorher-sagen können (Langsted et al. 2008).

---

Eine Stärke dieser Arbeit liegt in der großen Anzahl an Kindern, die über einen Zeitraum von vier Jahren an der Studie teilnahmen. Zu Visite 5 konnten von 411 Teilnehmern retinale Aufnahmen angefertigt werden. Verfälschungen durch einzelne statistische Ausreißer konnten somit deutlich minimiert werden; bei geringerer Teilnehmerzahl wäre hingegen eine höhere Beeinflussbarkeit der Gesamtergebnisse durch die Werte einiger weniger Kinder möglich gewesen.

Erstmalig wurde nun insbesondere im Hinblick auf Veränderungen von retinalen Gefäßparametern bei einer großen Studienpopulation eine prospektive Interventionsstudie an Haupt- und Realschulen in Deutschland durchgeführt. Eine Stärke dieser Arbeit stellt der lange Beobachtungszeitraum von vier Jahren dar. Die Vielfältigkeit der erhobenen Parameter mit Einbeziehung aller Komponenten des Metabolischen Syndroms ist als weitere Stärke zu werten. Durch die umfangreiche Datenerhebung können im Rahmen von *JuvenTUM 3* Zusammenhänge zwischen Adipositas und deren Einflussfaktoren bei Kindern und Jugendlichen abgeleitet und auf einen Zusammenhang zur retinalen Mikrozirkulation hin untersucht werden. Da junge, zu allermeist gesunde Kinder, von denen man annehmen konnte, dass sie (noch) nicht von systemischen Krankheitsprozessen betroffen waren (Mitchell et al. 2007), einbezogen werden konnten, können Aussagen über sehr frühe Veränderungen retinaler Gefäßparameter getroffen werden. Mögliche Faktoren wie altersbedingte Veränderungen, Multimorbidität, Medikamenteneinnahme und Umweltfaktoren sind bei Kindern weniger vorhanden.

Eine weitere große Stärke dieser Arbeit liegt in der Anfertigung mehrerer retinaler Aufnahmen mit Einteilung in Bildqualitäten und der Auswertung von zwei Retinaaufnahmen. Bei der zu allermeist vorliegenden gleichen Bildqualität zweier Aufnahmen wurde von diesen der Mittelwert für die Gefäßparameter gebildet. Der Charakter einer Momentaufnahme wurde somit minimiert. Weiter wurde durch die Mittelwertbildung dem Umstand Rechnung getragen, dass die retinalen Aufnahmen nicht zum kardialen Rhythmus synchronisiert wurden. Durch Pulsation kann es zur Variabilität der Gefäßdurchmesser kommen. Abweichungen der Gefäßdurchmesser von zwei bis 17 Prozent sind beschrieben (Knutson et al. 2004). Einerseits fand dieser Umstand in allen bisher angefertigten großen Studien ebenfalls keine Berücksichtigung. Andererseits ist es weniger wahrscheinlich, dass zwei Messungen während desselben Moments des Pulszyklus aufgenommen worden sind. Zeitweilige Veränderungen wie zum Beispiel durch lokale Autoregulation – wie in der Einleitung beschrieben – konnten durch die mehrfachen Aufnahmen ebenfalls reduziert werden.

Zudem konnte durch die computergestützte Analyse der retinalen Gefäßparameter die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse verbessert werden (Hubbard et al. 1999). Eine weitere Stärke dieser Arbeit liegt in der Überprüfung der Ergebnisse auf Reliabilität. Um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden 20 retinale Aufnahmen erneut ausgewertet. Diese Kontrollauswertungen wiesen sehr starke Korrelationen zu den ursprünglich vorgenommenen Auswertungen auf (CRAE  $r = 0,96$ ; CRVE  $r = 0,93$ ; AVR  $r = 0,99$ ;  $p$  jeweils  $< 0,001$ ). Sie sprachen somit für eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit.

Als weitere Stärke dieser Arbeit erfolgte eine Qualitätsanalyse der retinalen Gefäßanalyse auf Abhängigkeit von Untersuchungsbedingungen in den verschiedenen Schulen. Dazu wurden mindestens zwei retinalen Aufnahmen von zwei zufällig selektierten Kindern jeder Schule erneut ausgewertet. Die Ergebnisse dieser Kontrollauswertungen korrelierten sehr stark zu den zuvor ermittelten Ergebnissen (CRAE  $r = 0,98$ ; CRVE  $r = 0,98$ ; AVR  $r = 0,96$ ;  $p$  jeweils  $< 0,001$ ).

Die retinale Gefäßanalyse stellt ein geeignetes nichtinvasives, schnell durchzuführendes, kostengünstiges und verlässliches Verfahren dar, große Populationen hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos zu untersuchen, um bereits zu einem frühen Zeitpunkt erforderliche Gegenmaßnahmen einleiten zu können.



---

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

---

Adipositas im Kindesalter ist eine bedeutende Erkrankung mit steigender Prävalenz von mittlerweile epidemischen Ausmaßen weltweit. Die Auswirkungen von Adipositas sind evident: Kinderadipositas ist mit einem erhöhten Risiko für fortbestehendes Übergewicht, für einschränkende Erkrankungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter und nicht zuletzt mit einer erhöhten Mortalität im Erwachsenenalter vergesellschaftet. Daher kommt der Primär- und Sekundärprävention von Adipositas ein hoher Stellenwert zu. Insbesondere präventive Schulprogramme bieten einen Lösungsansatz gegen die steigende Prävalenz von Adipositas im Kindesalter.

Die Mikrozirkulation ist Veränderungen ausgesetzt, welche beeinflusst werden durch Adipositas und kardiovaskuläre Erkrankungen. Es existieren Homologien der retinalen zur kardialen und zerebralen Mikrozirkulation (Patton et al. 2005; Wang et al. 2008). Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation können Prädiktoren für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Bei Erwachsenen waren eine arterioläre Konstriktion, eine venoläre Dilatation und eine niedrige AVR mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und eines Schlaganfalls sowie mit einer hohen kardiovaskulären Mortalität assoziiert (Wong et al. 2001a, 2003b; Ikram et al. 2004). In zahlreichen Querschnittsstudien konnten bereits im Kindesalter mikrovasculäre Veränderungen mittels retinaler Gefäßanalyse mit kardiovaskulären Risikofaktoren im Zusammenhang gebracht werden. Eine arterioläre Konstriktion stand im Kindesalter mit hohen Blutdruckwerten und mit körperlicher Inaktivität in Relation. Adipositas, hohe Glucosewerte, eine Dyslipidämie und systemische Inflammationsmarker waren bei Kindern mit einer venolären Dilatation assoziiert (Li et al. 2016).

In der vorliegenden Dissertation wurden Veränderungen der retinalen Gefäßparameter an 282 Schulkindern der fünften bis achten Klasse von 15 Haupt- und Realschulen im Umkreis von München erstmalig im europäischen Raum über einen Zeitraum von vier Jahren untersucht. Dies geschah im Rahmen des schulbasierten Präventionsprojekts *„Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3“* im Kontext von anthropometrischen und kardiometabolischen Parametern, der Aktivität sowie der Inaktivität. Weiter wurden Auswirkungen einer multimodalen Intervention auf die retinale Mikrozirkulation mittels Vergleichs von Kontroll- und Interventionsgruppe untersucht.

Wesentliche Ergebnisse im Längsschnitt waren eine Verringerung der Arteriolen-durchmesser in der Interventionsgruppe und eine Abnahme der Venolendurchmesser in der Kontroll- und Interventionsgruppe. Der Wert für die AVR nahm in der Kontrollgruppe von Visite 1 zu Visite 5 zu. Über einen Zeitraum von vier Jahren konnten keine Auswirkungen der Intervention auf retinale Gefäßparameter festgestellt werden. Ursachen könnten Wachstumsprozesse oder die Pubertät sein, die Interventionseffekte überlagern können. Mädchen wiesen in Visite 1 und über einen Zeitraum von vier Jahren größere Gefäßdurchmesser als Jungen auf. Von Visite 1 zu Visite 5 war bei Kindern der Interventionsgruppe eine Abnahme des systolischen Blutdrucks mit einer Zunahme von Arteriolendurchmessern und des Werts für die AVR schwach assoziiert. Von Visite 1 zu Visite 5 stieg die körperliche Aktivität bei Kindern in der Kontroll- und Interventionsgruppe nur geringfügig an; die von der WHO geforderten Empfehlungen wurden von den meisten der untersuchten Kinder nicht erreicht (WHO, 2010). Über vier Jahre war eine Zunahme der Aktivität der Teilnehmer der Kontrollgruppe mit weiteren Arteriolendurchmessern und größeren Werten für die AVR schwach assoziiert. Ein weiteres wichtiges Ergebnis im Längsschnitt war ein deutlicher Anstieg der Sitzzeit in der Kontroll- und Interventionsgruppe. Von Visite 1 zu Visite 5 korrelierte ein Anstieg der Sitzzeit und des Fernsehkonsums bei Kindern der Interventionsgruppe schwach positiv mit der Veränderung von Venolendurchmessern. Ergänzend wurden am Ende der achten Klasse (Visite 5) bei 411 Jugendlichen Assoziationen zwischen anthropometrischen und kardiometabolischen Faktoren mit retinalen Gefäßparametern untersucht. In einem größeren Kollektiv als im Längsschnitt konnten Einflüsse von anthropometrischen Parametern, Laborparametern des Metabolischen Syndroms und des Inflammationsmarkers hsCRP auf retinale Parameter untersucht werden. Ein höherer BMI stand mit allen Laborparametern des Metabolischen Syndroms, mit höheren hsCRP-Spiegeln und mit signifikant höheren Blutdruckwerten im Zusammenhang. Mit den vorliegenden Daten konnten keine wesentlichen Unterschiede der retinalen Gefäßparameter zwischen übergewichtigen oder adipösen und normalgewichtigen Jugendlichen nachgewiesen werden. In der Regressionsanalyse hatte der BMI einen geringen Einfluss auf die AVR – allerdings abhängig vom Blutdruck. Zu Visite 5 waren höhere Blutdruckwerte mit geringeren Arteriolendurchmessern und einer niedrigeren AVR sehr schwach assoziiert. Bei Kindern mit Übergewicht korrelierten höhere Blutdruckwerte mit engeren Arteriolendurchmessern und geringeren Werten für die AVR. Die Ergebnisse dieser Arbeit stellen einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der retinalen Mikrozirkulation im Kindes- und Jugendalter dar.

---

Eine Abnahme des systolischen Blutdrucks und eine Zunahme körperlicher Aktivität kann mit weiteren Arterioldurchmessern und höheren Werten der AVR einhergehen. Das Ergebnis deutet darauf hin, dass Veränderungen retinaler Gefäßparameter schon bei Kindern und Jugendlichen günstige gesundheitliche Entwicklungen widerspiegeln können. Dagegen können eine Zunahme der Sitzzeit und des Fernsehkonsums mit einer Dilatation der Venolendurchmesser assoziiert sein. Diese Arbeit bestätigt die Annahme, dass bereits im Kindes- und Jugendalter strukturelle Veränderungen in der retinalen Mikrozirkulation mit kardiovaskulären Risikofaktoren, wie erhöhten Blutdruckwerten und körperlicher Inaktivität, assoziiert sein können.

Auf Grund der guten Reliabilität, der Nicht-Invasivität und der ausreichend schnellen Durchführbarkeit ist die retinale Gefäßanalyse ein geeignetes Verfahren, um erste Veränderungen der Mikrozirkulation im Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren bei Kindern aufzuzeigen. Die retinale Gefäßanalyse kann präklinische Aussagen zur Mikrozirkulation treffen, bevor manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter auftreten. Die frühe Diagnose von retinalen Veränderungen kann helfen, das individuelle kardiovaskuläre Risikoprofil einzuschätzen, um ausreichend früh Gegenmaßnahmen – wie zum Beispiel ein Wechsel des Lebensstils mit mehr Bewegung und gesunder Ernährung – initiieren zu können. Die retinale Gefäßanalyse ist bei Kindern und Jugendlichen zum Screening auf Faktoren, die zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führen können, von Nutzen.

---

## Literaturverzeichnis

---

- Adams, K. F., Schatzkin, A., Harris, T. B., Kipnis, V., Mouw, T., Ballard-Barbash, R., Hollenbeck, A., & Leitzmann, M. F. (2006). Overweight, Obesity, and Mortality in a Large Prospective Cohort of Persons 50 to 71 years old. *New England Journal of Medicine*, 355(8), 63–778. doi: 10.1056/NEJMoa055643
- Alemzadeh, R., Kichler, J., Babar, G., & Calhoun, M. (2008). Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 57(2), 183–191. doi: 10.1016/j.metabol.2007.08.023
- Andersen, L. B., Harro, M., Sardinha, L. B., Froberg, K., Ekelund, U., Brage, S., & Anderssen, S. A. (2006). Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet*, 368(9532), 299–304. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69075-2
- Anuradha, S., Dunstan, D. W., Healy, G. N., Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., Wong, T. Y., & Owen, N. (2011a). Physical Activity, Television Viewing Time, and Retinal Vascular Caliber. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43(2), 280–286. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181ea0f0d
- Anuradha, S., Healy, G. N., Dunstan, D. W., Klein, R., Klein, B. E. K., Cotch, M. F., Wong, T. Y., & Owen, N. (2011b). Physical Activity, Television Viewing Time, and Retinal Microvascular Caliber: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 173(5), 518–525. doi: 10.1093/aje/kwq412
- Anuradha, S., Healy, G. N., Dunstan, D. W., Tai, E. S., van Dam, R. M., Lee, J., Nang, K. E. E., Owen, N., & Wong, T. Y. (2011c). Associations of Physical Activity and Television Viewing Time with Retinal Vascular Caliber in a Multiethnic Asian Population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(9), 6522–6528. doi: 10.1167/iovs.11-7324
- Baker, J. L., Olsen, L. W., & Sørensen, T. I. A. (2007). Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *New England Journal of Medicine*, 357(23), 2329–2337. doi: 10.1056/NEJMoa072515
- Balogopal, P. B., de Ferranti, S. D., Cook, S., Daniels, S. R., Gidding, S. S., Hayman, L. L., McGrindle, B. W., Mietus-Synder, M. L., & Steinberger, J. (2011). Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 123(23), 2749–2769. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821c7c64
- Bandura, A. (2004). Health Promotion by Social Cognitive Means. *Health Education & Behavior: the official publication of the Society for Public Health Education*, 31(2), 143–164. doi: 10.1177/1090198104263660
- Barengo, N. C., Hu, G., Lakka, T. A., Pekkarinen, H., Nissinen, A., & Tuomilehto, J. (2004). Low physical activity as a predictor for total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women in Finland. *European Heart Journal*, 25(24) 2204–2211. doi: 10.1016/j.ehj.2004.10.009
- Barker, D. P. J., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., & Wadsworth, M. E. (1989a). Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*, 298(6673), 564–567. doi: 10.1136/bmj.298.6673.564

- 
- Barker, D. P. J., Osmond, C., Kajantie, E., & Eriksson, J. G. (2009). Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Annals of Human Biology*, 36(5), 445–458. doi: 10.1080/03014460902980295
- Barker, D. J. P., Osmond, C., Winter, P. D., Margetts, B., & Simmonds, S. J. (1989b). Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 2(8663), 577–580. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90710-1
- Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (2004). Übergewicht und Adipositas bei Kindern in Bayern. *Gesundheitsmonitor Bayern*, 2(2004-A), 3. Retrieved 24.05.2016 from [https://www.lgl.bayern.de/publikationen/doc/gesundheitsmonitor\\_2\\_2004\\_a.pdf](https://www.lgl.bayern.de/publikationen/doc/gesundheitsmonitor_2_2004_a.pdf)
- Bayliss, W. M. (1902). On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *Journal of Physiology*, 28(3), 220–231. doi: 10.1113/jphysiol.1902.sp000911
- Benitez-Aguirre, P. Z., Craig, M. E., Sasongko, M. B., Jenkins, A. J., Wong, T. Y., Wang, J. J., Cheung, N., & Donaghue, K. C. (2011). Retinal Vascular Geometry Predicts Incident Retinopathy in Young People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 34(7), 1622–1627. doi: 10.2337/dc10-2419
- Benitez-Aguirre, P. Z., Sasongko, M. B., Jenkins, A. J., Cusumano, J., Cheung, N., Wong, T. Y., & Donaghue, K. C. (2012). Retinal Vascular Geometry Predicts Incident Renal Dysfunction in Young People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 35(3), 599–604. doi: 10.2337/dc11-1177
- Berghöfer, A., Pischon, T., Reinhold, T., Apovian, C. M., Sharma, A. M., & Willich, S. N. (2008). Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*, 8(1), 200. doi: 10.1186/1471-2458-8-200
- Berkey, C. S., Rockett, H. R. H., Gillman, M. W., & Colditz, G. A. (2003). One-Year Changes in Activity and in Inactivity Among 10- to 15-Year-Old Boys and Girls: Relationship to Change in Body Mass Index. *Pediatrics*, 111(4), 836–843. doi: 10.1542/peds.111.4.836
- Bertrais, S., Balkau, B., Charles, M. A., Vol, S., Calvet, C., Tichet, J., & Eschwege, E. (2000). Puberty-associated Differences in Total Cholesterol and Triglyceride Levels According to Sex in French Children Aged 10-13 Years. *Annals of Epidemiology*, 10(5), 316–323. doi: 10.1016/S1047-2797(00)00056-9
- Blakemore, A., & Froguel, P. (2008). Is obesity our genetic legacy? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(11), 51–56. doi: 10.1210/jc.2008-1676
- Blüher, S., Blüher, M., Kiess, W., & Hinney, A. (2013). Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. Kapitel 3.1.2 Genetik (4. Aufl.). Berlin, Heidelberg: *Springer Verlag, Wirth & Hauner (Hrsg.)*, 49. doi: 10.1007/978-3-642-22855-1
- Bös, K., Worth, A., Opper, E., Oberger, J., & Woll, A. (2009). Motorik-Modul: Motorische Leistungsfähigkeit und körperlich-sportliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. The motoric-module: motor performance ability and physical activity of children and adolescents in Germany. *Nomos-Verlag*, Baden-Baden, 1, 354–361.
- Brage, S., Wedderkopp, N., Ekelund, U., Franks, P. W., Wareham, N. J., Andersen, L. B., & Froberg, K. (2004). Features of the Metabolic Syndrome Are Associated With Objectively Measured Physical Activity And Fitness in Danish Children: the European Youth Heart Study (EYHS). *Diabetes Care*, 27(9), 2141–2148. doi: 10.2337/diacare.27.9.2141
- Brandt, S., Moss, A., Berg, S., & Wabitsch, M. (2010). Schulbasierte Prävention der Adipositas: Wie sollte sie aussehen? *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 53(2), 207–220. doi: 10.1007/s00103-009-1017-z

- Bressler, N. M., Wong, T. Y., Klein, R., Sharrett, A. R., Schmidt, M. I., Pankow, J. S., Couper, D. J., Klein, B. E. K., Hubbard, L. D., & Duncan, B. B. (2003). Retinal Arteriolar Narrowing and Risk of Diabetes Mellitus in Middle-aged Persons. *Archives of Ophthalmology*, 121(1), 113–114. doi: 10.1001/archophth.121.1.113
- Bronson-Castain, K. W., Bearnse, M. A., Neuville, J., Jonasdottir, S., King-Hooper, B., Barez, S., Schneck, M. E., & Adams, A. J. (2012). Early Neural and Vascular Changes in the Adolescent Type 1 and Type 2 Diabetic Retina. *Retina*, 32(1), 92–102. doi: 0.1097/IAE.0b013e318219deac
- Brown, T., & Summerbell, C. (2009). Systematic review of school-based interventions that focus on changing dietary intake and physical activity levels to prevent childhood obesity: an update to the obesity guidance produced by the National Institute for Health and Clinical Excellence. *Obesity Reviews*, 10(1), 110–141. doi: 10.1111/j.1467-789X.2008.00515.x
- Burke, V., Beilin, L. J., Simmer, K., Oddy, W. H., Blake, K. V., Doherty, D., Kendall, G. E., Newnham, J. P., & Stanley, F. J. (2005). Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children: a prospective cohort study. *International Journal of Obesity*, 29(1), 15–23. doi: 10.1038/sj.ijo.0802750
- Calabro, P., & Yeh, E. T. (2007). Obesity, Inflammation, and Vascular disease: The Role of the Adipose Tissue as an Endocrine Organ. In R. E. Harris (Ed.), *Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases. Sub-cellular Biochemistry*, 42, 63–91. doi: 10.1007/1-4020-5688-5\_3
- Calle, E. E., Thun, M. J., Petrelli, J. M., Rodriguez, C., & Heath, C. W. (1999). Body-Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U.S. adults. *New England Journal of Medicine*, 341(15), 1097–1105. doi: 10.1056/NEJM199910073411501
- Cameron, A. J., Shaw, J. E., & Zimmet, P. Z. (2004). The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 33(2), 351–375. doi: 10.1016/j.ecl.2004.03.005
- Campbell, K. J., Crawford, D. A., & Ball, K. (2006). Family food environment and dietary behaviors likely to promote fatness in 5-6-year-old children. *International Journal of Obesity*, 30(8), 1272–1280. doi: 10.1038/sj.ijo.0803266
- Canty, J. M., & Schwartz, J. S. (1994). Nitric oxide mediates flow-dependent epicardial coronary vasodilatation to changes in pulse frequency but not mean flow in conscious dogs. *Circulation*, 89(1), 375–384. doi: 10.1161/01.CIR.89.1.375
- Chen, Q., & Anderson, D. R. (1997). Effect of CO<sub>2</sub> on intracellular pH and contraction of retinal capillary pericytes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 38(3), 643–651.
- Cheung, C. Y., Thomas, G. N., Tay, W., Ikram, M. K., Hsu, W., Lee, M. L., Lau, Q. P., & Wong, T. Y. (2012). Retinal vascular fractal dimension and its relationship with cardiovascular and ocular risk factors. *American Journal of Ophthalmology*, 154(4), 663–674.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.04.016
- Cheung, N., Donaghue, K. C., Liew, G., Rogers, S. L., Wang, J. J., Lim, S., Jenkins, A. J., Hsu, W., Lee, M. L., & Wong, T. Y. (2009). Quantitative Assessment of Early Diabetic Retinopathy Using Fractal Analysis. *Diabetes Care*, 32(1), 106–110. doi: 10.2337/dc08-1233
- Cheung, N., Islam, F. M. A., Saw, S. M., Shankar, A., de Haseth, K., Mitchell, P., & Wong, T. Y. (2007a). Distribution and Associations of Retinal Vascular Caliber with Ethnicity, Gender, and Birth Parameters in Young Children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(3), 1018–1024. doi: 10.1167/iovs.06-0978
- Cheung, N., Saw, S. M., Islam, F. M. A., Rogers, S. L., Shankar, A., de Haseth, K., Mitchell, P., & Wong, T. Y. (2007b). BMI and Retinal Vascular Caliber in Children. *Obesity*, 15(1), 209–215. doi: 10.1038/oby.2007.576

- 
- Cheung, N., Wong, T. Y., Liew, G., & Saw, S. M. (2008). Low birth weight and retinal vascular caliber in young children. *Pediatrics*, 121(4), 862–863. doi: 10.1542/peds.2007-3326
- Chinali, M., de Simone, G., Roman, M. J., Best, L. G., Lee, E. T., Russell, M., Howard, B. V., & Devereux, R. B. (2008). Cardiac Markers of Pre-Clinical Disease in Adolescents with the Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(11), 932–938. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.013
- Christakis, N. A., & Fowler, J. H. (2007). The Spread of Obesity in a Large Social Network over 32 Years. *New England Journal of Medicine*, 357(4), 370–379. doi: 10.1056/NEJMsa066082
- Cole, T. J. (2004). Children grow and horses race: is the adiposity rebound a critical period for later obesity? *BMC Pediatrics*, 4(1), 6. doi: 10.1186/1471-2431-4-6
- Cook, D. G., Mendall, M. A., Whincup, P. H., Carey, I. M., Ballam, L., Morris, J. E., Miller, G. J., & Strachan, D. (2000). C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*, 149(1), 139–150. doi: 10.1016/S0021-9150(99)00312-3
- Corley, D. A., Kubo, A., Levin, T. R., Block, G., Habel, L., Zhao, W., Leighton, P., Quesenberry, C., Rumore, G. J., & Buffler, P. A. (2007). Abdominal Obesity and Body-Mass-Index as Risk Factors for Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*, 133(1), 34–41. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.046
- Coupé, M., Fortrat, J. O., Larina, I., Gauquelin-Koch, G., Gharib, C., & Custaud, M. A. (2009). Cardiovascular deconditioning: From autonomic nervous system to microvascular dysfunctions. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 169, 10–12. doi: 10.1016/j.resp.2009.04.009
- Daien, V., Carriere, I., Kawasaki, R., Cristol, J.-P., Villain, M., Fesler, P., Ritchie, K., & Delcourt, C. (2013). Retinal Vascular Caliber Is Associated with Cardiovascular Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation: The POLA Study. *PLoS ONE*, 8(7), e71089. doi: 10.1371/journal.pone.0071089
- Danaei, G., Ding, E. L., Mozaffarian, D., Taylor, B., Rehm, J., Murray, C. J. L., & Ezzati, M. (2009). The Preventable Causes of Death in the United States: Comparative Risk Assessment of Dietary, Lifestyle, and Metabolic Risk Factors. *PLoS Medicine*, 6(4), e1000058. doi: 10.1371/journal.pmed.1000058
- Delles, C., Michelson, G., Harazny, J., Oehmer, S., Hilgers, K. F., & Schmieder, R. E. (2004). Impaired Endothelial Function of the Retinal Vasculature in Hypertensive Patients. *Stroke*, 35(6), 1289–1293. doi: 10.1161/01.STR.0000126597.11534.3b
- Denis, P., & Elena, P. P. (1989). Retinal vascular beta-adrenergic receptors in man. [Abstract]. *Ophthalmologie*, 3(1), 62–64.
- Denzer, C., Weibel, A., Mucic, R., Karges, B., Sorgo, W., & Wabitsch, M. (2007). Pubertal development in obese children and adolescence. *International Journal of Obesity*, 31(10), 1509–1519. doi: 10.1038/sj.ijo.0803691
- Deurenberg, P., Pieters, J. J., & Hautvast, J. G. (1990). The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. *British Journal of Nutrition*, 63(2), 293–303. doi: 10.1079/BJN19900116
- Dietz, W. H. (1998). Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics*, 101(3 Pt 2), 518–525.
- Donati, G., Pournaras, C. J., Munoz, J. L., & Tsacopoulos, M. (1994). Role du monoxyde d'azote dans la régulation de la vasomotricité rétinienne. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 204(5), 424–426. doi: 10.1055/s-2008-1045456

- Dunstan, D. W., Barr, E. L., Healy, G. N., Salmon, J., Shaw, J. E., Balkau, B., Magliano, D. J., Cameron, A. J., Zimmet, P. Z., & Owen, N. (2010). Television Viewing Time and Mortality: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*, 121(3), 384–391. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894824
- Dunstan, D. W., Salmon, J., Owen, N., Armstrong, T., Zimmet, P. Z., Welborn, T. A., Cameron, A. J., Dwyer, T., Jolley, D., & Shaw, J. E. (2005). Associations of TV viewing and physical activity with the metabolic syndrome in Australian adults. *Diabetologia*, 48(11), 2254–2261. doi: 10.1007/s00125-005-1963-4
- Ebbeling, C. B., Pawlak, D. B., & Ludwig, D. S. (2002). Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet*, 360(9331), 473–482. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09678-2
- Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*, 365(9468), 1415–1428. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7
- Ehrmann, D. A. (2005). Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(12), 1223–1236. doi: 10.1056/NEJMra041536
- Eissa, M. A., Mihalopoulos, N. L., Holubkov, R., Dai, S., & Labarthe, D. R. (2016). Changes in Fasting Lipids during Puberty. *Journal of Pediatrics*, 170, 199–205. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.018
- Engeland, A., Bjørge, T., Tverdal, A., & Sjøgaard, A. J. (2004). Obesity in adolescence and adulthood and the risk of adult mortality. *Epidemiology*, 15(1), 79–85. doi: 10.1097/01.ede.0000100148.40711.59
- Eriksson, J. G., Forsen, T. J., Osmond, C., & Barker, D. J. P. (2003). Pathways of Infant and Childhood Growth That Lead to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 26(11), 3006–3010. doi: 10.2337/diacare.26.11.3006
- Farooqi, S., & O'Rahilly, S. (2006). Genetics of obesity in humans. *Endocrine Reviews*, 27(7), 710–718. doi: 10.1210/er.2006-0040
- Ferrari-Dileo, G., Davis, E. B., & Anderson, D. R. (1989). Biochemical evidence for cholinergic activity in retinal blood vessels. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 30(3), 473–477.
- Flodmark, C. E., Marcus, C., & Britton, M. (2006). Interventions to prevent obesity in children and adolescents: a systematic literature review. *International Journal of Obesity*, 30(4), 579–589. doi: 10.1038/sj.ijo.0803290
- Folsom, A. R., Arnett, D. K., Hutchinson, R. G., Liao, F., Clegg, L. X., & Cooper, L. S. (1997). Physical activity and incidence of coronary heart disease in middle-aged women and men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29(7), 901–909. doi: 10.1097/00005768-199707000-00009
- Fragebogen zur körperlichen Aktivität / Kinder- und Jugendliche als Gesundheitsexperten / Stufe 3 / Stand Mai 2010, 2-5
- Frank, R. N., Turczyn, T. J., & Das, A. (1990). Pericyte coverage of retinal and cerebral capillaries. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 31(6), 999–1007.
- Franks, P. W., Hanson, R. L., Knowler, W. C., Sievers, M. L., Bennett, P. H., & Looker, H. C. (2010). Childhood Obesity, Other Cardiovascular Risk Factors, and Premature Death. *New England Journal of Medicine*, 362(6), 485–493. doi: 10.1056/NEJMoa0904130



---

Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A.- M., Ness, A. R., Ebrahim, S., Lawlor, D. A., Ring, S. M., Ben-Shlomo, Y., Jarvelin, M.- J., Sovio, U., Bennett, A. J., Melzer, D., Ferrucci, L., Loos, R. J. F., Barroso, I., Wareham, N. J., Karpe, F., Owen, K. R., Cardon, L. R., Walker, M., Hitman, G. A., Palmer, C. N. A., Doney, A. S. F., Morris, A. D., Smith, G. D., Hattersley, A. T., & McCarthy, M. I. (2007). A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*, 316(5826), 889–894. doi: 10.1126/science.1141634

Freedman, D. S., Kahn, H. S., Mei, Z., Grummer-Strawn, L. M., Dietz, W. H., Srinivasan, S. R., & Berenson, G. S. (2007). Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86(1), 33–40. doi: 10.1093/ajcn/86.1.33

Freedman, D. S., Khan, L. K., Serdula, M. K., Dietz, W. H., Srinivasan, S. R., & Berenson, G. S. (2005). The Relation of Childhood BMI to Adult Adiposity: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 115(1), 22–27. doi: 10.1542/peds.2004-0220

Fryar, C. D., Carroll, M. D., & Ogden, C. L. (2014a). Prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity Among Adults: United States, 1960 – 1962 Through 2011 – 2012. *Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics*. Retrieved 10.10.2016 from [http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity\\_adult\\_11\\_12/obesity\\_adult\\_11\\_12.htm](http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_adult_11_12/obesity_adult_11_12.htm)

Fryar, C. D., Carroll, M. D., & Ogden, C. L. (2014b). Prevalence of Overweight and Obesity Among Children and Adolescents: United States, 1963 – 1965 Through 2011 – 2012. *Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics*. Retrieved 10.10.2016 from [http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity\\_child\\_11\\_12/obesity\\_child\\_11\\_12.htm](http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_child_11_12/obesity_child_11_12.htm)

Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New England Journal of Medicine*, 340(6), 448–454. doi: 10.1056/NEJM199902113400607

Garland, J. S. (2014). Elevated body mass index as a risk factor for chronic kidney disease: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 7, 347–355. doi: 10.2147/DMSO.S46674

Garnett, S. P., Baur, L. A., Srinivasan, S., Lee, J. W., & Cowell, C. T. (2007). Body mass index and waist circumference in midchildhood and adverse cardiovascular disease risk clustering in adolescence. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86(3), 549–555. doi: 10.1093/ajcn/86.3.549

Gishti, O. (2015). Microvasculature and Cardiovascular Risk Factors in Childhood: The Generation R Study. *Erasmus MC: University Medical Center Rotterdam*. Retrieved 13.11.2018 from <https://repub.eur.nl/pub/78277/>

Gönsch, I. (2016). Der sozioökonomische Status der Schülerinnen und Schüler. In Statistisches Bundesamt (Destatis) & Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (Eds.), *Datenreport 2016: Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland*, 86–87. Retrieved 10.10.2016 from [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Downloads/Datenreport2016.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Downloads/Datenreport2016.pdf?__blob=publicationFile)

- Gokce, N., Vita, J. A., Bader, D. S., Sherman, D. L., Hunter, L. M., Holbrook, M., O'Malley, C., Keaney Jr., J. F., & Balady, G. J. (2002). Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*, 90(2), 124–127. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02433-5
- Golia, E. (2014). Adipose tissue and vascular inflammation in coronary artery disease. *World Journal of Cardiology*, 6(7), 539. doi: 10.4330/wjc. v6.i7.539
- Gonzalez-Suarez, C., Worley, A., Grimmer-Somers, K., & Dones, V. (2009). School-based interventions on childhood obesity. *American Journal of Preventive Medicine*, 37(5), 418–427. doi: 10.1016/j.amepre.2009.07.012
- Gopinath, B., Baur, L. A., Hardy, L. L., Wang, J. J., Teber, E., Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2011a). Parental History of Hypertension Is Associated With Narrower Retinal Arteriolar Caliber in Young Girls. *Hypertension*, 58(3), 425–430. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177022
- Gopinath, B., Baur, L. A., Teber, E., Liew, G., Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2011b). Effect of obesity on retinal vascular structure in pre-adolescent children. *International Journal of Pediatric Obesity*, 6(3), 353–359. doi: 10.3109/17477166.2010.500390
- Gopinath, B., Baur, L. A., Wang, J. J., Hardy, L. L., Teber, E., Kifley, A., Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2011c). Influence of Physical Activity and Screen Time on the Retinal Microvasculature in Young Children. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), 1233–1239. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.219451
- Gopinath, B., Baur, L. A., Wang, J. J., Teber, E., Liew, G., Cheung, N., Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2010a). Blood pressure is associated with retinal vessel signs in preadolescent children. *Journal of Hypertension*, 28(7), 1406–1412. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283395223
- Gopinath, B., Baur, L. A., Wang, J. J., Teber, E., Liew, G., Cheung, N., Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2010b). Smaller birth size is associated with narrower retinal arterioles in early adolescence. *Microcirculation*, 17(8), 660–668. doi: 10.1111/j.1549-8719.2010.00062.x
- Gopinath, B., Flood, V. M., Burlutsky, G., Louie, J. C. Y., Baur, L. A., & Mitchell, P. (2014). Dairy food consumption, blood pressure and retinal microcirculation in adolescents. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 24(11), 1221–1227. doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.014
- Gopinath, B., Flood, V. M., Wang, J. J., Smith, W., Rochtchina, E., Louie, J. C. Y., Wong, T. Y., Brand-Miller, J., & Mitchell, P. (2012). Carbohydrate nutrition is associated with changes in the retinal vascular structure and branching pattern in children. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95(5), 1215–1222. doi: 10.3945/ajcn.111.031641
- Gopinath, B., Wang, J. J., Kifley, A., Tan, A. G., Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2013). Influence of blood pressure and body mass index on retinal vascular caliber in preschool-aged children. *Journal of Human Hypertension*, 27(9), 523–528. doi: 10.1038/jhh.2013.15
- Goran, M. I., Gower, B. A., Treuth, M., & Nagy, T. R. (1998). Prediction of intra-abdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue in healthy pre-pubertal children. *International Journal of Obesity*, 22(6), 549–558. doi: 10.1038/sj.ijo.0800624
- Greenberg, A. S., & Obin, M. S. (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83(2), 461–465. doi: 10.1093/ajcn/83.2.461S
- Grotle, M., Hagen, K. B., Natvig, B., Dahl, F. A., & Kvien, T. K. (2008). Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9(1), 132. doi: 10.1186/1471-2474-9-132

- 
- Guerra, P. H., Nobre, M. R., Silveira, J. A., & Taddei, J. A. (2013). The effect of school-based physical activity interventions on body mass index: a meta-analysis of randomized trials. *Clinics*, 68(9), 1263–1273. doi: 10.6061/clinics/2013(09)14
- Guo, S. S., Huang, C., Maynard, L. M., Demerath, E., Towne, B., Chumlea, W. C., & Siervogel, R. M. (2000). Body mass index during childhood, adolescence and young adulthood in relation to adult overweight and adiposity: The Fels Longitudinal Study. *International Journal of Obesity*, 24(12), 1628–1635. doi: 10.1038/sj.ijo.0801461
- Haefliger, I. O., Meyer, P., Flammer, J., & Lüscher, T. F. (1994). The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: A new concept in ophthalmology? *Survey of Ophthalmology*, 39(2), 123–132. doi: 10.1016/0039-6257(94)90157-0
- Hamburg, N. M., McMackin, C. J., Huang, A. L., Shenouda, S. M., Widlansky, M. E., Schulz, E., Gokce, N., Ruderman, N. B., Keaney Jr., J. F., & Vita, J. A. (2007). Physical Inactivity Rapidly Induces Insulin Resistance and Microvascular Dysfunction in Healthy Volunteers. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27(12), 2650–2656. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.153288
- Hammett, C. J., Prapavessis, H., Baldi, J. C., Varo, N., Schoenbeck, U., Ameratunga, R., French, J. F., Harvey, D. W., & Stewart, R. A. H. (2006). Effects of exercise training on 5 inflammatory markers associated with cardiovascular risk. *American Heart Journal*, 151(2), 367.e7–367.e16. doi: 10.1016/j.ahj.2005.08.009
- Han, J. C., Lawlor, D. A., & Kimm, S. Y. S. (2010). Childhood obesity. *Lancet*, 375(9727), 1737–1748. doi:10.1016/S0140-6736(10)60171-7
- Hanssen, H., Nickel, T., Drexel, V., Hertel, G., Emslander, I., Sisic, Z., Lorang, D., Schuster, T., Kotliar, K. E., Pressler, A., Schmidt-Trucksäss, A., Weis, M., & Halle, M. (2011). Exercise-induced alterations of retinal vessel diameters and cardiovascular risk reduction in obesity. *Atherosclerosis*, 216(2), 433–439. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.009
- Hanssen, H., Siegrist, M., Neidig, M., Renner, A., Birzele, P., Siclovan, A., Blume, K., Lammel, C., Haller, B., Schmidt-Trucksäss, A., & Halle, M. (2012). Retinal vessel diameter, obesity, and metabolic risk factors in school children (JuvenTUM 3). *Atherosclerosis*, 221(1), 242–248. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.029
- Hansson, G. K. (2005). Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 352(16), 1685–1695. doi: 10.1056/NEJMra043430
- Harding, J. E. (2001). The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *International Journal of Epidemiology*, 30(1), 15–23. doi: 10.1093/ije/30.1.15
- Harris, K. C., Kuramoto, L. K., Schulzer, M., & Retallack, J. E. (2009). Effect of school-based physical activity interventions on body mass index in children: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 180(7), 719–726. doi: 10.1503/cmaj.080966
- Harris-Yitzhak, M., Harris, A., Ben-Refael, Z., Zarfati, D., Garzosi, H. J., & Martin B. J. (2000). Estrogen-replacement therapy: effects on retrobulbar hemodynamics. *American Journal of Ophthalmology*, 129(5), 623–628. doi: 10.1016/S0002-9394(99)00468-7
- Haug, E., Rasmussen, M., Samdal, O., Iannotti, R., Kelly, C., Borraccino, A., Vereecken, C., Melkevik, O., Lazzeri, G., Giacchi, M., Ercan, O., Due, P., Ravens-Sieberer, U., Currie, C., Morgan, A., & Ahluwalia, N. (2009). Overweight in school-aged children and its relationship with demographic and lifestyle factors: results from the WHO-Collaborative Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study. *International Journal of Public Health*, 54(2), 167–179. doi: 10.1007/s00038-009-5408-6

- Hayman, L. L., Williams, C. L., Daniels, S. R., Steinberger, J., Paridon, S., Dennison, B. A., & McCrindle, B. W. (2004). Cardiovascular Health Promotion in the Schools: A Statement for Health and Education Professionals and Child Health Advocates From the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*, 110(15), 2266–2275. doi: 10.1161/01.CIR.0000141117.85384.64
- Healy, G. N., Dunstan, D. W., Salmon, J., Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., & Owen, N. (2008). Television Time and Continuous Metabolic Risk in Physically Active Adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40(4), 639–645. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181607421
- Healy, G. N., Matthews, C. E., Dunstan, D. W., Winkler, E. A. H., & Owen, N. (2011). Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003-06. *European Heart Journal*, 32(5), 590–597. doi: 10.1093/eurheartj/ehq451
- Hellström, A., Hård, A. L., Chen, Y., Niklasson, A., & Albertsson-Wikland, K. (1997). Ocular fundus morphology in preterm children. Influence of gestational age, birth size, perinatal morbidity, and postnatal growth. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 38(6), 1184–1192.
- Hellström, A., Hård, A. L., Niklasson, A., Svensson, E., & Jacobsson, B. (1998). Abnormal retinal vascularisation in preterm children as a general vascular phenomenon. *Lancet*, 352(9143), 1827. doi: 10.1016/S0140-6736(05)79889-5
- Hosking, S. P. M., Bhatia, R., Crock, P. A., Wright, I., Squance, M. L., & Reeves, G. (2013). Non-invasive detection of microvascular changes in a paediatric and adolescent population with type 1 diabetes: a pilot cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, 13(1), 41. doi: 10.1186/1472-6823-13-41
- Hu, F. B., Li, T. Y., Colditz, G. A., Willett, W. C., & Manson, J. E. (2003). Television Watching and Other Sedentary Behaviors in Relation to Risk of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *JAMA*, 289(14), 1785–1791. doi: 10.1001/jama.289.14.1785
- Huang, A., & Kaley, G. (2004). Gender-specific regulation of cardiovascular function: estrogen as a key player. *Microcirculation*, 11(1), 9–38. doi: 10.1080/10739680490266162
- Hubbard, L. D., Brothers, R. J., King, W. N., Clegg, L. X., Klein, R., Cooper, L. S., Sharrett, A. R., Davis, M. D., & Cai, J. (1999). Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*, 106(12), 2269–2280. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90525-0
- Ikram, M. K., de Jong, F. J., Bos, M. J., Vingerling, J. R., Hofman, A., Koudstaal, P. J., de Jong, P. T. V. M., & Breteler, M. M. B. (2006a). Retinal vessel diameters and risk of stroke: The Rotterdam Study. *Neurology*, 66(9), 1339–1343. doi: 10.1212/01.wnl.0000210533.24338.ea
- Ikram, M. K., de Jong, F. J., van Dijk, E. J., Prins, N. D., Hofman, A., Breteler, M. M. B., & de Jong, P. T. V. M. (2005). Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain*, 129(1), 182–188. doi: 10.1093/brain/awh688
- Ikram, M. K., de Jong, F. J., Vingerling, J. R., Witteman, J. C. M., Hofman, A., Breteler, M. M. B., & de Jong, P. T. V. M. (2004). Are Retinal Arteriolar or Venular Diameters Associated with Markers for Cardiovascular Disorders? The Rotterdam Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(7), 2129–2134. doi: 10.1167/iovs.03-1390
- Ikram, M. K., Ong, Y. T., Cheung, C. Y., & Wong, T. Y. (2013). Retinal Vascular Caliber Measurements: Clinical Significance, Current Knowledge and Future Perspectives. *Ophthalmologica*, 229(3), 125–136. doi: 10.1159/000342158

- 
- Ikram, M. K., Witteman, J. C. M., Vingerling, J. R., Breteler, M. M. B., Hofman, A., & de Jong, P. T. V. M. (2006b). Retinal vessel diameters and risk of hypertension: The Rotterdam Study. *Hypertension*, 47(2), 189–194. doi: 10.1161/01.HYP.0000199104.61945.33
- Ingelfinger, J. R. (2004). Pediatric Antecedents of Adult Cardiovascular Disease — Awareness and Intervention. *New England Journal of Medicine*, 350(21), 2123–2126. doi: 10.1056/NEJMp048069
- Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsén, B., Lahti, K., Nissén, M., Taskinen, M.- R., & Groop, L. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24(4), 683–689. doi: 10.2337/diacare.24.4.683
- Janssen, I., Katzmarzyk, P. T., Srinivasan, S. R., Chen, W., Malina, R. M., Bouchard, C., & Berenson, G. S. (2005). Utility of childhood BMI in the prediction of adulthood disease: comparison of national and international references. *Obesity Research*, 13(6), 1106–1115. doi: 10.1038/oby.2005.129
- Janssen, I., & LeBlanc, A. G. (2010). Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 7(40), 7–11. doi: 10.1186/1479-5868-7-40
- Jensen, R. A., Shea, S., Ranjit, N., Diez-Roux, A., Wong, T. Y., Klein, R., Klein, B. E. K., Cotch, M. F., & Siscovick, D. S. (2009). Psychosocial Risk Factors and Retinal Microvascular Signs: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 171(5), 522–531. doi: 10.1093/aje/kwp414
- Jiang, Z., Shen, M., Mao, G., Chen, D., Wang, J., Qu, J., & Lu, F. (2011). Association between corneal biomechanical properties and myopia in Chinese subjects. *Eye*, 25(8), 1083–1089. doi: 10.1038/eye.2011.104
- de Jong, F. J., Ikram, M. K., Witteman, J. C., Hofman, A., de Jong, P. T. V. M., & Breteler, M. M. B. (2007). Retinal vessel diameters and the role of inflammation in cerebrovascular disease. *Annals of Neurology*, 61(5), 491–495. doi: 10.1002/ana.21129
- Kaushik, S., Wang, J. J., & Mitchell, P. (2006). Retinal vessel diameter. *Ophthalmology*, 113(5), 886–887. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.01.060
- Kaushik, S., Kifley, A., Mitchell, P., & Wang, J. J. (2007). Age, Blood Pressure, and Retinal Vessel Diameter: Separate Effects and Interaction of Blood Pressure and Age. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(2), 557–561. doi: 10.1167/iovs.06-0893
- Kaushik, S., Wang, J. J., Flood, V., Liew, G., Smith, W., & Mitchell, P. (2008). Frequency of Fish Consumption, Retinal Microvascular Signs and Vascular Mortality. *Microcirculation*, 15(1), 27–36. doi: 10.1080/10739680701411080
- Kaushik, S., Wang, J. J., Wong, T. Y., Flood, V., Barclay, A., Brand-Miller, J., & Mitchell, P. (2009). Glycemic Index, Retinal Vascular Caliber, and Stroke Mortality. *Stroke*, 40(1), 206–212. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.513812
- Kifley, A., Liew, G., Wang, J. J., Kaushik, S., Smith, W., Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2007a). Long-term Effects of Smoking on Retinal Microvascular Caliber. *American Journal of Epidemiology*, 166(11), 1288–1297. doi:10.1093/aje/kwm255
- Kifley, A., Wang, J. J., Cugati, S., Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2007b). Retinal Vascular Caliber, Diabetes, and Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 143(6), 1024–1026. doi: 10.1016/j.ajo.2007.01.034
- Kifley, A., Wang, J. J., Cugati, S., Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2008). Retinal Vascular Caliber and the Long-Term risk of Diabetes and Impaired Fasting Glucose. The Blue Mountains Eye Study. *Microcirculation*, 15(5), 373–377. doi: 10.1080/10739680701812220

- Klein, R., Klein, B. E. K., Knudson, M. D., Wong, T. Y., & Tsai, M. Y. (2006). Are Inflammatory Factors Related to Retinal Vessel Caliber? The Beaver Dam Eye Study. *Archives of Ophthalmology*, 124(1), 87–94. doi: 10.1001/archophth.124.1.87
- Klein, R., Klein, B. E. K., Tomany, S. C., & Wong, T. Y. (2004). The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: the Beaver Dam eye study. *American Journal of Ophthalmology*, 137(3), 435–444. doi: 10.1016/j.ajo.2003.10.020
- Klein, R., Sharrett, A. R., Klein, B. E. K., Chambless, L. E., Cooper, L. S., Hubbard, L. D., & Evans, G. (2000). Are Retinal Arteriolar Abnormalities Related to Atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(6), 1644–1650. doi: 10.1161/01.ATV.20.6.1644
- Kleiser, C., Schaffrath Rosario, A., Mensink, G. B. M., Prinz-Langenohl, R., & Kurth, B.-M. (2009). Potential determinants of obesity among children and adolescents in Germany: results from the cross-sectional KiGGS Study. *BMC public health*, 9(1), 46. doi: 10.1186/1471-2458-9-46
- Klötting, N., Stumvoll, M., & Blüher, M. (2007). Biologie des viszeralen Fetts. *Der Internist*, 48(2), 126–133. doi: 10.1007/s00108-006-1781-x
- Knudtson, M. D., Klein, B. E. K., Klein, R., Wong, T. Y., Hubbard, L. D., Lee, K. E., Meuer, S. M., & Bulla, C. P. (2004). Variation associated with measurement of retinal vessel diameters at different points in the pulse cycle. *British Journal of Ophthalmology*, 88(1), 57–61. doi: 10.1136/bjo.88.1.57
- Komolova, M., Friberg, P., & Adams, M. A. (2012). Altered Vascular Resistance Properties and Acute Pressure-Natriuresis Mechanism in Neonatal and Weaning Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*, 59(5), 979–984. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178194
- Kromeyer-Hauschild, K., Gläßer, N., & Zellner, K. (2008). Perzentile für den Taillenumfang von Jenaer Kindern im Alter von 6 bis 18 Jahren. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 33(3), 116–122. doi: 10.1055/s-2008-1067381
- Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D., Gellert, F., Geiß, H. C., Hesse, V., von Hippel, A., Jaeger, U., Johnsen, D., Korte, W., Menner, K., Müller, G., Müller, J. M., Niemann-Pilatus, A., Remer, T., Schaefer, F., Wittchen, H.-U., Zabransky, S., Zellner, K., Ziegler, A. & Hebebrand, J. (2001). Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift für Kinderheilkunde*, 149(8), 807–818. doi: 10.1007/s001120170107
- Kronenberg, F., Pereira, M. A., Schmitz, M. K., Arnett, D. K., Evenson, K. R., Crapo, R. O., Jensen, R. L., Burke, G. L., Sholinsky, P., Ellison, R. C., & Hunt, S. C. (2000). Influence of leisure time physical activity and television watching on atherosclerosis risk factors in the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis*, 153(2), 433–443. doi: 10.1016/S0021-9150(00)00426-3
- Kumanyika, S. K., Obarzanek, E., Stettler, N., Bell, R., Field, A. E., Fortmann, S. P., Franklin, B. A., Gillman, M. W., Lewis, C. E., Postonll, W. C., Stevens, J., & Hong, Y. (2008). Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention. *Circulation*, 118(4), 428–464. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189702
- Kurniawan, E. D., Cheung, C. Y., Tay, W. T., Mitchell, P., Saw, S. M., Wong, T. Y., & Cheung, N. (2014). The Relationship between Changes in Body Mass Index and Retinal Vascular Caliber in Children. *Journal of pediatrics*, 165(6), 1166–1171. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.08.033

- 
- Kurniawan, E. D., Cheung, N., Cheung, C. Y., Tay, W. T., Saw, S. M., & Wong, T. Y. (2012). Elevated Blood Pressure is Associated with Rarefaction of the Retinal Vasculature in Children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(1), 470–474. doi: 10.1167/iovs.11-8835
- Kurth, B.- M., & Schaffrath Rosario, A. (2007). Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 50(5-6), 736–743. doi: 10.1007/s00103-007-0235-5
- Lammertyn, L., Schutte, A. E., Smith, W., Pieters, M., & Schutte, R. (2015). Retinal vessel calibres and haemostasis in black and white South Africans: the SABPA study. *Journal of Hypertension*, 33(12), 2483–2490. doi: 10.1097/HJH.0000000000000744
- Langsted, A., Freiberg, J. J., & Nordestgaard, B. G. (2008). Fasting and Nonfasting Lipid Levels: Influence of Normal Food Intake on Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation*, 118(20), 2047–2056. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804146
- Laties, A. M. (1967). Central Retinal Artery Innervation. [Abstract]. *Archives of Ophthalmology*, 77(3), 405. doi: 10.1001/archophth.1967.00980020407021
- Laughlin, M. H. (2004). Physical activity in prevention and treatment of coronary disease: the battle line is in exercise vascular cell biology. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36(3), 352–362. doi: 10.1249/01.mss.0000117114.02875.5c
- LeBlanc, A. G., & Janssen, I. (2010). Dose-response relationship between physical activity and dyslipidemia in youth. *Canadian Journal of Cardiology*, 26(6), 201–205. doi: 10.1016/s0828-282x(10)70400-1
- Lee, I. M., & Paffenbarger, R. S. (2000). Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. The Harvard Alumni Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 151(3), 293–299. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010205
- Lee, K. E., Klein, B. E. K., Klein, R., & Knudtson, M. D. (2004). Familial Aggregation of Retinal Vessel Caliber in the Beaver Dam Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(11), 3929–3933. doi: 10.1167/iovs.04-0462
- Leitzmann, M. F., Park, Y., Blair, A., Ballard-Barbash, R., Mouw, T., Hollenbeck, A. R., & Schatzkin, A. (2007). Physical Activity Recommendations and Decreased Risk of Mortality. *Archives of Internal Medicine*, 167(22), 2453–2460. doi: 10.1001/archinte.167.22.2453
- Leung, H., Wang, J. J., Rochtchina, E., Tan, A. G., Wong, T. Y., Hubbard, L. D., Klein, R., & Mitchell, P. (2003a). Computer-assisted retinal vessel measurement in an older population: correlation between right and left eyes. *Clinical and experimental ophthalmology*, 31(4), 326–330. doi: 10.1046/j.1442-9071.2003.00661.x
- Leung, H., Wang, J. J., Rochtchina, E., Tan, A. G., Wong, T. Y., Klein, R., Hubbard, L. D., & Mitchell, P. (2003b). Relationships between Age, Blood Pressure, and Retinal Vessel Diameters in an Older Population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(7), 2900–2904. doi: 10.1167/iovs.02-1114
- Leung, H., Wang, J. J., Rochtchina, E., Wong, T. Y., Klein, R., & Mitchell, P. (2004a). Does hormone replacement therapy influence retinal microvascular caliber? *Microvascular Research*, 67(1), 48–54. doi: 10.1016/j.mvr.2003.10.002
- Leung, H., Wang, J. J., Rochtchina, E., Wong, T. Y., Klein, R., & Mitchell, P. (2004b). Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar caliber in an older population. *Journal of Hypertension*, 22(8), 1543–1549. doi: 10.1097/01.hjh.0000125455.28861.3f

- Leung, H., Wang, J. J., Rochtchina, E., Wong, T. Y., Klein, R., & Mitchell, P. (2005). Dyslipidaemia and microvascular disease in the retina. *Eye*, 19(8), 861–868. doi: 10.1038/sj.eye.6701668
- Levy, B. I., Ambrosio, G., Pries, A. R., & Struijker-Boudier, H. A. J. (2001). Microcirculation in Hypertension. A New Target for Treatment? *Circulation*, 104(6), 735–740. doi: 10.1161/hc3101.091158
- Liao, D., Wong, T. Y., Klein, R., Jones, D., Hubbard, L., & Sharrett, A. R. (2004). Relationship Between Carotid Artery Stiffness and Retinal Arteriolar Narrowing in Healthy Middle-Aged Persons. *Stroke*, 35(4), 837–842. doi: 10.1161/01.STR.0000120310.43457.AD
- Li, L.-J., Cheung, C. Y., Chia, A., Selvaraj, P., Lin, X.-Y., Mitchell, P., Wong, T. Y., & Saw, S.-M. (2011a). The relationship of body fatness indices and retinal vascular caliber in children. *International Journal of Pediatric Obesity*, 6(3-4), 267–274. doi: 0.3109/17477166.2011.583657
- Li, L.-J., Cheung, C. Y., Liu, Y., Chia, A., Selvaraj, P., Lin, X.-Y., Chan, Y.-M., Varma, R., Mitchell, P., Wong, T. Y., & Saw, S.-M. (2011b). Influence of Blood Pressure on Retinal Vascular Caliber in Young Children. *Ophthalmology*, 118(7), 1459–1465. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.12.007
- Li, L.-J., Ikram, M. K., & Wong, T. Y. (2016). Retinal vascular imaging in early life: insights into processes and risk of cardiovascular disease. *Journal of Physiology*, 594(8), 2175–2203. doi: 10.1113/JP270947
- Li, L.-X., Li, M.-F., Lu, J.-X., Jia, L.-L., Zhang, R., Zhao, C.-C., Ren, Y., Tu, Y.-F., Shen, Y., Liu, F., Bao, Y.-Q., & Jia, W.-P. (2014). Retinal microvascular abnormalities are associated with early carotid atherosclerotic lesions in hospitalized Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 28(3), 378–385. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.02.004
- Li, S., Chen, W., Srinivasan, S. R., Bond, M. G., Tang, R., Urbina, E. M., & Berenson, G. S. (2003). Childhood Cardiovascular Risk Factors and Carotid Vascular Changes in Adulthood. The Bogalusa Heart Study. *JAMA*, 290(17), 2271. doi: 10.1001/jama.290.17.2271
- Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917), 868–874. doi: 10.1038/nature01323
- Liebermann, E. H., Gerhard, M. D., Uehata, A., Walsh, B. W., Selwyn, A. P., Ganz, P., Yeung, A. C., & Creager, M. A. (1994). Estrogen Improves Endothelium-Dependent, Flow-Mediated Vasodilatation in Post-Menopausal Women. *Annals of Internal Medicine*, 121(12), 936–941. doi: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00005
- Liestak, R. (2012). Einfluss eines schulbasierten Präventionsprojekts auf die retinale Mikrozirkulation bei Kindern. (Dissertation). Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin. Technische Universität München. Retrieved 01.10.2018 from <https://mediatum.ub.tum.de/doc/1077640/1077640.pdf>
- Liew, G., Mitchell, P., Leeder, S. R., Smith, W., Wong, T. Y., & Wang, J. J. (2006a). Regular aspirin use and retinal microvascular signs: the Blue Mountains Eye Study. *Journal of Hypertension*, 24(7), 1329–1335. doi: 10.1097/01.hjh.0000234113.33025.33
- Liew, G., Wang, J. J., Mitchell, P., & Wong, T. Y. (2008). Retinal Vascular Imaging. A New Tool in Microvascular Disease Research. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 1(2), 156–161. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.784876
- Liew, G., Wong, T. Y., Mitchell, P., & Wang, J. J. (2006b). Are Narrower or Wider Retinal Venules Associated with Incident Hypertension? *Hypertension*, 48(2), 10. doi: 10.1161/01.HYP.0000231652.97173.4c



- 
- Little, T. L., Beyer, E. C., & Duling, B. R. (1995). Connexin 43 and connexin 40 gap junctional proteins are present in arteriolar smooth muscle and endothelium in vivo. *American Journal of Physiology*, 268(2 Pt 2), 729–739.
- Maclure, K. M., Hayes, K. C., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Speizer, F. E., & Willett, W. C. (1989). Weight, Diet, and the Risk of Symptomatic Gallstones in Middle-Aged Women. *New England Journal of Medicine*, 321(9), 563–569. doi: 10.1056/NEJM198908313210902
- Maffeis, C. (2000). Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*, 159(1), 35–44. doi: 10.1007/pl00014361
- Maiorana, A., O'Driscoll, G., Taylor, R., & Green, D. (2003). Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Medicine*, 33(14), 1013–1035. doi: 10.2165/00007256-200333140-00001
- Matthews, C. E., Chen, K. Y., Freedson, P. S., Buchowski, M. S., Beech, B. M., Pate, R. R., & Troiano, R. P. (2008). Amount of Time Spent in Sedentary Behaviors in the United States, 2003–2004. *American Journal of Epidemiology*, 167(7), 875–881. doi: 10.1093/aje/kwm390
- Meier, M. H., Gillespie, N. A., Hansell, N. K., Hewitt, A. W., Hickie, I. B., Lu, Y., MacGregor, S., Medland, S., Sun, C., Wong, T. Y., Wright, M., Zhu, G., Martin, N., & Mackey, D. A. (2014). Associations between Depression and Anxiety Symptoms with Retinal Vessel Caliber in Adolescents and Young Adults. *Psychosomatic Medicine*, 76(9), 732–738. doi: 10.1097/PSY.0000000000000117
- Mendelsohn, M. E., & Karas, R. H. (1999). The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System. *New England Journal of Medicine*, 340(23), 1801–1811, doi: 10.1056/NEJM199906103402306
- Mensink, G. B. M., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T., & Scheidt-Nave, C. (2013). Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 786–794. doi: 10.1007/s00103-012-1656-3
- Meta, M. R., & Newman, E. A. (2006). Glial Cells Dilate and Constrict Blood Vessels: A Mechanism of Neurovascular Coupling. *Journal of Neuroscience*, 26(11), 2862–2870. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4048-05.2006
- Michelson, E. L., Morganroth, J., Nichols, C. W., & MacVaugh, H. III. (1979). Retinal Arteriolar Changes as an Indicator of Coronary Artery Disease. *Archives of Internal Medicine*, 139(10), 1139–1141. doi: 10.1001/archinte.1979.03630470051017
- Mitchell, P., Cheung, N., de Haseth, K., Taylor, B., Rochtchina, E., Islam, F. M. A., Wang, J. J., Saw, J. M., & Wong, T. Y. (2007). Blood Pressure and Retinal Arteriolar Narrowing in Children. *Hypertension*, 49(5), 1156–1162. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085910
- Morrison, J. A., Laskarzewski, P. M., Rauh, J. L., Brookman, R., Mellies, M., Frazer, M., Khoury, P., deGroot, I., Kelly, K., & Glueck, C. J. (1979). Lipids, lipoproteins, and sexual maturation during adolescence: The Princeton maturation study. *Metabolism*, 28(6), 641–649. doi: 10.1016/0026-0495(79)90017-9
- Mo-suwan, L., Pongprapai, S., Junjana, C., & Puetpaiboon, A. (1998). Effects of a controlled trial of a school-based exercise program on the obesity indexes of preschool children. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68(5), 1006–1011. doi: 10.1093/ajcn/68.5.1006
- Mulvany, M. J. (1991). Are vascular abnormalities a primary cause or secondary consequence of hypertension? *Hypertension*, 18(3), 52–57. doi: 10.1161/01.hyp.18.3\_suppl.i52

- Murgan, I., Beyer, S., Kotliar, K. E., Weber, L., Bechtold-Dalla Pozza, S., Dalla Pozza, R., Wegner, A., Sitnikova, D., Stock, K., Heeman, U., Schmaderer, C., & Baumann, M. (2013). Arterial and Retinal Vascular Changes in Hypertensive and Prehypertensive Adolescents. *American Journal of Hypertension*, 26(3), 400–408. doi: 10.1093/ajh/hps091
- Murray, A. W., & Wilson, N. I. L. (2008). Changing incidence of slipped capital femoral epiphysis: a relationship with obesity? *Bone & Joint Journal*, 90(1), 92–94. doi: 10.1302/0301-620X.90B1.19502
- Napoli, C., Glass, C. K., Witztum, J. L., Deutsch, R., D'Armiento, F. P., & Palinski, W. (1999). Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*, 354(9186), 1234–1241. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02131-5
- Nead, K. G., Halterman, J. S., Kaczorowski, J. M., Auinger, P., & Weitzman, M. (2004). Overweight Children and Adolescents: A Risk Group for Iron Deficiency. *Pediatrics*, 114(1), 104–108. doi: 10.1542/peds.114.1.104
- Neuhauser, H., Schienkiewitz, A., Schaffrath Rosario, A., Dortsch, R., Kurth, B.-M., Ellert, U., & Stolzenberg, H. (2013). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes). 2. erweiterte Auflage. Berlin: *Robert Koch-Institut*.
- Nguyen, D. M., & El-Serag, H. B. (2010). The epidemiology of obesity. *Gastroenterology Clinics of North America*, 39(1), 1–7. doi: 10.1016/j.gtc.2009.12.014
- Nguyen, T. T., Wang, J. J., Sharrett, A. R., Islam, F. M. A., Klein, R., Klein, B. E. K., Cotch, M. F., & Wong, T. Y. (2008). Relationship of Retinal Vascular Caliber With Diabetes and Retinopathy: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*, 31(3), 544–549. doi: 10.2337/dc07-1528
- OECD (2012). Overweight and obesity among children. *Health at a Glance: Europe 2012*, 52–53. doi: 10.1787/9789264183896-21-en
- Ogden, C. L., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Flegal, K. M. (2012). Prevalence of obesity in the United States, 2009 - 2010. *NCHS data brief*, 82, 1–8.
- Ogden, C. L., Yanovski, S. Z., Carroll, M. D., & Flegal, K. M. (2007). The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology*, 132(6), 2087–2102. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.052
- Ong, K. K. (2006). Size at Birth, Postnatal Growth and Risk of Obesity. *Hormone Research in Paediatrics*, 65(3), 65–69. doi: 10.1159/000091508
- Oren, A., Vos, L. E., Uiterwaal, C. S. P. M., Grobbee, D. E., & Bots, M. L. (2003). Cardiovascular Risk Factors and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Young Adults: The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Archives of Internal Medicine*, 163(15), 1787–1792. doi: 10.1001/archinte.163.15.1787
- Oren, S., Grossman, E., & Frohlich, E. D. (1996). Arterial and venous compliance in obese and nonobese subjects. *American Journal of Cardiology*, 77(8), 665–667. doi: 10.1016/S0002-9149(97)89331-9
- Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Walsh, K. (2003). Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Current Opinion in Lipidology*, 14 (6), 561–566. doi: 10.1097/00041433-200312000-00003

- 
- Owen, C. G., Rudnicka, A. R., Nightingale, C. M., Mullen, R., Barman, S. A., Sattar, N., Cook, D. G., & Whincup, P. H. (2011). Retinal arteriolar tortuosity and cardiovascular risk factors in a multi-ethnic population study of 10-year-old children; the Child Heart and Health Study in England (CHASE). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(8), 1933–1938. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.225219
- Owen, N., Bauman, A., & Brown, W. (2009). Too much sitting: a novel and important predictor of chronic disease risk? *British Journal of Sports Medicine*, 43(2), 81–83. doi: 10.1136/bjsm.2008.055269
- Pahkala, K., Heinonen, O. J., Lagstrom, H., Hakala, P., Simell, O., Viikari, J. S., Rönnemaa, T., Hernelahti, M., Sillanmäki, L., & Raitakari, O. T. (2008). Vascular Endothelial Function and Leisure-Time Physical Activity in Adolescents. *Circulation*, 118(23), 2353–2359. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791988
- Papst, N., Demant, E., & Niemeyer, G. (1982). Changes in pO<sub>2</sub> induce retinal autoregulation in vitro. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 219(1), 6–10. doi: 10.1007/bf02159971
- Patton, N., Aslam, T., MacGillivray, T., Pattie, A., Deary, I. J., & Dhillon, B. (2005). Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *Journal of Anatomy*, 206(4), 319–348. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x
- de Pergola, G., & Pannacciulli, N. (2002). Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *Journal of Endocrinological Investigation*, 25(10), 899–904. doi: 10.1007/BF03344054
- Pettitt, D. J., Nelson, R. G., Saad, M. F., Bennett, P. H., & Knowler, W. C. (1993). Diabetes and Obesity in the Offspring of Pima Indian Women With Diabetes During Pregnancy. *Diabetes Care*, 16(1), 310–314. doi: 10.2337/diacare.16.1.310
- Pouliot, M. C., Despres, J. P., Lemieux, S., Moorjani, S., Bouchard, C., Tremblay, A., Nadeau, A., & Lupien, P. J. (1994). Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *American Journal of Cardiology*, 73(7), 460–468. doi: 10.1016/0002-9149(94)90676-9
- Prochaska, J. J., Sallis, J. F., & Long, B. (2001). A Physical Activity Screening Measure for Use With Adolescents in Primary Care. *Archives of Pediatric Adolescent Medicine*, 155(1), 554–559. doi: 10.1001/archpedi.155.5.554
- Prospective Studies Collaboration (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 373(9669), 1083–1096. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4
- Raitakari, O. T., Juonala, M., Kähönen, M., Taittonen, L., Laitinen, T., Mäki-Torkko, N., Järvisalo, M. J., Uhari, M., Jokinen, E., Rönnemaa, T., Åkerblom, H. A., & Viikari, J. S. A. (2003). Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*, 290(17), 2277–2283. doi: 10.1001/jama.290.17.2277
- Reilly, J. J., Armstrong, J., Dorosty, A. R., Emmett, P. M., Ness, A., Rogers, I., Steer, C., & Sherriff, A. (2005). Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*, 330(7504), 1357. doi: 10.1136/bmj.38470.670903.E0
- Reinehr, T., Hinney, A., de Sousa, G., Austrup, F., Hebebrand, J., & Andler, W. (2007). Definable Somatic Disorders in Overweight Children and Adolescents. *Journal of Pediatrics*, 150(6), 618–622. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.01.042

- Riva, C. E., Logean, E., & Falsini, B. (2005). Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, 24(2), 183–215. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.07.002
- Rochtchina, E., Wang, J. J., Taylor, B., Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2008). Ethnic Variability in Retinal Vessel Caliber: A Potential Source of Measurement Error from Ocular Pigmentation? – The Sydney Childhood Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(4), 1362–1366. doi: 10.1167/iovs.07-0150
- Rosenfield, R. L., Lipton, R. B., & Drum, M. L. (2009). Thelarche, Pubarche, and Menarche Attainment in Children With Normal and Elevated Body-Mass-Index. *Pediatrics*, 123(4), 1255. doi: 10.1542/peds.2008-0146
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis—An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*, 340(2), 115–126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
- Sagi, R., Reif, S., Neuman, G., Webb, M., Phillip, M., & Shalitin, S. (2007). Nonalcoholic fatty liver disease in overweight children and adolescents. *Acta paediatrica*, 96(8), 1209–1213. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00399.x
- Sasongko, M. B., Wang, J. J., Donaghue, K. C., Cheung, N., Benitez-Aguirre, P., Jenkins, A., Hsu, W., Lee, M.-L., & Wong, T. Y. (2010). Alterations in Retinal Microvascular Geometry in Young Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 33(6), 1331–1336. doi: 10.2337/dc10-0055
- Sasongko, M. B., Wong, T. Y., Donaghue, K. C., Cheung, N., Jenkins, A., Benitez-Aguirre, P., & Wang, J. J. (2012). Retinal Arteriolar Tortuosity is Associated With Retinopathy and Early Kidney Dysfunction in Type 1 Diabetes. *American Journal of Ophthalmology*, 153(1), 176-83. doi: 10.1016/j.ajo.2011.06.005
- Sasongko, M. B., Wong, T. Y., Nguyen, T. T., Cheung, C. Y., Shaw, J. E., & Wang, J. J. (2011). Retinal vascular tortuosity in persons with diabetes and diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 54(9), 2409–2416. doi: 10.1007/s00125-011-2200-y
- Savva, S. C., Tornaritis, M., Savva, M. E., Kourides, Y., Panagi, A., Silikiotou, N., Georgiou, C., & Kafatos, A. (2000). Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *International Journal of Obesity*, 24(11), 1453–1458. doi: 10.1038/sj.ijo.0801401
- Schenk, L., Neuhauser, H., & Ellert, U. (2008). Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) 2003 – 2006: Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund in Deutschland (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Berlin. *Robert Koch-Institut*. 19–20. Retrieved 24.05.2016 from [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS\\_migration.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_migration.pdf?__blob=publicationFile)
- Schipperges, H. (1996). *Krankheit und Gesundheit bei Maimonides (1138-1204)*. Berlin: Springer. doi: 10.1007/978-3-642-80123-5
- Schneider, H. J., Friedrich, N., Klotsche, J., Pieper, L., Nauck, M. John, U., Dörr, M., Felix, S., Lehnert, H., Pittrow, D., Silber, S., Völzke, H., Stalla, G. K., Wallaschofski, H., & Wittchen, H.-U. (2010). The Predictive Value of Different Measures of Obesity for Incident Cardiovascular Events and Mortality. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(4), 1777–1785. doi: 10.1210/jc.2009-1584
- Schulz, K. H., Meyer, A., & Langguth, N. (2012). Körperliche Aktivität und psychische Gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 55(1), 55–65. doi: 10.1007/s00103-011-1387-x

---

Schulz, R. (2013). Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. Kapitel 6.9 Respiratorisches System. (4. Aufl.). Berlin, Heidelberg: *Springer Verlag, Wirth & Hauner (Hrsg.)* 227–231. doi: 10.1007/978-3-642-22855-1

Serre, K., & Sasongko, M. B. (2012). Modifiable Lifestyle and Environmental Risk Factors Affecting the Retinal Microcirculation. *Microcirculation*, 19(1), 29–36. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00121.x

Sharrett, A. R., Hubbard, L. D., Cooper, L. S., Sorlie, P., Brothers, R. J., Nieto, F. J., Pinsky, J. L., & Klein, R. (1999). Retinal Arteriolar Diameters and Elevated Blood Pressure: The Atherosclerosis Risk in Community Studies. *American Journal of Epidemiology*, 150(3), 263–270. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009997

Shiri, R., Karppinen, J., Leino-Arjas, P., Solovieva, S., & Viikari-Juntura, E. (2010). The Association Between Obesity and Low Back Pain: A Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*, 171(2), 135–154. doi: 10.1093/aje/kwp356

Siegrist, M., Hanssen, H., Lammell, C., Haller, B., & Halle, M. (2011). A cluster randomised school-based lifestyle intervention programme for the prevention of childhood obesity and related early cardiovascular disease (JuvenTUM 3). *BMC public health*, 11(1), 258. doi: 10.1186/1471-2458-11-258

Siegrist, M., Hanssen, H., Neidig, M., Fuchs, M., Lechner, F., Stetten, M., Blume, K., Lammell, C., Haller, B., Vogeser, M., Parhofer, K. G., & Halle, M. (2014). Association of leptin and insulin with childhood obesity and retinal vessel diameters. *International Journal of Obesity*, 38(9), 1241–1247. doi:10.1038/ijo.2013.226

Siegrist, M., Lammell, C., Haller, B., Christle, J., & Halle, M. (2013). Effects of a physical education program on physical activity, fitness, and health in children: the JuvenTUM project. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 23(3), 323–330. doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01387.x

Sinaiko, A. R., Donahue, R. P., Jacobs, D. R., & Prineas, R. J. (1999). Relation of Weight and Rate of Increase in Weight During Childhood and Adolescence to Body Size, Blood Pressure, Fasting Insulin, and Lipids in Young Adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation*, 99(11), 1471–1476. doi: 10.1161/01.CIR.99.11.1471

Sise, A., & Friedenberg, F. K. (2008). A comprehensive review of gastroesophageal reflux and obesity. *Obesity Reviews*, 9(3), 194–203. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00459.x

Skovborg, F., Nielsen, A. V., Lauritzen, E., & Hartkopp, O. (1969). Diameters of the Retinal Vessels in Diabetic and Normal Subjects. *Diabetes*, 18(5), 292–298. doi: 10.2337/diab.18.5.292

Smith, W., Wang, J. J., Wong, T. Y., Rochtchina, E., Klein, R., Leeder, S. R., & Mitchell, P. (2004). Retinal Arteriolar Narrowing Is Associated With 5-Year Incident Severe Hypertension: The Blue Mountains Eye Study. *Hypertension*, 44(4), 442–447. doi: 10.1161/01.hyp.0000140772.40322.ec

Sponsel, W. E., DePaul, K. L., & Zetlan, S. R. (1992). Retinal hemodynamic effects of carbon dioxide, hyperoxia, and mild hypoxia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 33(6), 1864–1869.

Sørensen, T. I., Holst, C., & Stunkard, A. J. (1992). Childhood body-mass-index – genetic and familial environmental influences assessed in a longitudinal adoption study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 16(9), 705–714.

- Stern, M. P., Williams, K., González-Villalpando, C., Hunt, K. J., & Haffner, S. M. (2004). Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 27(11), 2676–2681. doi: 10.2337/diacare.27.11.2676
- Stevenson, S. B. (2008). Pseudotumor cerebri: yet another reason to fight obesity. *Journal of Pediatric Health Care*, 22(1), 40–43. doi: 10.1016/j.pedhc.2007.05.004
- Story, M., Kaphingst, K. M., & French, S. (2006). The Role of Schools in Obesity Prevention. *The Future of Children. American Psychological Association*, 16(1), 109–142. doi: 10.1353/foc.2006.0007
- Stovitz, S. D., Demerath, E. W., Hannan, P. J., Lytle, L. A., & Himes, J. H. (2011). Growing into obesity: Patterns of height growth in those who become normal weight, overweight or obese as young adults. *American Journal of Human Biology*, 23(5), 635–641. doi: 10.1002/ajhb.21191
- Stunkard, A., & Burt, V. (2006). Obesity and the Body Image. II. Age at Onset of Disturbances in the Body Image. *American Journal of Psychiatry*, 123(11), 1443–1447. doi: 10.1176/ajp.123.11.1443
- Stunkard, A. J., Foch, T. T., & Hrubec, Z. (1986). A twin study of human obesity. *JAMA*, 256(1), 51–54. doi: 10.1001/jama.1986.03380010055024
- Sun, C., Liew, G., Wang, J. J., Mitchell, P., Saw, S. M., Aung, T., Tai, E. S., & Wong, T. Y. (2008). Retinal Vascular Caliber, Blood Pressure, and Cardiovascular Risk Factors in an Asian Population: The Singapore Malay Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(5), 1784–1790. doi: 10.1167/iovs.07-1450
- Sun, C., Wang, J. J., Mackey, D. A., & Wong, T. Y. (2009). Retinal Vascular Caliber: Systemic, Environmental, and Genetic Associations. *Survey of Ophthalmology*, 54(1), 74–95. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.003
- Tapp, R. J., Ness, A., Williams, C. L., Howe, L. D., Tilling, K., Witt, N., Chaturvedi, N., Thom, S. A., & Hughes, A. D. (2013). Differential effects of adiposity and childhood growth trajectories on retinal microvascular architecture. *Microcirculation*, 20(7), 609–616. doi: 10.1111/micc.12060
- Tapp, R. J., Williams, C. L., Witt, N., Chaturvedi, N., Evans, R., Thom, S. A., Hughes, A. D., & Ness, A. (2007). Impact of Size at Birth on the Microvasculature: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatrics*, 120(5), 1225–1228. doi: 10.1542/peds.2006-2951
- Taarnhoj, N. C., Larsen, M., Sander, B., Kyvik, K. O., Kessel, L., Hougaard, J. L., & Sørensen, T. I. (2006). Heritability of retinal vessel diameters and blood pressure: a twin study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(8), 3539–3544. doi: 10.1167/iovs.05-1372
- Taylor, B., Ročhtchina, E., Wang, J. J., Wong, T. Y., Heikal, S., Saw, S. M., & Mitchell, P. (2007). Body mass index and its effects on retinal vessel diameter in 6-year-old children. *International Journal of Obesity*, 31(10), 1527–1533. doi: 10.1038/sj.ijo.0803674
- Tedeschi-Reiner, E., Strozzi, M., Skoric, B., & Reiner, Z. (2005). Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*, 96(8), 1107–1109. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.05.070
- Tell, G. S., Mittelmark, M. B., & Vellar, O. D. (1985). Cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and triglycerides during puberty: The Oslo Youth Study. *American Journal of Epidemiology*, 122(6), 750–761. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114158
- Thomas, N. E., Baker, J. S., Graham, M. R., Cooper, S. M., & Davies, B. (2008). C-reactive protein in schoolchildren and its relation to adiposity, physical activity, aerobic fitness and habitual diet. *British Journal of Sports Medicine*, 42(5), 357–360. doi: 10.1136/bjism.2007.043604

- 
- Tikellis, G., Anuradha, S., Klein, R., & Wong, T. Y. (2010). Association between Physical Activity and Retinal Microvascular Signs: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Microcirculation*, 17(5), 381–393. doi: 10.1111/j.1549-8719.2010.00033.x
- Tousoulis, D., Kampoli, A. M., Tentolouris, C., Papageorgiou, N., & Stefanadis, C. (2012). The role of nitric oxide on endothelial function. *Current Vascular Pharmacology*, 10(1), 104–18. doi: 10.2174/157016112798829760
- Trost, S. G., Kerr, L. M., Ward, D. S., & Pate, R. R. (2001). Physical activity and determinants of physical activity in obese and non-obese children. *International Journal of Obesity*, 25(6), 822–829. doi: 10.1038/sj.ijo.0801621
- Tsai, W.-C., Li, Y.-H., Huang, Y.-Y., Lin, C.-C., Chao, T.-H., & Chen, J.-H. (2005). Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. *Clinical Sciences*, 109(1), 39–43. doi: 10.1042/CS20040307
- Vallance, P., Collier, J., & Moncada, S. (1989). Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*, 334(8670), 997–1000. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91013-1
- Viana, L. C., Faria, M., Pettersen, H., Sampaio, M., & Geber, S. (2011). Menstrual phase-related differences in the pulsatility index on the central retinal artery suggest an oestrogen vasodilatation effect that antagonizes with progesterone. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283(3), 569–573. doi: 10.1007/s00404-010-1403-7
- Vink, H., Constantinescu, A. A., & Spaan, J. A. (2000). Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation*, 101(13), 1500–1502. doi: 10.1161/01.CIR.101.13.1500
- Wabitsch, M., & Kunze, D. (2015). Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. *Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter*. Retrieved 01.09.2016 from [http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/AGA\\_S2\\_Leitlinie.pdf](http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/AGA_S2_Leitlinie.pdf)
- Wake, M., Hesketh, K., & Waters, E. (2003). Television, computer use and body mass index in Australian primary school children. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 39(2), 130–134. doi: 10.1046/j.1440-1754.2003.00104.x
- Walsh, J. B. (1982). Hypertensive retinopathy. Description, Classification, and Prognosis. [Abstract]. *Ophthalmology*, 89(10), 1127–1131. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34664-3
- Walshe, T. E., Ferguson, G., Connell, P., O'Brien, C., & Cahill, P. A. (2005). Pulsatile Flow Increases the Expression of eNOS, ET-1, and Prostacyclin in a Novel In Vitro Coculture Model of the Retinal Vasculature. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(1), 375–382. doi: 10.1167/iops.04-0806
- Walther, C., Gielen, S., & Hambrecht, R. (2004). The Effect of Exercise Training on Endothelial Function in Cardiovascular Disease in Humans. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 32(4), 129–134. doi: 10.1097/00003677-200410000-00002
- Wang, J. J., Liew, G., Klein, R., Rochtchina, E., Knudtson, M. D., Klein, B. E. K., Wong, T. Y., Burlutsky, G., & Mitchell, P. (2007). Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *European Heart Journal*, 28(16), 1984–1992. doi: 10.1093/eurheartj/ehm221
- Wang, J. J., Liew, G., Wong, T. Y., Smith, W., Klein, R., Leeder, S. R., & Mitchell, P. (2006a). Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease-related death. *Heart*, 92(11), 1583–1587. doi: 10.1136/hrt.2006.090522

- Wang, J. J., Mitchell, P., Leung, H., Rochtchina, E., Wong, T. Y., & Klein, R. (2003). Hypertensive Retinal Vessel Wall Signs in a General Older Population. The Blue Mountains Eye Study. *Hypertension*, 42(4), 534–541. doi: 10.1161/01.HYP.0000090122.38230.41
- Wang, J. J., Taylor, B., Wong, T. Y., Chua, B., Rochtchina, E., Klein, R., & Mitchell, P. (2006b). Retinal Vessel Diameters and Obesity: A Population-Based Study in Older Persons. *Obesity*, 14(2), 206–214. doi: 10.1038/oby.2006.27
- Wang, L., Wong, T. Y., Sharett, A. R., Klein, R., Folsom, A. R., & Jerosch-Herold, M. (2008). Relationship Between Retinal Arteriolar Narrowing and Myocardial Perfusion: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*, 51(1), 119–126. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.098343
- Wang, Y., & Lobstein, T. (2006). Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International Journal of Pediatric Obesity*, 1(1), 11–25. doi: 10.1080/17477160600586747
- Wannamethee, S. G., Shaper, A. G., & Walker, M. (1998). Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet*, 351(9116), 1603–1608. doi: 10.1016/S0140-6736(97)12355-8
- Warren, J. M., Henry, C. J. K., Lightowler, H. J., Bradshaw, S. M., & Perwaiz, S. (2003). Evaluation of a pilot school programme aimed at the prevention of obesity in children. *Health Promotion International*, 18(4), 287–296. doi: 10.1093/heapro/dag402
- Watts, K., Bell, L. M., Byrne, S. M., Jones, T. W., & Davis, E. A. (2008). Waist circumference predicts cardiovascular risk in young Australian children. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 44(12), 709–715. doi: 10.1111/j.1440-1754.2008.01411.x
- Weiss, R., Dziura, J., Burgert, T. S., Tamborlane, W. V., Taksali, S. E., Yeckel, C. W., Allen, K., Lopes, M., Savoye, M., Morrison, J., Sherwin, R. S., & Caprio, S. (2004). Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*, 350(23), 2362–2374. doi: 10.1056/NEJMoa031049
- Wells, J. C., Hallal, P. C., Reichert, F. F., Menezes, A. M. B., Araújo, C. L. P., & Victora, C. G. (2008). Sleep patterns and television viewing in relation to obesity and blood pressure: evidence from an adolescent Brazilian birth cohort. *International Journal of Obesity*, 32(7), 1042–1049. doi: 10.1038/ijo.2008.37
- Weststrate, J. A., & Deurenberg, P. (1989). Body composition in children: proposal for a method for calculating body fat percentage from total body density or skinfold-thickness measurements. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50(5), 1104–1115.
- WHO (2010). Global Recommendations on Physical Activity for Health. Retrieved 10.10.2016 from [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305057/pdf/Bookshelf\\_NBK305057.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305057/pdf/Bookshelf_NBK305057.pdf)
- WHO (2014a). Fact sheet Cardiovascular diseases. Key facts. Retrieved 13.11.2018 from [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- WHO (2014b). Fact sheet Obesity and overweight. Key facts. Retrieved 13.11.2018 from <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Wilks, D. C., Besson, H., Lindroos, A. K., & Ekelund, U. (2011). Objectively measured physical activity and obesity prevention in children, adolescents and adults: a systematic review of prospective studies. *Obesity Reviews*, 12(5), 119–129. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00775.x
- Wilson, P. W. F., Bozeman, S. R., Burton, T. M., Hoaglin, D. C., Ben-Joseph, R., & Pashos, C. L. (2008). Prediction of First Events of Coronary Heart Disease and Stroke With Consideration of Adiposity. *Circulation*, 118(2), 124–130. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772962



- 
- Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., Sullivan, L., Parise, H., & Kannel, W. B. (2002). Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk. The Framingham Experience. *Archives of Internal Medicine*, 162(16), 1867–1872. doi: 10.1001/archinte.162.16.1867
- Wirth, A. (2013). Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. Kapitel 6.11 Bewegungsapparat (4. Aufl.). Berlin, Heidelberg: *Springer Verlag, Wirth & Hauner (Hrsg.)* 237–240. doi: 10.1007/978-3-642-22855-1
- Wong, T. Y., Duncan, B. B., Golden, S. H., Klein, R., Couper, D. J., Klein, B. E. K., Hubbard, L. D., Sharrett, A. R., & Schmidt, M. I. (2004a). Associations between the Metabolic Syndrome and Retinal Microvascular Signs: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(9), 2949–2954. doi: 10.1167/iovs.04-0069
- Wong, T. Y., Islam, F. M. A., Klein, R., Klein, B. E. K., Cotch, M. F., Castro, C., Sharrett, A. R., & Shahar, E. (2006). Retinal Vascular Caliber, Cardiovascular Risk Factors, and Inflammation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(6), 2341–2350. doi: 10.1167/iovs.05-1539
- Wong, T. Y., Klein, R., Couper, D. J., Cooper, L. S., Shahar, E., Hubbard, L. D., Woffort, M. R., & Sharrett, A. R. (2001a). Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet*, 358(9288), 1134–1140. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06253-5
- Wong, T. Y., Klein R., Klein, B. E. K., Meuer, S. M., & Hubbard, L. D. (2003a). Retinal Vessel Diameters and Their Associations with Age and Blood Pressure. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(11), 4644–4650. doi: 10.1167/iovs.03-0079
- Wong, T. Y., Klein, R., Klein, B. E. K., Tielsch, J. M., Hubbard, L. D., & Nieto, F. J. (2001b). Retinal Microvascular Abnormalities and their Relationship with Hypertension, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Survey of Ophthalmology*, 46(1), 59–80. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00234-x
- Wong, T. Y., Klein, R., Nieto, F. J., Klein, B. E. K., Sharrett, A. R., Meuer, S. M., Hubbard, L. D., & Tielsch, J. M. (2003b). Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: A population-based case-control study. *Ophthalmology*, 110(5), 933–940. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00084-8
- Wong, T. Y., Klein, R., Sharrett, A. R., Duncan, B. B., Couper, D. J., Tielsch, J. M., Klein, B. E. K., & Hubbard, L. D. (2002a). Retinal Arteriolar Narrowing and Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA*, 287(9), 1153–1159. doi: 10.1001/jama.287.9.1153
- Wong, T. Y., Klein, R., Sharrett, A. R., Manolio, T. A., Hubbard, L. D., Marino, E. K., Kuller, L., Burke, G., Tracy, R. P., Polak, J. F., Gottdiener, J. S., & Siscovick, D. S. (2003c). The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons. *Ophthalmology*, 110(4), 658–666. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01931-0
- Wong, T. Y., Klein, R., Sharrett, A. R., Schmidt, M. I., Pankow, J. S., Couper, D. J., Klein, B. E. K., Hubbard, L. D., & Duncan, B. B. (2002b). Retinal Arteriolar Narrowing and Risk of Diabetes Mellitus in Middle-aged Persons. *JAMA*, 287(19), 2528–2533. doi: 10.1001/jama.287.19.2528
- Wong, T. Y., Knudtson, M. D., Klein, B. E. K., Klein, R., & Hubbard, L. D. (2005a). Estrogen replacement therapy and retinal vascular caliber. *Ophthalmology*, 112(4), 553–558. doi: 10.1016/j.optha.2004.11.026
- Wong, T. Y., Knudtson, M. D., Klein, B. E. K., Klein, R., & Hubbard, L. D. (2005b). Medication use and retinal vessel diameters. *American Journal of Ophthalmology*, 139(2), 373–375. doi: 10.1016/j.ajo.2004.08.008

- Wong, T. Y., Knudson, M. D., Klein, R., Klein, B. E. K., & Hubbard, L. D. (2004b). A Prospective Cohort Study of Retinal Arteriolar Narrowing and Mortality. *American Journal of Epidemiology*, 159(9), 819–825. doi: 10.1093/aje/kwh119
- Wong, T. Y., Knudson, M. D., Klein, R., Klein, B. E. K., Meuer, S. M., & Hubbard, L. D. (2004c). Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*, 111(6), 1183–1190. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.09.039
- Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2004). Hypertensive Retinopathy. *New England Journal of Medicine*, 351(22), 2310–2317. doi: 10.1056/NEJMra032865
- Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2007). The eye in hypertension. *Lancet*, 369(9559), 425–435. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60198-6
- Wong, T. A., Shankar, A., Klein, R., & Klein, B. E. K. (2004d). Retinal Vessel Diameters and the Incidence of Gross Proteinuria and Renal Insufficiency in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 53(1), 179–184. doi: 10.2337/diabetes.53.1.179
- Wong, T. Y., Shankar, A., Klein, R., Klein, B. E. K., & Hubbard, L. D. (2004e). Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ*, 329(7457), 79. doi: 10.1136/bmj.38124.682523.55
- Wong, T. Y., Hubbard, L. D., Klein, R., Marino, E. K., Kronmal, R., Sharrett, A. R., Siscovick, D. S., Burke, G., & Tielsch, J. M. (2002c). Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *British Journal of Ophthalmology*, 86(9), 1007–1013. doi: 10.1136/bjo.86.9.1007
- Wu, D. M., Kawamura, H., Sakagami, K., Kobayashi, M., & Puro, D. G. (2003). Cholinergic regulation of pericyte-containing retinal microvessels. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 284(6), 2083–2090. doi: 10.1152/ajpheart.01007.2002
- Wu, Y.-F., Ma, G.-S., Hu, Y.-H., Li, Y.-P., Li, X., Cui, Z.-H., Chen, C. M., & Kong, L. Z. (2005). The current prevalence status of body overweight and obesity in China: data from the China National Nutrition and Health Survey. [Abstract]. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi (Chinese Journal of Preventive Medicine)*, 39(5), 316–320. doi: 10.3760/j:issn:0253-9624.2005.05.006
- Xiao, W., Gong, W., Chen, Q., Ding, X., Chang, B., & He, M. (2015). Association Between Body Composition and Retinal Vascular Caliber in Children and Adolescents. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(2), 705–710. doi: 10.1167/iovs.14-14946
- Xing, C., Klein, B. E. K., Klein, R., Jun, G., Lee, K. E., & Iyengar, S. K. (2006). Genome-wide linkage study of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study. *Hypertension*, 47(4), 797–802. doi: 10.1161/01.HYP.0000208330.68355.72
- Yau, P. L., Kim, M., Tirsi, A., & Convit, A. (2014). Retinal Vessel Alterations and Cerebral White Matter Microstructural Damage in Obese Adolescents With Metabolic Syndrome. *JAMA Pediatrics*, 168(12), e142815. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2815
- Young, T., Peppard, P. E., & Gottlieb, D. J. (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(9), 1217–1239.
- Yudkin, J. S., Stehouwer, C. D., Emeis, J. J., & Coppel, S. W. (1999). C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction: A Potential Role for Cytokines Originating From Adipose Tissue? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(4), 972–978. doi: 10.1161/01.ATV.19.4.972

---

Zheng, Y., Huang, W., Zhang, J., & He, M. (2013). Phenotypic and Genetic Correlation of Blood Pressure and Body Mass Index with Retinal Vascular Caliber in Children and Adolescents: The Guangzhou Twin Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(1), 423–428. doi: 10.1167/iops.12-9543

Zhu, P., Huang, F., Lin, F., Li, Q., Yuan, Y., Gao, Z., & Chen, F. (2014). The Relationship of Retinal Vessel Diameters and Fractal Dimensions with Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors. *PLoS ONE*, 9(9), e106551. doi: 10.1371/journal.pone.0106551

Zimmet, P., Alberti, K., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., Wong, G., Bennett, P., Shaw, J., & Caprio, S. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents: an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*, 8(5), 299–306. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x

---

## Danksagung

---

Ich bedanke mich beim Lehrstuhlinhaber Herrn Professor Dr. med. Martin Halle für die Aufnahme als Doktorandin und die Zurverfügungstellung der Thematik, des Materials und der Räumlichkeiten. Ein weiterer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Henner Hanssen.

Ein besonders herzlicher Dank gebührt der Hauptbetreuerin dieser Arbeit, Frau Dr. phil. Monika Siegrist. Sie stand mir in jeder Arbeitsphase pragmatisch und kompetent zur Seite. Sie hatte für mich eine Vorbildfunktion inne. Durch ihre Motivationserfolge und inhaltlichen Anregungen konnte ich diese Arbeit zum Abschluss bringen. Ein weiterer Dank gebührt Herrn Dr. Bernhard Haller vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München, der mir im Hinblick auf die Statistik beratend zur Seite stand.

Darüber hinaus möchte ich allen Mitarbeitern bzw. Teilnehmern des *JuvenTUM* Teams für die Durchführung des Projekts danken. Hervorgehoben soll Dr. med. Michael Neidig sein, der mir seine retinalen Aufnahmen von Visite 1 zur freien Verfügung stellte. Insbesondere möchte ich auch Verena Willige für Ihre unterstützende Einarbeitung in die Arbeit mit der Augenkamera und Elke Dandl für ihre Ratschläge zur Labormedizin danken.

Besonderen Dank gilt meinem Ehemann für seine kritischen und nachforschenden Anregungen sowie für seine Geduld.

An dieser Stelle möchte ich insbesondere meinen Eltern sehr dafür danken, dass sie mich fortwährend unterstützt haben und mir die Zeit, um an dieser Arbeit voran zu kommen, ermöglicht haben.

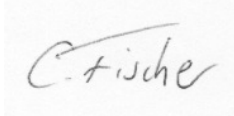
---

## Selbstständigkeitserklärung

---

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

Fulda, Oktober 2019

A handwritten signature in black ink on a light gray rectangular background. The signature reads "C. Fische" in a cursive script.