

Diplomarbeit

Diagnostische Methoden in der Prävention
kardiovaskulärer Erkrankungen

eingereicht von

Anna Elisabeth Essl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde (Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Abteilung für Kardiologie der Klinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von

PD Dr. med. Albrecht Schmidt

und

Dr. med. univ. Ewald Kolesnik

Graz, 05.02.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05.02.2018

Anna Elisabeth Essl e.h.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Erklärungen	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract	X
Einleitung	11
1.1. <i>Allgemeines</i>	11
1.2. <i>Sozioökonomische Aspekte</i>	12
1.3. <i>Herzinsuffizienz</i>	14
1.3.1. Ätiologie der ischämischen Herzerkrankungen	14
1.3.2. Risikofaktoren	15
1.3.3. Arteriosklerotischer Prozess	15
1.3.4. Cardiac Remodeling	16
1.3.5. Ischämische Herzinsuffizienz als Folge der Arteriosklerose	17
1.3.6. Symptome der ischämischen Herzinsuffizienz	18
1.3.7. Abklärungsalgorithmus der ischämischen Herzinsuffizienz	18
1.3.8. Therapie der Herzinsuffizienz	20
1.4. <i>Prävention</i>	21
1.4.1. Primärprävention	22
1.4.2. Sekundärprävention	22
1.4.3. Tertiärprävention	23
1.4.4. Künftige Präventionsprogramme	23
1.5. <i>Fragestellung und Ziele</i>	24
Material und Methoden	25
1. <i>Allgemeines Studiendesign</i>	25
2. <i>Augenhintergrunduntersuchung</i>	26
3. <i>Weitere Untersuchungen</i>	28
3.1. Fragebögen	28
3.2. Physikalischer Status	29
3.3. Inspektion und Auskultation	29
3.4. Orale Glukosetoleranztest (OGTT)	29

3.5.	EKG	30
3.6.	6- Minuten Gehstest	30
3.7.	Spiroergometrie und Lungenfunktionsdiagnostik	30
3.8.	Echokardiographie	30
3.9.	Ultraschall Abdomen	31
3.10.	Ultraschall Karotis und Intima Media Dicke Messung	31
3.11.	Pulswellenanalyse	32
4.	<i>Datenanalyse und Statistik</i>	33
Ergebnisse		35
1.	<i>PatientInnenkollektiv</i>	35
1.1	Risikofaktoren des PatientInnenkollektivs	35
1.2	NYHA- und CCS Klassifikation des PatientInnenkollektivs	36
2.	<i>Augenhintergrundanalyse: central retinal vein equivalent (CRVE6)</i>	37
2.1	Korrelationsanalysen CRVE6	39
2.2	Regressionsanalysen CRVE6	40
3.	<i>Augenhintergrundanalyse: central retinal artery equivalent (CRAE6)</i>	40
3.1	Korrelationsanalysen CRAE 6	43
3.2	Regressionsanalysen CRAE6	44
4.	<i>Augenhintergrundanalyse: Arterio-Venous-Ratio (AVR)</i>	44
4.1	Korrelationsanalysen AVR	46
4.2	Regressionsanalysen AVR	46
Diskussion		47
1.	<i>Central retinal vein equivalent</i>	47
2.	<i>Central retinal arterial equivalent</i>	49
3.	<i>Arterio- Venous Ratio</i>	51
4.	<i>Limitationen</i>	52
5.	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	53
Literaturverzeichnis		55

Abkürzungen und Erklärungen

Abb... Abbildung

ACE... Angiotensin converting enzyme

AI... Augmentationsindex

AVR... Arterio-Venous Ratio

BMI... Body mass index

BNP... Brain natriuretic peptide

CCS... Canadian Cardiovascular Society

CRAE... Central retinal artery equivalent

CRT... Cardiac resynchronization therapy

CRVE... Central retinal vein equivalent

EKG/ECG... Elektrokardiogramm

ESC... European Society of Cardiology

GE... General Electric

HDL... High density lipoprotein Cholesterin

HKE... Herzkreislauferkrankungen

HF... Herzinsuffizienz / heart failure

KHK/ CAD... Koronare Herzkrankheit/ coronary artery disease

LDL... Low density lipoprotein

LVAD... Left ventricular assistant device

LVEDD... Enddiastiolische linksventrikuläre Masse

LVEF... Left ventricular ejection fraction

LVM... Left ventricular mass/ Linksventrikuläre Masse

NT- proBNP... N terminal pro brain natriuretic peptide

NYHA... New York Heart Association

OGTT... Oraler Glucosetoleranztest

PAE... Pulmonalarterienembolie

pAVK... Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PWEDD... Enddiastolische Masse der posterioren Herzwand

PWV... Pulswellengeschwindigkeit / pulse wave velocity

QI... Qualitätsindex

SEDD... Enddiastolische Septumdicke

Tab... Tabelle

TVT... Tiefe Venenthrombose

WHO... Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abklärungsalgorithmus der Herzinsuffizienz	20
Abbildung 2: Bild eines Augenfundus	27
Abbildung 3: Boxplot zur Veranschaulichung von CRVE und des Diabetes mellitus	38
Abbildung 4: Boxplot zur Veranschaulichung von CRVE und des arteriellem Hypertonus	39
Abbildung 5: Boxplot zur Veranschaulichung der CRVE und der Hyperlipidämie.....	39
Abbildung 6: Boxplot zur Veranschaulichung der CRVE und des aktiven Nikotinkonsums	40
Abbildung 7: Boxplot zur Veranschaulichung der CRAE und des Diabetes mellitus.....	42
Abbildung 8: Boxplot zur Veranschaulichung der CRAE und des arteriellem Hypertonus	42
Abbildung 9: Boxplot zur Veranschaulichung der CRAE und der Hyperlipidämie.....	43
Abbildung 10: Boxplot zur Veranschaulichung der CRAE und des aktiven Nikotinkonsums	43
Abbildung 11: Streudiagramm der Korrelation CRAE und systolischer Blutdruck	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht kardiovaskulärer Erkrankungen	13
Tabelle 3 CCS Stadien	29
Tabelle 2 NYHA Stadien	28
Tabelle 4 Risikofaktoren der Kohorte	36
Tabelle 5 NYHA Stadien der Kohorte	36
Tabelle 6 CCS Stadien der Kohorte	37
Tabelle 7 Geschlechterspezifische CRVE und Abweichungen bei verschiedenen Risikofaktoren	39
Tabelle 8 Geschlechterspezifische CRAE und Abweichungen bei verschiedenen Risikofaktoren	43
Tabelle 9 Geschlechterspezifische PWV und Abweichungen bei verschiedenen Risikofaktoren	45

Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen eine der häufigsten Erkrankungen und Todesursachen in unserer westlichen Bevölkerung dar. Hauptrisikofaktor dafür bildet das metabolische Syndrom. Die dadurch ausgelösten Veränderungen führen zu multiplen, schwerwiegenden Spätfolgen. Da es sich meist um multifaktorielle Probleme handelt, ist die Therapie von Folgeschäden komplex, kostspielig und oft ist ein zufriedenstellendes klinisches Ergebnis nicht erreichbar. Aus diesen Gründen ist die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen sowohl für die betroffenen PatientInnen von zentraler Bedeutung als auch von großer wirtschaftlicher und sozioökonomischer Relevanz. Im Jahr 2011 wurde an der Medizinischen Universität Graz diesbezüglich eine Studie (K- project study) initiiert, um neue Parameter und Untersuchungsmethoden zur Prävention und Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen zu finden. ProbandInnen über 45 Jahre mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor wurden alle 2 Jahre untersucht, mit dem Ziel Korrelationen zwischen Biomarkern zu erkennen und entsprechende Rückschlüsse auf deren Wertigkeit hinsichtlich der Prädiktion und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen ziehen zu können. Im Jahr 2015 wurde zudem die Fundoskopie als potentieller funktioneller Biomarker mittels einer halbautomatischen amydratischen Funduskamera integriert. Daneben wird ein Echokardiogramm, Abdomen-, Herz- und Carotisultraschall, diverse Fragebögen sowie Laboruntersuchungen durchgeführt. In der hier vorgestellten Substudie wurden 156 ProbandInnen des K-Projekt eingeschlossen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Auswertung erster Datensätze der Fundusuntersuchung und deren Vergleich mit den erhobenen kardiovaskulären Daten. Der retinale zentralvenöse Gefäßdurchmesser (central retinal vein equivalent, CRVE) zeigte eine signifikante Korrelation mit einem aktiven Nikotinkonsum ($p = 0,028$). Der retinale zentralarterielle Gefäßdurchmesser (CRAE) war bei Vorliegen eines arteriellen Hypertonus erniedrigt ($p = 0,036$) und ebenso der arteriovenöse Quotient (AVR; $p = 0,035$). In weiterführenden Regressionsanalysen konnten jedoch keine signifikanten Einflussfaktoren auf die CRVE oder die CRAE identifiziert werden. Die Ergebnisse dieses relativ kleinen Risikokollektivs müssen

in größeren Kohorten validiert werden, zumal die existierende Literatur bisher uneinheitlich ist.

Abstract

Cardiovascular diseases are among the most widespread causes of illnesses and death in the western world. The main risk factor is the metabolic syndrome which leads to several severe consequences ranging from simple symptoms like angina pectoris or dyspnoe especially on exertion to acute complications like ischemic cardiovascular events. As usually seen in dealing with multifactorial problems, the therapy of caused damage is complex, expensive, and often does not lead to a satisfying clinical result. Therefore, the prevention of cardiovascular disease is of central importance to the affected patients as well as of great economic and socio-economic relevance. In 2011 a study (K- project study) was initiated at the Medical University of Graz with the aim to find new parameters and investigation methods for the prevention and early detection of cardiovascular diseases. People over 45 years of age with at least one cardiovascular risk factor were examined every two years to be able to detect correlations between biomarkers and conclude on their value in terms of prediction and progression of cardiovascular disease. In 2015 the examination of the eye fundus, as a potential functional biomarker, recorded by semiautomatic non- mydriatic fundus camera was included in the study protocol. Furthermore, an ECG, ultrasound of the abdomen, ultrasound of the carotid vessels, echocardiography, questionnaires, and laboratory examinations are obtained. 156 patients from the K-project were included in this diploma thesis with the aim to analyze potential correlations between the eye fundus and other cardiovascular biomarkers.

The central retinal venous diameter (CRVE) showed a significant correlation with active nicotine consumption ($p = 0,028$). The central retinal arterial diameter (CRAE) as well as the arterio- venous ratio (AVR) were decreased in the presence of arterial hypertension ($p(\text{CRAE})= 0,036$; $p(\text{AVR})= 0,035$).

Further regression analysis did not reveal any relevant influence by the analysed biomarkers on CRVE or CRAE and consecutive the AVR. The results of this relatively small risk pool need to be validated in larger cohorts, especially as existing literature has been inconsistent.

Einleitung

1.1. Allgemeines

Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sind in der heutigen Zeit vor allem in unserer westlichen Bevölkerung zunehmend vertreten und führen einerseits zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Personen andererseits aber auch zu hohen Kosten für das Gesundheitswesen. (1) (2) Der Begriff Herz- Kreislauferkrankungen ist nicht genau definiert. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählen dazu aber all jene Erkrankungen mit ursächlichen Problemen der Gefäße oder des Herzens. Dazu gehören:

- Koronare Herzkrankheiten (Störungen der herzversorgenden Blutgefäße)
- Cerebrovaskuläre Erkrankungen (Erkrankungen der hirnversorgenden Gefäße)
- Peripher arterielle Gefäßerkrankungen (Durchblutungsstörung der Extremitäten durch Gefäßverengung)
- Rheumatische Herzerkrankungen (Herzmuskel- und Herzklappenveränderungen durch Rheumatisches Fieber)
- Kongenitale Herzerkrankungen (bereits bei Geburt bestehende Malformationen der Herzstruktur)
- Tiefe Venenthrombose (TVT) und Pulmonalarterienembolien (PAE) durch Blutgerinnsel der tiefen Bein- und Beckenvenen, welche in die Lunge eingeschwemmt werden können. (3) (4)

Sie zählen zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen und somit auch in Österreich. (5) Die Tendenz dabei ist vor allem in den reicheren Regionen der Welt in erster Linie aufgrund des Lebensstils steigend (6), obwohl bereits viele Primär- sowie Sekundärpräventionsprogramme verfügbar und etabliert sind. (7) Ein globales Problem stellt in diesem Zusammenhang auch die Nichtverfügbarkeit von Medikamenten in Niedrigeinkommens- Ländern dar. (8) Weltweit sterben jährlich circa 17,3 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen. Schätzungen zufolge ist von einem Anstieg auf bis zu 23,6

Millionen im Jahre 2030 auszugehen. (3) (9) (10) Durch eine frühzeitige, lebenslange Veränderung des Lebensstils mit Verringerung der Risikofaktoren, könnte ein Großteil der Todesfälle durch kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden (11) (12)

1.2. Sozioökonomische Aspekte

Um einen Überblick über die Prävalenz der kardiovaskulären Erkrankungen in Österreich zu erhalten, wurden Daten des Bundesministeriums für Gesundheit herausgearbeitet und zusammengefasst (Siehe Tab. 1). Alle angeführten Zahlen beziehen sich auf das Jahr 2011. Es erfolgte eine Unterteilung in verschiedene Subgruppen. Zudem wurden eigene Auswertungen für Frauen und Männer durchgeführt um die genderspezifischen Unterschiede ersichtlich zu machen. Die häufigsten Erkrankungen dabei sind:

- Hypertonie (74,8%), wovon 99% auf die essentielle primäre Hypertonie entfallen
- Ischämische Herzkrankheiten (27,4%)
- Herzrhythmusstörungen (26,7%)
- Zerebrovaskuläre Krankheiten (15,1%)
- Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren (12,8%)
- Herzinsuffizienz (10,6%)

Männer waren dabei etwas häufiger von ischämischen Herzerkrankungen oder Erkrankungen der Arterien, Arteriolen und Kapillaren betroffen. Frauen litten mit einem Unterschied von 6,3 Prozentpunkten eher an Hypertonie. (10)

HKE-Gruppen	Männer und Frauen			Männer			Frauen		
	Pat.	Std. Rate	HKE in %	Pat.	Std. Rate	HKE in %	Pat.	Std. Rate	HKE in %
Hypertonie (ICD-10 I10–I15)	326.727	2.682,7	74,8	152.202	2.956,8	71,6	174.525	2.408,7	77,9
Ischämische Herzkrankheiten (ICD-10 I20–I25)	119.557	973,3	27,4	70.051	1.332,8	32,9	49.506	613,8	22,1
Pulmonale Herzkrankheiten (ICD-10 I26–I28)	18.315	147,0	4,2	8.146	156,9	3,8	10.169	137,0	4,5
Entzündliche Krankheiten des Herzens (ICD-10 I30, I32, I33, I38–I41)	1.951	19,4	0,4	1.190	25,8	0,6	761	13,1	0,3
Herzklappenkrankheiten (nicht entzündliche) (ICD-10 I05–I09, I34–I37)	33.495	247,1	7,7	14.887	276,9	7,0	18.608	217,2	8,3
Kardiomyopathie (ICD-10 I42, I43)	17.037	142,3	3,9	10.665	203,8	5,0	6.372	80,8	2,8
Herzrhythmusstörungen (ICD-10 I44–I49)	116.411	871,3	26,7	57.441	1060,7	27,0	58.970	681,9	26,3
Herzinsuffizienz (ICD-10 I50)	46.205	314,1	10,6	21.156	380,1	10,0	25.049	248,0	11,2
Sonstige Herzkrankheiten (ICD-10 I31, I51, I52)	14.064	107,2	3,2	6.804	129,6	3,2	7.260	84,9	3,2
Zerebrovaskuläre Krankheiten (ICD-10 I60–I69)	65.826	511,2	15,1	32.883	616,5	15,5	32.943	405,8	14,7
Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren (ICD-10 I70–I79)	55.840	451,2	12,8	31.490	596,8	14,8	24.350	305,6	10,9

Tabelle 1 Übersicht kardiovaskulärer Erkrankungen

*Standardbevölkerung = Europabevölkerung 1976; HKE = Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Mehrfachzahlungen möglich. (10)*

In Österreich werden vom Bundesministerium für Gesundheit epidemiologische Aussagen zu Herz-Kreislaufkrankungen auf der Basis der Österreichischen Gesundheitsbefragung, der Diagnosen- und Leistungsdokumentation der österreichischen Krankenanstalten und der österreichischen Todesstatistik angestellt. Laut dieser Statistiken wurde bei 19% aller hospitalisierten PatientInnen als Haupt- oder Nebendiagnose ein Herz- Kreislaufereignis festgestellt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, genauso wie ältere Personen. Auch gibt es deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Bundesländern. So sind zum Beispiel Personen aus der Steiermark, dem Burgenland, Oberösterreich und Kärnten häufiger von kardiovaskulären Ereignissen betroffen als die Bevölkerung von Salzburg, Tirol oder Vorarlberg.

Zudem birgt die Zukunft weitere Probleme für unser Gesundheitswesen, denn durch die verbesserte Lebensqualität und die medizinische Forschung, welche immer neue, bessere Therapiemöglichkeiten entwickelt, steigt das durchschnittliche Alter der Bevölkerung stetig an. Laut Statistik Austria sinkt die Zahl an Personen unter 20 Jahren ständig ab und die Zahl der über 60-Jährigen ist seit 2006 von 1.804.990 auf 2.089.263 jeweils zu Jahresbeginn angestiegen. (10)

1.3. Herzinsuffizienz

1.3.1. Ätiologie der ischämischen Herzerkrankungen

Das multifaktorielle Problem des oft kardiovaskulär ungünstigen Lebensstils legt den Grundstein der ischämischen Herzerkrankungen. Dazu gehören unter anderem der Bewegungsmangel, der Genuss von Nikotin (Tabakwaren), ein ungesundes Essverhalten und psychosozialer Stress. All das mündet oft im metabolischen Syndrom oder auch Wohlstandssyndrom genannt. (13) Der Symptomkomplex besteht aus stammbetonter viszeraler Adipositas, Dyslipoproteinämie (Triglyceride erhöht, HDL- Cholesterin erniedrigt), essenzieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2. (14) (15)

Aufgrund dieser metabolischen Veränderungen im Körper kommt es zum langsam schleichenden Umbau in den Gefäßwänden, zur Versteifung der Gefäßwände und

schließlich zur Koronaren Herzkrankheit (KHK), Insulten, Herzinfarkten, Nierenschädigungen und vielen weiteren Manifestationen. (3) (14) (15)

1.3.2. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für die Arteriosklerose sind vielseitig und teilweise durch den Lebensstil des/der PatientInnen verursacht oder beeinflussbar. Einige wichtige Risikofaktoren sind jedoch auch unveränderbar. Das männliche Geschlecht, das Alter oder eine genetische Prädisposition zur Arteriosklerose zählen zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren. Hingegen hat der/die PatientIn sehr wohl Einfluss auf den Nikotinkonsum, die Hyperlipidämie beziehungsweise Dyslipidämie, die Entstehung eines Diabetes mellitus oder die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie (16), welche allesamt beeinflussbare Risikofaktoren der Arteriosklerose darstellen. So zeigt sich zum Beispiel beim Rauchen, dass je stärker das Rauchverhalten ist, desto ausgeprägter ist der Grad der Gefäßstenosierung. (17) (18) (19)

1.3.3. Arteriosklerotischer Prozess

Die am häufigsten vorkommende Ursache kardiovaskulärer Erkrankungen ist die Arteriosklerose der Herzkranzgefäße (KHK). Ab einem Alter von 65 Jahren liegt die Prävalenz der KHK bei 18%, besonders stark ausgeprägt ist dies bei Männern mit einer Prävalenz von 28%. (17)

Bei der KHK handelt es sich um eine Erkrankung mit einem sehr komplexen pathophysiologischen Ablauf. Es kommt dabei zu einer persistierenden jedoch latenten Entzündung der mittleren und großen Arterien mit fibrotischen Umbauprozessen. (20) Die Begriffe der Arteriosklerose und Arteriosklerose werden oft synonym verwendet, auch wenn die Arteriosklerose nur eine der verschiedenen Unterformen der Arteriosklerose ist. Zu den anderen Manifestationen der Arteriosklerose zählen zum Beispiel die Mönckebergsche Mediaverkalkung und auch die Arteriolosklerose.

Pathogenetisch ist die Arteriosklerose ein sehr komplexer multifaktorieller Prozess mit vielen zusammenspielenden Faktoren, der jedoch noch nicht vollständig verstanden und geklärt ist. Zugrunde liegt eine Einlagerung von Fetten, insbesondere Cholesterin, in die Intima der Gefäße. Die gängigste Erklärung ist

die „response to injury“-Hypothese. Hier geht man davon aus, dass durch kleine Verletzungen der Innenwand der Arterien einerseits glatte Muskelzellen der Media in die Intima migrieren und es außerdem zu einer Hyperproliferation der Intima durch die Ausschüttung von Zytokinen und anderen Wachstumsfaktoren kommt. Außerdem wird Fett in die Intima und Media eingelagert, was zur Bildung sogenannter Schaumzellen führt. Die oben genannten kleinen Gefäßschädigungen entstehen zum Beispiel durch hypertensive Blutdruckverhältnisse, Toxine oder biophysikalische Verletzungen auf molekularer Ebene. Durch diese pathophysiologischen Prozesse kommt es über längere Zeit zu örtlich begrenzten Veränderungen des Gewebes, sogenannter Plaques, welche den Ausdruck der Arteriosklerose darstellen. (21) Durch die vorhandenen Schaumzellen kommt es zu einer Aktivierung des Immunsystems und dadurch zu einer Entzündungsreaktion, wodurch es zu einem ständig fortschreitenden bindegewebigen Umbau der Intima aber in weiterer Folge auch der Media führt. Zentral bildet sich in dieser Plaque ein Lipidkern aus, der aus den zugrunde gegangenen Schaumzellen besteht. Bricht ein Plaque auf, kommt es zur Gerinnungsaktivierung, was das Lumen der Arterien weiter verringert oder verschließt. (17) (21) (22) (23)

1.3.4. Cardiac Remodeling

Alle bereits genannten Veränderungen spielen sich auch auf interstitieller, zellulärer und molekularer Ebene ab. Folglich kommt es zum so genannten Cardiac Remodeling, einem Umbauprozess, der sich vor allem in der Veränderung der Funktion, der Form und Größe des Herzmuskels widerspiegelt. (24) (25) Wichtige Einflussfaktoren bilden die neurohumorale Aktivierung und die hämodynamische Situation, also Vorlast und Nachlast, die unter anderem durch Ischämien, Apoptosen und Nekrosen zu den oben genannten Umbauprozessen führen. Diese Mechanismen treten auf, wenn es zu einer Veränderung der Physiologie der Herzmuskelzellen kommt, was zum Beispiel im Rahmen von Myokardinfarkten, Druck- oder Volumensteigerungen durch Klappenstenosen und Insuffizienzen, arterieller Hypertonie oder durch Entzündungen des Herzmuskels. Hauptlokalisation dieser Veränderung sind die Myozyten selbst, jedoch sind auch andere Gewebe und Strukturen, wie die Koronarien, das Interstitium oder Fibroblasten betroffen. (26) (27) (28) Durch einen Sauerstoffmangel in den

Myozyten, wie es bei einem Myokardinfarkt passiert, kommt es zu einem fibrotischen Umbau des Infarktareals und zum Verlust der kontraktilen Elemente in diesem Bereich. In weiterer Folge entsteht eine unzureichende Adaptation des Infarktareals an die Druck- und Volumenbelastungen des Herzens, was zur Dilatation der betroffenen Herzkammer führt. Die Myozyten nehmen an Größe zu, um der Dilatation entgegenzuwirken. Dies führt jedoch wiederum zur Kardiomyopathie. (29) Der Kalziumstoffwechsel des Herzens, welcher hauptverantwortlich für die Kontraktion auf molekularer Ebene ist, wird durch das Cardiac Remodeling negativ beeinflusst. Es kommt zu einer Veränderung der Abläufe aber auch der Kalziumkanäle selbst, was insgesamt zu einer Kontraktions- und Relaxationsverschlechterung führt. (30) In Summe lässt sich zusammenfassen, dass das Cardiac Remodeling das hämodynamische Gleichgewicht des Herzens als Organ der Myozyten in seiner Funktion stört und somit über eine Veränderung des Calciumhaushaltes zu Relaxations- und Kontraktionsstörungen, wie bei der ischämischen Herzinsuffizienz, führt. (26) (27) (28) (30)

1.3.5. Ischämische Herzinsuffizienz als Folge der Arteriosklerose

Die systolische und diastolische Herzinsuffizienz, sind zugleich als eigenständige Krankheit, als auch als Symptom der KHK zu sehen. Zusammengefasst werden kann dieser Symptomkomplex unter dem Begriff der ischämischen Kardiomyopathie. Die systolische Herzinsuffizienz ist definiert als die Unfähigkeit des Herzens das erforderliche Blutvolumen ohne Veränderung der physiologischen Druckverhältnisse aus dem Herzen zu befördern. Bei der diastolischen Herzinsuffizienz hingegen liegt das Problem bei der Relaxation des Herzens in der Diastole. Dadurch kommt es zu einer verminderten Füllung des Herzens und dadurch zu einem verringerten Auswurf in der Systole. (31) (32) Die Prozesse der diastolischen und systolischen Herzinsuffizienz können getrennt voneinander auftreten, häufig finden sie sich aber beide Störungen in variabler Ausprägung zeitgleich. Inwieweit ein stufenweises Voranschreiten von einer initial diastolischen Funktionsstörung zur systolischen Herzinsuffizienz mit verminderter Auswurfleistung bei prolongierter Schädigung tatsächlich derart stadienhaft auftritt, ist umstritten.

1.3.6. Symptome der ischämischen Herzinsuffizienz

Treten akute Ereignisse ein, wie beispielsweise auf das kardiale System bezogen ein Myokardinfarkt, kann sich die Herzinsuffizienz teilweise nach Abklingen des akuten Ereignisses wieder zurückbilden, jedoch chronifiziert sie auch sehr häufig und stellt dann ein lebenslanges, therapiebedürftiges, den/die Betroffene/n einschränkendes Problem dar. Die PatientInnen leiden unter Leistungseinschränkungen, Dyspnoe bei Belastung bis hin zu Dyspnoe in Ruhe, generalisierten Ödemen, Pleuraergüssen, Beinödemen, Herzrhythmusstörungen, Nykturie oder allgemeiner Schwäche. Bei einer akuten Dekompensation der Herzinsuffizienz kann die Symptomatik von Dyspnoe durch ein Lungenödem bis zum kardiogenen Schock beziehungsweise Herzkreislaufstillstand reichen und stellt somit ein potentiell letales Problem dar. (33) (34) (35) Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist umfassend, erzielt jedoch oft nicht eine adäquate Verbesserung des Wohlbefindens des/der PatientInnen beziehungsweise der hämodynamischen Situation. Die Ultima Ratio in solchen Fällen stellt dann die Herztransplantation dar, die erhebliche Komplikationen und lebenslange Begleiterscheinungen und Einschränkungen birgt.

Da die Symptome der chronischen Herzinsuffizienz oft unspezifisch sind, erfolgt die Diagnose oft erst bei akuter Dekompensation oder im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen. (36) (37) (38) (39)

1.3.7. Abklärungsalgorithmus der ischämischen Herzinsuffizienz

Der folgende Abschnitt bezieht sich auf die aktuelle European Society of Cardiology (ESC) Guideline aus dem Jahr 2016 zur Abklärung von Herzinsuffizienz. (7) Bei bestehendem Verdacht auf eine chronische Herzinsuffizienz sollte die Vorgeschichte erhoben werden, der physikalischer Status durchgeführt werden und ein EKG aufgezeichnet werden, da jegliche Form der Herzinsuffizienz mit pathologischen Veränderungen im EKG einhergeht (Ischämiezeichen, Leitungsverzögerungen, Rhythmusstörungen). Bei der Befunderhebung sollte vor allem auf vorangegangene ischämische kardiale Ereignisse, wie ein Myokardinfarkt oder eine Revaskularisation, arterielle Hypertonie, Diuretikaehinnahme, Orthopnoe, nächtliche Atemnot oder Kontakt mit

kardiotoxischen Substanzen oder Strahlung geachtet werden. Der physikalische Status sollte auf folgende Punkte geachtet werden:

- Herzauskultation- Herzgeräusche oder pathologische Herztöne
- Lungenauskultation- Rasselgeräusche
- bilaterale Bein-/ Knöchelödeme
- Jugularvenenstauung
- lateralisierter Herzspitzenstoß

Wurde bei den oben beschriebenen Punkten keine Auffälligkeit registriert, ist eine Herzinsuffizienz unwahrscheinlich und andere Ursachen für die Symptomatik des/der PatientInnen sollten in Betracht gezogen werden. Gab es auffällige Befunde sollten die natriuretischen Peptide (NT- proBNP und BNP) im Blut als Laborparameter der Herzinsuffizienz bestimmt werden, sofern dies in der klinischen Routine des Krankenhauses Usus ist. Sind nun die natriuretischen Peptide pathologisch erhöht, beziehungsweise wurde keine Laboranalyse durchgeführt, sollte als nächster Schritt eine Echokardiographie durchgeführt werden. Ist diese unauffällig, so ist eine Herzinsuffizienz unwahrscheinlich, und es sollte weiter nach anderen Ursachen gesucht werden. Bei pathologischer Echokardiographie hingegen ist eine Herzinsuffizienz bestätigt und der/die PatientIn sollte dementsprechend therapiert werden. (40) (Siehe Abb. 1)

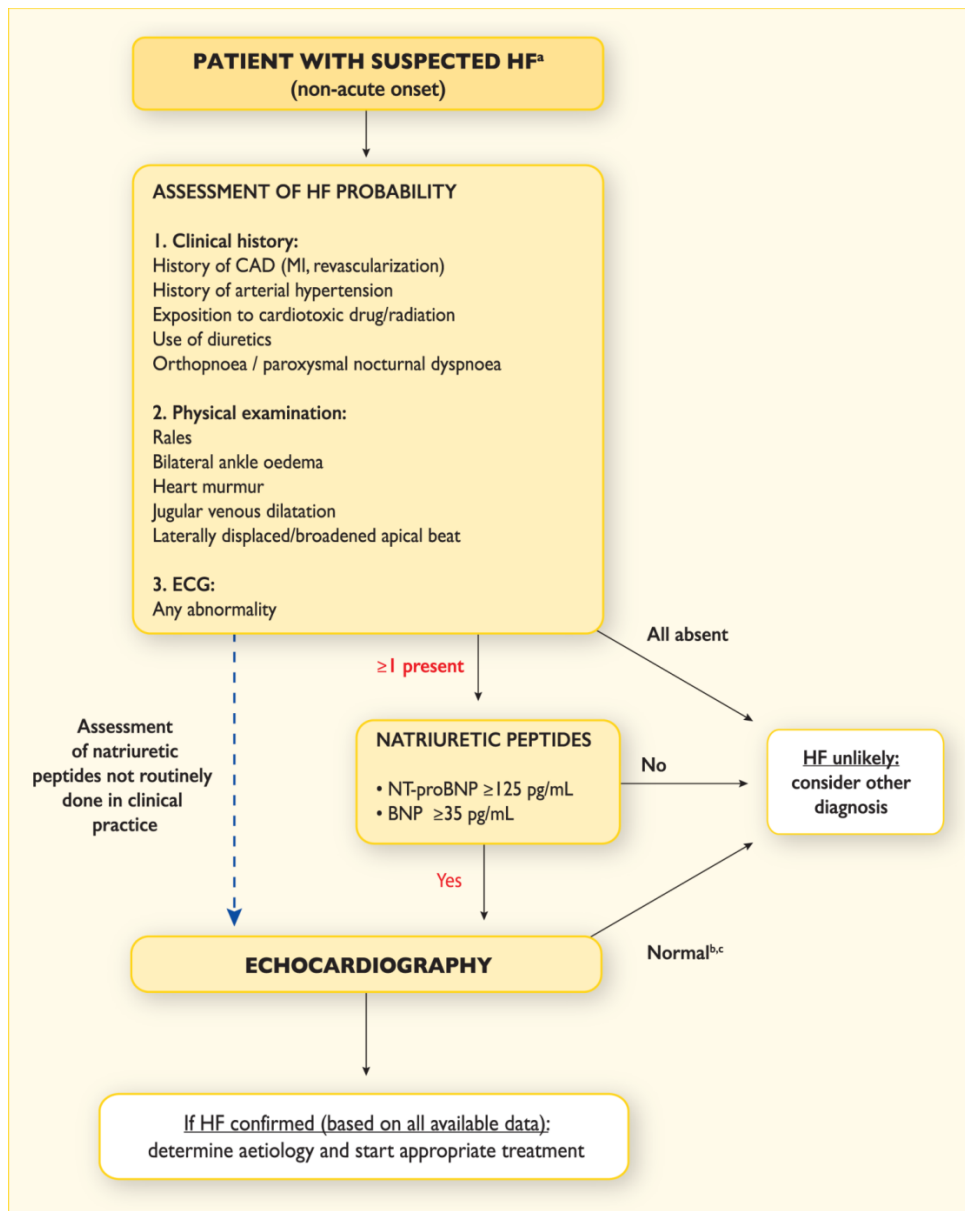


Abbildung 1 Abklärungsalgorithmus Herzinsuffizienz (40)

1.3.8. Therapie der Herzinsuffizienz

Das Ziel der Herzinsuffizienztherapie ist, die kardiale Funktion, die Lebensqualität und den klinischen Status zu verbessern und die Krankenhausaufenthalte sowie die Mortalität zu senken.

Die Basistherapie besteht immer aus einem Angiotensin converting enzyme (ACE)- Blocker und/ oder einem Betablocker. Diese sollten bis zur maximalen (tolerierten) Dosis titriert werden. (41) Bei persistierender Symptomatik oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 35% sollte zusätzlich eine Therapie mit Mineralrezeptorantagonisten begonnen werden. Sollten die Klinik

unverändert schlecht oder die LVEF weiterhin unter 35% bleiben muss zwischen 3 PatientInnenklassen unterschieden werden. Die erste Gruppe sind PatientInnen, die die ACE-Hemmer gut tolerieren. Hier sollte der ACE Hemmer durch einen Angiotensin- Rezeptor-Nepriylisin-Blocker ersetzt werden. Die zweite Kategorie repräsentiert PatientInnen mit einem Linksschenkelblock und einer QRS Breite über 130 ms und somit deutlich asynchroner Aktivität der Wandabschnitte des linken Ventrikels. Hier sollte eine kardiale Resynchronisations-Therapie (CRT-System) erwogen werden. Die dritte Klasse stellt PatientInnen mit einem Sinusrhythmus und Herzfrequenzen über 70/min dar. Diese PatientInnen sollten Ivabradin zum Therapieausbau erhalten. Alle Therapien der 3 Gruppen können bei Bedarf kombiniert werden um einen optimalen Therapieerfolg zu erzielen. Bei weiterhin bestehender Symptomatik sollte Digoxin, ein left ventricular assistant device (LVAD), Hydralazin und Isosorbitdinitrat oder eine Herztransplantation in Erwägung gezogen werden. (42)

In allen Therapiestufen können zur Symptomminderung Diuretika zum Einsatz kommen. Zudem sollte bei persistierender LVEF von unter 35% trotz optimaler Medikation oder einem Ereignis von ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern in der Vergangenheit an die Implantation eines Defibrillators (ICD-System) zur Prophylaxe potentiell lebensbedrohlicher maligner Herzrhythmusstörungen gedacht werden. (40) (43)

1.4. Prävention

Natürlich gibt es bereits einige Präventivprogramme zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse vom Bundesministerium für Gesundheit. Die Prävention besteht aus einem vielschichtigem System. Einerseits gibt es die Vermeidung bekannter Risikofaktoren, die sogenannte Primärprävention. Zusätzlich gibt es die Sekundärprävention, die sich mit der Früherkennung von Herz- Kreislaufereignissen befasst. Zudem existiert die Tertiärprävention zur Vermeidung der Progression bereits fortgeschrittener Erkrankungen und der Verhinderung der Entstehung von Folgeerkrankungen. (44) (45) (46)

Die Kosten für Diagnostik, Therapie, Pflege und Rehabilitationen kardiovaskulär erkrankter Personen sind enorm hoch und könnten durch adäquate Vorsorge und

Präventivprogramme stark gesenkt werden. Durch vernünftige, zielorientierte Präventionsprogramme könnte man diese Behandlungskosten stark minimieren, den Personen schwere kardiovaskuläre Ereignisse ersparen und die Gesamtsituation verbessern. (10) (44)

Gerade die Reduktion von Risikofaktoren sowie Änderungen des Lebensstils können zu einer hochgradigen Verringerung oder zumindest Verzögerung oder Fortschreiten von Herz- Kreislauferkrankungen führen. Hier bietet sich also breite, vielschichtige, multifaktorielle Ansätze zur Verbesserung der Morbidität und Mortalität. (9) (44) (47)

1.4.1. Primärprävention

In der Primärprävention geht es vor allem um die Veränderung des Lebensstils und des Gesundheitsverhaltens der betroffenen Personen. Die Primärprävention kann sich auf die Gesamtbevölkerung beziehen und wird dann universelle Prävention oder auf spezielle Risikogruppen oder sogar Einzelpersonen beziehen und wird dann selektive Risikoprävention genannt. Dies betrifft zum Beispiel RaucherInnen oder übergewichtige Personen. (9) (10) Die Primärprävention soll bereits sehr früh in jungen Lebensjahren ansetzen und so überhaupt die Entstehung von Erkrankungen verhindern. (46) (7)

1.4.2. Sekundärprävention

Das Fortschreiten einer Erkrankung durch Früherkennung und Behandlung zu verhindern wird unter dem Begriff der Sekundärprävention zusammengefasst. Dies trifft zum Beispiel auf die Ergometrie zur Früherkennung einer behandlungsdürftigen KHK zu. Die PatientInnengruppe, die durch die Sekundärprävention miteinbegriffen wird, sind vermeidlich gesunde Personen. Das Ziel der Frühbehandlung ist die Erkrankung zum Stillstand beziehungsweise zum Ausheilen zu bringen. (46) (7) Dies kann einerseits durch Maßnahmen der Lifestylemodifikation, wie Gewichtsreduktion, vermehrte körperliche Aktivität und Nikotinkarenz erfolgen. Andererseits kann aber auch eine medikamentöse Behandlung, beispielsweise mit Statinen, Acetylsalicylsäure, Antidiabetika, Betablockern oder ACE-Hemmern erfolgen. (48)

1.4.3. Tertiärprävention

In der Tertiärprävention befasst man sich mit PatientInnen, die an einer manifesten Krankheit leiden. Das Ziel liegt in der Bewahrung oder Wiedererlangung von Lebensqualität und der Vermeidung von Folgeerkrankungen sowie die Funktionsfähigkeit des Körpers und der Organsysteme zu unterstützen. Maßnahmen der Tertiärprävention sind Rehabilitationskurse oder Programme zur Fitnesssteigerung. (46) (7) (10)

1.4.4. Künftige Präventionsprogramme

Wichtig ist, dass künftige Präventionsmaßnahmen, die zu einer signifikanten Reduktion des Herz- Kreislauftrisikos führen sollen langfristig, anwendungsorientiert, vielseitig und nicht ortsgebunden anwendbar sind, sowie über eine solide, garantierte Finanzierung verfügen. Zudem bedingt eine generelle Verbesserung der gesundheitlichen Situation einer Person nicht nur eine Verminderung des kardiovaskulären Risikos, sondern trägt auch zu einer Limitierung anderer Erkrankungen wie zum Beispiel Krebsleiden oder Erkrankungen des respiratorischen Systems bei. (10) (7)

Die frühzeitige Diagnose noch asymptomatischer kardiovaskulärer Erkrankungen ist und bleibt eine schwierige Aufgabe. Es könnte jedoch durch die Früherkennung das Fortschreiten der Krankheit und der damit verbundenen Komplikationen verlangsamen oder sogar zum Stillstand bringen. Dafür müssen neue differenzierte Zugangswege zu kardiovaskulären Erkrankungen mit Rücksicht auf die Pathophysiologie und biosozialen Begleitfaktoren gefunden werden. Hierzu eignen sich unter anderem neue Biomarker und kostengünstige mit wenig Aufwand durchführbare Untersuchungsmethoden, wie die Augenhintergrundsuntersuchung. Im Moment kommt die Funduskopie noch nicht routinemäßig zum Einsatz. Sie wurde jedoch in namhaften großen Studien, wie beispielsweise der Rotterdam Eye Study oder der Framingham Heart and Eye Study bereits untersucht. (49) (50) (51) (52). Die Eingliederung derartiger Screeningtools würde die Frühdiagnostik und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen dahingehend verändern, dass ein Großteil der PatientInnen leichter Zugang zur Diagnostik hätte, es zu einer deutlichen Kostenreduktion kommen würde und Spezialversorgungszentren entlastet werden könnten.

Die Identifizierung neuer Biomarker und neuer Untersuchungsmethoden zur unkomplizierten Frühdiagnose kardiovaskulärer Ereignisse wird zunehmend erforscht. So auch in dieser Studie. Die Erforschung und Validierung von neuen, im klinischen Alltag verwendbaren, Biomarkern als Marker der Früherkennung von Herz- Kreislauferkrankungen kann auch helfen die zugrundeliegenden Pathologien und Entstehungsmechanismen der Erkrankungen zu erkennen. Dadurch können auch Rückschlüsse auf neue Präventivtherapien geschlossen werden. (7)

1.5. Fragestellung und Ziele

Die Studie, die Grundlage dieser Diplomarbeit ist, erforscht und beurteilt die Bedeutung und Eignung von funktionellen und biochemischen Biomarkern als potentielle diagnostische Tools zur Früherkennung, Risikostratifikation, Prävention, Prognose und Therapiekontrolle von kardiovaskulären Erkrankungen. Das Ziel dieser Arbeit ist es patientInnen-spezifische sowie auch sozioökonomische Faktoren der Manifestation und insbesondere der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zu beleuchten und mögliche Verbesserungen durch die Implementierung weiterer Tools zu diskutieren beziehungsweise zu empfehlen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist:

1. Allgemeine Beschreibung des Aufbaus der Studie und des diagnostischen Work- Ups
2. Vorstellung der Methode der semi- automatischen Augenhintergrundsuntersuchung
3. Auswertung eines Datensatzes zur Funduskopie als Sub- Studie der Graz Heart Study
4. Die Interpretation dieser Daten im Zusammenhang mit bereits etablierten Biomarkern und publizierten Studien

Material und Methoden

1. Allgemeines Studiendesign

Die vorliegende Studie ist Teil der Graz Heart Study, eine Langzeit- observierende prospektive Kohorten-Studie. Diese hat das Ziel, neue kardiovaskuläre Risikofaktoren, Laborparameter, funktionelle Tests, bildgebende Verfahren und Biomarker zu finden, die in Zukunft in der Prävention, Diagnostik, Therapie und Prognose kardiovaskulären Erkrankungen, Ereignisse und damit verbundene Folgeerkrankungen verwendet werden kann. Dafür werden phänotypisch gesunde ProbandInnen kardiovaskulär und endokrinologisch durchuntersucht.

Eingeschlossen werden alle PatientInnen über 45 Jahre mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, aktiver/chronischer Nikotinabusus, Adipositas etc.) oder ProbandInnen über 18 Jahre mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus Typ2. Die Studienpopulation stammt aus Österreich, hauptsächlich aus Graz und den umgebenden Gemeinden. Als Ausschlusskriterien gelten manifeste kardiovaskuläre Ereignisse, wie ein Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt und die Forschung steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki. (53)

Die Studie läuft seit 2011 bei der Männer und Frauen gleichermaßen gescreent und Follow- Up Untersuchungen im 2- Jahres Takt durchgeführt werden. Die erste Untersuchung findet zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses statt. Je ein Jahr nach der letzten Untersuchung erfolgen Telefonvisiten. Es ist geplant, die TeilnehmerInnen über einen längeren Zeitraum (bis zu 30 Jahre) zu beobachten, um den Langzeitverlauf verfolgen zu können. Zu Beginn gab es 3 prospektive Kohorten aus den Bereichen Kardiologie, Endokrinologie und Hepatologie jeweils bestehend aus StudienteilnehmerInnen mit hohem Risiko für die jeweilige Kohorte. In der kardiologischen Kohorte sind PatientInnen eingeschlossen mit asymptomatischen kardiovaskulären Veränderungen, die endokrinologische Kohorte besteht aus DiabetikerInnen und die hepatologische Kohorte aus Personen mit Risikofaktoren für Lebererkrankungen. Die Leberkohorte musste aus

logistischen Gründen aufgegeben werden und somit existieren zurzeit die kardiologische und endokrinologische Kohorte.

Um eine übergreifende Auswertung verwirklichen zu können, werden die Kohorten auf Basis eines gemeinsamen Datensatzes analysiert. Im klinischen Studienzentrum (Billrothgasse 12, Graz) werden bei allen PatientInnen sowohl kardiologische als auch endokrinologische Untersuchungen durchgeführt, um eine breite aussagekräftige Studienpopulation zu erhalten. Der kardiologische Block besteht aus der Anamnese, physikalischem Status, Fragebögen (Lebensqualität, Lebensstil, körperliche Aktivität etc.), Blut, Speichelproben, Herzultraschall, EKG, Pulswellenanalyse, Augenhintergrunduntersuchung, Ultraschalluntersuchung der A. Carotis communis, Pulswellenanalyse, 6-Minuten-Gehtest, Spiroergometrie und einer Lungenfunktion. Der endokrinologische Teil besteht aus einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT), einer Knochendichtemessung, einem Hand-Grip-Test und einer Körperfettmessung.

2. Augenhintergrunduntersuchung

Die Fundusbilder wurden mit einer halbautomatischen digitalen Funduskamera (CR-2 Plus AF, Canon Medical Product, Wien, Österreich) aufgenommen, die keine mydriatische Vorbehandlung der Augen der ProbandInnen erfordert. Dies gelingt, indem man die Bilder in einem halb verdunkeltem Raum, mit einem 45° Winkel und mit der Infrarot- Optikfunktion der Kamera aufnimmt. Alle Bilder

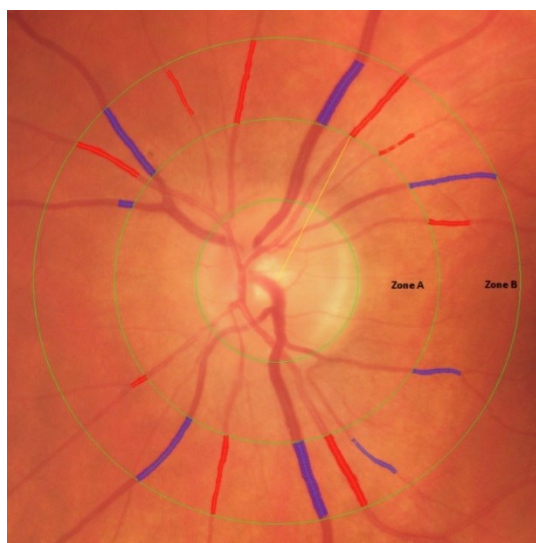


Abbildung 2: Fundus mit den beiden Zonen A und B sowie eingezeichneter Venen (blau) und Arterien (rot)

wurden durch MitarbeiterInnen der Augenklinik Graz, die in der Auswertung von Fundusbildern geübt sind, befundet. Dafür verwenden sie eine halbautomatisierte Software (Interaktive Vessel Analysis, IVAN, Version 1.3, IBM, Portsmouth, Vereinigtes Königreich). Um die Kamera zu kalibrieren, wurde die Distanz vom Sehnervenkopf zur Fovea in 40 Fundusbildern von 20 gesunden ProbandInnen (jeweils rechts und links) gemessen. Die durchschnittliche Distanz zwischen Sehnervenkopf und Fovea betrug 4500 μm . Der durchschnittliche Pixelwert für diese Strecke dividiert durch die Strecke von 4500 μm ergibt die Pixel/ μm - Ratio für das Setup der Analyse. Für die Beurteilung wurden 3 konzentrische Kreise jeweils einen halben Durchmesser des Sehnervenkopfes auseinander über die Bilder gelegt. Zwischen den beiden äußeren Kreisen (Siehe Abb. 3: Zone B) wurden die durchschnittlichen Gefäßdiameter durch den eingebauten Software-Algorithmus vermessen.

Die Gefäße wurden als Arteriolen (rot) und Venolen (Blau) typisiert und im Uhrzeigersinn durchnummeriert. Die 6 größten Arteriolen und Venolen wurden für die Analyse des central retinal artery equivalent (CRAE), des central retinal vein equivalent (CRVE) und die Arterien-Venen-Ratio (AVR) herangezogen. Die AVR errechnet sich aus dem Quotienten des CRAE (μm) und CRVE (μm).

$$\text{AVR} = \text{CRAE} / \text{CRVE} \text{ (in } \mu\text{m)} \text{ (54)}$$

Betrachtet man Bilder gesunder Netzhautgefäße, so sind Arteriolen und Venolen gut voneinander unterscheidbar. Arteriolen zeigen sich als rote Streifen mit einem goldgelben zentralen längsverlaufenden Reflex. Venolen hingegen erscheinen eher als dunkelrote homogene Streifen. Im Initialstadium einer arteriellen Hypertonie kommt es durch autoregulatorische Mechanismen zu einer Vasokonstriktion. (55) In nicht arteriosklerotischen und damit elastischen Gefäßen erscheint dies dann als generalisierter Vasospasmus. Dieses Initialstadium tritt vor allem in den Arteriolen zweiter und dritter Ordnung auf. In den zentralen Anteilen finden sich kaum Veränderungen. Persistiert der Hypertonus jedoch für längere Zeit kommt es zum Umbau in den Gefäßwänden, genauer zur Hyperplasie der Tunica muskularis und zur hyalinen Degeneration der Arteriolenwand und konsekutiv zur Intimaverdickung und Gefäßsklerose. Dieses Stadium ist im

Fundusbild gekennzeichnet durch eine fokale Vasokonstriktion, arteriovenösen Kreuzungszeichen, Veränderung der Reflexe der Arteriolen und Vergrößerung der Arteriolenverzweigungswinkel. Ein weiterhin persistierender Hypertonus mündet irgendwann in die exsudative Phase in der es zum Aufbrechen der Blut- Retina Schranke kommt. Es entsteht eine Nekrose der Endothelzellstrukturen und Blut und Fette können übertreten. Im Fundusbild findet man hämorrhagische Infiltrate, retinale Mikroaneurysmen oder Cotton wool spots. Bei einer hypertensiven Entgleisung kann es auch akut zum Papillenödem und damit zur Retinopathie kommen. Ist eine Arteriosklerose jedoch vorbestehend, kann es zu anders erscheinenden Veränderungen der Retina in der Fundusuntersuchung kommen. Bei einer manifesten Arteriosklerose ist die Autoregulation durch den zunehmenden Verlust elastischer Fasern stark eingeschränkt. Bei einem Anstieg des Blutdrucks kommt es daher in arteriosklerotischen Arealen eher zur Vasodilatation und in nicht vorgeschädigten Arealen zur Vasokonstriktion. (56) (57) (58)

3. Weitere Untersuchungen

3.1. Fragebögen

In den diversen Fragebögen werden Daten wie Vorerkrankungen, Eigenmedikation, Allergien, Familienanamnese, Schlaf, allgemeines Wohlbefinden, psychosoziale Faktoren, Voroperationen, NYHA- und CCS Stadium erhoben. Die NYHA Klassifikation ist ein von der New York Heart Association veröffentlichtes Methode zur Einteilung der Herzinsuffizienz. Symptome wie

Stadium	Definition
NYHA I	Keine inadäquate körperliche Erschöpfung, Dyspnoe, Rhythmusstörung oder Angina pectoris auf alltägliche körperliche Belastung
NYHA II	Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, leichte Beschwerden bei Aktivität, keine Beschwerden in Ruhe
NYHA III	Höhergradige Einschränkung bei geringer körperlicher Aktivität, keine Beschwerden in Ruhe
NYHA IV	Beschwerden bei allen körperliche Aktivitäten und in Ruhe

Tabelle 2 NYHA Stadien

Dyspnoe, Müdigkeit und Palpitationen werden dabei herangezogen den Grad der Herzinsuffizienz einzuschätzen. Einen Hinweis auf die Ursache liefert die NYHA-Klassifikation jedoch nicht. Die CCS Klassifikation ist ein Schema der Canadian Cardiovascular Society zur Stadieneinteilung der stabilen Angina pectoris. Die Klassifikation beruht vor allem auf dem Auftreten pektanginöser Beschwerden in Abhängigkeit vom Maß der körperlichen Belastung. (59) (60)

Stadium	Definition
CCS I	Keine Einschränkung, normale körperliche Aktivität möglich, Angina pectoris nur bei sehr starker Belastung
CCS II	Leichte Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität, Angina pectoris beim Gehen Treppensteigen nach dem Essen oder mit erhöhter Geschwindigkeit
CCS III	Deutliche Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität, Treppensteigen von weniger als 1 Etage
CCS IV	Angina pectoris bei jeglicher körperlicher Belastung oder bereits in Ruhe

Tabelle 3 CCS Stadien

3.2. Physikalischer Status

Die Untersuchung erfolgt durch eine/n Arzt/Ärztin und beinhaltet sozioökonomische, medizinische, biochemische und anthropometrische Faktoren.

3.3. Inspektion und Auskultation

Durch eine/n Studienarzt/-ärztin wird die Auskultation der Lunge, des Herzens und des Abdomens durchgeführt. Zudem erfolgt die Inspektion der Haut und eventueller Veränderungen wie Jugularvenenstauungen.

3.4. Orale Glukosetoleranztest (OGTT)

Der OGTT wird durchgeführt um eine Glukosetoleranzstörung zu diagnostizieren beziehungsweise auszuschließen. Dabei wird zuerst, wenn der/die PatientIn noch nüchtern ist, Blut abgenommen. Danach trinkt der/die ProbandIn 75 g aufgelöste Glukose. Zum Zeitpunkt 30, 60 und 120 Minuten wird Blut abgenommen und jeweils die Blutglukosekonzentration bestimmt.

3.5. EKG

Ein 12-Kanal EKG wird bei jedem/r Patienten/-In geschrieben. Die Beurteilung beinhaltet Rhythmus, Herzfrequenz, Lagetyp, Überleitungsgeschwindigkeiten, QRS-Komplex, Erregungszeit (QTc) und Erregungsrückbildungsstörungen.

3.6. 6-Minuten Gehstest

Dieser Test misst die maximale Gehstrecke des/der ProbandInnen in 6 Minuten und liefert Aussagen über die Belastbarkeit der Person im täglichen Leben. Dafür geht der/die PatientIn auf einer ebenen vordefinierten Fläche für 6 Minuten. Das Tempo gibt der/die PatientIn selbst vor, mit dem Ziel, seiner eigenen Leistung entsprechend soweit wie möglich zu gehen. Der/Die UntersucherIn bestimmt zu Beginn und am Ende den Blutdruck und die Herzfrequenz und misst die vom/von der Patienten/-In zurückgelegte Strecke.

3.7. Spiroergometrie und Lungenfunktionsdiagnostik

Diese Untersuchung dient der Erfassung der Lungen- und Atemvolumina und der Luftflussgeschwindigkeiten und damit der Diagnostik von Lungenerkrankungen. Danach folgt die Spiroergometrie, ein kardiopulmonaler Belastungstest, wo der/die PatientIn unter EKG- und Blutdruckmonitoring am Fahrradergometer fährt. Dabei werden stufenweise die Leistung (Watt) erhöht und zeitgleich werden die Atem- und Lungenvolumina des/der PatientInnen unter Belastung gemessen. Zugleich können bei Belastung auftretende Veränderungen der Endstrecken im EKG als Hinweis auf das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit aufgezeichnet werden.

3.8. Echokardiographie

Die Echokardiographie wird auf einem Ultraschallgerät (GE Vivid 9 G mit einem M5S Schallkopf, General Electric, Wien, Österreich) durchgeführt. Dabei wird der/die PatientIn auf die linke Körperseite mit nach oben ausgestrecktem linken Arm gelagert. Bei der Untersuchung werden Bilder in der parasternalen langen und kurzen Achse und apikal im 2-, 3-, 4-, und 5-Kammerblick aufgenommen. Alle Bilder und Messungen wurden aufgenommen, gespeichert und ausgedruckt. Es erfolgt die Ermittlung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der diastolischen Herzfunktion mittels der Bestimmung von E-Welle und é-Wellen. (61) Außerdem

wird die Geometrie und Dimension der einzelnen Herzkammern unter Beachtung der dafür gültigen Guidelines beurteilt. (62) Schließlich erfolgt auch die Beurteilung des Klappenapparates.

Die linksventrikuläre Masse (LVM) wurde anhand der modifizierten Devereux Gleichung (63) ermittelt und das linksatriale Volumen mittels der biplanen Methode. (62) Um die modifizierte Devereux Gleichung anzuwenden, werden folgende Parameter gemessen: der enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser (LVEDD), die enddiastolische Dicke der posterioren Wand (PWEDD) und die enddiastolische Dicke des Septums (SEDD). (63) (64)

$$LVM = 1,04x[(LVEDD + SEDD + PWEDD) - 13,6]$$

Zur Berechnung des linksatrialen Volumens mittels der biplanen Methode werden die Fläche des Atriums in der Diastole und Systole (A1 und A2) sowie die linksatriale Länge (L) benötigt. (64)

$$\frac{8}{3\pi} \left[\frac{(A1 \times A2)}{L} \right]$$

3.9. Ultraschall Abdomen

Die Abdomensonographie wird auf einem GE Vivid 9 Ultraschallgerät mit einem C1-5 Schallkopf (General Electric, Wien, Österreich) durchgeführt. Neben der Feststellung einer möglichen Steatosis hepatis werden die Dimensionen der Oberbauchorgane ermittelt.

3.10. Ultraschall Karotis und Intima Media Dicke Messung

Die Messung findet wiederum an einem GE Vivid 9 Ultraschallgerät statt mithilfe eines 9L Schallkopfes (General Electric, Wien, Österreich). Der/Die PatientIn wird in Rückenlage und leicht überstrecktem Hals untersucht. Die Arteria carotis comunis wird im Längs- und Querschnitt bis zu ihrer Aufzweigung in die Arteria

carotis interna und externa am Bulbus verfolgt und danach separat sowohl die A. carotis interna und externa weiter Richtung kranial untersucht. Dabei wird vor allem auf etwaige Plaques und Stenosen mit Flusslimitierung geachtet. Zudem wird durch ein automatisiertes Messprogramm von GE die Intima Media Dicke der A. carotis communis gemessen. Werte unter 0,8 mm bei Personen zwischen 40 und 60 Jahren oder unter 1,0 mm bei über 60-Jährigen gelten als normal, alle Werte darüber deuten auf Schädigungen der Gefäßwand hin. Bei einer Zunahme der Intima Media Dicke um 0,1 mm hebt dies das kardiovaskuläre Risiko um 11% an. (65)

Entdeckte Plaques werden in die Intima Media Dicke Messung nicht einbezogen, jedoch gesondert notiert.

3.11. Pulswellenanalyse

Die Pulswellenanalyse ist eine Möglichkeit zur Abschätzung des möglichen Endorganschadens des arteriellen Systems. Die Analyse ist eine einfach durchzuführende, nicht invasive, leicht reproduzierbare Methode mit hoher prognostischer Bedeutung. Dies wurde bereits in mehreren anderen Studien gezeigt. Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) ist ein Maß für die regionale Steifigkeit des Gefäßes. Dies bedeutet, dass jüngere Personen mit unauffälligen, elastischeren Gefäßen, niedrigere Geschwindigkeiten aufweisen. Junge PatientInnen zeigen Geschwindigkeiten von 4-5m/s in der Aorta ascendens, 5-6m/s in der Aorta abdominalis und 8-9m/s in der Arteria iliaca und femoralis. Eine Überschreitung des Grenzwertes der Pulswellengeschwindigkeit von 12m/s gilt als ein aussagekräftiger unabhängiger Risikofaktor für verschiedenste kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte oder Insulte. Gemessen wird transkutan mittels eines Tonometers, einem Druckabnehmer, an der Arteria carotis communis, der Arteria radialis und der Arteria femoralis. Dies wird EKG getriggert hintereinander an den verschiedenen Gefäßen durchgeführt. Nach jeder Messung wird der SphygmoCor Qualitätsindex (QI), welcher die Reproduzierbarkeit der Wellenform angibt, gemessen. Ist der $QI < 80\%$ wird die Messung erneut durchgeführt.

Zudem wird der Augmentationsindex (AI), welcher als Differenz zwischen dem ersten und zweiten systolischen Gipfel des Aortenpulses definiert ist, berechnet. Der AI wird als Prozentsatz des Pulsdruckes angegeben. Der zweite Gipfel

entsteht durch die Reflexion des kardialen Auswurfes am Übergang in die Widerstandsgefäße und an Gefäßbifurkationen und läuft noch im selben Herzzyklus zurück zur Aorta ascendens. Dies bedeutet, dass eine Zunahme der Steifigkeit der großen arteriellen Gefäße die Pulswellengeschwindigkeit ansteigen lässt.

Gesunde, elastische Gefäße weisen, wie oben beschrieben, langsame PWV auf, was dazu führt, dass die reflektierte Welle erst in der Diastole in der Aorta ascendens eintrifft und somit den diastolischen Blutdruck und folglich die Perfusion der Koronarien steigert. Dies bedeutet, dass der Augmentationsindex negativ ist.

Ältere Personen mit steiferen, arteriosklerotisch veränderten Gefäßen haben höhere Pulswellengeschwindigkeiten mit dadurch bedingtem früheren, in der Systole, Eintreffen der reflektierten Wellen in der Aorta ascendens. Dies führt zum Anstieg des systolischen Blutdrucks und der kardialen Belastung. Außerdem wird die Koronarperfusion, durch das fehlende Eintreffen in der Diastole, verringert und wirkt sich somit negativ auf die kardiovaskuläre Situation der Person aus. Der Augmentationsindex ist in diesem Fall positiv.

4. Datenanalyse und Statistik

Sämtliche verwendeten kardiovaskulären Daten wurden aus einer Datenbank (OpenClinica, betreut durch Joanneum Research, Graz, Österreich) anonymisiert, zunächst in ein Excel-File (Microsoft Office 2016, Redmont, Vereinigte Staaten von Amerika) exportiert. Hier erfolgte das Zusammenführen mit den erhobenen Daten des Augenhintergrundes, die ihrerseits anonymisiert in ein Excel-File übertragen wurden. Der so gewonnene Datensatz wurde hinsichtlich potentieller Übertragungsfehler überprüft und bereinigt.

Danach wurde der gesamte Datensatz von 156 ProbandInnen in ein SPSS-File (SPSS Version 23, Armonk, Vereinigte Staaten von Amerika) übertragen und statistisch analysiert.

Es wurden Häufigkeitsverteilungen und Mittelwertanalysen samt Standardabweichung durchgeführt. Nachdem es sich um nicht-normalverteilte Daten handelt, wurden nicht-parametrische statistische Verfahren zur weiteren

Analyse gewählt. Bei Mittelwertvergleichen umfasste diese den Man-Whitney-U Test, und Korrelationen wurden nach dem Rangvergleich nach Spearman ermittelt. In beiden Fällen wurden statistisch signifikante Zusammenhänge bei $p < 0,05$ (zweiseitig) angenommen. Für weiterführende Regressionsanalysen wurden die metrischen Daten einem natürlichen Logarithmus (Basis = 2,72; Euler'sche Zahl) unterworfen um eine Normalverteilung zu erreichen. Danach wurde eine lineare Regressionsanalyse mit stufenweisen Ausschluss durchgeführt. Sämtliche Graphiken wurden in SPSS erstellt. Sofern nicht anders gekennzeichnet werden die Daten in Form von Anzahl, Mittelwert und Standardabweichung wiedergegeben.

Ergebnisse

1. PatientInnenkollektiv

Insgesamt wurden in die Analyse 156 PatientInnen im Zeitraum vom November 2015 bis Oktober 2016 eingeschlossen. Darunter befanden sich 72 Männer und 84 Frauen. Der Altersdurchschnitt lag bei 59 ± 7 Jahre (Männer: 59 ± 8 , Frauen 58 ± 6), wobei bei den Männern der jüngste Proband 43 und der Älteste 81 Jahre alt war. Bei den weiblichen Probandinnen war die Jüngste 45 und die Älteste 71 Jahre alt.

Der durchschnittliche BMI lag bei $25,9\pm 4$ kg/m², wenn man jedoch die Geschlechter einzeln betrachtet ergibt sich für Frauen ein durchschnittlicher BMI von $24,8\pm 4,2$ kg/m². Die männlichen Probanden liegen mit durchschnittlich $27,2\pm 3,2$ kg/m² leicht darüber.

1.1 Risikofaktoren des PatientInnenkollektivs

Von allen 156 PatientInnen litten 44 Personen (28,2%) an einer arteriellen Hypertonie. Geschlechterspezifisch zeigten sich hier Unterschiede in der Prävalenz des Hypertonus. Unter den Männern litten 38,9 % der Studienteilnehmer an einer arteriellen Hypertonie, bei den Frauen waren es lediglich 19%.

Bezüglich einer Hyperlipidämie war die geschlechterspezifische Verteilung ausgeglichen. Insgesamt litten 39,1% an einer Hyperlipidämie. Das sind 40,3% aller Männer und 38,1% aller Frauen.

Ein bekannter Diabetes mellitus Typ 2 wurde von insgesamt 9 Personen angegeben, das entspricht 5,8% der Studienpopulation. Das entspricht 11,1% aller Männer und 1,2% aller Frauen.

Auch eine KHK war bei wenigen TeilnehmerInnen bekannt. Lediglich bei 2 Personen, einem Mann und einer Frau, was 1,3% der Studienpopulation entspricht, war eine KHK als Vorerkrankung bekannt. Das entspricht 1,4% aller Männer und 1,2% aller Frauen.

	Gesamt (n=156)	Männer (n=84)	Frauen (n=72)
Arterielle Hypertonie [n;(%)]	44 (28,2)	16 (19)	28 (38,9)
Diabetes mellitus Typ II [n;(%)]	9 (5,8)	1 (1,2)	8 (11,1)
KHK [n;(%)]	2 (1,3)	1 (1,2)	1 (1,4)
Hyperlipidämie [n;(%)]	61 (39,1)	32 (38,1)	29 (40,3)

Tabelle 4 Risikofaktoren der Kohorte

1.2 NYHA- und CCS Klassifikation des PatientInnenkollektivs

Bei insgesamt 145 Personen (93,5%) ergab sich aufgrund der Befragung und des klinischen Status ein NYHA Stadium I. Lediglich 10 Personen (6,5%) fielen in die Gruppe von NYHA II. Die Aufteilung der Geschlechter in den NYHA Stadien war relativ gleichmäßig. Im NYHA Stadium I befanden sich 76 Männer (91,6%) und 69 Frauen (95,8%). Weiter findet man im NYHA Stadium II 7 männliche Personen (8,4%) und 3 Weibliche (4,2%). Den NYHA Klassifikationen III und IV konnten keine Person aufgrund ihrer Symptome zugeordnet werden.

Bei Betrachtung der CCS Klassifikation (n= 154) findet man 152 Personen (98,7%) in der Klasse I, davon sind 80 Personen männlich (97,6%) und 72 Personen weiblich (100%) Dem Stadium CCS II können nur insgesamt 2 Personen (1,3%) zugeordnet werden. Diese 2 Personen sind männlich (2,4%). Keine ProbandInnen konnten dem Stadium CCS III oder IV zugeordnet werden.

	Gesamt (n=155)	Männer (n=83)	Frauen (n=72)
NYHA I [n;(%)]	145 (93,5)	76 (91,6)	69 (95,8)
NYHA II [n;(%)]	10 (6,5)	7 (8,4)	3 (4,2)

Tabelle 5 NYHA Stadien der Kohorte

	Gesamt (n=154)	Männer (n=82)	Frauen (n=72)
CCS I [n;(%)]	152 (98,7)	80 (97,6)	72 (100)
CCS II [n;(%)]	2 (1,3)	2 (2,4)	0 (0)

Tabelle 6 CCS Stadien der Kohorte

2. Augenhintergrundanalyse: central retinal vein equivalent (CRVE6)

Das retinale Gefäßkaliber (retinal vascular caliber; RVC) ist ein vielversprechendes neues diagnostisches Tool zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos. Es umfasst unter anderem das central retinal vein equivalent (CRVE6) und das central retinal artery equivalent (CRAE6). So konnte z.B. gezeigt werden, dass das CRVE in enger Beziehung zur chronischen Inflammation bei rheumatoider Arthritis steht und möglicherweise mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. (Babaoglu H 2016).

Die durchschnittliche CRVE6 in dem PatientInnenkollektiv (n= 156) beträgt $216 \pm 17,9 \mu\text{m}$, wobei sie bei Männern (n=72) bei $213 \pm 18,8 \mu\text{m}$ liegt und bei Frauen (n=84) bei $218 \pm 16,8 \mu\text{m}$. Dies stellt allerdings keinen signifikanten Unterschied dar ($p=0,071$). Bei Typ II DiabetikerInnen (n=9) war die CRVE6 mit $219 \pm 16,6 \mu\text{m}$ nicht signifikant erhöht ($p=0,723$). (Siehe Abb. 3)

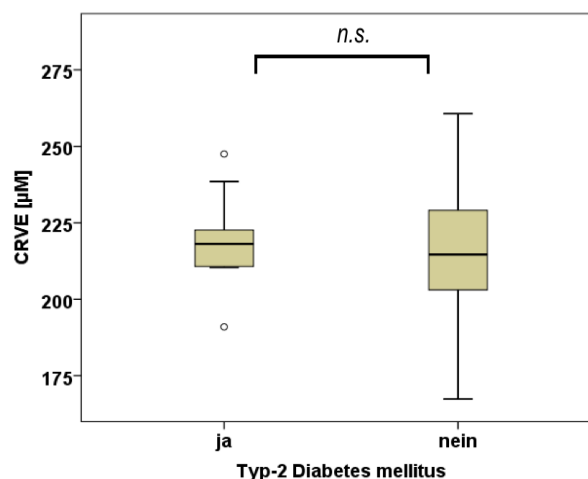


Abbildung 3: Boxplot, 156 ProbandInnen. X-Achse: Diabetes mellitus versus kein Diabetes mellitus, Y-Achse: CRVE. Bei Vorliegen von Typ-2 Diabetes zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (n.s.; $p=0,723$)

Es zeigte sich bei ProbandInnen mit Hypertonus (n=44; CRVE = $213 \pm 18,2 \mu\text{m}$) kein statistisch signifikanter Unterschied in der Ausprägung des CRVE im

Vergleich zum normotonen Kollektiv (n=110; CRVE =217±17,8 µm; p = 0,743; siehe Abb. 4)

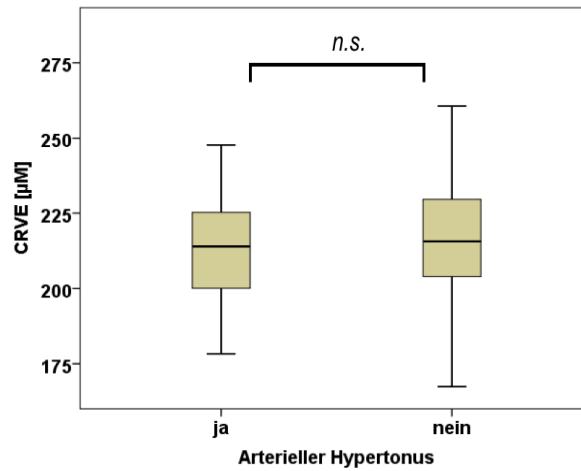


Abbildung 4: Boxplot, 156 ProbandInnen. X-Achse: arterieller Hypertonus versus normaler Blutdruck. Y-Achse: CRVE. Bei Vorliegen eines arteriellen Hypertonus zeigte sich keine statistische Signifikanz. (n.s.; p=0,636)

Auch bei einer bekannten Hyperlipidämie (n=61) mit einer CRVE6 von 215± 19,1 µm konnte keine statistische Signifikanz (p=0,743) gezeigt werden. (Siehe Abb. 5)

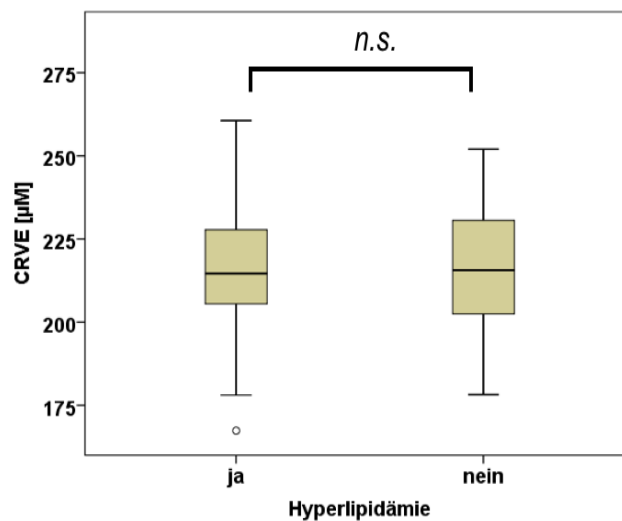


Abbildung 5: Boxplot, 156 ProbandInnen. X-Achse: Hyperlipidämie versus normale Lipidwerte. Y-Achse: CRVE. Bei Vorliegen einer Hyperlipidämie zeigte sich keine statistische Signifikanz. (n.s. p=0,743)

Interessanterweise war jedoch bei aktiven RaucherInnen (n=26) die CRVE6 mit 222±14,7 µm signifikant erhöht (p = 0,028; Siehe Abb. 6)

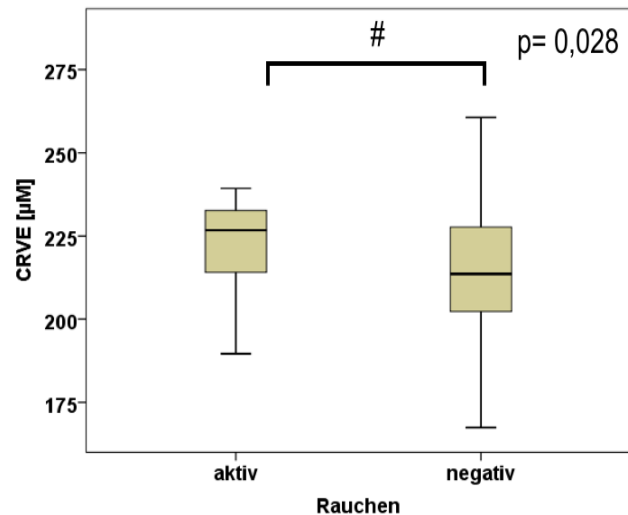


Abbildung 6: Boxplot, 156 ProbandInnen. X-Achse: Nikotinstatus: aktiv versus negativ. Y-Achse: CRVE. Bei Vorliegen eines aktiven Nikotinkonsums zeigte sich eine statistische Signifikanz (# p=0,028)

Gesamt (n=156)	CRVE [Mittelwert± Standardabweichung in µm]		p- Wert
	männlich	weiblich	
Geschlecht	213±18,8 (n=72)	218± 16,8(n=84)	0,071
	positiv	negativ	
Diabetes mellitus II	219±16,6 (n=9)	216±18 (n=146)	0,723
Arterieller Hypertonus	213±18,2 (n=44)	217± 17,8 (n=110)	0,636
Hyperlipidämie	215± 19,1 (n=61)	217±17,2 (n=92)	0,743
Aktiver Nikotinabusus	222±14,7 (n=26)	213±18,4 (n=71)	0,028

Tabelle 7 Geschlechterspezifische CRVE und Abweichungen bei verschiedenen Risikofaktoren

2.1 Korrelationsanalysen CRVE6

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der CRVE6 und anderen Parametern zu erkennen, wurden Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt.

Alter, BMI

Zwischen der CRVE6 und dem Alter zeigte sich keine signifikante Korrelation. Auch zum BMI konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden.

Nikotinkonsum in pack years, Alkoholkonsum

Sowohl zu den pack years als auch zum Alkoholkonsum konnte keine signifikante Korrelation hergestellt werden.

Cholesterin, LDL, Triglyceride und HbA1c

Zwischen CRVE6 und dem Cholesterin, LDL, Triglyceride und HbA1c zeigte sich keine Korrelation.

Systolischer und diastolischer Blutdruck

Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen CRVE6 und dem durchschnittlichen systolischen Blutdruck ($r_s = -0,212$, $p < 0,001$). Auch der diastolische Blutdruck korreliert signifikant negativ ($r_s = -0,259$, $p = 0,001$).

2.2 Regressionsanalysen CRVE6

Eine Regressionsanalyse in Adjustierung auf die Parameter der CRVE mit der PWV, LDL, HbA1C, BMI, Cholesterin, Alter und systolischer Blutdruck hat ergeben, dass keiner der Faktoren einen Einfluss auf die CRVE hat.

3. Augenhintergrundanalyse: central retinal artery equivalent (CRAE6)

Die durchschnittliche CRAE6 in dem PatientInnenkollektiv ($n=155$) beträgt $149 \pm 12,2 \mu\text{m}$, wobei sie bei Männern ($n=71$) bei $148 \pm 12,8 \mu\text{m}$ liegt und bei Frauen ($n=84$) bei $151 \pm 11,6 \mu\text{m}$. Dies stellt allerdings keinen signifikanten Unterschied dar ($p=0,107$). Bei Typ II DiabetikerInnen ($n=9$) war die CRAE6 mit $148 \pm 6,7 \mu\text{m}$ nicht signifikant erhöht ($p=0,803$). (Siehe Abb. 7)

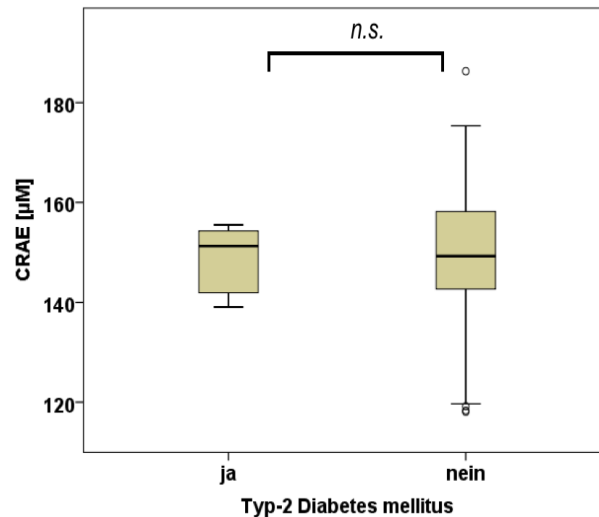


Abbildung 7: Boxplot, 155 ProbandInnen, X-Achse: Diabetes mellitus versus kein Diabetes mellitus, Y-Achse: CRAE. Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich keine statistische Signifikanz. (n.s. $p=0,803$)

Im Gegensatz zum central retinal vein equivalent zeigte sich bei ProbandInnen mit Hypertonus ($n=44$; $\text{CRAE} = 147 \pm 13,1 \mu\text{m}$) ein statistisch signifikanter Unterschied in der Ausprägung des central retinal artery equivalent CRAE im Vergleich zum normotonen Kollektiv ($n=129$; $\text{CRAE} = 151 \pm 11,4 \mu\text{m}$; $p = 0,036$; siehe Abb. 8)

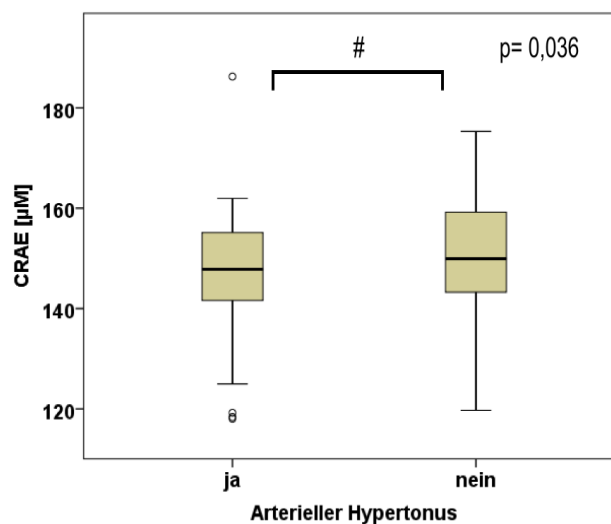


Abbildung 8: Boxplot, 155 ProbandInnen, X-Achse: arterieller Hypertonus versus kein Hypertonus, Y-Achse: CRAE. Bei Vorliegen eines arteriellen Hypertonus zeigte sich eine statistische Signifikanz. (# $p=0,036$)

Im Gegensatz dazu konnte bei einer bekannten Hyperlipidämie ($n=60$) mit einer CRAE6 von $149 \pm 12,3 \mu\text{m}$ keine statistische Signifikanz ($p=0,385$) gezeigt werden. (Siehe Abb. 9)

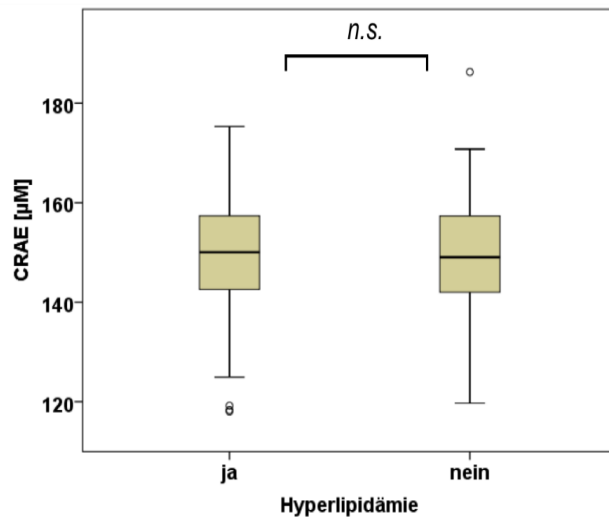


Abbildung 9: Boxplot, 155 ProbandInnen, X-Achse: Hyperlipidämie versus keine Hyperlipidämie, Y-Achse: CRAE. Bei Vorliegen einer Hyperlipidämie zeigte sich keine Signifikanz. (n.s. $p=0,385$)

Auch bei aktivem Nikotinkonsum ($n=26$) war die CRAE6 mit $151 \pm 10,3 \mu\text{m}$ nicht signifikant erhöht ($p=0,266$). (Siehe Abb. 10)

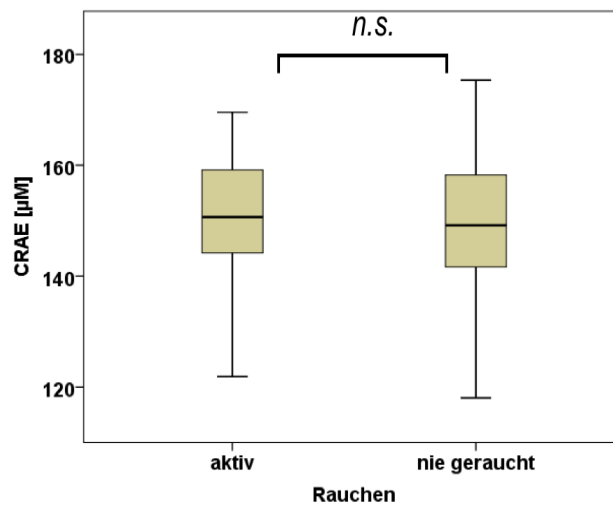


Abbildung 10: Boxplot, 155 ProbandInnen, X-Achse: aktiver Nikotinkonsum versus kein Nikotinkonsum, Y-Achse: CRAE. Bei Vorliegen von aktivem Nikotinkonsum zeigte sich kein signifikanter Unterschied. (n.s. $p=0,266$)

Gesamt (n=155)	CRAE [Mittelwert± Standardabweichung in µm]		p- Wert
	männlich	weiblich	
Geschlecht	148±12,8 (n=71)	151±11,6 (n=84)	0,107
	positiv	negativ	
Diabetes mellitus II	148± 6,7 (n=9)	149±12,5 (n=145)	0,803
Arterieller Hypertonus	147±13,1 (n=44)	151±11,4 (n=109)	0,036
Hyperlipidämie	149±12,3 (n=60)	149±12,3 (n=92)	0,385
Aktiver Nikotinabusus	151± 10,3 (n=26)	149±13,3 (n=70)	0,266

Tabelle 8 Geschlechterspezifische CRAE und Abweichungen bei verschiedenen Risikofaktoren

3.1 Korrelationsanalysen CRAE 6

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der CRAE6 und anderen Parametern zu erkennen, wurden Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt.

Alter, BMI

Der CRAE6 zeigt weder mit Alter noch mit BMI eine Korrelation.

Nikotinkonsum in Pack years, Alkoholkonsum

Sowohl die Anzahl der pack years als auch der Alkoholkonsum der ProbandInnen zeigten keine signifikante Korrelation mit der CRAE6.

Cholesterin, LDL, Triglyceride und HbA1c

Die CRAE6 zeigte keine positiven oder negativen signifikanten Korrelationen mit dem Cholesterin, dem LDL, der Triglyceride und dem HbA1c.

Systolischer und diastolischer Blutdruck

Eine signifikante Korrelation konnte zwischen systolischem ($r_s = -0,21$; $p=0,008$) und diastolischem ($p=0,001$) Blutdruck mit der CRAE6 gezeigt werden. (Siehe Abb. 11)

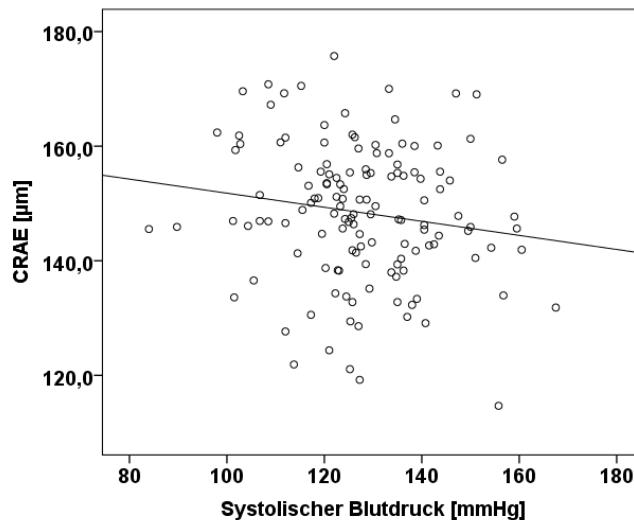


Abbildung 11: Streudiagramm der Korrelation CRAE und systolischer Blutdruck

3.2 Regressionsanalysen CRAE6

Adjustiert auf die PWV, LDL, HbA1C, BMI, Cholesterin, Alter und systolischer Blutdruck zeigte sich lediglich, dass die PWV einen schwachen signifikanten Einfluss auf die CRAE hat ($T = -1,997$, $p = 0,027$). Dies ist jedoch lediglich ein borderline signifikanter Zusammenhang zwischen der CRAE und PWV ($p=0,056$), welcher erst nach Logarithmieren der Originaldaten (zum Erreichen einer Normalverteilung) prominenter und signifikant hervortrat ($p=0,027$).

4. Augenhintergrundanalyse: Arterio-Venous-Ratio (AVR)

Die durchschnittliche AVR in dem PatientInnenkollektiv ($n = 155$) beträgt $0,695 \pm 0,06 \mu\text{m}$, wobei sie bei Männern ($n=72$) bei $0,697 \pm 0,068 \mu\text{m}$ liegt und bei Frauen ($n=84$) bei $0,693 \pm 0,055 \mu\text{m}$. Dies stellt allerdings keinen signifikanten Unterschied dar ($p=0,960$). Bei Typ II DiabetikerInnen ($n=9$) war die AVR mit $0,680 \pm 0,045 \mu\text{m}$ nicht signifikant erhöht ($p=0,787$). Es zeigte sich bei ProbandInnen mit Hypertonus ($n=44$; AVR = $0,692 \pm 0,071 \mu\text{m}$) ein statistisch signifikanter Unterschied in der

Ausprägung des AVR im Vergleich zum normotonen Kollektiv (n= 109; AVR = $0,698 \pm 0,056 \mu\text{m}$; $p = 0,035$). Im Gegensatz dazu konnte bei einer bekannten Hyperlipidämie (n=61) mit einer AVR von $0,698 \pm 0,057 \mu\text{m}$ kein statistischer signifikanter Unterschied ($p=0,277$) gezeigt werden. Auch bei aktivem Nikotinkonsum (n=26) war die AVR mit $0,686 \pm 0,057 \mu\text{m}$ nicht signifikant verringert ($p= 0,376$).

Gesamt (n=155)	AVR [Mittelwert± Standardabweichung in μm]		p- Wert
	männlich	weiblich	
Geschlecht	0,697±0,068 (n=72)	0,693± 0,055 (n=84)	0,960
	positiv	negativ	
Diabetes mellitus II	0,680± 0,45 (n=9)	0,698±0,062 (=146)	0,787
Arterieller Hypertonus	0,692± 0,071 (n=44)	0,698±0,056 (n=110)	0,035
Hyperlipidämie	0,698± 0,057 (n=61)	0,691± 0,063 (n=92)	0,277
Aktiver Nikotinabusus	0,686± 0,057 (n=26)	0,699±0,058 (n=71)	0,376

Tabelle 9 Geschlechterspezifische PWV und Abweichungen bei verschiedenen Risikofaktoren

4.1 Korrelationsanalysen AVR

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der AVR und anderen Parametern zu erkennen, wurden Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt.

Alter, BMI

Aufgrund der statistischen Analyse konnte keine Korrelation zwischen der durchschnittlichen AVR und dem Alter oder BMI gefunden werden.

Nikotinkonsum in pack years, Alkoholkonsum

Der Alkoholkonsum und die pack years korrelierten nicht mit der durchschnittlichen AVR.

Cholesterin, LDL, Triglyceride und HbA1c

Weder das Cholesterin, der HbA1c, das LDL oder die Triglyceride zeigten statistisch signifikante Korrelationen mit der AVR.

Systolischer und diastolischer Blutdruck

Die statistischen Analysen zeigten keinen Zusammenhang zwischen der AVR und dem systolischen Blutdruck. Der diastolische Blutdruck hingegen zeigte eine signifikante negative Korrelation mit der durchschnittlichen AVR. ($r_s = -0,19$, $p = 0,018$)

4.2 Regressionsanalysen AVR

Eine Regressionsanalyse in Adjustierung auf die Parameter der AVR mit der PWV, LDL, HbA1C, BMI, Cholesterin, Alter und systolischer Blutdruck hat ergeben, dass keiner der Faktoren einen Einfluss auf die AVR hat.

Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, potentielle Zusammenhänge zwischen Parametern der Fundusuntersuchung (AVR, CRAE, CRVE) und üblicherweise verwendeten Parametern in der kardiovaskulären Risikostratifikation bzw. generell Zusammenhänge mit kardiovaskulären Erkrankungen zu finden. In den folgenden Kapiteln werden die genauen Zusammenhänge mit dem aktuellen Wissensstand verglichen und diskutiert.

1. Central retinal vein equivalent

In der Aufschlüsselung der Geschlechter ergibt sich zwischen Männern und Frauen zwar primär kein signifikanter Unterschied jedoch lag der p- Wert mit 0,071 relativ nah an der Grenze der Signifikanz, warum man möglicherweise doch von einem geschlechterspezifischen Zusammenhang ausgehen könnte. Die Studienlage diesbezüglich ist aber relativ eindeutig. So zeigen Theophil et al (66) und auch Zhu et al (67), dass kein Unterschied der Geschlechter besteht.

Bei Diabetes mellitus Typ II in der Anamnese zeigte sich bei Theophil et al (66) kein statistisch signifikanter Unterschied zu Nicht- DiabetikerInnen. Bei erhöhten HbA1c-Werten hingegen war die CRVE statistisch signifikant erhöht. In den in dieser Studie durchgeführten Analysen und auch in den Analysen von Heitmar et al (68) und Zhu et al (67) konnte keine signifikante Differenz der CRVE bei DiabetikerInnen und Nicht- DiabetikerInnen gezeigt werden. Die bei Theophil et al (66) gefundene Erhöhung der CRVE bei pathologischem HbA1c lässt sich vermutlich auf die dadurch kardiovaskulär ungünstigere Stoffwechsellage und die damit verbundenen strukturellen Gefäßschäden zurückführen, die bei gut eingestelltem Diabetes mellitus nicht auftreten. Dies würde bestätigen, dass der HbA1c-Wert ein praktikabler Marker für das kardiovaskuläre Risiko durch den bestehenden Diabetes mellitus Typ II darstellt. Zwischen dem HbA1C und der CRVE konnten keine signifikanten Zusammenhänge aufgezeigt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl von lediglich 9 eingeschlossenen DiabetikerInnen, lässt sich in dieser Hinsicht jedoch eine sehr eingeschränkte Aussagekraft ableiten.

Die Studienlage der statistischen Analyseergebnisse des Einflusses eines arteriellen Hypertonus auf die CRVE ist in vielen Studien nicht eindeutig. So konnte Theophil et al (66) zeigen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hypertonus und steigender CRVE besteht. Andere Quellen, wie Zhu et al (67), Sun et al (69), Kirkutis et al (70), Wong et al (71), Gepstein et al (72) und auch die Ergebnisse des K- Projekts bestätigen dies nicht. Den fehlenden Einfluss kann man eventuell durch die Annahme erklären der arterielle Hypertonus beeinflusse primär die arteriellen Gefäße. Dadurch müsste die CRAE und konsekutiv auch die AVR, jedoch nicht die CRVE beeinflusst werden. Auch bei vorbestehender Arteriosklerose sollten sich die Veränderungen größtenteils in der CRAE und AVR widerspiegeln, was man auch so zeigen konnte. An einem abweichenden Studienkollektiv liegt es weitestgehend nicht, da die in die Studie von Theophil et al (66) eingeschlossenen PatientInnen ähnliche Risikofaktoren beziehungsweise Erkrankungen hatten wie jene des K- Projekts.

Man konnte keinen signifikanten Zusammenhang der CRVE mit einer bekannten Hyperlipidämie zeigen. Andere Arbeiten, die diesen Zusammenhang analysierten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So bestätigten beispielsweise Zhu et al (67), keine signifikante Korrelation der CRVE und des LDL Wertes gefunden zu haben. Dies erscheint logisch, da eine reine Hyperlipidämie noch zu keinen Veränderungen der Gefäße führt. Beim Vorliegen einer Hyperlipidämie mit dadurch bedingter Arteriosklerose oder arterieller Hypertonie kann man von strukturellen Veränderungen ausgehen, die man eventuell am Fundus beobachten könnte. Diese Pathologien würden sich aber wahrscheinlich auch eher in den arteriellen Gefäßen widerspiegeln und sind möglicherweise in Bezug auf die CRVE irrelevant.

Aktive RaucherInnen haben laut einiger Studien, unter anderem der von Theophil et al (66) und der von Hanno et al (73), eine signifikant erhöhte CRVE im Vergleich zu Nicht- RaucherInnen. Die Ergebnisse des K- Projekts zeigen hier ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang. Hingegen findet man in den Ergebnissen von Zhu et al (67) keine statistisch signifikante Änderung der CRVE-Werte. Hinzuzufügen ist an dieser Stelle, dass die Studienpopulation der aktiven RaucherInnen im K-Projekt numerisch sehr klein war (n=26). Theophil et al (66) führten ähnliche Analysen mit insgesamt über 3000 ProbandInnen durch, wovon 905 zum Zeitpunkt der Analysen aktive RaucherInnen waren. Da sich diese

Ergebnisse gleichen, ist davon auszugehen, dass ein Zusammenhang besteht. Zhu et al (67) konnten dies eventuell nicht finden, da sie sich rein auf die chinesische Han- Population auf südostchinesischen Inseln bezogen. Bei Analysen spezieller Bevölkerungsgruppen besteht immer die Gefahr, soziokulturelle oder genetische Variationen aufgrund der fehlenden ethnischen Diversität zu übersehen. Möglicherweise könnte man die Studie auf weitere Bevölkerungsgruppen ausweiten um erneute Schlüsse ziehen zu können.

2. Central retinal arterial equivalent

Betrachtet man die Veränderungen der CRAE in Bezug auf die Geschlechter, so ist die Studienlage variierend. In der geschlechterspezifischen Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied. Dies zeigen unter anderem auch Theophil et al (66). In anderen Analysen wie etwa der von Zhu et al (67) bedingte jedoch der Geschlechterunterschied Veränderungen der CRAE. Dies konnte auch durch andere Studien (74) (75) (56) (57) (76) bestätigt werden. Möglicherweise liegt dies an den unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien der angeführten Studien. So schlossen beispielsweise Zhu et al (67) gesunde ProbandInnen ab einem Alter von 30 Jahren ein. Außerdem stammen alle Personen dieser Untersuchung aus Südost- China, warum man ethnische Unterschiede nicht ausschließen kann. Generell könnte man davon ausgehen, dass beim männlichen Geschlecht aufgrund der früheren und höheren Prävalenz an Arteriosklerose und KHK auch ein statistisch signifikanter Unterschied der CRAE besteht. (77) (78) (79) Bezieht man sich auf ein älteres PatientInnenkollektiv, sollte sich der Unterschied angleichen, da Frauen mit dem Beginn der Menopause einen Anstieg an kardiovaskulären Erkrankungen aufweisen und somit die Spanne zwischen den Geschlechtern kleiner wird. (77) Dies würde auch die hier gezeigten Daten sowie die Studienlage unterstützen.

Betrachtet man ProbandInnen mit vorbekanntem Diabetes mellitus Typ II, verhält sich die CRAE ähnlich der CRVE und somit in den unterschiedlichen Studien kontrovers. Auch hier zeigt sich in den Analysen von Theophil et al (66) bei in der Anamnese vorliegendem Diabetes mellitus kein Unterschied der CRAE zu Nicht-DiabetikerInnen. Bei erhöhten HbA1c- Werten hingegen war die CRAE statistisch

signifikant erhöht. Diese statistische Signifikanz bei erhöhtem HbA1c konnte auch durch einige weitere Studien (67) (76) (75) (57) (76) (73) gezeigt werden. Im PatientInnenkollektiv des K- Projekts und in jenem von Heitmar et al (68) konnte keine signifikante Differenz der CRAE bei DiabetikerInnen und Nicht-DiabetikerInnen gezeigt werden. Auch wenn man speziell den HbA1C und nicht nur das Vorliegen eines Diabetes mellitus betrachtet, zeigt sich keine signifikante Korrelation (N= 135; p= 0,075). Grundsätzlich könnte man vermuten, dass der bei den oben genannten Studien gefundene signifikante Unterschied der CRAE bei erhöhtem HbA1c auf die dadurch kardiovaskulär ungünstigere Stoffwechsellage und die damit verbundenen strukturellen Gefäßschäden zurückzuführen ist, die bei gut eingestelltem Diabetes mellitus nicht auftreten. Auch wenn in dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden konnte, lässt die Tatsache, dass andere Gruppen Zusammenhänge fanden und sich hier ein p-Wert von 0,075 ergab, eine Tendenz in dieselbe Richtung erahnen.

Durch die durchgeführten statistischen Verfahren konnte ein signifikanter Zusammenhang der CRAE und einer arteriellen Hypertonie nachgewiesen werden. Andere Untersuchungen zu diesem Thema kamen zum selben Ergebnis. So zeigten sich beispielsweise in den Studien von Sun et al (69), Wong et al (57) und vieler anderer (66) (67) (76) (75) (56) (73) (80) (81) ähnliche Ergebnisse. Dies bestätigt die angenommenen pathophysiologischen Vorgänge der autoregulatorischen Vasokonstriktion bei arterieller Hypertonie am Fundus. (54) Diese Tatsache unterstützt die möglicherweise sinnvolle Integration der Funduskopie in die kardiovaskuläre Diagnostik, beispielsweise als Verlaufsbiomarker einer antihypertensiven Therapie.

Bei den Analysen in dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der CRAE und einer bestehenden Hyperlipidämie gezeigt werden. In anderen Studien, beispielsweise der von Zhu et al (67) und der von Liew et al (82), zeigten sich signifikante Korrelationen mit erhöhten Lipidspiegeln im Blut. Dabei beziehen sich Liew et al (82) auf die low density Lipoproteine (LDL) und Zhu et al auf die Triglyceride. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind möglicherweise die Folge von Unterschieden in der Studienpopulation.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen einem aktiven Nikotinkonsum und der CRAE konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden, obwohl einige andere Forschungsgruppen (67) (76) (75) (56) (57) (76) (73) sehr wohl einen statistisch

signifikanten Zusammenhang zeigten. Wie zuvor bereits erwähnt könnte die Erklärung dafür in der sehr kleinen Kohorte an aktiven RaucherInnen (n=26) in der K-Projekt Studienpopulation sein.

3. Arterio- Venous Ratio

Die Analysen dieser Studie konnten keinen signifikanten Unterschied der AVR zwischen Frauen und Männern zeigen. Theophil et al (66) zeigten, dass die AVR bei Männern signifikant kleiner war als bei Frauen, was zum Beispiel auf eine höhere Prävalenz an arterieller Hypertonie unter Männern hinweist, da es durch die Hypertonie zu einer Vasokonstriktion und konsekutiv zu einer verringerten AVR kommt. (77) (78) (79) Der statistische Unterschied der Studienergebnisse liegt möglicherweise daran, dass bei Theophil et al (66) auch jüngere Personen ab einem Lebensalter von 20 Jahren und Personen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren miteinbezogen wurden. Da Männer häufiger und auch früher von einer arteriellen Hypertonie betroffen sind als Frauen, (83) könnte dies die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien erklären. (77) (78) (79)

Auch bei einer bekannten Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 beziehungsweise erhöhten HbA1C-Werten zeigte sich in den Analysen dieser Studie keine statistisch signifikante Korrelation mit der AVR. Dieses Ergebnis wird durch die Ergebnisse anderer Studien unterstützt. So zeigten unter anderem Theophil et al (66) keinen statistisch signifikanten Zusammenhang der beiden Parameter. Limitierend ist hier anzufügen, dass in den hier gezeigten Analysen lediglich 9 Personen an Typ 2 Diabetes erkrankt sind. Entsprechend eingeschränkt ist die diesbezügliche Aussagekraft. In Summe überschneiden sich dahingehend die Ergebnisse mit anderen Studien.

In den Berechnungen der AVR zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen PatientInnen mit normotonen und hypertonen Blutdruckwerten. Auch Theophil et al (66) zeigten signifikante Zusammenhänge. Diese statistisch signifikante Korrelation ist jedoch nicht erstaunlich, da sich die AVR aus der CRVE und der CRAE berechnet. Nachdem bereits bei der CRAE ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden konnte, ist dies die logische Schlussfolgerung daraus.

Die Ergebnisse bezüglich einer Korrelation der Hyperlipidämie und der AVR zeigen keine signifikanten Zusammenhänge. Die momentane Studienlage diesbezüglich existiert de facto nicht. Die in einer umfangreichen Literaturrecherche gefundenen Vergleichsstudien analysierten nur die CRVE und CRAE, jedoch nicht die AVR. Folglich kann kein Vergleich mit anderen durchgeführt werden. Jedoch erscheinen die hier dargestellten Ergebnisse logisch da eine reine Hyperlipidämie noch zu keinen Veränderungen der Gefäße führt.

In den statistischen Analysen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang des Nikotinkonsums und der AVR, wie schon zuvor bei der CRAE und CRVE keine Korrelation ausgemacht werden konnte. Im Gegensatz hierzu zeigten andere AutorInnen signifikante Zusammenhänge der CRAE (66) (67) (74) (75) (56) (57) (76) (73) und CRVE (73) mit dem Nikotinkonsum. Folglich ist bei diesen Studien davon auszugehen, dass auch die AVR signifikant verändert ist.

4. Limitationen

Die mit dieser Arbeit präsentierte Studie weist natürlich auch einige Limitation auf, die im Folgenden geschildert werden sollen. Zum einen handelt es sich um eine cross sectional Analyse ohne Verlaufsbeobachtung. Zudem ist die von uns gewählte Studienpopulation sehr heterogen. Eingeschlossen wurden PatientInnen mit zahlreichen und stark variierenden Risikofaktoren. Dies lässt einerseits die Analyse vieler Zusammenhänge zu, andererseits ergeben sich für spezielle Analysen aber auch zahlreiche möglicherweise unerkannte Einflussfaktoren. Außerdem wird in den Analysen keine Rücksicht auf im Verlauf der Studie erkrankte PatientInnen genommen, was die Diversität der Studienpopulation weiter erhöht. Der Datensatz der Fundoskopie ist momentan auch noch vergleichsweise klein, da dieser Biomarker erst seit 2015 in die Hauptstudie integriert wurde und entsprechend wenige Personen untersucht wurden.

Bei der Analyse der einzelnen Risikofaktoren wird deutlich, dass einige Parameter wie zum Beispiel das Rauchen oder auch das Vorhandensein einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit im PatientInnenkollektiv selten sind. Dadurch spiegeln einige der hier gezeigten statistischen Auswertungen eine sehr kleine Kohorte wider. Somit sind Aussagen in diesen Gruppen mit Vorbehalt zu treffen.

Ein wichtiger Teil der Studie ist auch die Abfrage der Risikofaktoren und der Anamnese durch Fragebögen. Trotz der Unterstützung der ProbandInnen durch medizinisches Personal bei der Komplettierung der Fragebögen ist man hier auf die ehrliche Aussage der PatientInnen und deren Wissen über ihre physischen Umstände wichtig. Hierbei ergeben sich mögliche Unschärfen, die die Ergebnisse negativ beeinflussen können.

Ein Vorteil der vollständigen Graz Heart Study ist sicherlich die prospektive Anlage der Studie, die möglicherweise auch das im vorherigen Absatz genannte Problem der kleinen Kohorten lösen kann.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Durch die Analysen in dieser Studie konnten Zusammenhänge gezeigt werden, die sich auch bei anderen Studien in diesem Gebiet so abgezeichnet haben. Zum Teil waren die Ergebnisse auch widersprüchlich und im Vorhinein angenommene Assoziationen von Parametern konnten nicht nachgewiesen werden. So hat sich beispielsweise in den hier vorgestellten Analysen kein Einfluss des Geschlechterunterschiedes auf einen Parameter des Augenhintergrundes gezeigt, in anderen Studien wurde dies sehr wohl nachgewiesen. Diese Erkenntnis hat möglicherweise, falls nicht durch andere Störfaktoren beeinflusst, durchaus Auswirkungen auf die Einschätzung der geschlechterspezifischen Unterschiede auf das kardiovaskuläre Risiko des menschlichen Körpers. Man könnte eventuell daraus schließen, dass der geschlechterspezifische Unterschied des kardiovaskulären Risikos zugunsten des weiblichen Geschlechts einen geringeren Einfluss hat, als bisher angenommen wurde.

Hinsichtlich der wenigen Korrelationen der CRVE, CRAE oder PWV mit kardiovaskulären Risikofaktoren ergibt sich kein großer Nutzen im breitflächigen Screening von PatientInnen. Als Verlaufparameter zum Beispiel bei der Einstellung von DiabetikerInnen abseits des HbA1c oder von HypertonikerInnen, kann man die Funduskopie zur Kontrolle des Therapieerfolges durchaus einsetzen. Die Funduskopie bietet eigenständige Biomarker, die einen unabhängigen Blickwinkel ermöglichen.

Zusammenfassend kann man aufgrund der jetzigen Studienlage davon ausgehen, dass eine Fundusuntersuchung im alltäglichen Gebrauch, etwa in einer allgemeinmedizinischen Praxis oder auch bei niedergelassenen FachärztInnen, keinen bedeutenden Vorteil in der Frühdiagnostik und Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bringt. Die Anschaffungskosten, Wartung und Durchführung stehen nicht in Relation zum zu erwartenden Benefit.

Literaturverzeichnis

1. Nichols M et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal*. 2014, pp. 2950-2959.
2. American Heart Association. Cardiovascular disease: a costly burden for America Projections through 2035. Washington: 2017.
3. World Health Organisation. Definition of cardiovascular diseases. 2017. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/cardiovascular-diseases2/definition-of-cardiovascular-diseases> (14.11.2017)
4. International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems. 2017. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/IX> (03.03.2017)
5. Naghavi M et al. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2013. pp. 117-171.
6. Santulli G et al. Epidemiology of Cardiovascular Disease in the 21st Century. *Journal of cardiovascular disease*. 2013. pp. 2326-3121.
7. Piepoli M.F et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*. 2016. pp. 2315–2381.
8. Khatib R et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *The Lancet*. 2016. pp. 61-69.
9. Scott J et al. Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2004.
10. Griebler R et al. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle

Verschlusskrankheit. Epidemiologie und Prävention.
Wien: Bundesministerium für Gesundheit.

11. Mosca L et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011. pp 123.
12. Ettehad D et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016. pp. 957-967.
13. Lakka H.M et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*. 2002. pp. 2709-2716.
14. Abramson B. Risk factors and primary prevention of ischemic heart disease in women. *Can J Cardiol*. 2001.
15. Christoffersen M et al. Visible aging signs as risk markers for ischemic heart disease: Epidemiology, pathogenesis and clinical implications. *Ageing research reviews*. 2016. pp. 24-41.
16. Sutton-Tyrrell K et al. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke*. 1993. pp. 355-361.
17. Debus E et al. Ursachen und Risikofaktoren der Arteriosklerose. *Gefäßchirurgie*. 2013. pp. 544-550.
18. Wilson P et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *New England Journal of Medicine*. 1997. pp. 516-522.
19. Blann A.D et al. Relationship between endothelial cell markers and arterial stenosis in peripheral and carotid artery disease. *Thrombosis research*. 2000. pp. 209-216.
20. Libby P et al. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002. pp. 1135-1143.
21. Russell R et al. Response to Injury and Atherogenesis. *American Journal of Pathology*. 1977. pp. 679-684.

22. Russell R. The Pathogenesis of Atherosclerosis - An Update. *New England Journal of Medicine*. 1989. pp. 488-500.
23. Richard W. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cardiology in Review*. 1997.
24. Gajarsa J.J et al. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. *Heart failure reviews*. 2011. pp. 13-21.
25. Dale A.E et al. Cardiac Remodeling in Obesity. *Physiological Reviews* . 2008. pp. 389- 419.
26. Cohn J et al. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000. pp. 569-582.
27. Rumberger J.A et al. Nonparallel changes in global left ventricular chamber volume and muscle mass during the first year after transmural myocardial infarction in humans . *J Am Coll Cardiol*. 1993. pp. 673-682.
28. Douglas P.S et al. Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1989. pp. 311-315.
29. Xie M et al. Pathological Ventricular Remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation*. 2013. pp. 388-400.
30. Zornoff L.A.M et al. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. *Arq. Bras. Cardiol*. 2009.
31. Mocan M et al. Multimarker Assessment of Diastolic Dysfunction in Metabolic Syndrome Patients. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2017. pp. 507-514.
32. Lewis G.A et al. Biological Phenotypes of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. pp. 2186- 2200.
33. Borlaug B. A et al. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2014. pp. 507-515.

34. Martin A. A et al. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Translational Research*. 2014. pp. 345-356.
35. Yow K. T et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Archives of toxicology*. 2015. pp. 1401-1438.
36. Herold G et al. *Innere Medizin*. 2015. pp. 207-215.
37. Bauriedel G et al. Die chronische Herzinsuffizienz. *Deutsches Ärzteblatt*. 2005. pp. 592- 602.
38. Pichler M et al. Epidemiologie, Pathophysiologie und Klinik der Herzinsuffizienz. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*. 1999. pp. 604-606.
39. Rickenbacher P et al. Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie. *Swiss Medical Forum*. 2001. pp. 4-9.
40. Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016. pp. 2129–2200.
41. Osterziel K. J et al. Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz. *Die Medizinische Welt–aus der Wissenschaft in die Praxis*. 2004. p. 367.
42. Klotz S et al. Surgical Therapy of End-Stage Heart Failure. *State of the Art 2006. Herz*. 2006. p. 445.
43. Hoppe U. C et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005. pp. 488-509.
44. Lengfelder W et al. Primäre Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch nichtpharmakologische Maßnahmen. *Medizinische Klinik*. 2002. pp. 77-87.
45. Saner H et al. Symposium Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen: Quo vadis?. Zusammenfassung der Referate des Symposiums vom 30. Juni 2005 am Inselspital in Bern. 2005. pp. 1-47.

46. Österreichische Akademie für Arbeitsmedizin und Prävention. Primär- Sekundär- und Tertiärprävention. 2017. Link: <http://www.aamp.at/unsere-themen/praevention/primaer-sekundaer-und-tertiaerpraevention/>.
47. Sauer H et al. Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Zeitschrift für Kardiologie. 2003. pp. 522-524.
48. Sidney C et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease. Circulation. 2011. pp. 2458-2473.
49. Ott C et al. Auf den richtigen "Augenblick kommt es an. MMW - Fortschritte der Medizin. 2007. 39-42.
50. Kamran I. M et al. Are Retinal Arteriolar or Venular Diameters Associated with Markers for Cardiovascular Disorders? The Rotterdam Study. Invest. Ophthalmol. 2004. pp. 2129-2134.
51. Hiller R et al. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics: The Framingham heart study and the Framingham eye study. American Journal of Epidemiology. 1988. pp. 402–409.
52. Neubauer A et al. Systemische kardiovaskuläre Risikoabschätzung Klassisch oder fundusbasiert? Der Ophthalmologe. 2010. pp. 814-820.
53. WMA Deklaration des Weltärztebundes. Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Handbuch der Deklarationen, Erklärungen und Entschlüsse. Deutsche Fassung. 2002. pp 104-108.
54. Heitmar R et al. Comparison of Two Formulas Used to Calculate Summarized Retinal Vessel Calibers. Optometry & Vision Science. 2015. pp. 1085-1091.
55. Wang S. B et al. Metabolic syndrome and retinal microvascular calibre in a high cardiovascular disease risk cohort. Br J Ophthalmol. 2016. pp. 1041-1046.
56. Wong T.Y et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006. pp. 2341–2350.
57. Wong T.Y et al. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. 2004. p. 79.

58. Ott C. et al. Damage of Retinal Arterioles in Hypertension. Assessment of Preclinical Organ Damage in Hypertension. 2015. pp. 127-142.
59. Little et al. *Criteria Committee, New York Heart Association, Inc. Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for diagnosis. 1964. p. 114.*
60. Bonetti P. O et al. Wichtige Stadieneinteilungen und Scores in der Kardiologie. Therapeutische Umschau. 2013. pp. 581- 588.
61. Nagueh S. F et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. European Journal of Echocardiography. 2009. pp. 165- 193.
62. Lang R. M et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J – Cardiovasc Imaging. 2015. pp. 233-271.
63. Foppa M et al. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy?. Cardiovasc Ultrasound. 2005. p. 17.
64. Flachskampf F.A. Kursbuch Echokardiographie: unter Berücksichtigung der Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der KBV. Georg Thieme Verlag. 2006. p. 98.
65. Nagele W et al. Sonographie der Karotis-Intima-Media-Dicke. Zeitschrift für Gefäßmedizin. 2014. pp. 5-9.
66. Theophil C et al. Statistische Gefäßanalyse der retinalen Blutgefäße in einer populationsbasierten Kohorte unter Berücksichtigung des Diabetes mellitus: Static Retinal Vessel Analysis in Population-based Study SHIP-Trend. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 2017.
67. Zhu P et al. The Relationship of Retinal Vessel Diameters and Fractal Dimensions with Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors. PloS one 9. 2014.
68. Heitmar R et al. Retinal vessel diameters and reactivity in diabetes mellitus and/or cardiovascular disease. Cardiovascular Diabetology. 2017. p. 56.
69. Sun C et al. Retinal vascular caliber, blood pressure, and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008. pp. 1784–1790.

70. Kirkutis A et al. Prevalence of hypertension in Lithuanian mariners. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004. pp. 71-75.
71. Wong T.Y et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology.* 2003. pp. 658–666.
72. Gepstein R et al. Association of retinal microvascular caliber with blood pressure levels. *Blood Press* 21. 2012. pp. 191–196.
73. Von Hanno T et al. Retinal vascular calibres are significantly associated with cardiovascular risk factors: the Tromsø Eye Study. *Acta ophthalmologica.* 2014. pp. 40-46.
74. Ikram M.K et al. Retinal vessel diameters and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Neurology* 66. 2006. pp. 1339–1343.
75. Wong T.Y et al. Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 166. 2006. pp. 2388–2394 .
76. Ikram M.K et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45. 2004. pp. 2129–2134.
77. Lerner D.J et al. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *American heart journal.* 1986. pp. 383- 390.
78. Appelman J et al. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis.* 2015. pp. 211-218.
79. Spence D. J et al. Importance of sex and gender in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Artherosclerosis.* 2015. pp. 208- 210.
80. Kawasaki R et al. Cardiovascular risk factors and retinal microvascular signs in an adult Japanese population: the Funagata Study. *Ophthalmology.* 2006. pp. 1378–1384.
81. Smith W et al. Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension.* 2004. pp. 442–447.
82. Liew G et al. Relative importance of systemic determinants of retinal arteriolar and venular caliber: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Ophthalmol.* 2008. pp. 1404–1410.

83. Herold G et al. Innere Medizin. 2015. P. 300.