

Diplomarbeit

**Das retinale Gefäßkaliber in der kardiovaskulären  
Risikostratifizierung**

eingereicht von

**Maximilian Slana**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

**Priv. Doz. Dr.med. Albrecht Schmidt**

und

**Dr. scient. med. Dr. med. univ. Ewald Kolesnik**

Graz, am 24. Jänner 2021

## 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 24.Jänner 2021*

*Maximilian Slana eh*

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungen und Erklärungen	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
<b>Zusammenfassung</b>	<b>IX</b>
<b>Abstract</b>	<b>X</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>11</b>
1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen	11
1.1.1 <i>Epidemiologie</i>	12
1.2 Prävention kardiovaskulärer Ereignisse	13
1.2.1 <i>Bestimmung des kardiovaskulären Risikos</i>	13
1.2.2 <i>Zukünftige Parameter in Erforschung</i>	17
1.3 Fragestellung und Ziele	20
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>21</b>
2.1 Aufbau der Studie und Einschlusskriterien	21
2.2 Funduskopie	22
2.3 Laborparameter	23
2.4 Blutdruck	24
2.5 Echokardiographie	24
2.6 Bestimmung der Karotis Intima Media Dicke	25
2.7 Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex	26
2.8 Datenauswertung	27
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1 PatientInnenkollektiv	29
	III

3.1.1	<i>Risikofaktoren im ProbandInnenkollektiv</i>	29
3.1.2	<i>Übersicht: Biomarker, Risikoscores und Symptomatik</i>	30
3.2	Zentral retinaler Arteriolen-Durchmesser (CRAE6)	33
3.3	Zentral retinaler Venolen-Durchmesser (CRVE6)	37
3.4	Arterio-venöses Verhältnis (AVR)	40
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>44</b>
4.1	Zentral retinaler Arteriolen-Durchmesser (CRAE6)	45
4.1.1	<i>Zusammenhang RR, LVMI und E/e´</i>	46
4.2	Zentral retinaler Venolen-Durchmesser (CRVE6)	47
4.3	Arterio-venöses Verhältnis (AVR)	48
4.4	Limitationen der Studie	50
4.5	Stärken der Studie	51
4.6	Zusammenfassung und Ausblick	51
<b>5.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>53</b>

## Abkürzungen und Erklärungen

A.	Arteria
A <sub>1</sub>	linksatriale Fläche (4-Kammerblick)
A <sub>2</sub>	linksatriale Fläche (2-Kammerblick)
Abb.	Abbildung
AIx	Augmentationsindex
AP	Augmentationsdruck
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities
AVR	Arterio-venöses Verhältnis
BMI	Body-Mass-Index
CRAE6	zentral retinaler Arteriolen-Durchmesser
CRP	C-reaktives Protein
CRVE6	zentral retinaler Venolen-Durchmesser
DM	Diabetes mellitus
E/e´	Füllungsindex
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
g	Gramm
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	high-density Lipoprotein
HKE	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
hs-cTnT	hochsensitives Troponin T
IMT	Intima Media Dicke
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
KHK	Koronare Herzkrankheit
L	linksatrialer Durchmesser (Längsachse)
LAV	linksatriales Volumen
LAVI	indexiertes linksatriales Volumen
LDL	low-density Lipoprotein
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction
LVIDd	linksventrikulärer Durchmesser (enddiastolisch)
LVM	linksventrikuläre Masse

<i>LVMl</i>	<i>indexierte linksventrikuläre Masse</i>
<i>m/s</i>	<i>Meter pro Sekunde</i>
<i>MESA</i>	<i>Mult-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
<i>mg/dl</i>	<i>Milligramm pro Deziliter</i>
<i>mmHg</i>	<i>Millimeter Quecksilberhöhe</i>
<i>mmol/L</i>	<i>Millimol pro Liter</i>
<i>MW</i>	<i>Mittelwert</i>
<i>N</i>	<i>Anzahl</i>
<i>NT-proBNP</i>	<i>N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid</i>
<i>NYHA</i>	<i>New York Heart Association</i>
<i>OCT</i>	<i>Optische Kohärenz-Tomographie</i>
<i>PAT</i>	<i>Pulse Arrival Time</i>
<i>pAVK</i>	<i>periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
<i>PP</i>	<i>Pulsdruck</i>
<i>PROCAM</i>	<i>Prospective Cardiovascular Münster Study</i>
<i>PWTd</i>	<i>Hinterwanddicke (enddiastolisch)</i>
<i>PWV</i>	<i>Pulswellengeschwindigkeit</i>
<i>RR</i>	<i>Blutdruck</i>
<i>SCORE</i>	<i>Systematic Coronary Risk Estimation</i>
<i>STABW</i>	<i>Standardabweichung</i>
<i>SWTd</i>	<i>Dicke des interventrikulären Septums (enddiastolisch)</i>
<i>TASV</i>	<i>Tricuspid Annular Systolic Velocity</i>
<i>TIA</i>	<i>Transitorische ischämische Attacke</i>
<i>VLDL</i>	<i>very low-density Lipoprotein</i>
<i>WHO</i>	<i>World Health Organisation</i>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 :SCORE Chart zur Risikoquantifizierung in Europa	15
Abbildung 2: Beispiele für die verwendeten Methoden	28
Abbildung 3: Boxplot: CRAE6 bei arterieller Hypertonie versus Normotonie	34
Abbildung 4: Grafische Darstellung der signifikanten Korrelationsanalysen zwischen CRAE6 und BMI, LVMI und E/e´	35
Abbildung 5: Grafische Darstellung der signifikanten Korrelationsanalysen zwischen CRAE6 und RR	36
Abbildung 6: Boxplot: CRVE6 bei Rauchverhalten	38
Abbildung 7: Boxplot: AVR bei arterieller Hypertonie versus Normotonie	41
Abbildung 8: Grafische Darstellung der signifikanten Korrelationen zwischen AVR und BMI, E/e´ und RR	43

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren im Patientenkollektiv	29
Tabelle 2: Framingham-Score im Patientenkollektiv	30
Tabelle 3: SCORE-Risikogruppen im Patientenkollektiv	31
Tabelle 4: Deskriptive Übersicht über die verwendeten Biomarker	32
Tabelle 5: Geschlechterspezifische CRAE6 und Standardabweichung bei kardiovaskulären Risikofaktoren	33
Tabelle 6: Geschlechterspezifische CRVE6 und Standardabweichung bei kardiovaskulären Risikofaktoren	37
Tabelle 7: Geschlechterspezifische AVR und Standardabweichung bei kardiovaskulären Risikofaktoren	40

## Zusammenfassung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen global gesehen die häufigste Todesursache dar. Deren Prävention setzt eine genaue Risikobestimmung voraus und umfasst die Behandlung klassischer Risikofaktoren wie Rauchen, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus. Die derzeit etablierte Risikostratifizierung reicht jedoch nicht aus, um zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse exakt einschätzen zu können. Daher ist es von großer Bedeutung, Biomarker zu finden, welche die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung verbessern und die Behandlungsstrategien optimieren können. Nichtinvasive, funktionale Biomarker-Tools, wie das halbautomatische Scannen der Retina, könnten die Früherkennung von pathologischen Vorgängen in den Gefäßen verbessern und dadurch die Risikostratifizierung und das Management für Herz-Kreislauf-Erkrankungen revolutionieren.

In dieser Studie wurden die Zusammenhänge zwischen dem zentralen retinalen Arterioldurchmesser, dem zentralen retinalen Venolendurchmesser, dem Arteriovenösen Verhältnis und allgemein anerkannten kardiovaskulären Risikofaktoren, anhand eines ProbandInnenkollektivs von 337 Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren ohne deren klinische Manifestation, untersucht, um die Funduskopie als potenzielles Tool in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu validieren. In Korrelationsanalysen konnte insbesondere gezeigt werden, dass engere retinale Arteriolen mit höherem Blutdruck, größerer linksventrikulärer Masse und einer Steigerung des Füllungsindex assoziiert sind. Weiters konnte für alle drei retinalen Biomarker ein Einfluss durch Lipidparameter aufgezeigt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen Zusammenhänge zwischen den Gefäßdurchmessern des Augenhintergrundes, kardiovaskulären Risikofaktoren und Parametern der kardialen Funktion und Struktur auf. Die Verwendung nicht-invasiver bildgebender Verfahren birgt das Potential, durch Erkennung subklinischer, funktionaler oder struktureller retinaler Gefäßveränderungen, PatientInnen frühzeitig einer Risikostratifizierung und gegebenenfalls einer Behandlung zu unterziehen, um spätere Schäden an Endorganen oder kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern.

## Abstract

Cardiovascular disease accounts as the number one reason for death worldwide. At present, prevention consists of individual risk assessment and treatment of classic cardiovascular risk factors, such as active smoking, arterial hypertension, dyslipidaemia and diabetes. However, stratification is currently unable to predict future cardiovascular events as accurate as needed. Therefore, the identification of novel biomarkers in order to optimize risk assessment and improve therapy concepts is essential in cardiovascular prevention.

Noninvasive functional tools, like the semi-automatic scan of the retinal vasculature, could enhance the early detection of pathological reactions in blood vessels and subsequently improve risk stratification and the management of patients with cardiovascular diseases. In this study, the associations between retinal vascular calibers and well-known cardiovascular risk factors were examined in 337 patients to evaluate the role of funduscopy in cardiovascular risk assessment. Study participants had at least one cardiovascular risk factor without cardiovascular events at baseline.

The results of this study show, that narrower retinal arteriolar caliber is related to elevated levels of blood pressure, higher left ventricular mass and filling index. In addition all three retinal biomarkers (retinal arteriolar caliber, retinal venular caliber and arteriovenous ratio) showed an association with several markers of dyslipidaemia.

These findings suggest that changes in the retinal vasculature are related to the severity of cardiovascular risk factors and indicators of cardiovascular function and structure. Fundoscopy as a noninvasive imaging tool holds the potential to detect cardiovascular risk through recognizing subclinical, functional or structural changes in the retinal vasculature.

# 1. Einleitung

## 1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Unter dem Begriff Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE) wird eine Vielzahl an Erkrankungen zusammengefasst. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden darunter sowohl akute als auch chronische Verlaufsformen folgender Krankheitsbilder verstanden:

- Koronare Herzkrankheit
- Erkrankungen der Zerebralgefäße einschließlich Schlaganfall
- Periphere arterielle Gefäßerkrankungen
- Herzerkrankungen des rheumatischen Formenkreises inklusive irreversibler Schädigungen des Herzmuskels und/oder der Herzklappen durch rheumatisches Fieber
- Primäre und sekundäre Kardiomyopathien
- Herzrhythmusstörungen
- Kongenitale Herzerkrankungen
- Entzündliche Erkrankungen des Herzens sowie der Gefäße
- Aneurysmatische Veränderungen des Herzens sowie der Gefäße
- Tiefe Venenthrombosen und Pulmonalarterien-Embolien (1)

Als primäre Hauptursache oder sekundäre Folge wird der Prozess der Arteriosklerose angesehen. Durch diesen - auch altersbedingten - Prozess kommt es zum Verlust der Elastizität der Gefäßwand und/oder zu einer Verengung des Gefäßdurchmessers. Im komplexen Zusammenspiel mit diversen beeinflussbaren und nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren kann es zur Gefäßschädigung mit konsekutiver Blutunterversorgung des betroffenen Gebietes kommen und sekundäre Schäden zur Folge haben (2).

### 1.1.1 Epidemiologie

Nach wie vor befinden sich Herz-Kreislauf-Erkrankungen an der Spitze der Todesursachen weltweit. Laut der Weltgesundheitsorganisation starben im Jahr 2016 17,9 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen. Das entspricht 31% aller weltweit dokumentierten Tode. Vergleichsweise bedeutet diese Zahl mehr als doppelt so viele Todesfälle als durch Krebserkrankungen (3). Zwei Drittel der Todesfälle in Folge HKE wurden dabei in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen verzeichnet (1). In gerade diesen Ländern konnte auch gezeigt werden, dass die Verfügbarkeit und Leistbarkeit von etablierten Medikamenten in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen oft stark eingeschränkt ist (4).

In Europa werden jährlich über 3,9 Millionen Tode durch HKEs dokumentiert. Im Jahr 2015 wurde die Zahl der unter HKE leidenden Personen auf über 85 Millionen geschätzt. Bei den Männern war eine HKE in 40% (1.800.000) die Todesursache, bei Frauen sogar in 49% (2.100.000). Die koronare Herzkrankheit ist dabei mit 1.739.000 Todesfällen pro Jahr der Spitzenreiter unter den Sterbeursachen. Zweithäufigste Todesursache in Europa mit 988.000 Verstorbenen ist der Schlaganfall. Alle anderen kardiovaskulären Erkrankungen - darin enthalten sind auch Lungenembolien - bedingen jährlich zusammen 1.213.000 Tode (5). In Österreich ist die Situation sehr ähnlich. Im Jahr 2014 starben 78.252 Menschen, davon sind 42% (33.136) auf HKE zurückzuführen. Geschlechterspezifisch bedeutet dies: 37% (13.964) aller männlichen Todesfälle und 47% (19.172) der weiblichen Todesfälle wurden durch HKE bedingt. Mit insgesamt 14.285 Todesfällen war die häufigste Todesursache eine ischämische Herzkrankheit (18% aller dokumentierten Tode), gefolgt von 4944 Toten durch Schlaganfall (6% aller dokumentierten Tode) (5).

In diesem Zusammenhang sind verfrühte Todesfälle von besonderem Interesse, da diese vermutlich durch den einfachen Verzicht auf gesellschaftliche Risikofaktoren und durch frühzeitige Behandlung verhinderbar wären. Denn auch hier sind HKE die häufigste Todesursache unter 75 Jahren mit 1.300.000 Todesopfern und 667.000 Toten unter 65 Jahren jährlich (5).

Obwohl in der industrialisierten Welt seit Jahrzehnten die Mortalität für ischämische Herzerkrankungen und Schlaganfälle stetig sinkt (6,7), bleibt das Risiko für die Entwicklung einer HKE unverändert hoch (8) und nach wie vor existiert eine große

Zahl an Patienten mit undiagnostizierten und unbehandelten, beziehungsweise unterbehandelten kardiovaskulären Risikofaktoren (9,10). Zusätzlich steigt die Prävalenz von Typ 2 Diabetes mellitus in Europa an (11).

Angesichts einer solch enormen weltweiten Krankheitslast bleiben Früherkennung, Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen gleichermaßen wichtig.

## **1.2 Prävention kardiovaskulärer Ereignisse**

Prävention ist laut den aktuell publizierten Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC, European Society of Cardiology) definiert als die Gesamtheit koordinierter Maßnahmen, sowohl auf individueller, als auch auf Bevölkerungsebene, die das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und ihrer Folgen verhindern oder verringern, beziehungsweise verzögern sollen (12)(13).

### **1.2.1 Bestimmung des kardiovaskulären Risikos**

Die WHO lehnt sich in ihrer eigenen Leitlinie (14) an die Leitlinien der ESC an. Es wird dahingehend die Bestimmung des gesamten HKE-Risikos empfohlen (12). Mit kardiovaskulärem Risiko ist in diesem Kontext die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines atherosklerotischen, kardiovaskulären Events in einer definierten Zeitspanne gemeint. Dieses Risiko wird auf individueller Ebene, unter Einbeziehung allgemein anerkannter kardiovaskulärer Risikofaktoren, berechnet und infolgedessen die Intensität der Therapie geplant.

Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für eine individuelle Person ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden oder am kardiovaskulären Tod zu versterben wurden einige Scoring-Systeme entwickelt (12)(13). Die historisch älteste Methode stellt der Framingham-Score dar, hiermit kann beispielsweise ein 10-Jahres Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Events anhand der Variablen Geschlecht, Alter, Gesamt- und high-density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, systolischer Blutdruck, antihypertensiver Therapie, Rauchen und Diabetesstatus erstellt werden (15). In Europa hat sich das vom Framingham Risk Score abgeleitete und vereinfachte Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE)-System zur Bestimmung des individuellen Risikos etabliert. Hier wird ähnlich zum Framingham-Score ein Gesamtrisiko für eine HKE in 10 Jahren errechnet (16). Ein weiteres

System stellt der Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM)-Score dar. Dieser verwendet als zusätzlichen Parameter das low-density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin und errechnet jeweils ein 10-Jahres-Risiko für ein koronares und ein zerebral ischämisches Event (17). Idealerweise sollten auch länderspezifische Daten in das Risikoprofil einfließen. Dies ist in den meisten Ländern nicht möglich. Das SCORE-System kann jedoch für verschiedene Populationen, durch Änderung der länderspezifischen HKE Mortalität und der vorherrschenden Risikofaktor-Prävalenz, kalibriert werden. Deshalb - und da der SCORE auf großen europäischen Kohorten basiert - wird er in den ESC-Leitlinien zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos empfohlen (12).

### *Systemic Coronary Risk Evaluation – SCORE*

Das individuelle 10-Jahres-Risikos für den Tod durch eine HKE wird anhand des Geschlechts, in Kombination mit dem Rauchverhalten, dem Alter, dem systolischen Blutdruck und dem Gesamtcholesterin berechnet (Siehe Abbildung 1) (13). Risikokonstellationen von unter 1 % werden generell als „low-risk“ kategorisiert, ein Risiko bis unter 5 % wird mit „moderate-risk“ bewertet und zwischen 5 und unter 10 % fallen Individuen in die „high-risk“-Gruppe, ab einem SCORE von 10 % in die „very-high-risk“-Kategorie. Letztere stellt die höchste Risikokonstellation dar (13). Anhand der jeweiligen Risikokategorie sollte sich das individuelle Therapieziel und das Ausmaß der Behandlung orientieren. Für Personen mit einer bereits diagnostizierten HKE, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 oder chronischer Niereninsuffizienz ist eine Risikoberechnung nicht mehr notwendig, da diese automatisch der „very-high-risk“-Kategorie untergeordnet werden und eine maximale Therapie aller Risikofaktoren benötigen (13). Die Ergebnisse der SCORE-Studie weisen darauf hin, dass das generelle Risiko für ein kardiovaskuläres Event im Laufe des Leben (tödlich und nicht-tödlich) für Männer 3-mal höher als das Risiko eines rein tödlichen kardiovaskulären Events ist und für Frauen sogar 4-mal so viel beträgt (13). Zusätzlich kann das berechnete SCORE-Risiko noch adaptiert werden. Faktoren wie psychosozialer Stress, metabolische Biomarker (z.B. ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) oder erhöhte Triglyzerid-Werte), das Vorhandensein einer Albuminurie oder der Nachweis von koronarem Kalzium (Agatston-Score) beeinflussen die individuelle Risikoklassifikation (18–21).

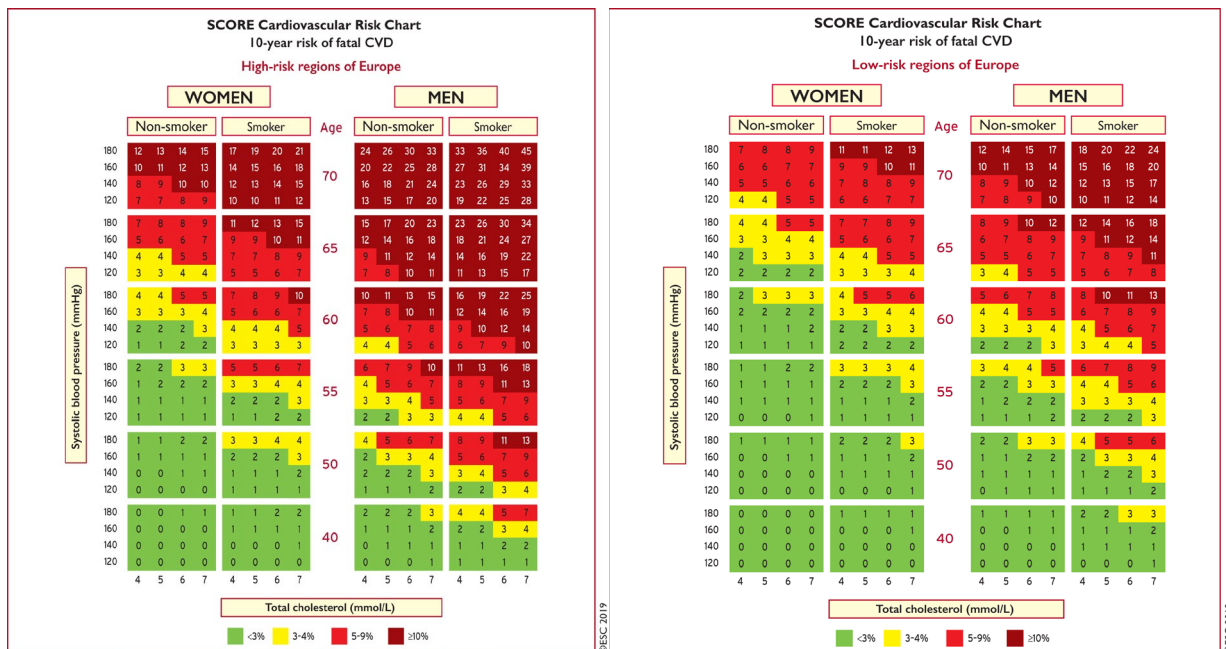


Abbildung 1 :SCORE Chart zur Risikoquantifizierung in Hochrisiko- (links) und Niedrigrisiko-Gebieten (rechts) in Europa. Als Niedrigrisiko-Gebiet werden Länder mit einer altersnormierten HKE-Mortalität <150/100.000 (für Männer und Frauen zusammen) kategorisiert, basierend auf den 2016 WHO Daten der Global Burden of Disease Study (22). Länder mit einer HKE-Mortalität >150/100.000 werden als Hochrisiko-Gebiete bezeichnet. (HKE= Herz-Kreislauf-Erkrankung, SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation, WHO= World Health Organisation)

Hinweis zur Abbildung: Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Journal 2020; 41 (1): 111–188, doi:10.1093/eurheartj/ehz455. Reprinted by permission of Oxford University Press (c) European Society of Cardiology.

## Biomarker zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos

Die Prävention von HKE erfordert eine Risikostratifizierung und die Behandlung klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Rauchen, Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Diabetes. Die traditionelle Risikostratifizierung reicht jedoch nicht aus, um zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse genau einschätzen zu können. Daher ist es von großer Bedeutung, während des Fortschreitens der Gefäßerkrankung, vom Vorhandensein von Risikofaktoren zur Gefäßschädigung bis hin zum Auftreten kardiovaskulärer Events, Marker zu finden, welche die klinischen Endpunkte genau und effektiv widerspiegeln können. Darüber hinaus können die Biomarker durch Lebensstilveränderungen und medikamentöse

Intervention positiv beeinflusst werden. Die Auffindung solcher Parameter ist deshalb zu einem großen Forschungsthema weltweit geworden.

### *LDL-Cholesterin*

Borén et al. zeigen, dass die Anhäufung von LDL-Cholesterin und anderen Lipoproteinen den initialen Schlüssel in der Entstehung von atherosklerotischen Plaques in Arterienwänden darstellt (23). Es konnte auch nachgewiesen werden, dass je niedrigere LDL-Werte im Blut erzielt werden, desto geringer fiel das Risiko für spätere kardiovaskuläre Ereignisse aus. Eine untere Grenze für die LDL-Konzentration im Blut, ab der sich dieser Effekt nicht mehr nachweisen lässt, wurde nicht gefunden (24). Durch die Erhöhung des HDL-Spiegels im Blut konnte in mehreren Studien kein positiver Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko mittels der derzeitigen medikamentösen Therapie erzielt werden (25,26). Daraus resultiert, dass eine maximale Reduktion des LDL-Cholesterins eines der Hauptziele in der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen darstellt (13).

### *Cardiovascular Imaging*

Eine weitere Methode der kardiovaskulären Risikostratifizierung stellen nicht-invasive, bildgebende Verfahren dar. Diese können das Vorhandensein und das Ausmaß von atherosklerotischen Gefäßschäden bestimmen und die klinische Konsequenz daraus evaluieren. Mittels einer nativen Computertomographie-Untersuchung lässt sich der Kalzifizierungsgrad der Gefäße messen und daraus kann in weiterer Folge das kardiovaskuläre Risiko sehr genau abgeschätzt werden (27). Durch die Quantifizierung der Kalzifizierung der Koronargefäße kann auch das Therapieausmaß individualisiert werden und somit das kardiovaskuläre Risiko weiter gesenkt werden (28). In den neuesten ESC-Leitlinien wird bereits der Einsatz bildgebender Verfahren zur Bestimmung eines atherosklerotischen Prozesses bei Personen mit niedrigem bis moderatem kardiovaskulären Risiko empfohlen, auch wenn diese subjektiv beschwerdefrei sind (13).

## 1.2.2 Zukünftige Parameter in Erforschung

### *Endothelfunktion*

Die Endothelzellen der Blutgefäße reagieren ständig auf Stimulationen durch Nerven, werden durch die Hämodynamik des Blutes beeinflusst, können den Gefäßtonus durch die Synthese und Ausschüttung vasoaktiver Substanzen regulieren und reagieren auf Entzündungsreize (29). Vaskuläre Endotheldysfunktion, als Ausdruck einer systemischen Fehlregulation, ist der erste Schritt im Prozess der Atherosklerose und spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese vaskulärer Erkrankungen (30). Deshalb gewinnt die Erforschung des Endothels derzeit an Bedeutung in der Prävention und Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen (31).

### *Arterielle Steifigkeit*

Studien, wie jene von Nitta et al., konnten zeigen, dass pathologische Veränderungen in den arteriellen Gefäßstrukturen durch die Bestimmung der arteriellen Steifigkeit quantifizierbar sind (32). Epidemiologische Studien schreiben der arteriellen Steifigkeit einen prädiktiven Wert für die Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen zu (33). Es existieren verschiedenste direkte und indirekte Methoden zur Messung der arteriellen Steifigkeit, wobei die Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV, Pulse Wave Velocity) am häufigsten verwendet wird. Jedoch ist die Identifizierung früher vaskulärer Schädigungen durch diesen Biomarker derzeit noch nicht ausreichend validiert (34).

### *Augenhintergrundanalyse*

Es ist weithin bekannt, dass es bereits vor dem Auftreten von klinisch signifikanten makrovaskulären Gefäßschäden im Rahmen kardiovaskulärer Grunderkrankungen, wie beispielsweise durch Diabetes mellitus oder arteriellen Hypertonus, zu mikrovaskulären Veränderungen der Gefäße des Augenhintergrundes kommt (35)(36). Die diabetische Retinopathie ist beispielsweise eine der ersten klinisch objektivierbaren Komplikationen des Diabetes mellitus und, im fortgeschrittenen

Stadium, die häufigste Ursache für Erblindung im arbeitsfähigen Alter (37). Die Augenhintergrundanalyse ist deshalb Gegenstand zahlreicher Studien in der kardiovaskulären Risikostratifizierung und könnte ein Tool zur frühzeitigen Erkennung mikrovaskulärer Fehlregulationen darstellen. Mittels retinaler Bildgebung lassen sich einfach und nichtinvasiv direkte Rückschlüsse auf Veränderungen in den vorangeschalteten großen Gefäßen des Körpers ziehen. Das retinale Gefäßbild lässt sich dabei aber nicht nur in vivo mittels Funduskopie beobachten. Durch das Anfertigen von Bildern mit speziellen Funduskameras lassen sich auch zeitliche Verläufe dokumentieren, über längere Zeiträume sammeln oder zu einem späteren Zeitpunkt auswerten (38–40). Aufgrund der Entwicklung genauerer retinaler Bildgebung und Vermessungssoftware lassen sich immer präziser Änderungen in den retinalen Gefäßen bestimmen, wie zum Beispiel bei den Kalibern der Venolen und Arteriolen oder der Gefäß-Tortuosität (41)(42). In einigen Studien wurden bereits Zusammenhänge zwischen Veränderungen des Augenhintergrundes und verschiedensten Krankheitsbildern aufgezeigt. So konnte aufgrund des gemeinsamen Ursprungs und Abflusses der retinale Gefäße und des zerebralen Gefäßsystems in einer aktuellen Studie gezeigt werden, dass das Vorhandensein von retinopathischen Veränderungen, arteriellen Verschlüssen in der Retina oder erweiterten retinalen Venolen mit einem gehäuften Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen, wie z.B. Schlaganfällen, in Verbindung stehen (43). Aber auch bei rheumatischen Erkrankungen, wie der ankylosierenden Spondylitis, fand man verschiedenste retinale mikrovaskuläre Veränderungen, die mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind (44). Generell lassen sich die retinalen Veränderungen in drei große Gruppen aufteilen: (I) klassische Zeichen einer Retinopathie, wie der diabetischen oder der hypertensiven Retinopathie, (II) Veränderungen der Gefäßkaliber der retinalen Arteriolen und Venolen und (III) Veränderungen in der geometrischen Anordnung der Gefäße (45). Diese Gefäßveränderungen basieren auf funktionalen oder strukturellen Veränderungen im Rahmen von chronischer Hyperglykämie, chronischer Hypertension, Entzündungsprozessen, endothelialer Fehlregulationen und anderen pathophysiologischen Mechanismen (46)(47).

### *Retinopathische Zeichen*

Retinopathien, als häufige Folge systemischer, kardiovaskulärer Erkrankungen, weisen meist einen stadienhaften Verlauf auf. Das frühe Stadium ist charakterisiert durch Mikroaneurysmen, retinale Blutungen, Cotton-Wool-Patches und Ödembildung. Spätere Stadien zeichnen sich durch proliferative Zeichen, wie Neovaskularisation aus. Retinopathische Zeichen sind Indikatoren für Endorganschädigungen am Auge und sind Folge mikrovaskulärer Schäden, wie dem Untergang der Blut-Retina-Schranke (37,39,46).

### *Veränderungen der retinalen Gefäßkaliber*

Von allen retinalen Gefäßparametern sind derzeit der retinale Venolen- und Arterioldurchmesser die am häufigsten untersuchten. Der Gefäßdurchmesser scheint sich im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheitsbildern charakteristisch zu verändern. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie verengen sich beispielsweise die retinalen Arteriolen (38). Ein ähnliches Verhalten konnte auch in myokardialen Arteriolen, die sich bei hypertensivem Blutdruck verengten, beobachtet werden (48). Demgegenüber konnte eine Erweiterung der retinalen Venolen mit Diabetes, Adipositas, Dyslipidämie, systemischen Entzündungsparametern und Rauchen in Verbindung gebracht werden (49,50).

### *Veränderung der geometrischen Anordnung der retinalen Gefäße*

Das menschliche Gefäßsystem ist ein System, das sich, wie bereits in Murray's Prinzip beschrieben, optimal an seine Anforderungen anpasst (51). Es wird angenommen, dass Änderungen oder Abweichungen von der optimalen retinalen Gefäßarchitektur zu einer Beeinträchtigung der Mikrozirkulation, einer erhöhten Scherbeanspruchung, einer verringerten Effizienz und daher einem höheren Risiko für Gefäßschädigungen führen (52). Eine Reihe neuer retinaler Gefäßparameter zur Beurteilung der geometrischen Veränderungen der retinalen Blutgefäße bei verschiedensten kardiovaskulären Erkrankungen, ist Gegenstand derzeitiger Forschungen, wie die Fraktalen Dimensionen, die Tortuosität oder das Länge/Durchmesser-Verhältnis (53,54). Derzeit stellt die Augenhintergrundanalyse

noch keine etablierte Methode dar, da die Stärke des Zusammenhangs zwischen den retinalen Veränderungen und der Vorhersagekraft für kardiovaskuläre Events oder Erkrankungen noch nicht hinreichend geklärt werden konnte. Es konnte aber vielfach gezeigt werden, dass funktionelle und strukturelle Veränderungen auf mikrovaskulärer Ebene den Komplikationen klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren vorrausgehen. Neuartige nicht invasive, funktionale Biomarker-Tools, wie das halbautomatische Scannen der Retina, könnten die Früherkennung von pathologischen Vorgängen in den Gefäßen verbessern und dadurch die Risikostratifizierung und das Management von Patienten und Patientinnen verbessern, bei denen ein Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen besteht.

### 1.3 Fragestellung und Ziele

Die zentrale Zielsetzung dieser Diplomarbeit ist es, die retinalen Gefäßkaliber als aussagekräftige Biomarker zur Diagnostik und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zu evaluieren. Dafür werden standardisiert berechnete Parameter der Gefäßdurchmesser (zentral retinaler Venolen-Durchmesser = CRVE6, zentral retinaler Arteriolen-Durchmesser = CRAE6, Arterio-venöses Verhältnis = AVR) von 337 Probanden, die im Rahmen des Biopersmed-Projektes erhoben wurden, ausgewertet. Im Anschluss werden diese mit allgemein bekannten Biomarkern in der kardiovaskulären Risikoprävention korreliert. Diese beinhalten Body-Mass-Index (BMI), Hämoglobin A1c (HbA1c), Gesamtcholesterin, very low-density Lipoprotein (VLDL), low-density Lipoprotein (LDL), high-density Lipoprotein (HDL), Triglyzeride, hochsensitives Troponin T (hs-cTnT), B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und CRP. Zusätzlich wurden Korrelationen mit vaskulären Biomarkern, wie Pulswellengeschwindigkeit (PWV) Augmentationsindex (AIx) und Intima Media Dicke (IMT) sowie echokardiographischen Dimensions- und Funktionsparametern, wie indexiertes linksatriales Volumen (LAVI), indexierte linksventrikuläre Masse (LVMI), Füllungsindex (E/e'), Tricuspid Annular Systolic Velocity (TASV), linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF), und dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck (RR) durchgeführt, um eventuelle Verbindungen zu anderen, in der Kardiologie etablierten, Biomarkern aufzudecken und zu interpretieren. Im Anschluss sollen die Ergebnisse, sowie deren Bedeutung für Patient/in und Sozioökonomie eingehend diskutiert werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Aufbau der Studie und Einschlusskriterien

Die Graz Heart Study stellt eine prospektive Kohortenstudie mit dem Ziel der Langzeit-Beobachtung des Probandenkollektivs dar. Sie ist Bestandteil des übergeordneten BioPersMed-Projektes. Aufgabe dieser Studie ist die Überprüfung neuer kardiovaskulärer Biomarker auf ihren prädiktiven Wert in Bezug auf die Entstehung und den Verlauf von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, durch langfristige Beobachtung und regelmäßige Untersuchung von Personen mit kardiovaskulären Leiden.

TeilnehmerInnen der Studie müssen ein Mindestalter von 45 Jahren vorweisen, sowie einen der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren besitzen:

- Diabetes mellitus (DM) Typ 2: ein DM Typ 2 wurde bei einer Nüchtern-Glukose im Serum  $\geq 7.0$  mmol/L (126 mg/dl) oder bei vorbestehender antidiabetischer Therapie angenommen
- Arterielle Hypertonie: wiederholt Blutdruck-Werte  $>140/90$  mmHg oder Dauertherapie mit antihypertensiver Medikation
- Adipositas: definiert durch einen BMI über  $30 \text{ kg/m}^2$
- Hyperlipidämie: vorliegend bei einem Gesamtcholesterin im Blut über 199 mg/dl
- Aktiver Nikotinabusus
- Positive Familienanamnese: bekannte Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse bei Verwandten ersten Grades

Personen mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, können unabhängig von ihrem Lebensalter an der Studie teilnehmen. Probanden mit einem durchgemachten kardiovaskulären Ereignis, wie beispielsweise einem Myokardinfarkt oder einem ischämischen Insult, werden von der Studie ausgeschlossen.

In einem Rhythmus von zwei Jahren erfolgt bei den ProbandInnen eine komplette Follow-Up-Untersuchung, einschließlich anamnestischer Befragung, körperlicher Untersuchung und Fragebogensauswertung bezüglich Lebensstil und Lebensqualität. Weiters erfolgt eine Blutuntersuchung, Elektrokardiogramm, Echokardiographie, Spiroergometrie, Funduskopie, Pulswellenanalyse und eine Überprüfung der Lungenfunktion. Invasive Testverfahren kommen nicht zum Einsatz. In dem Jahr nach der klinischen Untersuchung wird bei den PatientInnen eine telefonische Visite abgehalten. Geplant ist diese Untersuchungsabfolge über mehrere Jahrzehnte beizubehalten, um den Langzeitverlauf kardiovaskulärer Erkrankungen verfolgen zu können.

## 2.2 Funduskopie

Die Untersuchung der Augenhintergründe erfolgt mit einer nicht-mydriatischen Fundus-Kamera (CR-2 Plus AF, Canon Medical Systems B.V., Zoetermeer, Niederlande) durch studienärztliches Personal. Da die Aufnahmen in einem abgedunkelten Untersuchungsraum mittels einer speziellen Infrarot-Optik, unter einem Winkel von 45°, angefertigt werden, ist keine Vorbehandlung zur Pupillenerweiterung notwendig. Bei der Funduskopie wird beiseitig der Augenhintergrund fotografiert.

Die Auswertung erfolgte dann auf der Abteilung für Augenheilkunde des LKH Graz durch fachkundiges Personal, mittels einer halb-automatisierten Software (Interaktive Vessel Analysis, IVAN, Version 1.3, IBM, Portsmouth, Vereinigtes Königreich). Bei der Vermessung werden, automatisiert durch das Programm, 3 konzentrische Kreise um den Discus nervi optici gelegt, jeweils im Abstand eines halben Diskus-Durchmesser. Im Bereich zwischen den äußeren zwei Ringen markiert die Software nun automatisch die Venolen und Arteriolen der Retina farblich (blau: Venolen, rot: Arteriolen) und nummeriert diese im Uhrzeigersinn. Ein Algorithmus berechnet den Durchmesser der einzelnen Gefäße und fasst anschließend die Werte der sechs größten Arteriolen und Venolen zum central retinal artery equivalent (CRAE6) und central retinal vein equivalent (CRVE6) zusammen. Das Arterio-venöse Verhältnis (AVR) wird durch den Quotienten aus CRAE6 und CRVE6 bestimmt:

$$AVR = \frac{CRAE6 (\mu m)}{CRVE6 (\mu m)}$$

Das Programm nutzt zur Berechnung der Parameter drei verschiedene Formeln: die geometrische, die Parr-Hubbard und die Parr-Hubbard-Knudston Formel, auch bekannt unter dem Namen „Big 6“. Die verwendeten Gefäßdurchmesser wurden mittels der letztgenannten Gleichung berechnet. Die Abweichung zwischen den Mittelwerten der geometrischen Berechnungsmethode und der „Big 6“ betrug 15 % bei den Arterioldurchmessern, 2 % bei den Venolendurchmessern und 14 % bei der AVR. Für die statistische Auswertung im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden die Daten der „Big 6“ verwendet.

Es wurde versucht bei allen Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen beidseitig verwertbare Gefäßdurchmesser zu erheben. Dies war nicht immer möglich. Zur Analyse wurden jeweils die Werte der Funduskopie des linken Auges herangezogen, sofern diese vorhanden waren, ansonsten wurde auf das rechte Auge zurückgegriffen. Im Mittel betrug die Abweichung zwischen linkem und rechtem Auge circa 5 %.

Zur Kalibration der Kamera wurde die Distanz zwischen dem Zentrum des Discus nervi optici und der Fovea von 20 gesunden ProbandInnen beidseits gemessen und gemittelt. Anschließend wurde die so ermittelte mittlere Distanz von 4500  $\mu m$  durch die durchschnittliche Pixelgröße dividiert, um das Pixel/ $\mu m$ -Verhältnis der Kamera zu bestimmen.

## 2.3 Laborparameter

Jedem Patienten und jeder Patientin wird im Rahmen der Untersuchung Blut zur Bestimmung von Blutbild, Elektrolyten, Leber-, Nierenfunktionsparametern, Entzündungswerten, Herzfermenten, Schilddrüsenhormonen, Stoffwechselfparametern und Blutfetten entnommen. Dies erfolgt routinemäßig mittels Vacuette-System aus einer Armvene. Zuerst werden drei Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-, drei Serum-, ein Lithium-Heparin- und ein Natrium-Citrat-Vacutainer abgenommen und anschließend im Zentrallabor des

Landeskrankenhauses Graz weiterverarbeitet und analysiert. Außerdem werden weitere sieben Serum-, drei EDTA-, zwei Natrium-Citrat und ein Lithium Heparin-Röhrchen mit venösem Blut gefüllt und in einer Biobank eingelagert, um später eventuell noch derzeit unbekannte Biomarker nachbestimmen zu können.

## 2.4 Blutdruck

Die peripheren Blutdruckmessungen erfolgten im Sitzen im Rahmen der ambulanten Studienvisite. Gemessen wurde an beiden Oberarmen nach einer 10-minütigen Ruhephase. Die Werte wurden anschließend von Extremwerten bereinigt. Zur Datenanalyse wurden die Werte des rechten Oberarmes jeweils für den systolischen und den diastolischen Blutdruck verwendet.

## 2.5 Echokardiographie

Zur Durchführung der Echokardiographie wird der Patient oder die Patientin linksseitig gelagert und mit einem General Electric vivid E9 Ultraschallgerät mit M5S Schallkopf (General Electric, Wien, Österreich) untersucht. Die Untersuchung des Herzens erfolgt dabei parasternal, apikal und subcostal aus verschiedenen echokardiographischen Blickwinkeln (2-, 3-, 4- und 5-Kammerblick) und unter Verwendung des 2D-, Doppler- und M-Modus. Beurteilt wird die sys- und diastolische Pumpfunktion des Herzens, sowie die Struktur des Herzmuskels und der Herzklappen.

Mit der modifizierten Devereux-Formel wird die linksventrikuläre Masse (LVM) bestimmt:

$$LVM(g) = 0,8 \times \{1,04[(LVIDd + PWTd + SWTd)^3 - (LVIDd)^3]\} + 0,6$$

LVM	linksventrikuläre Masse
LVIDd	linksventrikulärer Durchmesser (enddiastolisch)
PWTd	Hinterwanddicke (enddiastolisch)
SWTd	Dicke des interventrikulären Septums (enddiastolisch)(55)

Für die Bestimmung des linksatrialen Volumens (LAV) wurde die Biplane Methode angewandt:

$$LAV(ml/m^2) = \frac{8}{3\pi} \left[ \frac{(A_1 \times A_2)}{L} \right]$$

LAV	linksatriales Volumen
A <sub>1</sub>	linksatriale Fläche (gemessen im 4-Kammerblick)
A <sub>2</sub>	linksatriale Fläche im (gemessen im 2-Kammerblick)
L	linksatrialer Durchmesser (Längsachse)(55)

Diese beiden Parameter werden anschließend auf die Körperoberfläche der Person indexiert. Somit erhält man die Parameter LVMI und LAVI. Als Maß für die linksventrikuläre systolische Funktion wird weiters die Ejektionsfraktion, aus der Größenveränderung des linksventrikulären Volumens enddiastolisch zu systolisch, bestimmt. Dies wurde nach den aktuellen Guidelines mittels biplaner Methode nach Simpson bestimmt (56). Anschließend wird die linksventrikuläre diastolische Funktion, durch Messung der E- Welle (Geschwindigkeit der frühdiastolischen Füllung des linken Ventrikels) und e'-Welle (Geschwindigkeit des Myokards frühdiastolisch) und Berechnung deren Verhältnis E/e' (Füllungsindex), beurteilt (57). Zur Beurteilung der rechtsventrikulären systolischen Funktion wird die TASV mittels Doppler-Ultraschall bestimmt (58).

## 2.6 Bestimmung der Karotis Intima Media Dicke

Die Bestimmung der Intima media Dicke der Arteria (A.) carotis erfolgt in Rückenlage sonographisch mit einem General Electric vivid E9 Ultraschallgerät unter Verwendung eine 9L Schallkopfes (General Electric, Wien, Österreich). Die Messung wird halb automatisiert durch ein spezielles Messprogramm des Ultraschallgerätes durchgeführt. Gemessen wird die Dicke beidseitig an der A. carotis communis (circa 30mm proximal des Carotissinus). Die IMT wird dabei als Distanz zwischen dem Übergang vom Gefäßlumen zu Intima und der Grenze zwischen Media und Adventitia definiert und durch Bestimmung standardisierter

Punkte an der posterioren Wand der Arterie über einen Gefäßabschnitt von 10 mm Länge ermittelt. Aus den beiseitig ermittelten IMTs wird ein gemeinsamer Durchschnittswert berechnet. Schließlich wird noch im Querschnitt der Bulbus, sowie die A. carotis interna und externa, auf eine Gefäßverdickung und/oder Plaquebildung überprüft. Beim Vorliegen eines atherosklerotischen Plaques wurde dieser nicht in die Dickenmessung einbezogen, jedoch im Untersuchungsprotokoll vermerkt. IMT-Werte von über 0,9 mm oder das Vorhandensein von Plaques werden als pathologisch angesehen und lassen auf einen Gefäßwandschaden schließen. Die oberen Grenzwerte variieren jedoch je nach Lebensalter (59).

## 2.7 Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex

Zur Beurteilung der Steifigkeit der arteriellen Gefäße wurde die PWV, welche bei steiferen Gefäßwänden erhöht ist, ermittelt. Die PWV lässt sich durch die Zeit, die die Pulswelle von einem proximalen Punkt im arteriellen Gefäßsystem zu einem distaleren benötigt, quantifizieren:

$$PWV(m/s) = \frac{Distanz}{PAT}$$

PWV= Pulse Wave Velocity

PAT= Pulse Arrival Time

Am Beginn der Messung erfolgt eine zehn-minütige Ruhephase im Liegen mit darauffolgender Blutdruckmessung am rechten Oberarm. Als Goldstandard für die Bestimmung der PWV gilt die Distanz zwischen rechter A. carotis und rechter A. femoralis. Diese wird am Patienten, entlang des Verlaufes der arteriellen Gefäße, mit einem Maßband bestimmt. Anschließend misst der oder die Untersuchende die Pulswelle transdermal an der Karotis und der Femoralarterie mit einem Tonometer (Sphygmocor CvMS V9, Atcor Medical, Australien). Um die Kontraktion des linken Ventrikels und somit das Entstehen einer neuen Pulswelle mit der Messung zu synchronisieren, wird während der Untersuchung ein 3-Pol-EKG abgeleitet. Die Differenz der Zeiten zwischen Ventrikelkontraktion und Ankunft der Pulswelle an den zwei Messpunkten ergibt dann die PAT. Die Berechnung erfolgt nach

Aufzeichnung von zehn aufeinanderfolgenden Pulswellen. Durch eine Software wird daraus eine mittlere PWV in Metern pro Sekunde berechnet. Dabei sind Werte über 10 m/s als pathologisch zu werten (60). Der Augmentationsindex stellt ein indirektes Maß für die Gefäßsteifigkeit dar und steigt generell mit dem Alter an. Er errechnet sich aus Augmentationsdruck (AP) dividiert durch Pulsdruck (PP) x100, um einen Prozentsatz zu erhalten (61). Mittels eines hochempfindlichen Drucksensors wird applanationstonometrisch der Pulsdruck an der A. radialis gemessen und danach auf den Druck der Aorta ascendens über eine sogenannte Transfer-Funktion umgerechnet. Der Augmentationsdruck stellt die Drucksteigerung in der Aorta durch die Reflexion der Pulswelle an Stellen mit Impedanzänderungen im Gefäßsystem (z.B. Bifurkationen) nach Kontraktion des linken Ventrikels dar (62).

## 2.8 Datenauswertung

Der dieser Arbeit zugrundeliegende anonymisierte Datensatz wurde der Biopersmed-Datenbank (OpenClinica, verwaltet durch Joanneum Research, Graz, Österreich) entnommen und vorerst in ein Excel-File (Microsoft 365/2019, Redmond, Vereinigte Staaten von Amerika) exportiert. Die erhobenen Daten der Augenhintergrundanalyse wurden ebenfalls in ein Excel-File übertragen und danach dem Datenexport der OpenClinica-Datenbank hinzugefügt. Der nun entstandene Datensatz wurde auf etwaige Übertragungsfehler überprüft und bereinigt. Als nächsten Schritt wurden die Daten der 337 PatientInnen in ein SPSS-File (SPSS Version 25, Armonk, Vereinigte Staaten von Amerika) übertragen und statistisch ausgewertet. Zur Beurteilung der Verteilung der Parameter wurden Häufigkeitsverteilungen, sowie Mittelwertanalysen mit Standardabweichung durchgeführt. Da der Datensatz aus nicht-normalverteilten Daten besteht, wurde zum Vergleich der Mittelwerte ein nicht-parametrisches statistisches Testverfahren angewandt (Mann-Whitney-U). Für die Korrelationsanalysen wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt. Bei beiden Testverfahren wurde bei einem  $p < 0,05$  (zweiseitig) ein statistisch signifikanter Zusammenhang angenommen. Zur Durchführung von Regressionsanalysen wurden die Daten erst einem natürlichen Logarithmus (Basis = 2,72) unterworfen, um eine Normverteilung zu erreichen. Anschließend wurden lineare Regressionsanalysen mit stufenweisem Ausschluss durchgeführt. Die verwendeten Grafiken wurden in Excel erstellt. Sofern

nicht anders gekennzeichnet, sind die Daten in Form von Anzahl, Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

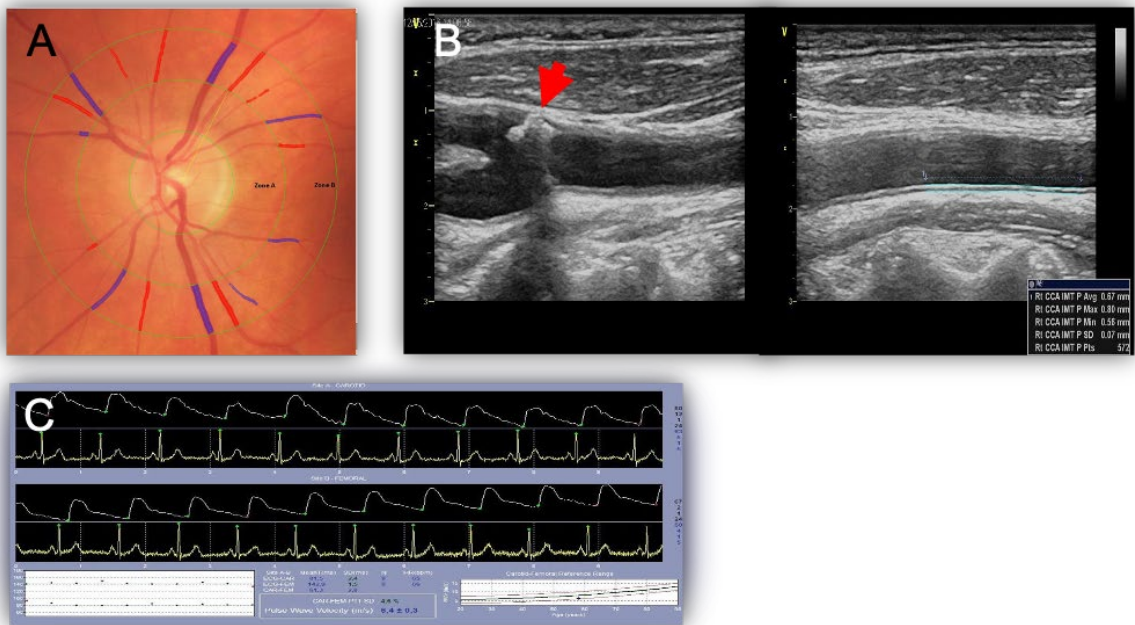


Abbildung 2: Beispiele für die verwendeten Methoden

*A: Halbautomatische Vermessung des Augenhintergrundes (IVAN), Arteriolen (rot) und Venolen (blau) werden von dem Programm entsprechend eingefärbt. Zur Vermessung werden 3 konzentrische Kreise um den Discus nervi optici gelegt, im Abstand eines halben Diskus-Durchmesser. Im Bereich zwischen den äußeren zwei Ringen berechnet ein Algorithmus den Durchmesser der einzelnen Gefäße.*

*B: Messung der Gefäßwanddicke an der posterioren Karotiswand (IMT) mittels Ultraschall (General Electric Vivid E9), Kalzifizierung mit rotem Pfeil markiert.*

*C: Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit mit dem SphygmoCor-System.*

## 3. Ergebnisse

### 3.1 PatientInnenkollektiv

337 Personen wurden insgesamt in die Studie aufgenommen, darunter befanden sich 190 Frauen (56 %) und 147 Männer (44 %). Im Durchschnitt betrug das Alter innerhalb des PatientInnenkollektivs  $55 \pm 8$  Jahre, wobei dies gleichwohl für Frauen, als auch für Männer gilt. Die Altersspanne der StudienteilnehmerInnen reichte bei den männlichen Probanden von 36 bis 73 Jahren und bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen von 42 bis 75 Jahren.

#### 3.1.1 Risikofaktoren im ProbandInnenkollektiv

Die allgemein anerkannten kardiovaskulären Risikofaktoren wurden durch einen standardisierten Fragebogen erhoben. Unter allen teilnehmenden Personen leiden 35 % an einer arteriellen Hypertonie, der Anteil der Männer (41 %) war dabei jedoch nicht signifikant höher als bei den weiblichen Teilnehmern (31 %;  $p=0,077$ ). Weiters bestand bei einem hohen Prozentsatz von 53 % der ProbandInnen eine Hyperlipidämie. Hier war die Verteilung innerhalb der männlichen Gruppe, mit 54 %, der der weiblichen ähnlich (53 %). Der BMI lag im Mittel bei  $25,8 \pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup>. Geschlechterspezifisch betrachtet, wiesen die Männer mit  $26,8 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup> ein etwas höheren durchschnittlichen BMI auf als die Frauen mit  $25,0 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup>. Dies erwies sich als signifikanter Unterschied ( $p<0,001$ ). Auch bei Typ 2 DM liegen die männlichen Probanden mit 5 % anteilmäßig vor den weiblichen, von denen 4 %

	Gesamt (n=337)	Frauen (n=190)	Männer (n=147)
<b>Art. Hypertonus [n,(%)]</b>	119 (35)	59 (31)	60 (41)
<b>Hyperlipidämie [n,(%)]</b>	180 (53)	100 (53)	80 (54)
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	$25,8 \pm 4,1$	$25,0 \pm 4,5$	$26,8 \pm 3,3$
<b>DM Typ 2 [n,(%)]</b>	15 (4)	7 (4)	8 (5)
<b>Raucher (aktiv) [n,(%)]</b>	55 (16)	39 (21)	16 (11)
<b>Raucher (ex) [n,(%)]</b>	111 (33)	53 (28)	58 (40)

Tabelle 1: Risikofaktoren im Patientenkollektiv (BMI= Body-Mass-Index, DM = Diabetes mellitus)

Diabetikerinnen sind. In Absoluten Zahlen leiden 8 männliche und 7 weibliche Probanden an Typ 2 Diabetes mellitus. Als aktive RaucherInnen fanden sich noch insgesamt 55 Personen (16 %), jedoch scheinen mit 11 % die Männer deutlich seltener zu rauchen als die Frauen (21 %,  $p=0,016$ ). Umgekehrt verhält es sich jedoch bei den ExraucherInnen: 40 % der männlichen und nur 28 % der weiblichen Probanden haben seit mindestens 6 Monaten nicht mehr geraucht. Insgesamt sind 33 % aller StudienteilnehmerInnen ExraucherInnen. Es wurde außerdem in einer Familienanamnese das Auftreten von Myokardinfarkten, Schlaganfällen, Koronarer Herzkrankheit (KHK) und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) erhoben: 13 % der StudienteilnehmerInnen gaben mindestens einen Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr in der Familie an, ebenfalls 13 % nach dem 60. Lebensjahr, 28 % haben eine verwandte Person ersten Grades, die zumindest einen Schlaganfall oder Transitorische ischämische Attacke (TIA) hatten, 29 % eine diagnostizierte KHK und bei 17 % der ProbandInnen war eine pAVK bei zumindest einem Familienmitglied bekannt. Um die vorliegende Verteilung der Risikofaktoren noch einmal hervorzuheben, wurden diese in Tabelle 1 zusammengefasst.

### 3.1.2 Übersicht: Biomarker, Risikoscores und Symptomatik

Im Rahmen der klinischen Untersuchungen und der Befragung ergab sich für 93 % der Personen ein New York Heart Association (NYHA) Stadium I. Im Stadium II befinden sich 6 %. Unter den Männern fielen 95 % in das Stadium I und 5 % in Stadium II. Die Verteilung innerhalb der weiblichen Gruppe verhält sich dabei sehr ähnlich, mit 92 % (NYHA I) und 7 % (NYHA II). Keiner der StudienteilnehmerInnen wies eine Einschränkung des Stadiums NYHA III oder IV auf. Bei einer Bewertung nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikation finden sich 40 % der Gesamtpopulation im Stadium 0, 56 % im Stadium I, fünf Personen im Stadium

<b>Framingham-Score</b>	<b>Gesamt (n=337)</b>	<b>Frauen (n=190)</b>	<b>Männer (n=147)</b>
<b><i>low risk [n, (%)]</i></b>	243 (72)	171 (90)	72 (49)
<b><i>intermediate risk [n, (%)]</i></b>	63 (19)	14 (7)	49 (13)
<b><i>high risk [n, (%)]</i></b>	27 (8)	2 (1)	25 (7)

Tabelle 2: Framingham-Score im Patientenkollektiv

II und ein Studienteilnehmer oder eine Studienteilnehmerin im III. Stadium wieder. Für die weibliche Gruppe bedeutet das: 57 % der Frauen weisen Symptome des Stadiums I und insgesamt vier Probandinnen Anzeichen des Stadiums II. Bei den Männern fielen mit 55 % und einem Studienteilnehmer etwas weniger in die Stadien CCS I und II, jedoch befindet sich hier auch eine Person im Stadium III. Bezüglich des Framingham-Scores werden 72 % der ProbandInnen mit einem niedrigen Risiko („low risk“) bewertet, 19 % fallen in die „intermediate risk“-Gruppe und 8 % haben ein hohes Risiko („high risk“). Die Aufteilung innerhalb der Geschlechter geht dabei deutlich auseinander (siehe Tabelle 2). In der „low risk“-Gruppe der Männer befinden sich 49 %, im Gegensatz dazu haben insgesamt 90 % der weiblichen Probanden ein niedriges kardiovaskuläres Risiko. 33 % der männlichen Studienteilnehmer finden sich in der „intermediate“ Risikobewertung wieder und nur 7 % der Frauen. Mit einem hohen Risiko werden abschließend 17 % der Männer und nur eine einzelne Probandin des weiblichen Patientenkollektivs bewertet. Keine Person wurde mit einem „sehr hohen kardiovaskulären Risiko“ bewertet. Bei der Auswertung des SCORE-Risikos (siehe Tabelle 3) ergab sich folgende Aufteilung: 42 % des PatientInnenkollektivs wurden der „low-risk“-Gruppe zugewiesen, dies entspricht 10 % der Männer und 32 % der Frauen. Mit „moderate-risk“ wurden 27 % der Männer und 10 % der Frauen bewertet. In die „high-risk“-Gruppe fallen schließlich 6 % der männlichen und 3 % der weiblichen Studienteilnehmer. Lediglich ein Mann wurde mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko („very-high-risk“) versehen. Hauptzielgröße dieser Diplomarbeit ist die Bestimmung der CRAE6 und CRVE6. Zur sinnvollen Beurteilung dieser Biomarker wurden Korrelations- und Regressionsanalysen mit ausgewählten Biomarkern des kardiovaskulären Systems durchgeführt. Eine Übersicht der ermittelten Biomarker, deren Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Referenzbereiche ist in Tabelle 4 gegeben.

<b>SCORE-Risikogruppen</b>	<b>Gesamt (n=337)</b>	<b>Frauen (n=190)</b>	<b>Männer (n=147)</b>
<b><i>low-risk [n, (%)]</i></b>	142 (42)	107 (32)	35 (10)
<b><i>moderate-risk [n, (%)]</i></b>	159 (47)	69 (20)	90 (27)
<b><i>high-risk [n, (%)]</i></b>	29 (9)	9 (3)	20 (6)
<b><i>very-high-risk [n, (%)]</i></b>	1 (0,3)	0	1 (0,3)

Tabelle 3: SCORE-Risikogruppen im Patientenkollektiv (SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation)

<b>Biomarker</b>	<b>N (max=337)</b>	<b>MW ± STABW</b>	<b>Einheit</b>	<b>Normbereich*</b>
<b>NYHA I [n, (%)]</b>	313 (93)			
<b>NYHA II [n, (%)]</b>	20 (6)			
<b>CCS 0 [n, (%)]</b>	136 (40)			
<b>CCS I [n, (%)]</b>	190 (56)			
<b>CCS II [n, (%)]</b>	5 (1)			
<b>CCS III [n, (%)]</b>	1 (0,3)			
<b>Gesamtcholesterin</b>	333	224 ± 42	mg/dl	<200
<b>HDL</b>	333	59 ± 20	mg/dl	>35
<b>LDL</b>	333	135 ± 34	mg/dl	<115
<b>VLDL</b>	333	27 ± 13	mg/dl	<30
<b>Triglyzeride</b>	333	102 ± 54	mg/dl	<150
<b>CRP</b>	337	2,5 ± 3,9	mg/l	<5
<b>HbA1c</b>	337	37 ± 5	mmol/mol Hb	<39
<b>BMI</b>	333	25,8 ± 4,1	kg/m <sup>2</sup>	18-24,9
<b>LAVI</b>	333	28,7 ± 7,3	ml/m <sup>2</sup>	<29
<b>LVMI</b>	333	94 ± 24	g/ m <sup>2</sup>	50-100
<b>TASV</b>	50	12,8 ± 2,7	cm/s	>10
<b>LVEF</b>	337	64 ± 5	%	52-72
<b>E/e´</b>	334	7,8 ± 2,1		<15
<b>NT-proBNP</b>	337	71,7 ± 80,1	pg/ml	<300
<b>hs-cTnT</b>	337	5 ± 3	pg/ml	<14
<b>PWV</b>	335	6,99 ± 1,66	m/s	<9,7
<b>Alx</b>	332	27,1 ± 11,5	%	<30
<b>IMT</b>	336	0,71 ± 0,15	mm	<0,8
<b>RR systolisch</b>	337	127 ± 18	mmHg	<130
<b>RR diastolisch</b>	337	81 ± 10	mmHg	<80

Tabelle 4: Deskriptive Übersicht über die verwendeten Biomarker (Alx= Augmentationsindex, BMI= Body-Mass-Index, CCS= Canadian Cardiovascular Society, CRP= C-reaktives Protein, E/e´= Füllungsindex, HbA1c= Hämoglobin A1c, HDL= high-density Lipoprotein, hs-cTnT= hochsensitives Troponin T, IMT= Intima Media Dicke, LAVI= indexiertes linksatriales Volumen, LDL= low-density Lipoprotein, LVEF= linksventrikuläre Auswurffraktion, LVMI= indexierte linksventrikuläre Masse, MW= Mittelwert, N= Anzahl, NT-proBNP= N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid, NYHA= New York Heart Association, PWV= Pulswellengeschwindigkeit, RR= Blutdruck, STABW= Standardabweichung, TASV= tricuspid, annular systolic velocity, VLDL= very low-density Lipoprotein) \* Normbereiche anhand folgender Quellen angegeben (55,59,63–68)

### 3.2 Zentral retinaler Arteriolen-Durchmesser (CRAE6)

Die CRAE6 der Studienpopulation (n=337) beträgt im Mittel  $149 \pm 14 \mu\text{m}$ . Unter den Frauen (n=190) ergibt sich eine durchschnittliche CRAE6 von  $150 \pm 14 \mu\text{m}$  und bei den Männern (n=147) von  $148 \pm 11 \mu\text{m}$ . Bei Durchführung eines Mann-Whitney-U-Tests zeigt dies keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,073$ ) zwischen den Geschlechtern. Eine Übersicht über alle statistischen Berechnungen rund um den zentral retinalen Arteriolen-Durchmesser CRAE6 ist in Tabelle 5 gegeben. Unter den PatientInnen mit DM Typ 2 (n=15) betrug die mittlere CRAE6  $153 \pm 11 \mu\text{m}$  und war in dieser kleinen PatientInnengruppe zwar numerisch, aber nicht signifikant erhöht ( $p=0,217$ ). Bei den PatientInnen mit arterieller Hypertonie (n=119, CRAE6= $147 \pm 14 \mu\text{m}$ ) zeigt sich allerdings ein geringer, jedoch signifikanter Unterschied ( $p=0,043$ ) im retinalen Arteriolendurchmesser, im Vergleich zum normotensiven PatientInnenkollektiv (n=213, CRAE6= $150 \pm 14 \mu\text{m}$ ) (Abb. 3). In Bezug auf PatientInnen mit Hyperlipidämie (n=180, CRAE6=  $149 \pm 14 \mu\text{m}$ ) fand sich kein signifikanter Unterschied zu den Personen mit normwertigen Blutfetten ( $p=0,903$ ). Bei ProbandInnen, die aktiv rauchen (n=55, CRAE6= $152 \pm 12 \mu\text{m}$ ), ließen sich numerisch erhöhte CRAE6-Wert, im Vergleich zu den Nicht-RaucherInnen, feststellen, jedoch zeigte sich dies als nicht signifikant ( $p= 0,075$ ). Zur Auffindung weiterer Zusammenhänge wurden Korrelationsanalysen nach Spearman mit anderen kardiovaskulären Parametern durchgeführt.

Gesamt (n=337)	CRAE6 (MW $\pm$ STABW in $\mu\text{m}$ )		p-Wert
	männlich	weiblich	
<b>Geschlecht</b>	$148 \pm 13$ (n=147)	$150 \pm 14$ (n=190)	0,073
	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>	
<b>DM Typ 2</b>	$153 \pm 11$ (n=15)	$149 \pm 14$ (n=318)	0,217
<b>Arterielle Hypertonie</b>	$147 \pm 14$ (n=119)	$150 \pm 14$ (n=213)	0,043
<b>Hyperlipidämie</b>	$149 \pm 14$ (n=180)	$149 \pm 13$ (n=143)	0,903
<b>Aktiver Nikotinabusus</b>	$152 \pm 12$ (n=55)	$148 \pm 14$ (n=278)	0,075

Tabelle 5: Geschlechterspezifische CRAE6 und Standardabweichung bei kardiovaskulären Risikofaktoren (CRAE6= zentral retinaler Arteriolen-Durchmesser, DM= Diabetes mellitus, MW= Mittelwert, STABW= Standardabweichung)

### *Cholesterin, HDL, LDL, VLDL, Triglyzeride, CRP*

Bezüglich der erhobenen Blutfette zeigte sich interessanterweise mit dem Gesamtcholesterin ( $r_s=-0,154$ ,  $p=0,005$ ), den Triglyzeriden ( $r_s=-0,115$ ,  $p=0,036$ ) und den LDL-Werten eine negative Korrelation ( $r_s=-0,160$ ,  $p=0,003$ ). Mit dem CRP-Wert fand sich keine Korrelation.

### *NT-proBNP, hs-cTnT*

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der CRAE6 und dem NT-proBNP beziehungsweise dem hochsensitiven Troponin T gefunden werden.

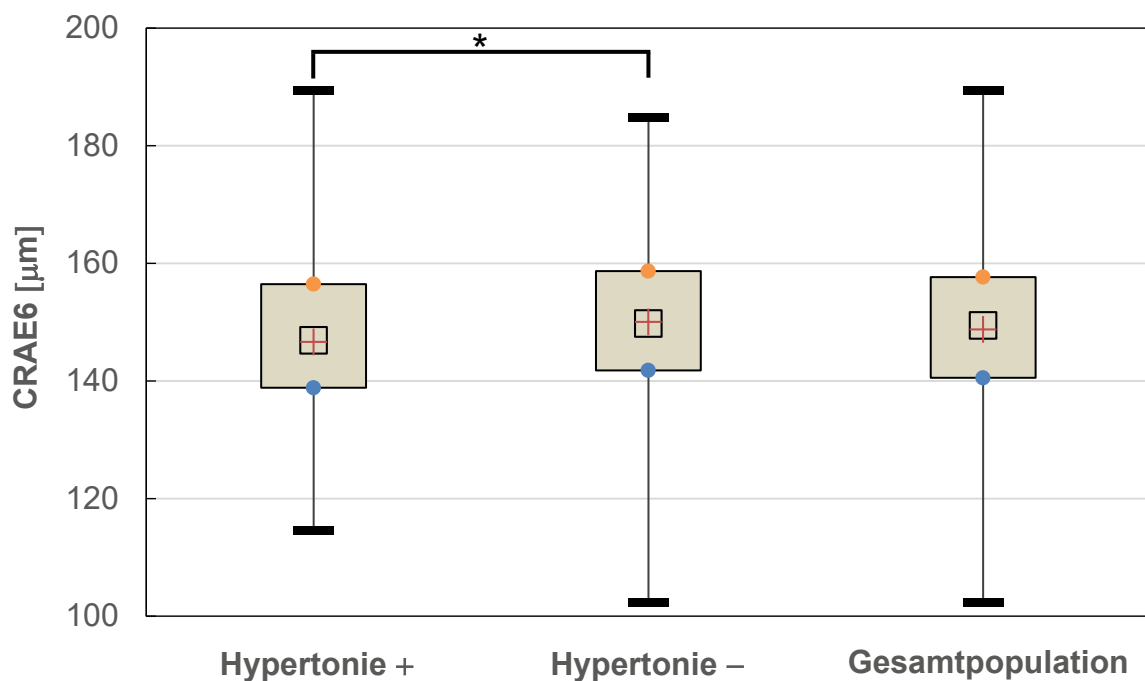


Abbildung 3: Boxplot. x-Achse: arterielle Hypertonie versus Normotonie in der Studienpopulation, im Vergleich zur Gesamtpopulation, y-Achse: CRAE6 in  $\mu\text{m}$ . Zwischen den ProbandInnen mit arterieller Hypertonie und ohne ergab sich ein signifikanter Unterschied. (CRAE6= zentral retinaler Arteriolen-Durchmesser) \*:  $p=0,043$  der CRAE6 zwischen Personen mit arterieller Hypertonie und Personen ohne arterielle Hypertonie

## HbA1c, BMI

Mit dem HbA1c ließ sich ebenfalls keine Korrelation herstellen. Der BMI hingegen korrelierte negativ mit der CRAE6 ( $r_s=-0,132$ ,  $p=0,015$ ) (Abb. 4A).

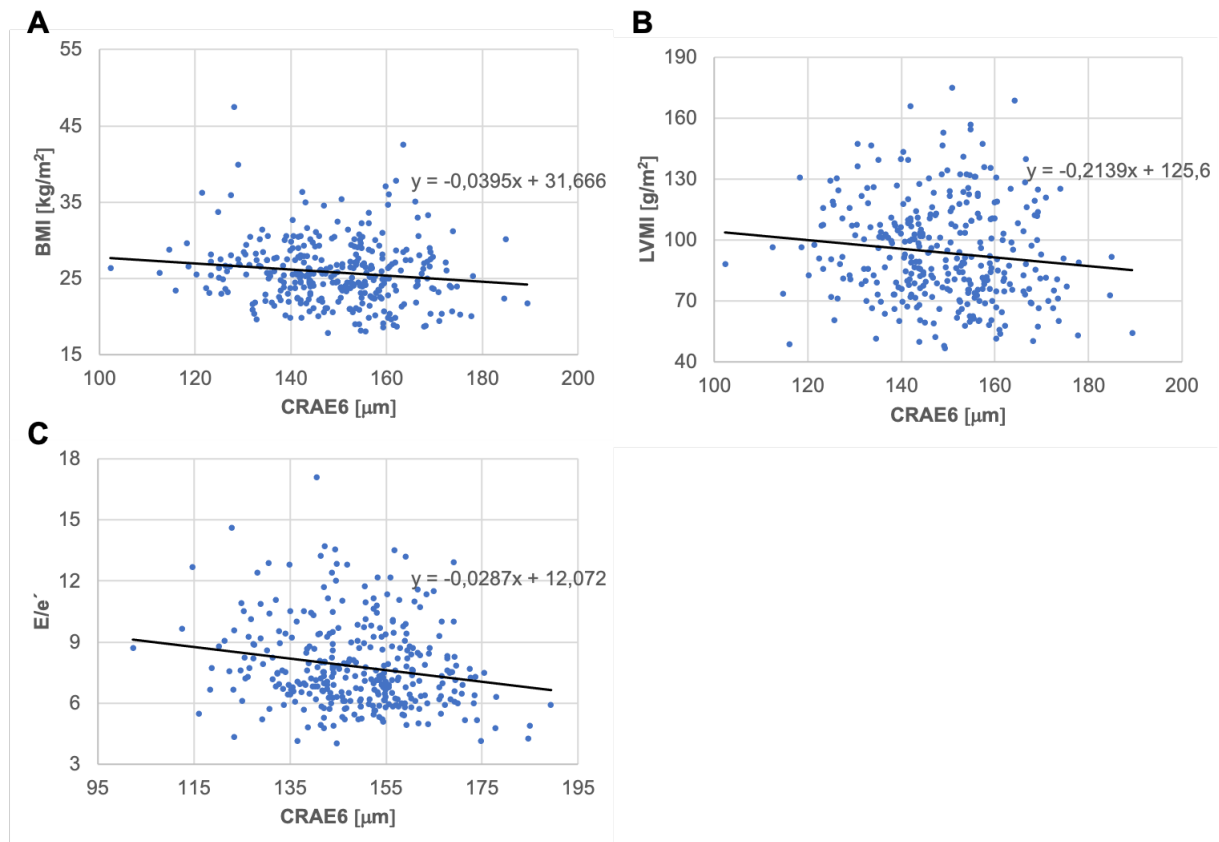


Abbildung 4: Grafische Darstellung der signifikanten Korrelationsanalysen zwischen CRAE6 und BMI, LVMI und E/e'

A: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: CRAE6 in  $\mu\text{m}$ , y-Achse: BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Zwischen der CRAE6 und dem BMI ergab sich eine signifikante negative Korrelation nach Spearman ( $r_s=-0,132$ ,  $p=0,015$ ). (BMI= Body-Mass-Index, CRAE6= zentral retinaler Arteriolen-Durchmesser)

B: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: CRAE6 in  $\mu\text{m}$ , y-Achse: LVMI in  $\text{g}/\text{m}^2$ . Zwischen der CRAE6 und der LVMI ergab sich eine signifikante negative Korrelation nach Spearman ( $r_s=-0,141$ ,  $p=0,01$ ). (CRAE6= zentral retinaler Arteriolen-Durchmesser, LVMI= indexierte linksventrikuläre Masse)

C: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: CRAE6 in  $\mu\text{m}$ , y-Achse: E/e'. Zwischen der CRAE6 und dem E/e' ergab sich eine signifikante negative Korrelation nach Spearman ( $r_s=-0,170$ ,  $p=0,02$ ). (CRAE6= zentral retinaler Arteriolen-Durchmesser, E/e'= Füllungsindex)

## LAVI, LVMI

Zum LAVI konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden, jedoch korrelierte der LVMI negativ mit der CRAE6 ( $r_s=-0,141, p=0,01$ ) (Abb. 4B).

## TASV, LVEF, E/e'

Bezüglich der TASV fand sich keine signifikante Korrelation. Es zeigte sich keine Korrelation mit der LVEF. Eine negative Korrelation konnte zu den E/e'-Werten errechnet werden ( $r_s=-0,170, p=0,02$ ) (Abb. 4C).

## PWV, Alx, IMT, systolischer und diastolischer RR

Mit der PWV konnte eine schwache, negative Korrelation hergestellt werden ( $r_s=-0,131, p=0,016$ ). Im Gegensatz dazu korrelierte die CRAE6 mit dem Augmentationsindex und der IMT nicht. Ein deutlich negativer Zusammenhang fand sich sowohl mit den systolischen ( $r_s=-0,227, p<0,001$ ), als auch mit den diastolischen Blutdruck-Werten ( $r_s=-0,240, p<0,001$ ) (Abb. 5A,B).

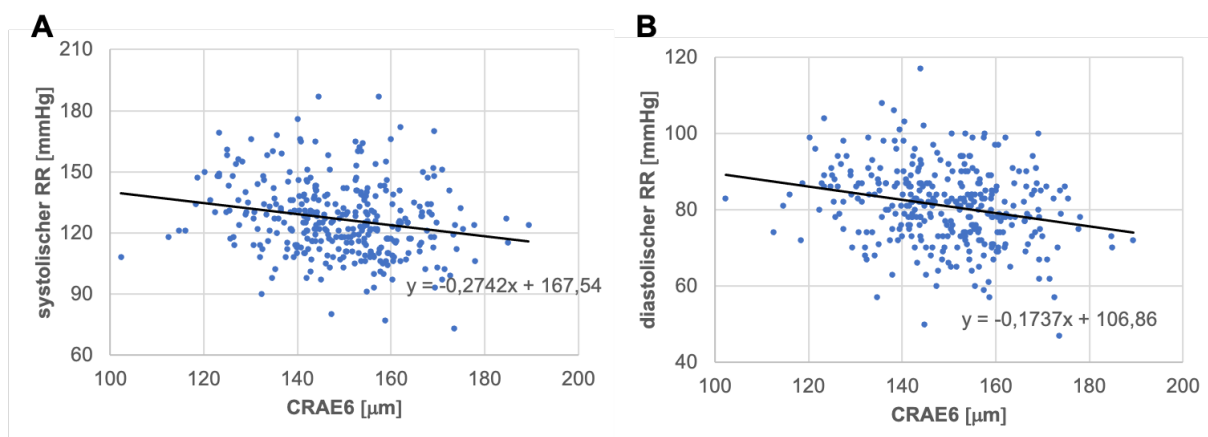


Abbildung 5: Grafische Darstellung der signifikanten Korrelationsanalysen zwischen CRAE6 und RR

A: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: CRAE6 in  $\mu\text{m}$ , y-Achse: systolischer RR in mmHg. Zwischen der CRAE6 und dem systolischen Blutdruck ergab sich eine signifikante negative Korrelation nach Spearman ( $r_s=-0,227, p<0,001$ ). (CRAE6= zentral retinaler Arteriolen-Durchmesser, RR=Blutdruck)

B: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: CRAE6 in  $\mu\text{m}$ , y-Achse: diastolischer RR in mmHg. Zwischen der CRAE6 und dem diastolischen Blutdruck ergab sich eine signifikante negative Korrelation nach Spearman ( $r_s=-0,240, p<0,001$ ). (CRAE6= zentral retinaler Arteriolen-Durchmesser, RR= Blutdruck)

## Regressionsanalyse

Bei der Durchführung einer Regressionsanalyse zeigte sich, unter Adjustierung auf die Biomarker PWV, BMI, LDL-Cholesterin, Triglyzeride und LVMI, dass der systolische Blutdruck ( $T=-3,101$ ,  $p=0,002$ ), gefolgt von der  $E/e'$  ( $T=-2,587$ ,  $p=0,01$ ) und dem Gesamtcholesterin ( $T=-2,419$ ,  $p=0,016$ ) den größten Einfluss auf die CRAE6 hat.

### 3.3 Zentral retinaler Venolen-Durchmesser (CRVE6)

Die CRVE6 der Studienpopulation ( $n=337$ ) beträgt im Mittel  $212 \pm 18 \mu\text{m}$ . Unter den Frauen ( $n=190$ ) ergibt sich eine durchschnittliche CRVE6 von  $212 \pm 18 \mu\text{m}$  und bei den Männern ( $n=147$ ) von  $213 \pm 19 \mu\text{m}$ . Bei Durchführung eines Mann-Whitney-U-Tests zeigt dies keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,610$ ) zwischen den Geschlechtern. Eine Übersicht über alle statistischen Berechnungen rund um den zentral retinalen Venolen-Durchmesser CRVE6 ist in Tabelle 6 gegeben. Unter den Personen mit DM Typ 2 ( $n=15$ ) betrug die mittlere CRVE6  $216 \pm 14 \mu\text{m}$  und war damit nicht signifikant ( $p=0,492$ ). Bei den Patienten und Patientinnen mit arterieller Hypertonie ( $n=119$ ,  $\text{CRVE6}=213 \pm 18 \mu\text{m}$ ) zeigt sich, bei Betrachtung der Venolendurchmesser, im Gegensatz zur CRAE6 kein signifikanter Unterschied ( $p=0,549$ ) zum normotensiven PatientInnenkollektiv ( $n=213$ ,  $\text{CRVE6}=212 \pm 18 \mu\text{m}$ ). In Bezug auf das PatientInnenkollektiv mit Hyperlipidämie ( $n=180$ ,  $\text{CRVE6}=212 \pm$

Gesamt (n=337)	CRVE6 (MW $\pm$ STABW in $\mu\text{m}$ )		p-Wert
	männlich	weiblich	
<b>Geschlecht</b>	$213 \pm 19$ (n=147)	$212 \pm 18$ (n=190)	0,610
	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>	
<b>DM Typ 2</b>	$216 \pm 14$ (n=15)	$212 \pm 18$ (n=318)	0,492
<b>Arterielle Hypertonie</b>	$213 \pm 18$ (n=119)	$211 \pm 18$ (n=213)	0,549
<b>Hyperlipidämie</b>	$212 \pm 19$ (n=180)	$213 \pm 17$ (n=143)	0,711
<b>Aktiver Nikotinabusus</b>	$220 \pm 15$ (n=55)	$211 \pm 18$ (n=278)	<0,001

Tabelle 6: Geschlechterspezifische CRVE6 und Standardabweichung bei kardiovaskulären Risikofaktoren (CRVE= zentral retinaler Venolen-Durchmesser, DM= Diabetes mellitus, MW= Mittelwert, STABW= Standardabweichung)

19  $\mu\text{m}$ ) fand sich kein signifikanter Unterschied zu den PatientInnen mit normwertigen Blutfetten ( $p=0,711$ ). Bei Personen, die aktiv rauchen ( $n=55$ ,  $\text{CRVE6}=220 \pm 15 \mu\text{m}$ ), ließ sich ein signifikant erhöhter CRVE6-Wert, im Vergleich zu den Nicht-RaucherInnen, nachweisen ( $p<0,001$ ) (Abb. 6).

Zur Auffindung weiterer Zusammenhänge wurden Korrelationsanalysen nach Spearman mit anderen kardiovaskulären Parametern durchgeführt.

#### *Cholesterin, HDL, LDL, VLDL, Triglyzeride, CRP*

Zwischen CRVE6 und dem Gesamtcholesterin, LDL, VLDL oder den Triglyzeriden ließ sich keine statistische Signifikanz nachweisen. Lediglich mit den HDL-Werten konnte ein statistisch signifikanter Unterschied errechnet werden ( $r_s=-0,137$ ,  $p=0,012$ ). Bezüglich des CRP ließ sich keine signifikante Korrelation bilden.

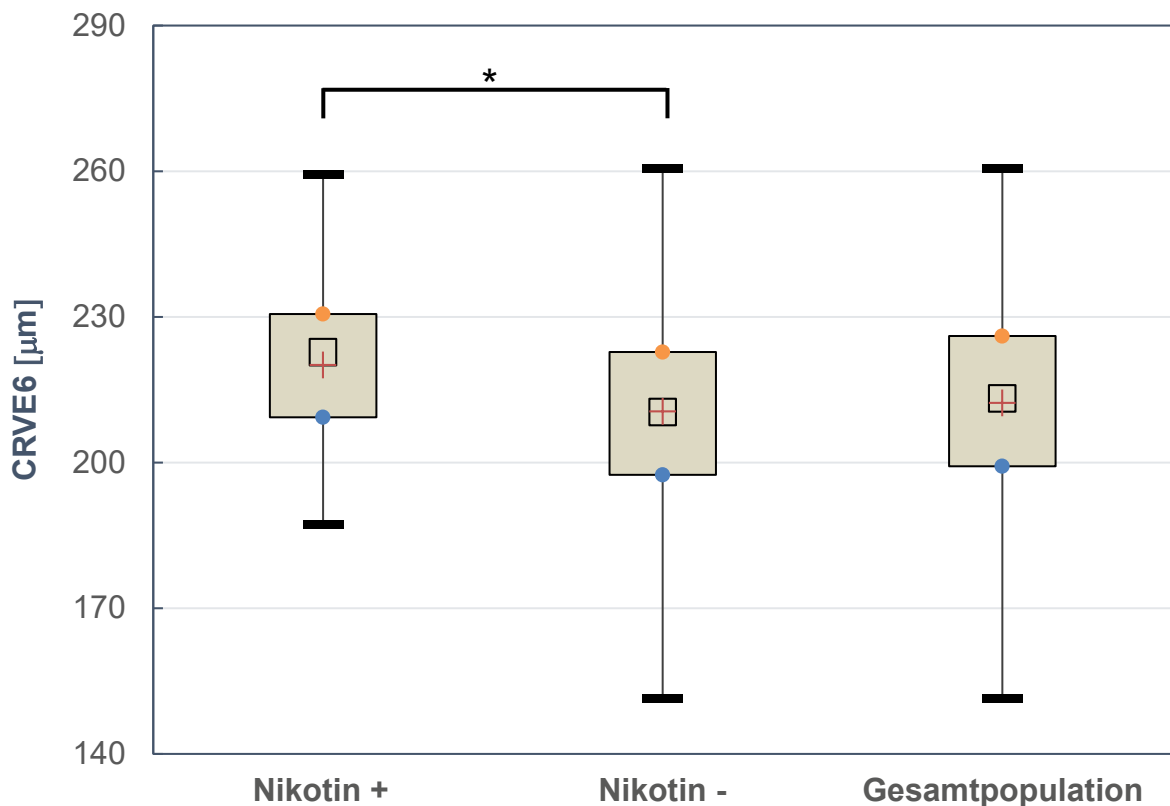


Abbildung 6: Boxplot. x-Achse: aktive RaucherInnen versus Nicht-RaucherInnen in der Studienpopulation, im Vergleich zur Gesamtpopulation, y-Achse: CRVE6 in  $\mu\text{m}$ . Zwischen den ProbandInnen mit aktivem Nikotinabusus und ohne ergab sich ein signifikanter Unterschied. (CRVE6= zentral retinaler Venolen-Durchmesser) \*:  $p<0,001$  der CRVE6 zwischen aktiven RaucherInnen und Nicht-RaucherInnen

#### *NT-proBNP, hs-cTnT*

Sowohl zu den NT-proBNP-Werten als auch zu dem hs-cTnT konnte keine Korrelation hergestellt werden.

#### *HbA1c, BMI*

Zwischen CRVE6 und HbA1c oder BMI ließ sich keine signifikante Korrelation herstellen.

#### *LAVI, LVMI*

Zu LAVI und LVMI konnte kein statistisch signifikanter Unterschied errechnet werden.

#### *TASV, LVEF, E/e'*

Auch mit der TASV, der LVEF und den E/e'-Werten konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

#### *PWV, Aix, IMT, systolischer und diastolischer RR*

Die CRVE6 zeigte keinerlei signifikante Korrelation mit der PWV, dem Augmentationsindex, der IMT, dem systolischen oder dem diastolischen Blutdruck.

#### *Regressionsanalyse*

Bei der Durchführung einer Regressionsanalyse zeigte sich, dass das HDL-Cholesterin (T=-2,424, p=0,016) den größten Einfluss auf die CRVE6 hat.

### 3.4 Arterio-venöses Verhältnis (AVR)

Die AVR der Studienpopulation (n=337) beträgt im Mittel  $0,70 \pm 0,06$ . Unter den Frauen (n=190) ergibt sich eine durchschnittliche AVR von  $0,71 \pm 0,07$  und bei den Männern (n=147) von  $0,70 \pm 0,06$ . Bei Durchführung eines Mann-Whitney-U-Tests zeigt dies keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,085$ ) zwischen den Geschlechtern. Eine Übersicht über alle statistischen Berechnungen rund um das Arterio-venöse Verhältnis AVR ist in Tabelle 7 gegeben. Unter den PatientInnen mit DM Typ 2 (n=15) betrug die mittlere AVR  $0,71 \pm 0,05$  und war damit nicht signifikant ( $p=0,555$ ). Bei den Personen mit arterieller Hypertonie (n=119, AVR= $0,69 \pm 0,06$ ) zeigt sich allerdings ein hochsignifikanter Unterschied ( $p=0,005$ ) im retinalen Arterioldurchmesser im Vergleich zum normotensiven PatientInnenkollektiv (n=213, AVR= $0,71 \pm 0,06$ ) (Abb. 7). In Bezug auf PatientInnen mit Hyperlipidämie (n=180, AVR= $0,70 \pm 0,07$ ) fand sich kein signifikanter Unterschied zu den PatientInnen mit normwertigen Blutfetten ( $p=0,652$ ). Bei Personen, die aktiv rauchen (n=55, AVR= $0,69 \pm 0,06$ ), ließ sich kein signifikant erhöhter AVR-Wert, im Vergleich zu den Nicht-RaucherInnen, nachweisen ( $p=0,133$ ). Bei Betrachtung der SCORE-Risikogruppen ergaben sich signifikant niedrigere AVR-Werte für Personen der „moderate-risk“-Gruppe (n=159, AVR= $0,69 \pm 0,06$ ) gegenüber den ProbandInnen mit einem niedrigen Risiko („low-risk“) (n=142, AVR= $0,72 \pm 0,06$ ) ( $p=0,001$ ).

Gesamt (n=337)	AVR (MW $\pm$ STABW, dimensionslos)		p-Wert
	männlich	weiblich	
<b>Geschlecht</b>	$0,70 \pm 0,06$ (n=147)	$0,71 \pm 0,07$ (n=190)	0,085
	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>	
<b>DM Typ 2</b>	$0,71 \pm 0,05$ (n=15)	$0,70 \pm 0,06$ (n=318)	0,555
<b>Arterielle Hypertonie</b>	$0,69 \pm 0,06$ (n=119)	$0,71 \pm 0,06$ (n=213)	0,005
<b>Hyperlipidämie</b>	$0,70 \pm 0,07$ (n=180)	$0,70 \pm 0,06$ (n=143)	0,652
<b>Aktiver Nikotinabusus</b>	$0,69 \pm 0,06$ (n=55)	$0,71 \pm 0,06$ (n=278)	0,133

Tabelle 7: Geschlechterspezifische AVR und Standardabweichung bei kardiovaskulären Risikofaktoren (AVR= Arterio-venöses Verhältnis, DM= Diabetes mellitus, MW= Mittelwert, STABW= Standardabweichung)

Zwischen Personen mit hohem Risiko („high-risk“;  $n=29$ ,  $AVR=0,69 \pm 0,08$ ) und der „low-risk“-Gruppe war der Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p=0,162$ ), was auf eine zu kleine Personenanzahl in der „high-risk“-Gruppe zurück zu führen ist, da die „high-risk“- Gruppe numerisch idente Werte zu der „moderate-risk“-Gruppe aufweist. Zur Auffindung weiterer Zusammenhänge wurden Korrelationsanalysen nach Spearman mit anderen kardiovaskulären Parametern durchgeführt.

#### *Cholesterin, HDL, LDL, VLDL, Triglyzeride, CRP*

Bezüglich der erhobenen Blutfette zeigten sich zwischen der AVR und den LDL-Werten eine negative signifikante Korrelation ( $r_s=-0,142$ ,  $p=0,01$ ). Zusätzlich ließ sich eine negative Korrelation mit den Triglyzerid-Werten ( $r_s=-0,195$ ,  $p<0,001$ ) herstellen. Zu den übrigen Lipid-Parametern fand sich keine Korrelation. Mit den CRP-Werten ließ sich ebenfalls keine Korrelation bilden.

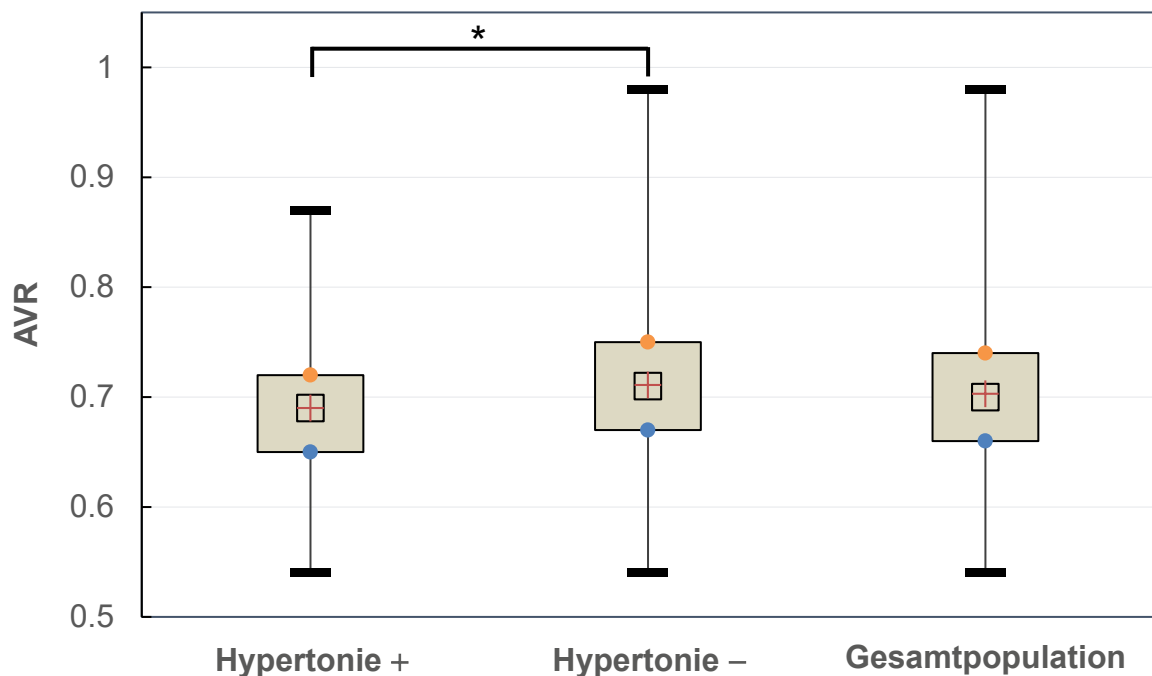


Abbildung 7: Boxplot. x-Achse: arterielle Hypertonie versus Normotonie in der Studienpopulation, im Vergleich zur Gesamtpopulation, y-Achse: AVR. Zwischen den ProbandInnen mit arterieller Hypertonie und ohne ergab sich ein signifikanter Unterschied. (AVR= Arterio-venöses Verhältnis) \*:  $p=0,005$  der AVR zwischen Personen mit arterieller Hypertonie und Personen ohne arterielle Hypertonie

### *NT-proBNP, hs-cTnT*

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der AVR und dem NT-proBNP bzw. dem hochsensitiven Troponin T gefunden werden.

### *HbA1c, BMI*

Mit dem BMI korrelierte die AVR negativ ( $r_s = -0,146$ ,  $p = 0,007$ ) (Abb. 8A). In Bezug auf den HbA1c ließ sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang herstellen.

### *LAVI, LVMI*

Zwischen AVR und dem LAVI oder LVMI ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen.

### *TASV, LVEF, E/e'*

Die AVR korrelierte nicht signifikant mit der TASV. Es zeigte sich auch keine Korrelation mit der LVEF, jedoch fiel eine deutlich negative Korrelation zu den E/e'-Werten auf ( $r_s = -0,162$ ,  $p = 0,003$ ) (Abb. 8B).

### *PWV, A1x, IMT, systolischer und diastolischer RR*

Mit der PWV konnte eine schwache, negative Korrelation hergestellt werden ( $r_s = -0,133$ ,  $p = 0,014$ ). Im Gegensatz dazu korrelierte die AVR weder mit dem Augmentationsindex noch mit der IMT. Ein deutlich negativer Zusammenhang fand sich für den systolischen ( $r_s = -0,245$ ,  $p < 0,001$ ), wie auch für den diastolischen Blutdruck ( $r_s = -0,185$ ,  $p = 0,001$ ) (Abb. 8C,D).

### *Regressionsanalyse*

Bei der Durchführung einer Regressionsanalyse zeigte sich, unter Adjustierung auf die Biomarker PWV, BMI und LDL-Cholesterin, dass der systolische Blutdruck (T=-

3,093,  $p=0,002$ ), gefolgt von der  $E/e'$  ( $T=-2,459$ ,  $p=0,014$ ) und den Triglyzeriden ( $T=-1,913$ ,  $p=0,057$ ) den größten Einfluss auf die AVR hat.

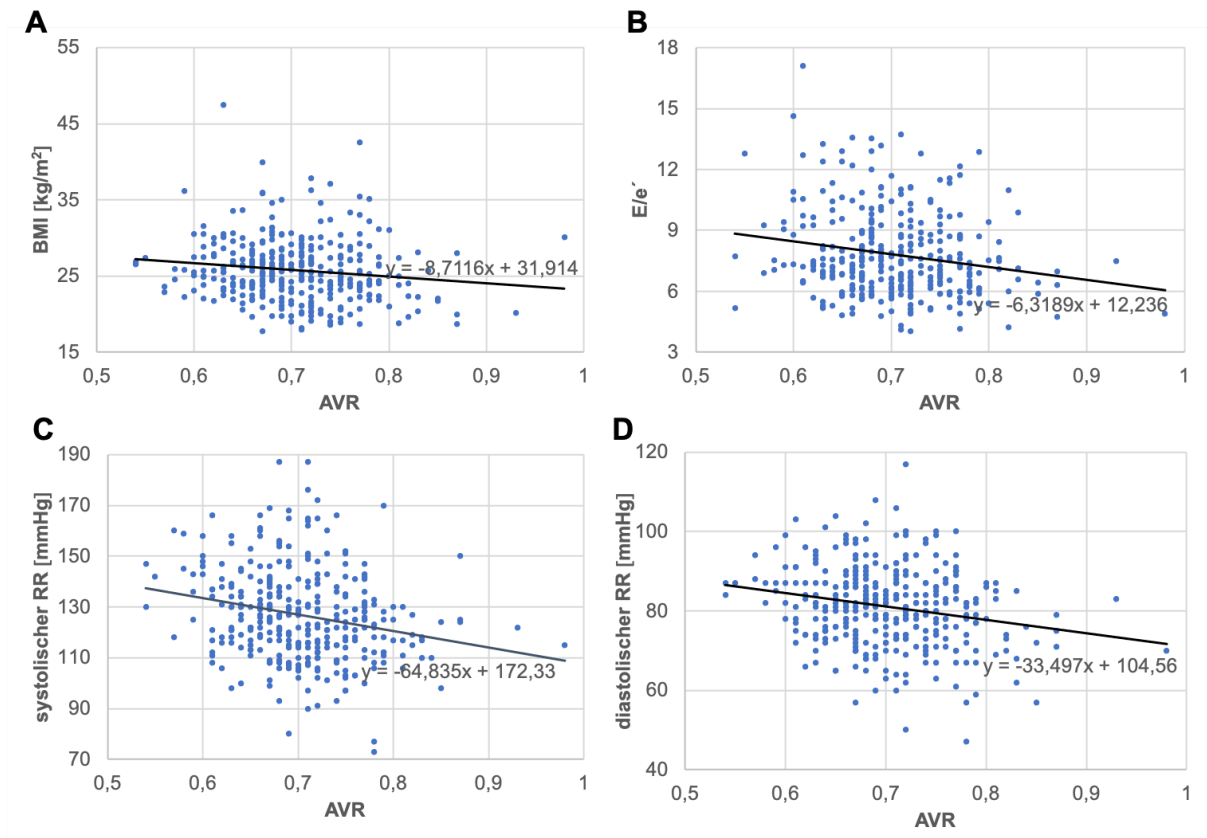


Abbildung 8: Grafische Darstellung der signifikanten Korrelationen zwischen AVR und BMI,  $E/e'$  und RR

A: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: AVR, y-Achse: BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Zwischen der AVR und dem BMI ergab sich eine signifikante negative Korrelation nach Spearman ( $r_s=-0,146$ ,  $p=0,007$ ). (AVR= Arterio-venöses Verhältnis, BMI= Body-Mass-Index)

B: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: AVR, y-Achse:  $E/e'$ . Zwischen der AVR und dem  $E/e'$  ergab sich eine signifikante negative Korrelation nach Spearman ( $r_s=-0,162$ ,  $p=0,003$ ). (AVR= Arterio-venöses Verhältnis,  $E/e'$ = Füllungsindex)

C: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: AVR, y-Achse: systolischer RR in mmHg. Zwischen der AVR und dem systolischen Blutdruck ergab sich eine signifikante negative Korrelation nach Spearman ( $r_s=-0,245$ ,  $p<0,001$ ). (AVR= Arterio-venöses Verhältnis, RR= Blutdruck)

D: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: AVR, y-Achse: diastolischer RR in mmHg. Zwischen der AVR und dem diastolischen Blutdruck ergab sich eine signifikante negative Korrelation nach Spearman ( $r_s=-0,185$ ,  $p=0,001$ ). (AVR= Arterio-venöses Verhältnis, RR= Blutdruck)

## 4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Auffindung von Beziehungen zwischen den Gefäßdurchmessern der retinalen Arteriolen und Venolen und allgemein anerkannten kardiovaskulären Biomarkern. Zusammenfassend konnten in dieser Studie folgende zentralen Befunde erhoben werden:

1. Eine Verengung der Arteriolen (Reduktion der CRAE6) steht in Verbindung mit erhöhten Werten von Blutdruck, E/e´ und der linksventrikulären Masse.
2. Es finden sich signifikante Assoziationen zwischen der Verengung der retinalen Arteriolen und dem Vorhandensein beziehungsweise der Ausprägung einer Reihe von klassischen Risikofaktoren (BMI, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, PWV).
3. Erweiterte retinale Venolen sind mit niedrigeren HDL-Cholesterin-Spiegeln assoziiert.
4. Erniedrigte AVR-Werte sind mit einer Erhöhung der Risikofaktoren BMI, LDL-Cholesterin, den Triglyzeriden und der PWV verbunden. Ferner bestehen statistisch signifikante Zusammenhänge mit Parametern der kardialen Struktur und Funktion.
5. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verringerung der CRAE6 und Erhöhung der CRVE6 – resultierend in einer Verringerung der AVR - mit der Zunahme des SCORE-Risikos beobachtet werden. Auf diesen Zusammenhang wird in der nachfolgenden Diskussion jedoch nicht gesondert eingegangen, da die Korrelationen mit den Parameter, aus denen das Risiko errechnet wurde, bereits ausführlich diskutiert werden.

Die Zusammenhänge und deren genaue Bedeutung sollen nun in diesem Kapitel eingehend diskutiert und mit den Ergebnissen großer Studien auf diesem Forschungsgebiet, wie der Mult-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)- oder der Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC)-Studie, in Verbindung gebracht werden.

## 4.1 Zentral retinaler Arteriolen-Durchmesser (CRAE6)

Bei der Durchführung der Korrelationsanalysen zeigte sich eine Assoziation zwischen höheren Triglyzerid-, Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Spiegeln und engeren retinalen Arteriolendurchmessern. Diesbezüglich ist die Datenlage in verschiedenen Studien inkonsistent. Einerseits decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Kohorte mit den Entdeckungen von Xiao et al., der die Gefäßkaliber von Kindern und Jugendlichen untersuchte (69). Interessanterweise unterstützen auch die Ergebnisse klinischer Studien die Resultate dieser Diplomarbeit. Bei Patienten und Patientinnen mit Hypercholesterinämie konnte eine Zunahme sowohl der retinalen Arteriolen- als auch Venolendurchmesser nach LDL-Apherese festgestellt werden (70). Andererseits konnten Forschergruppierungen wie Wong et al. beispielsweise nur eine Verbindung zwischen hohen LDL-Cholesterin- und Triglyzerid-Werten und erweiterten retinalen Venolen herstellen, jedoch keine zu den Arteriolen des Fundus (49). Weiters ergab sich kein Zusammenhang zwischen den Gefäßkalibern und dem Gesamtcholesterin-Spiegel. Dies wurde durch die Blue Mountain Study bestätigt (71). Hierbei ist zu erwähnen, dass sich die Studienpopulationen von Wong et al. und der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Lipidparameter klar unterscheiden (höheres durchschnittliches Gesamtcholesterin und niedrigere Triglyzerid-Werte in dieser Arbeit). Außerdem ist der Altersdurchschnitt beider Studienkollektive (Wong et al. und Blue Mountain Study) erheblich höher (62 Jahre, beziehungsweise 65 Jahre im Vergleich zu 55 Jahren in dieser Studie) (49)(71). Darüber hinaus scheint der Einfluss atherogener Lipide auf die retinalen Gefäßdurchmesser Folge komplexer, pathophysiologischer Mechanismen zu sein (72).

In dieser Datenanalyse zeigte sich eine negative Korrelation des BMI mit den Arteriolen-Durchmessern. Interessanterweise konnten Studien wie die MESA- oder die ARIC-Studie in ihren Ergebnissen einen Zusammenhang zwischen höheren BMI-Werten und dem Venolen-Gefäßkaliber nachweisen (49,73). Dies könnte durch den relativ hohen Anteil an Hypertonikern und Hypertonikerinnen unter den Personen mit BMI  $>24,9$  kg/m<sup>2</sup> (48 %) gegenüber dem Gesamtkollektiv (35 %) bedingt sein. Einen weiteren Grund könnten die um 13 % höheren Triglyzerid-Werte im Vergleich zur gesamten Studienpopulation darstellen. Zwischen der CRAE6 und der PWV zeigte sich in unserer Untersuchung eine schwache negative Korrelation.

Dies deckt sich mit der aktuellen Studienlage (74). Triantafyllou et al. konnten nachweisen, dass eine inverse Beziehung zwischen dem Gefäßdurchmesser der retinalen Arteriolen und der Steifigkeit arterieller Gefäße besteht. Im Gegensatz zu unserem PatientInnenkollektiv wurden bei Triantafyllou et al. zwar Probandinnen und Probanden mit chronischer arterieller Hypertonie ausgeschlossen, jedoch bestätigt unser Ergebnis, dass der Zusammenhang auch bei Chronifizierung eines arteriellen Hypertonus seine Aussagekraft behält. Da diese Assoziation bei einer deutlich älteren Studienpopulation wie bei Meyer et al. (Durchschnittsalter 76 Jahre) nicht mehr nachweisbar war, könnte in höherem Alter dieser Zusammenhang verloren gehen (75). Wobei hier zu beachten ist, dass bei Meyer et al. die Mittelwerte für die CRAE6 und CRVE6 stark von unseren Ergebnissen abweichen und sichtlich mehr HypertonikerInnen im PatientInnenkollektiv vorkommen. Die statistische Auswertung der Daten ergab auch einen Zusammenhang zwischen den retinalen Arterioldurchmessern und dem Vorliegen von arterieller Hypertonie. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit arterieller Hypertonie signifikant kleinere Durchmesser vorlagen. Eine deutlich negative Korrelation mit den systolischen und diastolischen Blutdruck-Werten bestätigt dieses Ergebnis zusätzlich. Diverse Studien kamen zu dem selben Ergebnis (40,49,50,76,77). Dazu konnten in dieser Arbeit negative Korrelation zu den E/e'- und LVMI-Werten aufgezeigt werden. In den neuesten Publikationen der ARIC-Studie wurden kleinere Arteriolen-Kaliber ebenfalls mit einer größeren linksventrikulären Masse und höheren E/e'-Werten assoziiert (78). Somit konnte gezeigt werden, dass Größenunterschiede in den retinalen Arteriolenkaliber bei Personen mittleren Alters mit pathologischen Veränderungen der kardialen Struktur und Funktion assoziiert sind.

#### **4.1.1 Zusammenhang RR, LVMI und E/e'**

Die linksventrikuläre Masse gilt als einer der Biomarker mit der größten Aussagekraft bei der Bestimmung des kardiovaskulären Risikos. Sie scheint repräsentativ für die kumulativen Veränderungen des Herzens durch chronische arterielle Hypertonie zu sein (79). Der E/e'-Index stellt eine Schätzung des linksatrialen Füllungsdrucks dar und ist somit Ausdruck der diastolischen Funktion. Genau wie der LVMI wird er als unabhängiges Tool zur Vorhersage

kardiovaskulärer Events, vor allem bei PatientInnen mit hypertensivem Blutdruckprofil, eingesetzt (80). Diese positiven Zusammenhänge ließen sich in dieser Studie ebenfalls durch Korrelation des systolischen Blutdrucks mit der LVMI ( $r_s=0,246$ ,  $p<0,001$ ) und dem  $E/e'$ -Index ( $r_s=0,183$ ,  $p=0,001$ ) reproduzieren. Einen noch größeren Einfluss als chronischer Hypertonus auf die linkventrikuläre Masse konnten Gupta et al. für das metabolische Syndrom nachweisen. Hier wird die gleichzeitige Häufung einer Vielzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren bei PatientInnen mit metabolischem Syndrom als ursächlich angenommen (81). Der vorliegende Datensatz scheint diese Assoziation zu unterstützen, da bei Korrelation des BMI mit der LVMI ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang entsteht ( $r_s=0,419$ ,  $p<0,001$ ).

Es ist hinreichend bekannt, dass chronischer Hypertonus, aufgrund der Steigerung der Nachlast, zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Kammermyokards führt (quantifizierbar durch Bestimmung der LVMI) und dies in weiterer Folge in einer diastolischen Dysfunktion durch Störung der Relaxation mündet (ausgedrückt durch eine Erhöhung der  $E/e'$ ). Dieser pathophysiologische Zusammenhang verdeutlicht zusätzlich die Konsistenz der Korrelationen mit der CRAE6.

## **4.2 Zentral retinaler Venolen-Durchmesser (CRVE6)**

In dieser Studie ließ sich ein Verhältnis zwischen aktivem Rauchen und erweiterten retinalen Venolen nachweisen. Dieses Ergebnis ist auch in der Literatur konstant (49,82–84). Generell bekennen sich in Österreich 26,5% zum aktiven Nikotinkonsum (5). Diese Studienpopulation wies hingegen eine Prävalenz aktiver RaucherInnen von nur 16% auf. Jedoch gaben 33% aller Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer an in der Vergangenheit einmal geraucht zu haben. Unklar ist nun inwieweit das ProbandInnenkollektiv dieser Studie einen verlässlichen Querschnitt der österreichischen Population darstellt und in welchem Ausmaß der Konsum von Tabakprodukten, über einen gewissen Zeitraum im Laufe des Lebens, die retinale Gefäßarchitektur dauerhaft beeinflusst.

Niedrigere HDL-Cholesterin-Spiegel traten in dieser Arbeit gemeinsam mit höheren CRVE6-Werten auf. Wie bereits im vorherigen Kapitel erwähnt wurde, konnten in diversen Studien größere Venolendurchmesser bei Personen mit Merkmalen einer Dyslipidämie (erhöhte Triglyzerid-, LDL-Cholesterin und erniedrigte HDL-

Cholesterin-Spiegel) beobachtet werden (49,71,82). Diese Studien wiesen allerdings allesamt zehnfach größere Studienpopulationen auf. Da sich in der vorliegenden Arbeit nur geringe Korrelationen zwischen CRVE6 und den Lipidparametern nachweisen ließen, im Gegensatz zur CRAE6, könnten die retinalen Venolen unspezifischer reagieren und sich ein Zusammenhang erst in deutlich größeren Kohorten als signifikant präsentieren. Die Ursachen für die Veränderungen der retinalen Arteriolen und Venolen durch die Serumlipide sind also noch nicht hinreichend geklärt, könnten aber, wie Wong et al. ausführen, Ausdruck entzündlicher Prozesse in den Gefäßwänden als Folge von Adipositas sein (49)(85). Eine borderline signifikante Korrelation ( $p=0,06$ ) zwischen CRP und AVR, die sich in unserer Datenanalyse ergab, bestärkt diese Hypothese zusätzlich.

In der ARIC-Studie wurden neben Zusammenhängen zwischen engeren retinalen Arteriolen und Parametern der kardialen Funktion und Struktur ( $E/e'$ , LVMI) zusätzlich eine Korrelation derselben Parameter und größeren Venolenkalibern aufgezeigt (78). Diese Korrelation war hier nicht reproduzierbar. Jedoch ist zu erwähnen, dass die Assoziation erweiterter Venolen mit linksventrikulärer Hypertrophie sich nur in der weiblichen Kohorte als signifikant erwies (78). Eine weitere mögliche Ursache stellt die deutlich größere Kohorte von 4890 Personen dar.

### **4.3 Arterio-venöses Verhältnis (AVR)**

Die Ergebnisse der Korrelationen der Biomarker mit dem Arterio-venösen Verhältnis ähneln weitestgehend denen der CRAE6. Aufgrund der Einbeziehung der retinalen Arterioldurchmesser in die Berechnung der AVR erscheint dies logisch. In der statistischen Analyse zeigte sich ein Zusammenhang der AVR mit arterieller Hypertonie und dem Füllungsindex ( $E/e'$ ). Ein negativer Zusammenhang der AVR mit dem Blutdruck konnte auch in gegenwärtigen Studien bestätigt werden (82). Die Korrelation mit der LVMI stellte sich als knapp nicht signifikant heraus ( $p=0,08$ ). Analog zu der CRAE6 scheint die AVR also eine Aussagekraft in Bezug auf Parameter der Struktur und Funktion des Herzens zu besitzen. Die ARIC Studie, die eine Assoziation der linksventrikulären Masse und der  $E/e'$  zu verengten retinalen Arteriolen und erweiterten Venolen herstellte, untersuchte die AVR nicht

per se (78). Aber da, wie zuvor beschrieben, beide Gefäßdurchmesser Teil der Berechnung der AVR sind und sich hier gegensätzlich verhalten, ist dieser Zusammenhang auch für das Arterio-venöse Verhältnis anzunehmen.

Dyslipidämie ist einer der stärksten prognostischen Faktoren von Atherosklerose in den großen Blutgefäßen. In dieser Datenanalyse ergaben sich Beziehungen zwischen erniedrigten Arterio-venösen Verhältnissen und erhöhten LDL-Cholesterin- und den Triglyzerid-Werten. Die Datenlage bezüglich der Zusammenhänge des Arterio-venösen Verhältnisses und den Parametern der Dyslipidämie ist uneindeutig. Die Rotterdam Study stellte eine Assoziation zwischen einer erniedrigten AVR, höheren Gesamtcholesterin-Werten und niedrigeren HDL-Werten her (82). Demgegenüber konnten Willikens et al. keine Assoziation zu den Blutfetten herstellen (86). Ursächlich für die divergierenden Ergebnisse könnten hier Unterschiede im Studiendesign sein: Willikens et al. schlossen anteilmäßig deutlich mehr Männer ein (63 %) und das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 61 Jahre. Zusätzlich wurden die Aufnahmen des Augenhintergrundes mittels Optischer Kohärenz-Tomographie (OCT) angefertigt. Die genaue Wirkung der Serumlipide auf die Kaliber der retinalen Gefäße scheint überdies komplex und noch zu wenig verstanden. In unserer statistischen Auswertung zeichnet sich ab, dass eine erniedrigte AVR mit höheren BMI-Werten in Verbindung steht. Willikens et al. kamen zu dem selben Schluss. Übergewichtige Personen wiesen signifikant niedrigere AVR-Werte als normalgewichtige ProbandInnen auf (86). In der statistischen Auswertung zeigte sich auch eine negative Korrelation der AVR mit der Pulswellengeschwindigkeit. Triantafyllou et al. waren hierbei die Ersten, die diesen Zusammenhang nachwiesen (74). Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen somit die These, dass die AVR und analog die CRAE6 Rückschlüsse auf die Steifigkeit der arteriellen Gefäße erlauben.

Aus diesen Ergebnissen folgt, dass die AVR, als eigenständiger Parameter durchaus beachtenswert erscheint, da sie durch die Einberechnung der retinalen Venolen und Arteriolen, zwar unspezifischer reagiert, jedoch für das vollständige Verständnis des Zusammenspiels der retinalen Gefäße notwendig ist. Dies zeigt sich auch in der Tatsache, dass bei höherem SCORE-Risiko die AVR signifikant kleiner wird, da die Berechnung nach SCORE auf den selben Biomarkern beruht mit denen die AVR beziehungsweise die CRAE6 und die CRVE6 Korrelationen zeigen.

## 4.4 Limitationen der Studie

Diese Studie weist eine Reihe von Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Eine große Limitation stellt die Heterogenität des PatientInnenkollektivs aufgrund der breit gefächerten Einschlusskriterien dar. Durch die Zusammensetzung aus verschiedensten Risikokonstellationen lassen sich konkrete Aussagen über Zusammenhänge, angesichts einer möglichen Beeinflussung durch eventuell noch unbekannte Wechselwirkungen, nur bedingt treffen.

Des Weiteren handelt es sich bei der aktuellen Auswertung um eine Querschnittsstudie, die noch keine kausale Ursachenfindung und keine Dokumentation des Verlaufs für Beziehungen zwischen Biomarkern und Änderungen an den retinalen Gefäßkalibern erlaubt. Diesbezüglich werden 2-jährliche Follow-Ups und eine longitudinale Analyse im Rahmen des Biopersmed-Projektes durchgeführt.

Die Vorgehensweise, nach der in Regel primär das linke Auge zur Analyse herangezogen wurde, sofern nicht nur die Daten des rechten Auges vorlagen, könnte die Ergebnisse dieser Arbeit beeinflusst haben. Die Ergebnisse der Beaver Dam Study legen aber nahe, dass die Vermessung von nur einem Auge ausreichend Information über die retinalen Gefäßkaliber einer Person liefert (38). Aufgrund der relativ geringen Kohortengröße von 337 Personen, fällt, bei genauer Betrachtung der einzelnen Parameter, für einige Risikofaktoren eine geringe ProbandInnenzahl auf. Im Falle von Diabetes mellitus konnten beispielsweise nur 15 TeilnehmerInnen für die Studie rekrutiert werden. Dadurch lassen sich konkrete Aussagen in Bezug auf diese Parameter nur mit Vorbehalt treffen.

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass die Interpretation der klinischen Anwendbarkeit schwierig erscheint, da die Unterschiede der absoluten Gefäßdurchmesser zwischen PatientInnen mit und ohne Risikofaktoren (oder zwischen erhöhten und normwertigen Biomarkern) im Micrometer-Bereich liegen und deshalb eine präzise Messung zur Differenzierung vonnöten ist.

Die meisten bisherigen Studien auf dem Gebiet der retinalen Gefäßkaliber, wie auch die vorliegende, wurden an weißen Studienpopulationen durchgeführt (39,71,83,84). Jedoch variiert die Prävalenz an kardiovaskulären Risikofaktoren

bekannterweise in verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen. Somit sind die Ergebnisse dieser Studie nicht sicher auf andere Volksgruppen anwendbar.

Da die Freiheit von kardiovaskulären Ereignissen in unserem ProbandInnenkollektiv nicht angiographisch bestätigt, sondern nur mittels Fragebogen ausgewertet wurde, besteht die Möglichkeit, dass Personen mit mikrovaskulären Gefäß- oder sogar Endorganschädigungen in die Analyse miteingeschlossen wurden. Jedoch sollte dies die Stärke des Zusammenhangs nur gering beeinflussen.

#### **4.5 Stärken der Studie**

Die Stärke dieser Studie umfasst die höhere Aussagekraft im Vergleich zu Studien mit kleineren Kohorten. In einer früheren Arbeit desselben Projekts mit weniger als der Hälfte an ProbandInnen konnte zu deutlich weniger Biomarkern ein signifikante Verbindung hergestellt werden (87). Dies weist darauf hin, dass aufgrund der fortlaufenden, regelmäßigen Follow-up Untersuchungen und ständig wachsenden Studienpopulation, durch Rekrutierung neuer StudienteilnehmerInnen, die Signifikanz der Zusammenhänge zwischen den Parametern in Zukunft noch deutlicher hervortreten wird.

#### **4.6 Zusammenfassung und Ausblick**

Die traditionelle Risikostratifizierung kardiovaskulärer Erkrankungen reicht derzeit nicht aus, um zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse genau einschätzen zu können. Es gilt neue Biomarker zu finden, die das Auftreten von kardiovaskulären Events präziser und individuell vorherzusagen vermögen. In dieser Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen den Gefäßdurchmessern des Augenhintergrundes, kardiovaskulären Risikofaktoren und Parametern der kardialen Funktion und Struktur gefunden werden. Noch sind die Ursachen für die Änderungen der retinalen Gefäßkalibern nicht vollständig erforscht. Weitere Forschungen auf diesem Gebiet sind notwendig, um die zugrundeliegenden Mechanismen zu verstehen und die klinische Anwendbarkeit der Funduskopie in der HKE-Prävention zu validieren. Jedoch birgt die Verwendung nicht-invasiver bildgebender Verfahren das Potential, durch Erkennung subklinischer, funktionaler oder struktureller retinaler Gefäßveränderungen, PatientInnen frühzeitig einer Risikostratifizierung und

gegebenenfalls einer Behandlung zu unterziehen, um spätere Schäden an Endorganen oder kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern. In Zukunft könnte, durch effizientere Dokumentationssysteme und durch Analysen mit intelligenten Algorithmen, im Sinne der „Big Data Analysis“, die Auswertung erhobener Biomarker einer Person revolutioniert werden. Ob die resultierende, individualisierte Risikostratifizierung der derzeitigen klassischen Risiko-Einschätzung, beispielsweise mittels SCORE, überlegen zu sein vermag, wird sich zeigen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 17. Mai 2017 [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Griebler R, Eisenmann A, Anzenberger J. Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit ; Epidemiologie und Prävention Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich. 2014 [zitiert 12. November 2020]; Verfügbar unter: <https://repository.publisso.de/resource/fri:6096101>
3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 7. November 2016;37(42):3232–45.
4. Khatib R, McKee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, u. a. 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*. Jänner 2016;387(10013):61–9.
5. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandes R. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart Netw* [Internet]. 15. Februar 2017; [zitiert 17. November 2020] Verfügbar unter: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>
6. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJL, u. a. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 8. April 2014;129(14):1483–92.
7. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 8. Oktober 2016;388(10053):1459–544.
8. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 30. August 2013;113(6):646–59.
9. Wall HK, Hannan JA, Wright JS. Patients with undiagnosed hypertension: hiding in

plain sight. JAMA. 19. November 2014;312(19):1973–4.

10. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, u. a. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol.* 1. Oktober 2015;14:133.
11. Jacobs E, Rathmann W. Epidemiologie des Typ-2-Diabetes in Europa. *Diabetol.* Mai 2019;15(3):198–205.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, u. a. 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 (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 1. August 2016;37(29):2315–81.
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, u. a. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 1. Jänner 2020;41(1):111–88.
14. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. *Prev Cardiovasc Dis Guidel Assess Manag Cardiovasc Risk* [Internet]. 2007; Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43685>
15. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, u. a. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 12. Februar 2008;117(6):743–53.
16. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, u. a. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* Juni 2003;24(11):987–1003.
17. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation.* 22. Jänner 2002;105(3):310–5.

18. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, u. a. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. August 2015;241(2):507–32.
19. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O’Leary D, u. a. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 22. August 2012;308(8):788–95.
20. Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, Petermann-Rocha F, Pell JP, Gill JMR, u. a. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. *Lancet Public Health*. 2018;3(12):e576–85.
21. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JHW, Leening MJG, Vliegenthart R, Verwoert GC, u. a. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med*. 20. März 2012;156(6):438–44.
22. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, u. a. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. September 2017;390(10100):1151–210.
23. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, u. a. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 21. Juni 2020;41(24):2313–30.
24. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, u. a. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 21. August 2017;38(32):2459–72.
25. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, u. a. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk

- patients. *N Engl J Med*. 17. Juli 2014;371(3):203–12.
26. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, u. a. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*. 18 2017;376(20):1933–42.
  27. Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V, u. a. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. Februar 2018;11(2):221–30.
  28. Mamudu HM, Paul TK, Veeranki SP, Budoff M. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: A systematic review. *Atherosclerosis*. Oktober 2014;236(2):338–50.
  29. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. Mai 2016;248:97–109.
  30. Vita JA. Endothelial Function. *Circulation* [Internet]. Dezember 2011 [zitiert 8. Dezember 2020];124(25). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078824>
  31. Della Rocca DG, Pepine CJ. Endothelium as a predictor of adverse outcomes. *Clin Cardiol*. Dezember 2010;33(12):730–2.
  32. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsubo S, Otsubo Y, Takei T, u. a. Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. Jänner 2004;27(1):47–52.
  33. Zoungas S, Cameron JD, Kerr PG, Wolfe R, Muske C, McNeil JJ, u. a. Association of carotid intima-medial thickness and indices of arterial stiffness with cardiovascular disease outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Oktober 2007;50(4):622–30.
  34. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, Covic A, Wiecek A, Ortiz A, u. a. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrol Dial Transplant*. 1. Februar 2014;29(2):232–9.
  35. Rask-Madsen C, King GL. Vascular Complications of Diabetes: Mechanisms of

- Injury and Protective Factors. *Cell Metab.* Jänner 2013;17(1):20–33.
36. Lee WH, Park J-H, Won Y, Lee M-W, Shin Y-I, Jo Y-J, u. a. Retinal Microvascular Change in Hypertension as measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep.* Dezember 2019;9(1):156.
  37. Cheung N, et al. Diabetic retinopathy. *The Lancet.* Juli 2010;376(9735):124–36.
  38. Wong T. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study\*1methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology.* Juni 2004;111(6):1183–90.
  39. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive Retinopathy. *N Engl J Med.* 25. November 2004;351(22):2310–7.
  40. Liew G, Wang JJ. Retinal Vascular Signs: A Window to the Heart? *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2011;64(06):515–21.
  41. Sun C, Ladores C, Hong J, Nguyen DQ, Chua J, Ting D, u. a. Systemic hypertension associated retinal microvascular changes can be detected with optical coherence tomography angiography. *Sci Rep.* Dezember 2020;10(1):9580.
  42. Ramos L, Novo J, Rouco J, Romeo S, Álvarez MD, Ortega M. Retinal vascular tortuosity assessment: inter-intra expert analysis and correlation with computational measurements. *BMC Med Res Methodol.* 20 2018;18(1):144.
  43. Moss HE. Retinal Vascular Changes are a Marker for Cerebral Vascular Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* Juli 2015;15(7):40.
  44. van Bentum RE, Baniaamam M, Kinaci-Tas B, van de Kreeke JA, Kocyigit M, Tomassen J, u. a. Microvascular changes of the retina in ankylosing spondylitis, and the association with cardiovascular disease – the eye for a heart study. *Semin Arthritis Rheum.* September 2020;S0049017220302419.
  45. Cheung CY, Ikram MK, Sabanayagam C, Wong TY. Retinal Microvasculature as a Model to Study the Manifestations of Hypertension. *Hypertension.* November 2012;60(5):1094–103.
  46. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshanks KJ, u. a. Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVIII. *Ophthalmology.* November

2003;110(11):2118–25.

47. Bhargava M, Ikram MK, Wong TY. How does hypertension affect your eyes? *J Hum Hypertens*. Februar 2012;26(2):71–83.
48. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Matsuda M, Hamashima Y, u. a. Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. Juni 1987;75(6):1130–9.
49. Wong TY, Islam FMA, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, Castro C, u. a. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Juni 2006;47(6):2341–50.
50. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal Vascular Caliber: Systemic, Environmental, and Genetic Associations. *Surv Ophthalmol*. Jänner 2009;54(1):74–95.
51. Murray CD. The Physiological Principle of Minimum Work: I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume. *Proc Natl Acad Sci*. 1. März 1926;12(3):207–14.
52. Tooke JE. Microvascular function in human diabetes. A physiological perspective. *Diabetes*. Juli 1995;44(7):721–6.
53. Thomas GN, Ong S-Y, Tham YC, Hsu W, Lee ML, Lau QP, u. a. Measurement of Macular Fractal Dimension Using a Computer-Assisted Program. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 9. April 2014;55(4):2237.
54. Hughes AD, Wong TY, Witt N, Evans R, Thom SAM, Klein BE, u. a. Determinants of retinal microvascular architecture in normal subjects. *Microcirc N Y N* 1994. Februar 2009;16(2):159–66.
55. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, u. a. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 1. Jänner 2015;28(1):1-39.e14.
56. Luis SA, Chan J, Pellikka PA. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Systolic Function: An Overview of Contemporary Techniques, Including Speckle-Tracking Echocardiography. *Mayo Clin Proc*. Jänner 2019;94(1):125–38.

57. Smiseth OA. Evaluation of left ventricular diastolic function: state of the art after 35 years with Doppler assessment. *J Echocardiogr.* Juni 2018;16(2):55–64.
58. Park J-H, Kim JH, Lee J-H, Choi SW, Jeong J-O, Seong I-W. Evaluation of Right Ventricular Systolic Function by the Analysis of Tricuspid Annular Motion in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2012;20(4):181.
59. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, u. a. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 1. September 2018;39(33):3021–104.
60. Huttunen JM, Kärkkäinen L, Lindholm H. Pulse transit time estimation of aortic pulse wave velocity and blood pressure using machine learning and simulated training data. *PLoS Comput Biol.* 2019;15(8):e1007259.
61. Fantin F, Mattocks A, Bulpitt CJ, Banya W, Rajkumar C. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? *Age Ageing.* 17. November 2006;36(1):43–8.
62. Weber T, Eber B, Zweiker R, Horn S, Sock S, Grüner P, u. a. Pulswellengeschwindigkeit zentraler Blutdruck und Augmentationsindex „neue“ Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. *J Hyperton.* 1. Jänner 2008;12:7–13.
63. Herold G. *Innere Medizin 2019: eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Köln: Herold, Gerd; 2018. 1002 S.
64. Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie, Österreichische Atherosklerosegesellschaft, Österreichische Diabetes Gesellschaft, Österreichische Gesellschaft für Internistische Angiologie, Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Österreichische Kardiologische Gesellschaft, u. a. Österreichischer Blutdruckkonsens 2019. *Wien Klin Wochenschr.* November 2019;131(S6):489–590.
65. Schaar PJV der, Pahlplatz RThB, Blaurock-Busch E. The Effects of Magnesium-EDTA Chelation Therapy on Arterial Stiffness. *Health (N Y).* 2014;06(21):2848–53.
66. Wallentinguron C, Bechhanssen O, Wikh R, Rosengren A, Hartford M, Caidahl K. The E/A ratio and right ventricular pressure in relation to applied international Doppler recommendations of left ventricular filling assessment. *Eur J Echocardiogr.* Dezember 2005;6(6):419–28.

67. Hansel B, Roussel R, Elbez Y, Marre M, Krempf M, Ikeda Y, u. a. Cardiovascular risk in relation to body mass index and use of evidence-based preventive medications in patients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 21. Oktober 2015;36(40):2716–28.
68. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, u. a. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Juli 2010;23(7):685–713.
69. Xiao W, Guo X, Ding X, He M. Serum lipid profiles and dyslipidaemia are associated with retinal microvascular changes in children and adolescents. *Sci Rep*. April 2017;7(1):44874.
70. Terai N, Julius U, Haustein M, Spoerl E, Pillunat LE. The effect of low-density lipoprotein apheresis on ocular microcirculation in patients with hypercholesterolaemia: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. März 2011;95(3):401–4.
71. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Dyslipidaemia and microvascular disease in the retina. *Eye Lond Engl*. August 2005;19(8):861–8.
72. Tamai K, Matsubara A, Tomida K, Matsuda Y, Morita H, Armstrong D, u. a. Lipid hydroperoxide stimulates leukocyte-endothelium interaction in the retinal microcirculation. *Exp Eye Res*. Juli 2002;75(1):69–75.
73. Liew G, Sharrett AR, Wang JJ, Klein R, Klein BEK, Mitchell P, u. a. Relative importance of systemic determinants of retinal arteriolar and venular caliber: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. Oktober 2008;126(10):1404–10.
74. Triantafyllou A, Anyfanti P, Gavriilaki E, Zambelis X, Gkaliagkousi E, Petidis K, u. a. Association Between Retinal Vessel Caliber and Arterial Stiffness in a Population Comprised of Normotensive To Early-Stage Hypertensive Individuals. *Am J Hypertens*. 1. Dezember 2014;27(12):1472–8.
75. Meyer ML, Klein BE, Klein R, Palta P, Sharrett AR, Heiss G, u. a. Central arterial stiffness and retinal vessel calibers: the Atherosclerosis Risk in Communities Study–Neurocognitive Study. *J Hypertens*. Februar 2020;38(2):266–73.
76. Ding J, Wai KL, McGeechan K, Ikram MK, Kawasaki R, Xie J, u. a. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual

- participant data. *J Hypertens*. Februar 2014;32(2):207–15.
77. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, u. a. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 1. August 1999;150(3):263–70.
  78. Chandra A, Seidemann SB, Claggett BL, Klein BE, Klein R, Shah AM, u. a. The association of retinal vessel calibres with heart failure and long-term alterations in cardiac structure and function: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Heart Fail*. Oktober 2019;21(10):1207–15.
  79. Pickering TG. Left Ventricular Mass. In: *Encyclopedia of Stress* [Internet]. Elsevier; 2007 [zitiert 28. November 2020]. S. 577–8. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012373947600235X>
  80. Sharp ASP, Tapp RJ, Thom SAM, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, u. a. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. *Eur Heart J*. 2. März 2010;31(6):747–52.
  81. Gupta RK, Gupta R, Makar N, Chaudhary S, Bhatheja H, Pathak P. The Association of Left Ventricular Mass Index with Metabolic Syndrome in Comparison to Hypertensive Patients. *J Cardiovasc Echography*. Juni 2016;26(2):42–7.
  82. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JCM, Hofman A, Breteler MMB, u. a. Are Retinal Arteriolar or Venular Diameters Associated with Markers for Cardiovascular Disorders? The Rotterdam Study. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 1. Juli 2004;45(7):2129.
  83. Klein R, Myers CE, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Wong TY, u. a. Relationship of blood pressure and other factors to serial retinal arteriolar diameter measurements over time: the beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. August 2012;130(8):1019–27.
  84. Myers CE, Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Wong TY, u. a. Determinants of retinal venular diameter: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. Dezember 2012;119(12):2563–71.
  85. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Marino G, Trimarco V, d'Amati G, u. a. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes*. Februar 2000;49(2):293–7.

86. Willikens S, Zitron E, Scholz E, Scherer D, Seyler C, Waegelein M, u. a. Retinal Arterio-Venule-Ratio (AVR) in the cardiovascular risk management of hypertension. Eur Heart J [Internet]. 1. August 2013 [zitiert 30. November 2020];34(P5002). Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh310.P5002>
87. Essl A. Diagnostische Methoden in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Medizinische Universität Graz; 2018.