

Augenklinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Mertz)

Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefäße von Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Tabakkonsum

Muriel Köhler

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. M. Mertz
 2. Priv.-Doz. Dr. I. Lanzl

Die Dissertation wurde am 21. 11. 2002 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.05.2003 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
1. 1. Die Entdeckung eines zentralen retinalen Gefässsystems	1
1. 2. Anatomie des retinalen und fovealen Gefässsystem	3
2. Fragestellung	4
3. Material und Methodik	5
3. 1. Datenerfassung	5
3. 2. Datenübernahme für die vorliegende Studie	6
3. 2. 1. Patientengut	6
3. 2. 2. Untersuchungsgruppen	6
3. 2. 3. Bestimmung der Gefässanzahl	7
3. 2. 4. Statistik	8
4. Ergebnisse	10
4. 1. Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefässe vom Alter	10
4. 2. Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefässe vom Geschlecht	12
4. 3. Anzahl der perifovealen Gefässe bei arterieller Hypertonie	15
4. 4. Anzahl der perifovealen Gefässe bei Diabetes mellitus	18
4. 5. Anzahl der perifovealen Gefässe bei Tabakkonsum	20
4. 5. 1. Raucher versus Nichtraucher	20
4. 5. 2. Raucher versus Exraucher	23
4. 5. 3. Exraucher versus Nichtraucher	25
4. 5. 4. „mässige“ Raucher versus „starke“ Raucher	27
5. Diskussion	29
5. 1. Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefässe vom Alter	29
5. 2. Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefässe vom Geschlecht	32

5. 3.	Anzahl der perifovealen Gefäße bei arterieller Hypertonie	33
5. 4.	Anzahl der perifovealen Gefäße bei Diabetes mellitus	37
5. 5.	Anzahl der perifovealen Gefäße bei Tabak-Konsum	39
6.	Zusammenfassung	43
7.	Literaturverzeichnis	45
8.	Abbildungsverzeichnis	49
9.	Tabellenverzeichnis	50
10.	Dankvermerk	51
11.	Anhang	52

1. EINLEITUNG

1. 1. Die Entdeckung eines zentralen retinalen Gefässsystems:

Die Entdeckung des zentralen retinalen Gefässsystems geht auf eine bahnbrechende Arbeit von Salus [27] aus dem Jahr 1939 zurück. Es gelang ihm, die damals absolute Einstimmigkeit über die Gefässlosigkeit der Fovea centralis zu bestreiten.

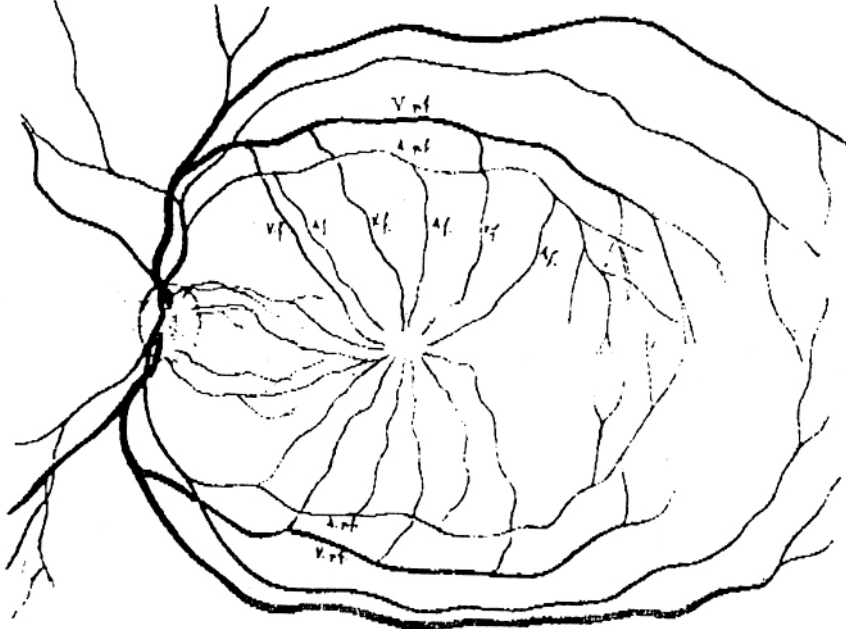
So sagte z.B. Fuchs-Salzmann [11] (Lehrbuch): "Die Fovea centralis zeichnet sich im normalen Auge durch folgende Eigenschaften aus... 1. Durch einen Reflexring, der ein liegendes Oval von Papillengrösse oder darüber begrenzt (Maculareflex); die feinen, zur Fovea ziehenden Gefässchen überschreiten diesen Ring nur wenig. 2. Daher erscheint das Innere dieses Ringes ganz frei von Netzhautgefässen (gefässlose Stelle)."

Oder Thiel 1937 [32]: "Die Fovea centralis stellt sich als ein meist etwas dunkler gefärbter querovaler, gefässloser Bezirk dar."

Und schliesslich noch Dimmer 1921 [7]: "Die Gegend der Makula charakterisiert sich als eine etwa papillengroße Stelle, in der keine ophthalmoskopisch sichtbaren Gefässe zu finden sind und deren Zentrum etwa 2,5 PD nach außen von der Papille liegt...."

Salus [27] beschäftigte sich eingehend mit der systematischen Untersuchung der Foveagefässe. Es gelang ihm zu beweisen, dass die Gefässe keineswegs schon in der Nähe des Randreflexes der Fovea enden, und dass von einer Gefässlosigkeit der Fovea nicht die Rede sein kann; hier liegt im Gegenteil ein kompliziertes Gefässsystem vor, das in seinem regel- und gesetzmässigen Aufbau, in seinem Gefässreichtum der Bedeutung dieser Gegend als funktionellem Zentrum der Netzhaut durchaus gerecht wird.

So entstand die erste Darstellung des Gefässsystems der Fovea nach Salus, mit dem „Gesetz der Aufeinanderfolge“, wie im nachfolgenden Schema dargestellt.



Schematische Darstellung der Gefässe der Fovea nach Salus.

1. 2. Anatomie des retinalen und fovealen Gefässsystems

Nach Naumann [23] werden die inneren zwei Drittel der sensorischen Netzhaut durch die retinale Zentralarterie versorgt, das äussere gefässfreie Drittel fast ausschliesslich durch die posterioren Ziliararterien via Diffusion aus der Choriokapillaris.

Der retinale Kreislauf ist ein Endarteriensystem. Es bestehen in den terminalen Versorgungsgebieten eines normalen Auges weder Kollateralen noch direkte Shunt-Verbindungen zwischen Arteriolen und Venolen. Das retinale Kapillarnetz stellt die einzige physiologische Verbindung zwischen zu- und abführendem System dar. Wie das zirkulatorische System des Zentralnervensystems besitzt der retinale Kreislauf die einzigartigen Eigenschaften eines druckunabhängigen, konstanten Blutflusses (Autoregulation) und eines selektiven Austausches von Metaboliten (Blut-Retina-Schranke).

In der Retina streben die Gefäße radiär auf die Makula zu. Foveolarwärts sind die Kapillaren arkadenförmig angeordnet, nehmen an Zahl ab und lassen die Foveola selbst frei: die kapillarfreie Zone misst 0.4-0.5 mm.

Dieses avaskuläre Gebiet ist die Konsequenz einer begrenzten Kapillarisation der zentralen Netzhaut, die maximal bis an den äusseren Rand der inneren nukleären Schicht heran reicht.

Die retinalen Kapillare, die die avaskuläre Zone umgeben, bilden ein Gefässnetz: das foveale Kapillarnetz. Es besteht aus einer Anastomose von 4 bis 6 Arteriolen mit deren assoziierten Venolen.

In der Parafovea (0.5 mm breiter Saum um die Fovea) bildet das Mikrogefässsystem ein regelmässiges Muster, das aus ca. 8 bis 12 kaliberkonstanten Arteriolen und Venolen besteht [33].

Das besonders dichte Kapillarnetz der Perifovea (1.5 mm breiter Rand um die Fovea) verliert dann die regelmässige Anordnung zwischen Arteriolen und Venolen. In diesem Gebiet können auch vereinzelte, etwas breitere Gefässe beobachtet werden.

2. FRAGESTELLUNG

Die Netzhaut ist die einzige Stelle im Körper, in der man das Mikrogefässsystem in vivo betrachten kann.

Pathologische Veränderungen dieses Mikrogefässsystems können frühzeitig beobachtet werden, nicht selten sogar bevor diese zu einer Visusminderung führen. Dies ist zum Beispiel oft der Fall bei diabetischer Makulopathie, altersbedingter Makuladegeneration oder hypertensiver Retinopathie.

Das Gefässsystem der Fovea und Perifovea, das ein strukturiertes Kapillarnetz bildet, benetzt die inneren Schichten der zentralen Netzhaut. Es ist leicht anzunehmen, dass pathologische Prozesse dieses Systems zu einer Hypoxie und eventuell später zu einer Ischämie der inneren zentralen Retina führen können, und somit auch zu einer funktionellen Störung der Netzhaut. Die rechtzeitige Erkennung einer Durchblutungsstörung der zentralen Netzhaut ist von grosser Bedeutung im Hinblick auf therapeutische Massnahmen und die Prognose.

Die Kapillardurchblutung der zentralen Netzhaut ist sicher von der Anzahl der Kapillaren und deren Funktionsfähigkeit abhängig.

Darum scheint uns von grossem Interesse, die Anzahl der Gefässe der Perifovea zu bestimmen und die Abhängigkeit deren Anzahl von verschiedenen physiologischen und pathologischen Faktoren festzustellen. Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung eines Zusammenhangs der Anzahl der perifovealen Gefässe mit Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie sowie Tabak-Konsum.

3. MATERIAL UND METHODIK

3. 1. Datenerfassung

Die KORA Studie (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) ist eine offene Plattform bevölkerungsbezogener Forschung. Sie umfasst vor allem eine epidemiologische Untersuchung und klinische Fragestellungen mit Bevölkerungsbezug.

Die Region besteht aus der Stadt und dem Landkreis Augsburg sowie dem Landkreis Aichach-Friedberg. Sie umfasst 17 Orte, die stellvertretend für die 71 Städte und Gemeinden der Studienregion ausgewählt wurden.

Stichprobe

Mit Hilfe der Einwohnermeldeämter der 17 ausgewählten Studienorte wurde eine Stichprobe von 6640 Einwohnern im Alter von 20 bis 80 Jahren gezogen. Diese ausgewählten Personen wurden angeschrieben und zur Untersuchung eingeladen.

Zeitplan

Die Erhebungen begannen nach etwa 1-jähriger Vorbereitung im Oktober 1999. Die Erhebung wurde Ende April 2001 abgeschlossen. Die Zahl der Teilnehmer betrug 2805 Personen.

Untersuchungsprogramm

Es fand ein ausführliches Interview über den Gesundheitszustand statt, das in ein Datenerfassungssystem übernommen wurde. Es wurden ebenfalls die eingenommenen Medikamente erfragt. Danach wurden eine Blutdruckmessung, eine Untersuchung der Blutwerte, ein EKG, die Bestimmung des Körperfettanteils, eine Messung von Körpergröße und Gewicht durchgeführt. Es wurde außerdem eine Aufnahme des Augenhintergrundes vorgenommen. Das GSF-Forschungszentrum hat mit verschiedenen Kooperationspartnern ein Verfahren entwickelt, das als einfaches und leicht zu bedienendes Instrument für breit angelegte Früherkennungsmassnahmen zur Verfügung steht. Es wurde eine Non-Mydriaticum Kamera eingesetzt, die mit einem Weitwinkelobjektiv einen großen Teil der Netzhaut erkennen lässt, so dass eine medikamentöse Pupillenerweiterung nicht erforderlich ist.

3. 2. Datenübernahme für die vorliegende Studie

3. 2. 1. Patientengut

Es wurden 325 Probanden der Kora-Datenbank in unsere Studie einbezogen, mit einer homogenen Aufteilung von

40 in der Altersklasse 1 (20-29 Jahre)

73 in der Altersklasse 2 (30-39 Jahre)

69 in der Altersklasse 3 (40-49 Jahre)

69 in der Altersklasse 4 (50-59 Jahre)

74 in der Altersklasse 5 (60-69 Jahre).

Von den in die Studie eingeschlossenen Probanden waren 162 Frauen und 163 Männer. Das Alter der Probanden lag zwischen 20 und 69 Jahren. Probanden mit einer Refraktion von mehr als 6 Dioptrien (Myopie, Hyperopie) wurden ausgeschieden.

3. 2. 2. Untersuchungsgruppen

Die Daten der Probanden und deren Fundusfotos wurden auf ein CD-Rom gebrannt und ausgewertet. Eine Datentabelle wurde mittels des Softwareprogramms Microsoft Excel erstellt, in der unsere Probanden in die folgenden Klassen unterteilt wurden (siehe Anlage).

Die Werte des Blutdrucks, des Blutzuckers und nähere Angaben über die Therapie der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus waren für unsere Studie nicht zugänglich.

Alter

von 20 bis 69 Jahre

Geschlecht

162 Frauen und 163 Männer

Arterielle Hypertonie

ja oder nein

Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie wird mit "ja" angegeben, wenn die systolischen Werte über 140 mm Hg und die diastolischen Werte über 90 mm Hg liegen.

Therapie der arteriellen Hypertonie

ja oder nein.

Diabetes mellitus

ja oder nein.

Therapie des Diabetes mellitus

ja oder nein

Tabak-Konsum:

ja oder nein.

In der Antwort "ja" werden 2 Unterklassen definiert:

"Konsum bis zu 10 Zigaretten pro Tag" (Gruppe „4“, „mäßige Raucher“) oder
"Konsum über 10 Zigaretten pro Tag" (Gruppe „5“, „starke Raucher“).

In der Antwort "nein" werden ebenfalls 2 Unterklassen definiert:

"nie geraucht" (Gruppe „0“) oder

"früher geraucht, aber seit mindestens 1 Jahr nicht mehr" (Gruppe „1“)

3. 2. 3. Bestimmung der Gefässanzahl

Die Fundusfotos wurden mit dem Softwareprogramm Vessel Map ausgewertet.

Die Bestimmung der Gefässanzahl wurde nach folgenden Regeln durchgeführt:

Ein Zirkel von 2000 Mikrometer wird mittels eines zentralen Kreuzes auf die Fovea zentriert;

- alle Gefässe, die den Zirkel in Richtung Fovea betreten, werden gezählt

- ein Gefäss, das den Zirkel betritt und ihn ohne Abzweigung innerhalb dieses Zirkels wieder verlässt, wird nicht gezählt; weist dieses Gefäss eine oder mehrere Abzweigungen innerhalb des Zirkels auf, so wird es als ein einziges Gefäss gezählt.
- Ein Gefäss, das sich genau am Rande des Zirkels unterteilt, und dessen Abzweigungen den Zirkel betreten, wird nur als ein einziges Gefäss gezählt.

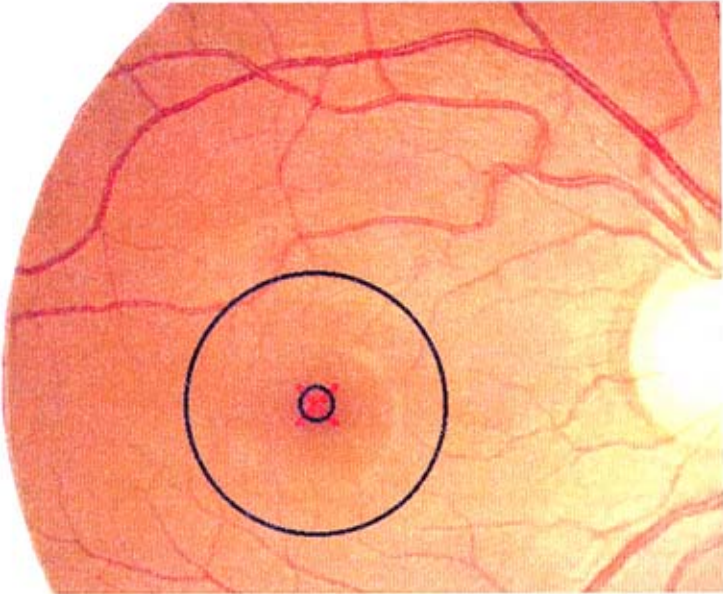
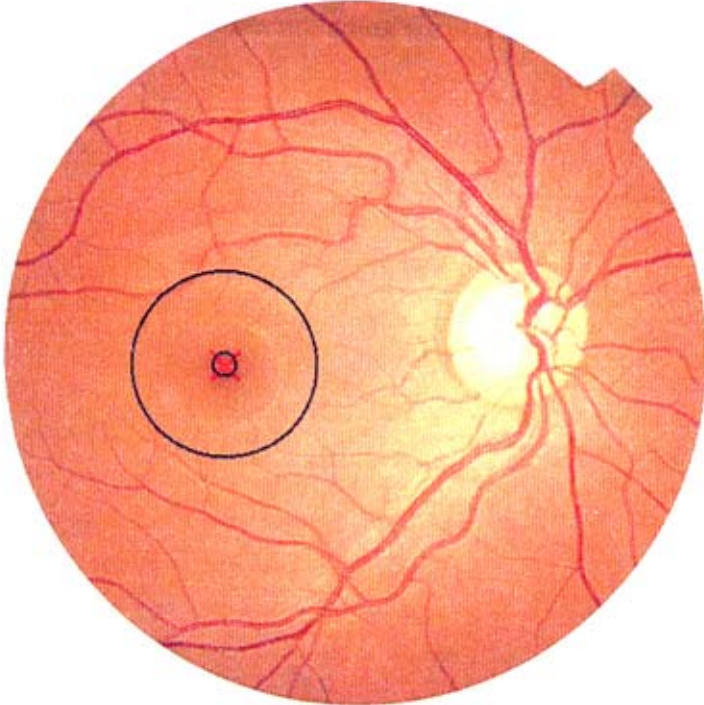
Das Zählen der perifovealen Gefässe wurde bei allen Probanden am rechten Fundusfoto durchgeführt und zur Kontrolle zwei mal durchgeführt; bei einer Qualitätseinschränkung des rechten Fundusfotos wurde das linke Foto des selben Probanden herangezogen.

Probanden mit beidseitig qualitätseingeschränkten Fundusfotos wurden aus der Untersuchung ausgeschieden.

3. 2. 4. Statistik

Die Datenauswertung wurde mit der Statistik-Software SPSS durchgeführt. Es wurden eine deskriptive Statistik, eine Korrelationsanalyse nach Pearson und nach Spearman und anschliessend nicht parametrische Tests für unabhängige Stichproben bzw. Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

Bestimmung der Gefässanzahl: Darstellung eines Fundusfotos mit Zirkel



4. ERGEBNISSE

4. 1. Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefäße vom Alter

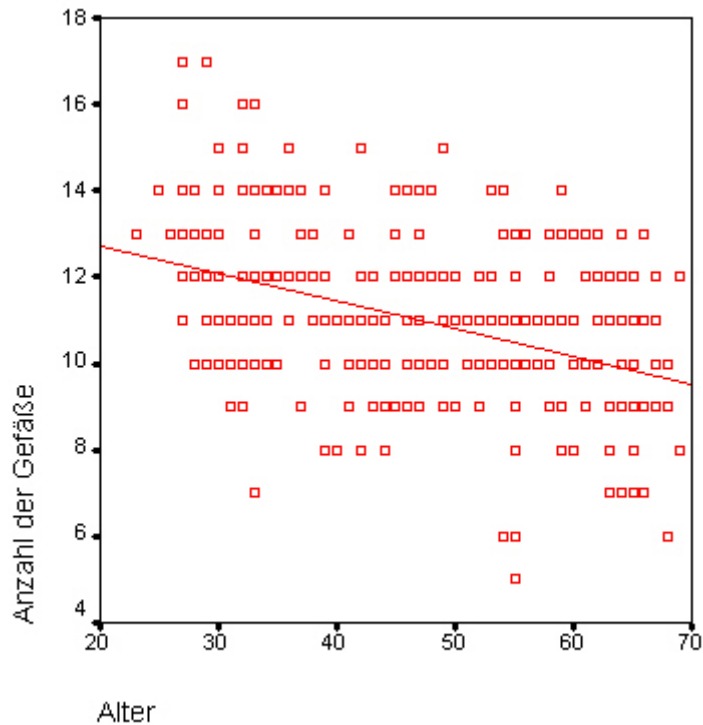


Abbildung 1: Streudiagramm Anzahl der Gefäße versus Alter mit Regressionsgerade (alle Probanden)

Stichprobenumfang: N = 325

Korrelationsanalyse nach Pearson: p = 0,0001

Unsere Studie zeigt eine signifikante (p=0.0001) Minderung der Anzahl der perifovealen Gefäße mit zunehmendem Alter (N=325).

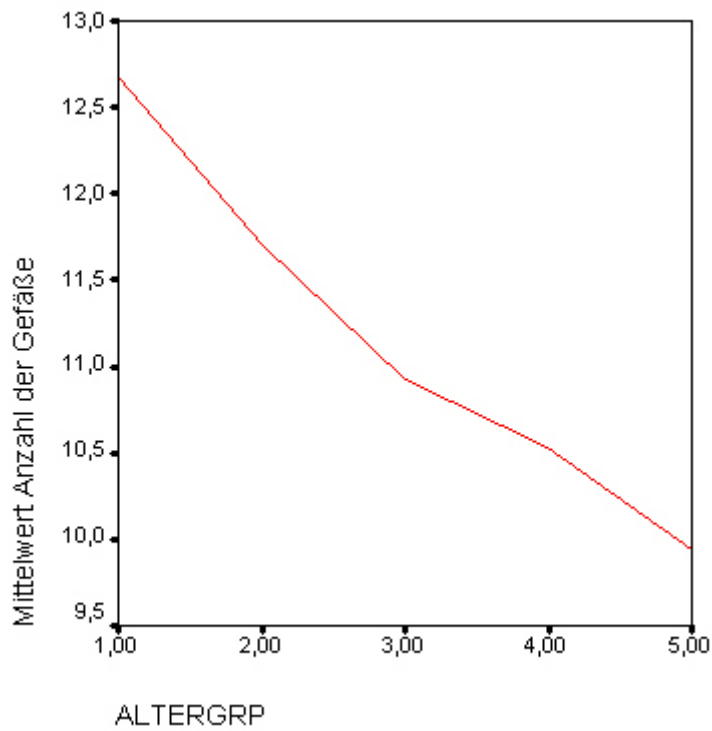


Abbildung 2: Liniengrafik Mittelwerte der Gefässanzahl der Altersklassen (alle Probanden)

	Häufigkeit	Prozent	Mittelwert Gefässanzahl
Altersgruppe 1	40	12,3	12,68
Altersgruppe 2	73	22,5	11,70
Altersgruppe 3	69	21,2	10,93
Altersgruppe 4	69	21,2	10,54
Altersgruppe 5	74	22,8	9,95
Summe	325	100,0	11,01

Tabelle 1: Mittelwert der Gefässanzahl nach Altersklassen (alle Probanden)

4. 2. Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefäße vom Geschlecht

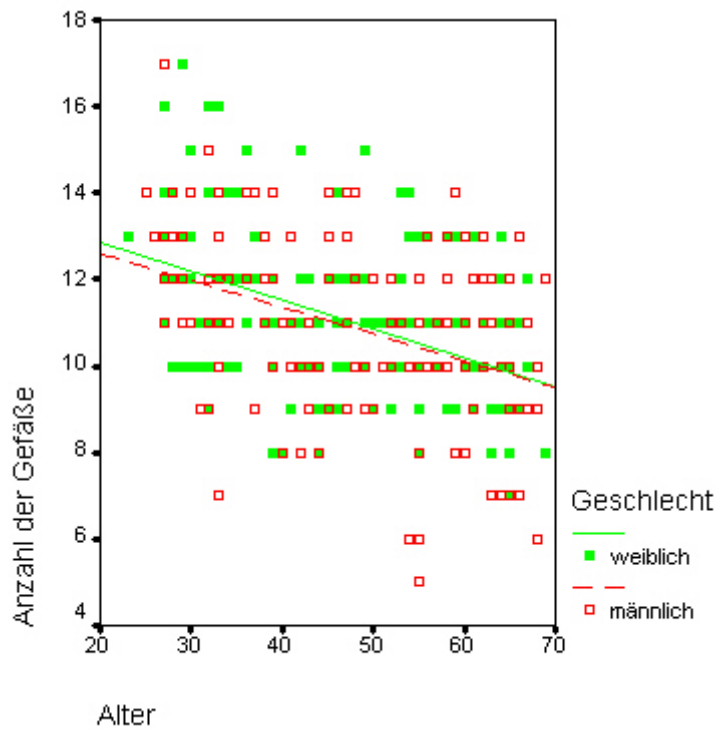


Abbildung 3: Streudiagramm Anzahl der Gefäße versus Alter mit Regressionsgeraden (Gruppenvariable Männer und Frauen)

Stichprobenumfang: N = 325

Mann-Whitney-U-Test: p = 0,797

Unsere Studie ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p=0.797$) zwischen der Anzahl der perifovealen Gefäße in der Männer-Gruppe (N=163, 50,2%) gegenüber der Frauen-Gruppe (N=162, 49,8%).

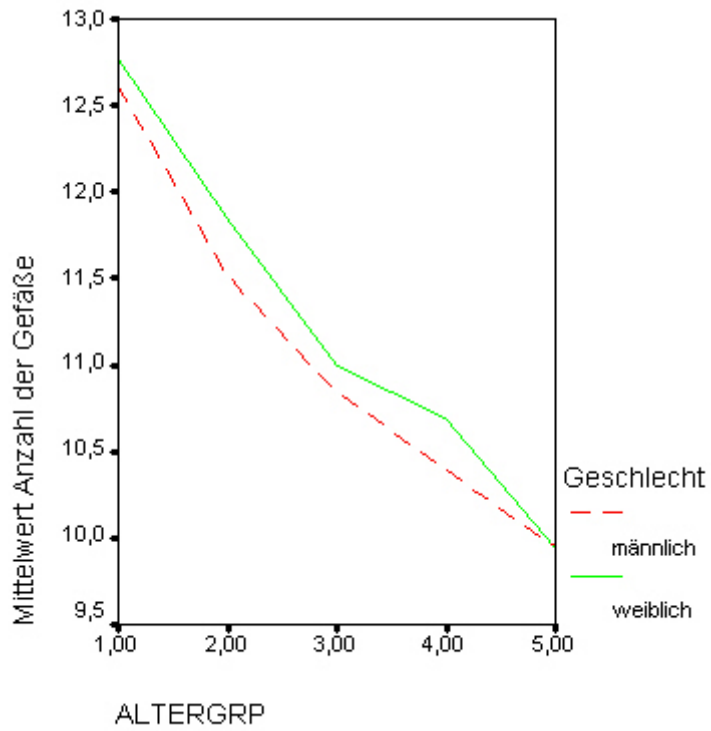


Abbildung 4: Liniengrafik Mittelwert Anzahl der Gefäße bei Männern und Frauen

	Häufigkeit	Prozent	Mittelwert Gefässanzahl
Männer	163	50,2	10,91
Frauen	162	49,8	11,10
Summe	325	100,0	

Tabelle 2: Mittelwerte der Gefässanzahl bei Männern und Frauen

	Häufigkeit	Prozent	Mittelwert Gefässanzahl
Männer	75	52,4	10,16
Frauen	68	47,6	10,31
Summe	143	100,0	

Tabelle 3: Mittelwerte der Gefässanzahl bei Männern und Frauen in den Altersgruppen 4 und 5

Stichprobenumfang: N = 143

Mann-Whitney-U-Test: p = 0,939

Unsere Studie ergibt keinen signifikanten Unterschied (p=0.939) zwischen der Anzahl der perifovealen Gefässe bei Männern (N=75, 52,4%) gegenüber Frauen (N=68, 47,6%) in den Altersgruppen 4 und 5.

4. 3. Anzahl der perifovealen Gefäße bei arterieller Hypertonie

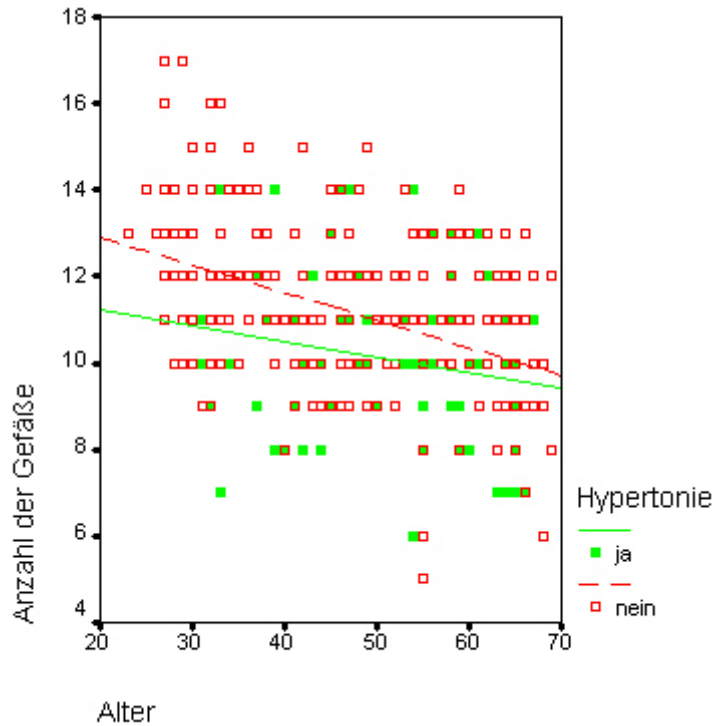


Abbildung 5: Streudiagramm Anzahl der Gefäße versus Alter mit Regressionsgeraden (Gruppenvariable Hypertonie)

Stichprobenumfang: N = 325

Mann-Whitney-U-Test: p = 0,0001

Unsere Studie ergibt eine signifikante Minderung ($p=0.0001$) der Anzahl der perifovealen Gefäße in der Gruppe der Probanden mit arterieller Hypertonie (N=73, 22,5%) gegenüber der Gruppe der Probanden ohne arterielle Hypertonie (N=252, 77,5%).

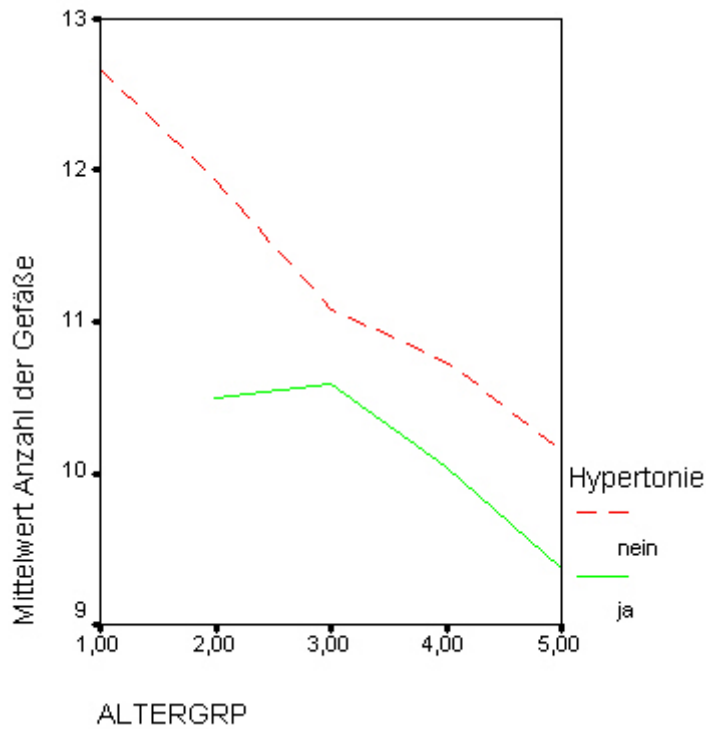


Abbildung 6: Liniengrafik Mittelwert Anzahl der Gefäße bei arterieller Hypertonie

	Häufigkeit	Prozent	Mittelwert Gefässanzahl
keine Hypertonie	252	77,5	11,27
Hypertonie	73	22,5	10,11
Summe	325	100,0	

Tabelle 4: Mittelwerte der Gefässanzahl bei arterieller Hypertonie

	Häufigkeit	Prozent	Mittelwert Anzahl der Gefäße
Nicht therapierte Hypertonie	23	31,5	9,70
Therapierte Hypertonie	50	68,5	10,30
Summe	73	100,0	

Tabelle 5: Mittelwerte der Gefässanzahl bei therapierter und nicht therapierter arterieller Hypertonie

Stichprobenumfang: N = 73

Mann-Withney-U-Test: p = 0,307

Es wird keine Signifikanz (p=0,307) der Gefässanzahl zwischen den Gruppen der therapierten (N=50, 68,5%) und nicht therapierten (N=23, 31,5%) Hypertoniker festgestellt.

4. 4. Anzahl der perifovealen Gefäße bei Diabetes mellitus

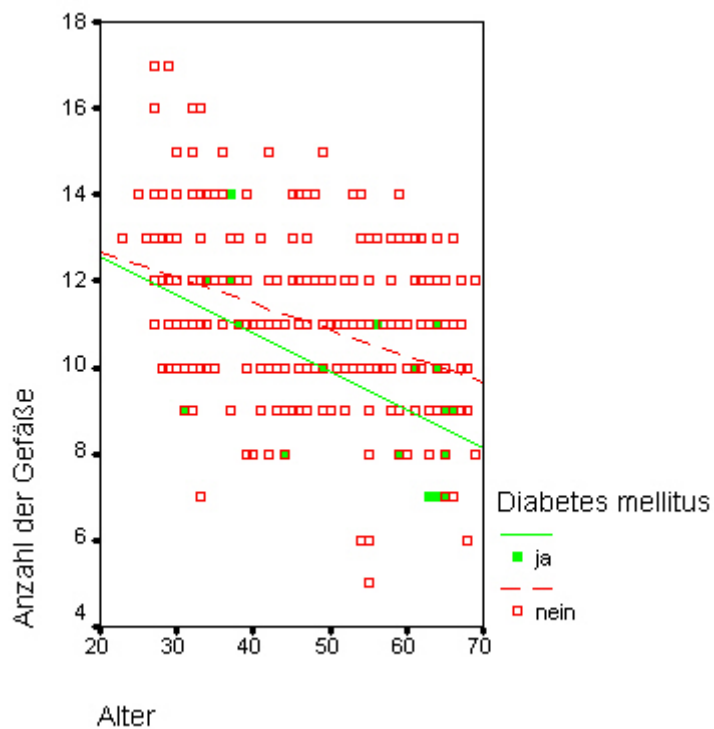


Abbildung 7: Streudiagramm Anzahl der Gefäße versus Alter mit Regressionsgeraden (Gruppenvariable Diabetes mellitus)

Stichprobenumfang: N = 325

Mann-Withney-U-Test: p = 0,003

Unsere Studie zeigt eine signifikante Minderung (p=0.003) der perifovealen Gefäße bei Diabetikern (N=18, 5,5%) gegenüber Nichtdiabetikern (N=307, 94,5%).

	Häufigkeit	Prozent	Mittelwert Gefässanzahl
kein Diabetes mellitus	307	94,5	11,09
Diabetes mellitus	18	5,5	9,61
Summe	325	100,0	

Tabelle 6: Mittelwerte der Gefässanzahl bei Diabetes mellitus

	Häufigkeit	Prozent	Mittelwert Anzahl der Gefässe
Nicht therapierter Diabetes mellitus	4	22,2	10,00
Therapierter Diabetes mellitus	14	77,8	9,50
Summe	18	100,0	

Tabelle 7: Mittelwerte der Gefässanzahl bei therapiertem und nicht therapiertem Diabetes mellitus

Stichprobenumfang: N = 18

Mann-Whitney-U-Test: p = 0,574

Es wird keine Signifikanz (p=0,574) der Gefässanzahl zwischen den Gruppen der therapierten (N=14, 77,8%) und nicht therapierten (N=4, 22,2%) Diabetiker festgestellt.

4. 5. Anzahl der perifovealen Gefäße bei Tabakkonsum

4. 5. 1. Raucher versus Nichtraucher

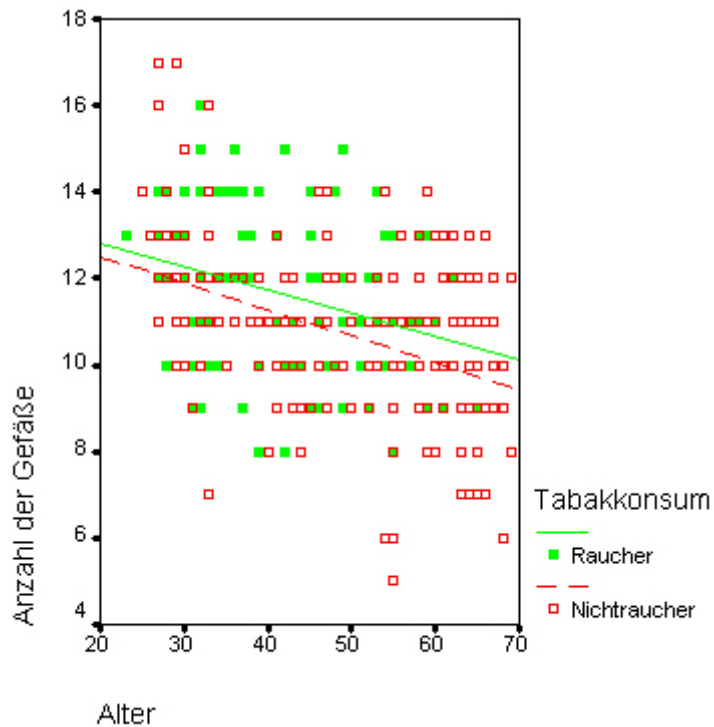


Abbildung 8: Streudiagramm Anzahl der Gefäße versus Alter mit Regressionsgeraden (Gruppenvariable Tabakkonsum)

Stichprobenumfang: N = 325

Mann-Withney-U-Test: p = 0,0001

Unsere Studie zeigt erstaunlicherweise eine signifikante Erhöhung ($p=0.0001$) der Anzahl der perifovealen Gefäße bei Rauchern (N=105, 32,3%) gegenüber der Gruppe der Nichtraucher, in der die Ex-Raucher enthalten sind (N=220, 67,7%).

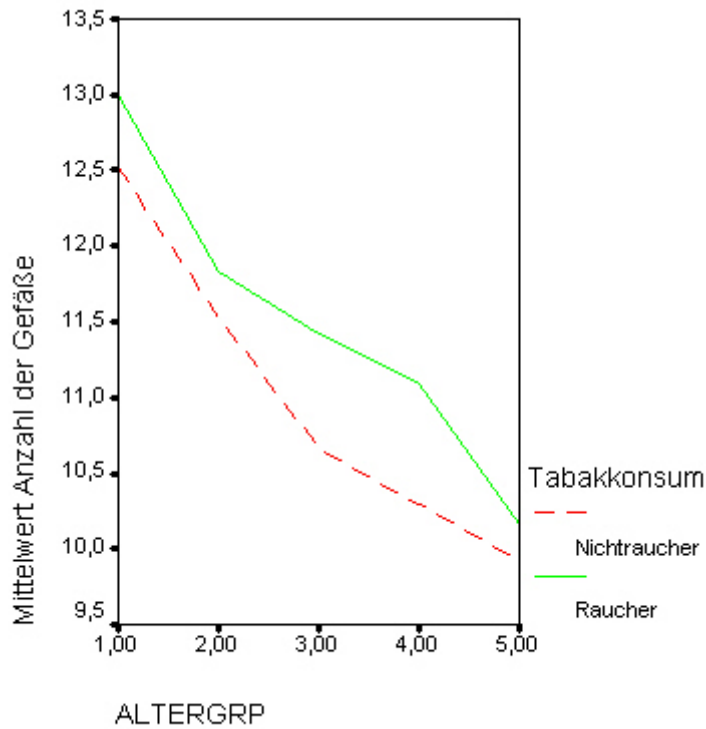


Abbildung 9: Liniengrafik Mittelwert Anzahl der Gefäße bei Tabakkonsum

	Häufigkeit	Prozent	Mittelwert Anzahl der Gefäße
Nichtraucher	220	67,7	10,71
Raucher	105	32,3	11,64
Summe	325	100,0	

Tabelle 8: Mittelwerte der Gefässanzahl bei Rauchern und Nichtrauchern

	Häufigkeit	Prozent	Mittelwert Anzahl der Gefässe
nie geraucht	129	39,7	10,73
Exraucher	91	28,0	10,68
aktuelle Raucher bis 10 Zig./d	39	12,0	11,74
aktuelle Raucher mehr als 10 Zig./d	66	20,3	11,58
Summe	325	100,0	

Tabelle 9: Mittelwerte der Gefässanzahl bei Rauchern, Exrauchern und Nichtrauchern

4. 5. 2. Raucher versus Exraucher

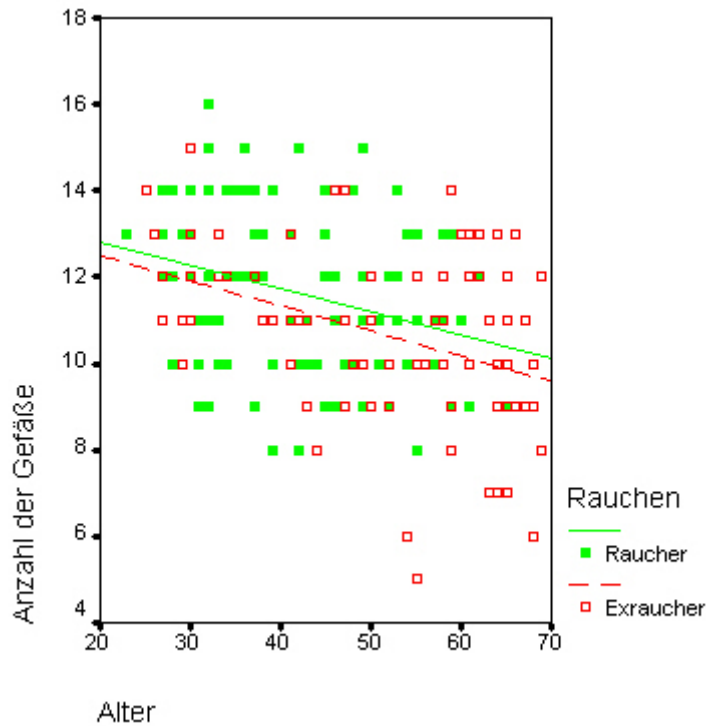


Abbildung 10: Streudiagramm Anzahl der Gefäße versus Alter mit Regressionsgeraden (Gruppenvariable Raucher Exraucher)

Stichprobenumfang: N = 196

Mann-Withney-U-Test: p = 0,002

Eine weitere signifikante Erhöhung (p=0,002) der Gefäßanzahl wird auch bei den Rauchern (N=105, 53,6%) gegenüber der Gruppe der Ex-Raucher (N=91, 46,4%) festgestellt.

	Häufigkeit	Prozent	Mittelwert Anzahl der Gefässe
Raucher	105	53,6	11,64
Exraucher	91	46,4	10,68
Summe	196	100,0	

Tabelle 10: Mittelwerte der Gefässanzahl bei Rauchern und Exrauchern

4. 5. 3. Exraucher versus Nichtraucher („nie geraucht“)

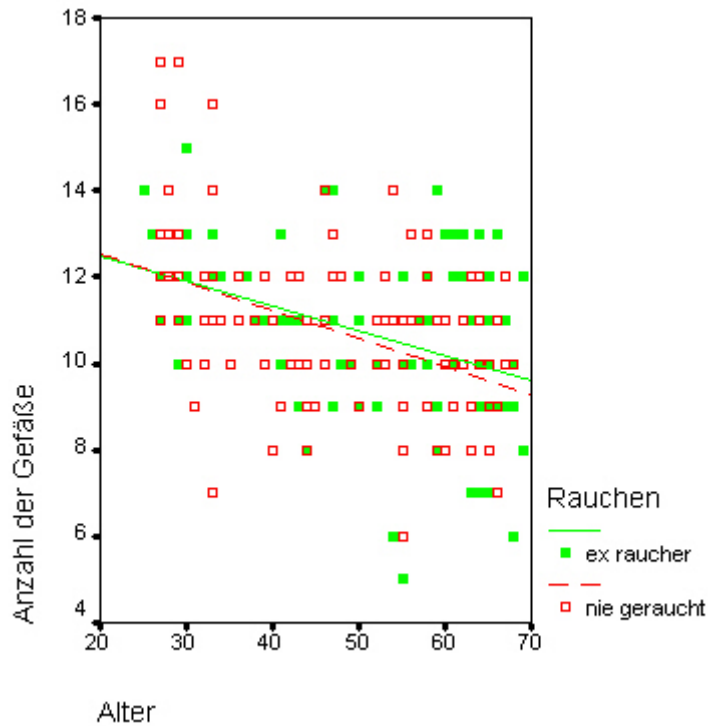


Abbildung 11: Streudiagramm Anzahl der Gefäße versus Alter mit Regressionsgeraden (Gruppenvariable Nichtraucher)

Stichprobenumfang: N = 220

Mann-Withney-U-Test: p = 0,740

Ein Vergleich der Gruppe der Nichtraucher (N=129, 58,6%) mit der Gruppe der Ex-Raucher (N=91, 41,4%) ergibt keinen signifikanten Unterschied (p=0,740) der perifovealen Gefässanzahl.

	Häufigkeit	Prozent	Mittelwert Anzahl der Gefäße
nie geraucht	129	58,6	10,73
Exraucher	91	41,4	10,68
Summe	220	100,0	

Tabelle 11: Mittelwerte der Gefässanzahl bei Exrauchern und Nichtrauchern

4. 5. 4. „Mässige“ Raucher (bis 10 Zig./d) versus „starke“ Raucher (mehr als 10 Zig./d)

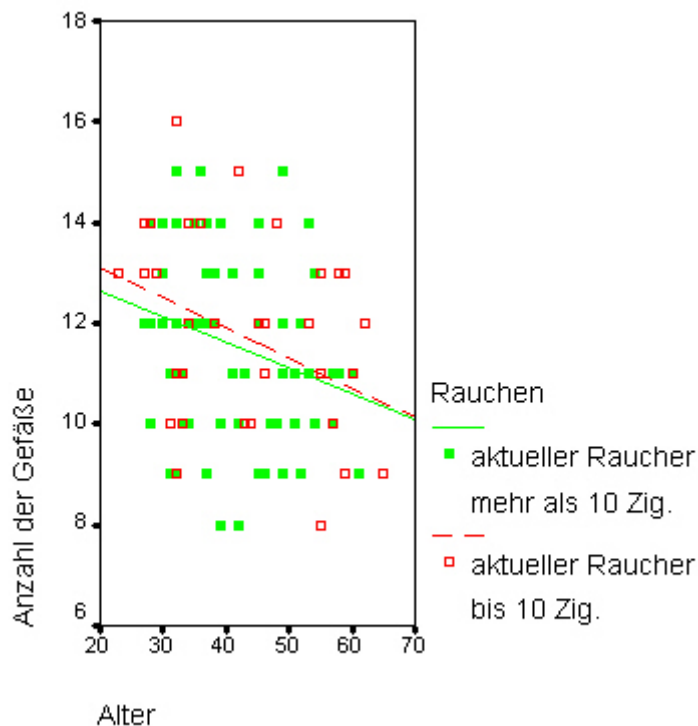


Abbildung 12: Streudiagramm Anzahl der Gefässe versus Alter mit Regressionsgeraden (Gruppenvariable Raucher bis 10 Zig. und Raucher mehr als 10 Zig.)

Stichprobenumfang: N = 105

Mann-Whitney-U-Test: p = 0,675

Ein Vergleich der Gruppe der starken Raucher (N=66, 37,1%) mit der Gruppe der mässigen Raucher (N=39, 62,9%) zeigt keinen signifikanten Unterschied (p=0,675) in der Anzahl der perifovealen Gefässe.

	Häufigkeit	Prozent	Mittelwert Anzahl der Gefäße
Raucher bis 10 Zig./Tag	39	37,1	11,74
Raucher mehr als 10 Zig./Tag	66	62,9	11,58
Summe	105	100,0	

Tabelle 12: Mittelwerte der Gefässanzahl bei Rauchern bis 10 Zig./Tag und Raucher von mehr als 10 Zig./Tag.

5. DISKUSSION

5. 1. Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefässe vom Alter

Unsere Studie zeigt eine signifikante ($p=0.0001$) Minderung der Anzahl der perifovealen Gefässe mit zunehmendem Alter ($N=325$).

Die Verteilung unserer Probanden in Altersklassen ist nahezu homogen, mit Ausnahme der Altersklasse 1 (20-30 Jahre), da diese Altersklasse in der für die Studie zur Verfügung stehenden Datenbank weniger repräsentiert ist (siehe Tabelle 1).

Der Mittelwert der Anzahl der perifovealen Gefässe aller untersuchten Probanden beträgt 11,01. Die Abnahme des Mittelwerts beträgt 7.7% zwischen den Altersklassen 1 und 2; 6,6% zwischen den Altersklassen 2 und 3; 3,6% zwischen den Altersklassen 3 und 4; und 5,6% zwischen den Altersklassen 4 und 5. Der mittlere Gesamtverlust zwischen den Altersgruppen 1 und 5 beträgt 21,5% (siehe Tabelle 1).

Im Bereich der Ophthalmologie, aber auch generell in anderen Gebieten der Medizin, gibt es derzeit nur wenige Studien, die sich mit altersbedingten Veränderungen der Gefässanzahl beschäftigen. Im allgemeinen konzentrieren sich die Untersuchungen eher auf qualitative Gefässveränderungen.

Laut Salus [27] altert die Fovea schon relativ früh: bekanntlich verschwindet der Foveareflex um das 40. Lebensjahr, und ab diesem Alter findet man schon nicht selten Altersveränderungen, sowie Drusenbildung oder Verschiebungen im Pigmentepithel. Um das 35. oder 40. Lebensjahr scheinen die Gefässe etwas „schütterer“, der zentrale gefässlose Bezirk etwas grösser, und der radiäre, von ihm beschriebene Aufbau der zentralen Gefässe („Gesetz der Aufeinanderfolge“) nicht mehr so deutlich (siehe Kapitel 1. 1.). Mit zunehmendem Alter entfernt sich dieser Zustand nach und nach immer mehr vom Normalzustand der jugendlichen Fovea. Die Arterien sind dünn, gewunden, manchmal eingescheidet, und enden, ebenso wie die meist etwas geschlängelten Venen, ziemlich weit ab von der Fovea.

Die von uns festgestellten Veränderungen der Gefässanzahl mit zunehmendem Alter stimmen mit den Ergebnissen folgender Autoren überein:

Ibrahim et al. [17] untersuchen 1998 in der sogenannten Rotterdam-Studie die Gefässanzahl der Perifovea und der Parafovea. Sie finden ebenfalls eine signifikante Minderung der Anzahl dieser Gefässe mit zunehmendem Alter. Das Alter der Probanden dieser Studie liegt relativ hoch, zwischen 55 und 74 Jahren. Unsere Studie umfasst ein wesentlich grösseres Altersspektrum (20 bis 70 Jahre).

Bürger [6] schreibt, dass Veränderungen der terminalen Strombahn eine typische Alterserscheinung sind. Bei älteren Personen kommt es zu einer Verringerung der Anzahl der funktionsfähigen Kapillaren. Mit dem Alter verdicken sich die kapillaren Basalmembranen, es verringert sich die Anzahl der Poren und die Mikropinozytoseaktivität ist herabgesetzt.

Die Studie von Stanton et al. [29] beschreibt eine altersbedingte Rarefizierung der retinalen Arteriolen.

Die Studie von Henrich et al. [15] zeigt eine signifikante altersabhängige Kapillarbetrrefizierung im Muskel gracilis von Ratten.

Neben den zuvor beschriebenen Studien, die eine Minderung der Anzahl von Gefässen im zunehmendem Alter beobachten, scheinen uns die beiden folgenden Studien mit kontroversen Ergebnissen von Interesse, obwohl sie sich nicht auf das retinale Gefässsystem beziehen.

Matheny et al. [20] weisen auf eine signifikante Erhöhung der Anzahl der Gefässe in der menschlichen Gingiva bei älteren Probanden hin.

Siprova und Vacek [28] beobachten in der Konjunktiva die „Vermehrung von Blutgefässen bei Personen in den höheren Altersklassen“.

Unsere Ergebnisse und die Beobachtungen der zitierten Studien führen zu folgenden Fragen: wie kommt es zum Verschwinden von Gefässen im zunehmendem Alter? Folgt diese Gefässreduzierung möglicherweise einer zuvor stattfindenden Vermehrung von

altersgeschädigten Gefäßen? Kommt diese altersbedingte Gefässminderung nur im retinalen Mikrogefäßsystem vor?

Die Okklusion von retinalen Arteriolen bei verschiedenen Erkrankungen wie z. B. bei arterieller Hypertonie oder Arteriosklerose ist bekannt (siehe Kapitel 5.3.), aber der Mechanismus einer Reduzierung der Anzahl dieser Gefäße mit zunehmendem Alter ist noch unbekannt.

5. 2. Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefäße vom Geschlecht

Unsere Studie ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p=0.797$) zwischen der Anzahl der perifovealen Gefäße in der Männer-Gruppe ($N=163$, 50,2%) gegenüber der Frauen-Gruppe ($N=162$, 49,8%).

Der Mittelwert der Gefässanzahl der Männer-Gruppe beträgt 10,91, derjenige der Frauen-Gruppe beträgt 11,10 (siehe Tabelle 2).

Die in der Rotterdam Studie von Ibrahim et al. [17] festgestellte signifikant geringere Anzahl der perifovealen Gefäße bei Frauen gegenüber Männern wird durch unsere Untersuchung nicht bestätigt. Da die Rotterdam Studie ein altersbeschränktes Probandengut verwendet (Alter von 55-74 Jahre), haben wir überprüft, ob in den von uns untersuchten Altersgruppen 4 und 5 (50-70 Jahre) eine signifikante Variabilität auftritt. Dies ist nicht der Fall ($p=0.939$) (siehe Tabelle 3).

5. 3. Anzahl der perifovealen Gefäße bei arterieller Hypertonie

Unsere Studie ergibt eine signifikante Minderung ($p=0.0001$) der Anzahl der perifovealen Gefäße in der Gruppe der Probanden mit arterieller Hypertonie ($N=73$, 22,5%) gegenüber der Gruppe der Probanden ohne arterielle Hypertonie ($N=252$, 77,5%).

Der Mittelwert der Gefässanzahl der Gruppe ohne arterielle Hypertonie beträgt 11,27, derjenige der Hypertoniker-Gruppe beträgt 10,11. Dies entspricht einer Minderung von 10,3% (siehe Tabelle 4).

Es wird keine Signifikanz ($p=0,307$) der Gefässanzahl zwischen den Gruppen der therapierten ($N=50$, 68,5%) und nicht therapierten ($N=23$, 31,5%) Hypertoniker festgestellt (siehe Tabelle 5).

Die arterielle Hypertonie ist als eine Erhöhung des Blutdrucks und der peripheren vaskulären Resistenz definiert. Zur Erklärung der peripheren vaskulären Resistenz wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt.

Eine Hypothese geht von einer aktiven Vasokonstriktion der arteriolen Gefäße aus, die durch das sympathische Nervensystem nach Judy et al. [18], oder durch vasoaktive Mediatoren nach Bohlen et al. [5] induziert wird. Allerdings konnten nach Prewitt et al. [24] Vasokonstriktionen im Bereich der Mikrozirkulation noch nie direkt beobachtet werden.

Nach einer anderen Hypothese von Folkow et al. [9] führt die arterielle Hypertonie zu einer gesteigerten Herzaktivität. Die Folge ist eine Hypertrophie der glatten Muskeln der Gefäßwände, und somit eine Verengung des inneren Radius der Arteriolen, das heisst deren Lumen.

Eine weitere Hypothese geht von einer Rarefizierung der Arteriolen aus. Eine Rarefizierung des Kapillarnetzes bei Hypertonikern wird in der Konjunktiva bei Harper et al. [14] beschrieben, im Skelettmuskel und in verschiedenen anderen Geweben bei Henrich et al. [16] festgestellt.

Nach der Studie von Prewitt et al. [24] erfolgt die Regulierung eines erhöhten Blutdruckes durch eine proportionale Steigerung der Resistenz der Kapillaren. Da die Kapillaren keine

Konstriktionsfähigkeit besitzen, könne die Erhöhung der Resistenz im Kapillarbett nur durch eine Reduktion der Kapillardichte erfolgen.

Folgende Studie, die sich speziell, wie unsere Untersuchung, mit den zentralen Kapillaren der Netzhaut befasst, findet ebenfalls eine eindeutige Minderung der Gefässanzahl bei Probanden mit arterieller Hypertonie:

Ibrahim et al. [17] haben neben der Verminderung der Kapillaranzahl der zentralen Netzhaut im zunehmenden Alter ebenfalls eine signifikante Reduzierung dieser Gefäße bei Probanden mit Bluthochdruck festgestellt.

Die Studie von Stanton et al. [29] zeigt eine signifikante Minderung der Mikrogefässanzahl in der Netzhaut bei zunehmendem Alter, sowie bei Probanden mit arterieller Hypertonie gegenüber Probanden mit normalen Blutdruck. Hier sei eine Veränderung der Geometrie der Kapillarabzweigungen die Ursache: kleinere Winkel in den arteriolären Abzweigungen seien im höherem Alter und bei Probanden mit erhöhtem Blutdruck beobachtet worden, und seien signifikant mit einer Verminderung der retinalen Mikrogefäße assoziiert.

In weiteren Studien, wie u.a. in der von Kutschbach et al. [19] werden die Fläche der perifovealen interkapillaren Zone und die Durchblutungsgeschwindigkeit der retinalen Kapillaren untersucht. Es zeigt sich eine signifikante Minderung der kapillaren Durchblutungsgeschwindigkeit und eine Vergrößerung der perifovealen interkapillaren Zone bei den Probanden mit arterieller Hypertonie gegenüber der Kontroll-Gruppe.

Garner et al. [12] zeigen, dass es nach einer induzierten arteriellen Hypertonie bei Affen zu Okklusionen von retinalen Kapillaren kommt. Die vaskulären Okklusionen seien die Konsequenz von fibrinösen und hyalinen Degenerationen der glatten Muskeln der betroffenen Gefässwände. Doch das Verschwinden dieser okkludierten Kapillaren wurde nicht beschrieben.

Okkludierte retinale Gefäße sind bei der Fundusuntersuchung oder mittels einer Fluoreszenzangiographie leicht erkennbar. Es wäre interessant, eine Langzeit-Studie dieser Befunde durchzuführen, um so beobachten zu können, ob und wann diese verschlossenen Gefäße verschwinden, z. B. durch Phagozytose.

Interessante morphologische Untersuchungen des Mikrogefäßsystems in anderen Geweben sollen hier angeführt werden.

Hansen-Smith et al. [13] haben eine signifikante Minderung der Anzahl der Mikrogefäße im Muskel Cremaster bei Ratten mit erhöhtem Blutdruck gegenüber normotonen Ratten festgestellt. Die histologische Untersuchung zeigte morphologische Veränderungen mit Degenerationen der glatten Muskeln der Gefäßwände und der endothelialen Zellen bei den hypertonen Ratten. Interessant ist, dass die hier beobachteten strukturellen Veränderungen denen eines ischämischen Vorfalles gleichen. Der Unterschied liegt aber darin, dass es nach einer Ischämie rasch zu inflammatorischen Prozessen kommt, die zu Revaskularisationen führen, was man erstaunlicherweise nicht in den Muskeln der hypertonen Ratten beobachten konnte. Eine dezente regenerative Antwort konnte nur in den Gefäßen derjenigen Ratten gesehen werden, bei denen man eine künstliche akute Hypertonie induziert hatte. Die Autoren der Studie meinen, dass wahrscheinlich bei der arteriellen Hypertonie die Gefäßveränderungen zu langsam fortschreiten, um Phagozytosen und Reparatur-Mechanismen zu ermöglichen.

In der Studie von Henrich et al. [15] wurde eine Kapillanzahlbestimmung des Muskel gracilis bei normotonen und hypertonen Ratten durchgeführt. Die Autoren interessieren sich auch für die Anzahl der Kapillaren im zunehmenden Alter. Die Ergebnisse zeigen eine Altersabhängigkeit der Kapillarbetrarefikation, die durch die Hypertonie verstärkt auftritt. Die kapilläre Rarefikation stelle somit eine Veränderung der hypertonen Mikrozirkulation von adaptiver Natur dar. Sie sei offensichtlich typisch für den alternden Kreislauf bzw. für die Mikrozirkulation und sei im hypertonen System wesentlich stärker ausgeprägt.

Man kann sich natürlich die Frage stellen, ob die Reduzierung der Anzahl dieser Gefäße eine Ursache der arteriellen Hypertonie ist, oder ob im Gegenteil der erhöhte Blutdruck eine kompensatorische Minderung dieser Gefässanzahl induziert.

Nach Harper et al. [14] steht die Regulation der Gewebepfusion im Zentrum dieser mikrozirkulatorischen Rarefifikation. Bei Beginn des Auftretens der arteriellen Hypertonie gebe es möglicherweise einen Zeitraum, in dem bestimmte Gewebe, insbesondere die mit langsamen Metabolismus, „hyperperfundiert“ werden. Neben einer akuten, minimalen Regulation des Gefässbettes, könnte eine „Langzeit-Autoregulation“ für die Reduzierung der arteriolen Gefäße verantwortlich sein. Der Verlust von Kapillaren sei also nicht der initiale Faktor für Bluthochdruck, würde aber sekundär zur Aufrechterhaltung eines erhöhten Blutdruckes beitragen.

5. 4. Anzahl der perifovealen Gefäße bei Diabetes mellitus

Die in dieser Studie erfasste Fallzahl von Diabetikern wurde generell durch qualitätseingeschränkte Fundusfotos reduziert. Diese sind Folge von Medientrübungen (Katarakt bedingt durch die Grunderkrankung und das höhere Alter der Probanden), Glaskörpertrübungen und diabetische Veränderungen an der Netzhaut.

Unsere Studie zeigt eine signifikante Minderung ($p=0.003$) der perifovealen Gefäße bei Diabetikern ($N=18$, 5,5%) gegenüber Nichtdiabetikern ($N=307$, 94,5%).

Die mittlere Gefässanzahl der Gruppe ohne Diabetes mellitus beträgt 11,09, diejenige der Diabetiker-Gruppe beträgt 9,61. Dies entspricht einer Minderung von 13,3%. (Siehe Tabelle 6).

Es wird keine Signifikanz ($p=0,574$) der Gefässanzahl zwischen den Gruppen der therapierten ($N=14$, 77,8%) und nicht therapierten ($N=4$, 22,2%) Diabetiker festgestellt (siehe Tabelle 7).

Verschiedene Studien haben sich mit den pathologischen Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation bei Diabetes mellitus befasst. Das Scanning-Laser-Ophthalmoskop (SLO) ermöglicht die Beobachtung der kapillären Durchblutungsgeschwindigkeit und der Kapillardichte im zentralem Kapillarnetz. Die Kapillardichte wird hier nur indirekt bestimmt, und zwar durch die Messung von „interkapillaren Zonen“, und nicht durch direktes Zählen von Kapillaren.

Arend et al. [1] beschreiben 1991 eine signifikante Vergrößerung der „interkapillaren Zonen“ und eine signifikante Minderung der Durchblutungsgeschwindigkeit in den Kapillaren des perifovealen Gefässnetzes bei Probanden, die an Diabetes mellitus leiden, gegenüber der Kontroll-Gruppe. Die verschlechterte Durchblutungsfunktion dieser zentralen Kapillare wird durch morphologische und rheologische Gegebenheiten erklärt. Histologische Studien, u.a. die Studie von Bloodworth [4] erklären die morphologischen Veränderungen durch einen Verlust von intramuralen Perizyten, die Bildung von Mikroaneurysmen und Kapillarverschlüsse. Die morphologischen Veränderungen seien mit einer geringeren Blutfluidität und einer verminderten Fähigkeit der vaskulären Autoregulation kombiniert.

Zwei weitere Studien von Arend et al. [3] [2] zeigen eine signifikante Minderung der zentralen Kapillardichte bei Diabetikern gegenüber der Kontroll-Gruppe. Die Kapillardichte wird auch hier nur indirekt gemessen. Die Verminderung der Durchblutungsgeschwindigkeit der Kapillaren bleibe im Verlauf relativ konstant und ermögliche somit keine direkte Aussage über das Stadium und die Prognose der Erkrankung. Sie wird auch bei diabetischen Patienten ohne diabetische Retinopathie festgestellt. Die Verminderung der Durchblutungsgeschwindigkeit könne auch nicht als ein prognostischer Faktor für die diabetische Makulopathie benützt werden, insbesondere nicht für die Visusprognose.

Die Autoren weisen auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Visusprognose und der perifovealen Kapillardichte bei Diabetes mellitus hin. Der Verlust von perifovealen Kapillaren sei die Ursache einer vergösserten avaskulären Zone, die zum Visusabfall führt.

In diesem Zusammenhang wäre es interessant, einen kritischen Wert der Kapillaranzahl zu bestimmen, der zu einem kritischen Hypoxie-Zustand der zentralen Netzhaut und somit zu einer Visusminderung führt.

5. 5. Anzahl der perifovealen Gefäße bei Tabak-Konsum

Unsere Studie zeigt erstaunlicherweise eine signifikante Erhöhung ($p=0.0001$) der Anzahl der perifovealen Gefäße bei Rauchern ($N=105$, 32,3%) gegenüber der Gruppe der Nichtraucher, in der die Ex-Raucher enthalten sind ($N=220$, 67,7%).

Die mittlere Gefässanzahl der Gruppe der Nichtraucher beträgt 10,71, diejenige der Raucher-Gruppe beträgt 11,64. Dies entspricht einer Steigerung von 8,7% (Siehe Tabelle 8).

Eine weitere signifikante Erhöhung ($p=0,002$) der Gefässanzahl wird auch bei den Rauchern ($N=105$, 53,6%) gegenüber der Gruppe der Ex-Raucher ($N=91$, 46,4%) festgestellt.

Die mittlere Gefässanzahl der Gruppe der Ex-Raucher beträgt 10,68, diejenige der Raucher-Gruppe beträgt 11,64. Dies entspricht einer Steigerung von 9,0% (siehe Tabelle 10).

Ein Vergleich der Gruppe der Nichtraucher ($N=129$, 58,6%) mit der Gruppe der Ex-Raucher ($N=91$, 41,4%) ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,740$) der perifovealen Gefässanzahl.

Auch ein Vergleich der Gruppe der starken Raucher ($N=66$, 37,1%) mit der Gruppe der mässigen Raucher ($N=39$, 62,9%), zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,675$) in der Anzahl der perifovealen Gefäße.

Rauchen ist ein bekannter Risikofaktor für atherosklerotische Komplikationen u. a. in der koronaren und zerebralen Zirkulation [31]. Die systemisch absorbierten Produkte der Zigaretten haben metabolische, aber auch vaskuläre Effekte, die zu zirkulatorischen Veränderungen in verschiedenen Organen führen.

In unserer Studie werden quantitative Untersuchungen der perifovealen Kapillaren bei Rauchern durchgeführt, die in sofern von besonderem Interesse sind, als die Netzhaut die privilegierteste Stelle zur direkten Beobachtung von Gefässen im Körper darstellt. Uns ist derzeit keine Studie bekannt, in der die Anzahl der zentralen Netzhautgefäße in Abhängigkeit von Tabakkonsum ermittelt wird.

Die qualitativen Gefäßveränderungen unter Tabak-Konsum werden in der Literatur ausgiebig beschrieben. Die Literatur beschreibt, mit teils kontroversen Aussagen, die Veränderungen der Durchblutungsgeschwindigkeit und des Blutflusses. Hier muss einschränkend vermerkt werden, dass die Messung der Blutflussgeschwindigkeit nicht notwendigerweise eine quantitative Aussage über den Blutfluss machen kann, solange der Durchmesser des betreffenden Gefäßes nicht präzise bestimmt werden kann. Im Mikrozirkulationsbereich stellt dieses eine besondere Schwierigkeit dar.

Schon 1985 zeigen Robinson et al. [26] eine signifikante Erhöhung der Durchblutungsgeschwindigkeit der Leukozyten in den Kapillaren der Makula bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern. Bei 12% der Rauchern wird sogar kurz nach dem Rauchen einer einzigen Zigarette eine signifikante zusätzliche Erhöhung der Durchblutungsgeschwindigkeit festgestellt.

Auch in der Studie von Tamaki et al. [8] [31] wird bei Rauchern eine erhöhte Durchblutungsgeschwindigkeit im Nervus opticus und möglicherweise auch in der Choroidea festgestellt. Hier wird die Erhöhung der Durchblutungsgeschwindigkeit durch Vasokonstriktionen der Gefäße erklärt, die auf eine Stimulation des sympathischen Nervensystems durch Nikotin zurückzuführen seien.

Nach Friedman et al. [10] gibt es eine Reduzierung der Durchblutungsgeschwindigkeit in der Choroidea und insbesondere in der Choriokapillaris bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern. Diese reduzierte Durchblutungsgeschwindigkeit sei einer der Risikofaktoren für die Entwicklung einer altersbedingten Makuladegeneration bei Rauchern.

Die Studie von Steigerwalt et al. [30], die sich mit Farb-Duplex-Scanner Messungen der Arteria Ophthalmica, der Arteria centralis retinae und der Arterie ciliares posterior befasst, zeigt eine signifikante Minderung der Durchblutungsgeschwindigkeit in diesen Gefäßen bei Rauchern im Gegensatz zur Kontroll-Gruppe von Nichtrauchern. Neben der Minderung der Durchblutungsgeschwindigkeit soll es bei Rauchern auch eine reduzierte Kapazität der Autoregulation der retinalen Gefäße geben. Die Autoren dieser Studie erklären die Minderung der Durchblutungsgeschwindigkeit durch eine Erhöhung der peripheren vaskulären Resistenz. Diese sei begründet durch Vasospasmen der dünnen peripheren Gefäße der Netzhaut.

Auch in der kutanen Mikrozirkulation wird bei Tieren [21], sowie bei Menschen [25] unter Nikotin eine Erhöhung der peripheren vaskulären Resistenz festgestellt, die zu einer Minderung des Blutflusses führt.

Monfrecola et al. [22] stellen in ihrer Studie fest, dass nach dem Rauchen einer einzigen Zigarette die Regeneration eines normalen Blutflusses im Mikrogefäßsystems der Haut bei Nicht-Rauchern deutlich schneller erfolgt als bei Rauchern. Dies könne durch eine permanente Alteration der Mikrozirkulation bei Rauchern erklärt werden.

Laut Steigerwalt et al. [30] sei eine ähnliche Situation im Auge vorstellbar: die Arteria centralis retinae und die Arteriae ciliares posteriores sind als Gefäße mit relativ kleinen Kalibern für die Blutversorgung der retinalen Kapillaren verantwortlich. Dieses System sei mit dem mikrozirkulatorischen System der Haut vergleichbar. Rauchen habe so auf die retinalen Kapillaren die selben Effekte wie auf die Hautkapillaren.

Rauchen führt also zu eindeutigen Durchblutungsstörungen im retinalen Gefäßsystem, deren Mechanismus bisher nicht eindeutig geklärt ist. In der Literatur werden teils erhöhte, teils verminderte Durchblutungsgeschwindigkeiten gegenüber Nichtrauchern angegeben.

Viele Fragen bleiben hierbei unbeantwortet:

Wie kommt es zu der von uns festgestellten signifikanten Vermehrung der perifovealen Gefäße bei Rauchern?

Gibt es bei Rauchern eine Art „Regulationsmechanismus“, der auf die retinale Durchblutungsstörung reagiert und so zu einer „Vasoproliferation“ der Kapillaren führt?

Wäre es möglich, dass die Reduzierung der Anzahl der perifovealen Gefäße, die eventuell einen physiologischen Altersprozess darstellt, durch Durchblutungsstörende Verhalten (z. B. Tabakkonsum) gebremst wird, um eine „minimale“ Durchblutung erhalten zu können?

Hat die Erhöhung der Gefässanzahl eine funktionelle Bedeutung im Hinblick auf die Versorgung?

Wie wird diese „Gefässkompensation“ bei den Ex-Rauchern wieder komplett rückgängig?

Genauere Untersuchungen der Durchblutungsstörungen der Netzhaut unter dem Einfluss von Tabak wären von grossem Interesse, da verschiedene Augenerkrankungen, wie z. B. die diabetische Retinopathie oder zentrale Venenverschlüsse, mit Alterationen der retinalen Blutversorgung assoziiert sind. Rauchen könnte bei diesen Erkrankungen einen zusätzlichen Risikofaktor darstellen, oder zumindest eine Ursache für eine schlechtere Prognose im Verlauf sein.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wird der Zusammenhang der Anzahl der perifovealen Gefäße mit Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie sowie Tabak-Konsum untersucht. Die Fundusfotos von 325 Probanden aus einer Studie der Kooperativen Gesundheitsforschung der Region Augsburg (KORA-Studie) wurden zur Ermittlung der perifovealen Gefässanzahl herangezogen und die Ergebnisse mit einem statistischen Datenprogramm ausgewertet.

Unsere Studie zeigt eine signifikante ($p=0.0001$) Minderung der Anzahl der perifovealen Gefäße mit zunehmendem Alter ($N=325$). Der Mittelwert der Anzahl der perifovealen Gefäße aller untersuchten Probanden beträgt 11,01. Der mittlere Gesamtverlust zwischen den Altersklassen 1 (20-29 Jahre) und 5 (60-69 Jahre) beträgt 21,5%.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied ($p=0.797$) zwischen der Anzahl der perifovealen Gefäße in der Männer-Gruppe ($N=163$, 50,2%) gegenüber der Frauen-Gruppe ($N=162$, 49,8%). Der Mittelwert der Gefässanzahl der Männer-Gruppe beträgt 10,91, derjenige der Frauen-Gruppe beträgt 11,10.

Es wird eine signifikante ($p=0.0001$) Minderung der Anzahl der perifovealen Gefäße bei der Gruppe der Probanden mit arterieller Hypertonie ($N=73$, 22,5%) gegenüber der Gruppe der Probanden ohne arterielle Hypertonie ($N=252$, 77,5%) festgestellt. Der Mittelwert der Gefässanzahl der Gruppe ohne arterielle Hypertonie beträgt 11,27, derjenige der Hypertoniker-Gruppe beträgt 10,11. Dies entspricht einer Minderung von 10,3%.

Es wird keine Signifikanz der Gefässanzahl zwischen den Gruppen der therapierten ($N=50$, 68,5%) und nicht therapierten ($N=23$, 31,5%) Hypertoniker festgestellt.

Unsere Studie zeigt eine signifikante Minderung ($p=0.003$) der perifovealen Gefäße bei Diabetikern ($N=18$, 5,5%) gegenüber Nichtdiabetikern ($N=307$, 94,5%). Die mittlere Gefässanzahl der Gruppe ohne Diabetes mellitus beträgt 11,09, diejenige der Diabetiker-Gruppe beträgt 9,61. Dies entspricht einer Minderung von 13,3%.

Es wird keine Signifikanz der Gefässanzahl zwischen den Gruppen der therapierten ($N=14$, 77,8%) und nicht therapierten ($N=4$, 22,2%) Diabetiker festgestellt.

Unsere Studie zeigt erstaunlicherweise eine signifikante Erhöhung ($p=0.0001$) der Anzahl der perifovealen Gefässe bei Rauchern ($N=105$, 32,3%) gegenüber der Gruppe der Nichtraucher, in der die Ex-Raucher enthalten sind ($N=220$, 67,7%). Diese signifikante Erhöhung ($p=0,002$) der Gefässanzahl wird auch bei den Rauchern ($N=105$, 53,6%) gegenüber der Gruppe der Ex-Raucher ($N=91$, 46,4%) festgestellt. Die mittlere Gefässanzahl der Gruppe der Nichtraucher beträgt 10,71, diejenige der Raucher-Gruppe beträgt 11,64. Dies entspricht einer Steigerung von 8,7%. Die mittlere Gefässanzahl der Gruppe der Ex-Raucher beträgt 10,68, diejenige der Raucher-Gruppe beträgt 11,64. Dies entspricht einer Steigerung von 9,0%.

Ein Vergleich der Gruppe der Nichtraucher ($N=129$, 58,6%) mit der Gruppe der Ex-Raucher ($N=91$, 41,4%) ergibt keinen signifikanten Unterschied der perifovealen Gefässanzahl. Auch ein Vergleich der Gruppe der starken Raucher ($N=66$, 37,1%) mit der Gruppe der mässigen Raucher ($N=39$, 62,9%), zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der perifovealen Gefässe.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Arend O, Wolf S, Jung F, Bertram B, Pöstgens H, Toonen H, Reim M: Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network, *Br J Ophthalmol* 1991, 75: 514-518
2. Arend O, Wolf S, Harris A, reim M: The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients, *Arch Ophthalmol* 1995, 113: 610-614
3. Arend O, Wolf S, Remky A, Sponsel WE, Harris A, Bertram B, Reim M: Perifoveal microcirculation with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994, 232: 225-231
4. Bloodworth JMB, Fine structure of retina in human and canine diabetes mellitus, *Vascular complications of diabetes mellitus*, St Louis, Mosby 1967, 73-98
5. Bohlen HG: Arteriolar closure mediated by hyperresponsiveness to norepinephrine in hypertensive rats, *Am J Physiol* 1979, 236: 157-164
6. Bürger M, *Altern und Krankheit als Problem der Biomorphose*, Thieme, Leipzig 1965, 59-73
7. Dimmer: *Der Augenspiegel*, Deuticke, Wien-Leipzig 1921, 24-29
8. Drance SM, The effects of nicotine on the blood flow of the ophthalmic artery and the finger circulation, *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993, 231: 371-374
9. Folkow B, Hallback M, Lundoren Y, Silvertsson R, Weiss L: Importance of adaptive changes in vascular design for establishment of primary hypertension, studied in man and in spontaneously hypertensive rats, *Circ Res* 32, 1973, 1: 2-16
10. Friedman E, Krupsky S, Lane AM: Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration, *Am J Ophthalmol* 1995, 102: 610-646

11. Fuchs-Salzman, Lehrbuch, in Salus R, A contribution to the diagnosis of arteriosclerosis and hypertension, Am J Ophthalmol 1958, 15: 81-92
12. Garner A, Ashton N, Tripathi R: Pathogenesis of hypertensive retinopathy, an experimental study in the monkey, Br J Ophthalmol 1975, 50: 15-44
13. Hansen-Smith F, Greene AS, Cowley AW, Lombard JH: Structural changes during microvascular rarefaction in chronic hypertension, J Hypertension 1990, Vol 15, No 6, Part 2: 922-928
14. Harper R, Moore M, Marr M, Watts L, Hutchins P: Arteriolar Rarefaction in the Conjunctiva of Human Essential Hypertensives, Microvaskular Research 1978, 16: 369-372
15. Henrich HA, Geyer P, Conrad F, Silber RE: Altersabhängigkeit und pathophysiologische Bedeutung der Kapillarbetrareifikation im hypertonen Gefäßsystem, Z Gerontologie 1990, 23: 147-151
16. Henrich HA, Romen W, Heimgärtner W, Hartung E, Bäumer F: Capillary rarefaction characteristic of the skeletal muscle of hypertensive patients, Klin Wochenschr 1988, 66: 54-60
17. Ibrahim Y, Bots M, Mulder P, Grobbee D, Hofman A, Jong P: Number of perifoveal vessels in aging, hypertension and atherosclerosis: The Rotterdam Study, IOVS, may 1998, Vol. 39, No. 6: 1049-1053
18. Judy WV, Watanare AM, Henry DP, Besch JR, Morphy WR, Hockel GM: Sympathetic nerve activity: role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat, Circ Res 1976, 2: 21-29
19. Kutschbach P, Wolf S, Sieveking M, Ittel TH, Schulte K, Reim M: Retinal capillary density in patients with arterial hypertension, Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1998, 236: 410-414

20. Matheny JL, Johnson DT, Roth GI: Aging and microcirculatory dynamics in human gingiva, *J Clin Periodontol* 1993, 20: 471-475
21. Mayhan WG, Patel KP: Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo, *Am J Physiol* 1997, 272: 2337-2342
22. Monfrecola G, Riccio G, Savarese C, Posteraro G, Procaccini EM: The acute effect of smoking on cutaneous microcirculation blood flow in habitual smokers and nonsmokers, *Dermatology* 1998, 197: 115-118
23. Naumann G.O.H.: *Pathologie des Auges, Band 1*, Springer, 1997, 68-69
24. Prewitt RL, Chen IJH, Dowell R: Development of microvascular rarefaction in the spontaneously hypertensive rat, *Am J Physiol* 1982, 243: 243-251
25. Richardson D: Effects of tobacco smoke inhalation on capillary blood flow in human skin, *Arch Environ Health* 1987, 42: 19-25
26. Robinson F, Petrig BL, Riva CE: The acute effect of cigarette smoking on macular capillary blood flow in humans, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985, 26: 609-613
27. Salus R: A contribution to the diagnosis of arteriosclerosis and hypertension, *Am J Ophthalmol.* 1958, 15: 81-92
28. Siprova H, Vacek L: Altersveränderungen der konjunktivalen Blutgefäße, *Z Alternsforsch* 40/1, 1985, 51-55
29. Stanton AV, Wasan B, Cerutti A, Ford S, Marsh R, Sever P, Thom S, Hughes A: Vascular network changes in the retina with age and hypertension, *J Hypertension*, 1995, 13: 1724-1728
30. Steigerwalt RD, Laurora G, Incandela L, Cesarone MR, Belcaro G, De Sanctis MT: *Retina* 2000, 20: 394-397

31. Tamaki Y, Araie M, Nagahara M, Tomita K: Acute effects of cigarette smoking on tissue circulation in human optic nerve head and choroid-retina, Eye Clinic, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Japan, Sept 1998, 564-569
32. Thiel: Atlas der Augenkrankheiten, Thieme, Leipzig, 1937, in Salus R, A contribution to the diagnosis of arteriosclerosis and hypertension, Am J Ophthalmol 1958, 15: 81-92
33. Wu L, Huang ZS, Wu DZ, Chan E: Characteristics of the macular microvasculature, Jpn J Ophthalmol 1985, Vol. 29: 412-416

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1:** Streudiagramm Anzahl der Gefässe versus Alter (alle Probanden)
- Abb. 2:** Liniengrafik Mittelwerte der Gefässanzahl der Altersklassen
- Abb. 3:** Streudiagramm Anzahl der Gefässe versus Alter (Gruppenvariabel Männer/Frauen)
- Abb. 4:** Liniengrafik Mittelwert Anzahl der Gefässe bei Männern und Frauen
- Abb. 5:** Streudiagramm Anzahl der Gefässe versus Alter (gruppenvariabel Hypertonie)
- Abb. 6:** Liniengrafik Mittelwert anzahl der Gefässe bei arterieller Hypertonie
- Abb. 7:** Streudiagramm Anzahl der Gefässe versus Alter (Gruppenvariabel Diabetes mellitus)
- Abb. 8:** Streudiagramm Anzahl der Gefässe versus Alter (Gruppenvariabel Tabakkonsum)
- Abb. 9:** Liniengrafik Mittelwert anzahl der Gefässe bei Tabakkonsum
- Abb. 10:** Streudiagramm Anzahl der Gefässe versus Alter (Gruppenvariabel Raucher/Exraucher)
- Abb. 11:** Streudiagramm Anzahl der Gefässe versus Alter (Gruppenvariabel Nichtraucher)
- Abb. 12:** Streudiagramm Anzahl der Gefässe versus Alter (Gruppenvariabel starke Raucher/mässige Raucher)

9. TABELLENVERZEICHNIS

- Tab. 1:** Mittelwerte der Gefässanzahl nach Altersklassen (alle Probanden)
- Tab. 2:** Mittelwerte der Gefässanzahl bei Männern und Frauen
- Tab. 3:** Mittelwerte der Gefässanzahl bei Männern und Frauen in den Altersgruppen 4 und 5
- Tab. 4:** Mittelwerte der Gefässanzahl bei arterieller Hypertonie
- Tab. 5:** Mittelwerte der Gefässanzahl bei therapierter und nicht therapierter arterieller Hypertonie
- Tab. 6:** Mittelwerte der Gefässanzahl bei Diabetes mellitus
- Tab. 7:** Mittelwerte der Gefässanzahl bei therapiertem und nicht therapiertem Diabetes mellitus
- Tab. 8:** Mittelwerte der Gefässanzahl bei Rauchern und Nichtrauchern
- Tab. 9:** Mittelwerte der Gefässanzahl bei Rauchern, Exrauchern und Nichtrauchern
- Tab. 10:** Mittelwerte der Gefässanzahl bei Rauchern und Exrauchern
- Tab. 11:** Mittelwerte der Gefässanzahl bei Exrauchern und Nichtrauchern
- Tab. 12:** Mittelwerte der Gefässanzahl bei Rauchern bis 10 Zig. und Rauchern von mehr als 10 Zig./Tag

10. DANKVERMERK

Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. med. M. Mertz für die wertvollen Anregungen sowie die Arbeitsmöglichkeit an der Augenklinik.
- Meinem Betreuer, Herrn Dr. A. Wegner für die Vermittlung des interessanten Themas.
- Herrn Dipl.-Stat. M. Hennig für die statistische Beratung bei der Auswertung der Ergebnisse.
- Herrn O. Pitrat für die tatkräftige Unterstützung bei der Verarbeitung der Daten.
- Meinen Eltern für ihre Unterstützung.

11. ANHANG

Datenerhebung.

LEBENS LAUF

Angaben zur Person

Name: Muriel Köhler
Geburtstag: 31.10.1972
Geburtsort: Aachen
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch und französisch

Schulbildung

1978-1986 Grundschule und College in der französischen Schule,
München
1987-1990 College und Gymnasium Th. Aubanel, Avignon
1990 Abitur

Berufsausbildung

1990-1993 D.E.U.G. (Diplôme d'Etudes Universitaires Générales)
an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Avignon
1993-1996 Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät
der Universität in Poitiers
1996-1999 Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät
der Universität in Montpellier
1999 C.S.C.T. (Certificat de Synthèse Clinique et Thérapeutique)

Weiterbildung

Februar - Juli 2000 Ärztin im Praktikum in der Praxis Dr. Soergel-
Hoegen, München
Juli - August 2001 Ärztin im Praktikum an der Augenklinik und
Poliklinik der Technischen Universität München
August 2001 Approbation

Berufstätigkeit

Seit August 2001 Assistenzärztin an der Augenklinik und Poliklinik der
Technischen Universität München

1.	Einleitung	1
1. 1.	Die Entdeckung eines zentralen retinalen Gefäßsystems	1
1. 2.	Anatomie des retinalen und fovealen Gefäßsystem	3
2.	Fragestellung	4
3.	Material und Methodik	5
3. 1.	Datenerfassung	5
3. 2.	Datenübernahme für die vorliegende Studie	6
3. 2. 1.	Patientengut	6
3. 2. 2.	Untersuchungsgruppen	6
3. 2. 3.	Bestimmung der Gefäßanzahl	7
3. 2. 4.	Statistik	8
4.	Ergebnisse	10
4. 1.	Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefäße vom Alter	10
4. 2.	Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefäße vom Geschlecht	12
4. 3.	Anzahl der perifovealen Gefäße bei arterieller Hypertonie	15
4. 4.	Anzahl der perifovealen Gefäße bei Diabetes mellitus	18
4. 5.	Anzahl der perifovealen Gefäße bei Tabakkonsum	20
4. 5. 1.	Raucher versus Nichtraucher	20
4. 5. 2.	Raucher versus Exraucher	23
4. 5. 3.	Exraucher versus Nichtraucher	25
4. 5. 4.	„mässige“ Raucher versus „starke“ Raucher	27
5.	Diskussion	29
5. 1.	Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefäße vom Alter	29

5. 2.	Abhängigkeit der Anzahl der perifovealen Gefäße vom Geschlecht	32
5. 3.	Anzahl der perifovealen Gefäße bei arterieller Hypertonie	33
5. 4.	Anzahl der perifovealen Gefäße bei Diabetes mellitus	37
5. 5.	Anzahl der perifovealen Gefäße bei Tabak-Konsum	39
6.	Zusammenfassung	43
7.	Literaturverzeichnis	45
8.	Abbildungsverzeichnis	49
9.	Tabellenverzeichnis	50
10.	Dankvermerk	51
11.	Anhang	52

