

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar**

Analyse der Mikrozirkulation der Retina bei chronisch niereninsuffizienten Patienten

Karin Melissa Schade

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. M. Baumann
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. U. Heemann

Die Dissertation wurde am 26.03.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 26.09.2012 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Chronische Niereninsuffizienz	1
1.2	Retinale Mikrozirkulation	2
1.3	Zielsetzung	2
2	MATERIAL UND METHODEN	4
2.1	Studientyp	4
2.2	Patientenrekrutierung	4
2.2.1	Einschlusskriterien	4
2.2.2	Ausschlusskriterien	5
2.3	Erhobene Parameter	5
2.3.1	Diagnose und Medikation	5
2.3.2	Gewicht, Größe, Body Mass Index	6
2.3.3	Kreatinin, Kreatinin-Clearance und GFR	6
2.3.4	Urinparameter	7
2.3.5	Blutdruckmessung	7
2.4	Der Static Vessel Analyzer® (SVA)	7
2.4.1	Untersuchungsablauf mit dem Static Vessel Analyzer®	10
2.4.2	Messablauf	10
2.5	Statistik	12
2.5.1	Statistische Methoden	12
2.5.2	Software	12
3	ERGEBNISSE	13
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation	13
3.2	Vergleich der erhobenen Retinawerte von 2007 und 2008	16
3.3	Niereninsuffizienzstadien	17

3.3.1	Charakterisierung innerhalb der Niereninsuffizienzstadien	17
3.3.2	Retinale Befunde und Druckwerte innerhalb der Niereninsuffizienzstadien	19
3.3.3	Darstellung der Retinawerte in den einzelnen CKD-Stadien als Boxplots	21
3.3.4	Erkrankungen in den einzelnen Niereninsuffizienzstadien	24
3.4	Korrelationen zwischen den Retinawerten	25
3.5	Vergleiche zweier Patientengruppen nach Unterteilung bezüglich Geschlecht, RAS-Inhibitor-Einnahme und Erkrankung an Diabetes mellitus	28
3.5.1	Vergleich der Retinawerte und Medikamenteneinnahme nach Unterteilung bezüglich Geschlecht	28
3.5.2	Vergleich der Retinawerte nach Unterteilung bezüglich der Einnahme von RAS-Blockern	29
3.5.3	Vergleich der Retinawerte nach Unterteilung bezüglich der Diagnose Diabetes mellitus	30
3.6	Vergleich der kardiovaskulären und renalen Charakteristika nach Unterteilung bezüglich der Retinawerte in 2008	31
3.6.1	Vergleich der kardiovaskulären und renalen Charakteristika nach Unterteilung bezüglich des AVR-Medians in 2008	32
3.6.2	Vergleich der kardiovaskulären und renalen Charakteristika nach Unterteilung bezüglich des CRAE-Medians in 2008	33
3.6.3	Vergleich der kardiovaskulären und renalen Charakteristika nach Unterteilung bezüglich des CRVE-Medians in 2008	35
3.7	Vergleich der kardiovaskulären, retinalen und renalen Charakteristika sowie relevanten Blutwerte nach Unterteilung bezüglich des eGFR-Medians in 2007	36
3.8	Vergleich der Retinawerte in 2007 und 2008 nach Unterteilung bezüglich des eGFR-Medians in 2007	39
3.9	Vergleich der Retinawerte in 2008 nach Unterteilung bezüglich des Medians der GFR-Abnahme	40
3.10	Vergleich der renalen Werte nach Unterteilung bezüglich des Medians der CRAE- beziehungsweise CRVE-Differenz	41

4	DISKUSSION	44
4.1	Zusammenhang zwischen der CRVE-Abnahme und der GFR	45
4.2	Geringerer Parathormonspiegel bei stärkerer Venolenverengung	49
4.3	Größere Arteriolen- und Venolendurchmesser bei höherem HbA1c	50
4.4	Stärkere Venolenverengung unter Medikation mit RAS-Inhibitoren	52
4.5	Betrachtung der Studienpopulation als typische niereninsuffiziente Kohorte	54
4.6	Verteilung der Erkrankungen	55
4.7	Stärken und Schwächen der Arbeit	55
5	ZUSAMMENFASSUNG	57
6	ANHANG	61
6.1	Literaturverzeichnis	61
6.2	Lebenslauf	70
6.3	Danksagung	71

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 3-1: Deskriptive Statistik der Studienpopulation aus den Messungen von 2008	15
Tab. 3-2: Vergleich der AVR-Werte von 2007 und 2008	16
Tab. 3-3: Vergleich der Arterioldurchmesser von 2007 und 2008	16
Tab. 3-4: Vergleich der Venolendurchmesser von 2007 und 2008	16
Tab. 3-5: Allgemeine Charakterisierung innerhalb der Niereninsuffizienzstadien	18
Tab. 3-6: Die Retina- und Blutdruckwerte innerhalb der Niereninsuffizienzstadien	20
Tab. 3-7: Die einzelnen Erkrankungen in den verschiedenen CKD-Stadien	24
Tab. 3-8: Vergleich der Retinawerte nach Unterteilung bezüglich Geschlecht	28
Tab. 3-9: Vergleich der Medikamenteneinnahme nach Unterteilung bezüglich Geschlecht	29
Tab. 3-10: Vergleich der Retinawerte nach Einteilung bezüglich RAS-Blocker-Einnahme	30
Tab. 3-11: Vergleich der Differenz der Retinawerte bezüglich der RAS-Blocker-Einnahme	30
Tab. 3-12: Vergleich der Retinawerte nach Unterteilung bezüglich Diabetes mellitus	31
Tab. 3-13: Vergleich der Differenz der Retinawerte bezüglich Diabetes mellitus	31
Tab. 3-14: Vergleich der kardiovaskulären Charakteristika bezüglich des AVR-Medians	32
Tab. 3-15: Vergleich der renalen Charakteristika bezüglich des AVR-Medians	33
Tab. 3-16: Vergleich der kardiovaskulären Charakteristika bezüglich des CRAE-Medians	34
Tab. 3-17: Vergleich der renalen Charakteristika bezüglich des CRAE-Medians	34
Tab. 3-18: Vergleich der kardiovaskulären Charakteristika bezüglich des CRVE-Medians	36
Tab. 3-19: Vergleich der renalen Charakteristika bezüglich des CRVE-Medians	36
Tab. 3-20: Vergleich der allgemeinen Charakteristika und Blutwerte bezüglich des eGFR-Medians in 2007	38
Tab. 3-21: Vergleich der Retinawerte bezüglich des eGFR-Medians in 2007	40
Tab. 3-22: Vergleich der Differenz der Retinawerte bezüglich des eGFR-Medians in 2007	40
Tab. 3-23: Vergleich der Retinawerte in 2008 bezüglich des Medians der GFR-Abnahme	41

Tab. 3-24: Vergleich der Differenz der Retinawerte in 2008 bezüglich des Medians der GFR-Abnahme	41
Tab. 3-25: Vergleich der renalen Werte bezüglich des Medians der retinalen Arteriolenenerweiterung	43
Tab. 3-26: Vergleich der renalen Werte bezüglich des Medians der retinalen Venolenverengung	43

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 2-1: Static Vessel Analyzer®, Quelle www.imesdos.de	8
Abbildung 2-2: Komponenten der Fundusimaging-Systeme, Quelle www.imesdos.de	9
Abbildung 2-3: Fundusbild mit dem Static Vessel Analyzer® mit Markierungen	11
Abbildung 3-1: Boxplot zur Darstellung der AVR-Werte in den einzelnen CKD-Stadien	21
Abbildung 3-2: Boxplot zur Darstellung der CRAE-Werte in den einzelnen CKD-Stadien	22
Abbildung 3-3: Boxplot zur Darstellung der CRVE-Werte in den einzelnen CKD-Stadien	23
Abbildung 3-4: Korrelation der AVR des rechten und linken Auges von 2008	26
Abbildung 3-5: Korrelation des CRAE des rechten und linken Auges von 2008	26
Abbildung 3-6: Korrelation des CRVE des rechten und linken Auges von 2008	26
Abbildung 3-7: Korrelation der AVR des rechten Auges von 2007 und 2008	27
Abbildung 3-8: Korrelation des CRAE des rechten Auges von 2007 und 2008	27
Abbildung 3-9: Korrelation des CRVE des rechten Auges von 2007 und 2008	27

Abkürzungsverzeichnis

ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
AVR	Arteriovenöse Ratio
BMI	Body Mass Index
CCD	Charged Coupled Device
CKD	Chronic Kidney Disease (Chronische Niereninsuffizienz)
CRAE	Zentralretinales Arterienäquivalent
CRVE	Zentralretinales Venenäquivalent
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
NKF	National Kidney Foundation
P/C-Ratio	Protein/Kreatinin-Ratio
RAS-Blocker	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Antagonist
SPM	Schläge pro Minute
SVA	Static Vessel Analyzer

1 EINLEITUNG

1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz ist ein weltweites Gesundheitsproblem, das mit einer zunehmenden Prävalenz, einer schlechten Prognose und hohen Kosten verbunden ist. Allein in Deutschland und den USA leiden 0,1% der Bevölkerung an einer terminalen Niereninsuffizienz [21]. Sie tritt als Folge einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren auf, die über Jahre fortschreitet. Der Vorteil einer frühen Diagnose sowie Therapie, die eine Verbesserung der Prognose bewirken können, wurde bereits belegt [64]. Jedoch wird die chronische Niereninsuffizienz häufig unzulänglich diagnostiziert und behandelt, welches eine unzureichende Prävention zur Folge hat [46, 57]. Neben Nierenversagen treten als schwerwiegende Folgen der chronischen Niereninsuffizienz zahlreiche weitere Komplikationen der verminderten Nierenfunktion und kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Komplikationen der verminderten GFR sind Hypertonie, renale Anämie, renale Osteopathie, Neuropathie, Mangelernährung und eine Abnahme der Lebensqualität. Durch eine frühzeitige Therapie könnte der Fortschritt dieser Komplikationen gebremst werden.

Zur Diagnose, Einteilung und Beobachtung der chronischen Niereninsuffizienz eignet sich die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Für die Ermittlung der eGFR nach der Formel der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) wird der Serumkreatininwert eingesetzt [43]. Vor allem bei einer geringeren Nierenfunktion ermöglicht die geschätzte GFR nach MDRD eine genaue Einschätzung [9]. Die GFR variiert je nach Alter, Geschlecht und Körpergröße. Sie beträgt bei gesunden Erwachsenen ungefähr 120 bis 130 ml/min/1,73m² und nimmt im Alter ab [45, 67, 77]. Bei Werten unter 60 ml/min/1,73m² besteht ein Verlust von über der Hälfte der normalen Nierenfunktion. Außerdem steigt bei einer eGFR unter 60 ml/min/1,73m² die Prävalenz der Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz. Neben der eGFR hat sich auch die Protein/Kreatinin-Ratio als geeigneter Parameter zur Einteilung und Beobachtung der chronischen Niereninsuffizienz erwiesen [62].

Der Zusammenhang zwischen chronischer Niereninsuffizienz und einer erhöhten Mortalitätsrate aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen konnte bereits belegt werden. Besonders die terminale Niereninsuffizienz trägt zu einer erhöhten Mortalität bei [14, 50].

1.2 Retinale Mikrozirkulation

Als Fenster der systemischen Gefäßsituation gelten hierbei die retinalen Gefäße. Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser können kardiovaskuläre [84] und zerebrovaskuläre [8, 89, 92] Erkrankungen, sowie Hypertonie-bedingte Veränderungen [74, 98, 99] anzeigen. So gelten enge retinale Arteriolen als Indikator für eine verminderte koronare Perfusion bei asymptomatischen Erwachsenen und deuten somit auf eine Schädigung der koronaren Mikrogefäße hin [84]. Des Weiteren hängen retinale mikrovaskuläre Anomalitäten wie arteriovenöse Kreuzungszeichen, fokale Arteriolenverengung, retinale Blutungen, Mikroaneurysmen und weiche Exsudate mit subklinischen zerebralen Infarkten zusammen [8]. Außerdem wurde belegt, dass Personen mit Anomalitäten der retinalen Mikrogefäße eine höhere Prävalenz für Läsionen der weißen Hirnsubstanz aufweisen und gleichzeitig einem erhöhten Schlaganfallrisiko ausgesetzt sind [92].

Neben Zusammenhängen zwischen Anomalitäten der retinalen Mikrozirkulation und kardiovaskulären beziehungsweise zerebrovaskulären Erkrankungen, wurde auch eine Verbindung zwischen retinalen Mikrozirkulationsstörungen und der Nierenfunktion beobachtet. In einer Studienpopulation bestehend aus älteren Teilnehmern wurde eine signifikante Assoziation zwischen Retinopathien und einer abnehmenden Nierenfunktion nachgewiesen [14]. In zahlreichen anderen Studien wurden ebenfalls Zusammenhänge zwischen Anomalitäten der retinalen Mikrozirkulation und chronischer Niereninsuffizienz gefunden, besonders kleinere Arterioldurchmesser werden mit Niereninsuffizienz assoziiert [1, 37, 69, 70, 86].

1.3 Zielsetzung

In keiner bisherigen Studie wurde eine zweizeitige Messung zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Nierenfunktionsparameter und der Entwicklung der retinalen Gefäßdurchmesser durchgeführt. Somit bleibt es weiterhin unklar, wie sich diese Parameter im Laufe der Zeit verändern. Deshalb wird in der vorliegenden Studie eine Zweitmessung an einer niereninsuffizienten Studienpopulation durchgeführt, die bereits vor einem Jahr gemessen wurde. Die vorliegende Studienpopulation war Teil einer vorausgegangenen Studie, in welcher der Zusammenhang zwischen den retinalen Gefäßdurchmessern und chronischer Niereninsuffizienz analysiert wurde. Sie besteht aus 44 von ehemals 91 Teilnehmern. Die Zweitmessung im Rahmen der vorliegenden Studie

dient der Erfassung von Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser sowie der Nierenfunktionsparameter über einen Zeitraum von einem Jahr. Dabei werden die Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser mit Herz-Kreislauf- und Nierenfunktionsparametern in Zusammenhang gebracht. Das Ziel dieser Studie ist, herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen den Veränderungen der retinalen Gefäße und der Nierenfunktionsparameter gibt und ob es möglich ist, anhand des Ausmaßes der veränderten retinalen Gefäßdurchmesser Rückschlüsse auf die Nierenfunktion zu ziehen.

Die frühe Erfassung einer beeinträchtigten Nierenfunktion mit Hilfe von veränderten retinalen Gefäßen, kann durch eine rechtzeitige Behandlung zu einer Verbesserung der Prognose bei chronischer Niereninsuffizienz führen. Aufgrund des bedeutenden Einflusses der zusätzlichen Diagnose Diabetes mellitus auf die Progression der Niereninsuffizienz und auf die Veränderung der Retinagefäße, wird besonderes Augenmerk auf diese Erkrankung gelegt.

Zur Aufnahme der retinalen Gefäße wurde in der vorliegenden Studie der Static Vessel Analyzer® verwendet. Aufgrund der geringen Anzahl der Parameter zur Erfassung und Beobachtung einer chronischen Niereninsuffizienz, bietet der Static Vessel Analyzer® sehr gute Möglichkeiten zur nichtinvasiven Analyse des Einflusses der Nierenfunktion auf die retinalen Gefäße und erhält somit einen sehr hohen prognostischen Wert. Der Static Vessel Analyzer® besteht aus einer Funduskamera und dazugehöriger Analysesoftware für die Bewertung der Gefäße. Im Rahmen der Autoregulation verändern sich die Durchmesser der retinalen Gefäße als Folge von Alterung und pathologischen sowie therapeutischen Veränderungen. Retinale Gefäße mit einem Durchmesser von 100 bis 200 µm regulieren die Mikrozirkulation, den Kapillardruck und den Stoffaustausch [82]. Die statische retinale Gefäßanalyse ermöglicht die Erfassung von Gefäßabschnitten mit hoher Genauigkeit. Der Static Vessel Analyzer® kann außerdem verschiedene Autoregulationsmechanismen einzelner Gefäßabschnitte der Augen von individuellen Patienten erkennen und bewerten. Daher ist der Vessel Analyzer® besonders geeignet für das Screening vaskulärer Risikofaktoren und zur Früherkennung retinaler Erkrankungen.

2 MATERIAL UND METHODEN

Es wurde vor Beginn der Studie ein positives Ethikvotum eingeholt. Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki. Die Patienten erklärten sich schriftlich mit der Studienteilnahme einverstanden.

2.1 Studientyp

In dieser Arbeit wurden die retinalen Arteriolen- und Venolendurchmesser bei chronisch niereninsuffizienten Patienten analysiert. Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine beobachtende, klinische Longitudinalstudie, in der die Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser und der Nierenfunktionsparameter bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz über einen Zeitraum von einem Jahr analysiert wurden. Dafür wurden zunächst Messungen an der Retina durchgeführt und laborchemische Daten gesammelt, um sie mit den bereits bestehenden Daten aus einer früheren Arbeit zu vergleichen.

2.2 Patientenrekrutierung

Es konnten insgesamt 44 chronisch niereninsuffiziente Patienten für diese Studie gewonnen werden. Von ihnen wurden zwischen Oktober 2008 und Februar 2009 Fundusfotos aufgenommen, um die retinalen Gefäßdurchmesser zu messen. Die Studienpopulation wurde aus einer Gruppe von 91 niereninsuffizienten Patienten bezogen, die im Herbst 2007 zum ersten Mal gemessen wurden. 25 Patienten stammen aus dem ambulanten Bereich der nephrologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar in München. Die restlichen 19 Studienteilnehmer sind Patienten einer Praxis in einem Kuratorium für Hämodialyse (KfH) in Weißenburg (Bayern). Von diesen Patienten sind 16 weiblich und 28 männlich. Der Ablauf der Messung war stets derselbe, ebenso wurden die gleichen Geräte verwendet.

2.2.1 Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Auswahl der Patienten war ihre Teilnahme an einer vorangegangenen beobachtenden transversalen Studie über chronisch niereninsuffiziente Patienten in 2007. Die chronische Niereninsuffizienz der Patienten wurde über die

Funktionsdiagnostik beziehungsweise durch Bestimmung laborchemischer Nierenfunktionsparameter diagnostiziert oder bioptisch gesichert.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit akuter, vorübergehender Einschränkung der Nierenfunktion oder mit einer Nierentransplantation als Nierenersatztherapie nahmen nicht an der Studie teil. Außerdem wurden Patienten mit diagnostiziertem Engwinkelglaukom und bekannter Epilepsie ausgeschlossen.

2.3 Erhobene Parameter

Nach der Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung und schriftlicher sowie mündlicher Aufklärung, wurde bei den Patienten Blut abgenommen. Für die Messung der renalen Parameter wurde eine Spontanurinprobe abgegeben, die aus einem sterilen Urinbecher in eine Urinmonovette aufgezogen wurde. Danach wurden das Blut und die Urinprobe möglichst zeitnah im nephrologischen Labor des Klinikums rechts der Isar analysiert. Die Patienten wurden zu Gewicht, Körpergröße und erhöhtem Augeninnendruck befragt. Anschließend wurde der Blutdruck gemessen, das Mydriatikum in beide Augen getropft und die retinalen Gefäße mit dem Static Vessel Analyzer® gemessen.

2.3.1 Diagnose und Medikation

Die Untersuchungsbefunde, die Diagnose und die Grunderkrankung, die zur Niereninsuffizienz geführt hatten, wurden der Patientenakte entnommen. Die Hypertonie der Patienten wurde durch regelmäßige Einnahme antihypertensiver Medikamente oder durch einen systolischen Blutdruck von über 140 mmHg beziehungsweise einem diastolischen Blutdruck von über 90 mmHg festgestellt. Für die Ermittlung des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurde der Mittelwert aus drei Einzelmessungen verwendet. Die Erkrankung an Diabetes mellitus oder an Hyperlipidämie konnte aus den Arztbriefen ersehen werden. Dabei wurde bei einer Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika auf die Krankheit Diabetes mellitus geschlossen und bei Einnahme von Statinen auf eine Hyperlipidämie.

2.3.2 Gewicht, Größe, Body Mass Index

Das Gewicht in Kilogramm und die Körpergröße in Metern wurde bei den Patienten anamnestisch erhoben. Der Body Mass Index wurde mit diesen Werten gemäß folgender Formel berechnet:

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

2.3.3 Kreatinin, Kreatinin-Clearance und GFR

Zur Bestimmung des Kreatininwertes wurde am Tag der Untersuchung ein Serumröhrchen von 7,5 ml im nephrologischen Labor der Abteilung für Nephrologie des Klinikums rechts der Isar eingereicht. Mit photometrischen Verfahren wurde aus diesem Serum das Kreatinin in mg/dl bestimmt. Der Normalbereich für Kreatinin liegt bei 0,00 mg/dl bis 1,30 mg/dl. Gemäß der Formel nach Cockcroft und Gault [7] wurde die Kreatinin-Clearance abgeschätzt:

$$C_{\text{Kreatinin}} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{Körpergewicht (kg)}}{72 \cdot \text{Serumkreatinin (mg/dl)}} *$$

$C_{\text{Kreatinin}}$: Kreatinin-Clearance

*bei Frauen wird das Ergebnis mit 0,85 multipliziert

Mit Hilfe der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) wurden die Patienten in fünf Niereninsuffizienzstadien eingeteilt (CKD-Stadium 1 bis 5). Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate wurde nach der Formel der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [43] ermittelt:

$$eGFR(\text{ml/min}/1,73\text{m}^2) = 186 \cdot \text{Serumkreatinin (mg/dl)}^{-1,154} \cdot \text{Alter}^{-0,203} *$$

*bei Frauen wird das Ergebnis mit 0,742, bei farbigen Patienten mit 1,21 multipliziert

2.3.4 Urinparameter

In einer Urinmonovette von 10 ml gaben Patienten Spontanurin ab. Im Labor der Abteilung für Nephrologie des Klinikums rechts der Isar wurde das Kreatinin und das Gesamtprotein im Urin bestimmt. Die Messung des Kreatininwertes beruht auf photometrischen Methoden. Der Eiweißgehalt im Urin wird über Turbidimetrie bestimmt, einem Analyseverfahren zur Bestimmung kolloidaler Teilchen. Dabei wird ein Teil der Probe mit 30 Teilen Reagenz mit Hilfe des SYNCHRON CX®-Systems der Firma Beckman Coulter (Fullerton, Kalifornien) dosiert. Anschließend wird die Extinktionsänderung gemessen. Die Extinktionsänderung ist dabei direkt proportional zur Konzentration der kolloidalen Teilchen. Auf diese Weise kann die Proteinkonzentration der Probe bestimmt werden. Die Protein/Kreatinin-Ratio (P/C-Ratio) ist der Quotient aus dem Gesamtprotein in Gramm und dem Kreatininwert in Gramm.

$$P/C - Ratio = \frac{Protein (g)}{Kreatinin (g)}$$

2.3.5 Blutdruckmessung

Der Blutdruck wurde mit dem automatischen Blutdruckgerät bosomedicus PC® (Bosch und Sohn GmbH und Co. KG, Jungingen, Deutschland) gemessen. Dabei erfolgte die Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz nach mindestens fünf-minütiger Ruhe am rechten Oberarm des sitzenden Patienten. Zwischen den drei Blutdruckmessungen wurden jeweils zwei Minuten Abstand eingehalten. Die Mittelwerte des systolischen sowie diastolischen Blutdrucks wurden aus drei Einzelmessungen bestimmt. Auch der Mittelwert der Herzfrequenz wurde auf diese Art berechnet. Zusätzlich wurde der Pulsdruck (systolischer – diastolischer Druck) und der mittlere arterielle Druck (diastolischer Druck + 1/3 (systolischer – diastolischer Druck)) ermittelt.

2.4 Der Static Vessel Analyzer® (SVA)

Der Static Vessel Analyzer® und andere Systeme für retinale Messungen wie der Dynamic Vessel Analyzer® (DVA) und der Retinal Vessel Analyzer® wurden durch Forschungen der Augenklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena sowie der Technischen Universität Ilmenau in Zusammenarbeit mit der Augenklinik der Universität

Ulm entwickelt. Der Static Vessel Analyzer® ist eine Kombination aus Fundusimagingssystem und der Analysesoftware Vesselmap.

Abbildung 2-1: Static Vessel Analyzer®, Quelle www.imedos.de



Die Fundusaufnahmen erfolgten mit der Netzhautkamera Zeiss FF 450plus der Firma Carl Zeiss (Jena GmbH, Deutschland) in medizinischer Mydriasis. Die Kamera Zeiss FF 450plus ist eine 3-Winkelkamera (Bildwinkel 20°, 30°, 50°) beziehungsweise eine mydriatische Funduskamera. Zu dieser Netzhautkamera gehört eine digitale hochauflösende CCD- (Charged Coupled Device) Kamera. Die Funduskamera sendet zur Belichtung des Augenhintergrundes Licht aus, das von den verschiedenen retinalen Schichten reflektiert und zum Okular des Untersuchers sowie zur messenden Charged Coupled Device-Kamera zurückgeworfen wird. Durch die Erythrozyten kommt es zu einer teilweisen Absorption des Lichtstrahls. Das Bildanalyseprogramm Vesselmap II (Imedos GmbH, Jena, Deutschland) ist eine Komponente des Static Vessel Analyzer® und wurde hinsichtlich des Vorgehens und der Auswertung in Anlehnung an die ARIC-Studie [86] entworfen. Alle aufgenommenen Bilder wurden mit Hilfe von Vesselmap II bearbeitet. Vesselmap II analysiert Einzelbilder und beleuchtet stationäre Verhältnisse, deshalb gehört es in das Gebiet der statischen Gefäßanalyse. Ein weiterer Teil des Static Vessel Analyzer® ist die Imaging-Software Visualis (Imedos GmbH, Jena, Deutschland). Vesselmap II und Visualis ermöglichen die Bildaufnahme, Bilddarstellung, Bilddokumentation, patientenbezogene Bildarchivierung und das Bildmanagement. Durch Vesselmap kann über die semiautomatische Bestimmung der retinalen Gefäßdurchmesser die arteriovenöse Ratio (AVR) berechnet werden. Dabei werden die mittleren retinalen Arteriolen- und Venolendurchmesser als zentralretinales Arterien- (CRAE) und zentralretinales Venenäquivalent (CRVE) angezeigt. Der arteriovenöse

Verhältniswert wird aus dem Quotienten des CRAE und CRVE gebildet, die gemäß der Formel nach Parr und Hubbard [22, 60] berechnet werden:

Für die Arteriolen:

$$W_c = \sqrt{(0,87 \cdot W^2 a + 1,01 W^2 b - 0,22 W a \cdot W b - 10,76)}$$

W_c = Gefäßstrangdurchmesser

W_a = Durchmesser des kleineren arteriolen Gefäßastes

W_b = Durchmesser des größten arteriolen Gefäßastes

Für die Venolen:

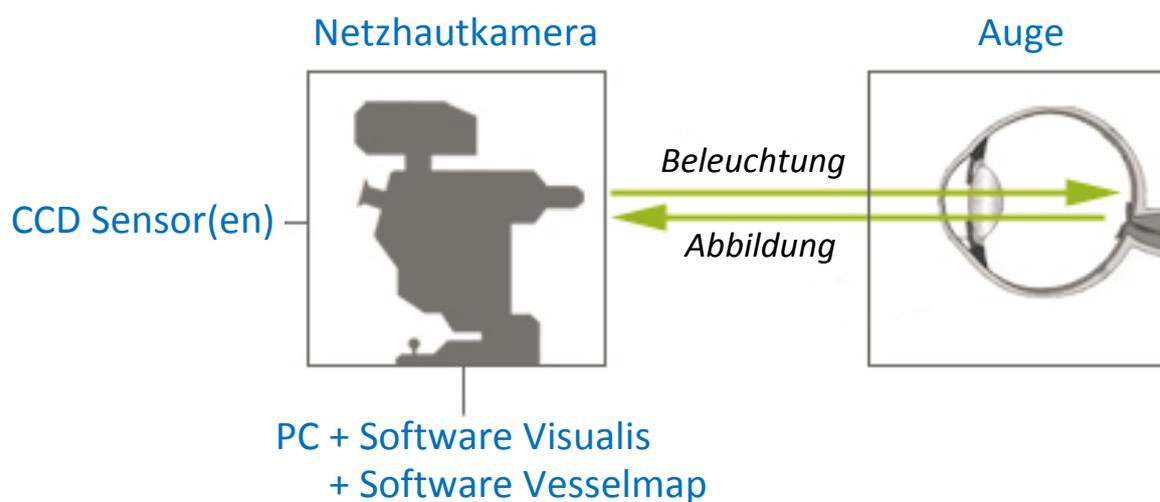
$$W_c = \sqrt{(0,72 W^2 a + 0,91 W^2 b + 450,05)}$$

W_c = Gefäßstrangdurchmesser

W_a = Durchmesser des kleineren venolären Gefäßastes

W_b = Durchmesser des größten venolären Gefäßastes

Abbildung 2-2: Komponenten der Fundusimaging-Systeme, Quelle www.imedos.de



2.4.1 Untersuchungsablauf mit dem Static Vessel Analyzer®

Für eine bestmögliche Betrachtung des Augenhintergrundes wurde den Studienteilnehmern Mydriatikum-Stulln-Augentropfen® in beide Augen getropft, um die Pupillen in medizinische Mydriasis zu versetzen. Einmaliges Tropfen genügte meist und nach 20 Minuten waren die Pupillen weit genug für die Messung. Für die Bildarchivierung wurden zunächst die Stammdaten der Patienten eingegeben. Danach wurde mit Hilfe einer Augenklappe das nicht untersuchte Auge abgedeckt, damit es am untersuchten Auge weder zu Doppelbildern noch zu einer Ablenkung kommt. Mit dem untersuchten Auge sollte der Patient eine integrierte Nadel fixieren, die zur optimalen Positionierung der Papille eingebracht war. Die Nadelspitze sollte dabei scharf gesehen werden können, wofür die Nadel in die entsprechende Position gebracht wurde. Konnte der Untersuchte die Nadelspitze fixieren, wurde die Netzhautkamera vom Untersucher auf den Augenhintergrund eingestellt. Um einen optimalen Kontrast für die Aufnahme zu erzielen, sollte der richtige Abstand zwischen dem Auge und der Kamera eingehalten werden. Die Aufnahme sollte keine Randreflexe abbilden, sondern eine gleichmäßige Ausleuchtung des Augenhintergrundes darstellen. Außerdem sollten die Gefäße scharf und mit wenig Reflexstreifen abgebildet werden. Das Scharfstellen erfolgt durch die Einstellung am Schärferegler. Von jedem Auge wurden insgesamt zwei Bilder in 30° gemacht. Die Mitte des Sehnervenkopfes, die Papillenmitte, stellte dabei die Bildmitte dar. Von den beiden Bildern erfolgte eine Aufnahme in color (farbig), das andere in mono (schwarz-weiß). In der Zeiss 450plus Netzhautkamera werden der Color- und der Grünfilter automatisch aktiviert. Das farbige Bild diente als Hilfestellung zur Fundusbewertung und Unterscheidung zwischen arteriellen und venösen Gefäßen, das schwarz-weiße Bild wurde für die Messung verwendet.

2.4.2 Messablauf

Für die Bestimmung des CRAE, CRVE und der AVR mit Vesselmap II wurde die schwarz-weiße Aufnahme in 30° herangezogen. Die Untersuchung gliedert sich folgendermaßen:

1. Markierung der Papille:

Der Papillenkreis wird um die Papille gelegt. Dieser Ring bildet den innersten von drei Ringen und dient der Orientierung für die weiteren Ringe.

2. Markierung der Gefäßquelle:

Das eingezeichnete Fadenkreuz muss mit seinem Mittelpunkt mit dem Zentrum des Gefäßursprungs deckungsgleich sein. Die beiden äußeren Ringe werden zur Begrenzung des Messbereichs konzentrisch zum innersten Ring in das Bild platziert.

3. Messung der Venolen:

Im Messbereich zwischen dem mittleren und dem äußeren Ring werden nacheinander die Venolen markiert. Dabei erscheinen die Venolen auf den Fundusbildern kontrastreicher und dunkler als die Arteriolen. Sehr kleine Gefäßdurchmesser von unter 25 μm werden vernachlässigt und nicht markiert. Bei Verzweigung eines Gefäßes innerhalb des Messbereichs werden das Einzelgefäß und nicht die Äste markiert.

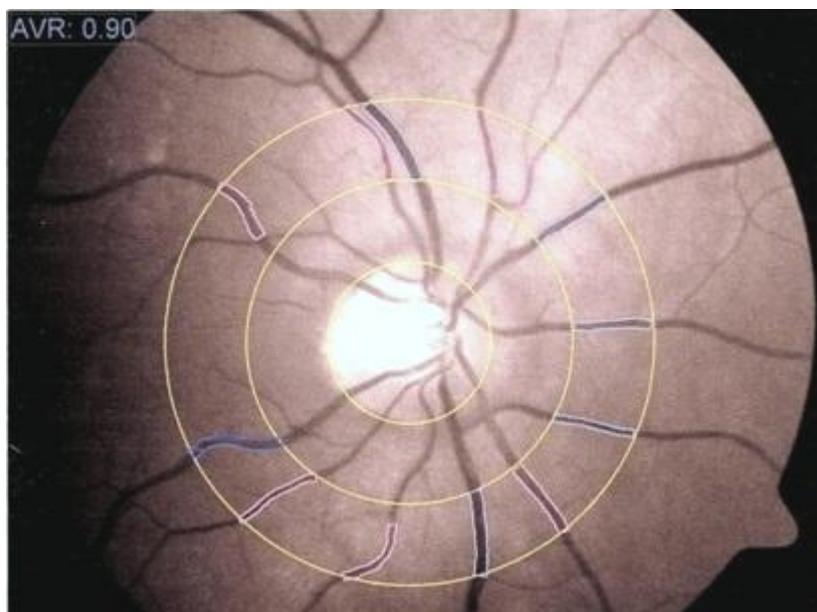
4. Messung der Arteriolen:

Analog zur Venolenmessung werden die Arteriolen ebenfalls nacheinander im Messbereich zwischen dem mittleren und äußeren Ring markiert. Auch hier werden Gefäßdurchmesser von weniger als 25 μm vernachlässigt. Bei Verzweigung eines Gefäßes innerhalb des Messbereichs werden auch hier das Einzelgefäß und nicht die Äste markiert.

5. Bestimmung der AV-Ratio:

Nach der Markierung und Vermessung aller Arteriolen und Venolen, kann die AV-Ratio berechnet werden, die anschließend im Fundusbild angezeigt wird. Die AV-Ratio ist alterskorrigiert. Darüber hinaus werden die Werte des CRAE und des CRVE angegeben.

Abbildung 2-3: Fundusbild mit dem Static Vessel Analyzer® mit Markierungen



2.5 Statistik

2.5.1 Statistische Methoden

Normalverteilte Werte werden in Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Zur Ermittlung der Signifikanz wurde hierbei der T-Test angewandt. Für die nicht normalverteilten Parameter wurden parametrische Tests verwendet und der Median mit der 25. sowie 75. Perzentile angegeben. Zur Beschreibung der charakteristischen Eigenschaften der Gesamtstudienpopulation und der einzelnen Gruppen wurden Methoden der deskriptiven Statistik verwendet. Um auf signifikante Unterschiede zu prüfen, wurden nicht normalverteilte Parameter mit dem Chi²-Test untersucht. Der p-Wert wurde dabei beim Prüfen von Zusammenhängen immer unter einer zweistelligen Fragestellung betrachtet. Die Zusammenhänge wurden mit Korrelationsanalysen beschrieben. Hierbei wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet, unter der Annahme, dass es sich nicht um parametrische Verteilungen handelt.

2.5.2 Software

Die statistischen Berechnungen, Auswertungen sowie die graphischen Darstellungen erfolgten mit dem Softwareprogramm SPSS für Windows, Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

3 ERGEBNISSE

An dieser Studie nahmen insgesamt 44 niereninsuffiziente Patienten teil. Sie entstammen einer Studienkohorte von 91 Teilnehmern, die für eine vorangegangene Studie bereits ein Jahr zuvor untersucht wurden und nun für eine zweite Messung gewonnen werden konnten.

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 3-1 werden zunächst die Basisdaten wie die anthropometrische, kardiovaskuläre, renale und retinale Charakteristik der Studienpopulation aufgezeigt. Normalverteilte Werte werden in Mittelwert \pm Standardabweichung, nicht normalverteilte Werte in Median mit 25. und 75. Perzentile und qualitative Merkmale in Anzahl und Prozentanteil angegeben.

Diese Studienkohorte mit 44 Teilnehmern besteht aus 16 (36,4%) weiblichen und 28 (63,6%) männlichen Patienten. Die Patienten sind durchschnittlich 66,9 Jahre alt und wiegen 85,6 kg.

Der BMI der Patienten beträgt im Mittel 29,7 kg/m² und fällt somit gemäß der WHO-Definition 2000 in die Kategorie „Präadipositas“ (25 - 29,9 kg/m²). Jedoch befinden sich die TAG-, Gesamtcholesterin-, sowie die HDL- und LDL-Cholesterinspiegel im Normbereich, wobei 50,0% der Patienten Statine einnehmen. Außerdem sind 77,3% der Patienten Diabetiker mit einem durchschnittlichen Blutglukosewert von 117,3 mg/dl und einem HbA1c von 6,6%. 26,5% der Diabetiker werden mit Insulin behandelt.

Bezüglich des Blutdrucks sind ein normal hoher systolischer Druck von 138,9 mmHg und ein normaler diastolischer Druck von 75 mmHg zu beobachten. Gleichzeitig nehmen 59,1% der Patienten RAS-Inhibitoren. Die mittlere Herzfrequenz von 66,4 spm und der Hämoglobinwert von 12,7 g/dl befinden sich im Normalbereich.

Die chronische Niereninsuffizienz der Studienpopulation zeichnet sich durch eine Proteinurie von 0,16 g/g Kreatinin und einen Serumkreatininspiegel in 2008 von 1,52 mg/dl im Median aus. Desweiteren wird die beeinträchtigte Nierenfunktion durch eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate in 2008 von durchschnittlich 40,05 ml/min/1,73m² und eine Abnahme der GFR um 1,41 ml/min/1,73m²/Jahr im Median deutlich.

Die arteriovenöse Ratio in 2008 (0,82) ist der Quotient aus dem durchschnittlichen zentralretinalen Arterienäquivalent in 2008 von 169,4 μm und dem mittleren zentralretinalen Venenäquivalent in 2008 von 207,1 μm . Im Vergleich zu den Werten von 2008 ist die AVR in 2007 geringer (0,77), welches durch ein ähnliches CRAE (169,3 μm) und ein höheres CRVE (218,4 μm) bedingt ist.

Tab. 3-1: Deskriptive Statistik der Studienpopulation aus den Messungen von 2008

Parameter	Gesamtkohorte (n= 44)
Alter (Jahre)	66,9 ± 11,5
Frauen, n (%)	16 (36,4)
Gewicht (kg)	85,6 ± 19,9
BMI (kg/m ²)	29,7 ± 6,1
SBP (mmHg)	138,9 ± 19,2
DBP (mmHg)	75,0 ± 10,9
HF (spm)	66,4 ± 11,1
Mitteldruck (mmHg)	97,5 ± 13,3
AVR rechts 2008	0,82 ± 0,08
CRAE rechts 2008 (µm)	169,4 ± 15,0
CRVE rechts 2008 (µm)	207,1 ± 20,9
AVR rechts 2007	0,77 ± 0,07
CRAE rechts 2007 (µm)	168,3 ± 17,9
CRVE rechts 2007 (µm)	218,4 ± 18,8
Hb (g/dl)	12,7 ± 2,0
TAG (mg/dl)	155,0 (108,8; 259,5)
Cholesterin total (mg/dl)	202,2 ± 53,1
HDL (mg/dl)	49,1 ± 13,2
LDL (mg/dl)	115,7 ± 44,0
P/C-Ratio (g/g Kreatinin)	0,16 (0,11; 0,49)
Glukose (mg/dl)	117,3 ± 32,1
HbA1c (%)	6,6 ± 1,0
Diabetes mell., n (%)	34 (77,3)
Insulin*, n (%)	9 (26,5)
Serumkreatinin 2008 (mg/dl)	1,52 (1,17; 2,48)
eGFR 2008 (ml/min/1,73m ²)	40,05 (24,72; 62,14)
GFR-Abnahme (ml/min/1,73m ² /Jahr)	1,41 (-1,21;4,60)
PTH (pg/ml)	62,2 (44,4; 101,0)
RAS-Blocker, n (%)	26 (59,1)
Statine, n (%)	22 (50,0)

*Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus; normalverteilte Werte: Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung; nicht normalverteilte Werte: Angabe in Median (25.; 75. Perzentile); BMI: Body Mass Index, Gewicht in kg/ Größe² in m²; SBP: Systolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; DBP: Diastolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; Mitteldruck: Druck aus drei Messungen; HF: Herzfrequenz in Schläge pro Minute; MAP: Mittlerer arterieller Druck, (2 x DBP + SBP)/3; AVR: Arteriovenöse Ratio; CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent; Hb: Hämoglobin; TAG: Triacylglycerin; HDL: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; P/C-Ratio: Protein/Kreatinin-Ratio; Diabetes mell.: Diabetes mellitus; eGFR: geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate; GFR-Abnahme: Abnahme der GFR zwischen 2005 und 2008 pro Jahr in ml/min/1,73m²/Jahr; PTH: Parathormon; RAS-Blocker: Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems; n (%): absolute Zahl (prozentualer Anteil)

3.2 Vergleich der erhobenen Retinawerte von 2007 und 2008

In den Tabellen 3-2 bis 3-4 werden die Retinawerte von 2007 und 2008 mit ihren Differenzen dargestellt und die Signifikanz mittels T-Test aufgezeigt. Die Werte werden in Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

In Tabelle 3-2 unterscheiden sich die arteriovenösen Ratio des rechten Auges in 2007 und 2008 hochsignifikant. Die AVR vergrößerte sich hochsignifikant zwischen 2007 und 2008 um 0,05. Zwischen den Durchmessern der zentralretinalen Arteriolen in 2007 und 2008 ist in Tabelle 3-3 hingegen kein signifikanter Unterschied erkennbar. Die Arteriolen vergrößerten sich um 1,0 μm . Die Durchmesser der zentralretinalen Venolen verengten sich wie Tabelle 3-4 zeigt von 2007 auf 2008 wiederum hochsignifikant um 11,30 μm .

Tab. 3-2: Vergleich der AVR-Werte von 2007 und 2008

Parameter		Differenz	p
AVR rechts 2007	0,77 \pm 0,07	0,05 \pm 0,08	<0,001
AVR rechts 2008	0,82 \pm 0,08		

Angabe in Mittelwert \pm Standardabweichung; AVR: Arteriovenöse Ratio; p: Signifikanz; hochsignifikante Zahlen sind fettgedruckt

Tab. 3-3: Vergleich der Arterioldurchmesser von 2007 und 2008

Parameter		Differenz	p
CRAE rechts 2007 (μm)	168,3 \pm 17,9	1,0 \pm 19,3	0,72
CRAE rechts 2008 (μm)	169,4 \pm 15,0		

Angabe in Mittelwert \pm Standardabweichung; CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; p: Signifikanz

Tab. 3-4: Vergleich der Venolendurchmesser von 2007 und 2008

Parameter		Differenz	p
CRVE rechts 2007 (μm)	218,4 \pm 18,8	11,3 \pm 21,6	0,001
CRVE rechts 2008 (μm)	207,1 \pm 20,9		

Angabe in Mittelwert \pm Standardabweichung; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent; p: Signifikanz; hochsignifikante Zahlen sind fettgedruckt

3.3 Niereninsuffizienzstadien

Die Studienpopulation wurde gemäß ihrer geschätzten glomerulären Filtrationsrate in 2008 mit Hilfe der Formel nach MDRD [43] in fünf Niereninsuffizienzstadien nach den Leitlinien der National Kidney Foundation (NKF) eingeteilt. Die Signifikanz der Werte untereinander wurde durch den einfaktoriellen ANOVA mit Post-hoc-Mehrfachvergleich LSD ermittelt. Das Signifikanzniveau liegt dabei bei $<0,05$.

3.3.1 Charakterisierung innerhalb der Niereninsuffizienzstadien

In Tabelle 3-5 werden von 42 Patienten, die anthropometrischen Daten, sowie die Herz-Kreislauf- und renalen Parameter innerhalb der Niereninsuffizienzstadien beleuchtet. Die Serumkreatininwerte von 2 Patienten fehlen dabei.

Die meisten Patienten (38,1%) befinden sich in CKD-Stadium 3, in CKD 1 hingegen nur einer. Da sich in CKD 1 nur ein Patient befindet, beschränkt sich der Vergleich auf CKD 2 bis 5. In CKD 2, 3 und 5 ist das Durchschnittsalter ähnlich. Jedoch sind in CKD 4 und 5 die Patienten durchschnittlich älter als in den CKD-Stadien mit besserer Nierenfunktion. Von Stadium 2 bis 5 nehmen der BMI und der Hämoglobinwert kontinuierlich ab. Zudem ist der Hb-Wert (14,6 g/dl) in CKD-Stadium 2 signifikant höher als in Stadium 3, 4 und 5. Außerdem sind der Glukose- (166,7 mg/dl) und der Triacylglycerin-Spiegel (182,0 mg/dl) in CKD 5 am höchsten. Der Glukosewert (166,7 mg/dl) ist in CKD 5 sogar signifikant höher als in CKD 3 und 4. Der Glukosespiegel ist in CKD 5 zwar am höchsten, doch der HbA1c und der prozentuale Anteil der Diabetiker in CKD 2 und 3 ist höher als in CKD 4 und 5. Es werden mehr Patienten in CKD 4 und 5 mit Insulin therapiert als in den Gruppen mit besserer Nierenfunktion. Die HDL-Cholesterinwerte sind in allen CKD-Stadien ähnlich, während bezüglich der LDL-Cholesterinwerte eine ansteigende Tendenz bei sinkender Nierenfunktion zu verzeichnen ist. In CKD 4 befinden sich die meisten Patienten, die zur Cholesterinsenkung mit Statinen therapiert werden (55,6%).

In CKD 5, der Gruppe mit der schlechtesten Nierenfunktion, befinden sich wie zu erwarten der Patient mit der höchsten Proteinurie (0,800 g/g Kreatinin) und die Patienten mit dem höchsten Serumkreatininspiegel (5,75 mg/dl). Ansonsten ist die Proteinurie in allen Stadien unterschiedlich und zeigt keine graduelle Veränderung. Die GFR-Abnahmen in CKD 4 (3,11 ml/min/1,73m²/Jahr) und 5 (2,81 ml/min/1,73m²/Jahr) sind höher als in CKD 2 und 3.

Tab. 3-5: Allgemeine Charakterisierung innerhalb der Niereninsuffizienzstadien

Parameter	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD				
	CKD 1	CKD 2	CKD 3	CKD 4	CKD 5
Anzahl, n (%)	1 (2,4)	11 (26,2)	16 (38,1)	10 (23,8)	4 (9,5)
Alter (Jahre)	50,0	64,4 ± 14,2	66,4 ± 11,6	72,8 ± 6,1	69,5 ± 6,8
Frauen, n (%)	0	4 (36,4)	9 (56,3)	2 (22,2)	0
Gewicht (kg)	124,0	87,8 ± 20,1	86,2 ± 23,1	78,9 ± 17,1	78,5 ± 14,8
BMI (kg/m ²)	34,0	30,9 ± 5,5	30,7 ± 7,8	27,2 ± 5,5	26,5 ± 3,2
Hb (g/dl)	14,3	14,6 ± 1,4†	12,6 ± 1,5	11,1 ± 1,5	10,8 ± 0,57
TAG (mg/dl)	208,0	169,0 (120,0; 246,0)	158,0 (118,0; 264,0)	116,0 (101,5; 222,0)	182,0 (72,0; 292,0)
Cholesterin total (mg/dl)	186,0	187,0 ± 42,9	221,0 ± 66,6	209,9 ± 38,0	170,0 ± 19,8
HDL (mg/dl)	50,5	47,5 ± 13,9	52,7 ± 15,1	50,2 ± 10,4	48,0 ± 11,8
LDL (mg/dl)	106,0	108,4 ± 31,2	138,1 ± 56,3	96,0 ± 30,9	151,0 ± 43,0
Statine, n (%)	1 (100)	6 (54,5)	7 (43,8)	5 (55,6)	1 (25)
Glukose (mg/dl)	154,0	113,3 ± 19,2	113,8 ± 30,4	109,1 ± 39,0	166,7 ± 29,4#
HbA1c (%)	7,0	7,0 ± 0,9	6,7 ± 1,3	6,2 ± 0,9	6,4 ± 1,3
Diabetes mell., n (%)	1 (100)	11 (100)	11 (68,8)	6 (66,7)	2 (50,0)
Insulin, n (%)	0	0	4 (36,4)	3 (50,0)	2 (100)
P/C-Ratio (g/g Kreatinin)	0,100	0,043 (0,040; 0,120)	0,290 (0,140; 0,49)	0,168 (0,150; 0,430)	0,800 (0,800; 0,800)
Serumkreatinin 2008 (mg/dl)	0,85	0,99 (0,81; 1,18)§	1,47 (1,33; 1,76)‡	2,69 (2,42; 3,02)	5,75 (4,71; 7,65)
eGFR 2008 (ml/min/1,73m ²)	101,00	70,76 (63,15; 85,31)†	40,86 (33,49; 51,50)	24,07 (21,17; 25,17)	10,67 (7,65; 13,36)
GFR-Abnahme (ml/min/1,73m ² /Jahr)	6,00	1,19 (-1,32; 6,50)	-0,32 (-5,00; 1,93)	3,11 (1,48; 6,63)	2,81 (1,33; 6,38)

Normalverteilte Werte: Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung; nicht normalverteilte Werte: Angabe in Median (25.; 75. Perzentile); p: Signifikanz; CKD-Stadium 1: ≥ 90 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 2: 60-89 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 3: 30-59 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 4: 15-29 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 5: <15 ml/min/1,73m²

*p < 0.05 in der Gruppe DBP zwischen CKD 2 und 4

†p < 0.05 in der Gruppe Hb und GFR 08 zwischen CKD 2 und CKD 3, 4, 5

§p < 0.05 in der Gruppe Serumkreatinin 08 zwischen CKD 2 und CKD 4, 5

‡p < 0.05 in der Gruppe Serumkreatinin 08 zwischen CKD 3 und CKD 4, 5

||p < 0.05 in der Gruppe GFR 08 zwischen CKD 3 und CKD 2, 4, 5

#p < 0.05 in der Gruppe Glukose zwischen CKD 5 und CKD 3, 4

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; BMI: Body Mass Index, Gewicht in kg/ Größe² in m²; Hb: Hämoglobin; TAG: Triacylglycerin; HDL: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; P/C-Ratio: Protein/Kreatinin-Ratio; Diabetes mell.: Diabetes mellitus; eGFR: geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate; PTH: Parathormon; RAS-Blocker: Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems; n (%): absolute Zahl (prozentualer Anteil)

3.3.2 Retinale Befunde und Druckwerte innerhalb der Niereninsuffizienzstadien

Tabelle 3-6 führt die Druck- und Retinawerte von 42 Patienten in den einzelnen CKD-Stadien auf. Von den gemessenen 44 Patienten sind nur von 42 Patienten die Angaben zur eGFR in 2008 vorhanden. Auch hier wurde die Signifikanz der Werte untereinander durch den einfaktoriellen ANOVA mit Post-hoc-Mehrfachvergleich LSD ermittelt.

Die Gruppe der Patienten mit der geringsten glomerulären Filtrationsrate weist den höchsten systolischen (151,1 mmHg) sowie mittleren arteriellen Druck (101,9 mmHg) auf. In CKD 4 und 5 sind die systolischen Drücke höher und die diastolischen Drücke niedriger als in Stadium 2 und 3. Bezüglich des diastolischen Druckes ist keine Tendenz zu erkennen. Dabei ist der diastolische Druck in CKD 2 (77,7 mmHg) signifikant höher als in CKD 4 (66,3 mmHg). Desweiteren nimmt der mittlere arterielle Druck von CKD 2 bis 4 ab. Infolge der höheren systolischen und mittleren arteriellen Blutdrücke in CKD 4 und 5 nehmen alle Patienten in CKD 4 und 5 zur Blutdrucksenkung RAS-Blocker ein. Darüber hinaus sinkt die Herzfrequenz mit steigendem CKD-Stadium.

Die AVR-Werte von 2008 sind in jedem CKD-Stadium unterschiedlich, wobei der höchste Wert in CKD 4 (0,86) und der kleinste Wert in CKD 2 (0,79) zu finden ist. Zwischen CKD 2 und 4 steigen die AVR-Werte kontinuierlich an. Die Durchmesser der retinalen Arteriolen von 2008 sind sich in CKD 2, 3 und 4 sehr ähnlich und in CKD 5 am geringsten (164,1 µm). Bei den retinalen Venolendurchmessern ist zwischen CKD 2 bis 4 eine absteigende Tendenz zu beobachten. Die retinalen Werte von 2008 werden in den verschiedenen Stadien zusätzlich in einem „Boxplot“ (Abbildung 3-1 bis 3-3) dargestellt.

Im Vergleich zu den Werten in 2008, ist die durchschnittliche arteriovenöse Ratio von 2007 in allen Stadien durchgehend homogen. Ferner weisen die retinalen Arteriolen- und Venolendurchmesser in 2007 in den einzelnen Stadien keine größeren Unterschiede auf. Wie zu erwarten steigt der Parathormonspiegel mit sinkender Nierenfunktion. Abgesehen vom diastolischen Blutdruck erreichen die Unterschiede der anderen Parameter in den einzelnen Stadien keine Signifikanz.

Tab. 3-6: Die Retina- und Blutdruckwerte innerhalb der Niereninsuffizienzstadien

Parameter	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD				
	CKD 1	CKD 2	CKD 3	CKD 4	CKD 5
SBP (mmHg)	163,0	136,5 ± 16,8	135,6 ± 20,3	138,9 ± 21,3	151,1 ± 21,7
DBP (mmHg)	105,0	77,7 ± 5,8*	75,4 ± 10,1	66,3 ± 9,5	77,3 ± 13,1
MAD (mmHg)	124,3	97,3 ± 8,0	96,8 ± 11,2	93,1 ± 9,5	101,9 ± 15,3
HF (spm)	74,0	70,4 ± 9,4	64,8 ± 11,8	66,4 ± 14,9	59,9 ± 4,2
RAS-Blocker, n (%)	1 (100)	7 (63,6)	12 (75,0)	10 (100)	4 (100)
AVR rechts 2008	0,81	0,79 ± 0,07	0,83 ± 0,06	0,86 ± 0,11	0,80 ± 0,06
CRAE rechts 2008 (µm)	168,0	170,5 ± 18,2	170,1 ± 14,7	170,6 ± 15,6	164,1 ± 14,9
CRVE rechts 2008 (µm)	208,5	216,9 ± 16,3	205,5 ± 17,0	202,4 ± 27,2	206,9 ± 32,4
AVR rechts 2007	0,66	0,78 ± 0,07	0,77 ± 0,08	0,78 ± 0,04	0,79 ± 0,05
CRAE rechts 2007 (µm)	142,3	169,6 ± 16,9	167,9 ± 21,9	169,0 ± 16,5	171,8 ± 9,3
CRVE rechts 2007 (µm)	214,8	217,6 ± 18,7	220,0 ± 21,9	217,3 ± 15,0	220,2 ± 24,7
PTH (pg/ml)		28,3 (28,3; 28,3)	62,2 (46,6; 78,5)	99,0 (34,3; 147,6)	100,0 (59,0; 141,0)

Normalverteilte Werte: Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung; nicht normalverteilte Werte: Angabe in Median (25.; 75. Perzentile); p: Signifikanz
 CKD-Stadium 1: ≥ 90 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 2: 60-89 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 3: 30-59 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 4: 15-29 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 5: <15 ml/min/1,73m²;

*p < 0.05 in der Gruppe DBP zwischen CKD 2 und 4

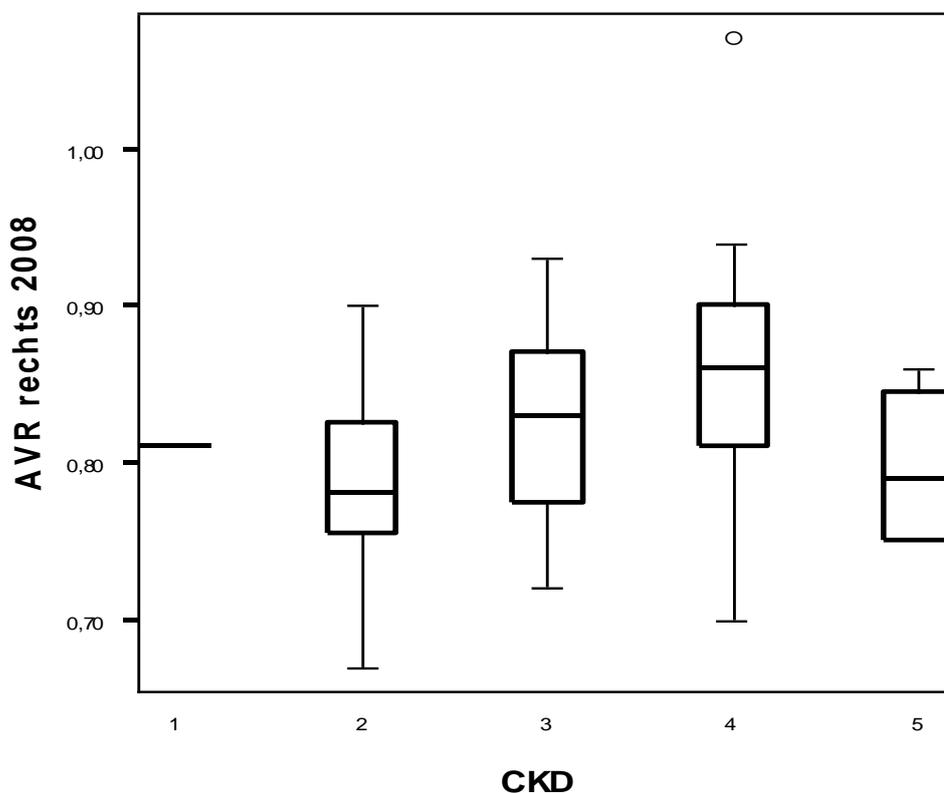
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; SBP: Systolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; DBP: Diastolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; HF: Herzfrequenz in Schläge pro Minute; MAD: Mittlerer arterieller Druck, (2 x DBP + SBP)/3; Mitteldruck: Druck aus drei Messungen; RAS-Blocker: Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems; AVR: Arteriovenöse Ratio; CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent; PTH: Parathormon; n (%): absolute Zahl (prozentualer Anteil)

3.3.3 Darstellung der Retinawerte in den einzelnen CKD-Stadien als Boxplots

In den Abbildungen 3-1 bis 3-3 werden die Retinawerte in den einzelnen CKD-Stadien als Boxplots dargestellt, um den Vergleich zwischen den Stadien zu vereinfachen. Dabei wurden die Messwerte des rechten Auges von 2008 verwendet.

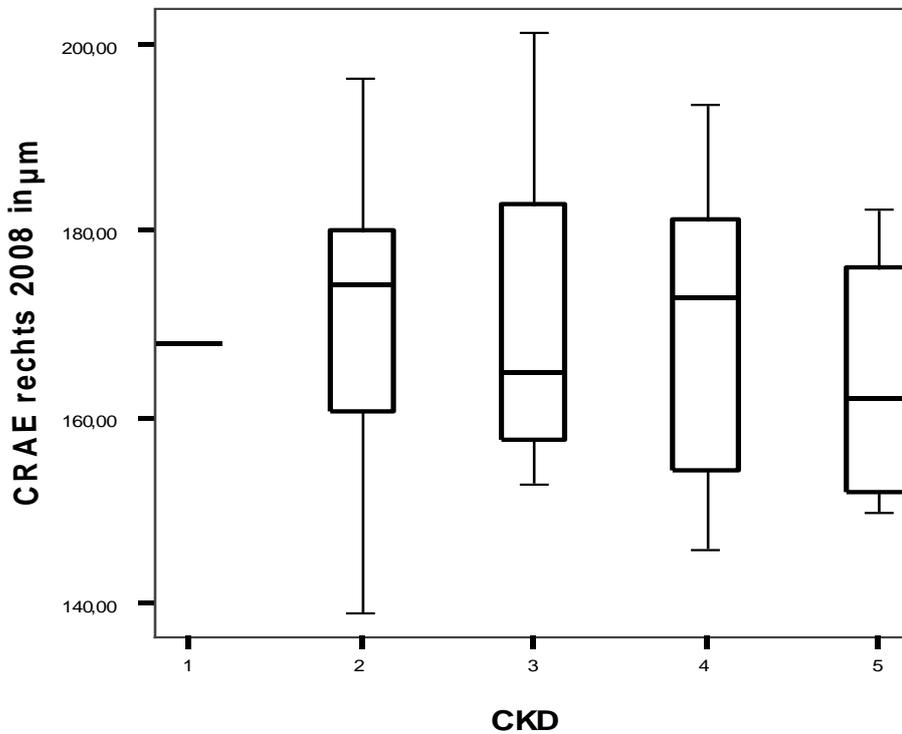
Die Werte der arteriovenösen Ratio in Abbildung 3-1 zeigen zwischen CKD 2 und 4 eine kontinuierliche Steigerung. Dahingegen ist in Abbildung 3-2 bezüglich der zentralretinalen Arteriolen keine Kontinuität über die CKD-Stadien zu erkennen. Die niedrigsten Werte finden sich in CKD 5. Abbildung 3-3 deutet auf eine schwach abnehmende Tendenz der zentralretinalen Venolendurchmesser mit sinkender Nierenfunktion hin, wobei sich die Venolendurchmesser in Stadium 3, 4 und 5 ähneln.

Abbildung 3-1: Boxplot zur Darstellung der AVR-Werte in den einzelnen CKD-Stadien



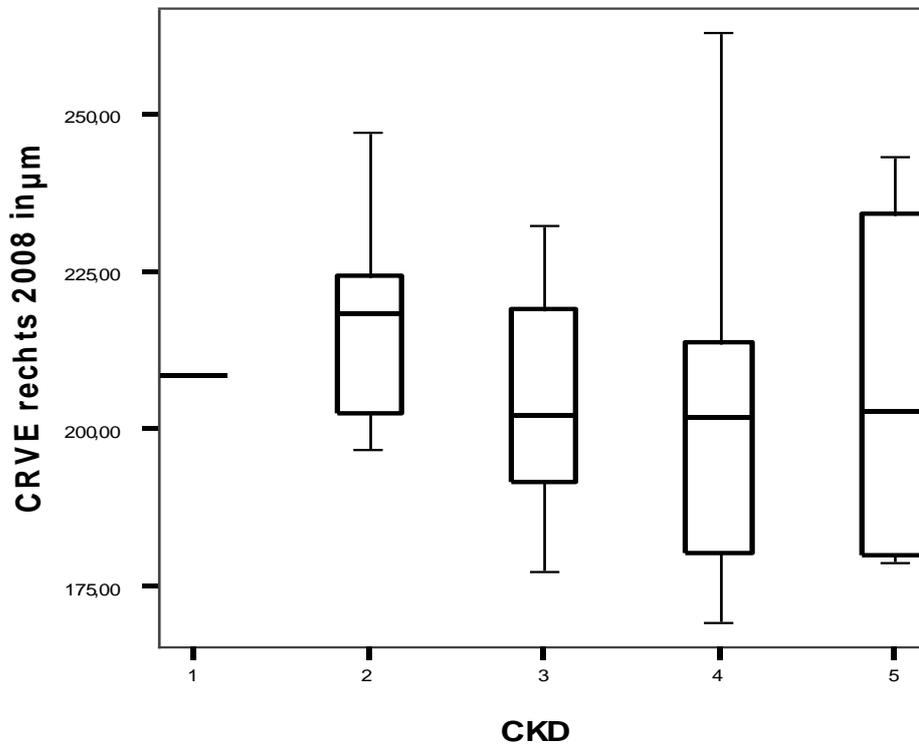
AVR: Arteriovenöse Ratio; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; CKD-Stadium 1: ≥ 90 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 2: 60-89 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 3: 30-59 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 4: 15-29 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 5: <15 ml/min/1,73m²; Kasten: begrenzt vom 25. und 75. Perzentil; dicker Balken in der Mitte: Median; dünne Querbalken: Minimal- und Maximalwerte; Punkt: Extremwert

Abbildung 3-2: Boxplot zur Darstellung der CRAE-Werte in den einzelnen CKD-Stadien



CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; CKD-Stadium 1: ≥ 90 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 2: 60-89 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 3: 30-59 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 4: 15-29 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 5: <15 ml/min/1,73m²; Kasten: begrenzt vom 25. und 75. Perzentil; dicker Balken in der Mitte: Median; dünne Querbalken: Minimal- und Maximalwerte

Abbildung 3-3: Boxplot zur Darstellung der CRVE-Werte in den einzelnen CKD-Stadien



CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; CKD-Stadium 1: ≥ 90 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 2: 60-89 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 3: 30-59 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 4: 15-29 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 5: <15 ml/min/1,73m²; Kasten: begrenzt vom 25. und 75. Perzentil; dicker Balken in der Mitte: Median; dünne Querbalken: Minimal- und Maximalwerte

3.3.4 Erkrankungen in den einzelnen Niereninsuffizienzstadien

In Tabelle 3-7 wurden 42 Patienten bezüglich ihrer zur Niereninsuffizienz führenden Grunderkrankung anhand ihrer eGFR in 2008 aufgeteilt. Die Patienten wurden hier ebenfalls mittels MDRD-Formel [43] und ihrer eGFR in die verschiedenen CKD-Stadien eingeteilt. Die Werte werden dabei in absoluten und relativen Zahlen angegeben. Die verschiedenen Grunderkrankungen werden in Glomerulonephritiden, urologische und autoimmune Erkrankungen, Diabetes mellitus und hypertensiver Nephropathie aufgeteilt.

Insgesamt sind die meisten Patienten an Diabetes mellitus erkrankt (38,1%). Desgleichen macht Diabetes mellitus in CKD 2 und 3 die häufigste Grunderkrankung aus. Trotz der geringen Kohortengröße ist in dieser Tabelle bereits ersichtlich, dass Diabetes entsprechend epidemiologischen Daten zu chronischer Niereninsuffizienz die häufigste Grunderkrankung darstellt. In CKD 3 leidet ein Großteil der Patienten an Glomerulonephritis (31,3%) und in CKD 4 an hypertensiver Nephropathie (40,0%). In der Gruppe der geringsten Nierenfunktion sind die Patienten an Glomerulonephritis, urologischen Erkrankungen und Diabetes mellitus erkrankt.

Tab. 3-7: Die einzelnen Erkrankungen in den verschiedenen CKD-Stadien

	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD					
	Gesamt	CKD 1	CKD 2	CKD 3	CKD 4	CKD 5
Anzahl, n (%)	42 (100)	1 (2,4)	11 (26,2)	16 (38,1)	10 (23,8)	4 (9,5)
Glomerulonephritis, n (%)	8 (19,0)	0	0	5 (31,3)	2 (20,0)	1 (25,0)
Urologisch, n (%)	7 (16,7)	0	2 (18,2)	0	3 (30,0)	2 (50,0)
Autoimmun, n (%)	3 (7,1)	0	1 (9,1)	2 (12,5)	0	0
Diabetes mellitus, n (%)	16 (38,1)	1 (100)	8 (72,7)	5 (31,3)	1 (11,1)	1 (25,0)
Hypertensive Nephropathie, n (%)	8 (19,0)	0	0	4 (25,0)	4 (40,0)	0

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; n (%): absolute Zahl (prozentualer Anteil); CKD-Stadium 1: ≥ 90 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 2: 60-89 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 3: 30-59 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 4: 15-29 ml/min/1,73m²; CKD-Stadium 5: <15 ml/min/1,73m²

3.4 Korrelationen zwischen den Retinawerten

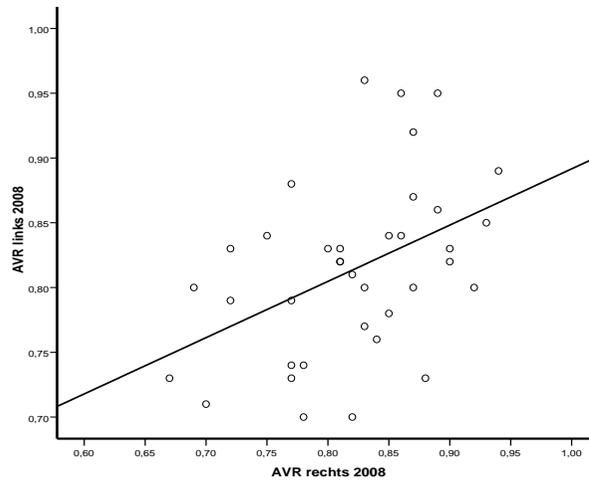
Die Abbildungen 3-4 bis 3-9 verdeutlichen mittels Korrelationsanalysen die Zusammenhänge zwischen den retinalen Werten. Die Korrelationskoeffizienten (r) sind nach Spearman angegeben. Aufgrund von fortgeschrittenem Katarakt und Erblindung konnten nicht alle Messwerte in die Korrelationsanalysen einbezogen werden.

In den Abbildungen 3-4 bis 3-6 werden die Messwerte am rechten und linken Auge von 2008 in einer Korrelationsanalyse untersucht und als Streudiagramm dargestellt. Diese Korrelation dient der Überprüfung der Messgenauigkeit.

In Abbildung 3-4 ist eine signifikante Korrelation der arteriovenösen Ratio zwischen dem rechten und dem linken Auge in 2008 zu erkennen (r : 0,444; p : 0,006). Ebenso zeigen Abbildung 3-5 sowie Abbildung 3-6 sehr signifikante Korrelationen des CRAE (r : 0,472; p : 0,002) und hochsignifikante Korrelationen des CRVE (r : 0,606; p : < 0,001) zwischen dem rechten und dem linken Auge in 2008 auf. Die signifikanten Korrelationen des rechten und linken Auges in den Abbildungen 3-4 bis 3-6 lassen auf eine hohe Messgenauigkeit schließen.

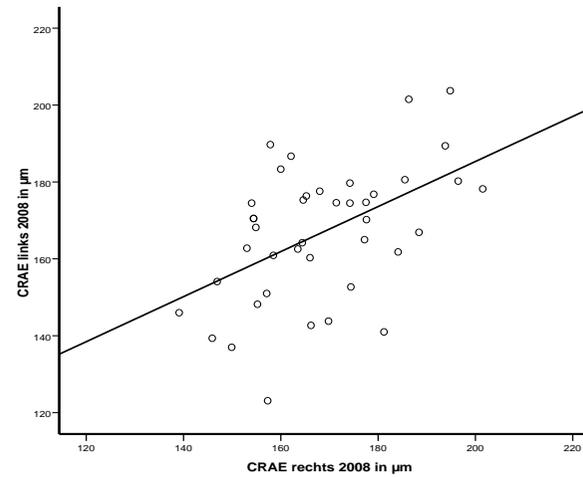
Die Korrelationsanalysen mit den Retinawerten aus 2007 und 2008, die jeweils am rechten Auge durchgeführt wurden, werden in den Abbildungen 3-7 bis 3-9 als Streudiagramm dargestellt. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Korrelationen, sind die Korrelationen der Werte von 2007 und 2008 etwas schwächer, aber signifikant. Hinsichtlich der Korrelation der AVR von 2007 und 2008 beträgt r : 0,474 (p : 0,002), beim CRAE ist r : 0,321 (p : 0,034) und beim CRVE beträgt r : 0,421 (p : 0,004). Die geringe Korrelation der Messwerte deutet auf die Veränderung der Gefäßdurchmesser zwischen 2007 und 2008 hin.

Abbildung 3-4: Korrelation der AVR des rechten und linken Auges von 2008



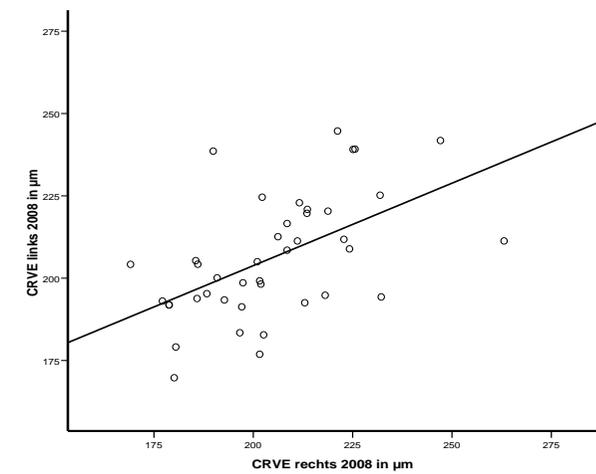
r: 0,444; p: 0,006;
AVR: Arteriovenöse Ratio;
r: Korrelationskoeffizient; p: Signifikanz

Abbildung 3-5: Korrelation des CRAE des rechten und linken Auges von 2008



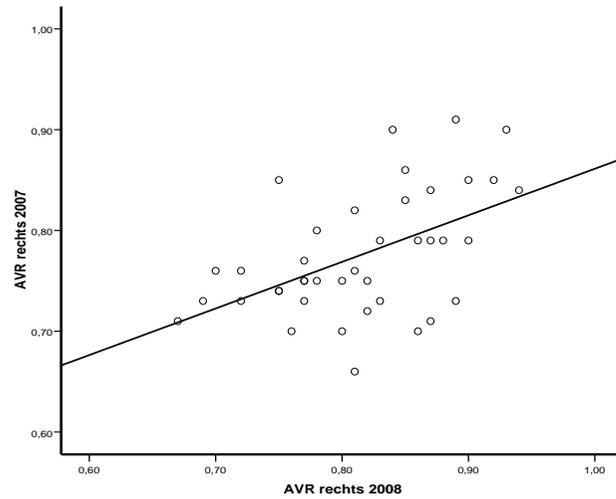
r: 0,472; p: 0,002;
CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent;
r: Korrelationskoeffizient; p: Signifikanz

Abbildung 3-6: Korrelation des CRVE des rechten und linken Auges von 2008



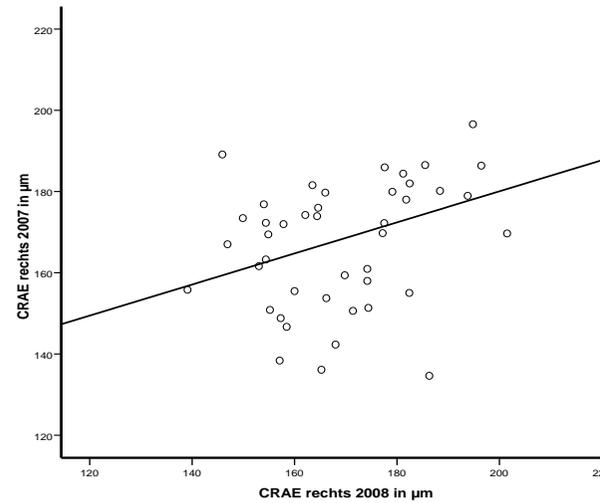
r: 0,606; p: < 0,001;
CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent;
r: Korrelation; p: Signifikanz

Abbildung 3-7: Korrelation der AVR des rechten Auges von 2007 und 2008



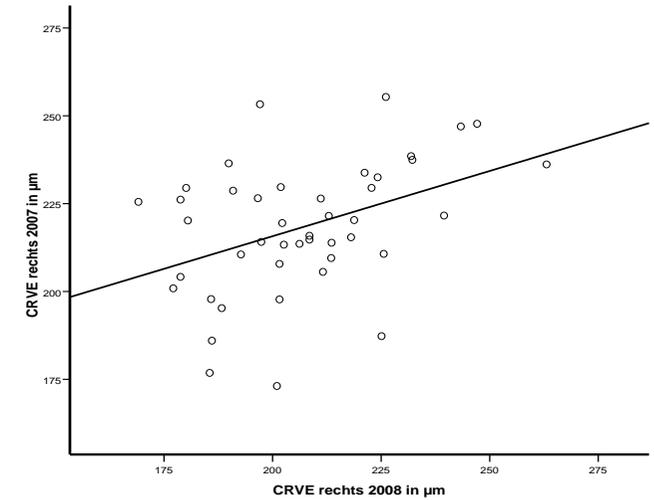
r: 0,474; p: 0,002;
AVR: Arteriovenöse Ratio;
r: Korrelationskoeffizient; p: Signifikanz

Abbildung 3-8: Korrelation des CRAE des rechten Auges von 2007 und 2008



r: 0,321; p: 0,034;
CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent;
r: Korrelationskoeffizient; p: Signifikanz

Abbildung 3-9: Korrelation des CRVE des rechten Auges von 2007 und 2008



r: 0,421; p: 0,004;
CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent;
r: Korrelationskoeffizient; p: Signifikanz

3.5 Vergleiche zweier Patientengruppen nach Unterteilung bezüglich Geschlecht, RAS-Inhibitor-Einnahme und Erkrankung an Diabetes mellitus

In den Tabellen 3-8 bis 3-13 wurden die Studienteilnehmer jeweils nach ihrem Geschlecht, der Einnahme von RAS-Inhibitoren und der Erkrankung an Diabetes aufgeteilt. Diese Aufteilung dient der Analyse, inwiefern diese Faktoren auf die Retinawerte beziehungsweise ihre Veränderung Einfluss nehmen. Die Untersuchung erfolgte an 44 Patienten, wobei die Signifikanz mit den T-Test ermittelt wurde.

3.5.1 Vergleich der Retinawerte und Medikamenteneinnahme nach Unterteilung bezüglich Geschlecht

In den Tabellen 3-8 und 3-9 werden die Unterschiede bezüglich der Retinawerte und Medikamenteneinnahme zwischen Männern und Frauen dargestellt.

Tabelle 3-8 lässt hinsichtlich der AVR in 2008 keine größeren Unterschiede zwischen Männern und Frauen erkennen. Dagegen zeigen die Frauen geringfügig größere Arteriolen und Venolen als die Männer in 2008 auf. In 2007 unterscheiden sich die arteriovenöse Ratio und die Arterioldurchmesser zwischen Männern und Frauen kaum. Auch hier finden sich bei den Frauen größere Venoldurchmesser. Sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen verkleinerten sich die Venolen von 2007 auf 2008. Die Unterschiede erreichen hierbei keine Signifikanz.

Prozentual gesehen werden in Tabelle 3-9 mehr Frauen als Männer mit Insulin, RAS-Inhibitoren und Statinen therapiert. Die Unterschiede sind jedoch gering und erreichen nicht signifikantes Niveau.

Tab. 3-8: Vergleich der Retinawerte nach Unterteilung bezüglich Geschlecht

Parameter	Männer	Frauen	p
AVR 2008	0,82 ± 0,06	0,82 ± 0,10	0,93
CRAE 2008 (µm)	168,0 ± 15,2	171,9 ± 14,7	0,41
CRVE 2008 (µm)	204,9 ± 20,7	210,9 ± 21,5	0,37
AVR 2007	0,78 ± 0,06	0,75 ± 0,07	0,16
CRAE 2007 (µm)	168,5 ± 16,2	168,1 ± 21,1	0,94
CRVE 2007 (µm)	215,6 ± 18,5	223,1 ± 18,8	0,21

Alle Messungen beziehen sich auf das rechte Auge; Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung; p: Signifikanz; AVR: Arteriovenöse Ratio, CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent

Tab. 3-9: Vergleich der Medikamenteneinnahme nach Unterteilung bezüglich Geschlecht

Medikamente	Männer	Frauen	p
Insulin, n (%)	5 (18,5)	4 (25,0)	0,62
RAS-Blocker, n (%)	22 (81,5)	14 (87,5)	0,62
Statine, n (%)	13 (48,1)	9 (56,3)	0,62

RAS-Blocker: Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems; n (%): absolute Zahl (prozentualer Anteil); p: Signifikanz

3.5.2 Vergleich der Retinawerte nach Unterteilung bezüglich der Einnahme von RAS-Blockern

In folgenden Tabellen wurde die Studienkohorte jeweils in zwei Gruppen aufgeteilt, die erste besteht aus denjenigen, die keine RAS-Inhibitoren zur Blutdrucksenkung einnehmen, die zweite aus den Patienten, die mit RAS-Blockern therapiert werden. Die Aufteilung erfolgte zur Darstellung der Effekte von RAS-Inhibitoren auf die retinalen Gefäßdurchmesser und deren Entwicklung.

In Tabelle 3-10 ist im Jahr 2008 innerhalb der Patientengruppe, die blutdrucksenkende Medikamente einnimmt, eine größere arteriovenöse Ratio zu sehen. Sie kommt dadurch zustande, dass bei gleich großen retinalen Arterioldurchmessern, die Venolen in dieser Gruppe enger sind.

Bei der ersten Messung in 2007 sind bezüglich der AVR und den retinalen Arterioldurchmessern keine größeren Unterschiede zu erkennen. Die Venolendurchmesser sind dagegen in der Gruppe, die RAS-Inhibitoren einnimmt, größer. In beiden Gruppen veränderte sich der Durchmesser der zentralretinalen Arteriolen zwischen 2007 und 2008 kaum. Der venöse Gefäßdurchmesser in der Gruppe ohne Antihypertensiva veränderte sich in einem Jahr nur wenig (1,23 μm). Jedoch fällt auf, dass sich die retinalen Venolen unter Einnahme von RAS-Inhibitoren deutlich verengten (-13,90 μm). Diese Verengung der Venolen bewirkte eine Verkleinerung der AVR. Dabei erreicht der Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der AVR und der retinalen Venolenverengung fast Signifikanz-Niveau.

Tab. 3-10: Vergleich der Retinawerte nach Einteilung bezüglich RAS-Blocker-Einnahme

Parameter	keine RAS-Blocker	RAS-Blocker	p
AVR 2008	0,80 ± 0,07	0,83 ± 0,08	0,40
CRAE 2008 (µm)	168,4 ± 18,5	168,7 ± 13,7	0,96
CRVE 2008 (µm)	211,0 ± 15,9	205,6 ± 21,7	0,54
AVR 2007	0,80 ± 0,08	0,77 ± 0,06	0,26
CRAE 2007 (µm)	167,7 ± 19,5	168,4 ± 18,1	0,92
CRVE 2007 (µm)	209,8 ± 18,2	219,5 ± 18,7	0,21

Alle Messungen beziehen sich auf das rechte Auge; Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung; p: Signifikanz; RAS-Blocker: Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems; AVR: Arteriovenöse Ratio; CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent

Tab. 3-11: Vergleich der Differenz der Retinawerte bezüglich der RAS-Blocker-Einnahme

Parameter	Keine RAS-Blocker	RAS-Blocker	p
ΔAVR	-0,0029 ± 0,037	0,057 ± 0,079	0,059
ΔCRAE	0,67 ± 11,33	0,25 ± 20,21	0,960
ΔCRVE	1,23 ± 9,38	-13,90 ± 22,73	0,093

Alle Messungen beziehen sich auf das rechte Auge; Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung; p: Signifikanz; RAS-Blocker: Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems; ΔAVR: Differenz der arteriovenösen Ratio zwischen 2008 und 2007; ΔCRAE: Differenz des zentralretinalen Arterienäquivalents zwischen 2008 und 2007; ΔCRVE: Differenz des zentralretinalen Venenäquivalents zwischen 2008 und 2007

3.5.3 Vergleich der Retinawerte nach Unterteilung bezüglich der Diagnose Diabetes mellitus

Aufgrund der Erkrankung von 77,3% der Studienteilnehmer an Diabetes mellitus wurden die Patienten nach ihrer Erkrankung an Diabetes in zwei Gruppen eingeteilt. Diese Aufteilung wurde zur Erfassung des Einflusses von Diabetes auf die retinalen Gefäßdurchmesser und ihre Entwicklung durchgeführt.

Zwischen den Diabetikern und nicht-Diabetikern sind in Tabelle 3-12 bezüglich der AVR, den Arteriolen und den Venolen in 2008 kaum Unterschiede ersichtlich. Im Gegensatz dazu sind die retinalen Arteriolen- und Venolendurchmesser der Diabetiker in 2007 kleiner, bei minimal größerer AVR. Interessanterweise findet bei den Patienten ohne Diabetes eine stärkere Venolenverengung (-16,05 µm) statt, wie Tabelle 3-13 aufzeigt. Die retinalen Arteriolen und die AVR weisen hingegen keine größeren Differenzen auf. Die Unterschiede zwischen den Gruppen erreichen dabei kein Signifikanz-Niveau.

Tab. 3-12: Vergleich der Retinawerte nach Unterteilung bezüglich Diabetes mellitus

Parameter	kein Diabetes	Diabetes	p
AVR 2008	0,82 ± 0,06	0,82 ± 0,08	0,83
CRAE 2008 (µm)	168,4 ± 14,5	168,7 ± 14,5	0,96
CRVE 2008 (µm)	207,8 ± 26,6	206,1 ± 19,5	0,83
AVR 2007	0,76 ± 0,04	0,78 ± 0,07	0,42
CRAE 2007 (µm)	169,6 ± 12,8	168,0 ± 19,4	0,81
CRVE 2007 (µm)	223,8 ± 11,1	216,3 ± 20,1	0,29

Alle Messungen beziehen sich auf das rechte Auge; Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung; p: Signifikanz; AVR: Arteriovenöse Ratio, CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent

Tab. 3-13: Vergleich der Differenz der Retinawerte bezüglich Diabetes mellitus

Parameter	kein Diabetes	Diabetes	p
ΔAVR	0,058 ± 0,059	0,044 ± 0,080	0,66
ΔCRAE	-1,21 ± 14,82	0,72 ± 20,07	0,79
ΔCRVE	-16,05 ± 24,57	-10,22 ± 21,24	0,48

Alle Messungen beziehen sich auf das rechte Auge; Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung; p: Signifikanz; ΔAVR: Differenz der arteriovenösen Ratio zwischen 2008 und 2007; ΔCRAE: Differenz des zentralretinalen Arterienäquivalents zwischen 2008 und 2007; ΔCRVE: Differenz des zentralretinalen Venenäquivalents zwischen 2008 und 2007

3.6 Vergleich der kardiovaskulären und renalen Charakteristika nach Unterteilung bezüglich der Retinawerte in 2008

In folgenden Tabellen werden die Studienteilnehmer hinsichtlich ihrer anthropometrischen Daten, Herz-Kreislauf-Parameter, relevanten Blutwerte und Nierenparameter untersucht. Vorher wurden sie anhand des Medians ihrer AVR, CRAE und CRVE, die in 2008 erhoben wurden, in zwei Gruppen unterteilt. Somit wird die Betrachtung der Herz-Kreislauf- und Nierenparameter bei kleineren beziehungsweise größeren retinalen Gefäßdurchmessern ermöglicht. Zur Bestimmung von signifikanten Unterschieden wurde bei Normalverteilung der T-Test und bei nicht Normalverteilung der Chi²-Test verwendet.

3.6.1 Vergleich der kardiovaskulären und renalen Charakteristika nach Unterteilung bezüglich des AVR-Medians in 2008

In Tabelle 3-14 wurde die Studienkohorte anhand des Medians des AVR-Wertes in 2008 in zwei Gruppen aufgeteilt. Der Median beträgt dabei 0,83. In der Gruppe der kleineren AVR sind die Patienten etwas jünger. Des Weiteren fällt auf, dass es bezüglich des BMI, dem systolischen, diastolischen, mittleren arteriellen Druck und der Herzfrequenz kaum Unterschiede zwischen beiden Gruppen gibt. Ebenso ist der Hämoglobinwert in beiden Gruppen ähnlich. Jedoch sind in der Gruppe mit der geringeren AVR kleinere Triacylglycerin- sowie Cholesterinwerte zu finden. Der Blutglukose- und der HbA1c-Wert sind ebenso relativ homogen.

In Tabelle 3-15 zeigt die Gruppe mit der niedrigeren AVR eine geringere Proteinausscheidung, sowie einen leicht niedrigeren Serumkreatininspiegel und eine minimal geringere eGFR auf. Dahingegen weisen die Patienten in dieser Gruppe eine höhere GFR-Abnahme und einen größeren Parathormonwert auf. Hinsichtlich der Nierenwerte fällt auf, dass der Serumkreatininwert und die GFR-Abnahme in beiden Gruppen kaum voneinander abweichen. Eine höhere Proteinurie ist dagegen bei einer kleineren AVR vorzufinden. Der Parathormonspiegel ist bei größerer AVR dagegen deutlich höher. In beiden Tabellen wird keine Signifikanz erreicht.

Tab. 3-14: Vergleich der kardiovaskulären Charakteristika bezüglich des AVR-Medians

Parameter	AVR < 0,83	AVR ≥ 0,83	p
Alter (Jahre)	65,3 ± 12,8	68,6 ± 10,1	0,34
BMI (kg/m ²)	29,7 ± 5,9	29,7 ± 6,4	0,98
SBP (mmHg)	139,3 ± 18,3	138,5 ± 20,4	0,88
DBP (mmHg)	74,9 ± 10,0	75,1 ± 12,0	0,95
MAD (mmHg)	96,4 ± 10,4	96,2 ± 13,5	0,97
HF (spm)	65,8 ± 9,9	67,0 ± 12,4	0,73
Hb (g/dl)	12,9 ± 2,0	12,5 ± 1,9	0,48
TAG (mg/dl)	198,7 ± 110,3	204,9 ± 177,8	0,89
Cholesterin total (mg/dl)	197,1 ± 42,5	207,8 ± 63,5	0,53
Glukose (mg/dl)	116,3 ± 32,9	118,5 ± 31,8	0,83
HbA1c (%)	6,5 ± 0,7	6,7 ± 1,3	0,61

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung; p: Signifikanz; Median AVR rechts 2008: 0,83; AVR: Arteriovenöse Ratio; BMI: Body Mass Index, Gewicht in kg/ Größe² in m²; SBP: Systolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; DBP: Diastolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; HF: Herzfrequenz in Schläge pro Minute; MAD: Mittlerer arterieller Druck, (2 x DBP + SBP)/3; Hb: Hämoglobin; TAG: Triacylglycerin

Tab. 3-15: Vergleich der renalen Charakteristika bezüglich des AVR-Medians

Parameter	AVR < 0,83	AVR ≥ 0,83	p
P/C-Ratio (g/g Krea)	0,226 (0,100; 0,485)	0,159 (0,132; 0,490)	0,30
Serumkreatinin 2008 (mg/dl)	1,52 (0,97; 2,30)	1,54 (1,27; 2,57)	0,20
eGFR 2008 (ml/min/1,73m ²)	39,39 (24,30; 70,43)	40,71 (25,17; 58,17)	0,30
GFR-Abnahme (ml/min/1,73m ² /Jahr)	1,76 (-2,10; 6,12)	1,24 (-1,00; 4,01)	0,30
PTH (pg/ml)	59,0 (44,4; 99,0)	76,2 (38,9; 132,8)	0,27

Angabe der Werte in Median (25.; 75. Perzentile); p: Signifikanz; Median AVR rechts 2008: 0,83; P/C-Ratio: Protein/Kreatinin-Ratio; eGFR: geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate; GFR-Abnahme: Abnahme der eGFR zwischen 2005 und 2008 pro Jahr in ml/min/1,73m²/Jahr; PTH: Parathormon

3.6.2 Vergleich der kardiovaskulären und renalen Charakteristika nach Unterteilung bezüglich des CRAE-Medians in 2008

In Tabelle 3-16 und 3-17 wurden die Studienteilnehmer bezüglich des CRAE-Medians in 2008, der 167,1 µm beträgt, aufgeteilt. Auf diese Weise wird deutlich, wie sich die aufgelisteten kardiovaskulären und renalen Parameter bei kleineren beziehungsweise größeren Arterioldurchmessern darstellen. Die normalverteilten Werte in Tabelle 3-16 werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben, wobei zur Ermittlung der Signifikanz der T-Test verwendet wurde. In Tabelle 3-17 werden die nicht normalverteilten Werte in Median mit 25. und 75. Perzentile angegeben. Um signifikante Unterschiede festzustellen, wurde hierbei der Chi²-Test angewandt.

Auffallend an dieser Tabelle sind der signifikante Unterschied des HbA1c zwischen beiden Gruppen und der höhere HbA1c in der Gruppe mit den größeren Arterioldurchmessern (7,0% vs. 6,3%, p= 0,05). Der HbA1c ist in beiden Gruppen jeweils leicht erhöht. Wie zu erwarten ist der Glukosespiegel in der Gruppe mit dem höheren HbA1c ebenfalls höher, erreicht jedoch nicht das Signifikanz-Niveau. Hinsichtlich der kardiovaskulären Parameter unterscheiden sich die beiden Gruppen hingegen kaum. Es sind lediglich etwas größere Werte bezüglich des Alters, des BMI und den Blutdrücken in der Gruppe der kleineren Arterioldurchmesser festzustellen. Die Herzfrequenz und der Hämoglobinwert differieren ebenfalls nur geringfügig. Dagegen weisen die Patienten mit dem geringeren CRAE deutlich höhere Triacylglycerinwerte auf, obwohl der Cholesterinspiegel hier niedriger ist. Abgesehen vom HbA1c finden sich ansonsten keine signifikanten Unterschiede.

Die renalen Werte bewegen sich nach Aufteilung bezüglich des Arterioldurchmessers um sehr ähnliche Werte. Somit ist im Hinblick auf die Proteinurie, den Serumkreatininspiegel und die GFR-Abnahme kein größerer Unterschied zwischen den Gruppen ersichtlich. Auch die eGFR ist in der Gruppe mit den kleineren Arterioldurchmessern nur geringfügig höher. Dagegen ist der Parathormonspiegel bei kleineren Arterioldurchmessern deutlich höher. Die Unterschiede der renalen Werte sind dabei nicht signifikant.

Tab. 3-16: Vergleich der kardiovaskulären Charakteristika bezüglich des CRAE-Medians

Parameter	CRAE < 167,1	CRAE ≥ 167,1	p
Alter (Jahre)	68 ± 13	66 ± 10	0,52
BMI (kg/m ²)	30,3 ± 6,4	29,1 ± 5,9	0,59
SBP (mmHg)	141,6 ± 21,8	136,2 ± 16,1	0,36
DBP (mmHg)	76,1 ± 10,4	74,0 ± 11,5	0,53
MAD (mmHg)	97,9 ± 12,4	94,7 ± 11,4	0,38
HF (spm)	65,7 ± 11,1	67,1 ± 11,3	0,68
Hb (g/dl)	12,6 ± 1,9	12,7 ± 2,1	0,87
TAG (mg/dl)	217,6 ± 184,6	187,3 ± 97,5	0,51
Cholesterin total (mg/dl)	197,1 ± 64,0	206,8 ± 42,0	0,57
Glukose (mg/dl)	110,6 ± 25,9	123,1 ± 36,2	0,22
HbA1c (%)	6,3 ± 0,6	7,0 ± 1,3	0,05

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung; p: Signifikanz; Median CRAE rechts 2008: 167,1 µm; CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; BMI: Body Mass Index, Gewicht in kg/Größe² in m²; SBP: Systolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; DBP: Diastolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; HF: Herzfrequenz in Schläge pro Minute; MAD: Mittlerer arterieller Druck, (2 x DBP + SBP)/3; Hb: Hämoglobin; TAG: Triacylglycerin; fettgedruckte Zahlen sind signifikant p ≤ 0,05

Tab. 3-17: Vergleich der renalen Charakteristika bezüglich des CRAE-Medians

Parameter	CRAE < 167,1	CRAE ≥ 167,1	p
P/C-Ratio (g/g Krea)	0,150 (0,097; 0,485)	0,161 (0,100; 0,490)	0,27
Serumkreatinin 2008 (mg/dl)	1,57 (1,14; 2,73)	1,49 (1,20; 2,41)	0,29
eGFR 2008 (ml/min/1,73m ²)	41,90 (24,25; 59,61)	36,50 (25,30; 64,89)	0,24
GFR-Abnahme (ml/min/1,73m ² /Jahr)	1,24 (-1,90; 4,23)	1,66 (-1,00; 6,29)	0,24
PTH (pg/ml)	86,55 (51,63; 116,25)	51,40 (33,30; 72,5)	0,24

Angabe der Werte in Median (25.; 75. Perzentile); p: Signifikanz; Median CRAE rechts 2008: 167,1 µm; P/C-Ratio: Protein/Kreatinin-Ratio; eGFR: geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate; GFR-Abnahme: Abnahme der eGFR zwischen 2005 und 2008 pro Jahr in ml/min/1,73m²/Jahr; PTH: Parathormon

3.6.3 Vergleich der kardiovaskulären und renalen Charakteristika nach Unterteilung bezüglich des CRVE-Medians in 2008

Tabelle 3-18 und 3-19 ermöglichen den Vergleich der kardiovaskulären und renalen Parameter. Hierfür wurden die Studienteilnehmer gemäß des Medians der retinalen Venolendurchmesser von 204,4 μm in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Angabe der normalverteilten Werte in Tabelle 3-18 erfolgt als Mittelwert \pm Standardabweichung und die Ermittlung der Signifikanz mittels T-Test. Für die nicht normalverteilten Werte in Tabelle 3-19 werden die Werte in Median mit 25. und 75. Perzentile angezeigt. Die Signifikanz wurde hierbei mit dem Chi²-Test ermittelt.

In Tabelle 3-18 fällt der sehr signifikante Unterschied des HbA1c-Wertes zwischen beiden Gruppen auf ($p= 0,01$). Der höhere HbA1c-Wert von 7,0% ist dabei in der Gruppe der größeren Venolendurchmesser zu finden. Die Glukose-Werte unterscheiden sich jedoch nicht beträchtlich. Bezüglich des Alters und des BMI sind die Werte relativ homogen. Die Blutdrücke, die Herzfrequenz und der Hämoglobinwert unterscheiden sich in beiden Gruppen ebenfalls kaum. Jedoch ist der Triacylglycerinspiegel bei kleineren Venolendurchmessern wesentlich stärker erhöht (232,4 mg/dl), während der Cholesterinwert hier nur leicht größer ist. In dieser Tabelle sind nur bezüglich des HbA1c-Wertes signifikante Unterschiede zu verzeichnen.

Tabelle 3-19 zeigt schlechtere Nierenfunktionsparameter bei größeren retinalen Venolendurchmessern auf. Die verminderte Nierenfunktion wird dabei durch eine stärkere Proteinurie (0,230 g/g Krea), einen höheren Serumkreatinspiegel (1,62 mg/dl), eine niedrigere eGFR (36,50 ml/min/1,73m²) und einer deutlicheren GFR-Abnahme (1,66 ml/min/1,73m²/Jahr) in der zweiten Gruppe verdeutlicht. Dessen ungeachtet findet sich der höhere Parathormonspiegel in der Gruppe der kleineren Venolendurchmesser. Die p-Werte in Tabelle 3-19, die sich zwischen 0,23 und 0,25 bewegen, zeigen eine Tendenz zur Signifikanz.

Tab. 3-18: Vergleich der kardiovaskulären Charakteristika bezüglich des CRVE-Medians

Parameter	CRVE < 204,4	CRVE ≥ 204,4	p
Alter (Jahre)	67,4 ± 12,2	66,4 ± 11,0	0,77
BMI (kg/m ²)	30,2 ± 6,5	29,2 ± 5,8	0,62
SBP (mmHg)	139,5 ± 21,2	138,3 ± 17,6	0,84
DBP (mmHg)	75,0 ± 12,1	75,0 ± 9,8	0,99
MAD (mmHg)	96,5 ± 14,0	96,1 ± 9,8	0,91
HF (spm)	67,1 ± 12,0	65,7 ± 10,4	0,67
Hb (g/dl)	12,3 ± 2,0	13,0 ± 1,9	0,29
TAG (mg/dl)	232,4 ± 182,0	173,9 ± 95,3	0,20
Cholesterin total (mg/dl)	203,6 ± 67,3	200,9 ± 37,6	0,88
Glukose (mg/dl)	118,1 ± 32,9	116,6 ± 32,1	0,89
HbA1c (%)	6,2 ± 0,7	7,0 ± 1,1	0,01

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung; p: Signifikanz; Median CRVE rechts 2008: 204,4 µm; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent; BMI: Body Mass Index, Gewicht in kg/ Größe² in m²; SBP: Systolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; DBP: Diastolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; HF: Herzfrequenz in Schläge pro Minute; MAD: Mittlerer arterieller Druck, (2 x DBP + SBP)/3; Hb: Hämoglobin; TAG: Triacylglycerin; fettgedruckte Zahlen sind sehr signifikant p ≤ 0,01

Tab. 3-19: Vergleich der renalen Charakteristika bezüglich des CRVE-Medians

	CRVE < 204,4	CRVE ≥ 204,4	p
P/C-Ratio (g/g Krea)	0,161 (0,132; 0,290)	0,230 (0,100; 0,575)	0,23
Serumkreatinin 2008 (mg/dl)	1,47 (1,21; 2,63)	1,62 (1,06; 2,27)	0,25
eGFR 2008 (ml/min/1,73m ²)	41,75 (22,68; 56,45)	36,50 (25,30; 70,26)	0,25
GFR-Abnahme (ml/min/1,73m ² /Jahr)	1,24 (-2,33; 4,01)	1,66 (-0,77; 6,67)	0,25
PTH (pg/ml)	74,10 (48,70; 108,00)	55,20 (36,83; 91,30)	0,24

Angabe der Werte in Median (25.; 75. Perzentile); p: Signifikanz; Median CRVE 2008: 204,4 µm; P/C-Ratio: Protein/Kreatinin-Ratio; eGFR: geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate; GFR-Abnahme: Abnahme der eGFR zwischen 2005 und 2008 pro Jahr in ml/min/1,73m²/Jahr; PTH: Parathormon

3.7 Vergleich der kardiovaskulären, retinalen und renalen Charakteristika sowie relevanten Blutwerte nach Unterteilung bezüglich des eGFR-Medians in 2007

In Tabelle 3-20 wurde die Studienpopulation bezüglich ihrer geschätzten glomerulären Filtrationsrate in 2007 in zwei Gruppen aufgeteilt, die Grenze bildet dabei der Median der eGFR in 2007 von 44,99 ml/min/1,73m². Neben den Basisdaten werden in dieser Tabelle die kardiovaskulären, retinalen und renalen Parameter, sowie relevante Blutwerte und die

Einnahme bestimmter Medikamente in jeweils einer Gruppe mit schlechterer und besserer Nierenfunktion dargestellt. Bei Normalverteilung erfolgt die Angabe in Mittelwert \pm Standardabweichung und die Ermittlung der Signifikanz mittels T-Test. Sind die Werte nicht normalverteilt, werden sie als Median mit 25. und 75. Perzentile dargestellt und die Signifikanz mit dem Chi²-Test berechnet. Qualitative Merkmale werden in Anzahl und in Prozent angegeben.

Auffallend an dieser Tabelle ist der Hämoglobinwert, der bei besserer eGFR größer ist, wobei der Unterschied zwischen beiden Gruppen sehr signifikantes Niveau erreicht. Die Patienten mit schlechterer Nierenfunktion sind etwas älter und haben einen leicht höheren BMI. Der systolische, diastolische und mittlere arterielle Druck sind in dieser Gruppe erstaunlicherweise geringer, wobei der diastolische Blutdruck in dieser Gruppe fast signifikant geringer ist als bei besserer Nierenfunktion. Hierbei muss erwähnt werden, dass 95,5% der Patienten in dieser Gruppe RAS-Inhibitoren zur Blutdrucksenkung nehmen.

Bezüglich der AVR und der retinalen Arterioldurchmesser sind zwischen beiden Gruppen keine erheblichen Unterschiede zu verzeichnen, jedoch ist der Venoldurchmesser bei besserer eGFR größer.

Außerdem ist der Cholesterinwert bei geringerer eGFR deutlich höher, wobei der Unterschied eine Tendenz zur Signifikanz zeigt. Auch der TAG-Wert ist in dieser Gruppe leicht erhöht. Trotzdem ist bezüglich der prozentualen Zahl der Patienten, die mit Statinen therapiert werden, zwischen beiden Gruppen kein größerer Unterschied erkennbar.

Prozentual gesehen, befinden sich mehr Diabetiker in der Gruppe mit schlechterer Nierenfunktion, dabei werden 50% der Diabetiker mit Insulin therapiert, im Gegensatz zu 0% in der anderen Gruppe. Der Glukosespiegel und der HbA1c-Wert bewegen sich in beiden Gruppen allerdings um ähnliche Werte.

Durch die Aufteilung nach der eGFR befinden sich in der Gruppe mit der minderen Nierenfunktion ein höherer Serumkreatininspiegel und eine höhere eGFR in 2008. Ebenfalls erhöht sind in dieser Gruppe die Proteinurie sowie die GFR-Abnahme. Die Parathormonwerte in beiden Gruppen differieren hingegen kaum. In dieser Tabelle weisen einzig die Hämoglobinwerte signifikante Unterschiede auf.

Tab. 3-20: Vergleich der allgemeinen Charakteristika und Blutwerte bezüglich des eGFR-Medians in 2007

Parameter	eGFR 2007 < 44,99	eGFR 2007 ≥ 44,99	p
Alter (Jahre)	68,1 ± 10	65,8 ± 13	0,51
Frauen, n (%)	10 (45,5)	6 (27,2)	
BMI (kg/m ²)	30,1 ± 6,7	29,3 ± 5,6	0,66
SBP (mmHg)	137,8 ± 18,4	140,0 ± 20,3	0,71
DBP (mmHg)	72,0 ± 10,7	78,1 ± 10,4	0,06
MAD (mmHg)	93,9 ± 12,1	98,7 ± 11,5	0,19
HF (spm)	65,2 ± 12,1	67,6 ± 10,2	0,46
AVR rechts 2008	0,84 ± 0,086	0,81 ± 0,066	0,15
CRAE rechts 2008 (µm)	170,4 ± 14,0	168,4 ± 16,2	0,66
CRVE rechts 2008 (µm)	203,9 ± 23,3	210,2 ± 18,3	0,32
Hb (g/dl)	11,8 ± 1,6	13,6 ± 1,9	0,002
TAG (mg/dl)	165,5 (100,8; 292,0)	155,0 (115,0; 236,0)	0,27
Cholesterin total (mg/dl)	216,6 ± 62,5	187,8 ± 37,9	0,09
P/C-Ratio (g/g Krea)	0,305 (0,154; 0,650)	0,125 (0,057; 0,161)	0,21
Glukose (mg/dl)	120,7 ± 40,1	113,8 ± 21,3	0,50
HbA1c (%)	6,6 ± 1,2	6,7 ± 0,9	0,89
Diabetes, n (%)	18 (81,8)	16 (76,2)	
Insulin*, n (%)	9 (50,0)	0 (0)	
Serumkreatinin 2008 (mg/dl)	1,96 (1,49; 2,98)	1,15 (0,92; 1,59)	0,27
eGFR 2008 (ml/min/1,73m ²)	30,33 (21,40; 39,72)	62,48 (47,73; 84,09)	0,24
GFR-Abnahme (ml/min/1,73m ² /Jahr)	1,86 (-1,39; 4,01)	1,09 (-1,45; 6,13)	0,24
PTH (pg/ml)	66,55 (46,15; 100,50)	62,20 (34,30; 141,00)	0,24
RAS-Blocker, n (%)	21 (95,5)	15 (71,4)	
Statin, n (%)	10 (45,5)	12 (57,1)	

Normalverteilte Werte: Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung; nicht normalverteilte Werte: Angabe in Median (25.; 75. Perzentile); p: Signifikanz; Median eGFR 2007: 44,99 ml/min/1,73m²; *Insulintherapie unter Diabetikern; BMI: Body Mass Index, Gewicht in kg/ Größe² in m²; SBP: Systolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; DBP: Diastolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; Mitteldruck: Druck aus drei Messungen; HF: Herzfrequenz in Schläge pro Minute; MAP: Mittlerer arterieller Druck, (2 x DBP + SBP)/3; AVR: Arteriovenöse Ratio; CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent; Hb: Hämoglobin; TAG: Triacylglycerin; HDL: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; P/C-Ratio: Protein/Kreatinin-Ratio; Diabetes mell.: Diabetes mellitus; eGFR: geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate; PTH: Parathormon; RAS-Blocker: Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems; n (%): absolute Zahl (prozentualer Anteil); sehr signifikante Zahlen sind fettgedruckt p ≤ 0,01

3.8 Vergleich der Retinawerte in 2007 und 2008 nach Unterteilung bezüglich des eGFR-Medians in 2007

In den Tabellen 3-21 und 3-22 wurde die Studienpopulation anhand ihrer eGFR in 2007 in zwei Gruppen aufgeteilt, um die Unterschiede der retinalen Gefäßdurchmesser bei besserer und bei schlechterer Nierenfunktion miteinander zu vergleichen. Tabelle 3-21 beleuchtet dabei die Unterschiede der retinalen Parameter, die in 2007 und in 2008 erhoben wurden, während Tabelle 3-22 die Unterschiede bezüglich der Differenzen der Gefäßdurchmesser verdeutlicht. Die normalverteilten Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt und die Signifikanz der Unterschiede mittels T-Test ermittelt.

In Tabelle 3-21 fällt auf, dass sowohl die AVR, die Arterioldurchmesser, sowie die Venoldurchmesser, die in 2007 gemessen wurden, in beiden Gruppen nicht sehr stark differieren. Bei schlechterer Nierenfunktion sind lediglich geringfügig größere Arterioldurchmesser und leicht engere Venoldurchmesser zu verzeichnen. Bezüglich der Werte aus 2008 weist die Gruppe mit der schlechteren Nierenfunktion eine etwas größere AVR auf, die durch ein kleineres CRVE und ähnlich großem CRAE zustande kommt. Insgesamt sind die Unterschiede aber nicht erheblich und erreichen das Signifikanz-Niveau nicht.

Die Differenzen der Retinawerte zwischen 2007 und 2008 werden bei unterschiedlicher Nierenfunktion in Tabelle 3-22 miteinander verglichen. Die AVR vergrößerte sich in einem Jahr minimal in beiden Gruppen. Die AVR-Werte sind in beiden Gruppen jedoch ähnlich. Ebenso veränderten sich die Arterioldurchmesser in beiden Gruppen nicht sehr stark. Bei besserer Nierenfunktion vergrößerten sich die Arteriolen aber geringfügig stärker. Im Gegensatz zu den Arteriolen verengten sich die retinalen Venolen in einem Jahr, wobei eine etwas deutlichere Verengung in der Gruppe mit der schlechteren Nierenfunktion stattfand. Keine der Unterschiede erreicht dabei das Signifikanz-Niveau.

Tab. 3-21: Vergleich der Retinawerte bezüglich des eGFR-Medians in 2007

Parameter	eGFR 2007 < 44,99	eGFR 2007 ≥ 44,99	p
AVR 2007	0,78 ± 0,070	0,76 ± 0,062	0,38
CRAE 2007 (µm)	169,9 ± 20,5	166,8 ± 15,2	0,58
CRVE 2007 (µm)	217,6 ± 20,8	219,1 ± 16,9	0,80
AVR 2008	0,84 ± 0,08	0,81 ± 0,07	0,11
CRAE 2008 (µm)	170,4 ± 14,0	168,4 ± 16,2	0,66
CRVE 2008 (µm)	203,9 ± 23,3	210,2 ± 18,3	0,32

Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung; p: Signifikanz; eGFR: geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate; AVR: Arteriovenöse Ratio; CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent

Tab. 3-22: Vergleich der Differenz der Retinawerte bezüglich des eGFR-Medians in 2007

Parameter	eGFR 07 < 44,99	eGFR 07 ≥ 44,99	p
ΔAVR	0,060 ± 0,085	0,041 ± 0,066	0,42
ΔCRAE (µm)	0,510 ± 21,660	1,557 ± 17,150	0,86
ΔCRVE (µm)	-13,711 ± 24,440	-8,879 ± 18,500	0,46

Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung; p: Signifikanz; eGFR: geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate; ΔAVR: Differenz der arteriovenösen Ratio zwischen 2008 und 2007; ΔCRAE: Differenz des zentralretinalen Arterienäquivalents zwischen 2008 und 2007; ΔCRVE: Differenz des zentralretinalen Venenäquivalents zwischen 2008 und 2007

3.9 Vergleich der Retinawerte in 2008 nach Unterteilung bezüglich des Medians der GFR-Abnahme

Tabelle 3-23 und 3-24 zeigen die retinalen Werte bei unterschiedlich starker GFR-Abnahme auf. Dabei verdeutlicht Tabelle 3-24 die Differenz der Retinawerte nach einem Jahr. Die durchschnittliche GFR-Abnahme wurde aus den GFR-Abnahmen von 2005 bis 2008 gemittelt. Der Median der GFR-Abnahme beträgt dabei 1,41 ml/min/1,73m²/Jahr.

In Tabelle 3-23 weisen die Patienten in beiden Gruppen eine ähnliche AVR auf. Dabei sind die Durchmesser der zentralretinalen Arteriolen und Venolen in der Gruppe mit der stärkeren GFR-Abnahme geringfügig größer.

Die retinalen Parameter beider Gruppen bewegen sich in Tabelle 3-24 ebenfalls um homogene Werte. Bezüglich der AVR ist kein Unterschied zu erkennen, während die Arteriolen sich bei stärkerer GFR-Abnahme minimal verengt haben. Die Gruppe mit der deutlicheren GFR-Abnahme weist eine etwas stärkere Venolenverengung als die andere Gruppe auf. Die Unterschiede sind in beiden Tabellen nicht signifikant.

Tab. 3-23: Vergleich der Retinawerte in 2008 bezüglich des Medians der GFR-Abnahme

Parameter	GFR-Abnahme <1,41	GFR-Abnahme ≥ 1,41	p
AVR 2008	0,82 ± 0,06	0,82 ± 0,09	0,91
CRAE 2008 (µm)	168,2 ± 15,6	170,6 ± 14,6	0,60
CRVE 2008 (µm)	205,4 ± 16,6	208,7 ± 24,8	0,60

Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung; p: Signifikanz; Median GFR-Abnahme: 1,41 ml/min/1,73m²/Jahr; GFR-Abnahme: Abnahme der geschätzten (estimated) Glomerulären Filtrationsrate zwischen 2005 und 2008 pro Jahr in ml/min/1,73m²/Jahr; p: Signifikanz; AVR: Arteriovenöse Ratio; CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent

Tab. 3-24: Vergleich der Differenz der Retinawerte in 2008 bezüglich des Medians der GFR-Abnahme

Parameter	GFR-Abnahme < 1,41	GFR-Abnahme ≥ 1,41	p
ΔAVR	0,05 ± 0,06	0,05 ± 0,09	0,86
ΔCRAE (µm)	3,80 ± 15,89	-1,73 ± 22,26	0,35
ΔCRVE (µm)	-8,63 ± 19,01	-13,96 ± 23,99	0,42

Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung; p: Signifikanz; Median GFR-Abnahme: 1,41 ml/min/1,73m²/Jahr; GFR-Abnahme: Abnahme der geschätzten (estimated) Glomerulären Filtrationsrate zwischen 2005 und 2008 pro Jahr in ml/min/1,73m²/Jahr; p: Signifikanz; ΔAVR: Differenz der arteriovenösen Ratio zwischen 2008 und 2007; ΔCRAE: Differenz des zentralretinalen Arterienäquivalents zwischen 2008 und 2007; ΔCRVE: Differenz des zentralretinalen Venenäquivalents zwischen 2008 und 2007

3.10 Vergleich der renalen Werte nach Unterteilung bezüglich des Medians der CRAE- beziehungsweise CRVE-Differenz

In folgenden Tests wurden 44 Patienten anhand der Arteriolen- beziehungsweise Venolendifferenz in einem Jahr in zwei Gruppen aufgeteilt und hinsichtlich ihrer Herz-Kreislauf- und Nierenparameter untersucht. Die normalverteilten Werte wurden mittels T-Test, die nicht normalverteilten Werte hingegen mittels Chi²-Test analysiert. Die Patienten wurden jeweils in zwei Gruppen aufgeteilt, in Tabelle 3-24 nach dem Ausmaß der Arteriolenenerweiterung und in Tabelle 3-25 nach der Stärke der Venolenverengung in einem Jahr.

Die retinalen Arteriolendurchmesser vergrößerten sich geringfügig zwischen 2007 und 2008. Der Median der Arteriolenenerweiterung beträgt dabei 2,15 µm. In Tabelle 3-24 befinden sich in der ersten Gruppe die Studienteilnehmer, deren Arteriolenenerweiterung

weniger als 2,15 μm beträgt und in der zweiten Gruppe diejenigen mit einer Arteriolenenerweiterung größer oder gleich 2,15 μm .

Die Gruppe mit der stärkeren Erweiterung der Arteriolen zeigt einen höheren systolischen (140,8 mmHg), diastolischen (75,7 mmHg), sowie mittleren arteriellen (97,4 mmHg) Druck auf. Außerdem präsentiert sich diese Gruppe mit besseren Nierenfunktionsparametern, was durch einen geringeren Serumkreatininspiegel (1,77 mg/dl), einer höheren eGFR (48,38 ml/min/1,73m²), einer geringeren GFR-Abnahme (0,48 ml/min/1,73m²/Jahr) und einem kleineren Parathormonwert (63,10 pg/ml) deutlich wird. Einzig die Proteinurie ist in dieser Gruppe geringfügig stärker (0,315 g/g Kreatinin). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen erreichen dabei nicht Signifikanz-Niveau.

Im Gegensatz zu den retinalen Arteriolen, verengten sich die retinalen Venolen von 2007 auf 2008. Der Median der Venolendifferenz beträgt -7,37 μm und legt in Tabelle 3-25 die Grenze zwischen beiden Gruppen fest. Die erste Gruppe weist in dieser Tabelle eine geringere, die zweite Gruppe eine größere Venolenverengung auf. Hierbei werden die Studienteilnehmer ebenfalls hinsichtlich ihrer Herz-Kreislauf- und Nierenparameter untersucht. In der Gruppe mit stärkerer Venolenverengung fällt ein leicht höherer systolischer (140,7 mmHg), diastolischer (75,2 mmHg) und mittlerer arterieller Druck (97,0 mmHg) auf. In dieser Gruppe sind darüber hinaus bessere Nierenfunktionsparameter zu verzeichnen, das heißt eine geringere Proteinurie (0,268 g/g Kreatinin), ein niedrigerer Serumkreatininspiegel (1,82 mg/dl) und analog dazu eine bessere eGFR (53,46 ml/min/1,73m²), eine kleinere GFR-Abnahme (1,74 ml/min/1,73m²/Jahr) und ein kleinerer Parathormonspiegel (51,85 pg/ml). Dabei ist zu betonen, dass die Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich der eGFR in 2008 und des Parathormonspiegels signifikant sind ($p=0,02$ beziehungsweise $p=0,04$).

Tab. 3-25: Vergleich der renalen Werte bezüglich des Medians der retinalen Arteriolenenerweiterung

Parameter	$\Delta\text{CRAE} < 2,15$	$\Delta\text{CRAE} \geq 2,15$	p
SBP (mmHg)	136,9 ± 21,5	140,8 ± 16,8	0,51
DBP (mmHg)	74,4 ± 10,8	75,7 ± 11,2	0,70
MAD (mmHg)	95,2 ± 12,5	97,4 ± 11,5	0,55
P/C-Ratio (g/g Kreatinin)	0,293 ± 0,243	0,315 ± 0,349	0,25
Serumkreatinin 2008 (mg/dl)	2,36 ± 1,87	1,77 ± 1,04	0,25
eGFR 2008 (ml/min/1,73m ²)	41,40 ± 23,81	48,38 ± 25,25	0,24
GFR-Abnahme (ml/min/1,73m ² /Jahr)	3,45 ± 13,44	0,48 ± 4,34	0,24
PTH (pg/ml)	87,18 ± 40,47	63,10 ± 46,54	0,24

Die Ermittlung der Signifikanz wurde für normalverteilte Werte mit dem T-Test durchgeführt, die der nicht normalverteilten Werte mit dem Chi²-Test. Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung; Median ΔCRAE (CRAE 2008 - CRAE 2007): 2,15 μm ; ΔCRAE : Differenz des zentralretinalen Arterienäquivalents von 2007 auf 2008; p: Signifikanz; SBP: Systolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; DBP: Diastolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; MAD: Mittlerer arterieller Druck, (2 x DBP + SBP)/3; P/C-Ratio: Protein/Kreatinin-Ratio; eGFR: geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate; GFR-Abnahme: Abnahme der GFR zwischen 2005 und 2008 pro Jahr in ml/min/1,73m²/Jahr ; PTH: Parathormon

Tab. 3-26: Vergleich der renalen Werte bezüglich des Medians der retinalen Venolenverengung

Parameter	$\Delta\text{CRVE} < -7,37$	$\Delta\text{CRVE} \geq -7,37$	p
SBP (mmHg)	137,2 ± 19,8	140,7 ± 18,8	0,55
DBP (mmHg)	74,9 ± 10,8	75,2 ± 11,2	0,92
MAD (mmHg)	95,6 ± 12,3	97,0 ± 11,8	0,70
P/C-Ratio (g/g Kreatinin)	0,340 ± 0,335	0,268 ± 0,269	0,56
Serumkreatinin 2008 (mg/dl)	2,31 ± 1,59	1,82 ± 1,45	0,30
eGFR 2008 (ml/min/1,73m ²)	36,32 ± 18,43	53,46 ± 27,14	0,02
GFR-Abnahme (ml/min/1,73m ² /Jahr)	2,17 ± 13,31	1,74 ± 4,40	0,89
PTH (pg/ml)	93,17 ± 50,32	51,85 ± 15,06	0,04

Die Ermittlung der Signifikanz wurde für normalverteilte Werte mit dem T-Test durchgeführt, die der nicht normalverteilten Werte mit dem Chi²-Test. Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung; Median ΔCRVE = -7,37 μm ; ΔCRVE : Differenz des zentralretinalen Venenäquivalents zwischen 2008 und 2007; p: Signifikanz; SBP: Systolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; DBP: Diastolischer Blutdruck, Mittelwert aus drei Messungen; MAD: Mittlerer arterieller Druck, (2 x DBP + SBP)/3; P/C-Ratio: Protein/Kreatinin-Ratio; eGFR: geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate; GFR-Abnahme: Abnahme der GFR zwischen 2005 und 2008 pro Jahr in ml/min/1,73m²/Jahr ; PTH: Parathormon; signifikante Zahlen sind fettgedruckt p ≤ 0,05

4 DISKUSSION

Die Betrachtung der retinalen Gefäße ermöglicht die Erforschung der Struktur und der pathologischen Veränderungen der Mikrozirkulation und liefert Hinweise auf die Beziehung zwischen der retinalen Mikrozirkulation und okulären [48] sowie systemischen [90, 96] Erkrankungen. Zahlreiche Studien [94, 95, 98] weisen auf die Bedeutung der retinalen Gefäßkaliber als Prädiktor für Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Diabetes, Schlaganfall und Bluthochdruck hin. Dabei wurden Zusammenhänge zwischen kleineren retinalen Arterioldurchmessern und der Inzidenz für Schlaganfall, koronarer Herzkrankheit und Bluthochdruck [13, 89, 91, 93, 94, 98], sowie ein gehäuftes Auftreten von diabetischer Retinopathie und Nephropathie bei größeren retinalen Venolen [35, 97] gefunden. Besonders im Hinblick auf Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eignet sich die Betrachtung der retinalen Mikrogefäße, da die retinale und renale Mikrozirkulation bezüglich physiologischen und pathologischen Merkmalen Ähnlichkeiten aufweisen [3, 26, 73]. Frühere Studien konnten bereits Zusammenhänge zwischen Abnormalitäten der retinalen Gefäße und einer beeinträchtigten Nierenfunktion beobachten [1, 37, 69, 70, 86].

In der Erfassung der retinalen Mikrogefäße hat die digitale Fundusfotografie einen hohen Stellenwert eingenommen, da sie eine nichtinvasive Darstellung der retinalen Mikrozirkulation ermöglicht [8, 23, 30, 88, 97]. In der vorliegenden Studie wird ebenfalls die digitale Fundusfotografie zur Untersuchung der retinalen Mikrogefäße verwendet. Hierbei werden das zentralretinale Arterien- sowie Venenäquivalent ermittelt und die arteriovenöse Ratio daraus berechnet. Die Betrachtung der retinalen Gefäße konzentriert sich in der vorliegenden Studie auf die retinalen Arteriolen- und Venolendurchmesser, anstatt auf Zeichen der Retinopathie wie Hämorrhagien, fokale Arteriolenverengung und arteriovenöse Kreuzungszeichen einzugehen, da die Gefäßdurchmesser und die AVR als beständiger gelten und häufiger als Parameter für Gefäßschäden verwendet werden [22, 74, 89, 94, 95].

In [97] wird der Zusammenhang zwischen retinaler Mikroangiopathie und Nephropathie anhand von Fundusfotos sowie der Proteinurie untersucht. In keiner bisherigen Studie wurden aber zweizeitige Aufnahmen der Retina mit Erfassung der Nierenparameter aufgenommen, um die Entwicklung der retinalen Gefäße und der Nierenfunktion zu beobachten. In der vorliegenden Arbeit werden daher die Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser und der Nierenfunktionsparameter über den Zeitraum eines Jahres untersucht und ihre Zusammenhänge beleuchtet.

Im Hinblick auf diese Fragestellung wurden in der vorliegenden Studie zu zwei Zeitpunkten Fundusfotografien im Abstand von einem Jahr aufgenommen. Parallel dazu wurden die Nierenfunktionsparameter wie die GFR und die Parameter, die Einfluss auf die Nierenfunktion haben, betrachtet. Zur Quantifizierung der Nierenfunktion unter den niereninsuffizienten Patienten wurde aus den Serumkreatinin-Werten mithilfe der MDRD-Formel [43] die GFR berechnet. Für die Berechnung der GFR-Abnahme wurden die GFR-Werte der letzten drei Jahre herangezogen. Im Gegensatz zum Serumkreatininwert unterliegt die GFR nicht den Einflüssen wie Muskelmasse, Ernährungszustand oder Medikamenteneinnahme und hat sich als prognostischer Parameter durchgesetzt, um den Grad der chronischen Niereninsuffizienz zu definieren und den Verlauf der Erkrankung zu beobachten. Neben der GFR lag das Augenmerk besonders auf Diabetes und dem HbA1c-Wert, da 77,3% der Studienteilnehmer an Diabetes leiden und Diabetes die häufigste Ursache für chronische Niereninsuffizienz ist. Darüber hinaus wurde auch der Parathormonspiegel betrachtet, da dieser Parameter eng mit der abnehmenden Filterfunktion der Niere zusammenhängt [55]. Aufgrund der positiven Wirkung von RAS-Inhibitoren bei Hypertonie und auf die Gefäßstruktur [54, 71, 78, 101] wurde außerdem die Veränderung der retinalen Gefäße unter der Einnahme von RAS-Inhibitoren, womit 59,1% der Studienkohorte therapiert werden, untersucht.

4.1 Zusammenhang zwischen der CRVE-Abnahme und der GFR

In dieser Studienkohorte fiel eine hochsignifikante Venolenverengung von 218,4 μm zu 207,1 μm auf (Tabelle 3-4, $p=0,001$), die eine hochsignifikante Vergrößerung der AVR (Tabelle 3-2, $p<0,001$) bei einem gleich bleibenden Arterioldurchmesser bewirkte. Außerdem wurde eine signifikant höhere glomeruläre Filtrationsrate in 2008 bei einer stärkeren Venolenverengung erfasst, nämlich 53,46 $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ vs. 36,32 $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (Tabelle 3-25, $p=0,02$). Es besteht ein schwächerer nicht-signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Serumkreatinin und größeren retinalen Venolendurchmessern aus den Messungen von 2008 (Tabelle 3-19). Darüber hinaus ist bei deutlicherer Arteriolenenerweiterung (Tabelle 3-25) beziehungsweise stärkerer Venolenverengung (Tabelle 3-26) eine geringere GFR-Abnahme zu beobachten, wobei die Zusammenhänge nicht signifikant sind.

Die Verengung der retinalen Venolen deutet auf eine Verbesserung der Endothelfunktion hin, da eine Erweiterung des retinalen Venolendurchmessers in zahlreichen Studien mit systemischer Entzündung [11, 23, 30, 88] und Endothelschäden [30, 88] in Verbindung

gebracht werden. Die bei niereninsuffizienten Patienten zu erwartende Abnahme der arteriovenösen Ratio bei Verminderung der Nierenfunktion tritt wegen der schwachen Abnahme der Arterioldurchmesser bei gleichzeitig stärkerer Abnahme der Venoldurchmesser bei steigendem CKD-Stadium in der vorliegenden Studienkohorte nicht auf. In anderen Studien wird jedoch eine abnehmende AVR bei sinkender Nierenfunktion mit Entzündungsprozessen und einem Verlust der Nierenfunktion assoziiert [39, 86].

Wong et al [88] beobachteten in der Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) einen Zusammenhang zwischen größeren retinalen Venoldurchmessern und Diabetes, Nikotinabusus, Adipositas, Dyslipoproteinämie, systemischer Entzündung und endothelialer Dysfunktion. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen den retinalen Gefäßdurchmessern und verschiedenen systemischen Prozessen, wiesen sie auf die Möglichkeit hin, kardiovaskuläre Ereignisse mit Hilfe der retinalen Gefäßdurchmesser zu prognostizieren. Die Beaver Dam Studie [30] untersuchte die Beziehung zwischen spezifischen Entzündungsparametern und dem retinalen Gefäßkaliber. Dabei fanden sie einen Zusammenhang zwischen high-specific C-reaktives Protein, Interleukin 6 und einem größeren Venoldurchmesser, unabhängig von Nikotinabusus und Nephropathie. Ebenso wurde in der Rotterdam Studie [23] ein größeres CRVE mit unspezifischen Entzündungsmarkern wie die Leukozytenzahl, Blutsenkungsgeschwindigkeit und niedrigem HDL-Cholesterin in Verbindung gebracht.

Auch aktive Entzündungen können zu einer Vergrößerung des retinalen Gefäßkalibers führen [41, 80]. Dabei kann die Venolenvergrößerung auf eine Zerstörung des Gefäßendothels durch aktivierte Leukozyten beruhen [23]. Experimentelle Studien zeigen, dass die Injektion von Lipidhydroperoxiden in den Glaskörper von Ratten zu einer Erweiterung der retinalen Venolen, nicht aber der Arteriolen führt [80]. Während einer Untersuchung der Entzündungsmechanismen im menschlichem Organismus durch Kolodjaschna et al [41] wurde nach Verabreichung eines niedrigdosierten Escheria coli Toxins (einem Lipopolysaccharid) eine erhöhte Leukozytenzahl und eine Zunahme des retinalen venösen Gefäßkalibers um 9% festgestellt. Die Dilatation der retinalen Gefäße schrieben Chester et al [6] der erhöhten Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) zu, als Folge der Aktivierung der NO-Synthase durch Zytokine wie IL 1 und TNF- α .

Aufgrund der Assoziation von retinaler Venolenerweiterung mit systemischer Entzündung und endothelialer Dysfunktion, lässt die retinale Venolenverengung der vorliegenden

niereninsuffizienten Studienkohorte auf eine mögliche Verbesserung der Mikrogefäßsituation durch engmaschige Kontrollen und Therapien schließen.

Des Weiteren wurden Schäden der retinalen Mikrogefäße mit einer gestörten Nierenfunktion in Verbindung gebracht. In einer Studie von Wong et al [86] wurde der Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßabnormalitäten und renaler Dysfunktion unter den Teilnehmern der ARIC-Studie untersucht. Da bereits in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen Retinopathie und Nephropathie bei Diabetes mellitus gefunden wurde [5, 25, 31, 32, 40, 51, 53, 76], sollten in jener Studie Wongs et al die Mikrogefäße in der gemeinen Bevölkerung mittleren Alters untersucht werden. Dabei wurde eine Assoziation zwischen Zeichen der Retinopathie bei renaler Dysfunktion festgestellt. Anomalitäten der retinalen und der renalen Mikrogefäße stehen in Verbindung mit höherem Alter, Diabetes, Bluthochdruck und Entzündung. Deshalb wurde die Hypothese aufgestellt, dass die systemischen mikrovaskulären Prozesse, die bei diesen Erkrankungen auftreten, sowohl der Retinopathie, als auch der glomerulären Nierenfunktionsstörung zugrunde liegen können [39, 90].

Obwohl der Begriff der Retinopathie nicht mit einer retinalen Venolendilatation gleichzusetzen ist, besteht eine Assoziation zwischen diabetischer Retinopathie und größeren retinalen Venolendurchmessern [28]. In Bezug auf die Diskussion der Ergebnisse muss dabei der hohe prozentuale Anteil der diabetischen Studienteilnehmer von 77,3% berücksichtigt werden, der vor allem von der Rekrutierung der Patienten aus einer Spezialsprechstunde für diabetische Nephropathie in Weißenburg herrührt. Der hohe Anteil an diabetischen Patienten hat dabei einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse, weshalb sich eine Erkrankung an diabetischer Retinopathie bei vielen Patienten nicht ausschließen lässt. Van den Born et al [81] kamen jedoch nach Evaluation mehrerer Studien zu dem Schluss, dass die Beurteilung der retinalen mikrovaskulären Veränderungen sehr stark vom Untersucher abhängt und die Zusammenhänge zwischen Retinopathien und kardiovaskulären Erkrankungen unbeständig sind. Aus diesem Grund wurde bei dieser Studienpopulation nicht näher auf die einzelnen Manifestationen der Retinopathie eingegangen und der Fokus auf die retinalen Gefäßdurchmesser gesetzt.

Wong et al [97] unterstützen mit einer Studie über den Zusammenhang zwischen beeinträchtigten retinalen Mikrogefäßen und einer verringerten Nierenfunktion die Befunde der vorliegenden Studie. In [97] wurde eine Assoziation zwischen größeren retinalen Venolen und einem erhöhten Risiko für Niereninsuffizienz unter Typ 1-Diabetikern gefunden. Auch Klein et al [33] fanden eine Korrelation zwischen größeren

retinalen venösen Gefäßkalibern und diabetischer Nephropathie unter diabetischen Patienten.

Der Zusammenhang zwischen den Durchmessern retinaler Arteriolen und Niereninsuffizienz [69, 70], Arteriosklerose, zerebrovaskulären Schäden [8, 89, 92] oder Bluthochdruck [24, 39, 70] sind Forschungsgegenstand zahlreicher Studien. Baumann et al [1] berichteten, dass die retinalen Mikrogefäße die Nierenfunktion widerspiegeln, da innerhalb der niereninsuffizienten Kohorte engere retinale Arteriolen und somit eine geringere AVR im Vergleich zur Kontrollgruppe auftraten. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen engeren retinalen Arteriolen und vermehrter Proteinurie gefunden [34], wobei die Proteinurie einen sensiblen Marker für den Schweregrad der Niereninsuffizienz darstellt [54].

Über das Verhalten der retinalen Venolen ist hingegen weniger bekannt. Ikram et al [23] betonten jedoch bezüglich der AVR neben der Verengung der retinalen Arteriolen auch die Erweiterung der Venolen zu betrachten, da größere Venolendurchmesser in seiner Studie mit Arteriosklerose, Entzündung und höheren Cholesterinspiegeln assoziiert waren. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass retinale Venolendurchmesser veränderbar sind und deshalb ihre eigene Rolle zur Vorhersage kardiovaskulärer Erkrankungen spielen können. Daher ist es wichtig, trotz des fehlenden Zusammenhanges der retinalen Arteriolen mit der Nierenfunktion in der vorliegenden Studie, die Veränderung der Venolendurchmesser in Bezug auf die GFR zu berücksichtigen.

Jedoch stehen einige Ergebnisse anderer Studien im Widerspruch zu den in der vorliegenden Arbeit gefundenen Zusammenhängen. Sabayanagam et al [69] fanden in ihrer bevölkerungsbezogenen Studie einen Zusammenhang zwischen der Verengung der retinalen Arteriolen und chronischer Niereninsuffizienz, jedoch keine Assoziation zwischen retinalen Venolendurchmessern und chronischer Niereninsuffizienz. In der Studie Ooi et al [58] traten bei geringerer GFR, im Gegensatz zum Ergebnis der vorliegenden Studie, ein geringeres CRVE auf.

In Zusammenschau dieser Studien war eine Erweiterung der retinalen Venolen häufig im Zusammenhang mit systemischer Entzündung und retinaler Dysfunktion zu erkennen und steht daher für eine Schädigung der retinalen Mikrogefäße. Aufgrund des gehäufteten Auftretens anormaler retinaler Mikrogefäße bei Nephropathie, deuten vergrößerte retinale Venolendurchmesser auf eine schlechtere Nierenfunktion hin. Im Umkehrschluss spiegelt

deshalb eine Verengung der retinalen Venolen möglicherweise eine Verbesserung der Endothelfunktion und auch der Nierenfunktion bei niereninsuffizienten Patienten wider. Ein Grund für die Verbesserung der Nierenfunktion der Studienkohorte könnte die Therapie von 59,1% der Studienteilnehmer mit RAS-Inhibitoren sein. Der Zusammenhang zwischen einer stärkeren Venolenverengung und einer höheren GFR zeigt, dass die Veränderungen der retinalen Venolen Hinweise auf das Ausmaß der Niereninsuffizienz geben und somit zur Diagnostik und Therapie bei niereninsuffizienten Patienten herangezogen werden können.

4.2 Geringerer Parathormonspiegel bei stärkerer Venolenverengung

Die niereninsuffiziente Studienkohorte weist mit 51,85 pg/ml vs. 93,17 pg/ml einen signifikant niedrigeren Parathormonspiegel bei stärkerer Venolenverengung auf (Tabelle 3-25, $p=0,04$). Dies kann als Verbesserung des Knochenstoffwechsels bei Abnahme der Entzündung in den retinalen Venolen bewertet werden.

Die verminderte Nierenfunktion führt zu einer erhöhten Phosphatretention und dadurch zu einer Hyperphosphatämie mit darauffolgender Hypokalzämie [68]. Durch die Veränderung des Vitamin D-Stoffwechsels durch die beeinträchtigte Nierenfunktion, kommt es zusätzlich zu einer verminderten Calciumresorption im Darm. Die Hypokalzämie bewirkt eine Stimulierung der Nebenschilddrüsen und eine gesteigerte Parathormonsekretion [55]. Die Folge davon ist ein sekundärer Hyperparathyreoidismus mit vermehrtem Knochenumbau [17, 56] sowie Weichteilverkalkungen [17, 49]. Die gesteigerte Parathormonsekretion bewirkt die Freisetzung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen. Dadurch steigt das Risiko für Knochenbrüche, da während des Knochenumbaus die Knochensubstanz vermindert wird. Die pathologischen Knochenveränderungen infolge der Niereninsuffizienz werden als renale Osteopathie bezeichnet. Aufgrund des steigenden Phosphatspiegels bei zunehmender Nierenfunktionsstörung, kommt es außerdem zu vermehrter Calcium-Ablagerung in den Weichteilen sowie zur Gefäßverkalkung [49] und führt somit zu einer gesteigerten Morbidität und Mortalität [17, 49, 55]. Eine Steigerung des Parathormonspiegels tritt besonders bei schlechterer Nierenfunktion, in CKD 4 und 5 auf [55].

Wie bereits diskutiert, ist die Venolenerweiterung mit systemischer Entzündung und endothelialer Dysfunktion assoziiert [23, 30, 88], die auf eine Zerstörung des Gefäßendothels durch aktivierte Leukozyten hindeutet [23]. Aufgrund dessen kann eine

Venolenverengung eine verbesserte Entzündungssituation der retinalen Gefäße anzeigen.

Da geringere Parathormonspiegel Ausdruck einer besseren Nierenfunktion sind und laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie mit einer stärkeren Venolenverengung zusammenhängen, kann ein niedrigerer Parathormonspiegel als Indikator für eine bessere Entzündungssituation sowie retinale Mikrozirkulation gelten.

4.3 Größere Arteriolen- und Venolendurchmesser bei höherem HbA1c

Die Patienten der vorliegenden Studie weisen einen signifikant höheren HbA1c bei größerem CRAE (7,0% vs. 6,3%, Tabelle 3-16, $p=0,05$) und einen sehr signifikant höheren HbA1c bei größerem CRVE (7,0% vs. 6,2%, Tabelle 3-18, $p=0,01$) auf. Diese Ergebnisse lassen auf den Einfluss der diabetogenen Stoffwechsellage auf die Gefäßdurchmesser schließen. Der vorliegende HbA1c von 7,0% ist dabei nur leicht erhöht und spiegelt eine gute Blutzuckereinstellung der diabetischen Patienten wider. Hierbei ist der hohe Anteil der diabetischen Patienten in dieser Studienkohorte von 77,3% zu unterstreichen.

In der MESA-Studie Wongs et al wurde ebenfalls eine Assoziation zwischen größeren retinalen Arteriolendurchmessern und Diabetes mellitus Typ 2 gefunden. Ferner bestand auch ein Zusammenhang zwischen einem größeren venösen Gefäßkaliber und Diabetes mellitus Typ 2, Entzündungsparametern, einem höheren BMI und Dyslipidämie [88]. Sie vermuteten einen Einfluss von Diabetes auf die Netzhautdurchblutung und die retinalen Gefäßdurchmesser, da Hyperglykämie und Hypoxie in der diabetischen Retina zur Dilatation der Netzhautgefäße führte und wiederum eine Hyperperfusion zur Folge hatte. Die Hyperperfusion beeinträchtigte die Gefäßregulation und führte zur weiteren Vasodilatation [18]. Außerdem zeigte die Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy von Wong et al [97] auf, dass größere Arteriolen- und Venolendurchmesser das Fortschreiten von diabetischer Retinopathie bei Typ1-Diabetikern prognostizierte.

Gestützt werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie außerdem durch Studien von Wong et al [97] sowie Klein et al [36], in denen auch größere retinale Venolendurchmesser mit einem erhöhten HbA1c zusammenhingen. Weiterhin konnten mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen größeren retinalen Venolendurchmessern beziehungsweise einer stärkeren Durchblutung und dem

Schweregrad der Retinopathie [15, 19, 36, 61, 97] sowie einem höheren BMI [83, 97] unter Diabetikern aufzeigen. Die Venolendilatation unter Diabetikern wird durch die Hyperperfusion als Folge der Hyperglykämie erklärt [2, 61]. Bezüglich Augen mit diabetischer Retinopathie besagt eine andere Hypothese, die Venolendilatation sei Folge einer Laktatazidose, die mit retinaler Hypoxie zusammenhänge [19, 20]. Die ARIC-Studie schlussfolgerte, dass ein größeres CRVE bei Adipositas und Dyslipidämie eine Inflammation, welche in Verbindung mit Adipositas steht, widerspiegelt [42, 59, 87]. Eine weitere Studie Wongs et al [97] führte zu der Erkenntnis, dass größere retinale Venolendurchmesser bei Typ 1-Diabetikern als Kriterium für das Erkrankungsrisiko für Niereninsuffizienz und Proteinurie gelten. Daher vermuteten sie, dass mikrovaskuläre Prozesse, die von Hyperperfusion und Ischämie herrühren, der Entwicklung einer Nephropathie in Patienten mit Diabetes Typ 1 vorausgingen.

Bezüglich der größeren retinalen Arterioldurchmesser bei Diabetes Typ 2 fanden Kawagishi et al [27] eine Beeinträchtigung der Endothelfunktion und der Sensitivität der retinalen Arteriolen gegenüber Stickstoffmonoxid. Ihrer Studie zufolge, geht die endotheliale Dysfunktion der klinischen Manifestation von diabetischer Mikroangiopathie möglicherweise voraus.

Schofield et al [72] erklärten die größeren retinalen Arterioldurchmesser bei Typ 2-Diabetikern durch eine Gefäßhypertrophie und eine beeinträchtigte myogene Antwort. Sie untersuchten kleine Arterien mit einem Durchmesser von 65 bis 230 μm aus glutealen Fettgewebsbiopsien von Typ 2-Diabetikern durch Druckmyographie. Dabei zeigten die kleinen Arterien bei Diabetikern in der Strukturanalyse Anomalitäten auf. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie fanden sie heraus, dass eutrophisches Remodeling an den Gefäßen stattgefunden hatte. Eutrophisches Remodeling bezeichnet eine geringe Abnahme des Lumendurchmessers und eine Zunahme der Mediadicke ohne eine Vergrößerung des Gefäßquerschnitts [12]. Bei Patienten mit Diabetes Typ 2 waren die Lumendurchmesser unverändert, während die Gefäßwanddicke und der Gefäßquerschnitt erhöht waren. Dieser Zustand wird als Gefäßhypertrophie bezeichnet. Ferner ermittelten sie den myogenen Tonus bei Drücken bis zu 200 mmHg. Dabei wurde innerhalb der Kontrollgruppe eine Zunahme des intraluminalen Druckes als myogene Antwort festgestellt. Im Vergleich dazu war die myogene Antwort bei den diabetischen Patienten in allen Druckbereichen beeinträchtigt. Möglicherweise nahm die Wandspannung in den diabetischen Widerstandsgefäßen als Folge der beeinträchtigten myogenen Antwort zu und regte dadurch eine Gefäßhypertrophie und somit eine Strukturveränderung der kleinen arteriellen Gefäße an. Die konsekutive Hypertrophie der Gefäße von diabetischen

Patienten wird mit einer Zunahme der Dehnbarkeit assoziiert. Diese beeinträchtigte endotheliale Funktion fördert das Entstehen von Arteriosklerose, wobei der ineffektive Blutfluss zu einem erhöhten Blutdruck, sowie zu renalen und retinalen Endorganschäden führen kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen den Einfluss der diabetogenen Stoffwechsellage auf die retinalen Arteriolen- und Venolendurchmesser. Die Erweiterung sowohl der Arteriolen als auch der Venolen ist möglicherweise die Folge von Hyperglykämie, Hypoxie und Hyperperfusion. Der Grund für die Erweiterung der Venolen ist dabei vermutlich der Entzündungszustand bei Adipositas oder eine Laktatazidose mit retinaler Hypoxie. Ferner kann die Betrachtung der retinalen Venolendurchmesser Hinweise geben auf den Schweregrad einer diabetischen Retinopathie und das Erkrankungsrisiko für eine Niereninsuffizienz. Die Erweiterung der retinalen Arteriolen deutet auf eine beeinträchtigte myogene Antwort des Gefäßendothels und eine Gefäßhypertrophie hin.

Die beschriebenen Zusammenhänge stützen die Behauptung, dass eine Bestimmung der retinalen Gefäßdurchmesser bei diabetischen Patienten Aufschluss bezüglich des Schweregrades ihrer Diabetes-Erkrankung gibt und neben dem Risiko für eine diabetische Retinopathie, auch Hinweise für kardiovaskuläre Erkrankungen liefert.

4.4 Stärkere Venolenverengung unter Medikation mit RAS-Inhibitoren

Unter Therapie von RAS-Blockern ist eine stärkere Venolenverengung mit Tendenz zur Signifikanz zu erkennen (Tabelle 3-11, $p=0,093$). Durch die Venolenverengung bei gleichbleibenden Arteriolendurchmessern besteht außerdem eine geringfügige Vergrößerung der AVR von 2007 auf 2008 (Tabelle 3-11, $p=0,059$). Wie bereits diskutiert, kann die Venolenverengung als Ausdruck einer verbesserten Endothelfunktion angesehen werden, da eine Venolenerweiterung mit endothelialer Dysfunktion [30, 88] und systemischer Entzündung [11, 23, 30, 88] in Zusammenhang steht und überdies mit diabetischer Retinopathie assoziiert ist [97]. Unter Therapie mit RAS-Blockern scheint sich die Endothelsituation der retinalen Gefäße verbessert zu haben, dies wird auch von einer Studie Zhangs et al [101] unterstützt. Sie zeigten auf, dass ACE-Hemmer den Fortschritt der Degeneration retinaler Kapillaren in frühen Stadien der diabetischen Retinopathie verhindern. Auch in anderen Studien wurde die Progression der diabetischen Retinopathie, die durch Zerstörung der retinalen Mikrogefäße charakterisiert ist, durch

ACE-Hemmer verlangsamt [4, 52]. Der genaue Mechanismus ist dabei noch unklar. Studien weisen darauf hin, dass die alleinige Blutdrucksenkung nicht zu einer Reduktion der retinalen Gefäßpathologien führt, sondern vor allem AT1-Antagonisten und ACE-Hemmer positive Auswirkungen auf die Retinopathie-Entwicklung haben, unter anderem durch Blockierung der intrazellulären Akkumulation von Glukose in diabetischen Retinazellen [85, 100]. RAS-Blockern wird hierbei eine wichtige Bedeutung zur Therapie von kardiovaskulären und renalen Erkrankungen zugeschrieben, da sie auf molekularer und zellulärer Ebene in die Pathophysiologie von Herzmuskelhypertrophie, Gefäßproliferation, Arteriosklerose und Glomerulosklerose eingreifen [29]. Untersuchungen der Effekte von AT1-Blockern zeigten, dass eine chronische Entzündung nicht nur bezüglich der Erweiterung retinaler Venolen, sondern auch bei der Entwicklung der diabetischen Retinopathie eine zentrale Rolle einnimmt [75]. Ferner kamen mehrere Studien zu dem Schluss, dass die positive Wirkung der RAS-Inhibitoren auf die Entwicklung der diabetischen Retinopathie zum Teil durch ihre antientzündlichen Effekte [10, 63, 78] und durch die Verminderung der Hyperglykämie-induzierten Leukozytose in retinalen Gefäßen [101] zustande kommt.

Dahingegen ließ sich in der Studie von Klein et al [38] kein Einfluss von RAS-Blockern auf die Durchmesser der retinalen Arteriolen und Venolen bei normotensiven Typ 1-Diabetikern erkennen. Ebenso zeigten sich bei Mehlsen et al [47] keine Effekte von Lisinopril auf die Autoregulation retinaler Gefäße bei normotensiven Patienten. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu zahlreichen anderen Studien, in denen eine Verbesserung der Mikrozirkulation durch RAS-Inhibitoren beobachtet wurde, indem sie das Remodeling an Arteriolen und den Fortschritt der Arteriosklerose bremsen, sowie die Endothelfunktion verbessern [44, 65, 66, 71].

Obwohl der genaue Mechanismus der RAS-Inhibitoren noch nicht vollständig geklärt ist, wurden ihre positiven Effekte bezüglich kardiovaskulären und renalen Erkrankungen, sowie der retinalen Mikrozirkulation beobachtet. Vor allem in Augen mit diabetischer Retinopathie wurde den RAS-Inhibitoren die Verbesserung der Entzündungssituation der Gefäße zugeschrieben. Da 77,3% der Studienteilnehmer an Diabetes leiden, kann eine diabetische Retinopathie nicht ausgeschlossen werden. Die stärkere Venolenverengung unter Therapie mit RAS-Inhibitoren kann als Verbesserung der Endothelfunktion und Abnahme der Entzündung in den retinalen Venolen gedeutet werden.

4.5 Betrachtung der Studienpopulation als typische niereninsuffiziente Kohorte

Die Studienpopulation stellt eine typische Kohorte von chronisch niereninsuffizienten Patienten dar. Mit abnehmender Nierenfunktion ist ein tendenziell höheres Alter und ein geringerer Body Mass Index sowie Hämoglobinwert zu beobachten. Es ist kein stärkerer Anstieg des systolischen Blutdruckes zu verzeichnen, der wahrscheinlich durch die Therapie mit RAS-Inhibitoren verhindert wurde. Mit sinkender Nierenfunktion steigt der prozentuale Anteil der Patienten, die mit RAS-Inhibitoren therapiert werden. Wie zu erwarten steigt auch der Parathormonspiegel bei verminderter Filterfunktion der Niere.

Der reduzierte Body Mass Index in den höheren CKD-Stadien lässt sich dadurch erklären, dass bei einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min sich häufig eine metabolische Azidose entwickelt, da die Nieren nicht mehr fähig sind, über die Bildung von Ammoniumionen H-Ionen freizusetzen. Die Folgen der anhaltenden metabolischen Azidose sind neben einer Zunahme der Kalziumfreisetzung, die Steigerung der gastrointestinalen Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit und schließlich Gewichtsverlust als Spätsymptom der toxischen Organschäden durch retinierte harnpflichtige Substanzen. Die Verringerung des Hämoglobinwerts ist eine Folge der Abnahme der inkretorischen Nierenfunktion mit verminderter Erythropoetinsekretion. Wie schon oben diskutiert, ist der Anstieg des Parathormonspiegels eine Folge der Phosphatretenion mit Hyperphosphatämie, Hypokalzämie und konsekutiver Stimulierung der Nebenschilddrüse mit Parathormonsekretion. Der CKD-Stadiumanstieg stellt einen eigenen Risikofaktor dar, aufgrund der Zunahme der Risikofaktoren wie Alter, Hypertonie und Diabetes mellitus [16, 79].

Das CKD-Stadium 5 ist durch eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von unter 15 ml/min/1,73m² definiert. Angesichts des fast kompletten Verlustes der Nierenfunktion und der damit verbundenen Ausscheidungsunfähigkeit oder Anurie, sind diese Patienten oft dialysepflichtig. Wegen dem Verlust der eigenständigen Nierenfunktion und dem Einfluss der Dialyse, ist es ungewiss, inwieweit die Nierenfunktion im CKD-Stadium 5 die Parameter, wie Blutdruck und retinale Gefäßdurchmesser, beeinflusst.

4.6 Verteilung der Erkrankungen

Die Verteilung der Erkrankungen lässt wegen der geringen Anzahl der Patienten in den verschiedenen CKD-Stadien nicht auf ein bestimmtes Verteilungsmuster schließen. Epidemiologisch führt Diabetes mellitus als häufigste Krankheit zur terminalen Niereninsuffizienz, gefolgt von der primären und sekundären Glomerulonephritis, chronischen tubulär-interstitiellen Erkrankungen, vaskulären hypertensiven Nephropathien und polyzystischen Nierenerkrankungen. In dieser niereninsuffizienten Studienpopulation tritt Diabetes mellitus ebenfalls am häufigsten auf und stimmt somit mit der allgemeinen Epidemiologie bezüglich der Erkrankungen bei Niereninsuffizienz überein.

4.7 Stärken und Schwächen der Arbeit

Die Stärken dieser Arbeit bestehen in der zweimaligen Datenerhebung in einem Intervall von ungefähr einem Jahr. Dadurch ist es möglich, die Progression der Niereninsuffizienz, die Entwicklung der retinalen Gefäßdurchmesser und die Einflüsse der RAS-Blocker und der Diagnose Diabetes mellitus darzustellen. Darüber hinaus wurden zu beiden Zeitpunkten die Fundusfotos in einem einheitlichen Zeitraum erstellt, in dem auch die Blutwerte erhoben wurden. Die Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate wurde dabei aus den Werten von drei aufeinanderfolgenden Jahren gemittelt. Die Fundusfotos wurden anschließend einheitlich computerassistent markiert und die retinalen Gefäßdurchmesser berechnet. In keiner anderen Studie wurden bisher Messungen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten erhoben, um die Entwicklung der Nierenfunktionsparameter und der Durchmesser der Retinagefäße zu analysieren.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind auch einige Einschränkungen zu beachten. Da es sich bei dieser Arbeit um eine Longitudinalstudie handelt, mussten von der Studienpopulation der ersten Messung Follow-Up-Daten erhoben werden. Aufgrund der fehlenden Teilnahmebereitschaft, Verschlimmerung des Krankheitszustandes, Erblindung oder des Todes mancher Patienten, war es nicht möglich, an der gesamten ersten Studienpopulation eine zweite Messung durchzuführen. Folglich finden sich insgesamt sowie in den einzelnen CKD-Stadien kleinere und unterschiedlich große Patientenzahlen. Da mit dem Static Vessel Analyzer® retinale Momentaufnahmen zu einem beliebigen Zeitpunkt des Herzkreislaufs erstellt wurden, wurde der Einfluss des Pulses auf die Größenveränderung der Arteriolen und Venolen nicht berücksichtigt. Durch die Momentaufnahmen mittels der statischen Gefäßanalyse wurden, im Gegensatz zu einer

dynamischen Gefäßanalyse, die Reaktion der Gefäße auf bestimmte Reize und mögliche Einschränkungen der Gefäßautoregulation wegen der Niereninsuffizienz nicht aufgenommen [8]. Mit dem Static Vessel Analyzer® wird der Durchmesser der Erythrozytensäule bestimmt, ohne Erfassung des Plasmarandstroms. Somit ist keine Aussage über die eigentliche Gefäßweite möglich. Ebenso ist die Dicke der Gefäßwand nicht bestimmbar, die eine Auskunft über die Wandveränderungen geben könnte.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die chronische Niereninsuffizienz ist ein weltweites Gesundheitsproblem, das mit einer zunehmenden Prävalenz, einer schlechten Prognose und hohen Kosten verbunden ist. Sie fördert die Entstehung und die Progression weiterer systemischer Erkrankungen, wie Gefäßveränderungen und Mikrozirkulationsstörungen. Sie ist mit kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen assoziiert und führt zu einer erhöhten Mortalitätsrate.

Zur Diagnose, Einteilung und Beobachtung der chronischen Niereninsuffizienz eignet sich die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR), die mit Hilfe der Formel für Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ermittelt wird.

Als Fenster der systemischen Gefäßsituation gelten hierbei die retinalen Gefäße. Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser können kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen, sowie Hypertonie-bedingte Veränderungen anzeigen.

In zahlreichen früheren Studien wurden bereits Zusammenhänge zwischen den Anomalitäten der retinalen Mikrozirkulation und chronischer Niereninsuffizienz gefunden. In keiner dieser Studien wurde jedoch eine zweizeitige Messung durchgeführt, um die Entwicklung der retinalen Gefäßdurchmesser und der Nierenfunktionsparameter zu untersuchen. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie eine Zweitmessung an einer niereninsuffizienten Studienpopulation durchgeführt, die bereits vor einem Jahr gemessen wurde. Diese Studienpopulation, die aus 44 Teilnehmern besteht, war Teil einer vorausgegangenen Studie, in welcher der Zusammenhang zwischen den retinalen Gefäßdurchmessern und chronischer Niereninsuffizienz analysiert wurde. Die Zweitmessung im Rahmen der vorliegenden Studie dient der Erfassung von Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser sowie der Nierenfunktionsparameter über einen Zeitraum von einem Jahr. Dabei werden die Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser mit Herz-Kreislauf- und Nierenfunktionsparametern in Zusammenhang gebracht. Das Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen der retinalen Gefäße und der Nierenparameter besteht und ob es möglich ist, anhand des Ausmaßes der veränderten retinalen Gefäßdurchmesser Rückschlüsse auf die Nierenfunktion zu ziehen.

Die nichtinvasive digitale Messung der retinalen Gefäßdurchmesser erfolgte mit dem Static Vessel Analyzer® (Imedos GmbH, Jena). Im Anschluss wurden die Gefäßdurchmesser mit Hilfe des Bildanalyseprogramms Vesselmap II (Imedos GmbH, Jena) untersucht und die arteriovenöse Ratio gebildet. Am gleichen Tag der Messung der Retinagefäße wurden die Nierenfunktionsparameter wie das Serumkreatinin, woraus die

eGFR nach MDRD ermittelt wurde, die Protein/Kreatinin-Ratio und noch weitere relevante Parameter aus dem Blut beziehungsweise Urin bestimmt. Die Retinawerte der Patienten in den einzelnen Niereninsuffizienzstadien wurden miteinander verglichen. Ebenso wurden die Gefäßdurchmesser bezüglich Geschlecht, RAS-Blocker-Einnahme und der Diagnose Diabetes mellitus analysiert. Die AVR, CRAE und CRVE wurden nach ihrem Median in zwei Gruppen aufgeteilt und die kardiovaskulären und renalen Parameter mittels T-Test oder Chi²-Test untersucht, um signifikante Unterschiede zu ermitteln.

Dabei fiel eine hochsignifikante Venolenverengung in einem Jahr auf, die eine hochsignifikante Vergrößerung der AVR bewirkte. Außerdem wurde eine signifikant höhere glomeruläre Filtrationsrate in der Gruppe mit der stärkeren Venolenverengung erfasst. In Zusammenschau mehrerer Studien war eine Erweiterung der retinalen Venolen häufig im Zusammenhang mit systemischer Entzündung und retinaler Dysfunktion zu erkennen und steht daher für eine Schädigung der retinalen Mikrogefäße. Aufgrund des gehäuftten Auftretens anormaler retinaler Mikrogefäße bei Nephropathie deuten vergrößerte retinale Venolendurchmesser auf eine schlechtere Nierenfunktion hin. Im Umkehrschluss spiegelt deshalb eine Verengung der retinalen Venolen möglicherweise eine Verbesserung der Endothelfunktion und auch der Nierenfunktion bei niereninsuffizienten Patienten wider. Ein Grund für die Verbesserung der Nierenfunktion der Studienkohorte könnte die Therapie von 59,1% der Studienteilnehmer mit RAS-Inhibitoren sein.

Darüber hinaus weisen die niereninsuffizienten Studienteilnehmer einen signifikant niedrigeren Parathormonspiegel bei stärkerer Venolenverengung auf. Da geringere Parathormonspiegel Ausdruck einer besseren Nierenfunktion sind und laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie mit einer stärkeren Venolenverengung zusammenhängen, kann ein niedrigerer Parathormonspiegel als Indikator für eine bessere Entzündungssituation sowie retinale Mikrozirkulation gelten.

Nach Unterteilung bezüglich der zusätzlichen Diagnose Diabetes weist die Gruppe mit den größeren Arteriolendurchmessern einen signifikant höheren HbA1c-Wert auf. Ebenso besteht in der Gruppe mit den größeren Venolendurchmessern ein sehr signifikant höherer HbA1c-Wert. Diese Ergebnisse lassen auf den Einfluss der diabetogenen Stoffwechsellage auf die Gefäßdurchmesser schließen. Hierbei ist der hohe Anteil der diabetischen Patienten in der vorliegenden Studienkohorte von 77,3% zu unterstreichen. Die Erweiterung sowohl der Arteriolen als auch der Venolen ist möglicherweise die Folge von Hyperglykämie, Hypoxie und Hyperperfusion. Der Grund für die Erweiterung der

Venolen ist dabei vermutlich der Entzündungszustand bei Adipositas beziehungsweise eine Laktatazidose mit retinaler Hypoxie. Ferner kann die Betrachtung der retinalen Venolendurchmesser Hinweise geben auf den Schweregrad einer diabetischen Retinopathie und auf die Progression einer Niereninsuffizienz. Die Erweiterung der retinalen Arteriolen deutet auf eine beeinträchtigte myogene Antwort des Gefäßendothels und einer Gefäßhypertrophie hin. Die beschriebenen Zusammenhänge stützen somit die Behauptung, dass eine Bestimmung der retinalen Gefäßdurchmesser bei diabetischen Patienten Aufschluss bezüglich des Schweregrades ihrer Diabetes-Erkrankung liefert, die einen bedeutenden Einfluss auf den Fortschritt der Niereninsuffizienz hat. Außerdem können die retinalen Gefäßdurchmesser Hinweise geben auf das Risiko für eine diabetische Retinopathie und kardiovaskuläre Erkrankungen.

In dieser Studienkohorte werden 59,1% der Teilnehmer mit RAS-Inhibitoren therapiert. Dabei fällt auf, dass unter RAS-Blocker-Therapie eine stärkere Venolenverengung mit Tendenz zur Signifikanz zu erkennen ist. Obwohl der genaue Mechanismus der RAS-Inhibitoren noch nicht vollständig geklärt ist, wurden ihre positiven Effekte bezüglich kardiovaskulären und renalen Erkrankungen, sowie der retinalen Mikrozirkulation beobachtet, da sie auf molekularer und zellulärer Ebene in die Pathophysiologie von Herzmuskelhypertrophie, Gefäßproliferation, Arteriosklerose und Glomerulosklerose eingreifen. Vor allem in Augen mit diabetischer Retinopathie wurden den RAS-Inhibitoren die Verbesserung der Entzündungssituation der Gefäße zugeschrieben. Da 77,3% der Studienteilnehmer an Diabetes leiden, kann eine diabetische Retinopathie nicht ausgeschlossen werden. Die stärkere Venolenverengung unter Therapie mit RAS-Inhibitoren kann als Verbesserung der Endothelfunktion und Abnahme der Entzündung in den retinalen Venolen gedeutet werden.

Allgemein ist außerdem zu erwähnen, dass die Studienpopulation eine typische Kohorte von niereninsuffizienten Patienten darstellt. Mit abnehmender Nierenfunktion ist ein tendenziell höheres Alter, ein geringerer Body Mass Index sowie Hämoglobinwert zu beobachten. Es ist kein stärkerer Anstieg des systolischen Blutdruckes zu verzeichnen, der wahrscheinlich durch die Therapie mit RAS-Inhibitoren verhindert wurde. Mit sinkender Nierenfunktion steigt außerdem der prozentuale Anteil der Patienten, der mit RAS-Inhibitoren therapiert wird. Wie zu erwarten steigt auch der Parathormonspiegel bei verminderter Filterfunktion der Niere.

Die Verteilung der zu Niereninsuffizienz führenden Erkrankungen lässt wegen der geringen Anzahl der Patienten in den verschiedenen CKD-Stadien nicht auf ein

bestimmtes Verteilungsmuster schließen. Jedoch tritt in dieser niereninsuffizienten Studienpopulation Diabetes mellitus als häufigste Grunderkrankung auf und stimmt somit mit der allgemeinen Epidemiologie bezüglich der zu Niereninsuffizienz führenden Erkrankungen überein.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass eine stärkere Venolenverengung auf eine bessere Nierenfunktion hinweisen kann. Außerdem deutet ein geringerer Parathormonspiegel auf eine bessere Entzündungssituation sowie retinale Mikrozirkulation hin. In Bezug auf die zusätzliche Diagnose Diabetes mellitus traten weitere Arteriolen- und Venolendurchmesser bei höheren HbA1c-Spiegeln auf und können somit auf den Schweregrad der Diabetes-Erkrankung hinweisen. Hierdurch wird der Einfluss von Diabetes mellitus auf die retinale Mikrozirkulation deutlich und unterstreicht die Notwendigkeit einer gut eingestellten antidiabetischen Therapie. Neben einer antidiabetischen Therapie ist auch die antihypertensive Therapie mit RAS-Inhibitoren von großer Bedeutung, da hierdurch eine stärkere Venolenverengung als Ausdruck einer verbesserten Endothelfunktion auftritt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen somit, dass die Entwicklung der retinalen Arteriolen- und Venolendurchmesser nicht nur auf systemische internistische Erkrankungen, wie Arteriosklerose und Diabetes mellitus Hinweise geben können, sondern auch auf den Schweregrad der chronischen Niereninsuffizienz und ihre Endorganschäden. Zuletzt sollte die effektive und genaue Erfassung von retinalen Mikrozirkulationsstörungen durch die nichtinvasiven digitalen Fundusaufnahmen mit dem Static Vessel Analyzer® betont werden.

Um noch genauere Korrelationen zwischen den retinalen Gefäßen und den Nierenfunktionsparametern zu erfassen, ist in Zukunft weitere Forschung in diesem Bereich über einen längeren Zeitraum und mit einer größeren Studienpopulation nötig.

6 ANHANG

6.1 Literaturverzeichnis

1. Baumann M., Schwarz S., Kotliar K., von Eynatten M., Trucksaess A.S., Burkhardt K., Lutz J., Heemann U., Lanzl I.: Non-diabetic chronic kidney disease influences retinal microvasculature. *Kidney Blood Press Res.* 32 (2009) 428-33
2. Bursell S.E., Clermont A.C., Kinsley B.T., Simonson D.C., Aiello L.M., Wolpert H.A.: Retinal blood flow changes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 37 (1996) 886-97
3. Carlson E.C.: Scanning and transmission electron microscopic studies of normal and diabetic acellular glomerular and retinal microvessel basement membranes. *Microsc Res Tech.* 28 (1994) 165-77
4. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M., Abrahamian H., Keipes M., Castellarin A., Rogulja-Pepeonik Z., Fuller J.H.: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet.* 351 (1998) 28-31
5. Chavers B.M., Mauer S.M., Ramsay R.C., Steffes M.W.: Relationship between retinal and glomerular lesions in IDDM patients. *Diabetes.* 43 (1994) 441-6
6. Chester A.H., Borland J.A., Buttery L.D., Mitchell J.A., Cunningham D.A., Hafizi S., Hoare G.S., Springall D.R., Polak J.M., Yacoub M.H.: Induction of nitric oxide synthase in human vascular smooth muscle: interactions between proinflammatory cytokines. *Cardiovasc Res.* 38 (1998) 814-21
7. Cockcroft D.W., Gault M.H.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 16 (1976) 31-41
8. Cooper L.S., Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Bryan R.N., Hubbard L.D., Couper D.J., Heiss G., Sorlie P.D.: Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke.* 37 (2006) 82-6
9. Coresh J., Stevens L.A.: Kidney function estimating equations: where do we stand? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 15 (2006) 276-84
10. Costanzo A., Moretti F., Burgio V.L., Bravi C., Guido F., Levrero M., Puri P.L.: Endothelial activation by angiotensin II through NFkappaB and p38 pathways: Involvement of NFkappaB-inducible kinase (NIK), free oxygen radicals, and selective inhibition by aspirin. *J Cell Physiol.* 195 (2003) 402-10

11. De Jong F.J., Ikram M.K., Witteman J.C., Hofman A., de Jong P.T., Breteler M.M.: Retinal vessel diameters and the role of inflammation in cerebrovascular disease. *Ann Neurol.* 61 (2007) 491-5
12. De Mey J.G., Schiffers P.M., Hilgers R.H., Sanders M.M.: Toward functional genomics of flow-induced outward remodeling of resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 288 (2005) 1022-7
13. Duncan B.B., Wong T.Y., Tyroler H.A., Davis C.E., Fuchs F.D.: Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol.* 86 (2002) 1002-6
14. Edwards M.S., Wilson D.B., Craven T.E., Stafford J., Fried L.F., Wong T.Y., Klein R., Burke G.L., Hansen K.J.: Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis.* 46 (2005) 214-24
15. Falck A., Laatikainen L.: Retinal vasodilation and hyperglycaemia in diabetic children and adolescents. *Acta Ophthalmol Scand.* 73 (1995) 119-24
16. Foley R.N., Wang C., Collins A.J.: Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc.* 80 (2005) 1270-7
17. Gal-Moscovici A., Sprague S.M.: Osteoporosis and chronic kidney disease. *Semin Dial.* 20 (2007) 423-30
18. Grunwald J.E., Brucker A.J., Schwartz S.S., Braunstein S.N., Baker L., Petrig B.L., Riva C.E.: Diabetic glycemic control and retinal blood flow. *Diabetes.* 39 (1990) 602-7
19. Grunwald J.E., DuPont J., Riva C.E.: Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol.* 80 (1996) 327-31
20. Grunwald J.E., Riva C.E., Baine J., Brucker A.J.: Total retinal volumetric blood flow rate in diabetic patients with poor glycemic control. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 33 (1992) 356-63
21. Holubarsch C.: Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit Nierenerkrankungen. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2 (2007) 9–14
22. Hubbard L.D., Brothers R.J., King W.N., Clegg L.X., Klein R., Cooper L.S., Sharrett A.R., Davis M.D., Cai J.: Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology.* 106 (1999) 2269-80
23. Ikram M.K., de Jong F.J., Vingerling J.R., Witteman J.C., Hofman A., Breteler M.M., de Jong P.T.: Are retinal arteriolar or venular diameters associated with

- markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 45 (2004) 2129-34
24. Ikram M.K., Witteman J.C., Vingerling J.R., Breteler M.M., Hofman A., de Jong P.T.: Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension.* 47 (2006) 189-94
 25. Jensen T., Deckert T.: Diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy. Generalized vascular damage in insulin-dependent diabetic patients. *Horm Metab Res Suppl.* 26 (1992) 68-70
 26. Joyner W.L., Mayhan W.G., Johnson R.L., Phares C.K.: Microvascular alterations develop in Syrian hamsters after the induction of diabetes mellitus by streptozotocin. *Diabetes.* 30 (1981) 93-100
 27. Kawagishi T., Matsuyoshi M., Emoto M., Taniwaki H., Kanda H., Okuno Y., Inaba M., Ishimura E., Nishizawa Y., Morii H.: Impaired endothelium-dependent vascular responses of retinal and intrarenal arteries in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19 (1999) 2509-16
 28. Kifley A., Wang J.J., Cugati S., Wong T.Y., Mitchell P.: Retinal vascular caliber, diabetes, and retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 143 (2007) 1024-6
 29. Kim S., Iwao H.: Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev.* 52 (2000) 11-34
 30. Klein R., Klein B.E., Knudtson M.D., Wong T.Y., Tsai M.Y.: Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 124 (2006) 87-94
 31. Klein R., Klein B.E., Moss S.E.: Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 124 (1996) 90-6
 32. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Cruickshanks K.J., Brazy P.C.: The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 22 (1999) 743-51
 33. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Wong T.Y.: Retinal vessel caliber and microvascular and macrovascular disease in type 2 diabetes: XXI: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology.* 114 (2007) 1884-92
 34. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Wong T.Y., Hubbard L., Cruickshanks K.J., Palta M.: Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVIII. *Ophthalmology.* 110 (2003) 2118-25
 35. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Wong T.Y., Hubbard L., Cruickshanks K.J., Palta M.: The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of

- diabetic retinopathy: XIX: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 122 (2004) 76-83
36. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Wong T.Y., Sharrett A.R.: Retinal vascular caliber in persons with type 2 diabetes: the Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy: XX. *Ophthalmology.* 113 (2006) 1488-98
 37. Klein R., Knudtson M.D., Klein B.E., Zinman B., Gardiner R., Suissa S., Sinaiko A.R., Donnelly S.M., Goodyer P., Strand T., Mauer M.: The relationship of retinal vessel diameter to changes in diabetic nephropathy structural variables in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 53 (2010) 1638-46
 38. Klein R., Myers C.E., Klein B.E., Zinman B., Gardiner R., Suissa S., Sinaiko A.R., Donnelly S.M., Goodyer P., Strand T., Mauer M.: Relationship of blood pressure to retinal vessel diameter in type 1 diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol.* 128 (2010) 198-205
 39. Klein R., Sharrett A.R., Klein B.E., Chambless L.E., Cooper L.S., Hubbard L.D., Evans G.: Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis?: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20 (2000) 1644-50
 40. Kofoed-Enevoldsen A., Jensen T., Borch-Johnsen K., Deckert T.: Incidence of retinopathy in type I (insulin-dependent) diabetes: association with clinical nephropathy. *J Diabet Complications.* 1 (1987) 96-9
 41. Kolodjaschna J., Berisha F., Lung S., Schaller G., Polska E., Jilma B., Wolzt M., Schmetterer L.: LPS-induced microvascular leukocytosis can be assessed by blue-field entoptic phenomenon. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 287 (2004) 691-4
 42. Lembo G., Vecchione C., Fratta L., Marino G., Trimarco V., d'Amati G., Trimarco B.: Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes.* 49 (2000) 293-7
 43. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 130 (1999) 461-70
 44. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A.: Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation.* 104 (2001) 735-40
 45. Lindeman R.D., Tobin J., Shock N.W.: Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 33 (1985) 278-85
 46. McClellan W.M., Knight D.F., Karp H., Brown W.W.: Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J Kidney Dis.* 29 (1997) 368-75

47. Mehlsen J., Jeppesen P., Erlandsen M., Poulsen P.L., Bek T.: Lack of effect of short-term treatment with amlodipine and lisinopril on retinal autoregulation in normotensive patients with type 1 diabetes and mild diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 89 (2011) 764-8
48. Mitchell P., Leung H., Wang J.J., Rochtchina E., Lee A.J., Wong T.Y., Klein R.: Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 112 (2005) 245-50
49. Moe S., Drueke T., Cunningham J., Goodman W., Martin K., Olgaard K., Ott S., Sprague S., Lameire N., Eknoyan G.: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 69 (2006) 1945-53
50. Muntner P., He J., Hamm L., Loria C., Whelton P.K.: Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 13 (2002) 745-53
51. N.N.: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 329 (1993) 977-86
52. N.N.: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 317 (1998) 703-13
53. N.N.: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med.* 342 (2000) 381-9
54. N.N.: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 39 (2002) 1-266
55. N.N.: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 42 (2003) 1-201
56. Nickolas T.L., Leonard M.B., Shane E.: Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int.* 74 (2008) 721-31
57. Obrador G.T., Ruthazer R., Arora P., Kausz A.T., Pereira B.J.: Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 10 (1999) 1793-800
58. Ooi Q.L., Tow F.K., Deva R., Alias M.A., Kawasaki R., Wong T.Y., Mohamad N., Colville D., Hutchinson A., Savage J.: The microvasculature in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6 (2011) 1872-8

59. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Matsuzawa Y., Walsh K.: Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 14 (2003) 561-6
60. Parr J.C., Spears G.F.: General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol.* 77 (1974) 472-7
61. Patel V., Rassam S., Newsom R., Wiek J., Kohner E.: Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *BMJ.* 305 (1992) 678-83
62. Price C.P., Newall R.G., Boyd J.C.: Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem.* 51 (2005) 1577-86
63. Pueyo M.E., Gonzalez W., Nicoletti A., Savoie F., Arnal J.F., Michel J.B.: Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20 (2000) 645-51
64. Remuzzi G., Ruggenenti P., Perico N.: Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med.* 136 (2002) 604-15
65. Rizzoni D., Porteri E., Boari G.E., De Ciuceis C., Sleiman I., Muiesan M.L., Castellano M., Miclini M., Agabiti-Rosei E.: Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation.* 108 (2003) 2230-5
66. Rizzoni D., Porteri E., De Ciuceis C., Sleiman I., Rodella L., Rezzani R., Paiardi S., Bianchi R., Ruggeri G., Boari G.E., Muiesan M.L., Salvetti M., Zani F., Miclini M., Rosei E.A.: Effect of treatment with candesartan or enalapril on subcutaneous small artery structure in hypertensive patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Hypertension.* 45 (2005) 659-65
67. Rowe J.W., Andres R., Tobin J.D., Norris A.H., Shock N.W.: The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol.* 31 (1976) 155-63
68. Ruf K.M., Clifford T.: Management of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Orthopedics.* 33 (2010) 98-101
69. Sabanayagam C., Shankar A., Koh D., Chia K.S., Saw S.M., Lim S.C., Tai E.S., Wong T.Y.: Retinal microvascular caliber and chronic kidney disease in an Asian population. *Am J Epidemiol.* 169 (2009) 625-32
70. Sabanayagam C., Tai E.S., Shankar A., Lee J., Sun C., Wong T.Y.: Retinal arteriolar narrowing increases the likelihood of chronic kidney disease in hypertension. *J Hypertens.* 27 (2009) 2209-17
71. Schiffrin E.L.: Effect of antihypertensive treatment on small artery remodeling in hypertension. *Can J Physiol Pharmacol.* 81 (2003) 168-76

72. Schofield I., Malik R., Izzard A., Austin C., Heagerty A.: Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation*. 106 (2002) 3037-43
73. Schwartz M.M., Lewis E.J., Leonard-Martin T., Lewis J.B., Batlle D.: Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 13 (1998) 2547-52
74. Sharrett A.R., Hubbard L.D., Cooper L.S., Sorlie P.D., Brothers R.J., Nieto F.J., Pinsky J.L., Klein R.: Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 150 (1999) 263-70
75. Sjolie A.K., Chaturvedi N.: The retinal renin-angiotensin system: implications for therapy in diabetic retinopathy. *J Hum Hypertens*. 16 (2002) 42-6
76. Skyler J.S.: Microvascular complications. Retinopathy and nephropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 30 (2001) 833-56
77. Smith H.W.: Comparative physiology of the kidney. *J Am Med Assoc*. 153 (1953) 1512-4
78. Soehnlein O., Schmeisser A., Cicha I., Reiss C., Ulbrich H., Lindbom L., Daniel W.G., Garlachs C.D.: ACE inhibition lowers angiotensin-II-induced monocyte adhesion to HUVEC by reduction of p65 translocation and AT 1 expression. *J Vasc Res*. 42 (2005) 399-407
79. Struijker-Boudier H.A.: Retinal microcirculation and early mechanisms of hypertension. *Hypertension*. 51 (2008) 821-2
80. Tamai K., Matsubara A., Tomida K., Matsuda Y., Morita H., Armstrong D., Ogura Y.: Lipid hydroperoxide stimulates leukocyte-endothelium interaction in the retinal microcirculation. *Exp Eye Res*. 75 (2002) 69-75
81. van den Born B.J., Hulsman C.A., Hoekstra J.B., Schlingemann R.O., van Montfrans G.A.: Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ*. 331 (2005) 73
82. Vilser W., Nagel E., Lanzl I.: Retinal Vessel Analysis--new possibilities. *Biomed Tech (Berl)*. 47 (2002) 682-5
83. Wang J.J., Taylor B., Wong T.Y., Chua B., Rochtchina E., Klein R., Mitchell P.: Retinal vessel diameters and obesity: a population-based study in older persons. *Obesity (Silver Spring)*. 14 (2006) 206-14
84. Wang L., Wong T.Y., Sharrett A.R., Klein R., Folsom A.R., Jerosch-Herold M.: Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 51 (2008) 119-26

85. Wilkinson-Berka J.L.: Diabetes and retinal vascular disorders: role of the renin-angiotensin system. *Expert Rev Mol Med.* 6 (2004) 1-18
86. Wong T.Y., Coresh J., Klein R., Muntner P., Couper D.J., Sharrett A.R., Klein B.E., Heiss G., Hubbard L.D., Duncan B.B.: Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol.* 15 (2004) 2469-76
87. Wong T.Y., Duncan B.B., Golden S.H., Klein R., Couper D.J., Klein B.E., Hubbard L.D., Sharrett A.R., Schmidt M.I.: Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 45 (2004) 2949-54
88. Wong T.Y., Islam F.M., Klein R., Klein B.E., Cotch M.F., Castro C., Sharrett A.R., Shahar E.: Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47 (2006) 2341-50
89. Wong T.Y., Klein R., Couper D.J., Cooper L.S., Shahar E., Hubbard L.D., Wofford M.R., Sharrett A.R.: Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet.* 358 (2001) 1134-40
90. Wong T.Y., Klein R., Klein B.E., Tielsch J.M., Hubbard L., Nieto F.J.: Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol.* 46 (2001) 59-80
91. Wong T.Y., Klein R., Nieto F.J., Klein B.E., Sharrett A.R., Meuer S.M., Hubbard L.D., Tielsch J.M.: Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmology.* 110 (2003) 933-40
92. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Couper D.J., Klein B.E., Liao D.P., Hubbard L.D., Mosley T.H.: Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA.* 288 (2002) 67-74
93. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Duncan B.B., Couper D.J., Klein B.E., Hubbard L.D., Nieto F.J.: Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med.* 140 (2004) 248-55
94. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Duncan B.B., Couper D.J., Tielsch J.M., Klein B.E., Hubbard L.D.: Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA.* 287 (2002) 1153-9
95. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Schmidt M.I., Pankow J.S., Couper D.J., Klein B.E., Hubbard L.D., Duncan B.B.: Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA.* 287 (2002) 2528-33
96. Wong T.Y., Mitchell P.: Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med.* 351 (2004) 2310-7

97. Wong T.Y., Shankar A., Klein R., Klein B.E.: Retinal vessel diameters and the incidence of gross proteinuria and renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 53 (2004) 179-84
98. Wong T.Y., Shankar A., Klein R., Klein B.E., Hubbard L.D.: Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ*. 329 (2004) 79
99. Wong T.Y., Shankar A., Klein R., Klein B.E., Hubbard L.D.: Retinal arteriolar narrowing, hypertension, and subsequent risk of diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 165 (2005) 1060-5
100. Zhang J.Z., Gao L., Widness M., Xi X., Kern T.S.: Captopril inhibits glucose accumulation in retinal cells in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 44 (2003) 4001-5
101. Zhang J.Z., Xi X., Gao L., Kern T.S.: Captopril inhibits capillary degeneration in the early stages of diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 32 (2007) 883-9

6.2 Lebenslauf

Schade, Karin Melissa

Persönliche Daten

Nationalität: Deutsch
Geburtsdatum und -ort: 24.01.1986 in Manila

Ausbildung

Sep. 1996 – Jun. 2005	Gymnasium Grafing, Grafing
Okt. 2005 – Sep. 2007	Ludwig Maximilian Universität, München Medizin, vorklinischer Abschnitt
Sep. 2007	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Okt. 2007 - Nov. 2011	Technische Universität München Medizin, klinischer Abschnitt
Aug. 2010 – Jul. 2011	Praktisches Jahr Chirurgie: Klinikum rechts der Isar, München; Cho Ray Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam Innere Medizin: Krankenhaus Barmherzige Brüder, München Augenheilkunde: Klinikum rechts der Isar, München
Nov. 2011	Ärztliche Prüfung
Dez. 2011	Approbation

Promotion

Aug. 2008 – Mär. 2012	Dissertationsthema: Analyse der Mikrozirkulation der Retina bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Betreuer: PhD Dr. med. Marcus Baumann, Leitung des Nephrologischen Forschungslabors des Klinikums rechts der Isar München Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Uwe Heemann, Leitung der Nephrologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar München
-----------------------	---

6.3 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Heemann für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PhD Dr. med. Baumann für seine Unterstützung, konstruktive Kritik und motivierte Anleitung. Seine fortwährenden wertvollen Anregungen waren von entscheidender Bedeutung für die Verwirklichung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Co-Doktoranden Kensei, Jens, Albert und Katharina bedanken für ihren unerlässlichen Beitrag zur Patientenmessung und Datensammlung im Team.

Ebenso danke ich allen Ärzten und Mitarbeitern der nephrologischen Ambulanz der Nephrologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar, die mich bei der Patientenrekrutierung und Datensammlung immerzu sehr freundlich unterstützt haben.

Mein Dank gilt darüber hinaus Herrn Dr. med. Burkhardt, der die Rekrutierung weiterer Patienten aus seiner Praxis in Weißenburg ermöglichte.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. Kotliar für seine freundliche Einweisung in den Umgang mit dem Static Vessel Analyzer®.

Ferner möchte ich mich bei allen Patienten für die bereitwillige Teilnahme an der Studie bedanken.

Schließlich möchte ich dankend meine Eltern erwähnen, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mich fortwährend in meinen Plänen unterstützten. Außerdem danke ich ganz besonders meinem Freund Thimeo für die Hilfestellung bei Software-Problemen, für sein Korrekturlesen und dass er mich in meiner Arbeit bestärkt hat. Darüber hinaus bin ich auch meiner Freundin Anja für ihr Korrekturlesen sehr dankbar.