



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der  
Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar

**Risikostratifizierung bei Dialysepatienten anhand  
retinaler Mikrozirkulation  
(Statische Analyse)**

Stefanie Heimberg

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. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Marcus Baumann  
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann

Die Dissertation wurde am 31.03.2015 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.05.2016  
angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	6
1.1 Ursachen für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Dialysepatienten .....	7
1.2. Risikostratifizierung anhand statischer Analyse des Augenhintergrundes.....	8
1.3. Studienlage.....	10
1.4. Ziel der Studie.....	13
2. Material und Methoden.....	14
2.1. Studientyp .....	14
2.2. Patientenkollektiv .....	14
2.2.1. Einschlusskriterien.....	14
2.2.2. Ausschlusskriterien.....	15
2.3. Erhobene Parameter .....	15
2.4. Static Vessel Analyzer.....	16
2.4.1. Aufbau .....	16
2.4.2. Funktion.....	17
2.5. Untersuchung.....	18
2.6. Auswertung .....	18
2.7. Software .....	22
2.8. Statistik.....	22
3. Ergebnisse .....	23
3.1. Basisdemographie .....	23
3.2. Daten der Follow-up Untersuchung.....	26
3.3. Vergleich der Basisdaten Verstorben vs. Überlebend .....	27
3.4. Einteilung in Subgruppen nach AVR.....	29
3.5. Kaplan Meier Überlebenskurven .....	30
3.6. Korrelation der kardiovaskulären Risikofaktoren mit den Augenwerten mittels Mann-Whitney U Test.....	35
3.6.1. Geschlecht.....	35
3.6.2. Diabetes.....	35
3.6.3. Hypercholesterinämie .....	36
3.6.4. Arterielle Hypertonie.....	37
3.6.5. Übergewicht .....	37
3.6.6. KHK .....	38

3.6.7. PAVK.....	39
4. Diskussion.....	40
4.1. Limitationen .....	49
4.2. Ausblick .....	52
Zusammenfassung.....	53
Literaturverzeichnis.....	55
Abbildungsverzeichnis.....	62
Tabellenverzeichnis.....	63
Danksagung.....	65

## Abkürzungsverzeichnis

24hSBD	Mittlerer systolischer Blutdruck über 24 Stunden
24hDBD	Mittlerer diastolischer Blutdruck über 24 Stunden
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
Art. Hypertonie	Arterielle Hypertonie
AVR	Arteriovenöse Ratio
BDES	Beaver Dam Eye Study
BMES	Blue Mountains Eye Study
BMI	Body Mass Index
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CCD	Charged couple device
CHS	Cardiovascular Health Study
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CRAE	Zentrales retinales Arterienäquivalent
CRP	C- reaktives Protein
CRVE	Zentrales retinales Venenäquivalent
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
DiZ	Dialyse im Zentrum
DVA®	Dynamic Vessel Analyzer
EKG	Elektrokardiogramm
Et. al.	Et altera
e.V.	Eingetragener Verein
FU	Follow up
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate gemessen in ml/min
HDL	High-density lipoprotein
Inc.	Incorporated
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density lipoprotein
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Mikrogramm
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
µm	Mikrometer

NI	Niereninsuffizienz
p	Signifikanzwert
PAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PC	Personal Computer
RVA®	Retinal Vessel Analyzer
s.	Siehe
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SVA®	Static Vessel Analyzer

## 1. Einleitung

Die chronische Niereninsuffizienz stellt weltweit ein großes Gesundheitsproblem dar. Durchschnittlich leiden ca. 10% der Bevölkerung an einer chronischen Einschränkung der Nierenfunktion und jährlich kommen zahlreiche Neuerkrankungen hinzu (Choi et al., 2006)(Hsu et al., 2006)(Hallan et al., 2006).

Dabei sind die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung ansteigend (Yamagata et al., 2015). Definiert ist die chronische Niereninsuffizienz als eine Schädigung der Niere oder eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate unter  $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  über einen Zeitraum von über drei Monaten (Levey et al., 2005).

Die Hauptrisikofaktoren für eine chronische Niereninsuffizienz sind Diabetes und eine arterielle Hypertonie. Aber auch Glomerulonephritiden, sowie hereditäre polyzystische und chronisch interstitielle Nierenerkrankungen spielen ursächlich eine Rolle.

Nach der National Kidney Foundation werden die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in 5 Stadien eingeteilt. Definiert werden diese Stadien über die glomeruläre Filtrationsrate(GFR), die eine Aussage über die Nierenleistung der Patienten zulässt (Levey et al., 2005). Sind Patienten in geringeren Stadien oft noch konservativ therapierbar, helfen bei chronischen Nierenerkrankungen im Endstadium meist nur noch Nierenersatzverfahren. Das am häufigsten angewandte Verfahren ist die Hämodialyse. Dabei werden Wasser sowie harnpflichtige Substanzen maschinell aus dem Blut des Patienten eliminiert und Störungen des Elektrolyt- und Säurebasenhaushaltes ausgeglichen.

Betroffene Patienten müssen dabei drei bis viermal wöchentlich ein Dialysezentrum aufsuchen, um sich dieser Behandlung zu unterziehen.

Die Hämodialyse führt zwar zu einer Verringerung der Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz, ist aber dennoch mit einer massiv erhöhten Sterblichkeit gegenüber der Normalbevölkerung verbunden (Hallan et al., 2012)(Stel et al., 2009).

## 1.1 Ursachen für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Dialysepatienten

Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Dialysepatienten und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sind kardiovaskuläre Erkrankungen (Yao et al., 2004) (Wen et al., 2008) (McCullough et al., 2008).

Während sich bei nierengesunden Patienten das kardiovaskuläre Risiko gut anhand der klassischen Risikofaktoren abschätzen lässt, ist die Stratifizierung bei Dialysepatienten deutlich schwieriger. Die klassischen Faktoren sind ein erhöhtes LDL Cholesterin, erniedrigtes HDL Cholesterin, Diabetes, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, männliches Geschlecht, sowie ein hohes Lebensalter (Wilson et al., 1998). Auch Adipositas, Bewegungsmangel oder Lipidstoffwechselstörungen tragen zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei. Für Dialysepatienten spielen diese Faktoren ebenfalls eine große Rolle. Besonders Krankheiten wie Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie sind unter Dialysepatienten häufig zu finden, da diese oft ursächlich für die chronische Niereninsuffizienz sind. Das Vorhandensein dieser Risikofaktoren allein kann jedoch die erhöhte Prävalenz und Inzidenz an kardiovaskulären Erkrankungen nicht erklären (Stenvinkel, 2006) (Yao et al., 2004). Aus diesem Grund muss man zusätzlich zu den genannten Risikofaktoren weitere, für die chronische oder terminale Niereninsuffizienz spezifische, Risikofaktoren betrachten, die ebenfalls einen großen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit von Herzkreislauferkrankungen bei Dialysepatienten haben. So leiden dauerhaft hämodialysepflichtige Patienten oft an einer chronischen Entzündung der Gefäße, repräsentiert durch ein erhöhtes CRP im Blut (Stenvinkel, 2006). Dies wurde in Studien als ein prädiktiver Wert für Mortalität im Allgemeinen und kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit beschrieben (Takahashi et al., 2012) (Shlipak et al., 2005) (Zimmermann et al., 1999). Sowohl eine linksventrikuläre Hypertrophie, als Folge einer erhöhten Gefäßsteifigkeit, als auch Verkalkungen der Herzklappen resultieren aus einer, bei Dialysepatienten häufig vorkommenden, Störung des Calcium Phosphat Haushalts. Auch sie wurden als Ursachen für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität beschrieben (Takahashi et al., 2012) (Park et al., 2012) (Foley and Parfrey, 1998).

Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Dialysepatienten, die durch die chronische Urämie und die Dialyse bedingt sind.

Dazu zählen unter anderem eine chronische hämodynamische Überlastung durch nicht kontinuierliche Entwässerung der Patienten, eine chronische Anämie, eine metabolische Azidose, sowie ein gestörter Elektrolythaushalt und eine Hypalbuminämie (Parfrey and Foley, 1999).

Neben diesen Risiken werden bei Dialysepatienten auch paradoxe Effekte der klassischen Risikofaktoren beobachtet. So zeigten Patienten mit einem höheren BMI in Studien oft ein besseres Überleben (Kalantar-Zadeh et al., 2010).

Aufgrund dieses breiten Einflusspektrums an Faktoren ist es sehr schwierig, das kardiovaskuläre Risiko bei Dialysepatienten genau stratifizieren zu können. Gerade die steigende Inzidenz und Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz, sowie die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verlangen aber nach einem Werkzeug zur Früherkennung von kardiovaskulären Erkrankungen, um diesen präventiv begegnen zu können.

## **1.2. Risikostratifizierung anhand statischer Analyse des Augenhintergrundes**

Sowohl makrovaskuläre, als auch mikrovaskuläre Prozesse spielen in der Entstehung von Herzkreislauferkrankungen eine Rolle. Während viele makrovaskuläre Prozesse durch konventionelle Bildgebungsverfahren darstellbar sind, ist die Mikrozirkulation für die übliche Bildgebung schwer zu erfassen. Die menschliche Retina bietet eine einzigartige Möglichkeit, noninvasiv und direkt Einblicke in die Mikrozirkulation zu gewinnen. So lassen sich durch optische Bildgebungsverfahren arterielle und venöse Gefäße auf der Netzhaut darstellen und vermessen. Es können somit Erkenntnisse über krankhafte Schädigungen der Retina, als auch über die systemische Gefäßproblematik gewonnen werden, da retinalen Arteriolen ähnliche anatomische und physiologische Eigenschaften wie koronaren und zerebralen Gefäßen zugeschrieben werden (Patton et al., 2005).

Seit den 1970er Jahren gab es große Fortschritte bei der Darstellung des Augenhintergrunds. Parr und Spears entwickelten eine Formel mit deren Hilfe aus den peripheren Durchmessern der retinalen Gefäße Rückschlüsse auf die Größe des zugrundeliegenden zentralen Gefäßes möglich sind. Dabei werden

die Durchmesser der Arteriolen im Abstand von 0,5 bis 1 Papillendurchmesser von der Sehnervenpapille entfernt gemessen. Daraus wird dann das zentrale retinale Arterienäquivalent (CRAE) berechnet, welches der Größe der zentralen retinalen Arterie entspricht (Parr and Spears, 1974). Hubbard et al entwickelten zusätzlich eine Methode zur Berechnung des zentralen venösen Gefäßdurchmessers aus den Einzeldurchmessern der retinalen Venolen (CRVE) (Hubbard et al., 1999).

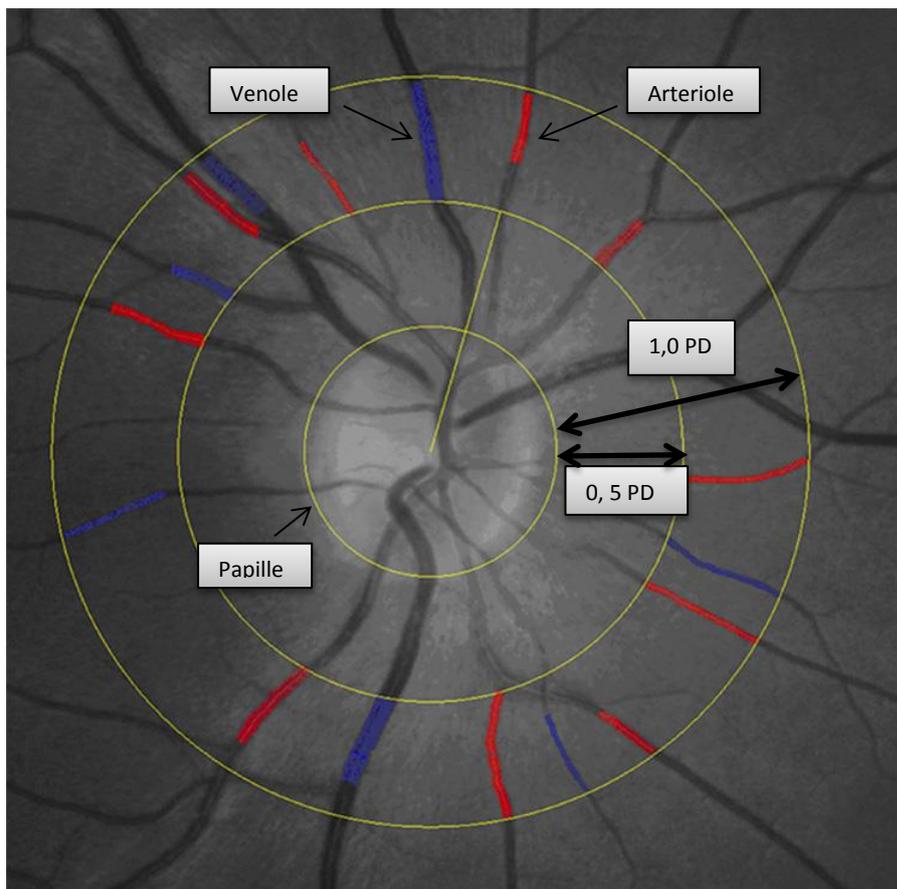


Abbildung 1: Markierung der Arterien und Venen im Abstand von 0,5 bis 1 Papillendurchmesser von der Papille entfernt. Berechnet wird die Größe des zugrundeliegenden zentralen Gefäßes (Leung et al., 2008) PD = Papillendurchmesser

Neben den Arterien- und Venenäquivalenten wird in vielen Studien auch deren Ratio, die sogenannte AVR verwendet, da durch die Division der Werte mögliche refraktäre Fehler eliminiert werden (Ikram et al., 2006a).

Während früher eine objektive Beurteilung der Netzhautgefäße zur klinischen Analyse angewandt wurde, ist es heutzutage möglich, semiautomatisch digitale Abbilder der Netzhaut zu erstellen und anschließend mit einer Software die Größe der retinalen Gefäße zu vermessen und zu berechnen. Die Beobachtungen können digitalisiert werden und sind somit archivier- und jederzeit abrufbar. Die Vermessung und Beurteilung der Netzhautgefäße wurde seither im klinischen Alltag zu einem bedeutenden Werkzeug für die kardiovaskuläre Risikostratifizierung vieler Patienten.

### 1.3. Studienlage

Im Rahmen großer Populationsstudien wie der ARIC Studie (Atherosclerosis Risk in Communities Study), der BDES (Beaver Dam Eye Study), CHS (Cardiovascular Health Study), MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) und der Rotterdam Study wurden bereits zahlreiche Zusammenhänge zwischen retinalen und systemischen Veränderungen untersucht ("The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study," 1989)(Myers et al., 2012)(Klein et al., 2012)(Bild et al., 2002)(Fried et al., 1991)(Hofman et al., 2007).

So zeigte sich in diversen Studien eine Assoziation zwischen steigenden Blutdruckwerten und einer zunehmenden arteriellen Gefäßverengung (Kaushik et al., 2007)(Gepstein et al., 2012)(Ikram et al., 2004)(Sharrett et al., 1999).

Sowohl eine aktuelle, als auch eine Hypertonie in der Vergangenheit scheinen sich in verengten arteriellen Gefäßen des Augenhintergrundes widerzuspiegeln (Sharrett et al., 1999)(Klein et al., 2012)(Leung et al., 2004). Außerdem ließ sich eine gesteigerte Wahrscheinlichkeit auf zukünftige Hypertonie bei Patienten mit verengten arteriellen Gefäßdurchmessern des Augenhintergrunds feststellen (Tanabe et al., 2010)(Smith et al., 2004)(Ikram et al., 2006b)(Wong et al., 2004b).

Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen steigendem Alter und einem verringerten arteriellen Gefäßdurchmesser entdeckt, der bei älteren Patienten jedoch eine geringere Assoziation zum Hypertonus aufweist, als bei Jüngeren. Diese Beobachtung wird auf eine vermehrte Sklerose der Gefäße im Alter zurückgeführt, welche eine weitere Verengung verhindert (Wong et al., 2003a).

Eine weitere Studie zeigte einen Zusammenhang von arterieller Gefäßverengung und metabolischem Syndrom. Patienten mit dieser

Erkrankung wiesen zusätzlich eine Vergrößerung des venösen Gefäßdurchmessers auf (Wong et al., 2004a).

Arterien↓	Arterien↑
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutdruck ↑</li> <li>• Steigendes Alter</li> <li>• Metabolisches Syndrom</li> <li>• Niereninsuffizienz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes</li> </ul>

*Tabelle 1: Veränderung der arteriellen Gefäßdurchmesser der Retina bei Erkrankungen und Komorbiditäten*

Zahlreiche Erkrankungen und Risikofaktoren wirken sich also auch auf den venösen retinalen Gefäßdurchmesser aus.

Dieser scheint sich mit steigendem Alter zu verringern (Myers et al., 2012)(Kaushik et al., 2007). Chronische Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Erkrankungen wirken sich dabei offensichtlich beschleunigend auf diese Verengung aus (Myers et al., 2012). Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen venöser Gefäßerweiterung und Atherosklerose, erhöhten Cholesterin- und Entzündungswerten, sowie Nikotinabusus entdeckt.

Dilatierte Venen der Netzhaut können somit eine Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren widerspiegeln.

Ein erhöhter Blutdruck führte in manchen Studien jedoch eher zu einer arteriellen, als auch venösen Verengung. Diese Beobachtung zeigte sich auch in einem erniedrigten AVR, also in der arteriovenösen Ratio (Ikram et al., 2004). Andere Studien beschrieben hingegen eine Erweiterung der Venen bei erhöhten Blutdruckwerten (Kaushik et al., 2007).

Für Diabetes wurde ebenfalls ein Einfluss auf den Durchmesser der retinalen Gefäße gefunden. So wiesen Diabetiker in Studien eine Erweiterung der gesamten Mikrozirkulation auf (Nguyen et al., 2008).

Venen ↓	Venen ↑
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhter Blutdruck</li> <li>• Steigendes Alter</li> <li>• Niereninsuffizienz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolisches Syndrom</li> <li>• Atherosklerose</li> <li>• Erhöhte Cholesterinwerte</li> <li>• Entzündung</li> <li>• Nikotinabusus</li> <li>• Diabetes</li> </ul>

*Tabelle 2: Veränderung der venösen Gefäßdurchmesser der Retina bei Erkrankungen und Komorbiditäten*

Sowohl der arterielle, als auch der venöse Gefäßdurchmesser sind also scheinbar mit zahlreichen Erkrankungen assoziiert. Auch an Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz wurden bereits Studien durchgeführt und Veränderungen im Durchmesser der retinalen Gefäße beschrieben.

So zeigte sich eine zunehmende Verengung der Mikrozirkulation mit steigender Schwere der Niereninsuffizienz. Je geringer die GFR der Patienten, desto enger waren die Gefäße (Baumann et al., 2009)(Ooi et al., 2011).

Unter Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wiesen Diabetiker ebenfalls einen größeren Gefäßdurchmesser, als solche ohne Diabetes auf (Ooi et al., 2011).

In mehreren Studien konnte mittels Funduskopie nachgewiesen werden, dass mikrovaskuläre Schäden die Wahrscheinlichkeit einer chronischen Niereninsuffizienz erhöhen (Sabanayagam et al., 2009b)(Sabanayagam et al., 2009a). Hinsichtlich dieser Beobachtung gibt es jedoch kontroverse Ergebnisse in der Literatur (Sabanayagam et al., 2011).

Ob sich die statische retinale Gefäßanalyse als ein Mittel zur Früherkennung eignet, wurde bereits in zahlreichen prospektiven Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht.

In einer großen Kohortenstudie wurde ein Zusammenhang zwischen einer arteriellen Verengung und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko im Alter zwischen 43 und 74 Jahren gefunden. Bei den über 75 jährigen Patienten

konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden (Wong et al., 2003b). Dahingegen wiesen andere Studien dem AVR und dem venösen, nicht aber dem arteriellen Gefäßdurchmesser ein Vorhersagewert für das kardiale Risiko zu (García-Ortiz et al., 2012). In einer weiteren großen Studie konnte jedoch diese Beobachtung nicht bestätigt werden, da kein Zusammenhang zwischen einer geringeren AVR und erhöhter Mortalität gefunden werden konnte (Wong et al., 2004c).

Zudem wurde bisher ein Zusammenhang zwischen veränderten retinalen Gefäßdurchmessern und koronaren Herzerkrankungen oder Schlaganfällen bei älteren Probanden beobachtet. Eine venöse Gefäßerweiterung war mit einer größeren Wahrscheinlichkeit assoziiert, innerhalb von 5 Jahren eine KHK oder einen Schlaganfall zu entwickeln. Verengte Arterien erhöhten hingegen lediglich das Risiko für eine KHK (Wong et al., 2006).

#### **1.4. Ziel der Studie**

Es wurden also bereits viele Zusammenhänge von retinalen und systemischen Veränderungen untersucht und etliche Studien zum prognostischen Wert der statischen Augenuntersuchung auf das kardiovaskuläre Risiko durchgeführt, jedoch bisher nicht spezifisch an Dialysepatienten. In dieser Arbeit wird der Zusammenhang zwischen veränderten retinalen Gefäßdurchmessern und der Sterblichkeit der Hämodialysepatienten beschrieben. Im Rahmen der ISAR Studie wurden Patienten verschiedener Dialysezentren rekrutiert. Von diesen wurden zahlreiche Daten erhoben und diverse Untersuchungen durchgeführt, darunter eine statische Untersuchung des Augenhintergrundes. Nach einem bestimmten Intervall folgte eine Follow up Untersuchung, bei der Informationen über Hospitalisierungen oder das Versterben der Patienten erhoben wurden.

Anhand der ermittelten Daten soll analysiert werden, ob sich die Augenuntersuchung dazu eignet, eine Prognose über die Mortalität der Patienten zu treffen. Ziel ist es weiterhin herauszuarbeiten, ob sich Messwerte der Verstorbenen von denen der aktiven Teilnehmer unterscheiden.

Langfristig soll die Studie dazu beitragen, ein Mittel zu finden, das kardiovaskuläre Risiko bei dialysepflichtigen Patienten besser stratifizieren zu können.

## **2. Material und Methoden**

Die Studie wurde nach der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Eine unterschriebene Einverständniserklärung der Patienten und die Genehmigung der Ethikkommission lagen vor.

### **2.1. Studientyp**

Mittels einer digitalen Funduskamera wurden Aufnahmen des Augenhintergrundes erstellt. Anschließend wurden mit einer speziellen Software die Durchmesser der Netzhautgefäße berechnet.

Nach einem bestimmten Zeitintervall wurden Follow-up Daten über Hospitalisierungen und das Versterben dieser Patienten erhoben. Es handelt sich um eine klinisch-prospektive Studie.

### **2.2. Patientenkollektiv**

Von April 2010 bis Mai 2012 wurden 290 dauerhaft hämodialysepflichtige Patienten in Dialysezentren in München und Umland für die Studie rekrutiert. Es handelte sich dabei um Patienten aus den Zentren München Rechts der Isar, den Nierenzentren München-Bogenhausen und München-Neuperlach und den Einrichtungen DiZ (Dialyse im Zentrum) Sendlinger Tor und DiZ Solln. Weiterhin wurden Patienten aus den Kuratorien für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH) Weißenburg, Schwabing, München-Giesing, Harlaching und Eisenheimerstraße in die Studie eingeschlossen.

#### **2.2.1. Einschlusskriterien**

Herangezogen wurden Patienten beider Geschlechter. Das Mindestalter der Studienteilnehmer wurde auf 18 Jahre festgelegt. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine chronische Dialysepflichtigkeit und eine

mindestens drei monatige Dialysedauer. Die eingeschlossenen Patienten unterzogen sich dreimal wöchentlich einer Hämodialysetherapie.

### **2.2.2. Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Studie an einer systemischen Infektion oder an Elektrolytstörungen (Natrium, Kalium, Bikarbonat, Kalzium) litten. Schwangerschaft galt ebenfalls als Ausschlusskriterium, genauso wie eine ungültige Einverständniserklärung.

Patienten die an einer malignen Erkrankung litten, die ein Überleben von über 24 Monaten unwahrscheinlich macht, wurden ebenfalls nicht heran gezogen.

### **2.3. Erhobene Parameter**

Es wurden Fundusaufnahmen der Patienten unmittelbar vor der Dialyse angefertigt. Anhand dieser Bilder wurde der Gefäßdurchmesser der Netzhautgefäße bestimmt. Neben der statischen Gefäßanalyse wurde zu weiteren Studienzwecken auch eine dynamische Gefäßuntersuchung am Augenhintergrund durchgeführt. Im Rahmen der Studie wurden noch ein Langzeit-EKG und Langzeitblutdruckwerte ermittelt und ausgewertet. Den Teilnehmern wurde unmittelbar vor der Dialyse Blut aus dem Shunt entnommen und für mögliche Nachuntersuchungen aufbewahrt. Auch aktuelle Blutwerte und weitere Informationen wie Alter, Geschlecht, Dialysedauer und Daten der Dialyse wurden den Akten entnommen. Zusätzlich wurden die Patienten einer kognitiven Testung unterzogen. Anhand der Patientenakten wurden Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie, genaue Angaben zur Dialyse dokumentiert.

## 2.4. Static Vessel Analyzer

### 2.4.1. Aufbau

Der Static Vessel Analyzer® (SVA) ist ein Gerät der Firma Imedos mit Sitz In Jena. Weitere Geräte dieser Firma zur Analyse des Augenhintergrundes sind der Dynamic Vessel Analyzer® (DVA) und der Retinal Vessel Analyzer® (RVA). Sie wurden in Zusammenarbeit der Augenkliniken der Friedrich Schiller Universität Jena der Universität Ulm und der Technischen Universität Ilmenau entwickelt.



Abbildung 2: Beispielhafte Darstellung eines Dynamic Vessel Analyzers® der Firma Imedos. Der Aufbau ist vergleichbar mit dem Static Vessel Analyzer® (Garhofer et al., 2010a)

Die Hauptkomponenten des Gerätes sind eine Funduskamera, in dieser Studie nicht mydriatisch, eine hochauflösende digitale CCD (charged coupled device) Farbkamera, ein PC und ein Drucker. Zur Auswertung der Aufnahmen wird die Software Vesselmap, Visualis bereitgestellt.

### 2.4.2. Funktion

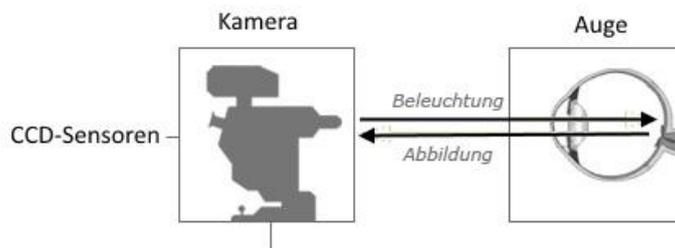


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus

Von der Funduskamera aus wird ein Licht auf den Augenhintergrund entsandt, von der Retina teils reflektiert und teils absorbiert. Das reflektierte Licht wird von den Sensoren der CCD Kamera aufgenommen und die Informationen verrechnet.

Die Analyse erfolgt semiautomatisch über das Programm Vesselmap 2 der Firma Imedos. Dies ist eine Software zur Beurteilung der Netzhautgefäße am Augenhintergrund und basiert auf der Software Visualis.

Bestimmt werden zentrale retinale Arterien- und Venenäquivalent (CRAE und CRVE) und aus den vorangegangenen Werten die arteriovenöse Ratio. Hier wird die ARIC Studie als Referenz verwendet (Hubbard et al., 1999).

## 2.5. Untersuchung

Um die Fundusaufnahmen zu erstellen, wird das Programm VisualIS verwendet. Der Patient, bei dem für diese Untersuchung auf ein Mydriatikum verzichtet werden kann, wird nun vor der Kamera positioniert. Sowohl das Kinn des Patienten, als auch seine Stirn müssen an die dafür vorgesehenen Stellen angelegt werden. Mithilfe des Hubtisches kann die Höhe des Gerätes verstellt werden, so dass der Proband bequem die richtige Position einnehmen kann. Das nicht untersuchte Auge wird mit einer Augenklappe abgedeckt. Der Patient sieht nun einen grünen Punkt, der, je nachdem ob das Gegenauge abgedeckt ist oder nicht, auch außerhalb des Gerätes zu sehen sein kann. Der Patient wird nun gebeten den grünen Punkt zu fixieren. So wird es dem Untersucher ermöglicht die Papille zentral im Bild einzustellen. Mit Hilfe eines Hebels kann die Position der Kamera verstellt werden, um ein optimales Bild zu erzielen. Mit Knöpfen, die sich an dem Gerät befinden, kann nun die Helligkeit des Blitzes eingestellt werden. Anhand eines Drehknopfes wird das Bild auf die Papille des Patienten scharf gestellt. Welches Auge untersucht wird, erkennt das Programm automatisch. Der Untersucher muss versuchen durch Veränderungen der Kameraposition zwei sich im Bild befindliche weiße Punkte übereinander zu legen. Es erscheint zusätzlich eine weiße Klammer. Ein optimales Bild wird erzielt, indem diese beiden Punkte übereinander in der Klammer zu liegen kommen. Idealerweise sollten keine Reflexe oder Schattierungen auf dem Bild zu sehen sein. Das Bild wird ausgelöst, indem der Untersucher den Knopf auf dem Joystick für die Positionierung betätigt. Ist das Bild nicht ideal, können weitere Aufnahmen vorgenommen werden. Die gespeicherten Bilder stehen dann einer späteren Analyse zur Verfügung.

## 2.6. Auswertung

Nach der Untersuchung folgt die Auswertung. Zunächst wird ein Bild für die Gefäßanalyse ausgewählt. Es sollte möglichst eine Aufnahme ohne Randlichteffekte oder Schatten, mit optimaler Helligkeit und gleichförmiger Ausleuchtung verwendet werden. Im Aufgabenbereich wählt der Untersucher die Funktion „Papille markieren“ und umrandet mit dem erscheinenden Kreis die

Papille möglichst genau. Der Untersucher markiert dann mithilfe der gleichnamigen Option den Gefäßursprung an der Papille. Es erscheint nun ein Fadenkreuz.

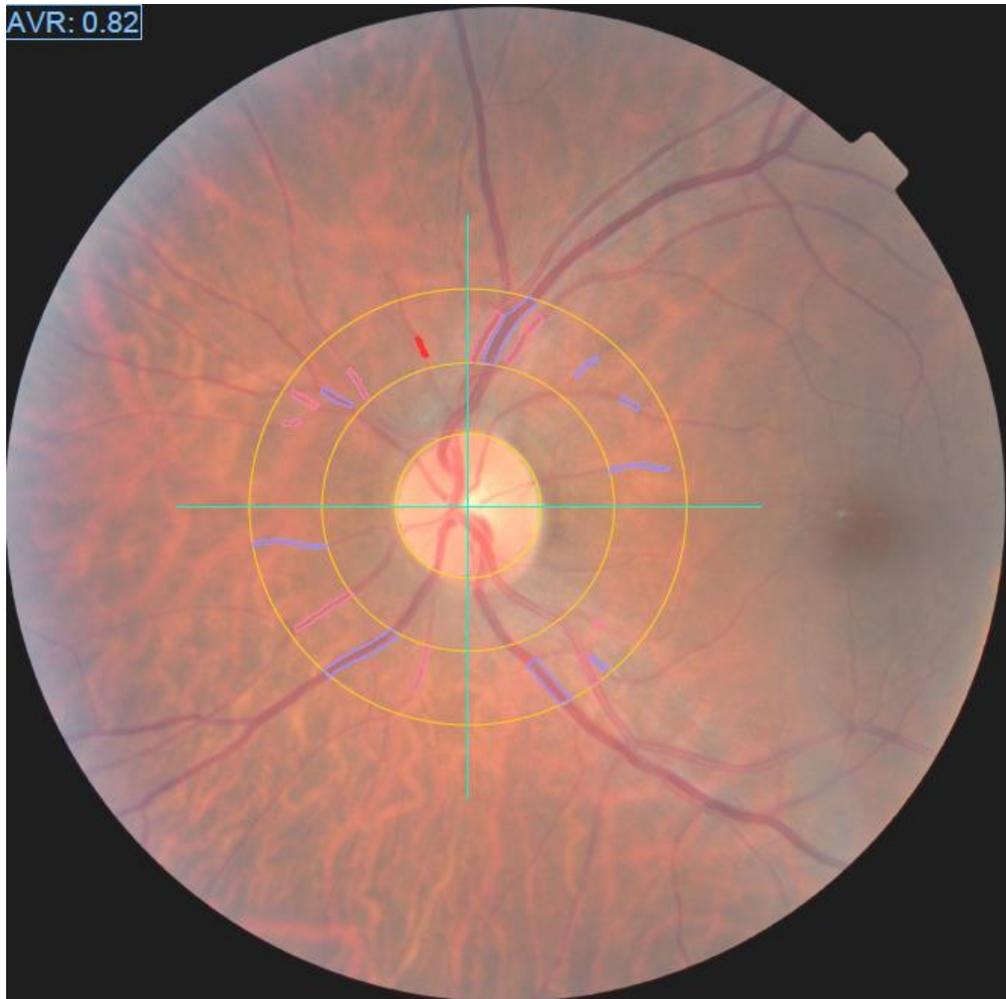


Abbildung 4: Markierung der Gefäße im äußersten Ring des entstandenen Fadenkreuzes

Im äußersten Ring des Fadenkreuzes werden die Arterien und Venen markiert. Mithilfe der Option „Venen markieren“ werden die angeklickten Venen blau umrandet. Dabei ist zu beachten, dass das komplette Gefäßlumen markiert wird und nicht nur die Gefäßwand. Ebenso verfährt man mit den Arterien, wobei diese rot markiert werden. Arterien und Venen lassen sich gut anhand der Farbe und der Gefäßwand unterscheiden. Bei Arterien ist die Gefäßwand deutlich zu erkennen und sie erscheinen im Bild heller. Venen sind dunkler und

weisen keine deutliche Wandzeichnung auf. Es ist darauf zu achten, dass im äußeren Ring alle relevanten Gefäße markiert sind. Bei Gefäßabzweigungen innerhalb des Rings muss entweder das gemeinsame Basisgefäß oder beide davon abgezweigten Gefäße markiert werden. Die arteriovenöse Ratio (AVR) und das zentrale arterielle und venöse Gefäßäquivalent (CRAE und CRVE) werden durch die Option „A/V berechnen“ automatisch berechnet.

Das Programm erstellt, wie in der folgenden Abbildung dargestellt, eine Din A4 Seite, die die Auswertung der Untersuchung zusammengefasst darstellt. Sie enthält die erstellte Aufnahme und zur Orientierung die Normwerte für die AVR. Auf Wunsch kann dem Patienten ein Exemplar ausgehändigt werden. Ein weiteres ist für die Unterlagen der Studie bestimmt.

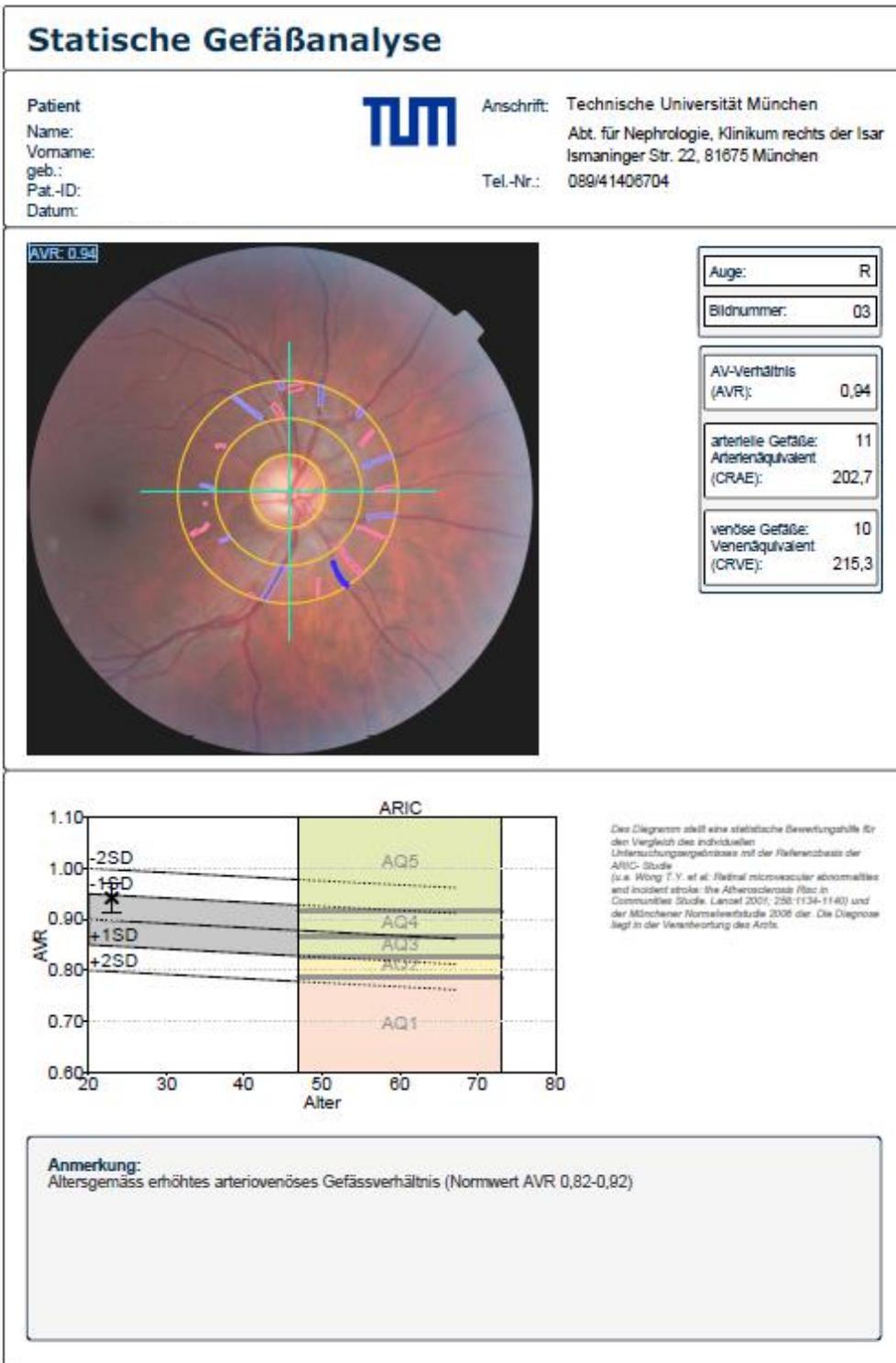


Abbildung 5: Datenblatt der Auswertung mit den berechneten Werten und Normwerten

## 2.7. Software

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 20 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois USA) Die Fundusaufnahmen wurden mit der nicht mydriatischen Kamera TRC-NW8 der Firma Topcon und dem elektronischen Bilderfassungs- und Archivierungssystem Visualis (3-chhipCCD-Matrix und PC, Fa. IMEDOS Systems) erstellt. Die Bildauswertung erfolgte mittels des Bildauswertungsprogramms „VesselMap“ der Firma IMEDOS Systems (Jena).

## 2.8. Statistik

Die Beschreibung der Basisdaten wurde anhand der Mittelwerte und der Standardabweichung durchgeführt. Auch wurden die absolute Anzahl und die Prozentzahlen verwendet.

Für die Prüfung auf Normalverteilung der Daten wurde der Kolmogorow-Smirnow Test angewandt. Da die Daten keine Normalverteilung aufwiesen, wurde für die Prüfung auf Signifikanz der Mann Whitney U Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Für den Vergleich der Überlebenskurven der einzelnen Gruppen wurden Kaplan Meier Kurven erstellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Basisdemographie

Von 290 Patienten konnte bei 228 Patienten eine auswertbare Fundusaufnahme erstellt werden. 60 Patienten lehnten die Durchführung der Augenuntersuchung ab, bei zwei Patienten konnte keine Aufnahme mit ausreichender Qualität erstellt werden. Von den 228 mit auswertbarer statischer Gefäßanalyse mussten 17 Patienten aufgrund des Erhalts einer Transplantatniere nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden, da keine Follow-up Daten erhoben werden konnten. 13 weitere Patienten haben im Laufe der Datenerhebung oder des Follow-up Intervalls das jeweilige Dialysezentrum verlassen und mussten ebenfalls ausgeschlossen werden.

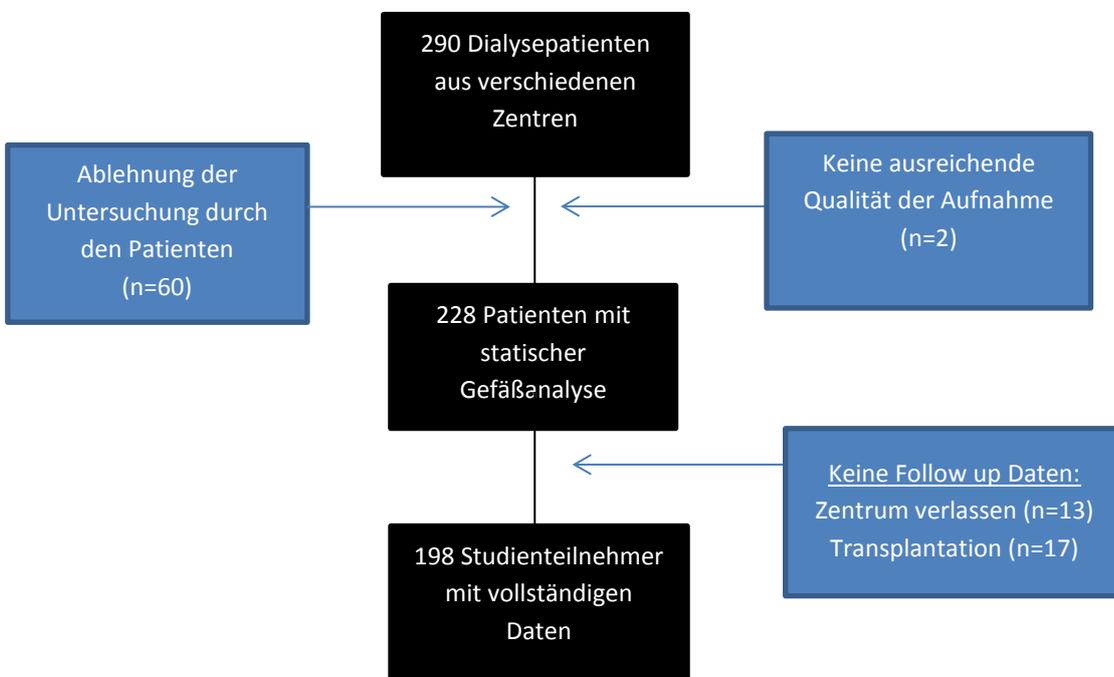


Abbildung 6: Verwertbarkeit der erhobenen Daten

Tabelle 3 enthält die Basisdemographie der Studienteilnehmer und die Parameter der statischen Retinaanalyse zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie.

---

---

**Basisdaten:**

Alter (Jahre)	63,7 ± 15,4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 ± 6,0
Kreatinin (mg/dl)	8,8 ± 2,9
CRP (mg/dl)	0,8 ± 0,9
24hSBD (mmHg)	124 ± 15
24hDBD (mmHg)	75 ± 11

**Werte der statischen Gefäßanalyse:**

AVR	0,83 ± 0,10
CRAE (µm)	170,7 ± 24,9
CRVE (µm)	204,6 ± 23,6

---

---

*Tabelle 3: Basisdaten der Studienteilnehmer*

Anhand der Patientenakten wurden Komorbiditäten der Studienteilnehmer erfasst. Diese sind in Tabelle 4 aufgeführt.

	<b>Absolute Anzahl</b>	<b>In Prozent(%)</b>
<b><u>Nebendiagnosen:</u></b>		
Geschlecht( männlich)	137	69,2
Diabetes mellitus	63	31,8
Hypercholesterinämie	113	57,1
Arterielle Hypertonie	175	88,4
PAVK	34	17,2
KHK	61	30,8

*Tabelle 4: Komorbiditäten der Studienteilnehmer*

Die am ehesten für die Dialysepflichtigkeit verantwortlichen Grunderkrankungen sind in Tabelle 5 enthalten.

	<b>Absolute Anzahl</b>	<b>In Prozent(%)</b>
<b><u>Ursache der terminalen NI:</u></b>		
Diabetes	32	31,8
Arterielle Hypertonie	26	13,1
Glomerulonephritiden	34	17,2
Hereditäre Nierenerkrankung	26	13,1
Unklar	51	23,7
Sonstiges:	33	16,7
<b>Davon:</b>		
- Systemische Erkrankungen	7	3,5
- Lymphoproliferative Erkrankungen	1	0,5
- Infektiöse Ursachen	6	3,0
- Refluxnephropathien	4	2,0
- Kontrastmittelnephropathie	1	0,5
- Toxisch bedingt	2	1,0
- Sonstige Erkrankungen	8	4,0

*Tabelle 5: Für die Dialysepflichtigkeit verantwortlichen Grunderkrankungen*

### 3.2. Daten der Follow-up Untersuchung

In Tabelle 6 werden die Daten der Follow-up Untersuchung dargestellt.

Der mittlere Beobachtungszeitraum für das Follow up betrug  $23,11 \pm 6,6$  Monate. 29 (14,6%) der 198 Probanden verstarben im Laufe des Intervalls. 23 (79,3%) der Verstorbenen waren männlich, die restlichen 6 (20,7%) weiblich. Das entsprach 16,8% der männlichen Studienteilnehmer und 9,8% der weiblichen. Von den 29 Verstorbenen wurde bei 11 (37,9%) als Todesursache eine Sepsis beschrieben. 6 (20,7%) Patienten verstarben aufgrund einer kardiovaskulären Ursache. 2 (6,9%) der Studienteilnehmer an den Folgen eines Malignoms. Bei den restlichen 10 (34,5%) Patienten konnte die Todesursache nicht geklärt werden, weil sie zuhause verstarben.

---

#### **Daten der Follow Up Untersuchung**

Follow-up Intervall (Monate)	23,1 ± 6,6
Verstorben:	29 (14,6%)
Frauen:	6 (20,7%) ( $\cong$ 9,8% aller Frauen)
Männer:	23 (79,3%) ( $\cong$ 16,8% aller Männer)

---

#### **Todesursachen**

Sepsis	11 (37,9%)
Kardiovaskulär	6 (20,7%)
Malignom	2 (6,9%)
Unklar	10 (4,5%)

---

*Tabelle 6: Daten zur Mortalität der Studienteilnehmer*

### 3.3. Vergleich der Basisdaten Verstorben vs. Überlebend

Die Studienteilnehmer wurden zunächst in zwei Gruppen eingeteilt und hinsichtlich der Basisparameter und den Werten der Augenuntersuchung verglichen. Die eine Gruppe beinhaltete die Patienten, die im Verlauf des Follow up Intervalls verstorben waren (Gruppe: Verstorben), die andere Gruppe beinhaltete die restlichen Teilnehmer (Gruppe: Überlebend)

Die Verstorbenen wiesen sowohl ein signifikant höheres Lebensalter gegenüber den Überlebenden auf, als auch einen signifikant höheren CRP Wert ( $1,3 \pm 1,4$  mg/dl vs.  $0,7 \pm 0,7$  mg/dl,  $p=0,005$ ). Der Kreatininwert der Verstorbenen war gegenüber den Überlebenden signifikant niedriger ( $7,8 \pm 2,6$  mg/dl vs.  $9,0 \pm 3,0$  mg/dl  $p=0,042$ ). In der Gruppe der Verstorbenen waren prozentual mehr Männer (79,3 % vs. 67,5 %) und mehr Diabetiker (44,8 % vs. 29,6 %). Außerdem war die Prävalenz an arterieller Hypertonie (96,6 % vs. 87,0 %), Hypercholesterinämie (65,5 % vs. 55,6 %), pAVK (34,5 % vs. 14,2 %) und KHK (51,7 % vs. 27,2 %) in der Gruppe der Verstorbenen höher. Die beiden Gruppen wiesen hinsichtlich der restlichen Basisparameter keine signifikanten Unterschiede auf. Die Werte werden in den Tabellen 7 und 8 noch einmal dargestellt.

	<b>Überlebend (n=169) (Mittelwert und SD)</b>	<b>Verstorben (n=29) (Mittelwert und SD)</b>	<b>Signifikanz</b>
Alter (Jahre)	61,8 ± 15,5	74,6 ± 8,9	<b>p = 0,000**</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 ± 6,1	27,8 ± 5,4	p= 0,088
24hSBD (mmHg)	124 ± 15	125 ± 13	p=0,558
24hDBD (mmHg)	76 ± 11	72 ± 9	p=0,081
Kreatinin (mg/dl)	9,0 ± 3,0	7,8 ± 2,6	<b>p=0,042**</b>
CRP (mg/dl)	0,7 ± 0,7	1,3 ± 1,4	<b>p=0,005**</b>
AVR	0,83 ± 0,1	0,85 ± 0,11	p=0,973
CRAE (µm)	170,7 ± 24,7	170,6 ± 26,4	p=0,760
CRVE (µm)	204,7 ± 22,7	203,6 ± 29,0	p=0,987
Intervall FU (Monate)	22 ± 6	29,6 ± 6	

*Tabelle 7: Vergleich der beiden Gruppen „Überlebend“ und „Verstorben hinsichtlich der Basisparameter*

	<b>Überlebend (n=169) (Anzahl(Prozent %))</b>	<b>Verstorben (n=29) (Anzahl (Prozent%))</b>
Geschlecht(männlich)	114 (67,5)	23 (79,3)
Diabetes mellitus	50 (29,6)	13 (44,8)
Hypercholesterinämie	94 (55,6)	19 (65,5)
Arterielle Hypertonie	147 (87,0)	28 (96,6)
pAVK	24 (14,2)	10 (34,5)
KHK	46 (27,2)	15 (51,7)

*Tabelle 8: Vergleich der beiden Gruppen „Überlebend“ und „Verstorben“ hinsichtlich der Komorbiditäten*

### 3.4. Einteilung in Subgruppen nach AVR

Des Weiteren wurden die Studienteilnehmer anhand des AVR in zwei Gruppen eingeteilt. Als cut-off Wert wurde ein AVR von 0,85 festgelegt, um zwei möglichst gleichgroße Gruppen zu erhalten. Die beiden Gruppen wurden anhand der Basisparameter miteinander verglichen, um signifikante Unterschiede festzustellen. Die Gruppe mit einem AVR < 0,85, im Folgenden Gruppe 1 genannt, beinhaltete tendenziell gegenüber Gruppe 2 (AVR ≥ 0,85) einen größeren Anteil männlicher Studienteilnehmer (72,1% vs. 66 %), einen höheren Anteil an Diabetikern (37,5 % vs. 25,5 %) und mehr Patienten mit einer pAVK in der Anamnese (20,2 % vs. 13,8 %). Bezüglich der restlichen Parameter gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden betrachteten Gruppen.

	<b>Gruppe 1 AVR&lt;0,85 (n=104) (Mittelwert und SD)</b>	<b>Gruppe 2 AVR≥0,85 (n=94) (Mittelwert und SD)</b>	<b>Signifikanz</b>
Alter (Jahre)	64,8 ± 14,5	62,4 ± 16,3	p=0,357
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,9 ± 6	26,3 ± 6	p=0,378
24hSBD (mmHg)	124 ± 16	124 ± 14	p=0,974
24hDBD (mmHg)	74 ± 10	77 ± 11	p=0,121
Kreatinin (mg/dl)	8,5 ± 2,9	9,1 ± 2,9	p=0,136
CRP (mg/dl)	0,8 ± 1,0	0,7 ± 0,7	p=0,817

*Tabelle 9: Vergleich der beiden Gruppen „AVR<0,85“ und „AVR≥0,85“ hinsichtlich der Basisparameter*

	<b>AVR&lt;0,85 (n=104)</b> <b>(Anzahl und</b> <b>Prozent)</b>	<b>AVR≥0,85(n=94)</b> <b>(Anzahl und</b> <b>Prozent)</b>
Geschlecht(männlich)	75 (72,1)	62 (66,0)
Diabetes mellitus	39 (37,5)	24 (25,5)
Hypercholesterinämie	57 (54,4)	56 (59,6)
Arterielle Hypertonie	91 (87,7)	84 (89,4)
pAVK	21 (20,2)	13 (13,8)
KHK	34 (32,7)	27 (28,7)
Verstorben	15 (13,5)	14 (16,0)
Verstorben (Kardiovaskulär)	3 ( 2,9)	3 ( 3,2)

*Tabelle 10: Vergleich der beiden Gruppen „AVR<0,85“ und „AVR≥0,85“ hinsichtlich der Komorbiditäten*

### **3.5. Kaplan Meier Überlebenskurven**

Des Weiteren wurden die Studienteilnehmer anhand der Parameter der Augenuntersuchung in jeweils zwei Gruppen eingeteilt, um das Überleben der beiden Gruppen miteinander zu vergleichen. Die cut-off Werte wurden so gewählt, dass die beiden Gruppen jeweils ungefähr gleich groß waren. Die Kaplan Meier Überlebenskurven sollten das Überleben der beiden Gruppen im Vergleich anschaulich darstellen.

Teilte man die Studienteilnehmer anhand des AVR in zwei Gruppen und wählte 0,85 als cut-off Wert, ließ sich kein Unterschied zwischen den Gruppen im Überleben der Patienten darstellen. (s. Abbildung 7). In der Gruppe mit einem AVR unter 0,85 verstarben 14 der Studienteilnehmer, in der Gruppe mit einem AVR größer gleich 0,85 15 Patienten (s. Tabelle 11).

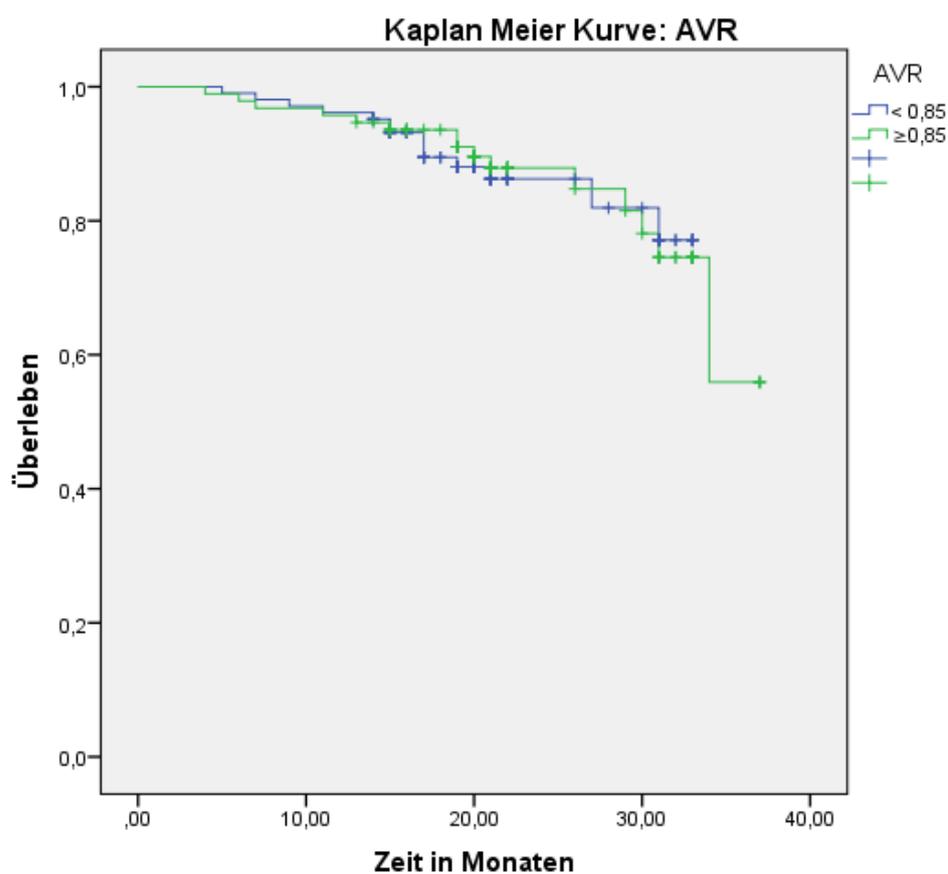


Abbildung 7: Kaplan Meier Überlebenskurve. Vergleich der beiden Gruppen „AVR<0,85“ (blau) und „AVR≥0,85“ (grün)

	<b>AVR&lt;0,85 (n=104)</b>	<b>AVR≥0,85 (n=94)</b>
Verstorben	14 (13,5%)	15 (16%)
Überlebend	90 (86,5%)	79 (84%)

Tabelle 11: Vergleich der beiden Gruppen „AVR<0,85“ und „AVR≥0,85“ hinsichtlich der Mortalität

Wählte man das CRAE als Parameter und teilte die Patienten anhand dieses Wertes in zwei Gruppen ein, stellte es sich wie folgt dar.

Gruppe 1, hier blau dargestellt enthielt die Patienten mit einem CRAE  $< 168 \mu\text{m}$ . Gruppe 2, die in der Abbildung durch die grüne Linie repräsentiert wird, Patienten mit einem CRAE  $\geq 168 \mu\text{m}$ . Aus Gruppe 1 ( $n= 88$ ) sind 15 Patienten im Laufe des Intervalls verstorben, aus Gruppe 2 ( $n=110$ ) 14 Patienten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben dieser beiden Gruppen (s. Abbildung 8 und Tabelle 12).

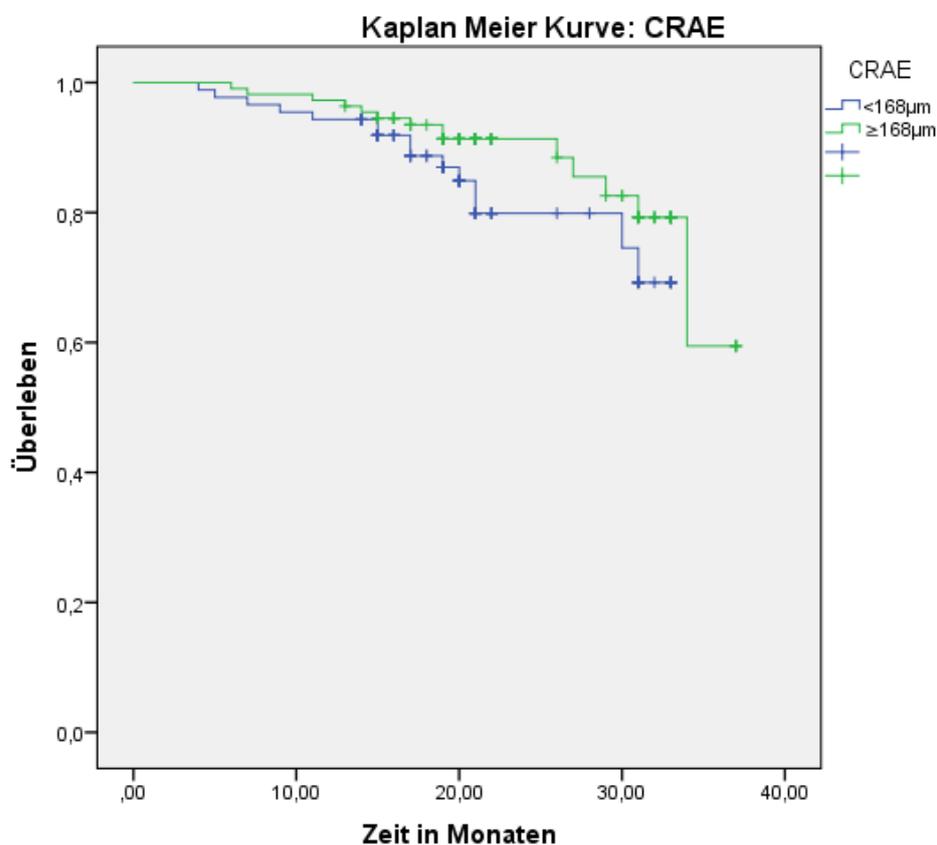


Abbildung 8: Kaplan Meier Überlebenskurve. Vergleich der beiden Gruppen „CRAE $<168\mu\text{m}$ “ (blau) und „CRAE $\geq168\mu\text{m}$ “ grün

	<b>CRAE&lt;168µm (n=88)</b>	<b>CRAE ≥168µm (n=110)</b>
Verstorben	15 (17%)	14 (12,7%)
Überlebend	73 (83%)	96 (87,3%)

*Tabelle 12: Vergleich der beiden Gruppen „CRAE<168µm“ und „CRAE≥168“ hinsichtlich der Mortalität*

Die Studienteilnehmer wurden weiterhin anhand des CRVE in zwei gleich starke Gruppen eingeteilt. Gruppe 1, repräsentiert durch die grüne Linie, wies einen CRVE unter 205 µm auf. In Gruppe 2 waren Patienten mit einem CRVE ≥ 205µm eingeteilt. Gruppe 1 (n= 96) wies ungefähr die gleiche Anzahl an verstorbenen Patienten auf wie Gruppe 2 (n=102) (14 vs. 15 verstorbene Patienten). Wie in Abbildung graphisch dargestellt zeigten auch diese Gruppen keinen signifikanten Unterschied im Überleben. Dies wird in Abbildung 9 und Tabelle 13 noch einmal veranschaulicht.

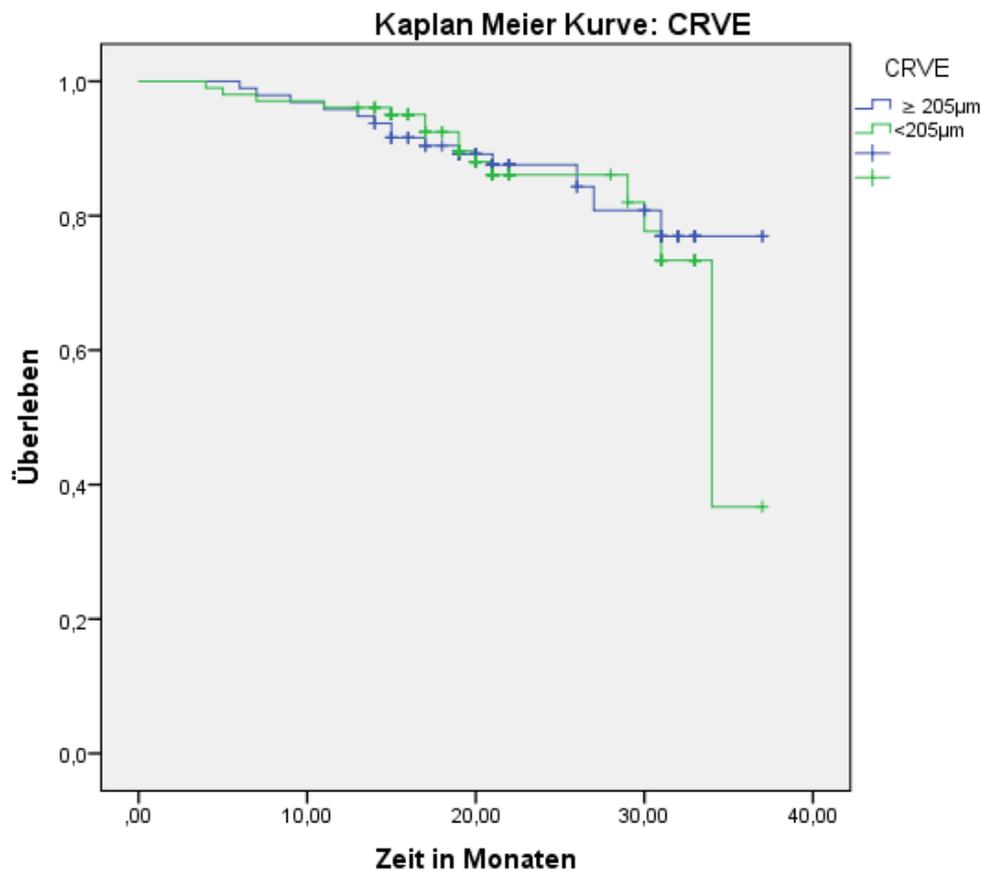


Abbildung 9: Kaplan Meier Überlebenskurve. Vergleich der beiden Gruppen „CRVE<205µm“ und „CRVE≥205µm“

	CRVE<205µm (n=102)	CRVE ≥ 205µm (n=96)
Verstorben	15 (14,7%)	14 (14,6%)
Überlebend	87 (85,3 %)	82 (85,4%)

Tabelle 13: Vergleich der beiden Gruppen CRVE<0,85“ und „CRVE≥0,85“ hinsichtlich der Mortalität

### 3.6. Korrelation der kardiovaskulären Risikofaktoren mit den Augenwerten mittels Mann-Whitney U Test

Korrelierte man die kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten mit den Augenwerten, findet man folgende Assoziationen.

#### 3.6.1. Geschlecht

Männliche Patienten der Studie hatten einen signifikant niedrigeres CRAE ( $167,1 \pm 22,7 \mu\text{m}$  vs.  $178,9 \pm 27,6 \mu\text{m}$ ) und einen signifikant geringeres CRVE ( $201,1 \pm 22,7 \mu\text{m}$  vs.  $212,3 \pm 24,2 \mu\text{m}$ ). Die AVR zeigte keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

	Männlich (n=137) (Mittelwert und SD)	Weiblich(n=61) (Mittelwert und SD)	Signifikanz
AVR	$0,83 \pm 0,09$	$0,84 \pm 0,11$	$p=0,464$
CRAE ( $\mu\text{m}$ )	$167,1 \pm 22,7$	$178,9 \pm 27,6$	$p=0,002^{**}$
CRVE ( $\mu\text{m}$ )	$201,1 \pm 22,7$	$212,3 \pm 24,2$	$p=0,008^{**}$

Tabelle 14: Einfluss des Geschlechts auf die retinalen Gefäßdurchmesser

#### 3.6.2. Diabetes

Betrachtete man die Diabetiker, konnte man beobachten, dass sich bei Patienten mit Diabetes sowohl die AVR, als auch das CRAE und CRVE von den Patienten ohne Diabetes signifikant unterschieden. Sowohl die AVR ( $0,81 \pm 0,12$  vs.  $0,85 \pm 0,09$ ), als auch die CRAE ( $160,3 \pm 26,5 \mu\text{m}$  vs.  $175,6 \pm 22,6 \mu\text{m}$ ) und CRVE ( $198,5 \pm 28,4 \mu\text{m}$  vs.  $207,4 \pm 20,6 \mu\text{m}$ ) wiesen signifikant geringere Werte bei den Diabetikern auf.

	<b>Diabetes (n=63)</b> <b>(Mittelwert und SD)</b>	<b>Kein Diabetes(n=135)</b> <b>(Mittelwert und SD)</b>	<b>Signifikanz</b>
AVR	0,81 ± 0,12	0,85 ± 0,09	<b>p=0,011 **</b>
CRAE (µm)	160,3 ± 26,5	175,6 ± 22,6	<b>p=0,000 **</b>
CRVE (µm)	198,5 ± 28,4	207,4 ± 20,6	<b>p=0.039 **</b>

*Tabelle 15: Einfluss von Diabetes auf die retinalen Gefäßdurchmesser*

### 3.6.3. Hypercholesterinämie

Patienten mit einer Hypercholesterinämie in der Anamnese zeigten hingegen bezüglich der Augenwerte keine signifikanten Unterschiede zu den Patienten ohne Hypercholesterinämie.

	<b>Hypercholesterinämie</b> <b>(n=113)</b> <b>(Mittelwert und SD)</b>	<b>Keine</b> <b>Hypercholesterinämie</b> <b>(n=85)</b> <b>(Mittelwert und SD)</b>	<b>Signifikanz</b>
AVR	0,84 ± 0,11	0,83 ± 0,08	p=0,675
CRAE (µm)	171,2 ± 26,0	170,0 ± 23,3	p=0,510
CRVE (µm)	204,2 ± 23,7	205,1 ± 23,7	p=0,940

*Tabelle 16: Einfluss von Hypercholesterinämie auf die retinalen Gefäßdurchmesser*

### 3.6.4. Arterielle Hypertonie

Genauso verhielt es sich bei den Patienten mit einer anamnestisch erhobenen arteriellen Hypertonie. Sie wiesen keine signifikanten unterschiedlichen Werte der Augenuntersuchung gegenüber Nichthypertonikern auf.

	<b>Art. Hypertonie (n=175) (Mittelwert und SD)</b>	<b>Keine Art. Hypertonie (n=23) (Mittelwert und SD)</b>	<b>Signifikanz</b>
AVR	0,84 ± 0,10	0,82 ± 0,09	p=0,578
CRAE (µm)	170,7 ± 25,2	171,0 ± 22,6	p=0,991
CRVE (µm)	204,0 ± 23,6	209,0 ± 24,4	p=0,447

*Tabelle 17: Einfluss einer arteriellen Hypertonie auf die retinalen Gefäßdurchmesser*

### 3.6.5. Übergewicht

Auch Patienten mit Übergewicht, hier definiert als BMI ≥ 25kg/m<sup>2</sup>, unterschieden sich nicht signifikant von denen ohne Übergewicht.

	<b>Übergewicht (n=106) (Mittelwert und SD)</b>	<b>Kein Übergewicht (n=92) (Mittelwert und SD)</b>	<b>Signifikanz</b>
AVR	0,84 ± 0,10	0,85 ± 0,10	p=0,113
CRAE (µm)	172,6 ± 25,8	172,2 ± 25,8	p=0,325
CRVE (µm)	206,6 ± 23,2	204,0 ± 24,1	p=0,721

*Tabelle 18: Einfluss von Übergewicht, definiert als BMI ≥ 25kg/m<sup>2</sup>, auf die retinalen Gefäßdurchmesser*

### 3.6.6. KHK

Die Studienteilnehmer mit einer koronaren Herzerkrankung wiesen einen signifikant geringeren CRAE ( $166,5 \pm 22,3 \mu\text{m}$  vs.  $172,6 \pm 25,8 \mu\text{m}$ ,  $p=0,036$ ) gegenüber den Patienten ohne nachgewiesene KHK auf. AVR und CRVE zeigten hingegen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen. Untersuchte man die Werte nochmal getrennt nach den Geschlechtern, zeigten die weiblichen Studienteilnehmer keine signifikanten Unterschiede. Die männlichen Patienten mit KHK hatten, analog zu der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs, gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verengte Arterien.

	KHK (Mittelwert und SD)	Keine KHK (Mittelwert und SD)	Signifikanz
<b>Gesamt:</b>	(n=61)	(n=137)	
AVR	$0,83 \pm 0,10$	$0,84 \pm 0,10$	$p=0,292$
CRAE ( $\mu\text{m}$ )	$166,5 \pm 22,3$	$172,6 \pm 25,8$	<b><math>p=0,036^{**}</math></b>
CRVE ( $\mu\text{m}$ )	$200,0 \pm 24,2$	$206,6 \pm 23,3$	$p=0,068$
<b>Frauen:</b>	(n=9)	(n=52)	
AVR	$0,84 \pm 0,09$	$0,84 \pm 0,12$	$p=0,935$
CRAE ( $\mu\text{m}$ )	$185,6 \pm 26,6$	$177,7 \pm 27,8$	$p=0,404$
CRVE ( $\mu\text{m}$ )	$208,6 \pm 15,9$	$213,0 \pm 25,4$	$p=0,823$
<b>Männer:</b>	(n=52)	(n=85)	
AVR	$0,82 \pm 0,10$	$0,84 \pm 0,09$	$p=0,303$
CRAE ( $\mu\text{m}$ )	$163,2 \pm 20,0$	$169,5 \pm 24,1$	<b><math>p=0,031^{**}</math></b>
CRVE ( $\mu\text{m}$ )	$198,5 \pm 25,2$	$202,7 \pm 21,0$	$p=0,156$

Tabelle 19: Einfluss einer bestehenden KHK auf die retinalen Gefäßdurchmesser, im gesamten Studienkollektiv und getrennt nach Geschlechtern.

### 3.6.7.PAVK

Patienten mit einer nachgewiesenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wiesen keine wesentlichen Unterschiede gegenüber Patienten ohne pAVK auf.

	<b>PAVK (n=34) (Mittelwert und SD)</b>	<b>Keine PAVK (n=164) (Mittelwert und SD)</b>	<b>Signifikanz</b>
AVR	0,82 ± 0,11	0,84 ± 0,10	p=0,106
CRAE (µm)	167,7 ± 27,0	171,1 ± 24,4	p=0,772
CRVE (µm)	204,6 ± 29,0	204,6 ± 22,5	p=0,911

*Tabelle 20: Einfluss einer pAVK auf die retinalen Gefäßdurchmesser.*

## 4. Diskussion

Aufgrund der steigenden Inzidenz und Prävalenz von Dialysepatienten und eines deutlich erhöhten kardiovaskulären Risikos gegenüber der Normalbevölkerung, besteht ein hohes Interesse daran, eine geeignete Früherkennungsmethode für kardiovaskuläre Ereignisse bei Dialysepatienten zu etablieren, um frühzeitig Präventionsmaßnahmen ergreifen zu können.

Die Funduskopie und die Analyse der retinalen Gefäßdurchmesser wurden bereits in vielen Studien als ein Mittel zur kardiovaskulären Risikostratifizierung beschrieben. Ihre Zusammenhänge mit zahlreichen systemischen Erkrankungen und ihr Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse wurden mehrfach untersucht und bestätigt. Es gibt jedoch bisher keinerlei Forschungsergebnisse zur retinalen Gefäßanalyse bei Dialysepatienten und deren Bedeutung für das kardiovaskuläre Risiko.

Die statische Gefäßanalyse mit dem Static Vessel Analyzer® stellt eine gut reproduzierbare Methode zur Analyse der Mikrozirkulation dar und eignet sich aufgrund seiner nicht vorhandenen Invasivität gut als Mittel zur Vorsorgeuntersuchung (Nagel et al., 2001). Zudem ist die Spiegelung des Augenhintergrundes eine schnell durchführbare Untersuchung und aufgrund dessen im klinischen Alltag gut verwendbar. Da die statische Augenuntersuchung eine völlig schmerzfreie Methode darstellt, um den Zustand der Gefäße zu analysieren, ist anzunehmen, dass sich Patienten gut für diese Untersuchung rekrutieren lassen.

Aufgrund dieser Eigenschaften wurde die Eignung als Früherkennungsinstrument für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Dialysepatienten im Rahmen dieser Studie getestet und sowohl Zusammenhänge der retinalen Gefäßdurchmesser mit zahlreichen systemischen Erkrankungen, als auch mit dem kardiovaskulären Risiko der Patienten analysiert.

Die 198 Dialysepatienten verschiedener Dialysezentren, die für diese Studie rekrutiert werden konnten, wiesen erwartungsgemäß relativ viele kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Im Gegensatz dazu stellen sich die durchschnittlichen Werte der statischen Augenuntersuchung im Vergleich zu

großen Kohortenstudien relativ gut dar. Die durchschnittliche AVR betrug in dieser Studie  $0,83 \pm 0,10$  und das CRAE und das CRVE  $170,7 \pm 24,9 \mu\text{m}$  bzw.  $204,6 \pm 23,6 \mu\text{m}$ . Große Kohortenstudien wie die Singapore Malay Eye Study mit 3019 Studienteilnehmer und die Rotterdam Study mit 5674 Studienteilnehmern wiesen hingegen wesentlich pathologischere Werte auf. Die Patienten der Singapore Malay Eye Study hatten im Durchschnitt mit  $139,5 \pm 15,7 \mu\text{m}$  ein niedrigeres CRAE und mit  $219 \pm 22,2 \mu\text{m}$  ein höheres CRVE (Sun et al., 2008). In der Rotterdam Study lag das mittlere CRAE bei  $146,9 \pm 14,4 \mu\text{m}$  und das CRVE im Mittel bei  $222 \pm 20,9 \mu\text{m}$ . Die AVR wurde hierbei mit  $0,66 \pm 0,06$  berechnet (Ikram et al., 2004).

Ooi et al verglichen in einer Studie die Netzhautgefäße von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 3 bis 5 und mit Patienten mit CNI Stadium 1 und 2. Sie beobachteten, dass, je ausgeprägter die Niereninsuffizienz, desto kleiner waren sowohl das CRAE als auch das CRVE. Die Mikrozirkulation verengte sich also bei Patienten mit sinkender GFR (Ooi et al., 2011). Im Rahmen dieser Studie war hingegen nur das CRVE im Vergleich zu den Ergebnissen bei Studien an Nierengesunden verringert.

Auch die Blutdruckwerte der Dialysepatienten stellten sich normwertig dar. Möglicherweise ist das eine weitere Erklärung für die Diskrepanz der Werte der Augenuntersuchung der ISAR Studie im Vergleich zu den großen Studien. Während sich in der ISAR Studie der durchschnittliche Blutdruck systolisch auf  $125 \pm 15$  und diastolisch auf  $75 \pm 11 \text{ mmHg}$  belief, lag der Blutdruck bei den Patienten der Singapore Malay Eye Study im Mittel systolisch bei  $145,9 \pm 23,1$  und diastolisch bei  $79,6 \pm 11 \text{ mmHg}$ . In der Rotterdam Study wiesen die Patienten einen durchschnittlichen Blutdruck von  $138,5 \pm 11,4 \text{ mmHg}$  zu  $73,7 \pm 11,4 \text{ mmHg}$  auf.

Zahlreiche Studien belegten bisher einen Einfluss von erhöhten Blutdruckwerten auf die Gefäßdurchmesser und beschrieben eine Verengung der Arterien und teils eine Verengung, teils eine Erweiterung der retinalen Venen (Kaushik et al., 2007)(Ikram et al., 2004)(Wong et al., 2004d)(Leung et al., 2004)(Leung et al., 2003)(Sun et al., 2008).

Auch die Daten der Follow up Untersuchung stellten sich nicht wie erwartet dar. Auffallend ist die geringe Rate an Verstorbenen in dieser Studie. Lediglich 14,6% der Patienten verstarben im Verlauf des durchschnittlich zweijährigen Follow up Intervalls. Im Vergleich dazu wird in der Literatur ein Einjahresüberleben von ca. 80 % und ein Zweijahresüberleben von ca. 67 % unter einer Dialysetherapie beschrieben (Stel et al., 2009).

37,9 % der Verstorbenen erlagen an den Folgen einer Sepsis und lediglich bei 20,7 % war der Tod kardiovaskulär bedingt. Bei 34,5 % war die Todesursache unbekannt, weil die Patienten zuhause verstarben oder sie war aus den Unterlagen der betreuenden Dialysezentren nicht zu ermitteln. Weitere 6,9 % der Patienten verstarben aufgrund eines Malignoms. Vergleichsweise wenig Patienten sind an kardiovaskulären Ursachen verstorben. Drey et al beschrieben kardiovaskuläre Erkrankungen als Haupttodesursache bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz. 46 % ihrer Patienten verstarben daran (Drey et al., 2003). In einer weiteren Studie machten kardiovaskuläre Erkrankungen sogar über die Hälfte der Todesursachen aus (Al Wakeel et al., 2002). In dieser Arbeit stellte hingegen Sepsis mit 37,9 % die Haupttodesursache der Patienten dar. Die Diskrepanz zu den Daten aus der Literatur lässt sich möglicherweise durch die geringe Fallzahl an Verstorbenen erklären, die eine aussagekräftige Statistik schwierig macht. Da außerdem bei 34,5 % der Verstorbenen die Todesursache nicht geklärt wurde, ist es sehr gut möglich, dass es sich hierbei um kardiovaskuläre Todesfälle handelte, da man davon ausgeht, dass der plötzliche Herztod durch Rhythmusstörungen durch die starken Elektrolytverschiebungen die wohl häufigste Todesursache bei Dialysepatienten darstellt.

Um zu untersuchen, ob Patienten, die im Laufe des Follow up Intervalls verstarben, schlechtere Werte in der Augenuntersuchung aufweisen, als die aktiven Teilnehmer, wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe beinhaltete die im Laufe des Follow up Intervalls verstorbenen Patienten, die andere die aktiven Studienteilnehmer.

Hinsichtlich der Werte der Augenuntersuchung ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen.

Die Annahme, dass veränderte retinale Gefäßdurchmesser die Wahrscheinlichkeit zu versterben erhöhen, konnte für Dialysepatienten nicht

bestätigt werden. Wong et al fanden in einer großen Kohortenstudie ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einem erniedrigtem CRAE und erhöhter Sterblichkeit (Wong et al., 2004c).

Zahlreiche Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen veränderten Gefäßdurchmessern und insbesondere kardiovaskulären Ereignissen oder Todesfällen (Wong et al., 2006)(Mimoun et al., 2009)(Wang et al., 2007). Aufgrund der niedrigen Anzahl an kardiovaskulären Todesfällen in dieser Studie konnte dieser Zusammenhang nicht separat untersucht werden.

Dennoch wiesen die beiden Gruppen erwartungsgemäß ein unterschiedliches Risikoprofil auf. Die Patienten, die im Laufe des Follow up Intervalls verstarben waren deutlich älter und wiesen vermehrt klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Die Prävalenz an Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie, pAVK und KHK war bei den verstorbenen Patienten deutlich höher. Diese Erkrankungen werden auch in der Literatur mit erhöhter Morbidität in der Bevölkerung in Verbindung gebracht, insbesondere auch bei Dialysepatienten (Chahal et al., 2014)(Parfrey and Foley, 1999). Zusätzlich war in der Gruppe der Verstorbenen ein höherer Anteil an Männern zu finden. Auch das männliche Geschlecht gilt als ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse (Chahal et al., 2014). Der signifikant höhere CRP Wert der Verstorbenen wurde ebenfalls bereits in Studien beschrieben und gilt als Vorhersagewert für erhöhte Sterblichkeit bei Dialysepatienten (Zimmermann et al., 1999)(Takahashi et al., 2012)(Shlipak et al., 2005).

In dieser Studie wurden die Patienten darüber hinaus, je nach ermitteltem AVR, in zwei Gruppen eingeteilt. Damit ungefähr gleichgroße Gruppen entstehen, wurde ein cut off Wert von 0,85 festgelegt. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich in ihrem Risikoprofil. Die Gruppe mit einem AVR < 0,85 beinhaltete ein wenig mehr männliche Patienten, Diabetiker und Patienten mit einer pAVK. Die beiden Gruppen zeigten ebenfalls keinerlei Unterschiede hinsichtlich der Mortalität der Patienten. Ergebnisse von Studien, die dem AVR einen prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Ereignisse und erhöhte Sterblichkeit attestierten, konnten nicht bestätigt werden (García-Ortiz et al., 2012).

Auch Wong et al. untersuchten die Zusammenhänge der AVR mit vaskulärer und unspezifischer Mortalität. Sie fanden ebenfalls keine Zusammenhänge zwischen erniedrigtem AVR und erhöhter Sterblichkeit. Jedoch stellten sie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zu versterben für Patienten im kleinsten und größten AVR Quartil fest. So gehen also nicht nur sehr enge, sondern auch sehr weite Gefäße mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher (Wong et al., 2004c). Aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Studie konnten aber nur zwei Gruppen gebildet werden. Somit konnte dieser Zusammenhang nicht überprüft und eine mögliche Tendenz nicht aufgedeckt werden

Die aktuelle Studienlage ist sich uneinig über die Rolle des AVR in der kardiovaskulären Risikostratifizierung. Dies mag daran liegen, dass durch den AVR viele Veränderungen in den Gefäßdurchmessern verschleiert werden. Der AVR als Wert zeigt einerseits Vorteile gegenüber dem CRAE und CRVE, da durch die Division vom Durchmesser der Arterie durch den Durchmesser der Vene Fehler durch refraktäre Veränderungen der Hornhaut oder Linse herausgerechnet werden (Ikram et al., 2006a). Das Problem ist jedoch, dass krankhafte Veränderungen der Gefäße durch die Division der Werte einen normalen AVR zur Folge haben können. Beispielsweise beschreiben Studien einen Zusammenhang zwischen erniedrigten arteriellen Gefäßdurchmesser und erhöhten Blutdruckwerten. Der Einfluss von einer Hypertonie auf den venösen Durchmesser wird in Studien unterschiedlich beschrieben. Bleibt der venöse Durchmesser von erhöhten Blutdruckwerten unbeeinflusst oder vergrößert sich dieser gar, wie es Kaushik et al beschrieben, so wird die Veränderung in einem erniedrigten AVR widerspiegelt (Kaushik et al., 2007). Wird nämlich ein kleines CRAE durch ein normales CRVE geteilt, so verringert sich der Nenner bei gleichbleibendem Zähler und es resultiert daraus ein erniedrigter Wert für die AVR. Eine Hypertonie kann sich somit in einem kleineren AVR widerspiegeln. Steigt der venöse Durchmesser an und der arterielle Durchmesser bleibt gleich, resultiert das ebenfalls in eine erniedrigte AVR. Diese Gefäßveränderung wurde beispielsweise im Zusammenhang mit erhöhten Cholesterinwerten beobachtet (Ikram et al., 2004). Ist jedoch, wie in Studien bei Diabetikern beschrieben, die gesamte Mikrozirkulation erweitert, wird diese Veränderung nicht in einem veränderten AVR widerspiegelt, da sowohl Zähler, als auch Nenner größer werden (Nguyen et al., 2008)(Tikellis et al., 2007)(Jeganathan et al., 2009). Dies ist jedoch nur der Fall, wenn sich die

Durchmesser von Arterien und Venen im gleichen Maße ändern. Auch der Einfluss des Alters auf die Gefäßdurchmesser, wo bisher eine Verengung von sowohl Arterien als auch Venen beschrieben wurde, kann durch die Verwendung des AVR als einzigen Wert untergehen, falls sich sowohl der arterielle, als auch der venöse Durchmesser um den gleichen Wert verringern. (Wong et al., 2003a)(Myers et al., 2012)(Kaushik et al., 2007). Der AVR als alleiniger Wert ist also dem CRAE und CRVE unterlegen und liefert weniger Informationen als die Einzelbetrachtung der Werte.

Änderung Arterie (CRAE) und Vene (CRVE)	Änderung Verhältnis (AVR)	Beispiel
$\frac{\text{Arterie} \downarrow}{\text{Vene} \rightarrow}$	AVR ↓	Hypertonie
$\frac{\text{Arterie} \rightarrow}{\text{Vene} \uparrow}$	AVR ↓	Erhöhte Cholesterinwerte
$\frac{\text{Arterie} \downarrow}{\text{Vene} \downarrow}$	AVR →	Altersbedingt
$\frac{\text{Arterie} \uparrow}{\text{Vene} \uparrow}$	AVR →	Diabetes

Tabelle 21: Änderung des AVR bei Veränderung der Einzeldurchmesser der retinalen Gefäße (CRAE und CRVE)

Eine zusätzliche Betrachtung des CRAE und des CRVE wird somit empfohlen (Liew et al., 2007). Eine Analyse des Zusammenhangs dieser Werte mit der Sterblichkeit wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls mit einbezogen.

Die Patienten wurden anhand des CRAE und CRVE in gleichgroße Gruppen eingeteilt. Es zeigten sich jedoch auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Annahme, dass verengte Arterien und erweiterte Venen die Wahrscheinlichkeit zu versterben erhöhen konnte nicht bestätigt werden (García-Ortiz et al., 2012).

Korreliert man die Augenwerte mit dem Geschlecht der Studienteilnehmer, findet man eine signifikante Verengung der Mikrozirkulation bei den männlichen

Studienteilnehmern gegenüber den Frauen. Sowohl das CRAE, als auch das CRVE der männlichen Patienten ist verringert. Die AVR weist hingegen keine Unterschiede zu den weiblichen Patienten auf. In der Singapore Malay Eye Study wurde ebenfalls bereits ein Einfluss des Geschlechts auf das CRAE gefunden. Auch hier wiesen die Männer gegenüber den Frauen engere Arterien auf. (Sun et al., 2008) In weiteren Studien wurde bisher kein Geschlechtsunterschied beschrieben.

Auch der Vergleich der Daten von Diabetikern und Nichtdiabetikern zeigte in dieser Studie signifikante Unterschiede. Sowohl die AVR, als auch das CRAE und CRVE wiesen bei Diabetikern signifikant geringere Werte auf. Der Literatur zufolge wurde hingegen eher eine Erweiterung der Mikrozirkulation erwartet (Jeganathan et al., 2009). In einer Studie von Ooi et al wiesen auch bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz die Diabetiker größere Gefäßdurchmesser als die Patienten ohne Diabetes auf (Ooi et al., 2011). Dieser Zusammenhang konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Weitere Unterschiede zu bisher beschriebenen Beobachtungen zeigte der Vergleich von Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie. Vergleich man diese Gruppen miteinander, konnten keine signifikanten Unterschiede in den drei Augenwerte festgestellt werden. Ikram et al zeigten bereits einen Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten und einer Erweiterung der Venen (Ikram et al., 2004). Wong et al untersuchten in einer Studie Patienten mit metabolischem Syndrom und fanden ein erhöhtes CRAE und CRVE gegenüber Patienten ohne dieses Syndrom. Das metabolische Syndrom wurde definiert durch das Vorhandensein von Hypertonie, Hyperglykämie, Stammfettsucht und einer Fettstoffwechselstörung, wozu eine Hypercholesterinämie gezählt wird (Wong et al., 2004a). Der Unterschied zwischen der Untersuchung in dieser Arbeit und der Untersuchung von Wong ist, dass Wong et al nicht nur den Einfluss einer Hypercholesterinämie auf den Gefäßdurchmesser untersuchen, sondern auch den Einfluss der weiteren Faktoren des metabolischen Syndroms. Dies erklärt möglicherweise die Diskrepanz zwischen den Untersuchungsergebnissen. Ein weiterer möglicher Unterschied von dieser Arbeit zu den bereits beschriebenen Studien war, dass die Definition der Hypercholesterinämie unterschiedlich gewählt wurde. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patienten ohne Rücksicht auf die aktuellen Cholesterinwerte nur anhand der Anamnese in Gruppen eingeteilt. Die

Patienten mit in der Vergangenheit diagnostizierter Hypercholesterinämie wurden zum größten Teil bereits gut medikamentös eingestellt. In den Studien von Ikram und Wong wurde hingegen der Einfluss von aktuell erhöhten Werten auf den Durchmesser der Gefäße untersucht. Möglicherweise verliert sich im Laufe der Zeit der Einfluss von erhöhten Cholesterinwerten auf die Gefäßdurchmesser, falls die Patienten längere Zeit gute Werte aufweisen. Zudem ist zu erwähnen, dass bei Dialysepatienten eine Hypercholesterinämie keinen wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, wie man in Studien bestätigen konnte (Schneider et al., 2013). Möglicherweise reagieren bei Dialysepatienten also auch die Gefäße anders auf erhöhte Blutfettwerte.

Des Weiteren wurde der Einfluss des Blutdrucks auf die Gefäßdurchmesser untersucht. Vergleicht man CRAE, CRVE und AVR der Patienten mit einer im Vorfeld erhobenen arteriellen Hypertonie mit denen von Patienten ohne Hypertonie in der Anamnese, zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In zahlreichen Studien wurde jedoch bisher ein Einfluss von erhöhten Blutdruckwerten auf die retinalen Gefäßdurchmesser beschrieben. Kaushik et al beobachteten beispielweise einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und verengten Arterien und erweiterten Venen (Kaushik et al., 2007). Zahlreiche weitere Studien bestätigten den Einfluss von erhöhten Blutdruckwerten auf den Durchmesser der Arterien (Ikram et al., 2004)(Leung et al., 2004). Diese Beobachtung konnte in dieser Studie an Dialysepatienten nicht bestätigt werden. Erklären lässt sich dies womöglich durch die zum Zeitpunkt der Datenerhebung gut eingestellten Blutdruckwerten der Dialysepatienten. Die Patienten dieser Studie wiesen aktuell im Durchschnitt einen systolischen Blutdruck von  $125 \pm 15$  mmHg und einen diastolischen Blutdruck von  $75 \pm 11$  mmHg auf.

Studien, die den Einfluss von erhöhten Blutdruckwerten in der Vergangenheit auf die aktuellen Gefäßdurchmesser beschrieben, konnten ebenfalls nicht bestätigt werden. Sharrett et al. fanden in einer Studie einen Zusammenhang zwischen erhöhten Blutdruckwerten in der Vergangenheit und verengten retinalen Arterien (Sharrett et al., 1999). Auch Leung et al. beschrieben diesen Zusammenhang (Leung et al., 2004). Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz der Daten wäre, dass ein großer Teil der Patienten dieser Studie mit einer durchschnittlichen Dialysedauer von  $67,8 \pm 76,6$  Monaten bereits

lange Zeit gut eingestellte Blutdruckwerte aufwiesen. Möglicherweise erholen sich die Gefäße im Laufe der Zeit wieder. Sharrett et al sprachen in ihrer Studie von erhöhten Blutdruckwerten drei bis sechs Jahre vor der Erhebung der Augenwerte. Auch führten sie die Untersuchung nur an Patienten ohne Diabetes durch. Der Einfluss von Diabetes auf den Durchmesser der retinalen Arterien wurde im Verlauf der Arbeit bereits beschrieben.

Auch bisherige Studienergebnisse zum Einfluss von Übergewicht auf den Durchmesser der retinalen Gefäße konnten nicht bestätigt werden. Übergewichtige Patienten wiesen keine Unterschiede in den retinalen Gefäßdurchmessern gegenüber Studienteilnehmer ohne erhöhten BMI auf. Ikram et al beschrieben hingegen einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten AVR und erhöhtem Body Mass Index (Ikram et al., 2004). Auch Cheung et al untersuchen in einer Studie den Einfluss von erhöhtem Gewicht und somit auch erhöhtem BMI auf die Durchmesser der Gefäße bei Kindern. Sie fanden einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Gewicht und erweiterten Venen (Cheung et al., 2007). Im Rahmen dieser Studie konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden.

In der Literatur wurde in mehreren Studien den Werten der Augenuntersuchung ein prädiktiver Wert für koronare Herzerkrankungen zugeschrieben. Geechan et al beschrieben beispielsweise bei einer Metaanalyse der Daten von 6 großen Kohortenstudien einen Zusammenhang zwischen verengten Arterien und erweiterten Venen und einem erhöhten Risiko für eine KHK, jedoch nur bei weiblichen Patienten (McGeechan et al., 2009). Wong et al fanden im Rahmen der ARIC Studie auch einen Zusammenhang zwischen einem erniedrigten AVR und einer zukünftigen KHK, ebenfalls nur bei Frauen (Wong et al., 2002). In einer weiteren Studie fanden sie hingegen eine Assoziation von erniedrigtem CRAE und erhöhtem CRVE mit erhöhtem Risiko für eine KHK bei beiden Geschlechtern (Wong et al., 2006). Wenn veränderte retinale Gefäßdurchmesser die Wahrscheinlichkeit für eine KHK in den nächsten Jahren erhöhen, sollten bei Patienten mit einer bereits diagnostizierten KHK im Umkehrschluss auch Veränderungen im Gefäßdurchmesser zu finden sein. Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten, bei denen im Vorfeld bereits eine KHK diagnostiziert wurde, mit Patienten ohne beschriebene KHK verglichen. Es zeigte sich eine signifikante Verengung der retinalen Arterien bei den Patienten

mit einer koronaren Herzerkrankung. Die Werte für AVR und CRVE wiesen hingegen keine signifikanten Unterschiede auf. Die Annahme, dass eine vorhandene KHK sich in veränderten retinalen Gefäßdurchmessern widerspiegelt, wurde nur zum Teil bestätigt. Unveränderte Werte wurden auch in einer Studie von Kreis et al beschrieben. Sie untersuchten Patienten mit einer symptomatischen KHK. Die Patienten erhielten eine statische Augenuntersuchung und im Anschluss wurde mittels einer Herzkatheteruntersuchung der Schweregrad der koronaren Herzerkrankung ermittelt. Es wurde keine Korrelation zwischen den Gefäßdurchmessern der Patienten und dem Schweregrad der KHK gefunden. Auch der CRAE änderte sich nicht mit zunehmender Schwere der Erkrankung. Die Werte der Augenuntersuchung ergaben also keine Hinweise auf den Schweregrad einer koronaren Herzerkrankung (Kreis et al., 2009). Gopinath et al fanden hingegen kürzlich einen Zusammenhang von verengten Arterien und erweiterten Venen mit dem Schweregrad einer koronaren Gefäßerkrankung bei den weiblichen Probanden. Je enger die Arterien und weiter die Venen waren, desto schwerer die Erkrankung (Gopinath et al., 2014). Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse unter den Geschlechtern in der Literatur, wurden auch in dieser Studie die Patienten der unterschiedlichen Geschlechter separat untersucht. Hier fand sich interessanterweise nur bei den männlichen Patienten eine signifikante Verringerung des CRAE bei Patienten mit KHK. Bei den Frauen konnten keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Studien. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahl gegenüber großen Kohortenstudien relativ gering.

#### **4.1. Limitationen**

Die hier durchgeführte Studie mit der Analyse der retinalen Gefäßdurchmesser liefert im Vergleich mit bisher beschriebenen Studien in vielen Punkten unterschiedliche Ergebnisse. Dies mag einerseits an der unterschiedlichen Beschaffenheit der Gefäße bei Dialysepatienten liegen, andererseits weist die hier durchgeführte Untersuchung einige Schwächen auf.

Eine der größten Limitationen der Studie ist die geringe Anzahl an Studienteilnehmern. Ziel der Studie war es, ein Früherkennungswerkzeug für mögliche kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu finden. Wegen der geringen Anzahl an kardiovaskulär bedingten Todesfällen konnte der Einfluss der retinalen Gefäßanalyse auf die Wahrscheinlichkeit, an kardiovaskulären Ursachen zu versterben, nicht separat untersucht werden. Die weitere Rekrutierung von Daten wäre somit sinnvoll, um diesen Zusammenhang untersuchen zu können. Aber auch der Vergleich von großen Studien untereinander liefert keine einheitlichen Daten zum Vorhersagewert der Werte der statischen Augenuntersuchung zum kardiovaskulären Risiko. Während Garcia Ortiz et al einen Zusammenhang zwischen erniedrigtem AVR und einer koronaren Herzkrankheit finden konnten, konnten andere Studien diese Beobachtung nicht bestätigen (García-Ortiz et al., 2012)(Wong et al., 2004c). Auch der Einfluss von verschiedenen systemischen Erkrankungen auf die Durchmesser der retinalen Gefäße liefert keine einheitlichen Daten. Zudem weist aber die Methode der statischen Augenuntersuchung an sich auch einige mögliche Fehlerquellen auf.

Bei der Anfertigung von Fundusbildern handelt es sich um eine Momentaufnahme. Das heißt, es wird nur zu einem Zeitpunkt eine Aufnahme erstellt. Die Durchmesser der Gefäße weisen jedoch je nach Phase des kardialen Zyklus unterschiedliche Werte auf (Knutson et al., 2004)(Chen et al., 1994). Eine mögliche Verbesserung wäre, mehrere Bilder zu erstellen und daraus einen Mittelwert zu bestimmen oder die Aufnahme auf den kardialen Zyklus zu synchronisieren. Auch wird bei der Untersuchung keinerlei Information über die Funktion der Gefäße gewonnen. Um diese zu untersuchen, ist es ratsam, eine dynamische Messung durchzuführen. Hierbei wird über 5 Minuten die Weite der Gefäße gemessen und deren Reaktion auf eine Flickerstimulation überprüft.

Eine weitere Limitation der Untersuchungsmethode ist, dass mit der statischen Gefäßanalyse keine dreidimensionale Darstellung der Gefäße möglich ist, sondern das Gefäß nur von einer Seite beurteilt werden kann. Es können so Ungenauigkeiten in der Messung entstehen. Zusätzlich muss erwähnt werden, dass bei der statischen Gefäßanalyse nicht der Durchmesser des ganzen Gefäßes, sondern lediglich der der darin enthaltenen Erythrozytensäule

gemessen werden kann. Verdickungen oder weitere Veränderungen der Gefäßwand können also nicht erfasst werden (Garhofer et al., 2010b).

Wie bereits oben beschrieben, weist die AVR einige Vorteile, aber auch einige Limitationen auf. Somit wäre es sinnvoll in Studien auch die Einzelwerte CRAE und CRVE zu untersuchen. Während jedoch für die AVR Normwerte in der Literatur beschrieben werden, ist kein einheitlicher Grenzwert für das CRAE und CRVE festgelegt. Sollte sich die statische Gefäßanalyse aber als ein Mittel zur Früherkennung für kardiovaskuläre Ereignisse etablieren, gilt es auch für das CRAE und CRVE Grenzwerte zu finden, da das individuelle Risiko für jeden Patienten berechnet werden soll. In bisherigen Studien wurden hingegen nur Gruppen miteinander verglichen. In Zukunft sollten Untersuchungen an gesunden Probanden durchgeführt werden, um Normwerte zu finden. Wie jedoch bereits oben beschrieben, zeigen große Kohortenstudien sehr unterschiedliche Werte bei der statischen Augenuntersuchung.

Ein weiteres Problem liegt darin, dass mit der Software für die Gefäßanalyse auch sehr schlechte Bilder ausgewertet werden können, wo aber die manuelle Markierung der Gefäße sehr schwierig ist.

Die Auswertung der gewonnenen Aufnahmen erfolgt semiautomatisch, d.h. der Untersucher muss die zu beurteilenden Gefäße selber markieren. Dabei muss eigenständig entschieden werden, bei welchem Gefäß es sich um eine Arterie oder eine Vene handelt. Dies stellt eine mögliche Fehlerquelle in der Untersuchung dar. Auch können mit der Software für die Gefäßanalyse auch sehr schlechte Bilder ausgewertet werden können. Hier ist es sehr schwierig die beiden Arterien und Venen voneinander zu unterscheiden.

Zudem eignet sich die statische retinale Augenuntersuchung nur bedingt als Mittel zur Vorsorgeuntersuchung, da sie nur bei Patienten mit guter Sehfähigkeit die Untersuchung durchgeführt werden kann. Der Patient muss in der Lage sein gut fixieren zu können. Zudem können Erkrankungen der Augen wie eine getrübe Linse oder Pathologien der Hornhaut die Bildqualität einschränken und Medikamente wie topische Betablocker bei Glaukompatienten die Messung verfälschen (Wong et al., 2005).

## 4.2. Ausblick

In Zukunft ist es erforderlich, weitere Untersuchungen an Dialysepatienten durchzuführen, um die statische Gefäßanalyse als Mittel zur kardiovaskulären Risikostratifizierung besser einschätzen zu können. Dabei sollte jedoch ein Augenmerk den kardialen Zyklus und die Anwendung bestimmter Medikamente, die die Messung verfälschen könnten, gelegt werden.

Auch wäre es womöglich sinnvoll, weitere Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßdurchmessern und für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz spezifischen Risikofaktoren, wie ein erhöhtes CRP oder das Vorhandensein einer linksventrikulären Hypertrophie, anzustellen. Das vollständige Verständnis der Gefäßpathologien bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und insbesondere Dialysepatienten könnte in Zukunft dazu beitragen, kardiovaskuläre Ereignisse frühzeitig vorzubeugen.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Haupttodesursache bei Dialysepatienten sind kardiovaskuläre Ereignisse. Da aufgrund der Einflussnahme zahlreicher Faktoren die Risikostratifizierung bei Dialysepatienten sehr schwierig ist, wird nach einer alternativen Methode zur Früherkennung eines hohen kardiovaskulären Risikos gesucht. In zahlreichen Studien wurde bereits ein Zusammenhang zwischen veränderten retinalen Gefäßdurchmessern und kardiovaskulären Ereignissen beschrieben. Eine Untersuchung dieses Zusammenhangs ist bisher bei Dialysepatienten noch nicht beschrieben und ist Gegenstand dieser Studie.

**Methode:** Es wurden 198 Patienten verschiedener Dialysezentren untersucht und Fundusaufnahmen des Augenhintergrundes unmittelbar vor der Dialyse erstellt. Die Gefäßdurchmesser der retinalen Arteriolen und Venolen wurden vermessen und daraus das zentrale retinale Arterien- (CRAE) und Venenäquivalent (CRVE) mittels einer Software berechnet. Außerdem wurde daraus deren Ratio gebildet (AVR). Die Ergebnisse der Augenuntersuchung wurden mit zahlreichen kardiovaskulären Risikofaktoren korreliert und die Möglichkeit der Vorhersage für die Sterblichkeit bei Dialysepatienten untersucht.

**Ergebnisse:** Während des durchschnittlich 23 monatigen Follow up Intervalls verstarben 29 (14%) der 198 Studienteilnehmer. Erniedrigte CRAE und CRVE waren mit Diabetes und dem männlichen Geschlecht assoziiert. Männern mit einer KHK in der Anamnese wiesen ebenfalls ein erniedrigtes CRAE auf. Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen erniedrigter AVR und Diabetes gefunden. Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Übergewicht und pAVK zeigten keinen Einfluss auf die retinalen Gefäßdurchmesser bei Dialysepatienten.

Ein Zusammenhang zwischen veränderten retinalen Durchmessern und erhöhter Sterblichkeit bei Dialysepatienten war nicht zu erkennen.

**Schlussfolgerung:** Veränderte retinale Gefäßdurchmesser sind mit zahlreichen kardiovaskulären Risikofaktoren bei Dialysepatienten verbunden. Die vorliegende Studie ließ jedoch keinen Zusammenhang zwischen erhöhter Sterblichkeit und veränderten retinalen Gefäßdurchmessern erkennen. Eine

Eignung als Früherkennungswerkzeug für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Dialysepatienten konnte nicht festgestellt werden.

## Literaturverzeichnis

- Al Wakeel, J.S., Mitwalli, A.H., Al Mohaya, S., Abu-Aisha, H., Tarif, N., Malik, G.H., Hammad, D., 2002. Morbidity and mortality in ESRD patients on dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 13, 473–477.
- Baumann, M., Schwarz, S., Kotliar, K., von Eynatten, M., Trucksaess, A.S., Burkhardt, K., Lutz, J., Heemann, U., Lanzl, I., 2009. Non-diabetic chronic kidney disease influences retinal microvasculature. *Kidney Blood Press. Res.* 32, 428–433. doi:10.1159/000264650
- Bild, D.E., Bluemke, D.A., Burke, G.L., Detrano, R., Roux, A.V.D., Folsom, A.R., Greenland, P., Jacobs Jr, D.R., Kronmal, R., Liu, K., Nelson, J.C., O’Leary, D., Saad, M.F., Shea, S., Szklo, M., Tracy, R.P., 2002. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Objectives and Design. *Am. J. Epidemiol.* 156, 871–881. doi:10.1093/aje/kwf113
- Chahal, H., Bluemke, D.A., Wu, C.O., McClelland, R., Liu, K., Shea, S.J., Burke, G., Balfour, P., Herrington, D., Shi, P., Post, W., Olson, J., Watson, K.E., Folsom, A.R., Lima, J.A.C., 2014. Heart failure risk prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Heart.* doi:10.1136/heartjnl-2014-305697
- Chen, H.C., Patel, V., Wiek, J., Rassam, S.M., Kohner, E.M., 1994. Vessel diameter changes during the cardiac cycle. *Eye (Lond)* 8 ( Pt 1), 97–103. doi:10.1038/eye.1994.19
- Cheung, N., Saw, S.M., Islam, F.M.A., Rogers, S.L., Shankar, A., de Haseth, K., Mitchell, P., Wong, T.Y., 2007. BMI and retinal vascular caliber in children. *Obesity (Silver Spring)* 15, 209–215. doi:10.1038/oby.2007.576
- Choi, H.S., Sung, K.C., Lee, K.B., 2006. The prevalence and risk factors of microalbuminuria in normoglycemic, normotensive adults. *Clin. Nephrol.* 65, 256–261.
- Drey, N., Roderick, P., Mullee, M., Rogerson, M., 2003. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 42, 677–684.
- Foley, R.N., Parfrey, P.S., 1998. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J. Nephrol.* 11, 239–245.
- Fried, L.P., Borhani, N.O., Enright, P., Furberg, C.D., Gardin, J.M., Kronmal, R.A., Kuller, L.H., Manolio, T.A., Mittelmark, M.B., Newman, A., 1991. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1, 263–276.
- García-Ortiz, L., Recio-Rodríguez, J.I., Parra-Sanchez, J., González Elena, L.J., Patino-Alonso, M.C., Agudo-Conde, C., Rodríguez-Sánchez, E., Gómez-Marcos, M.A., 2012. A new tool to assess retinal vessel caliber. Reliability and validity of

- measures and their relationship with cardiovascular risk. *J. Hypertens.* 30, 770–777. doi:10.1097/HJH.0b013e3283506628
- Garhofer, G., Bek, T., Boehm, A.G., Gherghel, D., Grunwald, J., Jeppesen, P., Kergoat, H., Kotliar, K., Lanzl, I., Lovasik, J.V., Nagel, E., Vilser, W., Orgul, S., Schmetterer, L., Ocular Blood Flow Research Association, 2010a. Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol* 88, 717–722. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01587.x
- Garhofer, G., Bek, T., Boehm, A.G., Gherghel, D., Grunwald, J., Jeppesen, P., Kergoat, H., Kotliar, K., Lanzl, I., Lovasik, J.V., Nagel, E., Vilser, W., Orgul, S., Schmetterer, L., Ocular Blood Flow Research Association, 2010b. Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol* 88, 717–722. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01587.x
- Gepstein, R., Rosman, Y., Rechtman, E., Koren-Morag, N., Segev, S., Assia, E., Grossman, E., 2012. Association of retinal microvascular caliber with blood pressure levels. *Blood Press.* 21, 191–196. doi:10.3109/08037051.2012.645336
- Gopinath, B., Chiha, J., Plant, A.J.H., Thiagalingam, A., Burlutsky, G., Kooroor, P., Liew, G., Mitchell, P., 2014. Associations between retinal microvascular structure and the severity and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 236, 25–30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.018
- Hallan, S.I., Coresh, J., Astor, B.C., Asberg, A., Powe, N.R., Romundstad, S., Hallan, H.A., Lydersen, S., Holmen, J., 2006. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17, 2275–2284. doi:10.1681/ASN.2005121273
- Hallan, S.I., Matsushita, K., Sang, Y., Mahmoodi, B.K., Black, C., Ishani, A., Kleefstra, N., Naimark, D., Roderick, P., Tonelli, M., Wetzels, J.F.M., Astor, B.C., Gansevoort, R.T., Levin, A., Wen, C.-P., Coresh, J., Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, 2012. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 308, 2349–2360. doi:10.1001/jama.2012.16817
- Hofman, A., Breteler, M.M.B., van Duijn, C.M., Krestin, G.P., Pols, H.A., Stricker, B.H.C., Tiemeier, H., Uitterlinden, A.G., Vingerling, J.R., Witteman, J.C.M., 2007. The Rotterdam Study: objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 22, 819–829. doi:10.1007/s10654-007-9199-x
- Hsu, C.-C., Hwang, S.-J., Wen, C.-P., Chang, H.-Y., Chen, T., Shiu, R.-S., Horng, S.-S., Chang, Y.-K., Yang, W.-C., 2006. High prevalence and low awareness of CKD in Taiwan: a study on the relationship between serum creatinine and awareness from a nationally representative survey. *Am. J. Kidney Dis.* 48, 727–738. doi:10.1053/j.ajkd.2006.07.018
- Hubbard, L.D., Brothers, R.J., King, W.N., Clegg, L.X., Klein, R., Cooper, L.S., Sharrett, A.R., Davis, M.D., Cai, J., 1999. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 106, 2269–2280.
- Ikram, M.K., De Jong, F.J., Van Dijk, E.J., Prins, N.D., Hofman, A., Breteler, M.M.B., De Jong, P.T.V.M., 2006a. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel

- disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain* 129, 182–188.  
doi:10.1093/brain/awh688
- Ikram, M.K., de Jong, F.J., Vingerling, J.R., Witteman, J.C.M., Hofman, A., Breteler, M.M.B., de Jong, P.T.V.M., 2004. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 2129–2134.
- Ikram, M.K., Witteman, J.C.M., Vingerling, J.R., Breteler, M.M.B., Hofman, A., de Jong, P.T.V.M., 2006b. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension* 47, 189–194.  
doi:10.1161/01.HYP.0000199104.61945.33
- Jeganathan, V.S.E., Sabanayagam, C., Tai, E.S., Lee, J., Lamoureux, E., Sun, C., Kawasaki, R., Wong, T.Y., 2009. Retinal vascular caliber and diabetes in a multiethnic Asian population. *Microcirculation* 16, 534–543. doi:10.1080/10739680902975222
- Kalantar-Zadeh, K., Streja, E., Kovesdy, C.P., Oreopoulos, A., Noori, N., Jing, J., Nissenson, A.R., Krishnan, M., Kopple, J.D., Mehrotra, R., Anker, S.D., 2010. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis. *Mayo Clin. Proc.* 85, 991–1001.  
doi:10.4065/mcp.2010.0336
- Kaushik, S., Kifley, A., Mitchell, P., Wang, J.J., 2007. Age, blood pressure, and retinal vessel diameter: separate effects and interaction of blood pressure and age. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48, 557–561. doi:10.1167/iovs.06-0893
- Klein, R., Myers, C.E., Knudtson, M.D., Lee, K.E., Gangnon, R., Wong, T.Y., Klein, B.E.K., 2012. Relationship of blood pressure and other factors to serial retinal arteriolar diameter measurements over time: the beaver dam eye study. *Arch. Ophthalmol.* 130, 1019–1027. doi:10.1001/archophthalmol.2012.560
- Knudtson, M.D., Klein, B.E.K., Klein, R., Wong, T.Y., Hubbard, L.D., Lee, K.E., Meuer, S.M., Bulla, C.P., 2004. Variation associated with measurement of retinal vessel diameters at different points in the pulse cycle. *Br J Ophthalmol* 88, 57–61.
- Kreis, A.J., Nguyen, T.T., Wang, J.J., Rogers, S., Al-Fiadh, A., Freeman, M., Wong, T.Y., Farouque, H.M.O., 2009. Are retinal microvascular caliber changes associated with severity of coronary artery disease in symptomatic cardiac patients? *Microcirculation* 16, 177–181. doi:10.1080/10739680802458980
- Leung, H., Wang, J.J., Rochtchina, E., Tan, A.G., Wong, T.Y., Klein, R., Hubbard, L.D., Mitchell, P., 2003. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44, 2900–2904.
- Leung, H., Wang, J.J., Rochtchina, E., Wong, T.Y., Klein, R., Mitchell, P., 2004. Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J. Hypertens.* 22, 1543–1549.
- Leung, I.Y.-F., Lai, S., Ren, S., Kempen, J., Klein, R., Tso, M.O.M., Lai, H., 2008. Early retinal vascular abnormalities in African-American cocaine users. *Am J Ophthalmol* 146, 612–619. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.037

- Levey, A.S., Eckardt, K.-U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., De Zeeuw, D., Hostetter, T.H., Lameire, N., Eknoyan, G., 2005. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 67, 2089–2100. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x
- Liew, G., Sharrett, A.R., Kronmal, R., Klein, R., Wong, T.Y., Mitchell, P., Kifley, A., Wang, J.J., 2007. Measurement of retinal vascular caliber: issues and alternatives to using the arteriole to venule ratio. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48, 52–57. doi:10.1167/iovs.06-0672
- McCullough, P.A., Li, S., Jurkowitz, C.T., Stevens, L.A., Wang, C., Collins, A.J., Chen, S.-C., Norris, K.C., McFarlane, S.I., Johnson, B., Shlipak, M.G., Obialo, C.I., Brown, W.W., Vassalotti, J.A., Whaley-Connell, A.T., Kidney Early Evaluation Program Investigators, 2008. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am. J. Kidney Dis.* 51, S38–45. doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.017
- McGeechan, K., Liew, G., Macaskill, P., Irwig, L., Klein, R., Klein, B.E.K., Wang, J.J., Mitchell, P., Vingerling, J.R., Dejong, P.T.V.M., Witteman, J.C.M., Breteler, M.M.B., Shaw, J., Zimmet, P., Wong, T.Y., 2009. Meta-analysis: retinal vessel caliber and risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* 151, 404–413.
- Mimoun, L., Massin, P., Steg, G., 2009. Retinal microvascularisation abnormalities and cardiovascular risk. *Arch Cardiovasc Dis* 102, 449–456. doi:10.1016/j.acvd.2009.02.008
- Myers, C.E., Klein, R., Knudtson, M.D., Lee, K.E., Gangnon, R., Wong, T.Y., Klein, B.E.K., 2012. Determinants of Retinal Venular Diameter: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* doi:10.1016/j.ophtha.2012.06.038
- Nagel, E., Münch, K., Vilser, W., 2001. [Measurement of the diameter of segments of retinal branch vessels in digital fundus images - An experimental study of the method and reproducibility]. *Klin Monbl Augenheilkd* 218, 616–620. doi:10.1055/s-2001-17640
- Nguyen, T.T., Wang, J.J., Sharrett, A.R., Islam, F.M.A., Klein, R., Klein, B.E.K., Cotch, M.F., Wong, T.Y., 2008. Relationship of retinal vascular caliber with diabetes and retinopathy: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 31, 544–549. doi:10.2337/dc07-1528
- Ooi, Q.L., Tow, F.K.N.-F.H., Deva, R., Alias, M.A., Kawasaki, R., Wong, T.Y., Mohamad, N., Colville, D., Hutchinson, A., Savige, J., 2011. The microvasculature in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6, 1872–1878. doi:10.2215/CJN.10291110
- Parfrey, P.S., Foley, R.N., 1999. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 10, 1606–1615.
- Park, M., Hsu, C.-Y., Li, Y., Mishra, R.K., Keane, M., Rosas, S.E., Dries, D., Xie, D., Chen, J., He, J., Anderson, A., Go, A.S., Shlipak, M.G., 2012. Associations between

- Kidney Function and Subclinical Cardiac Abnormalities in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 23, 1725–1734. doi:10.1681/ASN.2012020145
- Parr, J.C., Spears, G.F., 1974. Mathematic relationships between the width of a retinal artery and the widths of its branches. *Am. J. Ophthalmol.* 77, 478–483.
- Patton, N., Aslam, T., Macgillivray, T., Pattie, A., Deary, I.J., Dhillon, B., 2005. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J. Anat.* 206, 319–348. doi:10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x
- Sabanayagam, C., Shankar, A., Klein, B.E.K., Lee, K.E., Muntner, P., Nieto, F.J., Tsai, M.Y., Cruickshanks, K.J., Schubert, C.R., Brazy, P.C., Coresh, J., Klein, R., 2011. Bidirectional association of retinal vessel diameters and estimated GFR decline: the Beaver Dam CKD Study. *Am. J. Kidney Dis.* 57, 682–691. doi:10.1053/j.ajkd.2010.11.025
- Sabanayagam, C., Shankar, A., Koh, D., Chia, K.S., Saw, S.M., Lim, S.C., Tai, E.S., Wong, T.Y., 2009a. Retinal microvascular caliber and chronic kidney disease in an Asian population. *Am. J. Epidemiol.* 169, 625–632. doi:10.1093/aje/kwn367
- Sabanayagam, C., Tai, E.S., Shankar, A., Lee, J., Sun, C., Wong, T.Y., 2009b. Retinal arteriolar narrowing increases the likelihood of chronic kidney disease in hypertension. *J. Hypertens.* 27, 2209–2217. doi:10.1097/HJH.0b013e328330141d
- Schneider, A., Jardine, A.G., Schneider, M.P., Holdaas, H., Holme, I., Fellstroem, B.C., Zannad, F., Schmieder, R.E., AURORA Study Group, 2013. Determinants of cardiovascular risk in haemodialysis patients: post hoc analyses of the AURORA study. *Am. J. Nephrol.* 37, 144–151. doi:10.1159/000346710
- Sharrett, A.R., Hubbard, L.D., Cooper, L.S., Sorlie, P.D., Brothers, R.J., Nieto, F.J., Pinsky, J.L., Klein, R., 1999. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am. J. Epidemiol.* 150, 263–270.
- Shlipak, M.G., Fried, L.F., Cushman, M., Manolio, T.A., Peterson, D., Stehman-Breen, C., Bleyer, A., Newman, A., Siscovick, D., Psaty, B., 2005. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 293, 1737–1745. doi:10.1001/jama.293.14.1737
- Smith, W., Wang, J.J., Wong, T.Y., Rochtchina, E., Klein, R., Leeder, S.R., Mitchell, P., 2004. Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 44, 442–447. doi:10.1161/01.HYP.0000140772.40322.ec
- Stel, V.S., Kramer, A., Zoccali, C., Jager, K.J., 2009. The 2007 ERA-EDTA Registry Annual Report—a Précis. *NDT Plus* 2, 514–521. doi:10.1093/ndtplus/sfp126
- Stenvinkel, P., 2006. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. *Nephrology (Carlton)* 11, 36–41. doi:10.1111/j.1440-1797.2006.00541.x
- Sun, C., Liew, G., Wang, J.J., Mitchell, P., Saw, S.M., Aung, T., Tai, E.S., Wong, T.Y., 2008. Retinal vascular caliber, blood pressure, and cardiovascular risk factors in an

- Asian population: the Singapore Malay Eye Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, 1784–1790. doi:10.1167/iovs.07-1450
- Takahashi, H., Ishii, H., Aoyama, T., Kamoi, D., Kasuga, H., Ito, Y., Yasuda, K., Tanaka, M., Yoshikawa, D., Maruyama, S., Matsuo, S., Murohara, T., Yuzawa, Y., 2012. Association of Cardiac Valvular Calcifications and C-Reactive Protein With Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients: A Japanese Cohort Study. *Am. J. Kidney Dis.* doi:10.1053/j.ajkd.2012.09.007
- Tanabe, Y., Kawasaki, R., Wang, J.J., Wong, T.Y., Mitchell, P., Daimon, M., Oizumi, T., Kato, T., Kawata, S., Kayama, T., Yamashita, H., 2010. Retinal arteriolar narrowing predicts 5-year risk of hypertension in Japanese people: the Funagata study. *Microcirculation* 17, 94–102. doi:10.1111/j.1549-8719.2009.00006.x
- The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators, 1989. *Am. J. Epidemiol.* 129, 687–702.
- Tikellis, G., Wang, J.J., Tapp, R., Simpson, R., Mitchell, P., Zimmet, P.Z., Shaw, J., Wong, T.Y., 2007. The relationship of retinal vascular calibre to diabetes and retinopathy: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia* 50, 2263–2271. doi:10.1007/s00125-007-0822-x
- Wang, J.J., Liew, G., Klein, R., Rochtchina, E., Knudtson, M.D., Klein, B.E.K., Wong, T.Y., Burlutsky, G., Mitchell, P., 2007. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur. Heart J.* 28, 1984–1992. doi:10.1093/eurheartj/ehm221
- Wen, C.P., Cheng, T.Y.D., Tsai, M.K., Chang, Y.C., Chan, H.T., Tsai, S.P., Chiang, P.H., Hsu, C.C., Sung, P.K., Hsu, Y.H., Wen, S.F., 2008. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 371, 2173–2182. doi:10.1016/S0140-6736(08)60952-6
- Wilson, P.W., D’Agostino, R.B., Levy, D., Belanger, A.M., Silbershatz, H., Kannel, W.B., 1998. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97, 1837–1847.
- Wong, T.Y., Duncan, B.B., Golden, S.H., Klein, R., Couper, D.J., Klein, B.E.K., Hubbard, L.D., Sharrett, A.R., Schmidt, M.I., 2004a. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 2949–2954. doi:10.1167/iovs.04-0069
- Wong, T.Y., Kamineni, A., Klein, R., Sharrett, A.R., Klein, B.E., Siscovick, D.S., Cushman, M., Duncan, B.B., 2006. Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons: the cardiovascular health study. *Arch. Intern. Med.* 166, 2388–2394. doi:10.1001/archinte.166.21.2388
- Wong, T.Y., Klein, R., Klein, B.E.K., Meuer, S.M., Hubbard, L.D., 2003a. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44, 4644–4650.
- Wong, T.Y., Klein, R., Nieto, F.J., Klein, B.E.K., Sharrett, A.R., Meuer, S.M., Hubbard, L.D., Tielsch, J.M., 2003b. Retinal microvascular abnormalities and 10-year

- cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmology* 110, 933–940. doi:10.1016/S0161-6420(03)00084-8
- Wong, T.Y., Klein, R., Sharrett, A.R., Duncan, B.B., Couper, D.J., Klein, B.E.K., Hubbard, L.D., Nieto, F.J., Atherosclerosis Risk in Communities Study, 2004b. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann. Intern. Med.* 140, 248–255.
- Wong, T.Y., Klein, R., Sharrett, A.R., Duncan, B.B., Couper, D.J., Tielsch, J.M., Klein, B.E.K., Hubbard, L.D., 2002. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 287, 1153–1159.
- Wong, T.Y., Knudtson, M.D., Klein, B.E.K., Klein, R., Hubbard, L.D., 2005. Medication use and retinal vessel diameters. *Am. J. Ophthalmol.* 139, 373–375. doi:10.1016/j.ajo.2004.08.008
- Wong, T.Y., Knudtson, M.D., Klein, R., Klein, B.E.K., Hubbard, L.D., 2004c. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am. J. Epidemiol.* 159, 819–825.
- Wong, T.Y., Knudtson, M.D., Klein, R., Klein, B.E.K., Meuer, S.M., Hubbard, L.D., 2004d. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology* 111, 1183–1190. doi:10.1016/j.ophtha.2003.09.039
- Yamagata, K., Yagisawa, T., Nakai, S., Nakayama, M., Imai, E., Hattori, M., Iseki, K., Akiba, T., 2015. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan. *Clin. Exp. Nephrol.* 19, 54–64. doi:10.1007/s10157-014-0978-x
- Yao, Q., Axelsson, J., Heimbürger, O., Stenvinkel, P., Lindholm, B., 2004. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urol Nefrol* 56, 237–248.
- Zimmermann, J., Herrlinger, S., Pruy, A., Metzger, T., Wanner, C., 1999. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 55, 648–658. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00273.x

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Markierung der Arterien und Venen im Abstand von 0,5 bis 1 Papillendurchmesser von der Papille entfernt. Berechnet wird die Größe des zugrundeliegenden zentralen Gefäßes (Leung et al., 2008) $PD = \frac{\text{Papillendurchmesser}}{\dots}$ .....	9
<b>Abbildung 2:</b> Beispielhafte Darstellung eines Dynamic Vessel Analyzers® der .....	16
<b>Abbildung 3:</b> Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus.....	17
<b>Abbildung 4:</b> Markierung der Gefäße im äußersten Ring des entstandenen Fadenkreuzes.....	19
<b>Abbildung 5:</b> Datenblatt der Auswertung mit den berechneten Werten und Normwerten.....	21
<b>Abbildung 6:</b> Verwertbarkeit der erhobenen Daten.....	23
<b>Abbildung 7:</b> Kaplan Meier Überlebenskurve. Vergleich der beiden Gruppen „AVR<0,85“ (blau) und „AVR≥0,85“ (grün) .....	31
<b>Abbildung 8:</b> Kaplan Meier Überlebenskurve. Vergleich der beiden Gruppen „CRAE<168µm“ (blau) und „CRAE≥168µm“ grün .....	32
<b>Abbildung 9:</b> Kaplan Meier Überlebenskurve. Vergleich der beiden Gruppen „CRVE<205µm“ und „CRVE≥205µm“ .....	34

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Veränderung der arteriellen Gefäßdurchmesser der Retina bei Erkrankungen und Komorbiditäten .....	11
<b>Tabelle 2:</b> Veränderung der venösen Gefäßdurchmesser der Retina bei Erkrankungen und Komorbiditäten .....	12
<b>Tabelle 3:</b> Basisdaten der Studienteilnehmer .....	24
<b>Tabelle 4:</b> Komorbiditäten der Studienteilnehmer .....	25
<b>Tabelle 5:</b> Für die Dialysepflichtigkeit verantwortlichen Grunderkrankungen ..	25
<b>Tabelle 6:</b> Daten zur Mortalität der Studienteilnehmer .....	26
<b>Tabelle 7:</b> Vergleich der beiden Gruppen „Überlebend“ und „Verstorben“ hinsichtlich der Basisparameter .....	28
<b>Tabelle 8:</b> Vergleich der beiden Gruppen „Überlebend“ und „Verstorben“ hinsichtlich der Komorbiditäten .....	28
<b>Tabelle 9:</b> Vergleich der beiden Gruppen „AVR<0,85“ und „AVR≥0,85“ hinsichtlich der Basisparameter .....	29
<b>Tabelle 10:</b> Vergleich der beiden Gruppen „AVR<0,85“ und „AVR≥0,85“ hinsichtlich der Komorbiditäten .....	30
<b>Tabelle 11:</b> Vergleich der beiden Gruppen „AVR<0,85“ und „AVR≥0,85“ hinsichtlich der Mortalität .....	31
<b>Tabelle 12:</b> Vergleich der beiden Gruppen „CRAE<168µm“ und „CRAE≥168“ hinsichtlich der Mortalität .....	33
<b>Tabelle 13:</b> Vergleich der beiden Gruppen „CRVE<0,85“ und „CRVE≥0,85“ hinsichtlich der Mortalität .....	34
<b>Tabelle 14:</b> Einfluss des Geschlechts auf die retinalen Gefäßdurchmesser .....	35
<b>Tabelle 15:</b> Einfluss von Diabetes auf die retinalen Gefäßdurchmesser .....	36
<b>Tabelle 16:</b> Einfluss von Hypercholesterinämie auf die retinalen Gefäßdurchmesser .....	36
<b>Tabelle 17:</b> Einfluss einer arteriellen Hypertonie auf die retinalen Gefäßdurchmesser .....	37
<b>Tabelle 18:</b> Einfluss von Übergewicht, definiert als BMI ≥ 25kg/m <sup>2</sup> , auf die retinalen Gefäßdurchmesser .....	37
<b>Tabelle 19:</b> Einfluss einer bestehenden KHK auf die retinalen Gefäßdurchmesser, im gesamten Studienkollektiv und getrennt nach Geschlechtern. ....	38

<b>Tabelle 20:</b> Einfluss einer pAVK auf die retinalen Gefäßdurchmesser. ....	39
<b>Tabelle 21:</b> Änderung des AVR bei Veränderung der Einzeldurchmesser der retinalen Gefäße (CRAE und CRVE) .....	45

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. Christoph Schmaderer für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, die nette und persönliche Betreuung und die Korrektur meiner Dr. Arbeit bedanken. Mein Dank gilt auch Frau Dr. Christine Hauser, die jederzeit für Fragen zur Verfügung stand.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Konstantin für die Einarbeitung in die Bedienung des Static Vessel Analyzers und Frau Dr. Susanne Tholen für die Betreuung während der Datenerhebung bedanken.

Herrn PD. Dr. Dr. Marcus Baumann, Frau Dr. Yana Suttman und Frau Dr. Anna-Lena Hasenau danke ich für die Veranstaltungen der regelmäßigen Doktorandentreffen.

Mein besonderer Dank gilt auch den Leitern und Mitarbeitern der einzelnen Dialysepraxen für die immer freundliche und konstruktive Zusammenarbeit und allen Patienten für die bereitwillige Teilnahme an der Studie.

Nicht zuletzt möchte ich mich noch ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken, dass sie mir mein Studium ermöglicht haben und mir immer unterstützend und liebevoll zur Seite standen und meinem Freund für die Hilfe und Anregungen bei der Fertigstellung der Arbeit.