



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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

## **Retinale Gefäßanalyse bei chronischen Dialysepatienten**

Christina Schieche

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

### **Doktors der Medizin**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Marcus Baumann

2. Prof. Dr. Dr. Chris-P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 03.11.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.02.2017 angenommen.

Gewidmet  
meiner Mutter Ursula Schieche und meiner Tochter Mathilda Schieche  
in Liebe  
Christina

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	5
<b>1. Einleitung</b> .....	6
1.1 Kardiovaskuläres Risiko bei Dialysepatienten.....	6
1.2 Strukturelle Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation .....	7
1.2.1 Die klassische Retinopathie .....	7
1.2.2 Retinaler Gefäßdurchmesser .....	7
1.2.3 Symmetrische Veränderungen der Gefäßgeometrie der Netzhaut .....	8
1.3 aktuelle Studienlage .....	8
1.4 Zielsetzung dieser Arbeit.....	11
<b>2. Material und Methodik</b> .....	12
2.1 Studiendesign.....	12
2.2 Kohortenbeschreibung .....	12
2.2.1 Einschlusskriterien .....	12
2.2.2 Ausschlusskriterien .....	13
2.3 Erfasste Variablen .....	13
2.4 Verwendete Bildgebung .....	13
2.4.1 SVA-T mit non-mydratische Funduskamera.....	14
2.4.2 Funktion.....	15
2.5 Bilderfassung mittels Visualis.....	15
2.6 Bildauswertung mittels Vesselmap2.....	17
2.7 Angewandte Software .....	19
2.8 Statistik.....	19
<b>3. Ergebnisse</b> .....	20
3.1 Basisdemographie.....	20
3.2 Einteilung der Patienten in Subgruppen.....	22
3.2.1 Einteilung nach AVR .....	23
3.2.1.1 Vergleich der Gruppen-avr1-3 anhand allgemeiner Basisdaten, klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren und dialysespezifischer Basisdaten .....	25
3.2.1.2 Post-hoc Analyse nach Bonferronie für die Gruppen-avr1-3 .....	32

3.2.1.3 Korrelation nach Pearson und Spearman anhand der allgemeinen Basisdaten, der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der dialysespezifische Basisdaten der Gruppen-avr1-3 .....	33
3.2.2 Einteilung nach CRAE .....	40
3.2.2.1 Vergleich der Gruppen-CRAE1-3 anhand allgemeiner Basisdaten, klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren und dialysespezifischer Daten .....	42
3.2.2.2 Post-hoc Analyse nach Bonferronie für die Gruppen-CRAE1-3.....	49
3.2.2.3 Korrelation nach Pearson und Spearman anhand der allgemeinen Basisdaten, der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der dialysespezifischen Basisdaten der Gruppen-CRAE1-3.....	50
3.2.3 Einteilung nach CRVE .....	57
3.2.3.1 Vergleich der Gruppen-CRVE1-3 anhand allgemeiner Basisdaten, klassischer kardiovaskuläre Risikofaktoren und dialysespezifischer Basisdaten .....	59
3.2.3.2 Post-hoc Analyse nach Bonferronie für die Gruppen-CRVE1-3.....	66
3.2.3.3 Korrelation nach Pearson und Spearman anhand der allgemeinen Basisdaten, der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der dialysespezifischen Basisdaten der Gruppen-CRVE1-3.....	67
3.3 Einteilung der Kohorte nach Dialysemonaten .....	72
3.3.1 Zusammenhang Dialysemonate und AVR .....	72
3.3.2 Zusammenhang Dialysemonate und CRAE.....	73
3.3.3 Zusammenhang Dialysemonate und CRVE.....	73
3.3.4 Zusammenhang Dialysemonate und Anzahl der Risikofaktoren.....	74
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>75</b>
4.1 Vergleich zu anderen Studien .....	75
4.2 Limitationen .....	79
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>80</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>83</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>90</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>92</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>94</b>

## Abkürzungsverzeichnis

24H-Blutdruck	24 Stunden Langzeitblutdruckmessung
24H-EKG	24 Stunden Langzeitelektrokardiogramm
Abb.	Abbildung
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
art. Hypertonus	arterieller Hypertonus
AVR	Arteriovenöse-Verhältnis
BDES	Beaver Dam Eye Studie
BMES	Blue Mountain Eye Studie
BMI	Body Mass Index
CCD-Farbkamera	charged coupled device – Farbkamera
CHS	Cardiovascular Health Studie
CRAE	zentral retinal arterielles Äquivalent
CRP	C-reaktives Protein
CRVE	zentral retinal venöses Äquivalent
DiZ	Dialyse im Zentrum
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
et al	et altera
etc.	et cetera
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High-density lipoprotein
hsCRP	high sensitiv C-reaktive Protein
KfH	Kuratorien für Dialyse und Nierentransplantation e.V.
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM-Nephropathie	Kontrastmittel-Nephropathie
Kt/V	Wert der Dialyseeffektivität
LDL	Low-density Lipoprotein
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
PC	Personal Computer
SBD	systolischer Blutdruck
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SVA	Static Vessel Analyzer®
SVA-T	Static Vessel Analyzer® mit Topcon-Kamera
Tab.	Tabelle
TRC–NW8F	Topcon retinal Camera – NW8F
µm	Micrometer

## 1. Einleitung

Die Inzidenz und Prävalenz der dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz nimmt weltweit kontinuierlich zu [1]. Die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie berichtet, dass es derzeit alleine in Deutschland ca. 70.000 dialysepflichtige Patienten gibt mit stetig steigenden Zahlen [2].

Eine chronische Niereninsuffizienz, welche eine Dialysetherapie notwendig macht, ist definiert durch eine Schädigung der Niere oder einer GFR  $<60\text{ml/min/1.73m}^2$  für länger als drei Monate, unabhängig von der Ursache [3]. Dabei können für eine terminale Niereninsuffizienz Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Glomerulonephritiden, interstitielle Nephritis und polyzystische Nierenerkrankungen ursächlich sein. Dabei stellen der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie die zwei häufigsten Ursachen dar.

### 1.1 Kardiovaskuläres Risiko bei Dialysepatienten

Die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei chronischen Dialysepatienten stellen die kardiovaskulären Erkrankungen dar [4-6].

Patienten, die an einer chronischen Niereninsuffizienz leiden, haben ein erhöhtes Risiko für makro- und mikrovaskuläre Gefäßveränderungen wie eine Arterio- oder Mediasklerose zu entwickeln. Dies ist auf der einen Seite bedingt durch die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Hypertonie, Diabetes mellitus, Dislipidämie, Rauchen, hoher BMI, Mangel an Bewegung und eine positive Familienanamnese, auf der anderen Seite durch spezifische Risikofaktoren wie Urämie, Anämie, oxidativer Stress, chronische Entzündungen und prothrombotische Faktoren [7, 8].

Eine besonders häufige Begleiterkrankung bei Dialysepatienten, die zu Veränderungen der Gefäße einen entscheidenden Beitrag leistet, ist der sekundäre Hyperparathyroidismus (sHPT). Ein gestörter Calcium/Phosphat-Haushalt forciert eine weitere Versteifung der Gefäßwände durch Ablagerung von Calcium-Phosphat-Verbindungen im Bereich der Media. Durch diese zusätzliche Versteifung der Gefäße erhöht sich ebenfalls das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden [9]. Zudem spielen Entzündungsparameter wie das C-reaktive Protein (CRP) eine entscheidende Rolle, da bei chronischer Niereninsuffizienz die Entzündungsparameter dauerhaft erhöht sind [10].

Es konnte bereits in einigen Studien ein Zusammenhang von erhöhtem C-reaktivem Protein mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und der Mortalität bei Hämodialysepatienten nachgewiesen werden [11, 12].

## **1.2 Strukturelle Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation**

Die Gefäße der Retina mit ihren Venolen und Arteriolen spiegeln den Gefäßzustand des gesamten mikrovaskulären Gefäßsystems verschiedener Organe wie Gehirn, Herz und Nieren wider. Dabei bietet der Fundus die Möglichkeit einen nicht-invasiven Einblick auf den aktuellen Zustand der Mikrozirkulation zu bekommen. Die Mikrozirkulation ist definiert als präkapilläre Arteriolen und kleine Arterien mit einem Durchmesser  $< 350 \mu\text{m}$  [13]. Studien haben gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der retinalen Mikrovaskularisation und kardiovaskuläre Erkrankungen gibt und diese sogar einen prognostischen Wert in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse besitzen [14, 15]. Veränderungen im Bereich der Gefäße des Augenhintergrundes können grob in drei Gruppen unterteilt werden. Zum einen in die klassische Retinopathie wie sie im Zusammenhang mit Diabetes und arterieller Hypertonie einhergeht, zum anderen in die Veränderungen im Bereich der Gefäßdurchmesser und zusätzlich in symmetrische Veränderungen der Gefäßgeometrie der Netzhaut [16]. Dabei existieren verschiedene bereits bekannte pathophysiologische Mechanismen wie zum Beispiel die Hyperglykämie bei Diabetes mellitus, welche zu Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation führen [17].

### **1.2.1 Die klassische Retinopathie**

Die Zeichen der klassischen Retinopathie entstehen zumeist bei Patienten mit systemischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder einem arteriellen Hypertonus. Dabei sind frühe Kennzeichen einer Schädigung der Mikrozirkulation in Form von Mikroaneurysmen, intraretinaler Blutungen und harter Exsudate zu erkennen. In späteren Stadien kommt es durch die ansteigende Ischämie im Bereich der Netzhaut zu Neovaskularisationen [18]. Diese Zeichen sind relativ späte Indikatoren für Endorganschäden im Bereich der Augen und stellen eine Schädigung der mikrovaskulären Strukturen mit Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke dar [19].

### **1.2.2 Retinaler Gefäßdurchmesser**

Bei Veränderungen im Bereich der Gefäßkaliber wird zwischen Veränderungen im Bereich der Arteriolen und der Venolen unterschieden. Es wurden bereits in mehreren Studien Zusammenhänge zwischen Kaliberveränderungen retinaler Gefäße und systemischen Erkrankungen wie zum Beispiel die Verengung der Arteriolen bei Hypertonikern oder auch eine Erweiterung der Venolen beim metabolischen Syndrom dargelegt [20, 21].

Eine sehr schonende Methode den Gefäßzustand im Mikrovaskulären Bereich eines Patienten zu beurteilen, liegt in der nicht-invasiven Betrachtung der retinalen Gefäße durch eine Funduskopie. Dabei bieten die Gefäße des Augenhintergrundes nahezu ein Spiegelbild der Mikrozirkulation, vor allem des cerebro- und kardiovaskulären Bereiches des Körpers [22]. Die klassische Funduskopie, die viele subjektive Einflusskriterien durch den Untersucher beinhaltet, wird heute von Computer unterstützten semiautomatischen Systemen abgelöst. Auf diese Weise wird die Dokumentation und Auswertung der Daten bezüglich der Gefäßverengung- bzw. Erweiterung objektiver und somit zuverlässiger [19]. Durch Messen der kleinen Gefäße kann ein zentral retinal arterielles Äquivalent (CRAE) und ein zentral retinal venöses Äquivalent (CRVE) errechnet werden, der Quotient aus diesen Werten ergibt analog der Formel nach Parr-Hubbard:  $AVR = CRAE/CRVE$  das Arteriovenöse-Verhältnis (AVR) wieder [23]. CRAE und CRVE geben dabei jeweils den Durchschnitt aus allen gemessenen Arteriolen und Venolen wieder und werden in Mikrometer angegeben. Das AV-Verhältnis ist nicht spezifisch und gibt lediglich Auskunft über Veränderungen im arteriovenösen Bereich [19].

### 1.2.3 Symmetrische Veränderungen der Gefäßgeometrie der Netzhaut

Um eine optimale Versorgung der Netzhaut mit Sauerstoff und Nährstoffen zu gewährleisten spielt die Architektur der Gefäßanordnung eine wichtige Rolle [24]. Kreuzungszeichen, Tortousionen oder sanduhrartige Verengungen der Venolen stören diesen Kreislauf und treten bei einigen kardiovaskulären Erkrankungen auf. Hughes et al. beschreibt einen Zusammenhang zwischen strukturellen Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Wobei weitere Longitudinalstudien benötigt werden, um diese zu Bestätigen [14].

### 1.3 aktuelle Studienlage

Einige große und sehr bekannte epidemiologischen Studien, wie die Australische Blue Mountain Eye Studie (BMES), die Amerikanische ARIC Studie (Atherosclerosis Risk in Communities Study), die Beaver Dam Eye Studie (BDES) aus Wisconsin, die Europäische Rotterdam Studie, die Cardiovascular Health Studie (CHS) und die Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) zeigten bereits, dass es einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation und einiger kardiovaskulärer Erkrankungen gibt [25-30].

Im Bezug auf den Zusammenhang retinaler Veränderungen im Bereich der Mikrozirkulation und einem arteriellen Hypertonus zeigen Studien, dass eine Verengung der Arteriolen sowohl bei aktuellem Hypertonus nachzuweisen sind, als auch bereits in sehr frühen Stadien der

Hypertonie erkennbar sind und somit scheinbar einen prädikativen Wert besitzen [16, 31]. Gepstein et al. beschrieb zudem, dass eine kontinuierliche Einstellung des Blutdruckes einen positiven Einfluss auf die bereits stattgefundenen Veränderungen der Gefäße der Retina nehmen kann [32]. Zudem scheint es, dass bei älteren Patienten die Veränderungen der retinalen Gefäße überwiegend durch Prozesse des Hypertonus bedingt sind und weniger von einer Arteriosklerose [33].

Wong et al. zeigte in einer Studie, dass es einen Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom (viszerale Adipositas, Dyslipoproteinämie, essentielle Hypertonie, Glukosetoleranzstörung) und Veränderungen im Bereich der retinalen Gefäße gibt. Es wurde beobachtet, dass sowohl eine Verengung der Arteriolen als auch eine Dilatation der Venolen bei diesen Patienten bestand, ohne dass diese an einem arteriellen Hypertonus oder einem Diabetes erkrankt waren [27].

Weiterhin wurde in einer Studie festgestellt, dass der arterielle Durchmesser bei älteren Patienten verringert ist. Jedoch hatten diese Patienten zusätzlich einen erhöhten Blutdruck welcher bekannter Weise zu einer Verringerung des arterio-retinalen Gefäßdurchmessers führen kann. Im Gegensatz zu jüngeren Patienten konnte in dieser Studie jedoch nur ein schwacher Zusammenhang zwischen Veränderungen des arterio-retinalen Durchmessers und dem erhöhten Blutdruck bei älteren Patienten dargelegt werden. Es wurde in Betracht gezogen, dass dies durch eine vermehrte Sklerosierung der retinalen Gefäße bedingt sein könne, welche somit eine weitere Verengung der retinalen Arteriolen verhindere [34]. Bezüglich des Durchmessers der retinalen Venolen wird beschrieben, dass auch dieser im Alter dazu tendiere sich zu verringern [25, 35].

Im Konnex von retinaler Mikrozirkulation und Diabetes mellitus gibt es bereits zahlreiche Ergebnisse. Cheung et al. fasste jüngst zusammen, dass bei Vorliegen eines Diabetes die AVR erniedrigt ist und die retinalen arteriovenösen Gefäße dilatiert sind [19]. Die Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study beschrieb im Gegensatz dazu, dass eine Verengung der Arteriolen einen prognostischen Wert für eine Erkrankung an Diabetes habe [36].

In Bezug auf das Rauchen wurde beobachtet, dass es zu einer Dilatation der retinalen Arteriolen und Venolen kommt. Bezüglich des Geschlechtes, konnte kein Zusammenhang mit Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation gefunden werden [37].

Jedoch beschrieb Wong et al. 2002, dass bei Frauen mit verengten Arteriolen das Risiko für eine KHK höher ist als bei Männern [38]. Die Literatur ist sich diesbezüglich uneinig.

Ebenso ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht bei einem erhöhten BMI. Sowohl aus den Daten der BMES als auch der BDES wurde ersichtlich, dass eine Korrelation zwischen einem erhöhtem BMI und erweiterten retinalen Venolen besteht [39, 40].

An den bereits stattgehabten Studien wird also deutlich, dass in Verbindung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren mit Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser sowohl in Bezug auf die Arteriolen als auch die Venolen ein Zusammenhang besteht.

Die meisten Studien beziehen sich allerdings nicht speziell auf Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion. Geht man auf diese bestimmte Patientengruppe näher ein, gibt es Studien welche die Wechselbeziehung zwischen Veränderungen der retinalen Gefäßkaliber und der Nierenfunktion betrachten. Zum einen gingen dort Veränderungen mit einer progredienten Verschlechterung der Nierenfunktion einher, zum anderen bestand ein Zusammenhang zwischen verringerter eGFR und verengten retinalen Gefäßen [8, 29]. Auf der anderen Seite existiert jedoch eine große asiatische prospektiven Populations-Studie die jüngst zu den Erkenntnissen kommt, dass weder Veränderungen der Kaliber retinaler Venolen noch retinaler Arteriolen im Zusammenhang mit einer terminalen Niereninsuffizienz stehen [41].

Es sind daher weitere Kontrollstudien bezüglich einer chronisch eingeschränkten Nierenfunktion mit bestehender Dialysetherapie und der eventuellen Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation von Nöten.

Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz leiden zudem an speziell krankheitsbedingten kardiovaskulären Risiken. Es ist bereits bekannt, dass eine chronische Hyperurämie zu Veränderungen des kardiovaskulären Systems bis hin zum Herztod führen kann [42]. Zugleich ist bekannt, dass Hämodialysepatienten an einer chronischen Entzündung mit einem erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP) leiden. Auch hierzu wird bereits berichtet, dass höhere Level des highsensitiv-CRP (hsCRP) in der asiatischen Bevölkerung zur Dilatation der retinalen Venolen führt und somit ein Marker für eine niedergradige systemische Entzündung darstellen könnte [43, 44].

Gerade die Dilatation der Venolen, die bei Diabetes mellitus, dem metabolischen Syndrom, Rauchen, einem erhöhten BMI und bei einer chronischen systemischen Entzündung beschrieben wurde, ist von besonderer Bedeutung. In einigen Studien wurde gezeigt, dass eine signifikante Dilatation der Venolen der Retina im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko einen Schlaganfall zu erleiden steht [45, 46].

Allerdings werden die Ergebnisse kontrovers diskutiert. Cuspidi et al. gibt an, dass es keinen Zusammenhang zwischen Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bestünde [47]. Ebenso konnte Masaidi et al. keinen signifikanten Zusammenhang eines veränderten retinalen AVR und der Früherkennung von arterieller Hypertonie und den damit verbundenem erhöhten kardiovaskulären Risiko finden [48].

Dennoch spielen die bereits gewonnen Erkenntnisse eine entscheidende Rolle. Sie zeigen auf, dass Kaliberveränderungen der retinalen Mikrozirkulation mit einer Reihe kardiovaskulärer

Risikofaktoren assoziiert sein können. Die Mehrzahl der chronischen Hämodialysepatienten leiden an einer Reihe der hier genannten kardiovaskuläre Risiken und haben somit ein erhöhtes Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis wie einem Schlaganfall oder einem Herzinfarkt zu erleiden. Daher ist es gerade für diese Patientengruppe wichtig herauszufinden, ob Kaliberveränderungen der retinalen Mikrozirkulation ein prädikativer Wert, auf Bezug des Risikos eines kardiovaskulären Ereignisses zu erleiden, zugeschrieben werden kann.

### **1.4 Zielsetzung dieser Arbeit**

Mittels statischer Augenhintergrunduntersuchungen, wurde durch viele Studien bereits belegt, dass ein Zusammenhang zwischen Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation und systemischer Erkrankungen besteht. Ebenso wurden Zusammenhänge bezüglich des kardiovaskulären Risikos und Veränderungen der retinalen Gefäße beschrieben. Allerdings sind diese Erkenntnisse nicht speziell bei Dialysepatienten gewonnen worden. Aufgrund der hohen Inzidenz und Prävalenz kardiogener Ereignisse bei Patienten mit chronisch terminaler Niereninsuffizienz, ist es wichtig gerade für diese Patientengruppe aussagekräftige Vorhersageparameter zu finden, welche das individuelle kardiovaskuläre Risiko besser abschätzen lassen.

Im Rahmen der ISAR Studie haben wir Patienten, die dauerhaft hämodialysepflichtig waren aus verschiedenen Dialysezentren in München und Umgebung rekrutiert. Von diesen Patienten wurden zahlreiche Daten erhoben und selbständig einige Untersuchungen durchgeführt, darunter auch eine statische Untersuchung des Augenhintergrundes. Anhand der gewonnen Daten aus der statischen Bildaufnahme der Retina soll in dieser Arbeit das Verhältnis der retinalen Mikrozirkulation zu den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren bei chronischen Hämodialysepatienten näher untersucht werden.

## 2. Material und Methodik

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

### 2.1 Studiendesign

Diese Doktorarbeit ist Teil einer klinisch-prospektiven Studie zur kardiovaskulären Risikostratifizierung von Dialysepatienten. Im Rahmen dieser Studie wurde im Zeitraum von April 2010 bis einschließlich März 2013 an dauerhaft hämodialysepflichtige Patienten statische Fundusbilder aufgenommen und die retinalen Gefäßkaliber mit einer speziellen Software berechnet.

### 2.2 Kohortenbeschreibung

In dem oben genannten Zeitraum wurden 427 Patienten aus folgenden Dialysezentren rekrutiert. Aus dem Klinikum Rechts der Isar, aus den ambulanten Dialysezentren München-Bogenhausen und München-Neuperlach, aus den Kuratorien für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH) Giesing, Weißenburg, Harlaching, Eisenheimerstrasse, Neuried, Oberschleißheim und Unterhaching, dem Krankenhaus München Schwabing sowie dem DiZ (Dialyse im Zentrum) am Sendlinger Tor und dem DiZSolln.

Aufgrund fehlender Einverständniserklärung wurden 31 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin war bei 70 Patienten kein auswertbares Bildmaterial vorhanden, sodass diese ebenso aus der statistischen Analyse herausgenommen wurden. Das in die Analyse eingeschlossene Patientenkollektiv betrug letztendlich 326 Personen.

#### 2.2.1 Einschlusskriterien

Aus den Dialysezentren wurden Patienten beider Geschlechter rekrutiert. Das Mindestalter der Studienteilnehmer wurde auf 18 Jahre festgelegt. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine chronische Dialysepflichtigkeit und eine mindestens seit sechs Monaten bestehende Dialysedauer. Die eingeschlossenen Patienten werden dreimal die Woche mit einer Hämodialysetherapie behandelt.

### 2.2.2 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählten eine fehlende Einwilligung des Patienten, Erkrankungen wie akute Infektionen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses oder eine maligne Erkrankung, die ein Überleben von weniger als 24 Monaten wahrscheinlich macht. Patientinnen bei denen eine Schwangerschaft vorlag wurden ebenfalls ausgeschlossen. Zudem wurden keine Patienten, die eine Peritonealdialyse als Therapie bekamen oder unter starken Elektrolytstörungen (Natrium, Kalium, Bicarbonat, Calcium) litten, rekrutiert.

### 2.3 Erfasste Variablen

Unmittelbar vor der Dialyse wurden einige Parameter des Patienten erfasst. Zu erst wurde bei dem Patienten eine statische Fundusaufnahme durchgeführt. Anhand des gewonnen Bildmaterial wurden die durchschnittlichen Gefäßkaliber CRVE, CRAE der Retina ausgewertet und der AVR berechnet. Anschließend wurde bei dem Patienten noch eine dynamische Fundusuntersuchung durchgeführt. Außerdem erfolgte für weitere Studienzwecke, eine 24H-Blutdruckmessung und ein 24H-EKG, welche ebenfalls ausgewertet wurden. Direkt vor der Dialyse wurde zudem Blut aus dem Shunt entnommen. Dieses wurde für etwaige Nachuntersuchungen zentrifugiert und das Serum archiviert und eingefroren.

Die aktuellen Blutwerte und Personen bezogenen Informationen wie Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risiken, Vorerkrankungen und aktuelle Diagnosen sowie die jeweiligen Dialyседaten (Dauer, Schema, Kt/V etc.) des Teilnehmers wurden aus den Patientenakten entnommen oder im Gespräch mit dem jeweiligen behandelnden Arzt eruiert.

Zu all dem wurde der Patient einem kognitiven Test unterzogen.

### 2.4 Verwendete Bildgebung

Die Betrachtung des Augenhintergrundes bietet die einfache Möglichkeit nicht-invasiv einen Blick auf die aktuelle Gefäßbeschaffenheit zu werfen. Dabei spiegeln die retinalen Gefäße den Zustand des gesamten mikrovaskulären Bereiches des Organismus wieder. Um die Objektivität der Funduskopie zu gewährleisten wurde zur Beurteilung des Fundus der Static Vessel Analyser® (SVA), ein computer-assistiertes System der Firma Imedos verwendet.



Abb. 1: Static Vessel Analyser® von Imedos

### 2.4.1 SVA-T mit non-mydratische Funduskamera

Die Untersuchung der Probanden zur Gewinnung der Fundusdaten wurde mit dem SVA® Gerät von Imedos (Imedos Systems UG, Jena, Deutschland) durchgeführt. Dieses Gerät besitzt eine Topcon Funduskamera, die keine Mydriasis des Auges benötigt.

Dieses System zur statischen Gefäßanalyse ist eine Kombination aus einer Kamera zur statischen Aufnahme des Augenhintergrundes und einer speziellen Analysesoftware. Es ist möglich den Fundus zu photographieren, das Bild zu speichern, zu bearbeiten und zugleich die digitale Archivierung des Bildes vorzunehmen. Aufgrund der technisch gestützten Aufnahme ist eine objektive und quantitative Beurteilung des Gefäßstatus des Fundus möglich. Die Hauptkomponenten des Gerätes sind die non-mydratische Funduskamera, eine hochauflösende digitale CCD-Farbkamera (charged coupled device), PC und Drucker sowie die Software Vesselmap2 und Visualis ebenfalls von der Firma Imedos.



Abb.2: statische Gefäßanalyse - SVA-T von Imedos

### 2.4.2 Funktion

Der Static Vessel Analyser ist mit einer Kamera ausgestattet. Das Licht dieser Funduskamera gelangt über die Pupille in das Augeninnere und wird dort von den verschiedenen Schichten der Retina reflektiert. Dabei wird es sich zu Nutze gemacht, dass die in den Retinagefäßen befindlichen Erythrozyten das Licht mit einer maximalen Wellenlänge von 400 - 620nm absorbieren, hingegen das umliegende Gewebe das meiste Licht reflektiert. Um den Kontrast weiter zu erhöhen wird ein spezieller Grünfilter eingesetzt. Das reflektierte Licht wird von der CCD-Farbkamera aufgenommen und die gewonnen Daten mittels der Vesselmap2® und Visualis® Software von Imedos ausgewertet.

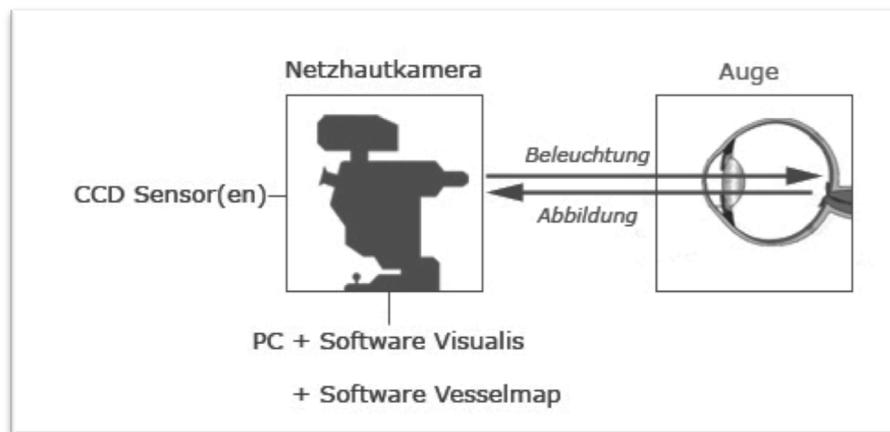


Abb.3: Schematische Darstellung der Funktion des SVA von Imedos

### 2.5 Bilderfassung mittels Visualis

Die Weitstellung der Pupille war für die statische Aufnahme aufgrund einer speziellen Kamera nicht nötig, daher wurde zuerst das Gerät auf den Patienten eingestellt. Dies war durch einen Hubtisch auf dem das SVA Gerät stand leicht zu bewerkstelligen. Dabei sollte das zu photographierende Auge mittig vor der Funduskamera des Gerätes positioniert werden. Wichtig war es darauf zu achten, dass der Patient fest mit der Stirn und dem Kinn am Gerät anlag um eine gute Bildqualität zu gewährleisten. Für die statische Gefäßanalyse muss die Papille mit dem Gefäßursprung mittig im Bild zentriert werden. Dafür wurde der Patient gebeten einen aufblinkenden grünen Punkt zu fixieren. Das Gerät wurde so eingestellt, dass der Punkt für den Patienten im temporalen Gesichtsfeld zu sehen war.

Auf diese Weise wurde die 15° nasal gelegen Papille zentriert und die Gefäßabgänge konnten gut abgebildet werden. Die Bildschärfe wurde mit einem am Gerät befindlichen Joystick durch verändern des Abstandes der Kamera zum Auge optimiert. Im Idealfall sollten keine Reflexe oder Schattierungen auf dem Bild zu sehen sein. Das Bild ließ sich durch Drücken eines Knopfes am Joystick oder das Zentrieren zweier Punkten in einer Klammer, welche auf dem Display der Kamera zu sehen waren, auslösen. Es bestand die Möglichkeit mehrere Bilder in Reihe aufzunehmen und anschließend zu speichern. Damit war sicher gestellt dass bei der späteren Auswertung ein möglichst gutes Bild des Fundus vorhanden war.



Abb.4: Fundusimage mittels der Software Visualis

## 2.6 Bildauswertung mittels Vesselmap2

Zur Auswertung des vom Patienten erstellten Bildmaterials wurde zuerst ein Bild ausgewählt. Anschließend wurde mittels der Funktion „Papille markieren“ des Vesselmap® Programmes der Sehnervenaustritt markiert. Dabei wurde der innerste gelbe Kreis, wie in Abbildung 5 verdeutlicht, direkt über die Papille gelegt. Anschließend wurde der Gefäßursprung mit einem grünen Fadenkreuz, welches die Messbereichsbegrenzung festlegt, markiert. Die Messzone wird im Bereich eines halben bis ganzen Papillendurchmessers ab Rand der Papille von dem Programm automatisch definiert und stellt auf der Abbildung 5 den Bereich im äußeren gelben Ring dar. Innerhalb dieser Messzone wurden von dem Untersucher alle relevanten Gefäße markiert. Arterien und Venen ließen sich dabei gut anhand ihrer Farbe und der Beschaffenheit der Gefäßwand unterscheiden. Bei Arterien ist die Gefäßwand deutlich zu erkennen und sie erscheint im Bild hell. Die Venen hingegen sind deutlich dunkler und weisen keine deutliche Wandzeichnung auf. Beim markieren der Gefäße wurde darauf geachtet, dass nicht nur die Gefäßwände markiert wurden sondern das gesamte Lumen des Gefäßes mit eingeschlossen war. Die Arteriolen wurden rot und die Venolen blau markiert.



Abb.5: Fundusimage mit markierter Papille, Fadenkreuz und markierten retinalen Gefäßen

Das Programm lässt es dabei nicht zu, dass in Anlehnung an die ARIC-Studie Gefäße mit einem Durchmesser unter 25µm markiert werden können. Bei einer Zweiteilung eines Gefäßes war darauf zu achten, dass beide Gefäße des Gefäßstammes mit in die Analyse eingeschlossen wurden.

Anhand der gesetzten Markierungen wurde sowohl ein zentrales retinales Äquivalent der Arterien aus dem Durchmesser aller gekennzeichneten Arterien (CRAE) als auch ein zentrales retinales Äquivalent der Venen aus dem Durchmesser aller gekennzeichneten Venen (CRVE) von dem Programm errechnet. Der Quotient aus diesen Werten ergab dabei analog der Formel nach Parr-Hubbard:  $AVR = CRAE/CRVE$  das AV-Verhältnis (AVR) wieder. Dabei wurde ersichtlich, dass eine geringere AVR eine stärker generalisierte Gefäßverengung widerspiegelt [23]. Auf das Ergebnis der AVR hat dabei sowohl der Gefäßdurchmesser als auch die Anzahl der analysierten Gefäße einen Einfluss [49].

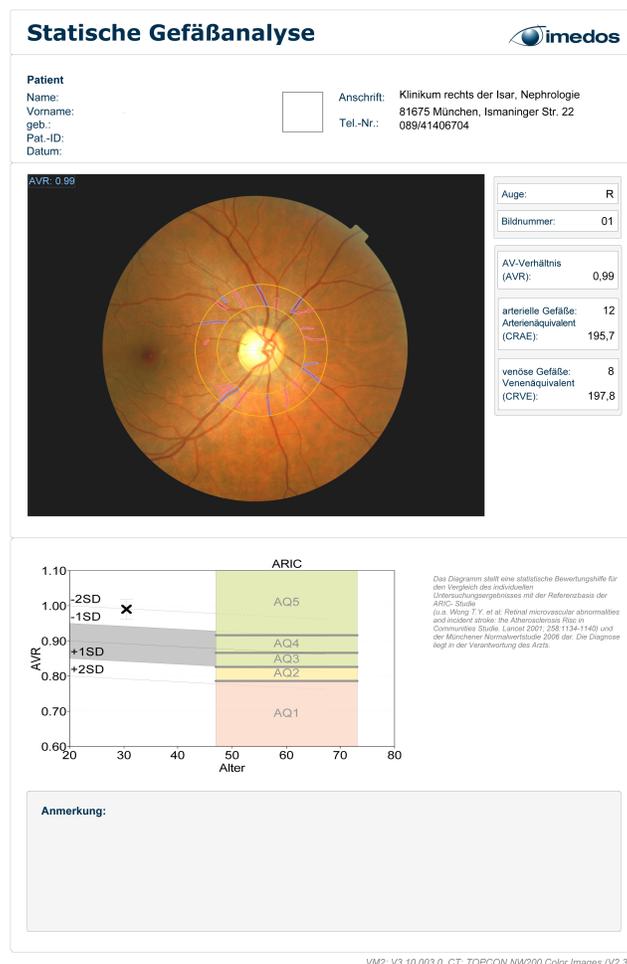


Abb.6: Beispiel eines Auswertungsblattes mit erhaltenen Werten

## 2.7 Angewandte Software

Die Bilderfassung der Netzhaut wurden mit der nicht mydriatischen Kamera TRC-NW8F plus der Firma Topcon und dem elektronischen Bilderfassungs- und Archivierungssystem Visualis (3-chipCCD-Matrix und PC, Fa. IMEDOS Systems) erstellt. Die Bildauswertung erfolgte mittels des Bildauswertungsprogramms „VesselMap2“ der Firma IMEDOS Systems (Jena).

## 2.8 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS Version 17.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois USA) durchgeführt.

Es wurde für jede Subgruppe, bezogen auf die allgemeinen Basisdaten, die kardiovaskulären Risikofaktoren und die dialysespezifischen Basisdate der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Die nicht Normalverteilten Daten wurden in eine 25 und 75 Percentile eingeteilt und der Median ermittelt. Anschließend wurde zur Berechnung der Signifikanz der Unterschiede der einzelnen Gruppen zueinander der einfaktorielle ANOVA-Test und der Kruskal-Wallis Test angewandt. Bei signifikanten Ergebnissen wurde zudem die Post-Hoc Analyse nach Bonferroni durchgeführt um zu ermitteln, zwischen welchen Gruppen der signifikante Unterschied liegt. Statistisch wurde die bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson und Spearman's-rho durchgeführt. In allen statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt, wobei alle  $p$ -Werte größer diesem Wert als statistisch nicht signifikant,  $p$ -Werte  $< 0,05$  hingegen als statistisch signifikant und  $p$ -Werte  $< 0,01$  als hochsignifikant angesehen wurden. Das Konfidenzintervall wurde mit 95% angegeben. Zudem wurde zur grafischen Veranschaulichung Box-Whisker-Plots, Streudiagramme mit Scatter-dots und Trendlinien verwendet. Bei den Boxplots kennzeichnet der dicke horizontale Balken innerhalb der ausgefüllten Fläche die Lage des Median (50%-Perzentil). An die Box (25/75%-Perzentile) sind jeweils sogenannte Whisker angebracht, die den entsprechend kleinsten bzw. größten Wert anzeigen. Alle Messwerte, die außerhalb der Spannweite dieser Whisker liegen, werden als Ausreißer einzeln angezeigt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Basisdemographie

Das in die Analyse eingegangene Patientenkollektiv umfasste 326 chronisch hämodialysepflichtige Patienten aus München und dem Münchner Umland. Die Geschlechterverteilung lag bei 71,2% männlichen und 28,8% weiblichen Probanden, wobei das mittlere Alter der Frauen 63 Jahre und das mittlere Alter der Männer 64 Jahre betrug.



Abb.7: Tortendiagramm: Geschlechterverteilung und mittleres Alter der Probanden

Die drei häufigsten Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz, im Folgenden als Grunderkrankung bezeichnet, in unserer Kohorte, waren die Glomerulonephritis mit 19,5%, die diabetische Nephropathie mit 17,3% und die hypertensive Nephropathie mit 13,5%. Diese machten zusammen bereits 50% der dialysepflichtigen Niereninsuffizienzen aus.

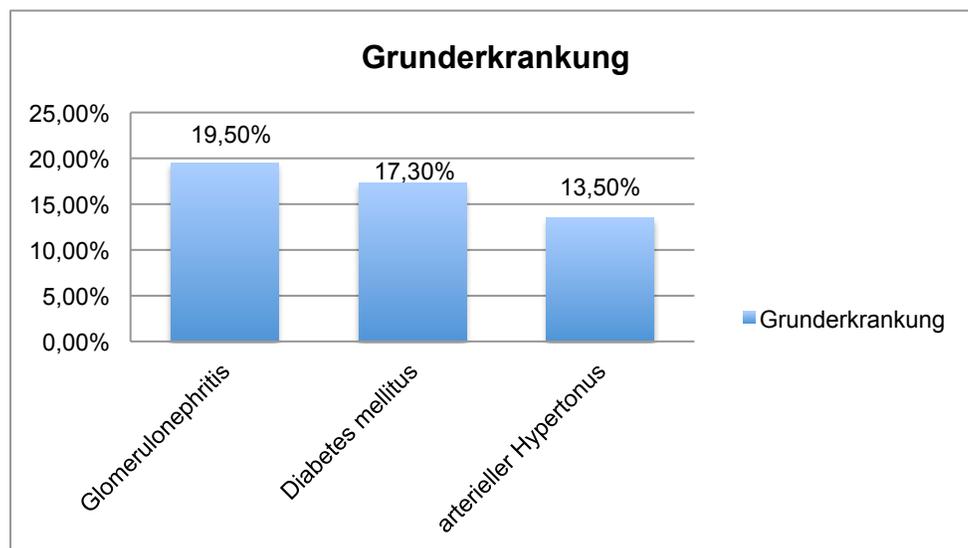


Abb.8: Säulendiagramm: Verteilung der Grunderkrankung der Probanden

Zudem bestanden, bei den in die Analyse eingegangen Patientenkollektiv, laut Aktensicht folgende Begleiterkrankungen am häufigsten. An einem Diabetes mellitus litten insgesamt 33% der Probanden davon wiederum 90% an einem Typ 2, 88% hatten einen arteriellen Hypertonus und 58% wiesen eine Hypercholesterinämie auf.

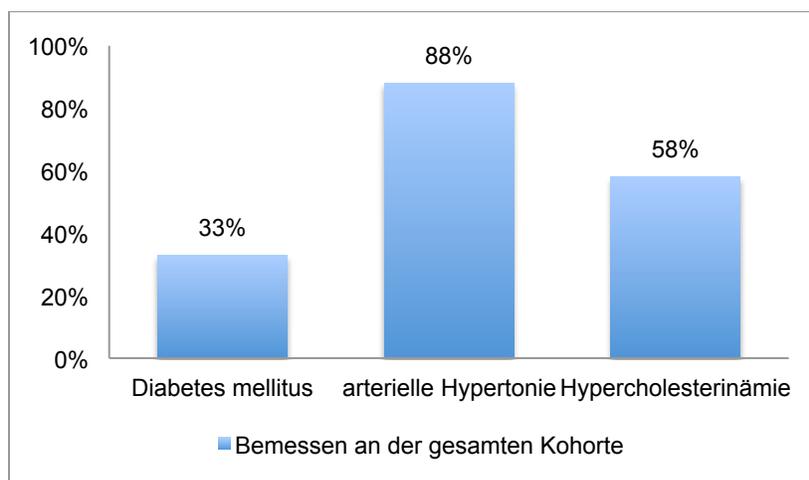


Abb.9: Säulendiagramm: Die drei häufigsten Begleiterkrankungen

Die Pharmakotherapie der Patienten in Bezug auf die Blutdruckmedikation lag bei einer Gesamthäufigkeit von 88%. Darunter nahmen 67% einen Beta-Blocker, 64% Diuretika, 39% ACE-Hemmer, 39% Calcium-Kanal-Blocker, 24% Angiotensin-1-Rezeptor Blocker, 28% Vasodilatoren und andere Blutdruckmedikation.

Die Patienten die an einem Diabetes erkrankt waren, waren zu 60% Insulinpflichtig, 21% waren diätisch eingestellt, 13% nahmen orale Antidiabetiker und 6% hatten eine kombiniert medikamentöse Therapie.

Die Dialysetherapie erfolgt im Schnitt dreimal die Woche für ca. 4 Stunden mit einem durchschnittlichen Volumenentzug von 2,1 Litern. Dabei waren die Patienten im Mittel seit ca. 63 Monaten dialysepflichtig. Die Dialyseeffizienz, bemessen am durchschnittlichen Kt/V lag bei 1,58, welches einem guten Resultat entspricht.

Die durchschnittlichen Werte der retinalen Parameter lagen bei AVR( $0,84\pm 0,1$ ), CRAE( $169,9\mu\text{m}\pm 23,5$ ) und CRVE( $203,1\mu\text{m}\pm 24,7$ ) und sind in Tabelle 1 aufgezeigt.

	AVR	CRAE	CRVE
Mittelwert und SD	$0,84\pm 0,1$	$169,9\mu\text{m}\pm 23,5$	$203,1\mu\text{m}\pm 24,7$
Probandenanzahl absolute Häufigkeit	326	326	326
relative Häufigkeit	100%	100%	100%

Tab.1: Durchschnittswerte der retinalen Gefäßparameter der gesamt Kohorte

### 3.2 Einteilung der Patienten in Subgruppen

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu erlangen, wurden die an der Studie teilnehmenden Patienten in etwa gleich große Tertile eingeteilt. Dabei war jeweils der Wert des AVR, des CRAE oder des CRVE ausschlaggebend. Anschließend wurden die allgemeinen Basisdaten (Geschlecht, Alter, Body Mass Index (BMI), systolischer und diastolischer Blutdruck (24h DBD, 24h SBD), die Laborwerte für Harnstoff-N und die Lipoproteine LDL und HDL), die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Adipositas, arterielle Hypertonie, Dislipidämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus) und die dialysespezifische Basisdaten (die gesamte Dialysedauer in Monaten zum Zeitpunkt der Untersuchung, die Dialyseeffektivität anhand der Kt/V und den Laborwerten CRP, Serum-Albumin, Natrium, Kalium, Bicarbonat, Hämoglobin, Parathormon, Calcium und Phosphat) gruppenspezifisch untersucht.

### 3.2.1 Einteilung nach AVR

Zunächst wurden die Patienten in drei Gruppen anhand ihrer AV-Ratio eingeteilt.

Dabei bildet die Gruppe-avr1 im Folgenden eine Kohorte mit einer AVR  $\leq 0,8$ , die Gruppe-avr2 mit einer AVR von  $0,81 - 0,87$  und die Gruppe-avr3 mit einer AVR  $\geq 0,88$ . Dabei beträgt das Mittel des arterio-venösen Verhältnisses (AVR) sowohl in Gruppe-avr1 ( $0,74 \pm 0,06$ ) als auch in Gruppe-avr2 ( $0,84 \pm 0,02$ ) einen Wert der kleiner dem Normwert von  $0,85$  liegt. In der Tabelle 2 sind zusätzlich zur Einteilung, dem Mittelwert und der Standardabweichung, die absolute und relative Häufigkeit der jeweiligen Gruppengröße näher dargestellt.

<b><u>Einteilung:</u></b>	Gruppe-avr1	Gruppe-avr2	Gruppe-avr3
AV-Ratio	$\leq 0,80$	$0,81 - 0,87$	$\geq 0,88$
Mittelwert und SD der AVR	$0,74 \pm 0,06$	$0,84 \pm 0,02$	$0,93 \pm 0,08$
Probandenanzahl:			
absolute Häufigkeit	111	112	103
relative Häufigkeit	34%	34%	32%

Tab.2: Einteilung des Patientenkollektives nach AVR

Die in der Subgruppe wahrscheinlichste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz, ist in Tabelle 3 aufgezeigt. Dort wird ersichtlich, dass in Gruppe-avr1 mit der verminderten AV-Ratio der Diabetes mellitus mit 23% der häufigste Grund für die terminale Niereninsuffizienz ist. In Gruppe-avr 2 und 3 beträgt der Diabetes als Grunderkrankung lediglich 15%. Hingegen ist die Glomerulonephritis in Gruppe-avr2 mit 21% und in Gruppe-avr3 mit 20% als die häufigste Ursache anzusehen. Bezüglich der anderen Grunderkrankungen besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen.

<b><u>Grunderkrankung:</u></b>	Gruppe-avr1		Gruppe-avr2		Gruppe-avr3	
	absolute Zahl	relative Zahl	absolute Zahl	relative Zahl	absolute Zahl	relative Zahl
Diabetes mellitus	24	23%	16	15%	15	15%
Arterieller Hypertonus	14	13%	15	14%	14	14%
Glomerulonephritis	18	17%	23	21%	21	20%
Systemerkrankung	5	5%	5	5%	5	5%
Hereditäre Nierenerkrankungen	10	10%	16	15%	17	17%
Unklare Genese	19	18%	21	19%	20	19%
Sonstiges:	16	15%	13	11%	11	11%
- Lymphoproliferativ	0		0		1	
- Nierentumor	1		1		0	
- Infektiös	5		1		1	
- Refluxnephropathie	1		5		2	
- KM-Nephropathie	1		0		0	
- Toxisch	2		1		3	
- Sonstige Erkrankungen	6		5		4	

Tab.3: Aufstellung der Grunderkrankung der Gruppen-avr

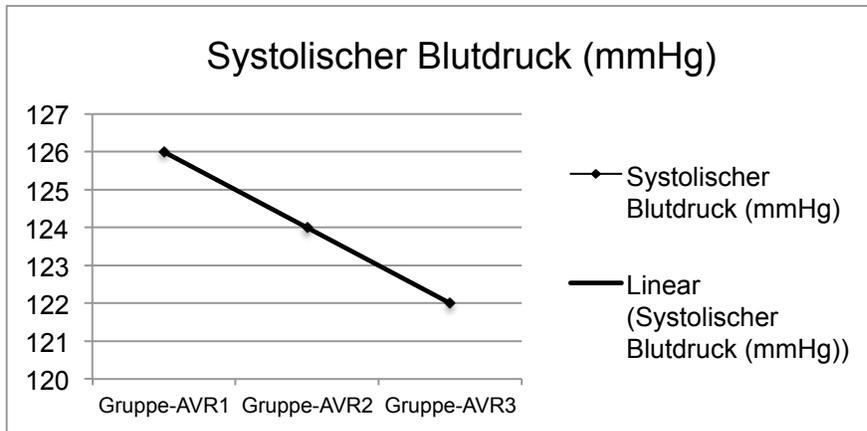
### 3.2.1.1 Vergleich der Gruppen-avr1-3 anhand allgemeiner Basisdaten, klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren und dialysespezifischer Basisdaten

#### Allgemeine Basisdaten

In Tabelle 4 werden die allgemeinen Basisdaten mit ihrem Mittelwert und Standardabweichung, sowie der Signifikanz der Gruppenunterschiede angegeben. Die Geschlechterverteilung ist zudem in absoluter und relativer Häufigkeit bezogen auf das gruppenspezifische Kollektiv aufgezeigt. Es konnte zwischen den Mittelwerten der Gruppen-avr1-3 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Was jedoch auffällt ist, dass der Mittelwert des systolischen Blutdrucks mit zunehmenden AVR sinkt (SBD Gruppe-avr1  $126 \pm 14,7$  vs. SBD Gruppe-avr3  $122 \pm 15$ ) (Abb.10) und der Mittelwert des HDL mit zunehmenden AVR steigt (HDL Gruppe-avr1  $45 \pm 15$  vs. HDL Gruppe-avr3  $47 \pm 14$ ) (Abb.11). Ebenso hat der Mittelwert des BMI eine sinkende Tendenz bei größer werdendem AVR (BMI Gruppe-avr1  $26,6 \pm 5,8$  vs. BMI Gruppe-avr3  $25,9 \pm 5,3$ ) (Abb.12). All diese Ergebnisse sind allerdings nicht signifikant.

<b>Allgemeine Basisdaten:</b>	Gruppe-avr1		Gruppe-avr2		Gruppe-avr3		Signifikanz
Geschlechterverteilung							
männlich	79	71%	80	71%	73	71%	p= 0,768
weiblich	32	29%	32	29%	30	29%	
Alter (in Jahren)	64,9±13,7		64,5±15,2		61,8±15,8		p= 0,276
Harnstoff-N (mg/dl)	64,2±16		64,9±19		65,7±19		p= 0,854
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,6±5,8		26,3±5,9		25,9±5,3		p= 0,686
Blutdruckwerte:							
24hSBD (mmHg)	126±14,7		124±17		122±15		p= 0,179
24hDBD (mmHg)	73±10		75±12		74±11		p= 0,449
Lipoproteine:							
LDL (mg/dl)	116±40		107±34		115±34		p= 0,250
HDL (mg/dl)	45±15		46±16		47±14		p= 0,822

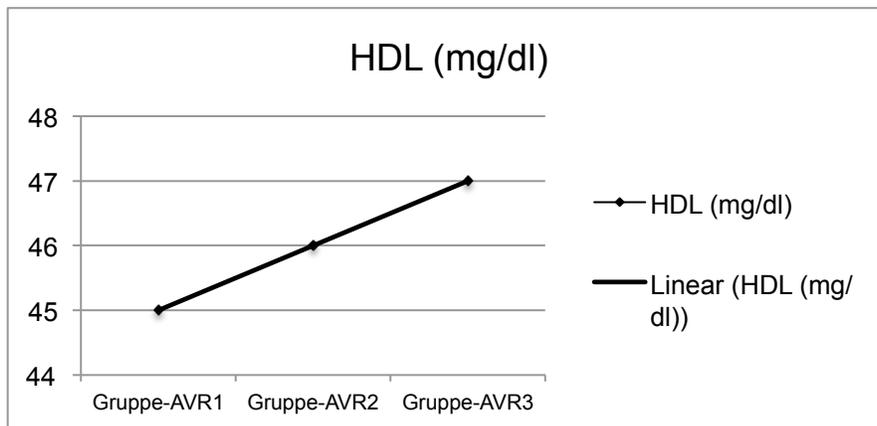
Tab.4: Mittelwerte der allgemeinen Basisdaten der einzelnen Gruppen-avr1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt



Graphik:  
Verdeutlichung des ansteigenden Mittelwertes des systolischen Blutdrucks in mmHg mit sich verringernder AVR.

p= 0,179

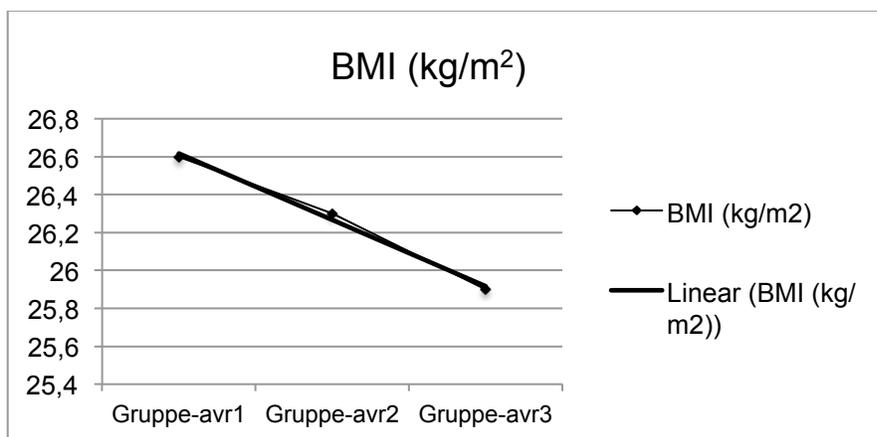
Abb.10: Trendlinie der Mittelwerte des systolischen Blutdrucks (mmHg) zwischen den Gruppen-avr1-3



Graphik:  
Verdeutlichung des ansteigenden HDL wertes in mg/dl bei zunehmenden AVR

p= 0,822

Abb.11: Trendlinie der Mittelwerte des HDL (mg/dl) zwischen den Gruppen-avr1-3



Graphik:  
Verdeutlichung des sinkenden BMI (kg/m²) bei zunehmenden AVR

p= 0,686

Abb.12: Trendlinie der Mittelwerte des BMI (kg/m²) zwischen den Gruppen-avr1-3

### Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren

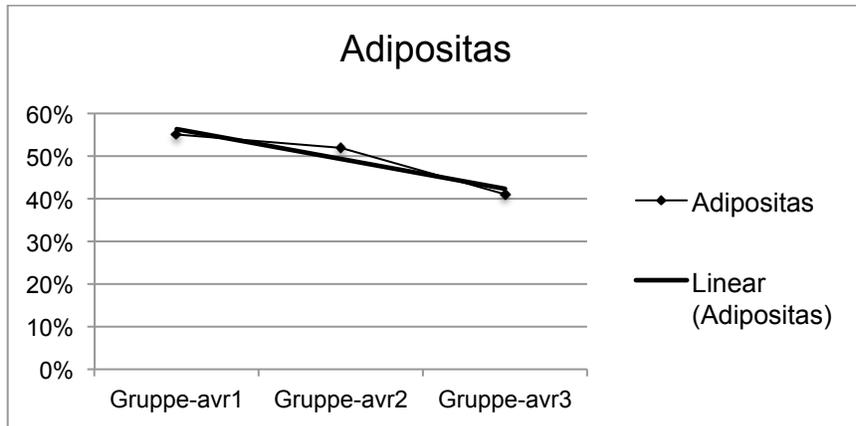
Als nächstes sind in Tabelle 5 die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren anhand der relativen Häufigkeit in der jeweiligen Gruppe-avr1-3 beschrieben. Zudem wurde prozentual angegeben wie viele Patienten mehr als drei Risikofaktoren aufwiesen und die Signifikanz der Unterschiede der Gruppen dargelegt.

Dabei zeigt sich in unserer Arbeit, dass es einen signifikanten Gruppenunterschied im Bereich der Adipositas ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) ( $p=0,016$ ) und des Diabetes mellitus ( $p=0,004$ ) gibt. Bei beiden Risikofaktoren sinkt die relative Häufigkeit der an Adipositas (Gruppe-avr1 55% vs. Gruppe-avr3 41%) (Abb.12) und Diabetes leidenden Probanden (Gruppe-avr1 39% vs. Gruppe-avr3 26%) (Abb.13) mit Zunahme des AVR. Ebenfalls sinkt der prozentuale Anteil derer, die mehr als drei Risikofaktoren in ihrer Anamnese haben (Gruppe-avr1 57% vs. Gruppe-avr3 41%), mit zunehmenden AVR (Abb.15).

Dies bedeutet, dass ein erniedrigter AVR sowohl mit einer Adipositas als auch einer Erkrankung an Diabetes mellitus einhergeht und bei Patienten die  $\geq 3$  kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen eine verringerte AV-Ratio aufweisen.

<b><u>Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></b>	Gruppe-avr1	Gruppe-avr2	Gruppe-avr3	Signifikanz
Adipositas ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ )	55%	52%	41%	$p= 0,016$
$\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$	35%	32%	33%	$p= 0,302$
Arterielle Hypertonie (RR > 140/80)	89%	87%	87%	$p= 0,802$
Hypercholesterinämie (LDL > 100mg/dl)	60%	54%	58%	$p= 0,896$
Diabetes mellitus	39%	36%	25%	$p= 0,004$
Nikotinabusus	26%	20%	20%	$p= 0,273$
Risikofaktoren $\geq 3$	57%	47%	41%	$p= 0,426$

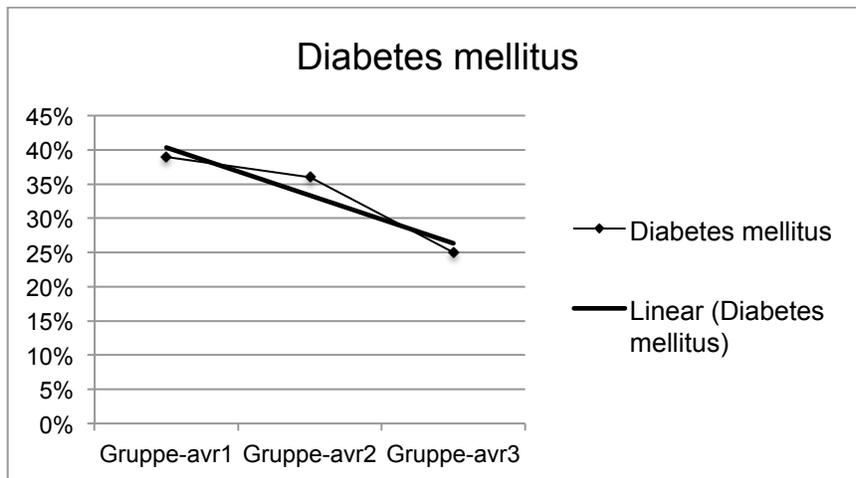
Tab.5: Die jeweilige relative Häufigkeit der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren der Gruppen-avr1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt



Graphik:  
Verdeutlichung des  
signifikanten  
Gruppenunterschiedes,  
bezogen auf die relative  
Häufigkeit des  
Vorkommens von  
Adipositas in der Kohorte.

p= 0,016

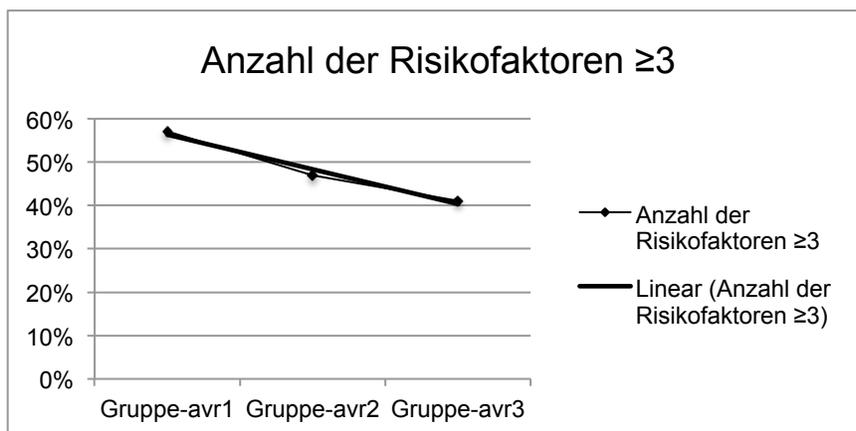
Abb.13: Trendlinie der relativen Häufigkeit von Adipositas (BMI $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>) in den Gruppen-avr1-3



Graphik:  
Verdeutlichung des  
signifikanten  
Gruppenunterschiedes  
bezogen auf die relative  
Häufigkeit des Vorkommens  
von Diabetes mellitus in der  
Kohorte.

p= 0,004

Abb.14: Trendlinie der relativen Häufigkeit von Diabetes mellitus in den Gruppen-avr1-3



Graphik:  
Verdeutlichung eines  
Trends des  
Gruppenunterschiedes  
bezogen auf die relative  
Häufigkeit des  
Vorkommens von mehr  
als drei Risikofaktoren in  
der Kohorte.

p= 0,426

Abb.15: Trendlinie der relativen Häufigkeit der Anzahl Risikofaktoren  $\geq$ 3 zwischen den Gruppen-avr1-3

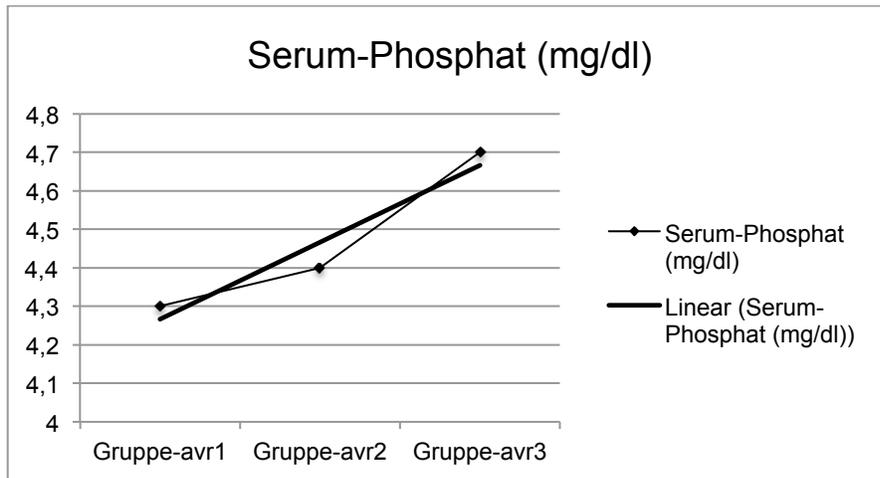
Dialysespezifische Basisdaten

In nachfolgender Tabelle (Tab.6) sind die dialysespezifischen Basisdaten mit ihrem Mittelwert und der Standardabweichung sowie ihrer Signifikanz aufgezeigt.

Bezüglich der Mittelwerte der einzelnen Gruppen ist kein signifikanter Unterschied festzustellen. Einzig an dem Mittelwert des Serum-Phosphates ist eine gering zunehmende Tendenz des Wertes mit zunehmender AVR zu beobachten (Serum-Phosphat: Gruppe-avr1  $4,3\pm 2,1$  vs. Gruppe-avr3  $4,7\pm 2$ ) (Abb.16).

<b><u>Dialysespezifische Basisdaten:</u></b>	Gruppe-avr1	Gruppe-avr2	Gruppe-avr3	Signifikanz
Dialysezeitraum in Monaten	55,6±60	70,7±73	63,5±66	p= 0,246
Kt/V	1,57±0,4	1,57±0,3	1,60±0,34	p= 0,845
CRP (mg/dl)	0,9±1,2	0,63±0,7	0,6±0,7	p= 0,109
Serum-Albumin (g/dl)	3,9±0,4	3,9±0,4	3,9±0,4	p= 0,396
Elektrolyte (mmol/l)				
Natrium	138±3,9	138±3,2	139±3	p= 0,605
Kalium	5,2±0,7	5,1±3,2	5,2±0,7	p= 0,314
Bicarbonat	24±11	22±3,2	23±7	p= 0,346
Hämoglobin (g/dl)	11,8±1,3	11,8±1	11,6±1,2	p= 0,671
PTHi (pg/ml)	272,6±209	328±390	274±254	p= 0,382
Kalzium (mmol/l)	2,3±0,4	2,2±0,4	2,2±0,3	p= 0,478
Phosphat (mg/dl)	4,3±2,1	4,4±2	4,7±2	p= 0,413

Tab.6: Die Dialysepatienten spezifischen Basisdaten, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt



Graphik:  
Verdeutlichung der  
zunehmenden  
Tendenz des Serum-  
Phosphatwertes mit  
zunehmender AVR

$p = 0,413$

Abb.16: Trendlinie der Mittelwerte des Serum-Phosphat (mg/dl) zwischen den Gruppen-avr1-3

Da die Werte für CRP und dem Parathormon nicht der Normalverteilung entsprechen, wurde bei diesen Werten zudem der Median und die 25 und 75 Percentile ermittelt. Die Tabelle 7 zeigt deutlich, dass mit zunehmendem AVR sowohl der Zentralwert des CRPs (Gruppe-avr1 0,50 vs. Gruppe-avr3 0,30) (Abb. 16) als auch dem des Parathormons (Gruppe-avr1 240 vs. Gruppe-avr3 197,5) (Abb.18) im Gruppenvergleich geringer wird. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass umso höher der Entzündungswert gemessen am CRP und umso höher der Wert des Parathormons in pg/ml umso niedriger wird die AV-Ratio.

	Gruppe-avr1	Gruppe-avr2	Gruppe-avr3
<b>CRP:</b>			
Median:	0,50	0,38	0,30
Percentilen:			
25	0,30	0,30	0,30
75	0,89	0,70	0,80
<b>PTHi:</b>			
Median:	240,0	232,9	197,5
Percentilen:			
25	114,9	105,5	105,8
75	253,2	401,3	364,7
<b>Dialysezeitraum in Monaten:</b>			
Median:	34	53,5	52
Percentile:			
25	16,5	25	27
75	72	86,5	78

Tab.7: Nicht normalverteilte Parameter (CRP, PTHi, Dialysezeitraum) mit Median, 25 und 75 Percentile

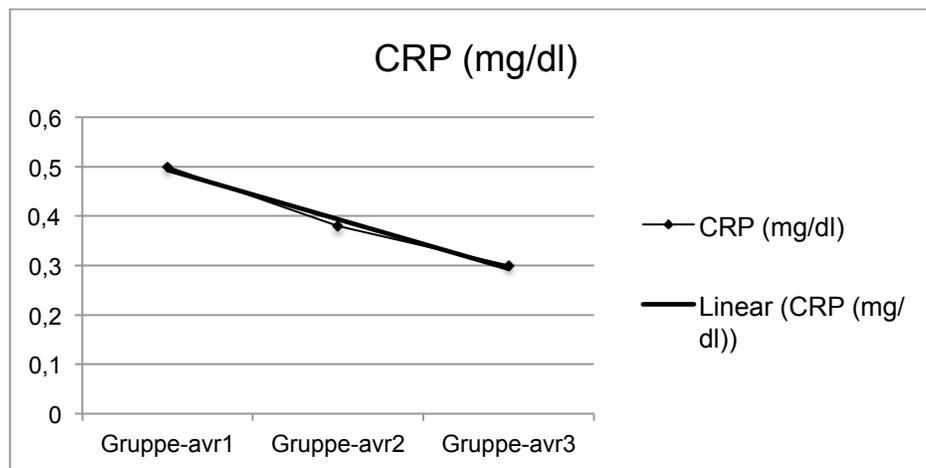


Abb.17: Trendlinie des Medians des CRPs (mg/dl) zwischen den Gruppen-avr1-3

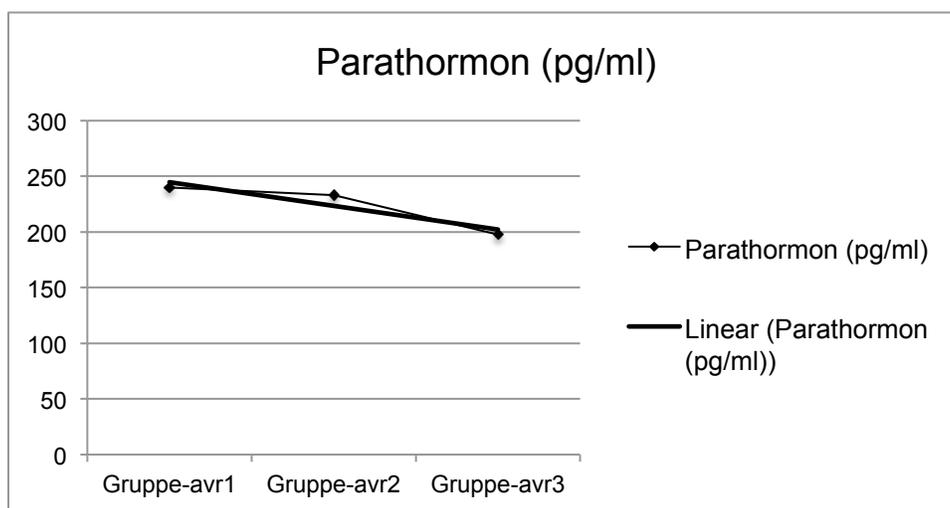


Abb.18: Trendlinie des Medians des Parathormons (pg/ml) zwischen den Gruppen-avr1-3

### 3.2.1.2 Post-hoc Analyse nach Bonferroni für die Gruppen-avr1-3

Die Gruppen-avr1, avr2 und avr3 unterscheiden sich auf Basis der zugrunde liegenden Daten nicht signifikant von einander. Der signifikante Gruppenunterschied, welcher bei den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas vorhanden ist, lässt sich in der Mehrfachanalyse nach Bonferroni nicht auf die Grundgesamtheit übertragen.

### 3.2.1.3 Korrelation nach Pearson und Spearman anhand der allgemeinen Basisdaten, der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der dialysespezifische Basisdaten der Gruppen-avr1-3

Betrachtet man den Zusammenhang der Daten bezogen auf das unterschiedliche AV-Verhältnis in den Gruppen avr1-3 mittels Pearson und Spearman kommt man zu folgenden Assoziationen.

#### Allgemeine Basisdaten

Es ist kein signifikanter Zusammenhang zwischen der AV-Ratio und den allgemeinen Basisdaten erkennbar. Ebenso wird ersichtlich, dass auch in der Grundgesamtheit gemessen an dem Korrelationskoeffizienten keine Korrelation besteht.

AVR	Pearson		Spearman's rho	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
<b><u>Allgemeine Basisdaten:</u></b>				
Geschlecht	r= 0,03	p= 0,963	r= 0,02	p= 0,769
Alter (in Jahren)	r= -0,03	p= 0,584	r= -0,06	p= 0,246
Harnstoff-N (mg/dl)	r= -0,01	p= 0,806	r= 0,01	p= 0,639
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	r= -0,05	p= 0,322	r= 0,06	p= 0,251
Blutdruckwerte:				
24hSBD(mmHg)	r= -0,06	p= 0,343	r= 0,11	p= 0,079
24hDBD(mmHg)	r= 0,04	p= 0,539	r= 0,06	p= 0,302
Lipoproteine:				
LDL (mg/dl)	r= 0,02	p= 0,775	r= -0,02	p= 0,752
HDL (mg/dl)	r= 0,09	p= 0,165	r= 0,07	p= 0,252

Tab.8: Korrelation der allgemeinen Basisdaten mit der AV-Ratio, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit p=0,05 festgelegt

### Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren

Betrachtet man den Zusammenhang der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und die AVR, so besteht ein signifikanter Zusammenhang bezogen auf die Risikofaktoren Adipositas ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) ( $p=0,0016$ ), Diabetes mellitus ( $p=0,001$ ) und der Anzahl der Risikofaktoren ( $p=0,005$ ), die ein Patient bereits zu Beginn der Untersuchung aufwies. Die Korrelationen waren jedoch bei allen drei Variablen mit einem Korrelationskoeffizient von  $r < 0,2$  gering. In Tabelle 9 wurden die Ergebnisse für alle klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren in Bezug auf das arterio-venöse Verhältnis zusammengefasst.

AVR	Pearson		Spearman's rho	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
<b>Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren:</b>				
Adipositas $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$	$r = 0,13$	$p = 0,016$	$r = 0,13$	$p = 0,016$
$\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$	$r = -0,15$	$p = 0,252$	$r = -0,24$	$p = 0,07$
Arterielle Hypertonie (RR > 140/80)	$r = -0,02$	$p = 0,717$	$r = -0,01$	$p = 0,802$
Hypercholesterinämie (LDL > 100mg/dl)	$r = -0,01$	$p = 0,801$	$r = 0,01$	$p = 0,896$
Diabetes mellitus	$r = 0,18$	$p = 0,001$	$r = 0,16$	$p = 0,004$
Nikotinabusus	$r = 0,08$	$p = 0,169$	$r = 0,06$	$p = 0,274$
Risikofaktoren gesamt	$r = 0,15$	$p = 0,007$	$r = -0,15$	$p = 0,005$
≥ 3	$r = -0,14$	$p = 0,079$	$r = 0,01$	$p = 0,19$

Tab.9: Korrelation der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren mit der AV-Ratio, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt

Die signifikanten Ergebnisse werden im Folgenden nochmals schematisch mittels einer Boxplot-Graphik dargestellt:

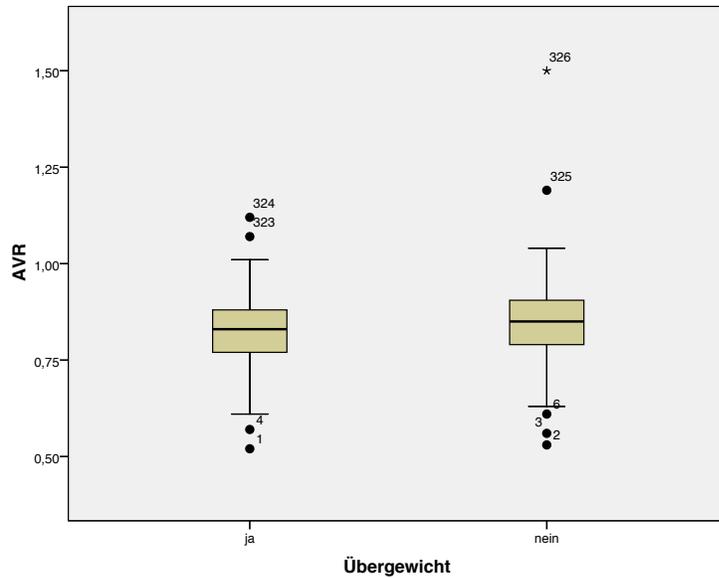


Abb.19: Boxplot: Zusammenhang AVR und Adipositas

Schematische Darstellung mittels

Boxplot-Graphik:

x-Achse: Angaben über Adipositas (BMI  $\geq 25\text{kg/m}^2$ ) mit ja/nein

y-Achse: AV-Ratio

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen leichtem Übergewicht (BMI  $\geq 25\text{kg/m}^2$ ) und der AVR.

Signifikanz nach Pearson  $p= 0,016$   
Korrelation nach Pearson  $r= 0,13$

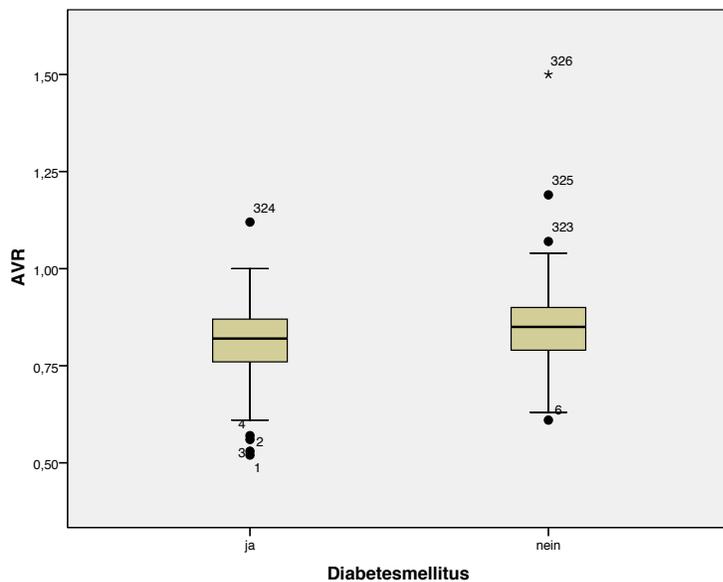


Abb.20: Boxplot: Zusammenhang AVR und Diabetes mellitus

Schematische Darstellung mittels

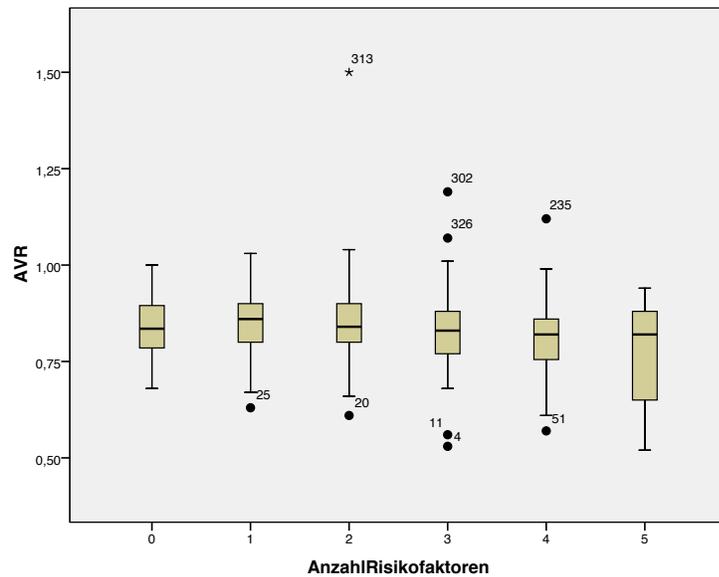
Boxplot-Graphik:

x-Achse: Angaben über Diabetes mellitus Erkrankung mit ja/nein

y-Achse: AV-Ratio

Es besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der AVR.

Signifikanz nach Pearson  $p= 0,001$   
Korrelation nach Pearson  $r= 0,18$



Schematische Darstellung mittels

Boxplot-Graphik:

x-Achse: Angaben über Anzahl der Risikofaktoren

y-Achse: AV-Ratio

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren und der AVR.

Signifikanz nach Pearson  $p= 0,007$   
 Korrelation nach Pearson  $r= 0,15$

Abb.21: Boxplot: Zusammenhang AVR und Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren

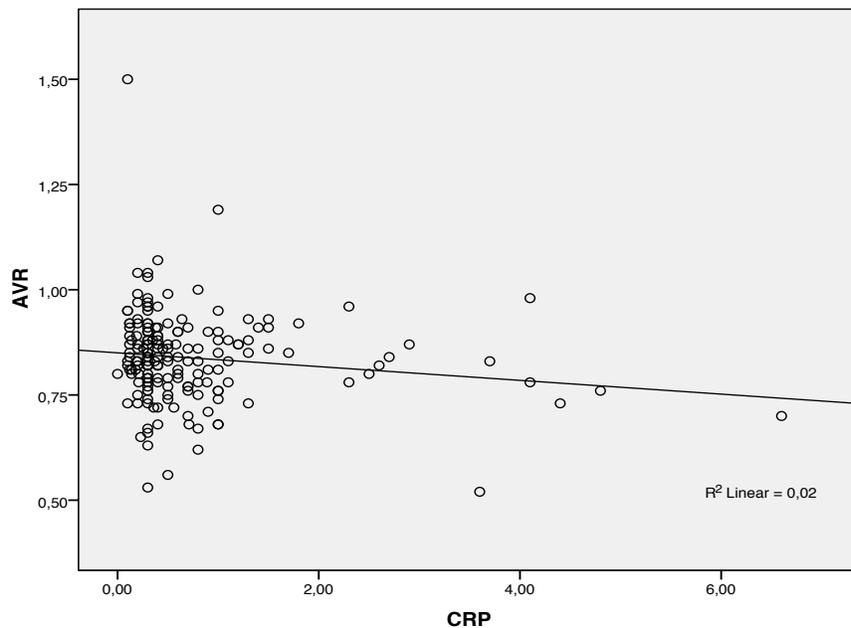
Dialysespezifischen Basisdaten

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang bezüglich des AVR und der Dialysedauer in Monaten ( $p=0,037$ ) sowie eine grenzwertige Signifikanz im Zusammenhang des C-reaktiven Proteins und der AVR ( $p=0,055$ ). Der Korrelationskoeffizient ist jeweils schwach mit einem Wert unter  $\pm 0,2$  ausgeprägt (Tabelle 10).

AVR	Pearson		Spearman's rho	
<b><u>Dialysespezifische Basisdaten:</u></b>	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
Dialysezeitraum in Monaten	$r= 0,07$	$p= 0,238$	$r= 0,12$	$p= 0,037$
Kt/V	$r= 0,04$	$p= 0,510$	$r= 0,06$	$p= 0,281$
CRP (mg/dl)	$r= -0,14$	$p= 0,055$	$r= -0,13$	$p= 0,073$
Serum-Albumin (g/dl)	$r= 0,04$	$p= 0,498$	$r= 0,05$	$p= 0,430$
Elektrolyte(mmol/l) Natrium Kalium Bicarbonat	$r= -0,01$ $r= -0,04$ $r= -0,06$	$p= 0,890$ $p= 0,528$ $p= 0,478$	$r= 0,01$ $r= 0,003$ $r= -0,06$	$p= 0,858$ $p= 0,953$ $p= 0,494$
Hämoglobin (g/dl)	$r= 0,08$	$p= 0,168$	$r= -0,06$	$p= 0,285$
PTHi (pg/ml)	$r= -0,02$	$p= 0,755$	$r= -0,06$	$p= 0,328$
Kalzium (mmol/l)	$r= -0,05$	$p= 0,376$	$r= -0,04$	$p= 0,465$
Phosphat (mg/dl)	$r= 0,06$	$p= 0,264$	$r= 0,10$	$p= 0,067$

Tab.10: Korrelation der dialysespezifischen Basisdaten mit der AV-Ratio, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt

Das Streudiagramm in der folgenden Abbildung (Abb. 22) veranschaulicht nochmals die schwach negative Korrelation zwischen dem CRP in mg/dl und der AV-Ratio. Es zeigt, dass bei Patienten mit einem geringen CRP-Wert die AVR hoch ist und die AVR mit steigendem CRP etwas niedriger wird. Dabei soll die Linie den abfallenden Trend verdeutlichen. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass eine chronische Entzündung zu einer Veränderung der retinalen Gefäße führt. Die AVR sagt dabei allerdings nicht aus ob das arterielle, das venöse oder beide Systeme betroffen sind.



Schematische Darstellung mittels Streudiagramm:

x-Achse: Angaben über Höhe des CRP in mg/dl

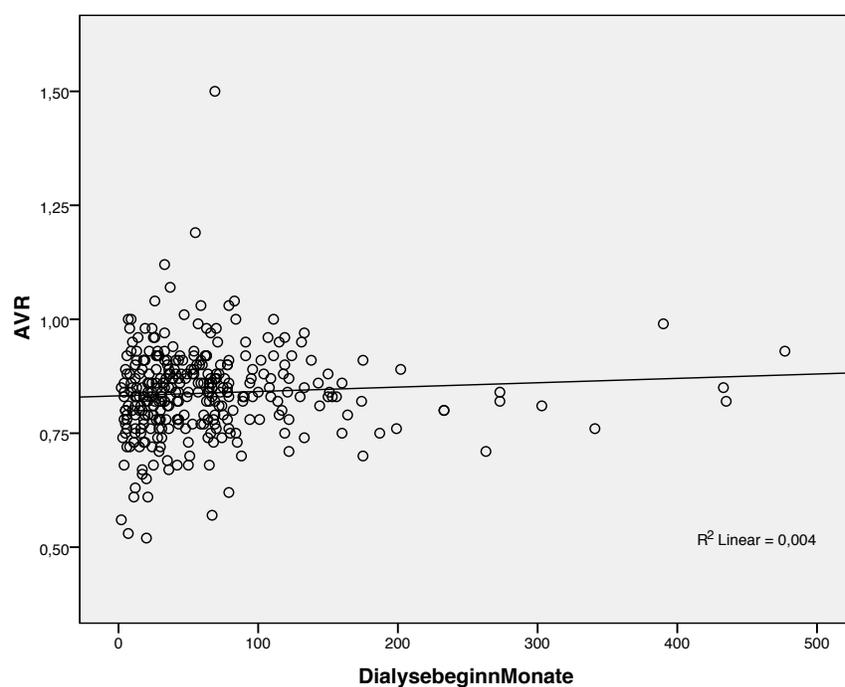
y-Achse: AV-Ratio

Es besteht ein leicht signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des C-reaktiven Proteins und der AVR.

Signifikanz nach Pearson  $p = 0,055$   
Korrelation nach Pearson  $r = -0,14$

Abb.22: Streudiagramm: Zusammenhang AVR und C-reaktives Protein (mg/dl)

In dem Streudiagramm in Abbildung 23, welches den Zusammenhang zwischen der AVR und dem Dialysebeginn in Monaten verdeutlichen soll ist ersichtlich, dass es sich um eine schwach positive Korrelation handelt. Auffällig ist, dass die Streudichte im Bereich der Dialysedauer von 0-50 Monaten sehr hoch ist. Nach diesem Zeitraum nimmt die Dichte und somit die Patientenzahl rapide ab. Dies lässt die Vermutung zu, dass Patienten die bereits seit langer Zeit eine Dialysetherapie erfahren, eine größere AV-Ratio besitzen und somit eventuell einen guten retinalen Gefäßstatus aufweisen können. Im Gegensatz dazu sind in den Dialysemonaten < 50 deutlich mehr Patienten mit einer niedrigen AVR vorhanden.



Schematische Darstellung mittels Streudiagramm:  
x-Achse: Angaben über den Zeitraum der Dialysetherapie in Monaten  
y-Achse: AV-Ratio

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Dialysebeginn in Monaten und der AVR.

Signifikanz nach Spearman's rho  $p= 0,037$   
 Korrelation nach Spearman's rho  $r= 0,12$

Abb.23: Streudiagramm: Zusammenhang AVR und Dialysedauer in Monaten

### 3.2.2 Einteilung nach CRAE

Als nächstes wurden die Patienten in drei Gruppen anhand ihres zentral retinal arteriellen Äquivalentes (CRAE) eingeteilt.

Die Gruppe-CRAE1 bildet im Folgenden eine Kohorte mit einem CRAE-Wert  $\leq 162,2\mu\text{m}$ , die Gruppe-CRAE2 mit einem CRAE-Wert von  $162,3\mu\text{m} - 178,5\mu\text{m}$  und die Gruppe-CRAE3 mit einem CRAE-Wert  $\geq 178,6\mu\text{m}$ . Der mittlere Wert des CRAE im gesamten Kollektiv beträgt  $169,9\mu\text{m} \pm 23,5$ . Dies bedeutet zudem, dass alle Patienten in Gruppe-CRAE1 eine deutliche Verengung der retinalen Arterien aufzeigen.

In der Tabelle 11 sind zusätzlich zur gruppenspezifischen Einteilung, dem Mittelwert und der Standardabweichung des Gefäßkalibers, die absolute und die relative Häufigkeit der Probandenzahl pro Gruppe dargestellt.

<b><u>Einteilung:</u></b>	Gruppe-CRAE1	Gruppe-CRAE2	Gruppe-CRAE3
CRAE (in $\mu\text{m}$ )	$\leq 162,2$	$162,3 - 178,5$	$\geq 178,6$
Mittelwert und SD der CRAE (in $\mu\text{m}$ )	$145,6 \pm 17$	$170,6 \pm 5$	$193,8 \pm 14$
Probandenzahl:			
absolute Häufigkeit	108	110	108
relative Häufigkeit	33%	34%	33%

Tab.11: Einteilung der Kohorte nach dem zentral retinal arteriellem Äquivalent (CRAE)

Die in der Subgruppe wahrscheinlichste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz, ist in Tabelle 12 aufgezeigt. Dort wird ersichtlich, dass in Gruppe-CRAE1 der Diabetes mellitus mit 23% der häufigste Grund für die terminale Niereninsuffizienz ist. Auffällig hierbei ist, dass mit steigendem arteriellem Gefäßkaliber der Diabetes als Ursache linear abnimmt (23% vs. 16% vs. 13%). In Gruppe-CRAE 2 und 3 ist die Glomerulonephritis mit 21% und 18% als die häufigste Ursache anzusehen. Bezüglich der anderen Grunderkrankungen besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

<b>Grunderkrankung:</b>	Gruppe-CRAE1		Gruppe-CRAE2		Gruppe-CRAE3	
	absolute Zahl	relative Zahl	absolute Zahl	relative Zahl	absolute Zahl	relative Zahl
Diabetes mellitus	24	23%	17	16%	14	13%
Arterieller Hypertonus	15	14%	13	12%	15	14%
Glomerulonephritis	20	19%	23	21%	19	18%
Systemerkrankung	5	5%	6	5%	4	3%
Hereditäre Nierenerkrankungen	12	11%	16	15%	15	14%
Unklare Genese	20	19%	17	16%	23	22%
Sonstiges:	8	7%	16	15%	16	15%
- Lymphoproliferativ	0		1		0	
- Nierentumor	1		1		0	
- Infektiös	0		6		1	
- Refluxnephropathie	3		1		4	
- KM-Nephropathie	1		0		0	
- Toxisch	0		3		3	
- Sonstige Erkrankungen	3		4		8	

Tab.12: Aufstellen der Grunderkrankung der Gruppen-CRAE1-3

### 3.2.2.1 Vergleich der Gruppen-CRAE1-3 anhand allgemeiner Basisdaten, klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren und dialysespezifischer Daten

#### Allgemeine Basisdaten

In Tabelle 13 sind die allgemeinen Basisdaten für jede CRAE-Gruppe im Mittelwert und Standardabweichung sowie der Signifikanz angegeben. Die Geschlechterverteilung ist zudem in absoluter und relativer Häufigkeit bezogen auf das gruppenspezifische Kollektiv aufgezeigt. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bezogen auf die Geschlechterverteilung ( $p=0,005$ ). Der Anteil der Männer nimmt mit steigendem CRAE-Wert deutlich ab (Gruppe-CRAE1 78% vs. 67% in Gruppe-CRAE3) (Abb.24), hingegen nimmt der Anteil der Frauen mit steigendem CRAE-Wert (Gruppe-CRAE1 22% vs. 38% in Gruppe-CRAE3) zu (Abb.25). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das männliche Geschlecht mit einem schlechteren CRAE-Wert und somit verengten retinalen Arteriolen assoziiert ist.

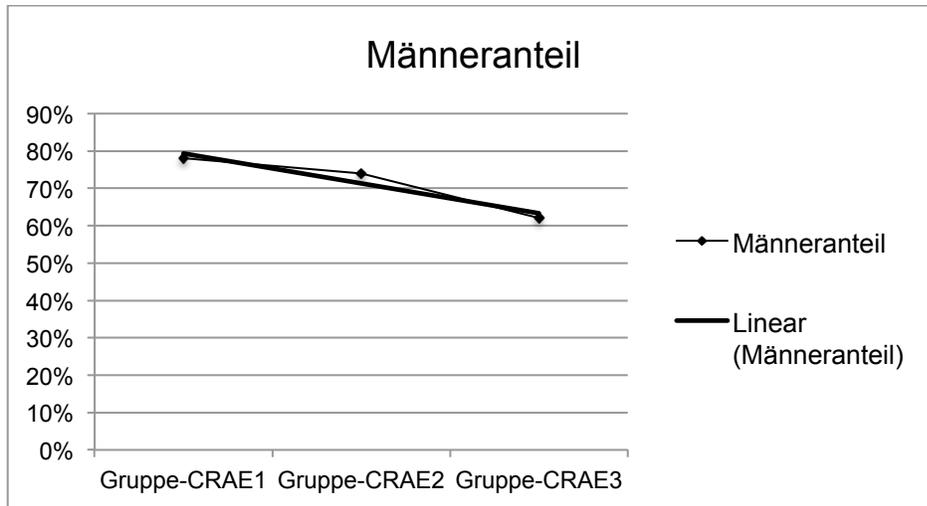
Ebenso besteht ein signifikanter Unterschied bezogen auf das Alter ( $p=0,007$ ). Dabei sinkt das Durchschnittsalter in Jahren mit Ansteigen des CRAE-Wertes (Gruppe-CRAE1  $67\pm 13$  vs.  $60\pm 17$  in Gruppe-CRAE-3) (Abb. 26). Anders herum gesagt, desto älter die Probanden sind, desto geringer sind die Gefäßdurchmesser der retinalen Arteriolen.

Im Bereich des systolischen Blutdruckes besteht eine dezente Tendenz darin, dass mit zunehmendem CRAE-Wert der systolische Blutdruckwert steigt (Abb.27).

<b>Allgemeine Basisdaten:</b>	Gruppe-CRAE1		Gruppe-CRAE2		Gruppe-CRAE3		Signifikanz
Geschlechterverteilung							
männlich	84	78%	81	74%	67	62%	$p= 0,005$
weiblich	24	22%	29	26%	41	38%	
Alter (in Jahren)	$67\pm 13$		$63\pm 14$		$60\pm 17$		$p= 0,007$
Harnstoff-N (mg/dl)	$62,8\pm 14,5$		$64,3\pm 20,1$		$67,6\pm 19$		$p= 0,160$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$26,2\pm 5,5$		$26,1\pm 5,2$		$26,5\pm 6,3$		$p= 0,853$
Blutdruckwerte:							
24hSBD (mmHg)	$125,7\pm 15$		$124,5\pm 14$		$122,5\pm 17$		$p= 0,381$
24hDBD (mmHg)	$73,6\pm 12$		$76\pm 10$		$74\pm 11$		$p= 0,329$
Lipoproteine:							
LDL (mg/dl)	$112\pm 37$		$112\pm 39$		$115\pm 35$		$p= 0,716$
HDL (mg/dl)	$45\pm 15$		$47\pm 15$		$46\pm 15$		$p= 0,809$

Tab.13: Mittelwerte und Signifikanz der allgemeinen Basisdaten der Gruppen-CRAE1-3, das Signifikanzniveau(2-tailed) wurde auf  $p=0,05$  festgelegt

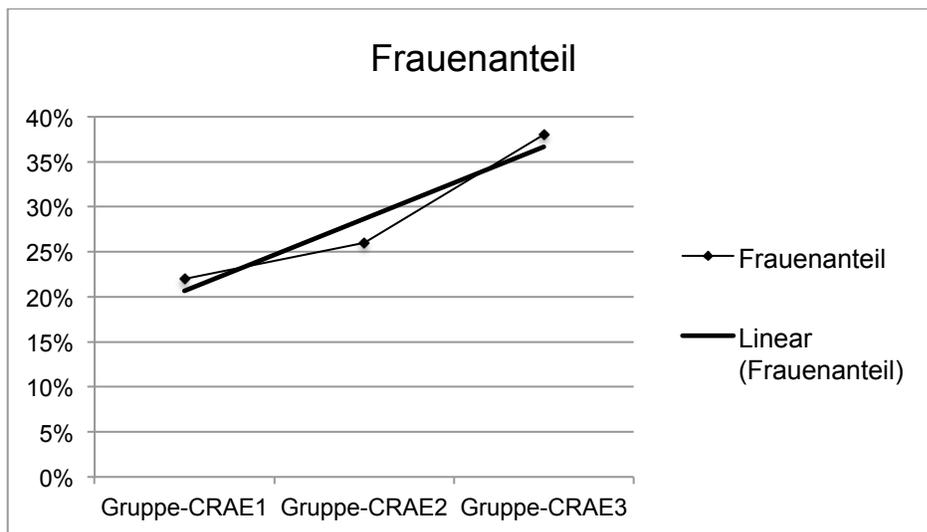
Folgende Graphiken veranschaulichen nochmals den linearen Zusammenhang einzelner Variablen mit dem CRAE.



Graphik:  
Verdeutlichung des  
signifikanten  
Gruppenunterschiedes  
bezogen auf den  
Männeranteil.

p= 0,005

Abb.24: Trendlinie der relativen Häufigkeit des Männeranteils bezogen auf die Gruppen-CRAE1-3

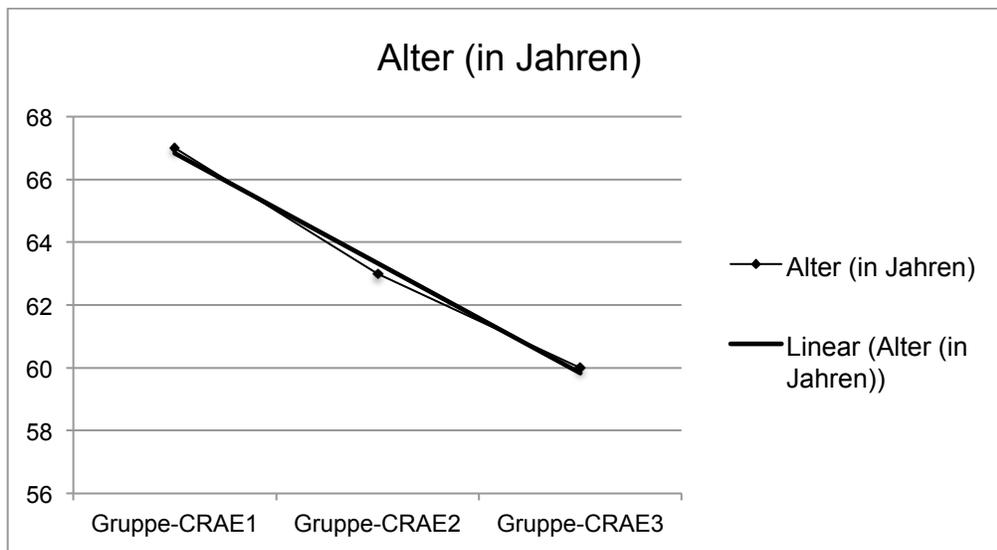


Graphik:  
Verdeutlichung des  
signifikanten  
Gruppenunterschiedes  
bezogen auf den  
Frauenanteil.

p= 0,005

Abb.25: Trendlinie der relativen Häufigkeit des Frauenanteils bezogen auf die Gruppen-CRAE1-3

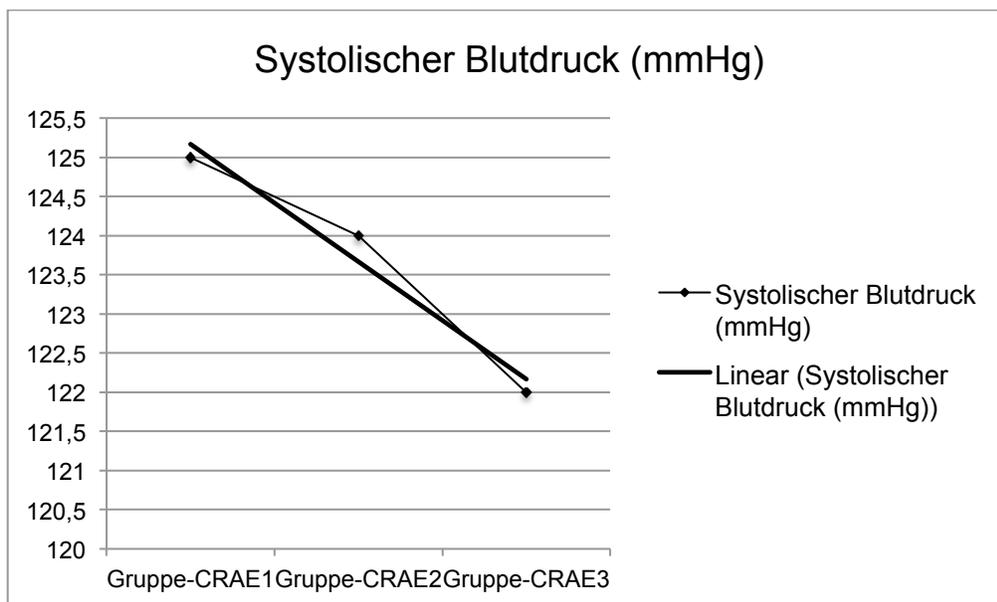
### 3. Ergebnisse



Graphik:  
Verdeutlichung des  
signifikanten  
Gruppenunterschiedes  
mit dem Alter (in Jahren).

$p = 0,007$

Abb.26: Trendlinie der Mittelwerte des Alters (in Jahren) bezogen auf die Gruppen-CRAE1-3



Graphik:  
Verdeutlichung des  
Gruppenunterschiedes  
bezogen auf die  
Mittelwerte des  
systolischen Blutdrucks in  
mmHg.

$p = 0,381$

Abb.27: Trendlinie der Mittelwert des systolischen Blutdrucks in mmHg bezogen auf die Gruppen-CRAE1-3

Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren

In Tabelle 14 werden die klassischen kardiovaskulären Risiken der einzelnen Gruppen analysiert. Es besteht ein hoher signifikanter Gruppenunterschied bei der Häufigkeit von Diabetes mellitus ( $p=0,001$ ). Dies lässt darauf schließen, dass ein Diabetes mellitus mit der Verengung der retinalen arteriellen Gefäße assoziiert ist. Erstaunlich ist, dass der Prozentsatz an Patienten mit einem  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  mit sinkendem CRAE ebenfalls sinkt. Dies könnte bedeuten, dass Patienten mit einem hohen BMI eher zu weiten retinalen arteriellen Gefäßkalibern tendieren.

<b>Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren:</b>	Gruppe-CRAE1	Gruppe-CRAE2	Gruppe-CRAE3	Signifikanz
Adipositas ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ )	51%	48%	49%	$p= 0,665$
$BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$	30%	32%	38%	$p= 0,740$
Arterielle Hypertonie (RR > 140/80)	89%	90%	85%	$p= 0,240$
Hypercholesterinämie (LDL > 100mg/dl)	56%	58%	59%	$p= 0,554$
Diabetes mellitus	44%	29%	26%	$p= 0,001$
Nikotinabusus	15%	27%	24%	$p= 0,112$
Risikofaktoren $\geq 3$	51%	51%	46%	$p= 0,137$

Tab.14: Die relative Häufigkeit des Vorkommens klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren der Gruppen-CRAE1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt

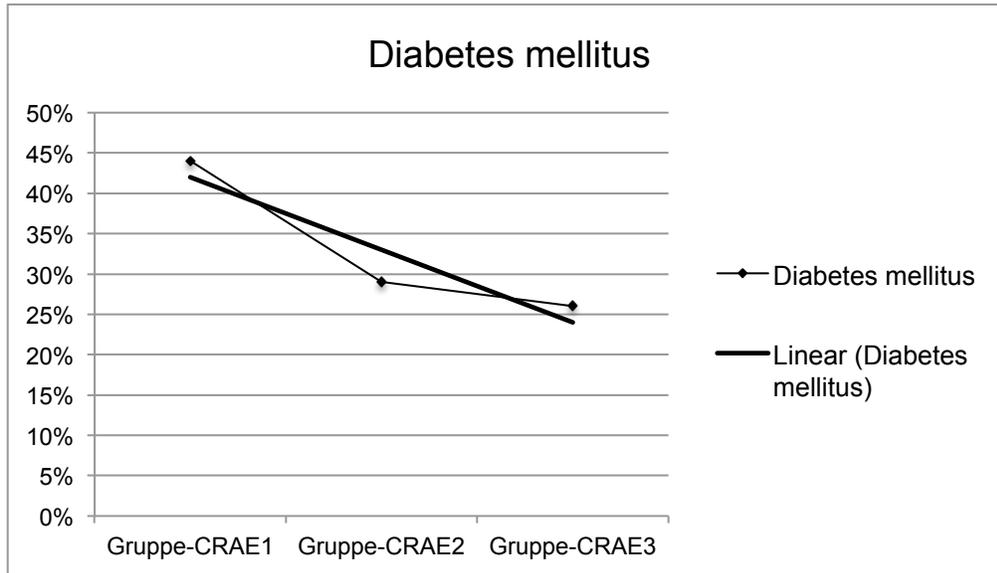


Abb.28: Trendlinie der relativen Häufigkeit von Diabetes mellitus zwischen den Gruppen-CRAE1-3

Graphik:  
Verdeutlichung des signifikanten Gruppenunterschiedes bezogen auf die relative Häufigkeit von Diabetes mellitus.

p= 0,001

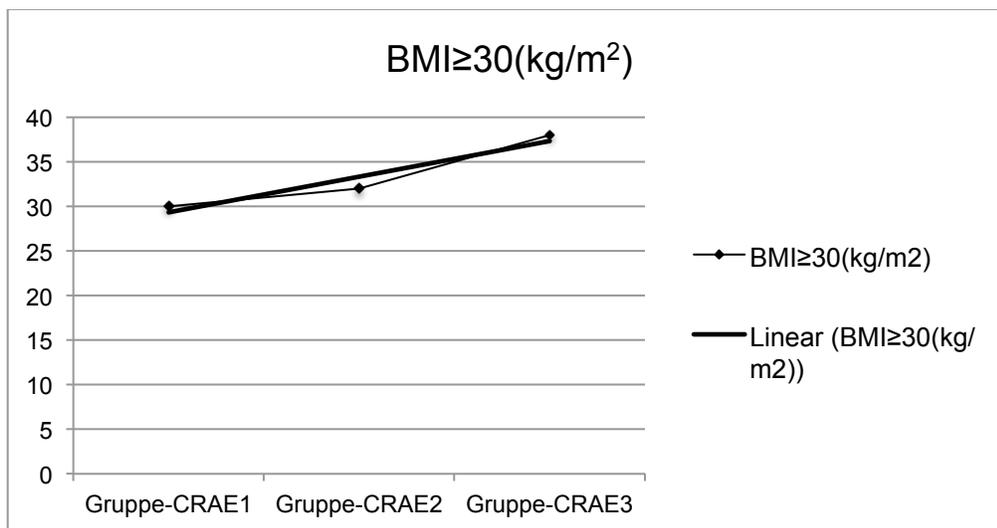


Abb.29: Trendlinie der relativen Häufigkeit des BMI ≥ 30(kg/m²) zwischen den Gruppen-CRAE1-3

Graphik:  
Verdeutlichung des nicht signifikanten Gruppenunterschiedes bezogen auf die relative Häufigkeit von einem BMI ≥ 30(kg/m²)

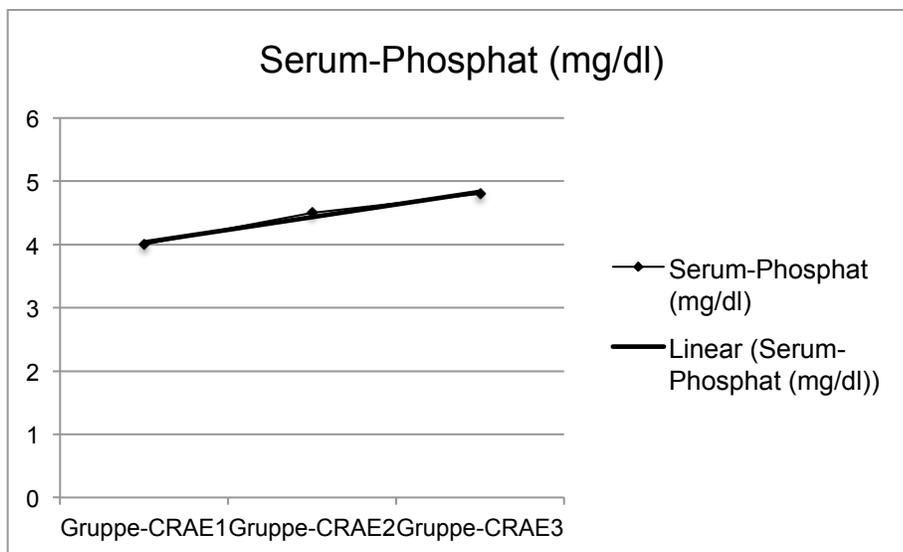
p= 0,740

Dialysespezifische Basisdaten

Die Tabelle 15 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichung und Signifikanz bezogen auf die dialysespezifischen Basisdaten auf. Ein signifikanter Unterschied besteht dabei in der durchschnittlichen Höhe des Phosphatwertes ( $p=0,013$ ). Diese nimmt mit steigendem CRAE-Wert zu (Gruppe-CRAE1  $4,0\pm 1,9$  vs.  $4,8\pm 2,1$  in Gruppe-CRAE3) wie in Abbildung 30 veranschaulicht. Die anderen aufgezeigten Daten zeigen keinen signifikanten Unterschied unter den Gruppen-CRAE.

<b><u>Dialysespezifische Basisdaten:</u></b>	Gruppe-CRAE1	Gruppe-CRAE2	Gruppe-CRAE3	Signifikanz
Dialysezeitraum in Monaten	61±68	60±60	69±71	$p= 0,540$
Kt/V	1,55±0,4	1,56±0,3	1,62±0,4	$p= 0,325$
CRP (mg/dl)	0,7±0,9	0,7±0,9	0,7±0,9	$p= 0,965$
Serum-Albumin (g/dl)	3,9±0,4	3,9±0,4	3,9±0,4	$p= 0,733$
Elektrolyte (mmol/l)				
Natrium	138±3,5	138±3,4	138±3,3	$p= 0,826$
Kalium	5,2±0,7	5,2±0,8	5,1±0,7	$p= 0,694$
Bicarbonat	23±11	23±4	22±2,8	$p= 0,672$
Hämoglobin (g/dl)	11,8±1,2	11,7±1,2	11,7±1	$p= 0,917$
PTHi (pg/ml)	275±195	290±338	312±330	$p= 0,731$
Kalzium (mmol/l)	2,2±0,3	2,3±0,5	2,3±0,3	$p= 0,465$
Phosphat (mg/dl)	4,0±1,9	4,5±2,1	4,8±2,1	$p= 0,013$

Tab.15: Mittelwerte und Signifikanz der dialysespezifischen Basisdaten der Gruppen-CRAE1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt



Graphik:  
Verdeutlichung des signifikanten Gruppenunterschiedes bezogen auf die Mittelwerte des Serum-Phosphates in mg/dl.

$p = 0,013$

Abb.30: Trendlinie Mittelwert des Serum-Phosphats (mg/dl) zwischen den Gruppen-CRAE1-3

Da die Werte für CRP, Parathormon und Dialysedauer in Monaten nicht der Normalverteilung entsprechen werden für diese der Median und die Percentilen 25 und 75 angegeben. Der PTHi-Wert steigt dabei auf der 75 Percentile mit Ansteigen des CRAE-Wertes an.

	Gruppe-CRAE1	Gruppe-CRAE2	Gruppe-CRAE3
<b>CRP:</b>			
Median:	0,36	0,4	0,4
Percentilen:			
25	0,3	0,3	0,3
75	0,7	0,95	0,85
<b>PTHi:</b>			
Median:	151	227	223
Percentilen:			
25	140	92	120
75	157	364	428
<b>Dialysezeitraum in Monaten:</b>			
Median:	42	41	54
Percentile:			
25	20	21	26
75	78	74	84

Tab.16: Nicht normverteilte Parameter (CRP,PTHi,Dialysezeitraum) mit Median, 25 und 75 Percentile

## 3.2.2.2 Post-hoc Analyse nach Bonferronie für die Gruppen-CRAE1-3

Da in den vorhergegangenen Werten der allgemeinen Basisdaten, der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der dialysespezifischen Basisdaten signifikante Unterschiede aufgetreten sind, wurde für diese eine Post-hoc Analyse nach Bonferronie durchgeführt. Tabelle 17 zeigt auf, dass bei den analysierten Mittelwerten einiger Variablen ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe-CRAE1 und der Gruppe-CRAE3 liegt. Der Geschlechterunterschied hat eine Signifikanz von  $p= 0,032$ , das Alter von  $p= 0,006$ , der Anteil an Diabetes mellitus Erkrankungen  $p= 0,011$  und der mittlere Phosphatwert von  $p= 0,013$ . Damit sind diese Gruppenunterschiede für die Grundgesamtheit signifikant.

Die Probanden in Gruppe-CRAE1 sind im Durchschnitt 6,25 Jahre älter als in Gruppe-CRAE3. Den Geschlechterunterschied kann man folgendermaßen interpretieren. Die Codierung für männlich/weiblich wurde in Zahlen (1 = männlich, 2 = weiblich) angegeben. Hier tritt nun in Gruppe-CRAE3 ein Unterschied von 0,157 Einheiten auf. Dies sagt aus, dass in Gruppe-CRAE3 ein höherer Frauenanteil als in Gruppe CRAE1 vorhanden sein muss. Dies wiederum bestätigt, dass Männer einen geringeren CRAE-Wert aufweisen als Frauen da ihr Anteil in Gruppe-CRAE1 mit dem geringeren retinalen arteriellen Gefäßdurchmesser höher ist. Bei Diabetes verhält es sich gleichermaßen (1 = Diabetes, 2 = kein Diabetes). Daher ist der Anteil an Patienten ohne Diabetes in Gruppe-CRAE3 größer als in Gruppe-CRAE1 und bestätigt somit, dass Diabetiker eher verengte retinale Arteriolen aufzeigen.

Der Phosphatwert ist in Gruppe-CRAE3 im Schnitt um 0,81mg/dl höher als in Gruppe-CRAE1. Dies lässt vermuten, dass ein höherer Serum Phosphatwert mit einer Erweiterung der Gefäße einhergeht.

CRAE	tertile CRAE	Mean Difference	Signifikanz
Geschlecht	3 und 1	0,157±0,06	$p= 0,032$
Alter (in Jahren)	1 und 3	6,25±2	$p= 0,006$
Diabetes mellitus	3 und 1	0,185±0,06	$p= 0,011$
Phosphat (mg/dl)	3 und 1	0,81±0,3	$p= 0,013$

Tab.17: Post-Hoc Analyse nach Bonferronie mit Signifikanz für die Gruppen CRAE, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt

### 3.2.2.3 Korrelation nach Pearson und Spearman anhand der allgemeinen Basisdaten, der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der dialysespezifischen Basisdaten der Gruppen-CRAE1-3

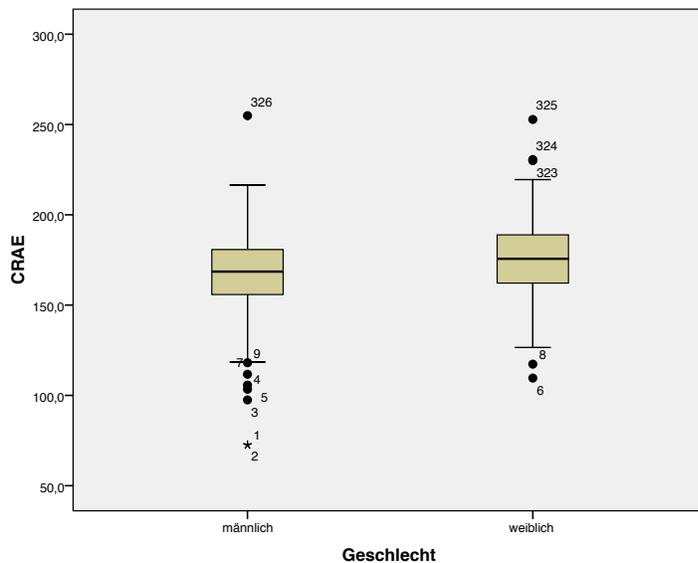
#### Allgemeine Basisdaten

Aus der Tabelle 18 kann man entnehmen, dass sowohl ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht ( $p=0,002$ ) und der CRAE als auch dem Alter ( $p=0,006$ ) und der CRAE besteht. Zudem besteht ein leicht signifikanter Zusammenhang nach Spearman's-rho zwischen dem systolischen Blutdruck und der CRAE ( $p=0,036$ ). Die Korrelationskoeffizienten liegen bei allen signifikanten Daten in einem Bereich  $< 0,2$ . Daher kann man den Zusammenhang der Parameter als lediglich schwach bezeichnen.

CRAE	Pearson		Spearman's rho	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
<b><u>Allgemeine Basisdaten:</u></b>				
Geschlecht	$r= 0,17$	$p= 0,002$	$r= 0,16$	$p= 0,005$
Alter (in Jahren)	$r= -0,15$	$p= 0,006$	$r= -0,16$	$p= 0,005$
Harnstoff-N (mg/dl)	$r= -0,02$	$p= 0,783$	$r= 0,04$	$p= 0,525$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$r= -0,002$	$p= 0,968$	$r= -0,002$	$p= 0,967$
Blutdruckwerte:				
24hSBD (mmHg)	$r= -0,11$	$p= 0,065$	$r= -0,13$	$p= 0,036$
24hDBD (mmHg)	$r= -0,04$	$p= 0,525$	$r=-0,02$	$p= 0,786$
Lipoproteine:				
LDL (mg/dl)	$r= 0,05$	$p= 0,404$	$r= 0,07$	$p= 0,299$
HDL (mg/dl)	$r= 0,03$	$p= 0,662$	$r= 0,05$	$p= 0,452$

Tab.18: Korrelation der allgemeinen Basisdaten mit dem CRAE, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt

Die Graphik in Abbildung 31 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der CRAE nochmals näher.



Schematische Darstellung mittels

Boxplot:

x-Achse: Angaben über das Geschlecht, jeweils ein Boxplot für männlich und weiblich

y-Achse: CRAE in  $\mu\text{m}$

Es besteht ein signifikanter

Zusammenhang zwischen dem

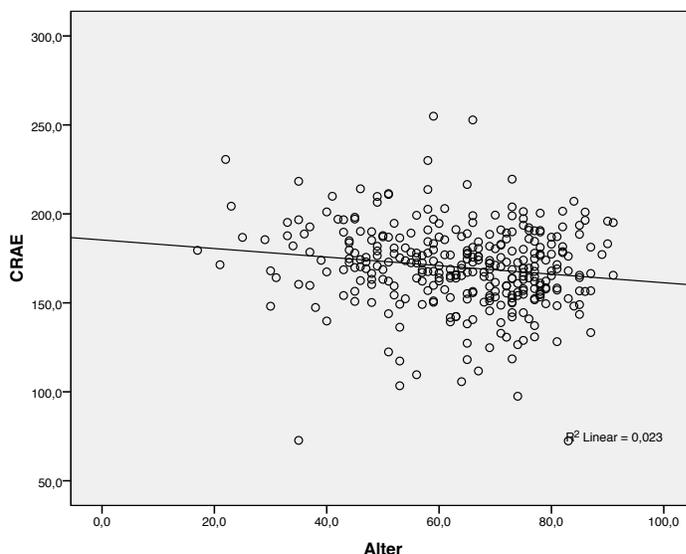
Geschlecht und der CRAE

Signifikanz nach Pearson  $p = 0,002$

Korrelation nach Pearson  $r = 0,17$

Abb.31: Boxplot: Zusammenhang CRAE und Geschlecht

Die Abbildung 32 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Alter und dem CRAE-Wert nochmals etwas genauer. Hier wird eine tendenziell negative Korrelation zwischen dem Alter und dem CRAE-Wert sichtbar. Dies kann bedeuten, dass der Durchmesser der retinalen Arteriolen mit zunehmendem Alter abnimmt.



Schematische Darstellung mittels

Streudiagramm:

x-Achse: Angaben über das Alter in Jahren

y-Achse: CRAE in  $\mu\text{m}$

Es besteht ein signifikanter

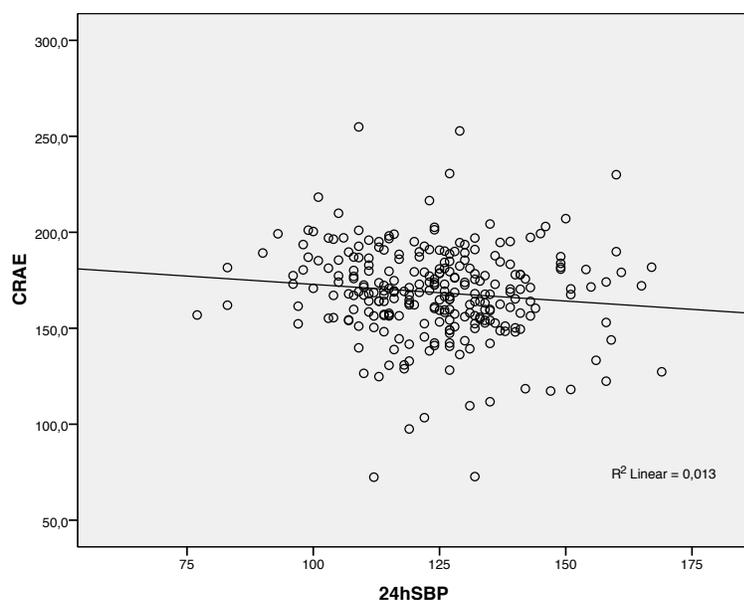
Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und dem CRAE.

Signifikanz nach Pearson  $p = 0,006$

Korrelation nach Pearson  $r = -0,15$

Abb.32: Streudiagramm: Zusammenhang CRAE ( $\mu\text{m}$ ) und Alter (in Jahren)

Das Streudiagramm in Abbildung 33 gibt die negative Korrelation nach Spearman's-rho des 24HSBD mit dem CRAE in  $\mu\text{m}$  wieder. Es zeigt, dass mit Zunahme des systolischen Blutdruckes das CRAE sinkt. Das heißt, dass Patienten mit einer arteriellen Hypertonie bzw. mit einem hohen systolischen Wert dazu tendieren, verengte retinal-arterielle Gefäße zu besitzen.



Schematische Darstellung mittels Streudiagramm:

x-Achse: Angaben über den Mittelwert eines 24-Stunden systolischen Blutdruck in mmHg  
y-Achse: CRAE ( $\mu\text{m}$ )

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem 24HSBD und dem CRAE

Signifikanz nach Spearman's-rho  
 $p = 0,036$   
 Korrelation nach Spearman's-rho  
 $r = -0,13$

Abb.33: Streudiagramm: Zusammenhang CRAE ( $\mu\text{m}$ ) und dem systolischen Blutdruck in mmHg

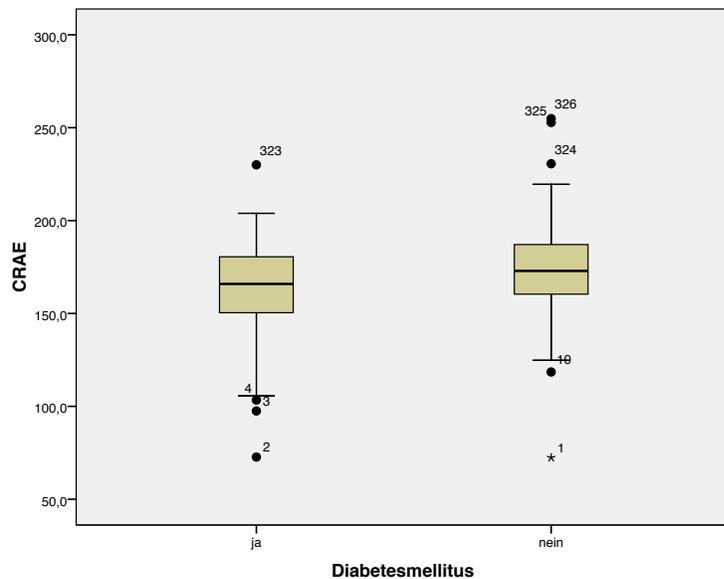
Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren

Ein eindeutig signifikanter Zusammenhang besteht bezüglich des CRAE und des Diabetes mellitus ( $p=0,000$ ). Dabei besteht zwischen den beiden Werten eine leichte Korrelation ( $r=0,210$ ) (Tab.19). Bezüglich der weiteren klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren besteht weder ein signifikanter Zusammenhang noch eine Korrelation mit dem CRAE-Wert.

CRAE	Pearson		Spearman's rho	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
<b><u>Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></b>				
Adipositas BMI $\geq$ 25kg/m <sup>2</sup>	r= 0,01	p= 0,904	r= 0,02	p= 0,665
BMI $\geq$ 30kg/m <sup>2</sup>	r= -0,12	p= 0,375	r= -0,11	p= 0,413
Arterielle Hypertonie (RR > 140/80)	r= 0,06	p= 0,296	r= 0,07	p= 0,241
Hypercholesterinämie (LDL > 100mg/dl)	r= -0,26	p= 0,636	r= -0,03	p= 0,555
Diabetes mellitus	r= 0,21	p= 0,000	r= 0,19	p= 0,000
Nikotinabusus	r= -0,09	p= 0,107	r= -0,09	p= 0,112
Risikofaktoren gesamt	r= -0,07	p= 0,186	r= -0,07	p= 0,214
≥ 3	r= -0,12	p= 0,118	r= -0,12	p= 0,139

Tab.19: Korrelation der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und dem CRAE, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt

Die Abbildung 34 zeigt plakativ den Zusammenhang zwischen dem erniedrigten CRAE und der Erkrankung an Diabetes mellitus.



Schematische Darstellung mittels Boxplot:

x-Achse: Angaben über Diabetes mellitus ja/nein

y-Achse: CRAE (µm)

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem CRAE

Signifikanz nach Pearson  $p= 0,000$   
Korrelation nach Pearson  $r= 0,21$

Abb.34: Boxplot: Zusammenhang zwischen CRAE (µm) und Diabetes mellitus

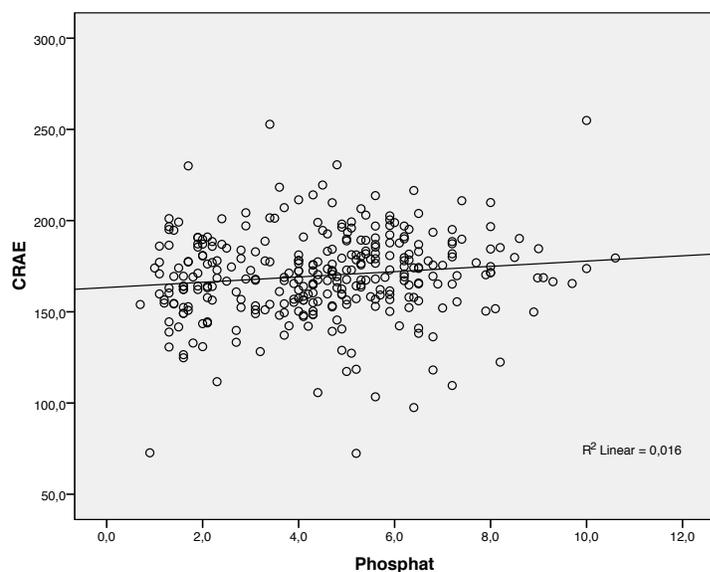
Dialysespezifische Basisdaten

Setzt man den CRAE-Wert in Zusammenhang mit den dialysespezifischen Basisdaten so wird in Tabelle 20 deutlich, dass der Kt/V mit  $p=0,031$  bzw.  $p=0,044$  und der Phosphatwert mit  $p=0,023$  bzw.  $p=0,006$  einen signifikanten Zusammenhang mit dem CRAE-Wert aufweisen. Der Korrelationskoeffizient liegt allerdings bei allen Werten unter  $<0,2$ , welches nur eine sehr schwache Korrelation vermuten lässt.

CRAE	Pearson		Spearman's rho	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
<b><u>Dialysespezifische Basisdaten:</u></b>				
Dialysezeitraum in Monaten	$r=0,04$	$p=0,442$	$r=0,05$	$p=0,323$
Kt/V	$r=0,12$	$p=0,031$	$r=0,11$	$p=0,044$
CRP (mg/dl)	$r=0,07$	$p=0,366$	$r=0,06$	$p=0,384$
Serum-Albumin (g/dl)	$r=0,01$	$p=0,914$	$r=-0,03$	$p=0,612$
Elektrolyte (mmol/l)				
Natrium	$r=-0,01$	$p=0,920$	$r=0,001$	$p=0,987$
Kalium	$r=-0,06$	$p=0,325$	$r=-0,06$	$p=0,268$
Bicarbonat	$r=-0,08$	$p=0,387$	$r=0,03$	$p=0,772$
Hämoglobin (g/dl)	$r=-0,02$	$p=0,672$	$r=-0,05$	$p=0,373$
PTHi (pg/ml)	$r=0,02$	$p=0,702$	$r=-0,02$	$p=0,777$
Kalzium (mmol/l)	$r=-0,004$	$p=0,942$	$r=-0,05$	$p=0,391$
Phosphat (mg/dl)	$r=0,13$	$p=0,023$	$r=0,15$	$p=0,006$

Tab.20: Korrelation der dialysespezifischen Basisdaten mit dem CRAE ( $\mu\text{m}$ ), das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt

Dabei zeigt das Streudiagramm in folgender Abbildung (Abb.35) eine leichte positive Korrelation bezüglich des Phosphatwertes in mg/dl und der CRAE in  $\mu\text{m}$ .

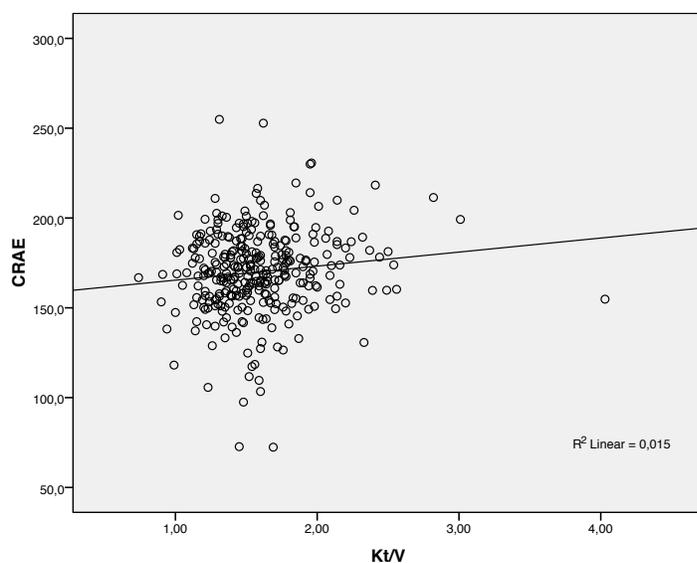


Schematische Darstellung mittels Streudiagramm:  
x-Achse: Angaben über den Serum-Phosphatwert in mg/dl  
y-Achse: CRAE ( $\mu\text{m}$ )

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Serum-Phosphat und dem CRAE  
 Signifikanz nach Spearman's rho  $p= 0,006$   
 Korrelation nach Spearman's rho  $r= 0,15$

Abb.35: Streudiagramm: Zusammenhang CRAE ( $\mu\text{m}$ ) und Serum-Phosphat (mg/dl)

Das Streudiagramm in der Abbildung 36, welches eine positive Korrelation zwischen der Kt/V und dem CRAE-Wert zeigt, weist darauf hin, dass um so besser die Dialyseeffektivität gemessen an der Kt/V ist, desto besser ist der CRAE-Wert des Patienten.



Schematische Darstellung mittels Streudiagramm:  
x-Achse: Angaben über die Dialyseeffektivität anhand der Kenngröße Kt/V  
y-Achse: CRAE ( $\mu\text{m}$ )

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kt/V und dem CRAE  
 Signifikanz nach Pearson  $p= 0,031$   
 Korrelation nach Pearson  $r= 0,12$

Abb.36: Streudiagramm: Zusammenhang der CRAE ( $\mu\text{m}$ ) und der Dialyseeffektivität

### 3.2.3 Einteilung nach CRVE

Zuletzt wurden die Patienten in drei Gruppen, anhand ihres zentral retinal venösem Äquivalentes (CRVE) eingeteilt.

Dabei bildet die Gruppe-CRVE1 im Folgenden eine Kohorte mit einer CRVE-Wert  $\leq 195\mu\text{m}$ , die Gruppe-CRVE2 mit einer CRVE-Wert von  $195,1\mu\text{m} - 212,7\mu\text{m}$  und die Gruppe-CRVE3 mit einer CRVE-Wert  $\geq 212,8\mu\text{m}$ . Der Mittelwert des CRVE bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv liegt bei  $203,1\mu\text{m} \pm 24,7$ . Dies bedeutet, dass alle Patienten in Gruppe-CRVE3 geweitete retinale Venen aufweisen.

In der Tabelle 21 sind zusätzlich zur gruppenspezifischen Einteilung, Mittelwert und Standardabweichung, die absolute und relative Häufigkeit der Kohorte dargestellt.

<b>Einteilung:</b>	Gruppe-CRVE1	Gruppe-CRVE2	Gruppe-CRVE3
CRVE (in $\mu\text{m}$ )	$\leq 195,0$	$195,1 - 212,7$	$\geq 212,8$
Mittelwert und SD der CRVE (in $\mu\text{m}$ )	$177,3 \pm 19$	$203,8 \pm 5$	$228,0 \pm 13$
Probandenanzahl:			
absolute Häufigkeit	107	111	108
relative Häufigkeit	33%	34%	33%

Tab.21: Einteilung des Patientenkollektives nach dem zentral retinal venösem Äquivalent (CRVE)

Die Ursache für die terminale Niereninsuffizienz liegt hier in Gruppe-CRVE1 mit 22% an einem Diabetes mellitus. In den Gruppen CRVE2-3 ist es jeweils die Glomerulonephritis, die eine Dialysetherapie erforderlich machte (Tabelle 22).

<b><u>Grunderkrankung:</u></b>	Gruppe-CRVE1		Gruppe-CRVE2		Gruppe-CRVE3	
	absolute Zahl	relative Zahl	absolute Zahl	relative Zahl	absolute Zahl	relative Zahl
Diabetes mellitus	22	22%	18	16%	15	15%
Arterieller Hypertonus	15	14%	17	16%	11	11%
Glomerulonephritis	18	17%	25	23%	19	19%
Systemerkrankung	6	6%	4	4%	5	5%
Hereditäre Nierenerkrankungen	15	14%	18	16%	10	10%
Unklare Genese	18	17%	21	19%	21	21%
Sonstiges:	11	10%	7	6%	22	19%
- Lymphoproliferativ	1		0		0	
- Nierentumor	2		0		0	
- Infektiös	1		0		6	
- Refluxnephropathie	2		3		3	
- KM-Nephropathie	0		1		0	
- Toxisch	1		1		4	
- Sonstige Erkrankungen	4		2		9	

Tab.22: Auflistung der Grunderkrankung der Gruppen-CRVE1-3

### 3.2.3.1 Vergleich der Gruppen-CRVE1-3 anhand allgemeiner Basisdaten, klassischer kardiovaskuläre Risikofaktoren und dialysespezifischer Basisdaten

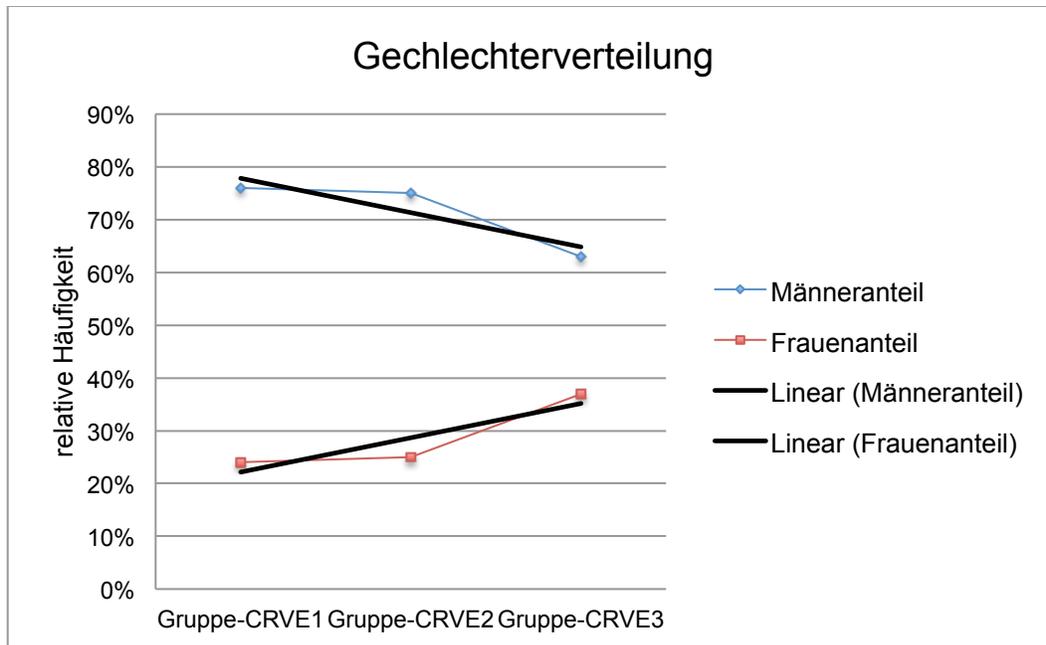
#### Allgemeine Basisdaten

Die Tabelle 23 beinhaltet die allgemeinen Basisdaten verteilt in den Gruppen-CRVE1-3. Sie werden in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben und es wurde die Signifikanz des Gruppenunterschiedes ermittelt. Die Geschlechterverteilung wurde zudem in absoluten Zahlen und ihrer relativen Häufigkeit angegeben.

Es zeigt sich sowohl bei der Geschlechterverteilung ( $p=0,005$ ) als auch im Durchschnittsalter in Jahren ( $p=0,011$ ) ein signifikanter Unterschied. Der prozentuale Anteil der Männer sinkt mit steigendem CRVE. Hingegen steigt der prozentuale Anteil der Frauen mit ansteigendem CRVE-Wert an. Zudem steigt das durchschnittliche Alter der Probanden mit Verringerung des CRVE-Wertes an. Die restlichen zugrunde liegenden Daten weisen keinen signifikanten Unterschied auf.

<b>Allgemeine Basisdaten:</b>	Gruppe-CRVE1		Gruppe-CRVE2		Gruppe-CRVE3		Signifikanz
Geschlechterverteilung							
männlich	81	76%	83	75%	68	63%	$p= 0,005$
weiblich	26	24%	28	25%	40	37%	
Alter (in Jahren)	67 $\pm$ 13		63 $\pm$ 14		61 $\pm$ 16		$p= 0,011$
Harnstoff-N (mg/dl)	65,1 $\pm$ 16		63,3 $\pm$ 19		66,5 $\pm$ 18		$p= 0,456$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,0 $\pm$ 5,5		26,5 $\pm$ 5,2		26,4 $\pm$ 6,2		$p= 0,825$
Blutdruckwerte:							
24hSBD (mmHg)	124 $\pm$ 15		127 $\pm$ 15		122 $\pm$ 16		$p= 0,099$
24hDBD (mmHg)	75 $\pm$ 12		76 $\pm$ 12		73 $\pm$ 11		$p= 0,304$
Lipoproteine:							
LDL (mg/dl)	111 $\pm$ 36		110 $\pm$ 35		118 $\pm$ 39		$p= 0,321$
HDL (mg/dl)	46 $\pm$ 15		46 $\pm$ 15		47 $\pm$ 15		$p= 0,978$

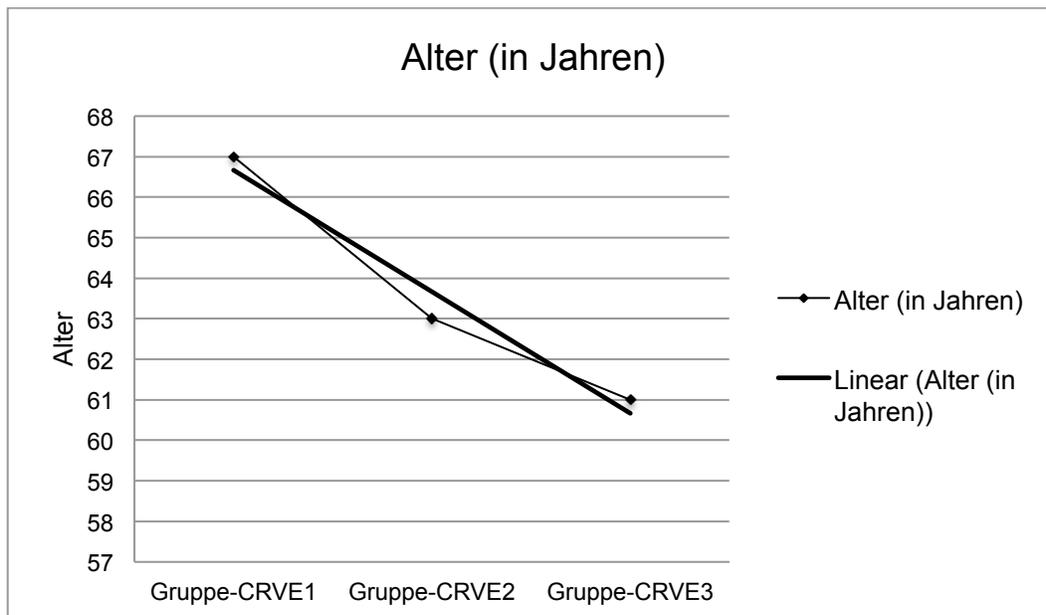
Tab.23: Mittelwerte und Signifikanz der allgemeinen Basisdaten und der Gruppen-CRVE1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt



Graphik:  
Verdeutlichung des signifikanten Gruppenunterschiedes bezogen auf die Geschlechterverteilung.

$p = 0,005$

Abb.37: Trendlinie für die relative Häufigkeit der Variable Geschlecht bezogen auf die Gruppen-CRVE1-3



Graphik:  
Verdeutlichung des signifikanten Gruppenunterschiedes bezogen auf das durchschnittliche Alter (in Jahren) der Probanden der jeweiligen Gruppe.

$p = 0,013$

Abb.38: Trendlinie für das Alter (in Jahren) bezogen auf die Gruppen-CRVE1-3

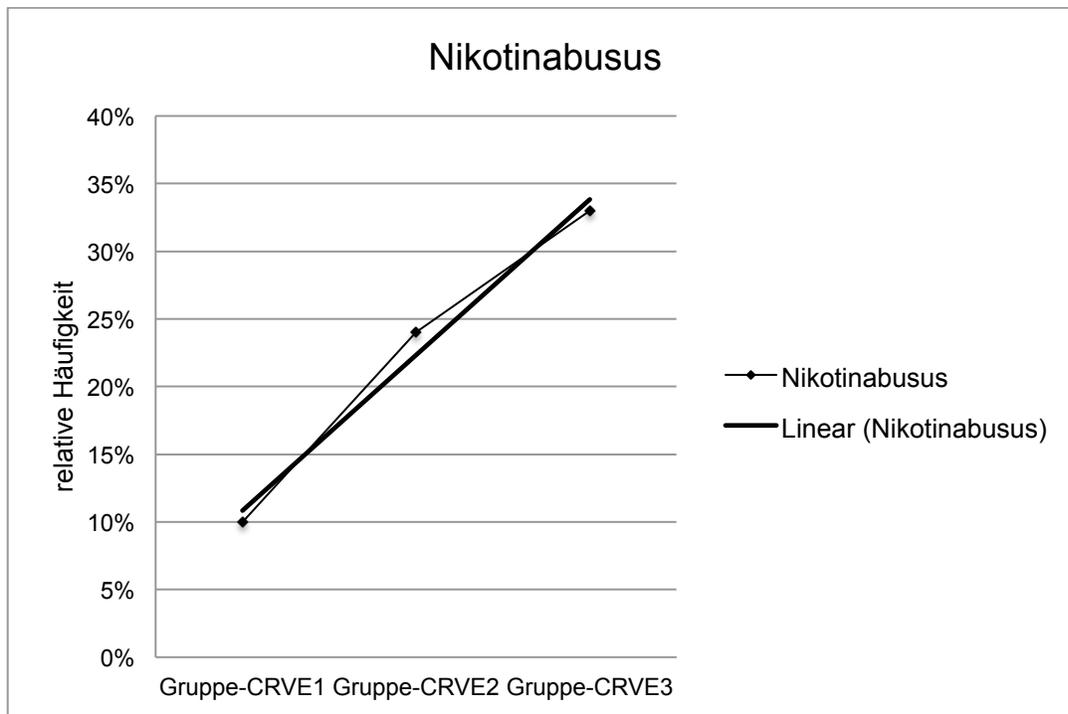
### Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren

Im Vergleich der Gruppen-CRVE bezüglich der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt sich eine hohe Signifikanz von  $p=0,000$  bei dem Risikofaktor Nikotinabusus. In Gruppe-CRVE1 rauchen 10% der Probanden, im Gegensatz hierzu steigt mit größer werdendem CRVE-Wert der prozentuale Anteil der Raucher bis auf 33% in Gruppe-CRVE3 an. Es kann also davon ausgegangen werden, dass Rauchen einen dilatierenden Einfluss auf den Kaliberdurchmesser der retinal venösen Gefäße hat. Die anderen Risikofaktoren zeigen keinen signifikanten Gruppenunterschied auf.

<b>Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren:</b>	Gruppe-CRVE1	Gruppe-CRVE2	Gruppe-CRVE3	Signifikanz
Adipositas (BMI $\geq$ 25kg/m <sup>2</sup> )	43%	55%	50%	p= 0,211
BMI $\geq$ 30kg/m <sup>2</sup>	32%	35%	33%	p= 0,511
Arterielle Hypertonie (RR > 140/80)	89%	96%	81%	p= 0,080
Hypercholesterinämie (LDL > 100mg/dl)	57%	61%	50%	p= 0,895
Diabetes mellitus	39%	30%	31%	p= 0,112
Nikotinabusus	10%	24%	33%	p= 0,000
Risikofaktoren $\geq$ 3	44%	56%	48%	p= 0,795

Tab.24: Angaben der relativen Häufigkeit und Signifikanz der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren in den Gruppen-CRVE1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt

Die Abbildung 39 veranschaulicht nochmals den linearen Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und einer Dilatation der retinal-venösen Gefäße.



Graphik:  
Verdeutlichung des  
signifikanten  
Gruppenunterschiedes  
bezogen auf das  
Rauchverhalten

p= 0,000

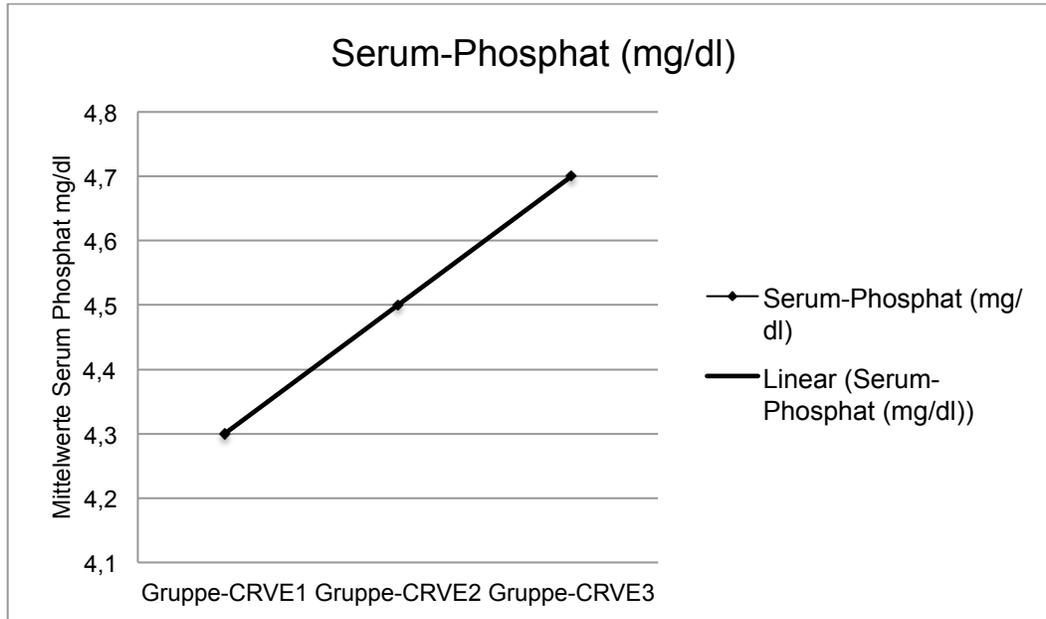
Abb.39: Trendlinie der relativen Häufigkeit bezogen auf das Rauchen und der Gruppen-CRVE1-3

Dialysespezifische Basisdaten

Betrachtet man die Gruppen-CRVE in Anlehnung an die dialysespezifischen Basisdaten so sind keine signifikanten Gruppenunterschiede zu beobachten. In Tabelle 25 ist lediglich bei den durchschnittlichen Serum Phosphatwerten und der Dialyseeffektivität gemessen an der Kt/V ein minimaler Anstieg linear zum größer werdenden CRVE-Wertes beobachtbar. Dies wird in den Abbildungen 40 und 41 nochmals deutlicher.

<b><u>Dialysespezifische Basisdaten:</u></b>	Gruppe-CRVE1	Gruppe-CRVE2	Gruppe-CRVE3	Signifikanz
Dialysezeitraum in Monaten	62±65	58±55	69±79	p= 0,473
Kt/V	1,56±0,3	1,59±0,4	1,61±0,4	p= 0,517
CRP (mg/dl)	0,6±0,6	0,8±0,9	0,8±1	p= 0,203
Serum-Albumin (g/dl)	4,0±0,4	4,0±0,4	3,9±0,4	p= 0,564
Elektrolyte (mmol/l)				
Natrium	138±3,2	138±3,8	138±3,2	p= 0,970
Kalium	5,3±0,8	5,2±0,8	5,2±0,7	p= 0,719
Bicarbonat	22±4	24±11	23±3	p= 0,264
Hämoglobin (g/dl)	11,6±1,1	11,7±1,1	11,8±1,2	p= 0,354
PTHi (pg/ml)	269±210	286±246	324±407	p= 0,479
Kalzium (mmol/l)	2,3±0,2	2,3±0,4	2,3±0,4	p= 0,430
Phosphat (mg/dl)	4,3±1,9	4,5±2,1	4,7±2,1	p= 0,375

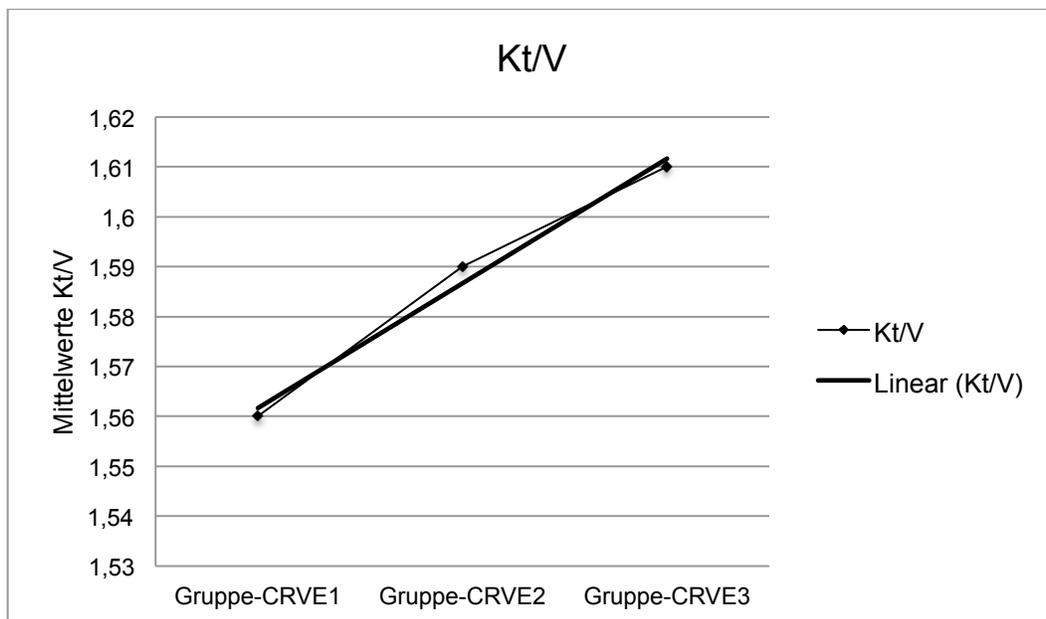
Tab.25: Mittelwerte und Signifikanz der dialysespezifischen Basisdaten der Gruppen-CRVE1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit p=0,05 festgelegt



Graphik:  
Verdeutlichung des nicht signifikanten Gruppenunterschiedes bezogen auf das Serum-Phosphat (mg/dl)

$p = 0,375$

Abb.40: Trendlinie der Mittelwerte des Serum-Phosphates bezogen auf die Gruppen-CRVE1-3



Graphik:  
Verdeutlichung des nicht signifikanten Gruppenunterschiedes bezogen auf die Dialyseeffektivität

$p = 0,517$

Abb.41: Trendlinie der Mittelwerte Kt/V bezogen auf die Gruppen-CRVE1-3

Da die Werte für die Variablen Dialysezeitraum in Monaten, CRP und PTHi keiner Normalverteilung entsprechen werden diese nochmals gesondert aufgeführt.

In Tabelle 26 sind für die nicht normalverteilten Werte der Median und die Perzentilen 25 und 75 aufgezeigt. Bezogen auf das Parathormon sieht man, dass die Werte der 25 Perzentile stetig sinken (130-109-95) wohingegen sie mit der 75 Perzentile und der Gruppenszahl steigen (354-395-401). Der Median der durchschnittlichen Dialysezeit in Monaten nimmt innerhalb der Gruppen CRVE1 - CRVE3 leicht ab (51/43). Zudem sinken die Dialysemonate der 25 Perzentile von 26 Monaten in Gruppe-CRVE1 auf 16 Monate in Gruppe-CRVE3 ab.

	Gruppe-CRVE1	Gruppe-CRVE2	Gruppe-CRVE3
<b>CRP:</b>			
Median:	0,3	0,4	0,4
Perzentilen:			
25	0,27	0,30	0,30
75	0,68	0,90	0,85
<b>PTHi:</b>			
Median:	229	209	232
Perzentilen:			
25	130	109	95
75	354	395	401
<b>Dialysezeitraum in Monaten:</b>			
Median:	51	44	43
Perzentile:			
25	26	22	16
75	78	78	83

Tab.26: Nicht normverteilte Parameter (CRP,PTHi,Dialysezeitraum) mit Median, 25 und 75 Perzentile

## 3.2.3.2 Post-hoc Analyse nach Bonferronie für die Gruppen-CRVE1-3

Die bereits beschriebenen Signifikanzen im Gruppenunterschied bezogen auf das Alter und den Nikotinabusus wurden in der post-hoc Analyse nach Bonferronie nochmals näher betrachtet. Es zeigt sich, dass der signifikante Unterschied jeweils zwischen der Gruppe-CRVE1 und der Gruppe-CRVE3 liegt. Auf das Alter bezogen, bedeutet dies wie in Tabelle 27 aufgezeigt, dass die Probanden der Gruppe-CRVE1 im Schnitt 5,9 Jahre älter waren, als die in Gruppe-CRVE3. Damit kann auf einen signifikanten Gruppenunterschied der CRVE-Gruppen auf die Grundgesamtheit bei den Werten des Alters ( $p=0,011$ ) und des Nikotinabusus ( $p=0,000$ ) ausgegangen werden.

Zudem zeigt sich in der Mehrfachanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppe-CRVE2 und CRVE3 bei den Mittelwerten des arteriellen Hypertonus. So gaben in Gruppe-CRVE3 mehr Probanden an, an einem art. Hypertonus zu leiden, als in Gruppe CRVE-2.

	tertile CRVE	Mean Difference	Signifikanz
Alter (in Jahren)	1 und 3	5,9±2	$p= 0,011$
art. Hypertonie	3 und 2	0,123±0,04	$p= 0,016$
Nikotinabusus	1 und 3	0,233±0,06	$p= 0,000$

Tab.27: Post-Hoc Analyse nach Bonferronie der Gruppen-CRVE1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt

### 3.2.3.3 Korrelation nach Pearson und Spearman anhand der allgemeinen Basisdaten, der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der dialysespezifischen Basisdaten der Gruppen-CRVE1-3

#### Basisdaten

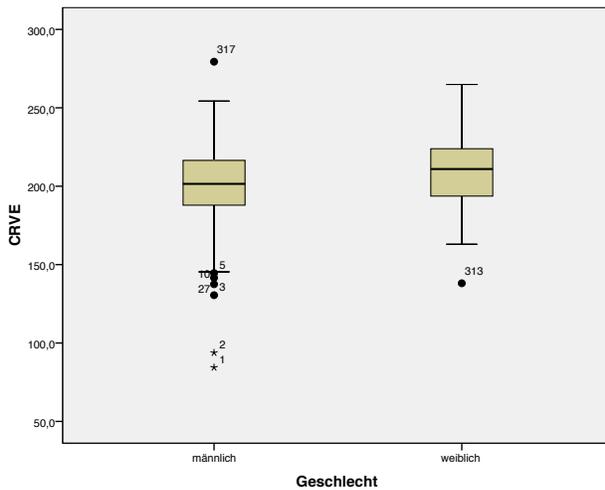
In Tabelle 28 sind sowohl der Korrelationskoeffizient als auch die Signifikanz angegeben. Es ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht ( $p=0,002$ ) und der CRVE sowie ein signifikanter Zusammenhang bei dem Alter in Jahren ( $p=0,009$ ) und der CRVE erkennbar. Die Korrelation ist allerdings mit jeweils  $< 0,2$  bei beiden Datensätzen nicht besonders groß.

CRVE	Pearson		Spearman's-rho	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
<b><u>Allgemeine Basisdaten:</u></b>				
Geschlecht	$r= 0,17$	$p= 0,002$	$r= 0,16$	$p= 0,005$
Alter (in Jahren)	$r= -0,15$	$p= 0,009$	$r= -0,16$	$p= 0,004$
Harnstoff-N (mg/dl)	$r= -0,03$	$p= 0,661$	$r= 0,003$	$p= 0,953$
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	$r= 0,04$	$p= 0,448$	$r= 0,02$	$p= 0,694$
Blutdruckwerte:				
24hSBD (mmHg)	$r= -0,09$	$p= 0,132$	$r= -0,09$	$p= 0,151$
24hDBD (mmHg)	$r= -0,09$	$p= 0,161$	$r= -0,09$	$p= 0,167$
Lipoproteine:				
LDL (mg/dl)	$r= 0,07$	$p= 0,284$	$r= 0,12$	$p= 0,072$
HDL (mg/dl)	$r= -0,03$	$p= 0,634$	$r= 0,002$	$p= 0,974$

Tab.28: Korrelation der allgemeinen Basisdaten mit dem CRVE, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt

Zur Veranschaulichung der signifikanten Variablen Geschlecht und Alter sind im Folgenden ein Boxplot und ein Streudiagramm dargestellt.

In der Boxplot-Graphik wird deutlich, dass vor allem das weibliche Geschlecht weitere Gefäßdurchmesser im Bereich der Venolen aufweist, als das männliche Geschlecht (Abb. 42).

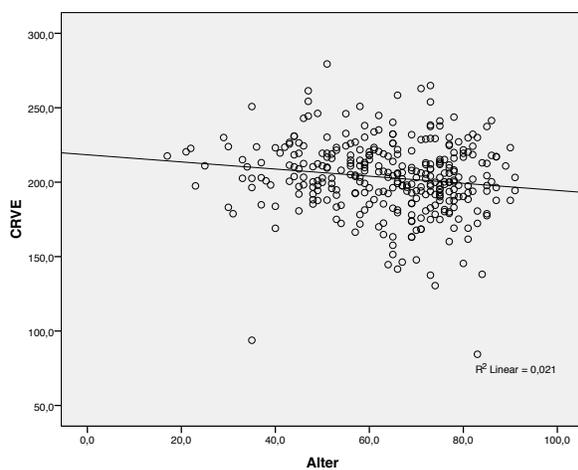


Schematische Darstellung mittels Boxplot:  
x-Achse: Angaben über das Geschlecht und Aufteilung in männlich und weiblich  
y-Achse: CRVE ( $\mu\text{m}$ )

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem CRVE  
 Signifikanz nach Pearson  $p= 0,002$   
 Korrelation nach Pearson  $r= 0,17$

Abb.42: Boxplot: Zusammenhang CRVE ( $\mu\text{m}$ ) und Geschlecht

Das Streudiagramm in Abbildung 43 zeigt, dass mit zunehmendem Alter der durchschnittliche CRVE-Wert abnimmt. Dies bedeutet, dass ältere Patienten weniger geweitete Venolen haben. Dies kann zum Einen daran liegen, dass sich die Gefäßwände mit zunehmendem Alter durch arteriosklerotische Umbauprozesse nicht weiter dilatieren können, zum Andern lässt es die Vermutung zu, dass Patienten mit geweiteten retinalen Venolen nicht so alt werden wie Patienten mit normalen Gefäßkalibern.



Schematische Darstellung mittels Streudiagramm:  
x-Achse: Angaben über das Alter (in Jahren)  
y-Achse: CRVE ( $\mu\text{m}$ )

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem CRVE  
 Signifikanz nach Pearson  $p= 0,009$   
 Korrelation nach Pearson  $r= -0,15$

Abb.43: Streudiagramm: Zusammenhang CRVE ( $\mu\text{m}$ ) und Alter (in Jahren)

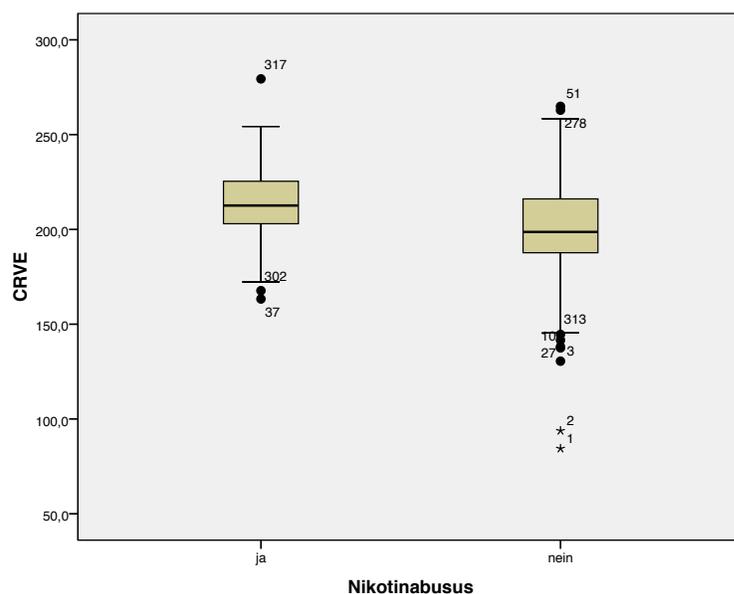
### Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren

Es besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem CRVE und dem Rauchen ( $p=0,000$ ). Ebenfalls besteht eine negative Korrelation von  $< -0,2$ . Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass Rauchen zu einer Dilatation der retinal venösen Gefäße führt.

CRVE	Pearson		Spearman's-rho	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
<b>Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren:</b>				
Adipositas BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$	$r = -0,086$	$p = 0,123$	$r = -0,070$	$p = 0,211$
BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$	$r = 0,133$	$p = 0,312$	$r = 0,112$	$p = 0,395$
Arterielle Hypertonie (RR $> 140/80$ )	$r = 0,095$	$p = 0,086$	$r = 0,097$	$p = 0,080$
Hypercholesterinämie (LDL $> 100\text{mg/dl}$ )	$r = 0,000$	$p = 0,999$	$r = -0,007$	$p = 0,896$
Diabetes mellitus	$r = 0,106$	$p = 0,056$	$r = 0,088$	$p = 0,112$
Nikotinabusus	$r = -0,219$	$p = 0,000$	$r = -0,240$	$p = 0,000$
Risikofaktoren gesamt	$r = 0,032$	$p = 0,561$	$r = 0,048$	$p = 0,386$
$\geq 3$	$r = -0,033$	$p = 0,679$	$r = -0,042$	$p = 0,600$

Tab.29: Korrelation der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem CRVE (Sig. 2-tailed,  $p=0,05$ )

Die graphische Darstellung mittels Boxplot in Abbildung 44, soll nochmal den signifikanten Zusammenhang zwischen dem CRVE und dem Rauchen darstellen.



Schematische Darstellung mittels Boxplot:

x-Achse: Angaben über Rauchen ja/nein

y-Achse: CRVE ( $\mu\text{m}$ )

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem CRVE

Signifikanz nach Pearson  $p = 0,000$   
Korrelation nach Pearson  $r = -0,22$

Abb.44: Boxplot: Zusammenhang Rauchen und CRVE

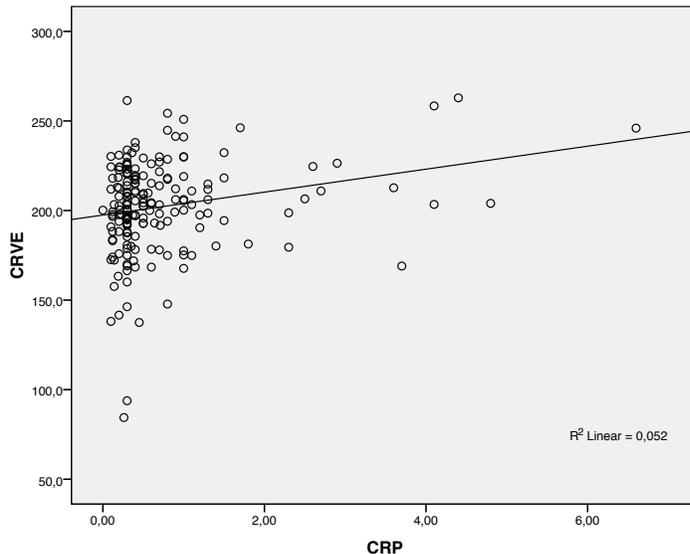
Dialysespezifische Basisdaten

Die Tabelle 30 verdeutlicht den Zusammenhang des CRVE und der dialysespezifischen Basisdaten. Ein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen den Werten des CRVE und des CRP's sowie des CRVE und der Serum Phosphatwerte. Zu beachten gilt es, dass die Korrelation zwischen CRVE und Phosphat mit unter  $r = 0,2$  eher schwach ausfällt, wohingegen die Korrelation der Daten des CRVE und CRP's mit einem Wert  $r > 0,2$  schon deutlicher ist.

CRVE	Pearson		Spearman's-rho	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
<b><u>Dialysespezifische Basisdaten:</u></b>				
Dialysezeitraum in Monaten	$r = -0,01$	$p = 0,894$	$r = -0,06$	$p = 0,247$
Kt/V	$r = 0,09$	$p = 0,116$	$r = 0,05$	$p = 0,342$
CRP (mg/dl)	$r = 0,23$	$p = 0,002$	$r = 0,21$	$p = 0,005$
Serum-Albumin (g/dl)	$r = -0,07$	$p = 0,260$	$r = 0,11$	$p = 0,081$
Elektrolyte (mmol/l) Natrium Kalium Bicarbonat	$r = 0,004$ $r = -0,05$ $r = -0,01$	$p = 0,945$ $p = 0,365$ $p = 0,911$	$r = 0,03$ $r = -0,07$ $r = 0,04$	$p = 0,603$ $p = 0,243$ $p = 0,622$
Hämoglobin (g/dl)	$r = 0,06$	$p = 0,295$	$r = 0,04$	$p = 0,486$
PTHi (pg/ml)	$r = 0,04$	$p = 0,494$	$r = 0,01$	$p = 0,831$
Kalzium (mmol/l)	$r = 0,06$	$p = 0,313$	$r = -0,001$	$p = 0,986$
Phosphat (mg/dl)	$r = 0,11$	$p = 0,042$	$r = 0,11$	$p = 0,057$

Tab.30: Korrelation der dialysespezifischen Basisdaten und dem CRVE, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit  $p=0,05$  festgelegt

Das Streudiagramm in Abbildung 45 zeigt, dass die meisten Probanden ein niedriges CRP aufweisen. Ist aber das CRP hoch, wurde linear auch der Wert des CRVE und somit das retinal venöse Gefäßkaliber größer. Daraus ist zu schließen, dass eine chronische Entzündung zur Dilatation der venösen Gefäße führt.

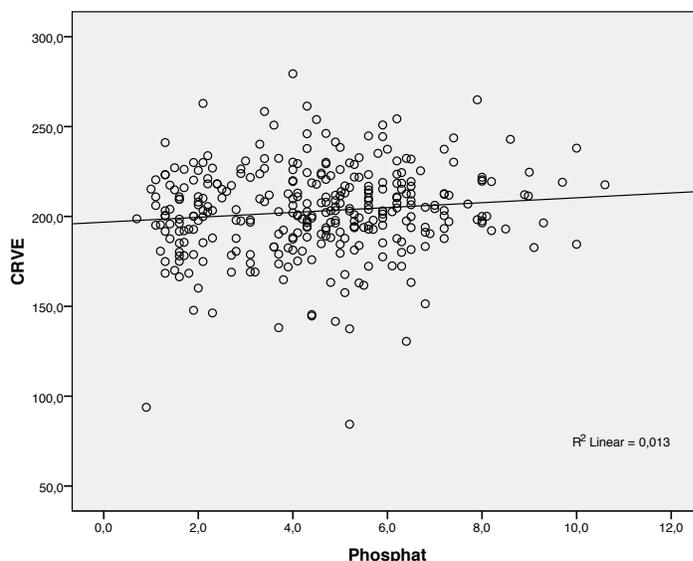


Schematische Darstellung mittels Streudiagramm:  
x-Achse: CRP in mg/dl  
y-Achse: CRVE (µm)

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem C-reaktiven Protein in mg/dl und dem CRVE (µm)  
 Signifikanz nach Pearson  $p = 0,002$   
 Korrelation nach Pearson  $r = 0,23$

Abb.45: Streudiagramm: Zusammenhang CRVE (µm) und C-reaktives Protein (mg/dl)

Das Diagramm in Abbildung 46 veranschaulicht den Zusammenhang des CRVE mit dem Serum-Phosphatwert in mg/dl. Die Korrelation ist zwar nicht sonderlich aussagekräftig, dennoch ist zu sehen, dass mit steigendem Serum Phosphat der CRVE-Wert ansteigt.



Schematische Darstellung mittels Streudiagramm:  
x-Achse: Serum-Phosphat mg/dl  
y-Achse: CRVE (µm)

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Serum-Phosphat in mg/dl und dem CRVE  
 Signifikanz nach Pearson  $p = 0,042$   
 Korrelation nach Pearson  $r = 0,11$

Abb.46: Streudiagramm: Zusammenhang CRVE (µm) und Serum-Phosphat in mg/dl

### 3.3 Einteilung der Kohorte nach Dialysemonaten

Da es Auffälligkeiten im Zusammenhang der untersuchten Werte mit der Variablen Dialysedauer in Monaten gab, wurde dieses zudem näher untersucht. Dazu wurde, das in die Analyse eingegangene Patientenkollektiv, in zwei Gruppen eingeteilt. Dabei sind im Folgenden einmal die Werte bei einer Dialysedauer  $\leq 24$  Monate betrachtet worden und zum anderen bei einer Dialysedauer von  $\geq 24$  Monaten.

#### 3.3.1 Zusammenhang Dialysemonate und AVR

Betrachtet man die bisherigen Ergebnisse genauer fällt auf, dass in dem Streudiagramm in Abb.22, welches den Zusammenhang von Dialysemonaten und AVR verdeutlichen soll, die Streudaten mit Zunahme der AV-Ratio rasch abnehmen. Nach weiterer Unterteilung der Kohorte nach Dialysemonaten besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitraum der Dialyse und der AVR (Tabelle 31).

Dialysebeginn in Monaten	AVR	Signifikanz
< 24 Monate	0,81±0,10	p= 0,001
≥ 24 Monate	0,85±0,09	p= 0,001

Tab.31: Darstellung des signifikanten Zusammenhanges zwischen Dialysezeitraum < 24 ≥ Monate und AV-Ratio

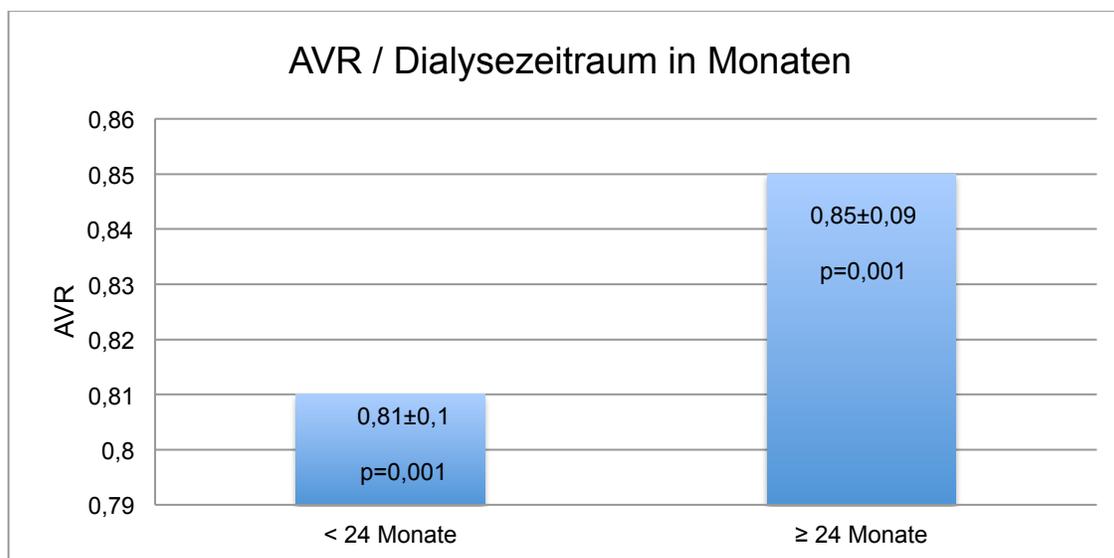


Abb.47: Säulendiagramm: Veranschaulichung des signifikanten Zusammenhanges zwischen der AV-Ratio und dem Zeitraum der Dialyse unterteilt in < 24 ≥ Monate

### 3.3.2 Zusammenhang Dialysemonate und CRAE

Bezüglich der CRAE und der Dialysemonate besteht kein signifikanter Zusammenhang. Erwartungsgemäß ist jedoch der Durchschnittswert des CRAE und somit des retinal arteriellen Gefäßdurchmessers in der Gruppe unter 24 Monaten-Dialysedauer geringer als in der Gruppe über 24 Monate (Tabelle 32).

Dialysebeginn in Monaten	CRAE	Signifikanz
< 24 Monate	167,16±24,6	p= 0,212
≥ 24 Monate	170,9±23,2	p= 0,227

Tab.32: Zusammenhang Dialysezeitraum < 24 ≥ und dem CRAE (Sig. 2tailed, p=0,05)

### 3.3.3 Zusammenhang Dialysemonate und CRVE

Der venöse Durchmesser der retinalen Gefäße ist bei den Patienten mit einer Dialysedauer unter 24 Monaten größer als derer der Patienten mit einer Dialysedauer mit mehr als 24 Monaten. Zudem besteht in der Gruppe kleiner 24 Monate ein schwach signifikanter Zusammenhang zwischen Dialysedauer und CRVE.

Dialysebeginn in Monaten	CRVE	Signifikanz
< 24 Monate	207±21,4	p= 0,054
≥ 24 Monate	201±25,6	p= 0,076

Tab.33: Zusammenhang Dialysezeitraum < 24 ≥ Monate und dem CRVE (Sig. 2-tailed, p=0,05)

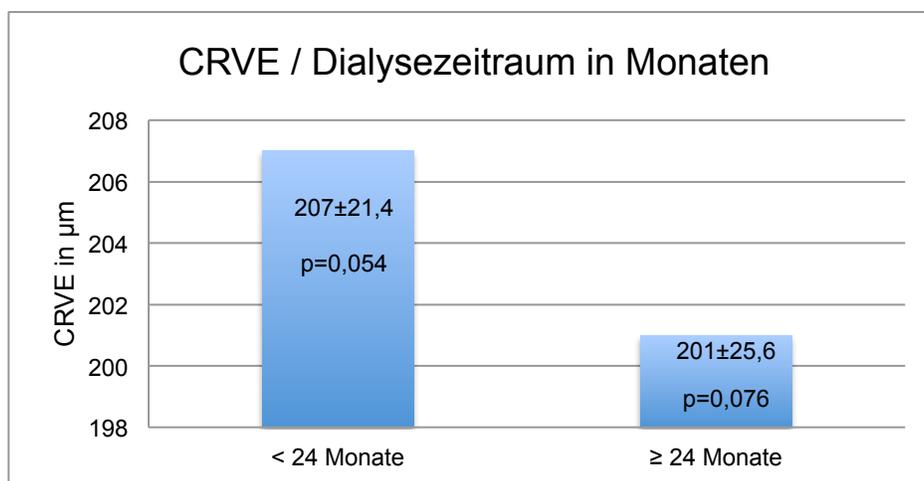


Abb.48: Säulendiagramm: Verdeutlichung des signifikanten Zusammenhanges zwischen dem Dialysezeitraum < 24 ≥ Monaten und der CRVE (µm)

### 3.3.4 Zusammenhang Dialysemonate und Anzahl der Risikofaktoren

Im Folgenden werden zwar nicht die Parameter der Retina betrachtet, doch fiel bei den Variablen, Dialysedauer und Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren ein schwach signifikanter Zusammenhang auf. Dies könnte bedeuten, dass es eine Tendenz dazu gibt, dass Hämodialysepatienten mit einer höheren Anzahl an Risikofaktoren eine schlechtere Prognose bezüglich des Überlebens besitzen. Diese Korrelation bezogen auf die Überlebensrate könnte in einer weiteren Arbeit näher untersucht werden. Hier wird nicht weiter auf diesen Zusammenhang eingegangen.

Dialysebeginn in Monaten	Anzahl der Risikofaktoren	Signifikanz
< 24 Monate	2,7±1	p= 0,047
≥ 24 Monate	2,4±1	p= 0,039

Tab.34: Zusammenhang Dialysezeitraum < 24 ≥ und Anzahl der Risikofaktoren (Sig. 2-tailed, p=0,05)

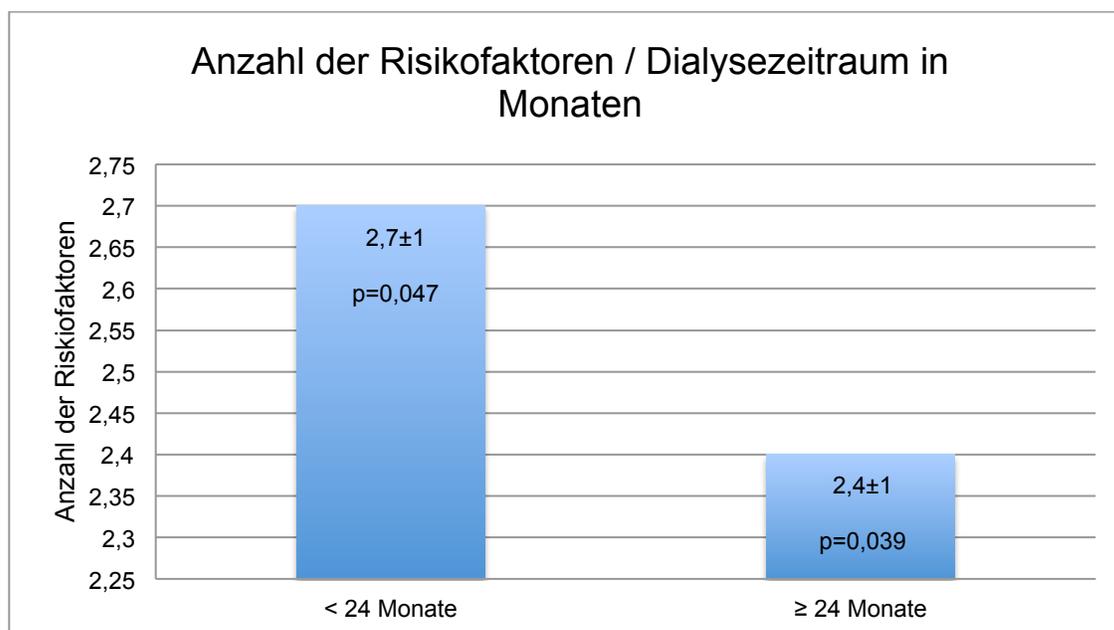


Abb.49: Säulendiagramm: Verdeutlichung des signifikanten Zusammenhanges zwischen der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Dialysezeitraums < 24 ≥ Monaten

## 4. Diskussion

Dialysepatienten besitzen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gegenüber der Normalbevölkerung. Jedoch fehlt es an geeigneten Früherkennungsmethoden, die es ermöglichen präventive Maßnahmen zu ergreifen. Daher ist es von großem Interesse, gerade für diese Patientengruppe, geeignete Vorhersageparameter zu finden.

Eine Methode, welche bereits in vielen Studien zum Einsatz kam um das kardiovaskuläre Risiko einschätzen zu können, ist die Beurteilung der retinalen Gefäße des Augenhintergrundes. Dazu wurde eine Funduskopie durchgeführt und anschließend die Durchmesser der arteriellen und der venösen Gefäße analysiert. Diesbezüglich wurden bereits zahlreiche Zusammenhänge untersucht und bestätigt, ebenso für ihren Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse.

Diese Ergebnisse bezogen sich allerdings in keiner der Studien auf Dialysepatienten. Daher fehlt es gerade für diese Patientengruppe an Forschungsergebnissen bezüglich des Zusammenhangs retinaler Gefäßveränderungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren.

### 4.1 Vergleich zu anderen Studien

Bei den 326 in die Analyse eingegangenen dialysepflichtigen Patienten lagen die Durchschnittlichen Werte der retinalen Parameter bei AVR  $0,84 \pm 0,1$ , CRAE  $169,9 \mu\text{m} \pm 23,5$  und CRVE von  $203,1 \mu\text{m} \pm 24,7$ . Diese Werte sind im Vergleich zu anderen großen Studien, wie zum Beispiel der Rotterdam-Studie mit 6780 in die Augenanalyse einbezogenen Probanden noch relativ gut, vor allem wenn beachtet wird, dass Dialysepatienten einer hohen kardiovaskulären Mehrbelastung unterliegen. In der Rotterdam-Studie waren die Mittelwerte für AVR  $0,66 \pm 0,06$ , CRAE  $146,9 \mu\text{m} \pm 14,4$  und CRVE  $222,0 \mu\text{m} \pm 20,9$  und somit deutlich schlechter [50]. In der MESA-Studie (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), einer großen Studie mit 5979 Probanden, lagen die Mittelwerte für CRAE bei  $144,1 \pm 14,4$  und CRVE  $214,0 \pm 22,2 \mu\text{m}$  [51]. Auch hier waren die retinalen Arteriolen um einiges enger und die retinalen Venolen im Durchschnitt weiter als in der ISAR Studie.

Um die Patienten anhand ihres Gefäßstatus in dieser Arbeit besser vergleichen zu können, wurden für jeden retinalen Parameter (AVR, CRAE, CRVE), die Probanden in drei etwa gleich große Gruppen eingeteilt. Anschließend wurden die Gruppen bezogen auf die Variablen der allgemeinen Basisdaten, die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und die dialysespezifischen Basisdaten angesehen und untersucht.

##### Allgemeine Basisdaten

Es ist bereits aus großen Studien wie BMES, MESA und anderen bekannt, dass sowohl das Geschlecht als auch das Alter Einfluss auf die retinale Mikrovaskularisation nehmen [34, 35, 51-53]. In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern der CRAE sowie der CRVE mit den Variablen Geschlecht und Alter (CRAE: Geschlecht ( $p=0,002$ ), Alter ( $p=0,006$ ), CRVE: Geschlecht ( $p=0,002$ ), Alter ( $p=0,009$ )). Es wurde im Gruppenvergleich bestätigt, dass vor allem das männliche Geschlecht und ein höheres Lebensalter einen signifikanten Zusammenhang mit verengten retinalen Arteriolen aufweist. Die weiblichen und die jüngeren Probanden hingegen wiesen dilatierte retinale Venolen auf und keine Veränderung der CRAE. Sun et al. beschrieb, dass bei älteren Patienten die AV-Ratio erniedrigt sei [52]. Hierzu konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Es zeichnete sich lediglich eine dezent sinkende AVR, mit zunehmendem Alter, im Gruppenunterschied ab.

##### Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bezogen auf die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren ergaben sich signifikante Ergebnisse. Im Gruppenvergleich ist die AVR bei den Variablen Adipositas ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) und Diabetes mellitus signifikant erniedrigt und weißt, auf diese Parameter bezogen, einen signifikanten Zusammenhang auf. In der Literatur wurde dies ebenso durch Sun et al. beschrieben [52]. Bei Probanden die mehr als drei Risikofaktoren aufweisen, war die AVR zwar nicht signifikant erniedrigt, allerdings zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang in der Korrelation nach Spearman's-rho.

Der Zusammenhang von veränderten retinalen Parametern und einem erhöhten BMI wurde auch in großen Studien näher betrachtet. In der ARIC-Studie und der MESA-Studie zum Beispiel, wurde ein Zusammenhang von dilatierten Venolen mit einem erhöhten BMI beschrieben [27]. Zudem wurde in einer Studie berichtet, dass übergewichtige Kinder, gemessen am BMI, eine erniedrigte AVR und geweitete retinale Venolen aufzeigten [54]. Wir konnten allerdings keinerlei Assoziation zwischen dem CRVE und dem BMI feststellen.

Unseren Daten zeigen jedoch einen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen  $BMI \geq 30$  ( $\text{kg/m}^2$ ) und einer Verringerung des CRAE-Wertes. In der Singapore Malay Eye Studie wurde gleichfalls von einem Zusammenhang einer Verengung der retinalen Arteriolen und einem erhöhten BMI berichtet [53].

Wie schon in der ARIC-Studie und der BDES berichtet, gilt gleichermaßen für Dialysepatienten, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen verengten retinalen Arteriolen, gemessen an der CRAE und der Erkrankung an Diabetes mellitus gibt [55, 56]. In unserer Arbeit stieg im

Gruppenvergleich (Gruppe-CRAE1-3) die relative Häufigkeit der an Diabetes erkrankten Patienten, mit zunehmender Verengung der retinalen Arteriolen signifikant an. Dieses Ergebnis wurde zusätzlich durch die anschließend durchgeführte Post-Hoc Analyse nach Bonferroni bekräftigt. Die CRVE und der Diabetes konnten bei uns in keinen Kontext gebracht werden. Hierzu wird in der Literatur oft von einer Dilatation der retinalen Venolen berichtet [57]. Dies kann diese Arbeit nicht bestätigen. Eventuell liegt dies daran, dass wie Tsai et al. beschrieb, geweitete retinale Venolen und damit ein erhöhter CRVE nicht unbedingt mit der Erkrankung an Diabetes zusammen hänge, sondern viel mehr mit der Folgeerkrankung, der diabetischen Retinopathie, die nicht jeder Diabetespatient aufweist, in Verbindung steht [58].

Gegenstand vieler Studien und seit einigen Jahren bekannt ist, dass eine Verengung der retinalen Arteriolen mit einem erhöhten systolischen Blutdruck und einem erhöhten Risiko für eine arterielle Hypertonie assoziiert ist [59-61]. Diesen Zusammenhang zeigen auch unsere Daten auf. Wir konnten beobachten, dass mit Zunahme des systolischen Blutdruckwertes sich der Wert des CRAE verringerte und somit die AVR sank.

In Hinsicht auf die retinal venösen Kaliber, gemessen an der CRVE und den kardiovaskulären Risikofaktoren, saß der Schwerpunkt der Korrelation auf dem Risikofaktor Rauchen. Yanagi et al. beschrieb unter anderem, dass ein eindeutiger Zusammenhang zwischen diesen Parametern bezüglich einer Dilatation der retinalen Venolen besteht [45]. Zu diesem Ergebnis kamen wir mit einer Signifikanz von  $p=0,000$  ebenfalls. Dies ist in sofern von Interesse da angenommen wird, dass geweitete retinale Venolen mit einem erhöhten Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, assoziiert ist [62].

Bezogen auf den Risikofaktor Hypercholesterinämie konnte, im Unterschied zu bestehender Literatur, kein Zusammenhang zu den retinalen Parametern festgestellt werden. Es konnte lediglich ein nicht signifikant sinkendes HDL mit abnehmender AV-Ratio beobachtet werden. Dies stellte Ikram et al. 2004 ebenso dar [50]. Allerdings fand Ikram et al. zudem einen Zusammenhang zwischen einer Hypercholesterinämie mit erhöhtem gesamt Cholesterin und geweiteten retinalen Gefäßen. Dies konnten wir nicht aufzeigen. Eine mögliche Erklärung hierzu wäre, dass in unserer Arbeit nicht der aktuelle Cholesterinwert betrachtet wurde, wie es Ikram et al. und andere Studien taten, sondern die Diagnose Hypercholesterinämie aus den Akten entnommen wurde. Somit wird in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, dass Patienten die eventuell medikamentös gut eingestellt waren, keine Hypercholesterinämie mehr aufwiesen und somit die Werte verfälschen.

##### Dialysespezifische Basisdaten

Die ISAR Studie ist eine der ersten Studien, die als Probanden ausschließlich Patienten rekrutieren, die eine dauerhafte Hämodialysetherapie erfahren. Somit ist es von besonderem Interesse gewesen, sich die für diese Patientengruppe spezifischen Daten, bezogen auf die retinalen Parameter, anzusehen.

Wir konnten aufzeigen, dass der Phosphatwert sowohl signifikant mit dem CRAE als auch mit dem CRVE zusammenhängt. Der Mittelwert des Serum Phosphates stieg signifikant mit zunehmendem Gefäßkaliber der retinalen Arteriolen an. Mit steigendem CRVE stieg auch der Durchschnittswert des Serum Phosphates. Man kann also davon ausgehen, dass ein hoher Serum-Phosphatwert mit einer Dilatation der retinalen Gefäße einhergeht. Bezüglich des CRVE und dem Serum-Phosphatwert, wurde bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz jüngst bei Mehta et al. ein Zusammenhang aufgezeigt [63]. Die AV-Ratio war nicht signifikant erniedrigt bei niedrigem Serum-Phosphat.

Betrachtet man die Dialyseeffektivität gemessen am Kt/V so bestand ein signifikanter Zusammenhang mit den Werten der CRAE. Desto geringer der Wert des Kt/V wurde, desto geringer wurde der CRAE-Wert. Allerdings lagen die Kt/V Werte unserer Probanden alle über 1,2. Dies bedeutet, dass bei allen Probanden eine gute Dialyseeffektivität vorliegt. Bezogen auf die Dialyseeffektivität und Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation liegen bis heute keine vergleichbaren Studien vor.

Bei Dialysepatienten konnte bereits festgestellt werden, dass sie durch ihre terminale Niereninsuffizienz meist an einer chronischen Entzündung leiden. Die Atherosklerosis Risk Studie berichtete über einen Zusammenhang von nicht spezifischen Entzündungsfaktoren wie Leukozyten etc. und einem erniedrigten AVR sowie dilatierten retinalen Venolen [64]. Bezüglich der Entzündungsfaktoren können wir in unsere Studie einen schwach signifikanten Zusammenhang zwischen dem C-reaktivem Protein und der AVR, sowie eine deutlich signifikante Verbindung zwischen dem CRP und der CRVE aufzeigen. Der Zusammenhang des CRP und der CRVE wurde auch schon in der Beaver Dam Eye Studie und der MESA Studie geschildert [44, 51]. Dies ist von relevanter Bedeutung, denn gerade entzündliche Prozesse werden als Schlüsselfaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen gesehen [65].

Interessanterweise konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem AV-Verhältnis und der Dialysedauer in Monaten finden. Es zeigte sich, desto kürzer der Zeitraum der Dialysetherapie war, desto höher war der Anteil an Patienten mit einer niedrigen AVR. Wir betrachteten die retinalen Parameter daher nochmals unter dem Aspekt einer Dialysedauer von  $\leq 24$  Monaten. Daraufhin zeigte sich eine signifikante Korrelation mit einer erniedrigten AV-Ratio und einem erhöhten CRVE. Dies lässt vermuten, dass Patienten die länger als 24 Monate eine

Dialysetherapie erfahren, von Anfang an einen besseren Gefäßstatus aufweisen können und somit wahrscheinlich eine längere Überlebensrate haben. Dies müsste allerdings in weiteren Studien noch näher untersucht werden.

Für die restlichen dialysespezifischen Parameter wie Serum-Albumin, Elektrolytparameter, Hämoglobin und Kalzium konnte kein Zusammenhang zu den retinalen Parametern gefunden werden. Lediglich zeigte es sich, dass mit erhöhtem Parathormon der AVR sank. Dies war aber nicht signifikant.

### 4.2 Limitationen

Einschränkungen dieser Arbeit lagen zum einen darin, dass das Patientenkollektiv mit 326 Personen nicht besonders groß war. Zum anderen bestehen Limitationen im Bereich der Anfertigung der Bilder.

Das Bild des Fundus ist eine Momentaufnahme. Dies bedeutet, dass die Durchmesser der Gefäße zu einem bestimmten Zeitpunkt festgehalten wurden. Es wird also außer Acht gelassen, dass die retinalen Gefäße einem kardialen Zyklus mit pulssynchronen Schwankungen, die unterschiedliche Kaliberdurchmesser sowohl bei den Arteriolen als auch bei den Venolen mit sich führen, unterliegen [66]. Es wäre daher Ratsam, bei zukünftigen Untersuchungen mehrere Bilder mit zeitlichem Abstand zu machen und aus diesen einen Mittelwert zu bilden, um die Schwankungen mit zu berücksichtigen.

Eine weitere Einflussgröße stellt die nicht dreidimensionale Darstellung der Gefäße dar. Es wird nur eine Seite der Gefäße beurteilt und es können auf diese Weise Ungenauigkeiten in der Messung entstehen. Zudem wird nicht das Gefäß direkt ausgemessen sondern die im Gefäßlumen enthaltene Erythrozytensäule. Somit können Veränderungen der Gefäßwände, wie Verdickungen, nicht mit berücksichtigt werden [19].

Die Qualität der Bilder wird eingeschränkt durch Faktoren wie Katarakt, Pupillenweite und Pigmentierung der Retina, welche die Belichtung der Bilder beeinflussen. Ein ungenauer Fokus und unzureichender Kontrast können zudem die Bildqualität herabsetzen. Mittels der halbautomatischen Computerprogramme ist es jedoch möglich, diese minderwertigen Bilder dennoch auszuwerten. Dabei muss der Untersucher allerdings die Gefäße richtig markieren, was bei schlechter Qualität schwieriger sein und zu einer fehlerhaften Auswertung kommen kann.

Neben den technischen und menschlichen Fehlerquellen, stellt ebenso die Aussagekraft der AVR eine Limitierung dar. Die AVR ist nicht-spezifisch da sie nur ein Verhältnis der Arteriolen zu den Venolen angibt. Daher ist es nicht möglich, alleinig über den Wert der AV-Ratio, eine genaue Aussage über den Ort der Veränderungen zu geben. Diese kann sowohl an den

Arteriolen, den Venolen oder an beiden Gefäßtypen liegen. Daher ist die Aussagekraft ihrer zwei Komponenten (CRAE, CRVE) als höher einzustufen und es wird empfohlen, diese bei retinalen Untersuchungen mit zu bestimmen [67]. Knudtson et al. beschrieb zudem, dass die errechnete AV-Ratio durch die Anzahl der ausgewählten Gefäße durch den Untersucher erheblich beeinflusst wird, welches eine Reproduzierbarkeit erschwert [49].

Einfluss auf die Gefäße nehmen zudem einige Medikamente, welches bei der Rekrutierung der Patienten beachtet werden sollte. So verfälschen zum Beispiel topische Betablocker, die Glaukomapatienten nehmen, die Messwerte [68].

## 5. Zusammenfassung

### **Hintergrund**

Aktuell zählen die kardiovaskulären Ereignisse zu den Haupttodesursachen bei Dialysepatienten. Daher ist es von großem Interesse, geeignete Vorhersageparameter zu finden, welche die Möglichkeit bieten das individuelle Risiko für Dialysepatienten, ein solches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, abschätzen zu können. Gerade bei dieser Patientengruppe ist aufgrund zahlreicher einflussnehmender Faktoren, die Risikostratifizierung schwierig und es gibt derzeit keine adäquaten Methoden zur Früherkennung. Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser, wurden in zahlreichen Studien bereits in Zusammenhang zu kardiovaskulären Ereignissen gebracht und beschrieben. Es ist Gegenstand dieser Studie, diesen bekannten Zusammenhang speziell bei Dialysepatienten näher zu untersuchen.

### **Methode**

Es wurden 326 Patienten aus verschiedenen Dialysezentren in München und dem Münchner Umland untersucht. Dabei wurden unter anderem Aufnahmen des Augenhintergrundes unmittelbar vor Beginn der Hämodialyse erstellt. Anhand der Bilder wurden sowohl die Gefäßdurchmesser der retinalen Arteriolen, als auch der Venolen vermessen. Auf Basis der Kalibermessungen, wurde das zentrale retinale Arterien- (CRAE) und Venenäquivalent (CRVE) mittels einer speziellen Software berechnet und daraus deren Ratio gebildet (AVR). Zu einer besseren Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten, wurde das Patientenkollektiv in Tertile anhand der Werte der CRAE, CRVE und der AVR eingeteilt. Anschließend wurden die Gruppen mit den allgemeinen Basisdaten, den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und den dialysespezifischen Basisdaten korreliert und eine Post-Hoc Analyse nach Bonferronie

durchgeführt. Auf diese Weise wurde untersucht, ob einer oder mehrere Parameter der Augenhintergrundmessung die Möglichkeit bieten, eine Vorhersage bezüglich des kardiovaskulären Risikos eines Dialysepatienten zu geben.

### **Ergebnisse**

Bezogen auf die allgemeinen Basisdaten, gab es keine ersichtliche Korrelation zu dem AVR. Ein sinkendes CRAE und CRVE, kann mit dem männlichen Geschlecht und steigendem Alter in Verbindung gebracht werden. Eine Zunahme des CRVE war zusammenhängend mit dem weiblichen Geschlecht.

Im Rahmen der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren konnte eine Wechselbeziehung zwischen sinkender AV-Ratio und Adipositas, Diabetes mellitus und der Anzahl der Risikofaktoren  $\geq 3$  festgestellt werden. Ebenso ist der Diabetes mellitus mit einem sinkenden CRAE assoziiert. Eine Korrelation bestanden zudem bei CRAE und dem systolischen Blutdruck. Dabei sank das CRAE bei steigendem systolischen Blutdruck ab. In einem deutlichen Zusammenhang zu einem ansteigenden CRVE steht das Rauchen.

Der Vergleich, gegenüber den dialysespezifischen Basisdaten, ergab einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten AVR und der Dialysedauer weniger als 24 Monate, sowie einem erhöhten CRP. Die Dialysedauer in Monaten sank zudem mit steigendem CRVE-Wert. Außerdem war ein steigendes CRVE mit einem steigenden CRP und einem steigenden Phosphatwert in Verbindung zu bringen. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen Dialyseeffektivität, gemessen an der Kt/V, und dem CRAE-Wert gefunden werden. Hierbei sank die Effektivität gemeinsam mit dem CRAE.

### **Schlussfolgerung**

In dieser Arbeit, im Rahmen der ISAR-Studie, konnte aufgezeigt werden, dass es in bestimmten Bereichen signifikante Zusammenhänge mit Veränderungen der retinalen Gefäßparameter bei Dialysepatienten gibt. Es wurde eine erniedrigte AVR zusammen mit einem erhöhten BMI, Diabetes mellitus, Anzahl der Risikofaktoren, CRP und der Dialysedauer  $\leq 24$  Monate gefunden. Dies lässt darauf schließen, dass die AV-Ratio eher die einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren beschreibt und weniger als Früherkennungsparameter geeignet ist. Daher ist es von größerer Bedeutung welche Aussagen durch die CRAE- und CRVE-Werte getroffen werden können.

Verengte Arteriolen, gemessen an der CRAE, konnten in Konnex gebracht werden mit hohem Alter, männlichem Geschlecht, Diabetes mellitus, hohem systolischen Blutdruck und sinkender Kt/V. Das Alter und Geschlecht lassen sich nicht beeinflussen, allerdings eine arterielle

Hypertonie, Diabetes und eine gute Dialyseeffektivität. Daher ist es gerade für Dialysepatienten wichtig, den Blutdruck und den Diabetes mellitus gut einzustellen und für eine möglichst hochqualitative Dialysetherapie zu sorgen. Geweitete retinale Arteriolen waren assoziiert mit einem steigenden Serum-Phosphatwert.

Ein erhöhtes zentral retinal venöses Äquivalent (CRVE), welches auf dilatierte Venen hinweist, bestand bei dem weiblichen Geschlecht, Rauchern, erhöhtem CRP, steigendem Serum-Phosphatwert und einer Dialysedauer  $\leq 24$  Monate. Dies zeigt, dass es wichtig ist, dass ein Dialysepatient nicht raucht bzw. das Rauchen aufgibt. Zudem sollte der Phosphatwert optimiert und die Inflammation möglichst eingeschränkt werden. Jedoch sind hier die Pathomechanismen noch nicht vollständig geklärt und es bedarf weiterer Studien. Ebenso sollte die Dialysedauer nochmals näher in Augenschein genommen werden. Hierbei ist der Zusammenhang zwischen einer Dialysedauer unter 24 Monaten und einer erniedrigten AVR, sowie einer erhöhten CRVE, vor allem im Zusammenhang mit der Überlebensrate von Interesse.

## Literaturverzeichnis

1. Yamagata, K., Yagisawa T, Nakai S, Nakayama M, Imai E, Hattori M, Iseki K, Akiba T, *Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan*. Clin Exp Nephrol, 2015. 19(1): p. 54-64.
2. Nephrologie, D.G.f.; Available from: <http://www.dgfn.eu/patienten/was-nieren-krank-macht/chronisches-nierenversagen-chronische-niereninsuffizienz.html>.
3. Levey, A.S., Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G, *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Kidney Int, 2005. 67(6): p. 2089-100.
4. Sarnak, M.J. and A.S. Levey, *Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm*. Am J Kidney Dis, 2000. 35(4 Suppl 1): p. S117-31.
5. Cheung, A.K., Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS., *Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients*. Kidney Int, 2000. 58(1): p. 353-62.
6. Bloembergen, W.E., *Cardiac disease in chronic uremia: epidemiology*. Adv Ren Replace Ther, 1997. 4(3): p. 185-93.
7. van der Zee, S., Baber U, Elmariah S, Winston J, Fuster V, *Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease*. Nat Rev Cardiol, 2009. 6(9): p. 580-9.
8. Ooi, Q.L., Tow FK, Deva R, Alias MA, Kawasaki R, Wong TY, Mohamad N, Colville D, Hutchinson A, Savige J., *The microvasculature in chronic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(8): p. 1872-8.
9. Takahashi, H., Hideki Ishii , Toru Aoyama , Daisuke Kamoi , Hirotake Kasuga , Yasuhiko Ito , Kaoru Yasuda, Miho Tanaka , Daiji Yoshikawa , Shoichi Maruyama , Seiichi Matsuo , Toyooki Murohara , Yukio Yuzawa, *Association of Cardiac Valvular Calcifications and C-Reactive Protein With Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients: A Japanese Cohort Study*. Am J Kidney Dis, 2012.
10. Tucker, P.S., A.T. Scanlan, and V.J. Dalbo, *Chronic Kidney Disease Influences Multiple Systems: Describing the Relationship between Oxidative Stress, Inflammation, Kidney Damage, and Concomitant Disease*. Oxid Med Cell Longev, 2015. 2015: p. 806358.
11. Zimmermann, J., Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C., *Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients*. Kidney Int, 1999. 55(2): p. 648-58.

12. Selim, G., Stojceva-Taneva O, Zafirovska K, Sikole A, Gelev S, Dzekova P, Stefanovski K, Koloska V, Polenakovic M, *Inflammation predicts all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients*. Prilozi, 2006. 27(1): p. 133-44.
13. Struijker-Boudier, H.A., *Retinal microcirculation and early mechanisms of hypertension*. Hypertension, 2008. 51(4): p. 821-2.
14. Hughes, A.D., Wong TY, Witt N, Evans R, Thom SA, Klein BE, Chaturvedi N, Klein R., *Determinants of retinal microvascular architecture in normal subjects*. Microcirculation, 2009. 16(2): p. 159-66.
15. Baumann, M., Sonja Schwarz, Konstantin Kotliar, Maximilian von Eynatten, Arno Schmidt Trucksaess, Klaus Burkhardt, Jens Lutz, Uwe Heemann, Ines Lanzl, *Non-diabetic chronic kidney disease influences retinal microvasculature*. Kidney Blood Press Res, 2009. 32(6): p. 428-33.
16. Cheung, C.Y., Ikram MK, Sabanayagam C, Wong TY., *Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension*. Hypertension, 2012. 60(5): p. 1094-103.
17. Orasanu, G. and J. Plutzky, *The pathologic continuum of diabetic vascular disease*. J Am Coll Cardiol, 2009. 53(5 Suppl): p. S35-42.
18. *Augenheilkunde mit ... 27 Tabellen ; [mit Fallquiz]*. 31. überarb. Aufl. ed. Springer-Lehrbuch2012, Berlin u.a.: Springer. XIV, 539 S., Franz Grehn, ISBN 9783642113321 978-3-642-11332-1
19. Cheung, C.Y., Ikram MK, Klein R, Wong TY., *The clinical implications of recent studies on the structure and function of the retinal microvasculature in diabetes*. Diabetologia, 2015. 58(5): p. 871-85.
20. Bhargava, M., M.K. Ikram and T.Y. Wong, *How does hypertension affect your eyes?* J Hum Hypertens, 2012. 26(2): p. 71-83.
21. Kawasaki, R., Tielsch JM, Wang JJ, Wong TY, Mitchell P, Tano Y, Tominaga M, Oizumi T, Daimon M, Kato T, Kawata S, Kayama T, Yamashita H., *The metabolic syndrome and retinal microvascular signs in a Japanese population: the Funagata study*. Br J Ophthalmol, 2008. 92(2): p. 161-6.
22. Liew, G., Wang JJ, Mitchell P, Wong TY., *Retinal vascular imaging: a new tool in microvascular disease research*. Circ Cardiovasc Imaging, 2008. 1(2): p. 156-61.
23. Hubbard, L.D., Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J., *Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Ophthalmology, 1999. 106(12): p. 2269-80.

24. Murray, C.D., *The Physiological Principle of Minimum Work: I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1926. 12(3): p. 207-14.
25. Myers, C.E., Ronald Klein, Michael D. Knudtson, Kristine E. Lee, Ronald Gangnon, Tien Y. Wong , Barbara E. K. Klein *Determinants of retinal venular diameter: the Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology, 2012. 119(12): p. 2563-71.
26. Yau, J.W., Jing Xie, Ryo Kawasaki, Holly Kramer, Michael Shlipak, Ronald Klein, Barbara Klein, Mary Frances Cotch Tien Yin Wong, *Retinal arteriolar narrowing and subsequent development of CKD Stage 3: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Am J Kidney Dis, 2011. 58(1): p. 39-46.
27. Wong, T.Y., Bruce B. Duncan, Sherita Hill Golden, Ronald Klein, David J. Couper, Barbara E. K. Klein, Larry D. Hubbard, A. Richey Sharrett, Maria I. Schmidt, *Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. 45(9): p. 2949-54.
28. Yatsuya, H., Folsom AR, Wong TY, Klein R, Klein BE, Sharrett AR; ARIC Study Investigators., *Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Stroke, 2010. 41(7): p. 1349-55.
29. Edwards, M.S., Wilson DB, Craven TE, Stafford J, Fried LF, Wong TY, Klein R, Burke GL, Hansen KJ., *Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: the Cardiovascular Health Study*. Am J Kidney Dis, 2005. 46(2): p. 214-24.
30. Liew, G., Mitchell P, Wong TY, Wang JJ., *Retinal vascular caliber and migraine: the Blue Mountains Eye Study*. Headache, 2006. 46(6): p. 997-1004.
31. Tanabe, Y., Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Mitchell P, Daimon M, Oizumi T, Kato T, Kawata S, Kayama T, Yamashita H., *Retinal arteriolar narrowing predicts 5-year risk of hypertension in Japanese people: the Funagata study*. Microcirculation, 2010. 17(2): p. 94-102.
32. Gepstein, R., Rosman Y, Rechtman E, Koren-Morag N, Segev S, Assia E, Grossman E., *Association of retinal microvascular caliber with blood pressure levels*. Blood Press, 2012. 21(3): p. 191-6.
33. Wong, T.Y., Klein R, Sharrett AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, Kuller L, Burke G, Tracy RP, Polak JF, Gottdiener JS, Siscovick DS., *The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study*. Ophthalmology, 2003. 110(4): p. 658-66.

34. Wong, T.Y., Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD., *Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. 44(11): p. 4644-50.
35. Leung, H., Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R, Hubbard LD, Mitchell P., *Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. 44(7): p. 2900-4.
36. Nguyen, T.T., Wang JJ, Islam FM, Mitchell P, Tapp RJ, Zimmet PZ, Simpson R, Shaw J, Wong TY., *Retinal arteriolar narrowing predicts incidence of diabetes: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) Study*. Diabetes, 2008. 57(3): p. 536-9.
37. Klein, R., Klein BE, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshanks KJ, Palta M., *Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVIII*. Ophthalmology, 2003. 110(11): p. 2118-25.
38. Wong, T.Y., Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD., *Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study*. JAMA, 2002. 287(9): p. 1153-9.
39. Wang, J.J., Taylor B, Wong TY, Chua B, Rochtchina E, Klein R, Mitchell P., *Retinal vessel diameters and obesity: a population-based study in older persons*. Obesity (Silver Spring), 2006. 14(2): p. 206-14.
40. Shankar, A., Sabanayagam C, Klein BE, Klein R., *Retinal microvascular changes and the risk of developing obesity: population-based cohort study*. Microcirculation, 2011. 18(8): p. 655-62.
41. Yip, W., Sabanayagam C, Teo BW, Tay WT, Ikram MK, Tai ES, Chow KY, Wong TY, Cheung CY., *Retinal microvascular abnormalities and risk of renal failure in Asian populations*. PLoS One, 2015. 10(2): p. e0118076.
42. Amann, K. and E. Ritz, *Microvascular disease--the Cinderella of uraemic heart disease*. Nephrol Dial Transplant, 2000. 15(10): p. 1493-503.
43. Yim-Lui Cheung, C., Wong TY, Lamoureux EL, Sabanayagam C, Li J, Lee J, Tai ES., *C-reactive protein and retinal microvascular caliber in a multiethnic asian population*. Am J Epidemiol, 2010. 171(2): p. 206-13.
44. Klein, R., Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Tsai MY., *Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study*. Arch Ophthalmol, 2006. 124(1): p. 87-94.

45. Yanagi, M., Misumi M, Kawasaki R, Takahashi I, Itakura K, Fujiwara S, Akahoshi M, Neriishi K, Wong TY, Kiuchi Y., *Is the association between smoking and the retinal venular diameter reversible following smoking cessation?* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014. 55(1): p. 405-11.
46. Klein, R., Klein BE, Tomany SC, Wong TY., *The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: the Beaver Dam eye study.* Am J Ophthalmol, 2004. 137(3): p. 435-44.
47. Cuspidi, C., Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Esposito A, Magrini F, Zanchetti A., *Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives.* J Hypertens, 2004. 22(11): p. 2095-102.
48. Masaidi, M., Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C, Zanchetti A, Grassi G, Mancia G., *Is retinal arteriolar-venular ratio associated with cardiac and extracardiac organ damage in essential hypertension?* J Hypertens, 2009. 27(6): p. 1277-83.
49. Knudtson, M.D., Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BE., *Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters.* Curr Eye Res, 2003. 27(3): p. 143-9.
50. Ikram, M.K., de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT., *Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. 45(7): p. 2129-34.
51. Wong, T.Y., Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Castro C, Sharrett AR, Shahar E., *Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA).* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. 47(6): p. 2341-50.
52. Sun, C., Wang JJ, Mackey DA, Wong TY., *Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations.* Surv Ophthalmol, 2009. 54(1): p. 74-95.
53. Sun, C., Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Saw SM, Aung T, Tai ES, Wong TY., *Retinal vascular caliber, blood pressure, and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008. 49(5): p. 1784-90.
54. Siegrist, M., Hanssen H., Neidig M., Fuchs M., Lechner F., Stetten M., Blume K., Lammel C., Haller B., Vogeser M., Parhofer KG., Halle M., *Association of leptin and insulin with childhood obesity and retinal vessel diameters.* Int J Obes (Lond), 2014. 38(9): p. 1241-7.
55. Wong, T.Y., Klein R, Sharrett AR, Schmidt MI, Pankow JS, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Duncan BB; ARIC Investigators., *Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons.* JAMA, 2002. 287(19): p. 2528-33.

56. Wong, T.Y., Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD., *Retinal arteriolar narrowing, hypertension, and subsequent risk of diabetes mellitus*. Arch Intern Med, 2005. 165(9): p. 1060-5.
57. Jeganathan, V.S., Sabanayagam C, Tai ES, Lee J, Lamoureux E, Sun C, Kawasaki R, Wong TY., *Retinal vascular caliber and diabetes in a multiethnic Asian population*. Microcirculation, 2009. 16(6): p. 534-43.
58. Tsai, A.S., Wong TY, Lavanya R, Zhang R, Hamzah H, Tai ES, Cheung CY., *Differential association of retinal arteriolar and venular caliber with diabetes and retinopathy*. Diabetes Res Clin Pract, 2011. 94(2): p. 291-8.
59. Ding, J., Wai KL, McGeechan K, Ikram MK, Kawasaki R, Xie J, Klein R, Klein BB, Cotch MF, Wang JJ, Mitchell P, Shaw JE, Takamasa K, Sharrett AR, Wong TY; Meta-Eye Study Group., *Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data*. J Hypertens, 2014. 32(2): p. 207-15.
60. Chew, S.K., J. Xie, and J.J. Wang, *Retinal arteriolar diameter and the prevalence and incidence of hypertension: a systematic review and meta-analysis of their association*. Curr Hypertens Rep, 2012. 14(2): p. 144-51.
61. Leung, H., Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P., *Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population*. J Hypertens, 2004. 22(8): p. 1543-9.
62. Kaushik, S., Wang JJ, Wong TY, Flood V, Barclay A, Brand-Miller J, Mitchell P., *Glycemic index, retinal vascular caliber, and stroke mortality*. Stroke, 2009. 40(1): p. 206-12.
63. Mehta, R., Gui Shuang Ying, Samuel Houston, Tamara Isakova, Lisa Nessel, Akinlolu Ojo, Alan Go, Jim Lash, John Kusek, Juan Grunwald, and Myles Wolf, the CRIC Study Investigators, *Phosphate, fibroblast growth factor 23 and retinopathy in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study*. Nephrol Dial Transplant, 2015.
64. Klein, R., Sharrett AR, Klein BE, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, Evans G., *Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis?: The Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. 20(6): p. 1644-50.
65. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. Nature, 2002. 420(6917): p. 868-74.
66. Knudtson, M.D., Klein BE, Klein R, Wong TY, Hubbard LD, Lee KE, Meuer SM, Bulla CP., *Variation associated with measurement of retinal vessel diameters at different points in the pulse cycle*. Br J Ophthalmol, 2004. 88(1): p. 57-61.

67. Liew, G., Sharrett AR, Kronmal R, Klein R, Wong TY, Mitchell P, Kifley A, Wang JJ., *Measurement of retinal vascular caliber: issues and alternatives to using the arteriole to venule ratio*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007. 48(1): p. 52-7.
68. Wong, T.Y., Knudtson MD, Klein BE, Klein R, Hubbard LD., *Medication use and retinal vessel diameters*. Am J Ophthalmol, 2005. 139(2): p. 373-5.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Static Vessel Analyser® von Imedos.....	13
Abbildung 2: statische Gefäßanalyse – SVA-T von Imedos.....	14
Abbildung 3: schematische Darstellung der Funktion des SVA von Imedos.....	15
Abbildung 4: Fundusimage mittels der Software Visualis.....	16
Abbildung 5: Fundusimage mit markierter Papille, Fadenkreuz und markierten retinalen Gefäßen.....	17
Abbildung 6: Beispiel eines Auswertungsblattes mit erhaltenen Werten.....	18
Abbildung 7: Tortendiagramm: Geschlechterverteilung und mittleres Alter der Probanden .....	20
Abbildung 8: Säulendiagramm: Verteilung der Grunderkrankung der Probanden .....	20
Abbildung 9: Säulendiagramm: Die drei häufigsten Begleiterkrankungen .....	21
Abbildung 10: Trendlinie der Mittelwerte des systolischen Blutdrucks (mmHg) zwischen den Gruppen-avr1-3 .....	26
Abbildung 11: Trendlinie der Mittelwerte des HDL (mg/dl) zwischen den Gruppen-avr1-3 .....	26
Abbildung 12: Trendlinie der Mittelwerte des BMI (kg/m <sup>2</sup> ) zwischen den Gruppen-avr1-3.....	26
Abbildung 13: Trendlinie der relativen Häufigkeit von Adipositas (BMI≥25kg/m <sup>2</sup> ) in den Gruppen-avr1-3 .....	28
Abbildung 14: Trendlinie der relativen Häufigkeit von Diabetes mellitus in den Gruppen-avr1-3	28
Abbildung 15: Trendlinie der relativen Häufigkeit der Anzahl Risikofaktoren ≥3 zwischen den Gruppen-avr1-3 .....	28
Abbildung 16: Trendlinie der Mittelwerte des Serum-Phosphat (mg/dl) zwischen den Gruppen-avr1-3 .....	30
Abbildung 17: Trendlinie des Medians des CRPs (mg/dl) zwischen den Gruppen-avr1-3 .....	32
Abbildung 18: Trendlinie des Medians des Parathormons (pg/ml) zwischen den Gruppen-avr1-3 .....	32
Abbildung 19: Boxplot: Zusammenhang AVR und Adipositas .....	35
Abbildung 20: Boxplot: Zusammenhang AVR und Diabetes mellitus .....	35
Abbildung 21: Boxplot: Zusammenhang AVR und Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren	36
Abbildung 22: Streudiagramm: Zusammenhang AVR und C-reaktives Protein (mg/dl) .....	38
Abbildung 23: Streudiagramm: Zusammenhang AVR und Dialysedauer in Monaten .....	39
Abbildung 24: Trendlinie der relativen Häufigkeit des Männeranteils bezogen auf die Gruppen-CRAE1-3 .....	43
Abbildung 25: Trendlinie der relativen Häufigkeit des Frauenanteils bezogen auf die Gruppen-CRAE1-3 .....	43

Abbildung 26: Trendlinie der Mittelwerte des Alters (in Jahren) bezogen auf die Gruppen-CRAE1-3 .....	44
Abbildung 27: Trendlinie der Mittelwert des systolischen Blutdrucks in mmHg bezogen auf die Gruppen-CRAE1-3 .....	44
Abbildung 28: Trendlinie der relativen Häufigkeit von Diabetes mellitus zwischen den Gruppen-CRAE1-3 .....	46
Abbildung 29: Trendlinie der relativen Häufigkeit des $BMI \geq (30 \text{ kg/m}^2)$ zwischen den Gruppen-CRAE1-3 .....	46
Abbildung 30: Trendlinie Mittelwert des Serum-Phosphats (mg/dl) zwischen den Gruppen-CRAE1-3 .....	48
Abbildung 31: Boxplot: Zusammenhang CRAE und Geschlecht .....	51
Abbildung 32: Streudiagramm: Zusammenhang CRAE ( $\mu\text{m}$ ) und Alter (in Jahren).....	51
Abbildung 33: Streudiagramm: Zusammenhang CRAE ( $\mu\text{m}$ ) und dem systolischen Blutdruck in mmHg .....	52
Abbildung 34: Boxplot: Zusammenhang zwischen CRAE ( $\mu\text{m}$ ) und Diabetes mellitus.....	54
Abbildung 35: Streudiagramm: Zusammenhang CRAE ( $\mu\text{m}$ ) und Serum-Phosphat (mg/dl) .....	56
Abbildung 36: Streudiagramm: Zusammenhang der CRAE ( $\mu\text{m}$ ) und der Dialyseeffektivität.....	56
Abbildung 37: Trendlinie für die relative Häufigkeit der Variable Geschlecht bezogen auf die Gruppen-CRVE1-3 .....	60
Abbildung 38: Trendlinie für das Alter (in Jahren) bezogen auf die Gruppen-CRVE1-3.....	60
Abbildung 39: Trendlinie der relativen Häufigkeit bezogen auf das Rauchen und der Gruppen-CRVE1-3 .....	62
Abbildung 40: Trendlinie der Mittelwerte des Serum-Phosphates bezogen auf die Gruppen-CRVE1-3 .....	64
Abbildung 41: Trendlinie der Mittelwerte Kt/V bezogen auf die Gruppen-CRVE1-3 .....	64
Abbildung 42: Boxplot: Zusammenhang CRVE ( $\mu\text{m}$ ) und Geschlecht.....	68
Abbildung 43: Streudiagramm: Zusammenhang CRVE ( $\mu\text{m}$ ) und Alter (in Jahren).....	68
Abbildung 45: Streudiagramm: Zusammenhang CRVE ( $\mu\text{m}$ ) und C-reaktives Protein (mg/dl) ..	71
Abbildung 46: Streudiagramm: Zusammenhang CRVE ( $\mu\text{m}$ ) und Serum-Phosphat in mg/dl.....	71
Abbildung 47: Säulendiagramm: Veranschaulichung des signifikanten Zusammenhangs zwischen der AV-Ratio und dem Zeitraum der Dialyse unterteilt in $< 24 \geq$ Monate.....	72
Abbildung 48: Säulendiagramm: Verdeutlichung des signifikanten Zusammenhanges zwischen dem Dialysezeitraum $< 24 \geq$ Monaten und der CRVE ( $\mu\text{m}$ ) .....	73

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Durchschnittswerte der retinalen Gefäßparameter der gesamt Kohorte .....	22
Tabelle 2: Einteilung des Patientenkollektives nach AVR .....	23
Tabelle 3: Aufstellung der Grunderkrankung der Gruppen-avr .....	24
Tabelle 4: Mittelwerte der allgemeinen Basisdaten der einzelnen Gruppen-avr1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	25
Tabelle 5: Die jeweilige relative Häufigkeit der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren der Gruppen-avr1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt..	27
Tabelle 6: Die Dialysepatienten spezifischen Basisdaten, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	29
Tabelle 7: Nicht normalverteilte Parameter (CRP, PTHi, Dialysezeitraum) mit Median, 25 und 75 Percentile .....	31
Tabelle 8: Korrelation der allgemeinen Basisdaten mit der AV-Ratio, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	33
Tabelle 9: Korrelation der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren mit der AV-Ratio, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	34
Tabelle 10: Korrelation der dialysespezifischen Basisdaten mit der AV-Ratio, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	37
Tabelle 11: Einteilung der Kohorte nach dem zentral retinal arteriellem Äquivalent (CRAE) .....	40
Tabelle 12: Aufstellen der Grunderkrankung der Gruppen-CRAE1-3 .....	41
Tabelle 13: Mittelwerte und Signifikanz der allgemeinen Basisdaten der Gruppen-CRAE1-3, das Signifikanzniveau(2-tailed) wurde auf $p=0,05$ festgelegt .....	42
Tabelle 14: Die relative Häufigkeit des Vorkommens klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren der Gruppen-CRAE1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	45
Tabelle 15: Mittelwerte und Signifikanz der dialysespezifischen Basisdaten der Gruppen-CRAE1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt..	47
Tabelle 16: Nicht normverteilte Parameter (CRP, PTHi, Dialysezeitraum) mit Median, 25 und 75 Percentile .....	48
Tabelle 17: Post-Hoc Analyse nach Bonferronie mit Signifikanz für die Gruppen CRAE, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	49
Tabelle 18: Korrelation der allgemeinen Basisdaten mit dem CRAE, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	50

Tabelle 19: Korrelation der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und dem CRAE, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	53
Tabelle 20: Korrelation der dialysespezifischen Basisdaten mit dem CRAE ( $\mu\text{m}$ ), das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	55
Tabelle 21: Einteilung des Patientenkollektives nach dem zentral retinal venösem Äquivalent (CRVE) .....	57
Tabelle 22: Auflistung der Grunderkrankung der Gruppen-CRVE1-3 .....	58
Tabelle 23: Mittelwerte und Signifikanz der allgemeinen Basisdaten und der Gruppen-CRVE1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt. ....	59
Tabelle 24: Angaben der relativen Häufigkeit und Signifikanz der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren in den Gruppen-CRVE1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	61
Tabelle 25: Mittelwerte und Signifikanz der dialysespezifischen Basisdaten der Gruppen-CRVE1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt. ....	63
Tabelle 26: Nicht normverteilte Parameter (CRP,PTHi,Dialysezeitraum) mit Median, 25 und 75 Percentile .....	65
Tabelle 27: Post-Hoc Analyse nach Bonferronie der Gruppen-CRVE1-3, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	66
Tabelle 28: Korrelation der allgemeinen Basisdaten mit dem CRVE, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	67
Tabelle 29: Korrelation der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem CRVE (Sig. 2-tailed, $p=0,05$ ) .....	69
Tabelle 30: Korrelation der dialysespezifischen Basisdaten und dem CRVE, das Signifikanzniveau (2-tailed) wurde mit $p=0,05$ festgelegt .....	70
Tabelle 31: Darstellung des signifikanten Zusammenhanges zwischen Dialysezeitraum $< 24 \geq$ Monate und AV-Ratio (Sig. 2tailed, $p=0,05$ ) .....	72
Tabelle 32: Zusammenhang Dialysezeitraum $< 24 \geq$ und dem CRAE (Sig. 2tailed, $p=0,05$ ) .....	73
Tabelle 33: Zusammenhang Dialysezeitraum $< 24 \geq$ Monate und dem CRVE (Sig. 2-tailed, $p=0,05$ ) .....	73
Tabelle 34: Zusammenhang Dialysezeitraum $< 24 \geq$ und Anzahl der Risikofaktoren (Sig. 2-tailed, $p=0,05$ ) .....	74

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei folgenden Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, herzlich bedanken:

Bei Herrn Privatdozent Dr.med. Dr.med. Marcus Baumann und Herrn Privatdozent Dr.med. Christoph Schmaderer danke ich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die engagierte und kontinuierliche Betreuung dieser Arbeit.

Zudem danke ich Prof. Dr. Konstantin Kotliar für seine optimale Einweisung in die technischen Themen dieser Arbeit sowie die Bereitschaft zu Beratung und Gespräch.

Ebenso bedanke ich mich bei der gesamten Doktorandengruppe für die gegenseitige Unterstützung und der Durchführung der Doktorandentreffen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, vor allem meiner Mutter Ursula Schieche, die mich zu jeder Zeit unterstützte und mir immer als Ansprechpartnerin zur Verfügung stand.

Danke