

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann

Klinikum rechts der Isar

**Mortalitätsprädiktion bei Hämodialysepatienten anhand der  
dynamischen retinalen Gefäßanalyse**

Isabel Renate Zöllinger

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. Wolfgang Weber

Prüfer der Dissertation:           1. Priv.- Doz. Dr. Christoph Schmaderer  
  2. apl. Prof. Dr. Ines Lanzl

Die Dissertation wurde am 11.05.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.11.2020 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	4
<b>1. Einleitung</b> .....	7
<b>1.1. Chronische Niereninsuffizienz und End-Stage Renal Disease</b> .....	7
1.1.1. Definitionen und Einteilung.....	7
1.1.2. Nierenersatzverfahren und demografische Entwicklung.....	8
1.1.3. Allgemeine und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei ESRD.....	9
1.1.3.1. Klassische und dialysespezifische Risikofaktoren bei ESRD.....	10
1.1.3.2. Studienlage zu etablierten Risikofaktoren bei ESRD.....	11
<b>1.2. Mikrozirkulation und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität</b> .....	12
1.2.1. Messung der endothelialen Dysfunktion durch die retinale Gefäßanalyse.....	12
1.2.2. Studienlage zur statischen und dynamischen retinalen Gefäßanalyse.....	13
<b>1.3. Fragestellung und Hypothese</b> .....	15
<b>2. Material und Methoden</b> .....	16
<b>2.1. Studiendesign</b> .....	16
<b>2.2. Studienpopulation</b> .....	17
<b>2.3. Studienbeginn und Follow-Up – Untersuchungen und erhobene Daten</b> .....	18
<b>2.4. Die Untersuchung mit dem Dynamic Vessel Analyzer (DVA)</b> .....	19
2.4.1. Technische und physiologische Grundlagen.....	19
2.4.2. Aufbau des Dynamic Vessel Analyzers.....	20
2.4.3. Technischer Hintergrund der DVA-Messung.....	21
2.4.4. Messablauf des DVA.....	22
2.4.5. Retinale Gefäßreaktion auf die Flickerstimulation des DVA.....	24
<b>2.5. Datenauswertung und Messvariablen des DVA</b> .....	25
<b>2.6. Erhebung der Kovariaten</b> .....	27
<b>2.7. Statistische Auswertung</b> .....	27
<b>3. Ergebnisse</b> .....	30
<b>3.1. Basisdemographie der Kohorte</b> .....	30
3.1.1. Zusammensetzung der Kohorte.....	30
3.1.2. Alter, Geschlechterverteilung, kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren.....	31
3.1.3. Ausgewählte Labor- und Dialyseparameter.....	33

3.1.4. Grunderkrankungen der terminalen Niereninsuffizienz.....	34
3.1.5. Vergleich der Baselineparameter zwischen DVA-Kohorte und restlicher ISAR- Population.....	35
3.1.6. Die DVA-Parameter aMax und vMax.....	36
3.1.7. Vergleich der Baselineparameter zwischen den Terzil-Subgruppen der DVA- Parameter.....	37
<b>3.2. Follow-Up Untersuchung – Erhebungszeiträume und Mortalität.....</b>	<b>41</b>
<b>3.3. Vergleich der Follow-Up Zeiträume und Mortalitätsraten zwischen den Sub- gruppen der DVA-Parameter.....</b>	<b>42</b>
<b>3.4. Vergleich der DVA-Parameter und Baselineparameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden.....</b>	<b>44</b>
<b>3.5. Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse.....</b>	<b>48</b>
3.5.1. Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse für aMax und vMax bezogen auf die Gesamt mortalität.....	48
3.5.2. Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse für aMax und vMax bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität.....	52
<b>3.6. Das Cox-Proportionale Hazard Modell.....</b>	<b>55</b>
3.6.1. Univariate Hazard Ratios für die Gesamt mortalität.....	55
3.6.2. Multivariate Hazard Ratios für die Gesamt mortalität.....	56
3.6.3. Univariate Hazard Ratios für die kardiovaskuläre Mortalität.....	57
3.6.4. Multivariate Hazard Ratios für die kardiovaskuläre Mortalität.....	58
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>59</b>
<b>4.1. Methodik.....</b>	<b>59</b>
<b>4.2. Ergebnisse.....</b>	<b>65</b>
<b>4.3. Ausblick.....</b>	<b>74</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>76</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>79</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>91</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>92</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>93</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AG	Aktiengesellschaft
aMax	Maximale arterielle retinale Flickerlichtreaktion (prozentual)
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
Art.	Arteriell
BME	Blue Mountains Eye
BMI	Body Mass Index
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
Ca-PO4	Calcium-Phosphat
CCD	Charged couple device
CDR	Clinical Dementia Rating
CH	Cardiovascular Health
CKD	Chronic Kidney Disease / Chronische Niereninsuffizienz
CRP	C-reaktives Protein
diast.	Diastolisch
DiZ	Dialyse im Zentrum
dl	Deziliter
DVA	Dynamic Vessel Analyzer
eff.	Effektiv
EKG	Elektrokardiographie
ERG	Elektroretinogramm
ESRD	End-Stage Renal Disease
Et al.	Et altera
e.V.	Eingetragener Verein
FMD	Flow-mediated Vasodilatation / flussabhängige Dilatation
FU	Follow-Up
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate (gemessen in Milliliter / Minute)
GmbH	Gemeinschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
hsCRP	Hoch sensitives C- reaktives Protein

Hz	Hertz
IBM	International Business Machines
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient
Inc.	Incorporated
IQA	Interquartilsabstand
ISAR	rISk strAtification in end-stage Renal disease
ISO	International Organization for Standardization
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
kt/V	Clearance (m <sup>3</sup> /s) x eff. Dialysezeit (min) /Verteilungsvolumen (m <sup>3</sup> )
l	Liter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
m <sup>3</sup>	Kubikmeter
Max	Maximum
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
mg	Milligramm
MIA	Malnutrition-Inflammation-Atherosklerose Syndrom
Min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
µm	Mikrometer
mmol	Millimol
Moca	Montreal Cognitive Assessment
MU	Messeinheit
MW	Mittelwert
n	Anzahl
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

pg	Picogramm
pot.	Potentiell
PP	Pulse Pressure / Pulsdruck
PWV	Pulse Wave Velocity / Pulswellengeschwindigkeit
RVA	Retinal Vessel Analyzer
s	Sekunde(n)
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
USA	Unites States of America
USRDS	United States Renal Data System
vMax	Maximale venöse retinale Flickerlichtreaktion (prozentual)
Vol.	Volumen
vollst.	Vollständig
vs.	Versus

# **1. Einleitung**

## **1.1. Chronische Niereninsuffizienz und End-Stage Renal Disease**

### **1.1.1. Definitionen und Einteilung**

Neben den in Industrie- und Entwicklungsländern noch immer führenden Todesursachen der kardiovaskulären Erkrankungen, Krebs und Infektionen bekommen chronische Erkrankungen einen immer größeren Stellenwert (Levey et al., 2007). Zu ihnen zählt auch die chronische Niereninsuffizienz (CKD), die für rund zehn Prozent aller Todesfälle verantwortlich ist und somit eine ähnlich hohe Bedeutung unter den Todesursachen hat wie das Rauchen oder Übergewicht (Wen et al., 2008). Einer der Gründe hierfür liegt an der hohen Verbreitung dieser Erkrankung. Weltweit liegt die Prävalenz der CDK schätzungsweise zwischen 8 % und 16 % (Jha et al., 2013), in den USA lag sie zwischen 2011-2014 bei etwa 15 % (Saran et al., 2017, USRDS 2016 Vol. 1). Auch Studien aus Europa, Asien und Australien belegen dort ähnlich hohe Raten (Levey et al., 2007).

Die CKD ist mit vielen Komplikationen wie dem Eintreten eines akut auf chronischen Nierenversagens oder der Progression der Krankheit bis hin zur Notwendigkeit der Nierenersatztherapie verbunden. Auch Funktionsstörungen im Knochen- und Mineralstoffwechsel, Frakturen, ein kognitiver Abbau und Anämie gehören zu häufigen Begleiterscheinungen (Jha et al., 2013). Wegen eines bei CKD Patienten stark erhöhten kardiovaskulären Erkrankungsrisikos und der Folgen einer reduzierten Nierenfunktion, ist die Wahrscheinlichkeit bei diesen Patienten sogar höher vorher zu versterben, als im Verlauf ein dialysepflichtiges Nierenversagen zu entwickeln (Levey et al., 2007).

Der positiven Entwicklung, dass die chronische Niereninsuffizienz weltweit zunehmend Anerkennung als ein globales öffentliches Gesundheitsproblem erfahren konnte, half unter anderem die Festlegung klarer Kriterien für die Definition und Einteilung der CKD durch die „US National Kidney Foundation“. Mithilfe dieser Kriterien konnte die CKD von Ärzten und öffentlichen Gesundheitseinrichtungen besser quantifiziert und erforscht werden (Levey et al., 2007). Die chronische Niereninsuffizienz wurde von der „National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative“ im Jahr 2002 definiert durch die Erfüllung von mindestens einer von zwei Kriterien, vorliegend über einen Zeitraum von wenigstens drei Monaten. Das erste Kriterium ist eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR), die einem Maß für die Ausscheidungsfunktion der Niere entspricht, von unter 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Das zweite Kriterium ist ein histologisch, durch Bildgebung oder andere Marker gesicherter Nierenschaden, der eine Auswirkung auf die Gesundheit des Patienten hat (National Kidney

Foundation, 2002). Zusätzlich erfolgt anhand der Höhe der GFR eine Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz in 5 Stadien bzw. Schweregrade, wobei das Stadium 5 bei einer  $GFR < 15 \text{ ml/1.73m}^2$  als Nierenversagen definiert wird (National Kidney Foundation, 2002). 2012 wurde von der Stiftung „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) eine erhöhte Ausscheidung des Plasmaproteins Albumin im Urin als ein zusätzliches Kriterium in die Klassifikation der CKD mitaufgenommen. Albumin findet sich bei Patienten mit Nierenerkrankungen in erhöhten Mengen im Urin und stellt einen der frühesten Marker für glomeruläre Erkrankungen dar (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2013). Von einer sogenannte „Niereninsuffizienz im Endstadium“ oder „End-stage renal disease“ (ESRD) wird gesprochen, sobald ein Patient eine Nierenersatztherapie in Form einer Dialyse oder eine Organtransplantation erhält (National Kidney Foundation, 2002) (Rebholz et al., 2015).

### **1.1.2. Nierenersatzverfahren und demografische Entwicklung**

Es stehen derzeit verschiedene Methoden als Nierenersatztherapie zur Verfügung, wobei zu den häufigsten die drei Verfahren der Hämodialyse, Peritonealdialyse und die Nierentransplantation zählen (Stein et al., 2004). Weltweit stellt derzeit die Hämodialyse die verbreitetste Behandlungsmethode bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dar (Hashemie et al., 2018). Bei der Hämodialyse handelt es sich um ein extrakorporales Nierenersatzverfahren, bei dem ein externer Blutkreislauf eingerichtet wird und das Blut durch eine spezielle Dialysemaschine geleitet wird, wobei ein Filter die Funktion einer künstlichen Niere übernimmt. Bei diesem Vorgang werden harnpflichtige Substanzen und Wasser maschinell aus dem Blut des Patienten eliminiert, sowie Störungen des Elektrolyt- und Säurebasenhaushaltes ausgeglichen. Die Patienten, die sich einer solchen Therapie unterziehen, gehen gewöhnlich zwei- bis viermal wöchentlich zu einem Dialysezentrum um eine ca. drei- bis vierstündige Behandlung zu erhalten (Zazzeroni et al., 2017) (Wang et al., 2013).

Zusätzlich zu der bereits beschriebenen weltweit hohen Prävalenz der CKD wird über die nächsten Jahrzehnte erwartet, dass diese sogar noch weiter stark ansteigen wird. Die Gründe hierfür liegen in einem demografischen Wandel mit einer immer älter werdenden Gesellschaft und einem erhöhten Auftreten von Krankheiten wie Diabetes und Bluthochdruck, die zu den wichtigsten Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz in den Industrieländern gehören (Liyanage et al., 2015). Parallel zu dieser Entwicklung wird erwartet, dass sich auch der Anteil der chronisch niereninsuffizienten Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, in den kommenden Jahren stark vergrößern wird. Im Jahr 2010 bekamen weltweit schon fast drei Millionen Menschen diese lebensrettende, aber auch kostspielige Therapie, doch dies



überwiegend in den Industrienationen und in Ländern mit hohem Einkommen. Für einen großen Teil der Menschen in Entwicklungsländern und Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen ist der Zugang zu einer Dialyse oder Nierentransplantation immer noch unzureichend. Da sich aber gerade in diesen Regionen der Zugang zur einer Dialysebehandlung stetig verbessert, folgt daraus ein zukünftig zu erwartender signifikanter Zuwachs der ESRD Patienten (Liyanage et al., 2015). Im internationalen Vergleich wird deutlich, dass es schon im Zeitraum 2001 - 2014 in vielen dieser Länder zu einem kontinuierlichen Anstieg der Prävalenz der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz kam. Zu den Ländern mit den größten Zuwächsen zählten dabei Länder wie die Philippinen, Thailand und Mexiko (Saran et al., 2017, USRDS 2016 Vol. 2).

### **1.1.3. Allgemeine und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei ESRD**

Trotz der positiven Entwicklung im Zugang zur Dialysetherapie, zählt die Diagnose der Niereninsuffizienz im Endstadium weltweit noch immer zu einer der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität (Liyanage et al., 2015). Zwar gab es in der Vergangenheit wichtige Erkenntnisse und technische Fortschritte die zu einer Verbesserung der Dialysetherapie beigetragen haben (Eknoyan et al., 2002) (Fang et al., 2014) (Port et al., 2006), doch noch immer liegt die Lebenserwartung bei Dialysepatienten ab dem Beginn der Behandlung weit unter der Lebenserwartung der Normalbevölkerung (Collins et al., 2010). Bei Dialysepatienten im Alter zwischen 30-40 Jahren liegt die Lebenserwartung bei nur rund einem Drittel im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden (van Walraven et al., 2014). Nur etwas mehr als die Hälfte aller Hämodialysepatienten sind drei Jahre nach Dialysebeginn noch am Leben und die Gesamtmortalitätsrate ist um das sechs- bis achtfache höher als bei Gesunden (United States Renal Data System, 2014). Zu den häufigsten Todesursachen bei Dialysepatienten zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, die mit bis zu ca. 50% für den weitaus größten Anteil der Todesfälle verantwortlich sind (Jager et al., 2011) (Kim et al., 2015) (Ghanta et al., 2015). Foley et al. fanden schon 1998 eine bei Dialysepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung um das zehn- bis zwanzigfach erhöhte Wahrscheinlichkeit an einer kardiovaskulären Todesursache zu sterben (Foley et al., 1998). Den größten Anteil unter den kardiovaskulären Todesursachen stellt der plötzliche Herztod dar (Ghanta et al., 2015) (Shastri et al., 2012) (Collins et al., 2015), zu dem kardiale Arrhythmien und ein Herzstillstand zählen (Collins et al., 2015). Weiterhin spielen bei der kardiovaskulären Mortalität die chronische Herzinsuffizienz, Erkrankungen der Herzklappen, Vorhofflimmern und die Hypertrophie des linken Ventrikels eine große Rolle - etwa zwanzig Prozent der kardiovaskulären Todesfälle können auf Erkrankungen der

Koronararterien zurückgeführt werden (Ghanta et al., 2015). Neben den kardiovaskulären Todesfällen können auch schon im Vorfeld ein Drittel aller Hospitalisierungen auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückgeführt werden (Parfrey et al., 1999) (Kim et al., 2015). Zu den weiteren häufigen Todesursachen neben der kardiovaskulären Mortalität zählen Infektionen, ein Beenden der Dialyse und maligne Erkrankungen (Collins et al., 2015).

### **1.1.3.1. Klassische und dialysespezifische Risikofaktoren bei ESRD**

Sowohl die steigende Zahl an ESRD Patienten als auch deren noch immer hohe Morbidität und Mortalität machen deutlich, wie wichtig es wäre eine verlässliche Methode zur Risikostratifizierung für den hierfür hauptverantwortlichen Komplex der kardiovaskulären Erkrankungen zu etablieren. Wenn es möglich wäre diejenigen Dialysepatienten, die ein besonders hohes Risiko haben kardiovaskulär zu erkranken, frühzeitig zu identifizieren, könnte so der hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität vorher präventiv entgegenwirkt werden.

Zu den klassischen Risikofaktoren, die zu einer Einschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils in der Normalbevölkerung herangezogen werden, zählen ein arterieller Hypertonus, Diabetes, Rauchen, das Alter und eine Dyslipidämie (do Sameiro-Faria et al., 2013). Diese Risikofaktoren sind auch bei Dialysepatienten besonders häufig zu finden, jedoch kann durch sie die bei ihnen sehr hohe Prävalenz an kardiovaskulären Erkrankungen nicht vollständig erklärt werden (Ajiro et al., 2007).

Im Unterschied zur Normalbevölkerung gibt es bei ESRD Patienten viele zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, die speziell bei ihnen Einfluss auf das Risikoprofil haben. Dazu zählen unter anderen ein chronischer Entzündungsstaus, eine Mangelernährung und Veränderungen im Calcium-Phosphat-Haushalt (Ghanta et al., 2015) (do Sameiro-Faria et al., 2013). Der chronische Entzündungsstatus ist bei Dialysepatienten ein sehr häufiges Phänomen und wird multifaktoriell ausgelöst. Dazu zählen Faktoren, die den Dialyseprozess betreffen, wie beispielsweise Infektionen durch Gefäßzugänge, aber auch Urämietoxine, eine Volumenüberlastung durch die reduzierte Nierenfunktion und Komorbiditäten wie Diabetes oder Übergewicht spielen eine Rolle (Leurs et al., 2013). Ein verbreiteter Marker für die Inflammation ist das C-reaktive Protein (CRP), das einen bedeutenden Risikofaktor für die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität bei Dialysepatienten darstellt (Stenvinkel, 2005). Als weiterer spezieller Risikofaktor findet sich bei Dialysepatienten häufig eine Mangelernährung, die durch eine verringerte Nahrungsaufnahme oder den Nährstoffverlust im Dialyseprozess entsteht. Obwohl sie nur für 5 % der Mortalitätsursachen verantwortlich ist, scheint es in

Interaktion mit dem Entzündungsstatus als sogenanntes Malnutrition-Inflammation-Atherosklerose-Syndrom (MIA) das Risiko der kardiovaskulären-atherosklerotischen Erkrankung und Mortalität stark zu erhöhen (Stenvinkel, 2001).

Weiterhin resultiert aus einem gestörten Calcium-Phosphat-Haushalt bei Dialysepatienten eine Verkalkung von Koronararterien oder der Herzklappen. Dies stellt ebenso einen von den traditionellen Risikofaktoren unabhängigen, starken prognostischen Wert der kardiovaskulären Mortalität dieser Patientengruppe dar (Ghanta et al., 2015). Neben diesen genannten Faktoren gibt es noch weitere nicht-traditionelle Risikofaktoren wie oxidativen Stress, eine Anämie, Urämie, einen Hyperparathyreoidismus und eine Hypertrophie des linken Ventrikels, die das kardiovaskuläre Risikoprofil von Dialysepatienten beeinflussen (Ghanta et al., 2015).

### **1.1.3.2. Studienlage zu etablierten Risikofaktoren bei ESRD**

Bezogen auf die Gesamtmortalität von Dialysepatienten haben sich bereits einige Risikofaktoren etabliert, die sich zur Risikoprädiktion dieser Patientengruppe eignen. Der wichtigste gefundene unabhängige Risikofaktor mit Einfluss auf das Überleben von Hämodialysepatienten ist dabei ein höheres Alter (Stein et al., 2004) (Chua et al., 2014) (Bradbury et al., 2007). Weitere etablierte Risikofaktoren sind Parameter, die die Dialyse selbst betreffen, wie der vergangene Dialysezeitraum (Dialyse-Vintage) oder die Wahl des angewandten Gefäßzuganges. So steigt die Mortalität signifikant mit der Dialyse-Vintage (Chertow et al., 2000) und bei einem Dialysezugang über einen zentralvenösen Katheter statt einer arteriovenösen Fistel (Lok und Foley, 2013) (do Sameiro-Faria et al., 2013) (Bradbury et al., 2007). Auch ein erhöhter Pulsdruck (Ajiro et al., 2007), ein niedriger Serum-Albuminwert (Pereira et al., 2015) (Chua et al., 2014) (Bradbury et al., 2007) und ein niedriger Serum-Kreatininwert (Ajiro et al., 2007) erhöhen das Mortalitätsrisiko. Weiterhin zählt das Vorliegen einer der folgenden Komorbiditäten zu den etablierten Risikofaktoren der Gesamtmortalität bei Dialysepatienten: eine chronische Herzinsuffizienz (Chua et al., 2014) (Bradbury et al., 2007), eine periphere arterielle Gefäßerkrankung (pAVK) (Otsubo et al., 2012) (Chua et al., 2014), Diabetes (Sattar et al., 2012) (Otsubo et al., 2012) und zerebrovaskuläre Erkrankungen (Ajiro et al., 2007) (Chua et al., 2014) (Wang et al., 2013).

Diese Vielzahl und Komplexität von traditionellen und speziellen Risikofaktoren macht es bei ESRD Patienten extrem schwierig, eine verlässliche Methode zur kardiovaskulären Risikostratifizierung zu etablieren und damit die Identifikation derjenigen sicherzustellen, die dem höchsten Risiko an kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität ausgesetzt sind.

## **1.2. Mikrozirkulation und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**

Viele dieser Risikofaktoren, wie der erhöhte Pulsdruck oder die pAVK, repräsentieren pathologische Veränderungen von mittelgroßen und großen Gefäßen, der sogenannten Makrovaskulatur. Bisher gibt es aber nur wenige Erkenntnisse darüber, wie und ob sich pathologische Veränderungen der Mikrovaskulatur auf die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität bei Dialysepatienten auswirken und inwieweit sie sich zur Risikoprädiktion heranziehen lassen. Dies genau aber soll Gegenstand dieser wissenschaftlichen Arbeit sein.

### **1.2.1. Messung der endothelialen Dysfunktion durch die retinale Gefäßanalyse**

Ein wichtiges pathologisches Merkmal von kardiovaskulären Erkrankungen, wie der Herzinsuffizienz oder atherosklerotischen Erkrankungen, stellt die endotheliale Dysfunktion von Gefäßen dar (Deanfield et al., 2007) (Marti et al., 2012). Von einer sogenannten endothelialen Dysfunktion wird gesprochen, wenn eine Schädigung der Endothelzellen vorliegt, die mit einer Funktionsbeeinträchtigung der Gefäße einhergeht (Nägele et al., 2018). In einigen Studien konnte die endotheliale Dysfunktion bereits als prognostischer Parameter für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko identifiziert werden (Flammer et al., 2012) (Halcox et al., 2002) (Suwaidi et al., 2000). Bisher standen bei diesen Studien zur Messung der endothelialen Dysfunktion die Makrovaskulatur und eine Messung an beispielsweise Extremitätenarterien oder Koronararterien im Fokus. Eine weit verbreitete Technik zur Messung der endothelialen Dysfunktion ist die sogenannte „flow-mediated vasodilatation“ oder FMD. Bei dieser Technik wird eine durchblutungsgesteuerte Vasodilatation der Arterien erzeugt und die reaktive Hyperämie mittels Ultraschall gemessen (Flammer et al., 2012). Obwohl diese Methode wegen seiner nicht-Invasivität und einfachen Durchführbarkeit sehr beliebt ist, zeigt sich die Methode stark Anwenderabhängig und benötigt ein hohes Maß an vorherigem Training und Standardisierung (Marti et al., 2012) (Flammer et al., 2012).

Ein neuer Ansatz als alternative Methode zur verlässlichen Bestimmung der endothelialen Dysfunktion stellt die Betrachtung der Mikrovaskulatur dar. Während jedoch die Makrovaskulatur durch verschiedenste Methoden der Bildgebung gut zu untersuchen ist, stellt die Visualisierung der Mikrozirkulation ein Problem dar. So erfordert beispielsweise die Untersuchung der zerebralen Mikrovaskulatur eine sehr teure und hochspezialisierte Technik. Ein Ort bei dem die Mikrovaskulatur leicht zugänglich und beobachtbar ist die Mikrozirkulation der Netzhaut. Dank deren zwei-dimensionalen Struktur genügen hier nicht-invasive Methoden um die Retina und ihre Gefäße in-vivo sichtbar zu machen (Patton et al., 2005). Eine Übertragbarkeit der Erkenntnisse an der Netzhaut auf andere Gefäßsysteme wird wiederum

damit begründet, dass die retinalen Gefäßen große anatomische und physiologische Gemeinsamkeiten mit anderen Gefäßsystemen, wie denen des zentralen Nervensystems (Patton et al., 2005) (De Silva und Faraci, 2016), des Herzens (Ong et al., 2015) (Liew und Wang, 2011) oder auch der Nieren (Zafrani und Ince, 2015) aufweisen. Im Bereich der retinalen Mikrovaskulatur bietet insbesondere die Untersuchung der „dynamischen retinalen Gefäßanalyse“ mit dem „Dynamic Vessel Analyser“ (DVA) eine neue technische Möglichkeit, die endotheliale Dysfunktion durch Veränderungen der retinalen Gefäßreaktionen zu messen. Bei dieser Methode wird mit dem DVA auf die Netzhaut ein Stimulus in Form eines Flickerlichtes erzeugt und die Reaktion der retinalen Arterien und Venen auf diesen Stimulus gemessen. Es wird zusätzlich ein Video vom Augenhintergrund erstellt, mit dem die Messungen aufgezeichnet und ausgewertet werden.

Eine alternative Methode zur Untersuchung der retinalen Mikrozirkulation stellt die „statische retinale Gefäßanalyse“ mit dem „Retinal Vessel Analyser“ (RVA) dar. Bei dieser Methode werden die Gefäße ohne vorherigen Stimulus mithilfe eines erstellten Fotos des Augenhintergrundes untersucht. Optionale Pathologien werden anhand der Messung von arteriellen und venösen Gefäßdurchmessern quantifiziert.

### **1.2.2. Studienlage zur statischen und dynamischen retinalen Gefäßanalyse**

In der aktuellen Studienlage über Netzhautpathologien bei verschiedenen kardiovaskulären Risikogruppen zeigt sich die „statische retinale Gefäßanalyse“ als etablierte und weit verbreitete Untersuchungsmethode der Mikrozirkulation. In einigen Studien, darunter auch große longitudinale prospektive Populationsstudien wie die ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities Study), MESA-Studie (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), Rotterdam-Studie (Rotterdam Eye Study), CH-Studie (Cardiovascular Health Study) und BME-Studie (Blue Mountains Eyes Study), konnten bereits signifikante Zusammenhänge gezeigt werden zwischen dem Vorhandensein von statischen retinalen Gefäßveränderungen und dem Auftreten verschiedener systemischer kardiovaskulärer Erkrankungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren. So zeigten sich in diesen Studien signifikante Assoziationen zwischen statischen retinalen Gefäßpathologien und dem Auftreten einer zerebrovaskulären Erkrankung (Cheung et al., 2013) (Cooper et al., 2006) (Gobron et al., 2014) (Hayreh et al., 2001) (Kawasaki et al., 2012) (Patton et al., 2005) (Vicol et al., 2014) (Wong et al. 2001) (Wong et al. 2006), einer koronaren Herzerkrankung (KHK) (Gopinath et al., 2014) (McGeechan et al., 2009) (Tabatabaee et al., 2013) ) (Wong et al., 2002) (Wong 2003a) (Wong et al., 2006) oder einer pAVK (Hayreh et al., 2001). Weitere signifikante Zusammenhänge wurden gefunden beim

Vorliegen von arteriellem Bluthochdruck (Cheung et al., 2012) (Gepstein et al. 2012) (Hayreh et al., 2001) (Ikram et al., 2006) (Vicol et al., 2014) und Diabetes (Ooi et al., 2011) (Vicol et al., 2014).

In anderen Studien wurde evaluiert, ob sich die statischen Gefäßpathologien als Instrument zur Risikoprädiktion von (kardiovaskulärer) Morbidität und Mortalität eignen. Sowohl für die Wahrscheinlichkeit kardiovaskulär zu erkranken (Garcia-Ortiz et al., 2012) (Roy et al. 2012) als auch an einer kardiovaskulären Todesursache zu versterben (Liew et al., 2011) (Mutlu et al., 2016) (Roy et al. 2012) (Wang 2006) (Wang et al. 2007), konnten retinale Gefäßpathologien dabei als Risikofaktoren identifiziert werden. Dieses Ergebnis konnte auch für die Gesamtmortalität bestätigt werden - so zeigten Mutlu et al. und Seidelmann et al., dass engere Arteriolen und weitere Venolen der Retina mit einem höheren Langzeitmortalitätsrisiko assoziiert sind (Mutlu et al., 2016) (Seidelmann et al., 2016).

In dieser Arbeit lag der Fokus auf der Untersuchungsmethode der „dynamischen retinalen Gefäßanalyse“, bei der nicht nur die bloßen Gefäßdurchmesser, sondern die Gefäßreaktionen auf ein vorhergehenden Flickerlichtstimulus gemessen werden. Die aktuelle Studienlage zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität umfasst schon zahlreiche Arbeiten die unter Verwendung der Methode der dynamischen retinalen Gefäßanalyse mit unterschiedlichsten Fragestellungen und an verschiedenen Patientengruppen durchgeführt wurden. In einigen Studien konnten Zusammenhänge gezeigt werden zwischen einer verminderten Flickerlichtreaktion der retinalen Gefäße und dem Vorliegen von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren. Es konnte bei gesunden Patienten nachgewiesen werden, dass sich die physiologische Reaktion der Arteriolen auf das Flickerlicht mit zunehmendem Alter verringert (Gugleta et al., 2013) (Kneser et al., 2009) (Seshadri et al., 2016). Dieser Effekt konnte ebenfalls bei Patienten mit Glaukom und okulaem Hypertonus gezeigt werden (Gugleta et al., 2013). Seshadri et al. fanden eine altersabhängige Reduktion der Gefäßantwort nicht nur bei den Arteriolen, sondern auch für die Venolen bei Gesunden (Seshadri et al., 2016). Weitere Studien fanden eine reduzierte retinale Vasodilatation auf die Provokation mit Flickerlicht bei Diabetikern (Bek et al., 2008) (Garhofer et al., 2004) (Lim et al. 2014) (Mandecka et al., 2007) (Nguyen et al., 2009b) und Personen mit pathologischer Glukosetoleranz (Patel et al., 2012), die mit zunehmendem Grad der vorliegenden Retinopathie noch geringer ausfiel (Lim et al. 2014) (Mandecka et al., 2007) (Nguyen et al., 2009a). Es wird vermutet, dass hinter dieser verminderten Gefäßreaktion eine endotheliale Dysfunktion bei Diabetikern steckt (Cheung et al., 2015). Eine solche Dysfunktion wird auch bei Personen mit Übergewicht vermutet (Kotliar und Lanzl et al., 2011). Auch hier wurde bei DVA-Untersuchungen eine verminderte und teils

verzögerte Vasodilatation bei Übergewichtigen und Personen mit Adipositas (Kotliar und Lanzl et al., 2011) (Patel et al., 2016) sowie bei Personen mit Diabetes mellitus Typ I (Pemp et al., 2009) festgestellt. Schiel et al. fanden heraus, dass Personen mit Diabetes mellitus Typ I und Übergewichtige eine vergleichbare arterielle Gefäßreaktion hätten (Schiel et al., 2009). Auch bei einem Vorliegen von arteriellem Bluthochdruck, einem der wichtigsten Determinanten für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, ist eine verminderte Flickerreaktion der Netzhautgefäße gefunden worden (Nagel et al., 2004) (Pemp et al., 2009) (Ritt et al., 2012). Mithilfe des DVA konnte so in vivo eine Einschätzung der frühen mikrovaskulären Veränderungen hervorgerufen durch die arterielle Hypertonie getroffen werden (Ritt et al., 2012).

Bei Personengruppen mit erhöhten Serum-Cholesterinwerten, einem weiteren bekannten Faktor für das kardiovaskuläre Risiko, zeigte sich bei der DVA-Untersuchung ein ähnliches Bild in Form einer reduzierten Gefäßantwort (Pemp et al., 2009) (Reimann et al., 2009) (Seshadri et al., 2015) (Sharifizad et al., 2016). Garhofer et al., zeigten eine reduzierte retinale Venenreaktion bei chronischen Rauchern, einem weiteren kardiovaskulärem Risikofaktor (Garhofer et al., 2011). Heitmar et al. konnten bei Patienten mit einer diagnostizierten koronaren Herzerkrankung eine veränderte dynamische retinale Gefäßreaktion belegen (Heitmar et al., 2011), dies gelang Nägele et al. auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die im Vergleich mit Gesunden einen signifikant verminderte arterielle Flickerreaktion zeigten (Nägele et al., 2018).

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gibt es bislang nur Forschungsergebnisse durchgeführt mittels statischer RVA Untersuchungen. Studien zeigten hier, dass bei chronisch Niereninsuffizienten die retinalen Gefäße mit zunehmender Verringerung der GFR einen engeren Durchmesser hatten (Baumann et al. 2009) (Ooi et al., 2011). Der prädiktive Wert dieser Ergebnisse wurde zusätzlich untersucht und festgestellt, dass bei der CKD engere retinale Gefäße mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Krankheitsprogression einhergehen (Baumann et al., 2014).

### **1.3. Fragestellung und Hypothese**

Obwohl Veränderungen im Bereich der Mikrovaskulatur bei CKD und Dialysepatienten weit verbreitet und bekannt sind, gibt es bei diesen Patientengruppen nur wenige Forschungsergebnisse durchgeführt mittels einer statischen retinalen Gefäßanalyse. Es existieren bislang aber keine Forschungsergebnisse bei Dialysepatienten, die anhand einer dynamischen retinalen Gefäßuntersuchung gewonnen wurden. Ebenso existieren für keinerlei

Patientengruppen DVA-Studien, die sich mit dem prädiktiven Wert der Untersuchungsergebnisse auseinandersetzen und sich auf eine Prognose der Morbidität oder Mortalität beziehen. Dies aber genau soll nun Gegenstand und Ziel der vorliegenden Arbeit sein, in der untersucht wird, ob sich pathologische Veränderungen der Gefäßreaktionen auf Flickerlicht bei Hämodialysepatienten dazu eignen, eine Vorhersage über deren Morbidität und Mortalität treffen zu können. Damit würde die DVA-Untersuchung einen Beitrag zur Verbesserung der klassischen Risikostratifizierung bei Dialysepatienten leisten.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der “rISk strATification in end-stage Renal disease” (ISAR) Studie verfasst. Bei der ISAR Studie handelt es sich um eine prospektive, rein beobachtende Kohortenstudie die das Ziel verfolgt, mithilfe verschiedener Untersuchungen die kardiovaskuläre Risikostratifizierung bei ESRD Patienten zu verbessern. Das Studienprotokoll wurde durch das Ethikkomitee des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München (Nr. 1667/06 und 2470/09) sowie durch das Ethikkomitee der bayrischen Landesärztekammer (Nr. Bayuni 1011 und 1012) genehmigt. Die Studie wurde nach der Deklaration von Helsinki durchgeführt und es lag eine unterschriebene Einverständniserklärung von allen teilnehmenden Patienten vor (Schmaderer et al., 2016).

Es handelt sich bei der vorliegenden Dissertation um eine klinische Längsschnittstudie, die sich mit der dynamischen retinalen Gefäßanalyse als eine der Untersuchungen auseinandersetzt, die im Rahmen der ISAR Studie stattgefunden haben. Ein Teil der für die ISAR Studie aus verschiedenen Dialysezentren rekrutierten Patienten erhielt dazu eine dynamische Augenuntersuchung mittels des DVA. Nach der Erhebung zahlreicher Patientendaten und der Durchführung der DVA-Untersuchung zum Studienbeginn, erfolgte nach einer gewissen Zeitspanne die Durchführung einer Follow-Up (FU) Erhebung. Zu diesem FU-Zeitpunkt wurde die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität im vergangenen Zeitraum erhoben. Durch den Vergleich der Messwerte der retinalen Gefäßreaktionen von Verstorbenen und Überlebenden im FU-Zeitraum sollte herausgefunden werden, ob sich die DVA-Untersuchung langfristig dazu eignet, ein Mittel zur Vorhersage der kardiovaskulären und Gesamtmortalität und somit auch zur besseren Risikostratifizierung für Dialysepatienten zu werden. Der Fokus dieser Arbeit lag also darin, den prognostischen Wert der dynamischen Gefäßanalyse bezüglich der kardiovaskulären und allgemeinen Mortalität von Dialysepatienten zu evaluieren.



## 2.2. Studienpopulation

Für die ISAR Studie wurden im Zeitraum zwischen April 2010 und Januar 2014 519 Patienten mit einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz aus 17 verschiedenen Dialysezentren in München und dem Münchner Umland rekrutiert. Die teilnehmenden Zentren waren die Kuratorien für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH) Giesing, Weißenburg, Schwabing, Harlaching, Elsenheimerstraße, Neuried, Oberschleißheim, Unterhaching, Dillingen und Altötting. Ebenso nahmen die Institutionen Dialyse im Zentrum (DiZ) Sendlinger Tor und Solln, das Klinikum rechts der Isar, die Nierenzentren 24 Bogenhausen, Neuperlach, Frankfurter Ring und Dr. Braun Dingolfing teil.

Einschlusskriterien, die zur Teilnahme an der Studie erfüllt werden mussten, waren Volljährigkeit, eine mindestens 90-tägige Dialysedauer, die Bereitschaft an wenigstens einer der Untersuchungen 24-Stunden Blutdruckmessung (ABPM), 24-Stunden Elektrokardiographie (EKG) oder der Augenhintergrunduntersuchung teilzunehmen sowie natürlich eine gültige, unterschriebene Einverständniserklärung nach zuvor erfolgter Aufklärung der Patienten. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung vorliegende Infektion, Schwangerschaft oder eine maligne Erkrankung, bei der von einer Lebenserwartung von unter 24 Monaten ausgegangen werden musste. Ebenso zählte eine ungültige Einverständniserklärung als Ausschlusskriterium (Schmaderer et al., 2016).

Von den 519 in die ISAR Studie eingeschlossenen Patienten, erklärten sich 296 Patienten dazu bereit, an den statischen und dynamischen Augenhintergrunduntersuchungen teilzunehmen. 73 dieser potentiellen DVA Patienten (25,4%) mussten von der Kohorte ausgeschlossen werden, da entweder schon vor der Datenerhebung Kontraindikationen gegen die Untersuchung mit dem Flickerlicht vorlagen oder die Datenqualität der durchgeführten Untersuchung nicht ausreichend war. Bei denjenigen, bei denen die Datenqualität nicht ausreichend war, lag die Hauptursache an einer mangelhaften Befolgung der Versuchsanweisungen, großteils aufgrund eines schlechten Sehvermögens. Somit ergaben sich 214 vollständige DVA Datensätze mit guter Datenqualität von 214 Patienten.

### **2.3. Studienbeginn und Follow-Up – Untersuchungen und erhobene Daten**

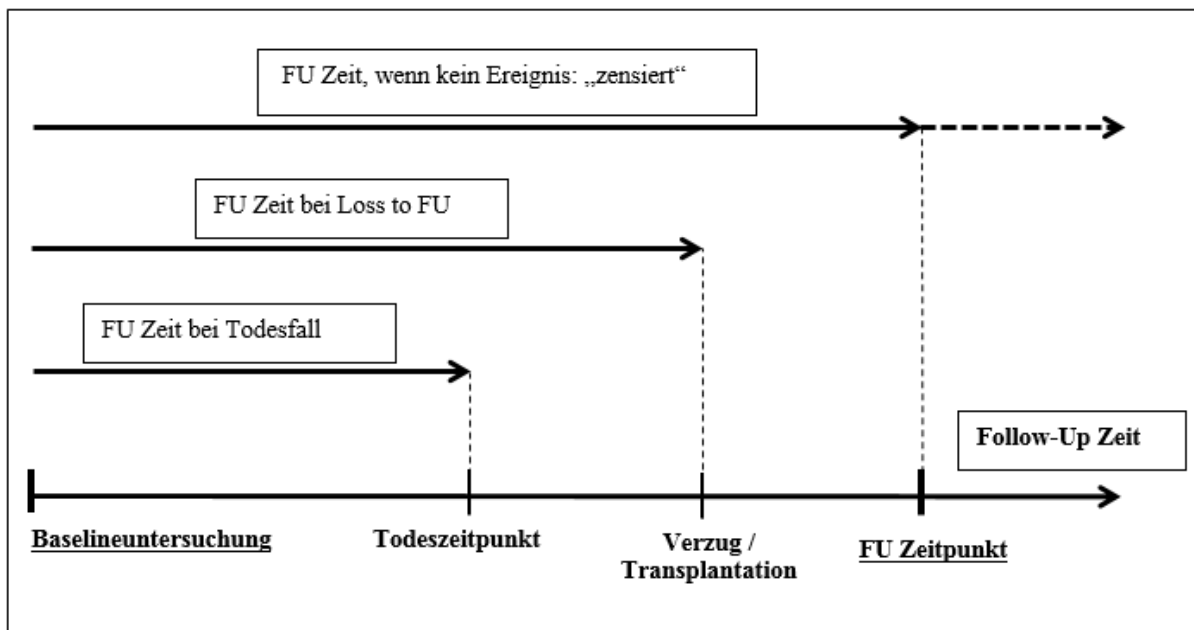
Zu den Basisuntersuchungen, die bei den Patienten der ISAR Studie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses durchgeführt wurden, zählten eine Blutentnahme vor Dialysebeginn zur späteren biochemischen Untersuchung, eine 24-Stunden-Elektrokardiographie, eine 24-Stunden-Blutdruckmessung, eine 24-Stunden-Pulswellenanalyse und die Messung der Pulswellengeschwindigkeit. Weiterhin wurden die Patienten den zwei neuro-kognitiven Tests, dem Moca-Test (Montreal Cognitive Assessment) und CDR (Clinical Dementia Rating), unterzogen und ein Punktwert über das Restless Legs Syndrom erhoben.

Mithilfe von Bild- und Videoaufnahmen des Augenhintergrundes wurde eine statische Untersuchung der retinalen Gefäße mit dem RVA und eine dynamische Untersuchung mit dem DVA durchgeführt (Schmaderer et al., 2016). In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der dynamischen Untersuchungen des Augenhintergrundes mittels DVA in einer Längsschnittuntersuchung analysiert. Die restlichen Basisuntersuchungen waren Gegenstand von Untersuchungen in weiteren Arbeiten im Rahmen der ISAR Studie.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurden zusätzlich durch ein Aktenstudium Informationen zu Komorbiditäten, den kardiovaskulären Risikofaktoren und Informationen zur aktuellen Dialyse und Dialysehistorie des Patienten erfasst. Weiterhin wurden aus den Akten ein aktueller Medikamentenplan, Laborwerte und sozio-demographische Informationen entnommen (Schmaderer et al., 2016).

Nach einem Follow-Up-Intervall von 48 Monaten wurden alle bis dahin stattgefundenen kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Todesfälle erfasst (Schmaderer et al., 2016). Als kardiovaskulär wurde ein Todesfall definiert, wenn eine der folgenden Todesursachen festgestellt wurde: ein plötzlicher Herztod, tödlicher Herzinfarkt, Tod aufgrund einer Herzinsuffizienz, Tod nach einem kardiovaskulären Eingriff, ein tödlicher Schlaganfall, Tod aufgrund einer Lungenembolie oder eines vorliegenden Klappenvitiums, oder das Vorliegen einer sonstigen kardiovaskulären Todesursache wie beispielsweise einer mesenterialen Ischämie. Während dieser 48-monatigen Follow-Up-Zeitspanne wurden zusätzlich alle sogenannten „Loss to Follow-Up“ Fälle erhoben, also diejenigen Patienten, die für eine weitere Beobachtung der Studie nicht mehr zur Verfügung standen. In unserem Fall lag ein „Loss to FU“ vor, wenn einer der Patienten im FU-Zeitraum eine Nierentransplantation erhielt und deswegen nicht mehr dialysepflichtig war, oder falls ein Patient verzogen ist und seine Daten nicht mehr erhoben werden konnten. Als „Follow-Up Zeit“ wurden, in Abhängigkeit dieses Patientenstatus und der Ereignisse im FU-Zeitraum, verschiedene Zeitspannen definiert. Wenn bei einem Patienten ein Todesfall innerhalb des FU-Zeitraums auftrat, entsprach die Follow-

Up-Zeit der vergangenen Zeit zwischen dem Tag des Studieneinschlusses und dem Todestag. Schied ein Patient aufgrund einer Transplantation oder eines Umzugs aus der Kohorte aus, entsprach die FU-Zeit wiederum der Zeitspanne vom Studieneinschluss bis zu diesem Loss to FU-Datum. Falls keines dieser Ereignisse eintrat wurde die FU-Zeit definiert als Zeitspanne zwischen dem Studieneinschluss und dem Erhebungsdatum des Follow-Up's. In diesem Fall galt die Berechnung als „zensiert“. In der folgenden Abbildung (Abb.) sind die verschiedenen FU-Zeiträume illustriert.



*Abbildung 1: Darstellung der Follow-Up-Zeiten in Abhängigkeit des Ereigniseintritts*

## 2.4. Die Untersuchung mit dem Dynamic Vessel Analyzer (DVA)

### 2.4.1. Technische und physiologische Grundlagen

Um die Gefäße des Augenhintergrundes darzustellen und Pathologien quantifizieren zu können, wurden in der ISAR-Studie mit dem Retinal Vessel Analyzer (RVA) eine statische Augenuntersuchung und mit dem Dynamic Vessel Analyzer (DVA) eine dynamische Augenuntersuchung durchgeführt. Die Begriffe DVA und RVA werden in der Literatur oft bedeutungsgleich verwendet, jedoch handelt es sich beim DVA, der ursprünglich für klinische Zwecke entwickelt wurde, um eine erweiterte Version des RVA (Garhofer et al., 2010). Bei der statischen Untersuchung mittels RVA kann nur ein Bild des Fundus erstellt werden anhand dessen die Gefäße analysiert werden (Seifert und Vilser, 2002). Hingegen können bei der

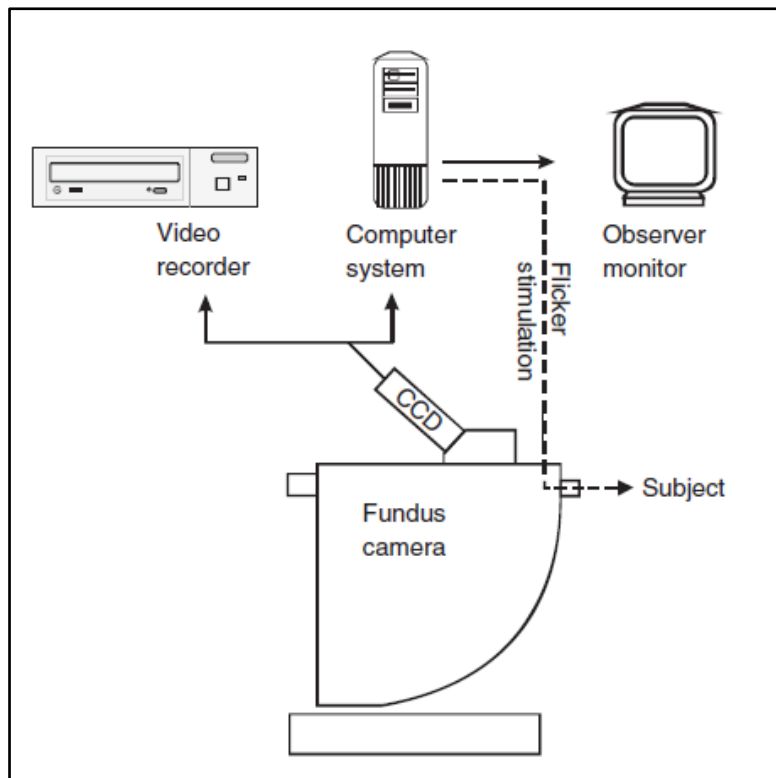
dynamischen Untersuchung die Arteriolen und Venolen zusätzlich mit einem Flickerlicht stimuliert werden und es wird ein Video vom Fundus erstellt. Bei dem DVA wird hierbei durch die visuelle Stimulation mittels eines grünen Flickerlichtes eine Dilatation der Gefäße ausgelöst (Kotliar et al., 2004). Auf physiologischer Ebene bewirkt das optische Flickerlicht des DVA eine erhöhte neuronale Aktivität in der Retina, die wiederum eine Gefäßreaktion der Arteriolen und Venolen hervorruft (Riva et al., 2005). Durch die visuelle Provokation mit dem grünen Flickerlicht reagieren die Gefäße mit einer Vasodilatation und folglich einer verstärkten retinalen Durchblutung (Garhofer et al., 2010). Durch die Stimulation erhöht sich der metabolische Bedarf in der Netzhaut, dem wiederum durch eine erhöhte Durchblutung mithilfe eines größeren Gefäßdurchmessers entsprochen wird (Riva et al., 2005). Falsini et al. entdeckten diese sogenannte „neuro-vaskuläre Kopplung“, indem sie eine signifikante Korrelation zwischen der Durchblutung, gemessen mittels Doppler-Flowmetrie, und der Ganglienzellaktivität, gemessen mittels Elektroretinogramm (ERG), zeigen konnten (Falsini et al., 2002). Bei diesem Vorgang nehmen die Endothelzellen der arteriellen und venösen Blutgefäße eine zentrale Funktion ein, da sie deren Wandbeschaffenheit beeinflussen und Vorgänge wie die der Hämostase und Vasomotorik steuern. Liegt eine Schädigung dieser Endothelzellen vor, die mit einer Funktionsbeeinträchtigung einhergeht, spricht man von einer sogenannten endothelialen Dysfunktion (Nägele et al., 2018). Hier bietet die Untersuchung mittels DVA eine neue technische Möglichkeit, die endotheliale Dysfunktion durch Pathologien der retinalen Gefäßreaktionen auf das Flickerlicht messen zu können.

#### **2.4.2. Aufbau des Dynamic Vessel Analysers**

Für die dynamische retinale Gefäßuntersuchung in dieser Studie wurde der Dynamic Vessel Analyzer (DVA) der Firma Imedos GmbH in Jena verwendet. Zu dem Arbeitsplatz des DVA gehören neben der DVA Einheit selbst, ein Computer mit Tastatur und Bildschirm, ein Drucker und ein Videorekorder (Garhofer et al., 2010).

Um den Hintergrund des Auges optisch darstellen zu können, besitzt der DVA als wichtigstes Element eine integrierte Funduskamera (FF450 Funduskamera, Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland). Mit dieser wird die Retina durch die dilatierte Pupille beleuchtet und kann so visualisiert werden. In den optischen Weg der Funduskamera ist eine Charge-Coupled Device Video Kamera (CCD Kamera) integriert, die die Bildinformation in Form eines Videosignals an den Computer und simultan an den Videorekorder weiterleitet (Seifert und Vilser, 2002). Das Computersystem analysiert mithilfe seiner verarbeitenden Software die optische Information aus der Kamera und steuert alle mit ihm verbundenen Elemente (Seifert und Vilser,

2002). Die Weiterleitung des Videosignals zu dem Videorekorder ermöglicht eine Aufzeichnung der Information und damit eine Re-Evaluation der Daten auch noch zu einem späteren Zeitpunkt (Kotliar et al., 2011). Auf dem Computerbildschirm wird das Bild der Retina für die erleichterte Handhabung des Anwenders ebenfalls visualisiert (siehe Abb.2) (Garhofer et al., 2010). Abb. 2 zeigt den schematischen Aufbau eines typischen Arbeitsplatzes des DVA.



**Abbildung 2:** Schematische Systemübersicht des Arbeitsplatzes des Dynamic Vessel Analyzers (Garhofer et al., 2010).

### 2.4.3. Technischer Hintergrund der DVA-Messung

Die Netzhaut kann optisch durch die Funduskamera dargestellt werden, indem die Kamera den Hintergrund des Auges durch die Pupille des Patienten beleuchtet, und das Licht dort von den verschiedenen Schichten und Strukturen der Retina reflektiert oder absorbiert wird (Garhofer et al., 2010). Die darzustellenden retinalen Arteriolen und Venolen sind mit einer Säule von roten Blutkörperchen gefüllt, die hiermit ebenfalls einen Teil des Lichtes absorbieren (Seifert und Vilser, 2002). Um die Gefäße optimal sichtbar zu machen, wird die Lichtwellenlänge so gewählt, dass die Absorption des Lichtes durch die Erythrozyten maximal ist, während es vom restlichen Gewebe und den umgebenden Strukturen reflektiert wird. Diese Wellenlänge liegt in einem Bereich von 400-620 nm (Garhofer et al., 2010). Bei den Messungen für diese Studie lag

die gewählte Lichtwellenlänge bei 530-600 nm (Kotliar et al. 2011). Da die Wand der Gefäße selbst nicht sichtbar ist, entspricht der durch den DVA gemessene Gefäßdurchmesser genau genommen nur dem Durchmesser der Erythrozytensäule (Seifert und Vilser, 2002). Eine Verbesserung des Kontrastes kann zusätzlich durch das Einbringen eines speziellen Grünfilters in den optischen Weg der Funduskamera erfolgen (Seifert und Vilser, 2002).

Das Flickersystem des DVA ist in die Funduskamera integriert und besteht aus einer optoelektronischen Blendeneinrichtung (Garhofer et al., 2010). Diese erzeugt den Flickereffekt, indem sie die reguläre Beleuchtung der Funduskamera regelmäßig mit einer Frequenz von 12,5 Hz unterbricht (Garhofer et al., 2010). Die Frequenz ist so gewählt, dass sie in einem Bereich liegt, in dem bei den Gefäßen der Netzhaut eine maximale Anregung ausgelöst wird (Polak et al., 2002). Das erzeugte Flickerlicht hat einen Helligkeits- und Dunkelheitskontrast im Verhältnis von 25:1 (Gugleta et al., 2012). Durch den Mechanismus der Lichtunterbrechung hat das Flickerlicht dieselbe Wellenlänge wie die Beleuchtung der Funduskamera und deckt auch deren ganzes optisches Feld von 30 Grad ab (Garhofer et al., 2010).

Das Helligkeitsprofil des Fundus gelangt nach der Messung über die CCD-Kamera zu dem Computersystem, durch das die Bildverarbeitung und Bildanalyse erfolgt (Garhofer et al., 2010). Die Computersoftware beinhaltet, neben der Funktion zur Bildanalyse, auch bestimmte Algorithmen, die dazu dienen, Störfaktoren bei der Messung zu kompensieren. Diese Algorithmen sind notwendig, um anhand des Helligkeitsprofils die Gefäßdurchmesser korrekt beurteilen zu können. Eine gewisse Qualität der Messungen wird garantiert, indem die DVA-Software die Messqualität kontinuierlich anhand des Bildkontrastes überwacht. Kommt es beispielsweise durch ein Blinzeln zu einer qualitativ schlechten Aufnahme, wird diese automatisch entfernt (Garhofer et al., 2010). Schattenbildende Strukturen des Fundus oder Reflektionen der Gefäßoberflächen werden ebenfalls durch einen Algorithmus ausgeglichen, der sich an die Helligkeitsunterschiede anpasst (Garhofer et al., 2010). Weiterhin ist der DVA dazu in der Lage, Gefäße zu erkennen, kleine Augenbewegungen auszugleichen und ihnen, auch ohne dass der Untersucher eingreifen muss, folgen zu können (Polak et al., 2002).

#### **2.4.4. Messablauf des DVA**

In einem ersten Schritt der Messung wurden am Desktop des Computers die Personendaten in Form von Name, Geschlecht und Geburtsdatum des Patienten in das Auswertungsprogramm „DVA research-Software 4.16“ (Firma Imedos GmbH, Jena) eingegeben. Ebenso wurde angegeben, ob das rechte oder linke Auge untersucht wird, wobei immer das dominante Auge des Patienten ausgewählt wurde. Voraussetzung für eine gelungene Messung ist eine vorherige,

adäquate Dilatation der Pupille. Dies geschah durch die Verabreichung eines Mydriaticums in Form von Tropicamid Augentropfen (0,5%, Mydriaticum Stulln, 5mg, Pharma Stulln, Deutschland) (Kotliar et al., 2011). Hierbei handelt es sich um einen muscarinären Antagonisten, der nicht vasoaktiv ist, und so die Gefäßdurchmesser nicht beeinflussen kann (Garhofer et al., 2010). Die Tropfen wurden appliziert und nach einer Wartezeit konnte mit der Untersuchung begonnen werden (Kotliar et al. 2011). Um stabile hämodynamische Bedingungen des Patienten zu gewährleisten, wurde eine Ruhepause vor der Messung eingeplant (Garhofer et al. 2002). Ebenso wurde die DVA-Messung standardisiert bei allen Patienten vor Erhalt der Dialysetherapie in der Wochenmitte durchgeführt.

Im nächsten Schritt wurde die Untersuchungsumgebung mit den Geräten auf die Größe des Patienten eingestellt, damit die Funduskamera die Retina bestmöglich abbilden kann. Dazu wurde das Kinn des sitzenden Patienten so auf einer Ablage platziert, dass seine Stirn gleichzeitig an einem Plastikband anlag. Das Auge, an dem keine Messung stattfand, wurde mit einer Augenklappe abgedeckt (Gugleta et al., 2006) (Imedos GmbH, 2009) und auf dem Untersuchungsbildschirm wurde der Fundus des Patienten visualisiert. Von der Software des DVA wird für die folgende Analyse ein Bildwinkel von 30 Grad angestrebt (Gugleta et al., 2006). Dieser Bildwinkel kann erreicht werden indem der Patient eine Nadelspitze der Funduskamera fixiert und diese Position während der gesamten Untersuchung beibehält (Imedos GmbH, 2009).

In einem nächsten Schritt wurde vom Untersucher ein rechteckiges Untersuchungsfeld auf dem Monitor ausgewählt, das die zu messenden Gefäße möglichst zentral beinhalten sollte (Seifert und Vilser, 2002) (Polak et al., 2000). Der Untersucher kann durch Veränderung des Kameralichtes sicherstellen, dass das Fundusbild auf dem Monitor einen optimalen Kontrast zwischen den Gefäßen und dem umliegenden Gewebe zeigt (Garhofer et al., 2010). Die gewählte Lichtwellenlänge liegt bei 530-600 nm und somit in einem Bereich, in dem die Absorption des Lichtes durch die Erythrozyten maximal ist (Garhofer et al., 2010) (Kotliar et al. 2011). Um trotz leichter Bewegungen des Auges dem gewählten Ausschnitt folgen zu können, benötigt die Software als Bezugspunkt entweder eine Abzweigung eines Gefäßes oder alternativ eine Kreuzung von Arterie und Vene (Imedos GmbH, 2009). In diesem sogenannten „Template“ findet dann die Datenauswertung durch die Software statt. Ist das Template festgelegt, muss jeweils eine Arterie und Vene vom Anwender ausgewählt und markiert werden, an der die Untersuchung stattfinden soll. Wegen der begrenzten optischen Auflösung der Videokamera sollten keine Gefäße mit einem Durchmesser von weniger als 90 Mikrometer untersucht werden (Seifert und Vilser, 2002). Weiter sollte vermieden werden, zwei sehr nah

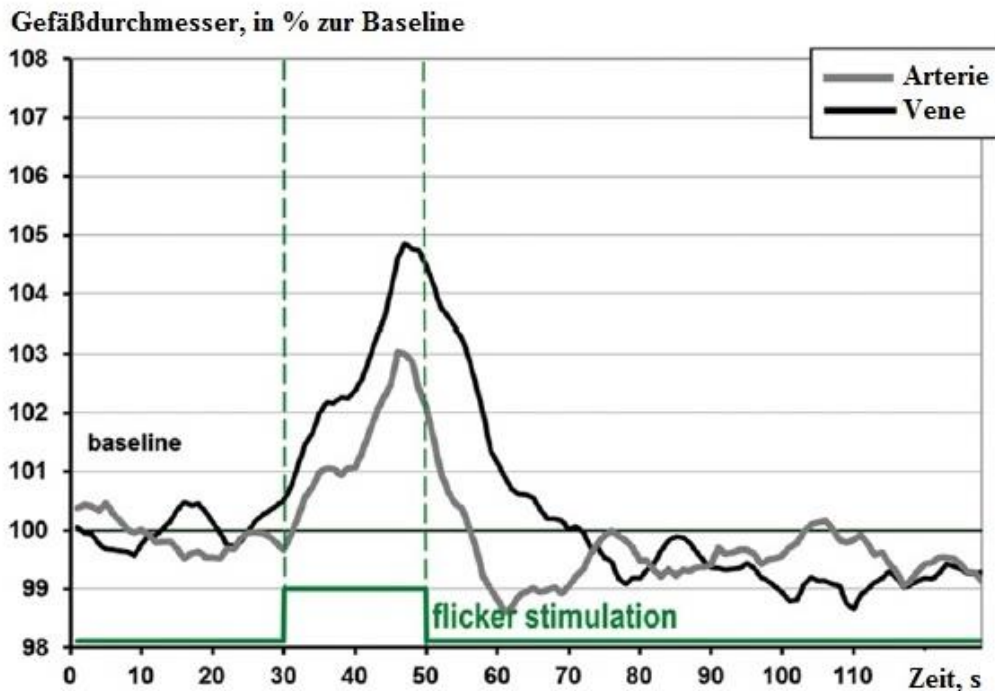
beieinander liegende Gefäße zu wählen, da das System so nur schwer zwischen ihnen unterscheiden kann (Garhofer et al., 2010). Zusätzlich sollten die Gefäße innerhalb eines Abstandes von etwa ein bis zwei Papillendurchmessern vom Sehnerv liegen (Garhofer et al., 2010). Weiterhin können nur die von der Papille aus zur Makula zeigenden temporalen Gefäßabschnitte für die Flickeranalyse ausgewählt werden, da nur bei diesen Gefäßen eine ausreichende makuläre Stimulierung gewährleistet werden kann (Imedos GmbH, 2009). Die Markierung der Gefäße erfolgt durch eine gerade, axiale Line und, um repräsentative Ergebnisse zu erlangen, sollte die Länge des ausgewählten Segments zwischen einem halben und einem Durchmesser der Papille betragen (Garhofer et al., 2010) (Imedos GmbH, 2009). Nach diesen Schritten startet der DVA die Messung automatisch und die Software errechnet die Gefäßdurchmesser der ausgewählten Arterie und Vene in Abhängigkeit von der Zeit.

#### **2.4.5. Retinale Gefäßreaktion auf die Flickerstimulation des DVA**

Die DVA-Messung beginnt zuerst mit einer sogenannten Baselinemessung, bei der die Gefäßdurchmesser von den Arteriolen und Venolen über einen Zeitraum von 50 Sekunden (s) gemessen werden, ohne dass eine vorherige Flickerlichtstimulation stattfand. Danach erst folgen eine Flickerphase von 20s, und wieder eine Pause ohne Flickerlicht von 80s (Kotliar et al., 2011) (Lim et al., 2014). Regelmäßig reagieren Arterien auf das Flickerlicht mit einer Vasodilatation, nachfolgender Vasokonstriktion und Rückkehr zum Anfangswert, der Baseline. Bei den Venen erfolgt hingegen diese Rückkehr zur Baseline direkt nach der Dilatation, ohne vorhergehende Konstriktion (Kotliar et al., 2004). Als Maß für die Gefäßreaktion wird die maximale prozentuale Veränderung der Durchmesser in Bezug zum Baselinewert errechnet. Dieser Parameter erwies sich schon in zahlreichen vorherigen Studien als etablierter Wert um Gefäßpathologien in der DVA-Untersuchung zu identifizieren (Kotliar et al., 2011) (Nägele et al., 2018) (Mandecka et al., 2009).

Abb. 3 zeigt exemplarisch Kurven einer typischen arteriellen und venösen Gefäßreaktion auf eine Flickerlichtstimulation, die mittels DVA gemessen wurde.





**Abbildung 3: Beispielhafte dynamische Gefäßuntersuchung mit dem DVA** (Kotliar et al., 2017). Retinale arterielle und venöse Reaktion auf Flickerlichtstimulus eines gesunden Patienten gemessen mit dem DVA: Die Kurven repräsentieren relative zeitliche Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser bezogen auf die Baseline vor, während und nach der Stimulation.

Diese Messung wird in zwei weiteren Zyklen nochmals wiederholt, wodurch sich bei insgesamt drei aufeinander folgenden Flickerzyklen eine Gesamtmessdauer von 350 Sekunden ergibt (Kotliar et al., 2011) (Lim et al., 2014). Im Messzeitraum wird das Auge also anhand eines festen Protokolls drei Mal mit einem grünen Flickerlicht 20 Sekunden lang stimuliert, wobei sich zwischen den Flickerperioden jeweils Pausen von 80 Sekunden befinden. Polak et al. stellten fest, dass bei der Gefäßreaktion auf die Dilatation eine Vasokonstriktion folgt, deren Minimum erst 10-40 Sekunden nach dem Flickerende erreicht wird (Polak et al., 2002). Damit es bei einer erneuten Stimulation nicht zu einer Überlappung mit dieser Vasokonstriktion kommt, wird eine Pause von mindestens 80 Sekunden zwischen den Flickerzyklen empfohlen (Garhofer et al., 2010).

## 2.5. Datenauswertung und Messvariablen des DVA

Eine Auswertung und Analyse der extrahierten Rohdaten erfolgte, indem für jeden Patienten eine Vorlage mit Makros in einer Tabellenkalkulation (Excel; Microsoft) erstellt wurde. So konnten die Daten der DVA-Untersuchung gefiltert, analysiert und weiterverarbeitet werden (Kotliar et al., 2011). Vor der weiteren Analyse wurden die Datensätze jedoch sorgfältig

daraufhin überprüft, ob die Datenqualität der gemessenen Untersuchungen ausreichend war. Hierzu bewertete eine für die Messqualität verantwortliche Person die arteriellen und venösen Flickerkurven anhand eines kumulativen Punktbewertungsverfahrens. Die dabei verteilten Punktwerte reichten von „0“ (schlechte Qualität) bis „5“ (exzellente Qualität). Die Punktvergabe richtete sich nach unterschiedlichen Kriterien zu denen eine generelle Auswertbarkeit der Daten, das Vorliegen von mindestens einem auswertbaren Flickerzyklus, das Vorliegen eines Rauschens oder von Lücken in den Messkurven, und die Vollständigkeit der Datenpunkte während der Flickerperioden, zählten. Datensätze mit nicht ausreichender Qualität zeigten Punktwerte von weniger als 2,5 Punkten (Kotliar et al. 2017). Diese Datensätze wurden folglich aus der Analyse ausgeschlossen, wobei zuvor jeder Fall mit einem zweiten Beobachter diskutiert wurde und ein Ausschluss nur im Konsens erfolgte (Sorensen et al., 2016) (Kotliar et al., 2017). Der durchschnittliche Punktwert der Datensätze lag bei 3,5 Punkten [3,5-4,5] [95 % Konfidenzintervall (KI)].

Aus den verbliebenen Messdaten mit guter Datenqualität wurde für jeden der 214 Patienten jeweils ein Kurvendiagramm für die gemessene Vene und die Arterie berechnet, das die Gefäßdurchmesser in dem zeitlichen Verlauf darstellt. Um aus den durch jeden der drei Flickerzyklen entstandenen drei Kurven ein einzelnes Diagramm zu erhalten, wurde der Median aus den drei Datensätzen gebildet (Kotliar et al., 2011).

Die Einheit anhand der die absoluten Gefäßdurchmesser bestimmt wurden entspricht den sogenannten Messeinheiten (MU's), die genau einem Mikrometer im idealen Augenmodell „Gullstrand's eye“ entsprechen (Seifert und Vilser, 2002). Für die Messung der Gefäßreaktionen wurden nicht nur die absoluten Werte erhoben, sondern es wurden die prozentualen Veränderungen bezogen auf den Baselinewert berechnet. Hierzu wurden die Gefäßmaxima durch die Baselinedurchmesser geteilt (Garhofer et al. 2010). Der Baselinewert ist dabei der durchschnittliche Gefäßdurchmesser erhoben im Zeitraum vor der Flickerlichtstimulation und stellt den 100% Wert dar (Kotliar et al., 2004). Der Grund dieser Vorgehensweise liegt an den großen Unterschieden, die bei Gefäßdurchmessern zwischen und innerhalb von Individuen vorliegen (Hubbard et al., 1999) und deswegen ein Absolutwert nicht aussagekräftig wäre. Als Messvariablen für die Gefäßreaktionen verwendeten wir jeweils die maximale prozentuale Dilatation der Arteriolen (aMax) und Venolen (vMax) am Ende des Flickerlichtes. Wir legten weiterhin ein Zeitfenster von 4 Sekunden vor und einer Sekunde nach dem Ende des Flickerlichtes fest, in dem sich dieses Maximum befinden musste. Bei jeweils einem der 214 Patienten war wegen ungenügend vorliegender Daten in genau diesem interessierenden Bereich die Kalkulation des Parameters aMax bzw. vMax nicht möglich.

Wegen dieses bei jeweils einem Probanden fehlenden Parameterwertes von aMax bzw. vMax ergab sich folglich eine Anzahl von nur 213 statt 214 Messwerten der DVA-Parameter, die für die weiteren Analysen zur Verfügung standen. Die Anzahl der Teilnehmer der betrachteten Studienkohorte hingegen betrug weiterhin insgesamt 214 Patienten, da der fehlende Wert von aMax bzw. vMax jeweils bei einem anderen Patienten vorlag und der vorhandene DVA-Wert (aMax bzw. vMax) des Patienten für die einzelne Analyse weiter miteinbezogen wurde. Ebenso lagen die Daten für alle Auswertungen, die ohne Gefäßparameter durchgeführt wurden, vollständig für die ursprünglichen 214 Patienten vor (z.B. die Baselineberechnungen).

## **2.6. Erhebung der Kovariaten**

Im Zuge des Aktenstudiums zum Studienbeginn wurden die Komorbiditäten und Dialyseparameter der Patienten unter anderem anhand von stationären Arztbriefen erhoben. Ausgewertet wurde das Vorhandensein einer pAVK, von Diabetes mellitus, einer chronischen Herzinsuffizienz, einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vergangenheit und ob der Patient einen zentral-venösen Katheter hatte. Die speziell die Hämodialyse betreffenden Parameter wie beispielsweise die Ultrafiltration, Dialysedauer oder Elektrolytkonzentrationen wurden ebenfalls für jeden Patienten dokumentiert.

Durch eine Befragung der Patienten wurden weitere Daten wie Alter und Geschlecht, ein Nikotinabusus, der Body-Mass-Index (BMI) und die Dialyse-Vintage ermittelt.

Weitere benötigte Daten wurden klinisch beim Patienten gesammelt. Vor Beginn jeder Hämodialyse erfolgte eine viermalige Blutdruckmessung bei jedem der Patienten, wobei für die Datenauswertung ein Mittelwert der Messungen verwendet wurde, um so Messwertschwankungen entgegenzuwirken. Die Blutdruckmessungen wurden mit Standard-Blutdruckmanschetten am Dialysegerät durchgeführt.

Zusätzlich wurden Blutentnahmen zur Gewinnung der benötigten Laborparameter durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgten, wie die DVA-Messungen, immer vor der zur Wochenmitte stattfindenden Hämodialyse und die Proben wurden in ISO zertifizierten Laboratorien ausgewertet (Lorenz et al., 2018).

## **2.7. Statistische Auswertung**

Die statistischen Auswertungen, Grafiken und Tabellen der vorliegenden Arbeit wurden mit der Software „IBM SPSS Statistics, Version 22“ (SPSS Inc., Chicago, USA) erstellt.

Eine Überprüfung auf Normalverteilung der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Variablen

wurde durch eine visuelle Darstellung der Datenverteilung im Histogramm und mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft.

Die deskriptive Statistik, mit der die Basisdaten analysiert und dargestellt wurden, erfolgte in absoluten Zahlen, Angaben in Prozentwerten und, falls normalverteilte Daten bei den Variablen vorlagen, mittels einer Berechnung von Mittelwerten und zugehörigen Standardabweichungen. Bei nicht normalverteilten Parametern wurde der Median mit Interquartilsabstand (IQA) zwischen erstem und drittem Quartil errechnet.

Die Kontrolle auf Normalverteilung der Daten entschied folglich, welcher Test zur Überprüfung der Signifikanz bei dem Vergleich von Mittelwerten, Medianwerten oder Prozentwerten der verschiedenen Parameter angewandt werden musste. Falls normalverteilte Werte vorlagen, wurde eine Signifikanz mittels T-Test, ansonsten mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft, wobei das Signifikanzniveau auf  $p < 0,05$  festgesetzt wurde. Lagen kategorialen Variablen vor kam der Chi-Quadrat Test zur Anwendung (Barton, 2014).

Weiterhin wurden signifikante Zusammenhänge zwischen den Subgruppen der DVA-Parameter und klinischen Parametern bzw. Laborparametern der Baselineuntersuchung errechnet, sowie eine Überlebenszeitanalyse mithilfe von Kaplan-Meier Kurven durchgeführt. Für ersteres wurden die metrischen DVA-Variablen in kategoriale Variablen transformiert, wobei eine Klassierung der Daten in Terzile erfolgte. Bei den so entstandenen kategorialen Variablen „aMax klassiert“ bzw. „vMax klassiert“ beinhaltet das erste Terzil die Werte von denjenigen Patienten, die die geringsten Gefäßdilataionen vorwiesen. Das zweite Terzil repräsentiert folglich eine mittelstarke Reaktion und das dritte Terzil die größten gemessenen Gefäßerweiterungen nach der Provokation durch Flickerlicht. Um zu testen ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den nun kategorialen Variablen „aMax klassiert“ bzw. „vMax klassiert“ und den klinischen Parametern bzw. Laborparametern vorlag, wurden unterschiedliche Tests in Abhängigkeit der jeweiligen Variablenlevels durchgeführt. Bei parametrischen kontinuierlichen, also normalverteilten Variablen, wurde ein ANOVA-Test durchgeführt. Bei nicht-parametrischen kontinuierlichen Variablen kam der Kruskal-Wallis H-Test und bei kategorialen Variablen der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung. Auf die gleiche Weise wurde so getestet, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Terzilgruppen der DVA-Parameter und den erhobenen Mortalitätsraten sowie den FU-Zeiträumen gibt.

Bei der Überprüfung, ob es bezogen auf die DVA-Variablen und Baselineparameter signifikante Unterschiede gibt zwischen den zwei Gruppen der verstorbenen und überlebenden Patienten, wurde die Signifikanz bei nicht normalverteilten parametrischen Variablen getestet durch den Mann-Whitney-U Test. Bei den parametrischen normalverteilten Variablen wurde

die Signifikanz überprüft durch einen T-Test und bei kategorialen Variablen anhand des Chi-Quadrat Tests (Barton, 2014). Bei diesem Vergleich wurden die Loss to Follow-up Patienten, also diejenigen die im FU Zeitraum verzogen sind oder eine Nierentransplantation erhielten, nicht miteingeschlossen. Aus diesem Grund dienen die oben genannten statistischen Berechnungen bezogen auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nur zur Verdeutlichung gegebenenfalls vorhandener Unterschiede. Wegen der nicht berücksichtigten Loss to Follow-up Daten besteht jedoch keine statistisch valide Aussagekraft dieser Berechnungen.

Die Überlebenszeitanalyse erfolgte mittels Kaplan-Meier Kurven und konnte unter Einschluss der Loss to Follow-up Patienten berechnet werden, indem eine Berücksichtigung der erhobenen Daten bis zum Ausschlusszeitpunkt bzw. bis zur Zensur stattfand. Die Unterschiede im Überleben zwischen den Terzilen der DVA-Variablen „aMax klassiert“ bzw. „vMax klassiert“ wurden mittels Log-rank Test auf Signifikanz überprüft. Zusätzlich wurden für jedes der Terzile der DVA Variablen die Überlebensraten für einen Zeitraum von drei Jahren berechnet (Barton, 2014).

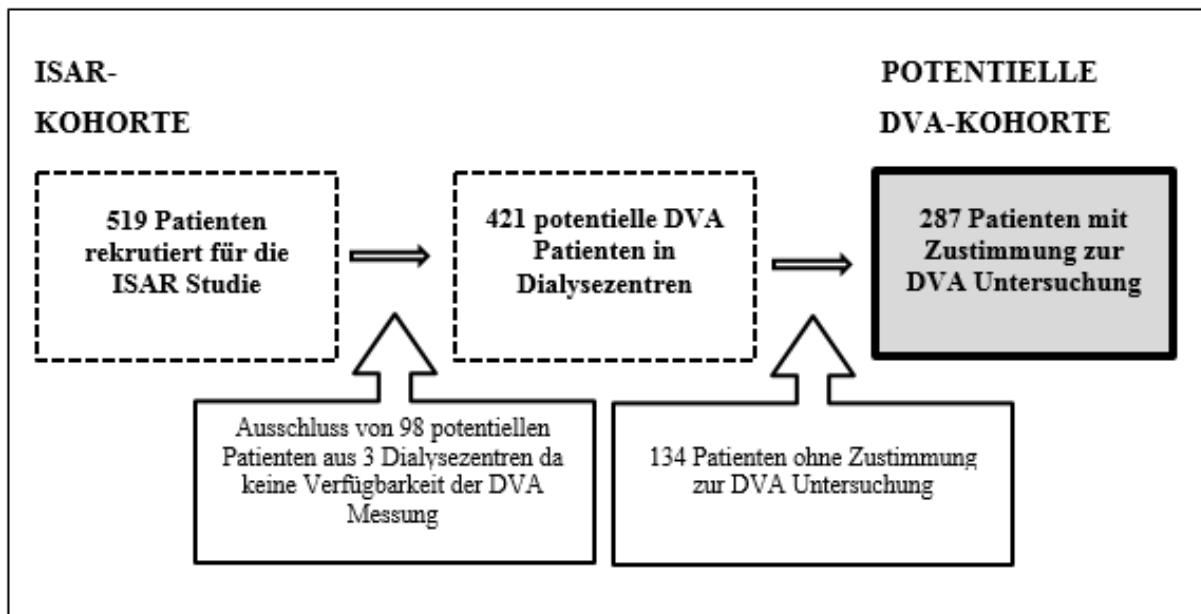
Um im Anschluss univariate Einflussfaktoren auf die Mortalität der Dialysepatienten zu identifizieren, wurden deren Hazard Ratios in einem Cox-Proportionalen Hazard Modell berechnet. Die dabei für das Überleben als univariat signifikant berechneten Einflussfaktoren wurden später in ein multivariates Cox-Modell übertragen. Die DVA Variablen aMax und vMax wurden hier nicht als kategoriale Variablen, sondern als kontinuierliche Variablen in das Cox-Proportionale Hazard Modell eingeschlossen. Im univariaten und multivariaten Modell erfolgte die Signifikanztestung durch den „likelihood ratio-Test“, die Daten wurden dargestellt als Hazard Ratios pro Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (Barton, 2014).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Basisdemographie der Kohorte

##### 3.1.1. Zusammensetzung der Kohorte

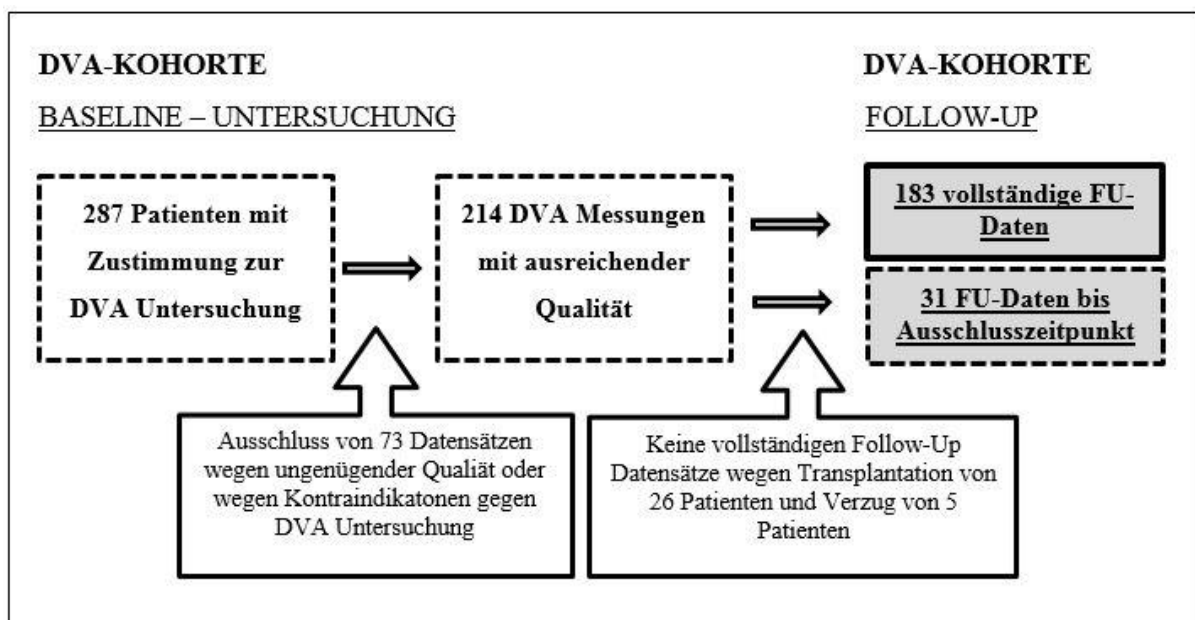
Von den insgesamt 519 an der ISAR-Studie teilnehmenden Patienten standen nur 421 potentielle Patienten für die dynamische retinale Gefäßuntersuchung zur Verfügung, da in drei der teilnehmenden Dialysezentren die Untersuchungen mit dem DVA nicht durchgeführt werden konnten. Von diesen 421 potentiellen erklärten sich 287 Patienten dazu bereit an den Augenhintergrunduntersuchungen mittels DVA und RVA teilzunehmen. In Abb. 4 sind die Zusammensetzungen der ISAR- und der potentiellen DVA-Kohorte in einem Flussdiagramm dargestellt.



**Abbildung 4: ISAR-Kohorte und potentielle DVA-Kohorte im Flussdiagramm**

Von dieser potentiellen DVA-Kohorte mussten wiederum 73 dieser Patienten ausgeschlossen werden, da entweder schon vor der Datenerhebung Kontraindikationen gegen die Untersuchung mit dem Flickerlicht vorlagen oder die Datenqualität der bereits durchgeführten Untersuchung nicht ausreichend war. Somit ergaben sich zum Zeitpunkt der Baselineerhebung 214 Datensätze von 214 Patienten mit ausreichend guter Datenqualität. Über den Zeitraum der Follow-Up Erhebung mussten von den vorliegenden 214 Datensätzen weitere 31 Teilnehmer und somit auch 31 Datensätze teilweise von einigen Berechnungen der Studie ausgeschlossen werden, da bei ihnen keine vollständige Datenerhebung über den gesamten FU-Zeitraum gewährleistet

werden konnte oder sie nicht mehr dialysepflichtig waren. 26 dieser sogenannten „Loss to Follow-Up“ Patienten erhielten im FU-Zeitraum eine Transplantatnieren und waren damit nicht mehr dialysepflichtig. Fünf weitere mussten ausgeschlossen werden, da sie verzogen sind und so eine weitere Datenerhebung nicht mehr gewährleistet werden konnte. Von diesen 31 Patienten, die im Laufe des FU's ausgeschiedenen waren, wurden die Daten und Auswertungen jedoch bis zum Datum des Ausschlusses (Zeitpunkt Transplantation bzw. Verzug) in den statistischen Analysen, bei denen eine solche Unterscheidung möglich war, berücksichtigt. Abzüglich dieser „Loss to Follow-Up“ Patienten ergaben sich 183 Datensätze mit vollständigen Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum des Follow-Up's. In Abb. 5 sind die Zusammensetzungen der DVA-Kohorte bei der Baselineuntersuchung und der Follow-Up Untersuchung in einem Flussdiagramm dargestellt.



**Abbildung 5: DVA-Kohorte: Baseline- und Follow-Up-Untersuchung im Flussdiagramm**

### 3.1.2. Alter, Geschlechterverteilung, kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren

Die Kohorte hatte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein Alter von 62,6 Jahren im Mittelwert (MW) mit einer Standardabweichung (SD) von  $\pm 15,0$  Jahren. Der überwiegende Teil der Teilnehmer war mit 68,2 % männlich. Bei den Patienten wurden verschiedene vaskuläre Komorbiditäten anhand ihrer Patientenakte erfasst. Ein knappes Drittel der Patienten hatte eine koronare Herzerkrankung (30,4 %) und bei fast einem Viertel der Patienten wurde eine Arteriosklerose (22,9 %) festgestellt. 14,5 % hatten eine pAVK und bei 13,1 % konnte ein

zerebrovaskuläres Ereignis in der Vergangenheit festgestellt werden. Diese vier vaskulären Erkrankungen wurden in unserer Studie unter dem Komplex „Vaskuläre Komorbidität“ zusammengefasst, der als erfüllt galt, wenn mindestens eine der oben genannten Komorbiditäten vorlag. Dies war bei fast der Hälfte der Teilnehmer (47,7 %) zutreffend.

**Table 1: Alter, Geschlechterverteilung und kardiovaskuläre Komorbiditäten**

<b>Baselineparameter</b>	<b>DVA-Kohorte (n=214)</b>
Alter in Jahren (MW ± SD)	62,6 ± 15,0
Männliches Geschlecht in %	68,2 %
<b>Vaskuläre Komorbidität</b>	47,7 %
Koronare Herzerkrankung in %	30,4 %
Periphere arterielle Verschlusskrankheit in %	14,5 %
Arteriosklerose in %	22,9 %
Vergangenes zerebrovaskuläres Ereignis in %	13,1 %

Zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zählen eine Dyslipidämie, Rauchen, Diabetes und ein arterieller Hypertonus (do Sameiro-Faria et al., 2013). In unserer Kohorte war fast die Hälfte der Studienteilnehmer übergewichtig (48,1 %) und etwas mehr als die Hälfte hatten eine Hypercholesterinämie (57,9 %). Ein knappes Viertel der Patienten waren Raucher (23,2 %), ein knappes Drittel der Studienteilnehmer litten unter Diabetes mellitus (30,8 %) und bei fast allen konnte eine arterielle Hypertonie (94,4 %) festgestellt werden. Dabei lag unter Therapie der mittlere systolische bzw. diastolische Blutdruck der Kohorte bei 134/74 mmHg. Insgesamt hatte die Kohorte einen mittleren BMI von 26,1.

**Table 2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

<b>Baselineparameter</b>	<b>DVA-Kohorte (n=214)</b>
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	
Übergewicht in %	48,1 %
Hypercholesterinämie in %	57,9 %
BMI (MW ± SD)	26,1 ± 5,5
Raucher in %	23,2 %
Diabetes mellitus in %	30,8 %
Arterieller Hypertonus in %	94,4 %
Syst. arterieller Blutdruck in mmHg (MW ± SD)	134 ± 22
Diast. arterieller Blutdruck in mmHg (MW ± SD)	74 ± 14
Mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg (MW ± SD)	94 ± 15



### 3.1.3. Ausgewählte Labor- und Dialyseparameter

Tabelle 3 zeigt eine Reihe von ausgesuchten Laborwerten, die zu den bedeutenden Laborparametern bei Dialysepatienten zählen. Der Serum-Albuminwert der Kohorte lag im Mittel bei 4,1 g/dl, das Serum-Kreatinin bei 9,1mg/dl und das hochsensitive C-reaktive Protein (hsCRP) bei 0,36mg/l. Das mittlere Calcium-Phosphat-Produkt betrug 4,0 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> und der mittlere Hämoglobinwert lag bei 11,9 g/dl.

**Tabelle 3: Ausgewählte Laborparameter**

<b>Baselineparameter</b>	<b>DVA-Kohorte (n=214)</b>
Serum-Albumin (g/dl, MW ± SD)	4,1 ± 0,4
Serum-Kreatinin (mg/dl, MW ± SD)	9,1 ± 2,8
hsCRP (mg/l, Median [IQA])	0,36 [0,18-0,81]
Serum-Calcium (mmol/l, MW ± SD)	2,26 ± 0,19
Serum-Phosphat (mmol/l, MW ± SD)	1,8 ± 0,5
Calcium-Phosphat-Produkt (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> , MW ± SD)	4,0 ± 1,1
Hämoglobin (g/dl, MW ± SD)	11,9 ± 1,2

Ausgewählte Dialyseparameter sollen die Rahmenbedingungen der Dialyse der Patienten widerspiegeln. Bei 5,1% der Patienten erfolgte der Dialysezugang über einen zentralvenösen Katheter, bei der überwiegenden Mehrheit jedoch über eine arterio-venöse Fistel (94,9 %). Hinsichtlich der vergangenen Zeitspanne unter Dialysetherapie, der sogenannten „Dialyse-Vintage“, lag diese bei der Kohorte im Median bei ca. 4 Jahren (49 Monaten), wobei der IQA respektive 24-79 Monate betrug. Die durchschnittliche Dauer der Dialysetherapien betrug 4,6 Stunden und das mittlere Ultrafiltrat lag bei 2280 ml. Die kt/V (Clearance x eff. Dialysezeit /Verteilungsvolumen), ein Parameter, der die Dialyseeffektivität widerspiegelt, lag im Median bei 1,47.

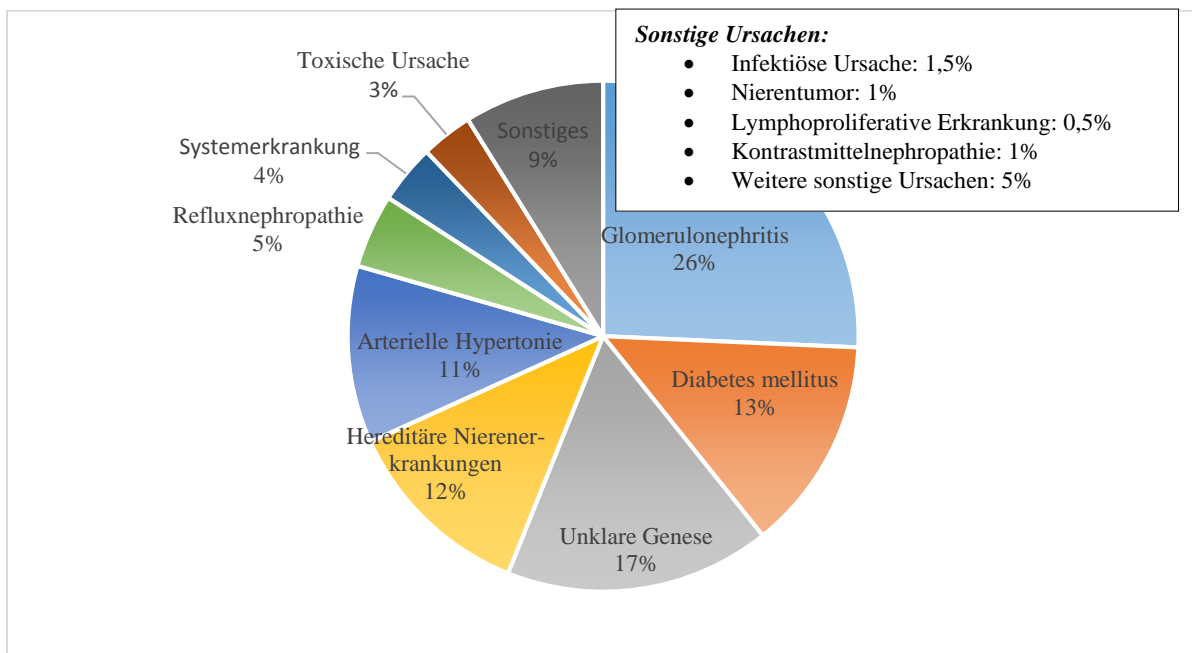
Weitere Dialyseparameter der Kohorte sind in Tabelle 4 zu sehen.

**Table 4: Ausgewählte Dialyseparameter**

Baselineparameter	DVA-Kohorte (n=214)
Anteil vaskulärer Katheter in %	5,1 %
Dialyse-Vintage (Monate, Median [IQA])	49 [24-79]
Zeit pro Dialyse (Stunden, MW ± SD)	4,6 ± 0,8
Ultrafiltration pro Dialyse (ml, MW ± SD)	2280 ± 1174
Dialysat Natrium (mmol/l, MW ± SD)	138 ± 1,0
Dialysat Calcium (mmol/l, MW ± SD)	1,33 ± 0,14
Dialysat Bicarbonat (mmol/l, MW ± SD)	32 ± 2,0
Kt/V (Median [IQA])	1,47 [1,26-1,71]

### 3.1.4. Grunderkrankungen der terminalen Niereninsuffizienz

Als Hauptursache der Dialysepflichtigkeit unserer Kohorte mit 214 Patienten stellte sich die Glomerulonephritis als vorherrschende Grunderkrankung in über einem Viertel (26 %) der Fälle heraus. Als zweithäufigste Grunderkrankung zeigte sich Diabetes mellitus mit 13 %, gefolgt von hereditären Nierenerkrankungen (12 %) und der arteriellen Hypertonie (11 %). Weitere Grunderkrankungen waren die Refluxnephropathie (5 %), eine Systemerkrankung (4 %), toxische (3 %) und sonstige (9 %) Ursachen. Bei 17 % der Patienten war die Genese der terminalen Niereninsuffizienz unklar. In Abb. 6 sind die Grunderkrankungen der Kohorte im Kreisdiagramm grafisch dargestellt.



**Abbildung 6: Grunderkrankungen der terminalen Niereninsuffizienz in der DVA-Kohorte**

### 3.1.5. Vergleich der Baselineparameter zwischen DVA-Kohorte und restlicher ISAR-Population

Es wurde überprüft, ob die DVA-Kohorte (n=214) ähnliche Baselineparameter wie die übrigen Teilnehmer der ISAR-Studie (n= 305) besaßen, oder ob es große Unterschiede zwischen beiden Populationen gab. Es stellte sich heraus, dass die DVA-Kohorte signifikant jünger war (p=0,001), mit einem Unterschied in den Mittelwerten von 4,5 Jahren. Ebenso lag bezüglich vorliegender Erkrankungen signifikant weniger Diabetes (30,8 % versus (vs.) 46,9 %, p<0,001) und insgesamt weniger vaskuläre Komorbiditäten (47,7 % vs. 65,6 %, p<0,001) in der DVA-Studienpopulation vor. Bei den einzelnen vaskulären Komorbiditäten gab es im speziellen signifikant weniger KHK (30,4 % vs. 40,0 %, p=0,025), pAVK (14,5 % vs. 30,2 %, p=0,000) und Arteriosklerose (24,3 % vs. 41,3 %, p=0,000). Auch bei den Laborwerten zeigten sich Unterschiede zwischen beiden Gruppen, wobei die DVA-Kohorte signifikant höhere Kreatinin- und Albumin-Werte besaß (8,1 mg/dl vs. 8,0 mg/dl und 4,1 g/dl vs. 3,9 g/dl, p<0,001), sowie niedrigere hsCRP Werte zeigte (0,36 mg/l vs. 0,57 mg/l, p=0,013 und). Alle Baselineparameter bei denen es einen signifikanten Unterschied zwischen DVA-Kohorte und den restlichen ISAR-Patienten gab, sind in Tabelle 5 aufgelistet. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die DVA-Kohorte gegenüber der restlichen ISAR-Population aus etwas jüngeren und gesünderen Dialysepatienten zusammensetzte.

**Tabelle 5: Vergleich der Baselineparameter zwischen DVA-Kohorte und restlicher ISAR-Population**

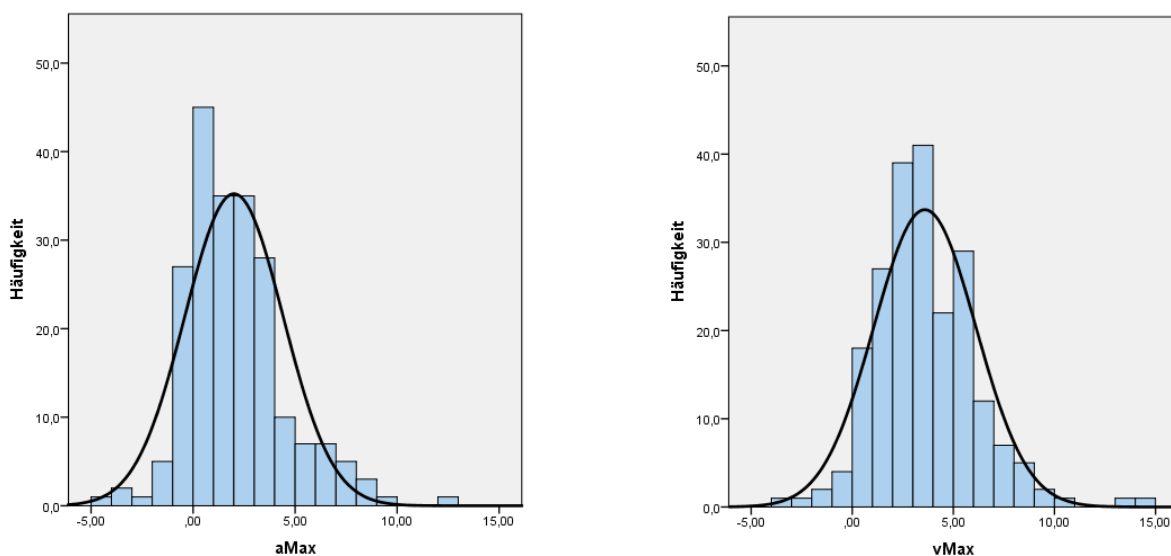
<b>Baselineparameter</b>	<b>DVA-Kohorte (n=214)</b>	<b>Restliche ISAR Kohorte (n=305)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre, MW ± SD)	62,6 ± 15,0	67,1 ± 15,0	<b>0,001</b>
<b>Vaskuläre Komorbidität in %</b>	47,7 %	65,6 %	<b>&lt; 0,001</b>
Koronare Herzerkrankung	30,4 %	40,0 %	<b>0,025</b>
pAVK	14,5 %	30,2 %	<b>0,000</b>
Arteriosklerose	24,3 %	41,3 %	<b>0,000</b>
Diabetes mellitus in %	30,8 %	46,9 %	<b>&lt; 0,001</b>
Serum-Kreatinin (mg/dl, MW ±SD)	9,1 ± 2,8	8,0 ± 2,6	<b>&lt; 0,001</b>
Serum-Albumin (g/dl, MW ±SD)	4,1 ± 0,4	3,9 ± 0,4	<b>&lt; 0,001</b>
hsCRP (mg/l, Median [IQA])	0,36 [0,8-0,81]	0,57 [0,20-1,06]	<b>0,013</b>
Zeit pro Dialyse (Stunden, MW ±SD)	4,6 ± 0,8	4,4±0,5	<b>0,001</b>

### 3.1.6. Die DVA-Parameter aMax und vMax

Die Gefäßreaktionen der DVA-Untersuchung wurden, wie bereits beschrieben, anhand von zwei ausgewählten Parametern, aMax und vMax, analysiert. Diese Variablen entsprechen der maximalen Dilatation der Arteriolen (aMax) bzw. Venolen (vMax) am Ende der Flickerlichtperiode, gemessen als prozentuale Veränderung zum Baselinedurchmesser. Der Baselinedurchmesser der Gefäße ist der mittlere Durchmesser, der in einem Zeitraum von 50 Sekunden vor Flickerbeginn gemessen wird. Betrachtet man die maximale arterielle Gefäßreaktion (aMax) in der Kohorte, lag diese im Mittelwert bei 2,0 % Dilatation gegenüber dem Baselinewert mit einer Standardabweichung von 2,41. Der Mittelwert der maximalen venösen Gefäßreaktion (vMax) lag in der Kohorte bei 3,59 % Dilatation gegenüber dem Baselinewert, wobei die Standardabweichung hier 2,52 betrug. Tabelle 6 zeigt die zugehörigen deskriptiven Daten von aMax und vMax. In Abb. 7 ist die Häufigkeitsverteilung der Daten im Histogramm mit abgebildeter Normalverteilungskurve dargestellt. Beide Parameter aMax und vMax zeigen sich dabei als annähernd normalverteilt.

**Tabelle 6: Metrische DVA-Parameter aMax und vMax**

Baselineparameter	DVA-Kohorte (n=214)
aMax (Dilatation in % von Baseline), (MW ± SD)	2,00 ± 2,41
vMax (Dilatation in % von Baseline), (MW ± SD)	3,59 ± 2,52



**Abbildung 7: Histogramme der Datenverteilung der DVA-Parameter aMax und vMax**  
aMax in % (Mittelwert = 2,00, Standardabweichung 2,41) und vMax in % (Mittelwert = 3,59, Standardabweichung 2,52); ----- Normalverteilung

### 3.1.7. Vergleich der Baselineparameter zwischen den Terzil-Subgruppen der DVA-Parameter

Wie bereits beschrieben, wurden für einige der folgenden statistischen Analysen die metrischen DVA-Variablen aMax und vMax in die klassierten Variablen „aMax klassiert“ bzw. „vMax klassiert“ transformiert. Dies geschah, indem nach einer Anordnung der Variablenwerte in aufsteigender Reihenfolge jeweils drei Subgruppen der Kohorte mit gleich vielen Patienten gebildet wurden, wobei als Gruppengrenzen die Terzilwerte der Variablen aMax und vMax dienten. Bei den so entstandenen kategorialen Variablen „aMax klassiert“ bzw. „vMax klassiert“, fielen die Terzilgrenzen der ersten Gruppe bei der arteriellen Reaktion auf eine Dilatation  $\leq 0,70\%$ , im zweiten Terzil auf eine Reaktion zwischen  $0,71\% - 2,80\%$  und in der dritten Terzilgruppe auf eine Dilatation  $> 2,80\%$ . Die Terzilgrenzen der venösen Gefäßreaktion lagen für die erste Terzilgruppe bei einer Dilatation  $\leq 2,43\%$ , für das zweite Terzil zwischen  $2,44\% - 4,46\%$  und für die dritte Terzilgruppe bei einer Dilatation  $> 4,46\%$  im Vergleich zum Baselinewert. Somit beinhaltete die erste Terzilgruppe immer diejenigen Patienten mit der geringsten Gefäßdilatation, hingegen befanden sich im dritten Terzil die Teilnehmer, die die größte Dilatation nach Provokation mit Flickerlicht zeigten. Bei dem Parameter aMax zeigten sich im Gegensatz zu vMax drei unterschiedlich große Terzilgruppen. Die Erklärung hierfür ist, dass bei dem Parameter aMax einige Patienten identische Messergebnisse hatten und so zusätzlich der gleichen Terzilgruppe zugeteilt werden mussten. Tabellen 7 und 8 zeigen die jeweiligen Terzilgrenzen und die Häufigkeitsverteilung der DVA-Parameter.

**Tabelle 7: Terzilgrenzen und Häufigkeitsverteilung des DVA-Parameters „aMax klassiert“**

“aMax klassiert”: Terzile	Ausprägungs- bereich	Absolute Häufigkeit Studienteilnehmer (n)	Relative Häufigkeit Studienteilnehmer
1. Terzil:	$\leq 0,7\%$	75	35,21%
2. Terzil:	$0,71 - 2,8\%$	71	33,33%
3. Terzil	$> 2,81\%$	67	31,46%
Summen		$\Sigma 213$	$\Sigma 100,00\%$

**Tabelle 8: Terzilgrenzen und Häufigkeitsverteilung des DVA-Parameters „vMax klassiert“**

“vMax klassiert”: Terzile	Ausprägungs- bereich	Absolute Häufigkeit Studienteilnehmer (n)	Relative Häufigkeit Studienteilnehmer
1. Terzil:	$\leq 2,43\%$	71	33,33%
2. Terzil:	$2,44 - 4,46\%$	71	33,33%
3. Terzil	$> 4,46\%$	71	33,33%
Summen		$\Sigma 213$	$\Sigma 100,00\%$

Mithilfe dieser Terzilaufteilung wurde anschließend nach signifikanten Zusammenhängen zwischen der Stärke der Flickerlichtreaktion in den drei Terzilgruppen und verschiedenen für die Gefäßreaktion relevanten Baselineparametern gesucht. Ausgewählt für den Test auf statistische Gruppenunterschiede wurden dabei Parameter, die bereits bekannt dafür sind, einen pathologischen Einfluss auf retinale Gefäße und somit vermutlich auch auf die Flickerreaktion der Gefäße zu haben.

In Tabelle 9 sind die Auswertungen der arteriellen Gefäßreaktionen „aMax klassiert“ dargestellt. Es zeigte sich, dass es einen signifikanten Unterschied gab zwischen der Stärke der arteriellen Gefäßreaktion, repräsentiert durch die Terzilgruppen, und dem Vorhandensein einer vaskulären Komorbidität ( $p=0,038$ ). Der höchste Anteil an Patienten mit einer vaskulären Komorbidität (58,7 %) befand sich in der ersten Terzilgruppe mit der geringsten Vasodilatationsreaktion, wohingegen sich im dritten Terzil prozentual die wenigsten befanden (37,3 %). Ein ähnlich signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen zeigte sich auch bei den einzelnen, in diesen Komplex eingeschlossenen, vaskulären Komorbiditäten wie der KHK ( $p=0,016$ ), pAVK ( $p=0,003$ ), einem zerebrovaskulären Ereignis in der Vergangenheit ( $p=0,016$ ) und dem kardiovaskulären Risikofaktor Hypertonus ( $p=0,004$ ). Auch hier zeigt sich der Zusammenhang, dass in den Subgruppen mit geringerer und mittlerer Flickerreaktion prozentual mehr Komorbiditäten vorlagen als bei einer größeren Dilatation. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Verteilungen über die Terzilgruppen fand sich auch bei der Komorbidität Arteriosklerose ( $p=0,014$ ) und dem kardiovaskulären Risikofaktor Übergewicht ( $p=0,01$ ), jedoch ohne einen klaren Trend in Richtung der Gefäßreaktionsstärke zu zeigen. Die jeweils höchste Prävalenz von Arteriosklerose und Übergewicht lag wieder im Terzil mit der geringsten Gefäßreaktion, jedoch zeigten sich auch hohe Vorkommen im Terzil mit den größten Messwerten.

Interessanterweise zeigten ein höheres Alter, das Geschlecht, ein höherer BMI, erhöhte mittlere Blutdruckwerte, ein erhöhtes hsCRP und die restlichen kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes, Rauchen und Hypercholesterinämie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen der arteriellen Gefäßreaktion „aMax klassiert“.

***Tabelle 9: Zusammenhänge zwischen Baselineparametern und Terzil-Subgruppen von aMax***

*Daten dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  SD bei normalverteilten, kontinuierlichen Variablen; als Median [IQA] bei nicht-normalverteilten Variablen und als Prozentwerte bei kategorialen Variablen. P-Werte zeigen Signifikanz an getestet durch ANOVA bei parametrischen kontinuierlichen Variablen, Kruskal Wallis H-Test bei nicht-parametrischen, kontinuierlichen Variablen und Chi-Quadrat Test bei kategorialen Variablen. n=214*

Baselineparameter	„aMax klassiert“ in Terzile			p-Wert
	<i>Gefäßdilatation</i>	<= 0,70 %	0,71 - 2,80 %	
Alter in Jahren (MW ± SD)	64,4 ± 14,2	63,5 ± 16,9	59,9 ± 14,6	0,167
Geschlecht (männlich) in %	66,7 %	70,4 %	67,2 %	0,872
<b>Vaskuläre Komorbidität</b>				
Vaskuläre Komorbidität in %	58,7 %	46,5 %	37,3 %	<b>0,038</b>
Koronare Herzerkrankung in %	40,0 %	32,4 %	17,9 %	<b>0,016</b>
pAVK in %	25,3 %	11,3 %	6,0 %	<b>0,003</b>
Arteriosklerose in %	36,0 %	16,9 %	19,4 %	<b>0,014</b>
Vergangenes zerebrovaskuläres Ereignis in %	22,7 %	9,9 %	7,5 %	<b>0,016</b>
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>				
Übergewicht in %	57,3 %	33,8 %	53,7 %	<b>0,010</b>
Hypercholesterinämie in %	60,0 %	57,5 %	55,2 %	0,848
Raucher in %	25,7 %	17,9 %	26,2 %	0,446
Hypertonus in %	97,3 %	98,6 %	86,6 %	<b>0,004</b>
Diabetes mellitus in %	40,0 %	25,4 %	26,9 %	0,109
BMI (MW ± SD)	26,8 ± 5,5	25,1 ± 4,9	26,5 ± 6,2	0,149
Mittlerer art. Blutdruck (mmHG, MW ± SD)	91,8 ± 16	94,6 ± 14	96,3 ± 13	0,173
<b>Labor- und Dialyseparameter</b>				
Serum-Kreatinin (mg/dl, MW ±SD)	9,1 ± 2,7	8,9 ± 2,8	9,3 ± 2,8	0,735
hsCRP (mg/l, Median [IQA])	0,44 [0,26-0,78]	0,29 [0,13-0,65]	0,37 [0,17-1,13]	0,053
Serum-Albumin (g/dl, MW ± SD)	4,0 ± 0,4	4,1 ± 0,4	4,1 ± 0,4	0,244
Hämoglobin (g/dl, MW ± SD)	11,9 ± 1,1	11,9 ± 1,1	11,9 ± 1,3	0,984
Ca-PO4 Produkt (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> , MW ±SD)	4,2 ± 1,0	3,8 ± 1,0	4,0 ± 1,2	0,066
Anteil vaskulärer Katheter in %	2,7 %	2,8 %	10,4 %	0,062
Dialyse-Vintage (Median [IQA])	46 [25-86]	42 [20-91]	57 [23-78]	0,885

Bei den venösen Gefäßreaktionen „vMax klassiert“ zeigte sich beim Lebensalter der erwartete Zusammenhang, dass Patienten mit einer verringerten Gefäßdilatation auch signifikant älter waren (p=0,008).

Ebenso zeigten sich wieder aufsteigende prozentuale Anteile vom dritten zum ersten Terzil bei

der Vaskulären Komorbidität (p=0,001) und hier im speziellen bei der KHK (p=0,003), pAVK (p=0,032) und einem zerebrovaskulären Ereignis in der Vergangenheit (p=0,016). Somit lagen bei diesen kardiovaskulären Komorbiditäten und dem Alter signifikant zunehmende Prävalenzen mit einer Verringerung der venösen Flickerlichtreaktion vor.

Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte nur die Hypercholesterinämie einen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen der venösen Gefäßreaktion (p=0,008), jedoch ohne einen klaren Trend in Richtung der Gefäßreaktionsstärke zu zeigen. Die jeweils höchste Prävalenz des Risikofaktors lag in den Terzilen mit der größten und geringsten Dilatationsreaktion und das geringste Vorkommen bei einer mittelstarken Gefäßreaktion. Weiter gab es signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen von vMax für den Serum-Albumin-Wert (p=0,005) und die Dialyse-Vintage (p=0,04), hier jedoch auch ohne einen eindeutigen Trend bezogen auf die Stärke der Gefäßreaktion vorzuweisen.

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen der venösen Gefäßreaktion vMax zeigten das Geschlecht, die kardiovaskuläre Komorbidität Arteriosklerose und die kardiovaskulären Risikofaktoren Übergewicht, Rauchen, Hypertonus und Diabetes. Auch die mittleren Blutdruckwerte, ein vaskulärer Katheter, der BMI und hsCRP Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede bei den Gruppen der venösen Flickerlichtreaktionen.

**Tabelle 10: Zusammenhänge zwischen Baselineparametern und Terzil-Subgruppen von vMax**

Daten dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  SD bei normalverteilten, als Median [IQA] bei nicht-normalverteilten, kontinuierlichen Variablen und als Prozentwerte bei kategorialen Variablen. P-Werte zeigen Signifikanz an getestet durch ANOVA bei parametrischen kontinuierlichen Variablen, Kruskal-Wallis H-Test bei nicht-parametrischen kontinuierlichen Variablen und Chi-Quadrat Test bei kategorialen Variablen. n=214

Baselineparameter	„vMax klassiert“ in Terzile			p-Wert
	<i>Gefäßdilatation</i> <= 2,43 %	2,44 – 4,46 %	> 4,46 %	
Alter in Jahren (MW $\pm$ SD)	65,8 $\pm$ 14,6	63,8 $\pm$ 14,3	58,3 $\pm$ 15,3	<b>0,008</b>
Geschlecht (männlich) in %	73,2 %	66,2 %	66,2 %	0,580
<b>Vaskuläre Komorbidität</b>				
Vaskuläre Komorbidität in %	60,6 %	52,1 %	31,0 %	<b>0,001</b>
Koronare Herzerkrankung in %	39,4 %	36,6 %	15,5%	<b>0,003</b>
pAVK in %	19,7 %	18,3 %	5,6 %	<b>0,032</b>
Arteriosklerose in %	28,2 %	28,2 %	16,9 %	0,196



Vergangenes zerebrovaskuläres Ereignis in %	19,7 %	16,9 %	4,2 %	<b>0,016</b>
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>				
Übergewicht in %	50,7 %	45,1 %	47,9 %	0,798
Hypercholesterinämie in %	39,4 %	31,0 %	56,3 %	<b>0,008</b>
Raucher in %	23,2 %	19,4 %	27,3 %	0,562
Hypertonus in %	95,8 %	95,8 %	91,5 %	0,452
Diabetes mellitus in %	35,2 %	33,8 %	22,5 %	0,199
BMI (MW ± SD)	26,1 ± 4,9	26,1 ± 5,7	26,0 ± 6,1	0,989
Mittlerer art. Blutdruck (mmHG, MW ± SD)	92,5 ± 16	93,4 ± 14	96,1 ± 13	0,311
<b>Labor- und Dialyseparameter</b>				
Serum-Kreatinin (mg/dl, MW ±SD)	9,1 ± 2,8	8,6 ± 3,0	9,7 ± 2,5	0,057
hsCRP (mg/l, Median [IQA])	0,44 [0,24-0,94]	0,41 [0,17-0,80]	0,28 [0,14-0,65]	0,127
Serum-Albumin (g/dl, MW ± SD)	4,0 ± 0,4	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,4	<b>0,005</b>
Hämoglobin (g/dl, MW ± SD)	11,9 ± 1,2	11,9 ± 1,0	11,9 ± 1,3	0,987
Ca-PO4 Produkt (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> , MW ± SD)	4,0 ± 1,1	3,8 ± 1,0	4,0 ± 1,1	0,530
Anteil vaskulärer Katheter in %	4,2 %	2,8%	8,5 %	0,288
Dialyse-Vintage (Median [IQA])	62 [27-89]	36 [18-66]	57 [26-94]	<b>0,040</b>

Zusammenfassend finden sich bei dem venösen und dem arteriellen DVA-Parameter Übereinstimmungen bezüglich der signifikanten Unterschiede der Subgruppen bei den folgenden Baselineparametern: Vaskuläre Komorbidität, KHK, pAVK und einem vergangenen zerebrovaskulären Ereignis.

### 3.2. Follow-Up Untersuchung – Erhebungszeiträume und Mortalität

Etwa 4 Jahre nach dem Einschluss der Patienten in die Studie, wurde eine Follow-Up Erhebung durchgeführt, um festzustellen, wie sich der Gesundheitszustand der DVA-Kohorte in diesem Zeitraum entwickelt hat. Der mediane FU-Zeitraum der 214 Patienten lag bei 44 Monaten, der Interquartilsabstand, also der Bereich in dem 50% der Beobachtungszeiträume der Patienten lagen, erstreckte sich zwischen 30 und 57 Monaten.

Innerhalb dieses Beobachtungszeitraumes verstarben insgesamt 25,7 % der Kohorte (55 Patienten). Die häufigste Todesursache fiel mit 45,5 % auf eine kardiovaskuläre Ursache (25

Patienten), womit sich eine kardiovaskuläre Mortalitätsrate von 11,7 % ergab. Bei 54,5 % (30 Patienten) lag eine sonstige Todesursache vor.

**Tabelle 11: Follow-Up Untersuchung – Erhebungszeiträume und Mortalität**

<b>Follow-Up: Erhebungszeitraum und Mortalität</b>		<b>Anzahl in der Kohorte (n)</b>
<b>FU-Zeitraum</b> (Monate, Median [IQA])	44 [30; 57]	n=214
<b>Gesamtmortalität in %</b>	25,7 %	n=55
davon kardiovaskuläre Todesursache in %	45,5 %	n=25
davon sonstige Todesursache in %	54,5 %	n=30
<b>Kardiovaskuläre Mortalität %</b>	11,7 %	n=25

### **3.3. Vergleich der FU-Zeiträume und Mortalitätsraten zwischen den Subgruppen der DVA-Parameter**

In den folgenden Tabellen 12 und 13 sind nochmals der mediane FU-Zeitraum, die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität der Kohorte dargestellt. Statt jedoch für die gesamte Kohorte, wurden die Werte dieser Parameter jetzt jeweils für die drei Terzilsubgruppen der arteriellen und venösen Gefäßdilatation berechnet und so überprüft, ob sich diesbezüglich signifikante Unterschiede zwischen den Terzilgruppen zeigen.

Bei der Dauer der FU-Zeiträume zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Terzilgruppen des arteriellen Gefäßparameters „aMax klassiert“ ( $p=0,255$ ).

Im FU-Zeitraum gab es innerhalb der Kohorte insgesamt 55 Todesfälle was einer Gesamtmortalität von 25,7 % entspricht. Betrachtet man die Untergruppen des DVA-Parameters aMax, verstarben in der ersten Terzilgruppe mit der geringsten Gefäßreaktion 11,7 % (25 von 214 Teilnehmern), in der mittleren Gruppe 7,5 % (16 von 214 Teilnehmern) und in der dritten Gruppe 6,5 % (14 von 214 Patienten). Zwar lagen somit in den Terzilen mit der größten Dilatation die geringsten Mortalitätsraten, diese Unterschiede zeigten jedoch bei der Gesamtmortalität keine Signifikanz ( $p=0,177$ ). Auch bei der kardiovaskulären Mortalität zeigten sich die Unterschiede als nicht signifikant ( $p=0,753$ ). Bei der nicht-kardiovaskulären Mortalität hingegen war der Unterschied zwischen den Subgruppen signifikant ( $p=0,028$ ). Hier lag der höchste Anteil mit 7,9 % und 17 Verstorbenen in der Terzilgruppe mit der geringsten arteriellen Gefäßdilatation gegenüber einem Anteil von nur 2,8 % bzw. 3,3 % und 6 bzw. 7 Verstorbenen, wenn eine mittlere oder große Gefäßdilatation vorlag. Somit zeigte sich bei der

nicht-kardiovaskulären Mortalität eine signifikant geringere Sterberate, je größer die arterielle Gefäßdilatation aMax ausfiel.

**Tabelle 12: Zusammenhänge von FU-Zeiträumen und Mortalitätsraten zwischen den Terzil-Subgruppen von aMax**

Daten dargestellt als Medianwerte mit Interquartilsabstand [IQA] bei kontinuierlichen Variablen und als Absolut- und Prozentwerte bei kategorialen Variablen. P-Werte zeigen Signifikanz an getestet durch Kruskal-Wallis H-Test bei nicht-parametrischen kontinuierlichen Variablen und Chi-Quadrat Test bei kategorialen Variablen. n=214

Follow-Up Zeitraum und Mortalität	„aMax klassiert“ in Terzile			p-Wert
	<= 0,70 %	0,71 - 2,80 %	> 2,80 %	
Gefäßdilatation				
Follow-Up-Zeitraum (Median, [IQA])	43 [25 - 57]	44 [29 - 57]	47 [42 - 57]	0,255
Gesamtmortalität in % (n)	11,7 % (25)	7,5 % (16)	6,5 % (14)	0,177
Kardiovaskuläre Mortalität in % (n)	3,7 % (8)	4,7 % (10)	3,3 % (7)	0,753
Nicht-kardiovaskuläre Mortalität in % (n)	7,9 % (17)	2,8 % (6)	3,3 % (7)	<b>0,028</b>

Bei der venösen Gefäßdilatation vMax zeigte sich bei der Dauer der FU-Zeiträume ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Terzilgruppen (p=0,003). Bei der Gesamtmortalität (p=0,001) und der nicht-kardiovaskulären Mortalität (p=0,027) war der Unterschied zwischen den Subgruppen der venösen Flickerlichtreaktion ebenfalls signifikant. Bezogen auf die Gesamtmortalität lag die höchste Sterberate mit 13,6 % (29 Verstorbene) in der Terzilgruppe mit der geringsten venösen Gefäßdilatation gegenüber einer Sterberate von nur 7,9 % (17 Verstorbene) bzw. 4,2 % (9 Verstorbene), wenn eine mittlere bzw. große Gefäßdilatation vorlag. Bei der nicht-kardiovaskulären Mortalität zeigte sich ein ähnlicher Trend in der Verteilung der Todesfälle mit jeweils dem größten Anteil von 7,5 % (16 Verstorbenen) in der Terzilgruppe mit der geringsten venösen Gefäßdilatation gegenüber einem Anteil von nur 4,2 % bzw. 2,3 % (9 bzw. 5 Verstorbenen) wenn eine mittlere bzw. große Gefäßdilatation vorlag. Auch bei der kardiovaskulären Mortalität lag, wie bei der arteriellen Gefäßreaktion, die geringste Mortalitätsrate mit 1,9 % Sterberate im Terzil mit der größten venösen Dilatation. Die Unterschiede der Sterberaten zwischen den Terzilen (mittlere Dilatation 3,7 % Sterberate bzw. kleine Dilatation 6,1 % Sterberate) zeigten hier jedoch keine Signifikanz (p=0,063).

**Tabelle 13: Zusammenhänge von FU-Zeiträumen und Mortalitätsraten zwischen den Terzil-Subgruppen von vMax**

Daten dargestellt als Medianwerte mit Interquartilsabstand (IQA) bei kontinuierlichen Variablen und als Absolut- und Prozentwerte bei kategorialen Variablen. P-Werte zeigen Signifikanz an getestet durch Kruskal-Wallis H-Test bei nicht-parametrischen kontinuierlichen Variablen und Chi-Quadrat Test bei kategorialen Variablen. n=214

Follow-Up Zeitraum und Mortalität	„vMax klassiert“ in Terzile			p-Wert
	<= 2,43 %	2,44 – 4,46 %	> 4,46 %	
<b>Gefäßdilatation</b>				
Follow-Up Zeitraum (Median, [IQA])	42 [19 - 56]	43 [32 - 55]	49 [42 - 58]	<b>0,003</b>
Gesamtmortalität in % (n)	13,6 % (29)	7,9 % (17)	4,2 % (9)	<b>0,001</b>
Kardiovaskuläre Mortalität in % (n)	6,1 % (13)	3,7 % (8)	1,9% (4)	0,063
Nicht-kardiovaskuläre Mortalität in % (n)	7,5 % (16)	4,2 % (9)	2,3 % (5)	<b>0,027</b>

### 3.4. Vergleich der DVA-Parameter und Baselineparameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden

Es wurde überprüft, ob es zwischen den beiden Gruppen der verstorbenen und überlebenden Patienten im FU-Zeitraum signifikante Unterschiede hinsichtlich der Baselineparameter gab. In einem ersten Schritt wurde untersucht, ob es Unterschiede hinsichtlich der gemessenen DVA-Parameter aMax und vMax zwischen den beiden Gruppen gab. Danach wurden die restlichen Baselineparameter auf bestehende Unterschiede getestet.

Da bei den sogenannten „Loss to Follow-Up“ Patienten (n=31), die im FU-Zeitraum eine Transplantation erhielten oder verzogen sind, keine vollständigen Datensätze für den FU-Zeitraum existieren, konnten deren Datensätze bei dem Vergleich zwischen Überlebenden und Verstorbenen nicht berücksichtigt werden und wurden bei diesen Berechnungen ausgeschlossen.

Bei dem Vergleich der in metrischer Form berechneten DVA-Parameter aMax und vMax zwischen Verstorbenen und Überlebenden hatten die Verstorbenen eine sowohl arteriell als auch venös eine geringere Gefäßdilatation am Ende des Flickerlichtes als die Überlebenden, jedoch zeigte sich dieser Unterschied nur bei vMax als signifikant. Bei der arteriellen Gefäßreaktion lag bei den Verstorbenen die mittlere prozentuale Gefäßdilatation aMax bei nur 1,54%, gegenüber 2,72 % bei den Überlebenden (p=0,063). Bei der venösen Gefäßreaktion vMax fiel dieser Unterschied zwischen den Gruppen mit 2,75% Dilatation Verstorbene versus

3,86% Dilatation Überlebende noch etwas größer aus und wurde beim Vergleich der Mittelwerte durch den T-Test als signifikant getestet ( $p=0,005$ ). Die oben beschriebenen Ergebnisse über die Unterschiede der Gefäßreaktionen zwischen Überlebenden und Verstorbenen zeigt Tabelle 14.

***Tabelle 14: Vergleich der DVA-Parameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden***

*Daten dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  SD bei kontinuierlichen Variablen aMax und vMax. P-Werte zeigen Signifikanz an getestet durch T-Test bei normalverteilten Variablen.*

*Loss to FU-Patienten (n=31) wurden bei diesen Berechnungen ausgeschlossen. n=183*

<b>DVA-Parameter</b>	<b>Verstorbene, n=55</b>	<b>Überlebende, n=128</b>	<b>p-Wert</b>
aMax (MW $\pm$ SD)	1,54 $\pm$ 2,39	2,72 $\pm$ 2,43	0,063
vMax (MW $\pm$ SD)	2,75 $\pm$ 2,51	3,86 $\pm$ 2,40	<b>0,005</b>

In den nachfolgenden Abbildungen 8 und 9 sind diese Gruppenunterschiede der Gefäßreaktionen zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten zusätzlich in einem Zeit-Durchmesser-Diagramm für die arterielle und venöse Gefäßdilataion visualisiert.

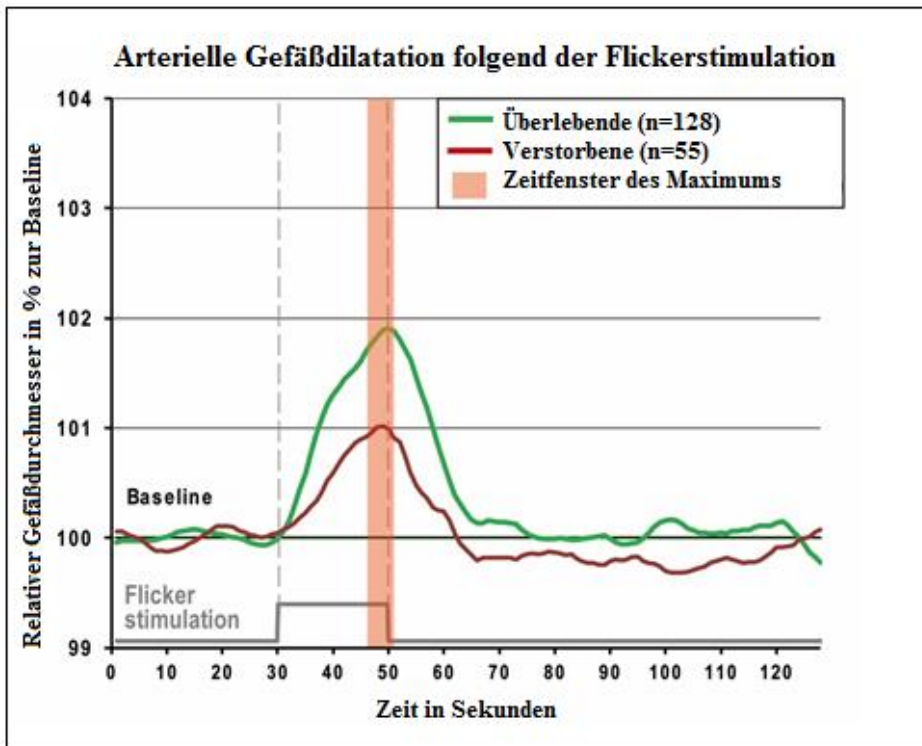


Abbildung 8: Mittlere arterielle Gefäßdilataion in Abhängigkeit von der Zeit – Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen in der FU-Periode. In Anlehnung an (Günthner et al., 2019). Loss to FU-Patienten wurden bei diesen Berechnungen ausgeschlossen (n=31). n=183

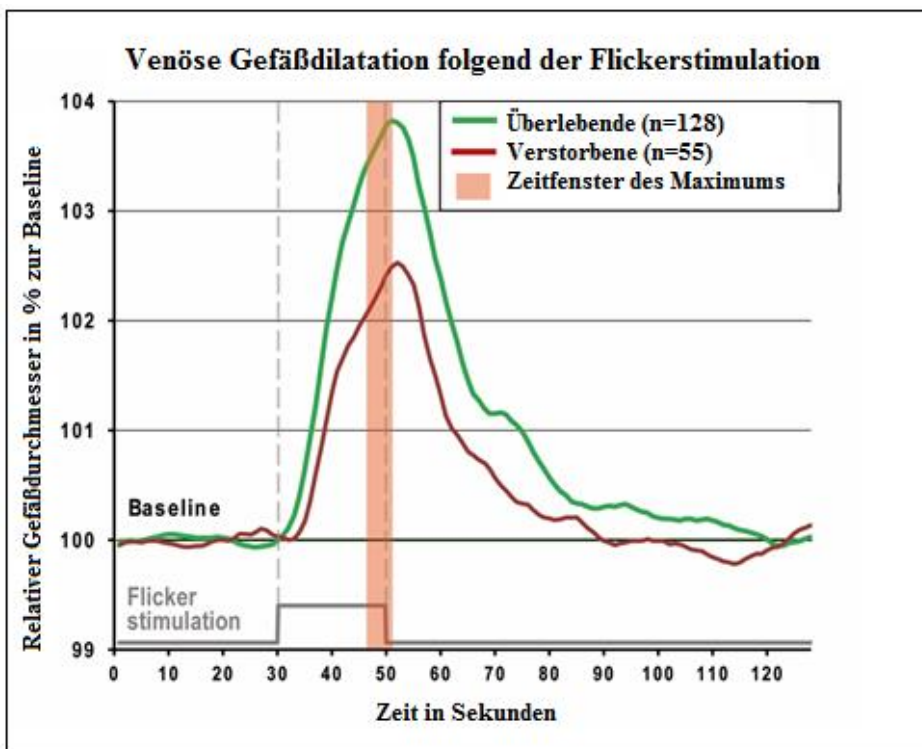


Abbildung 9: Mittlere venöse Gefäßdilataion in Abhängigkeit von der Zeit – Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen in der FU-Periode. In Anlehnung an (Günthner et al., 2019). Loss to FU-Patienten wurden bei diesen Berechnungen ausgeschlossen (n=31). n=183

Bei der Untersuchung der restlichen Baselineparameter konnten weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der Verstorbenen und den Überlebenden gezeigt werden. Hinsichtlich des Alters waren die Verstorbenen im Mittel signifikant älter (72,4 vs. 61,3 Jahre;  $p=0,000$ ). Ebenso hatten sie signifikant häufiger vaskuläre Komorbiditäten (76,4% vs. 39,1%;  $p=0,000$ ), darunter signifikant mehr KHK (50,9% vs 25,8%;  $p=0,001$ ), pAVK (27,3% vs. 11,7%;  $p=0,009$ ), Arteriosklerose (38,2% vs. 19,5%;  $p=0,008$ ) und zerebrovaskuläre Ereignisse in der Vergangenheit (23,6% vs. 10,9%;  $p=0,026$ ). Außerdem litten bei den Verstorbenen mehr Studienteilnehmer unter Diabetes (49,1% vs. 28,1%  $p=0,006$ ). In Tabelle 15 befinden sich die Ergebnisse für die Baselineparameter der vaskulären Komorbiditäten und der kardiovaskulären Risikofaktoren. In den folgenden Tabellen der Baselineparameter werden jeweils nur die Parameter aufgelistet, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Verstorbenen und Überlebenden der Kohorte nachgewiesen werden konnte ( $p<0,05$ ).

**Tabelle 15: Vergleich der Baselineparameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden**  
 Daten dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  SD bei kontinuierlichen Variablen und als Absolut- und Prozentwerte bei kategorialen Variablen. P-Werte zeigen Signifikanz an getestet durch T-Test bei parametrischen kontinuierlichen Variablen und Chi-Quadrat Test bei kategorialen Variablen. Loss to FU-Patienten wurden bei diesen Berechnungen ausgeschlossen ( $n=31$ ).  $n=183$

Baselineparameter	Verstorbene, n=55	Überlebende, n=128	p-Wert
Alter (Jahre, MW $\pm$ SD)	72,4 $\pm$ 9,7	61,3 $\pm$ 14,8	<b>0,000</b>
<b>Vaskuläre Komorbidität</b>			
Vaskuläre Komorbidität	76,4 % (42)	39,1 % (50)	<b>0,000</b>
Koronare Herzerkrankung	50,9 % (28)	25,8 % (33)	<b>0,001</b>
pAVK	27,3 % (15)	11,7 % (15)	<b>0,009</b>
Arteriosklerose	38,2 % (21)	19,5 % (25)	<b>0,008</b>
Vergangenes zerebrovaskuläres Ereignis	23,6 % (13)	10,9 % (14)	<b>0,026</b>
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>			
Diabetes mellitus	49,1 % (27)	28,1 % (36)	<b>0,006</b>

Bei den Labor- und Dialysewerten wiesen die Verstorbenen signifikant niedrigere Kreatinin- und Albumin- Werte auf ( $p=0,002$  und  $p=0,000$ ), hingegen aber eine höhere Ultrafiltration pro Dialyse ( $p=0,035$ ). Ebenso hatten von ihnen signifikant mehr Patienten einen Katheter als Dialysezugang (12,7% vs. 3,1%;  $p=0,012$ ).

Tabelle 16 zeigt die zugehörigen Ergebnisse der Labor- und Dialyseparameter. Alle weiteren nicht in Tabelle 16 aufgeführten Baselinewerte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

**Table 16: Comparison of Laboratory and Dialysis Parameters between Deceased and Survivors**

Data presented as mean values  $\pm$  SD for continuous variables. P-values indicate significance as tested by T-test for parametric continuous variables. Loss to FU Patients were excluded in these calculations (n=31). n=183

Baselineparameter	Verstorbene, n=55	Überlebende, n=128	p-Wert
<b>Labor- und Dialyseparameter</b>			
Serum-Albumin (g/dl, MW $\pm$ SD)	3,91 $\pm$ 0,37	4,12 $\pm$ 0,43	<b>0,002</b>
Serum-Kreatinin (mg/dl, MW $\pm$ SD)	7,75 $\pm$ 2,25	9,30 $\pm$ 2,77	<b>0,000</b>
Anteil vaskulärer Katheter	12,7 % (7)	3,1 % (4)	<b>0,012</b>
Ultrafiltration pro Dialyse (ml, MW $\pm$ SD)	2501,53 $\pm$ 1147,73	2106,28 $\pm$ 1156,34	<b>0,035</b>

### 3.5. Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse

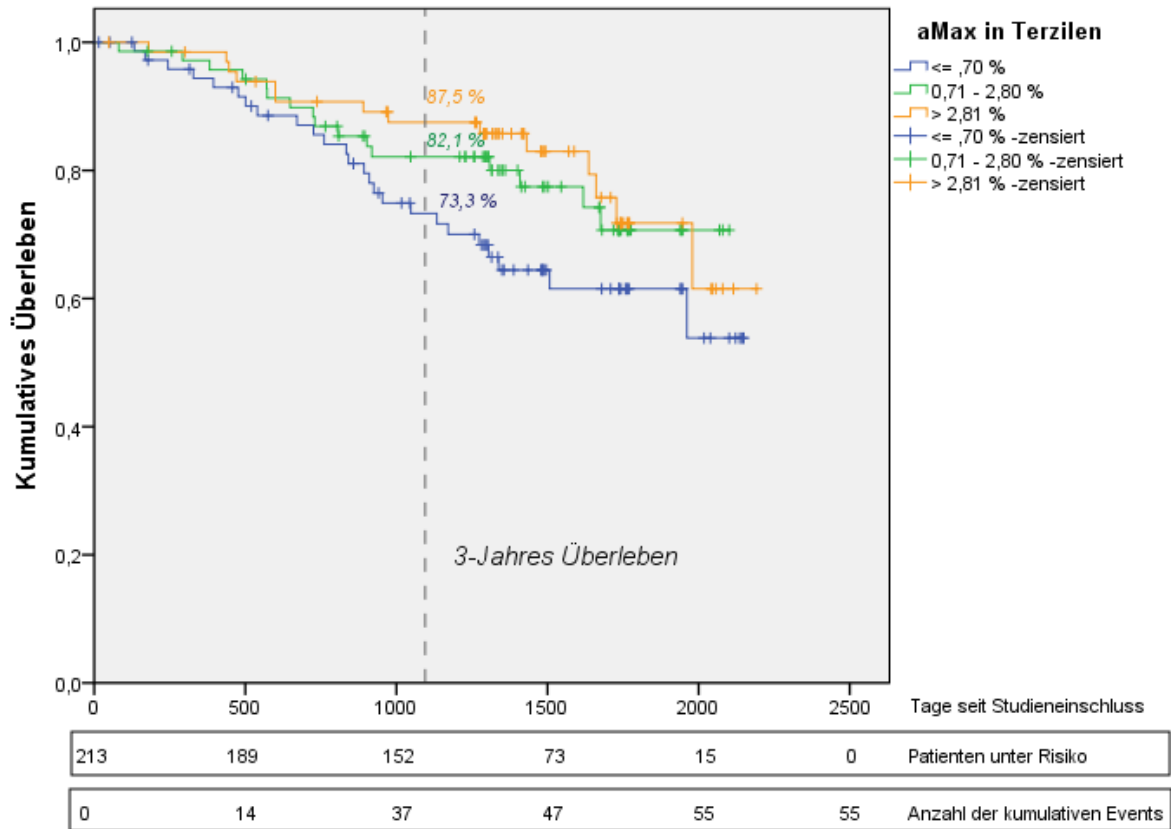
Mithilfe der Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse wurde das Überleben der Studienteilnehmer während des FU-Beobachtungszeitraums in den verschiedenen Terzilgruppen der Variablen aMax und vMax miteinander verglichen. Die sich aus den Terzilgrenzen ergebenden Teilnehmergruppen bestanden, wie bereits beschrieben, bei aMax aus der Gruppe 1 mit der geringsten Gefäßdilatation  $\leq 0,7$  %, aus Gruppe 2 mit einer mittleren Gefäßdilatation von 0,71 – 2,8% und Gruppe 3 mit der größten Gefäßdilatation von  $>2,81$  %. Bei vMax ergaben sich die folgenden Grenzwerte mit einer Gefäßdilatation für Gruppe 1:  $\leq 2,43$  %, für Gruppe 2: 2,44-4,46 % und Gruppe 3:  $>4,46$  %. Die Überlebensraten der Patienten in den verschiedenen DVA-Terzilgruppen wurden zuerst in Bezug auf die Gesamtmortalität und anschließend in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität berechnet und miteinander verglichen.

#### 3.5.1. Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse für aMax und vMax bezogen auf die Gesamtmortalität

Bei einem Vergleich der 3-Jahres-Überlebensraten zwischen den Terzilgruppen von „aMax klassiert“, zeigte die Kaplan-Meier Schätzung eine ansteigende Gesamt-Überlebensrate zwischen den Terzilgruppen hin zur stärkeren Gefäßreaktion (Gruppe 1: 73,3 %  $\pm$  5,4 % vs. Gruppe 2: 82,1 %  $\pm$  4,7 % vs. Gruppe 3: 87,5 %  $\pm$  4,1 %). Wurde diese Verteilung der Überlebenszeiten jedoch durch den Log-rank-Test statistisch ausgewertet, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Terzil-Gruppen der arteriellen Gefäßdilatation aMax im Gesamtüberleben festgestellt werden (p=0,129). Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier



Kurven der drei Terzilgruppen von „aMax klassiert“ mit der Anzahl der jeweils unter Risiko stehenden Patienten sowie der Anzahl der kumulativen Events im Zeitverlauf. In Tabelle 17 sind die 3-Jahres Überlebensraten der Terzilgruppen und der p-Wert des Log-rank-Tests dargestellt.



**Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebensfunktionen für die Terzile von aMax bezogen auf die Gesamtmortalität**

**Tabelle 17: Kaplan-Meier 3-Jahresüberleben für „aMax klassiert“ bezogen auf die Gesamtmortalität**

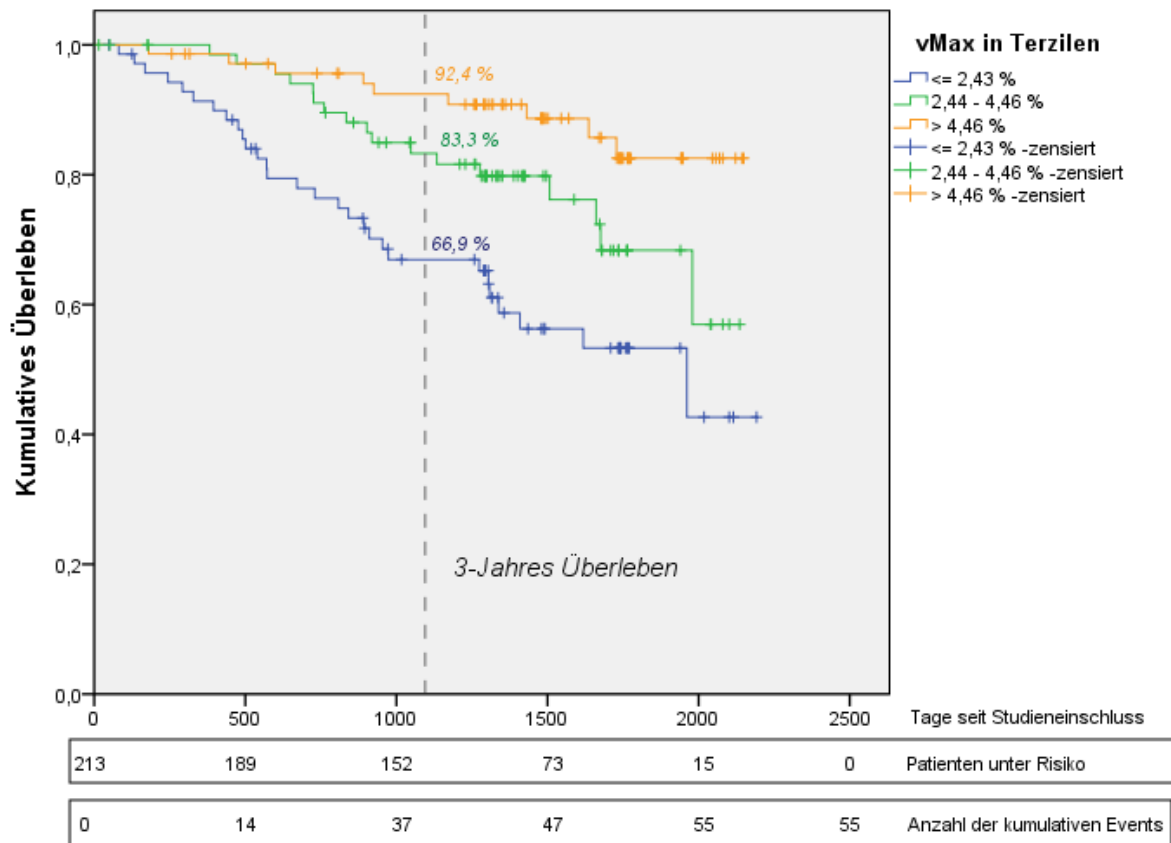
Daten dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  SD bei kontinuierlichen Variablen und als Absolut- und Prozentwerte bei kategorialen Variablen. P-Wert zeigt Signifikanz an getestet durch Log-rank-Test zum Vergleich der Überlebensraten.

Kaplan-Meier 3-Jahresüberleben	„aMax klassiert“ in Terzile			Summe/ p-Wert
	$\leq 0,7$ %	0,71 – 2,8%	$>2,81$ %	
<b>Gefäßdilatation</b>	$\leq 0,7$ %	0,71 – 2,8%	$>2,81$ %	
Anzahl Studienteilnehmer (n)	75	71	67	$\Sigma$ 213
Anzahl Todesfälle (n)	25	16	14	$\Sigma$ 55
Mortalitätsrate (%)	33,3%	22,5 %	20,9 %	
Mittlere Überlebenszeit (Tage, MW)	1634	1768	1874	
3-Jahres Überlebensrate (Kumulative Überlebensrate $\pm$ Standardfehler)	73,3 % $\pm$ 5,4 %	82,1 % $\pm$ 4,7 %	87,5 % $\pm$ 4,1 %	p=0,129

Bei der venösen Gefäßdilatation vMax wiesen die Ergebnisse der Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse wie bei aMax darauf hin, dass eine stärkere Gefäßreaktion auf Flickerlicht mit einer höheren Überlebensrate verbunden ist. So lag die Überlebensrate bei der ersten Terzilgruppe mit den geringsten Gefäßreaktionen bei nur 66,9 %  $\pm$  5,8 %, während die zweite und dritte Terzilgruppe mit den stärkeren venösen Gefäßdilatationen eine jeweils höhere Überlebensrate von 83,3 %  $\pm$  4,6 % bzw. von 92,4 %  $\pm$  3,3% vorwiesen. Wurden diese Überlebensraten mittels Log-rank-Test verglichen, konnte bei der venösen Flickerlichtreaktion ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den 3-Jahresüberlebensraten der Terzilgruppen gefunden werden ( $p < 0,001$ ).

Abbildung 11 zeigt die Kaplan-Meier Kurven der drei Terzilgruppen von vMax mit der Anzahl der jeweils unter Risiko stehenden Patienten sowie der Anzahl der kumulativen Events im Zeitverlauf.

In Tabelle 18 sind die 3-Jahres Überlebensraten der Terzilgruppen und der p-Wert des Log-rank-Tests dargestellt.



**Abbildung 11: Kaplan-Meier Überlebensfunktionen für die Terzile von vMax bezogen auf die Gesamtmortalität**

**Tabelle 18: Kaplan-Meier 3-Jahresüberleben für „vMax klassiert“ bezogen auf die Gesamtmortalität**

Daten dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  SD bei kontinuierlichen Variablen und als Absolut- und Prozentwerte bei kategorialen Variablen. P-Wert zeigt Signifikanz an getestet durch Log-rank-Test zum Vergleich der Überlebensraten.

Kaplan-Meier 3-Jahresüberleben	„vMax klassiert“ in Terzile			Summe/ p-Wert
	$\leq 2,43 \%$	2,44 - 4,46 %	$> 4,46 \%$	
<b>Gefäßdilatation</b>	$\leq 2,43 \%$	2,44 - 4,46 %	$> 4,46 \%$	
Anzahl Studienteilnehmer (n)	71	71	71	$\Sigma$ 213
Anzahl Todesfälle (n)	29	17	9	$\Sigma$ 55
Mortalitätsrate (%)	40,9 %	23,9 %	12,7 %	
Mittlere Überlebenszeit (Tage, MW)	1517	1792	1974	
3-Jahres Überlebensrate (Kumulative Überlebensrate $\pm$ Standardfehler)	66,9 $\pm$ 5,8 %	83,3 $\pm$ 4,6 %	92,4 $\pm$ 3,3 %	<b>p &lt; 0,001</b>

### 3.5.2. Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse für aMax und vMax bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität

Bezogen nur auf die kardiovaskuläre Mortalität, gab es im betrachteten FU Zeitraum insgesamt 25 kardiovaskuläre Todesfälle, davon verstarben in der ersten Terzilgruppe von aMax 10,7 % (8 Teilnehmer von n=75), 14,1 % in Gruppe 2 (10 Teilnehmer von n=71) und 10,5 % in Gruppe 3 (7 Teilnehmer von n=67). Beim Vergleich der 3-Jahres-Überlebensraten zwischen den Gruppen von aMax, zeigte die Kaplan-Meier Schätzung bei der kardiovaskulären Mortalität, wie schon für die Gesamtmortalität, ansteigende Überlebensraten bei den Terzilgruppen in Richtung der stärkeren Gefäßreaktion (Gruppe 1: 89,8 %  $\pm$  4,0 % vs .Gruppe 2: 87,5 %  $\pm$  4,2 % vs. Gruppe 3: 91,8 %  $\pm$  3,5 %). Bei dem Vergleich der Überlebensraten durch den Log-rank-Test konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der Überlebensraten zwischen den Terzilgruppen der arteriellen Gefäßreaktion festgestellt werden (p=0,72). Abbildung 12 zeigt die Kaplan-Meier Kurven der Terzile von aMax mit der Anzahl der jeweils unter Risiko stehenden Patienten sowie der Anzahl der kumulativen kardiovaskulären Events im Zeitverlauf. In Tabelle 19 sind die kardiovaskulären 3-Jahres Überlebensraten der Terzilgruppen dargestellt.

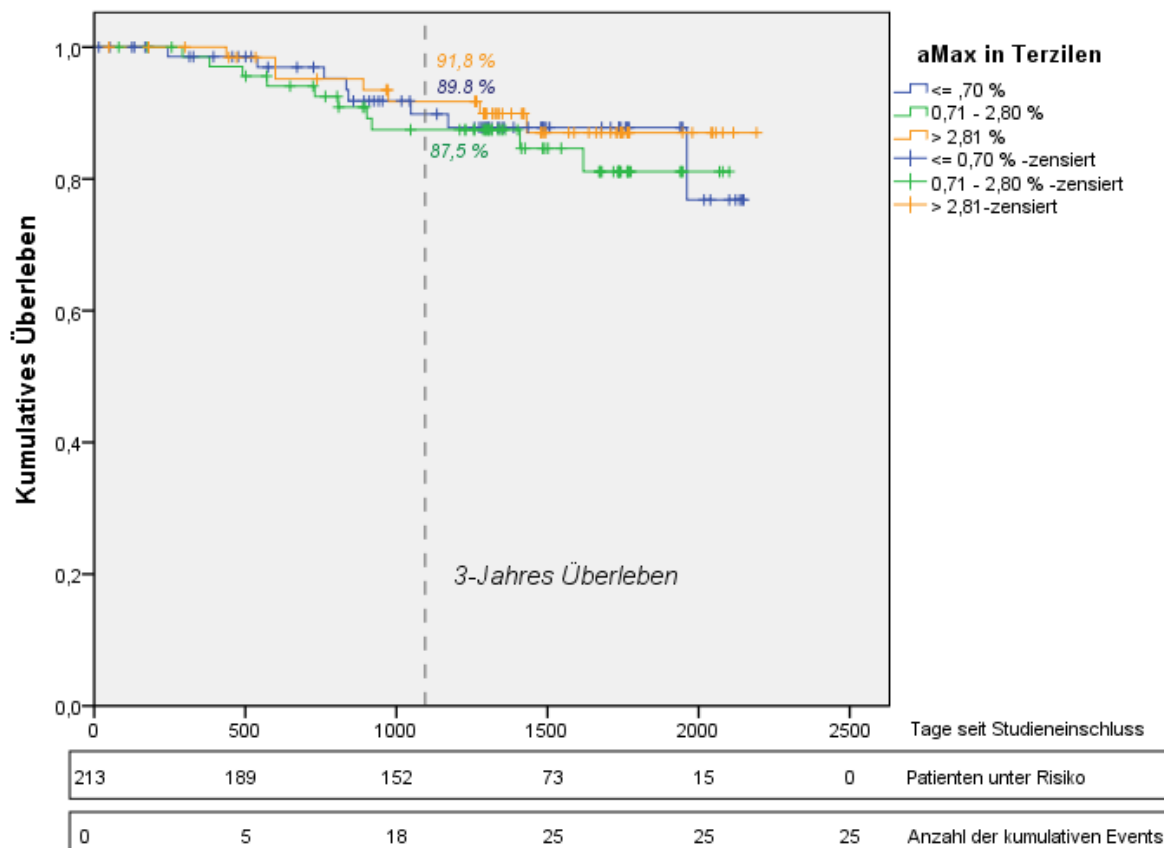


Abbildung 12: Kaplan-Meier Überlebensfunktionen für die Terzile von aMax bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität

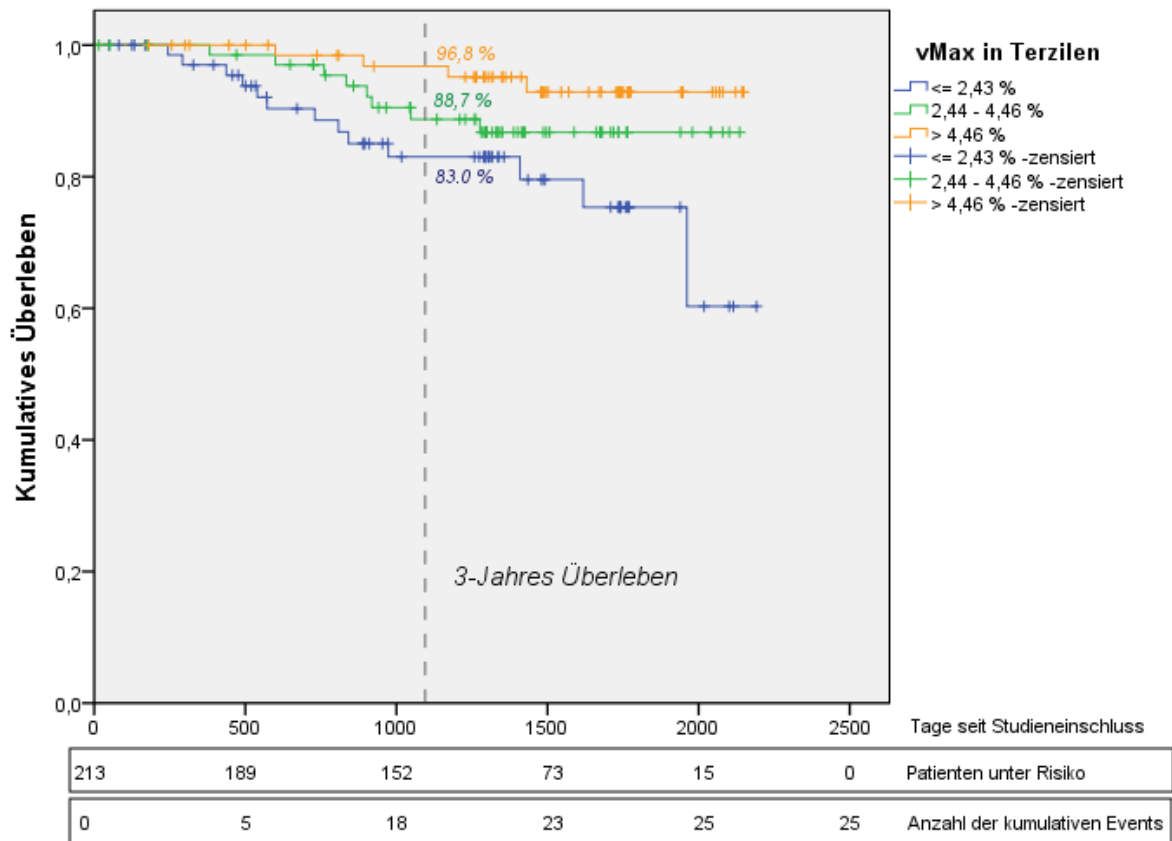
**Tabelle 19: Kaplan-Meier 3-Jahresüberleben für „aMax klassiert“ bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität**

Daten dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  SD bei kontinuierlichen Variablen und als Absolut- und Prozentwerte bei kategorialen Variablen. P-Wert zeigt Signifikanz an getestet durch Log-rank-Test zum Vergleich der Überlebensraten.

Kaplan-Meier 3-Jahresüberleben	„aMax klassiert“ in Terzile			Summe/ p-Wert
	$\leq 0,7\%$	0,71 – 2,8%	$>2,81\%$	
<b>Gefäßdilatation</b>	$\leq 0,7\%$	0,71 – 2,8%	$>2,81\%$	
Anzahl Studienteilnehmer (n)	75	71	67	$\Sigma$ 213
Anzahl Todesfälle (n)	8	10	7	$\Sigma$ 25
Mortalitätsrate (%)	10,7 %	14,1 %	10,5 %	
Mittlere Überlebenszeit (Tage, MW)	1965	1882	2031	
3-Jahres Überlebensrate (Kumulative Überlebensrate $\pm$ Standardfehler)	$89,8 \pm 4,0$ %	$87,5 \pm 4,2$ %	$91,8 \pm 3,5$ %	p = 0,72

Beim venösen DVA-Parameter vMax verteilten sich die 25 kardiovaskuläre Todesfälle auf 18,3 % in Terzilgruppe 1 (13 Teilnehmer von n=71), 11,3 % in Gruppe 2 (8 Teilnehmer von n=71) und 5,6 % in Gruppe 3 (4 Teilnehmer von n=71).

Bei vMax konnte anhand der Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität wieder ein signifikanter Unterschied zwischen den 3-Jahresüberlebensraten der Terzilgruppen gefunden werden, hier jedoch mit einer etwas geringeren Signifikanz (p=0,021) als bei der Gesamtmortalität (p=0,000). Die Überlebensrate der Gruppe mit den geringsten Gefäßreaktionen lag bei nur  $83,0\% \pm 4,9\%$ , während die zweite Terzilgruppe eine Überlebensrate von  $88,7\% \pm 4,0\%$  und die dritte Gruppe mit der stärksten venösen Dilatation auch die höchste Überlebensrate von  $96,8\% \pm 2,2\%$  zeigte. Auch diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen einer stärkeren venösen Gefäßreaktion auf Flickerlicht und einer signifikant höheren Überlebensrate, in diesem Fall bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität. Die Kaplan-Meier Überlebensfunktionen von vMax und die kardiovaskulären 3-Jahres Überlebensraten der Terzilgruppen sind in Abbildung 13 und Tabelle 20 dargestellt.



**Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebensfunktionen für die Terzile von vMax bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität**

**Tabelle 20: Kaplan-Meier 3-Jahresüberleben für „vMax klassiert“ bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität**

Daten dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  SD bei kontinuierlichen Variablen und als Absolut- und Prozentwerte bei kategorialen Variablen. P-Wert zeigt Signifikanz an getestet durch Log-rank-Test zum Vergleich der Überlebensraten.

Kaplan-Meier 3-Jahresüberleben	„vMax klassiert“ in Terzile			Summe/ p-Wert
	$\leq 2,43 \%$	2,44 - 4,46 %	$> 4,46 \%$	
<b>Gefäßdilataion</b>	$\leq 2,43 \%$	2,44 - 4,46 %	$> 4,46 \%$	
Anzahl Studienteilnehmer (n)	71	71	71	$\sum 213$
Anzahl Todesfälle (n)	13	8	4	$\sum 25$
Mortalitätsrate (%)	18,3 %	11,3 %	5,6 %	
Mittlere Überlebenszeit (Tage, MW)	1837	2967	2072	
3-Jahres Überlebensrate (Kumulative Überlebensrate $\pm$ Standardfehler)	83,0 $\pm$ 4,9 %	88,7 $\pm$ 4,0 %	96,8 $\pm$ 2,2 %	<b>p = 0,021</b>

### **3.6. Das Cox-Proportionale Hazard Modell**

Um herauszufinden, ob die DVA-Parameter vMax und aMax und welche anderen Faktoren einen Einfluss auf das Überleben unserer Kohorte hatten, wurde ein Cox-Proportionales Hazard Modell als Regressionsmethode zur Analyse der Überlebensdaten angewandt. Im ersten Schritt wurde in einem univariaten Cox-Regressionsmodell nach signifikanten Prädiktoren für die Gesamt- bzw. kardiovaskuläre Mortalität in unserer Kohorte gesucht. In einem zweiten Schritt wurde mithilfe eines multivariaten Cox-Regressionsmodells überprüft, ob die im univariaten Modell signifikanten Parameter auch nach Adjustierung für mehrere signifikante Einflussvariablen als unabhängige Risikofaktoren für die Gesamt- bzw. kardiovaskuläre Mortalität angesehen werden können. Mit dieser Methode kann so herausgefunden werden, welche Relevanz, unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren, die Parameter aMax und vMax hinsichtlich des Überlebens von Dialysepatienten haben.

Um die Koeffizienten der Regressionsvariablen untereinander vergleichen zu können wurden bei den Analysen nicht die ursprünglichen Einheiten der Variablen verwendet, sondern deren auf Standardabweichungseinheiten umgerechnete Werte. In diesen Modellen wurde stellvertretend für die einzelnen vaskulären Komorbiditäten (KHK, Arteriosklerose, pAVK, zerebrovaskuläres Ereignis in der Vergangenheit) als Variable der Komplex „Vaskuläre Komorbidität“ aufgenommen. Weiterhin wurden für die erste Testung im univariaten Cox-Modell nur die bereits im Vergleich zwischen verstorbenen und überlebenden Probanden als signifikant getesteten Baselineparameter in das Modell übernommen.

#### **3.6.1. Univariante Hazard Ratios für die Gesamtmortalität**

Im univariaten Regressionsmodell konnten einige der getesteten Variablen der Baseline- und der DVA-Parameter als signifikante Prädiktoren der Gesamtmortalität identifiziert werden. Wie man in Tabelle 21 erkennen kann, erwies sich vMax als ein hoch signifikanter univariater Prädiktor der Mortalität ( $p=0,001$ ) mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,62 pro Standardabweichung (SD). Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit oder das Risiko (Hazard) im Beobachtungszeitraum zu versterben um 38% niedriger ist, wenn die venöse Flickerlichtreaktion vMax um eine SD größer ist. Der arterielle Flickerparameter aMax hingegen zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Kohorte ( $HR=0,76$  pro SD;  $p=0,054$ ).

Neben vMax zählten zu den weiteren signifikanten univariaten Prädiktoren der Mortalität das Alter ( $HR=2,55$  pro SD;  $p<0,001$ ), die vaskuläre Komorbidität ( $HR=4,56$ ;  $p=0,001$ ), ein

vaskulärer Katheter (HR=3,12; p=0,005), Diabetes mellitus (HR=2,33; p=0,002) sowie höhere Kreatinin- (HR=0,60 pro SD; p<0,001) und Albumin-Werte (HR=0,64 pro SD; p=0,002). Ein männliches Geschlecht, der mittlere arterielle Blutdruck, die Laborparameter hsCRP und Hämoglobin sowie die Dialyse-Vintage und die Ultrafiltration zeigten sich als nicht-signifikante Prädiktoren für die Gesamtmortalität der Kohorte im univariaten Hazard Modell.

**Tabelle 21: Univariates Cox-Proportionales Hazard Modell bezogen auf die Gesamtmortalität**

Daten dargestellt als Hazard Ratios (pro SD) und 95 % Konfidenzintervall für jeden Parameter im univariaten Cox-Modell. P-Werte zeigen Signifikanz an getestet durch „likelihood ratio“-Test.

Prädiktoren der Gesamtmortalität	Univariate Hazard Ratios [95% CI]	p-Wert
vMax, pro SD Erhöhung	0,62 [0,47; 0,82]	<b>0,001</b>
aMax, pro SD Erhöhung	0,76 [0,57; 1,01]	0,054
Alter, pro SD Erhöhung	2,55 [1,78; 3,65]	< <b>0,001</b>
Vaskuläre Komorbidität	4,56 [2,44; 8,51]	< <b>0,001</b>
Diabetes mellitus	2,33 [1,37; 3,95]	<b>0,002</b>
Serum-Kreatinin, pro SD Erhöhung	0,60 [0,46; 0,79]	< <b>0,001</b>
Serum-Albumin, pro SD Erhöhung	0,64 [0,48; 0,85]	<b>0,002</b>
Vaskulärer Katheter	3,12 [1,40; 6,95]	<b>0,005</b>
Männliches Geschlecht	1.40 [0.77–2.53]	0,273
Mittlerer art. Blutdruck, pro SD Erhöhung	0,82 [0,62; 1,08]	0,156
hsCRP, pro SD Erhöhung	1,05 [0,86; 1,28]	0,632
Hämoglobin, pro SD Erhöhung	0,81 [0,61; 1,06]	0,116
Dialyse-Vintage, pro SD Erhöhung	0,95 [0,90; 1,01]	0,111
Ultrafiltration, pro SD Erhöhung	1.22 [0.97–1.51]	0,080

### 3.6.2. Multivariate Hazard Ratios für die Gesamtmortalität

Um zu überprüfen, ob der im univariaten Modell hoch signifikante Parameter vMax einen unabhängigen Risikofaktor für die Prädiktion der Mortalität bei Dialysepatienten darstellt, wurde ein multivariates Cox-proportionales Hazard Modell erstellt. Mithilfe dieses Modells kann getestet werden, ob die im univariaten Modell signifikanten Parameter auch nach Adjustierung für mehrere signifikante Einflussvariablen als unabhängige Risikofaktoren für die Gesamt- bzw. kardiovaskuläre Mortalität angesehen werden können. So kann herausgefunden werden welche Relevanz, unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren, der Parameter vMax hinsichtlich des Überlebens von Dialysepatienten hat. Als unabhängige Variablen wurden in das multivariate Regressionsmodell die zuvor im univariaten Modell signifikant getesteten Variablen aufgenommen. Hierzu zählten das Alter,



die vaskuläre Komorbidität, der vaskuläre Katheter, Diabetes mellitus und der Kreatininwert. Der ebenfalls im univariaten Modell signifikant getestete Parameter Albumin repräsentiert wie das Serum-Kreatinin den Ernährungszustand der Patienten und wurde deswegen nicht zusätzlich in das multivariate Modell miteinbezogen. Als abhängige Variable wurde in einem ersten Schritt die Gesamtmortalität untersucht. Tabelle 22 zeigt die Hazard Ratios, Konfidenzintervalle und p-Werte des Modells mit multivariater Adjustierung.

**Tabelle 22: Multivariates Cox-Proportionales Hazard Modell bezogen auf die Gesamtmortalität**

Daten dargestellt als Hazard Ratios pro SD und 95 % Konfidenzintervall für jeden Parameter im multivariaten Cox-Modell. P-Werte zeigen Signifikanz an getestet durch „likelihood ratio“-Test.

Prädiktoren der Gesamtmortalität	Multivariate Hazard Ratios [95% CI]	p-Wert
vMax, pro SD Erhöhung	0,65 [0,47; 0,91]	<b>0,011</b>
Alter, pro SD Erhöhung	1,83 [1,21; 2,77]	<b>0,005</b>
Vaskuläre Komorbidität	2,49 [1,26; 4,90]	<b>0,004</b>
Vaskulärer Katheter	4,32 [1,78; 10,47]	<b>0,001</b>
Diabetes mellitus	1,15 [0,66; 2,01]	0,631
Serum-Kreatinin, pro SD Erhöhung	0,80 [0,57; 1,13]	0,210

Auch nach dieser Adjustierung bleibt vMax als Prädiktor für die Gesamtmortalität statistisch signifikant ( $p=0,011$ ) und weist eine Hazard Ratio von 0,65 pro SD Erhöhung vor. Dies bestätigt, dass die venöse Dilatationsreaktion vMax einen unabhängigen Risikofaktor für die Gesamtmortalität bei Patienten unter Hämodialyse darstellt. Fällt die venöse Flickerlichtreaktion um eine SD höher aus, bedeutet dies ein um 35 % geringeres Risiko (Hazard) im Beobachtungszeitraum zu versterben. Zu den weiteren im multivariaten Cox-Modell signifikanten Einflussfaktoren zählten das Alter ( $p=0,005$ ), die Vaskuläre Komorbidität ( $p=0,004$ ) und ein vaskulärer Katheter ( $p=0,001$ ). Als nach multivariater Adjustierung nicht mehr signifikant zeigten sich wiederum die Variablen Diabetes mellitus ( $p=0,631$ ) und der Kreatininwert ( $p=0,21$ ).

### 3.6.3. Univariante Hazard Ratios für die kardiovaskuläre Mortalität

Im univariaten Regressionsmodell konnten auch bei der kardiovaskulären Mortalität einige Variablen als signifikante Prädiktoren identifiziert werden.

In Tabelle 23 sind die Ergebnisse der univariaten Regression bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität dargestellt. Zu den signifikanten Baseline-Parametern zählten wie bei der

Gesamtmortalität das Alter (HR=2,06 pro SD; p=0,004), die vaskuläre Komorbidität (HR=4,39; p=0,002) und der Kreatinin-Wert (HR=0,65 pro SD; p=0,04). Im Gegensatz zur Gesamtmortalität zeigten sich die arteriellen und venösen Parameter der DVA-Untersuchung aMax (HR=0,91 pro SD; p=0,65) bzw. vMax (HR=0,70 pro SD; p=0,097) als nicht-signifikant in der univariaten Prädiktion der kardiovaskulären Mortalität. Auch Diabetes mellitus, ein vaskulärer Katheter, ein männliches Geschlecht, der mittlere arterielle Blutdruck und die Laborparameter hsCRP, Hämoglobin und Albumin sowie die Dialyse-Vintage und Ultrafiltration zeigten sich als nicht signifikante Prädiktoren für die kardiovaskuläre Mortalität der Kohorte.

**Tabelle 23: Univariates Cox-Proportionales Hazard Modell bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität**

Daten dargestellt als Hazard Ratios pro SD und 95 % Konfidenzintervall für jeden Parameter im multivariaten Cox-Modell. P-Werte zeigen Signifikanz an getestet durch t „likelihood ratio“-Test.

Prädiktoren der Kardiovaskulären Mortalität	Univariate Hazard Ratios [95% CI]	p-Wert
vMax, pro SD Erhöhung	0,701 [0,46;1,07]	0,097
aMax, pro SD Erhöhung	0,912 [0,61;1,36]	0,649
Alter, pro SD Erhöhung	2,062 [1,26;3,38]	<b>0,004</b>
Vaskuläre Komorbidität	4,391 [1,75;11,03]	<b>0,002</b>
Diabetes mellitus	1,912 [0,87;4,21]	0,108
Serum-Kreatinin, pro SD Erhöhung	0,653 [0,44;0,98]	<b>0,040</b>
Serum-Albumin, pro SD Erhöhung	0,967 [0,64;1,45]	0,869
Vaskulärer Katheter	0,497 [0,12;2,12]	0,345
Männliches Geschlecht	0,214 [0,48;3,05]	0,289
Mittlerer art. Blutdruck, pro SD Erhöhung	1,020 [0,68;1,52]	0,924
hsCRP, pro SD Erhöhung	0,701 [0,46;1,07]	0,939
Hämoglobin, pro SD Erhöhung	0,912 [0,61;1,36]	0,634
Dialyse-Vintage, pro SD Erhöhung	2,062 [1,26;3,38]	0,648
Ultrafiltration, pro SD Erhöhung	1,011 [0,69;1,49]	0,957

### 3.6.4. Multivariate Hazard Ratios für die kardiovaskuläre Mortalität

Da schon im univariaten Regressionsmodell die uns interessierenden Parameter aMax und vMax der DVA-Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität zeigten, wurde an dieser Stelle auf eine weitere Analyse im multivariaten Cox-Regressionsmodell verzichtet. Auch wäre eine Berechnung im multivariaten Modell bei nur 25 stattgehabten kardiovaskulären Todesfällen nicht sinnvoll, da bei dieser Zahl von Events nur für drei Parameter inklusive der DVA-Parameter adjustiert werden könnte.

## **4. Diskussion**

### ***Zusammenfassung***

In dieser prospektiven, klinischen Längsschnittstudie wurde untersucht, ob sich die dynamische retinale Gefäßanalyse als ein neues Instrument zur Früherkennung für die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität bei Dialysepatienten eignet und so zu einer Verbesserung der Risikostratifizierung dieser Patientengruppe beitragen kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde hierzu die dynamische retinale Gefäßuntersuchung bei einer Sub-Kohorte von 214 Patienten der ISAR-Studie durchgeführt. Die Messung der arteriellen und venösen Gefäßreaktionen auf das Flickerlicht erfolgte anhand zweier etablierter Parameter aMax und vMax. In einer nachfolgenden medianen Follow-Up Periode von 44 Monaten wurde durch die Erhebung aller in diesem Zeitraum aufgetretenen Todesfälle und deren Todesursachen die kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität erfasst. Anhand dieser Daten wurde der prädiktive Wert der dynamischen retinalen Gefäßanalyse bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität bei Dialysepatienten statistisch mittels einer Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse und eines Cox-Proportionalen Hazard Modells untersucht. Es konnte so erstmals mithilfe der dynamischen retinalen Gefäßanalyse gezeigt werden, dass die maximale venöse Gefäßdilataion auf Flickerlicht (vMax) eine signifikante, unabhängige Wirkungsvariable bezogen auf die Prädiktion der Gesamtmortalität bei Dialysepatienten ist. Weiter konnte gezeigt werden, dass es zumindest eine Assoziation gibt zwischen vMax und der kardiovaskulären Mortalität. Die maximale arterielle Gefäßdilataion auf Flickerlicht (aMax) hingegen zeigte sich weder bezogen auf die Prädiktion der Gesamtmortalität, noch bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität als signifikante unabhängige Wirkungsvariable bei der Mortalitätsprädiktion von Dialysepatienten.

### **4.1. Methodik**

#### ***Rationale der Untersuchung***

In bereits vielen Studien konnten signifikante Zusammenhänge festgestellt werden zwischen einer veränderten Gefäßreaktion auf die Provokation mit Flickerlicht und dem Vorhandensein systemischer kardiovaskulärer Erkrankungen wie beispielsweise einer KHK, Herzinsuffizienz (Heitmar et al., 2011) (Nägele et al., 2018) und kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Diabetes (Lim et al., 2014) (Mandecka et al., 2007) (Sörensen et al., 2016), Bluthochdruck (Pemp et al., 2009) (Ritt et al., 2012), Dyslipidämie (Sehadri et al., 2016) und Übergewicht (Kotliar und Lanzl et al., 2011) (Patel et al., 2016). In einigen prospektiven Studien konnte den Parametern

der statischen retinalen Gefäßuntersuchung eine Bedeutung als Vorhersagewert von kardiovaskulärer (Garcia-Ortiz et al., 2012) (Liew et al., 2011) (Mutlu et al., 2016) (Roy et al. 2012) und allgemeiner Morbidität und Mortalität (Seidemann et al., 2016) zugeschrieben werden. Diese bei den unterschiedlichen kardiovaskulären Risikogruppen gefundenen signifikanten Ergebnisse zeigen, dass die Methodik der retinalen Gefäßanalyse auch bei der Patientengruppe der Dialysepatienten das Potential hat, einen prognostischen Mehrwert für die kardiovaskuläre Risikostratifizierung zu liefern.

### ***Statische versus dynamische retinale Gefäßuntersuchung als Untersuchungsmethode***

Ein Großteil der Studien zur Prädiktion von Morbidität und Mortalität an anderen Patientengruppen wurde bisher mit der statischen retinalen Untersuchung durchgeführt und es gibt bisher keine prospektive Studie, die anhand einer dynamischen retinalen Gefäßanalyse durchgeführt wurde. Die in der vorliegenden Arbeit als Untersuchungsmethode gewählte dynamische retinale Gefäßuntersuchung hat, im Vergleich zu der vielfach verwendeten statischen Untersuchungsmethode, einige methodische Vorteile. Ein Vorteil der dynamischen Methode ist, dass die Ergebnisse durch Videoaufzeichnungen erfasst werden. Die Videoaufzeichnungen bieten die Möglichkeit, dass sie zu einem späteren Zeitpunkt nochmals abgespielt werden können und so retrospektiv durch gegebenenfalls weitere Personen reevaluiert werden können (Garhofer et al., 2010). Bei der statischen Gefäßanalyse hingegen, könnte eine solche Reevaluation nicht stattfinden, da die Erfassung der Gefäßpathologien nur anhand eines einzelnen Fundusfotos zu einem vorher bestimmten Zeitpunkt durchgeführt wird (Lim et al., 2013). Es ist nachfolgend dann zum Beispiel nicht mehr nachzuvollziehen, ob das Foto des Gefäßdurchmessers in der Diastole oder Systole gemacht wurde. Problematisch hierbei ist, dass der kardiale Zyklus einen Einfluss auf die Größe des Gefäßdurchmessers hat, und dies zu Verzerrungen der Messungen führen könnte. Um eine akkurate Messung zu erhalten müsste die Fundusfotographie folglich synchronisiert zu einem Elektrokardiogramm aufgenommen werden (Chen et al., 1994), was im Vergleich zur dynamischen Methode einen sehr hohen Untersuchungsaufwand bedeuten würde.

### ***Messung der endothelialen Dysfunktion durch die dynamische retinale Gefäßanalyse***

Der wohl wichtigste methodische Vorteil der dynamischen gegenüber der statischen Gefäßuntersuchung liegt darin, dass die Reaktion auf das Flickerlicht die endotheliale Funktion der Gefäße, die vermutlich eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese der kardiovaskulären Erkrankungen spielt, besser widerspiegelt als eine bloße Messung der Gefäßdurchmesser

mittels RVA. Aus diesem Grund wird vermutet, dass die Untersuchung mittels DVA bei der Risikoprädiktion von kardiovaskulären Erkrankungen eine wichtigere Rolle spielen könnte (Lim et al., 2013). In verschiedenen Studien konnten bereits Belege dafür gefunden werden, dass die retinale Flickerlichtreaktion der DVA-Untersuchung ein valides Instrument zur Messung der endothelialen Dysfunktion darstellt. So konnte bereits mehrfach eine reduzierte Vasodilatation auf Flickerlichtstimulation bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes, Dyslipidämie, Übergewicht oder Bluthochdruck nachgewiesen werden (Delles et al., 2004). Diese kardiovaskulären Risikofaktoren gehen typischerweise mit einer endothelialen Dysfunktion einher, und so legen diese Daten nahe, dass die retinale Gefäßreaktion auf Flickerlicht mit der endothelialen Dysfunktion in Zusammenhang steht (Delles et al., 2004) (Heitmar et al., 2012). Zusätzlich konnten Pemp et al. bei einigen dieser Patientengruppen mit bekannter endothelialer Dysfunktion (Diabetes, Hypertonus und Hypercholesterinämie) eine Korrelation zeigen zwischen der anhand mit der klassischen Methode „Flow-mediated Vasodilatation“ (FMD) gemessenen endothelialen Dysfunktion und einer reduzierten Vasodilatation auf Flickerlicht (Pemp et al., 2009). Weiterhin wurde bei der Messung der endothelialen Dysfunktion mittels FMD nachgewiesen, dass die reaktiven Veränderungen der Gefäßdurchmesser hauptsächlich abhängig von Stickstoffmonoxid (NO), ein vom Endothelium stammender bekannter potenter Vasodilatator, sind (Joannides et al., 1995) (Marti et al., 2012). Dorner et al., zeigten, dass NO auch bei dem basalen vaskulären Gefäßtonus der menschlichen Retina und bei deren flicker-induzierten Vasodilatation eine Rolle spielt (Dorner et al., 2003). Diese nachgewiesene Rolle des NO als Vasodilatator bei sowohl der etablierten Methode FMD, als auch bei der Messung mittels DVA, stellt einen weiteren Beleg dafür dar, dass die Flickerlichtreaktion ein valider neuer Biomarker zur Quantifizierung der endothelialen Dysfunktion ist (Nägele et al., 2018). Speziell bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung konnte zusätzlich gezeigt werden, dass es bei ihnen, durch noch nicht genau geklärte Mechanismen, zu einem Verlust der Bioverfügbarkeit von NO kommt, der wiederum Veränderungen in der retinalen neurovaskulären Kopplung und folglich auch der Flickerlichtreaktionen der Gefäße hervorruft (Marin et al., 2007). Diese verminderte NO-Verfügbarkeit bei chronisch Niereninsuffizienten unterstützt zusätzlich die dynamische retinale Gefäßanalyse als Methode zur Quantifizierung der endothelialen Dysfunktion bei der hier zu untersuchenden Patientengruppe von Dialysepatienten.

Neben der Provokationsmethode mit Flickerlicht gäbe es noch alternative Stimuli, die eine endotheliale Reaktion der Netzhautgefäße auslösen können und in anderen Studien zur Messung der endothelialen Dysfunktion bereits Anwendung fanden. Hierzu zählen

beispielsweise eine Gefäßreaktion ausgelöst durch die Inhalation von Sauerstoff (Lanzl et al., 2000) oder durch einen medikamentös (Polak et al., 2000) oder durch körperliche Anstrengung (Blum et al. 2000) veränderten Blutdruck. Gegenüber diesen Methoden hat die Flickerlichtstimulation den methodischen Vorteil, dass die Provokation der Retina mit Licht dem physiologischen Reiz eines Auges entspricht und dieser Stimulus so in direkte Interaktion mit dem Zielorgan treten kann. Weitere Vorteile der Provokation mittels Flickerlicht liegen in einer einfachen Erzeugung, Anwendung und einem hohen Maß an Standardisierungsmöglichkeiten bei der Stimulation (Nagel und Vilser et al., 2004). Polak et al. zeigten, dass die Methode der DVA-Untersuchung eine zufriedenstellende Sensitivität und Reproduktivität besitzt (Polak et al., 2000).

### ***Messvariablen und Messprotokoll der dynamischen retinalen Gefäßanalyse***

Zur Analyse der Messergebnisse der durchgeführten DVA-Untersuchungen wurden als Hauptparameter die maximale arterielle (aMax) und venöse Dilatation (vMax) auf Flickerlicht gewählt. Die Wahl dieser Parameter aMax und vMax erfolgte, da sich diese schon in vorherigen wegweisenden Studien als bereits etablierte Marker zur Quantifizierung der retinalen Gefäßreaktion erwiesen hatten (Kotliar et al., 2011) (Mandecka et al., 2009) (Nägele et al., 2018). Als methodische Limitation dieser gewählten Parameter muss hier jedoch angemerkt werden, dass sie anfällig für eine menschliche Fehlberechnung sein könnten, da die zu messenden arteriellen und venösen Gefäße durch den Untersucher selbst ausgewählt und von Hand markiert werden müssen. Dies stellt eine potentielle Fehlerquelle dar und könnte, trotz vorherigem Training der Untersucher, bei einer Verwechslung von Arterien und Venen zu Messfehlern führen.

Neben der Festlegung der Analyseparameter aMax und vMax, wurde ein bestimmtes Messprotokoll definiert, das vorgab, wie die Messung der Flickerlichtreaktion im Einzelnen ablaufen sollte. Unter anderem wurde definiert, dass eine dreimalige Durchführung der Flickerlichtmessung stattfinden sollte und die Messwerte für die Analysen durch die Bildung eines Medianwertes dieser drei Zyklen gewonnen werden. Die Verwendung eines Medianwertes für unsere Auswertungen hatte das Ziel gegebenenfalls auftretenden Messschwankungen und Messungenauigkeiten unserer verhältnismäßig kleinen Kohorte entgegenzuwirken. Ähnliche Protokolle wurden bereits in einer Vielzahl anderer DVA-Studien angewandt (Lim et al., 2014) (Mandecka et al., 2009) (Nägele et al., 2018). Limitierend muss an dieser Stelle festgestellt werden, dass eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit Studien besteht, die nur eine einzelne DVA-Messung durchgeführt haben. Dies ist beispielsweise in der

bevölkerungsbasierten Maastricht-Studie mit über 2000 Teilnehmern der Fall, die aufgrund ihrer großen Teilnehmerzahl ein Protokoll mit nur einer einzelnen Messung mit dem DVA wählten (Sörensen et al., 2016). Ebenfalls wurde in einigen Studien, wie auch der Maastricht Studie, nur eines der arteriellen oder venösen Gefäßsysteme untersucht (Sörensen et al., 2016). Die in unserer Studie gefundenen unterschiedlichen Ergebnisse für die venösen und arteriellen Gefäßreaktionen zeigen jedoch die Wichtigkeit beide Gefäßsysteme zu untersuchen, da es ansonsten zu einem Informationsverlust kommen würde. Die Unterschiedlichkeit der Ergebnisse für die verschiedenen Gefäßsysteme konnte zuvor auch in anderen Studien der retinalen Gefäßuntersuchung zur Mortalitätsprädiktion belegt werden (Mutlu et al., 2016) (Seidemann et al., 2016). Die Möglichkeit einer simultanen Messung des arteriellen und venösen Gefäßsystems stellt gegenüber anderen Methoden zur Messung der endothelialen Dysfunktion, wie beispielsweise der FMD, einen weiteren großen methodischen Vorteil der DVA-Untersuchung dar.

Um verzerrende Effekte zu vermeiden, die durch die regelmäßigen Dialysetherapien mit einhergehender Veränderung der Blutelektrolyte und Urämietoxine einen Einfluss auf die Gefäßreaktionen haben könnte, wurde die DVA-Messung standardisiert bei allen Patienten vor Erhalt der Dialysetherapie in der Wochenmitte durchgeführt. Als methodischer Kritikpunkt bei der praktischen Durchführung der DVA-Untersuchungen ist hier hingegen aufzuführen, dass die Messungen unter sonst nur wenig kontrollierten Rahmenbedingungen an den Patienten durchgeführt wurden. Verzerrungen unserer Messungen könnten entstanden sein, indem einige äußere Faktoren, die einen bekannten Effekt auf die retinale Gefäßreaktion haben, nicht berücksichtigt wurden. Rueddel et al., konnten zeigen, dass die maximale arterielle Gefäßreaktion geringer ausfällt, wenn von Patienten im Vorfeld Sport betrieben wurde (Rueddel et al., 2012). Terai et al., 2012 zeigten, dass auch der vorherige Genuss von Lebensmitteln oder Getränken die Coffein beinhalten, wie beispielsweise Kaffee oder Erfrischungsgetränke, einen signifikanten Einfluss zeigt auf die Gefäßreaktionen (Terai et al., 2012). Bei der Durchführung unserer Studie wurde jedoch nicht gesondert kontrolliert, ob solche Einflussfaktoren vorlagen.

### ***Selektion der DVA-Kohorte aus der ISAR-Kohorte***

Bei der Rekrutierung der Patienten für diese Studie kam der DVA-Untersuchungsmethode zugute, dass es sich um eine nicht invasive, schmerzfreie und kurzweilige Untersuchung handelt, und so anzunehmen ist, dass sich aus diesen Gründen tendenziell viele Patienten zu einer Teilnahme bereiterklären würden. Tatsächlich lehnten jedoch 134 der 421 potentiellen

Patienten aus der ISAR-Kohorte eine DVA-Untersuchung ab, was unter anderem darin begründet sein könnte, dass die Patienten bereits eine Stunde früher vor dem Dialysebeginn Vorort sein mussten. Weiter könnte die Teilnahmebereitschaft dadurch eingeschränkt worden sein, dass die Patienten nach der Untersuchung mindestens 4 Stunden nicht mehr aktiv am Straßenverkehr teilnehmen durften und wegen den applizierten Augentropfen für ebenfalls 4 Stunden verschwommen sehen würden. Von den ursprünglich 287 Patienten, die sich trotz dieser Einschränkungen zu einer DVA-Untersuchung bereit erklärt hatten, mussten wegen vorher bestehender Kontraindikationen gegen die Untersuchung oder ungenügender Qualität der Untersuchungsdaten, weitere 73 Patienten nachträglich aus der potentiellen Kohorte ausgeschlossen werden. Problematisch bei der Untersuchungsmethode durch den DVA ist hier, dass sie nur bei Personen zu qualitativ ausreichend guten Ergebnissen führt, die eine relativ gute Sehfähigkeit besitzen und die in der Lage sind, den ärztlichen Anweisungen konsequent und genau Folge zu leisten. Durch die hohen gesundheitlichen Voraussetzungen, die für eine qualitativ gute DVA-Untersuchung notwendig sind, können wegen bestehender Kontraindikationen nur die „gesünderen“ Patienten teilnehmen und aus dieser Gruppe erreichen wiederum nur die „gesünderen“ qualitativ ausreichend gute Messdaten. Daraus folgend war unsere Kohorte durch diese qualitative Selektion keine zufällige Stichprobe der ISAR-Patienten mehr, wobei die negative Selektion vor allem die eher älteren und kränkeren Dialysepatienten betraf. Dies spiegelte sich auch in der Zusammensetzung unserer DVA-Kohorte wider, bei der die Teilnehmer verglichen mit der restlichen ISAR-Kohorte jünger und gesünder waren und weniger Komorbiditäten hatten. Der bei Dialysepatienten allgemein vorherrschende sehr schlechte Gesundheitszustand und hohe Anteil an Komorbiditäten erklärt auch den recht großen Anteil von ca. 25% der DVA-Untersuchungen, die aufgrund von Kontraindikationen oder mangelnder Qualität der Datensätze, ausgeschlossen werden mussten.

Die sehr hohen gesundheitlichen Anforderungen der dynamischen Gefäßuntersuchung könnte als methodische Schwäche dieser Untersuchungsmethode diskutiert werden. Wie in unserer DVA-Kohorte könnten Ergebnisse von DVA-Studien an Dialysepatienten deswegen nicht generell auf die Zielpopulation von durchschnittlichen Dialysepatienten übertragbar sein, da vor allem ältere und kränkere Dialysepatienten von der Untersuchung ausgeschlossen werden müssen. Andererseits hat diese Selektion den Vorteil, dass die Ergebnisse von DVA-Studien jedoch gerade repräsentativ für die jüngeren und gesünderen Dialysepatienten sind, die noch eine höhere Lebenserwartung haben und so eher von präventiven Maßnahmen und Therapien profitieren könnten als die sehr kranken, multimorbiden Dialysepatienten.

In unserer Kohorte ergab sich als weitere Limitation dieser qualitativen Selektion eine, im



Vergleich zu anderen Studien, bei uns relativ kleine Kohortengröße mit nur 214 Patienten. Trotz dieser relativ kleinen Kohorte lagen wegen der hohen Mortalitätsrate zumindest für die folgenden statistischen Analysen der Gesamtmortalität genügend Fallzahlen vor, um alle gewünschten Berechnungen und vor allem die multivariate Adjustierung bei der Regressionsanalyse valide durchführen zu können.

## **4.2. Ergebnisse**

### ***Basisdemographie – Baselineparameter der Kohorte***

Bei der Untersuchung der Basisdemographie unserer Kohorte zeigten die 214 Dialysepatienten einen hohen Anteil an vaskulären Komorbiditäten wie einer KHK (30 %), pAVK (15 %), Arteriosklerose (23 %) oder einem zerebrovaskulären Ereignis in der Vergangenheit (13 %). Ebenso zeigte sich eine hohe Prävalenz von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes (31 %), Übergewicht (48 %), Hypercholesterinämie (58 %), Rauchen (23 %) und eines Hypertonus (94 %). Diese Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen vorhergehender Studien an Dialysepatienten und spiegeln das bei dieser Patientengruppe bekannte hohe kardiovaskuläre Risiko und den hohen Anteil an kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität wider (do Sameiro-Faria et al., 2013) (Ghanta et al., 2015) (Jager et a., 2011) (Kim 2015 et al., 2015) (Parfrey et al., 1999). Vergleicht man jedoch diese Zahlen mit populations-basierten Studien fällt auf, dass die Anteile an vaskulären Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren bei diesen Dialysepatienten im Schnitt noch höher als in unserer Kohorte sind, mit beispielsweise einem höheren Anteil einer KHK von ca. 50 %, dem Vorliegen einer pAVK bei ca. 30 % oder dem Vorliegen von Diabetes bei ca. 45 % (Arbor Research Collaborative for Health, 2012 DOPPS Annual Report). Dieser, im Vergleich zum durchschnittlichen Dialysepatient, bessere Gesundheitszustand unserer Kohorte könnte durch den bereits beschriebenen Selektionsbias mit tendenziell jüngeren und gesünderen Patienten erklärbar sein. Bei der Auswertung der Laborparameter in der Baselineuntersuchung zeigt sich der mediane hsCRP-Wert, der Inflammationsindikator unserer Kohorte, im Normbereich. Leurs et al., 2013 beschreiben hingegen einen bei Dialysepatienten häufig vorkommenden, chronischen Entzündungsstatus mit Erhöhung typischer Inflammationsparameter, der einen bedeutenden Risikofaktor für die kardiovaskuläre und Gesamt-Mortalität bei Dialysepatienten darstellt (Leurs et al., 2013) (Stenvinkel 2005). Auch das gemessene Serum-Albumin dieser DVA-Kohorte erscheint im normwertigen Bereich. Dies steht im Widerspruch zu Studien, die ein vermindertes Serum-Albumin als Marker für die vielfach beschriebene Malnutrition bei Dialysepatienten zeigen konnten (Arbor Research Collaborative for Health, 2012 DOPPS

Annual Report) (Stenvinkel 2001). Diese beiden normwertigen Parameter könnten ebenfalls durch den Selektionsbias unserer Kohorte erklärbar sein. Die weiteren Laborparameter der DVA-Kohorte entsprechen den für Dialysepatienten typischen laborchemischen Veränderungen und zeigen eine Anämie, Urämie und einen gestörten Calcium-Phosphat-Haushalt mit erhöhtem Calcium-Phosphat-Produkt. Auch diese speziellen Faktoren haben einen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil von Dialysepatienten (Ghanta et al., 2015).

Bei der Auswertung der Dialyseparameter der Basisuntersuchung zeigen sich alle Werte wie die mittlere Zeit pro Dialyse, mittlere Ultrafiltration und die Kt/V, verglichen mit anderen Studiendaten über Hämodialysepatienten, als normwertig. Auch bei der Zusammensetzung des Dialysates zeigen die Parameter Natrium, Calcium und Bicarbonat typische Werte (Johnson et al. 2014). Lediglich bei der Art des Gefäßzuganges hatten nur ca. 5 % der Patienten unserer Kohorte einen vaskulären Katheter, was verglichen mit den Daten populationsbezogener Studien, eher wenig ist. Studien aus Deutschland und den USA aus etwa dem gleichen Zeitraum belegen bei durchschnittlich 15 % der Dialysepatienten einen vaskulären Katheter als Gefäßzugang (Arbor Research Collaborative for Health, 2012 DOPPS Annual Report) (Pisoni et al., 2015). Eine Erklärung hierfür könnte wiederum im Selektionsbias unserer Kohorte liegen, bei der die eher jüngeren und gesünderen Dialysepatienten eingeschlossen wurden.

Bei der Analyse der Grunderkrankungen der terminalen Niereninsuffizienz unserer Kohorte stellten die Glomerulonephritiden mit ca. einem Viertel der Fällen den größten Anteil dar, gefolgt von Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und einer hereditären Nierenerkrankung mit jeweils etwas mehr als 10 % der Grunderkrankungen. Verglichen mit Länderstudien, in denen Diabetes mellitus mit bis zu 30-40 % die Hauptursache der terminalen Niereninsuffizienz darstellt, scheint diese Ursache bei unserer Kohorte deutlich unterrepräsentiert zu sein (Atkins 2005) (ERA-EDTA Registry, 2018). Ein Grund dafür könnte sein, dass bei dem Anteil der Patienten, bei denen die Genese der Erkrankung unklar war (17 %), in vielen Fällen als tatsächliche Ursache der Erkrankung ein Diabetes mellitus vorlag, jedoch keine Nierenbiopsie zur Sicherung durchgeführt wurde und deswegen dieser Anteil nicht in der Statistik erfasst wurde. Das Vorliegen der restlichen Grunderkrankungen der Kohorte stimmt größtenteils mit den Zahlen der bevölkerungsbasierten Studien überein (Atkins 2005) (ERA-EDTA Registry, 2018).

### ***Die DVA-Parameter aMax und vMax***

Bei der Auswertung der DVA-Parameter stellten sich die berechneten Mittelwerte von aMax und vMax unserer Kohorte vergleichbar dar mit den DVA-Werten anderer Studien an Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil. Die gemessenen Mittelwerte unserer Kohorte betragen für aMax  $2,00 \pm 2,41$  MW  $\pm$  SD und für vMax  $3,59 \pm 2,52$  MW  $\pm$  SD, Näegele et al. fanden ähnlich große Werte bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren mit aMax  $2.3 \pm 0.3$  MW  $\pm$  SD und vMax  $3.7 \pm 0.2$  MW  $\pm$  SD (Näegele et al. 2018). Verglichen mit den Flickerreaktionen aMax und vMax bei gesunden Patienten stellten sich die Werte unserer Kohorte, mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, vermindert dar. Bei Kotliar et al. zeigten sich für die gesunden Kontrollen Werte für aMax  $4.1 \pm 2.0$  bzw. vMax  $4.7 \pm 1.8$ , Näegele et al. 2018 fanden ähnliche Werte für ihr die gesunden Patienten mit aMax  $3.6 \pm 0.3$  und vMax  $4.2 \pm 0.4$  (Kotliar et al., 2011) (Näegele et al. 2018). In Zusammenschau zeigen sich unsere DVA-Messwerte plausibel, da übereinstimmend mit anderen Studien jeweils die venöse Gefäßreaktion größer ausfiel als die arterielle Gefäßreaktion und für andere Patientengruppen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ähnliche große Messwerte erhoben wurden wie in unserer Studie. Weiterhin zeigten sich die bei unseren Patienten erhobenen Werte von aMax und vMax im Vergleich zu den Werten der gesunden Kontrollen anderer Studien als etwas verringert. Grundsätzlich gibt es in der Literatur bislang keinerlei Norm- oder Grenzwerte für die retinalen Gefäßreaktionen auf Flickerlicht, und es ist somit nicht möglich, die Werte der Individuen oder der Kohorte isoliert zu interpretieren. In bisherigen Studien, wie auch in dieser, wurden bislang nur Gruppen miteinander verglichen und so Unterschiede interpretiert. Um in Zukunft individuelle Messwerte beurteilen zu können, sollten weitere bevölkerungsbasierte große Studien mithilfe des DVA durchgeführt werden, um Normwerte festlegen zu können.

### ***Vergleich der Basisparameter zwischen Subgruppen der DVA-Parameter***

Bei dem Vergleich der Basisparameter zwischen den drei Terzilgruppen der DVA-Parameter zeigten sich bei aMax und vMax signifikante Unterschiede bei einigen vaskulären Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren, wobei jeweils die Terzilgruppe mit den geringsten Gefäßreaktionen auf Flickerlicht den größten Anteil an kardiovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren beinhaltete. Dies lieferte einen ersten Hinweis dafür, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen einer geringeren retinalen Gefäßreaktion auf Flickerlicht und dem Auftreten von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Für aMax und vMax fanden sich übereinstimmend signifikante Unterschiede zwischen den Terzilgruppen für den Komplex der Vaskulären Komorbidität, für das Vorliegen einer pAVK, eines vergangenen

zerebrovaskulären Ereignisses und einer KHK. Bezogen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren fanden sich bei aMax bei geringeren Gefäßreaktionen signifikant höhere Anteile von bei Patienten mit Hypertonus und Übergewicht, bei vMax war dies bei Patienten mit Hypercholesterinämie der Fall. Einige dieser Ergebnisse konnten auch schon in vorherige Studien belegt werden. Heitmar et al. fanden eine veränderte dynamische retinale Gefäßreaktion bei einer diagnostizierten koronaren Herzerkrankung (Heitmar et al., 2011), Al-Fiadh et al., konnten diesen Zusammenhang zumindest für die arterielle dynamische Gefäßreaktion belegen (Al-Fiadh et al., 2015). Kotliar et al und Patel et al., zeigten eine verminderte und teils verzögerte arterielle und venöse Vasodilatation bei Übergewichtigen und Personen mit Adipositas (Kotliar und Lanzl et al., 2011) (Patel et al., 2016). Weitere Studien zeigten eine reduzierte Gefäßantwort bei erhöhten Serum-Cholesterinwerten (Seshadri et al., 2015) (Sharifizad et al., 2016) und bei dem Vorliegen eines Hypertonus (Machalinska et al., 2018) (Nagel et al., 2004) (Ritt et al., 2012). In dieser Arbeit fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Grad der Gefäßreaktion und dem Vorliegen von Diabetes mellitus oder dem Rauchen, hingegen konnte in vorherigen Studien auch bei diesen Risikofaktoren eine reduzierte retinale Vasodilatation auf die Provokation mit Flickerlicht nachgewiesen werden (Garhofer et al., 2011) (Lim et al. 2014) (Mandecka et al., 2007).

Bei den Parametern Geschlecht und Alter zeigte nur das Alter nur bei der venösen Flickerlichtreaktion vMax einen signifikanten negativen Zusammenhang mit geringeren Gefäßreaktionen bei älteren Patienten, bei aMax konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden. Seshadri et al., 2016 kamen hingegen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass sich sowohl für Arterien und Venen die Reaktionen auf das Flickerlicht mit zunehmendem Alter verringerten (Seshadri et al., 2016). Kneser et al., stellten diesen Effekt nur für die arteriellen Gefäße fest und fanden, im Widerspruch zu unseren Ergebnissen, keine signifikanten Unterschiede bei den venösen Gefäßreaktionen. Sie erklärten dies durch die im venösen Gefäßbett niedriger herrschenden Blutdrücke und der daraus weniger beeinträchtigten Endothelfunktion über die Zeit (Kneser et al., 2009).

Bei den Laborparametern fanden sich bei aMax keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen der arteriellen Gefäßreaktionen, bei vMax zeigte sich Serum-Albumin signifikant unterschiedlich. Der Inflammationsmarker hsCRP zeigte bei keinem der DVA-Parameter signifikanten Unterschiede. Einen potentiellen Einfluss einer Erhöhung inflammatorischer Marker auf die retinalen Gefäße konnten hingegen Klein et al. zumindest mit der statischen RVA-Untersuchung feststellen indem sie einen Zusammenhang zwischen größeren venösen Gefäßdurchmessern und erhöhten CRP Werten fanden (Klein et al., 2006). Machalinska et al.

untersuchten mit dem DVA den Einfluss inflammatorischer Parameter auf retinale Gefäße und fanden ebenfalls, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, einen signifikanten Einfluss von erhöhten CRP-Werten auf die Flickerreaktionen von arteriellen Gefäßen (Machalinska et al., 2018).

### ***Follow-Up-Untersuchung***

Bei den Auswertungen der Daten der Follow-Up Periode, erstreckte sich diese über einen medianen Beobachtungszeitraum von 44 Monaten und es verstarben in diesem Zeitraum insgesamt 26 % der 214 Patienten. Diese Überlebensrate unserer Kohorte von 74 % nach knapp vier Jahren erwies sich im Vergleich mit anderen Studien bei Dialysepatienten als relativ hoch. Stel et al., 2009 beschreiben ein zwei-Jahresüberleben von Dialysepatienten von nur ca. 67 % (Stel et al., 2009). Auch bevölkerungsbasierte Studien beschreiben geringere Überlebensraten von nur etwa 50 % nach drei Jahren (USRDS 2014, Volume 2). Die geringe Gesamtmortalität unserer Kohorte könnte dadurch begründet sein, dass unsere DVA-Kohorte durch den Selektionsbias aus der ISAR-Kohorte wesentlich jünger und gesünder war als eine durchschnittliche Kohorte von Dialysepatienten und daher höhere Überlebenszeiten aufwies. Bei der Untersuchung der Todesursachen der in der Follow-Up Periode verstorbenen Patienten, lag bei knapp 46 % eine kardiovaskuläre Todesursache vor. Dieser Anteil an kardiovaskulärer Mortalität von fast der Hälfte deckt sich mit den Zahlen aus der Literatur, in der kardiovaskuläre Erkrankungen mit bis zu ca. 50 % als häufigste Todesursache bei Dialysepatienten beschrieben werden (Ghanta et al., 2015) (Jager et al., 2011) (Kim 2015 et al., 2015).

### ***Vergleich der Mortalitätsraten zwischen den Subgruppen der DVA-Parameter***

Bei der Untersuchung, ob es bei der Verteilung der Mortalitätsraten zwischen den Terzilsubgruppen der DVA-Parameter Unterschiede gab, zeigten sich bei beiden Parametern aMax und vMax nur für die nicht-kardiovaskuläre Mortalität signifikante Unterschiede ( $p=0,028$  bzw.  $p=0,027$ ), bei dem venösen Parameter vMax war zusätzlich die Gesamtmortalität signifikant unterschiedlich ausgeprägt zwischen den Terzilgruppen ( $p=0,001$ ).

In diesen signifikant getesteten Fällen lag im Terzil mit der geringsten arteriellen oder venösen Gefäßreaktion jeweils die höchste Mortalitätsrate, was den vermuteten Zusammenhang zwischen einer verringerten retinalen Gefäßreaktion auf Flickerlicht und einer höheren Mortalität bestätigte, ohne jedoch auf eine Kausalität schließen zu lassen. Nicht bestätigt werden konnte dieser Zusammenhang jedoch für die kardiovaskuläre Mortalität, bei der weder für die arterielle noch für die venöse Gefäßreaktion signifikante Unterschiede zwischen den

Subgruppen von aMax oder vMax gefunden werden konnten.

### ***Vergleich der Baselineparameter zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten***

Eine weitere Untersuchung des obigen Zusammenhangs zwischen der aufgetretenen Mortalität im FU-Zeitraum und dem Ausmaß der Gefäßreaktionen aMax und vMax, wurde zusätzlich durch einen direkten Vergleich der DVA-Parameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden Patienten durchgeführt. Die mittlere venöse Gefäßreaktion auf Flickerlicht vMax erwies sich bei den verstorbenen Patienten als signifikant kleiner als bei den Überlebenden Patienten ( $p=0,005$ ). Kein signifikanter Unterschied lag jedoch bei der arteriellen Gefäßreaktion aMax zwischen den Gruppen vor ( $p=0,063$ ). Dieser Gruppenvergleich zwischen Verstorbenen und Überlebenden Patienten ist in etwa übereinstimmend mit dem Vergleich der Gesamt-Mortalitätsraten zwischen den Terzil-Subgruppen von aMax und vMax der vorherigen Untersuchung. Beide Berechnungen kamen zu dem Ergebnis, dass es nur bei der venösen Gefäßreaktion signifikante Unterschiede bei der Gesamtmortalität gab und dies mit jeweils geringeren Gefäßreaktionen bei erhöhter Mortalität.

Bei den restlichen Baselinevariablen waren im FU-Zeitraum die verstorbenen im Vergleich zu den überlebenden Patienten signifikant älter ( $p=0,000$ ) und hatten mehr vaskuläre Komorbiditäten ( $p=0,000$ ), darunter signifikant mehr KHK ( $p=0,001$ ), pAVK ( $p=0,009$ ), Arteriosklerose ( $p=0,008$ ) und vergangene zerebrovaskuläre Ereignisse ( $p=0,026$ ). Die verstorbenen Patienten zeigten hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren nur einen signifikant höheren Anteil an Diabetes mellitus ( $p=0,006$ ), keinen Unterschied gab es zwischen den Gruppen bei den restlichen Risikofaktoren Rauchen, Übergewicht, Cholesterinerhöhung oder Hypertonus. Dieser nicht wesentlich größere Anteil an klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren bei den Verstorbenen erscheint hinsichtlich des sehr hohen Anteils an kardiovaskulärer Mortalität unserer Kohorte von fast 50% als unerwartet geringes Ergebnis. Unterstützt wird jedoch die Hypothese, dass diese klassischen Risikofaktoren, die zu einer Einschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils in der Normalbevölkerung herangezogen werden, bei Dialysepatienten nicht zur Risikoprädiktion geeignet sind, sondern eher dialysespezifische Risikofaktoren wie ein chronischer Entzündungsstatus, eine Mangelernährung und Veränderungen im Calcium-Phosphat-Haushalt einen wichtigeren Einfluss auf das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko haben könnten (do Sameiro-Faria et al., 2013) (Ghanta et al., 2015). In der Kohorte konnte jedoch kein Hinweis auf einen höheren Entzündungsstatus oder stärkeren Veränderungen im Calcium-Phosphat-Haushalt bei den verstorbenen Dialysepatienten gegenüber den überlebenden Patienten gefunden werden mit

nicht signifikant unterschiedlichen hsCRP- und Calcium-Phosphat-Werten. Jedoch zeigten die Verstorbenen einen schlechteren Ernährungszustand, der durch einen signifikant erniedrigten Serum-Albumin ( $p=0,000$ ) und -Kreatinin-Wert ( $p=0,002$ ) widerspiegelt wurde. Darüber hinaus hatte ein signifikant höherer Anteil der verstorbenen Patienten als Gefäßzugang für die Dialyse einen vaskulären Katheter ( $p=0,012$ ). Gegenüber dem häufiger verwendeten Dialysezugang über eine arterio-venöse Fistel stellt dieser Zugang einen bekannten Risikofaktor für Infektionen des Blutkreislaufs bis hin zur Sepsis mit Todesfolge dar (Nelveg-Kristensen, et al., 2018).

### ***Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse und univariates Cox-Proportionales Hazard Modell***

In der Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse zur Untersuchung der Mortalität in einem 3-Jahreszeitraum zeigten die Patienten mit den größeren venösen Gefäßreaktionen ein signifikant höheres 3-Jahresüberleben und dies sowohl bezogen auf die Gesamt- als auch auf die kardiovaskulären Mortalität ( $p<0,001$  bzw.  $p=0,021$ ). Für die arterielle Gefäßreaktion auf Flickerlicht lag zwar eine ansteigende Überlebensrate zwischen den Terzilgruppen von aMax hin zur stärkeren Gefäßreaktion vor, diese Unterschiede im Überleben erwiesen sich jedoch für die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität als nicht-signifikant ( $p=0,129$  bzw.  $p=0,72$ ).

Auch bei den Berechnungen der univariaten Hazard-Ratios im Cox-proportionalem Hazard Modell erwies sich nur vMax als univariat signifikanter Prädiktor der Gesamtmortalität ( $p=0,001$ ), aMax hingegen zeigte keinen signifikanten Einfluss. Bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität zeigten im univariaten Cox-Modell weder aMax noch vMax einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Kohorte, was im Widerspruch zu dem bei der Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse gefundenen Ergebnis steht mit einer signifikant geringeren kardiovaskulären Überlebensrate bei geringerer venöser Gefäßreaktion.

Dass in dieser Arbeit nur für die venösen Gefäßreaktionen auf Flickerlicht signifikante Ergebnisse für die Mortalitätsprädiktion bei Dialysepatienten gefunden werden konnten steht im Widerspruch zu der Annahme, dass gerade die Flickerlichtreaktionen der Arterien, die hier im Fokus stehende Endothelfunktion der Gefäße repräsentieren. Dies wird angenommen, da die Arterien als Widerstandsgefäße, entsprechend dem aktuellen nutritiven Gewebebedarf und des aktuellen Blutdruckes, für die Regulation des Blutflusses zuständig sind (Nagel et al., 2006). Einen zusätzlichen Beleg dafür, dass die Endothelfunktion eher durch die Gefäßreaktion der Arterien repräsentiert wird, fanden Pemp et al., die eine signifikante Korrelation zwischen mithilfe von DVA und FMD gemessenen Gefäßreaktionen nur für Arterien fanden, nicht jedoch für Venen (Pemp et al., 2009). Ursächlich für den nicht signifikanten Einfluss der arteriellen

Gefäßreaktionen auf das Überleben unserer Kohorte könnte auch sein, dass die Reproduktivität der DVA-Untersuchung für Venen etwas höher ist als für arterielle Gefäße. Dies wiederum könnte darin begründet sein, dass die Auflösung der Venen bei der Messung besser ist, da sie an vergleichbaren Orten des Fundus größere Durchmesser besitzen (Garhofer et al., 2010). Ein weiterer Grund für die fehlenden signifikanten Ergebnisse des Parameters  $a_{Max}$  könnte in einer starken Änderung des arteriellen Gefäßdurchmessers liegen, die durch den Puls im kardialen Zyklus ausgelöst wird und zu einer Verzerrung der Messungen führen könnte. Um einem solchen Effekt auszuschließen, müsste eine DVA-Messung EKG-gesteuert erfolgen (Polak et al., 2000).

Weitere im univariaten Hazard Modell gefundene signifikante Prädiktoren der Gesamtmortalität von Dialysepatienten waren das Alter ( $p < 0,001$ ), das Vorliegen einer vaskulären Komorbidität ( $p < 0,001$ ), eines Diabetes mellitus ( $p = 0,002$ ), eines vaskulären Katheters als Dialysezugang ( $p = 0,005$ ) sowie erniedrigte Kreatinin- und Albumin-Werte ( $p < 0,001$ ) ( $p = 0,002$ ). Diese als univariate Prädiktoren der Gesamtmortalität unserer Kohorte identifizierten signifikanten Parameter stimmen mit den Parametern überein, die sich im Vergleich zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten als signifikant unterschiedlich erwiesen.

### ***Multivariates Cox-Proportionales Hazard Modell***

Nach Adjustierung für die im univariaten Cox-Modell signifikanten Parameter zeigte sich die maximale venöse Gefäßdilatation auf Flickerlicht ( $v_{Max}$ ) im multivariaten Cox-Regressionsmodell als eine signifikante, unabhängige Wirkungsvariable bezogen auf die Prädiktion der Gesamtmortalität ( $HR = 0,65$  pro SD;  $p = 0,011$ ). Bezogen auf die hier im Fokus der Arbeit stehende kardiovaskulären Mortalität hingegen war  $v_{Max}$  bereits im univariaten Modell nicht signifikant ( $p = 0,097$ ), woraufhin auf eine multivariate Analyse der kardiovaskulären Mortalität verzichtet wurde.

Neben  $v_{Max}$  konnten im multivariaten Cox-Modell als weitere unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität ein höheres Alter ( $HR = 1,83$  pro SD;  $p = 0,005$ ), ein Dialysezugang mittels eines vaskulären Katheters ( $HR = 4,32$ ;  $p = 0,001$ ) und das Vorliegen einer vaskulären Komorbidität ( $HR = 2,49$ ;  $p = 0,004$ ) identifiziert werden. Studien, die die vaskulären Komorbiditäten unseres verwendeten Parameters einzelnen untersuchten, konnten diesen signifikanten Einfluss auf die Mortalität bei Dialysepatienten bereits bestätigen: Chua et al. fanden ein zerebrovaskuläres Ereignis in der Vergangenheit als Mortalitätsprädiktor im ersten Jahr der Dialyse, Ajiro et al., konnten diesen Parameter als Mortalitätsprädiktor für



Dialysezeiträume von unter und über 10 Jahren bestätigen (Ajiro et al., 2007) (Chua et al. 2014). Auch das Vorliegen einer pAVK konnte bereits für kurze (Chua et al. 2014) und lange Dialysezeitspannen (Otsubo et al., 2012) als unabhängiger Vorhersagewert der Mortalität belegt werden.

Als weitere unabhängige Variable in der Mortalitätsvorhersage unserer Kohorte erwies sich ein vaskulärer Katheter als Dialysezugang. Dieser zählt in der Literatur vor allem in den Anfangsjahren der Dialyse zu den stärksten unabhängigen Mortalitätsprädiktoren von Dialysepatienten (Ajiro et al., 2007) (Bradbury et al., 2007) (Chua et al. 2014). Lok und Foley fanden vor allem im ersten Jahr der Dialyse ein, im Vergleich zu einem Zugang durch eine arterio-venöse Fistel, signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko und ein bis zu siebenfach erhöhtes Risiko einer infektiösen Komplikation (Lok und Foley, 2013). Diese Rolle des vaskulären Katheters als Mortalitätsprädiktor bei Dialysepatienten legt nahe, dass auch die mit dieser Zugangsart verbundenen Infektionen eine wichtige Rolle bei der Mortalitätsprädiktion spielen könnten. Der Inflammationsparameter hsCRP erwies sich in unserer Kohorte jedoch weder in der univariaten noch in der multivariaten Mortalitätsprädiktion als signifikant. Dies widerspricht zahlreichen Studien, die ein erhöhtes CRP als unabhängigen Risikofaktor für sowohl die kardiovaskuläre als auch die Gesamtmortalität bei Dialysepatienten identifizieren konnten (Wanner et al., 2002) (Yeun et al., 2000) (Zimmermann et al., 1999). Der fehlende prädiktive Wert von hsCRP in unserer Studie könnte jedoch durch andere in der Mortalitätsprädiktion signifikante Parameter repräsentiert werden, die bekanntlich mit erhöhten Infektparametern einhergehen. So ist, wie bereits beschrieben, ein vaskulärer Katheter assoziiert mit erhöhten Infektparametern (Lok und Foley, 2013) und auch Arteriosklerose hat eine bekannte starke Korrelation zu erhöhten CRP Werten (Allawi et al., 2018).

Die noch in der univariaten Analyse signifikanten Mortalitätsprädiktoren Diabetes mellitus und das Serum-Kreatinin verloren nach Adjustierung im multivariaten Cox-Modell ihre Signifikanz. Niedrigere Serum-Kreatinin-Werte stellen einen Indikator für einen schlechten Ernährungszustand von Dialysepatienten dar und in Studien konnte bereits ein negativer Einfluss auf das Überleben von Dialysepatienten belegt werden (Lowrie et al., 1990). De Lima et al. hingegen wiesen den Einfluss des Ernährungszustandes auf das Überleben bei Dialysepatienten nur in Abwesenheit wesentlicher Komorbiditäten nach und bei Ajiro et al. verschwand dieser Einfluss bei einer Dialysedauer von unter 10 Jahren, was durch eine dann existierende negative Korrelation des Alters und des Serum-Kreatinins begründet wurde (Ajiro et al., 2007) (De Lima et al., 1995). Diese beiden Argumente könnten auch auf die nicht signifikanten Ergebnisse des Serum-Kreatinins unserer Kohorte zutreffen. In anderen Studien,

die den Einfluss von Diabetes bei der Mortalitätsprädiktion von Dialysepatienten überprüfen, konnte, wie in unserer Studie, im multivariaten Modell dieser signifikante Einfluss nicht mehr bestätigt werden (Ajiro et al., 2007) (Otsubo et al., 2012). Sattar et al., fanden hingegen Diabetes als unabhängigen Mortalitätsprädiktor bei Hämodialysepatienten mit einem ansteigenden Risiko über die Zeit und vermuteten, dass dieser Effekt bei einer Berechnung durch konventionelle Überlebensanalysen unterschätzt wird (Sattar et al. 2012).

### ***Prädiktion der kardiovaskulären Mortalität***

Bei dem Ziel dieser Arbeit, mithilfe der dynamischen retinalen Gefäßuntersuchung eine Verbesserung der Risikostratifizierung bei Dialysepatienten zu erreichen, stand vor allem die bei dieser Patientengruppe stark erhöhte kardiovaskuläre Mortalität im Fokus. Diesbezüglich konnte jedoch keiner der DVA-Parameter aMax und vMax als unabhängiger Prädiktor identifiziert werden, lediglich bei den Kaplan-Meier Überlebenszeitanalysen konnte zumindest eine Assoziation gefunden werden zwischen einer geringeren venösen Gefäßreaktion vMax und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität. Warum der vermutete Zusammenhang zwischen der mittels DVA-Untersuchung quantifizierten endothelialen Dysfunktion und der kardiovaskulären Mortalität nicht verifiziert werden konnte, lässt sich nicht im Detail ergründen. Diskutieren könnte man an dieser Stelle wieder die Zusammensetzung der DVA-Kohorte, die wegen des Selektionsbias signifikant weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten als die restliche ISAR-Kohorte hatte und damit in dieser Kohorte das sonst bekannte hohe kardiovaskuläre Risiko von Dialysepatienten nicht ausreichend repräsentiert gewesen sein könnte. Dem widerspricht jedoch die hohe kardiovaskuläre Mortalitätsrate von fast 50 % der DVA-Kohorte, die mit den Zahlen in der Literatur zur durchschnittlichen kardiovaskulären Mortalität bei Dialysepatienten übereinstimmt. Aus diesem Grund liegt die mit 25 kardiovaskulären Todesfällen zu geringe Anzahl an kardiovaskulären Events, die den Nachweis eines statistischen Zusammenhangs zwischen den DVA-Parametern und der kardiovaskulären Mortalität erschweren könnte, vermutlich in einer insgesamt zu kleinen Kohortengröße begründet.

### **4.3. Ausblick**

Insgesamt sind weitere Studien notwendig, um die retinalen Gefäßreaktionen der DVA-Untersuchung als neue prognostische Biomarker für die Mortalität bei Dialysepatienten zu etablieren. Damit zukünftige Ergebnisse übertragbar auf alle Dialysepatienten sein können, sollten diese Studien an größeren Kohorten durchgeführt werden und es sollte dabei versucht

werden, einen Selektionsbias der Teilnehmer zu vermeiden. Auch hinsichtlich der genannten geringen Fallzahlen an kardiovaskulären Todesfällen in unserer Kohorte müssten, um eine statistisch ausreichend große Anzahl an kardiovaskulären Events sicherzustellen zu können, in Zukunft weitere Studien mit einer größeren Teilnehmerzahl oder bevölkerungsbasierte Studien durchgeführt werden. Weiterhin wäre es empfehlenswert bei der Durchführung der DVA-Untersuchung eine Optimierung der technischen Messung vor allem der arteriellen Gefäßdurchmesser, für die in unserer Studie keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden konnten, anzustreben. Eventuelle Messungenauigkeiten könnten zum Beispiel durch eine verbesserte Auflösung der Kamera und eine EKG-gesteuerte Messung der Gefäßdurchmesser vermieden werden. Eine genauere Kontrolle der Rahmenbedingungen in Bezug auf eine zuvor stattgefundenene körperliche Betätigung, zugeführte Nahrungsmittel oder Medikamente der Patienten, könnte weitere mögliche Verzerrungen in den Messergebnissen vermeiden.

Als klinische Implikation sollten die Patienten, die Mithilfe der DVA-Parameter als Hochrisikopatienten identifiziert werden, im Verlauf genauer beobachtet werden und es sollte, um ihr erhöhtes Mortalitätsrisiko zu senken, eine optimierte Therapie der Komorbiditäten erfolgen. Weitere Studien sind notwendig, um Therapien zu identifizieren, die direkt zu einer verbesserten Flickerlichtreaktion bzw. Verbesserung der endothelialen Dysfunktion führen und so wiederum eine Senkung der Mortalität bewirken können. Eine solche Therapie könnte medikamentös oder durch beispielsweise eine Verbesserung der Dialyse erfolgen und deren Erfolg auf die Verbesserung der Mikrozirkulation wiederum durch die Messungen mithilfe des DVA überwacht werden.

Darüber hinaus ist für die Durchführung zukünftiger Studien zu diskutieren, ob eine isolierte Betrachtung der Mikrovaskulatur ausreichend ist um eine verbesserte Risikostratifizierung für das komplexe Feld der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Dialysepatienten zu erreichen. Heitmar et al. untersuchten den Wert der DVA-Untersuchung in Bezug auf die Erfassung der endothelialen Funktion von Gefäßen und stellten fest, dass mikro- und makrovaskuläre Dysfunktionen nicht simultan auftreten müssen. Deswegen könne die Untersuchung nur eines dieser Gefäßsysteme, wie in dieser Arbeit, bloß begrenzte oder sogar fehlleitende Informationen in Bezug auf das gesamte Gefäßsystem liefern. Um umfassendere Ergebnisse über den Gefäßstatus zu erhalten, empfehlen Heitmar et al. eine Messung der mikrovaskulären Dysfunktion in Verbindung mit einer Messung der makrovaskulären Dysfunktion (Heitmar et al. 2012). Bei Dialysepatienten wurde die Funktion der Makrovaskulatur zur Risikoprädiktion in einigen Studien bereits untersucht. Dabei zählen der Pulsdruck (PP) und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) zu den zwei Hauptindikatoren zur

Messung von arterieller Gefäßsteifigkeit, eine bei ESRD Patienten häufig auftretende pathologische Veränderung der arteriellen Gefäße (Blacher et al., 1999) (Safar et al., 2015). Blacher et al. zeigten, dass die PWV ein unabhängiger Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität bei Dialysepatienten darstellt (Blacher et al., 1999). Mitchell et al. konnten die PWV als potentiellen Biomarker für das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen in der Bevölkerung identifizieren (Mitchell et al., 2010). Die PWV oder der PP als Marker für Gefäßpathologien der Makrovaskulatur könnten in Kombination mit den DVA-Parametern die klinisch wichtigen Veränderungen beider Gefäßsysteme erfassen und so zu einer Verbesserung in der Risikostratifizierung bei Dialysepatienten vor allem bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität eingesetzt werden. Hierzu sind weitere Studien an Dialysepatienten notwendig in der beide Untersuchungsmethoden zur Anwendung kommen.

## **5. Zusammenfassung**

Wegen des bei hämodialysepflichtigen Patienten gegenüber der restlichen Bevölkerung stark erhöhten kardiovaskulären Risikos und dessen komplexer, multifaktorieller Genese besteht ein großer Bedarf, eine verbesserte Methode zur effizienteren Risikostratifizierung zu generieren, als es bislang mithilfe der klassischen Risikofaktoren möglich war. Ziel dieser prospektiven, klinischen Längsschnittstudie war es deshalb zu untersuchen, ob sich die dynamische retinale Gefäßanalyse als ein neues Instrument zur Früherkennung für die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität bei Dialysepatienten eignet. In der vorliegenden Arbeit wurde hierzu die dynamische retinale Gefäßuntersuchung bei einer Sub-Kohorte von 214 Patienten der ISAR-Studie durchgeführt. Als etablierte Parameter für die Messung der Gefäßreaktionen auf das Flickerlicht wurden jeweils die prozentuale maximale arterielle (aMax) und venöse (vMax) Gefäßdilatation in Bezug zu einem vorher gemessenen Ausgangswert gewählt. In einer nachfolgenden Follow-Up Periode von knapp vier Jahren wurde die kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität durch die Erhebung aller in diesem Zeitraum aufgetretenen Todesfälle und deren Todesursachen erfasst. Anhand dieser Daten wurde der prädiktive Wert der dynamischen retinalen Gefäßanalyse bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität bei Dialysepatienten statistisch untersucht. Hierzu wurden die Werte der DVA-Parameter auf signifikante Unterschiede zwischen den verstorbenen und überlebenden Patienten im FU-Zeitraum getestet und es wurde eine Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse für die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität durchgeführt. In einem Cox-Proportionalen

Hazard Modell wurde für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität univariate und multivariate Hazard Ratios der DVA-Parameter bestimmt.

Die DVA-Kohorte zeigte sich im Vergleich zur restlichen ISAR-Population signifikant jünger ( $62,6 \pm 15,0$  vs.  $67,1 \pm 15,0$  Jahre, MW  $\pm$  SD;  $p=0,001$ ) und gesünder mit weniger vaskulären Komorbiditäten ( $47,7\%$  vs.  $65,6\%$ ;  $p<0,001$ ), weniger Diabetes ( $30,8\%$  vs.  $46,9\%$ ;  $p<0,001$ ), geringeren hsCRP ( $0,36$  mg/l vs.  $0,57$  mg/l,  $p=0,013$ ) bzw. höheren Kreatinin- ( $8,1$  mg/dl vs.  $8,0$  mg/dl,  $p<0,001$ ) und Albumin-Werten ( $4,1$  g/dl vs.  $3,9$  g/dl,  $p<0,001$ ). Die maximale arterielle Gefäßreaktion (aMax) in der Kohorte lag im Mittelwert bei  $2,0\% \pm 2,4$  Dilatation (MW  $\pm$  SD), der Mittelwert der maximalen venösen Gefäßreaktion (vMax) lag bei  $3,6\% \pm 2,5$  Dilatation (MW  $\pm$  SD). Im medianen FU-Zeitraum von 44 Monaten verstarben von den insgesamt 214 Studienteilnehmern 55 Patienten (26%), bei 25 der 55 Patienten (46%) lag eine kardiovaskuläre Todesursache vor.

Bei der Verteilung der Mortalitätsraten zwischen den Terzilsgruppen der DVA-Parameter zeigten sich nur bei dem venösen Parameter vMax signifikante Unterschiede für die Gesamtmortalität ( $p=0,001$ ), bei keinem der beiden Parameter aMax oder vMax zeigten sich signifikante Unterschiede in der Verteilung der kardiovaskulären Mortalitätsraten. Bei einem Gruppenvergleich zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten erwies sich vMax bei den verstorbenen Patienten als signifikant kleiner als bei den überlebenden Patienten ( $p=0,005$ ). Kein signifikanter Unterschied lag jedoch bei aMax zwischen den Gruppen vor ( $p=0,063$ ). Bei den Kaplan-Meier Überlebenszeitanalysen zeigten die Patienten mit den größeren venösen Gefäßreaktionen ein signifikant höheres 3-Jahresüberleben sowohl bei der Gesamt- als auch bei der kardiovaskulären Mortalität ( $p<0,001$  bzw.  $p=0,021$ ). Keine signifikanten Unterschiede im 3-Jahresüberleben bezogen auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität zeigte hingegen der arterielle Parameter aMax ( $p=0,129$  bzw.  $p=0,72$ ). Im univariaten Cox-Proportionalen Hazard Modell erwies sich ebenfalls nur die Variable vMax ( $p=0,001$ ) als univariat signifikanter Prädiktor der Gesamtmortalität, aMax hingegen zeigte wieder keinen signifikanten Einfluss ( $p=0,054$ ). Bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität hatten bereits im univariaten Modell weder aMax noch vMax einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Kohorte. In einem multivariaten Cox-Proportionalen Hazard Modell waren nach Adjustierung für die zuvor univariat signifikant getesteten Einflussvariablen, die Parameter vMax (HR=0,65 pro SD Erhöhung;  $p=0,011$ ), ein höheres Alter (HR= 1,83 pro SD Erhöhung;  $p=0,005$ ), das Vorliegen einer vaskulären Komorbidität (HR=2,49;  $p=0,004$ ) und ein Dialysezugang mittels eines vaskulären Katheters (HR=4,32;  $p=0,001$ ) signifikante, unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität bei Dialysepatienten. Der kardiovaskuläre Risikofaktor Diabetes mellitus

( $p=0,631$ ) und der Laborparameter Serum-Kreatinin ( $p=0,210$ ) verloren im multivariaten Modell nach Adjustierung ihre Signifikanz für Prädiktion der Gesamtmortalität.

Zusammenfassend konnte erstmals mithilfe der dynamischen retinalen Gefäßanalyse gezeigt werden, dass die maximale venöse Gefäßdilataion auf Flickerlicht (vMax) eine signifikante, unabhängige Wirkungsvariable bezogen auf die Prädiktion der Gesamtmortalität bei Dialysepatienten darstellt. Weiter konnte durch die Ergebnisse der Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse gezeigt werden, dass es zumindest eine Assoziation gibt zwischen vMax und der kardiovaskulären Mortalität. Damit stellt vMax einen potentiellen neuen Biomarker dar, der zur Verbesserung der Risikostratifizierung bei Dialysepatienten beitragen kann und so eine frühzeitige therapeutische Intervention bei Hochrisikopatienten ermöglicht. Weitere prospektive Studien mithilfe der dynamischen retinalen Gefäßuntersuchung bei Hämodialysepatienten sind notwendig, um diese gefundenen Ergebnisse zu untermauern und gegebenenfalls auch auf die kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten übertragen zu können. Ob eine Übertragbarkeit der hier gefundenen Ergebnisse auch auf andere Kohorten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko gegeben ist erfordert ebenso weitere Studien auf diesem Gebiet.

## Literaturverzeichnis

- Ajiro, J., B. Alchi, I. Narita, K. Omori, D. Kondo, M. Sakatsume, J. J. Kazama, K. Akazawa and F. Gejyo (2007). "Mortality predictors after 10 years of dialysis: a prospective study of Japanese hemodialysis patients." *Clin J Am Soc Nephrol* 2(4): 653-660.
- Al-Fiadh, A. H., T. Y. Wong, R. Kawasaki, D. J. Clark, S. K. Patel, M. Freeman, A. Wilson (2015). "Usefulness of retinal microvascular endothelial dysfunction as a predictor of coronary artery disease." *Am J Cardiol* 115(5): 609-13.
- Allawi, A. A. D. (2018). "Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis (a single centre experience)." *Diabetes Metab Syndr* 12(2): 91-97.
- Arbor Research Collaborative for Health, Ann Arbor, MI (2012). "2012 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Hemodialysis Data 1997-2011."
- Atkins, R. C. (2005). "The epidemiology of chronic kidney disease." *Kidney International* 67: 14-18.
- Barton, B. (2014). *Medical statistics : a guide to SPSS, data analysis and critical appraisal /* Belinda Barton, Jennifer Peat. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ, Wiley Blackwell/BMJ Books.
- Baumann M., Schwarz S., Kotliar K., von Eynatten M., Trucksaess AS., Burkhardt K., Lutz J., Heemann U., Lanzl I. (2009). "Non-diabetic chronic kidney disease influences retinal microvasculature." *Kidney Blood Press Res* 32(6): 428-33.
- Baumann, M., K. Burkhardt, U. Heemann (2014). "Microcirculatory marker for the prediction of renal end points: a prospective cohort study in patients with chronic kidney disease stage 2 to 4." *Hypertension* 64(2): 338-346.
- Bek, T., J. Hajari, P. Jeppesen (2008). "Interaction between flicker-induced vasodilatation and pressure autoregulation in early retinopathy of type 2 diabetes." *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246(5): 763-769.
- Blacher J., Guerin AP., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M. (1999). "Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease." *Circulation* 99(18):2434-9.
- Blum, M., U. Kubetschka, W. Hunger-Dathe, K. Bachmann, U. A. Müller, J. Strobel (2000). "Autoregulation retinaler Arteriolen bei Patienten mit Diabetes mellitus und Normalprobanden." *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 216(01(216)): 40-44.
- Bradbury, B. D., R. B. Fissell, J. M. Albert, M. S. Anthony, C. W. Critchlow, R. L. Pisoni, F. K. Port and B. W. Gillespie (2007). "Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)." *Clin J Am Soc Nephrol* 2(1): 89-99.
- Chen, H. C., V. Patel, J. Wiek, S. M. Rassam, E. M. Kohner (1994). "Vessel diameter changes during the cardiac cycle." *Eye (Lond)* 8 (Pt 1): 97-103.

- Chertow, G. M., K. L. Johansen, N. Lew, J. M. Lazarus, E. G. Lowrie (2000). "Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients." *Kidney Int* 57(3): 1176-1181.
- Cheung, C. Y., M. K. Ikram, R. Klein, T. Y. Wong (2015). "The clinical implications of recent studies on the structure and function of the retinal microvasculature in diabetes." *Diabetologia* 58(5): 871-885.
- Cheung, C. Y., M. K. Ikram, C. Sabanayagam, T. Y. Wong (2012). "Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension." *Hypertension* 60(5): 1094-1103.
- Cheung, C. Y., W. T. Tay, M. K. Ikram, Y. T. Ong, D. A. De Silva, K. Y. Chow, T. Y. Wong (2013). "Retinal microvascular changes and risk of stroke: the Singapore Malay Eye Study." *Stroke* 44(9): 2402-2408.
- Chua, H. R., T. Lau, N. Luo, V. Ma, B. W. Teo, S. Haroon, K. L. Choy, Y. C. Lim, W. Q. Chng, L. Z. Ong, T. Y. Wong, E. J. Lee (2014). "Predicting First-Year Mortality in Incident Dialysis Patients with End-Stage Renal Disease - The UREA5 Study." *Blood Purification* 37(2): 85-92.
- Collins, A. J., R. N. Foley, D. T. Gilbertson, S. C. Chen (2015). "United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease." *Kidney Int Suppl* (2011) 5(1): 2-7.
- Collins, A. J., R. N. Foley, C. Herzog, B. M. Chavers, D. Gilbertson, A. Ishani, B. L. Kasiske, J. Liu, L. W. Mau, M. McBean, A. Murray, W. St Peter, H. Guo, Q. Li, S. Li, S. Li, Y. Peng, Y. Qiu, T. Roberts, M. Skeans, J. Snyder, C. Solid, C. Wang, E. Weinhandl, D. Zaun, C. Arko, S. C. Chen, F. Dalleska, F. Daniels, S. Dunning, J. Ebben, E. Frazier, C. Hanzlik, R. Johnson, D. Sheets, X. Wang, B. Forrest, E. Constantini, S. Everson, P. W. Eggers, L. Agodoa (2010). "Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report." *Am J Kidney Dis* 55(1 Suppl 1): S1-420, A426-427.
- Cooper, L. S., T. Y. Wong, R. Klein, A. R. Sharrett, R. N. Bryan, L. D. Hubbard, D. J. Couper, G. Heiss, P. D. Sorlie (2006). "Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study." *Stroke* 37(1): 82-86.
- Deanfield, J. E., J. P. Halcox, T. J. Rabelink (2007). "Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance." *Circulation* 115(10): 1285-1295.
- De Lima, J. J., R. Sesso, H. Abensur, H. F. Lopes, M. C. Giorgi, E. M. Krieger, F. Pileggi (1995). "Predictors of mortality in long-term haemodialysis patients with a low prevalence of comorbid conditions." *Nephrol Dial Transplant* 10(9): 1708-1713.
- Delles, C., G. Michelson, J. Harazny, S. Oehmer, K. F. Hilgers, R. E. Schmieder (2004). "Impaired endothelial function of the retinal vasculature in hypertensive patients." *Stroke* 35(6): 1289-1293.
- De Silva, T. M., F. M. Faraci (2016). "Microvascular Dysfunction and Cognitive Impairment." *Cellular and molecular neurobiology* 36(2): 241-258.



- Dorner, G. T., G. Garhofer, B. Kiss, E. Polska, K. Polak, C. E. Riva, L. Schmetterer (2003). "Nitric oxide regulates retinal vascular tone in humans." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285(2): H631-636.
- Do Sameiro-Faria, M., S. Ribeiro, E. Costa, D. Mendonca, L. Teixeira, P. Rocha-Pereira, J. Fernandes, H. Nascimento, M. Kohlova, F. Reis, L. Amado, E. Bronze-da-Rocha, V. Miranda, A. Quintanilha, L. Belo, A. Santos-Silva (2013). "Risk factors for mortality in hemodialysis patients: two-year Follow-Up study." *Dis Markers* 35(6): 791-798.
- Eknoyan, G., Beck G.J., Cheung A.K., Daugirdas J.T., Greene T., Kusek J.W., Allon M., Bailey J., Delmez J.A., Depner T.A., Dwyer J.T., Levey A.S., Levin N.W., Milford E., Ornt D.B., Rocco M.V., Schulman G., Schwab S.J., Teehan B.P., Toto R.; Hemodialysis (HEMO) Study Group (2002). "Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis." *N Engl J Med.* 347(25): 2010-9.
- ERA-EDTA Registry (2018): "ERA-EDTA Registry Annual Report 2016." Amsterdam UMC, I. A., Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2018.
- Falsini, B., C. E. Riva, E. Logean (2002). "Flicker-Evoked Changes in Human Optic Nerve Blood Flow: Relationship with Retinal Neural Activity." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 43(7): 2309-2316.
- Fang, W., Z. Ni, J. Qian (2014). "Key factors for a high-quality peritoneal dialysis program--the role of the PD team and continuous quality improvement." *Perit Dial Int* 34 Suppl 2: 35-42.
- Flammer, A. J., T. Anderson, D. S. Celermajer, M. A. Creager, J. Deanfield, P. Ganz, N. M. Hamburg, T. F. Lüscher, M. Shechter, S. Taddei, J. A. Vita, A. Lerman (2012). "The assessment of endothelial function: from research into clinical practice." *Circulation* 126(6): 753-767.
- Foley, R. N., P. S. Parfrey, M. J. Sarnak (1998). "Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease." *J Am Soc Nephrol* 9(12 Suppl): 16-23.
- Garcia-Ortiz, L., J. I. Recio-Rodriguez, J. Parra-Sanchez, L. J. Gonzalez Elena, M. C. Patino-Alonso, C. Agudo-Conde, E. Rodriguez-Sanchez, M. A. Gomez-Marcos (2012). "A new tool to assess retinal vessel caliber. Reliability and validity of measures and their relationship with cardiovascular risk." *J Hypertens* 30(4): 770-777.
- Garhofer, G., T. Bek, A. G. Boehm, D. Gherghel, J. Grunwald, P. Jeppesen, H. Kergoat, K. Kotliar, I. Lanzl, J. V. Lovasik, E. Nagel, W. Vilser, S. Orgul, L. Schmetterer (2010). "Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research." *Acta Ophthalmol* 88(7): 717-722.
- Garhofer, G., H. Resch, S. Sacu, G. Weigert, D. Schmidl, M. Lasta, L. Schmetterer (2011). "Effect of regular smoking on flicker induced retinal vasodilatation in healthy subjects." *Microvasc Res* 82(3): 351-355.
- Garhofer, G., C. Zawinka, H. Resch, P. Kothy, L. Schmetterer, G. T. Dorner (2004). "Reduced response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with diabetes." *Br J Ophthalmol* 88(7): 887-891.

- Gepstein, R., Y. Rosman, E. Rechtman, N. Koren-Morag, S. Segev, E. Assia, E. Grossman (2012). "Association of retinal microvascular caliber with blood pressure levels." *Blood Pressure* 21(3): 191-196.
- Ghanta, M., M. Kozicky, B. Jim (2015). "Pathophysiologic and treatment strategies for cardiovascular disease in end-stage renal disease and kidney transplantations." *Cardiol Rev* 23(3): 109-118.
- Gobron, C., A. Erginay, P. Massin, G. Lutz, N. Tessier, E. Vicaut, H. Chabriat (2014). "Microvascular retinal abnormalities in acute intracerebral haemorrhage and lacunar infarction." *Rev Neurol (Paris)* 170(1):13-8.
- Gopinath, B., J. Chiha, A. J. Plant, A. Thiagalingam, G. Burlutsky, P. Kovoov, G. Liew, P. Mitchell (2014). "Associations between retinal microvascular structure and the severity and extent of coronary artery disease." *Atherosclerosis* 236(1):25-30.
- Gugleta, K., A. Kochkorov, N. Waldmann, A. Polunina, R. Katamay, J. Flammer, S. Orgul (2012). "Dynamics of retinal vessel response to flicker light in glaucoma patients and ocular hypertensives." *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250(4): 589-594.
- Gugleta, K., C. Turksever, A. Polunina, S. Orgul (2013). "Effect of ageing on the retinal vascular responsiveness to flicker light in glaucoma patients and in ocular hypertension." *Br J Ophthalmol* 97(7): 848-851.
- Gugleta, K., C. Zawinka, I. Rickenbacher, A. Kochkorov, R. Katamay, J. Flammer, S. Orgul (2006). "Analysis of Retinal Vasodilation after Flicker Light Stimulation in Relation to Vasospastic Propensity." *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47(9): 4034-41.
- Günthner, R., H. Hanssen, C. Hauser, S. Angermann, G. Lorenz, S. Kemmner, J. Matschkal, M. Braunisch, C. Kuechle, L. Renders, P. Moog, S. Wassertheurer, M. Baumann, H. Hammes, C. Mayer, B. Haller, S. Stryeck, T. Madl, J. Carbajo-Lozoya, C. Schmaderer (2019). "Impaired Retinal Vessel Dilation Predicts Mortality in End-Stage Disease." *Circulation Research* 124(12): 1796-1807.
- Halcox, J. P., W. H. Schenke, G. Zalos, R. Mincemoyer, A. Prasad, M. A. Waclawiw, K. R. Nour, A. A. Quyyumi (2002). "Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction." *Circulation* 106(6): 653-658.
- Hayreh, S. S., B. Zimmerman, M. J. McCarthy, P. Podhajsky (2001). "Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion." *American Journal of Ophthalmology* 131(1): 61-77.
- Heitmar, R., R. P. Cubbidge, G. Y. Lip, D. Gherghel, A. D. Blann (2011). "Altered blood vessel responses in the eye and finger in coronary artery disease." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(9): 6199-6205.
- Heitmar, R., R. J. Summers (2012). "Assessing vascular function using dynamic retinal diameter measurements: a new insight on the endothelium." *Thromb Haemost* 107(6): 1019-1026.

- Hubbard L.D., Brothers R.J., King W.N., Clegg L.X., Klein R., Cooper L.S., Sharrett A.R., David M.D., Cai J. (1999). "Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the atherosclerosis risk in communities." *Ophthalmology* 106: 2269–2280.
- Ikram, M.K., Wittteman J.C., Vingerling, J.R., Breteler M.M., Hofman A., de Jong P.T., (2006). "Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study." *Hypertension* 47(2): 189-94.
- Imedos GmbH (2009). "RVAREsearch 4.16 Gebrauchsanweisung für die Software der Firma Imedos", Firma Imedos, Jena, 2009.
- Jager, K. J., B. Lindholm, D. Goldsmith, D. Fliser, A. Wiecek, G. Suleymanlar, A. Ortiz, Z. Massy, A. Martinez-Castelao, R. Agarwal, P. J. Blankestijn, A. Covic, G. London, C. Zoccali, F. W. Dekker (2011). "Cardiovascular and non-cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link?" *Kidney Int Suppl* 1(1): 21-23.
- Jha, V., G. Garcia-Garcia, K. Iseki, Z. Li, S. Naicker, B. Plattner, R. Saran, A. Y.-M. Wang, C.-W. Yang (2013). "Chronic kidney disease: global dimension and perspectives." *The Lancet* 382(9888): 260-272.
- Joannides, R., W. E. Haefeli, L. Linder, V. Richard, E. H. Bakkali, C. Thuillez, T. F. Luscher (1995). "Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo." *Circulation* 91(5): 1314-1319.
- Johnson R., Feehally J., Floege J. (2014) "Comprehensive Clinical Nephrology-5<sup>th</sup> Edition", Elsevier 2014.
- Kawasaki, R., J. Xie, N. Cheung, E. Lamoureux, R. Klein, B. E. Klein, M. F. Cotch, A. R. Sharrett, S. Shea, T. Y. Wong (2012). "Retinal microvascular signs and risk of stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)." *Stroke* 43(12): 3245-3251.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013). "KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease." *Kidney inter., Suppl.*; 3: 1-150.
- Kim, H., K. H. Kim, S. V. Ahn, S. W. Kang, T. H. Yoo, H. S. Ahn, H. J. Hann, S. Lee, J. H. Ryu, M. Yu, S. J. Kim, D. H. Kang, K. B. Choi, D. R. Ryu (2015). "Risk of major cardiovascular events among incident dialysis patients: A Korean national population-based study." *Int J Cardiol* 198: 95-101.
- Klein, R., B. E. Klein, M. D. Knudtson, T. Y. Wong, M. Y. Tsai (2006). "Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study." *Arch Ophthalmol* 124(1): 87-94.
- Kneser, M. (2009). "Age related decline of microvascular regulation measured in healthy individuals by retinal dynamic vessel analysis." *Med Sci Monit.* 15(8): CR436-41.
- Kotliar, K., C. Hauser, M. Ortner, C. Muggenthaler, J. Diehl-Schmid, S. Angermann, A. Hapfelmeier, C. Schmaderer, T. Grimmer (2017). "Altered neurovascular coupling as measured by optical imaging: a biomarker for Alzheimers disease." *Scientific Reports* 7(1): 12906.

Kotliar, K. E., I. M. Lanzl (2011). "Can vascular function be assessed by the interpretation of retinal vascular diameter changes?" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(1): 635-636; author reply 636-638.

Kotliar, K. E., I. M. Lanzl, H. Hanssen, K. Eberhardt, W. Vilser, M. Halle, U. Heemann, A. Schmidt-Trucksass, M. Baumann (2012). "Does increased blood pressure rather than aging influence retinal pulse wave velocity?" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(4): 2119-2126.

Kotliar, K. E., I. M. Lanzl, A. Schmidt-Trucksass, D. Sitnikova, M. Ali, K. Blume, M. Halle, H. Hanssen (2011). "Dynamic retinal vessel response to flicker in obesity: A methodological approach." *Microvasc Res* 81(1): 123-128.

Kotliar, K. E., W. Vilser, E. Nagel, I. M. Lanzl (2004). "Retinal vessel reaction in response to chromatic flickering light." *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 242(5): 377-392.

Lanzl, I., B. Witta, K. Kotliar, W. Vilser (2000). "Reaktion retinaler Gefäßdurchmesser auf 100 % O<sub>2</sub>-Atmung - funktionelle Messung mit dem Retinal Vessel Analyzer an 10 Patienten." *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 217: 231-235

Leurs, P., B. Lindholm, P. Stenvinkel (2013). "Effects of hemodiafiltration on uremic inflammation." *Blood Purif* 35 Suppl 1: 11-17.

Levey, A. S., R. Atkins, J. Coresh, E. P. Cohen, A. J. Collins, K. U. Eckardt, M. E. Nahas, B. L. Jaber, M. Jadoul, A. Levin, N. R. Powe, J. Rossert, D. C. Wheeler, N. Lameire, G. Eknoyan (2007). "Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes." *Kidney Int* 72(3): 247-259.

Liew, G., Mitchell P., Rochtchina E., Wong T.Y., Hsu W., Lee M. L., Wainwright A., Wang J. J., (2011). "Fractal analysis of retinal microvasculature and coronary heart disease mortality." *Eur Heart J.* 32 (4): 422-9.

Liew, G., J. J. Wang (2011). "Retinal vascular signs: a window to the heart?." *Rev Esp Cardiol* 64(6): 515-521.

Lim, L. S., L. H. Ling, P. G. Ong, W. Foulds, E. S. Tai, E. Wong, S. Y. Lee, D. Wong, C. M. Cheung, T. Y. Wong (2014). "Dynamic responses in retinal vessel caliber with flicker light stimulation in eyes with diabetic retinopathy." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55(8): 5207-5213.

Lim, L. S., L. H. Ling, P. G. Ong, W. Foulds, E. S. Tai and T. Y. Wong (2017). "Dynamic Responses in Retinal Vessel Caliber With Flicker Light Stimulation and Risk of Diabetic Retinopathy and Its Progression Retinal Vessels and Diabetic Retinopathy." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 58(5): 2449-2455.

Lim, M., M. B. Sasongko, M. K. Ikram, E. Lamoureux, J. J. Wang, T. Y. Wong, C. Y. Cheung (2013). "Systemic Associations of Dynamic Retinal Vessel Analysis: A Review of Current Literature." *Microcirculation* 20(3): 257-268.

- Liyanage, T., T. Ninomiya, V. Jha, B. Neal, H. M. Patrice, I. Okpechi, M.-h. Zhao, J. Lv, A. X. Garg, J. Knight, A. Rodgers, M. Gallagher, S. Kotwal, A. Cass, V. Perkovic (2015). "Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review." *The Lancet* 385(9981): 1975-1982.
- Lok, C. E., R. Foley (2013). "Vascular access morbidity and mortality: trends of the last decade." *Clin J Am Soc Nephrol.* 8(7): 1213-9.
- Lorenz, G., M. Schmalenberg, S. Kemmner, B. Haller, D. Steubl, D. Pham, A. Schreiegg, Q. Bachmann, A. Schmidt, S. Haderer, M. Huber, S. Angermann, R. Gunthner, M. Braunisch, C. Hauser, A. L. Reichelt, J. Matschkal, Y. Suttman, P. Moog, K. Stock, C. Kuchle, K. Thurmel, L. Renders, A. Bauer, M. Baumann, U. Heemann, P. B. Lupp, C. Schmaderer (2018). "Mortality prediction in stable hemodialysis patients is refined by YKL-40, a 40-kDa glycoprotein associated with inflammation." *Kidney Int* 93(1): 221-230.
- Lowrie, E. G., N. L. Lew (1990). "Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities." *Am J Kidney Dis* 15(5): 458-482.
- Machalinska, A., E. Pius-Sadowska (2018). "Correlation between Flicker-Induced Retinal Vessel Vasodilatation and Plasma Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients." *Curr Eye Res.* 43(1):128-134.
- Mandecka, A., J. Dawczynski, M. Blum, N. Müller, C. Kloos, G. Wolf, W. Vilser, H. Hoyer, U. A. Müller (2007). "Influence of Flickering Light on the Retinal Vessels in Diabetic Patients." *Diabetes Care* 30(12): 3048.
- Mandecka, A., J. Dawczynski, W. Vilser, M. Blum, N. Muller, C. Kloos, G. Wolf, U. A. Muller (2009). "Abnormal retinal autoregulation is detected by provoked stimulation with flicker light in well-controlled patients with type 1 diabetes without retinopathy." *Diabetes Res Clin Pract.* 86(1): 51-5.
- Marin, E., W. C. Sessa (2007). "Role of endothelial-derived nitric oxide in hypertension and renal disease." *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16(2): 105-110.
- Marti, C. N., M. Gheorghide, A. P. Kalogeropoulos, V. V. Georgiopoulou, A. A. Quyyumi, J. Butler (2012). "Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure." *J Am Coll Cardiol* 60(16): 1455-1469.
- Hashemi MS., Irajpour A., Abazari P. (2018) "Improving Quality of Care in Hemodialysis: a Content Analysis." *J Caring Sci.* 7(3): 149–155. doi:10.15171/jcs.2018.024
- McGeechan, K., G. Liew, P. Macaskill, L. Irwig, R. Klein, B. E. K. Klein, J. J. Wang, P. Mitchell, J. R. Vingerling, P. T. V. M. deJong, J. C. M. Wittman, M. M. B. Breteler, J. Shaw, P. Zimmet, T. Y. Wong (2009). "Retinal Vessel Caliber and Risk for Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Annals of internal medicine* 151(6): 404-413.
- Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., Larson M.G., Pencina M.J., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D., Benjamin E.J. (2010). "Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study." *Circulation* 121(4): 505-11.

- Mutlu, U., M. K. Ikram, F. J. Wolters, A. Hofman, C. C. Klaver, M. A. Ikram (2016). "Retinal Microvasculature Is Associated With Long-Term Survival in the General Adult Dutch Population." *Hypertension* 67(2): 281-7.
- Nägele, M. P., J. Barthelmes, V. Ludovici, S. Cantatore, A. von Eckardstein, F. Enseleit, T. F. Luscher, F. Ruschitzka, I. Sudano, A. J. Flammer (2018). "Retinal microvascular dysfunction in heart failure." *Eur Heart J* 39(1): 47-56.
- Nagel, E., Vilser, A. (2004). "Flicker observation light induces diameter response in retinal arterioles: a clinical methodological study." *Br J Ophthalmol.* 88(1): 54–56.
- Nagel, E., W. Vilser, A. Fink, T. Riemer (2006). "Variance of retinal vessel diameter response to flicker light. A methodical clinical study." *Ophthalmologe* 103(2): 114-119.
- Nagel, E., Vilser, A., Lanzl I., (2004). "Age, Blood Pressure, and Vessel Diameter as Factors Influencing the Arterial Retinal Flicker Response." *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 45(5): 1486-92.
- National Kidney Foundation (2002). "K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification." *Am J Kidney Dis* 39: 1-266, (suppl 1).
- Nelveg-Kristensen, K. E., G. H. Laier, J. G. Heaf (2018). "Risk of death after first-time blood stream infection in incident dialysis patients with specific consideration on vascular access and comorbidity." *BMC Infect Dis* 18(1): 688.
- Nguyen, T. T., R. Kawasaki, A. J. Kreis, J. J. Wang, J. Shaw, W. Vilser, T. Y. Wong (2009a). "Correlation of light-flicker-induced retinal vasodilation and retinal vascular caliber measurements in diabetes." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50(12): 5609-5613.
- Nguyen, T. T., R. Kawasaki, J. J. Wang, A. J. Kreis, J. Shaw, W. Vilser, T. Y. Wong (2009b). "Flicker light-induced retinal vasodilation in diabetes and diabetic retinopathy." *Diabetes Care* 32(11): 2075-2080.
- Ong, P., A. Athanasiadis, U. Sechtem (2015). "Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction." *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 1(1): 65-71.
- Ooi, Q. L., F. K. Tow, R. Deva, M. A. Alias, R. Kawasaki, T. Y. Wong, N. Mohamad, D. Colville, A. Hutchinson, J. Savige (2011). "The microvasculature in chronic kidney disease." *Clin J Am Soc Nephrol* 6(8): 1872-1878.
- Otsubo, S., M. Kitamura, T. Wakaume, A. Yajima, M. Ishihara, M. Ishihara, S. Ueda, H. Sugimoto, K. Otsubo, N. Kimata, T. Akiba, K. Nitta (2012). "Association of peripheral artery disease and long-term mortality in hemodialysis patients." *Int Urol Nephrol.* 44 (2): 569-73.
- Parfrey, P. S., R. N. Foley (1999). "The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure." *J Am Soc Nephrol.* 10(7): 1606-15.
- Patel, S. R., S. Bellary, L. Qin, G. Balanos, D McIntyre, D. Gherghel (2012). "Abnormal retinal vascular reactivity in individuals with impaired glucose tolerance: a preliminary study." *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 53(9): 5102-8.

- Patel, S. R., S. Bellary, S. Karimzad, D. Gherghel (2016). "Overweight status is associated with extensive signs of microvascular dysfunction and cardiovascular risk." *Sci Rep.* 2016 Aug 31;6: 32282.
- Patton, N., T. Aslam, T. Macgillivray, A. Pattie, I. J. Deary, B. Dhillon (2005). "Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures." *J Anat* 206(4): 319-348.
- Pemp, B., G. Weigert, K. Karl, U. Petzl, M. Wolzt, L. Schmetterer, G. Garhofer (2009). "Correlation of flicker-induced and flow-mediated vasodilatation in patients with endothelial dysfunction and healthy volunteers." *Diabetes Care* 32(8): 1536-1541.
- Pereira, G. R., J. P. Strogoff-de-Matos, F. Ruzany, S. F. dos Santos, E. D'Almeida Filho, M. S. de Vasconcelos, A. B. Barra, J. R. Ligon (2015). "Early changes in serum albumin: impact on 2-year mortality in incident hemodialysis patients." *J Bras Nefrol.* 37(2): 198-205.
- Pisoni, R. L., L. Zepel, F. K. Port, B. M. Robinson (2015). "Trends in US Vascular Access Use, Patient Preferences, and Related Practices: An Update From the US DOPPS Practice Monitor With International Comparisons." *Am J Kidney Dis* 65(6): 905-915.
- Polak K., Dorner G., Kiss B., Polska E., Findl O., Rainer G., Eichler HG., Schmetterer L. (2000). "Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyser." *Br J Ophthalmol.* 84(11): 1285-90.
- Polak K., Schmetterer L., Riva CE. (2002). "Influence of flicker frequency on flicker-induced changes of retinal vessel diameter." *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 43(8): 2721-6.
- Port, F. K., R. L. Pisoni, J. Bommer, F. Locatelli, M. Jadoul, G. Eknoyan, K. Kurokawa, B. J. Canaud, M. P. Finley, E. W. Young (2006). "Improving outcomes for dialysis patients in the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study." *Clin J Am Soc Nephrol* 1(2): 246-255.
- Rebholz, C. M., J. Coresh, S. H. Ballew, B. McMahon, S. P. Whelton, E. Selvin, M. E. Grams (2015). "Kidney Failure and ESRD in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: Comparing Ascertainment of Treated and Untreated Kidney Failure in a Cohort Study." *Am J Kidney Dis* 66(2): 231-239.
- Reimann, M., Prieur S., Lippold B., Bornstein SR., Reichmann H., Julius U., Ziemssen T. (2009) "Retinal vessel analysis in hypercholesterolemic patients before and after LDL apheresis." *Atheroscler Suppl.* 10(5): 39-43.
- Ritt, M., J. M. Harazny, C. Ott, U. Raff, P. Bauernschubert, M. Lehmann, G. Michelson, R. E. Schmieder (2012). "Impaired increase of retinal capillary blood flow to flicker light exposure in arterial hypertension." *Hypertension* 60(3): 871-876.
- Riva, C. E., E. Logean, B. Falsini (2005). "Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina." *Prog Retin Eye Res* 24(2): 183-215.
- Roy, M. S., R. Klein, M. N. Janal (2012). "Relationship of retinal vessel caliber to cardiovascular disease and mortality in African Americans with type 1 diabetes mellitus." *Arch Ophthalmol.* 130(5): 561-7.

- Rueddel, T., M. Kneser, F. Tost (2012). "Impact of exercise on retinal microvascular regulation measured by dynamic vessel analysis in healthy individuals." *Clin Physiol Funct Imaging* 32(2): 158-161.
- Saran R, R. B., Abbott K.C. et al. (2017). "2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Volume 1, Chapter 1: CKD in the General Population." *Am J Kidney Dis* 69(3) (suppl 1): S1-S688.
- Saran R, R. B., Abbott K.C., et al. (2017). "2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Volume 2, Chapter 13: International Comparisons." *Am J Kidney Dis* 69(3) (suppl 1): S1-S688.
- Sattar, A., C. Argyropoulos, L. Weissfeld, N. Younas, L. Fried, J. Kellum, M. Unruh (2012). "All-cause and cause-specific mortality associated with diabetes in prevalent hemodialysis patients." *BMC Nephrol.* 2012 Oct 1; 13:130.
- Schiel, R., W. Vilser, F. Kovar, G. Kramer, A. Braun, G. Stein (2009). "Retinal vessel response to flicker light in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and overweight or obesity." *Diabetes Res Clin Pract.* 83(3): 358-64.
- Schmaderer, C., S. Tholen, A. L. Hasenau, C. Hauser, Y. Suttman, S. Wassertheurer, C. C. Mayer, A. Bauer, K. D. Rizas, S. Kemmner, K. Kotliar, B. Haller, J. Mann, L. Renders, U. Heemann, M. Baumann (2016). "Rationale and study design of the prospective, longitudinal, observational cohort study "rISk stratification in end-stage renal disease" (ISAR) study." *BMC Nephrol* 17(1): 161.
- Seidelmann, S. B., B. Claggett, P. E. Bravo, A. Gupta, H. Farhad, B. E. Klein, R. Klein, M. Di Carli, S. D. Solomon (2016). "Retinal Vessel Calibers in Predicting Long-Term Cardiovascular Outcomes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study." *Circulation* 134(18): 1328-1338.
- Seifertl B.U., Vilser W. (2002). "Retinal Vessel Analyzer (RVA)--design and function." *Biomed Tech (Berl)* 47 Suppl 1 Pt 2: 678-81.
- Seshadri, S., A. Ekart, D. Gherghel (2016). "Ageing effect on flicker-induced diameter changes in retinal microvessels of healthy individuals." *Acta Ophthalmol* 94(1): e35-42.
- Seshadri, S., S. Mroczkowska, L. Qin, S. Patel, A. Ekart, D. Gherghel (2015). "Systemic circulatory influences on retinal microvascular function in middle-age individuals with low to moderate cardiovascular risk." *Acta Ophthalmol* 93(4): e266-274.
- Sharifizad, M., K. J. Witkowska, G. C. Aschinger, S. Sapeta, A. Rauch, D. Schmidl, R. M. Werkmeister, G. Garhofer, L. Schmetterer (2016). "Factors Determining Flicker-Induced Retinal Vasodilation in Healthy Subjects." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57(7): 3306-3312.
- Shastri, S., N. Tangri, H. Tighiouart, G. J. Beck, P. Vlagopoulos, D. Ornt, G. Eknayan, J. W. Kusek, C. Herzog, A. K. Cheung, M. J. Sarnak (2012). "Predictors of Sudden Cardiac Death: A Competing Risk Approach in the Hemodialysis Study." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 7(1): 123-130.
- Sörensen, B. M., A. J. Houben, T. T. Berendschot, J. S. Schouten, A. A. Kroon, C. J. van der Kallen, R. M. Henry, A. Koster, S. J. Sep, P. C. Dagnelie, N. C. Schaper, M. T. Schram, C. D.



- Stehouwer (2016). "Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Generalized Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study." *Circulation* 134(18): 1339-1352.
- Stein, G., R. Funfstuck, R. Schiel (2004). "Diabetes mellitus and dialysis." *Minerva Urol Nefrol* 56(3): 289-303.
- Stel V.S., Dekker F.W., Ansell D., Augustijn H., Casino F.G., Collart F., Finne P., Ioannidis G.A., Salomone M., Traynor J.P., Zurriaga O., Verrina E., Jager K.J. (2009). "Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes." *Nephrol Dial Transplant.* (10): 3175-82. doi: 10.1093/ndt/gfp264.
- Stenvinkel, P. (2001). "Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient." *Blood Purif* 19(1): 53-61.
- Stenvinkel, P., B. Lindholm (2005). "C-reactive protein in end-stage renal disease: are there reasons to measure it?" *Blood Purif* 23(1): 72-78.
- Suwaidi, J. A., S. Hamasaki, S. T. Higano, R. A. Nishimura, D. R. Holmes, Jr., A. Lerman (2000). "Long-term Follow-Up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction." *Circulation* 101(9): 948-954.
- Tabatabaee, A., M. R. Asharin, M. H. Dehghan, M. R. Pourbehi, M. Nasiri-Ahmadabadi, M. Assadi (2013). "Retinal vessel abnormalities predict coronary artery diseases." *Perfusion* 28 (3): 232-7.
- Terai, N., E. Spoerl, L. E. Pillunat, R. Stodtmeister (2012). "The effect of caffeine on retinal vessel diameter in young healthy subjects." *Acta Ophthalmologica* 90 (7): e524-e528.
- United States Renal Data System (2014). "2014USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Volume 2 - End-stage Renal Disease (ESRD) in the United States." National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD.
- van Walraven, C., D. G. Manuel, G. Knoll (2014). "Survival Trends in ESRD Patients Compared With the General Population in the United States." *American Journal of Kidney Diseases* 63(3): 491-499.
- Vicol, A. D., T. Bogdanici, C. Bogdanici (2014). "Retinal vascular changes-predictive and prognostic factor in systemic disease." *Oftalmologia* 58(1): 18-26.
- Wang I.K., Kung P.T., Kuo W.Y., Tsai W.C., Chang Y.C., Liang C.C., Chang C.T., Yeh H.C., Wang S.M., Chuang F.R., Wang K.Y., Lin C.Y., Huang C.C. (2013). "Impact of dialysis modality on the survival of end-stage renal disease patients with or without cardiovascular disease." *J Nephrol.* 26 (2): 331-41.
- Wang, J. J., G. Liew, R. Klein, E. Rochtchina, M. D. Knudtson, B.E. Klein, T.Y. Wong, G. Burlutsky, P. Mitchell (2007). "Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations." *Eur Heart J.* 28(16): 1984-92.
- Wanner, C., T. Metzger (2002). "C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients." *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 8: 29-32; Diskussion 39-40.

Wen, C. P., T. Y. D. Cheng, M. K. Tsai, Y. C. Chang, H. T. Chan, S. P. Tsai, P. H. Chiang, C. C. Hsu, P. K. Sung, Y. H. Hsu, S. F. Wen (2008). "All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan." *The Lancet* 371(9631): 2173-2182.

Wong, D. (2002). "Retinal Arteriolar Narrowing and Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women." *JAMA* 287(9): 1153-9.

Wong, T. Y., A. Kamineni, R. Klein, A. R. Sharrett, B. E. Klein, D. S. Siscovick, M. Cushman, B. B. Duncan (2006). "Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons: the cardiovascular health study." *Arch Intern Med* 166(21): 2388-2394.

Wong, T. Y., R. Klein, L.S. Couper, E. Shahar, L.D. Hubbard, M.R. Wofford, A.R. Sharrett (2001). "Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study." *Lancet* 358(9288): 1134-40.

Wong, T. Y., R. Klein, A. R. Sharrett, T. A. Manolio, L. D. Hubbard, E. K. Marino, L. Kuller, G. Burke, R. P. Tracy, J. F. Polak, J. S. Gottdiener, D. S. Siscovick (2003a). "The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons." *Ophthalmology* 110(4): 658-666.

Yeun, J. Y., R. A. Levine, V. Mantadilok, G. A. Kaysen (2000). "C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients." *Am J Kidney Dis* 35(3): 469-476.

Zafrani, L., C. Ince (2015). "Microcirculation in Acute and Chronic Kidney Diseases." *American Journal of Kidney Diseases* 66(6): 1083-1094.

Zazzeroni L., Pasquinelli G., Nanni E., Cremonini V., Rubbi I., (2017). "Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: a Systematic Review and Meta-Analysis." *Kidney Blood Press Res.* 42(4):717-727. doi: 10.1159/000484115.

Zimmermann, J., S. Herrlinger, A. Pruy, T. Metzger, C. Wanner (1999). "Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients." *Kidney Int* 55(2): 648-658.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Darstellung der Follow-Up Zeiten in Abhängigkeit des Ereigniseintritts.....	19
<b>Abbildung 2:</b> Schematische Systemübersicht des Arbeitsplatzes des Dynamic Vessel Analyzers.....	21
<b>Abbildung 3:</b> Beispielhafte dynamische Gefäßuntersuchung mit dem DVA.....	25
<b>Abbildung 4:</b> ISAR Kohorte und potentielle DVA-Kohorte im Flussdiagramm.....	30
<b>Abbildung 5:</b> DVA-Kohorte: Baseline- und Follow-Up-Untersuchung im Flussdiagramm....	31
<b>Abbildung 6:</b> Grunderkrankungen der terminalen Niereninsuffizienz in der DVA Kohorte...	34
<b>Abbildung 7:</b> Histogramme der Datenverteilung der DVA-Parameter aMax und vMax .....	36
<b>Abbildung 8:</b> Mittlere arterielle retinale Gefäßdilataion in Abhängigkeit von der Zeit – Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen in der FU-Periode.....	46
<b>Abbildung 9:</b> Mittlere venöse retinale Gefäßdilataion in Abhängigkeit von der Zeit – Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen in der FU-Periode.....	46
<b>Abbildung 10:</b> Kaplan-Meier Überlebensfunktionen für die Terzile von aMax bezogen auf die Gesamt-mortalität.....	49
<b>Abbildung 11:</b> Kaplan-Meier Überlebensfunktionen für die Terzile von vMax bezogen auf die Gesamt-mortalität.....	51
<b>Abbildung 12:</b> Kaplan-Meier Überlebensfunktionen für die Terzile von aMax bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität.....	52
<b>Abbildung 13:</b> Kaplan-Meier Überlebensfunktionen für die Terzile vMax bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität.....	54

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Alter, Geschlechterverteilung und kardiovaskuläre Komorbiditäten .....	32
<b>Tabelle 2:</b> Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	32
<b>Tabelle 3:</b> Ausgewählte Laborparameter .....	33
<b>Tabelle 4:</b> Ausgewählte Dialyseparameter .....	34
<b>Tabelle 5:</b> Vergleich Baselineparameter zwischen DVA-Kohorte und restlicher ISAR-Population.....	35
<b>Tabelle 6:</b> Metrische DVA-Parameter aMax und vMax.....	36
<b>Tabelle 7:</b> Terzilgrenzen und Häufigkeiten DVA-Parameter „aMax klassiert“ .....	37
<b>Tabelle 8:</b> Terzilgrenzen und Häufigkeiten DVA-Parameter „vMax klassiert“.....	37
<b>Tabelle 9:</b> Zusammenhänge zwischen Baselineparametern und Terzil-Gruppen von aMax.....	38
<b>Tabelle 10:</b> Zusammenhänge zwischen Baselineparametern und Terzil-Gruppen von vMax...40	
<b>Tabelle 11:</b> Follow-Up Untersuchung – Erhebungszeiträume und Mortalität.....	42
<b>Tabelle 12:</b> Zusammenhänge von FU-Zeiträumen und Mortalitätsraten zwischen den Terzil-Gruppen von aMax.....	43
<b>Tabelle 13:</b> Zusammenhänge von FU-Zeiträumen und Mortalitätsraten zwischen den Terzil-Gruppen von vMax.....	44
<b>Tabelle 14:</b> Vergleich der DVA-Parameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden.....	45
<b>Tabelle 15:</b> Vergleich der Baselineparameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden.....	47
<b>Tabelle 16:</b> Vergleich der Labor- und Dialyseparameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden.....	48
<b>Tabelle 17:</b> Kaplan-Meier 3-Jahresüberleben für aMax bezogen auf die Gesamtmortalität.....	50
<b>Tabelle 18:</b> Kaplan-Meier 3-Jahresüberleben für vMax bezogen auf die Gesamtmortalität.....	51
<b>Tabelle 19:</b> Kaplan-Meier 3-Jahresüberleben für aMax bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität.....	53
<b>Tabelle 20:</b> Kaplan-Meier 3-Jahresüberleben für vMax bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität.....	54
<b>Tabelle 21:</b> Univariates Cox-Proportionales Hazard Modell bezogen auf die Gesamtmortalität.....	56
<b>Tabelle 22:</b> Multivariates Cox-Proportionales Hazard Modell bezogen auf die Gesamtmortalität.....	57
<b>Tabelle 23:</b> Univariates Cox-Proportionales Hazard Modell bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität.....	58

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. Dr. Uwe Heemann und meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Christoph Schmaderer, für die Überlassung des Dissertationsthemas und die freundliche Unterstützung während der Erstellung der Doktorarbeit. Ebenso möchte ich mich bei meinem Mentor, Herrn Prof. Dr. Axel Bauer, für die Förderung meiner Doktorarbeit bedanken. Meine ausgesprochene Dankbarkeit richtet sich natürlich auch an meinen Betreuer, Herrn Dr. Roman Günthner, der mich stets mit Rat, konstruktiver Kritik und Korrektur tatkräftig bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützte. Weiter möchte ich mich bei allen an der ISAR-Studie beteiligten Studienärzten, Dr. Matthias Braunisch, Dr. Susanne Angermann, Dr. Stephan Kemmer, Dr. Georg Lorenz, Dr. Julia Matschkal, Dr. Korbinian Maria Riedhammer, Dr. Anna-Lena Hasenau und den Mitdoktoranden, insbesondere Johannes Schier und Carolin Schaller, für die gute Zusammenarbeit und die gegenseitige Hilfe in den Doktoranden-Seminaren bedanken. Für die gute und konstruktive Zusammenarbeit bedanke ich mich ebenso bei allen Leitern und Mitarbeitern der einzelnen Dialysezentren, sowie bei allen an der Studie teilnehmenden Patienten. Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlich bei meinen Eltern, meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund für die Unterstützung und Geduld während der Arbeit an dieser Dissertation.