

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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

**Retinale statische Gefäßanalyse bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.
Zusammenhang von Gefäßweite und Stadium der Niereninsuffizienz.**

Sonja Alexandra Schwarz

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

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

Prüfer der Dissertation: 1. Univ. - Prof. Dr. Dr. h.c. U. Heemann
2. Priv. - Doz. Dr. A. Wegner

Die Dissertation wurde am 22.01.2010 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.09.2010 angenommen.

1. EINLEITUNG	6
2. MATERIAL UND METHODEN	12
2.1. Studientyp	12
2.2. Patientenrekrutierung	12
2.2.1. Einschlusskriterien.....	12
2.2.2. Ausschlusskriterien.....	13
2.3. Erhobene Parameter	13
2.4. Der Static Vessel Analyzer® (SVA)	17
2.5. Statistik.....	21
3. ERGEBNISSE	22
3.1. Vergleich der retinalen Gefäßdurchmesser von rechtem und linkem Auge.....	22
3.2. Niereninsuffizienzstadien	24
3.2.1. Charakterisierung der Studienpopulation	24
3.2.2. Retinale Befunde, Blutdruckwerte, Pulswellengeschwindigkeit und Medikation	26
3.2.3. Nierenfunktionsparameter	32
3.3. Grunderkrankungen	34
3.3.1. Charakterisierung der Studienpopulation	34
3.3.2. Retinale Befunde, Blutdruckwerte, Pulswellengeschwindigkeit und Medikation	37
3.3.3. Nierenfunktionsparameter	42
3.4. AVR-Quartile	44
3.4.1. Charakterisierung der Studienpopulation	44
3.4.2. Blutdruckwerte, Pulswellengeschwindigkeit, Medikation und Verteilung der Niereninsuffizienzstadien.....	47
3.4.3. Nierenfunktionsparameter	49
3.5. Korrelationen.....	53
3.5.1. Bivariate Korrelationen	53

3.5.1.1. Bivariate Korrelation von AVR, CRAE und CRVE mit den Nierenfunktions- parametern	53
3.5.1.2. Bivariate Korrelation von AVR, CRAE und CRVE mit Blutdruckwerten, Herz- frequenz und aortaler Pulswellengeschwindigkeit.....	54
3.5.2. Partielle Korrelationen	56
3.5.2.1. Partielle Korrelation zwischen den Nierenfunktionsparametern und den AVRs, CRAEs und CRVEs.....	56
3.5.2.2. Partielle Korrelation zwischen AVRs, CRAEs, und CRVEs mit Blutdruck- werten und Pulswellengeschwindigkeit.....	58
3.6. Lineare Regressionsanalyse	61
3.6.1. Einfache lineare Regression	61
3.6.2. Multiple lineare Regression	70
4. DISKUSSION	73
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	84
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	86
7. LEBENS LAUF.....	98
8. DANKSAGUNG.....	100

Abkürzungsverzeichnis

ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
AVR	Arteriovenöse Ratio
BDES	Beaver Dam Eye Study
BMES	Blue Mountain Eye Study
BMI	Body mass index
CCB	Calciumkanalblocker
CCD	Charge Coupled Device
CHS	Cardiovascular Health Study
CRAE	Zentralretinales Arterienäquivalent
CRVE	Zentralretinales Venenäquivalent
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
MDRD	modification of diet in renal disease
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
NKF	National kidney foundation
P/C-Ratio	Protein/Kreatinin Ratio
PWV	Pulse wave velocity
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Antagonisten
SVA	Static Vessel Analyzer

1. Einleitung

Bei einer Reihe von systemischen und ophthalmologischen Erkrankungen sind auch die retinalen Gefäße betroffen. Somit kommt in der Augendiagnostik der Früherkennung pathologischer Veränderungen der retinalen Durchblutungsverhältnisse große Bedeutung zu. Die Retina ist die einzige Stelle im Körper, die eine nichtinvasive Untersuchung von Widerstandsgefäßen erlaubt. Über die retinalen Durchblutungsverhältnisse können durch das Einsehen in die Mikrozirkulation Informationen sowohl über direkte Schäden am Auge selbst als auch über systemische Veränderungen erhalten werden. Retinale Arteriolen weisen ähnliche anatomische und physiologische Eigenschaften wie die der cerebralen und koronaren Zirkulation auf [17, 53]. Damit könnten retinale Veränderungen prädiktiven Wert für cerebro- und kardiovaskuläre Schäden besitzen. Eine Möglichkeit der Beurteilung der retinalen Gefäßsituation bietet die Betrachtung des Fundus anhand von Retinaphotos. Mit Hilfe von Bildanalyseprogrammen lassen die Fundusaufnahmen die Bewertung von Gefäßdurchmessern zu. Diese sind wichtige quantitative Parameter zur Beschreibung von Gefäßen. In der vorliegenden Arbeit sind auf diese Weise in einem Kollektiv von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Netzhautgefäßdurchmesser untersucht worden.

Bei dem am Augenhintergrund erkennbaren Gefäßsystem handelt es sich um eine Mikrozirkulation. Die inneren zwei Drittel der Netzhaut werden durch die Zentralgefäße versorgt während die äußeren Netzhautschichten kapillarfrei sind. Diese werden durch Diffusion hauptsächlich aus dem Kapillarnetz der zur Retina hin gelegenen Choriocapillaris der Aderhaut ernährt. Die Netzhautarterien bilden ein Endgefäßsystem, das keine Kollateralen besitzt, so dass ein Verschluss dieser Gefäße zu einem Infarkt der angeschlossenen Versorgungsgebiete führt. Die Netzhautarteriolen sind autoreguliert, so dass ihre Gefäßdurchmesser und damit der Blutfluss den Erfordernissen direkt angepasst werden. Das Fehlen präkapillärer Sphinkteren bedeutet, dass die Gefäßdurchmesser entlang der prä- und postkapillaren Gefäße der Retina wichtige Stellglieder der Mikrozirkulation sind und regulative Wirkungen widerspiegeln. Zugleich sind sie Angriffsorte altersbedingter, pathologischer und therapeutischer Veränderungen. Zu beobachtende retinale Veränderungen, die sich direkt auf die Gefäße beziehen, können generalisierte oder fokale arterioläre Engstellungen, arteriovenöse Kreuzungszeichen, Hämorrhagien oder Mikroaneurysmen sein.

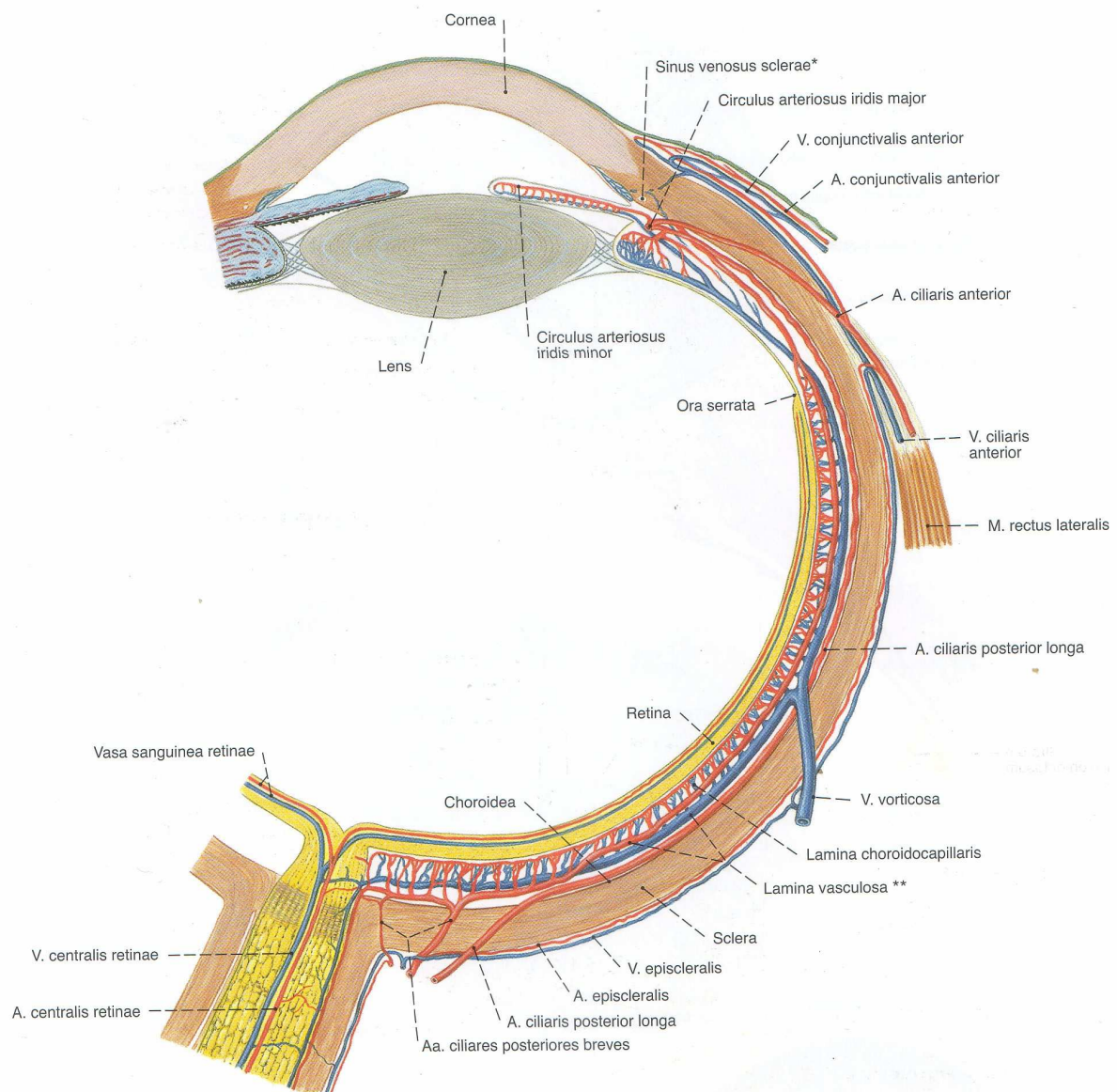


Abb. 1: Blutgefäßversorgung der Netzhaut und des Bulbus

Die Erfindung des direkten Ophthalmoskops durch Hermann von Helmholtz im Jahr 1850 ermöglichte es, die Netzhaut in vivo einzusehen. Mit dieser Methode können vor allem die zentralen Anteile wie Sehnervenkopf, Gefäßursprünge und die Macula auf einfache Weise stark vergrößert dargestellt werden. Mit der bereits zwei Jahre später ebenfalls von Hermann von Helmholtz entwickelten indirekten Ophthalmoskopie kann auch die Netzhautperipherie beurteilt werden.

Allerdings unterliegt die Fundusbeurteilung zumeist einer subjektiven Einschätzung. Dementsprechend kann die Bewertung besonders von mikrovaskulären Veränderungen mit einer großen Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern einhergehen [4]. Die Quantifizierung von Gefäßdurchmessern ist in ihrer Genauigkeit oft begrenzt. So zeigten Fuchs et al. [14] am Beispiel der hypertensiven Retinopathie, dass vor allem arterioläre Gefäßverengungen nur ungenau beurteilbar sind. Diese spiegeln allerdings bereits als frühe Zeichen die vasokonstriktive Phase des retinalen mikrovaskulären Schadens wider [87, 69]. Schließlich wurden seit den siebziger Jahren quantitativere Verfahren entwickelt, die auf Retinaphotos oder Diaprojektionssystemen basieren. Parr und Spears arbeiteten 1974 an einer Methode um dem Problem der bis dahin nur qualitativen Beurteilung von Verengungen der Arteriolen zu begegnen [52]. Später weiteten Hubbard et al. [20] die von Parr und Spears entwickelte Methode zusätzlich auf die venösen Gefäße aus.

Verfahren, die den retinalen Gefäßdurchmesser meistens als zeitliche und örtliche Einzelmessung anhand von Fundusphotos oder der Analyse von Bildsequenzen bestimmen, ergänzen heute die direkte und indirekte Ophthalmoskopie. Durch die Einführung computergestützter Messmethoden und halbautomatischer Bildanalysen hängt die Bestimmung von Gefäßdurchmessern nicht mehr von der subjektiven Identifikation der Gefäßgrenzen ab. Somit wurde die Reproduzierbarkeit von Messergebnissen bei der Evaluation von Gefäßdurchmessern sowohl unter denselben als auch zwischen verschiedenen Untersuchern verbessert [48, 51, 55, 65].

Bei einigen internistischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Hypertonie sind häufig Veränderungen der Netzhaut, vor allem Gefäßabnormalitäten zu sehen. Die dabei von Keith, Wagener und Barker 1939 entwickelte Klassifikation [23] zur besseren Einschätzung der mit Bluthochdruck assoziierten retinalen Veränderungen findet auch heute noch Anwendung. In all den Jahren ist nur wenig zur Beschreibung der charakteristischen Veränderungen hypertensiver Retinopathie [97] hinzugekommen. Das Verständnis über physiologische und pathophysiologische Vorgänge ist jedoch gewachsen.

Bei der diabetischen Retinopathie handelt es sich um die spezifischste mikrovaskuläre Komplikation bei Diabetes. Sie ist eine der Hauptgründe für Sehbehinderung und Erblindung bei Patienten mittleren Alters in den Industrienationen [13]. Eine multi-ethnische Studie aus den USA [85] zeigt, dass bei 33 % der über vierzigjährigen Diabetikern Retinopathien bestehen. Eine die Sehkraft bedrohende Retinopathie liegt bereits bei 8 % vor.

Prävalenz und Inzidenz retinaler Veränderungen, wie generalisierte oder fokale arterioläre Verengungen, sind bei Patienten mit Erkrankungen wie Hypertonie und Diabetes erhöht [24, 25]. Aus Untersuchungen ist bekannt, dass retinale Veränderungen in der Gesamtbevölkerung gehäuft vorkommen und so auch bei Personen ohne Hypertonie oder Diabetes zu finden sind [4, 96, 97]. Dies zeigt, dass pathologische Veränderungen in der retinalen Mikrozirkulation nicht nur als

Resultate bestimmter systemischer Erkrankungen zu sehen sind, sondern diesen auch vorausgehen können. Deshalb ist es wichtig die klinische Bedeutung und Relevanz solcher strukturellen Umbauprozesse zu überprüfen und aufzuklären, ob diese Veränderungen eine weitere kardiovaskuläre Abklärung und Einschätzung des Patienten erforderlich machen.

Die Optimierung und verbesserte Reproduzierbarkeit der Beurteilung von retinalen Gefäßen veranlasste es, Untersuchungen von Zusammenhängen retinaler und systemischer Veränderungen innerhalb großer epidemiologischer Studien vorzunehmen. Unabhängig von vaskulären Risikofaktoren soll dabei die Voraussagekraft kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse eingeschätzt werden.

Im Rahmen großer Populationsstudien wie der ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), der CHS (Cardiovascular Health Study), der BDES (Beaver Dam Eye Study), der BMES (Blue Mountains Eye Study) und der Rotterdam-Studie (Rotterdam Eye Study) wurden Zusammenhänge von retinalen Gefäßveränderungen und Bluthochdruck [21, 31, 32, 64, 67, 74, 82, 86, 98], Atherosklerose [26, 38, 92], Diabetes [93], metabolischem Syndrom [75, 81], zerebrovaskulären [9, 84, 89] und kardiovaskulären [77, 88] Erkrankungen untersucht.

Dabei sind Zusammenhänge von gegenwärtig [21, 31, 43, 64, 82] sowie einst [32, 64, 82] erhöhten Blutdruckwerten und kleiner arteriovenöser Ratio (AVR) festgestellt worden. Andere Studien [22, 67, 90] zeigen, dass arterielle Gefäßverengungen auch der Entwicklung einer systemischen Hypertonie vorausgehen können. Ikram et al [21] beobachteten Zusammenhänge von arteriolären Verengungen in der Retina und dem Vorkommen von Carotisplaques und Intima-Media-Verdickungen. In einer Studie von Liao et al. [38] konnten Verbindungen zu generalisierten arteriolären Verengungen und höherer Steifigkeit der Arteria carotis hergestellt werden.

Das Vorkommen generalisierter arteriolärer Verengungen kann präklinischer Marker für die Entwicklung eines klinisch manifesten Diabetes, selbst bei Patienten mit geringem Diabetesrisiko, sein [93]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass kleinere AVRs das relative Risiko einen Schlaganfall zu erleiden erhöhen [84] und retinale arterioläre Verengungen mit einer höheren Inzidenz von ischämischen Herzerkrankungen bei Frauen einhergehen [91].

Insgesamt lassen diese Studien erkennen, dass eine kleine AV-Ratio vaskulärer Risikofaktor ist und prädiktiven Wert für zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Erkrankungen haben kann.

Die chronische Niereninsuffizienz, deren Prävalenz und Inzidenz steigen [34], stellt ein weltweites Gesundheitsproblem dar. Sie gilt als eigenständiger unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [78]. Ein Absinken der glomerulären Filtrationsrate ist mit einem vermehrten Risiko für Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisierung verbunden [16, 59, 71]. Das erhöhte kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko kann bereits in frühen Stadien beobachtet

werden [71, 79]. Bei der chronischen Niereninsuffizienz bestehen neben dem erhöhten Vorkommen der üblichen Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie, Rauchen und Alter weitere zusätzliche Risikofaktoren als Folge vom Nierenschaden selbst. Dies sind beispielsweise Proteinurie, Urämie, Entzündung, endotheliale Dysfunktion und erhöhtes Extrazellulärvolumen [29, 45, 62, 68].

Die chronische Niereninsuffizienz lässt sich nach der Höhe mit der nach MDRD-Formel (modification of diet in renal disease) geschätzten glomerulären Filtrationsrate in fünf Stadien einteilen [35]. In Stadium 1 liegt eine Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion mit einer eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) größer gleich 90 ml/min/1.73 m² vor. Die eGFR in Stadium 2 beträgt zwischen 60 ml/min/1.73 m² und 89 ml/min/1.73 m², in Stadium 3 zwischen 30 ml/min/1.73 m² und 59 ml/min/1.73 m² und in Stadium 4 zwischen 15 ml/min/1.73 m² und 29 ml/min/1.73 m². In Stadium 5 liegt die glomeruläre Filtrationsrate bei unter 15 ml/min/1.73 m², was zur Dialysepflichtigkeit führt. In den frühen Stadien verlaufen chronische Nierenerkrankungen häufig ohne Beschwerden, so dass in vielen Fällen die Erkrankung erst spät diagnostiziert wird. Dabei konnte in den letzten Jahrzehnten immer mehr bewiesen werden, dass frühe therapeutische Interventionen effektiv die Progression in Richtung Nierenversagen verlangsamen oder sogar verhindern können. Deshalb sind bereits Primärpräventionsprogramme für Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz von großem Nutzen. Dies konnte erfolgreich am Beispiel des „Kidney Early Evaluation Program“ [6] gezeigt werden. Um frühzeitige Informationen zu erhalten, können Einsatz und Erforschung neuer früher Marker bei der Erkennung der Erkrankung eine große Rolle spielen.

Bisher gibt es keine Untersuchungen über Zusammenhänge retinaler Gefäßdurchmesser und dem Stadium der chronischen Niereninsuffizienz. Lediglich im Rahmen der ARIC-Studie [80] wurde einmalig die Verbindung retinaler mikrovaskulärer Veränderungen und renaler Funktionsstörung untersucht. Bei dieser Analyse konnte ein Zusammenhang mikrovaskulärer Veränderungen retinaler Gefäße und einer renalen Funktionsstörung gezeigt werden. Die renale Funktionsstörung ist dabei allerdings nur als Kreatininanstieg von mindestens 0.4 mg/dl, Tod oder Hospitalisierung als Folge der Nierenschädigung in einem Zeitraum zwischen der zweiten (1990-1992) und der vierten (1996-1998) Untersuchung definiert worden.

In der vorliegenden Arbeit werden die retinalen Gefäßdurchmesser bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in unterschiedlichen Stadien und verschiedenen zu der Niereninsuffizienz geführt habenden Grunderkrankungen untersucht. Dabei werden zwei Hypothesen aufgestellt. Bei

der ersten wird angenommen, dass die Gefäße der retinalen Mikrozirkulation mit steigender Niereninsuffizienz enger sind und damit die arteriovenöse Ratio kleiner. Die zweite Hypothese lautet, dass es bei den verschiedenen Grunderkrankungen keine Unterschiede bezüglich der Größe der retinalen Gefäße gibt.

Für die Untersuchung wurde die Methode der statischen Gefäßanalyse gewählt, die eine objektive und quantitative Ergänzung des Fundusbefundes zulässt. Es sind digitale Fundusphotos beider Augen angefertigt und die Gefäßdurchmesser bestimmt worden. Zur Messung der retinalen arteriolen und venösen Gefäßdurchmesser und der aus diesen beiden Komponenten bestehenden arteriovenösen Ratio, wurde eine computergestützte, gut reproduzierbare Methode in Anlehnung an die ARIC-Studie [19] verwendet.

2. Material und Methoden

Die Studie wurde nach Vorgaben der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Vor Beginn der Studie ist ein positives Ethikvotum eingeholt worden. Die Patienten sind über die Studie aufgeklärt. Von allen Patienten liegt eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme vor.

2.1. Studientyp

In dieser Arbeit wurden die retinalen Gefäßdurchmesser bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Es handelt sich um eine klinische Querschnittsstudie. Da nicht modifizierend in das Geschehen eingegriffen und die retinalen Gefäße nur ein einziges Mal zu einem bestimmten Zeitpunkt untersucht wurden, ist es eine beobachtende, transversale Studie.

2.2. Patientenrekrutierung

In einem Zeitraum von August 2007 bis Mitte November 2007 konnten insgesamt 100 Patienten für die Studie gewonnen werden. Von diesen stammen 62 Patienten sowohl aus dem ambulanten als auch stationären Bereich der nephrologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar in München. Die anderen 38 Patienten, sind Patienten einer Praxis in einem Kuratorium für Hämodialyse (KfH) in Weißenburg (Bayern). Der Ablauf und die Reihenfolge der zu erhebenden Parameter sind dort vergleichbar denen im Klinikum Rechts der Isar strukturiert und durchgeführt worden. Auch sind dieselben technischen Geräte zur Anwendung gekommen.

2.2.1. Einschlusskriterien

- Die chronische Niereninsuffizienz ist bei den Patienten klinisch anhand von Funktionsdiagnostik und / oder durch Bestimmung laborchemischer Nierenfunktionsmarker diagnostiziert bzw. bioptisch gesichert.

2.2.2. Ausschlusskriterien

- Patienten mit nur vorübergehender Einschränkung der Nierenfunktion und akuter Niereninsuffizienz
- Patienten, die als Nierenersatztherapie bereits eine Nierentransplantation erhalten haben
- Patienten mit diagnostiziertem Engwinkelglaukom
- Patienten mit bekannter Epilepsie

2.3. Erhobene Parameter

Nach erfolgter Aufklärung und eingeholter schriftlicher Einverständniserklärung ist bei den Patienten Blut abgenommen worden. Die Patienten wurden gebeten eine spontane Mittelstrahlurinprobe abzugeben. Der Urin ist aus einem sterilen Urinbecher in eine Urinmonovette aufgezogen worden. Möglichst zeitnah sind die Blut- und Urinproben zur Untersuchung in das nephrologische Labor des Klinikum rechts der Isar eingegangen. Nachdem die Patienten nach Gewicht, Körpergröße, Rauchgewohnheiten und dem Vorkommen von Hypertonie in der Familie befragt wurden, ist der Blutdruck und der Bauchumfang gemessen worden. Anschließend wurde das Mydriatikum in beide Augen getropft und die Pulswellengeschwindigkeit gemessen. Zum Schluss erfolgte die statische Gefäßanalyse.

Diagnose und Medikation

Den in der Patientenakte befindlichen Untersuchungs- und / oder Biopsiebefunden wurden die Diagnosen bzw. die Grunderkrankung, die zur Niereninsuffizienz führte, entnommen. Ebenso konnte über die Akten der letzte Arztbrief mit der aktuellen Medikation eingesehen werden. Als hyperten galten Patienten mit der Notwendigkeit zur regelmäßigen Einnahme antihypertensiver Medikamente oder bei Vorliegen von systolischem Blutdruck ≥ 140 mm Hg und / oder diastolischem Blutdruck ≥ 90 mm Hg. Dafür wurden für den systolischen und diastolischen Druck die Mittelwerte aus drei Einzelmessungen betrachtet. Die Diagnosen Diabetes und Hyperlipidämie wurden den Arztbriefen entnommen oder anhand der Insulinabhängigkeit, der Einnahme oraler Antidiabetika oder Statine festgelegt. Als kardiovaskuläre Ereignisse galten das Vorkommen von instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkten, Schlaganfällen, Bypassoperationen oder perkutanen kardialen Interventionen.

Gewicht, Größe, Body mass index (BMI) und Bauchumfang

Anamnestisch wurde bei allen Patienten das Gewicht in Kilogramm und die Körpergröße in Zentimeter erhoben. Aus diesen Werten ist der Body mass index gemäß folgender Formel

berechnet worden.

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

Mit einem millimeterskalierten Maßband ist der Bauchumfang erhoben worden. Gemessen wurde im Stehen mit freiem Oberkörper in leichter Expiration. Zwischen unterem Rippenbogen und der Oberkante des Hüftknochens wurde an der breitesten Stelle des Bauches der Umfang abgelesen.

Rauchgewohnheiten

Die Patienten sind nach aktuellen und früheren Rauchgewohnheiten gefragt worden. Um die Gesamtanzahl der konsumierten Zigaretten abzuschätzen wurde jeweils das Packungsjahr (PY) berechnet. Dieses ergibt sich aus der Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen multipliziert mit den Raucherjahren. Es wurde dabei von einem Inhalt von 20 Zigaretten pro Packung ausgegangen.

Hypertonie in der Familie

Die Patienten sind nach dem Vorkommen von Hypertonie in der Verwandtschaft ersten und zweiten Grades befragt worden. Da ein Großteil hierüber nur sehr unsichere Aussagen machen oder überhaupt keine Auskunft geben konnte, wurden diese Daten für die Auswertung nicht herangezogen.

Kreatinin, Kreatinin-Clearance und GFR

Am Tag der Untersuchung wurde ein Serumröhrchen von 7.5 ml abgenommen. Die Proben gingen an das nephrologische Labor der Abteilung für Nephrologie des Klinikum rechts der Isar. Aus dem Serum wurde mittels photometrischem Verfahren das Kreatinin in mg/dl bestimmt. Der Referenzbereich liegt bei 0.00 mg/dl bis 1.30 mg/dl. Zur Abschätzung der Kreatininclearance wurde die Formel nach Cockcroft und Gault verwendet:

$$\text{Cl}_{\text{krea}} (\text{mg/dl}) = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (Kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}} *$$

Cl_{krea}: Kreatininclearance

* bei Frauen wird das Ergebnis mit 0.85 multipliziert

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate diente zur Einteilung der Patienten in die verschiedenen Niereninsuffizienzstadien. Sie wurde nach der Formel der modification of diet in renal disease (MDRD) berechnet:

$$\text{eGFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} *$$

* bei Frauen wird das Ergebnis mit 0.742, bei farbigen Patienten mit 1.21 multipliziert

Urinparameter

Die Patienten gaben Spontanurin in einer Urinmonovette von 10 ml ab. Im Urin ist im nephrologischen Labor der Abteilung für Nephrologie des Klinikum rechts der Isar das Kreatinin und Gesamtprotein bestimmt worden. Das Kreatinin wird mittels photometrischem Verfahren gemessen. Zur Bestimmung der Proteinkonzentration dient das M-TP-Reagenz. Das SYNCHRON CX® -System der Firma Beckman Coulter (Fullerton, Kalifornien) dosiert automatisch 1 Teil Probe mit 30 Teilen Reagenz in eine Küvette und überwacht die Extinktionsänderung. Diese ist direkt proportional zur Proteinkonzentration der Probe und dient zur Berechnung und Angabe der Proteinkonzentration durch das System. Aus dem Kreatinin und dem Gesamtprotein wurde die Protein/Kreatinin-Ratio (P/C-Ratio) berechnet.

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

Blutdruckmessung

Die Messung erfolgte mit dem automatischen Blutdruckgerät bosomedicus PC® (Bosch und

Sohn GMBH u. Co. KG, Jungingen, Deutschland). Nach mindestens fünf Minuten in Ruhe wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz am rechten Oberarm beim sitzenden Patienten gemessen. Es waren wenigstens zwei Minuten Abstand zwischen den insgesamt dreimaligen Messungen. Aus den jeweiligen drei Einzelmessungen wurden die Mittelwerte von systolischen und diastolischen Druck und der Herzfrequenz gebildet. Für alle drei Messungen ist der Pulsdruck als indirekter Parameter für die Steifigkeit der Arterien aus der Differenz des systolischen und des diastolischen Blutdrucks berechnet worden. Außerdem ist der mittlere arterielle Druck ((diastolischer Druck + 1/3 (systolischer-diastolischer Druck)) ermittelt worden. Anschließend sind auch hier aus den drei Einzelwerten des Pulsdrucks sowie des mittleren arteriellen Drucks die jeweiligen Mittelwerte gebildet worden.

Pulswellengeschwindigkeit

Die Pulswellengeschwindigkeit wurde mit dem Complior® SP der Firma Artech Médical (Pantin, Frankreich) durchgeführt. Der Complior® SP ist dabei an einen tragbaren PC mit USB-Verbindung angeschlossen. Vor Beginn der Untersuchung wurde der Patientennamen, das Geburtsdatum, Größe und Gewicht eingegeben und der Blutdruck zweimal am rechten Oberarm gemessen. Für die Untersuchung lagen die Patienten möglichst flach. Bevor die Messung gestartet wurde, waren die Patienten mindestens fünf Minuten in Ruhe. Beim Aufsetzen der Kontaktmesspunkte an der Arteria carotis externa rechts, Arteria radialis rechts und Arteria femoralis rechts ist gleichzeitig am PC die Signalqualität der Pulswellen geprüft worden. Sind die Signale deutlich genug, wurde über ein Pedal die Messung ausgelöst. Insgesamt wurde zweimal gemessen. Aus den Einzelwerten wurde jeweils der Mittelwert für die carotido-femorale (aortale) und die carotido-radiale (brachiale) Pulswelle berechnet. Für die nachfolgende statistische Auswertung wurde allerdings nur die aortale Pulswellengeschwindigkeit berücksichtigt.



Abb. 2: Complior® SP mit tragbarem PC

2.4. Der Static Vessel Analyzer® (SVA)

Der SVA und weitere Systeme wie der Dynamic Vessel Analyzer® (DVA) und der Retinal Vessel Analyzer® (RVA) (IMEDOS GmbH Jena, Deutschland) sind das Ergebnis von Forschungsarbeiten an der Augenklinik der Friedrich-Schiller Universität Jena und der Technischen Universität Ilmenau in Zusammenarbeit mit der Augenklinik der Universität Ulm.



Abb. 3: SVA/DVA/RVA-System

Für die Betrachtung des Augenhintergrundes wird in Mydriasis die Netzhautkamera Zeiss FF 450 plus der Firma Carl Zeiss (Jena GmbH, Deutschland) verwendet. Diese ist zusätzlich mit einer digitalen hochauflösenden CCD- (charged coupled device) Kamera ausgestattet. Das Licht, das von der Funduskamera zur Belichtung des Augenhintergrundes ausgesandt wird, wird von den unterschiedlichen Schichten der Retina reflektiert und gleichzeitig zum Okular des Betrachters und zur messenden CCD-Kamera zurückgeworfen. Ein Teil dieses Lichtes wird von den Erythrozyten absorbiert. Die Gefäßanalyse erfolgt für alle Bilder mit dem Programm Vesselmap II (Imedos GmbH/Jena, Deutschland), das bezüglich dem Vorgehen und der Auswertung analog der ARIC-Studie konzipiert wurde [19]. Da mit diesem Programm Einzelbilder untersucht werden, gehört die Gefäßanalyse mit Vesselmap II in den Bereich der statischen Gefäßanalyse und liefert Aussagen zu stationären Verhältnissen. Das Softwareprogramm Vesselmap basiert auf der Imaging-Software Visualis (Imedos GmbH/Jena, Deutschland). Diese dient zur Bilderfassung, Bildarchivierung, Bildbearbeitung, Bildanalyse und zum Bildmanagement. Mit Vesselmap können dann die Gefäßdurchmesser automatisch bestimmt und daraus das arteriovenöse Verhältnis (AVR) berechnet werden. Die mittleren retinalen arteriolen und venolen Durchmesser werden als zentralretinales Arterien- (CRAE) und zentralretinales Venenäquivalent (CRVE) angegeben. Der

arteriovenöse Verhältniswert wird aus den CRAEs und CRVEs gebildet. Diese werden mit Hilfe der Formel nach Parr und Hubbard [20, 52] berechnet:

Für die Arteriolen:

$$W_c = \sqrt{(0.87 W_a^2 + 1.01 W_b^2 - 0.22 W_a W_b - 10.76)}$$

W_c = Gefäßstrangdurchmesser

W_a = Durchmesser des kleineren arteriolen Gefäßastes

W_b = Durchmesser des größeren arteriolen Gefäßastes

Für die Venolen:

$$W_c = \sqrt{(0.72 W_a^2 + 0.91 W_b^2 + 450.05)}$$

W_c = Gefäßstrangdurchmesser

W_a = Durchmesser des kleineren venolären Gefäßastes

W_b = Durchmesser des größeren venolären Gefäßastes

Untersuchungsablauf mit dem SVA

Bei den Studienteilnehmern wurde durch Applikation von Mydriatikum-Stulln-Augentropfen® (Tropicamid) eine Mydriasis beider Augen erzeugt. Einmaliges Tropfen war meist ausreichend. Nach ungefähr zwanzig Minuten kann die Messung bei genügend weiter Pupille erfolgen. Nach Eingabe der Stammdaten wird das zunächst nicht untersuchte Auge mit einer Augenklappe abgedeckt, um Doppelbilder und Ablenkung zu vermeiden. Mit dem anderen Auge sollte der Patient eine zur Fixation integrierte Nadel erkennen können. Es ist wichtig, dass die Spitze der Nadel möglichst scharf zu sehen ist. Dies kann durch Vor- oder Zurückschieben der Nadel erreicht werden. Sobald der zu Untersuchende die Nadelspitze gut fixieren kann wird vom Untersucher die Netzhautkamera auf das Auge eingestellt. Hierbei ist auf einen optimalen Abstand zwischen Gerät und Auge zu achten, da dieser maßgeblich den Kontrast der Aufnahme bestimmt. Es sollten keine Randreflexe erscheinen und eine gleichmäßige Ausleuchtung des Augenhintergrundes erreicht

sein. Vorausgesetzt wird, dass die Gefäße im Bild scharfgestellt sind und wenig Reflexstreifen auf den Gefäßen erscheinen. Dies kann durch Drehen am Schärferegler erzielt werden. Insgesamt wurden von jedem Auge drei Bilder gemacht. Die ersten beiden Bilder wurden jeweils in 30° gemacht. Dabei ist die Bildfeldmitte gleich Papillenmitte. Davon wurde ein Bild in color und eines in mono angefertigt. Der Farb- und der Grünfilter schalten sich mit der Zeiss 450 plus automatisch ein. Das dritte Bild wird in 50° color gemacht. Dabei wird die Fixationsnadel so verstellt, dass die Bildfeldmitte in die Mitte zwischen Papille und Foveola rückt. Bei ausreichender Bildqualität folgt die Bildanalyse.

Messablauf

Für die Berechnung des CRAE und CRVE sowie der AVR mit Vesselmap wird das Bild in 30° mono verwendet. Die beiden Bilder in color dienen der Fundusbewertung und dem besseren Erkennen und Auseinanderhalten von arteriellen und venösen Gefäßen.

Die Untersuchung läuft in mehreren Schritten ab:

1. Papille markieren: Zunächst wird der Papillenkreis auf der Papille zentriert. Dieser Kreis stellt den inneren Ring für den Messbereich im Bild dar.
2. Gefäßquelle markieren: Das eingezeichnete Fadenkreuz muss mit seinem Mittelpunkt im Zentrum des Gefäßursprungs auf der Papille liegen. Hiermit werden die beiden äußeren Ringe als Messbereichsbegrenzung zentrisch zum Papillenring in das Bild gelegt.
3. Venen messen: Es werden die Venen im Messbereich zwischen mittlerem und äußerem Ring nacheinander markiert. Die Venen sind auf den Fundusbildern kontrastreicher dargestellt als Arterien. Venöse Durchmesser $< 25 \mu\text{m}$ können vernachlässigt werden.
4. Arterien messen: Anschließend werden die Arterien nacheinander ebenfalls im Messbereich zwischen mittlerem und äußerem Ring markiert. Sie erscheinen auf den Fundusbildern transparenter als Venen und lassen sich daher recht gut voneinander unterscheiden. Arterielle Durchmesser $< 25 \mu\text{m}$ können vernachlässigt werden. Für die Gefäßmessungen gilt: Verzweigt ein Gefäß innerhalb des Messbereichs, so müssen entweder die Äste oder das Einzelgefäß vermessen werden.
5. AV-Faktor bestimmen: Sind alle Gefäße vermessen, kann der AV-Faktor bestimmt werden. Der AV-Faktor wird berechnet und anschließend im Fundusbild eingeblendet. Beim Ergebnisausdruck

erhält man einen alterskorrigierten und einen nichtalterskorrigierten AV-Faktor. Zusätzlich werden die Werte von zentralretinalem arteriellem und venösem Äquivalent angezeigt.

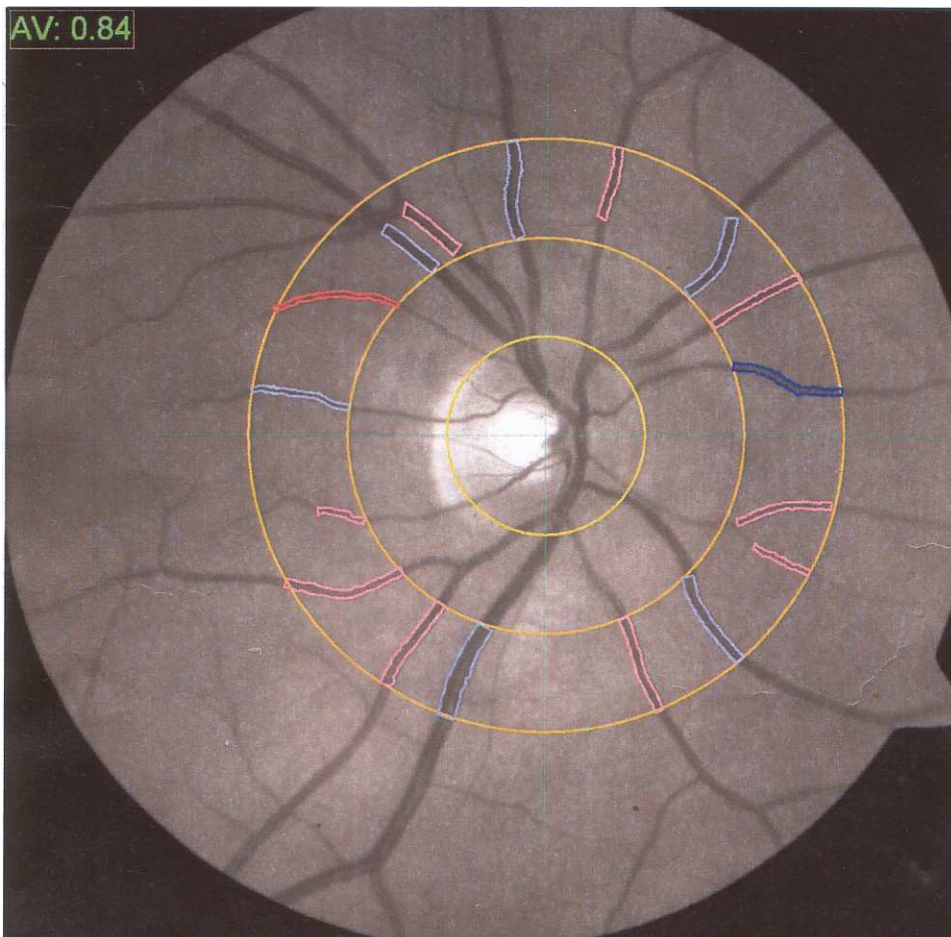


Abb. 4: Messung der arteriellen und venösen Gefäße zwischen mittlerem und äußerem Ring. Rot sind die Arterien, blau die Venen dargestellt. Links oben ist der berechnete AV-Faktor angegeben.

2.4. Statistik

Statistische Methoden

Da viele der untersuchten Parameter nicht normalverteilt sind, wurden dementsprechend nicht parametrische Tests verwendet und generell der Median und der Interquartilsabstand angegeben. Die charakteristischen Eigenschaften der Gesamtstudienpopulation und der einzelnen Gruppen sind mittels Methoden der deskriptiven Statistik beschrieben. Unverbundene quantitative Werte werden mit dem Mann-Whitney Test (zwei Gruppen) oder mit dem Kruskal-Wallis Test (mehr als zwei Gruppen), qualitative Merkmale mit dem Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede hin geprüft. Beim Prüfen von Zusammenhängen wurde der p-Wert immer unter einer zweiseitigen Fragestellung betrachtet. Zur Beschreibung von Zusammenhängen diente sowohl die Korrelations- als auch die lineare Regressionsanalyse. Entsprechend der Annahme, dass es sich bei den Werten um nicht parametrische Verteilungen handelt, wird der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet.

Software

Alle graphischen Darstellungen und statistischen Auswertungen sind mit dem Softwareprogramm SPSS für Windows, Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ausgeführt worden.

3. Ergebnisse

Von den insgesamt 100 Patienten, die an der Studie teilnahmen, sind 91 Patienten in die Studie eingeschlossen. Der Ausschluss von 9 Patienten beruht auf ungenügend auswertbare Retinaphotos aufgrund von unzureichender Bildqualität. Der Frauenanteil beträgt 35.5 %. 64.5% sind männlich. Das mediane Alter liegt bei 68.0 Jahren mit einer Spannweite von 20 bis 92 Jahren.

Nach Einteilung der Studienpopulation in die jeweiligen Niereninsuffizienzstadien mit Hilfe der geschätzten GFR sowie Aufteilung nach den verschiedenen Grunderkrankungen und AVR-Quartilen, werden die einzelnen Gruppen jeweils auf ihre Gemeinsamkeiten und Unterschiede geprüft. Im Anschluss werden Art und Stärke von Zusammenhängen vor allem von retinalen Gefäßdurchmessern und der Höhe der Niereninsuffizienz untersucht.

3.1. Vergleich der retinalen Gefäßdurchmesser von rechtem und linkem Auge

Das rechte Auge konnte bei 91 Patienten, das linke Auge aufgrund von fortgeschrittenem Katarakt nur bei 89 Patienten gemessen werden. Es wurden die arteriovenöse Ratio, zentralretinales Arterienäquivalent und zentralretinales Venenäquivalent zwischen dem rechten und dem linken Auge korreliert. In Tabelle 1 sind die jeweiligen Mediane, das 25. und 75. Quartil, die P-Werte der CRAEs, CRVEs und AVRs für das rechte und linke Auge sowie die Korrelationskoeffizienten nach Spearman angegeben.

Tab.1: Spearman-Korrelation von CRAE, CRVE und AVR zwischen rechtem und linkem Auge

		Rechtes Auge	Linkes Auge	Korrelation zwischen rechtem und linkem Auge	
				r	P
Gesamt (n=91)	CRAE [μm]	171.2 (158.4; 181.0)	170.5 (157.0; 181.8)	0.54	< 0.001
	CRVE [μm]	223.2 (209.5; 233.9)	224.5 (210.3; 239.7)	0.72	< 0.001
	AVR	0.80 (0.75; 0.85)	0.80 (0.75; 0.85)	0.80	< 0.001
Frauen (n=39)	CRAE [μm]	172.0 (158.9; 186.4)	170.4 (153.9; 188.5)	0.68	< 0.001
	CRVE [μm]	221.5 (204.4; 230.2)	219.0 (205.5; 240.3)	0.68	< 0.001
	AVR	0.82 (0.76; 0.87)	0.81 (0.75; 0.85)	0.88	< 0.001
Männer (n=52)	CRAE [μm]	169.7 (156.5; 178.7)	170.8 (157.5; 179.4)	0.41	0.003
	CRVE [μm]	225.5 (213.7; 134.3)	226.9 (213.8; 237.9)	0.76	< 0.001
	AVR	0.79 (0.75; 0.84)	0.80 (0.74; 0.85)	0.72	< 0.001

r: Korrelationskoeffizient nach Spearman, CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent, CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent, AVR: Arteriovenöse Ratio

Aufgrund der unzureichenden Korrelation zwischen rechtem und linkem Auge sind für die CRAEs, die CRVEs und die AVR die Mittelwerte aus den jeweiligen Einzelwerten von rechtem und linkem Auge gebildet und diese für die gesamte nachfolgende Statistik angewandt worden.

3.2. Niereninsuffizienzstadien

Die Studienteilnehmer sind nach ihrer geschätzten GFR mit Hilfe der Formel nach MDRD in fünf Niereninsuffizienzstadien gemäß den Leitlinien der National Kidney Foundation (NKF) eingeteilt. Signifikante Unterschiede von zwei unverbundenen Stichproben wurden mit dem Mann-Whitney-Test, mehrere unverbundene Stichproben mit dem Kruskal-Wallis-Test geprüft. Das Signifikanzniveau ist dabei auf < 0.005 festgelegt. Unterschiede in den Gruppen bei qualitativen Merkmalen sind mit Hilfe des Qui-Quadrat-Tests untersucht. Das festgesetzte Signifikanzniveau liegt hier bei < 0.05 .

3.2.1. Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 2 sind die Mediane, das 25. und 75. Quartil, sowie Prozentzahlen zu demografischen Charakteristika, persönlichen Daten und Gefäßrisikofaktoren der Gesamtkohorte und der Patienten in den jeweiligen Niereninsuffizienzstadien angegeben.

Tab. 2: Mediane, Quartile und Prozente demografischer sowie persönlicher Daten und Risikofaktoren aller Patienten und innerhalb der verschiedenen Niereninsuffizienzstadien

	Gesamt	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD				
		<u>Stadium 1</u> ≥ 90 ml/min/1.73 m ²	<u>Stadium 2</u> 60-89 ml/min/1.73 m ²	<u>Stadium 3</u> 30-59 ml/min/1.73 m ²	<u>Stadium 4</u> 15-29 ml/min/1.73 m ²	<u>Stadium 5</u> <15ml/min/1.73 m ² /dialysepflichtig
Anzahl (%)	91 (100.0)	4 (4.4)	21 (23.1)	34 (37.4)	21 (23.1)	11 (12.1)
Alter [Jahre]	68.0 (55.0; 74.0)	64.5 (51.3; 71.8)	61.0 (53.0; 70.5)	67.5 (53.8; 73.5)	73.0 (67.0; 78.0)	63.0 (51.0; 76.0)
Frauen (%)	39 (35.5)	2 (50.0)	7 (33.3)	17 (50.0)	10 (47.6)	3 (27.3)
Größe [cm]	170.0 (164.0; 176.0)	168.0 (167.0; 172.0)	170.0 (163.5; 177.5)	168.5 (162.0; 176.0)	170.0 (163.5; 175.0)	172.0 (165.0; 178.0)
Gewicht [kg]	80.0 (70.0; 94.0)	96 (78.3; 137.0)	80 (67.0; 88.0)	81.5 (66.8; 96.8)	80.0 (71.0; 85.0)	76 (72.0; 98.0)
Bauchumfang [cm]	104.5 (95.0; 113.0)	115.5 (98.3; 133.5)	104.0 (90.0; 107.3)	104.8 (93.4; 118.3)	102 (97.7; 118.8)	102 (94.0; 109.0)
BMI [kg/m ²]	27.9 (24.3; 32.7)	34.0 (26.7; 48.9)	27.8 (24.3; 31.2)	28.8 (23.8; 34.1)	27.4 (97.7; 118.8)	26.0 (94.0, 109.0)
Raucher aktuell	9 (10.6)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (8.8)	2 (9.5)	1 (9.1)
Jemals geraucht (%)	54 (59.1)	3 (8.0)	15 (71.4)	17 (50.0)	12 (63.6)	6 (54.5)
Packungsjahr	21 (8.0; 51.5)	30	24 (10.0; 60.0)	20 (5.0; 50.0)	12.5 (6.5; 33.0)	27.5 (11.5; 57.8)
Hypertonie (%)	85 (93.4)	4 (100.0)	17 (81.0)	32 (94.1)	21 (100.0)	11 (100.0)
Diabetes (%)	51 (56.5)	4 (100.0)	11 (52.4)	18 (52.9)	13 (61.9)	5 (45.5)
Hyperlipidämie (%)	34 (37.4)	2 (50.0)	9 (42.9)	11 (32.4)	9 (42.9)	3 (27.3)
Kardiovaskuläre Ereignisse (%)	20 (22.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	7 (20.6)	6 (28.6)	3 (27.3)

Stadium 3 bildet mit 34 Patienten die größte Gruppe wohingegen Stadium 1 mit 4 Patienten die geringste Patientenanzahl aufweist.

Mit einem medianen Alter von 73.0 Jahren sind die Studienteilnehmer in Stadium 4 durchschnittlich die ältesten.

Bezüglich Größe, Gewicht, Bauchumfang und Body mass index sind die Gruppen relativ homogen. Ausnahme hiervon bilden die Werte von Gewicht, Bauchumfang und BMI in Stadium 1. Bei einer allerdings sehr kleinen Gruppengröße von 4.3 % liegen hier die Werte verglichen mit denen in der Gesamtgruppe und den anderen Stadien höher. Dennoch lassen sich für diese Werte keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Stadien nachweisen.

Einem aktuellen Raucheranteil von 10.6 % stehen 59.1 % ehemalige Raucher gegenüber.

93.4 % aller Patienten sind Hypertoniker. Bei den drei aufeinander folgenden Messungen hatten hiervon 41.2 % einen mittleren systolischen Blutdruck von ≥ 140 mm Hg und/oder mittleren diastolischen Druck von ≥ 90 mm Hg. Die übrigen 52.2 % wiesen systolische Werte unter 140 mm Hg und diastolische Werte unter 90 mm Hg auf.

Die Anzahl der Diabetiker beträgt 56.5 %. Eine Hyperlipidämie besteht bei 37.4 %.

In der Gesamtheit traten bisher bei 22.0 % der Patienten kardiovaskuläre Ereignisse auf. Der prozentuale Anteil kardiovaskulärer Ereignisse zeigt einen tendenziellen Anstieg mit Verschlechterung der Nierenfunktion.

Bezüglich persönlicher Charakteristika, wie Alter, Größe, Gewicht, Bauchumfang und BMI finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Niereninsuffizienzstadien. Gleiches gilt für die Gefäßrisikofaktoren Rauchen, Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie und bisherigem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse.

3.2.2. Retinale Befunde, Blutdruckwerte, Pulswellengeschwindigkeit und Medikation

Tabelle 3 zeigt die Mediane, 25. und 75. Quartil der AVR, der zentralretinalen arteriellen sowie venösen Durchmesser, der Blutdruckwerte, der Herzfrequenz und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit. Die Anzahl der Patienten mit Medikamenteneinnahme ist in Prozentzahlen angegeben.

Tab. 3: Mediane, Quartile oder Prozentzahlen von retinalen Befunden, Blutdruckwerten, Pulsweite und Medikation

	Gesamt	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD				
		<u>Stadium 1</u> ≥ 90 ml/min/1.73 m ²	<u>Stadium 2</u> 60-89 ml/min/1.73 m ²	<u>Stadium 3</u> 30-59 ml/min/1.73 m ²	<u>Stadium 4</u> 15-29 ml/min/1.73 m ²	<u>Stadium 5</u> <15ml/min/1.73 m ² /dialysepflichtig
Anzahl (%)	91 (100.0)	4 (4.4)	21 (23.1)	34 (37.4)	21 (23.1)	11 (12.1)
AVR	0.80 (0.75; 0.85)	0.80 (0.75; 0.86)	0.77 (0.75; 0.81) ^{***}	0.82 (0.75; 0.86)	0.87 (0.81; 0.92) ^{*** ††}	0.77 (0.72; 0.82) ^{††}
CRAE [µm]	170.3 (159.6; 180.4)	176.4 (170.5; 183.7)	168.9 (163.9; 181.5)	170.4 (155.1; 183.4)	175.2 (164.9; 180.9)	165.7 (156.1; 170.4)
CRVE [µm]	224.4 (210.5; 237.6)	232.7 (206.1; 249.9)	231.4 (213.6; 238.0)	224.9 (209.8; 236.0)	214.2 (203.1; 229.0)	224.0 (198.1; 241.1)
SBP [mm Hg]	132.0 (120.7; 149.0)	153.7 (141.8; 175.6)	138.7 (122.7; 150.8)	127.7 (121.3; 140.6)	127.3 (119.2; 146.2)	132.7 (102.0; 147.7)
DBP [mm Hg]	72.3 (67.0; 79.3)	70.2 (69.3; 73.1)	77.3 (73.2; 83.0) ‡	72.2 (66.3; 81.7)	69.7 (61.5; 74.5) ‡	68.7 (65.0; 76.3)
MBP [mm Hg]	93.1 (88.3; 98.6)	100.6 (97.0; 104.6)	97.3 (93.0; 101.0)	90.7 (86.3; 97.3)	91.9 (86.5; 95.4)	91.9 (82.7; 98.6)
PP [mm Hg]	58.3 (45.3; 72.0)	84.2 (71.5; 102.8)	57.0 (42.2; 76.2)	54.3 (44.6; 65.5)	64.3 (50.8; 71.8)	57.7 (44.3; 76.3)
HF [bpm]	68.3 (62.3; 77.3)	78.2 (67.6; 100.8)	69.0 (62.7; 78.0)	71.2 (64.1; 77.3)	63.0 (59.2; 68.8)	69.7 (66.7; 76.7)
PWV [m/s]	10.6 (9.3; 13.2)	10.0 (9.3; 15.6)	10.7 (8.7; 11.9)	10.4 (9.3; 13.4)	11.3 (9.5; 14.3)	11.1 (9.1; 15.4)
RAAS (%)	72 (79.1)	4 (100.0)	15 (71.4)	27 (79.4)	18 (85.7)	8 (72.7)
CCB (%)	38 (41.8)	3 (75.0)	6 (28.6)	13 (38.2)	11 (52.5)	5 (45.5)
Andere (%)	76 (83.5)	3 (75.0)	14 (66.7) [*]	27 (79.4) [†]	21 (100.0) ^{* †}	11 (100.0)

^{*}*p* < 0.05: Unterschied in der Gruppe der Medikamente „andere“ zwischen Niereninsuffizienzstadium 2 und 4

^{***}*p* < 0.001: Unterschied in der AVR zwischen Niereninsuffizienzstadium 2 und 4

[†]*p* < 0.05: Unterschied in der Gruppe der Medikamente „andere“ zwischen Niereninsuffizienzstadium 3 und 4

^{††}*p* < 0.01: Unterschied in der AVR zwischen Niereninsuffizienzstadium 4 und 5

[‡]*p* < 0.01: Unterschied im DBP zwischen Niereninsuffizienzstadium 2 und 4

AVR: Arteriovenöse Ratio; CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent; SBP: Systolischer Blutdruck; DBP: Diastolischer Blutdruck; MBP: Mittlerer arterieller Druck; HF: Herzfrequenz; PWV: Pulswellengeschwindigkeit (aortal); RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Antagonisten; CCB: Calciumkanalblocker; Andere: Betablocker, Diuretika, Vasodilatoren, Antisymphathikotonika

Bei den AVRs beträgt der Median in der gesamten Studienpopulation 0.80. Im Stadium 4 ist die AVR mit 0.87 am größten, passend auch zu den geringsten venösen Durchmessern in dieser Gruppe (214.2 μm). In Stadium 2 und 5 finden sich mit jeweils 0.77 die kleinsten Werte von AVR. Diese Unterschiede der AVR zwischen Stadium 2 und 4 ist bei einem P-Wert von 0.0004 und zwischen Stadium 4 und 5 bei einem P-Wert von 0.003 signifikant. Die Werte der AVR steigen zunächst von Stadium 2 bis 4 an und werden in Stadium 5 wieder kleiner. Der Wert der AVR von 0.80 in Stadium 1 ist aufgrund der kleinen Gruppengröße nur wenig aussagekräftig. Abbildung 5.1 zeigt die Höhe der AVRs innerhalb der verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz.

Der Median der CRAEs aller Patienten liegt bei 170.3 μm , der der CRVEs bei 224.4 μm . Während die CRAEs ab Stadium 2 zunächst mit steigendem Niereninsuffizienzstadium zunehmen und im Stadium 5 auf den kleinsten Wert aller Gruppen fallen, verhalten sich die CRVEs umgekehrt. Es lassen sich weder bei den arteriellen noch bei den venösen Gefäßen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Abbildung 5.2 bis 5.3 zeigt die Größe der CRAEs und CRVEs innerhalb der Niereninsuffizienzstadien.

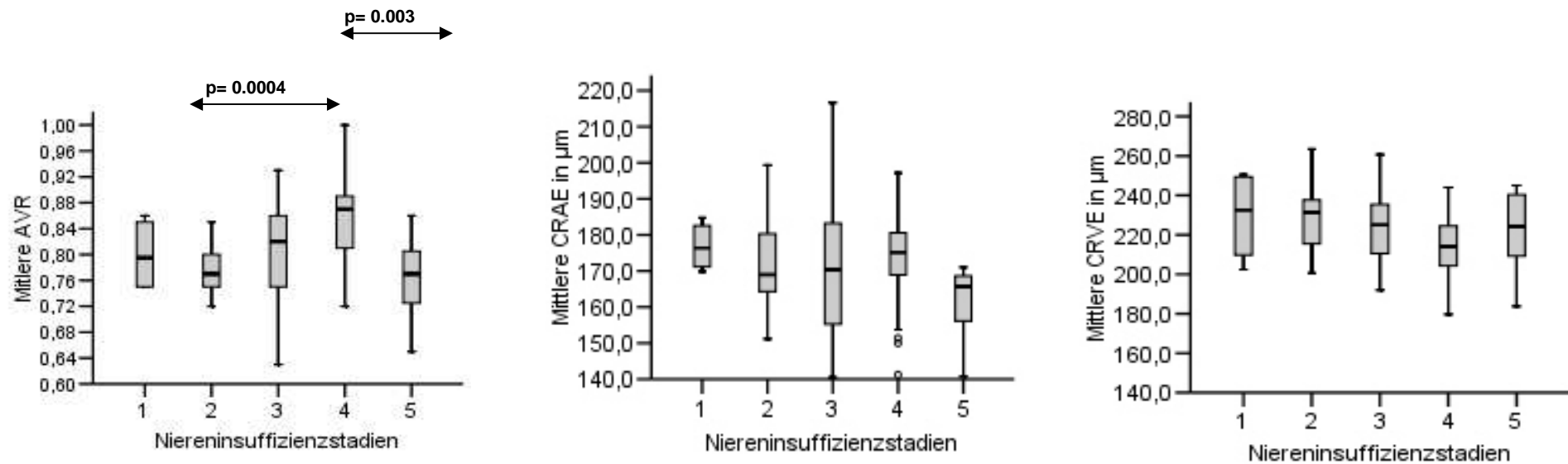


Abb. 5.1 - 5.3: Höhe der Werte von AVR, CRAE und CRVE innerhalb der Niereninsuffizienzstadien

AVR: Arteriovenöse Ratio; CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent

Niereninsuffizienzstadien nach MDRD (modification of diet in renal disease): **1**= > 90 ml/min/1.73 m²; **2**= 60-90 ml/min/1.73 m²; **3**= 30-60 ml/min/1.73 m²; **4**= 15-30 ml/min/1.73 m²; **5**= < 15 ml/min/1.73 m²

In der Gesamtstudienpopulation beträgt der systolische Blutdruck 132.0 mm Hg und der diastolische Blutdruck 72.3 mm Hg. In Stadium 1 finden sich die höchsten systolischen (153.7 mm Hg) und mittleren arteriellen Drücke (100.6 mm Hg), der größte Pulsdruck (84.2 mm Hg) und die schnellste Herzfrequenz (78.2 bpm). Dabei ist die Gruppengröße von nur 4.3 % sehr klein. Nach Stadium 1 werden in Stadium 2 die höchsten systolischen (138.7 mm Hg), diastolischen (77.3 mm Hg) und mittleren arteriellen Drücke (97.3 mm Hg) erreicht. Mit Ausnahme des systolischen Blutdrucks in Stadium 5 (132.7 mm Hg) nehmen diese Werte mit fortschreitendem Niereninsuffizienzstadium tendenziell ab, was wohl auf die damit verbundene intensivere blutdrucksenkende Therapie zurückzuführen ist. Zwischen Stadium 2 und 4 ist für den diastolischen Blutdruck ein signifikanter Unterschied nachweisbar. Ansonsten gibt es aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stadien bei den Blutdruckwerten und der Herzfrequenz. Die Abbildungen 6.1 bis 6.3 veranschaulichen das tendenzielle Absinken der Werte von systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Drücken mit dem Ansteigen des Niereninsuffizienzstadiums.

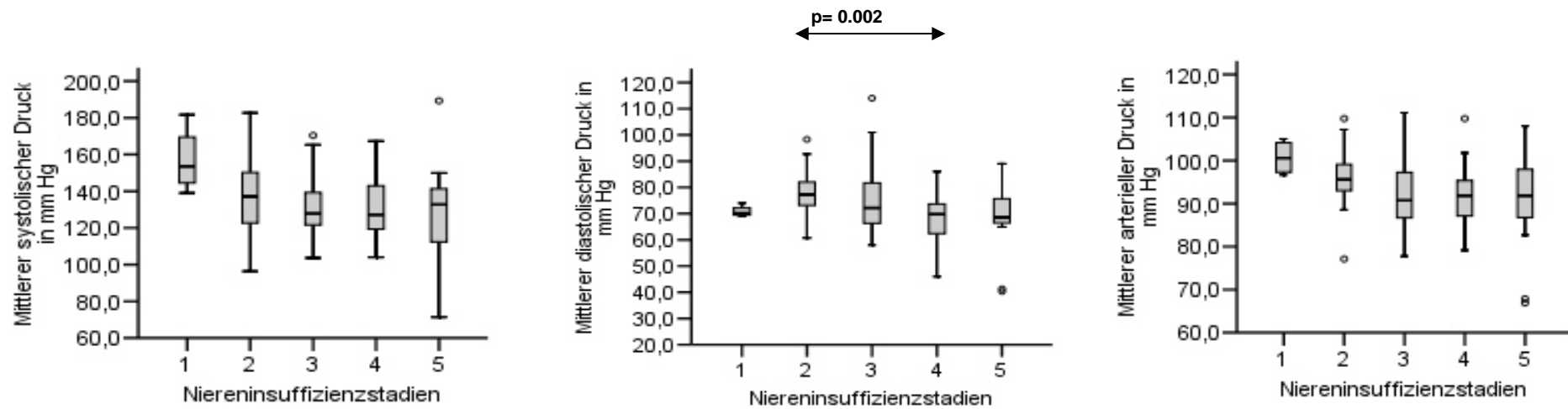


Abb. 6.1 - 6.3: Höhe der systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrücke innerhalb der Niereninsuffizienzstadien

Niereninsuffizienzstadien nach MDRD (modification of diet in renal disease): **1**= > 90 ml/min/1.73 m²; **2**= 60-90 ml/min/1.73 m²; **3**= 30-60 ml/min/1.73 m²; **4**= 15-30 ml/min/1.73 m²; **5**= < 15 ml/min/1.73 m²

Die aortale Pulswellengeschwindigkeit beträgt im Gesamtkollektiv 10.6 m/s. In Stadium 4 und 5 werden die höchsten Pulswellengeschwindigkeiten mit 11.3 m/s und 11.1 m/s erreicht. Es gibt zwischen den Stadien keine signifikanten Unterschiede.

79.1% aller Studienteilnehmer nehmen Medikamente ein, die das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS) beeinflussen. 41.8 % erhalten Calciumkanalblocker (CCB) und 76.0 % ein Medikament aus der Gruppe anderer blutdrucksenkender Pharmaka wie Betablocker, Diuretika, Vasodilatoren und / oder Antisymphathikotonika („Andere“). Tendenziell nimmt die Einnahme von Renin-Angiotensin-Aldosteron-Antagonisten, Calciumkanalblockern und „anderen“ Antihypertensiva von Stadium 2 bis 4 zu. Bei der Medikamentengruppe „andere“ finden sich signifikante Unterschiede zwischen den Stadien 2 und 4 (P= 0.01) und 3 und 4 (P= 0.04).

3.2.3. Nierenfunktionsparameter

In Tabelle 4 sind die Mediane, 25. und 75. Quartil der Nierenfunktionswerte der gesamten Kohorte sowie innerhalb der einzelnen Niereninsuffizienzstadien gezeigt. Das Serumkreatinin liegt in der Gesamtgruppe bei 1.56 mg/dl. Die Kreatinin-Clearance beträgt 46.5 ml /min, die geschätzte GFR 43.0 ml /min/1.73 m² und die logarithmierte Protein-Kreatinin-Ratio - 0.71.

Tab. 4: Mediane und 25. und 75. Quartil von Nierenfunktionsparametern innerhalb der Stadien

	Gesamt	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD				
		<u>Stadium 1</u> ≥ 90 ml/min/1.73 m ²	<u>Stadium 2</u> 60-89 ml/min/1.73 m ²	<u>Stadium 3</u> 30-59 ml/min/1.73 m ²	<u>Stadium 4</u> 15-29 ml/min/1.73 m ²	<u>Stadium 5</u> <15ml/min/1.73 m ² /dialysepflichtig
Anzahl (%)	91 (100.0)	4 (4.4)	21 (23.1)	34 (37.4)	21 (23.1)	11 (12.1)
Serumkreatinin [mg/dl]	1.56 (1.04; 2.45)	0.76 (0.53; 0.87)	1.01 (0.91; 1.06)	1.47 (1.30; 1.67)	2.59 (2.17; 2.91)	5.26 (4.00; 7.90)
Kreatinin-Clearance [ml/min]	46.5 (27.4; 80.3)	111.8 (98.6; 275.7)	83.7 (68.2; 96.9)	53.4 (42.8; 70.2)	26.1 (22.2; 34.0)	15.6 (14.1; 20.3)
eGFR [ml/min/1.73m ²]	43.0 (25.5; 66.3)	94.8 (93.1; 131.0)	75.2 (67.5; 81.1)	44.8 (37.8; 56.1)	24.2 (19.3; 26.5)	10.2 (7.4; 16.3)
Ig P/C-Ratio	-0.71 (-1.04; -0.17)	-0.30 (-0.90; 0.06)	-1.11 (-1.18; -0.81)	-0.83 (-1.02; -0.45)	-0.32 (-0.85; -0.14)	-0.10 (-0.20; 0.16)

Ig P/C-Ratio: log (mg Protein/mg Kreatinin)

3.3. Grunderkrankungen

Bei der Einteilung in die verschiedenen Grunderkrankungen, die zur Niereninsuffizienz geführt haben, lassen sich fünf Hauptgruppen von Erkrankungen unterscheiden: Glomerulonephritiden, urologische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen sowie diabetische und hypertensive Nephropathien. Zur Feststellung signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen der verschiedenen Grunderkrankungen ist für die quantitativen Merkmale der Kruskal-Wallis-Test und der Mann-Whitney-Test angewandt worden. Das Signifikanzniveau wurde bei ≤ 0.005 festgesetzt. Für die qualitativen Variablen ist der Qui-Quadrat-Test eingesetzt worden. Hier liegt das Signifikanzniveau bei < 0.05 .

3.3.1. Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 5 ist mit persönlichen Daten und dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren zunächst eine allgemeine Charakterisierung der Patienten mit den verschiedenen Grunderkrankungen gezeigt. Die Daten sind in Mediane, 25. und 75. Quartil sowie in Prozentzahlen angegeben.

Tab. 5: Mediane, 25. und 75. Quartil und Prozente demografischer sowie persönlicher Daten und Risikofaktoren der Patienten innerhalb der verschiedenen Gruppen von Grunderkrankungen

	Gesamt	Grunderkrankung				
		Glomerulonephritiden	Urologische Erkrankungen	Autoimmunerkrankungen	Diabetische Nephropathien	Hypertensive Nephropathien
Anzahl (%)	91 (100.0)	17 (18.7)	21 (23.1)	11 (12.1)	18 (19.8)	24 (26.4)
Alter [Jahre]	68.0 (55.0; 74.0)	57.0 (49.0; 68.5) ^{***}	68.0 (58.5; 75.0)	63.0 (47.0; 69.0) ^{††}	74.5 (65.0; 79.5) ^{*** ††}	69.0 (55.5; 75.8)
Frauen (%)	39 (35.5)	9 (52.9)	9 (42.9)	6 (54.5)	8 (44.4)	7 (29.2)
Größe [cm]	170.0 (164.0; 176.0)	169.0 (164.5; 175.0)	172.0 (163.5; 178.0)	170.0 (167.0; 176.0)	168.5 (158.5; 172.3)	172.0 (163.5; 177.5)
Gewicht [kg]	80.0 (70.0; 94.0)	76.0 (67.5; 95.5)	81.0 (71.0; 98.0)	75.0 (58.0; 101.0)	85.0 (72.3; 94.5)	80.0 (64.5; 92.3)
Bauchumfang [cm]	104.5 (95.0; 113.0)	102.4 (90.0; 121.0)	106.0 (96.5; 115.0)	105.5 (87.0; 107.0)	104.3 (98.0; 109.8)	100.8 (90.4; 108.7)
BMI [kg/m ²]	27.9 (24.3; 32.7)	25.9 (22.2; 34.2)	28.6 (25.2; 31.3)	26.1 (20.5; 28.9)	29.6 (26.7; 33.3)	26.5 (22.9; 31.4)
Raucher aktuell (%)	9 (10.6)	1 (5.9)	3 (14.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (12.5)
Jemals geraucht (%)	54 (59.1)	7 (41.2)	11 (52.4)	6 (54.5)	10 (55.6)	19 (79.2)
Packungsjahr	21 (8.0; 51.5)	30 (3.0; 34.0)	12 (10.0; 50.0)	17.5 (7.0; 41.0)	35.5 (7.0; 86.0)	22 (10.0; 60.0)
Hypertonie (%)	85 (93.4)	16 (94.1)	20 (95.2)	8 (72.7)	17 (94.4)	24 (100.0)
Diabetes (%)	51 (56.5)	6 (35.3)	13 (61.9)	2 (18.2)	18 (100.0)	12 (50.0)
Hyperlipidämie (%)	34 (37.4)	5 (29.4)	8 (38.1)	3 (27.3)	10 (55.6)	8 (33.3)
Kardiovaskuläre Ereignisse (%)	20 (22.0)	2 (11.8) [*]	3 (14.3) [*]	2 (18.2)	9 (50.0)	4 (16.7) [*]

^{*} $p < 0.05$: Unterschiede bei der Anzahl aufgetretener kardiovaskulärer Ereignisse zwischen der Gruppe der Glomerulonephritiden und den urologischen Grunderkrankungen

^{***} $p < 0.001$: Unterschied beim Alter zwischen der Gruppe mit Glomerulonephritiden und diabetischen Nephropathien

^{††} $p < 0.01$: Unterschied beim Alter zwischen der Gruppe mit Autoimmunerkrankungen und diabetischen Nephropathien

Bezüglich Größe, Gewicht, Bauchumfang, BMI, aktuellen und ehemaligen Rauchgewohnheiten lassen sich zwischen den verschiedenen Grunderkrankungen keine signifikanten Unterschiede feststellen. Dagegen findet man beim Alter größere Differenzen. Während der Altersmedian bei den Glomerulonephritiden 57.0 Jahre und den Autoimmunerkrankten 63.0 Jahre beträgt, befinden sich in der Gruppe der diabetischen Nephropathien durchschnittlich die ältesten Patienten mit 74.5 Jahren. Diese Unterschiede sind zwischen den Gruppen der Glomerulonephritiden und der Gruppe der diabetischen Nephropathien ($p=0.0003$) sowie zwischen den Autoimmunerkrankungen und den diabetischen Nephropathien ($p= 0.005$) signifikant. In Abbildung 7 ist das Alter in den jeweiligen Gruppen von Grunderkrankungen dargestellt.

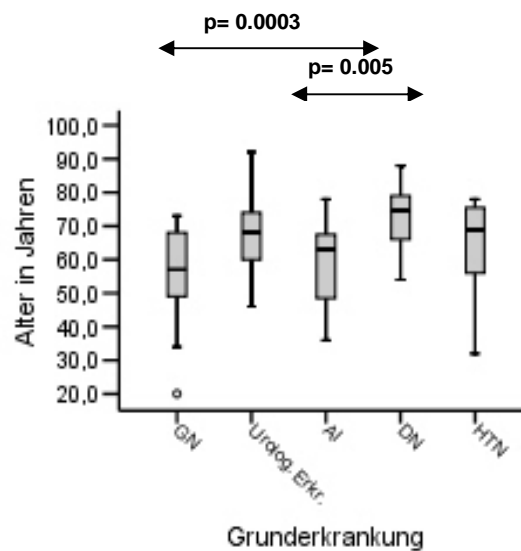


Abb. 7: Altersverteilung innerhalb der verschiedenen Gruppen von Grunderkrankungen

GN= Glomerulonephritiden; AI= Autoimmunerkrankung; DN= Diabetische Nephropathie; HTN= Hypertensive Nephropathie

Das Bestehen einer Hypertonie in der Gesamtstudienpopulation liegt bei 93.4 %. Der prozentuale Anteil an Hypertonikern ist innerhalb der verschiedenen Gruppen von Grunderkrankungen, mit Ausnahme der Autoimmunerkrankten, annähernd gleich. Dort liegt er mit 72.7 % etwas geringer wie in den anderen Gruppen.

Neben den diabetischen Nephropathien sind Patienten mit urologischer Grunderkrankung (61.9 %) und Patienten mit hypertensiver Nephropathie (50.0%) am häufigsten zusätzlich an Diabetes erkrankt. Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie findet sich der größte prozentuale Anteil an Hyperlipidämie mit 55.6 %. Außerdem sind in dieser Gruppe mit rund 50.0 % bisher die meisten kardiovaskulären Ereignisse aufgetreten. In den anderen Gruppen sind das Vorhandensein von Hyperlipidämie und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse relativ gleichmäßig verteilt.

3.3.2. Retinale Befunde, Blutdruckwerte, Pulswellengeschwindigkeit und Medikation

In Tabelle 6 sind die Werte der retinalen Gefäßuntersuchung, die Blutdruckwerte, Herzfrequenz und aortale Pulswellengeschwindigkeit in Mediane sowie 25. und 75. Quartil angegeben. Die Einnahme von Medikamenten ist in Prozenten wiedergegeben.

Tab. 6: Mediane, 25. und 75. Quartil sowie Prozentzahlen von retinalen Befunden, Blutdruckwerten, Pulsweite und Medikation

	Gesamt	Grunderkrankung				
		Glomerulo-nephritiden	Urologische Erkrankungen	Autoimmun-erkrankungen	Diabetische Nephropathien	Hypertensive Nephropathien
Anzahl (%)	91 (100.0)	17 (18.7)	21 (23.1)	11 (12.1)	18 (19.8)	24 (26.4)
AVR	0.80 (0.75; 0.85)	0.83 (0.74; 0.88)	0.81 (0.77; 0.85)	0.78 (0.75; 0.87)	0.80 (0.75; 0.87)	0.78 (0.75; 0.84)
CRAE [μm]	170.3 (159.6; 180.4)	176.0 (165.4; 187.3)	168.9 (153.1; 176.3)	180.0 (161.5; 183.8)	167.6 (159.4; 181.1)	169.1 (161.7; 172.2)
CRVE [μm]	224.4 (210.5; 237.6)	218.4 (213.9; 236.8)	218.7 (198.5; 235.7)	222.0 (206.6; 243.7)	234.2 (211.6; 245.5)	224.5 (215.6; 233.9)
Mean SBP [mm Hg]	132.0 (120.7; 149.0)	122.0 (117.0; 131.7)	139.0 (127.8; 147.5)	122.7 (110.0; 139.3)	141.2 (126.7; 158.6)	132.2 (118.6; 148.7)
Mean DBP [mm Hg]	72.3 (67.0; 79.3)	71.0 (66.3; 79.5)	73.3 (67.7; 77.8)	78.3 (61.7; 81.3)	69.7 (66.0; 77.1)	72.7 (68.4; 82.4)
Mean MBP [mm Hg]	93.1 (88.3; 98.6)	90.4 (85.9; 98.2)	96.8 (91.3; 98.4)	91.2 (85.3; 95.9)	94.9 (89.8; 98.0)	92.7 (82.7; 101.7)
Mean PP [mm Hg]	58.3 (45.3; 72.0)	48.7 (38.2; 65.3)	62.0 (47.0; 72.2)	44.3 (33.0; 70.3)	65.3 (51.7; 86.3)	57.7 (46.4; 69.5)
Mean HF [bpm]	68.3 (62.3; 77.3)	72.0 (62.7; 78.3)	64.0 (57.7; 74.7)	72.0 (65.0; 75.7)	70.8 (65.9; 79.8)	67.3 (60.3; 77.4)
Mean PWV [m/s]	10.6 (9.3; 13.2)	9.3 (8.8; 10.8)	10.9 (8.7; 12.9)	10.8 (9.6; 14.3)	10.7 (9.9; 13.8)	11.8 (9.5; 12.7)
RAAS (%)	72 (79.1)	15 (88.2)	19 (90.5)	6 (54.5)	14 (77.8)	18 (75.0)
CCB (%)	38 (41.8)	7 (41.2)	7 (33.3)	2 (18.2)	8 (44.4)	14 (58.3)
Andere (%)	76 (83.5)	13 (76.5)	18 (85.7)	6 (54.5)*†	17 (94.4)*	22 (91.7)†

* $p < 0.05$: Unterschied in der Höhe der Einnahme von Medikamenten der Gruppe „andere“ zwischen den Autoimmunerkrankten und den diabetischen Nephropathien

† $p < 0.05$: Unterschied in der Höhe der Einnahme von Medikamenten der Gruppe „andere“ zwischen den Autoimmunerkrankten und den hypertensiven Nephropathien

AVR: Arteriovenöse Ratio; CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent; SBP: Systolischer Blutdruck; DBP: Diastolischer Blutdruck; MBP: Mittlerer arterieller Druck; PP: Pulsdruck; HF: Herzfrequenz; PWV: Pulswellengeschwindigkeit (aortal); RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-Antagonisten; CCB: Calciumkanalblocker; Andere: Betablocker, Diuretika, Vasodilatoren, Antisymphathikonika

Die AVR ist in den einzelnen Gruppen von Grunderkrankungen relativ gleich hoch. Die höchste AVR findet man bei den Glomerulonephritiden. Sie liegt bei 0.83. Patienten mit Autoimmunerkrankungen und hypertensiver Nephropathie haben mit Werten von jeweils 0.79 die kleinste AVR. Abbildung 8.1 zeigt die Höhe der AVR-Werte in den Gruppen.

Bezüglich der arteriellen und venösen Gefäßdurchmesser lassen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Die kleinsten CRAEs finden sich bei den urologischen Erkrankungen ($163.3 \mu\text{m} \pm 16.8 \mu\text{m}$) und bei den hypertensiven Nephropathien ($168.1 \mu\text{m} \pm 12.7 \mu\text{m}$). Die größten CRAEs ($178.8 \mu\text{m} \pm 23.5 \mu\text{m}$) haben Patienten mit Glomerulonephritiden. Neben den diabetischen Nephropathien sind hier auch die größten CRVEs. Sie betragen bei den GN-Erkrankungen $226.8 \mu\text{m} \pm 18.3 \mu\text{m}$ und bei den diabetischen Nephropathien $227.5 \mu\text{m} \pm 20.4 \mu\text{m}$. In Abb. 8.2 und 8.3 sind die medianen Werte von CRAE und CRVE in den einzelnen Grunderkrankungen dargestellt.

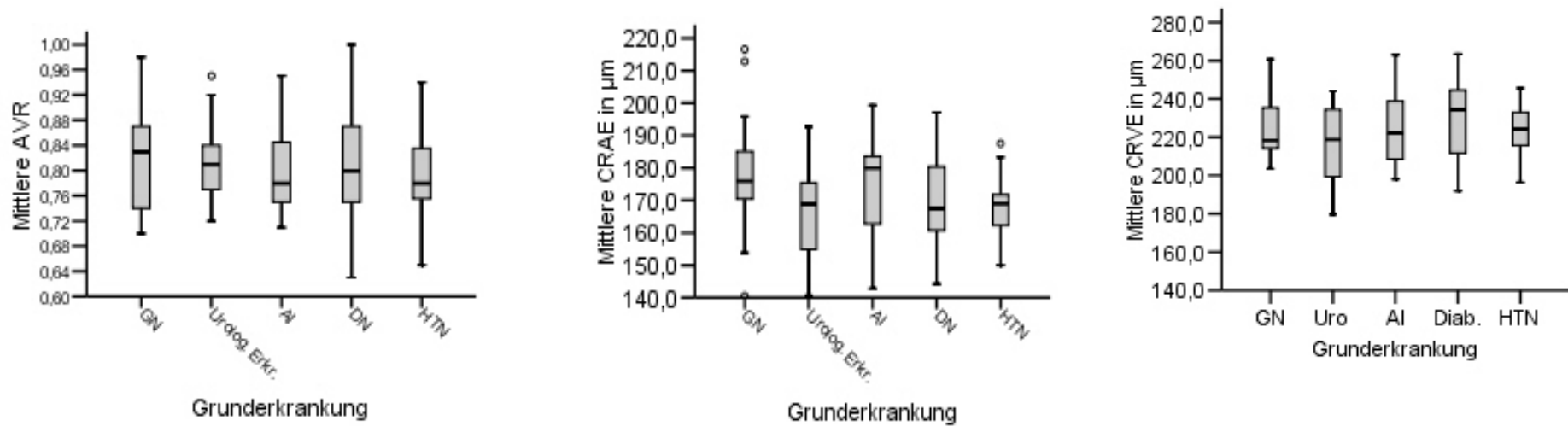


Abb. 8.1 - 8.3: Größe der AVRs, der CRAEs und der CRVEs innerhalb der verschiedenen Grunderkrankungen

AVR= Arteriovenöse Ratio; CRAE= Zentralretinales Arterienäquivalent; CRVE= Zentralretinales Venenäquivalent; GN= Glomerulonephritiden; AI= Autoimmunerkrankung; DN= Diabetische Nephropathie, HTN= Hypertensive Nephropathie

Insgesamt lassen sich weder bei den AVRs noch bei den arteriellen oder venösen Gefäßdurchmessern signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen von Grunderkrankungen nachweisen.

Die höchsten systolischen Blutdruckwerte sind bei den diabetischen Nephropathien zu finden. Sie betragen 141.2 mm Hg. Bezüglich der Werte der diastolischen Blutdruckwerte und der mittleren arteriellen Drücke gibt es annähernd keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Zwar liegen die Pulsdrücke bei den Autoimmunerkrankten (44.3 mm Hg) und Glomerulonephritiden (48.7 mm Hg) verhältnismäßig niedriger wie in den anderen Gruppen; dennoch lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen.

Insgesamt lassen sich bei keinem der Blutdruckwerte oder der Herzfrequenz signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Grunderkrankungen feststellen.

Die jeweiligen Höhen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit sind in den einzelnen Gruppen etwa gleich. Im Gruppenvergleich ist die Pulswelle bei den Glomerulonephritiden mit 9.3 m/s am langsamsten und bei den hypertensiven Nephropathien mit 11.8 m/s am schnellsten.

Medikamente, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, sind am häufigsten in der Gruppe der Glomerulonephritiden und urologischen Erkrankungen vertreten. Calciumkanalblocker und andere Blutdrucksenker wie Betablocker, Diuretika, Vasodilatoren und Antisymphathikotonika findet man dagegen am meisten bei den diabetischen und hypertensiven Nephropathien. Bei den Autoimmunerkrankungen ist die Einnahme antihypertensiver Medikamente prozentual am geringsten. Für die Medikamentengruppe „andere“ sind zwischen den Autoimmunerkrankungen signifikante Unterschiede sowohl zu den diabetischen ($P= 0.02$) als auch zu den hypertensiven ($P= 0.02$) Nephropathien nachweisbar.

3.3.3. Nierenfunktionsparameter

Tabelle 7 zeigt die Mediane, 25. und 75. Quartil von Nierenfunktionsparametern innerhalb der verschiedenen Grunderkrankungen.

Das Serumkreatinin liegt bei den urologischen Erkrankungen mit 2.14 mg/dl am höchsten. Das spiegelt unter anderem die geringe Clearance und GFR in dieser Gruppe wider. Bei den Glomerulonephritiden und hypertensiven Nephropathien findet sich die größte Proteinurie.

Insgesamt gibt es aber bezüglich dieser Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

Tab. 7: Mediane, 25. und 75. Quartil der Nierenfunktionsparameter innerhalb der verschiedenen Grunderkrankungen

	Gesamt	Grunderkrankung				
		Glomerulo-nephritiden	Urologische Erkrankungen	Autoimmunerkrankungen	Diabetische Nephropathien	Hypertensive Nephropathien
Anzahl (%)	91 (100.0)	17 (18.7)	21 (23.1)	11 (12.1)	18 (19.8)	24 (26.4)
Serumkreatinin [mg/dl]	1.56 (1.04; 2.45)	1.66 (1.06; 1.94)	2.14 (1.02; 3.57)	1.40 (1.00; 2.20)	1.24 (1.02; 1.79)	1.53 (1.27; 2.60)
Kreatininclearance [ml/min]	46.5 (27.4; 80.3)	46.6 (36.4; 75.5)	31.3 (18.3; 82.2)	59.4 (22.1; 86.3)	64.5 (33.5; 78.3)	42.4 (26.3; 69.8)
eGFR [ml/min/1.73 m ²]	43.0 (25.5; 66.3)	37.8 (31.5; 66.7)	24.7 (17.7; 77.3)	49.8 (23.5; 67.0)	52.4 (32.0; 68.4)	41.0 (25.5; 61.7)
P/C-Ratio	-0.71 (-1.04; -0.17)	-0.45 (-0.94; -0.11)	-0.66 (-1.09; -0.21)	-0.88 (-1.21; 0.00)	-0.89 (-1.13; -0.69)	-0.51 (-1.04; -0.14)

P/C-Ratio: log (mg Protein/mg Kreatinin)

3.4. AVR-Quartile

Die arteriovenöse Ratio wurde zusätzlich in Quartile aufgeteilt. Zur Feststellung von Unterschieden zwischen den Gruppen in den Quartilen sind für die quantitativen Merkmale der Kruskal-Wallis-Test bei mehreren unabhängigen Stichproben und der Mann-Whitney-Test bei zwei unabhängigen Stichproben angewandt. Das Signifikanzniveau ist bei $p < 0.005$ festgesetzt. Für die qualitativen Variablen erfolgte die Prüfung auf signifikante Unterschiede mit dem Chi-Quadrat-Test. Dabei galt ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$.

3.4.1. Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 8 sind die Mediane, 25. und 75. Quartil oder Prozentzahlen zu persönlichen Charakteristika und Gefäßrisikofaktoren der Patienten nach Aufteilung in die Quartile angegeben.

Tab. 8: Mediane, 25. und 75. Quartil sowie Prozentzahlen zu persönlichen Charakteristika und Gefäßrisikofaktoren der Studienpopulation innerhalb der AVR-Quartile

		AVR-Quartile			
		1	2	3	4
	Gesamt	0.63-0.75	0.76-0.80	0.81-0.85	0.86-1.00
Anzahl (%)	91 (100.0)	24 (26.4)	23 (25.3)	23 (25.3)	21 (23.1)
Alter [Jahre]	68.0 (55.0; 74.0)	54.5 (49.5; 68.8) **	64.0 (57.0; 74.0)	69.0 (57.0; 74.0)	73.0 (67.0; 78.5) **
Frauen (%)	39 (35.5)	9 (37.5)	9 (39.1)	10 (43.5)	11 (52.4)
Größe [cm]	170.0 (164.0; 176.0)	171.5 (167.3; 178.3)	170.0 (163.0; 173.0)	168.0 (160.0; 177.0)	170 (161.5; 174.0)
Gewicht [kg]	80.0 (70.0; 94.0)	89 (72.3; 98.0)	83.0 (70.0; 90.0)	80 (70.0; 94.0)	80.0 (66.0; 87.5)
Bauchumfang [cm]	104.5 (95.0; 113.0)	104.8 (95.5; 118.9)	105.0 (94.0; 113.0)	105.0 (94.0; 109.5)	102.0 (95.0; 113.5)
BMI [kg/m ²]	27.9 (24.3; 32.7)	29.3 (24.2; 32.5)	27.9 (25.2; 30.1)	27.8 (24.0; 33.1)	26.9 (23.5; 33.6)
Raucher aktuell (%)	9 (10.6)	3 (12.5)	2 (8.7)	2 (8.7)	1 (4.8)
Jemals geraucht (%)	54 (59.1)	17 (70.8) *	18 (78.3) † ††	9 (39.1) * †	9 (42.9) ††
Packungsjahr	21 (8.0; 51.5)	22.0 (10.0; 48.5)	24.0 (10.0; 50.8)	10.0 (4.0; 60.0)	20 (7.0; 81.5)
Hypertonie (%)	85 (93.4)	18 (75.0)	19 (82.6)	20 (87.0)	21 (100.0)
Diabetes (%)	51 (56.5)	12 (50.0)	12 (52.2)	15 (65.2)	12 (57.1)
Hyperlipidämie (%)	34 (37.4)	12 (50.0)	7 (30.4)	10 (43.5)	5 (23.8)
Kardiovaskuläre Ereignisse (%)	20 (22.0)	4 (16.7)	6 (30.4)	2 (8.7)	8 (38.1)

* $p < 0.05$: Unterschied in der Anzahl an Personen, die jemals rauchten, zwischen Quartil 1 und Quartil 3

** $p < 0.01$: Unterschied in der Höhe des Alters zwischen Quartil 1 und 4

† $p < 0.05$: Unterschied in der Anzahl an Personen, die jemals rauchten, zwischen Quartil 2 und 3

†† $p < 0.01$: Unterschied in der Anzahl an Personen, die jemals rauchten, zwischen Quartil 2 und 4

Es lassen sich bezüglich der allgemeinen Charakterisierung und der kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen den Quartilen nur wenig Unterschiede feststellen. Die Studienpopulation ist innerhalb der AVR-Quartile größtenteils homogen. Auffallend dagegen ist ein Altersanstieg mit höher werdendem Quartil. Dieser ist in Abb. 9 dargestellt. Während im ersten Quartil das mediane Alter 54.5 Jahre beträgt, ist es im vierten Quartil 73.0 Jahre. Zwischen dem ersten und dem vierten Quartil findet sich ein signifikanter Unterschied von $P= 0.002$.

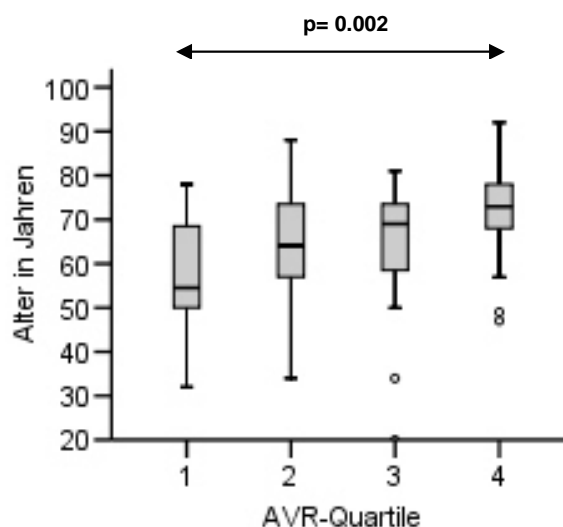


Abb. 9: Anstieg des Alters mit den Quartilen

AVR= Arteriovenöse Ratio; 1.Quartil= 0.63-0.75; 2.Quartil= 0.76-0.80; 3.Quartil= 0.81-0.85; 4.Quartil= 0.86-1.00

Die Mediane von Größe, Gewicht, Bauchumfang und BMI weisen kaum Differenzen zwischen den AVR-Quartilen auf.

Im ersten und zweiten Quartil finden sich mit einem Anteil von 70.8 % und 78.3 % mehr ehemalige Raucher wie im dritten (47.8 %) und vierten (42.9 %) Quartil. Diese Unterschiede sind zwischen dem 1. und 3. Quartil ($P= 0.03$), dem 2. und 3. Quartil ($P= 0.01$) sowie 2. und 4. Quartil ($P= 0.02$) signifikant. Der prozentuale Anteil an Hypertonikern und Diabetikern ist in Quartil 3 und 4 höher als in den Quartilen 1 und 2. An Hyperlipidämie sind mit einem Anteil von 50 % die meisten Patienten in Quartil 1 erkrankt. Die größte Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse findet sich in Quartil 4 (38.1 %).

3.4.2. Blutdruckwerte, Pulswellengeschwindigkeit, Medikation und Verteilung der Niereninsuffizienzstadien

In Tabelle 9 sind die Mediane, sowie 25. und 75. Quartil der Blutdruckwerte, Herzfrequenz und aortalen Pulswellengeschwindigkeit angegeben. Die Anzahl der Einnahme von Medikamenten ist in Prozentzahlen wiedergegeben.

Tab. 9: Mediane, 25. und 75. Quartil der Blutdrücke, Herzfrequenz und Pulswellengeschwindigkeit sowie Prozentzahlen der Medikation innerhalb der AVR-Quartile

		AVR-Quartile			
		1	2	3	4
	Gesamt	0.63-0.75	0.76-0.80	0.81-0.85	0.86-1.00
Anzahl (%)	91 (100.0)	24 (26.4)	23 (25.3)	23 (25.3)	21 (23.1)
Mean SBP [mm Hg]	132.0 (120.7; 149.0)	136.8 (122.9; 147.6)	138.7 (119.0; 145.7)	137.3 (122.7; 150.0)	126.8 (120.7; 146.2)
Mean DBP [mm Hg]	72.3 (67.0; 79.3)	74.2 (65.4; 85.3)	73.3 (68.0; 82.7)	73.7 (68.0; 78.3)	69.0 (62.7; 76.7)
Mean MBP [mm Hg]	93.1 (88.3; 98.6)	95.6 (90.8; 104.8)	95.1 (87.9; 98.2)	92.4 (87.1; 98.9)	90.8 (88.5; 96.2)
Mean PP [mm Hg]	58.3 (45.3; 72.0)	58.7 (43.0; 69.5)	61.7 (44.7; 72.0)	65.3 (48.7; 74.3)	60.7 (49.0; 82.2)
Mean HF [bpm]	68.3 (62.3; 77.3)	77.2 (68.1; 78.8)	70.0 (56.7; 79.7)	64.7 (62.3; 72.3)	67.8 (60.3; 74.3)
Mean PWV [m/s]	10.6 (9.3; 13.2)	10.0 (8.4; 13.5)	10.9 (9.6; 12.5)	10.9 (9.2; 13.5)	10.3 (9.4; 13.0)
RAAS (%)	72 (79.1)	13 (54.2) ** ††	18 (78.3)	22 (95.7) **	19 (90.5) ††
CCB (%)	38 (41.8)	9 (37.5)	8 (34.8)	10 (43.5)	11 (52.4)
Andere (%)	76 (83.5)	17 (70.3)	20 (87.0)	18 (78.3)	21 (100.0)

** $p < 0.01$: Unterschied in der Einnahme von Renin-Angiotensin-Aldosteron-Antagonisten zwischen 1. und 3. Quartil

†† $p < 0.01$: Unterschied in der Einnahme von Renin-Angiotensin-Aldosteron-Antagonisten zwischen 1. und 4. Quartil

SBP: Systolischer Blutdruck, DBP: Diastolischer Blutdruck, MBP: Mittlerer Blutdruck, PP: Pulsdruck, HF: Herzfrequenz, PWV: Pulswellengeschwindigkeit (aortal), RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-Antagonisten, CCB: Calciumkanalblocker, Andere: Betablocker, Diuretika, Vasodilatoren, Antisymphathikotonika

Die systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Drücke sind im vierten Quartil geringfügig kleiner wie in den anderen Quartilen. Es lassen sich jedoch weder bei den Blutdruckwerten noch bei der Pulswellengeschwindigkeit signifikante Unterschiede zwischen den Quartilen feststellen.

Die Einnahme blutdrucksenkender Medikamente, vor allem die RAAS-Medikation, zeigt einen tendenziellen Anstieg mit steigendem AVR-Quartil. Während die Einnahme von RAAS-Medikamenten in Quartil 1 mit 54.2 % am geringsten ist, ist sie in den Quartilen 3 und 4 mit über 90 % am höchsten. Es gibt sowohl zwischen dem Quartil 1 und 3 ($P= 0.001$) als auch zwischen 1 und 4 ($P= 0.007$) signifikante Unterschiede.

3.4.3. Nierenfunktionsparameter

Tabelle 10 zeigt die Mediane, 25. und 75. Quartil der Nierenfunktionsparameter der Studienpopulation innerhalb der Quartile und den prozentualen Anteil der verschiedenen Niereninsuffizienzstadien in den AVR-Quartilen.

Tab. 10: Mediane, 25. und 75. Quartil der Nierenfunktionsparameter sowie prozentuale Verteilung der Niereninsuffizienzstadien innerhalb der AVR-Quartile

		AVR-Quartile				
		1	2	3	4	
Gesamt		0.63-0.75	0.76-0.80	0.81-0.85	0.86-1.00	
Anzahl (%)	91 (100.0)	24 (26.4)	23 (25.3)	23 (25.3)	21 (23.1)	
Serumkreatinin [mg/dl]	1.56 (1.04; 2.45)	1.46 (1.06; 1.96)	1.30 (0.95; 2.80)	1.66 (1.02; 2.39)	1.91 (1.47; 2.89)	
Kreatinin-Clearance [ml/min]	46.5 (27.4; 80.3)	65.5 (39.6; 88.6)	62.3 (25.4; 80.3)	42.9 (33.1; 81.1)	29.6 (22.2; 47.8)	
eGFR [ml/min/1.73 m ²]	43.0 (25.5; 66.3)	44.8 (30.2; 73.0)	57.5 (23.5; 69.6)	40.1 (28.3; 59.4)	26.9 (21.1; 45.0)	
P/C- Ratio	-0.71 (-1.04; -0.17)	-0.99 (-1.15; -0.31)	-0.80 (-1.11; -0.38)	-0.52 (-1.02; -0.01)	-0.34 (-0.86; -0.10)	
Niereninsuffizienz- stadien Anzahl (%)	1 (≥ 90ml/min/1.73 m ²)	4 (4.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.8)
	2 (60-90 ml/min/1.73m ²)	21 (22.6)	6 (25.0)	11 (47.8)	4 (17.4)	0 (0.0)
	3 (30-60 ml/min/1.73m ²)	34 (36.5)	10 (41.7)	5 (21.7)	11 (47.8)	8 (38.1)
	4 (15-30 ml/min/1.73 m ²)	21 (23.7)	2 (8.3)	3 (13.0)	5 (21.7)	11 (52.4)
	5 (≤ 15 ml/min/1.73m ²)	11 (12.9)	4 (16.7)	4 (17.4)	2 (8.7)	1 (4.8)

eGFR: geschätzte GFR nach MDRD (modification of diet in renal disease), P/C-Ratio: log (mg Protein/mg Kreatinin)

Die Gruppe mit den schlechtesten Nierenfunktionsparametern findet sich in Quartil 4. Hier sind die AVR-Werte am größten. Der prozentuale Anteil an Patienten, die sich im Niereninsuffizienzstadium 3 und 4 befinden, ist dort am höchsten. Die Abbildungen 10.1 bis 10.3 zeigen die Verteilung von Kreatininclearance, eGFR und P/C-Ratio innerhalb der AVR-Quartile.

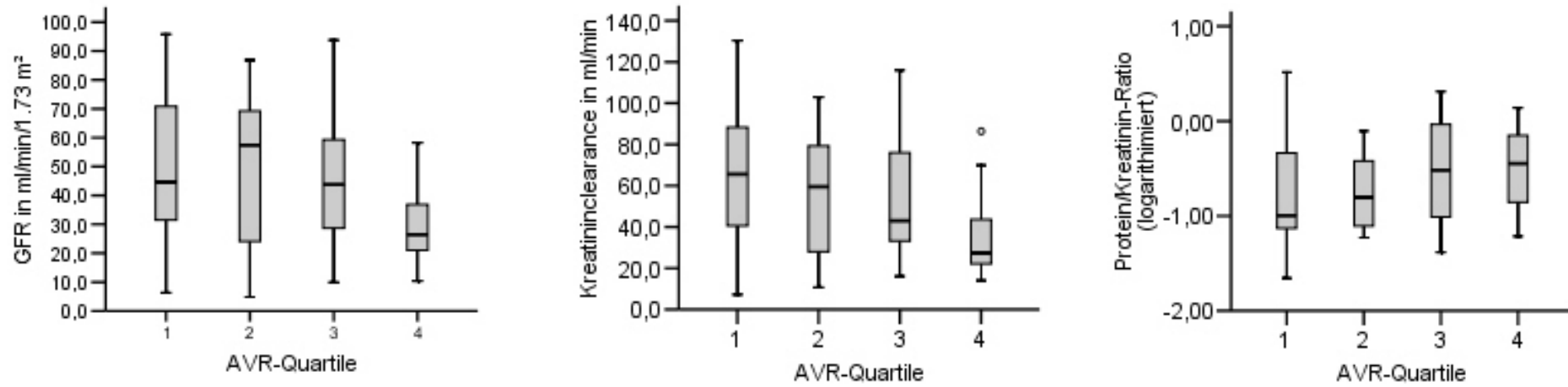


Abb. 10.1 - 10.3: Höhe von eGFR, Kreatinin-clearance und Proteinurie innerhalb der AVR-Quartile

eGFR= geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD (modification of diet in renal disease); AVR= Arteriovenöse Ratio; 1.Quartil= 0.63-0.75; 2.Quartil= 0.76-0.80; 3.Quartil= 0.81-0.85; 4.Quartil= 0.86-1.00

3.5. Korrelationen

3.5.1. Bivariate Korrelationen

Es sind Zusammenhänge zwischen den AVRs, den CRAEs und CRVEs zum einen mit den Nierenfunktionsparametern und zum anderen mit den Blutdruckwerten, der Herzfrequenz und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit geprüft worden.

Aufgrund der Nichtnormalverteilung vieler Variablen wurde generell der Spearman-Korrelationskoeffizient gewählt. Die Korrelationen sind auf dem 0.05 Niveau bei einem zweiseitigen Signifikanztest signifikant. Der lineare Zusammenhang zwischen AVR und Nierenfunktion ist im Niereninsuffizienzstadium 5 nicht gegeben (siehe auch Abb. 1). Deshalb ist für die folgenden bivariaten und partiellen Korrelationen sowie die sich anschließende Regressionsanalyse das Niereninsuffizienzstadium 5 nicht berücksichtigt.

3.5.1.1. Bivariate Korrelation von AVR, CRAE und CRVE mit den Nierenfunktionsparametern

Die Korrelationskoeffizienten r und die p -Werte von AVR, CRAE und CRVE mit den jeweiligen Nierenfunktionsparametern finden sich in Tabelle 11.

Tab. 11: Spearman-Korrelationskoeffizient r und p -Werte von AVR, CRAE und CRVE mit den Nierenfunktionsparametern

	eGFR [ml/min/1.75 m ²]		Kreatinin-Clearance [ml/min]		Serumkreatinin [mg/dl]		lg P/C-Ratio	
	r	p	r	p	r	p	r	p
AVR	-0.39	0.0005	-0.46	<0.001	0.35	0.001	0.33	0.005
CRAE (μ m)	-0.02	0.86	-0.11	0.33	-0.01	0.50	0.16	0.18
CRVE(μ m)	0.32	0.004	0.23	0.04	-0.34	0.003	-0.11	0.36

r : Korrelationskoeffizient nach Spearman, p : Signifikanz, AVR: Arteriovenöse Ratio, CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent, CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent, lg P/C-Ratio: log (mg Protein/mg Kreatinin)

Die AVR steht mit der Kreatininclearance ($r = -0.46$; $P = < 0.001$), der eGFR ($r = -0.39$; $P = 0.0005$), dem Serumkreatinin ($r = 0.35$; $P = 0.001$) und der Ig P/C-Ratio ($r = 0.33$; $P = 0.005$) in einem statistisch signifikantem Zusammenhang. Die Werte der AVR werden größer bei Absinken der Nierenfunktion.

Bei den CRAEs findet sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu der eGFR, der Kreatininclearance, dem Serumkreatinin und der Ig P/C-Ratio.

Dagegen finden sich zwischen den CRVEs und der eGFR, der Kreatininclearance und dem Serumkreatinin statistisch signifikante Zusammenhänge. Die venösen Gefäßdurchmesser werden kleiner mit abnehmender glomerulärer Filtrationsrate ($r = 0.32$; $P = 0.004$) und Kreatininclearance ($r = 0.23$; $P = 0.04$) sowie mit steigendem Serumkreatinin. Zu der P/C-Ratio haben die venösen Durchmesser keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

3.5.1.2. Bivariate Korrelation von AVR, CRAE und CRVE mit Blutdruckwerten, Herzfrequenz und aortaler Pulswellengeschwindigkeit

Tabelle 12 zeigt die jeweiligen Spearman-Korrelationskoeffizienten r und p -Werte bei der bivariaten Korrelation von AVR, CRAE und CRVE mit den Blutdruckbefunden, der Herzfrequenz und der Pulswellengeschwindigkeit.

Tab. 12: Korrelation von AVR, CRAE und CRVE mit Blutdruckwerten, Herzfrequenz und aortaler Pulswellengeschwindigkeit

	SBP [mm Hg]		DBP [mm Hg]		PP [mm Hg]		MBP [mm Hg]		HF [bpm]		PWV [m/s]	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
AVR	-0.15	0.19	-0.29	0.009	0.05	0.69	-0.25	0.03	-0.21	0.07	-0.01	0.93
CRAE (μm)	-0.27	0.02	-0.11	0.33	-0.18	0.11	-0.21	0.07	-0.04	0.11	0.04	0.79
CRVE (μm)	-0.04	0.75	0.10	0.38	-0.04	0.76	-0.07	0.54	0.18	0.12	0.02	0.88

r : Korrelationskoeffizient nach Spearman, p : Signifikanz, AVR: Arteriovenöse Ratio, CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent, CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent, SBP: Systolischer Blutdruck, DBP: Diastolischer Blutdruck, MBP: Mittlerer Blutdruck, PWV: Pulswellengeschwindigkeit (aortal), PP: Pulsdruck, HF: Herzfrequenz

Die AVR steht mit dem diastolischen Blutdruck in einem negativem statistisch signifikantem Zusammenhang ($r = -0.29$; $P = 0.009$). Sie ist auch mit dem mittlerem Blutdruck gegensinnig assoziiert ($r = -0.25$; $P = 0.03$). Bei ansteigenden Werten von diastolischem und mittlerem arteriellen Druck wird die AVR kleiner. Ansonsten bestehen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen AVR und systolischem Blutdruck, der Herzfrequenz oder der aortalen Pulswellengeschwindigkeit.

Mit den arteriellen Gefäßdurchmessern steht nur der mittlere systolische Druck ($r = -0.27$; $P = 0.02$) in einem statistisch signifikanten Zusammenhang. Wie bei der AVR werden auch hier die arteriellen Gefäßdurchmesser kleiner bei steigendem Druck. Dagegen gibt es für die CRAEs keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zum mittlerem arteriellem Druck, diastolischem Blutdruck, Pulsdruck, Herzfrequenz und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit.

Bei den CRVEs findet sich zu keinem der Blutdruckwerte, der Herzfrequenz oder der aortalen Pulswellengeschwindigkeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

3.5.2. Partielle Korrelationen

Im Folgenden sind die Zusammenhänge der retinalen Gefäßveränderungen mit der Nierenfunktion und dem Blutdruck nach Adjustierung dargestellt. Wie bei der bivariaten Korrelation sind jeweils die Nierenfunktionsparameter, die Blutdruckwerte, die Herzfrequenz und die aortale Pulswellengeschwindigkeit mit der AVR, den CRAEs und den CRVEs korreliert. Die Tabellen 13-16 geben einen Überblick über die Ergebnisse der Spearman-Korrelationskoeffizienten und p-Werte. Die Korrelationen sind auf dem 0.05 Niveau bei einem zweiseitigen Signifikanztest signifikant. Wie bei der bivariaten Korrelation ist auch hier aufgrund des nicht linearen Zusammenhangs von Nierenfunktion und AVR das Niereninsuffizienzstadium 5 von der partiellen Korrelation ausgeschlossen.

3.5.2.1. Partielle Korrelation zwischen den Nierenfunktionsparametern und den AVRs, CRAEs und CRVEs

Zunächst ist für das Alter, das Geschlecht, die Größe und das Gewicht adjustiert worden. Im anschließenden zweiten Modell ist für das Alter, den BMI, Diabetes (ja/nein), Hyperlipidämie (ja/nein), der Einnahme antihypertensiver Medikamente (ja/nein), dem mittlerem arteriellem Druck und dem Rauchen adjustiert worden. Diese Faktoren sind wegen ihrem Einfluss auf Netzhautgefäße und Nierenfunktion als mögliche Confounder betrachtet worden. Tabelle 13 zeigt die für Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht adjustierten Korrelationen zwischen AVR, CRAEs, CRVEs und Nierenfunktionsparametern.

Tab. 13: Korrelation zwischen Nierenfunktionsparametern und AVR, CRAEs und CRVEs

	eGFR [ml/min/1.73 m ²]		Kreatinin-Clearance [ml/min]		Serumkreatinin [mg/dl]		lg P/C-Ratio	
	r	p	r	p	r	p	r	p
AVR	-0.35	0.003	-0.38	0.001	0.38	0.001	0.30	0.01
CRAE μ m	0.06	0.61	0.05	0.68	0.01	0.97	0.10	0.39
CRVE μ m	0.33	0.006	0.27	0.02	-0.33	0.006	-0.17	0.16

Korrelationen adjustiert für Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht

r: Korrelationskoeffizient nach Spearman, p: Signifikanz, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD, lg P/C-Ratio: log (mg Protein/mg Kreatinin), AVR: Arteriovenöse Ratio, CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent, CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht sind die Zusammenhänge zwischen AVR, eGFR, Kreatininclearance, Serumkreatinin und lg P/C zwar abgeschwächt aber weiterhin signifikant. Die AVR wird größer mit abnehmender eGFR ($r = -0.35$; $P = 0.003$) und Kreatininclearance ($r = -0.38$; $P = 0.001$) sowie bei steigendem Serumkreatinin ($r = 0.38$; $P = 0.001$) und größerer Protein-Kreatinin-Ratio ($r = 0.30$; $P = 0.01$).

Entsprechend der nicht adjustierten Korrelation finden sich bei den CRAEs keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zu eGFR, Kreatininclearance, Serumkreatinin und lg P/C-Ratio.

Die Zusammenhänge von eGFR, Kreatininclearance und Serumkreatinin mit den venösen Durchmessern bleiben auch nach Adjustierung erhalten. Bei sinkender eGFR ($r = 0.33$; $P = 0.006$) geringerer Kreatininclearance ($r = 0.27$; $P = 0.02$) und steigendem Serumkreatinin ($r = -0.33$; $P = 0.006$) werden die venösen Durchmesser kleiner. Zu der lg P/C-Ratio haben die CRVEs -wie auch bei Nichtadjustierung- keine statistisch signifikante Verbindung.

In Tabelle 14 finden sich die Korrelationskoeffizienten und p-Werte der Korrelationen von AVR, CRAEs, CRVEs und Nierenfunktionsparametern nach Adjustierung für Alter, BMI, Diabetes, Hyperlipidämie, Einnahme antihypertensiver Medikamente, Rauchen und mittlerem arteriellen Druck.

Tab. 14: Korrelation zwischen Nierenfunktionsparametern und AVR, CRAES und CRVES

	eGFR [ml/min/1.73 m ²]		Kreatinin-Clearance [ml/min]		Serumkreatinin [mg/dl]		lg P/C-Ratio	
	r	p	r	p	r	p	r	p
AVR	-0.26	0.03	-0.32	0.009	0.25	0.04	0.26	0.04
CRAE μm	0.12	0.36	0.06	0.64	-0.10	0.43	0.05	0.71
CRVE μm	0.35	0.005	0.28	0.03	-0.33	0.007	-0.17	0.19

Korrelationen adjustiert für Alter, BMI, Diabetes, Hyperlipidämie, Einnahme von Antihypertensiva, Rauchen und mittlerem arteriellen Druck

r: Korrelationskoeffizient nach Spearman, p: Signifikanz, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD, lg P/C-Ratio: log (mg Protein/mg Kreatinin), AVR: Arteriovenöse Ratio, CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent, CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent

Auch nach erweiterter Adjustierung für Alter, BMI, Diabetes, Hyperlipidämie, Einnahme von Antihypertensiva, Rauchen und mittlerem arteriellem Druck bleiben für die AVRs und die CRAEs die Zusammenhänge zu den Nierenfunktionsparametern erhalten. In ihrer Signifikanz sind sie, verglichen mit der Adjustierung für Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht nur gering abgeschwächt.

3.5.2.2. Partielle Korrelation zwischen AVRs, CRAEs, und CRVEs mit Blutdruckwerten und Pulswellengeschwindigkeit

Tabelle 15 zeigt die Korrelationskoeffizienten und p-Werte der Korrelation von AVR, CRAEs, CRVEs und den Blutdruckwerten, der Herzfrequenz und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht.

Tab. 15: Korrelation von AVR, CRAE und CRVE mit Blutdruckwerten, Herzfrequenz und aortaler Pulswellengeschwindigkeit

	SBP [mm Hg]		DBP [mm Hg]		PP [mm Hg]		MBP [mm Hg]		HF [bpm]		PWV [m/s]	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
AVR	-0.13	0.35	-0.36	0.01	0.10	0.49	-0.31	0.03	-0.32	0.02	-0.03	0.85
CRAE μm	-0.26	0.07	-0.28	0.05	-0.14	0.34	-0.32	0.02	-0.19	0.19	-0.04	0.78
CRVE μm	-0.02	0.90	-0.06	0.66	0.02	0.88	-0.07	0.61	0.19	0.19	0.03	0.84

Korrelationen adjustiert für Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht

r: Korrelationskoeffizient nach Spearman, p: Signifikanz, AVR: Arteriovenöse Ratio, CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent, CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent, SBP: Systolischer Blutdruck, DBP: Diastolischer Blutdruck, MBP: Mittlerer Blutdruck, PP: Pulsdruck, PWV: Pulswellengeschwindigkeit (aortal)

Auch nach Adjustierung von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht bleiben die Zusammenhänge, dass bei steigendem diastolischem Druck ($r = -0.36$; $P = 0.01$) und erhöhtem mittlerem arteriellem Druck ($r = -0.31$; $P = 0.03$) die AVR kleiner wird, signifikant. Zusätzlich besteht nach Adjustierung der Zusammenhang von steigender Herzfrequenz und kleiner werdenden AVRs ($r = -0.32$; $P = 0.02$). Wie bei der Korrelation ohne Kontrollvariablen sind keine signifikanten Zusammenhänge zwischen AVR und systolischem Blutdruck oder der Pulswellengeschwindigkeit vorhanden.

Bei den zentralretinalen arteriellen Durchmessern entfällt nach Adjustierung der Zusammenhang zum systolischen Blutdruck. Dafür findet sich ein signifikanter Zusammenhang zum mittlerem arteriellem Druck ($r = -0.32$; $P = 0.02$). Bei steigendem arteriellem Druck werden die arteriellen Gefäßdurchmesser kleiner. Zu dem diastolischem Blutdruck, der Herzfrequenz, dem Pulsdruck und der Pulswellengeschwindigkeit haben auch hier die CRAEs keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Wie bei der nicht adjustierten Korrelation findet sich für die CRVEs zu keinem der Blutdruckwerte, der Herzfrequenz oder der aortalen Pulswellengeschwindigkeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

In Tabelle 16 ist zusätzlich für Alter, BMI, Diabetes, Hyperlipidämie, Rauchen und die Einnahme antihypertensiver Medikamente adjustiert worden. Diese Faktoren wurden als mögliche Confounder für retinale Gefäßveränderungen und Blutdruck betrachtet.

Tab. 16: Korrelation von AVR, CRAE und CRVE mit Blutdruckwerten, Herzfrequenz und aortaler Pulswellengeschwindigkeit

	SBP [mm Hg]		DBP [mm Hg]		PP [mm Hg]		MBP [mm Hg]		HF [bpm]		PWV [m/s]	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
AVR	-0.13	0.38	-0.34	0.02	0.10	0.51	-0.27	0.07	-0.24	0.10	0.05	0.76
CRAE μm	-0.24	0.10	-0.30	0.04	-0.09	0.53	-0.28	0.06	-0.15	0.32	0.08	0.57
CRVE μm	-0.06	0.69	-0.10	0.55	-0.01	0.95	-0.07	0.65	0.13	0.38	-0.01	0.93

Korrelationen adjustiert für Alter, BMI, Diabetes, Hyperlipidämie, Rauchen und der Einnahme antihypertensiver Medikamente

r: Korrelationskoeffizient nach Spearman, p: Signifikanz, AVR: Arteriovenöse Ratio, CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent, CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent, SBP: Systolischer Blutdruck, DBP: Diastolischer Blutdruck, MBP: Mittlerer Blutdruck, PP: Pulsdruck, PWV: Pulswellengeschwindigkeit (aortal)

Nach Adjustierung für Alter, BMI, Diabetes, Hyperlipidämie, Rauchen und antihypertensiver Medikamenteneinnahme bleibt der statistisch signifikante Zusammenhang von AVR und diastolischem Blutdruck vorhanden. Bei steigendem diastolischem Druck ($r = -0.34$; $P = 0.02$) wird die AVR kleiner. Der Zusammenhang zum mittleren arteriellen Druck besteht nicht mehr. Wie bei Nichtadjustierung gibt es auch hier keine signifikanten Zusammenhänge von AVR und systolischem Blutdruck, Pulsdruck, Herzfrequenz und Pulswellengeschwindigkeit.

Durch die erweiterte Adjustierung ist der Zusammenhang der CRAEs zum mittleren arteriellen Druck wie nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht nicht mehr signifikant. Es findet sich nun zum diastolischem Druck eine statistisch signifikante Verbindung ($r = -0.30$; $P = 0.04$). Zu der Herzfrequenz und der Pulswellengeschwindigkeit gibt es auch hier keinen signifikanten Zusammenhang.

Zu den CRVEs findet sich entsprechend der nicht adjustierten und der adjustierten Korrelation für Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht bei keinem der Blutdruckwerte, der Herzfrequenz oder der aortalen Pulswellengeschwindigkeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

3.6. Lineare Regressionsanalyse

3.6.1. Einfache lineare Regression

Bei der einfachen linearen Regression wurden die unabhängigen Variablen nacheinander mittels Einschlussmethode in die Analyse integriert. Als abhängige Variablen sind zum einen die eGFR und zum anderen die AVR gewählt worden.

Die Patienten mit Niereninsuffizienzstadium 5 wurden aufgrund der Nichtlinearität von AVR und Nierenfunktion von der Analyse ausgeschlossen.

eGFR als abhängige Variable

Tabelle 17 zeigt die Regressionskoeffizienten, die Standardfehler, das Bestimmtheitsmaß und den p-Wert der verwendeten unabhängigen Variablen mit eGFR als abhängigen Faktor.

Tab. 17: Einfache lineare Regression mit eGFR als abhängigen Faktor; Regressionskoeffizienten mit Standardfehler, p-Wert und Bestimmtheitsmaß; dabei Ausschluss von Niereninsuffizienzstadium 5

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p	R ²
Alter [Jahre]	-0.411	0.183	0.03	0.062
Geschlecht	7.129	5.031	0.160	0.025
Gewicht [kg]	0.088	0.149	0.557	0.004
BMI [kg/m ²]	0.140	0.456	0.759	0.001
Bauchumfang [cm]	-0.084	0.150	0.578	0.004
AVR	-123.047	32.858	0.0003	0.154
CRAE [μ m]	0.012	0.164	0.942	< 0.001
CRVE [μ m]	0.407	0.133	0.003	0.066
Mean SBP [mm Hg]	0.274	0.122	0.03	0.062
Mean DBP [mm Hg]	0.580	0.188	0.003	0.110
Mean MBP [mm Hg]	0.743	0.233	0.001	0.126
Mean PP [mm Hg]	0.053	0.142	0.710	0.002
Mean HF [bpm]	0.414	0.209	0.168	0.049
Mean PWV [m/s]	-1.051	1.175	0.375	0.015

R²: Bestimmtheitsmaß, AVR: Arteriovenöse Ratio, CRAE: Zentralretinales Arterienäquivalent, CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent, SBP: Systolischer Blutdruck, DBP: Diastolischer Blutdruck, MBP: Mittlerer arterieller Druck, PP: Pulsdruck, HF: Herzfrequenz, PWV: Pulswellengeschwindigkeit (aortal)

Das Alter ($r = -0.41$; $P = 0.03$), die CRVE ($r = 0.41$; $P = 0.003$), die AVR ($r = -123.05$; $P = 0.0003$), der mittlere arterielle Druck ($r = 0.74$; $P = 0.001$), der systolische ($r = 0.27$; $P = 0.03$) und diastolische Blutdruck ($r = 0.58$; $P = 0.003$) als unabhängige Variablen liefern mit der abhängigen Variablen eGFR statistisch signifikante Ergebnisse. Mit steigendem Alter wird die eGFR kleiner. Mit abnehmender eGFR werden die venösen Gefäßdurchmesser kleiner und die AVR somit größer. Bei erhöhten Blutdruckwerten ist die eGFR vermehrt.

Für das Geschlecht, das Gewicht, den BMI, den Bauchumfang, den CRAEs, den Pulsdruck, der Herzfrequenz und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit ergeben sich keine signifikanten Ergebnisse.

Im Folgenden sind die statistisch signifikanten Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse graphisch dargestellt. Die Regressionsgerade ist farblich eingezeichnet. Zu der jeweiligen Graphik sind der Regressionskoeffizient, der P-Wert und die dazugehörige Regressionsgleichung angegeben.

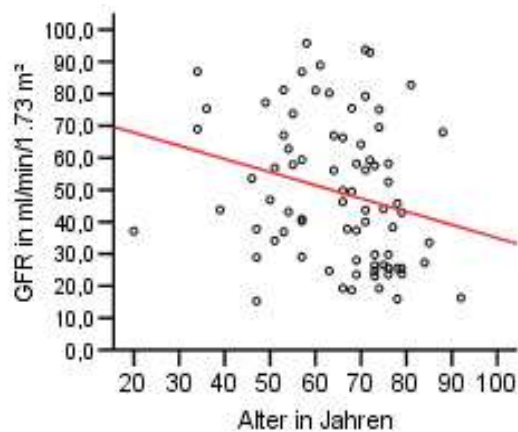


Abb. 11: Lineare Regression von Alter mit der abhängigen Variable eGFR

Alter-eGFR: Regressionskoeffizient: -0.411

p-Wert: 0.027

Regressionsgleichung: $y = -0.411 x + 76.09$

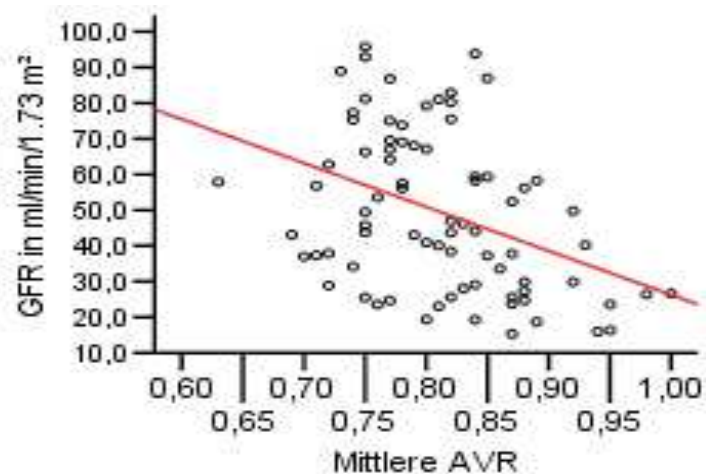


Abb. 12.1: Lineare Regression von AVR mit der abhängigen Variable eGFR

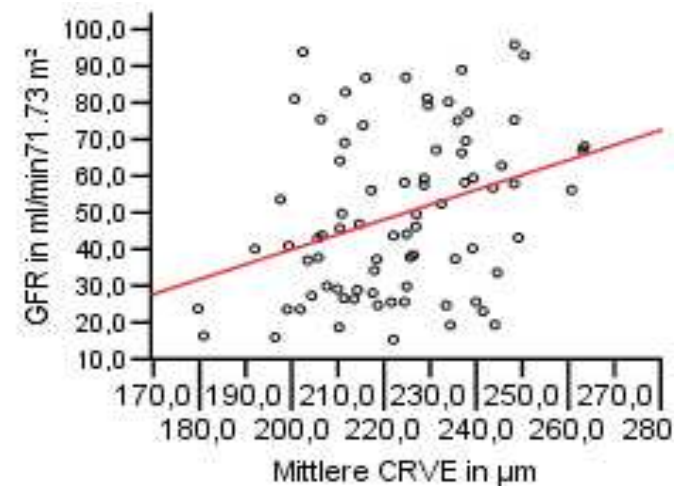


Abb. 12.2: Lineare Regression von CRVE mit der abhängigen Variable eGFR

AVR= Arteriovenöse Ratio; eGFR= geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD, CRVE= Zentralretinales Venenäquivalent

AVR-eGFR: Regressionskoeffizient: -123.047

p-Wert: 0.0003

Regressionsgleichung: $y = -123.047 x + 149.297$

CRVE-eGFR: Regressionskoeffizient: 0.407

p-Wert: 0.003

Regressionsgleichung: $y = 0.277 x - 41.427$

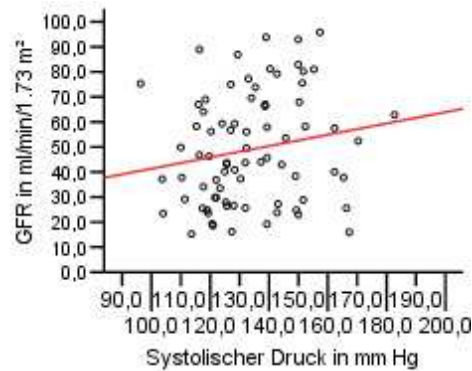


Abb.13.1: Lineare Regression von mittlerem systolischem Blutdruck und der abhängigen Variable eGFR

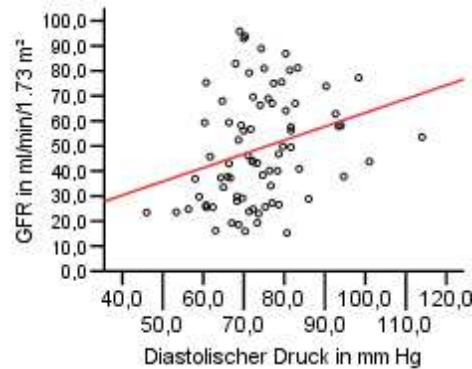


Abb. 13.2: Lineare Regression von diastolischem Blutdruck und der abhängigen Variable eGFR

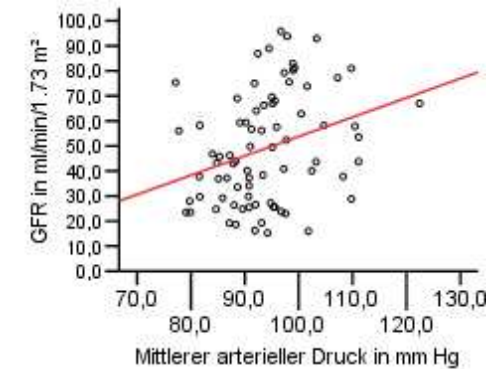


Abb. 13.3: Lineare Regression von mittlerem arteriellem Blutdruck und der abhängigen Variable eGFR

Mean SBP – eGFR: Regressionskoeffizient: 0.274

p-Wert: 0.028

Regressionsgleichung: $y = 0.274 x + 12.441$

Mean DBP - eGFR: Regressionskoeffizient: 0.580

p-Wert: 0.003

Regressionsgleichung: $y = 0.580 x + 6.187$

Mean MBP – eGFR: Regressionskoeffizient: 0.743

p-Wert: 0.01

Regressionsgleichung: $y = 0.743 x - 20.707$

AVR als abhängige Variable

In Tabelle 18 sind die jeweiligen Regressionskoeffizienten, Standardfehler, p-Werte und Bestimmtheitsmaße dargestellt.

Tab. 18: Einfache lineare Regression mit AVR als abhängigen Faktor; Regressionskoeffizienten mit Standardfehler, p-Wert und Bestimmtheitsmaß; dabei Ausschluss von Niereninsuffizienzstadium 5

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p	R ²
Alter [Jahre]	0.002	0.001	0.001	0.138
Geschlecht	-0.015	0.016	0.357	0.011
Gewicht [kg]	-0.0004	0.0004	0.383	0.01
BMI [kg/m ²]	-0.0001	0.001	0.909	0.0002
Bauchumfang [cm]	<0.001	0.0005	0.948	<0.001
eGFR [ml/min/1.73 m ²]	-0.001	0.0003	0.004	0.104
Kreatininclearance [ml/min]	-0.0004	0.0002	0.03	0.06
Serumkreatinin [mg/dl]	0.033	0.010	0.001	0.131
Ig P/C-Ratio	0.047	0.017	0.01	0.094
Mean SBP [mm Hg]	-0.004	0.0004	0.266	0.016
Mean DBP [mm Hg]	-0.002	0.001	0.004	0.100
Mean MBP [mm Hg]	-0.002	0.001	0.04	0.054
Mean PP [mm Hg]	0.0003	0.0004	0.502	0.006
Mean HF [bpm]	-0.001	0.001	0.140	0.028
Mean PWV [m/s]	-0.0004	0.004	0.914	0.0002

R²: Bestimmtheitsmaß, BMI: Body mass index, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Ig P/C-Ratio: Ig (mg Protein/mg Kreatinin), SBP: Systolischer Blutdruck, DBP: Diastolischer Blutdruck, MBP: Mittlerer arterieller Druck, PP: Pulsdruck, HF: Herzfrequenz, PWV: Pulswellengeschwindigkeit (aortal)

Bei der einfachen linearen Regressionsanalyse mit AVR als abhängige Variable gibt es für das Alter ($r= 0.002$; $P= 0.0004$), die eGFR ($r= - 0.001$; $P= 0.0003$), die Kreatininclearance ($r= - 0.001$; $P= <0.001$), das Serumkreatinin ($r= 0.04$; $P= 0.001$), die lg P/C-Ratio ($r= 0.05$; $P= 0.01$), den diastolischen Blutdruck ($r= - 0.002$; $P= 0.004$) und den mittleren arteriellen Druck ($r= - 0.002$; $P= 0.03$) statistisch signifikante Zusammenhänge. Mit steigendem Alter und abnehmender Nierenfunktion werden die AVR-Werte größer. Bei steigendem diastolischem und mittlerem arteriellem Blutdruck wird die AVR dagegen kleiner.

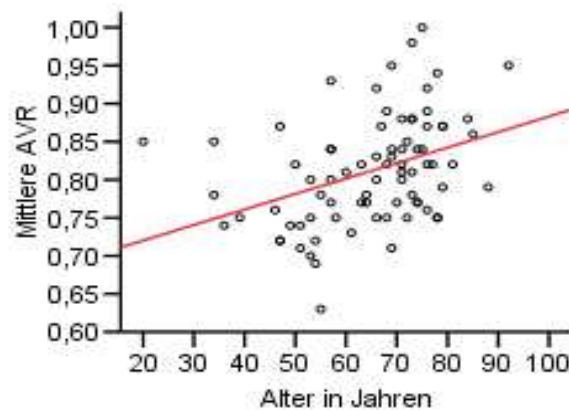


Abb. 14: Lineare Regression von Alter und AVR als abhängige Variable

AVR = Arteriovenöse Ratio

Alter - AVR: Regressionskoeffizient: 0.002

p-Wert: 0.001

Regressionsgleichung: $y= 0.002 x +0.686$

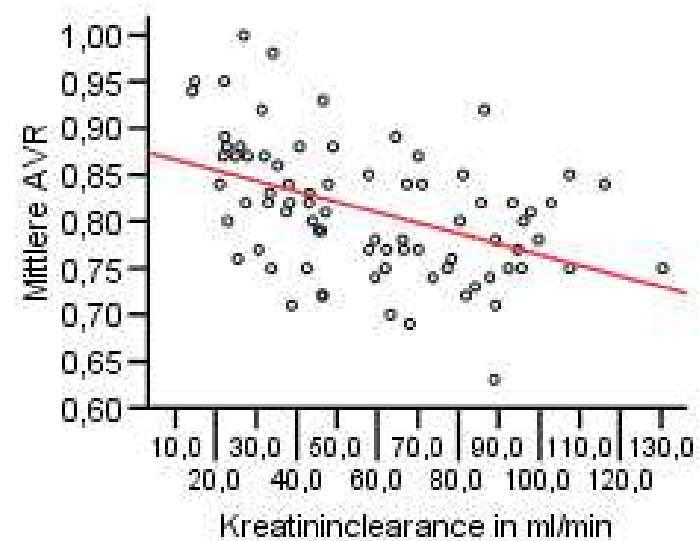
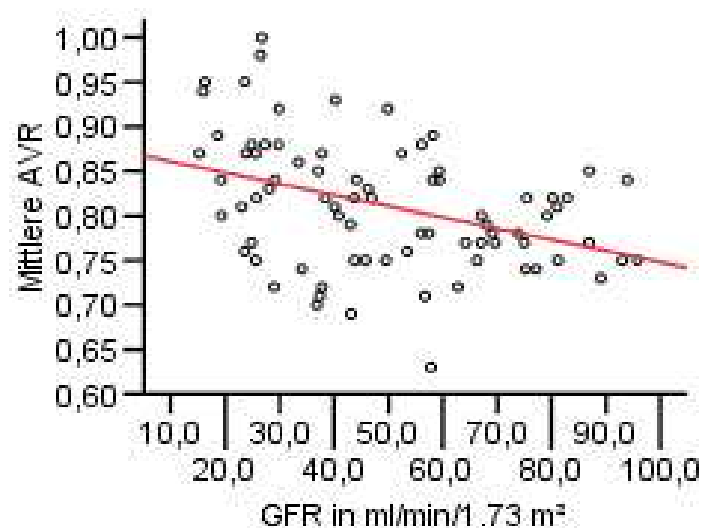


Abb. 15.1 - 15.2: Lineare Regression von eGFR und Kreatininclearance mit AVR als abhängige Variable

AVR= Arteriovenöse Ratio; eGFR= geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD

eGFR - AVR: Regressionskoeffizient: -0.001
 p-Wert: 0.004
 Regressionsgleichung: $y = -0.001 x + 0.859$

Kreatininclearance - AVR: Regressionskoeffizient: -0.0004
 p-Wert: 0.03
 Regressionsgleichung: $y = -0.0004 x + 0.838$

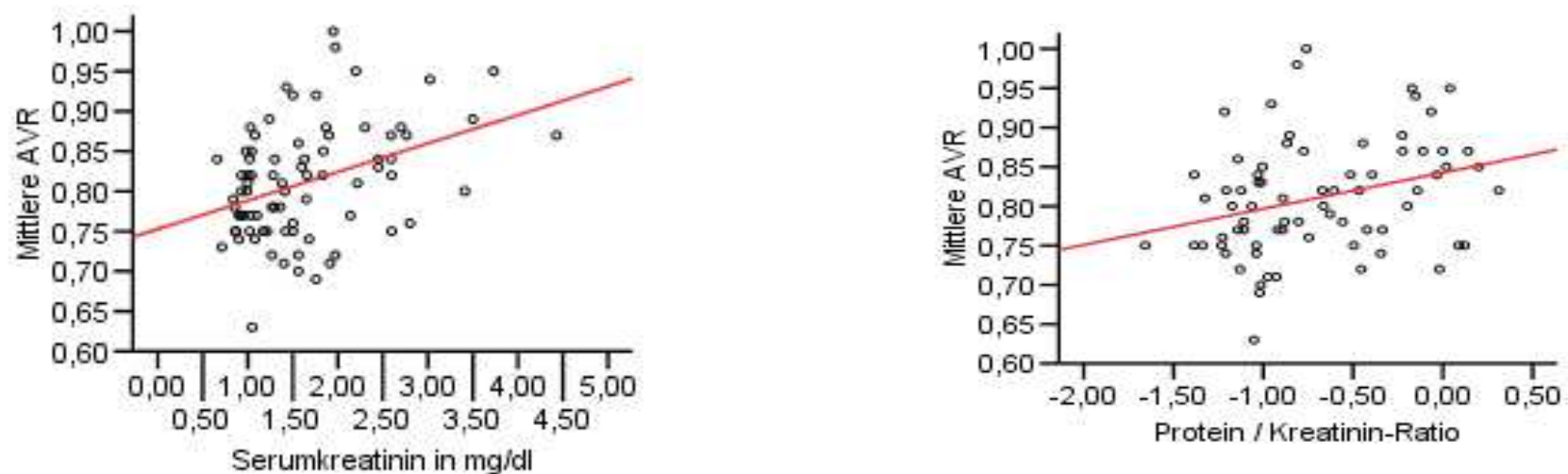


Abb. 16.1 - 16.2: Lineare Regression von Serumkreatinin und Protein/Kreatinin-Ratio mit AVR als abhängige Variable

AVR= Arteriovenöse Ratio; lg P/C-Ratio= logarithmierte Protein-Kreatinin-Ratio log (mg Protein/mg Kreatinin)

Serumkreatinin-AVR: Regressionskoeffizient: 0.033
p-Wert: 0.001
Regressionsgleichung: $y = 0.033 x + 0.758$

lg P/C-Ratio-AVR: Regressionskoeffizient: 0.047
p-Wert: 0.01
Regressionsgleichung: $y = 0.047 x + 0.844$

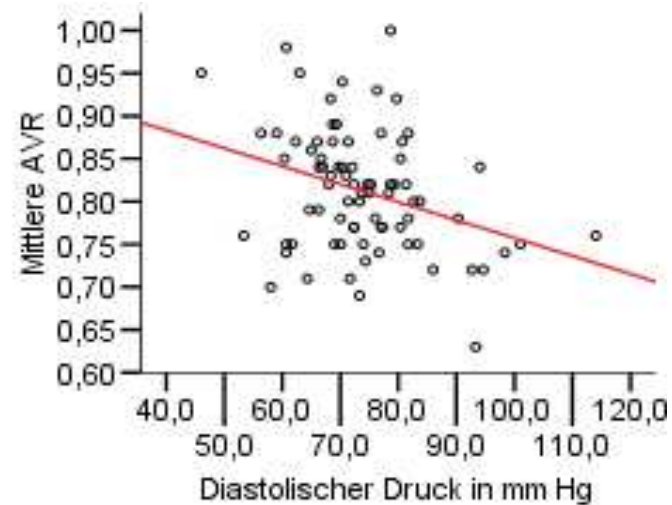
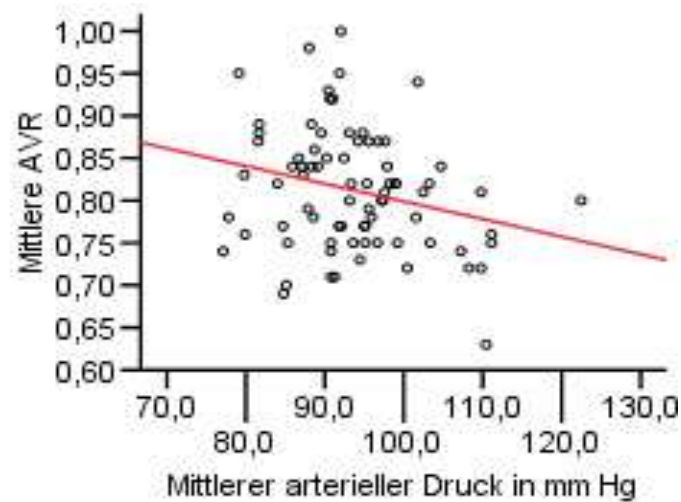


Abb. 17.1 - 17.2: Lineare Regression von mittlerem arteriellem Druck und diastolischem Blutdruck mit AVR als abhängige Variable

AVR= Arteriovenöse Ratio

MBP - AVR: Regressionskoeffizient: -0.002

p-Wert: 0.04

Regressionsgleichung: $y = -0.002 x + 0.959$

DBP - AVR: Regressionskoeffizient: -0.002

p-Wert: 0.004

Regressionsgleichung: $y = -0.002 x + 0.944$

3.6.2. Multiple lineare Regression

Für die multiple lineare Regressionsanalyse wurden jeweils diejenigen Variablen eingebracht, die zuvor bei der einfachen linearen Regression signifikante Ergebnisse lieferten. Es ist die schrittweise Methode zur Analyse eingesetzt worden. Die Variablen sind in Abhängigkeit der Signifikanz ihres F-Wertes ein- oder ausgeschlossen worden. Eine Variable wurde in das Modell aufgenommen, wenn das Signifikanzniveau ihres F-Wertes kleiner als der Aufnahmewert von 0.05 war. Ausgeschlossen wurde sie, wenn das Signifikanzniveau größer als der Ausschlusswert von 0.1 war.

Multiple lineare Regressionsanalyse für eGFR

Durch ihren signifikanten Zusammenhang in der einfachen linearen Regressionsanalyse sind für die eGFR als abhängige Variable, das Alter, die AVR, die CRVEs, der mittlere arterielle Druck, der systolische und der diastolische Blutdruck für die multiple lineare Regression eingesetzt worden. Bei der Analyse erwies sich das Alter, der systolische und diastolische Blutdruck als nicht relevant. Demnach sind die AVR, die CRVEs und der mittlere arterielle Druck als Einflussvariablen geblieben. Tabelle 19 zeigt das Ergebnis der multilinenen Regressionsanalyse mit den Regressionskoeffizienten, den Standardfehlern, den p-Werten und den Bestimmtheitsmaßen. Das Bestimmtheitsmaß ist für die AVR einzeln sowie für die AVR, die CRVEs und den MBP zusammen aufgeführt.

Tab. 19: Multiple lineare Regression; Regressionskoeffizienten mit Standardfehler, p-Werten und Bestimmtheitsmaßen für eGFR als abhängige Variable; dabei Ausschluss von Niereninsuffizienzstadium 5

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert	R ²
AVR	-73.873	34.368	0.04	0.150 ¹
CRVE [μ m]	0.304	0.131	0.02	0.199 ²
Mean MBP [mm Hg]	0.595	0.264	0.03	0.250 ³

¹ R² von AVR

² R² von AVR und CRVE gemeinsam

³ R² von AVR, CRVE und MBP gemeinsam

p: Signifikanz; R²: Bestimmtheitsmaß; AVR: Arteriovenöse Ratio; CRVE: Zentralretinales Venenäquivalent; Mean MBP: Mittlerer arterieller Druck

Die dazugehörige Gleichung der Regressionsgeraden lautet:

$$y = -73.873 x_1 + 0.304 x_2 + 0.595 x_3 + 14.747$$

$y = eGFR$; $x_1 = AVR$; $x_2 = CRVE$; $x_3 = MBP$

Mit einem Bestimmtheitsmaß von 0.25 kann zu 25.0 % die Varianz der eGFR aus der arteriovenösen Ratio und dem mittlerem arteriellem Druck vorhergesagt werden.

Multiple lineare Regressionsanalyse für AVR

In die lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable AVR sind das Alter, die eGFR, die Kreatininclearance, das Serumkreatinin, die logarithmierte P/C-Ratio, der mittlere arterielle Druck und der diastolische Blutdruck schrittweise eingesetzt worden.

Es erwies sich der diastolische Blutdruck, der mittlere arterielle Druck, die eGFR, die Kreatininclearance und das Serumkreatinin als nicht relevant. In die Analyse aufgenommen wurden demnach das Alter und die logarithmierte P/C-Ratio. Tabelle 20 zeigt die dazugehörigen Regressionskoeffizienten, die Standardfehler, die P-Werte und die Bestimmtheitsmaße. Das Bestimmtheitsmaß ist für das Alter einzeln sowie für das Alter und der lg P/C-Ratio zusammen aufgeführt.

Tab. 20: Multiple lineare Regression. Regressionskoeffizienten mit Standardfehler, p-Wert und Bestimmtheitsmaßen für AVR als abhängige Variable; dabei Ausschluss von Niereninsuffizienzstadium 5

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert	R ²
Alter [Jahre]	0.002	0.001	0.0002	0.140 ¹
lg P/C-Ratio	0.052	0.016	0.001	0.256 ²

¹ R² von Alter

² R² von Alter und lg P/C-Ratio gemeinsam

p: Signifikanz; R²: Bestimmtheitsmaß; lg P/C-Ratio: lg (mg Protein/mg Kreatinin)

Die dazugehörige Gleichung der Regressionsgeraden lautet:

$$y = 0.002 x_1 + 0.052 x_2 + 0.710$$

$y = \text{AVR}$; $x_1 = \text{Alter}$, $x_2 = \lg \text{P/C}$

Mit einem Bestimmtheitsmaß von 0.256 kann die Varianz der arteriovenösen Ratio zu 25.6 % aus den beiden Faktoren Alter und $\lg \text{P/C}$ -Ratio vorhergesagt werden.

4. Diskussion

Die Bedeutung der Funduskopie bei Erkrankungen wie Hypertonie und Diabetes nimmt einen immer größeren diagnostischen Stellenwert ein und wird oftmals in die klinische Untersuchung eingebunden. Heute ist die Anfertigung qualitativ hochwertiger digitaler Retinaphotos möglich. Zusätzlich sind gut reproduzierbare Methoden der Retinabefundung entwickelt worden. Mit diesen Verfahren haben bisher mehrere Studien einen erweiterten Einblick zu systemischen Zusammenhängen und der klinischen Relevanz retinaler Veränderungen ermöglicht. Es sind eine Reihe von Untersuchungen retinaler mikrovaskulärer Veränderungen und deren Zusammenhang zu Blutdruck [21, 31, 32, 64, 67, 74, 82, 86, 98], Atherosklerose [26, 38, 92], Diabetes [93], metabolischem Syndrom [75, 81], zerebrovaskulären [9, 84, 89] und kardiovaskulären Erkrankungen [77, 88] durchgeführt worden. Bislang bestehen keine Erhebungen über mögliche mikrovaskuläre Veränderungen retinaler Gefäße und deren Zusammenhänge bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in den unterschiedlichen Stadien und ursächlichen Grunderkrankungen.

In dieser Arbeit sind die retinalen Gefäßweiten bestimmt und auf ihre Beeinflussung durch verschiedenen Faktoren sowie Zusammenhänge zu der Höhe der chronischen Niereninsuffizienz und der Art der Grunderkrankung geprüft worden. Dafür wurden in einem Kollektiv chronisch niereninsuffizienter Patienten digitale Retinaphotos erstellt und die aktuellen Nierenfunktionswerte erhoben. Von den Nierenfunktionsparametern sind die Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD, das Serumkreatinin und die Protein-Kreatinin-Ratio aus dem Urin bestimmt worden. Das Serumkreatinin eignet sich durch die Beeinflussbarkeit verschiedener Faktoren wie der Muskelmasse, dem Ernährungszustand und der Einnahme bestimmter Medikamente nicht als alleiniger diagnostischer und prognostischer Parameter. Dagegen sind die Protein-Kreatinin-Ratio und die geschätzte GFR nach MDRD verbreitete Methoden zur Einschätzung und Verlaufsbeobachtung der chronischen Niereninsuffizienz [10, 33, 34, 54, 56].

Die Niereninsuffizienzstadien sind gemäß den Leitlinien der National Kidney Foundation [34] nach der geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach MDRD gebildet worden. Diese erlaubt eine exakte Einteilung der Niereninsuffizienz in klar definierte Stadien. Die Cockcroft-Gault-Formel eignet sich neben der Beurteilung der Kreatininclearance auch zur Einschätzung der glomerulären Filtrationsrate [15]. Allerdings erwies sich die geschätzte GFR nach MDRD bei chronischen Nierenerkrankungen [58] mit einer GFR unter 60 ml/min/1.73 m² als genauer und weniger beeinflussbar als die Formel nach Cockcroft und Gault [54].

Mit der Nutzung des Static Vessel Analyzers® war es durch die Erstellung von digitalen Retinaphotos möglich, die retinalen Gefäße zu erfassen und mit Hilfe von Bildanalyseprogrammen die arteriovenöse Ratio und das zentralretinale Arterien- und Venenäquivalent zu bestimmen. Diese Kenngrößen zur Beschreibung retinaler Gefäßdurchmesser sind bereits in mehreren Studien [9, 19, 21, 26, 31, 32, 38, 43, 64, 67, 74, 75, 77, 80-84, 86, 92-95, 98] zur Untersuchung von retinalen Veränderungen und systemischen Zusammenhängen angewandt worden. Die statische Gefäßanalyse mit dem Static Vessel Analyzer® bietet eine gut reproduzierbare Methode zur Bestimmung von Gefäßdurchmessern [46]. Sie liefert in den hier durchgeführten mydriatischen Fundusbildern eine visuell bessere Bildqualität als in nonmydriatischen Bildern. Bisher konnte kein Einfluss der medikamentösen Mydriasis mit Tropicamid auf die retinalen Gefäßdurchmesser über 60 µm nachgewiesen werden [47].

Die AVR als eine Verhältnisgröße hat gegenüber den Einzeldurchmessern den Vorteil, dass sie nicht durch Refraktionsfehler in ihrer Größe, der Richtung oder der Stärke von Zusammenhängen beeinflusst wird [95, 99]. Allerdings liefert ein Verhältniswert weniger Informationen wie die Einzelbetrachtung der aus ihr bestehenden Komponenten. Aus diesem Grund ist in der vorliegenden Studie die zusätzliche Analyse der CRAEs und CRVEs gewählt worden.

Bei den 91 chronisch niereninsuffizienten Patienten findet sich ein signifikanter Anstieg der arteriovenösen Ratio von Niereninsuffizienzstadium 2 bis einschließlich Stadium 4. Dabei werden die Durchmesser der arteriellen Gefäße größer, die der venösen kleiner. Diese Werte erreichen allerdings keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Stadien.

Eine Verschlechterung der Nierenfunktion ist mit einem steigenden vaskulären Risiko verbunden [16, 35, 59, 71]. Die hier beobachtbare Zunahme der AVR mit Abnahme der Nierenfunktion widerspricht der Bedeutung der in einigen anderen Studien beschriebenen „klassischen“ AVR. Beim Vorliegen kleiner Werte gilt diese als Risikofaktor für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen [9, 19, 31, 64, 77, 82, 84, 87, 88, 89, 91, 93]. Dabei werden kleine retinale Gefäßdurchmesser als Zeichen vaskulären Schadens hauptsächlich als Folge von Hypertonie [9, 19, 21, 24, 25, 31, 43, 64, 74, 77, 84, 86, 87, 92, 95] gesehen. Die Möglichkeit kleine AVRs als prädiktiven Wert für Erkrankungen des kardiovaskulären Systems einzusetzen, ist bisher in einer Reihe von Studien dokumentiert worden. Im Rahmen der ARIC-Studie [84] wurde ein erhöhtes Schlaganfallrisiko festgestellt. Außerdem konnten vermehrt koronare Herzerkrankungen bei Frauen nachgewiesen werden [91]. Es liegen Zusammenhänge von kleinen AVRs und cerebralen Läsionen in der weißen Substanz vor, welche wiederum mit einem gesteigertem Schlaganfallrisiko verbunden waren [89]. Cooper et al. [9] fanden einen Zusammenhang von kleinen AVRs und dem vermehrtem Auftreten subklinischer cerebraler Infarkte bei hypertensiven Patienten. Im Rahmen

der MESA-Studie (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) wird ein verminderter kardialer Blutfluss und eine geringere Perfusionsreserve im Zusammenhang mit kleinen AVR's beschrieben [77]. Dies erwies sich allerdings nur für Patienten ohne Koronararterienverkalkung als signifikant. Für Patienten mit kleinen AVR's konnte im Verlauf eine vermehrte Entwicklung von Bluthochdruck beobachtet werden [22, 67, 90, 98].

Mit steigenden Werten von systolischem Blutdruck, diastolischem Blutdruck sowie mittlerem arteriellem Druck ist in der Studienpopulation ein signifikanter Abfall der AVR und der CRAEs zu sehen. Dieser Zusammenhang entspricht den Ergebnissen einer Vielzahl anderer Studien [19, 22, 31, 32, 64, 74, 82, 83, 86, 87]. Auch nach Ausschluss möglicher Confounder für retinale Gefäßveränderungen und Blutdruck bleibt ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem diastolischem Blutdruck und den AVR's und CRAEs bestehen. Die venösen Gefäße korrelieren dabei nicht mit den Blutdruckwerten. Dies lässt sich auch in einigen anderen Studien beobachten [32, 64, 82, 86].

Bereits eine geringfügige Einschränkung der Nierenfunktion erhöht das kardiovaskuläre Risiko. Dieses steigt mit zunehmender Niereninsuffizienz an und führt vermehrt zu kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität [16, 36, 59, 71]. Zusätzlich spielt die erhöhte Prävalenz von Risikofaktoren mit Stadienzunahme eine Rolle für die Entwicklung und das Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen [34]. Mit geringer werdender eGFR treten in dieser Studie vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse auf. Zum einen ist dies durch die Abnahme der Nierenfunktion als eigenständiger unabhängiger Risikofaktor [16, 71] erklärbar. Zusätzlich findet sich mit Stadiumanstieg eine Zunahme typischer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Alter, Hypertonie und Diabetes. Diese Zusammenhänge lassen sich auch in anderen Studien mit Kollektiven chronisch niereninsuffizienter Patienten feststellen [7, 12, 41, 45]. Das Größerwerden der AVR-Werte und damit die Zunahme der Gefäßweite von Niereninsuffizienzstadium 2 bis 4 können demnach nicht als eine Verbesserung des Gefäßzustandes bei Nierenfunktionsabnahme verstanden werden.

In einer Studie von Wong et al. [94] wurden die Zusammenhänge von AVR und vaskulärer wie auch ursachenunspezifischer Mortalität untersucht. Dabei konnten keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden. Allerdings stellten sie das höchste Mortalitätsrisiko nicht nur im kleinsten AVR-Quartil sondern auch im größten AVR-Quartil fest. Aus diesem Grund nehmen Wong et al an, dass möglicherweise sowohl enge als auch weite arterielle Gefäße hypertensiven Schaden widerspiegeln. Um den Fluss in den Kapillaren zu regulieren führt der erhöhte Blutdruck zunächst zu einer Vasokonstriktion der retinalen Arteriolen. Bei weiter ansteigendem Druck sollen diese autoregulatorische Fähigkeiten verloren gehen und eine Dehnung der Gefäße verursachen [94].

Entgegen der erwarteten Verengung der Gefäße mit steigendem Niereninsuffizienzstadium lassen sich zunehmende AVR-Werte feststellen. Offenbar beeinflusst der Zustand der Nierenfunktion die Höhe der Werte von AVR. Verdeutlicht wird dies durch die signifikante Korrelation der AVR mit den Nierenfunktionsparametern auch nach Adjustierung für andere Gefäßrisikofaktoren einschließlich dem mittlerem arteriellem Druck. Es ist anzunehmen, dass die Niereninsuffizienz strukturelle Umbauprozesse in den retinalen Gefäßen verursacht, die zu einer Gefäßerweiterung führen.

Kleine Werte der AVR werden meist als generalisierte arterioläre Verengung beschrieben, da bei den venösen Gefäßdurchmessern von relativ konstant bleibenden Größen ausgegangen wird. Entgegen dieser Annahme konnten Arbeiten [21, 83] mit Einzelbetrachtung der arteriellen und venösen Gefäßdurchmesser zeigen, dass eine Zu- oder Abnahme der AVR aus der Veränderung beider Komponenten resultieren kann, weshalb in dieser Studie die Einzelkomponenten mitbetrachtet wurden.

In der vorliegenden Arbeit korrelieren kleiner werdende CRVEs mit einer Abnahme der Nierenfunktion. Die Unterschiede in der Abnahme der Werte von CRVE zeigen aber mit steigendem Niereninsuffizienzstadium keine Signifikanz. Aufgrund der unzureichenden Datenlage zu den pathophysiologischen Grundlagen von engen venösen Gefäßen, werden nachfolgend die möglichen Gründe für die Zunahme der AVR in Veränderungen der arteriellen Gefäße in Betracht gezogen.

Bei der Stratifizierung in AVR-Quartile findet man eine signifikante Zunahme der RAAS-Medikation von Quartil 1 zu Quartil 3 und 4. In einigen Studien wird der direkte Einfluss von ACE-Hemmern auf die Gefäße untersucht. Der blutdrucksenkende Effekt soll dabei vor allem auf eine Reduktion der durch chronischen Hypertonus resultierenden strukturellen Veränderung der Widerstandsgefäße, dem Remodeling, zurückgeführt werden können [37, 61]. Unter Remodeling wird eine strukturelle Veränderung der Gefäßwand als Antwort auf verschiedene pathophysiologische Zustände verstanden. Diese können hämodynamische Beanspruchung, inflammatorische Stimuli, oxidativer Stress und Milieuveränderungen sein [57]. Die durch eine Hypertonie verursachten Strukturveränderungen kleiner Gefäße werden hauptsächlich in zwei Arten, dem eutrophen und dem hypertrophen Remodeling, unterschieden. Allerdings sind diese beiden Formen nicht unbedingt streng voneinander trennbar. Sie sind vielmehr als fließender Übergang des eutrophen in das hypertrophe Remodeling zu verstehen. Als eutrophes Remodeling wird eine Verengung des Gefäßlumens mit vergrößertem Wand/Lumen-Verhältnis und unverändertem Mediaquerschnitt beschrieben. Das hypertrophe Remodeling bezeichnet eine auf das Lumen übergreifende Mediaverdickung. Daraus resultiert ebenfalls ein erhöhtes Wand/Lumen-Verhältnis mit einem in diesem Fall gleichzeitig bestehenden vergrößerten Mediaquerschnitt [18,

44].

Die Höhe der AVR-Werte in den Niereninsuffizienzstadien 3 und 4 liegen in den Bereichen des 3. (0.81-0.85) und 4. (0.86-1.00) AVR-Quartils. In diesen beiden Quartilen beträgt der jeweilige prozentuale Anteil der RAAS-Medikation über 90 %. Die RAAS-Einnahme und deren positiver Effekt auf die Gefäße mit Reduktion der strukturellen Gefäßveränderungen könnte eine mögliche Erklärung für das Größerwerden der AVR-Werte in den höheren Niereninsuffizienzstadien sein.

Aufgrund der reduzierten Ausscheidungsfähigkeit der Niere können durch die chronische Niereninsuffizienz eine vermehrte Volumenbelastung und damit eine Erhöhung des Blutflusses resultieren. Eine dauerhafte Zunahme des Blutflusses kann in den großen arteriellen Gefäßen zu einer Erweiterung des Gefäßlumens und der Wanddicke [40, 59] führen. Briet et al [5] untersuchten die funktionellen und strukturellen Eigenschaften großer Arterien bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Dabei stellten sie parallel zur Abnahme der Nierenfunktion eine verstärkte Erweiterung des luminalen Durchmessers bei nur geringer Wanddickenvergrößerung in der Arteria carotis fest.

In Widerstandsgefäßen wird dem Einfluss der Wandspannung akut mit Veränderung des vasomotorischen Tonus und dauerhaft mit arteriellem Remodeling entgegengewirkt [42]. Ein anhaltender Anstieg des Blutflusses kann zu einer Vergrößerung des arteriellen Lumendurchmessers und einer Zunahme der arteriellen Wandmasse führen. Diese strukturelle Veränderung wird als outward remodeling bezeichnet. Die genauen Mechanismen, die dazu führen, müssen noch abschließend geklärt werden. Eine zentrale Rolle scheinen dabei das NO-System und Matrixmetalloproteinasen zu spielen [42].

In den retinalen Widerstandsgefäßen könnte dieser Mechanismus bei den Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion zu dem von Mey et al [42] beschriebenen flussinduzierten outward remodeling geführt haben. Möglicherweise sind dadurch die großen AVRs in den Niereninsuffizienzstadien 3 und 4 erklärbar.

In der Studienpopulation findet sich mit 56.5 % ein hoher prozentualer Anteil an Diabetikern. Zum einen kann Diabetes die zur Niereninsuffizienz führende Grunderkrankung sein, zum anderen ist die Prävalenz von Diabetes als Komorbidität bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht.

Schofield et al [63] untersuchten bei Typ 2 Diabetikern mittels Druckmyographie kleine Arterien zwischen 65 µm und 230 µm. Diese sind glutealen Fettgewebsbiopsien entnommen worden. Unabhängig von Hypertoniean- oder abwesenheit konnten sie einen normalen Lumendurchmesser und einen signifikant vergrößerten Mediaquerschnitt mit daraus resultierendem erhöhtem Wand-Lumen-Verhältnis feststellen. Die erhöhte Wandspannung in den Widerstandsgefäßen von Diabetikern ist die Folge beeinträchtigter myogener Antwort. Es wird

angenommen, dass die vermehrte Wandspannung Stimulus für die vaskuläre Hypertrophie ohne Lumenveränderung ist.

Möglicherweise könnte die beschriebene Beeinträchtigung der myogenen Antwort auch die retinalen Gefäße betreffen. Das daraus resultierende unveränderte Lumen könnte vor allem in Niereninsuffizienzstadium 4 mit dem größten prozentualen Anteil an Diabetikern zu den hohen AVR-Werten beigetragen haben.

Vettoretti et al. [72] beobachteten mittels Druckerteriographie in einem Tiermodell an hypertensiven chronisch niereninsuffizienten Ratten ebenfalls eine Veränderung der myogenen Antwort anhand kleiner Mesenterialarterien. Sie nehmen an, dass der reduzierte myogene Tonus möglicherweise ein kompensatorischer Mechanismus ist, der dem steigenden peripheren Widerstand bei chronischer Niereninsuffizienz entgegenwirken soll. Vermutlich besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung der myogenen Antwort und der Stärke des renalen Schadens. Während die Zusammenhänge von myogenem Tonus und der Höhe des Blutdruckes nicht signifikant waren, korrelierte eine Zunahme der Proteinurie als Zeichen renalen Schadens mit vermehrter Reduktion des myogenen Tonus signifikant. Dabei scheint eine anhaltende Überaktivierung durch die sympathische Stimulation und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zu einer adaptiven Herunterregulierung der myogenen Antwort zu führen. Die dabei zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind allerdings noch nicht ausreichend geklärt.

Der von Vettoretti et al. [72] beschriebene Mechanismus der Tonusreduktion kleiner Mesenterialarterien bei steigendem Funktionsverlust der Niere lässt sich vermutlich nur bedingt auf die retinalen Gefäße dieser Studienpopulation übertragen. Er wäre allerdings eine weitere Möglichkeit, der zu der retinalen Größenzunahme in den hohen Niereninsuffizienzstadien 3 und 4 beigetragen haben könnte.

Bei der multiplen linearen Regressionsanalyse zeigen das Alter, die eGFR, die Kreatininclearance, die Proteinurie, der mittlere arterielle Druck und der diastolische Blutdruck einen unabhängigen Zusammenhang zu der AVR. Die Varianz der AVR kann dabei zu 14 % durch das Alter und zu 11.6 % durch die Proteinurie erklärt werden.

Mit steigendem Alter findet sich eine Zunahme der AVR. Dieser Altersanstieg ist auch bei der Stratifizierung in die AVR-Quartile gegeben. Dies widerspricht den bisherigen Beobachtungen einiger anderer Studien [31, 67, 86, 98].

Allerdings ist mit erhöhtem Alter auch eine Abnahme der eGFR verbunden, was auch andere Studien beschreiben, die ebenfalls nach der eGFR stratifizieren [7, 12, 41, 45]. Eine eGFR-Abnahme steht wiederum mit einer Zunahme der AVR-Werte in Zusammenhang, was in dieser Studie wohl am ehesten dazu geführt hat, dass Patienten mit höherem Alter größere AVRs haben.

In der Studienpopulation steigt die Proteinurie mit dem Niereninsuffizienzstadium an. Diese ist ein Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen auch bei Patienten ohne Diabetes und Hypertonie [1]. Die Proteinurie ist Zeichen endothelialer Dysfunktion, welche indirekt durch den Einfluss der bei chronischer Niereninsuffizienz akkumulierten urämischen Toxine entstehen kann. Die dabei ausgelöste Entzündung und der vermehrte oxidative Stress können wiederum zu Schäden am Endothel führen [11]. Eine persistierende Entzündung und oxidativer Stress können schon sehr früh im Krankheitsverlauf auftreten [66, 100]. Einige Studien beschreiben den Zusammenhang von Nierenschädigung und einer CRP-Erhöhung. Dabei steigen das Vorkommen und die Stärke der Entzündung mit Abnahme der Nierenfunktion an [29, 60, 66, 70, 100]. Die dadurch ausgelöste Endothelschädigung könnte die bereits oben beschriebenen strukturellen Veränderungen der Gefäße zusätzlich beeinflusst haben.

Zwischen Stadium 1 und Stadium 2 ist die AVR nicht ansteigend. Vielmehr liegt der Wert der AVR in Stadium 1 höher wie in Stadium 2. Dies kann unter anderem an der kleinen Gruppengröße von nur 4 Patienten in Stadium 1 liegen. Zusätzlich besteht bei Patienten in Stadium 1 zwar ein nachweisbarer Nierenschaden, die Nierenfunktion ist allerdings noch nicht eingeschränkt. Aufgrund der nicht aussagekräftigen kleinen Gruppengröße und einer nicht möglichen Beeinflussung der Nierenfunktion auf die retinalen Gefäßdurchmesser, wird die Interpretation der Ergebnisse der retinalen Gefäßanalyse in Stadium 1 vernachlässigt.

In Stadium 2 ist die Nierenfunktion mit einer definierten eGFR zwischen 60 ml/min/1.73 m² und 90 ml/min/1.73 m² vergleichsweise zu den höheren Niereninsuffizienzstadien nur mäßig beeinträchtigt. Ab einer eGFR unter 60 ml/min/1.73 m² beträgt der Verlust der Nierenfunktion bereits um die Hälfte oder mehr und die Prävalenz von Komplikationen aufgrund der Niereninsuffizienz steigt [34].

In Stadium 2 sind bereits 81 % der Patienten Hypertoniker. Einen ähnlich hohen Anteil zeigen Briet et al. [5] in einer Studie mit einem Patientenkollektiv mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz. Die Werte von systolischem und diastolischem Blutdruck sowie von mittlerem arteriellem Druck sind in Stadium 2 höher wie in den nachfolgenden Niereninsuffizienzstadien. Dies kann durch die intensivere antihypertensive Therapie in den höheren Niereninsuffizienzstadien erklärt werden. Eine gesteigerte antihypertensive Medikation mit stärkerer Abnahme der eGFR zeigen auch andere Studien [7, 12, 41, 45].

Aufgrund der nur geringen Einschränkung der Nierenfunktion in Stadium 2 überwiegt der Einfluss des Blutdruckes auf die retinalen Gefäße. Dieser führt zu einer bereits in mehreren Studien beobachteten [19, 21, 31, 32, 64, 74, 82, 83, 86] Verengung der arteriellen Gefäße und damit zu den kleinen AVR in diesem Stadium.

Von Stadium 4 nach Stadium 5 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der AVR. Die in Stadium 4 maximal erreichte AVR von 0.87 fällt in Stadium 5 auf 0.77 ab. Übereinstimmend damit ist der größte prozentuale Anteil der Patienten in Stadium 5 im ersten (0.63-0.75) und zweiten (0.76-0.80) AVR-Quartil zu finden. Das Niereninsuffizienzstadium 5 wird durch eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 15 ml/min/1.73 m² definiert. Diese Patienten sind aufgrund des nahezu vollständigen Verlustes der Nierenfunktion und der damit verbundenen minimalen Ausscheidungsfähigkeit oder Anurie dialysepflichtig. Das Risiko für ein Gefäßereignis unter Nierenersatztherapie liegt 3,5 bis 50-fach höher im Vergleich zu einer nierengesunden Bevölkerungsgruppe [28], so dass Patienten in diesem Stadium ein äußerst hohes kardio- und zerebrovaskuläres Risikoprofil besitzen.

Hier stimmen die Zusammenhänge von arterieller Verengung und dem vermehrtem Vorkommen kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen, wie bereits einige Studien [9, 21, 26, 31, 32, 38, 64, 67, 74, 77, 82, 84, 86, 88, 89, 91, 92, 98] gezeigt haben, überein. Bei der terminalen Niereninsuffizienz scheinen die Nierenfunktionsparameter aufgrund des Verlustes der eigenständigen Nierenfunktion und dem eher vordergründigen Einfluss der Dialyse keine Rolle mehr im Zusammenhang mit der AVR zu spielen.

Bei der Untersuchung von AVR, arteriellen und venösen Gefäßdurchmessern bezüglich der verschiedenen Grunderkrankungen lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Aufgrund der relativ geringen Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen von Grunderkrankungen können jedoch Unterschiede bei einer größeren Studienpopulation nicht ausgeschlossen werden.

Neben der Untersuchung der Mikrozirkulation ist mit der Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit eine Funktion der Makrozirkulation untersucht worden. Die Pulswellenanalyse lässt auf die Compliance der Gefäße der Makrozirkulation nichtinvasiv und in vivo rückschließen. Eine Zunahme der arteriellen Steifigkeit, beispielsweise mit dem Alter, resultiert in einer Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity (PWV)) und früherer Pulswellenreflexion aus der Peripherie. Die Messung der PWV zwischen der Arteria carotis und der Arteria femoralis gilt als zuverlässiges und prädiktives Verfahren im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse [2, 30]. Die resultierende Zunahme der aortalen Steifigkeit stellt dabei einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität bei chronisch niereninsuffizienten Patienten dar [3]. Die gemessenen Pulswellengeschwindigkeiten in dieser Studienpopulation sind in allen fünf Niereninsuffizienzstadien im Vergleich zu gesunden Bevölkerungsgruppen hoch. In Stadium 4 und Stadium 5 wurden die größten Werte gemessen. Die Unterschiede der Pulswellengeschwindigkeiten in den einzelnen Stadien sind nicht signifikant. In einer Arbeit von

Wang et al [76] wurden ebenfalls die Pulswellengeschwindigkeiten in allen fünf Niereninsuffizienzstadien gemessen. Dabei fanden sie einen signifikanten Unterschied zwischen Stadium 1 und 5, was durch die bei Wang et al. im Vergleich zu dieser Studie höhere Patientenzahl in Stadium 1 und 5 erklärbar ist.

Es sind keine signifikanten Zusammenhänge der PWV und den Nierenfunktionsparametern nachweisbar. Dagegen konnten Ohya et al. [49] signifikante Zusammenhänge der PWV und Proteinurie sowie Kreatininclearance zeigen. Allerdings sind in der Studie von Ohya et al. die Messungen bei mehr als 3000 Personen vorgenommen worden. Zusätzlich ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Methoden der Proteinbestimmung und Pulswellenmessung eingeschränkt. Vermutlich sind in dieser Studie aufgrund der geringen Patientenzahl keine Unterschiede in der PWV zwischen den einzelnen Niereninsuffizienzstadien nachweisbar. Auch Briet et al. [5] fanden bei einer ähnlich großen Studiengruppe keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der eGFR und der aortalen PWV.

Die Erhebung der Daten mit der statischen Gefäßanalyse mit dem Static Vessel Analyzer® zeigt einige deutliche Schwächen und Einschränkungen auf:

Es kann nur der Durchmesser der im Gefäß befindlichen Erythrozytensäule bestimmt werden. Das bedeutet, dass der Plasmarandstrom vernachlässigt wird und damit keine Aussagen über die eigentliche Gefäßweite möglich sind.

Mit dieser Methode ist die Gefäßwand nicht einsehbar und erlaubt somit keine Beurteilung eventuell bestehender Wandveränderungen.

Die statische Gefäßanalyse lässt nur eine Momentaufnahme mit einer Einzelmessung des Gefäßdurchmessers zu. Da die Herzaktion einen bekannten Einfluss auf die retinalen Gefäßdurchmesser hat [8], kann die Aufnahme von Retinaphotos zu zeitlich nicht festgelegten Punkten des Pulszyklus eine unerkannte Variationsquelle zur Folge haben [27].

Eine Funktionsdiagnostik ist mit der statischen Gefäßanalyse nicht möglich, da sie nur Aussagen zu stationären Verhältnissen liefert. Um das Vorkommen von funktionellen Einschränkungen der Gefäßautoregulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu prüfen, könnte die dynamische Gefäßanalyse Aufschluss geben [73]. Diese erlaubt durch Messung entlang des Ortes einzelner Gefäßabschnitte, das örtliche und zeitliche Verhalten dieses Gefäßabschnittes zu analysieren. Zusätzlich lassen sich mögliche Gefäßreaktionen im physiologischen Ablauf der Vasomotorik beziehungsweise Reaktionen auf unterschiedliche Stimuli, wie beispielsweise Flickerprovokation oder 100 % Sauerstoffatmung mit bekannter, potenter vasokonstriktorischer Wirkung [50], beobachten und vermessen.

Eine weitere Schwäche dieser Studie ist die ungleiche Patientenzahl in den verschiedenen Niereninsuffizienzstadien und Grunderkrankungen, was die Vergleichbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse beeinflusst.

Um Zusammenhänge von Progression der Niereninsuffizienz und möglichen Veränderungen der retinalen Gefäßdurchmesser zu untersuchen, wäre eine wiederholte Erhebung der Daten in dieser Studienpopulation zu einem späteren Zeitpunkt sinnvoll.

Zusätzlich wäre eine Überprüfung eventuell bestehender Gemeinsamkeiten oder Unterschiede zwischen verschiedenen Mikrozirkulationsgebieten bei dieser Studienpopulation ein interessanter Gesichtspunkt. Dazu könnten beispielsweise die Durchmesser der aus glutealen Fettgewebsbiopsien gewonnenen Widerstandsgefäße mit denen der retinalen Gefäße verglichen und mögliche Zusammenhänge geprüft werden.

In dieser Studie konnte ein bedeutsamer Zusammenhang der Nierenfunktionsparameter und der AVR festgestellt werden. Der Einfluss der Nierenfunktion auf die Werte der AVR kann bedeuten, dass sich sehr wahrscheinlich auch andere Faktoren auf die Höhe der AVR auswirken. Somit könnte besonders bei schweren internistischen Erkrankungen mit vielen Komorbiditäten die Vorhersagbarkeit der AVR für das Gefäßrisiko und mögliche Endorganschäden eingeschränkt sein. Zukünftig wäre es sinnvoll, Nierenfunktionsparameter bei Untersuchungen retinaler Gefäßdurchmesser und ihrer systemischen Zusammenhänge, in die Analyse miteinzubeziehen. Dies gilt besonders auch für ältere Studienpopulationen. Altersbedingte renale strukturelle und funktionelle Veränderungen führen im Alter zu einer physiologischen Abnahme der eGFR [39]. Aufgrund dieser eGFR-Abnahme steigt die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz mit dem Alter [34].

Abschließend soll erwähnt werden, dass in der Literatur trotz vieler Übereinstimmungen von bisherigen Untersuchungen retinaler Veränderungen und ihrer systemischen Zusammenhänge auch einige Unstimmigkeiten und Einschränkungen auftauchen. Während beispielsweise im Rahmen der ARIC-Studie bei kleinen AVRs ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle [84] und koronaren Herzerkrankungen [91] allerdings nur bei Frauen gefunden wurde, konnte dies in der CHS nicht bestätigt werden [82].

In der BDES bestanden für kleine AVRs nur schwache Zusammenhänge zu kardiovaskulärer Mortalität bei jungen Patienten und keine bei Patienten über 75 Jahren [88].

In der ARIC-Studie werden Zusammenhänge von generalisierter arteriolärer Verengung und dem Vorkommen von Carotiplaques, nicht aber von Intima-Media-Verdickungen beschrieben [26]. Konträr dazu wurden in der Rotterdam-Studie zwar eine Intima-Media-Verdickung aber sonst keine Eigenschaften einer systemischen Atherosklerose gefunden [21]. Bei der CHS gab es keinerlei

einheitliche unabhängige Zusammenhänge von Retinopathiezeichen und Atherosklerose in der Carotis [92].

In Zukunft werden weitere Untersuchungen notwendig sein, um die Zusammenhänge von systemischen und retinalen mikrovaskulären Veränderungen umfassend zu verstehen und ihre Bedeutung für das individuelle Risiko besser einschätzen zu können.

5. Zusammenfassung

Die Haupttodesursachen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vor allem im Zustand der terminalen Niereninsuffizienz sind kardiovaskuläre Komplikationen.

Bisher gibt es eine Reihe von Studien, die mit gut reproduzierbaren Techniken die retinalen Gefäßdurchmesser und deren Zusammenhänge zu kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen geprüft haben. In der vorliegenden Studie wurden die zentralretinalen arteriellen und venösen Gefäßdurchmesser sowie die sich aus diesen beiden Komponenten ergebende arteriovenöse Ratio bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Als Methode diente die nichtinvasive Messung der retinalen Gefäßdurchmesser mit Hilfe des Bildanalyseprogrammes Vesselmap II (Imedos GmbH, Jena). Die Auswertung erfolgte anhand digitaler Retinaphotos beider Augen mit dem Static Vessel Analyzer (Imedos GmbH, Jena). Diese Untersuchung wurde bei Patienten in unterschiedlichen Stadien der Niereninsuffizienz durchgeführt. Weiterhin sind auch mögliche Unterschiede in den retinalen Gefäßdurchmessern bei den für die Niereninsuffizienz verantwortlichen Grunderkrankungen untersucht worden. Die Niereninsuffizienzstadien waren gemäß den Leitlinien der National Kidney Foundation nach der geschätzten glomerulären Filtrationsrate mittels der Formel nach modification of diet in renal disease (MDRD) eingeteilt. Bei den Grunderkrankungen ließen sich in fünf großen Hauptgruppen die Glomerulonephritiden, die Autoimmunerkrankungen, die urologischen Grunderkrankungen und die diabetischen und hypertensiven Nephropathien unterscheiden. Am Tag der Durchführung der Retinaphotos sind die aktuellen Nierenfunktionsparameter Serumkreatinin, Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault, die geschätzte GFR nach MDRD und die Protein/Kreatinin-Ratio bestimmt worden.

Die retinale Gefäßanalyse ist an beiden Augen ausgeführt und jeweils der Median von arteriellen Durchmessern, venösen Durchmessern und arteriovenöser Ratio von rechtem und linkem Auge berechnet worden.

Es lassen sich kontinuierlich größer werdende Werte der AVR von Niereninsuffizienzstadium 2 bis einschließlich 4 finden. Die höheren Werte in Stadium 1 sind aufgrund der kleinen Gruppengröße von nur 4 Patienten nicht ausreichend aussagekräftig. Zudem besteht bei Patienten in Stadium 1 nicht der Einfluss der Nierenfunktion auf die retinalen Gefäßdurchmesser.

In Stadium 2 und 5 sind die AVR klein. Die Korrelationsanalyse zeigt auch nach Adjustierung für mögliche Confounder signifikante Zusammenhänge der Nierenfunktionsparameter mit der AVR und den venösen Gefäßdurchmessern wobei mit abnehmender Nierenfunktion die AVR größer und die zentralretinalen Venenäquivalente kleiner werden.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen mehrerer großer Populationsstudien konnten signifikante Zusammenhänge von kleiner werdenden AVR_s und CRAE_s bei steigenden Blutdruckwerten gezeigt werden. Allerdings hat die Nierenfunktion in den hohen Niereninsuffizienzstadien 3 und 4 einen höheren Einfluss auf die AVR als der Blutdruck, so dass hier die AVR_s nicht kleiner sondern größer werden. Dagegen überwiegt in Niereninsuffizienzstadium 2 mit nur mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (GFR zwischen 60 und 90 ml/min/1.73m²) der Einfluss des Blutdruckes auf die retinalen Gefäße. Dies spiegelt die kleinen AVR_s in dieser Gruppe wider. In Stadium 5, in dem die Einflussnahme der Eigennierenfunktion der bereits notwendigen Nierenersatztherapie durch Dialyseverfahren untergeordnet ist, sind die Werte von AVR klein, was zusätzlich mit dem in anderen Studien beschriebenen erhöhten kardiovaskulären Risiko übereinstimmt.

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführte Untersuchung der retinalen Gefäßdurchmesser lässt keine Aussagen über die Ursachen der größer werdenden AVR_s mit abnehmender Nierenfunktion zu. Es konnte aber gezeigt werden, dass neben anderen Faktoren wie beispielsweise Blutdruck und Alter auch die Nierenfunktion einen bedeutsamen Einfluss besonders auf die Werte der AVR hat. Dies verdeutlicht zudem, dass der Einsatz der arteriovenösen Ratio als prädiktiver Wert für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen aufgrund ihrer Beeinflussbarkeit durch verschiedene Faktoren, wie in diesem Falle der Nierenfunktion, nur eingeschränkt möglich ist. Zu beachten ist dies vor allem bei Patienten in höherem Alter sowie bei schweren Erkrankungen mit vielen Komorbiditäten.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Ärnlov J., Evans J.C., Meigs J.B., Wang T.J., Fox C.S., Levy D., Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Vasan R.S.: Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation* 112 (2005): 996-975
- 2 Asmar R., Rudnichi A., Blacher J., London G.M., Safar M.E.: Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens.* 14 (2001): 91-97
- 3 Blacher J., Safar M.E., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., London G.M.: Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 63 (2003): 1852-1860
- 4 Born B.J.H. van den, Hulsman C.A.A., Hoekstra J.B.L., Schlingemann R.O., Montfrans G.A. van: Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 331 (2005): 73-77
- 5 Briet M., Bozec E., Laurent S., Fassot C., London G.M., Jacquot C., Froissart M., Houillier P., Boutouyrie P.: Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney International* 69 (2006): 350-357
- 6 Brown W.W., Peters R.M., Ohmit S.E., Keane W.F., Collins A., Chen S.C., King K., Klag M.J., Molony D.A., Flack J.M.: Early detection of kidney disease in community settings: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 42 (2003): 22-35
- 7 Buckalew V.M., Berg R.L., Wang S.R., Porush J.G. Rauch S., Schulman G.: Prevalence of hypertension in 1.795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis.* 28 (1996): 811-821
- 8 Chen H.C., Patel V., Wiek J., Rassmann S.M., Kohner E.M.: Vessel diameters changes

- during the cardiac cycle. *Eye* 8 (1994): 97-103
- 9 Cooper L.S., Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Bryan R.N., Hubbard L.D., Couper D.J., Heiß G., Sorlie P.D.: Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 37 (2006): 82-86
- 10 Coresh J., Stevens L.A.: Kidney function estimating equations: where do we stand? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15 (2006): 276-284
- 11 Diaz-Buxo, J.A., Woods H.F.: Protecting the endothelium: A new focus for management of chronic kidney disease. *Haemodialysis International* 10 (2006): 42-48
- 12 Foley R.N., Wang C. Collins A.J.: Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: The NHANES III Study. *Mayo Clin Proc.* 80 (2005): 1270-127
- 13 Fong D.S., Aiello L.P., Ferris F.L., Klein R.: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27 (2004): 2540-2453
- 14 Fuchs F.D., Maestri M.K., Bredemeier M., Cardozo S.E., Moreira F.C., Wainstein M.V., Moreira W.D., Moreira L.B.: Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 9 (1995): 547- 551
- 15 Gault M.H., Longerich L.L., Harnett J.D., Wesolowski C.: Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 62 (1992): 249–256
- 16 Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y.: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351 (2004): 1296-1305
- 17 Goto I., Kimoto K., Katsuki S., Mimatsu T., Ikui H.: Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebrovascular diseases. *Stroke* 6 (1975): 263-269
- 18 Heagerty A.M., Aalkjaer C., Bund S.J., Korsgaard N., Mulvany M.J.: Small artery structure

- in hypertension: Dual processes of remodeling and growth. *Hypertension* 21 (1993):391-397
- 19 Hubbard L.D., Brothers R.J., King W.N., Clegg L.X., Klein R., Cooper L.S., Sharrett A.R., Davis M.D., Cai J.: Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 106 (1999): 2269-2280
- 20 Hubbard L.D., Ehrhardt B., Klein R.: The association between generalized arteriolar narrowing and blood pressure. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 33 Suppl. (1992): 804
- 21 Ikram M.K., Jong F.J. de, Vingerling J.R., Witteman J.C.M., Hofman A., Breteler M.M.B., Jong P.T.V.M. de: Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 45 (2004): 2129-2134
- 22 Ikram M.K., Wittemann J.C.M., Vingerling J.R., Breteler M.M.B., Hofman A., Jong P.T.V.M. de: Retinal vessel diameters and risk of hypertension: Ther Rotterdam Study. *Hypertension* 47 (2006): 189-194
- 23 Keith N.M., Wagener H.P., Barker M.W.: Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci.* 197 (1939): 332-343
- 24 Klein R., Klein B.E., Moss S.E.: The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature. The Beaver Dam Eye Study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 95 (1997): 329-350
- 25 Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Wang Q.: Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 112 (1994): 92-98
- 26 Klein R., Sharrett A.R., Klein B.E.K., Chambless L.E., Cooper L.S., Hubbard L.D., Evans G. Are retinal abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20 (2000): 1644-1650
- 27 Knudtson M.D., Klein B.E.K., Klein R., Wong T.Y., Hubbard L.D., Lee K.E., Meuer S.M.,

- Bulla C.P.: Variation associated with measurement of retinal vessel diameters at different points in the pulse cycle. *Br J Ophthalmol* 88 (2004): 57-61
- 28 Kundhal K., Lok C.E.: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 101 (2005): 47-52
- 29 Landray M.J., Wheeler D.C., Lip G.Y., Newman D.J., Blann A.D., McGlynn F.J., Ball S., Townend J.N., Baigent C.: Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis.* 43 (2004): 244-253
- 30 Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Guize L., Ducimetiere P., Benetos A.: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37 (2001): 1236-1241
- 31 Leung H., Wang J.J., Rochtchina E., Tan A.G., Wong T.Y., Klein R., Hubbard L.D., Mitchell P.: Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 (2003): 2900-2904
- 32 Leung H., Wang J.J., Rochtchina E., Wong T.Y., Klein R., Mitchell P.: Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J. Hypertens* 22 (2004): 1543-1549
- 33 Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 130 (1999): 461-470
- 34 Levey A.S., Coresh J., Balk E., Kausz A.T., Levin A., Steffes M.W., Hogg R.J., Perrone R.D., Lau J., Eknoyan G.: National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 139 (2003): 137-147
- 35 Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y., Levin A., Coresh J., Rossert J., Zeeuw D. de, Hostetter T.H., Lameire N., Eknoyan D.: Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 67 (2005): 2089-2100

- 36 Levin A.: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Seminars in Dialysis* 16 (2003): 101-105
- 37 Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A.J.: Microcirculation in hypertension: A new target for treatment? *Circulation* 104 (2001):735-740
- 38 Liao D., Wong T.Y., Klein R., Jones D., Hubbard L., Sharrett R.: Relationship between carotid artery stiffness and retinal arteriolar narrowing in healthy middle-aged persons. *Stroke* 35 (2004): 837-842
- 39 Lindeman R.D., Preuss H.G.: Renal physiology and pathophysiology of aging. *Geriatric Nephrology and Urology* 4 (1994): 113-120
- 40 London G.M.: Cardiovascular disease in chronic renal failure: Pathophysiologic aspects. *Seminars in Dialysis* 16 (2003): 85-94
- 41 Manjunath G, Tighiouart H., Ibrahim H., MacLeod B., Salem D.N, Griffith J.L., Coresh J., Levey A.S., Sarnak M.J.: Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 41 (2003): 47-55
- 42 Mey J.G.R. de, Schiffers P.M., Hilgers R.H.P., Sanders M.M.W.: Toward functional genomics of flow-induced outward remodeling of resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288 (2005): 1022-1027
- 43 Mitchell P., Cheung N., Haseetha K. de, Taylor B., Rochtchina E., Islam A.F.M., Wang J.J., Saw S. M., Wong T.Y.: Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension* 49 (2007): 1156-1162
- 44 Mulvany M.J.: Small artery remodeling and significance in the development of hypertension. *News Physiol Sci* 17 (2002): 105-109
- 45 Muntner P., He J., Astor B.C., Folsom A.R., Coresh J.: Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 16 (2005): 529-538

- 46 Nagel E., Münch K., Vilser W.: Measurement of the diameter of segment of retinal branch vessels in digital fundus images – an experimental study of the method and reproducibility. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 218 (2001): 612-620
- 47 Nagel E., Vilser W., Fink A., Riemer T.: Static vessel analysis in nonmydriatic and mydriatic images. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 224 (2007): 411-416
- 48 Newsom R.S., Sullivan P.M., Rassam S.M., Jagoe R., Kohner E.: Retinal vessel measurement: comparison between observer and computer driven methods. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 230 (1992): 221-225
- 49 Ohya Y., Iseki K., Iseki C., Miyagi T., Kinjo K., Takishita S.: Increased pulse wave velocity is associated with low creatinine clearance and proteinuria in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 47 (2006): 790-797
- 50 Pakola S.J., Grunwald J.E.: Effects of oxygen and carbon dioxide on human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34 (1993): 2866-2870
- 51 Pakter H.M., Ferlin E., Fuchs S.C., Maestri M.K., Moraes R.S., Nunes G., Moreira L.B., Gus M., Fuchs F.D.: Measuring arteriolar-to-venous-ratio in retinal photography of patients with hypertension: development and application of a new semi-automated method. *Am J Hypertens* 18 (2005): 417-421
- 52 Parr J.C., Spears G.F.S.: General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol.* 77 (1974): 472-477
- 53 Patton N., Aslam T., MacGillivray T., Pattie A., Deary I.J., Dhillon B.: 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 (2005): 319-348
- 54 Poggio E.D., Wang X., Greene T., Lente F. van, Hall P.M.: Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16 (2005): 459-466

- 55 Pose-Reino A., Gomez-Ulla F., Hayik B., Rodriguez-Fernández M., Carreira-Nouche M.J., Mosquera-González A., González-Penedo M., Gude F.: Computerized measurement of retinal blood vessel calibre: description, validation and use to determine the influence of ageing and hypertension. *J Hypertens* 23 (2005): 843-850
- 56 Price C.P., Newall R.G., James C.B.: Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clinical chemistry* 51 (2005): 1577-86
- 57 Reddy H.K., Koshy S.K.G, Wasson S., Quan E.E., Pagni S., Roberts A.M., Joshua I.G., Tyagi S.C.: Adaptive-outward remodeling and maladaptive-inward arterial remodeling measured by intravascular ultrasound in hyperhomocysteinemia and diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 11 (2006): 65-76
- 58 Rule A.D., Larson T.S. Bergstralh E.J., Slezak J.M., Jacobsen S.J., Cosio F.G.: Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 141 (2004): 929-937
- 59 Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J., Culeton B., Hamm L.L., McCullough P.A., Kasiske B.L., Kelepouris E., Klag M.J., Parfrey P., Pfeffer M., Raij L., Spinosa D.J., Wilson P.W.: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Hypertension* 42 (2003): 1050-1065
- 60 Sarnak M.J., Poindexter A., Wang S.R., Beck G.J., Kusek J.W., Marcovina S., Greene T., Levey A.S.: Serum C-reactive protein and leptin as predictors of kidney disease progression in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 62 (2002): 2208-2215
- 61 Schiffrin E.L.: Effect of antihypertensive treatment on small artery remodeling in hypertension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 81 (2003): 168-176
- 62 Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E.: Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 116 (2007): 85-97
- 63 Schofield I., Malik R., Izzard A., Austin C., Heagerty A.: Vascular and functional changes in

- type 2 diabetes mellitus. Evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 106 (2002): 3037-3043
- 64 Sharrett A.R., Hubbard L.D., Cooper L.S., Sorlie P.D., Brothers R.J., Nieto F.J., Pinsky J.L., Klein R.: Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 150 (1999): 263-270
- 65 Sherry L.M., Wang J.J., Rochtchina E., Wong T.Y., Klein R., Hubbard L.D., Mitchell P.: Reliability of computer-assisted retinal vessel measurement in a population. *Clin. Experiment Ophthalmol.* 30 (2002): 179-182
- 66 Shlipak M.G., Fried L.F., Cushman M., Manolio T.A., Peterson D., Stehman-Breen C., Bleyer A., Newman A., Siscovick D., Psaty B.: Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease. Comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 293 (2005): 1737-1745
- 67 Smith W., Wang J.J., Wong T.Y., Rochtchina E., Klein R., Leeder S.R., Mitchell P.: Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: The Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 44 (2004): 442-447
- 68 Stam F., Guldener C. van, Schalkwijk C.G., Wee P.M., Donker A.J.M., Stehouwer C.D.A.: Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant* 18 (2003): 892-898
- 69 Stanton A.V., Wasan B., Cerutti A., Ford S., Marsh R., Sever P.P., Thom S.A., Hughes A.D.: Vascular network changes in the retina with age and hypertension. *J Hypertens.* 13 (1995): 1724-1728
- 70 Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M., Jhangri G.S., Curhan G.: Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 68 (2005): 237-245
- 71 Vanholder R., Massy Z., Argiles A., Spasovski G., Verbeke F., Lameire N.: Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 20 (2005): 1048-1056

- 72 Vettoretti S., Ochodnický P., Buikema H., Henning R.H., Kluppel C.A., Zeeuw D.de, Dokkum R.P.E. van: Altered myogenic constriction and endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxation in small mesenteric arteries of hypertensive subtotaly nephrectomized rats. *J Hypertens* 24 (2006): 2215-2223
- 73 Vilser W., Nagel E., Lanzl I.: Retinal vessel analysis – new possibilities. *Biomed Tech.* 47 Suppl. 1 (2002): Vol. 47, Suppl. 1 (2002): 682-685
- 74 Wang J.J., Mitchell P., Leung H., Rochtchina E., Wong T.Y., Klein R.: Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population. The Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 42 (2003): 534-541
- 75 Wang J.J., Taylor B., Wong T.Y., Chua B., Rochtchina E., Klein R., Mitchell P.: Retinal vessel diameters and obesity: a population-based study in older persons. *Obesity* 14 (2006): 206-214
- 76 Wang M.C., Tsai W.C., Chen J.Y., Huang J.J.: Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 45 (2005): 494-501
- 77 Wang L., Wong T.Y., Sharrett A.R., Klein R., Folsom A.R., Jerosch-Herold M.: Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion. Multi-Ethnic-Study of Atherosclerosis. *Hypertension* 51 (2008): 119-126
- 78 Weiner D.E., Tighiouart H., Amin M.G., Stark P.C., Macleod B., Griffith J.L., Salem D.N., Levey A.S., Sarnak M.J.: Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: A pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 15 (2004): 1307-1315
- 79 Wheeler D.C., Townend J.N., Landray M.J.: Cardiovascular risk factors in predialysis patients: Baseline data from the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) study. *Kidney International* 63 (2003): 201-203
- 80 Wong T.Y., Coresh J., Klein R., Muntner P., Couper D.J., Sharrett A.R., Klein B.E.K., Heiß G., Hubbard L.D., Duncan B.B.: Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction:

- The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 15 (2004): 2469-2476
- 81 Wong T.Y., Duncan B.B., Golden S.H., Klein R., Couper D.J., Klein B.E.K., Hubbard L.D., Sharrett A.R., Schmidt M.I.: Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 45 (2004): 2949–2954
- 82 Wong T.Y., Hubbard L.D., Klein R., Marino E.K., Kronmal R., Sharrett A.R., Siscovick D.S., Burke G., Tielsch J.M.: Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: The Cardiovascular Healthy Study. *Br. J. Ophthalmol.* 86 (2002): 1007-1013
- 83 Wong T.Y., Islam F.M.A., Klein R., Klein B.E.K., Cotch M.F., Castro C., Sharrett A.R., Shahar E.: Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors and inflammation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47 (2006): 2341-2350
- 84 Wong T.Y., Klein R., Couper D.J., Cooper S.C., Shahar E., Hubbard L.D., Wofford M.R., Sharrett A.R.: Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 358 (2001): 1134-1140
- 85 Wong T.Y., Klein R., Islam A., Cotch M.F., Folsom A.R., Klein B.E.K., Sharrett R., Shea S.: Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 141 (2006): 446–455
- 86 Wong T.Y., Klein R., Klein B.E.K., Meuer S.M., Hubbard L.D.: Retinal vessel diameters and their association with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 44 (2003): 4644-4650
- 87 Wong T.Y., Klein R., Klein B.E.K., Tielsch J.M., Hubbard L., Nieto F.J.: Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease and mortality. *Surv Ophthalmol* 46 (2001): 59-80
- 88 Wong T.Y., Klein R., Nieto F.J., Klein B.E.K., Sharrett A.R., Meuer S.M., Hubbard L.D., Tielsch J.M.: Retinal microvascular abnormalities and ten-year cardiovascular mortality. A population-based case-control study. *Ophthalmology* 110 (2003): 933-940

- 89 Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Couper D.J., Klein B.E.K., Liao D-P., Hubbard L.D., Mosley T.H.: Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 288 (2002): 67-74
- 90 Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Duncan B.B., Couper D.J., Klein B.E.K., Hubbard L.D., Nieto F.J.: Retinal arteriolar diameters and risk of hypertension. *Ann. Intern. Med.* 140 (2004): 248-255
- 91 Wong T.Y., Klein R., Sharrett R., Duncan A.R., Couper D.S., Tielsch J.M., Klein B.E.K., Hubbard L.D.: Retinal arteriolar narrowing and coronary heart disease in men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 287 (2002): 1153-1159
- 92 Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Manolio T.A., Hubbard L.D., Marino E.K., Kuller L., Burke G., Tracy R.P., Polak J.F., Gottdiener J.S., Siscovick D.S.: The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons. The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 110 (2003): 658-666
- 93 Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Schmidt M.I., Pankow J.S., Couper D.J., Klein B.E.K., Hubbard L.D., Duncan B.B.: Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA* 287 (2002): 2528-2533
- 94 Wong T.Y., Knudtson M.D., Klein R., Klein B.E.K., Hubbard L.D. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol* 159 (2004): 819-825
- 95 Wong T.Y., Knudtson M.D., Klein R., Klein B.E.K., Meuer S.M., Hubbard L.D.: Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study. Methodolgy, Correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology* 111 (2004): 1183-1190
- 96 Wong T.Y., McIntosh R.: Systematic associations of retinal microvascular signs: a review of recent population-based studies. *Ophthal. Physiol. Opt.* 25 (2005): 195-204
- 97 Wong T.Y., Mitchell P.: Hypertensive retinopathy. *NEJM* 351 (2004): 2310-2317
- 98 Wong T.Y., Shankar A., Klein R., Klein B.E.K., Hubbard L.D.: Prospective cohort study of

retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ* 10 (2004): 79-84

- 99 Wong T.Y., Wang J.J., Rochtchina E., Klein R., Mitchell P.: Does refractive error influence the association of blood pressure and retinal vessel diameters? The Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 137 (2004): 1050-1055
- 100 Yilmaz M.I., Carrero J.J., Axelsson J., Lindholm B., Stenvinkel P.: Low-grade inflammation in chronic kidney disease patients before the start of renal replacement therapy: sources and consequences. *Clin Nephrol.* 68 (2007): 1-9

7. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Schwarz
Vorname: Sonja
Geburtsdatum: 31.07.1981
Geburtsort: München
Familienstatus: verlobt

Schulbildung

1987-1991: Grundschule Kirchheim bei München
1991-1997: Gymnasium Kirchheim bei München
1997-2000: Edith-Stein-Gymnasium in München
2000: Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung

2000-2002: Ausbildung zur Arzthelferin in der HNO-Praxis
Dr. med. Hoffmann/München-Neuperlach

Hochschulausbildung

2003-2005: Vorklinisches Studium an der LMU München
Frühjahr 2005: Erster Abschnitt der Ärztlichen Vorprüfung
2005-2008: Klinisches Studium an der TU München
2008-2009: Praktisches Jahr
Herbst 2009: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Vorprüfung

Praktische Erfahrung

- 08/2002 – 09/2002 Pflegepraktikum, Orthopädie, Klinikum Rechts der Isar, München
- 01/2006 Famulatur, Gastroenterologie und Endokrinologie, Klinikum Schwabing, München
- 08/2006 Famulatur, Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik Taxisstrasse, München
- 03/2007 Praxisfamulatur, Urologie, München
- 09/2007 Famulatur, Nephrologie, Klinikum Rechts der Isar, München
-
- 02/2008 – 06/2008 1. Terial des Praktischen Jahres, Pädiatrie, Kinderklinik und Poliklinik, München/Schwabing
- 06/2008 – 10/2008 2. Terial des Praktischen Jahres, Chirurgie, Muhimbili National Hospital, Dar Es Salaam, Tanzania
- 10/2008 – 11/2008 1. Hälfte des 3. Tertials des Praktischen Jahres, Innere Medizin, Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal
- 11/2008 – 01/2009 2. Hälfte des 3. Tertials des Praktischen Jahres, Innere Medizin, Hämatologie/Internistische Onkologie, Klinikum Rechts der Isar, München

Sonstige Betätigung Regelmäßig eigenverantwortliches Mitarbeiten in der urologischen Gemeinschaftspraxis Dr. med. F. Nürnberger / Dr. Med. Bößner in München

Promotion Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Uwe Heemann, Klinikum Rechts der Isar, München
 Thema: „Retinale statische Gefäßanalyse bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Zusammenhang von Gefäßweite und Stadium der Niereninsuffizienz.“

8. Danksagung

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

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Marcus Baumann für die fortwährende, intensive und persönliche Betreuung. Er gab mir eine Menge wertvoller Anregungen für die praktische und theoretische Durchführung meiner Arbeit und war jederzeit für Fragen offen.

Besonders herzlich möchte ich mich auch bei Frau Prof. Dr. med. Ines Lanzl bedanken, die es mir ermöglichte mit dem Static Vessel Analyzer zu arbeiten. Sie war jederzeit zu wissenschaftlichen Diskussionen bereit und unterstützte mich mit guten Ideen bei der Arbeit.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Constantin Kotliar, der mich in die Bedienung des Static Vessel Analyzers einführte und mir jederzeit mit technischem Rat und Tat zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei allen Ärzten und Mitarbeitern der nephrologischen Ambulanz und der nephrologischen Klinik und Poliklinik, die mich bei der Organisation und bei der Rekrutierung von Patienten sehr freundlich unterstützten.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. med. Burkhardt, der es mir ermöglichte in seiner Praxis in Weißenburg weitere Patienten in die Studie einzuschließen.

Ein besonderer Dank gilt allen Patienten für die bereitwillige Teilnahme an der Studie.

Darüber hinaus danke ich meinem Verlobten und meiner Familie.