

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Leitung: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. U. Heemann)

## ***Validierung der retinalen statischen Gefäßanalyse bei chronisch hämodialysepflichtigen Patienten***

Franziska Sattler

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

### **Doktors der Medizin**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. M. Baumann  
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lon.) Chr.-P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 09.11.2011 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.03.2012  
angenommen.

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit

## Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel

„Validierung der retinalen statischen Gefäßanalyse bei chronisch hämodialysepflichtigen Patienten“

in der Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München unter der Anleitung und Betreuung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. Marcus Baumann, PhD, ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 5 der Promotionsordnung angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe die Dissertation in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert. Die Promotionsordnung der Technischen Universität ist mir bekannt.

München, den 09.11.2011

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	5
1. Einleitung .....	7
2. Zielsetzung .....	15
3. Patienten und Methoden .....	16
3.1. Studientyp .....	16
3.2. Patientenkollektiv .....	16
3.2.1. Einschlusskriterien .....	16
3.2.2. Ausschlusskriterien .....	16
3.3. Erhobene Parameter .....	17
3.4. Dialysebehandlung .....	17
3.4.1. Prinzip der Hämodialyse .....	17
3.4.2. Durchführung einer Hämodialysebehandlung .....	18
3.5. Static Vessel Analyzer® (SVA) .....	20
3.6. Untersuchungsablauf .....	22
3.7. Ablauf der Bildanalyse .....	23
3.8. Software .....	24
3.9. Statistik .....	24
4. Ergebnisse .....	25
4.1. Darstellung der erhobenen Daten .....	25
4.1.1. Dialyseparameter und Patientendaten .....	25
4.1.2. Durchmesser der retinalen Gefäße .....	29
4.2. Vergleich der retinalen Gefäßdurchmesser .....	30
4.2.1. Vergleich der Werte jeweils vor oder nach der Dialyse an zwei verschiedenen Tagen .....	31
4.2.2. Vergleich der Werte vor mit denen nach der Dialyse eines einzigen Tages .....	32
4.2.3. Betrachtung der Veränderungen der Gefäßdurchmesser in Abhängigkeit von den Ausgangswerten vor der Dialyse .....	37
4.3. Unterschiede zwischen dilatierenden und kontrahierenden Gefäßen .....	39
4.4. Korrelationen zwischen Gefäßdurchmessern und weiteren Dialyseparametern .....	46
4.4.1. Bivariate Korrelationen .....	47
4.4.2. Partielle Korrelationen .....	50
4.5. Lineare Regressionsanalyse .....	51

---

4.5.1.	Einfache lineare Regression .....	51
4.5.2.	Multiple lineare Regression .....	51
5.	Diskussion .....	53
6.	Zusammenfassung .....	64
	Literaturverzeichnis.....	66
	Danksagung .....	73
	Lebenslauf .....	74

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities Study
AVR	arteriovenöse Ratio
BDES	Beaver Dam Eye Study
BMES	Blue Mountains Eye Study
BMI	Body Mass Index
CaPhProdukt	Calcium-Phosphat-Produkt
CCD	Charge-coupled Device
CHS	Cardiovascular Health Study
CNI	chronische Niereninsuffizienz
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRAE	zentralretinales Arterienäquivalent
CRVE	zentralretinales Venenäquivalent
DVA®	Dynamic Vessel Analyzer®
ETODH	Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension
GERD	gastro-ösophageale Refluxerkrankung
Hb	Hämoglobinwert
i.S.	im Serum
KEEP	Kidney Early Evaluation Program
KHK	koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
Kt/V	Formel für die Dialyseeffektivität, siehe S. 25
M.	Morbus
MESA	Multy-Ethnic Study of Atherosclerosis
MBP	mittlerer arterieller Blutdruck
mPAN	mikroskopische Panarteriitis nodosa
NHANES	National Health and Nutrition Survey
NKF	National Kidney Foundation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pcr	protein catabolic rate
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
RVA®	Retinal Vessel Analyzer®
SEM	Standardabweichung
SVA®	Static Vessel Analyzer®
TIA	transitorische ischämische Attacke

---

PTH	Parathormon
V.	Vene

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des RVA <sup>53</sup> .....	20
Abbildung 2: Der Retinal Vessel Analyzer <sup>16</sup> .....	21
Abbildung 3: Markieren der retinalen Gefäße mit der Software Visualis® und Berechnen des AV-Faktors <sup>61</sup> .....	24
Abbildung 4: Mittelwerte des CRAE der einzelnen Patienten vor und nach der Dialyse für das jeweils rechte Auge.....	34
Abbildung 5: Korrigierte Mittelwerte des CRAE der einzelnen Patienten vor und nach der Dialyse für das jeweils rechte Auge.....	34
Abbildung 6: Mittelwerte des CRVE der einzelnen Patienten vor und nach der Dialyse für das jeweils rechte Auge .....	34
Abbildung 7: Korrigierte Mittelwerte des CRVE der einzelnen Patienten vor und nach der Dialyse für das jeweils rechte Auge.....	34
Abbildung 8: Mittelwerte der AVR der einzelnen Patienten vor und nach der Dialyse für das jeweils rechte Auge .....	35
Abbildung 9: Korrigierte Mittelwerte der AVR der einzelnen Patienten vor und nach der Dialyse für das jeweils rechte Auge .....	35
Abbildung 10: Darstellung der Mittelwerte des CRAE für das rechte Auge als Boxplot, Werte vor und nach der Dialyse.....	35
Abbildung 11: Darstellung der Mittelwerte des CRAE für das rechte Auge als Boxplot unter Vernachlässigung der stabilen Gefäßdurchmesser, Werte vor und nach der Dialyse.....	35
Abbildung 12: Darstellung der Mittelwerte des CRVE für das rechte Auge als Boxplot, Werte vor und nach der Dialyse.....	36
Abbildung 13: Darstellung der Mittelwerte des CRVE für das rechte Auge als Boxplot unter Vernachlässigung der stabilen Gefäßdurchmesser, Werte vor und nach der Dialyse.....	36
Abbildung 14: Darstellung der Mittelwerte der AVR für das rechte Auge als Boxplot, Werte vor und nach der Dialyse.....	36
Abbildung 15: Darstellung der Mittelwerte der AVR für das rechte Auge als Boxplot unter Vernachlässigung der stabilen Gefäßdurchmesser, Werte vor und nach der Dialyse.....	36
Abbildung 16: Veränderungen des CRAE in Abhängigkeit von den Ausgangswerten vor und nach der Dialyse.....	38
Abbildung 17: Veränderungen des CRVE in Abhängigkeit von den Ausgangswerten vor und nach der Dialyse.....	38

---

Abbildung 18: Veränderungen der AVR in Abhängigkeit von den Ausgangswerten vor der Dialyse .....	39
Abbildung 19: Korrelation von CRVE (Wert des rechten Auges vor der Dialyse) und Calcium-Phosphat-Produkt .....	49
Abbildung 20: Korrelation von CRAE (Wert des rechten Auges vor der Dialyse) und der Dialyseeffektivität Kt/V.....	49

## 1. Einleitung

Der chronischen Niereninsuffizienz liegt eine irreversible Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren zugrunde. Die Inzidenz beträgt in Westeuropa 10/100.000 Einwohner pro Jahr. Mit 35% der Fälle ist dabei die diabetische Nephropathie die häufigste Ursache, gefolgt von der Glomerulonephritis mit 15%. Auch chronisch tubulo-interstitielle Erkrankungen, vaskuläre (hypertensive) Nephropathien und polyzystische Nierenerkrankungen können zur terminalen Niereninsuffizienz führen. Im Rahmen der Aufrechterhaltung der Nierenrestfunktion kommt es in den verbliebenen gesunden Glomeruli zunächst zu einer Drucksteigerung mit Angiotensin II-vermittelter Hyperfiltration. Verstärkend wirkt sich hier eine bestehende Hypertonie aus. Über die vermehrte Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren entwickelt sich eine glomeruläre Hypertrophie und Hyperplasie. Im Verlauf geht durch erhöhte glomeruläre Permeabilität die glomeruläre Siebfunktion verloren. Es kommt zur Proteinurie, die nephrotoxisch wirkt und zur progressiven Glomerulosklerose mit konsekutiver Entwicklung von Schrumpfnieren. Durch die retinierten, harnpflichtigen Substanzen entstehen toxische Organschäden.

Von einer terminalen Niereninsuffizienz Betroffene sind auf eine Nierenersatztherapie angewiesen und müssen sich mehrmals pro Woche für viele Stunden der Dialyse unterziehen. Dies ist die einzige Möglichkeit, ein Weiterleben auch ohne funktionierende Nieren zu ermöglichen. Es ist daher von essentieller Bedeutung, die Determinanten der einzig möglichen Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, der Dialyse, sehr genau zu untersuchen. Der Leidensdruck der Betroffenen ist hoch, die gesundheitsbezogene Lebensqualität stark eingeschränkt, und komplizierte Begleiterkrankungen sind häufig. Bereits eine milde Niereninsuffizienz führt zur Steigerung des kardiovaskulären Risikos, wie Go et al.<sup>17</sup> zeigten.

Fox et al.<sup>15</sup> untersuchten im Rahmen der Framingham Heart-Studie, ob die Verkalkung von Herzklappen, die bei terminaler Niereninsuffizienz ein häufiges Begleitphänomen darstellt und mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht, auch bei leichter Einschränkung der Nierenfunktion häufiger auftritt. Sie entdeckten, dass die Kombination aus Mitralklappenverkalkung und chronischer Niereninsuffizienz mit einem dreifach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist und zwar schon vor Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz.

Foley et al.<sup>14</sup> wie auch McCullough et al.<sup>34</sup> beschrieben, dass kardiovaskuläre Erkrankungen und ihre Komplikationen sogar die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit chronischer und terminaler Niereninsuffizienz darstellen.

Die Niere verfügt über einen extrem hohen Blutfluss und reguliert über sensibelste Autoregulationsmechanismen den intraglomerulären Filtrationsdruck. Dieses komplexe System reagiert sehr empfindlich auf Beeinträchtigungen der Mikrozirkulation. Um die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz noch besser nutzen und zielgerichteter einsetzen zu können, ist es erforderlich, sich mit den pathophysiologischen Mechanismen zu beschäftigen, die zur chronischen Niereninsuffizienz führen.

Diaz-Buxo et al.<sup>12</sup> beschreiben, dass Alterationen des Gefäßendothels dabei eine große Rolle spielen, die durch die Urämie und die damit einhergehenden Entzündungsvorgänge noch verstärkt werden. Um Abläufe im mikrozirkulatorischen Bereich besser analysieren und quantifizieren zu können, wurde 1996 in Weimar die IMEDOS GmbH gegründet, die aus der interdisziplinären Arbeitsgruppe für Mikrozirkulation der Augenklinik der Friedrich Schiller Universität in Jena hervorging. Die Gründer Thomas Riemer, Gerald Floßmann und Dr.-Ing. Walthard Vilser hatten ein neues Instrument zur Analyse der Netzhautgefäße entwickelt, den Retinal Vessel Analyzer® (RVA®). Zwei Jahre später wurde das Fundus Imaging System Visualis® auf den Markt gebracht, mit dem die digitale Dokumentation der Gefäßanalyse möglich wurde. Ab dem Jahr 2003 wurde die Untersuchung des Gefäßzustands Bestandteil der klinischen Routine, neben dem Static Vessel Analyzer® (SVA®) war mit dem Dynamic Vessel Analyzer® (DVA®) nun auch eine dynamische Funktionsuntersuchung realisierbar geworden<sup>61</sup>.

Seitdem wurden viele Studien mit Hilfe dieses Instruments durchgeführt und seine Bedeutung und Anwendung im klinischen Alltag nehmen immer mehr zu<sup>11</sup>.

So beschreiben Leung et al.<sup>30</sup> mit seiner Hilfe den Einfluss des aktuellen und des früheren Blutdrucks auf die Durchmesser retinaler Arterien.

Im Rahmen der Beaver Dam Eye Study (BDES) untersuchten Wong et al.<sup>78</sup>, welcher Zusammenhang zwischen der Größe retinaler Arterien und dem Risiko besteht, innerhalb von zehn Jahren eine Hypertonie zu entwickeln. Für ihre Studie benutzten sie ebenfalls den RVA®.

Auch im Rahmen der Rotterdam Study ermittelten Ikram et al.<sup>21</sup> arterielle und venöse Durchmesser der retinalen Gefäße mittels digitaler Analyse retinaler Fundusbilder. Es wurde analysiert, ob zwischen den Gefäßdurchmessern und Faktoren kardiovaskulärer Erkrankungen eine Assoziation besteht. Die Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) betrachtete den Zusammenhang pathologischer, retinaler Veränderungen mit dem Auftreten von Arteriosklerose. Um die Gefäßweiten zu bestimmen, verwendeten Klein et al.<sup>26</sup> ebenfalls den RVA®.

Wolf et al.<sup>65</sup> versuchten, die Hinweise auf einen Zusammenhang des Auftretens der diabetischen Nephropathie und Retinopathie zu quantifizieren. Hierbei wurden ausschließlich diabetische Nephropathien betrachtet. Interessanterweise wies ein Großteil der Patienten mit Diabetes Typ 1 Zeichen der Retinopathie auf, während jene mit Typ 2-Diabetes davon viel weniger betroffen waren. Für diese Studie wurden allerdings keine Gefäßdurchmesser ermittelt, sondern es wurde rein visuell eine Retinopathie diagnostiziert. Außerdem wurden auch keine renalen Biopsien gewonnen, die das Bestehen einer nicht-diabetischen Nephropathie ohne Proteinurie bewiesen oder sicher ausgeschlossen hätten.

Wong<sup>66</sup> beschreibt, welche Renaissance die Funduskopie mit der Möglichkeit der digitalen Analyse erlebt hat – von einer ungenauen, weil subjektiven und deshalb wenig beachteten Untersuchungstechnik aus dem letzten Jahrtausend zur modernen Technologie, die untersucherunabhängige, mikrometergenaue Messergebnisse liefern und vergleichbare Aussagen über den Zustand der kleinsten Gefäße machen kann. Sie stellt damit ein unvergleichliches Instrument zur Diagnostik und Prognose kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer und renaler Erkrankungen dar.

Es wurden bereits Zusammenhänge zwischen retinalen Veränderungen und verschiedenen systemischen Erkrankungen, darunter die Hypertonie, untersucht.

Im Rahmen der BDES untersuchten Wong et al.<sup>71</sup> beispielsweise, ob Assoziationen zwischen den arteriellen und venösen Durchmessern mit dem Alter und einem erhöhten Blutdruck bestehen. Sie entdeckten, dass engere Arterien vor allem bei älteren Personen oder Hypertonikern auftreten. Die Beziehung war weniger eng bei alten Patienten mit Bluthochdruck, was sie auf eine Sklerose der Gefäße zurückführten. Im Gegensatz dazu wurden die Venen der Retina zwar mit steigendem Alter, nicht aber mit steigendem Blutdruck enger.

In Erkenntnis dessen analysierten Kaushik et al.<sup>22</sup> im Anschluss, welchen Effekt Alter und Blutdruck einzeln betrachtet auf die retinalen Gefäße haben. Im Rahmen der sogenannten Blue Mountains Eye Study (BMES) konnten sie ebenfalls zeigen, dass ein erhöhter Blutdruck mit engeren Arterien einhergeht. Dieser Effekt konnte vor allem bei den unter 60-Jährigen beobachtet werden, während er mit steigendem Alter immer geringer ausgeprägt war. Je älter die Studienteilnehmer waren, desto enger waren ihre retinalen Arterien. Dies traf vor allem für Personen mit einem mittleren arteriellen Blutdruck (MBP) <100mmHg zu. Zusätzlich entdeckte man in der BMES eine negative Assoziation von Alter und venösem Durchmesser, besonders bei Personen mit hohem Blutdruck. Bei Personen, die jünger waren als 80 Jahre, vergrößerten sich mit steigendem Blutdruck auch die retinalen Venen.

In einer weiteren Studie mit älteren Teilnehmern der BMES zeigten Leung et al.<sup>30</sup>, dass sowohl aktuelle als auch frühere Blutdrucklevel Einfluss auf die retinalen Arterien haben und sich eine langjährige Hypertonie in verengten Arterien widerspiegeln kann. Die Funagata-Studie zeigte, dass die Verengung retinaler Arterien auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie hinweist<sup>57</sup>. Zusammenfassend kann man also festhalten, dass ein erhöhter Blutdruck mit der Verengung von retinalen Arterien assoziiert ist, während retinale Venen mit steigendem Blutdruck eher dilatieren.

Auch die Zusammenhänge von Veränderungen der retinalen Gefäße und der Arteriosklerose wurden bereits untersucht. Im Rahmen der Rotterdam Study analysierten Ikram et al.<sup>21</sup> beispielsweise, welche Assoziationen zwischen arteriellen bzw. venösen Gefäßdurchmessern und deren Ratio (AVR) auf der einen Seite und dem Blutdruck, der Arteriosklerose, Entzündungsparametern und Cholesterinwerten auf der anderen Seite bestehen. Sie entdeckten ebenfalls, dass eine niedrige AVR nicht nur durch verengte Arterien bedingt ist, sondern dass dabei auch die Dilatation von Venen eine Rolle spielt, die wiederum mit Arteriosklerose, Entzündungsparametern und Cholesterinwerten assoziiert ist.

Für eine Studie von Liao et al.<sup>31</sup> dienten verengte retinale Arterien als Marker für die zerebrovaskuläre Arteriosklerose. Sowohl diese als auch die Arteriosklerose der A. carotis sind mit dem Auftreten von Schlaganfällen assoziiert. Dass ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Formen der Arteriosklerose besteht, wurde in jener Untersuchung entdeckt und weist auf eine Verbindung mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen hin.

Auch bei Diabetikern wurden retinale Gefäßanomalien untersucht. Wong et al.<sup>67</sup> zeigten einen Zusammenhang mikrovaskulärer Alterationen bei Diabetikern mit einer renalen Dysfunktion.

Burkhardt et al.<sup>4</sup> fanden heraus, dass MRP8/14 (Myeloid-related protein 8/14 complex), ein Marker für transendotheliale Migration, sowohl entzündliche Prozesse der Gefäße bei der diabetischen Nephropathie beschreibt als auch den Grad mikrovaskulärer Veränderungen in der Retina und den Glomeruli der Niere.

Eine andere Studie wurde von Wong et al.<sup>74</sup> durchgeführt, um herauszufinden, ob die Verengung retinaler Arterien als Prodromalstadium einer Diabeteserkrankung gelten könne. Es konnte gezeigt werden, dass Personen mit niedrigeren AVR-Werten wahrscheinlicher an Diabetes erkrankten, als solche mit höheren.

Auch zur Erforschung zerebrovaskulärer Erkrankungen wurden die retinalen Gefäße herangezogen. Yatsuya et al.<sup>80</sup> verglichen die Inzidenz lakunärer Schlaganfälle mit der anderer Apoplexformen und entdeckten, dass diese mit der Verengung retinaler

Arterien, der Dilatation retinaler Venen und arteriovenösen Kreuzungszeichen assoziiert waren, während die genannten Anomalien keinen Zusammenhang mit anderen Formen des Schlaganfalls erkennen ließen. Die Daten zu dieser Studie waren im Rahmen der ARIC-Studie erhoben worden.

Auch Kawasaki et al.<sup>23</sup> bedienten sich dieser Erhebung und untersuchten, ob anhand des Zustands der retinalen Gefäße eine Aussage über das Risiko zerebraler Atrophie getroffen werden könne. Diese gilt als Vorzeichen einer vaskulären Demenz. Es konnte gezeigt werden, dass die Retinopathie und arteriovenöse Kreuzungszeichen mit einer Erweiterung der Ventrikel, aber nicht mit einer Vergrößerung der Sulci assoziiert sind. Daher nimmt man an, dass der zerebralen subkortikalen Atrophie eine mikrovaskuläre Ätiologie zugrunde liegt, nicht aber der kortikalen.

Cooper et al.<sup>8</sup> entdeckten im Rahmen der ARIC-Studie Assoziationen zwischen Veränderungen der retinalen Gefäße und subklinischen zerebralen Infarkten, die mit Hilfe der MRT diagnostiziert worden waren. Sie beschreiben die Analyse von retinalen Fundusbildern als hilfreiches Instrument zur Diagnose subklinischer zerebrovaskulärer Erkrankungen.

Die retinale Mikroangiopathie und die Leukoaraiose sind auch mit der koronaren Mikroangiopathie assoziiert, wie Rodríguez et al.<sup>47</sup> zeigen konnten und weisen auf ein erhöhtes Risiko für lakunäre Infarkte hin.

Auch mit dem Auftreten tiefer intrazerebraler Hämorrhagien als Folge einer Mikroangiopathie sind diese retinalen, vaskulären Veränderungen assoziiert<sup>1</sup>.

Wong et al.<sup>70</sup> konnten zeigen, dass das Risiko für einen Apoplex mit abnehmenden Werten für die AVR steigt.

Um einen möglichen Zusammenhang kardiovaskulärer Erkrankungen mit den Veränderungen retinaler Gefäße quantifizieren zu können, analysierten Wang et al.<sup>63</sup> die Daten der BDES und der BMES und fanden heraus, dass engere Arterien sowie weitere Venen der Retina bei Personen zwischen 43 und 69 Jahren mit einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall bzw. für ein durch die KHK bedingtes tödliches Ereignis einhergehen.

Auch Wong et al.<sup>73</sup> beschäftigten sich mit den Assoziationen zwischen Veränderungen der retinalen Gefäße und der kardiovaskulären Langzeitmortalität und nutzten dazu die Daten der BDES. Sie konnten zeigen, dass die Retinopathie in allen Altersgruppen mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergeht, während andere pathologische Veränderungen wie die fokale Verengung von Arterien, arteriovenöse Kreuzungszeichen und die generalisierte Verengung der Arterien vor allem bei Personen jünger als 75 Jahre eine Aussage über das kardiovaskuläre Risiko beinhalteten.

In der ETODH-Studie (Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension) untersuchten Cuspidi et al.<sup>9</sup>, inwieweit retinale, mikrovaskuläre Pathologien bei Hypertonikern mit Zeichen eines kardialen und extrakardialen Endorganschadens assoziiert seien und fanden einen ausgeprägten signifikanten Zusammenhang.

Es wurde mittlerweile auch eine ganze Reihe an Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen veränderten Gefäßen und renalen Erkrankungen durchgeführt. Beispielsweise untersuchten McCullough et al.<sup>34</sup> das Auftreten der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) und kardiovaskulärer Erkrankungen in einer Gruppe gesunder Menschen und in einer Gruppe von Personen mit Risikofaktoren für die CNI, um zu eruieren, ob die chronische Niereninsuffizienz selbst als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gelten könne. Die Risikogruppe war im Rahmen des KEEP (Kidney Early Evaluation Program) zusammengestellt worden. Die erhobenen Daten wurden mit denen der NHANES (National Health and Nutrition Survey) verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die CNI mit dem Auftreten von Myokardinfarkten und Schlaganfällen assoziiert ist. Die Daten des KEEP sprechen auch für eine Assoziation der CNI mit einer erhöhten Mortalität.

Saygili et al.<sup>52</sup> untersuchten den choroidalen und retinalen Blutfluss bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mittels der Farbdopplersonographie und verglichen die Befunde mit denen gesunder Kontrollpersonen. Es konnte gezeigt werden, dass bei den Dialysepflichtigen die Blutflussgeschwindigkeiten höher und der Widerstand in den Gefäßen niedriger waren als bei den gesunden Probanden. Man nimmt an, dass dem entweder die Vasokonstriktion der proximalen Gefäße oder ein erhöhter choroidaler Blutfluss zugrunde liegt.

McMillan et al.<sup>35</sup> beschäftigten sich mit der Mikrozirkulation bei Diabetikern und betonen, dass die Gewebe der Retina, der Nieren und der peripheren Nerven besonders sensibel auf Gefäßveränderungen reagieren, vor allem bei gesteigertem Blutfluss.

Auch eine fraktale Analyse des retinalen Gefäßnetzwerks wurde durchgeführt und der Zusammenhang zu verschiedenen Stadien chronischer Niereninsuffizienz ermittelt. Sng et al.<sup>55</sup> fanden auf diese Weise heraus, dass eine pathologische Gefäßarchitektur mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Nierenschadens einhergeht.

Cheung et al.<sup>7</sup> beschäftigten sich mit dem retinalen Zentralvenenverschluss und den assoziierten kardiovaskulären, inflammatorischen und hämatologischen Risikofaktoren. Auch sie zeigten, dass die vaskulären Veränderungen in der Retina mit einer renalen Dysfunktion assoziiert sind.

Für eine andere Studie wurden erneut Daten der ARIC-Studie herangezogen. Wong et al.<sup>67</sup> fanden heraus, dass Personen mit retinalen mikrovaskulären Veränderungen (Retinopathie, Mikroaneurysmen, retinale Hämorrhagien, weiche Exsudate und arteriovenöse Kreuzungszeichen) wahrscheinlicher auch eine renale Dysfunktion entwickeln als Menschen ohne Auffälligkeiten des Fundus. Auch hieraus schloss man, dass diesem Zusammenhang systemische mikrovaskuläre Prozesse zugrunde liegen. Im Rahmen der Cardiovascular Health Study (CHS) beschreiben Edwards et al.<sup>13</sup> einen Zusammenhang zwischen mikrovaskulären Veränderungen der Retina und der Niere. Dass das Auftreten letzterer mit chronischen Nierenerkrankungen assoziiert sein kann, ist bereits bekannt. Auch sie vermuteten daher eine systemische vaskuläre Erkrankung als Ursache für die Veränderungen sowohl in der Niere als auch in der Retina.

Shantha et al.<sup>54</sup> zeigten einen Zusammenhang zwischen retinalen Veränderungen bei Hypertonikern und dem Auftreten einer Mikroalbuminurie als Zeichen eines Endorganschadens.

Yazdani et al.<sup>81</sup> führten eine Studie mit Dialysepatienten durch, um den Zusammenhang mikrovaskulärer Veränderungen der diabetischen Retinopathie und solchen bei der diabetischen Nephropathie zu beleuchten. Die Patienten waren entweder Hypertoniker oder Diabetiker oder beides. Es konnte ein gemeinsames Auftreten einer Proteinurie und pathologischer Fundusveränderungen festgestellt werden. Es wurde demnach konstatiert, dass es eine Verbindung zwischen den Verengungen der retinalen Arterien und dem Untergang der Glomeruli der Niere gibt.

Baumann et al.<sup>2</sup> zeigten, dass verengte retinale Arteriolen mit dem Auftreten der chronischen Niereninsuffizienz assoziiert sind.

Es ist auch bekannt, dass die Dialyse zu vorzeitiger Alterung der Gewebe der Retina führen kann. So beschreiben Stibor et al.<sup>56</sup>, dass die Fundusbilder von Dialysepatienten mit chronischer Niereninsuffizienz Befunden von Menschen ähneln, die zwei oder mehr Jahrzehnte älter waren. Offensichtlich haben metabolische Veränderungen einen Einfluss auf die Gefäße. Studien haben gezeigt, dass im Rahmen dieser Veränderungen eine Prädisposition für eine chronische Niereninsuffizienz besteht<sup>49</sup>. Sowohl die Niere als auch die Retina reagieren auf empfindlichste Weise auf Alterationen ihrer Mikrozirkulation<sup>13</sup>.

Brown et al.<sup>3</sup> beschreiben das Screening-Programm KEEP, dessen Intention es war, Hochrisikopatienten für eine Niereninsuffizienz frühzeitig zu entdecken. Sie betonen, wie geeignet solche Maßnahmen sind, um Morbidität und Mortalität dieser Erkrankung eingrenzen zu können.

Diaz-Buxo et al.<sup>12</sup> erläutern, wie wichtig es ist, sich mit den Mechanismen auseinanderzusetzen, die zur CNI und zur Dialysepflichtigkeit führen. Sie propagieren

hierbei die besondere Rolle des Gefäßendothels, dessen Beeinträchtigung die Entstehung einer CNI triggern kann und sehen in der Beschäftigung mit und dem Verständnis dieser pathophysiologischen Vorgänge die Voraussetzung für eine zielgerichtete Therapie und die Reduktion der hohen Komplikations- und Mortalitätsrate bei CNI-Patienten, die zum größten Teil durch kardiovaskuläre Erkrankungen hervorgerufen wird.

Welche lebenswichtige Bedeutung die Dialyse für Betroffene hat, wurde bereits erläutert. Ihre essentielle Stellung in der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz und auch die damit verbundenen Kosten für das Gesundheitssystem begründen die Notwendigkeit einer intensiven Erforschung ihrer Wirkung, aber auch der mit ihr verbundenen Nebenwirkungen, um ihren Einsatz optimieren zu können. Mit der Technologie der digitalen Analyse der retinalen Gefäße eröffneten sich ganz neue, nichtinvasive, diagnostische Möglichkeiten. Inwiefern die Dialyse einen Einfluss auf den Gefäßtonus hat und wie die Größe der Gefäße mit der Dialyseeffektivität zusammenhängt, wurde mit der neuen Methode bisher noch nicht untersucht und war Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Dazu wurden 22 hämodialysepflichtige Patienten des Klinikums rechts der Isar in München untersucht. Jeweils vor und nach der Dialyse wurden mit einer Funduskamera Aufnahmen der Retina produziert und mit der speziellen Software die Durchmesser der Gefäße errechnet. So wurden zwei Dialysen evaluiert. Zusätzlich wurden anthropologische Daten der Patienten und Kenngrößen zu ihrer Dialyse erhoben. Zunächst wurden jeweils die Werte vor den beiden Dialysen und die Werte danach miteinander verglichen. Anschließend wurde analysiert, ob durch die Dialyse signifikante Unterschiede in den Gefäßdurchmessern entstanden waren. In einem dritten Schritt wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt, je nachdem, ob ihre Gefäße durch die Dialyse enger oder weiter geworden waren. Danach wurde getestet, ob es in diesen Gruppen Unterschiede bezüglich der gemessenen Werte und der erhobenen weiteren Daten gab. Darüber hinaus wurden bivariate und partielle Korrelationen zwischen den Gefäßgrößen und einigen anderen Parametern ermittelt. Zum Schluss wurde noch eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. In dieser Arbeit wird zunächst die Methodik beschrieben, anschließend sind die Ergebnisse dargestellt und abschließend werden sie anhand aktueller Publikationen diskutiert.

## 2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss der Dialyse auf die Gefäßdurchmesser von retinalen Arterien und Venen und deren Ratio bei terminal niereninsuffizienten Patienten zu untersuchen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass zwar Erhebungen zu den Veränderungen der Gefäße im Rahmen verschiedener Erkrankungen vorliegen und auch die chronische Niereninsuffizienz in Bezug auf diverse Parameter analysiert wurde, es aber noch keine Daten zu den Effekten der Hämodialyse auf den retinalen Gefäßtonus gibt. Langfristig soll diese Studie der besseren Evaluation und einem noch effizienteren Einsatz der Dialyse dienen und einen Beitrag zur Erforschung der prognostischen Bedeutung des Zustands der kleinen Gefäße leisten.

Ein Ziel bestand zunächst darin, zu überprüfen, ob die erhobenen Daten reproduzierbar seien. Aus diesem Grund wurden Daten an zwei verschiedenen Tagen erhoben und miteinander verglichen. Im Anschluss sollte analysiert werden, ob durch die Dialyse eine signifikante Tonusveränderung hervorgerufen wird. Dazu wurden die Daten, die vor und nach der Dialyse erhoben worden waren, herangezogen. In Anbetracht der Tatsache, dass bereits mehrere Studien eine Verengung der retinalen Arterien mit einer erhöhten Morbidität in Verbindung gebracht hatten, wurden die Patienten je nach Ausgangswert vor der Dialyse in zwei Gruppen eingeteilt und geprüft, ob abhängig vom Gefäßtonus Unterschiede bezüglich verschiedener Parameter der Dialyse bestünden.

Danach stellten wir uns die Frage, ob die Größe der Gefäßdurchmesser mit der Dialyseeffektivität und anderen dialyserelevanten Parametern korreliert und ob die ermittelten Korrelationen nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Trockengewicht variierten. Abschließend widmeten wir uns noch einmal speziell der Dialyseeffektivität und führten eine lineare Regressionsanalyse zur genauen Beschreibung ihres Zusammenhangs mit möglichen Dialysefaktoren durch.

### 3. Patienten und Methoden

Die Studie wurde nach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Vor Beginn der Studie ist ein positives Ethikvotum eingeholt worden. Die Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und haben eine freiwillige schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme abgegeben.

#### 3.1. Studientyp

In dieser Arbeit wurden mit Hilfe einer speziellen Funduskamera Aufnahmen des Augenhintergrunds erstellt und über eine dafür programmierte Software die Durchmesser retinaler Gefäße bei hämodialysepflichtigen Patienten errechnet. Jeweils direkt vor und gleich nach der Dialyse wurden Fundusbilder aufgenommen. Es handelt sich hierbei um eine beobachtende, transversale, klinische Querschnittsstudie.

#### 3.2. Patientenkollektiv

Von November 2008 bis Mai 2009 konnten 23 chronisch niereninsuffiziente Patienten des Klinikums rechts der Isar in München als Probanden für diese Studie gewonnen werden. Es wurden die Daten von 22 dieser Patienten verwendet. Die verbleibende Teilnehmerin musste aufgrund mangelnder Eignung der Fundusbilder nachträglich ausgeschlossen werden. Nicht zu jedem Patienten existieren je vier Werte zu jedem Auge, teilweise waren die Patienten nach der Dialyse nicht mehr zu einer Aufnahme bereit, teilweise konnten ihre Bilder aufgrund unbefriedigender Qualität nicht verwendet werden.

##### 3.2.1. Einschlusskriterien

Es wurden Patienten rekrutiert, die dialysepflichtig sind und im ambulanten oder stationären Bereich der nephrologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar (Direktor: Prof. Dr. Dr. Uwe Heemann ) behandelt werden.

##### 3.2.2. Ausschlusskriterien

Hierbei wurden solche Patienten ausgeschlossen, die nur vorübergehend eine Nierenersatztherapie benötigten. Auch Patienten mit Grauem Star, diagnostiziertem Engwinkelglaukom oder bekannter Epilepsie wurden nicht zur Teilnahme an der Studie herangezogen.

### 3.3. Erhobene Parameter

Die Aufnahme von Fundusbildern vor und nach der Dialyse erfolgte nach Möglichkeit für jeden Patienten zweimal im Abstand von mehreren Tagen, um zunächst beurteilen zu können, ob die Ergebnisse der Messungen reproduzierbar seien.

Die Patienten wurden nicht nur hinsichtlich ihrer Gefäßdurchmesser untersucht, sondern es wurden auch mehrere weitere Parameter zur Dialyse betrachtet, darunter die Gesamtdialysedauer sowie die Dauer einer einzelnen Dialysebehandlung, das Dialysegerät, der Dialysat- und Blutfluss, die Dialyseeffektivität, die Flüssigkeitsbilanz, die Menge an substituiertem Erythropoetin, der Parathormon-Spiegel, das Calcium-Phosphat-Produkt, der Blutdruck vor und nach der Dialyse, sowie das Trockengewicht, Alter und Geschlecht. Anhand von Arztbriefen wurden auch das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse in der Vorgeschichte der Patienten und weitere Diagnosen der Studienteilnehmer ermittelt.

Die serologisch zu bestimmenden Werte unter den genannten wurden aus den Patientenakten der nephrologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar entnommen, die ihre Blutproben zur Analyse an das Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums Rechts der Isar (Direktor: Prof. Dr. Neumeier) schickt.

### 3.4. Dialysebehandlung

Der Zeitpunkt, zu dem eine Nierenersatzbehandlung notwendig wird, ist für jeden Patienten individuell zu bestimmen und kann nicht allein anhand von Laborparametern definiert werden. Unbedingt aber sollte eine solche vor einer urämischen Dekompensation eingeleitet bzw. bei multimorbiden Patienten (hier vor allem bei diabetischer Nephropathie) schon relativ frühzeitig in Betracht gezogen werden. Indikationen für eine Dialysebehandlung sind beispielsweise (immer in Zusammenschau mit dem und unter Berücksichtigung des Gesamtzustandes des Patienten) eine Nierenfunktion <20%, ein Serum-Kreatinin-Wert von 5-7mg/dl, ein Abfall der Kreatinin-Clearance auf 7-10 ml/Min./1,73m<sup>2</sup> KOF, eine Hyperkaliämie, eine metabolische Azidose, die medikamentös nicht behandelbare Hyperhydratation, der Katabolismus, die hämorrhagische Diathese und die therapieresistente Hypertonie. Mit 85% ist die Hämodialyse das am häufigsten eingesetzte Dialyseverfahren.

#### 3.4.1. Prinzip der Hämodialyse

Die Hämodialyse ist ein physikalisches Verfahren, bei dem harnpflichtige Substanzen verschiedener Molekülgröße durch Dialyse und Filtration mit einem Dialysator aus dem Blut entfernt werden. Es findet ein Stoffaustausch zwischen zwei Flüssigkeitsräumen statt, die durch eine semipermeable Membran getrennt sind, über die überwiegend

durch Diffusion der Ausgleich des Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalts sowie der Entzug überschüssigen Wassers erfolgt. Als Hauptmechanismen des Stofftransports sind vor allem die Diffusion durch eine Konzentrationsdifferenz der zu dialysierenden Stoffe, der hydrostatische Druck und der osmotische Gradient zu nennen. Der Konzentrationsunterschied zwischen Blut und Dialysat wird maschinell aufrechterhalten. Die Hämofiltrationslösung wird durch Vermischen von Reinwasser mit einem keimarmen Dialysekonzentrat, das eine bestimmte Elektrolytzusammensetzung hat, im Verhältnis 1:34 bzw. 1:18 hergestellt. Es muss darin ein pH 7,2-7,5 vorliegen. Die Hämofilter haben Ultrafiltrationsraten zwischen 10ml/(mmHg x h) und 20ml/(mmHg x h) bei verschiedenen Permeabilitätsgraden.

Häufig dient Bicarbonat als Puffer in der Dialysatflüssigkeit.

Die chronisch-intermittierende Hämodialyse erfolgt dreimal wöchentlich für jeweils 3-8 Stunden abhängig von der restlichen Nierenfunktion und der Körpergröße des Patienten.

#### 3.4.2. Durchführung einer Hämodialysebehandlung

Im Folgenden wird nun kurz das Verfahren der Hämodialyse erläutert. Dieses wird natürlich sehr individuell auf den Patienten abgestimmt und kann hier deshalb nur allgemein beschrieben werden.

Vor dem Beginn der Dialyse wird zunächst das aktuelle Befinden des Patienten eruiert und die Dialysefähigkeit festgestellt, es sollte sein Gewicht ermittelt, eine Blutgasanalyse durchgeführt, sein Blutdruck gemessen und eine kurze Anamnese bezüglich Gewichtszunahme im dialysefreien Intervall, Medikation, Heparin-Bedarf, früherer Probleme bei der Dialyse, Infektionen, Puls und Temperatur erhoben werden. Dann wird die Betriebsbereitschaft und Betriebssicherheit des Dialysegeräts überprüft. Dazu gehört beispielsweise das richtige Anlegen des Schlauchsystems, die Entlüftung der Blut-/Wasserseite, die Vorbereitung eines adäquaten Dialysats, die Vorspülung mit physiologischer Kochsalzlösung und einige andere Maßnahmen sowie die Präparation und Bereitstellung sämtlicher benötigter Utensilien. Die eigentliche Dialysebehandlung beginnt mit der Shuntpunktion (häufig Cimino-Shunt zwischen A. radialis und V. cephalica).

Nach Fixierung der Kanülen und Verbinden des arteriellen Schlauchsystems mit der arteriellen Nadel wird eine initiale Heparindosis gegeben. Danach wird die Blutpumpe mit einem Fluss von 50-100ml gestartet. Wenn das Blut den venösen Blasenfänger erreicht hat und das Schlauchsystem vollständig oder teilweise gefüllt ist, wird die Blutpumpe gestoppt und das venöse System abgeklemmt. Nun verbindet man es mit der venösen Nadel und startet die Dialyse endgültig.

Während der Behandlung muss stets ihr reibungsloser Ablauf überprüft werden. Dazu gehört die Überwachung der Druckverläufe, der Dichtigkeit des Systems, das Messen von Temperatur, Blutdruck, Gerinnung und Blutzucker, die Dokumentation der Ultrafiltratmenge und Dialysezeit sowie das Prüfen der Dialysierflüssigkeit. Stündlich müssen Funktions- und Betriebswerte kontrolliert werden. Am Ende der Dialyse können Blutentnahmen erfolgen und falls erforderlich, Medikamente wie Erythropoetin, Eisen und Heparin gegeben werden. Nach Stoppen der Blutpumpe, Setzen von Klemmen und Diskonnektieren des arteriellen Schlauchsystems können die Nadeln gezogen und die Punktionsstellen verbunden werden. Anschließend werden die Patienten erneut gewogen und ihr Blutdruck gemessen. Dabei werden alle Daten in einem Dialyseprotokoll festgehalten und überprüft, inwieweit der angestrebte Flüssigkeitsentzug und die Normalisierung des Säure-Basen-Status erreicht wurden. Laborparameter, die routinemäßig bestimmt werden, sind unter anderem der Hämoglobinwert zur Erfassung einer Anämie, die Calcium- und Phosphat-Werte sowie der Spiegel an Parathormon und natürlich die üblichen Elektrolytwerte sowie Nierenfunktionsparameter und der aktuelle Harnstoffwert zur Berechnung der Dialyseeffektivität (siehe Abschnitt 4.1.1.).

### 3.5. Static Vessel Analyzer® (SVA)

Der SVA und weitere Systeme wie der Dynamic Vessel Analyzer® (DVA) und der Retinal Vessel Analyzer® (RVA®) der IMEDOS GmbH in 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.

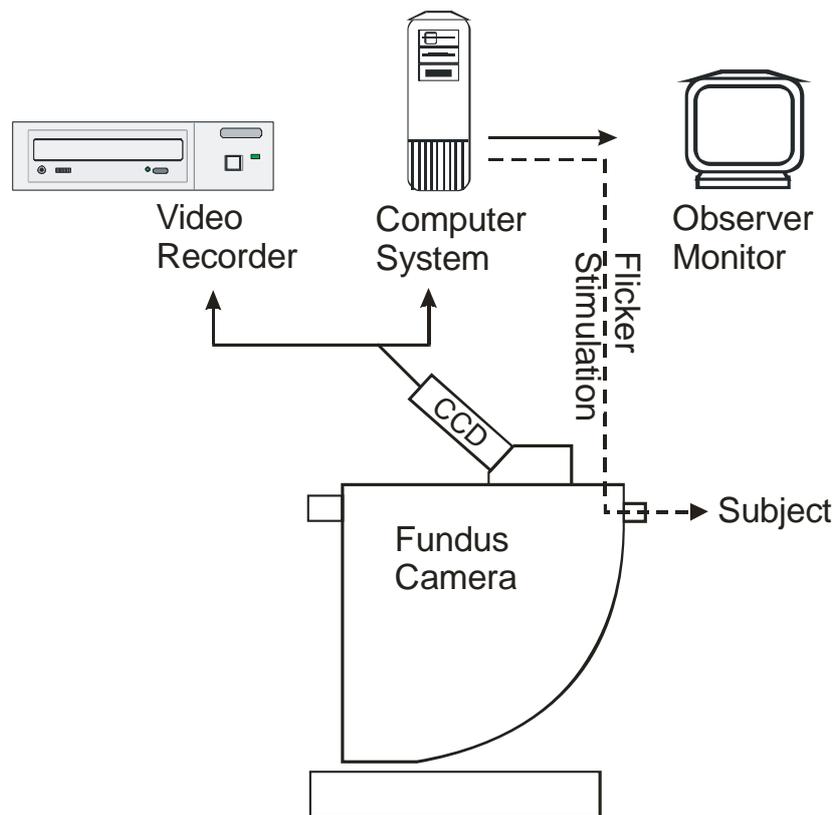


Abbildung 1: Schematische Darstellung des RVA<sup>53</sup>



Abbildung 2: Der Retinal Vessel Analyzer<sup>16</sup>

Die Systeme der statischen Gefäßanalyse sind eine Kombination aus Fundus Imaging System und einer Analysesoftware. Ein SVA®-System besteht aus einer mydriatischen (möglich ist auch eine nicht-mydriatische) Funduskamera, aus einer digitalen, hochauflösenden CCD-Farbkamera sowie aus PC, Drucker und Workstation (siehe Abbildungen 1 und 2). Es handelt sich hierbei um eine etablierte Methode, die Größe der retinalen Gefäße zu bestimmen<sup>39, 43, 46, 53</sup>.

### 3.6. Untersuchungsablauf

Den Patienten wurden nach beschriebener Aufklärung über die Studie und Abgabe einer Einverständniserklärung noch auf der Dialysestation zunächst ein bis zwei Tropfen des Mydriatikums Stulln® mit dem Wirkstoff Tropicamid der Firma Pharma Stulln verabreicht. Ein Patient erhielt denselben Wirkstoff derselben Pharmafirma ohne Konservierungsstoffe, da er anamnestisch unter einer Allergie gegen letztere litt. Anschließend wurden der Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen und nach nun etwa zehnminütiger Einwirkzeit in Mydriasis mehrere Fotografien mit dem SVA® produziert.

Um Aufnahmen des Fundus zu erstellen, muss zunächst der Netzschalter betätigt und der Kippschalter an der Funduskamera umgelegt werden. Anschließend ist die richtige Patientendatenbank auszuwählen. Nach Starten der Visualis®-Software durch Doppelklicken auf das Symbol „Visualis“ wird ein Passwort eingegeben. So öffnet sich der Arbeitsplatz. Im Menü können nun Name und Geburtsdatum eines neuen Patienten eingegeben werden. Anschließend wird die Messung gestartet. Um keine Doppelbilder zu sehen und auch nicht abgelenkt zu werden, setzt der Patient auf das nicht zu untersuchende Auge eine Augenklappe auf, legt sein Kinn auf eine Schale und die Stirn gegen einen Abstandshalter. Der Untersucher stellt die Abbildung der Ringblende auf der Hornhaut des zu untersuchenden Auges scharf. Mit einem Hebel kann die Stellung der Kamera zum Untersuchungsauge verändert werden.

Nun wird der Patient angehalten, geradeaus in die Kamera zu blicken und die Spitze einer Nadel zu fixieren, die in seinem Gesichtsfeld hin und her bewegt werden kann. Der Proband sollte die Fixiernadel scharf sehen können. Für diese Untersuchung stellt man sie so ein, dass die Papilla nervi optici in der Bildmitte zu sehen ist, das heißt für das linke Auge sollte die Nadel am rechten Bildrand und für das rechte Auge am linken Bildrand mittig positioniert werden. Nun wird die Netzhautkamera auf das Auge eingestellt. Der Kontrastreichtum der Aufnahme wird vor allem durch den Abstand des Auges zum Gerät bestimmt, weshalb diesem Schritt der Messung besondere Beachtung geschenkt werden sollte. Reflexionen am Bildrand sowie Unregelmäßigkeiten in der Ausleuchtung des Augenhintergrundes sind zu vermeiden. Mittels eines Rades kann die Helligkeit modifiziert sowie die Stärke des Blitzes eingestellt werden. Ein Regler erlaubt die genaue Regulierung der Bildschärfe. Eine eventuelle Fehlsichtigkeit des Untersuchers kann am Okular ausgeglichen werden. Der Öffnungswinkel muss mittels eines Drehschalters an der linken Kameraseite auf 30° eingestellt werden. Die Software erkennt selbständig, welches Auge untersucht wird.

Von jedem Auge wurden mehrere Bilder produziert. Um Arteriolen und Venolen besser unterscheiden zu können, wurden zusätzlich zu mehreren schwarz-weiß Bildern in 30° auch farbige Aufnahmen mit 50° Öffnungswinkel erstellt. Mit der Kamera Zeiss 450 plus schalten sich der Color- bzw. Grünfilter automatisch ein. Für die farbigen Bilder sollte die Bildmitte identisch mit der Mitte zwischen Foveola und Papille sein. Der Untersuchende entscheidet, ob die Bildqualität ausreicht. Schließlich kann die computergestützte Bildanalyse ausgeführt werden.

### 3.7. Ablauf der Bildanalyse

Die Messungen und Berechnungen der AVR, des CRVE und des CRAE erfolgen nach einem festgelegten Schema: Zunächst muss die Papilla nervi optici mit einem Kreis markiert werden. Anschließend wird per Fadenkreuz die Stelle auf der Papille, an der die Gefäße entspringen, als Zentrum erklärt. Zwei Ringe um den Papillenkreis und das Gefäßzentrum definieren den späteren Messbereich.

Nun wird mit dem farbigen Markieren der Gefäße zwischen den beiden Ringen per Mausclick begonnen. Venolen werden hierbei kontrastreicher dargestellt als Arteriolen. Gefäße mit einem Durchmesser  $\leq 90\mu\text{m}$  sollten nicht für die Messung verwendet werden<sup>53</sup>. Sollte ein Gefäß innerhalb des Messbereichs verzweigen, dürfen entweder das Gefäß vor oder die Äste nach der Aufzweigung für die Messung verwendet werden.

Nach Darstellung aller relevanten Gefäße kann die Berechnung der AVR, der CRVE und der CRAE erfolgen. Dazu dient das schwarz-weiß-Bild mit 30° Öffnungswinkel. Die erstellten farbigen Bilder wurden dazu verwendet, besser zwischen Arterien, die heller, und Venen, die dunkler erscheinen, zu unterscheiden. Nach Markieren aller Gefäße berechnet das Gerät aus den Einzelgrößen die Werte für das zentralretinale Arterien-, bzw. Venenäquivalent (CRAE/CRVE) sowie das Verhältnis dieser zueinander. Dieser sogenannte AV-Faktor wird ebenfalls im Bild angegeben (siehe Abbildung 3).



Abbildung 3: Markieren der retinalen Gefäße mit der Software Visualis und Berechnen des AV-Faktors<sup>61</sup>

### 3.8. Software

Die statistische Analyse und Auswertung der Daten dieser Arbeit erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS Version 17 (SPSS PC, SPSS INC. Chicago, Illinois, USA). Die Software für die Funduskamera war „Visualis®“ von der IMEDOS GmbH Jena.

### 3.9. Statistik

Die Messungen wurden jeweils für das rechte und das linke Auge durchgeführt, wobei wie bereits erwähnt nicht alle Bilder verwendet werden konnten. Für die Analyse von möglichen Unterschieden der Daten vor und nach der Dialyse wurden unter Annahme einer Normalverteilung zweiseitige t-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt. Zur Überprüfung und Definition von Unterschieden in den Gruppen dilatierende vs. kontrahierende Gefäße in Bezug auf die erhobenen Parameter wurden zweiseitige t-Tests für unabhängige Stichproben angewendet. Zur Ermittlung von Korrelationen zwischen Gefäßdurchmessern und verschiedenen Dialyseparametern wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Für beide aufgeführten Analysen wurden jeweils die Werte des rechten Auges vor der Dialyse verwendet.

Generell wurden in der gesamten Arbeit p-Werte von  $<0,05$  als signifikant unterschiedlich angesehen, p-Werte von  $<0,1$  als tendenziell unterschiedlich.

## 4. Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die anamnestisch ermittelten bzw. gemessenen Daten dargestellt. Im Abschnitt 4.2 werden die Resultate verschiedener Vergleiche gezeigt, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden: Zunächst wurde untersucht, ob die Werte vor und nach der Dialyse signifikant voneinander abweichen und ob sie bei erneuter Messung einige Tage später ähnlich ausfallen. Anschließend wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, von denen die erste diejenigen Studienteilnehmer beinhaltete, deren Gefäße nach der Dialyse dilatiert waren und die zweite diejenigen, deren Gefäße sich eher verengt oder den Tonus nicht verändert hatten (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde danach untersucht, inwieweit sich die beiden Gruppen auch in Bezug auf andere Parameter unterschieden und der Frage nachgegangen, ob die Mitglieder der Gruppe 1 höhere Morbiditäten aufwiesen als die der Gruppe 2. Abschnitt 4.4 stellt schließlich dar, inwiefern Korrelationen zwischen den Gefäßdurchmessern und einigen Dialyseparametern bestanden. Für den in den Abschnitten 4.3 und 4.4 untersuchten Sachverhalt dienten aber die Werte eines einzigen Zeitpunkts (rechtes Auge vor der Dialyse), da diese Messung immer zuerst durchgeführt wurde und somit die größte Zahl an Daten erhoben werden konnte. In Abschnitt 4.5 werden dann die Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse dargestellt.

### 4.1. Darstellung der erhobenen Daten

#### 4.1.1. Dialyseparameter und Patientendaten

In dieser Studie wurden neben allgemeinen Angaben über die Patienten mehrere Parameter zur Dialyse erfasst. Die Werte samt zugehörigen Mittelwerten, Standardabweichungen und Medianen sind den Tabellen 4.1-3 zu entnehmen. Es werden jeweils die Daten zur ersten Messung gezeigt.

Die Gesamtdialysedauer betrug zwischen 2 und 111 Monaten (Mittelwert: 46,74 Monate, Standardabweichung: 33,52 Monate, Median: 36 Monate). Die Dauer einer einzigen Behandlung schwankte zwischen 3 und 5 Stunden (Mittelwert: 4,34 Stunden, Standardabweichung: 0,65 Stunden, Median: 4,5 Stunden). Das Dialysegerät war bei allen Patienten die Maschine F6HPS/4008H und der Dialysatfluss betrug jeweils 500 ml/Min, während der Blutfluss zwischen 200 ml/Min. und 450 ml/Min. variierte (Mittelwert: 261,47 ml/Min., Standardabweichung: 41,28 ml/Min., Median: 250 ml/Min.). Die Flüssigkeitsbilanz konnte bei 31 der beobachteten Nierenersatztherapien festgehalten werden, dabei traten

Werte zwischen +3000 ml und -3500 ml auf (Mittelwert: -646,77 ml, SEM: 1317,89 ml, Median: -1000 ml).

Die Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse des Gemeinsamen Bundesausschusses fordert die Berechnung der Dialyseeffektivität (auch Dialyседosis genannt) nach der Daugirdas-Formel ( $Kxt/V$ ). Dabei ist  $K$ =Harnstoffclearance durch die Dialyse in ml/Min.,  $t$ =Dialyседauer in Min. (damit ergibt sich für  $Kxt$ = Plasmaanteil, der während der Dialyse von Harnstoff gereinigt wird) und  $V$ =Harnstoffverteilungsvolumen in ml. Bei drei Dialysebehandlungen pro Woche sollte der Zielwert  $>1,2$  sein. Bei 34 hier evaluierten Dialysen ergaben sich Werte zwischen 0,12 und 1,61 (Mittelwert: 1,06, SEM: 0,41, Median: 1,17).

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen 42 und 82 Jahre alt (Mittelwert: 60,68, SEM: 11,29 Jahre, Median: 63,5 Jahre). Unter den Studienteilnehmern waren 18 Patienten männlich (81,8%) und 4 weiblich (18,2%). Durchschnittlich wogen die Patienten 77,4 kg (Median: 80,5 kg). Der mittlere arterielle Blutdruck wurde näherungsweise nach folgender Formel berechnet:

$$\text{MBP} = \text{diastolischer Blutdruck} + 1/3 (\text{systolischer Blutdruck} - \text{diastolischer Blutdruck})$$

Das Calcium-Phosphat-Produkt betrug im Mittel 28,36  $\text{mg}^2/\text{dl}^2$  (SEM: 18,01  $\text{mg}^2/\text{dl}^2$ , Median: 23,99  $\text{mg}^2/\text{dl}^2$ ). Um diese Werte zu berechnen, wurde Folgendes angenommen:

$$\text{Calcium-Phosphat-Produkt} = \text{Calcium i.S. (in mmol/l)} \times \text{Phosphat i.S. (mg/dl)} \times 4$$

Der Hämoglobin-Wert im Serum betrug durchschnittlich 11,32 g/dl (SEM: 1,56 g/dl, Median: 11,3 g/dl). Zwei Patienten waren mit 14,1 g/dl Hämoglobin nicht anämisch, alle anderen Studienteilnehmer litten unter einer renalen Anämie (niedrigster Wert: 7,9 g/dl). Der Parathormon-Spiegel lag mit 221,66 pg/ml im Durchschnitt deutlich über dem Referenzbereich 15-65 pg/ml. Abgesehen von fünf Patienten bestand bei den Studienteilnehmern ein sekundärer Hyperparathyreoidismus.

Zur Behandlung der renalen Anämie wurde 19 der Patienten Erythropoetin substituiert. Drei der Studienteilnehmer erhielten Aranesp® (Darbepoetin Alfa). Bei zwei Hämodialysepflichtigen war diese Behandlung nicht nötig.

In der Spalte „Score“ der Tabelle werden die erlebten kardiovaskulären Ereignisse in der Vorgeschichte der Patienten erwähnt. Als ein solches Ereignis gelten definitionsgemäß die

KHK (instabile Angina pectoris oder ein stattgehabter Infarkt zählen zusätzlich), eine Bypass-OP, eine TIA, ein PRIND, ein Apoplex, die höhergradige pAVK sowie die Amputation von Gliedmaßen. Hier traten Werte von 0-5 Punkten auf, der Durchschnitt lag bei 1 Punkt mit einer Standardabweichung von 2 Punkten.

Anhand von Arztbriefen wurden auch weitere Diagnosen der Studienteilnehmer dokumentiert. Als Ursachen für die chronische Niereninsuffizienz wurde bei drei Patienten eine IgA-Nephritis mit Nephrosklerose angenommen, wiederum drei litten unter Schrumpfnieren, ein Patient hatte einen M. Ormond und drei andere Studienteilnehmer wiesen in ihrer Vorgeschichte ein Nierenzellkarzinom auf. Die diabetische Nephropathie wurde bei drei Patienten als Ursache diskutiert, ein Patient hatte eine Glomerulonephritis, ein anderer eine FSGS und bei einer Studienteilnehmerin war die Genese der Niereninsuffizienz unbekannt. Auch eine polyzystische Nierendegeneration und eine mPAN waren unter den Ursachen. Bei 9 Patienten allerdings lag ein Diabetes mellitus Typ2 vor und ein Patient litt unter einem Typ1. Bei vier der 22 Patienten war eine Nierentransplantation durchgeführt worden, aufgrund eines Transplantatversagens waren die Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Studie wieder dialysepflichtig.

An Nebendiagnosen traten u.a. folgende auf: Aneurysmata, KHK (6 Pat.), Z.n. Tbc-Infektion, Cholezystolithiasis (5 Pat.), COPD (3 Pat.), Herzinsuffizienz (3 Pat.), benigne Prostatahyperplasie (1 Pat.), Karzinome des Urothels (2 Pat.), des Rectums und der Prostata (2 Pat.), periphere arterielle Verschlusskrankheit (5 Pat.), Hypothyreose, GERD (2 Pat.), Apoplex (1 Pat.), Nierenzellkarzinom (das nicht Ursache der Niereninsuffizienz war-1 Pat.), Spinalkanalstenose (1 Pat.), Colonadenom, Vorhofflimmern (3 Pat.), Sigmadivertikulitis, depressives Syndrom, Alkohol- und Nikotinabusus, Synkope, Diskusprolaps (3 Pat.), Torticollis spasticus, kongenitale Aortenstenose, CMV-Infektionen (2 Pat.), Psoriasis vulgaris. Unter den kardiovaskulären Risikofaktoren waren der Nikotinabusus vertreten, die arterielle Hypertonie (3 Pat.), die Hyperlipidämie (4 Pat.), die Hypercholesterinämie (2 Pat.) und die Hyperlipoproteinämie.

Patient	Dialysedauer in Monaten	Einzeldauer in h	Blutfluss in ml/Min	Flüssigkeits- bilanz in ml	Kt/V	Alter in a	Geschlecht 1=w, 2=f	Gewicht in kg	MBP I in mmHg	MBP II in mmHg	Hb in g/dl	CaPhProdukt in mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	PTH in pg/ml	Score
1		5	250		1,61	57	1	37	128,67	79,33	9,8		1077	0
2	29	5	250	0	1,39	61	2	71	106	109,67	11,8	32,3	207,2	5
3	111	4,5	290	-300	0,78	68	1	61	83	86	9,5	36,18	17,2	2
4	66	4	230	-1300	0,81	63	2	94,5	85,34	77,67	11,9	17,71	164,8	1
5	45	5	250	-1000	1,59	76	2	67,5	95	112,67	9,5	39,01	135,7	2
6	48	4	230	-1300	1,38	55	1	59,5	91	99,67	12,7	76,23	154	1
7	29	4,5	250	-150	1,17	64	2	94	92	97,67	11,4	21,01	130,3	0
8	7	4	250	-1000	1,03	65	2	85	95,33	110,33	12,5	26,19	42,1	1
9	56	5	250	-1000	1,21	53	2	99,5	78,33	76,33	14,1	72,05	333,4	0
10	11	5	250	-700	1,21	77	2	92	76,33	86	11,8	16,87	185	3
11	3	4	250	-1900	1,12	49	2	61,5	95,67	105,33	9,9	27,72	235	0
12	2	4	250	-1300	0,27	67	2	61	115	117,33	9,6	15,1	28,3	0
13	71	4,5	300	3000	1,07	67	2	96	96,67	90	10,5	19,83	328,4	0
14	85	3	250	1000	0,12	73	2	97,5	119,67	107,67	11,1	19,01		2
15		4	250	-1800	0,47	42	1	56	87,67	103,67	7,9	16,42		0
16	95	4	250		1,13	78	2	89			12,7	28,42	65	0
17	25	4,5	300	0	1,32	81	2	81	95,33	99,67	12,9	38,18	179,6	0
18	36	5	250	-800	1,39	45	2	61,5	65,67	53,67	10,1	14,21	91,1	2
19	34	5	200	500	1,43	71	2	79	54,33	90	10,5		351,4	0
20		4	250	-	0,32	42	2	98,2	88	98,33	10,4	25,3	121,8	0
21	101	4	250	-1500	0,28	77	2	64	93,67	93	11,6	22,68	147,7	0
22	34	2	250	-3500	0,35	63	2	90,5	73,67	97,67	10,6	2,86	9,8	4
Mittelwert	46,74	4,34	261,47	-646,77	1,06	63,36	77,1	91,25	94,84	11,04	28,36	200,24	1	
SEM	33,52	0,65	41,28	1317,89	0,41	11,83	17,73	17,23	14,98	1,45	18,01	229,82	2	
Median	36	4,5	250	-1000	1,17	64,5	80	92	97,67	10,85	23,99	150,85		

**Tabelle 4.1: Darstellung von Dialyseparametern und Patientendaten mit Mittelwert, SEM (Standardabweichung) und Median, KtV: Dialyseeffektivität, MBP I/II: mittlerer arterieller Blutdruck vor/nach der Dialyse, Hb: Hämoglobinwert, CaPhProdukt: Calcium-Phosphat-Produkt, score: Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse**

## 4.1.2. Durchmesser der retinalen Gefäße

Patient	CRAE						CRVE										
	re IA	re IIA	li IA	li IIA	re IB	li IB	re IA	re IIA	li IA	li IIA	re IB	re IIB	li IB	li IIB			
1	167,75	160,93	155,76	155,03	179,83	171,65	150,25	171,65	173,63	173,63	245,02	244,77	236,33	236,64	210,16	207,42	210,45
2	184,64	174,56	206,69	183,56	179,83	195,76	178,1	195,76	207,87	207,87	225,36	218,36	236,27	220,15	217,36	251,88	237,77
3	178,56	151,85	191,19	182,35	151,98						235,78	201,07	238,11	230,59			
4	154,8	164,13	177,99	200,73							188,06	198,21	217,65	227,41	202,06		
5	193,42	164,45	166,86	170,5							241,24	220,29	189,61	205,64			
6	193,02	190,69	209,36	183,11	216	198,88	192,44	198,88	196,89	196,89	219,43	224,93	218,69	227,38	217,51	238,42	228,44
7	174,3	167,51	172,95	177,81	126,47	153,31	164,18	153,31	175,32	175,32	199,7	218,61	179,35	182,15	171,08	191,01	181,37
8	130,88	132,13	130,38	122,47	193,63	189,28	114,92	114,92	153,46	153,46	172,74	170,98	172,74	185,4	214,87	216,63	192,49
9	169,01		131,63		171,94	159,49	165,51	159,49	157,02	157,02	207,74		207,84		220,4	232,16	232,49
10			184,85	194,51	189,94	179,01	183,74	179,01	184,76	184,76			204,9	223,55	198,26	210,27	222,07
11	173,42		155,62		157,96	173,71			164,02	164,02	246,94		250,5		228,1	236,89	221,4
12	167,69	163,42	166,58	189,05							202,6	198,05	222,39	215,84			
13	172,94	176,68	171,33	190,49	191,17	196,63	188,18	196,63	192,14	192,14	205,54	187,71	198,18	209,56	197,2	200,43	199,9
14	161,03	157,74	174,37	165,38							207,93	224,05	235,16	231,03			
15	213,4		182,3								224,34		218,15				
16	248,21	227,02	202,45	228,25							264,6	260,77	251,6	252,34			
17	130,68	152,01			135,69	145,78					174,18	179,31			178,41	173,64	
18	188,94	177,66	169,33	178,26	198	183,6	173,27	183,6	185,93	185,93	254,16	264,42	229,27	252,05	277,1	269,72	231,21
19			186,74	177,26									240,05	250,95			
20	140,3	190,63	177,82	188,43							219,6	247,6	243,92	250,67			
21	151,4	164,91	192,21	191,98							243,69	240,37	284,38	276,79			
22	153,48	178,71	167,79	174,63							178,79	180,52	167,91	179,09			
Mittelwert	172,39	170,3	174,96	180,77	173,87	171,44	174,07	171,44	179,1	179,1	217,87	215,88	221,1	225,4	212,82	217,88	211,44
SEM	27,67	20,56	20,81	21,25	27,89	26,71	15,83	26,71	17,67	17,67	27,14	27,8	28,8	26,5	29,13	26,03	22,54
Median	170,975	164,91	174,37	182,73	179,83	178,1	173,27	178,1	180,04	180,04	219,515	218,61	222,39	227,395	214,87	216,63	207,42

Tabelle 4.2: Darstellung der ermittelten Gefäßdurchmesser mit Mittelwert, SEM (Standardabweichung) und Median am rechten (re) und linken (li) Auge vor (I) und nach (II) der Dialyse an Tag A und Tag B

Patient	AVR							
	re I A	re II A	li I A	li II A	re I B	re II B	li I B	li II B
1	0,68	0,66	0,66	0,66		0,71	0,83	0,83
2	0,82	0,8	0,87	0,83	0,76	0,82	0,78	0,87
3	0,76	0,76	0,8	0,79				
4	0,82	0,83	0,82	0,88	0,75			
5	0,8	0,75	0,88	0,83				
6	0,88	0,85	0,96	0,81	0,99	0,81	0,87	0,82
7	0,87	0,77	0,96	0,98	0,74	0,86	0,85	0,91
8	0,75	0,77	0,75	0,66	0,9	0,87	0,6	0,75
9	0,81		0,63		0,78	0,71	0,74	0,68
10			0,9	0,87	0,96	0,87	0,92	0,83
11	0,7		0,62		0,69	0,73		0,74
12	0,83	0,83	0,75	0,88				
13	0,84	0,94	0,86	0,91	0,97	0,94	0,98	0,94
14	0,77	0,7	0,74	0,72				
15	0,95		0,84					
16	0,94	0,87	0,8	0,9				
17	0,75	0,85			0,76	0,84		
18	0,74	0,7	0,74	0,71	0,71	0,68	0,75	0,79
19			0,78	0,71				
20	0,64	0,77	0,73	0,75				
21	0,62	0,65	0,68	0,72				
22	0,86	0,99	1	0,98				
<b>Mittelwert</b>	0,79	0,79	0,80	0,81	0,82	0,80	0,81	0,82
<b>SEM</b>	0,09	0,09	0,11	0,10	0,11	0,08	0,11	0,08
<b>Median</b>	0,805	0,77	0,8	0,82	0,76	0,82	0,83	0,825

Tabelle 4.3: Darstellung der ermittelten Gefäßdurchmesser am rechten (re) und linken (li) Auge vor (I) und nach(II) der Dialyse an Tag A und Tag B mit Mittelwerten, Standardabweichung (SEM) und Median

#### 4.2. Vergleich der retinalen Gefäßdurchmesser

Zur Datenvalidierung wurden zunächst Messwerte für das CRAE, das CRVE und die dazugehörige AVR, die an zwei verschiedenen Messtagen erhoben wurden, einander gegenübergestellt, um zu überprüfen, ob die Daten jeweils für den Zeitpunkt vor oder nach der Dialyse reproduzierbar seien. Anschließend wurden die Werte vor und nach der Dialyse, die an einem einzigen Tag ermittelt wurden, auf bestehende Unterschiede überprüft, um einen möglichen Einfluss der Dialyse auf die Gefäßdurchmesser zu entdecken. In beiden Fällen wurden verbundene t-Tests durchgeführt.

4.2.1. Vergleich der Werte jeweils vor oder nach der Dialyse an zwei verschiedenen Tagen  
Den Tabellen 4.4-6 ist zu entnehmen, welche Signifikanz  $p$  der Messunterschied an zwei verschiedenen Messtagen A und B jeweils vor bzw. nach der Dialyse aufweist. Außerdem werden in den Tabellen die Mittelwerte und Standardabweichungen der jeweiligen Messungen angegeben.

<b>CRAE</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>p</b>
<b>rechts I</b>	167,263 ± 22,049	172,267 ± 28,862	0,59
<b>rechts II</b>	166,521 ± 18,133	173,976 ± 18,285	0,36
<b>links I</b>	170,253 ± 28,220	171,436 ± 26,706	0,85
<b>links II</b>	173,155 ± 23,631	183,75 ± 16,568	0,07

*Tabelle 4.4: Signifikanz  $p$  des Messunterschieds an zwei verschiedenen Messtagen A und B jeweils vor(I) und nach (II) der Dialyse für das CRAE des jeweils rechten oder linken Auges*

<b>CRVE</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>p</b>
<b>rechts I</b>	209,385 ± 27,728	214,281 ± 30,285	0,47
<b>rechts II</b>	212,386 ± 30,390	214,671 ± 29,452	0,81
<b>links I</b>	209,286 ± 23,248	211,440 ± 22,537	0,67
<b>links II</b>	173,155 ± 23,631	218,612 ± 18,053	0,81

*Tabelle 4.5: Signifikanz  $p$  des Messunterschieds an zwei verschiedenen Messtagen A und B jeweils vor (I) und nach (II) der Dialyse für das CRVE des jeweils rechten oder linken Auges*

<b>AVR</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>p</b>
<b>rechts I</b>	0,798 ± 0,600	0,805 ± 0,108	0,82
<b>rechts II</b>	0,793 ± 0,089	0,816 ± 0,085	0,23
<b>links I</b>	0,814 ± 0,124	0,813 ± 0,112	0,98
<b>links II</b>	0,804 ± 0,118	0,843 ± 0,062	0,19

*Tabelle 4.6: Signifikanz  $p$  des Messunterschieds an zwei verschiedenen Tagen A und B vor (I) bzw. nach (II) der Dialyse für die AVR des jeweils rechten oder linken Auges*

Es wird deutlich, dass die Messungen nicht signifikant unterschiedlich sind, wobei das CRAE des linken Auges nach der Dialyse einen tendenziellen Unterschied zwischen den beiden Messtagen aufweist ( $p < 0,1$ ).

#### 4.2.2. Vergleich der Werte vor mit denen nach der Dialyse eines einzigen Tages

Anschließend wurden die Messungen vor und nach der Dialyse an einem einzigen Tag betrachtet und ebenfalls nach einem signifikanten Unterschied gesucht. Die Tabellen 4.7-9 geben die Ergebnisse dieser Analysen wieder. Auch hier sind den Tabellen zusätzlich Mittelwerte und Standardabweichungen zu entnehmen.

<b>CRAE</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>p</b>
<b>rechts A</b>	170,120 ± 28,249	170,296 ± 20,561	0,97
<b>rechts B</b>	176,063 ± 28,390	176,452 ± 14,466	0,94
<b>links A</b>	178,036 ± 19,071	180,767 ± 21,246	0,45
<b>links B</b>	171,436 ± 26,706	180,780 ± 17,877	0,79

*Tabelle 4.7: Signifikanz p des Messunterschieds vor (I) bzw. nach (II) der Dialyse an zwei verschiedenen Messtagen A bzw. B für das CRAE des jeweils rechten oder linken Auges mit Mittelwerten und Standardabweichungen*

<b>CRVE</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>p</b>
<b>rechts A</b>	216,378 ± 28,472	215,884 ± 27,804	0,89
<b>rechts B</b>	213,901 ± 30,479	218,653 ± 27,309	0,26
<b>links A</b>	220,361 ± 30,225	225,402 ± 26,502	0,06
<b>links B</b>	211,440 ± 22,537	220,159 ± 17,509	0,05

*Tabelle 4.8: Signifikanz p des Messunterschieds vor (I) oder nach (II) der Dialyse an zwei verschiedenen Messtagen A bzw. B für das CRVE jeweils des rechten oder linken Auges mit Mittelwerten und Standardabweichungen*

AVR	I	II	p
rechts A	0,787 ± 0,860	0,794 ± 0,092	0,69
rechts B	0,826 ± 0,116	0,813 ± 0,822	0,66
links A	0,816 ± 0,098	0,811 ± 0,102	0,76
links B	0,813 ± 0,112	0,824 ± 0,079	0,69

*Tabelle 4.9: Signifikanz p des Messunterschieds vor (I) oder nach (II) der Dialyse an zwei verschiedenen Messtagen A bzw. B für die AVR des jeweils rechten oder linken Auges mit Mittelwerten und Standardabweichungen*

Das Fehlen eines signifikanten Unterschieds bei diesen Analysen zeigt, dass die Gefäßdurchmesser sich durch die Dialyse nicht nach einem auf diese Weise messbaren Prinzip vergrößern oder verkleinern. Auffällig sind jedoch die Werte des CRVE für das linke Auge, die für beide Messtage einen tendenziellen Unterschied aufweisen ( $p < 0,1$ ). Weil es daher irrelevant erschien, ob vor oder nach der Dialyse gemessen wurde, sind bei den im Folgenden durchgeführten Untersuchungen stets die Werte des rechten Auges vor der Dialyse verwendet worden.

Die Abbildungen 4-9 verdeutlichen die Veränderungen der Gefäßdurchmesser vor und nach Dialyse jeweils für das rechte Auge auch graphisch. Die Graphiken wurden jeweils zweimal erstellt: bei der zweiten Ausführung („korrigierte Mittelwerte“) fehlen die Werte der Gefäße, die sich nicht oder um weniger als einen bestimmten Grenzwert vergrößert oder verkleinert hatten. Dieser Wert betrug für das CRAE und CRVE  $1,5 \mu\text{m}$  und für die AVR 0,02.

Die Boxplots in den Abbildungen 10-15 machen deutlich, dass ein Angleichen um einen Mittelwert stattfindet, die Varianz der Werte nimmt ab, während sich der Median der Durchmesser bzw. der Ratio kaum verändert. Dies ist vor allem für das CRAE deutlich zu erkennen.

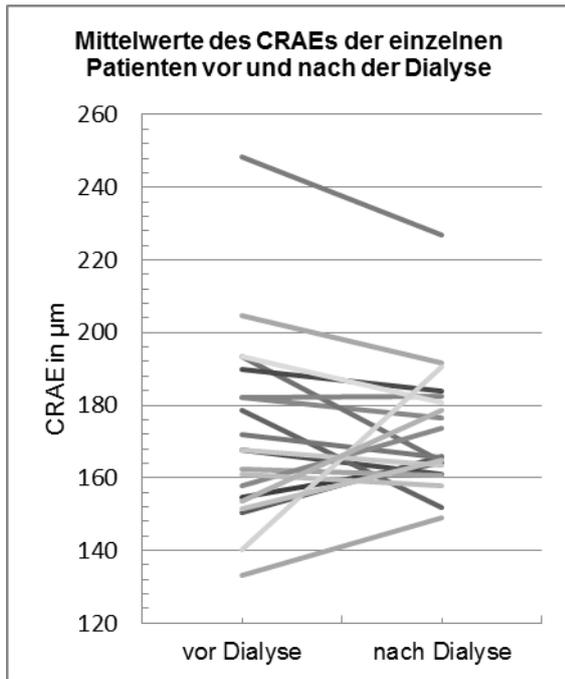


Abbildung 4: Mittelwerte des CRAE der einzelnen Patienten vor und nach der Dialyse für das jeweils rechte Auge

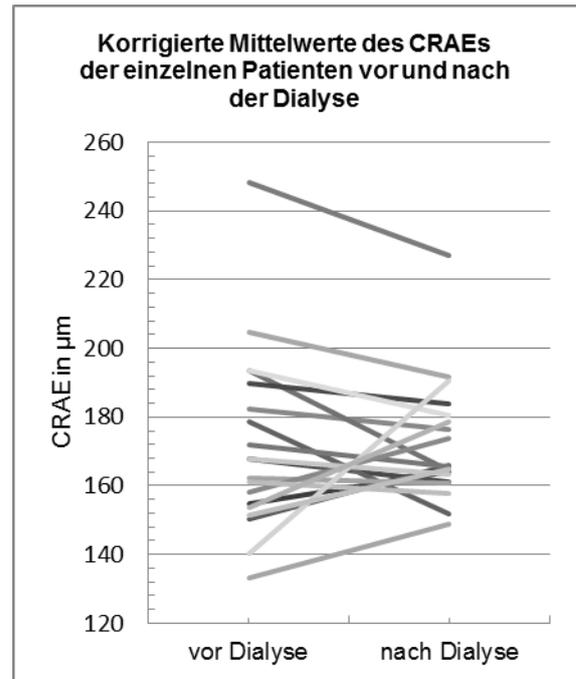


Abbildung 5: Korrigierte Mittelwerte des CRAE der einzelnen Patienten vor und nach der Dialyse für das jeweils rechte Auge, Erklärung im Text

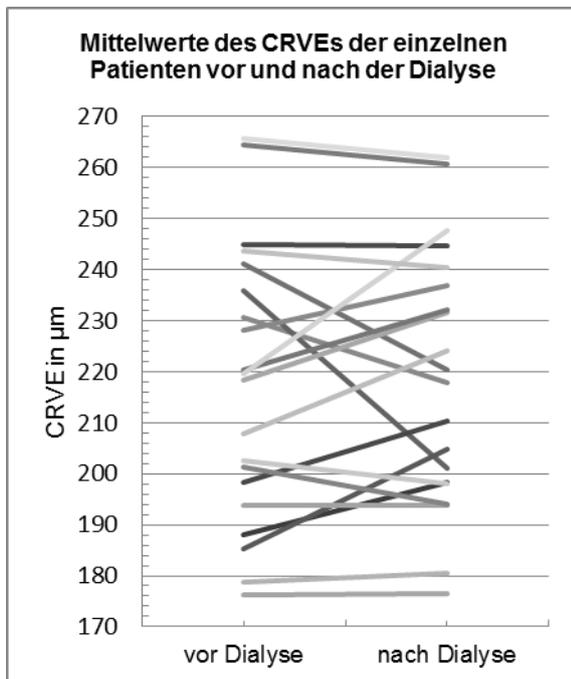


Abbildung 6: Mittelwerte des CRVE der einzelnen Patienten vor und nach der Dialyse für das jeweils rechte Auge

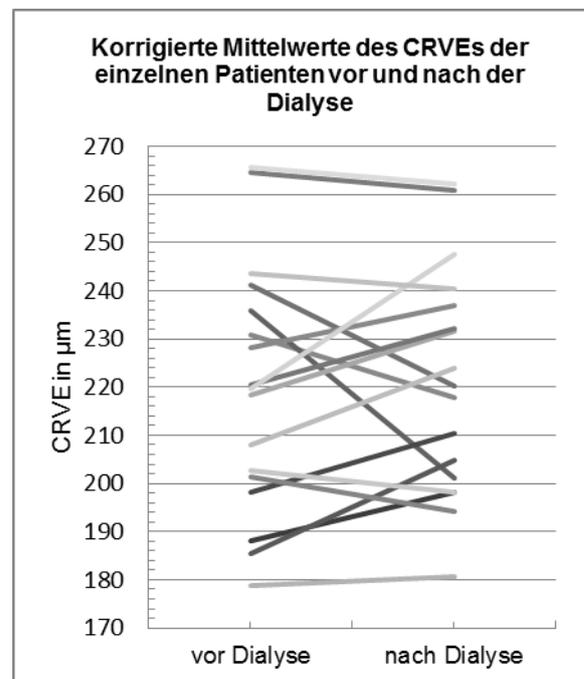


Abbildung 7: Korrigierte Mittelwerte des CRVE der einzelnen Patienten vor und nach der Dialyse für das jeweils rechte Auge, Erklärung im Text

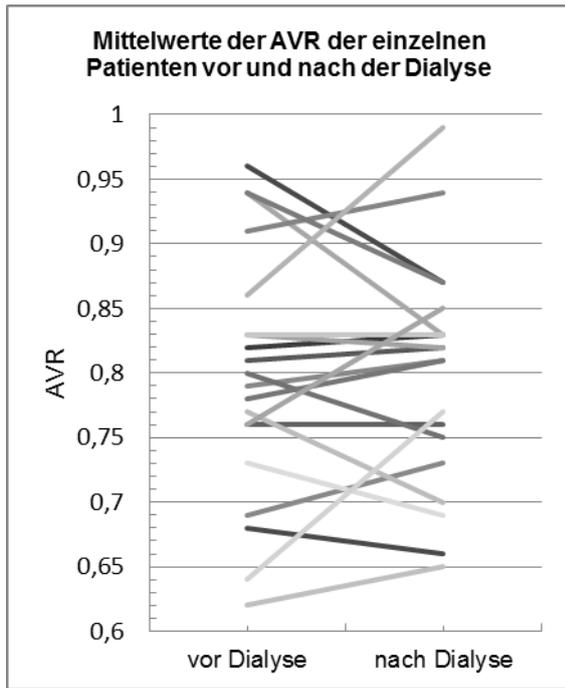


Abbildung 8: Mittelwerte der AVR der einzelnen Patienten vor und nach der Dialyse für das jeweils rechte Auge

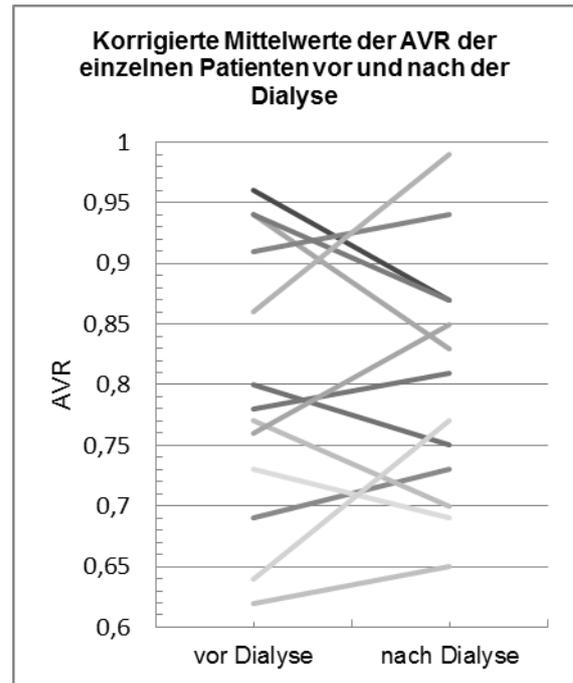


Abbildung 9: Korrigierte Mittelwerte der AVR der einzelnen Patienten vor und nach der Dialyse für das jeweils rechte Auge, Erklärung im Text

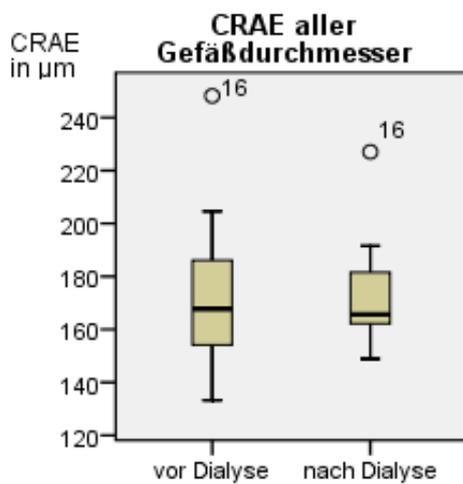


Abbildung 10: Darstellung der Mittelwerte des CRAE für das rechte Auge als Boxplot, Werte vor und nach der Dialyse

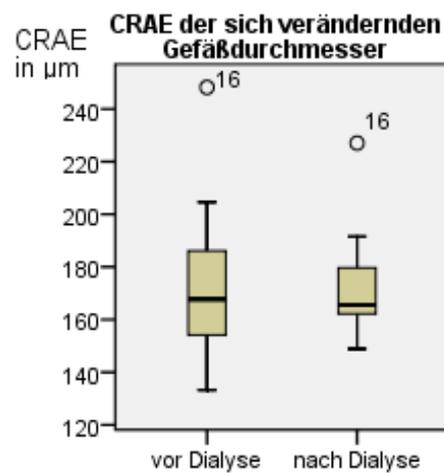


Abbildung 11: Darstellung der Mittelwerte des CRAE für das rechte Auge als Boxplot unter Vernachlässigung der stabilen Gefäßdurchmesser, Werte vor und nach der Dialyse

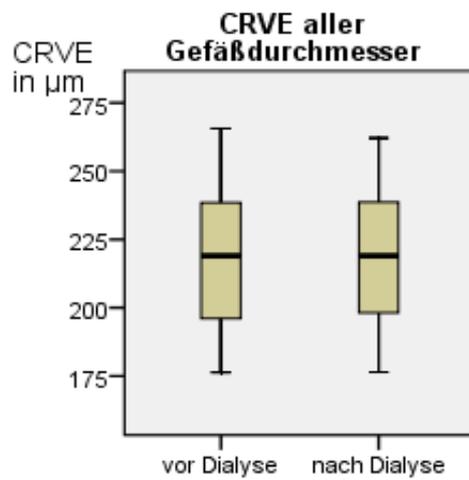


Abbildung 12: Darstellung der Mittelwerte des CRVE für das rechte Auge als Boxplot, Werte vor und nach der Dialyse

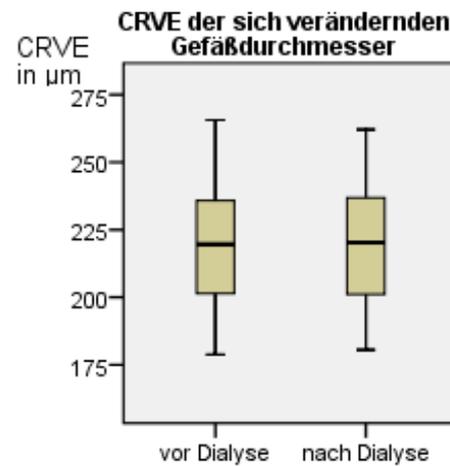


Abbildung 13: Darstellung der Mittelwerte des CRVE für das rechte Auge als Boxplot unter Vernachlässigung der stabilen Gefäßdurchmesser, Werte vor und nach der Dialyse

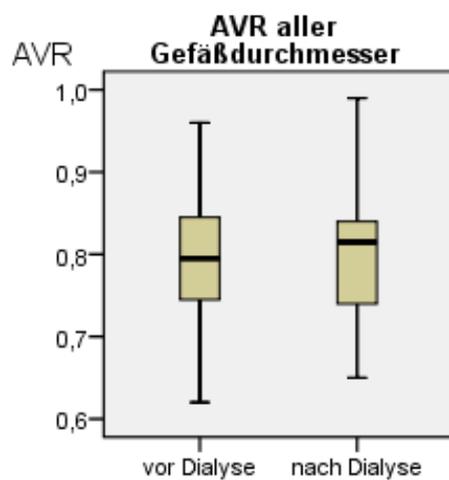


Abbildung 14: Darstellung der Mittelwerte der AVR für das rechte Auge als Boxplot, Werte vor und nach der Dialyse

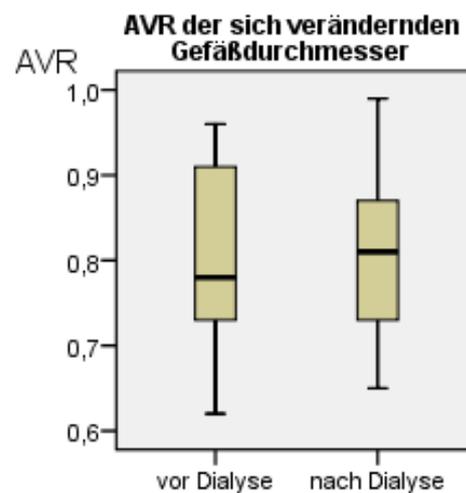


Abbildung 15: Darstellung der Mittelwerte der AVR für das rechte Auge als Boxplot unter Vernachlässigung der stabilen Gefäßparameter, Werte vor und nach der Dialyse

Bei zwanzig betrachteten Fällen nimmt der Durchmesser des CRAE nach der Dialyse bei zwölf Patienten ab und bei acht zu (siehe Abb. 4).

In Abbildung 5 wurden die Werte noch einmal unter Ausschluss derjenigen Messungen betrachtet, die sich vor und nach Dialyse um weniger als einen festgelegten Grenzwert veränderten. Es verbleiben dadurch neunzehn Messungen, bei denen sieben eine Vergrößerung und zwölf eine Verminderung des Gefäßdurchmessers nach Dialyse zeigen.

Analog zeigen die Abbildungen 6 und 7 nun in gleicher Weise, wie sich das CRVE nach der Dialyse verändert und wie es sich damit verhält, wenn man die Gefäße, die sich um weniger als den genannten Wert in ihrem Durchmesser verändern, aus der Betrachtung herausnimmt.

Man erkennt in Abbildung 6, dass das CRVE einmal unbeeinflusst bleibt, in zehn Fällen ansteigt und in neun sinkt. Abbildung 7 verdeutlicht, dass das CRVE bei 17 Betrachtungen in neun Fällen ansteigt und in acht sinkt. In den Abbildungen 8 und 9 wurden diese Analysen auch für die AVR durchgeführt und es ist zu erkennen, dass die AVR nach der Dialyse in acht von zwanzig Fällen zunimmt, bei zehn Patienten sinkt und in zwei Fällen vollkommen unbeeinflusst bleibt.

Nimmt man nun auch hier die Wertepaare heraus, die sich um weniger als 0,02 verändern, ergeben sich dadurch nur noch 13 Messungen für die AVR, bei denen in sieben Fällen eine Zunahme und in sechs Fällen eine Abnahme des arteriovenösen Größenverhältnisses zu verzeichnen ist (siehe Abb. 9).

#### 4.2.3. Betrachtung der Veränderungen der Gefäßdurchmesser in Abhängigkeit von den Ausgangswerten vor der Dialyse

Es wurden für die Veränderungen der Gefäßdurchmesser zwei Gruppen definiert: Bezüglich des CRAE wurden einer Gruppe 1 die Werte der Patienten 17, 20, 7, 21, 22, 4 und 11 zugeordnet. Ihr Ausgangswert war kleiner als 160  $\mu\text{m}$  vor der Dialyse. Gruppe 2 umfasste diejenigen Patienten, deren Ausgangswert größer als 160  $\mu\text{m}$  war. Die Werte der Differenzen nach der Dialyse versus vor der Dialyse sind signifikant unterschiedlich. Die mittlere Differenz betrug 31,28  $\mu\text{m}$  bei einem  $p < 0,001$ , was einem Cutoff zwischen den Werten 11 und 14 entspricht. Abbildung 16 zeigt die Differenzen in den beiden Gruppen im Säulendiagramm.

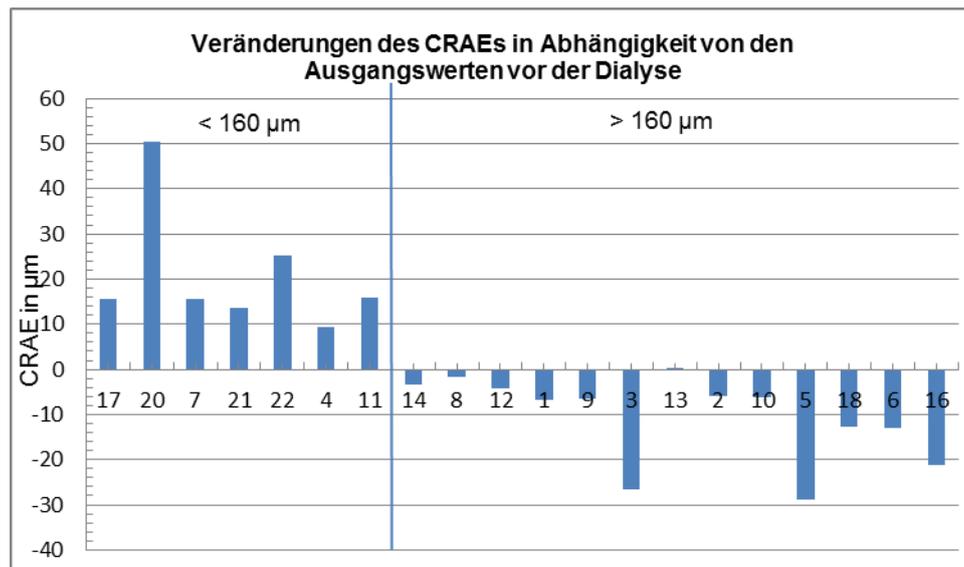


Abbildung 16: Veränderungen des CRAEs in Abhängigkeit von den Ausgangswerten vor der Dialyse, einzelne Balken entsprechen verschiedenen Patienten

Dasselbe wurde für die Veränderungen des CRVE und der AVR durchgeführt (siehe Abbildungen 17 und 18). Bei der Analyse der Differenzen des CRVE vor und nach der Dialyse enthielt Gruppe 1 die Patienten 22, 7, 4, 10, 13, 12 und 14 bei einem Ausgangswert kleiner als 230 µm vor der Dialyse. Gruppe 2 umfasste diejenigen Patienten (6, 20, 9, 11, 2, 3, 5, 21, 16 und 18), deren Ausgangswert größer als 230 µm war. Die Werte der Differenzen nach der Dialyse versus vor der Dialyse sind beim CRVE jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Die mittlere Differenz betrug 8,54 µm bei einem  $p=0,28$ , bei einem Cutoff zwischen den Werten 14 und 6. Abbildung 17 verdeutlicht dies auch graphisch.

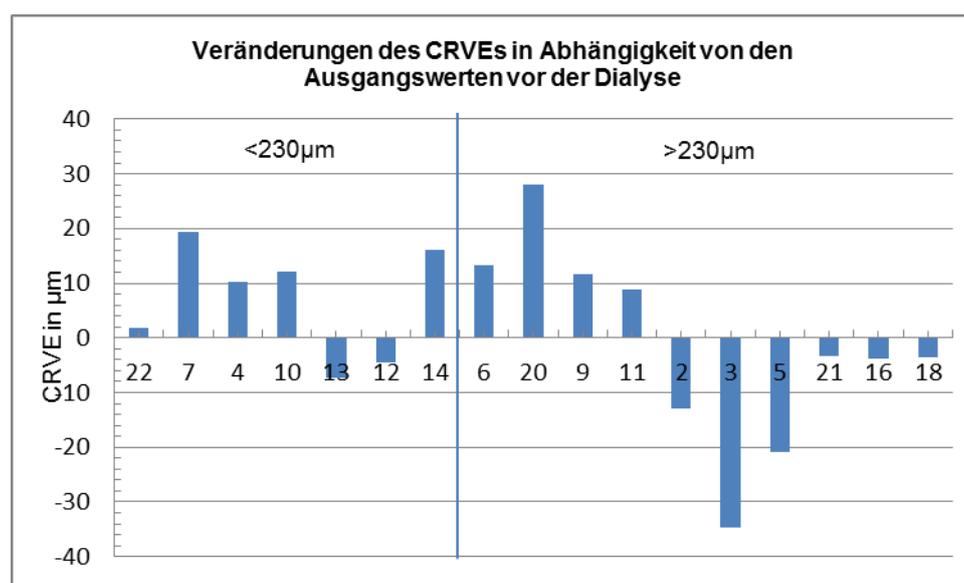


Abbildung 17: Veränderungen des CRVEs in Abhängigkeit von den Ausgangswerten vor der Dialyse, einzelne Balken entsprechen verschiedenen Patienten

Für die AVR ist das Ergebnis auch nicht signifikant. Bei einem  $p=0,23$  und einer mittleren Differenz von 0,057 gehörten zur Gruppe 1 die Patienten 5, 6, 9, 10, 11, 13 und 14 bei einem Ausgangswert kleiner als 0,8 vor der Dialyse. Gruppe 2 umfasste diejenigen Patienten (16, 17, 18, 20, 21, 22), deren Ausgangswert größer als 0,8 war. Der Cutoff lag hier zwischen den Werten 14 und 16. Zu sehen sind diese Ergebnisse in Abbildung 18.

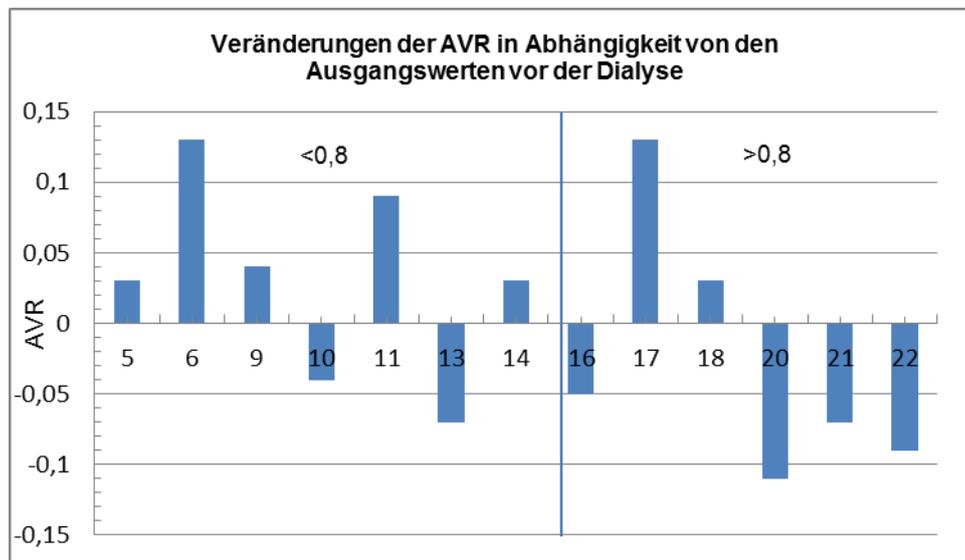


Abbildung 18: Veränderungen der AVR in Abhängigkeit von den Ausgangswerten vor der Dialyse, einzelne Balken entsprechen verschiedenen Patienten

#### 4.3. Unterschiede zwischen dilatierenden und kontrahierenden Gefäßen

Den in Abschnitt 4.2.3 entdeckten Sachverhalten wurde im Folgenden weiter nachgegangen: Zunächst wurden die Studienteilnehmer erneut in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe bestand aus denjenigen Patienten, deren retinale Gefäße nach der Dialyse dilatierten („steigend“) und die zweite aus den Dialysepflichtigen, deren Gefäße sich entweder kontrahierten oder den Tonus nicht veränderten („fallend“). Danach wurden t-Tests für unverbundene Stichproben durchgeführt, um zu erkennen, ob zwischen den beiden beschriebenen Gruppen Unterschiede in Bezug auf weitere Parameter festzustellen seien, hier bezüglich der Dialyseeffektivität, kardiovaskulärer Ereignisse (in der Tabelle mit „cv events“ bezeichnet), des Blutdrucks, des Calcium-Phosphat-Produkts, des Parathormon-Spiegels, der Flüssigkeitsbilanz, bezüglich Alter, Trockengewicht und Geschlecht der Patienten sowie der Dauer der Dialyse. Es wurde auch der Frage nachgegangen, ob die Patienten mit zu Beginn engeren Gefäßen (hier Gruppe 1) höhere Morbiditäten aufweisen als die Patienten der Gruppe 2. In den Tabellen 4.10-12 sind die Ergebnisse dieser Analysen zu sehen.

Nach der ersten Testrunde wurden diejenigen Werte eliminiert, die sich extrem von den anderen unterschieden, um anschließend noch eine Untersuchung ohne diese Ausreißer durchzuführen. Die veränderten Ergebnisse sind im Folgenden und in den Tabellen mit ´ gekennzeichnet.

Betrachtet man zunächst das CRAE gehören zur Gruppe 1 die Patienten 4,7,11,17 und 20-22 sowie zur Gruppe 2 Patient 1-3, 5/6, 8-10, 12-14, 16 und 18. Die vor der Dialyse sehr engen Gefäße ( $< 160 \mu\text{m}$ , Gruppe 1) weiten sich, bis sie nach der Dialyse mittlere Durchmesser erreicht haben (prä-dialysär  $148,79 \mu\text{m}$ , post-dialysär  $169,55 \mu\text{m}$ ). Umgekehrt zeigen die Gefäße mit relativ hohen Werten zu Beginn (Median:  $184,84 \mu\text{m}$ ,  $>160 \mu\text{m}$ , Gruppe 2) nach der Dialyse Werte im mittleren Bereich ( $174,33 \mu\text{m}$ ). Signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen sind aber nur die Werte für das CRAE vor der Dialyse ( $p=0,001$ ). Die mittlere Differenz beträgt  $36,06 \mu\text{m}$ , wobei die Gefäße in Gruppe 1 insgesamt enger sind.

Sehr interessant ist die Betrachtung der Dialyseeffektivität (in der Tabelle als Kt/V bezeichnet). In der ersten Untersuchung findet sich ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p=0,14$ ): die Werte der Gruppe 1 sind mit  $0,76$  im Mittel schlechter als der Durchschnitt der Gruppe 2 mit  $1,09$ . Vernachlässigt man aber die Werte der Patienten 14 mit dem Wert  $0,12$  und 16 mit  $\text{Kt/V}=1,13$  für die Effektivität der Dialyse, so ergibt sich im unabhängigen t-Test ein  $p'=0,05$ . Die Patienten mit den engeren Gefäßen haben also eine beinahe signifikant weniger effektive Dialyse als die mit den weiteren Gefäßen.

Auch unter den anderen Parametern finden sich einige „Ausreißer“: Diese sind bezüglich des PTH-Spiegels Patient 22 ( $9,8 \text{ pg/ml}$ ), Patient 1 ( $1077 \text{ pg/ml}$ ), Patient 9 ( $333,4 \text{ pg/ml}$ ) und Patient 13 ( $328,4 \text{ pg/ml}$ ). Mittelwert Gruppe 1 mit Patient 22:  $138,49 \text{ pg/ml}$ , Mittelwert ohne Patient 22:  $159,93 \text{ pg/ml}$ ; Mittelwert Gruppe 2 mit Patienten 1,9,13:  $222,03 \text{ pg/ml}$ , Mittelwert ohne diese Patienten:  $102,84 \text{ pg/ml}$ ). Bezüglich des Calcium-Phosphat-Produkts wurden die Patienten 6, 9 und 22 als Ausreißer definiert: Patient 22 ( $2,86 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ), Mittelwert in Gruppe 1 mit Patient 22:  $22,21 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ , Mittelwert ohne Patient 22:  $25,43 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ; Patient 6 ( $76,23 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ), Patient 9 ( $72,05 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ), Mittelwert in Gruppe 2 mit Patienten 6/9:  $32,95 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ , Mittelwert ohne diese:  $24,71 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ . Die Werte zur Flüssigkeitsbilanz sind nur bei Patient 22 extrem auffällig, hier wurden bei der Dialyse  $3500 \text{ ml}$  Flüssigkeit entzogen. Mittelwert mit Patient 22 in Gruppe 1:  $-1175 \text{ ml}$ , Mittelwert ohne Patient 22:  $-787,5 \text{ ml}$ . Der Wert des Trockengewichts von Patient 1 mit  $37,5 \text{ kg}$  wurde ebenfalls als Ausreißer definiert. Mittelwert in Gruppe 2 mit Patient 1:  $75,19 \text{ kg}$  und ohne diesen  $78,33 \text{ kg}$  (siehe Tabelle 4.10).

Diese Ergebnisse sind aber weder mit noch ohne Ausreißer statistisch signifikant.

Die Patienten, deren Werte als Ausreißer definiert wurden, seien im Folgenden kurz beschrieben: Patient 14, der mit einer sehr geringen Dialyseeffektivität auffällt, leidet unter

einem Typ 2-Diabetes und hat 2 Punkte bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse. Auch Patient 22, der bezüglich mehrerer Parameter (PTH-Spiegel, Calcium-Phosphat-Produkt und Flüssigkeitsbilanz) ungewöhnlich schlechte Werte aufweist, hat einen Diabetes Typ 2 und hat 4 Punkte für kardiovaskuläre Ereignisse. Bei Patient 1 (Trockengewicht und PTH-Spiegel auffallend) handelt es sich um eine Patientin mit einer konsumierenden Erkrankung in fortgeschrittenem Stadium. Patient 9 (PTH-Spiegel, Calcium-Phosphat-Produkt ungewöhnlich hoch) leidet unter einer IgA-Nephropathie. Patient 6 (Calcium-Phosphat-Produkt) hat eine terminale Niereninsuffizienz ungeklärter Genese und bekommt aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit einen Punkt bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse. Patient 13 (PTH-Spiegel) wurde bereits zweimal nierentransplantiert und leidet unter einem steroidinduzierten Diabetes mellitus. Patient 16 (Dialyseeffektivität) hat ebenfalls einen Diabetes mellitus Typ 2 und wurde aufgrund eines Nierenzellkarzinoms teilweise nephrektomiert.

Betrachtet man im Anschluss das CRVE gehören zur Gruppe 1 die Patienten 4, 6, 7, 9-11, 14, 20 und 22 sowie zur Gruppe 2 Patient 1-3, 5, 8, 12, 13,16-18 und 21 (siehe Tabelle 4.11).

Die dilatierenden Venen sind vor der Dialyse enger als die kontrahierenden/unveränderten Gefäße ( $205\mu\text{m}$  in Gruppe 1 versus  $227,34\mu\text{m}$  in Gruppe 2). Dieser Unterschied ist beinahe signifikant:  $p=0,06$ . Die vor der Dialyse sehr engen Gefäße dilatieren auf mittlere Durchmesser (prädialysär  $205\mu\text{m}$ , postdialysär  $218,47\mu\text{m}$ ). Umgekehrt zeigen die Venen mit relativ hohen Werten zu Beginn ( $227,34\mu\text{m}$ ) nach der Dialyse ebenfalls Werte im mittleren Bereich ( $219,06\mu\text{m}$ ). Betrachtet man die Dialyseeffektivität findet man einen nicht signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen:  $p=0,31$ . Es besteht eine Tendenz in Richtung einer geringeren Dialyseeffektivität ( $Kt/V=0,85$ ) bei den vor der Dialyse engeren Venen als bei den weiteren ( $Kt/V=1,07$ ). Auch durch Vernachlässigung des Patienten 14 ( $Kt/V=0,12$ ) ändert sich dieser Sachverhalt nicht (Mittelwert ohne Patient 14:  $0,95$ ).

Durch Elimination des Werts von Patient 16 ( $Kt/V=1,13$ ) verändert sich nicht einmal der Mittelwert in Gruppe 2.

Jene Ausreißer, die bei Betrachtung der CRAE in den beiden Gruppen definiert wurden, wurden auch hier in einer zweiten Testdurchführung vernachlässigt: Bezüglich des PTH-Spiegels fanden sich ein Mittelwert in Gruppe 1 mit Patienten 9 und 22 von  $164,89\text{ pg/ml}$  und ein Mittelwert ohne diese von  $162,65\text{ pg/ml}$ . In Gruppe 2 wurde mit den Patienten 1 und 13 ein Mittelwert von  $210,43\text{ pg/ml}$  ermittelt, ohne diese betrug er  $101,03\text{ pg/ml}$ . Durch das Vernachlässigen der genannten Werte wird das Ergebnis signifikant:  $p=0,69$  beim ersten Test versus  $p=0,04$  bei der zweiten Runde. Bezüglich des Calcium-Phosphat-Produkts gehören die Patienten 6, 9 und 22 bei der Betrachtung des CRVE zur Gruppe 1: Mittelwert in

Gruppe 1 mit diesen:  $30,97 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ , Mittelwert ohne diese:  $21,27 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ . Damit findet sich in der ersten Untersuchung in Gruppe 1 ein höheres Calcium-Phosphat-Produkt und bei der zweiten Untersuchung erreichen die Patienten aus Gruppe 2 im Mittel höhere Werte (Mittelwert Gruppe 2:  $27,21 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ). Der hohe Wert für die Flüssigkeitsbilanz bei Patient 22 (-3500 ml) ändert, auch wenn man ihn im Test vernachlässigt, nichts an der Tatsache, dass den Patienten der Gruppe 1 (Mittelwert -1080 ml mit und -778 ml ohne Patient 22) mehr Flüssigkeit entzogen wird, als denen der Gruppe 2 (Mittelwert 390 ml). Die soeben genannten Ergebnisse für das Calcium-Phosphat-Produkt und die Flüssigkeitsbilanz waren nicht signifikant.

Das Trockengewicht von Patient 1 mit 37,5 kg wurde ebenfalls wieder als Ausreißer definiert. Mittelwert in Gruppe 2 mit Patient 1: 70,32 kg und ohne diesen 73,6 kg. Unerheblich, ob im ersten oder zweiten Test, das Ergebnis ist signifikant:  $p=0,03$  bzw.  $p=0,04$ . Die Patienten der Gruppe 1 haben auch in der Grundgesamtheit ein höheres Gewicht als die der Gruppe 2.

Diese Untersuchungen wurden auch für die AVR durchgeführt und im Folgenden beschrieben (siehe Tabelle 4.12):

Zur Gruppe 1 gehören die Patienten 9, 11, 13, 17 und 20-22, zur Gruppe 2 die Patienten 1-3, 4-6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 und 18. Das Verhältnis der Arterien zu den Venen ist in den beiden Gruppen nur geringfügig unterschiedlich: 0,75 in Gruppe 1 versus 0,82 in Gruppe 2. Nach der Dialyse steigt es in Gruppe 1 auf 0,82 und in Gruppe 2 sinkt es auf 0,78. Diese Unterschiede sind nicht signifikant:  $p=0,13$  vor der Dialyse,  $p=0,45$  nach der Dialyse. Die Betrachtung der Dialyseeffektivität liefert ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse:  $p=0,24$  bzw. ohne die Ausreißerwerte der Patienten 14 und 16:  $p=0,11$ . Die Dialyseeffektivität ist, wie schon bei den Tests zum CRAE/CRVE beobachtet (wenn auch nicht signifikant), in Gruppe 1 ( $Kt/V=0,8$ ) niedriger als in Gruppe 2 ( $Kt/V=1,07$  bzw. ohne Ausreißer  $Kt/V=1,15$ ). Auch unter Vernachlässigung derselben Ausreißer wie in den vorausgegangenen Untersuchungen erhält man bei keinem Test ein signifikantes Ergebnis.

Der PTH-Spiegel ist in Gruppe 1 im Mittel in der ersten Testrunde zwar geringfügig niedriger ( $190,87 \text{ pg/ml}$ ) als in Gruppe 2 ( $191,48 \text{ pg/ml}$ ). Dies ändert sich aber gravierend nach Elimination der Ausreißerwerte: Gruppe 1:  $166,13 \text{ pg/ml}$ , Gruppe 2:  $110,97 \text{ pg/ml}$ . Bei einem  $p=1$  in der ersten Runde, bzw einem  $p=0,15$  in der zweiten Durchführung findet sich kein signifikantes Ergebnis.

Das Calcium-Phosphat-Produkt beträgt in Gruppe 1 im Mittel  $29,8 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  und sinkt ohne die Patienten 9 und 22 auf  $26,74 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ . In Gruppe 2 verringert es sich bei Elimination von Patientenwert 6 von  $28,52 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  auf  $24,18 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ . Damit bleibt es in Gruppe 1 höher als in Gruppe 2. Zur Flüssigkeitsbilanz findet sich ein Mittelwert mit Patient 22 in Gruppe 1:  $-792,86$

ml und ein Mittelwert ohne diesen von -341,67 ml. Das ist im ersten Fall höher und im zweiten Test niedriger als der Mittelwert von Gruppe 2 (-672,92 ml). Der Mittelwert zum Trockengewicht in Gruppe 2 beträgt mit Patient 1 74,69 kg und ohne diesen 77,79 kg, was in jedem Fall niedriger ist als das mittlere Gewicht der Gruppe 1 mit 84,46 kg. Die folgenden Tabellen 4.10-12 zeigen alle Daten in der Übersicht. Die unterstrichenen Werte entsprechen den beschriebenen „Ausreißern“.

steigend	CRAE vor D.	CRAE nach D.	KtV	cv events	RR syst.	RR diast.	CaPh	PTH	Bilanz	Dauer	TG	Alter	Geschlecht
4	154,8	164,13	0,81	1	116	70	17,71	164,8	-1500	5	94,5	63	2
7	150,39	165,85	1,168	0	136	68	21,01	130,3	175	2	94	64	2
11	157,96	173,71	1,12	0	112	61	27,72	220	-1900	0	63	49	2
17	133,19	148,9	1,27	0	136	65	38,18	175	0	2	80,5	81	2
20	140,3	190,63	0,32	0	151	65	25,3	121,8	0	1	98,2	42	2
21	151,4	164,91	0,28	0	151	65	22,68	147,7	-1500	1	64	77	2
22	153,48	178,71	0,35	4	113	54	2,86	9,8	-3500	2	90,5	63	2
Mittelwert	148,79	169,55	0,76	0,71	127,33	63,83	22,21	138,49	-1175	2	83,53	60,33	2
Mittelwert*							25,43	159,93	-787,5				

fallend	CRAE vor D.	CRAE nach D.	KtV	cv events	RR syst.	RR diast.	CaPh	PTH	Bilanz	Dauer	TG	Alter	Geschlecht
1	167,75	160,93	1,611	0	108	46		107,7	-900		37,5	57	1
2	182,24	176,33	1,39	5	142	86	32,3	207,2	0	2	71	61	2
3	178,56	151,85	0,78	2	127	61	36,18	17,2	-300	8	61	68	1
5	193,42	164,45	1,59	2	171	57	39,01	135,7	-1000	5	67,5	76	2
6	204,51	191,57	1,38	1	132	82	76,23	154	-1650	4	59,5	55	1
8	162,26	160,71	1,03	1	150	72	26,19	42,1	-850	0,5	85	65	2
9	171,94	165,51	1,21	0	140	84	72,05	333,4	-1500	4	99,5	53	2
10	189,94	183,74	1,21	3	117	55	16,87	185	-850	0,5	92	77	2
12	167,69	163,42	0,27	0	163	91	15,1	28,3	-1300	0	61	67	2
13	182,06	182,43	1,071	0	177	91	19,83	328,4	2850	2,5	95,5	67	2
14	161,03	157,74	0,12	2	177	91	19,01	65	1000	4,5	97,5	73	2
16	248,21	227,02	1,13	0			28,42			5	89	78	2
18	193,47	180,63	1,387	2	156	62	14,21	91,1	-900	2,5	61,5	45	2
Mittelwert	184,85	174,33	1,09	1,38	143,91	71,55	32,95	222,03	-450	3,21	75,19	64,58	1,77
Mittelwert*			1,18				24,71	102,84	-450		78,33		
p	<0,01*	0,58	0,14	0,35	0,13	0,17	0,23	0,47	0,25	0,28	0,33	0,47	0,82
p'			0,05*				0,87	0,9	0,57		0,5		

Tabelle 4.10: Daten der Dialyseparameter in den verschiedenen Gruppen (steigend/fallend) für das CRAE, \* = signifikantes Ergebnis, CRAE in  $\mu\text{m}$ , KtV = Dialyseeffektivität, cv events = kardiovaskuläre Ereignisse, RR syst/diast = systolischer/diastolischer Blutdruck, CaPh = Calcium-Phosphat-Produkt, PTH = Parathormon-Spiegel, Bilanz = Flüssigkeitsbilanz, TG = Trockengewicht, Mittelwert/p = Analyse unter Vernachlässigung der Ausreißer, unterstrichen: ungewöhnlich hohe/niedrige Werte („Ausreißer“, genaue Erklärung siehe Text)

steigend	CRVE vor D.	CRVE nach D.	KüV	cv events	RR syst.	RR diast.	CaPh	PTH	Bilanz	Dauer	TG	Alter	Geschlecht
4	188,06	198,21	0,81	1	116	70	17,71	164,8	-1500	5	94,5	63	2
6	218,47	231,68	1,38	1	132	82	<u>76,23</u>	154	-1650	4	59,5	55	1
7	185,39	204,81	1,168	0	136	68	21,01	130,3	175	2	94	64	2
9	220,4	232,16	1,21	0	140	84	<u>72,05</u>	<u>333,4</u>	-1500	4	98,5	53	2
10	198,26	210,27	1,21	3	177	55	16,87	185	-850	0,5	92	77	2
11	228,1	236,89	1,12	0	112	61	27,72	220	-1900	0	63	49	2
14	207,93	224,05	<u>0,12</u>	2	177	91	19,01	1000	1000	4,5	97,5	73	2
20	219,6	247,6	0,32	0			25,3	121,8	0		98,2	42	2
22	178,79	180,52	0,35	4	113	54	<u>2,86</u>	<u>9,8</u>	<u>-3500</u>	2	90,5	63	2
Mittelwert	205	218,47	0,85	1,22	137,9	70,63	30,97	164,89	-1080,6	2,75	87,63	59,89	1,89
Mittelwert*			0,95				21,27	162,65	-778,13				
fallend	CRVE vor D.	CRVE nach D.	KüV	cv events	RR syst.	RR diast.	CaPh	PTH	Bilanz	Dauer	TG	Alter	Geschlecht
1	245,02	244,77	1,611	0	108	46		<u>107,7</u>	<u>-900</u>		<u>37,5</u>	57	1
2	230,72	217,86	1,39	5	142	86	32,3	207,2	0	2	71	61	2
3	235,78	201,07	0,78	2	127	61	36,18	17,2	-300	8	61	68	1
5	241,24	220,29	1,59	2	171	57	39,01	135,7	-1000	5	87,5	76	2
8	193,81	193,81	1,03	1	150	72	26,19	42,1	-850	0,5	85	65	2
12	202,6	198,05	0,27	0	163	91	15,1	28,3	-1300	0	61	67	2
13	201,37	194,07	1,071	0	144	72	19,83	<u>328,4</u>	2850	2,5	95,5	67	2
16	264,6	280,77	<u>1,13</u>	0			28,42	65		5	89	78	2
17	176,3	176,48	1,27	0	136	65	38,18	175	0	2	80,5	81	2
18	265,63	262,07	1,387	2	156	62	14,21	91,1	-900	2,5	61,5	45	2
21	243,69	240,37	0,28	0	151	65	22,68	147,7	-1500	1	64	77	2
Mittelwert	227,34	219,06	1,07	1,09	144,8	67,7	27,21	210,43	-390	2,85	70,32	66,44	1,82
Mittelwert*			1,07				101,03				73,6		
p	0,063	0,96	0,31	0,85	0,52	0,66	0,68	0,69	0,26	0,93	0,03*	0,24	0,68
p'			0,54				0,16	0,04*	0,49		0,04*		

**Tabelle 4.11: Daten der Dialyseparameter in den verschiedenen Gruppen (steigend/fallend) für das CRVE, \*signifikantes Ergebnis, CRVE in  $\mu\text{m}$ , KüV=Dialyseeffektivität, cv events=kardiovaskuläre Ereignisse, RR syst/diast=systolischer/diastolischer Blutdruck, CaPh=Calcium-Phosphat-Produkt, PTH=Parathormon-Spiegel, Bilanz=Flüssigkeitsbilanz, TG=Trockengewicht, Mittelwert/p'=Analyse unter Vernachlässigung der Ausreißer, unterstrichen: ungewöhnlich hohe/niedrige Werte („Ausreißer“, genaue Erklärung siehe Text)**

steigend	AVR vor D	AVR nach D	KtV	cv events	RR syst.	RR diast.	CaPh	PTH	Bilanz	Dauer	TG	Alter	Geschlecht
9	0,78	0,81	1,21	0	140	84	72,05	333,4	-1500	4	99,5	53	2
11	0,69	0,73	1,12	0	112	61	27,72	220	-1900	0	63	49	2
13	0,91	0,94	1,071	0	144	72	19,83	328,4	2850	2,5	95,5	67	2
17	0,76	0,85	1,27	0	136	65	38,18	175	0	2	80,5	81	2
20	0,64	0,77	0,32	0			25,3	121,8	0		98,2	42	2
21	0,62	0,65	0,28	0	151	65	22,68	147,7	-1500	1	64	77	2
22	0,86	0,99	0,35	4	113	54	2,86	9,8	-3500	2	90,5	63	2
Mittelwert	0,75	0,82	0,8	0,57	132,67	66,83	29,8	190,87	-792,86	1,92	84,46	57,6	2
Mittelwert'							26,74	166,13	-341,67				

fallend	AVR vor D	AVR nach D	KtV	cv events	RR syst.	RR diast.	CaPh	PTH	Bilanz	Dauer	TG	Alter	Geschlecht
1	0,68	0,66	1,611	0	108	46		107,7	-900		37,5	57	1
2	0,79	0,81	1,39	5	142	86	32,3	207,2	0	2	71	61	2
3	0,76	0,76	0,78	2	127	61	36,18	17,2	-300	8	61	68	1
4	0,82	0,83	0,81	1	116	70	17,71	164,8	-1500	5	94,5	63	2
5	0,8	0,75	1,59	2	171	57	39,01	135,7	-1000	5	67,5	76	2
6	0,94	0,83	1,38	1	132	82	76,23	154	-1650	4	59,5	55	1
7	0,81	0,82	1,168	0	136	68	21,01	130,3	175	2	94	64	2
8	0,83	0,82	1,03	1	150	72	26,19	42,1	-850	0,5	85	65	2
10	0,96	0,87	1,21	3	117	55	16,87	185	-850	0,5	92	77	2
12	0,83	0,83	0,27	0	163	91	15,1	28,3	-1300	0	61	67	2
14	0,77	0,7	0,12	2	177	91	19,01		1000	4,5	97,5	73	2
16	0,94	0,87	1,13	0			28,42	65		5	89	78	2
18	0,73	0,69	1,387	2	156	62	14,21	91,1	-900	2,5	61,5	45	2
Mittelwert	0,82	0,78	1,07	1,46	141,25	70,08	28,52	191,48	-672,92	3,25	74,69	65,31	1,77
Mittelwert'			1,15				24,18	110,97			77,79		
p	0,13	0,45	0,24	0,21	0,42	0,64	0,89	1	0,88	0,23	0,25	0,21	0,08
p'			0,11				0,53	0,15	0,58		0,38		

Tabelle 4.12: Daten der Dialyseparameter in den verschiedenen Gruppen (steigend/fallend) für die AVR. \* = signifikantes Ergebnis, KtV = Dialyseeffektivität, cv events = kardiovaskuläre Ereignisse, RR syst/diast = systolischer/diastolischer Blutdruck, CaPh = Calcium-Phosphat-Produkt, PTH = Parathormon-Spiegel, Bilanz = Flüssigkeitsbilanz, TG = Trockengewicht, Mittelwert / p = Analyse unter Vernachlässigung der Ausreißer, unterstrichen: ungewöhnlich hohe/niedrige Werte („Ausreißer“, genaue Erklärung siehe Text)

#### 4.4. Korrelationen zwischen Gefäßdurchmessern und weiteren Dialyseparametern

Es wurde ebenfalls untersucht, inwiefern ein Zusammenhang zwischen den Gefäßdurchmessern bzw. der arteriovenösen Ratio und einigen Parametern der Dialyse besteht. Es wurden jeweils das CRAE, das CRVE und die AVR der Dialyseeffektivität, dem Calcium-Phosphat-Produkt, der Flüssigkeitsbilanz der Dialyse, dem systolischen bzw. diastolischen Blutdruck und dem PTH-Wert im Serum gegenübergestellt.

##### 4.4.1. Bivariate Korrelationen

Tabelle 4.13 gibt die Korrelationskoeffizienten  $r$  und die Signifikanz  $p$  bei einem Konfidenzintervall von 95% für die untersuchten Zusammenhänge wieder.

	CRAE		CRVE		AVR	
	$r$	$p$	$r$	$p$	$r$	$p$
Dialyseeffektivität Kt/V	<b>0,42</b>	<b>0,07</b>	0,28	0,24	<b>0,12</b>	0,6
	<b>0,41</b>	<b>0,08</b>	0,34	0,22	<b>0,41</b>	0,17
	<u><b>0,52</b></u>	<u><b>0,04*</b></u>	<u>0,33</u>	<u>0,24</u>	<u><b>0,43</b></u>	<u>0,19</u>
Calcium-Phosphat-Produkt in mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	0,17	0,47	<b>0,19</b>	0,45	0,03	0,89
	0,25	0,31	<b>0,25</b>	0,34	0,14	0,66
	<u>0,04</u>	<u>0,89</u>	<u><b>0,41</b></u>	<u>0,14</u>	<u>-0,1</u>	<u>0,79</u>
Flüssigkeitsbilanz in ml	-0,09	0,71	0,01	0,98	0,03	0,91
	-0,13	0,62	0,03	0,91	0,04	0,91
	<u>-0,36</u>	<u>0,17</u>	<u>-0,25</u>	<u>0,38</u>	<u>0,17</u>	<u>0,64</u>
Blutdruck systolisch in mmHg	0,22	0,37	<b>0,17</b>	0,48	0,01	0,98
	<i>0,16</i>	0,54	<b>0,39</b>	0,15	-0,16	0,63
Blutdruck diastolisch in mmHg	0,05	0,84	-0,16	0,5	0,17	0,48
	0,06	0,83	<i>-0,09</i>	0,76	<i>-0,01</i>	0,98
Parathormon-Spiegel in pg/ml	-0,06	0,8	0,2	0,41	-0,26	0,28
	-0,11	0,68	<i>-0,1</i>	0,73	<i>0,01</i>	0,97
	<u>-0,23</u>	<u>0,41</u>	<u>-0,24</u>	<u>0,42</u>	<u>-0,12</u>	<u>0,76</u>

Tabelle 4.13: Korrelationen zwischen CRAE, CRVE und AVR mit verschiedenen Dialyseparametern, Korrelationskoeffizienten  $r$  und Signifikanz  $p$ , \*: signifikantes Ergebnis, unterstrichen: 3. Testreihe ohne Ausreißer, kursiv: widerspricht der überprüften Annahme (genauere Erklärung siehe Text), fettgedruckt: besonders interessant

Es wurden bivariate Korrelationen ermittelt, wobei jeder Test zwei- bzw. dreimal durchgeführt wurde. Bei der zweiten Testreihe wurden diejenigen Werte vernachlässigt, die sich nach der Dialyse nicht oder weniger als 1,5  $\mu\text{m}$  bezogen auf das CRAE/CRVE bzw. 0,02 bei der AVR verändern.

Damit fallen folgende Werte heraus: für das CRAE die Werte der Patienten 13, 15 und 19, für das CRVE Patientenwert 1, 8, 15, 17 und 19 und für die AVR Wert 1-4, 7/8, 12, 15 und

19. Die dritte Testreihe wurde analog zu Abschnitt 4.3 zusätzlich für diejenigen Beziehungen durchgeführt, bei denen Werte auftauchen, die als sogenannte Ausreißer sehr stark vom Mittelwert abweichen. Diese umfassen Wert 14 und 16 für die Dialyseeffektivität, die Werte 1, 9, 13 und 22 für den Parathormon-Spiegel, die Werte der Patienten 6, 9 und 22 sowie Wert 22 für die Bilanz und Wert 1 für das Trockengewicht (zur genaueren Charakterisierung dieser Patienten siehe Abschnitt 4.3). Die Ergebnisse der dritten Testreihe wurden in Tabelle 4.13 unterstrichen. Die kursiv gedruckten Werte wurden hervorgehoben, da sich hier eine Tendenz zeigt, nach der sich die Korrelationsstärke im Vergleich zum ersten Wert vermindert. Das widerspricht der Annahme, die Stärke der Beziehung könne sich durch Eliminieren bestimmter Gefäßdurchmesser erhöhen. Fettgedruckt wurden solche Werte, die besonders interessant für die hier verfolgte Fragestellung sind und mit \* markiert wurden der Wert, der statistisch signifikant war.

Bei der Beziehung der AVR zur Dialyseeffektivität ist auffällig, wie sehr sich die Korrelation verstärkt, wenn man die sich nicht verändernden Gefäßdurchmesser vernachlässigt ( $r=0,12$  versus  $r=0,41$ ). Die erneute Untersuchung der Stärke der Beziehung unter Vernachlässigung der Ausreißer ergibt abgesehen von wenigen Ausnahmen jedoch keine nennenswerten Veränderungen der Ergebnisse. Außerdem muss erwähnt werden, dass diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren. Der Korrelationskoeffizient von CRVE und Calcium-Phosphat-Produkt steigt bei Vernachlässigung aberrierender Werte von  $r=0,19$  auf  $r=0,41$ . Zusätzlich erkennt man einen möglichen Zusammenhang zwischen CRVE und systolischem Blutdruck: Bei Vernachlässigung der stabilen Parameter und der Ausreißer unter den Werten kommt es zu einem  $r$  von  $0,39$  versus  $r=0,17$  verglichen mit der ersten Testrunde.

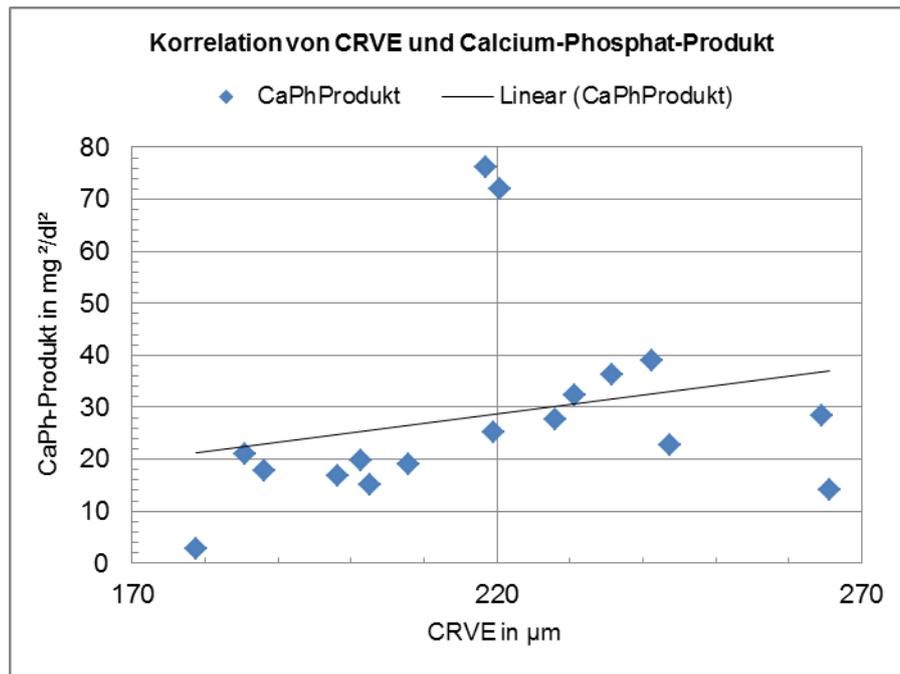


Abbildung 19: Korrelation von CRVE (Wert des rechten Auges vor der Dialyse) und Calcium-Phosphat-Produkt

Bei der graphischen Darstellung (Abbildung 19) der Korrelation vom CRVE mit dem Calcium-Phosphat-Produkt fallen im oberen Drittel zwei Werte heraus, die sich in ihrer Höhe deutlich von den anderen unterscheiden. Diese „Ausreißer“ wurden wie oben beschrieben in der dritten Testrunde vernachlässigt.

Zwischen dem CRVE und der Dialyseeffektivität besteht keine signifikante Korrelation, während die Beziehungsstärke zwischen den Gefäßdurchmessern der retinalen Arterien und der Dialyseeffektivität signifikant ist ( $p=0,04$ ) bei einem Koeffizienten von 0,52 in der dritten Testrunde. Dies ist die stärkste Korrelation aller betrachteten und wird in Abbildung 20 dargestellt.

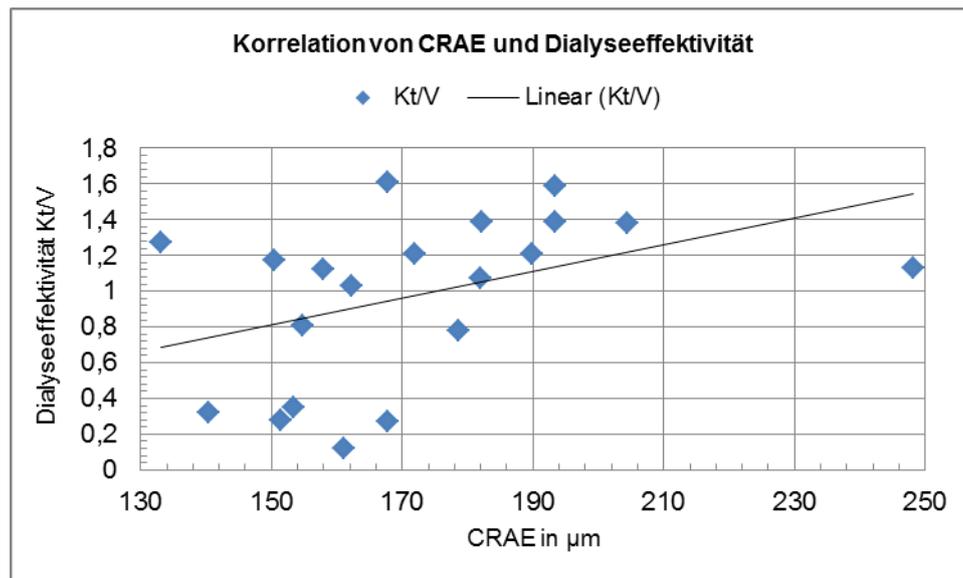


Abbildung 20: Korrelation von CRAE (Wert des rechten Auges vor der Dialyse) und der Dialyseeffektivität Kt/V

#### 4.4.2. Partielle Korrelationen

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Trockengewicht wurden im Anschluss erneut Korrelationen ermittelt. In einer ersten Testrunde wurden dabei die Daten verwendet, die die sich nicht ändernden Gefäßdurchmesser vernachlässigen.

Nachfolgend wurde das Procedere nun für die Datensätze durchgeführt, aus denen zusätzlich auch die stark abweichenden Daten entfernt worden waren (unterstrichene Werte, siehe Tabelle 4.14).

	CRAE in µm		CRVE in µm		AVR in µm	
	r	p	r	p	r	p
<b>Dialyseeffektivität Kt/V</b>	0,45	0,16	0,687	0,04*	-0,21	0,73
	<u>0,37</u>	<u>0,37</u>	<b>0,89</b>	<b>0,02*</b>	<u>0,71</u>	<u>0,5</u>
<b>Calcium-Phosphat-Produkt</b>	0,21	0,53	0,4	0,29	-0,7	0,19
in mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	<u>-0,28</u>	<u>0,5</u>	<u>0,37</u>	<u>0,47</u>	<b>-0,81</b>	<u>0,4</u>
<b>Flüssigkeitsbilanz</b>	-0,23	0,49	0,24	0,54	-0,39	0,52
in ml	<u>-0,46</u>	<u>0,25</u>	<u>-0,35</u>	<u>0,95</u>	<b>-0,95</b>	<u>0,21</u>
<b>Blutdruck systolisch</b>	0,38	0,24	0,44	0,24	-0,17	0,79
in mmHg	<u>0,29</u>	<u>0,49</u>	<u>0,29</u>	<u>0,58</u>	<u>0,6</u>	<u>0,59</u>
<b>Blutdruck diastolisch</b>	-0,001	0,997	-0,21	0,58	-0,79	0,11
in mmHg	<u>-0,26</u>	<u>0,53</u>	<u>-0,62</u>	<u>0,19</u>	<b>-0,92</b>	<u>0,26</u>
<b>Parathormon-Spiegel</b>	0,226	0,504	0,44	0,23	-0,49	0,41
in pg/ml	<u>-0,23</u>	<u>0,96</u>	<u>0,29</u>	<u>0,57</u>	<u>-0,46</u>	<u>0,7</u>

Tabelle 4.14: Partielle Korrelationen nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Trockengewicht mit Korrelationskoeffizient r und Signifikanz p, erster Wert ohne gleichbleibende Gefäßdurchmesser, zweiter Wert zusätzlich ohne Ausreißer (unterstrichen), \*: signifikant, fettgedruckt: hoher Korrelationsgrad  $r > \pm 0,8$

Hervorgehoben wurden hier Korrelationskoeffizienten  $r > \pm 0,8$  (fettgedruckt) und Werte für die Signifikanz  $p < 0,05$  (mit \*). Es wird dabei deutlich, dass zwischen dem CRVE und der Dialyseeffektivität ein signifikanter Zusammenhang besteht. Bei hoher Effektivität der Dialyse finden sich dilatierte Venen. Nach Elimination der Ausreißer ist diese Korrelation noch signifikant und sehr stark ( $r = 0,89$ ). Die AVR weist in Bezug auf das Calcium-Phosphat-Produkt, die Flüssigkeitsbilanz und den diastolischen Blutdruck jeweils nach Adjustierung relativ enge Zusammenhänge auf, die jedoch nicht signifikant sind.

#### 4.5. Lineare Regressionsanalyse

##### 4.5.1. Einfache lineare Regression

Abhängige Variable bei den folgenden Analysen war die Dialyseeffektivität. Die unabhängigen Variablen waren das CRAE, der Parathormon-Spiegel, das Calcium-Phosphat-Produkt, der mittlere arterielle Blutdruck (MBP) vor (I) und nach (II) der Dialyse sowie Alter, Trockengewicht und Geschlecht. Außerdem wurde die Flüssigkeitsbilanz in die Analyse integriert. In Tabelle 4.15 werden die Regressionskoeffizienten, die Standardfehler, das Bestimmtheitsmaß und die Signifikanz  $p$  der verwendeten unabhängigen Variablen gezeigt.

Definiert wurde die Signifikanz an dieser Stelle mit einem F-Wert, dessen Signifikanzniveau kleiner als 0,05 war.

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p	r <sup>2</sup>
<b>Alter</b>	0,001	0,01	0,95	<0,001
<b>Trockengewicht</b>	-0,009	0,006	0,15	0,12
<b>Geschlecht</b>	-0,34	0,3	0,27	0,07
<b>Flüssigkeitsbilanz</b>	0,000087	0	0,46	0,04
<b>MBP I</b>	-0,008	0,01	0,45	0,04
<b>Parathormon-Spiegel</b>	0,002	0,001	0,08	0,19
<b>Calcium-Phosphat-Produkt</b>	0,012	0,006	0,046*	0,23
<b>CRAE</b>	0,008	0,004	0,06	0,2

Tabelle 4.15: Einfache lineare Regression, abhängige Variable Kt/V, mit Signifikanz  $p$  und Bestimmtheitsmaß  $r^2$

##### 4.5.2. Multiple lineare Regression

Bei dieser Analyse wurden nun nur noch diejenigen Variablen in die Analyse integriert, die bei der zuvor durchgeführten, einfachen, linearen Regressionsanalyse statistisch signifikante Ergebnisse erbracht hatten. Nicht in das Modell aufgenommen wurden Variablen mit einer Signifikanz des F-Wertes größer als 0,1.

Bei der Analyse der Dialyseeffektivität mit dem CRAE und dem Parathormonspiegel als Variablen finden sich signifikante Regressionskoeffizienten bzw. Standardfehler (siehe Tabelle 4.16).

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p	r <sup>2</sup>
<b>Parathormon-Spiegel</b>	0,003	0,001	0,028	0,44
<b>CRAE</b>	0,008	0,003	0,024	

*Tabelle 4.16: Multiple, lineare Regressionsanalyse, abhängige Variable Kt/V, mit Signifikanz p und Bestimmtheitsmaß r<sup>2</sup> für die beiden abhängigen Variablen CRAE und Parathormon-Spiegel*

Insgesamt verblieb neben dem CRAE (p=0,06) und dem Parathormon-Spiegel (p=0,08) auch noch das Calcium-Phosphat-Produkt (p<0,05) als zu analysierende Variable für die multiple lineare Regression. Die restlichen Variablen wurden aufgrund ihrer nicht signifikanten F-Werte von dieser Analyse ausgeschlossen.

Tabelle 4.17 stellt die Ergebnisse mit den Regressionskoeffizienten, den Standardfehlern, den p-Werten und den Bestimmtheitsmaßen dar.

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p	r <sup>2</sup>
<b>Parathormon-Spiegel</b>	0,002	0,001	0,12	0,45
<b>Calcium-Phosphat-Produkt</b>	0,003	0,006	0,65	
<b>CRAE</b>	0,007	0,003	0,05	

*Tabelle 4.17: Multiple lineare Regression, abhängige Variable Kt/V, mit Signifikanz p und Bestimmtheitsmaß r<sup>2</sup>*

Die Gleichung der Regressionsgeraden zu der in Tabelle 4.17 beschriebenen Regressionsanalyse lautet:

$$y = 0,002 x_1 + 0,003 x_2 + 0,007 x_3 - 0,641$$

x<sub>1</sub>: Parathormon-Spiegel

x<sub>2</sub>: Calcium-Phosphat-Produkt

x<sub>3</sub>: CRAE

Mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,45 kann zu 45% die Varianz der Dialyseeffektivität aus dem CRAE, dem Calcium-Phosphat-Produkt und dem Parathormon-Spiegel vorhergesagt werden.

## 5. Diskussion

Vor dem Hintergrund neuer Möglichkeiten der Analyse mikrovaskulärer Veränderungen in der Retina mit dem Retinal Vessel Analyzer® wurden in den vergangenen Jahren bereits viele Studien zu unterschiedlichsten Fragestellungen durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Auswirkungen der Dialyse auf den Gefäßtonus der retinalen Arterien und Venen bei terminal niereninsuffizienten Patienten und dem Zusammenhang mit verschiedenen Dialyseparametern.

Die Daten vor und nach der Dialyse waren in unserer Studie nicht signifikant unterschiedlich. Für die Venen des linken Auges bestand ein tendenzieller Unterschied ( $p < 0,1$ ). Wir konnten zeigen, dass auch die Daten an zwei verschiedenen Tagen vor und nach der Dialyse nicht signifikant unterschiedlich waren, was zu der Annahme veranlasste, dass die erhobenen Messwerte reproduzierbar und die Methodik valide seien.

Außerdem ließen die Daten darauf schließen, dass die Dialyse einen ausgleichenden Effekt auf den Gefäßtonus der Arterien hat: sehr enge Gefäße dilatieren und sehr weite kontrahieren. Für die Venen und die AVR war dieser Effekt nicht so ausgeprägt.

Das CRAE war positiv mit der Dialyseeffektivität korreliert ( $r = 0,52$  nach Elimination von Ausreißern,  $p < 0,05$ ). Anders ausgedrückt konnte eine Tendenz gezeigt werden, nach der engere retinale Arterien mit einer geringen Dialyseeffektivität einhergehen.

Das CRVE war nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Trockengewicht und unter Vernachlässigung von Ausreißern sogar sehr stark mit der Dialyseeffektivität korreliert ( $r = 0,89$ ,  $p = 0,02$ ). Dieser Sachverhalt wird an späterer Stelle diskutiert. Für die AVR konnte keine Korrelation mit der Dialyseeffektivität gefunden werden.

Um der These nachzugehen, dass engere Arterien mit erhöhter Morbidität einhergehen, wurden die Patienten abhängig von den Ausgangsgrößen ihrer Gefäße vor der Dialyse in zwei Gruppen eingeteilt und getestet, inwiefern Unterschiede in beiden Gruppen bestehen. Der Unterschied der arteriellen Durchmesser war in den beiden Gruppen signifikant. Die Dialyseeffektivität war in der Gruppe der Patienten mit engeren Arterien signifikant geringer, was bereits an anderer Stelle gezeigt werden konnte. Engere Venen gingen mit einem höheren Trockengewicht und einem nach Elimination von Ausreißern signifikant höheren Parathormonspiegel einher.

Kein Unterschied in den beiden Gruppen und auch keine signifikanten Korrelationen bestanden bezüglich des Blutdrucks oder der Rate an kardiovaskulären Ereignissen.

Über eine lineare Regressionsanalyse konnte ein Modell entwickelt werden, nach dem die Varianz der Dialyseeffektivität zu 45% aus dem CRAE, dem Calcium-Phosphat-Produkt und dem Parathormon-Spiegel vorhergesagt werden kann.

Die Dialyse hat die ermittelten Messwerte nicht signifikant verändert. Es wurden aber bereits Studien durchgeführt, die eine Veränderung der Hämodynamik durch die Dialyse aufgedeckt haben.

Tosun et al.<sup>59</sup> zeigten, dass die retrobulbäre Zirkulation durch die Dialyse gestört wird. Nagaoka et al.<sup>38</sup> untersuchten den Einfluss der Hämodialyse auf den retinalen Blutfluss. Sie ermittelten retinale Blutflussgeschwindigkeiten und Gefäßdurchmesser mit Hilfe eines Laserdopplers, berechneten den Blutfluss in den Venen der Retina und beschrieben eine Dilatation der Venen nach der Dialyse.

Pahor et al.<sup>44</sup> demonstrierten eine Verringerung der retinalen Lichtempfindlichkeit bei hämodialysepflichtigen Patienten mit hypertensiver Retinopathie.

Dass die Dialyse die periphere Mikro- und Makrozirkulation erheblich beeinträchtigt, zeigten kürzlich Santesson et al.<sup>50</sup>. Sie maßen die Hautdurchblutung über die transkutane Sauerstoffsättigung an Handflächen und Fußsohlen sowie die maximale Hyperämie an den Füßen über einen Laserdoppler vor und während der lokalen Erwärmung der Haut auf 44°Celsius. Die Makrozirkulation wurde durch den Blutdruck evaluiert. Sie fanden eine signifikante Abnahme der Durchblutung während der Hämodialyse.

In Bezug auf diese Studie muss zunächst kritisch angemerkt werden, dass eine relativ geringe Stichprobengröße untersucht wurde. Es ist denkbar, dass sich die für die Venen gefundene Tendenz bei der Analyse einer größeren Kohorte bestätigt.

In diesen Erhebungen zeichnete sich zumindest für das CRAE die Tendenz eines ausgleichenden Effekts der Dialyse auf den Arterientonus ab. In den Abbildungen 10 und 11 ist das sehr deutlich zu erkennen. Für das CRVE konnte dieser Trend nur tendenziell und für die AVR gar nicht gezeigt werden.

Es konnte, wie bereits beschrieben, auch eine Korrelation zwischen engen Arterien und einer wenig effektiven Dialyse gefunden werden. Nach Adjustierung konnte dieser Zusammenhang auch für das CRVE, aber nicht für die AVR gezeigt werden.

Enge Arterien deuten laut aktueller Literatur auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hin. So beschreiben Wong et al.<sup>72</sup>, dass die Verengung retinaler Arterien Gefäßschäden widerspiegelt, die durch Hypertonie entstanden sein können. Sabanayagam et al.<sup>48</sup> fanden heraus, dass Patienten mit reduziertem CRAE häufiger unter der chronischen Niereninsuffizienz litten als solche mit erhöhtem CRAE. Daneben zeigten Wang et al.<sup>63</sup>, dass engere retinale Arterien und weitere retinale Venen bei Personen zwischen 43 und 69 Jahren mit einem erhöhten Risiko einhergingen, an einem Schlaganfall oder Folgen der koronaren Herzkrankheit zu versterben.

Es gibt allerdings auch kritische Stimmen, die die klinische Bedeutung der retinalen Gefäßveränderungen als Instrument zur Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos in Frage stellen. Cuspidi et al.<sup>10</sup> testeten daher die Reproduzierbarkeit dieses Instruments und verglichen seine Sensitivität mit der anderer Methoden. Sie fanden heraus, dass die Prävalenz retinaler Veränderungen deutlich höher ist als die anderer Indikatoren eines Endorganschadens und konnten die Reproduzierbarkeit der Methode nachweisen. Allerdings fanden sich auch schon bei Patienten mit milder Hypertonie retinale Pathologien, daher können diese nicht als Beweis für einen Endorganschaden herangezogen werden. Es muss hier angemerkt werden, dass die Autoren der erwähnten Studie unter retinalen Veränderungen die Verengung von Arterien und arteriovenöse Kreuzungszeichen subsumierten und die Retinographie anhand nicht-mydratischer Bilder erfolgte, wobei keine Gefäßdurchmesser ermittelt wurden, so dass diese Studie untersucherabhängigen Schwankungen unterlag. Bezogen auf pathologische Veränderungen der renalen Gefäße wird der Zusammenhang mit retinalen vaskulären Pathologien nicht in Zweifel gezogen.

In dieser Studie wurden die Patienten darüber hinaus je nach den Werten ihrer Gefäßdurchmesser vor der Dialyse in zwei Gruppen eingeteilt. Bezüglich des CRAEs ergaben sich dabei signifikante Unterschiede in den beiden Gruppen für die Differenzen nach - vor der Dialyse (siehe Abbildung 16). Gefäße, deren Durchmesser kleiner als 160µm war, dilatierten während der Dialyse und größere kontrahierten. Dieses Ergebnis bestärkt erneut die These, dass die Dialyse einen ausgleichenden Effekt zumindest auf die Arterien haben könnte. Auch bezüglich des CRVEs ist zumindest ein tendenzieller Unterschied in den beiden Gruppen zu erkennen.

In der Literatur finden sich zur Veränderung des venösen Gefäßtonus unterschiedliche Ergebnisse. In früheren Untersuchungen wurde postuliert, dass Venen insgesamt weniger beeinflusst werden als Arterien.

Die Erhebungen von Sabanayagam et al.<sup>48</sup> negierten eine Assoziation des venösen Gefäßdurchmessers mit der chronischen Niereninsuffizienz. Dabei verwendeten sie die gleiche Methode, die in unserer Studie herangezogen worden ist.

Mitchell et al.<sup>37</sup>, die einen Zusammenhang von erhöhtem Blutdruck und retinaler Arterienverengung schon bei Kindern entdeckten, konnten keine Assoziation des Blutdrucks zur Gefäßweite retinaler Venen finden.

Auch in einer Studie von Liew et al.<sup>32</sup>, in der gezeigt werden konnte, dass ein erniedrigtes Geburtsgewicht mit engeren Arterien und höherem Blutdruck assoziiert ist, fand sich keine Beeinflussung der Venen durch den Blutdruck. Eine neuere Analyse der Daten der MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) aus dem Jahr 2009

beschreibt hingegen einen Zusammenhang nicht nur der verengten retinalen Arterien sondern auch der erweiterten Venen mit dem Blutdruck<sup>24</sup>.

Daneben zeigen Wong et al.<sup>68</sup> anhand von Daten aus der ARIC-Studie, dass verengte retinale Arterien und erweiterte retinale Venen zusätzlich mit dem Auftreten des metabolischen Syndroms assoziiert sind.

Yatsuya et al.<sup>80</sup> entdeckten eine Assoziation zwischen dem Auftreten von lakunären Hirninfarkten und weiteren Venen.

In der Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy wurde zumindest für Typ1-Diabetiker eine Assoziation von erweiterten retinalen Venen mit Proteinurie und Niereninsuffizienz festgestellt<sup>77</sup>. Die CHS beschreibt einen Zusammenhang der progressiven renalen Dysfunktion mit retinalen pathologischen Veränderungen, hierunter der retinalen Arterienverengung und einer AVR im kleinsten Quartil. Ob diese niedrige AVR nur auf enge Arterien oder auch auf weite Venen zurückzuführen war, wurde nicht erläutert<sup>13</sup>.

In der ARIC-Studie fanden sich Assoziationen zwischen einem Rückgang der Kreatinin-Clearance und verengten Arteriolen der Retina bzw. niedrigen AVR-Werten, wobei die venösen Durchmesser wie schon in der CHS nicht separat betrachtet wurden<sup>67</sup>.

Wang et al.<sup>63</sup> jedoch betrachteten konkret, ob die Verengung von retinalen Arterien und die Dilatation von Venen der Retina einen Zusammenhang mit der zerebralen und koronaren Mikrozirkulation haben und konnten dies bestätigen.

Die MESA<sup>69</sup> untersuchte die Beziehung der retinalen arteriellen und venösen Gefäßdurchmesser zu kardiovaskulären Risikofaktoren, einschließlich Entzündungsparametern und fand heraus, dass engere Arterien mit höherem systolischen und diastolischen Blutdruck, Alkoholkonsum, höherem BMI und höheren Werten an Homocystein assoziiert waren, während größere Durchmesser der Venen mit dem Auftreten von Diabetes, Rauchen, Adipositas (einem höheren BMI und einer höheren waist-hip-ratio) sowie Dyslipidämie (höheren Werten für Plasmatriglyzeride, LDL-Cholesterin und niedrigeren Werten für HDL-Cholesterin), höheren Blutzuckerwerten, systemischen Entzündungsparametern (hsCRP, Fibrinogen, IL6) und endothelialer Dysfunktion (sICAM-1, PAI-1) verbunden waren.

Die ARIC-Studie berichtete von Assoziationen zwischen unspezifischen Entzündungsparametern und kleineren Werten für die AVR. Erst nahm man an, dass die niedrigen AVR-Werte durch die engen Arterien hervorgerufen würden, bis man daran dachte, dass sie möglicherweise auch durch erweiterte Venen bedingt sein könnten. Die Rotterdam-Studie zeigt ebenfalls eine Assoziation zwischen erweiterten Venen und erhöhten Entzündungsparametern, während die CHS keine solche finden konnte<sup>69</sup>.

In der BDES wiederum konnte man das Vorhandensein einer Verbindung zwischen weiten Venen und hsCRP sowie IL6 bestätigen, fand aber keine Assoziation zu sICAM-1 oder löslichem E-Selectin.

Wang et al.<sup>64</sup> entdeckten, dass größere retinale venöse Durchmesser mit einem erhöhten Risiko für Adipositas einhergehen.

Zusammenfassend kann man also festhalten, dass eine Beeinflussung der Arterien durch einen erhöhten Blutdruck schon häufig festgestellt wurde, eine Assoziation der Venen konnte bisher hauptsächlich mit Entzündungsparametern gefunden werden.

In dieser Studie konnte neben den Unterschieden in den beiden Gruppen mit engen und weiten Venen auch eine nach Adjustierung signifikante und sehr starke Korrelation mit der Dialyseeffektivität gefunden werden. Diese Ergebnisse sprechen also für eine Verbindung weiter Venen mit einer höheren Dialyseeffektivität. Zunächst scheint das den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen zu widersprechen, wird doch dort von einer Assoziation dilaterter Venen beispielsweise mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität berichtet.

Mimoun et al.<sup>36</sup> beschreiben einen bekannten Zusammenhang zwischen retinaler venöser Dilatation und metabolischen Störungen, von denen man annimmt, dass sie hauptsächlich durch endotheliale Dysfunktion und Entzündungsmediatoren vermittelt werden. Es ist denkbar, dass das metabolische Gleichgewicht im Bereich der Mikrozirkulation durch die Dialyse zeitweilig zumindest annähernd wiederhergestellt werden kann, so dass sich dilatierte Venen wieder kontrahieren, was diese Beobachtung erklären könnte.

Möglicherweise sind die erweiterten Venen auch Anzeichen einer beeinträchtigten Autoregulation der Gefäße wie sie Wong et al.<sup>75</sup> allerdings für Arterien postulieren. Sie untersuchten die Zusammenhänge der AVR mit einerseits vaskulärer und andererseits unspezifischer Mortalität. Sie fanden keine signifikanten Beziehungen, stellten aber fest, dass das höchste Mortalitätsrisiko sowohl für die Patienten im kleinsten AVR-Quartil als auch im größten AVR-Quartil bestand. Daraus wurde geschlossen, dass nicht nur sehr enge, sondern auch sehr weite Gefäße Folgen von systemischem Bluthochdruck seien. Dieser führt in den retinalen Arteriolen zunächst zur Vasokonstriktion, um den Fluss in den Kapillaren zu regulieren. Diese Autoregulation geht aber mit persistierender Hypertonie und steigenden Werten verloren, so dass sich die Gefäße unkontrolliert ausdehnen. Leung et al.<sup>29</sup> sprechen wiederum auch von einer arteriellen und venösen Gefäßverengung, die mit steigendem Alter und Blutdruck korreliert ist. Es ist also denkbar, dass die in dieser Arbeit beschriebene Dilatation der Venen bei guter Dialyseeffektivität Ausdruck einer bestehenden Vorschädigung des venösen Gefäßsystems ist.

Für die AVR konnten in unserer Studie weder Korrelationen gezeigt, noch Unterschiede in den beiden Gruppen festgestellt werden.

Auch Masaidi et al.<sup>33</sup> wiesen der AVR eine eher begrenzte Rolle zu. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen der AVR und linksventrikulärer Hypertrophie, Arteriosklerose der A. carotis sowie dem Auftreten einer Mikroalbuminurie bei Hypertonikern.

Die Patienten mit den prädialysär engeren Arterien wiesen eine signifikant schlechtere Dialyseeffektivität auf als diejenigen mit den weiteren Gefäßen. Scheinbar profitieren Patienten, deren Mikrozirkulation bereits stark vorgeschädigt ist, weniger von der Dialyse. Es wird sehr kontrovers diskutiert, welche Größe überhaupt die richtige ist, um die Effektivität der Behandlung zu sichern, welcher Zielwert im Rahmen einer Dialysebehandlung angestrebt und wann im Verlauf einer sich entwickelnden Niereninsuffizienz mit der Hämodialyse begonnen werden sollte.

Die Verwendung der Dialyseeffektivität (Kt/V) ist eine weit verbreitete und auf ihre Aussagekraft hin geprüfte Messgröße für die Güte der Dialyse. Die NCDS (National Cooperative Dialysis Study) erklärte den Wert Kt/V als den die Dialyseeffektivität am besten beschreibenden<sup>5</sup>. Daher wurde sie auch in dieser Studie angewandt.

Chazot et al.<sup>5</sup> beschreiben die Entwicklungen im Dialysemanagement. In den Jahren nach 1960 legte man empirische Daten zugrunde und ging davon aus, dass die höchste Dialyseeffektivität durch eine 8-stündige Dialyse, die dreimal pro Woche durchgeführt würde, erreicht werden könne. Allerdings wurde dieses Vorgehen schon bald durch begrenzte Kapazitäten eingeschränkt. Also reduzierte man die Dauer auf dreimal vier Stunden pro Woche und legte ein  $Kt/V > 1$  als empfohlene Zielgröße fest. Mittlerweile hat man allerdings festgestellt, dass die Patienten trotz eingehaltener Empfehlungen bezüglich der Höhe des Kt/V häufig unter Komplikationen zu leiden haben, die durch die Dialyse eigentlich begrenzt werden müssten. Man nimmt an, dass eine zusätzliche Erhöhung der Dialysedauer oder eine Steigerung ihrer Frequenz über den Kt/V-Zielwert hinaus der Progredienz der Erkrankung entgegenwirken würde. Vor allem die Letalitätsrate könne dadurch gesenkt werden. Hinderlich sind bei der Umsetzung dieses Wissens jedoch ökonomische Zwänge, mangelnde Compliance der Patienten und die Notwendigkeit, die Organisation und Struktur von Dialysestationen auf die neuen Anforderungen abzustimmen.

Auch andere Forschungsteams haben sich mit diesem Thema beschäftigt. Gotch et al.<sup>18, 19</sup> verglichen die Ergebnisse der NCDS mit denen der Hemodialysis Study (HEMO) und beschrieben die Diskussion um die Höhe des Kt/V. In der NCDS wurde gezeigt, dass ein  $Kt/V > 1$  zu einer adäquaten Dialyse führte. In der HEMO wollte man

daher ein  $Kt/V=1,2$  mit einem  $Kt/V=1,45$  vergleichen. Als diese Studie anlaufen sollte, postulierten beobachtende Studien aber ein  $Kt/V$  von mindestens 1,4, so dass das Studiendesign der HEMO geändert und ein  $Kt/V$  zwischen 1,4 und 1,7 untersucht wurde. Für diesen Wertebereich scheint kein Unterschied hinsichtlich der Qualität der Dialyse zu bestehen, obwohl beobachtende Studien mittlerweile eine Verbesserung der Dialysequalität bis zu einem  $Kt/V=2$  propagieren. Die HEMO hat gezeigt, dass im Studiendesign der beobachtenden Studien Fehler bestehen.

Zu diesem Dilemma äußern sich auch Saran et al.<sup>51</sup>. Die beobachtenden Studien hatten in den 1990er Jahren eine Assoziation zwischen höheren  $Kt/V$ -Werten und einer Mortalitätsreduktion gefunden. Die Richtlinien der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI-Guideline) basieren auf diesen beobachtenden Studien und auf Expertenmeinungen<sup>51</sup>. Die HEMO Studie dagegen war nach der NCDS die erste größere randomisierte klinische Studie, die den Effekt der Dialyседosis in Bezug auf die Dialysequalität untersuchen sollte und konnte wie beschrieben keinen Effekt eines höheren  $Kt/V$ -Zielwerts feststellen.

Gotch et al.<sup>20</sup> kritisieren, dass die Verwendung der Größe  $Kt/V$  für die Qualität der Dialyse eine sehr mechanistische Herangehensweise widerspiegelt. Sie erläutern, dass die Güte der Dialyse nicht exponentiell durch den sinkenden Harnstoffgehalt im Blut beschrieben, sondern adäquat nur unter Einbeziehung der pcr (protein catabolic rate) ausgedrückt werden kann.

Mit anderen Einschränkungen der Größe  $Kt/V$  beschäftigte sich Twardowski<sup>60</sup>. Sie liegen darin begründet, dass das  $Kt/V$  nur die Elimination von Stoffen niedrigen Molekulargewichts misst und nichts darüber aussagt, inwiefern große Moleküle aus dem Blut entfernt werden. Es korreliert auch beispielsweise nicht mit der Ultrafiltrationsrate. Patienten, deren Nieren noch partiell funktionsfähig sind, können kürzere Dialysezeiten möglicherweise gut tolerieren, jene mit einer terminalen Niereninsuffizienz hingegen laufen Gefahr, mit einer schnellen Ultrafiltration assoziierte Komplikationen zu erleiden. Dazu gehören Krämpfe, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, hypotensive Episoden während der Dialyse und Probleme danach: bei ungenügendem Flüssigkeitsentzug resultieren Störungen der Blutdruckregulation, die konsekutiv zu linksventrikulärer Hypertrophie, diastolischer Dysfunktion und erhöhter kardiovaskulärer Mortalität führen können. Eine kurze, hocheffiziente Dialyse erfordert darüber hinaus einen hohen Blutfluss, der über den üblichen Cimino-Shunt nicht aufrechterhalten werden kann. Dieser Shunt ist aber momentan der nachweislich beste, da komplikationsärmste und langlebigste Zugang. Größere Zugänge können zentralvenöse Thrombosen verursachen. Zusätzlich muss auch bedacht werden, dass die Dialyse sehr individuell auf den jeweiligen Patienten

abgestimmt werden sollte, da nicht jeder Organismus auf gleiche Weise auf die Behandlung reagiert.

Termorshuizen et al.<sup>58</sup> beschreiben ebenfalls die Wichtigkeit der Anpassung der Dialyse an die Restnierenfunktion und betonen auch, dass die adäquate Regulation des Flüssigkeitshaushalts Einfluss auf die Mortalitätsrate hat.

Korevaar et al.<sup>28</sup> beschäftigen sich mit der Frage, ob ein früherer Beginn der Dialyse bei einem noch höheren Grad an Restnierenfunktion die Lebensqualität der Patienten steigern kann, wie es die K/DOQI-Guideline vorschlägt. Sie bestätigen eine höhere Lebensqualität für die früher dialysierten Patienten mit mehr Restnierenfunktion im Gegensatz zu den später dialysierten, geben aber zu bedenken, dass sich dieser Unterschied nach 12 Monaten angeglichen hat. Ob die Strapazen, die dem Patienten durch den früheren Dialysebeginn entstehen, die dann zeitweilig höhere Lebensqualität rechtfertigen, muss jeder Patient mit seinem Nephrologen und für sich allein entscheiden.

Wir betrachteten in dieser Studie nicht nur die Durchmesser der retinalen Gefäße und die Dialyseeffektivität, sondern auch weitere Parameter, wie beispielsweise den Spiegel an Parathormon. Störungen der Nebenschilddrüsenfunktion sind bei Dialysepatienten häufige Befunde. Oft tritt ein sekundärer Hyperparathyreoidismus auf. Es konnte eine Tendenz zu höheren Spiegeln an Parathormon bei den Patienten mit engeren Venen gezeigt werden.

Ähnliche Resultate zeigen die Untersuchungen von Noordzij et al.<sup>41, 42</sup>. Sie untersuchten den Zusammenhang von Calcium- und Phosphatwerten sowie dem Calcium-Phosphat-Produkt und dem Parathormon-Spiegel mit der Mortalität von Dialysepatienten und fanden heraus, dass Werte an Phosphat und Calcium-Phosphat über den Referenzbereichen der K/DOQI-Guideline zu erhöhter Mortalität von Dialysepatienten führen.

Signifikant höher war in unserer Studie auch das Trockengewicht der Patienten mit den engeren Gefäßen.

Keine Korrelationen oder Unterschiede in den beiden Gruppen konnten wir bezüglich des Blutdrucks oder der Rate an kardiovaskulären Ereignissen finden. Dies erscheint widersprüchlich, da es in der Literatur viele Beispiele für derartige Assoziationen gibt. Ein möglicher Grund könnte die geringe Zahl an Studienteilnehmern sein, die sich durch Aufteilung in Gruppen natürlich weiter reduziert. Bei der Multimorbidität der Dialysepatienten kann es bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse daher schnell zu einem Selektionsbias kommen. Ein Großteil der Dialysepatienten leidet unter Bluthochdruck und wird mit Antihypertonika behandelt. Diese Tatsache könnte der

fehlenden Assoziation engerer Arterien mit erhöhtem Blutdruck zugrunde liegen. Klein et al.<sup>25</sup> beschreiben das seltenere Auftreten von Retinopathiezeichen und verengten Arterien unter medikamentöser Kontrolle des Bluthochdrucks.

Bei der multiplen linearen Regressionsanalyse bestand zwischen der Dialyseeffektivität und dem CRAE, dem Calcium-Phosphat-Produkt sowie dem Parathormon-Spiegel ein unabhängiger Zusammenhang. Die Varianz der Dialyseeffektivität kann dabei zu 45% aus dem CRAE, dem Calcium-Phosphat-Produkt und dem Parathormon-Spiegel vorhergesagt werden.

Die Reproduzierbarkeit der Daten im Rahmen unserer Studie konnten wir statistisch belegen. Auch die Reproduzierbarkeit der eingesetzten Methode wurde von Nagel et al.<sup>39</sup>, Polak et al.<sup>46</sup>, Pache et al.<sup>43</sup> sowie von Seifertl et al.<sup>53</sup> überprüft.

Neben den bereits erläuterten Kontroversen bezüglich der Größe Kt/V und dem Anteil der Venen an mikrovaskulären Veränderungen wird in der Literatur auch hinsichtlich anderer Zusammenhänge diskutiert. Im Rahmen der CHS wurde beispielsweise versucht, Assoziationen zwischen retinalen mikrovaskulären Veränderungen und einer abnehmenden Nierenfunktion als Zeichen eines fortschreitenden mikrovaskulären Schadens zu finden. Man berichtet hier zwar von einem Zusammenhang zwischen einer Retinopathie (harte und weiche Exsudate, Hämorrhagien, Mikroaneurysmen) und einer abnehmenden Nierenfunktion, fand aber keinen Zusammenhang zu retinalen arteriellen Veränderungen, wie arteriovenösen Kreuzungszeichen, fokaler Arterienverengung oder einem niedrigen AVR-Quartil<sup>13</sup>.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu anderen Ergebnissen, beispielsweise denen von Baumann et al.<sup>2</sup>, die untersuchten, welchen Effekt die CNI auf die retinale Mikrozirkulation hat. Sie verglichen die AVR-Werte von CNI-Patienten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe in Zusammenschau mit Blutdruckwerten und kardiovaskulären Risikofaktoren. Hier hatten die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz engere retinale Arteriolen als die gesunden Probanden.

Obwohl die von uns gewählte Methode der Analyse der Gefäße mit dem RVA® validiert werden konnte, weist sie dennoch einige Einschränkungen auf.

Für die Untersuchung mit dem RVA® ist eine Mydriasis des zu untersuchenden Auges erforderlich. Diese wurde mit Tropicamid herbeigeführt. Bisher konnte kein Einfluss des Medikaments auf die retinalen Gefäßdurchmesser über 60µm nachgewiesen werden<sup>40</sup>. In dieser Studie wurden zusätzlich zur AVR das CRAE und das CRVE untersucht, da diese Werte mehr Information liefern als der Verhältniswert AVR, der wiederum dadurch vorteilhaft ist, dass er nicht durch Refraktionsfehler beeinflusst wird<sup>76, 79</sup>.

Für eine adäquate Messung müssen klare optische Medien vorliegen. Daraus folgt, dass die Bildqualität bei Patienten mit einer Katarakt oder Pathologien der Hornhaut von vornherein eingeschränkt sein muss. Außerdem muss der Patient gut fixieren können, damit das Bild die richtigen Maße hat und die Messung überhaupt vorgenommen werden kann. Aus diesem Grund sind Patienten, die unter einem Verlust der zentralen Sehfähigkeit leiden, wenig geeignet, da sie nicht fixieren und kleinste Bewegungen des Auges nicht unterdrücken können. Zu den Einflüssen dieser Problematik auf die Methode sind bisher noch keine Studien durchgeführt worden<sup>16</sup>. Darüber hinaus muss angemerkt werden, dass nicht der Durchmesser des ganzen Gefäßes, sondern nur die Größe der darin enthaltenen Erythrozytensäule bestimmt werden kann. Der Plasmarandstrom, sowie Gefäßwandverdickungen oder -verdünungen können nicht erfasst werden<sup>16</sup>.

Außerdem kann mit der statischen Gefäßanalyse nur eine Momentaufnahme der Retina produziert werden. Die Herzaktion hat einen bekannten Einfluss auf die retinalen Gefäßdurchmesser<sup>6</sup>. Die Aufnahme von Bildern zu nicht-definierten Zeitpunkten des Pulszyklus kann zu einer Ursache für eine unerkannte Variation werden<sup>27</sup>. Schließlich ist natürlich mit der statischen Gefäßanalyse keine Funktionsdiagnostik möglich, die Aufschluss über Einschränkungen der Gefäßautoregulation geben könnte. Dazu müsste die dynamische Gefäßanalyse angewandt werden, die das örtliche und zeitliche Verhalten von Gefäßabschnitten analysiert<sup>62</sup>. Darüber hinaus ist es mit dieser Methode möglich, physiologische Gefäßreaktionen und solche auf künstliche Stimuli, wie die auf Flickerprovokation oder auf die Atmung von reinem Sauerstoff, zu detektieren und zu quantifizieren<sup>39, 45</sup>.

Eine große Schwäche dieser Studie ist die geringe Zahl an Studienteilnehmern, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinträchtigt. Unsere Studie zeigt eine Tendenz, nach der engere Arterien mit einer schlechteren Dialyseeffektivität einhergehen und ist damit ein weiteres Steinchen im Mosaik der Erforschung mikrovaskulärer Prozesse. Die Rolle der Venen konnte noch nicht erschöpfend beleuchtet werden und bietet Raum für weitere Studien. Ob sich im Rahmen einer größeren Studienpopulation auch Tendenzen bezüglich der Rate an kardiovaskulären Ereignissen und des Blutdrucks zeigen, könnte ebenfalls zukünftiger Forschungsgegenstand sein. Es wäre auch interessant zu vergleichen, wie sich die Gefäße verhalten, wenn man die Häufigkeit der Dialyse oder ihre Dauer variiert. Zusätzlich wäre eine Evaluation der Dialyseeffektivität und ihrer Einflüsse auf die Dialyse über einen längeren Zeitraum sicherlich interessant. Auch der dynamischen Analyse der retinalen Gefäße vor dem Hintergrund der Dialyse sollte nachgegangen werden, um das Verfahren individueller und noch effizienter an

---

die Bedürfnisse der Patienten anpassen, das Risiko schwerer Komorbiditäten zu senken und möglicherweise auch präventive Maßnahmen ergreifen zu können. Die Analyse mit dem RVA® bietet eine hervorragende Möglichkeit, diese Ziele weiter und noch zielgerichteter zu verfolgen. Ein vollständiges Verständnis mikrovaskulärer Prozesse könnte in Zukunft möglicherweise prognostische Aussagen zur Nierenfunktion über eine nichtinvasive Fundusfotografie ermöglichen.

## 6. Zusammenfassung

Die Dialyse ist neben der Transplantation die einzige Möglichkeit, das lebenswichtige Organ Niere zu ersetzen und damit ein Weiterleben terminal niereninsuffizienter Patienten zu ermöglichen. Ihre Erforschung und Optimierung ist daher von essentieller Bedeutung.

Mit dem RVA® wurde eine nichtinvasive Möglichkeit geschaffen, mikrovaskuläre Veränderungen wie beispielsweise einen pathologischen Gefäßtonus sehr genau und objektiv zu untersuchen. Über die Evaluation des Zustands retinaler Gefäße ist eine Aussage zu Auswirkungen systemischer Veränderungen auf die Mikrozirkulation möglich. Einerseits kann auf diese Weise die Pathophysiologie der zugrunde liegenden Erkrankung beleuchtet, andererseits die Wirkung von Behandlungen überprüft werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher zu untersuchen, inwiefern die Dialyse den retinalen Gefäßtonus beeinflusst und wie dieser mit der Dialyseeffektivität zusammenhängt.

Dazu wurden bei 22 Patienten der nephrologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar jeweils vor und nach der Dialyse mit dem RVA® funduskopische Aufnahmen der Retina angefertigt und die Durchmesser von Arterien und Venen computergestützt bestimmt. Neben Dialyseparametern wurden weitere Daten der Patienten erhoben. Es bestand kein signifikanter Unterschied der Gefäßdurchmesser vor und nach der Dialyse. Die Daten waren reproduzierbar. Es konnte eine Tendenz festgestellt werden, nach der sich der Gefäßdurchmesser nach der Dialyse normalisierte und in einem mittleren Bereich einpendelte. Das CRAE korrelierte positiv mit der Dialyseeffektivität. Nach Adjustierung konnte dieser Zusammenhang auch für das CRVE gezeigt werden. Je nach Ausgangswert vor der Dialyse auf zwei Gruppen verteilt, zeigte das CRAE signifikante Differenzen in beiden Gruppen vor und nach der Dialyse. In der Gruppe mit den engeren Arterien konnte eine signifikant geringere Dialyseeffektivität festgestellt werden. Diese Tendenz weist in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse mehrerer größerer Populationsstudien, in denen engere Arterien mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert waren. Die Gruppe der Patienten mit den engeren Venen wies zudem ein signifikant höheres Trockengewicht und nach Elimination von Ausreißern auch einen höheren Parathormon-Spiegel auf.

Ein Einfluss der Dialyse auf die Gefäßdurchmesser im Bereich der Mikrozirkulation ist wahrscheinlich. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass möglicherweise eine Tendenz zu einer Normalisierung pathologisch verengter oder erweiterter Gefäße durch die Dialyse besteht. Es besteht Grund zu der Annahme, dass weniger effektiv dialysierte Patienten tendenziell zu engeren Arterien neigen, die wiederum mit einem

---

erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Eine Steigerung der Dialyseeffektivität könnte für diese Patienten möglicherweise vorteilhaft sein. Dieser Annahme sollte in zukünftigen Studien weiter nachgegangen werden, um die Dialyse bei niereninsuffizienten Patienten optimieren zu können.

## Literaturverzeichnis

- 1 Baker, M. L., Hand, P. J., Liew, G., Wong, T. Y., Rochtchina, E., Mitchell, P., Lindley, R. I., Hankey, G. J. and Wang, J. J., Retinal microvascular signs may provide clues to the underlying vasculopathy in patients with deep intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 41 (2010) 618-623
- 2 Baumann, M., Schwarz, S., Kotliar, K., von Eynatten, M., Trucksaess, A. S., Burkhardt, K., Lutz, J., Heemann, U. and Lanzl, I., Non-diabetic chronic kidney disease influences retinal microvasculature. *Kidney Blood Press Res*. 32 (2009) 428-433
- 3 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. and 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
- 4 Burkhardt, K., Schwarz, S., Pan, C., Stelter, F., Kotliar, K., Von Eynatten, M., Sollinger, D., Lanzl, I., Heemann, U. and Baumann, M., Myeloid-related protein 8/14 complex describes microcirculatory alterations in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Cardiovasc Diabetol*. 8 (2009) 10
- 5 Chazot, C. and Jean, G., The advantages and challenges of increasing the duration and frequency of maintenance dialysis sessions. *Nat Clin Pract Nephrol*. 5 (2009) 34-44
- 6 Chen, H. C., Patel, V., Wiek, J., Rassam, S. M. and Kohner, E. M., Vessel diameter changes during the cardiac cycle. *Eye (Lond)*. 8 ( Pt 1) (1994) 97-103
- 7 Cheung, N., Klein, R., Wang, J. J., Cotch, M. F., Islam, A. F., Klein, B. E., Cushman, M. and Wong, T. Y., Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 49 (2008) 4297-4302
- 8 Cooper, L. S., Wong, T. Y., Klein, R., Sharrett, A. R., Bryan, R. N., Hubbard, L. D., Couper, D. J., Heiss, G. and Sorlie, P. D., Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 37 (2006) 82-86
- 9 Cuspidi, C., Meani, S., Valerio, C., Fusi, V., Catini, E., Sala, C., Magrini, F. and Zanchetti, A., Prevalence and correlates of advanced retinopathy in a large selected hypertensive population. The Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension (ETODH) study. *Blood Press*. 14 (2005) 25-31
- 10 Cuspidi, C., Salerno, M., Salerno, D. E., Meani, S., Valerio, C., Esposito, A., Catini, E., Magrini, F. and Zanchetti, A., High prevalence of retinal vascular changes in never-treated essential hypertensives: an inter- and intra-observer reproducibility study with non-mydratic retinography. *Blood Press*. 13 (2004) 25-30
- 11 DellaCroce, J. T. and Vitale, A. T., Hypertension and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*. 19 (2008) 493-498
- 12 Diaz-Buxo, J. A. and Woods, H. F., Protecting the endothelium: a new focus for management of chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 10 (2006) 42-48

- 13 Edwards, M. S., Wilson, D. B., Craven, T. E., Stafford, J., Fried, L. F., Wong, T. Y., Klein, R., Burke, G. L. and Hansen, K. J., Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis.* 46 (2005) 214-224
- 14 Foley, R. N., Wang, C. and 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) 1270-1277
- 15 Fox, C. S., Larson, M. G., Vasan, R. S., Guo, C. Y., Parise, H., Levy, D., Leip, E. P., O'Donnell C, J., D'Agostino, R. B., Sr. and Benjamin, E. J., Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol.* 17 (2006) 521-527
- 16 Garhofer, G., Bek, T., Boehm, A. G., Gherghel, D., Grunwald, J., Jeppesen, P., Kergoat, H., Kotliar, K., Lanzl, I., Lovasik, J. V., Nagel, E., Vilser, W., Orgul, S. and Schmetterer, L., Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol.* 88 (2010) 717-722
- 17 Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E. and Hsu, C. Y., Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 351 (2004) 1296-1305
- 18 Gotch, F., The basic, quantifiable parameter of dialysis prescription is Kt/V urea; treatment time is determined by the ultrafiltration requirement; all three parameters are of equal importance. *Blood Purif.* 25 (2007) 18-26
- 19 Gotch, F., What is important in dialysis? Efficiency: blood flow, KoA and Kt/V? *Contrib Nephrol.* 161 (2008) 168-177
- 20 Gotch, F. A. and Sargent, J. A., A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 28 (1985) 526-534
- 21 Ikram, M. K., de Jong, F. J., Vingerling, J. R., Witteman, J. C., Hofman, A., Breteler, M. M. and de Jong, P. T., Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 45 (2004) 2129-2134
- 22 Kaushik, S., Kifley, A., Mitchell, P. and Wang, J. J., Age, blood pressure, and retinal vessel diameter: separate effects and interaction of blood pressure and age. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 48 (2007) 557-561
- 23 Kawasaki, R., Cheung, N., Mosley, T., Islam, A. F., Sharrett, A. R., Klein, R., Coker, L. H., Knopman, D. S., Shibata, D. K., Catellier, D. and Wong, T. Y., Retinal microvascular signs and 10-year risk of cerebral atrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 41 (2010) 1826-1828
- 24 Kawasaki, R., Cheung, N., Wang, J. J., Klein, R., Klein, B. E., Cotch, M. F., Sharrett, A. R., Shea, S., Islam, F. A. and Wong, T. Y., Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Hypertens.* 27 (2009) 2386-2393
- 25 Klein, R., Klein, B. E. and 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) 329-348; discussion 348-350

- 26 Klein, R., Sharrett, A. R., Klein, B. E., Chambless, L. E., Cooper, L. S., Hubbard, L. D. and Evans, G., Are retinal arteriolar 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., Klein, R., Wong, T. Y., Hubbard, L. D., Lee, K. E., Meuer, S. M. and 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 Korevaar, J. C., Jansen, M. A., Dekker, F. W., Boeschoten, E. W., Bossuyt, P. M. and Krediet, R. T., Evaluation of DOQI guidelines: early start of dialysis treatment is not associated with better health-related quality of life. *Am J Kidney Dis.* 39 (2002) 108-115
- 29 Leung, H., Wang, J. J., Rochtchina, E., Tan, A. G., Wong, T. Y., Klein, R., Hubbard, L. D. and Mitchell, P., Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 44 (2003) 2900-2904
- 30 Leung, H., Wang, J. J., Rochtchina, E., Wong, T. Y., Klein, R. and Mitchell, P., Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J Hypertens.* 22 (2004) 1543-1549
- 31 Liao, D., Wong, T. Y., Klein, R., Jones, D., Hubbard, L. and Sharrett, A. R., Relationship between carotid artery stiffness and retinal arteriolar narrowing in healthy middle-aged persons. *Stroke.* 35 (2004) 837-842
- 32 Liew, G., Wang, J. J., Duncan, B. B., Klein, R., Sharrett, A. R., Brancati, F., Yeh, H. C., Mitchell, P. and Wong, T. Y., Low birthweight is associated with narrower arterioles in adults. *Hypertension.* 51 (2008) 933-938
- 33 Masaidi, M., Cuspidi, C., Giudici, V., Negri, F., Sala, C., Zanchetti, A., Grassi, G. and Mancia, G., Is retinal arteriolar-venular ratio associated with cardiac and extracardiac organ damage in essential hypertension? *J Hypertens.* 27 (2009) 1277-1283
- 34 McCullough, P. A., Li, S., Jurkowitz, C. T., Stevens, L. A., Wang, C., Collins, A. J., Chen, S. C., Norris, K. C., McFarlane, S. I., Johnson, B., Shlipak, M. G., Obialo, C. I., Brown, W. W., Vassalotti, J. A. and Whaley-Connell, A. T., CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 51 (2008) S38-45
- 35 McMillan, D. E., The microcirculation in diabetes. *Microcirc Endothelium Lymphatics.* 1 (1984) 3-24
- 36 Mimoun, L., Massin, P. and Steg, G., Retinal microvascularisation abnormalities and cardiovascular risk. *Arch Cardiovasc Dis.* 102 (2009) 449-456
- 37 Mitchell, P., Cheung, N., de Haseth, K., Taylor, B., Rochtchina, E., Islam, F. M., Wang, J. J., Saw, S. M. and Wong, T. Y., Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension.* 49 (2007) 1156-1162
- 38 Nagaoka, T., Takeyama, Y., Kanagawa, S., Sakagami, K., Mori, F. and Yoshida, A., Effect of haemodialysis on retinal circulation in patients with end stage renal disease. *Br J Ophthalmol.* 88 (2004) 1026-1029

- 39 Nagel, E., Vilser, W., Fink, A. and Riemer, T., [Variance of retinal vessel diameter response to flicker light. A methodical clinical study]. *Ophthalmologe*. 103 (2006) 114-119
- 40 Nagel, E., Vilser, W., Fink, A. and Riemer, T., [Static vessel analysis in nonmydriatic and mydriatic images]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 224 (2007) 411-416
- 41 Noordzij, M., Korevaar, J. C., Boeschoten, E. W., Dekker, F. W., Bos, W. J. and Krediet, R. T., The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 46 (2005) 925-932
- 42 Noordzij, M., Korevaar, J. C., Dekker, F. W., Boeschoten, E. W., Bos, W. J., Krediet, R. T., Bossuyt, P. M. and Geskus, R. B., Mineral metabolism and mortality in dialysis patients: a reassessment of the K/DOQI guideline. *Blood Purif*. 26 (2008) 231-237
- 43 Pache, M., Nagel, E. and Flammer, J., [Reproducibility of measurements with the retinal vessel analyzer under optimal conditions]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 219 (2002) 523-527
- 44 Pahor, D., Retinal light sensitivity in haemodialysis patients. *Eye (Lond)*. 17 (2003) 177-182
- 45 Pakola, S. J. and Grunwald, J. E., Effects of oxygen and carbon dioxide on human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 34 (1993) 2866-2870
- 46 Polak, K., Dorner, G., Kiss, B., Polska, E., Findl, O., Rainer, G., Eichler, H. G. and Schmetterer, L., Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyser. *Br J Ophthalmol*. 84 (2000) 1285-1290
- 47 Rodriguez, I., Lema, I., Blanco, M., Rodriguez-Yanez, M., Leira, R. and Castillo, J., Vascular retinal, neuroimaging and ultrasonographic markers of lacunar infarcts. *Int J Stroke*. 5 (2010) 360-366
- 48 Sabanayagam, C., Shankar, A., Koh, D., Chia, K. S., Saw, S. M., Lim, S. C., Tai, E. S. and Wong, T. Y., Retinal microvascular caliber and chronic kidney disease in an Asian population. *Am J Epidemiol*. 169 (2009) 625-632
- 49 Sabanayagam, C., Tai, E. S., Shankar, A., Lee, J., Sun, C. and Wong, T. Y., Retinal arteriolar narrowing increases the likelihood of chronic kidney disease in hypertension. *J Hypertens*. 27 (2009) 2209-2217
- 50 Santesson, P., Danielsson, A., Iseda, I., Adamson, U., Lins, P. E. and Jorneskog, G., Impaired peripheral micro- and macrocirculation during hemodialysis in uremic patients. *Int Angiol*. 29 (2010) 362-370
- 51 Saran, R., Canaud, B. J., Depner, T. A., Keen, M. L., McCullough, K. P., Marshall, M. R. and Port, F. K., Dose of dialysis: key lessons from major observational studies and clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 44 (2004) 47-53
- 52 Saygili, O. B., Pelit, A., Torun, D., Tarhan, N. C., Yildirim, T. and Pourbagher, A., Value of color Doppler ultrasonography in the evaluation of orbital vascular flow in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis. *Acta Radiol*. 45 (2004) 854-858

- 53 Seifertl, B. U. and Vilser, W., Retinal Vessel Analyzer (RVA)--design and function. *Biomed Tech (Berl)*. 47 Suppl 1 Pt 2 (2002) 678-681
- 54 Shantha, G. P., Bhaskar, E., Kumar, A. A., Sundaram, V., Senghor, A., Swaminathan, P., Sundaresan, M., Srinivasan, Y. and Abraham, G., Accuracy of retinal changes in predicting microalbuminuria among elderly hypertensive patients: a cross-sectional study from a teaching hospital in South India. *Int Urol Nephrol*. 41 (2009) 137-143
- 55 Sng, C. C., Sabanayagam, C., Lamoureux, E. L., Liu, E., Lim, S. C., Hamzah, H., Lee, J., Tai, E. S. and Wong, T. Y., Fractal analysis of the retinal vasculature and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 25 (2010) 2252-2258
- 56 Stibor, V., Lachmanova, J. and Tomasek, R., [Changes in the ocular fundus in patients with chronic kidney failure on regular dialysis therapy]. *Cesk Oftalmol*. 45 (1989) 241-252
- 57 Tanabe, Y., Kawasaki, R., Wang, J. J., Wong, T. Y., Mitchell, P., Daimon, M., Oizumi, T., Kato, T., Kawata, S., Kayama, T. and Yamashita, H., Retinal arteriolar narrowing predicts 5-year risk of hypertension in Japanese people: the Funagata study. *Microcirculation*. 17 (2010) 94-102
- 58 Termorshuizen, F., Dekker, F. W., van Manen, J. G., Korevaar, J. C., Boeschoten, E. W. and Krediet, R. T., Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol*. 15 (2004) 1061-1070
- 59 Tosun, O., Davutluoglu, B., Arda, K., Boran, M., Yarangumeli, A., Kurt, A. and Ozkan, D., Determination of the effect of a single hemodialysis session on retrobulbar blood hemodynamics by color Doppler ultrasonography. *Acta Radiol*. 48 (2007) 763-767
- 60 Twardowski, Z. J., Short, thrice-weekly hemodialysis is inadequate regardless of small molecule clearance. *Int J Artif Organs*. 27 (2004) 452-466
- 61 UG, I. S., [www.imesos.de](http://www.imesos.de).
- 62 Vilser, W., Nagel, E. and Lanzl, I., Retinal Vessel Analysis--new possibilities. *Biomed Tech (Berl)*. 47 Suppl 1 Pt 2 (2002) 682-685
- 63 Wang, J. J., Liew, G., Klein, R., Rochtchina, E., Knudtson, M. D., Klein, B. E., Wong, T. Y., Burlutsky, G. and Mitchell, P., Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J*. 28 (2007) 1984-1992
- 64 Wang, J. J., Taylor, B., Wong, T. Y., Chua, B., Rochtchina, E., Klein, R. and Mitchell, P., Retinal vessel diameters and obesity: a population-based study in older persons. *Obesity (Silver Spring)*. 14 (2006) 206-214
- 65 Wolf, G., Muller, N., Mandecka, A. and Muller, U. A., Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol*. 68 (2007) 81-86
- 66 Wong, T. Y., Fred Hollows lecture: hypertensive retinopathy - a journey from funduscopy to digital imaging. *Clin Experiment Ophthalmol*. 34 (2006) 397-400

- 67 Wong, T. Y., Coresh, J., Klein, R., Muntner, P., Couper, D. J., Sharrett, A. R., Klein, B. E., Heiss, G., Hubbard, L. D. and Duncan, B. B., Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol.* 15 (2004) 2469-2476
- 68 Wong, T. Y., Duncan, B. B., Golden, S. H., Klein, R., Couper, D. J., Klein, B. E., Hubbard, L. D., Sharrett, A. R. and 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
- 69 Wong, T. Y., Islam, F. M., Klein, R., Klein, B. E., Cotch, M. F., Castro, C., Sharrett, A. R. and 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
- 70 Wong, T. Y., Klein, R., Couper, D. J., Cooper, L. S., Shahar, E., Hubbard, L. D., Wofford, M. R. and Sharrett, A. R., Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet.* 358 (2001) 1134-1140
- 71 Wong, T. Y., Klein, R., Klein, B. E., Meuer, S. M. and Hubbard, L. D., Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 44 (2003) 4644-4650
- 72 Wong, T. Y., Klein, R., Klein, B. E., Tielsch, J. M., Hubbard, L. and Nieto, F. J., Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol.* 46 (2001) 59-80
- 73 Wong, T. Y., Klein, R., Nieto, F. J., Klein, B. E., Sharrett, A. R., Meuer, S. M., Hubbard, L. D. and Tielsch, J. M., Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmology.* 110 (2003) 933-940
- 74 Wong, T. Y., Klein, R., Sharrett, A. R., Schmidt, M. I., Pankow, J. S., Couper, D. J., Klein, B. E., Hubbard, L. D. and Duncan, B. B., Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA.* 287 (2002) 2528-2533
- 75 Wong, T. Y., Knudtson, M. D., Klein, R., Klein, B. E. and Hubbard, L. D., A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol.* 159 (2004) 819-825
- 76 Wong, T. Y., Knudtson, M. D., Klein, R., Klein, B. E., Meuer, S. M. and Hubbard, L. D., Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology.* 111 (2004) 1183-1190
- 77 Wong, T. Y., Shankar, A., Klein, R. and Klein, B. E., Retinal vessel diameters and the incidence of gross proteinuria and renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* 53 (2004) 179-184
- 78 Wong, T. Y., Shankar, A., Klein, R., Klein, B. E. and Hubbard, L. D., Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ.* 329 (2004) 79
- 79 Wong, T. Y., Wang, J. J., Rochtchina, E., Klein, R. and 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

---

80 Yatsuya, H., Folsom, A. R., Wong, T. Y., Klein, R., Klein, B. E. and Sharrett, A. R., Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 41 (2010) 1349-1355

81 Yazdani, I., Ahmad, S., Channa, A. and Gayoor, I., A co-relation of the eye and kidney-in diabetes mellitus and hypertension. *J Pak Med Assoc*. 45 (1995) 320-323

## Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Marcus Baumann, PhD, für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation und ganz besonders für die persönliche und außerordentlich gute Betreuung. Ich war jederzeit kompetent beraten und profitierte von vielen hilfreichen Anregungen und professioneller Unterstützung.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Constantin Kotliar, der mir eine umfassende Einführung in die Bedienung des Static Vessel Analyzers® gab und jederzeit bereit war, technische Fragen zu klären.

Ganz besonders sei auch allen Patienten gedankt, die freundlicherweise bereit waren, an dieser Studie teilzunehmen. Auch den Mitarbeitern der nephrologischen Ambulanz, der nephrologischen Klinik und Poliklinik und des nephrologischen Labors, die bei der Datenerfassung und Patientenrekrutierung sehr hilfsbereit waren, gilt mein herzlicher Dank.

Vor allem aber danke ich meiner Familie: meinem Vater Dr.-Ing. Hans-Jürgen Sattler und Dr. jur. Karen Sattler für ihre konstruktive Kritik bei der Durchsicht dieser Arbeit, meinem Bruder Dipl.-Psych. Johannes Sattler für sehr viel Geduld und unzählige Hilfen bei der Formatierung und in technischen Fragen, meiner Schwester Dr. med. Antonia Müller für ihre Begleitung während meines Studiums und dieser Dissertation und meinem Freund Martin Dürr, der mich jederzeit unterstützt hat.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Franziska Sattler
Geburtsdatum	08.11.1984
Geburtsort	Hamburg
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Dr.- Ing. Hans-Jürgen Sattler Dipl.- Met. Brigitte Sattler, geb. Jonasch

### Schulbildung

1991	Grundschule am Schloss, Ahrensburg
1993	Edith-Stein-Schule, Bocholt
1994	Euregio-Gymnasium, Bocholt
2000	Dossenberger-Gymnasium, Günzburg
2003	Abitur

### Studium

2003-2010	Studium der Humanmedizin an der LMU/TU München
2005	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2010	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Famulaturen

2006	Innere Medizin, Klinikum Rechts der Isar, München
2007	Pädiatrie, Evangelisches Krankenhaus Oberhausen Pädiatrie, Praxis Dr. Neuhaus, Laupheim
2008	HNO, Phoniatrie und Pädaudiologie Klinikum Rechts der Isar, München

### Kurse/Praktika

2006	„Manuelle Medizin“, Vorlesung und praktischer Kurs bei Dr. med. Marx, Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie der TUM
2007	Praktikum im Heckscher-Klinikum für Kinder- und Jugendpsychiatrie, München
2007	Kurs „Englisch für Mediziner“, TUM
2009	„Symptoms, signs and interpretation in Pediatrics“ Kurs bei Prof. John B. Watkins, MD, Professor of

---

2011 Pediatrics, Harvard Medical School, USA  
Observership am "Children`s Hospital" in Boston

**Beruflicher Werdegang**

2011 Stelle als Assistenzärztin am Klinikum Landsberg am Lech in der  
Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin