

Technische Universität München

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

**Risikostratifizierung bei Dialysepatienten
anhand der retinalen Mikrozirkulation
(dynamische Analyse)**

Corinna Sippl

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

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

Die Dissertation wurde am 11.08.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.03.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	7
2 Material und Methoden	12
2.1 Studiendesign und Studienpopulation.....	12
2.2 Der Dynamic Vessel Analyzer (DVA).....	14
2.2.1 Aufbau.....	14
2.2.2 Funktion.....	15
2.2.3 Untersuchungsablauf.....	15
2.3 Datenauswertung durch den Dynamic Vessel Analyzer.....	19
2.4 Statistische Auswertung.....	21
3 Ergebnisse	22
3.1 Basisdemographie der Dialysepatienten.....	22
3.1.1 Alter, Geschlechterverteilung und Bodymaßindex der Dialysepatienten.....	22
3.1.2 Die kardiovaskulären Risikofaktoren.....	23
3.1.3 Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz und Anzahl der Dialysemonate.....	24
3.1.4 Parameter der 24-Stunden-Blutdruckmessung.....	26
3.1.5 Ausgewählte Laborparameter	26
3.1.6 Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten.....	27
3.1.7 Parameter aus der statischen Untersuchung der retinalen Gefäße mit dem Static Vessel Analyzer.....	29
3.2 Basisdemographie der Kontrollgruppe.....	29
3.3 Ergebnisse der dynamischen Analyse.....	30

3.4 Bivariate Korrelationen nach Spearman.....	33
3.4.1 Bivariate Korrelation von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und.....	33
vztMAX mit dem Alter, dem BMI und der Anzahl der Dialysemonate	
3.4.2 Bivariate Korrelation von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und.....	35
vztMAX mit den kardiovaskulären Risikofaktoren	
3.4.3 Bivariate Korrelation von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und.....	38
vztMAX mit dem zentralen mittleren arteriellen Blutdruck, der zentralen Herzfrequenz und dem zentralen Pulsdruck	
3.4.4 Bivariate Korrelation von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und.....	39
vztMAX mit ausgewählten Laborparametern	
3.4.5 Bivariate Korrelation von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und.....	40
vztMAX mit der Blutdruckmedikation	
3.4.6 Bivariate Korrelation von Durchmesser, aztMAX und aztMIN.....	43
mit der AVR, dem CRAE und dem CRVE	
3.5 Lineare Regressionsanalyse.....	46
3.5.1 Einfache lineare Regression mit dem Durchmesser als.....	46
abhängigen Faktor	
3.5.2 Einfache lineare Regression mit dem aztMAX als.....	49
abhängigen Faktor	
3.5.3 Einfache lineare Regression mit dem vztMAX als.....	51
abhängigen Faktor	
4 Diskussion.....	53
4.1 Methodik.....	54
4.2 Ergebnisse.....	57
4.2.1 Retinaler Gefäßdurchmesser.....	57
4.2.2 Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilatation (aztMAX).....	60
4.2.3 Zeit der maximalen venösen Gefäßdilatation (vztMAX).....	62
4.3 Ausblick in die Zukunft.....	63

5 Zusammenfassung.....	65
6 Literaturverzeichnis.....	68
7 Abbildungsverzeichnis.....	82
8 Tabellenverzeichnis.....	84
9 Danksagung.....	86

Abkürzungsverzeichnis

24hcHF	zentrale Herzfrequenz über 24 Stunden
24hcMBP	zentraler mittlerer arterieller Blutdruck über 24 Stunden
24hcPP	zentraler Pulsdruck über 24 Stunden
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
aENDFL	Mittlerer arterieller Gefäßdurchmesser 80 Sekunden nach Aufhören des Flickers in % zur Baseline
amMAX	mittlere maximale arterielle Gefäßdilataion in % zur Baseline
amMIN	mittlere maximale arterielle Konstriktion in % zur Baseline
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
AT1	Angiotensin 1
AVR	arteriovenöse Ratio
aztMAX	Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilataion in s
aztMIN	Zeit der maximalen arteriellen Gefäßkonstriktion in s
BDES	Beaver Dam Eye Study
β (Beta)	standardisierter Regressionskoeffizient
BMES	Blue Mountains Eye Study
BMI	Bodymaßindex in kg/m ²
CCD	Charge-Coupled Device
CDR	Clinical Dementia Rating
CHS	Cardiovascular Health Study
CRAE	Zentralretinales Arterienäquivalent
CRVE	Zentralretinales Venenäquivalent
DIZ	Dialyse im Zentrum
Drchm	mittlerer lokaler Gefäßdurchmesser am Messort der retinalen Pulswellengeschwindigkeit in MU
DVA	Dynamic Vessel Analyzer
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73m ²

EKG	Elektrokardiogramm
ESRD	End-stage renal disease (terminale Niereninsuffizienz)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IL 6	Interleukin 6
IRC1	Intelligent Retina Camera
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e. V.
Kt/V	K=Harnstoffclearance in ml/min, t=Dialysezeit in min, V=Harnstoff-Verteilungsvolumen in ml
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein a
Moca	Montreal Cognitive Assessment
MU	Measuring Units (Messeinheit)
NO	Stickstoffmonoxid
p	Signifikanzwert
r	Korrelationskoeffizient nach Spearman (Korrelationsanalyse) bzw. unstandardisierter Regressionskoeffizient (Regressionsanalyse)
R ²	Bestimmtheitsmaß
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SVA	Static Vessel Analyzer
vENDFL	Mittlerer venöser Gefäßdurchmesser 80 Sekunden nach Aufhören des Flickers in % zur Baseline
vmMAX	mittlere maximale venöse Gefäßdilatation in % zur Baseline
vztMAX	Zeit der maximalen venösen Gefäßdilatation in s

1 Einleitung

Eine immer älter werdende Gesellschaft und die Zunahme von kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen erfordert eine frühzeitigere Identifizierung von Risikopatienten mit dem Wunsch nach zeitnaher therapeutischer Intervention. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weiterhin die häufigste Todesursache in Europa. Sie sind für etwa 4,1 Millionen Todesfälle im Jahr in Europa verantwortlich (Nichols M. et al. 2013). Bei einer Vielzahl von systemischen Erkrankungen sind auch die retinalen Gefäße mitbetroffen (Hayreh S. S. et al. 2001). Der Früherkennung pathologischer Prozesse der retinalen Durchblutungsverhältnisse kommt somit eine große Bedeutung zu. Die Retina erlaubt als einziger Ort im Körper die nicht-invasive Untersuchung von Widerstandsgefäßen. Durch die Untersuchung der retinalen Mikrozirkulation bekommt man sowohl Einblicke in direkte Schäden der Retina sowie auch in die systemische Gefäßproblematik. So besteht eine Assoziation zwischen retinalen Veränderungen wie Mikroaneurysmen und Arteriolenverengung und der Prävalenz von koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkten oder Schlaganfällen (Cooper L. S. et al. 2005; Wong T. Y. et al. 2002; Wong T. Y. et al. 2003). Retinale Arteriolen weisen ähnliche anatomische und physiologische Eigenschaften auf wie die der zerebralen und koronaren Zirkulation (Patton N. et al. 2005). Die retinale Mikrozirkulation unterliegt wie die Blutzirkulation in der Niere ebenfalls der Autoregulation. Sinkt der Blutdruck, so wird innerhalb gewisser Grenzen die Durchblutung des Endorgans aufrechterhalten (Alm A. et al. 1993; Gilmore et al. 1980).

Seit langer Zeit ist bekannt, dass Dialysepatienten bzw. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ein höheres Risiko haben an kardiovaskulären Ereignissen zu erkranken oder zu sterben. Die chronische Niereninsuffizienz ist definiert als eine eGFR (geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate) von weniger als 60 ml/min/1,73m² für über drei Monate mit oder ohne Nierenschaden beziehungsweise ein Nierenschaden gesichert durch Biopsie oder andere Marker (Proteinurie, Bildgebung pathologisch...) für über drei Monate mit oder ohne reduzierte eGFR (National Kidney Foundation 2002).

Dabei lassen sich fünf Stadien der Niereninsuffizienz unterscheiden (National Kidney Foundation 2002):

Stadium 1: GFR >90 plus Proteinurie oder Bildgebung pathologisch = Nierenerkrankung mit normaler Nierenfunktion

Stadium 2: GFR 60-89 plus Proteinurie oder Bildgebung pathologisch = Nierenerkrankung mit milder Funktionseinschränkung

Stadium 3: GFR 30-59 = Nierenerkrankung mit moderater Funktionseinschränkung

Stadium 4: GFR 15-29 = Nierenerkrankung mit schwerer Funktionseinschränkung

Stadium 5: GFR <15 = Chronisches Nierenversagen, terminale Niereninsuffizienz

Eine GFR von < 60 ml/min/1,73m² bedeutet somit den Verlust von über der Hälfte der normalen Nierenfunktion eines gesunden Erwachsenen (Levey A. S. et al. 2003). Die chronische Niereninsuffizienz im Endstadium oder end-stage renal disease (ESRD) bezeichnet Patienten, die eine Dialysetherapie erhalten oder nierentransplantiert wurden (Levey A. S. et al. 2003). So hat beispielsweise ein Mensch mit einer eGFR von unter 15 ml/min/1,73m² ein relatives Risiko für den Tod von 5,9, für ein kardiovaskuläres Ereignis von etwa 3,4 und für eine Hospitalisierung von 3,1 im Vergleich zu Personen, die eine eGFR von >60 ml/min/1,73m² haben (Culleton B. F. et al. 1999; Go A. S. et al. 2004; Mann J. F. et al. 2001).

Knapp die Hälfte der Todesfälle bei Dialysepatienten sind auf kardiovaskuläre Zwischenfälle zurückzuführen (Drey N. et al. 2003). Wada et al. haben herausgefunden, dass eine niedrige eGFR mit einer gesteigerten Häufigkeit an Lakunarinfarkten und Läsionen der weißen Substanz im Gehirn einhergehen (Wada M. et al. 2008). Des Weiteren haben Dialysepatienten eine erhöhte Mortalität nach Myokardinfarkten: Nach einem Jahr 59,3 %, nach zwei Jahren 73,0% und nach fünf Jahren 89,9 % (Herzog C. A. et al. 1998). Im Vergleich zu sonst gesunden Myokardinfarktpatienten mit einer 1-Jahres-Mortalität von 24 % ist das mehr als die doppelte Sterberate (Shlipak M. G. et al. 2002).

Um besser einschätzen zu können, welche Patienten ein solch erhöhtes Risiko haben, gibt es bestimmte Risikofaktoren für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse. Linksventrikuläre Hypertrophie, Rauchen, reduzierte körperliche Aktivität, Diabetes mellitus und systolische Hypertonie erhöhen die Mortalität bei chronisch Niereninsuffizienten beträchtlich. Diese sogenannten traditionellen Risikofaktoren sind auch heute noch bessere Prädiktoren für die kardiovaskuläre Mortalität unter Dialysepatienten als ihre neuen Vertreter IL6, Lp(a), Anämie, Fibrinogen und Faktor VIIIc (Shlipak M. G. et al. 2005).

Dies allein reicht jedoch nicht aus, um den immer häufiger auftretenden vor allem ischämischen Ereignissen des Herzens und des Gehirns therapeutisch frühzeitig entgegenzuwirken. Deshalb besteht ein erhebliches Interesse daran, nicht-invasive Früherkennungsmethoden zu etablieren. Eine solche Methode ist die Untersuchung der retinalen Gefäße mit dem Static Vessel Analyzer (SVA). Im Rahmen großer Populationsstudien wie der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities Study), der CHS (Cardiovascular Health Study), der BDES (Beaver Dam Eye Study), der BMES (Blue Mountains Eye Study) und der Rotterdam-Studie (Rotterdam Eye Study) wurde der SVA bereits eingesetzt. Hierbei wurden Fotos vom Augenhintergrund mit einer nicht-mydratischen Kamera erstellt und die retinalen Gefäße auf Veränderungen gescreent. In diesen vielfältigen Studien wurden Zusammenhänge zwischen retinalen Gefäßveränderungen und arteriellem Hypertonus (Hubbard L. D. et al. 1999; Ikram M. K. 2004; Ikram M. K. et al. 2006; Klein A. et al. 1998; Klein R. et al. 2000; Smith W. et al. 2004; Wong T. Y. 2002; Wong T. Y. et al. 2003; Wong T. Y. et al. 2004; Wong T. 2004), Arteriosklerose (Ikram M. K. 2004; Klein R. et al. 2000; Wong T. Y. et al. 2003), dem metabolischen Syndrom (Wong T. Y. 2004), zerebrovaskulären (Cooper L. S. et al. 2005; Wong T. Y. 2002) und kardiovaskulären (Wong T. Y. et al. 2002; Wong T. Y. 2003) Erkrankungen gefunden. Es wurden beispielsweise eine erniedrigte arteriovenöse Ratio (AVR), Mikroaneurysmen und verengte retinale Arteriolen bei Hypertonikern gefunden (Hubbard L. D. et al. 1999; Ikram M. K. et al. 2006; Klein A. et al. 1998; Klein R. et al. 2000; Smith W. et al. 2004; Wong T. Y. 2002; Wong T. Y. 2003; Wong T. Y. et al. 2004; Wong T. 2004). Auch wurde ein Zusammenhang zwischen Patienten mit erniedrigter AVR und Plaques in der

Arteria carotis erstellt (Ikram M. K. 2004; Klein R. et al. 2000; Wong T. Y. et al. 2003).

Eine weitere Möglichkeit zur Früherkennung kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen könnte in Zukunft auch die dynamische retinale Gefäßuntersuchung mit dem Dynamic Vessel Analyzer (DVA) sein. Der Dynamic Vessel Analyzer ist ein Verfahren zur nicht-invasiven Untersuchung der retinalen Gefäßreaktionen im Augenhintergrund (Seifertl B. U. et al. 2002). Während die Fundusphotographie mit dem semiautomatischen Static Vessel Analyzer der Firma Imedos schon in verschiedenen Studien Gefäßveränderungen in der Retina bei Patienten mit Niereninsuffizienz nachgewiesen hat (Baumann M. et al. 2009; Ooi Q. L. et al. 2011), gibt es auf dem Gebiet der Niereninsuffizienz noch keine Forschungsergebnisse zu der dynamischen Untersuchung des Augenhintergrundes mit dem DVA. Bisher wurden Veränderungen in der Flickerlichtstimulation der Gefäße bei Patienten mit Weitwinkelglaukom (Garhöfer G., Huemer K. H. et al. 2004; Gugleta K. et al. 2012), bei Übergewichtigen (Kotliar K. E. et al. 2011), bei Diabetikern (Garhöfer G., Kothy P. et al. 2004; Mandecka A. et al. 2007; Mandecka A. et al. 2009; Nguyen T. T. et al. 2009), bei Patienten mit Hypercholesterinämie (Pemp B. et al. 2009; Reimann M. et al. 2009) und bei Hypertonikern (Nagel E. 2004) nachgewiesen. Es handelte sich in allen Fällen um eine verminderte Vasodilatation der retinalen Gefäße.

Nun stellt sich natürlich automatisch die Frage, warum retinale Gefäße auf Stimulation überhaupt dilatieren. Nach einer Antwort darauf wurde bereits in den 90er Jahren gesucht. Jedenfalls weiß man durch verschiedene Untersuchungen, dass während der Flickerlichtperiode ein erhöhter Nährstoffbedarf für die retinalen Gefäße besteht, welcher durch Vasodilatation befriedigt werden kann. In Tierexperimenten hat man einen erhöhten Glucoseverbrauch, erhöhte Lactatwerte (Wang L. et al. 1997) und erhöhte Kaliumspiegel (Buerk D. G. et al. 1995) in der Retina während des Flickerns nachgewiesen. Somit muss der neuronale Stimulus, also das Flickern, eine vaskuläre Reaktion, die Vasodilatation, hervorrufen. Diese Präsenz der neurovaskulären Kopplung wurde 2002 von Falsini et al. herausgefunden. Veränderungen im retinalen Blutfluss gemessen mit Doppler-Flowmetrie korrelieren signifikant mit Änderungen im Elektroretinogramm. Die

Veränderungen im Blutfluss sind also eine direkte Konsequenz auf erhöhte retinale neuronale Ganglienzellaktivität. Somit kann man eine quantitative Assoziation zwischen retinal vaskulären und neuronalen Veränderungen annehmen (Falsini B. et al. 2002). Einen sehr wesentlichen Anteil an der Vasodilatation auf Transmitterebene hat Stickstoffmonoxid (NO) (Dorner G. T. et al. 2003). Schon in den 90er Jahren haben Experimente an Kaninchen und Katzen diese NO-abhängige Erweiterung der retinalen Gefäße angeführt (Buerk D. G. et al. 1996; Kondo M. et al. 1997). Dorner et al. haben ihren menschlichen Probanden einen NO-Inhibitor verabreicht, der zu einer signifikant verminderten Vasodilatation auf Flickerlichtstimulation führte (Dorner G. T. et al. 2003).

Ein langfristiges Ziel ist es, den Dynamic Vessel Analyzer zu einer Früherkennungsmethode für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse und Mortalität bei Dialysepatienten zu etablieren. Deshalb war es wichtig, möglichst viele Dialysepatienten für die Studie zu rekrutieren, die im Übrigen die erste Forschungsarbeit mit dem DVA an Dialysepatienten ist. In einem ersten Schritt soll nun herausgefunden werden, welche Veränderungen die retinalen Gefäße der Dialysepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen im Hinblick auf die Flickerlichtstimulation aufweisen. Hierbei stützt sich die Arbeit auf neun verschiedene automatisch von der DVA-Software ausgewertete Messergebnisse. Die Hypothesen im Überblick:

- Der Gefäßdurchmesser (drchm) am Messort der retinalen Pulswellengeschwindigkeit unterscheidet sich zur gesunden Kontrollgruppe
- Unterschiede in der arteriellen Dilatation und Konstriktion aufgelöst nach Ort und Zeit werden angenommen (amMAX, aztMAX, amMIN, aztMIN)
- Unterschiede in der venösen Dilatation aufgelöst nach Ort und Zeit werden vermutet (vmMAX, vztMAX)
- 80 Sekunden nach Ende der Flickerlichtstimulation sind Unterschiede im arteriellen und venösen Gefäßdurchmesser im Vergleich zu vorher zu erwarten (aENDFL, vENDFL)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinische Querschnittsstudie. Von April 2010 bis November 2011 wurden im Rahmen der ISAR-Studie der Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar Untersuchungen in folgenden Dialysezentren durchgeführt:

- Dialysezentrum des Klinikum rechts der Isar in München
- Dialyse im Zentrum (DIZ) in München am Sendlinger Tor
- Kuratorium für Dialyse (KfH) in München-Gießing, in München-Schwabing und in Weißenburg
- Nierenzentrum in München-Bogenhausen und in München-Neuperlach

Patienten mit einer dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz wurden einer dynamischen Gefäßanalyse der retinalen Arterien und Venen unterzogen. Weiterhin wurden eine statische Gefäßanalyse der Augenhintergrundgefäße, eine Langzeit-Blutdruck- und –EKG-Messung, eine Blutabnahme und zwei kognitive Tests (Moca-Test und CDR) durchgeführt, welche Gegenstand anderer Dissertationen sein sollen. Die Untersuchungen fanden jeweils kurz vor der Dialysebehandlung statt. Es wurden bis Ende November 2011 insgesamt 235 Patienten für die Studie rekrutiert. Davon waren 36,2 % weiblich und 63,8 % männlich. Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 62,3 Jahre \pm 15,7. Die Rekrutierung und Aufklärung erfolgte vor Ort in den jeweiligen Dialysezentren. Eine unterschriebene Einverständniserklärung eines jeden Patienten und die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät lagen vor.

Die Einschlusskriterien waren:

- Alter mindestens 18 Jahre
- Chronische Dialysepflichtigkeit (3 mal wöchentliche Hämodialyse)
- Dialysedauer seit > 6 Monaten

Ausgeschlossen wurden Patienten, die ein oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt haben:

- systemische Infektion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses
- Peritonealdialyse
- Elektrolytstörungen (Natrium, Kalium, Bikarbonat, Kalzium)
- Schwangerschaft
- Maligne Erkrankung, die ein Überleben >24 Monate unwahrscheinlich macht
- Fehlendes Einverständnis des Patienten

Bei 137 der 235 Patienten wurde die dynamische Untersuchung des Augenhintergrundes mit dem Dynamic Vessel Analyzer durchgeführt. Die anderen Patienten verweigerten entweder ihr Einverständnis zu dieser Untersuchung oder es war nicht möglich, ein Video des Augenfundus zu erstellen bzw. auszuwerten.

In einem Anamnesegespräch war neben den persönlichen Daten wie Alter, Gewicht, Größe und Geschlecht, die Art der Grunderkrankung, die zur chronischen Dialysepflichtigkeit geführt hat, wichtig zu erfahren. Auch die Anzahl der Dialysemonate wurde erfragt. Nach den kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Übergewicht, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus wurde gesucht. Ein aktueller Medikamentenplan lag vor, bei dem das Augenmerk besonders auf der Einnahme von ACE-Hemmern, AT1-Rezeptorblockern, Kalziumkanalblockern, Vasodilatoren, Beta-Blockern und Diuretika lag. Auf dem Laborblatt interessierten vor allem die Parameter Kreatinin, Kalzium, Phosphat und der Kt/V. Der Kt/V ist ein Parameter, der die Dialyseeffektivität widerspiegelt, je höher der Wert für Kt/V, desto effektiver die Dialyse (K =Harnstoffclearance in ml/min, t =Dialysezeit in min, V =Harnstoff-Verteilungsvolumen in ml).

2.2 Der Dynamic Vessel Analyzer (DVA)

2.2.1 Aufbau

Die Messungen der Gefäßreaktionen am Augenhintergrund wurden mit dem DVA Light der Firma Imedos GmbH, Jena, Germany durchgeführt. Während der Dynamic Vessel Analyzer, der in dieser Studie verwendet wurde, eher für klinische Belange eingesetzt wird, so verwendet man den Retinal Vessel Analyzer (RVA) vor allem in der Forschung. Der DVA ist dabei etwas umfangreicher in seinen Funktionen und seiner Ausstattung. Beispielsweise hat man hiermit die Möglichkeit, die retinalen Gefäße mit einem Flickerlicht metabolisch zu stimulieren, was letztendlich den Kern dieser Arbeit darstellt. Die Bezeichnungen DVA und RVA werden in der Literatur jedoch häufig synonym benutzt. Der DVA-Arbeitsplatz besteht aus dem Dynamic Vessel Analyzer, einem Computer mit Tastatur, einem Videorekorder und einem Drucker (siehe Abbildung 1). Ein zentraler Bestandteil des DVA ist die Retinakamera IRC1 (Firma Zeiss, Jena, Germany), mit der man durch die dilatierte Pupille den Augenhintergrund sowohl beleuchten als auch beobachten kann. Eine integrierte CCD-Kamera (Charge-Coupled Device) überführt die Informationen aus der Funduskamera in ein zweidimensionales Bild auf den Computerbildschirm (Garhofer G. et al. 2010; Seifertl B. U. et al. 2002).



Abbildung 1: Der DVA-Arbeitsplatz (Garhofer G et al. 2010)

2.2.2 Funktion

Das Licht aus der Funduskamera wird auf die Retina gelenkt und von den verschiedenen Schichten der Netzhaut reflektiert. Ein Teil des Lichts wird von den roten Blutkörperchen der retinalen Gefäße absorbiert. Indem man die passende Wellenlänge wählt, kann man die Gefäße sichtbar machen. Die ideale Wellenlänge für die Erythrozyten beträgt 400-620 nm. Andere Oberflächen als die der Erythrozyten reflektieren das Licht. Den optimalen Kontrast erreicht man durch einen in die Funduskamera integrierten Grünfilter. Die Informationen aus Absorption und Reflexion erreichen die CCD-Kamera, die zum einen den Augenhintergrund auf den Computer-Bildschirm visualisiert und simultan dazu ein Video von den markierten Arteriolen und Venolen mitschneidet mit der Möglichkeit die Messung später zu re-evaluieren. Die Software stellt die optimale Helligkeit automatisch ein, um Reflexionen und Schattenbildung während der Untersuchung zu vermeiden. Leichte Augenbewegungen des Probanden werden automatisch korrigiert. Ist die Qualität des Bildes inadäquat wie das beispielsweise beim Blinzeln der Fall ist, so wird die Messung zu diesem Zeitpunkt automatisch herausgenommen (Garhofer G. et al. 2010; Seifertl B. U. et al. 2002)

2.2.3 Untersuchungsablauf

Nachdem der Proband über die Untersuchung eingehend aufgeklärt wurde und ihm der Ablauf bekannt ist, bekommt er einen Tropfen Tropicamid Augentropfen (Mydriaticum Stulln®, 5 mg, Pharma Stulln Ltd, Stulln, Germany) verabreicht, ein Mydriatikum, welches ausschließlich lokal wirkt und nicht vasoaktiv ist, da dies die Untersuchung verfälschen würde. Nach 10-15 Minuten Wartezeit setzt dann eine Mydriasis ein. Ist diese nicht ausreichend, wird nochmals ein Tropfen Tropicamid in den Bindehautsack appliziert. Der Grund für die ausbleibende Weitstellung der Pupille ist ganz häufig das Herauspressen des Tropfens aus dem Auge, weil das Medikament bei manchen Patienten ein brennendes Gefühl auf der Bindehaut hervorruft.

In der Zwischenzeit startet man das Programm DVAresearch-Software 4.16 (Firma Imedos GmbH, Jena, Germany) auf dem Desktop und gibt die

Patientendaten ein: Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Untersuchungsauge rechts oder links. Dabei wurde die Wahl des zu untersuchenden Auges zufällig gewählt. Ist die Pupille nun weitgestellt, so wird der Untersuchungstisch mit den Geräten an die optimale Sitzhöhe des Probanden eingestellt. Wichtig dabei ist, dass das Kinn auf der dafür vorgesehenen Ablage so platziert wird, dass die Stirn an einem Plastikstirnband anliegt. Dies muss während der gesamten Untersuchungszeit beachtet werden, damit die Funduskamera die Retina optimal beleuchten kann. Das nicht weitgestellte Auge wird mit einer Augenklappe abgedeckt. Nun muss der Proband eine Nadelspitze in der Funduskamera fixieren, sodass die Sehnervenpapille auf dem Untersucherbildschirm unten seitlich zu liegen kommt. So erreicht man den von der Software geforderten Bildwinkel von 30° (Imedos GmbH 2009). Während der gesamten Untersuchung ist die Nadelspitze zu fixieren, blinzeln ist erlaubt. Der Untersucher muss nun ein Template positionieren – ein Quadrat, welches den Untersuchungsort für die Software anzeigt (siehe Abbildung 2).



Abbildung 2: Augenhintergrund; rotes Quadrat: Template, rote Striche: Markierung für Arteriole (helleres Gefäß) und Venole (dunkleres Gefäß) (Garhofer G. et al. 2010)

Als Bezugspunkt für das Template benötigt die Software eine Kreuzung von Arterie und Vene oder alternativ eine Abzweigung an einem Gefäß, damit die Kamera den trotz Fixierung leichten Augenbewegungen folgen kann. Ist das Template positioniert, so muss der Untersucher eine Arterie und eine Vene markieren. Die Software kann Gefäße mit einem Durchmesser von 90 – 180 μm messen (Imedos GmbH 2009). Die Linien müssen etwa 1cm lang sein, annähernd parallel und es sollte sich keine Abzweigung auf der Markierungslinie befinden. Außerdem sollte zwischen Arteriole und Venole ein Mindestabstand von einem Gefäßdurchmesser bestehen. Sobald die Gefäße richtig markiert sind, beginnt die Software mit der Untersuchung, wobei zu bestimmten Zeiten ein grünes Flickerlicht auftritt.

Tabelle 1 zeigt die Eigenschaften des Flickervorgangs.

Tabelle 1: Flickerschema

Farbe des Flickers	Grün
Flickerhäufigkeit	3 mal
Frequenz	12,5 Hz (Imedos GmbH 2009)
Kontrastverhältnis	25:1 (Imedos GmbH 2009)
Wellenlänge	530-600 nm
Flickerdauer	20 s
Vorlauf (Baseline)	50 s
Pause	80 s
Nachlauf	80 s
Messzeit insgesamt	350 s

Während des gesamten Messzeitraums wird die Untersuchung auf einem Videoband gespeichert. Die Software berechnet den Durchmesser der Gefäße in Abhängigkeit von der Zeit und erstellt am Ende der Untersuchung eine DIN A4 Seite mit der Auswertung. Sowohl für die Arterie als auch für die Vene wird bewertet nach: unauffällige Reaktion, reduzierte Reaktion und nicht nachweisbare Reaktion. Gemeint ist die Reaktion der Gefäße auf das Flickerlicht, bei der man zunächst eine Dilatation und dann eine Konstriktion der Gefäße beobachten sollte. Abbildung 3 zeigt ein Beispiel für eine solche Auswertungsseite. Ein Exemplar bekommt der Patient, wenn er dies wünscht, eines sein behandelnder Arzt im Dialysezentrum und eines ist für die Studienunterlagen bestimmt.

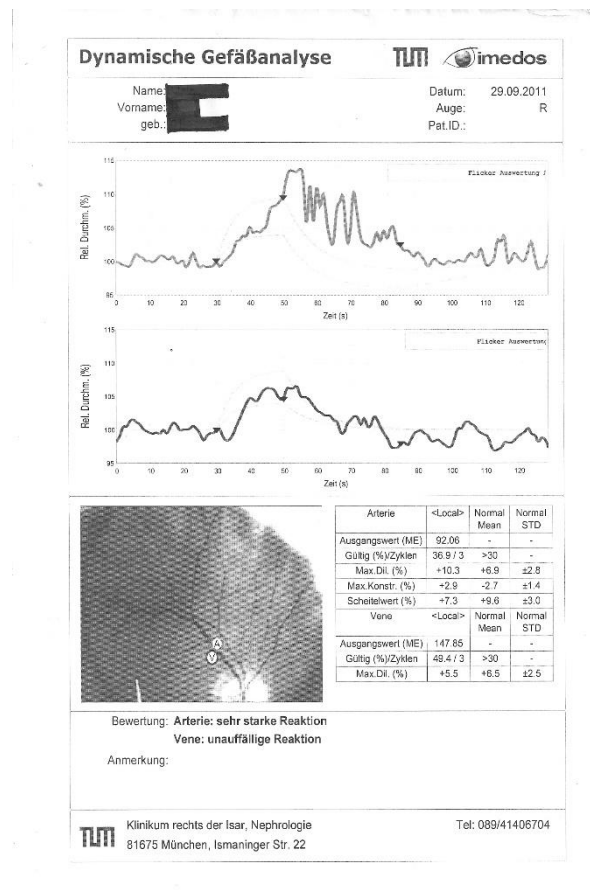


Abbildung 3: Auswertung (Patientenblatt)

2.3 Datenauswertung durch den Dynamic Vessel Analyzer

Die Datenanalyse und Auswertung der Messdaten übernimmt die DVAresearch-Software automatisch. Für jeden Probanden wird in einer Tabellenkalkulation eine Vorlage mit entsprechenden Makros erstellt, um die numerischen Daten aus der dynamischen Untersuchung zu filtern, zu verarbeiten und zu analysieren. Die Einheit für die Messdaten ist MU. Ein MU entspricht 1 µm bezogen auf Gullstrand's Eye – das ideale Modell eines Auges. Es entsteht für jeden Flickervorgang eine Kurve, also pro Patient drei Kurven. Diese drei Kurven werden gemittelt, der Median erstellt und letztendlich entsteht eine Grafik. Die Messdaten dazu werden automatisch in die Tabellenkalkulation eingetragen (Kotliar K. E. et al. 2011).

Man erhält nach der Datenauswertung durch die Software dann folgende Parameter (siehe auch Abbildung 4 und 5):

- Gefäßdurchmesser gemessen an der Stelle der retinalen Pulswellengeschwindigkeit in MU
- mittlere maximale arterielle Gefäßdilataion (amMAX) in % zur Baseline
- Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilataion (aztMAX) in s
- mittlere maximale arterielle Gefäßkonstriktion (amMIN) in % zur Baseline
- Zeit der maximalen arteriellen Gefäßkonstriktion (aztMIN) in s
- mittlerer arterieller Gefäßdurchmesser 80 Sekunden nach Aufhören des Flickers (aENDFL) in MU
- mittlere maximale venöse Gefäßdilataion (vmMAX) in % zur Baseline
- Zeit der maximalen venösen Gefäßdilataion (vztMAX) in s
- mittlerer venöser Gefäßdurchmesser 80 Sekunden nach Aufhören des Flickers (vENDFL) in MU

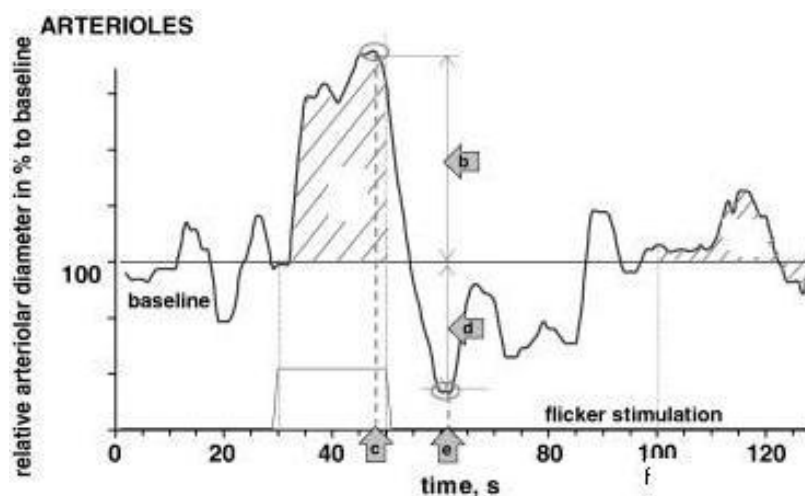


Abbildung 4: Grafische Darstellung der einzelnen arteriellen Parameter der dynamischen Untersuchung der Retina (Kotliar K. E. et al. 2011, modifiziert)

b = mittlere maximale arterielle Gefäßdilataion (amMAX) in % zur Baseline

c = Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilataion (aztMAX) in s

d = mittlere maximale arterielle Gefäßkonstriktion (amMIN) in % zur Baseline

e = Zeit der maximalen arteriellen Gefäßkonstriktion (aztMIN) in s

f = mittlerer arterieller Gefäßdurchmesser 80 Sekunden nach Aufhören des Flickers (aENDFL)

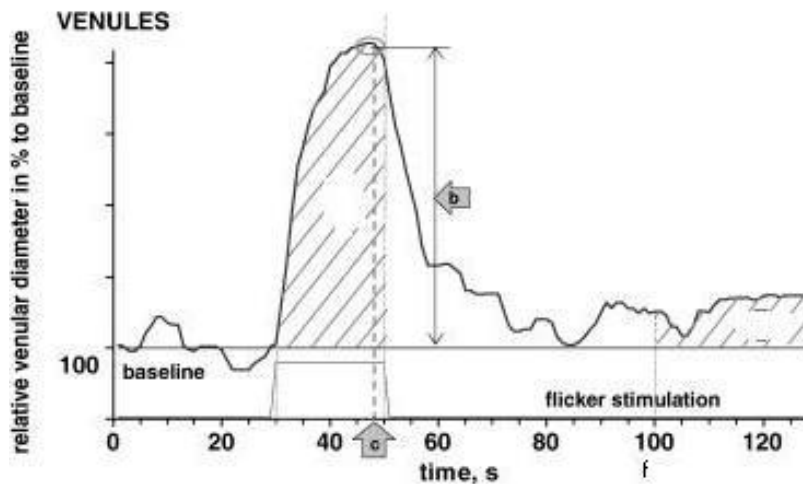


Abbildung 5: Grafische Darstellung der einzelnen venösen Parameter der dynamischen Untersuchung der Retina (Kotliar K. E. et al. 2011, modifiziert)

b = mittlere maximale venöse Gefäßdilataion (vmMAX)

c = Zeit der maximalen venösen Gefäßdilataion (vztMAX)

f = mittlerer venöser Gefäßdurchmesser 80 Sekunden nach Aufhören des Flickers (vENDFL)

2.4 Statistische Auswertung

Alle grafischen Darstellungen und statistischen Auswertungen wurden mit der Software SPSS für Windows Version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) erstellt.

Für die deskriptive Statistik wurden die Mittelwerte, die Standardabweichung und die Konfidenzintervalle ermittelt. Um die Werte der Patienten und der Kontrollgruppe auf Normalverteilung zu vergleichen, wurde der Kolmogorow-Smirnov-Test durchgeführt. Für die normalverteilten Werte wurde der T-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt, für die nicht normalverteilten der U-Test nach Mann-Whitney. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Danach wird eine Korrelationsanalyse nach Spearman ausgeführt, da diese robust gegenüber Ausreißern ist und auch bei nicht normalverteilten Ergebnissen angewendet werden kann. Beendet wird die Auswertung mit einer einfachen linearen Regressionsanalyse.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdemographie der Dialysepatienten

3.1.1 Alter, Geschlechterverteilung und Bodymaßindex der Dialysepatienten

Insgesamt konnten 235 Patienten in die ISAR-Studie eingeschlossen werden. Vier Probanden sind aus persönlichen Gründen von der Studie ausgeschieden. 48 Patienten verweigerten ihr Einverständnis zu der Augenuntersuchung. Bei 46 Probanden konnte kein Video vom Augenfundus erstellt bzw. ausgewertet werden. Grund dafür waren schwere Formen der Retinopathie. 63,8 % der Probanden sind männlich, 36,2 % weiblich. Das mittlere Alter beträgt 62,3 Jahre (SD +/- 15,7), bei einer Spannweite von 18 bis 91 Jahren. Der mittlere BMI beläuft sich auf 26,7 kg/m² (SD +/- 6,3) mit einer Spannweite von 15 bis 53 kg/m² (siehe Tabellen 2 und 3).

Tabelle 2: Geschlechterverteilung Dialysepatienten

Dialysepatienten	137 (100 %)
gesamt	
männlich	88 (63,8 %)
weiblich	49 (36,2 %)

Tabelle 3: Alter und BMI der Dialysepatienten

	Mittelwert	Standardabweichung	Maximum	Minimum
Alter	62,3	15,7	91,3	18
BMI	26,7	6,3	53,9	15,6

3.1.2 Die kardiovaskulären Risikofaktoren

In Bezug auf die kardiovaskulären Risikofaktoren bei den Dialysepatienten ergibt sich folgendes Resultat: 28,3 % der Probanden sind Diabetiker, 54,3 % leiden an einer Hypercholesterinämie, 84,1 % haben eine manifeste arterielle Hypertonie, 42,8 % sind übergewichtig (definiert als BMI >25 kg/m²) und 18,8 % sind Raucher (Siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

	Ja [Wert]	In [%]
Übergewicht	59	42,8
Hypercholesterinämie	75	54,3
Arterielle Hypertonie	116	84,1
Diabetes mellitus	39	28,3
Nikotinabusus	26	18,8

21 % der Probanden lassen nur einen kardiovaskulären Risikofaktor erkennen, 33,3 % haben zwei Risikofaktoren, drei Risikofaktoren weisen 29,7 % der Dialysepatienten auf, vier Risikofaktoren 10,9 %, fünf Risikofaktoren haben nur 0,7%. Lediglich 3,6 % der Probanden haben keine kardiovaskulären Risikofaktoren. Grafisch dargestellt in der Abbildung 6. Das Gros der Patienten weist zwei und drei Risikofaktoren auf.

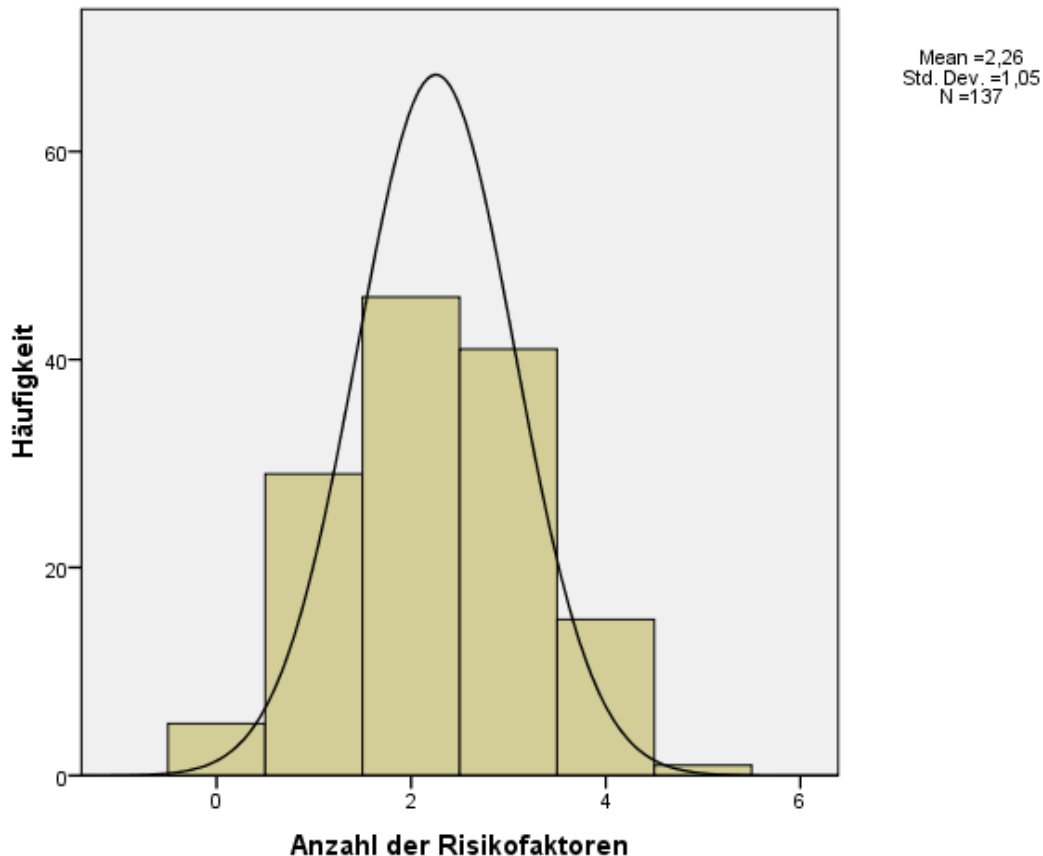


Abbildung 6: Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Übergewicht und Nikotinabusus) nach Häufigkeit unter den Dialysepatienten

3.1.3 Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz und Anzahl der Dialysemonte

Wie in der folgenden Abbildung 7 zu erkennen, führte ein Diabetes mellitus bei 15,9 % unserer Probanden zur terminalen Niereninsuffizienz. Bei 11,6 % war es ein nicht oder schlecht eingestellter arterieller Hypertonus. Eine Glomerulonephritis führte bei 16,7 % zur Dialysepflichtigkeit. Eine weitere große Gruppe mit 11,6 % sind die hereditären Nierenerkrankungen. Bei 34,9 % war die Genese der Niereninsuffizienz unklar. Zu vernachlässigen klein waren Systemerkrankungen (3,6 %), lymphoproliferative Erkrankungen (0,7 %), die postinfektiöse Genese (4,3%) sowie toxische Ursachen (0,7 %).

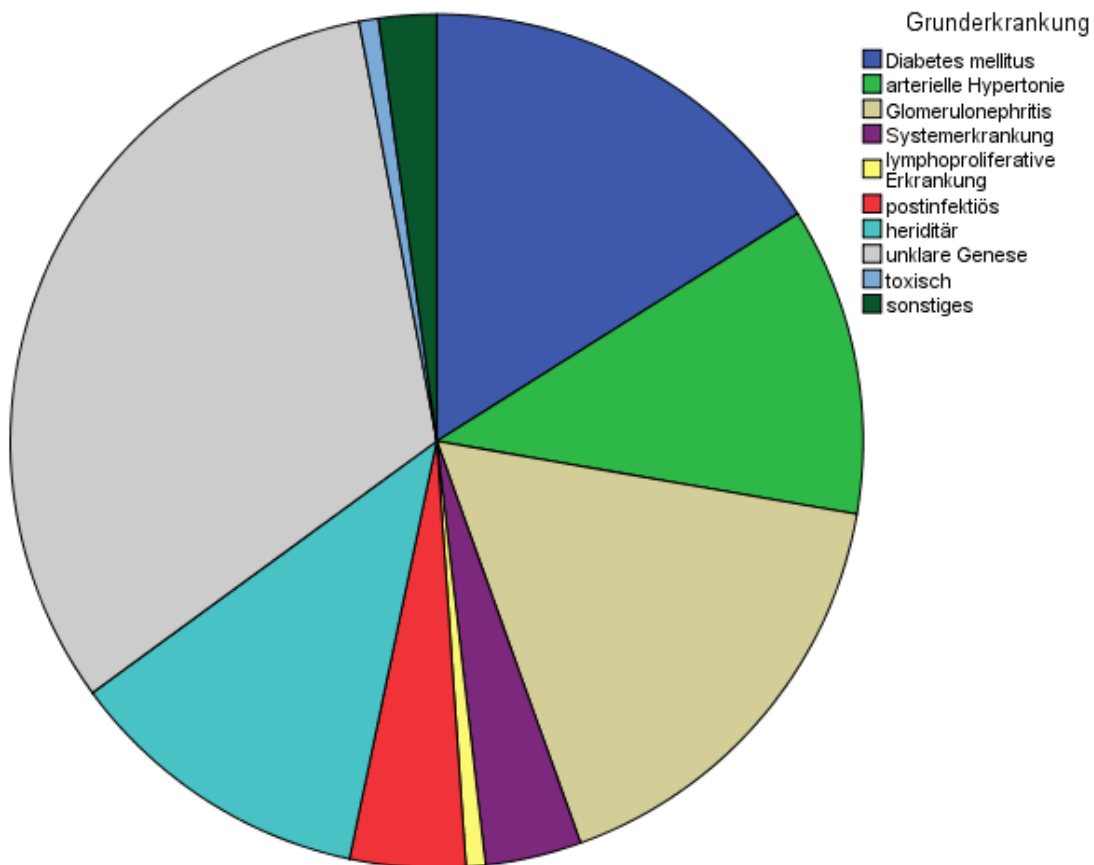


Abbildung 7: Grunderkrankung der Probanden, die zur Dialysepflichtigkeit geführt hat

Die mittlere Dialysedauer der untersuchten Dialysepatienten betrug 71,4 Monate. Die kürzeste Dialysedauer war 6 Monate, die längste betrug 390 Monate.

Tabelle 5: Anzahl der Dialysemonate

	Mittelwert	Minimum	Maximum
Anzahl der Dialysemonate	71,4	6,0	390,0

3.1.4 Parameter der 24-Stunden Blutdruckmessung

Die 24-Stunden-Messung des Blutdrucks ergab im Schnitt einen zentralen mittleren arteriellen Druck von 88,8 mmHg \pm 11,1. Das Minimum betrug 60 mmHg, das Maximum lag bei 116 mmHg. Die zentrale Herzfrequenz lag im Schnitt bei 72,6 Schlägen/Min \pm 10,7, bei einem Minimum von 56 Schlägen/Min und einem Maximum von 104 Schlägen/Min. Der Mittelwert des zentralen Pulsdrucks belief sich auf 36,7 mmHg \pm 9,0, das Minimum war 19 mmHg, das Maximum 61 mmHg. Tabelle 6 listet die Ergebnisse nochmals auf.

Tabelle 6: Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum der zentralen Parameter der 24-Stunden-Blutdruckmessung

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
24hcMBP [mmHg]	88,8	11,1	60	116
24hcHF [1/min]	72,6	10,7	56	104
24hcPP [mmHg]	36,7	9,0	19	61

24hcMBP=zentraler mittlerer arterieller Blutdruck über 24 Stunden, 24hcHF=zentrale Herzfrequenz über 24 Stunden, 24hcPP=zentraler Pulsdruck über 24 Stunden

3.1.5 Ausgewählte Laborparameter

Im Rahmen der ISAR-Studie wurde auch eine Blutuntersuchung durchgeführt. Als wichtigste Parameter bei den Dialysepatienten wurden der Kreatininwert, der Wert für Kalzium und Phosphat sowie der Kt/V ausgewählt. Im Einzelnen hatten die Dialysepatienten einen durchschnittlichen Kreatininwert von 8,9 mg/dl \pm 3,2, einen Kalziumwert von 2,3 mval/l \pm 0,3, einen Phosphatwert von 4,5 mg/dl \pm 2,3 und einen mittleren Kt/V von 1,6 \pm 0,3. Die Tabelle 7 gibt einen Überblick.

Tabelle 7: Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Laborparameter Kreatinin, Kalzium, Phosphat und Kt/V

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Kreatinin [mg/dl]	8,9	3,2	0,1	15,6
Kalzium [mval/l]	2,3	0,3	1,3	4,8
Phosphat [mg/dl]	4,5	2,3	0,9	10,6
Kt/V	1,6	0,3	1,0	2,8

3.1.6 Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten

Aus der Patientenakte konnte die eingenommene Medikation der Patienten ermittelt werden. Von besonderem Interesse bei Dialysepatienten ist die Blutdruckmedikation. 41,3 % der Patienten konsumierten einen ACE-Hemmer, 15,2 % sogenannte Sartane (AT1-Blocker) und 40,6 % nahmen einen Kalziumkanalblocker ein. Bei 56,5 % der Patienten wurden Betablocker eingesetzt und bei ebenfalls 56,5 % Diuretika. Vasodilatoren wurden lediglich 13,8 % der Patienten verabreicht (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Absoluter und prozentualer Anteil der Patienten, die ein Blutdruckmedikament einnehmen

	Anzahl der Patienten [Stück]	Prozent der Patienten [%]
ACE-Hemmer	57	41,3
Sartane	21	15,2
Kalziumkanalblocker	56	40,6
Betablocker	78	56,5
Diuretika	78	56,5
Vasodilatator	19	13,8

10,9 % der Patienten wurden nicht mit Blutdruckmedikamenten behandelt, das waren lediglich 15 der 137 Patienten. 20,3 % bekamen ein Medikament gegen die arterielle Hypertonie, 24,6 % wurden mit zwei antihypertensiven Medikamenten behandelt. Drei Blutdruckmedikamente nahmen 23,9 % der Probanden ein, vier Medikamente 12,3 % und fünf Antihypertensiva nur noch 5,8 % der Dialysepatienten. Lediglich 1 Patient, der 0,7 % entspricht, nahm alle sechs Gruppen an Blutdruckmedikamenten ein, vom ACE-Hemmer angefangen, über Sartane, Kalziumantagonisten, Betablocker, Diuretika bis zu den Vasodilatoren. Am häufigsten nahmen die Dialysepatienten zwischen einem und drei Blutdruckmedikamenten ein (siehe Abbildung 8).

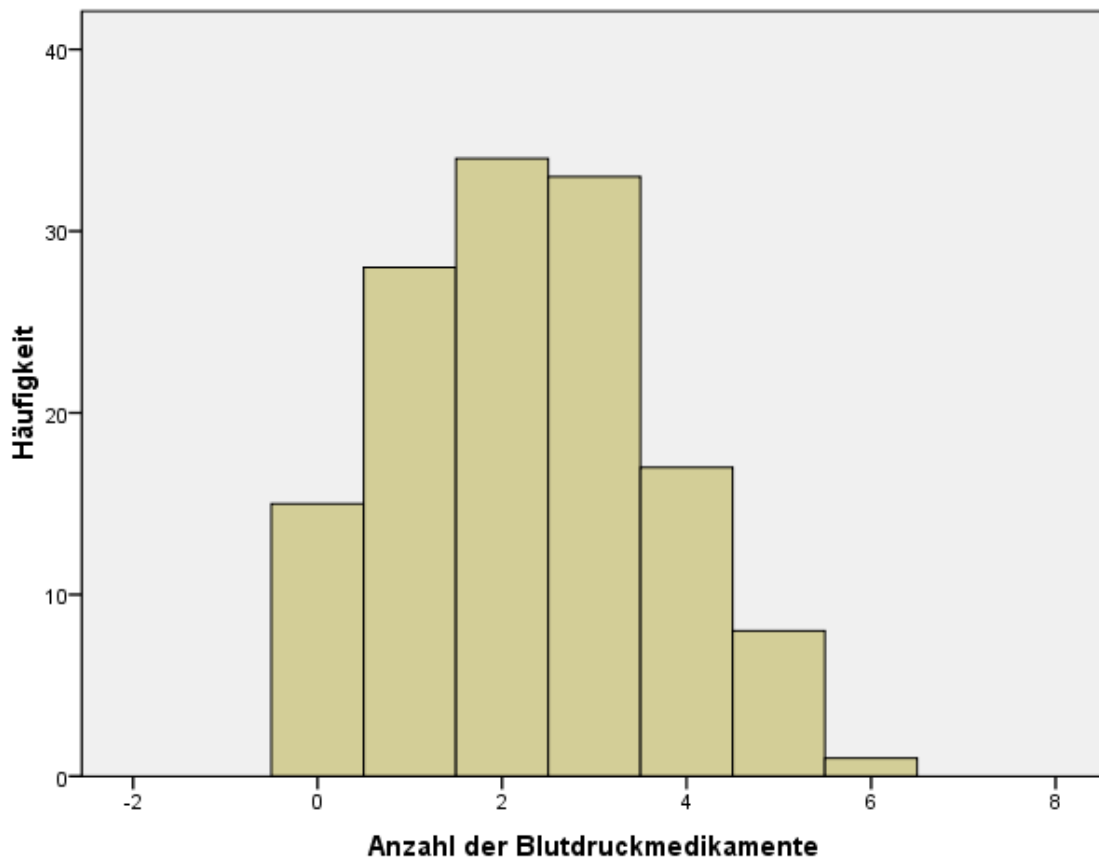


Abbildung 8: Häufigkeit der Einnahme von Blutdruckmedikamenten aus den Gruppen der ACE-Hemmer, der Sartane, der Kalziumantagonisten, der Betablocker, der Diuretika und der Vasodilatoren

3.1.7 Parameter aus der statischen Untersuchung der retinalen Gefäße mit dem Static Vessel Analyzer

Neben der dynamischen Untersuchung des Augenhintergrundes mit dem DVA der Firma Imedos wurde auch ein Fundusfoto erstellt und die Werte AVR, CRAE und CRVE bestimmt. Im Mittel hatten die Dialysepatienten eine arteriovenöse Ratio (AVR) von $0,85 \pm 0,12$, ein zentralretinales Arterienäquivalent (CRAE) von $173,3 \pm 25,5$ und ein zentralretinales Venenäquivalent (CRVE) von $205,5 \pm 24,8$. Nochmals aufgeführt zum Nachlesen in Tabelle 9.

Tabelle 9: Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Werte aus der statischen Untersuchung des Augenhintergrundes

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
AVR	0,85	0,12	0,52	1,50
CRAE	173,3	25,5	72,7	254,9
CRVE	205,5	24,8	93,8	279,4

AVR=arteriovenöse Ratio, CRAE=zentralretinales Arterienäquivalent, CRVE=zentralretinales Venenäquivalent

3.2 Basisdemographie der Kontrollgruppe

In die bereits bestehende Kontrollgruppe wurden 21 Personen eingeschlossen, niemand ausgeschlossen. 28,6 % sind männlich, 71,4 % sind weiblich. Das mittlere Alter beträgt 49,8 Jahre (SD +/- 10,0) mit einer Spannweite von 29 bis 65 Jahren. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe sind anamnestisch gesund. Der BMI, der Raucherstatus und das Maß der körperlichen Aktivität sind unbekannt (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Geschlechterverteilung Kontrollgruppe

Kontrollgruppe gesamt	21 (100 %)
männlich	6 (28,6 %)
weiblich	15 (71,4 %)

Vergleicht man die Gruppe der Dialysepatienten mit den Probanden der Kontrollgruppe, so ergibt sich ein geringeres Durchschnittsalter der Kontrollgruppe von 49,8 Lebensjahren. Im Vergleich dazu die Dialysepatienten mit einem durchschnittlichen Alter von 62,3 Jahren. Dieser Altersunterschied von 12,5 Jahren ist signifikant ($p=0,001$). Es wurden bei der Kontrollgruppe deutlich mehr Frauen (71,4 %) als Männer (28,6 %) eingeschlossen, bei den Dialysepatienten verhält sich das Ganze genau umgekehrt: 63,8 % männliche Teilnehmer gegen 36,2 % weibliche Probanden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Vergleich der Dialysepatienten mit den Probanden aus der Kontrollgruppe

	Dialysepatienten	Kontrollprobanden
Alter	62,3	49,8
Männlich	88 (63,8 %)	6 (28,6 %)
Weiblich	49 (36,2 %)	15 (71,4 %)

3.3 Ergebnisse der dynamischen Analyse

Bei jedem der 137 Dialysepatienten und der 21 Probanden der Kontrollgruppe wurde ein Video von der Retina über fünf Minuten erstellt. Dreimal wurde für insgesamt 30s der Augenhintergrund mit einem Flickerlicht stimuliert. Automatisch gemessen wurden dabei fünf Parameter bezüglich der retinalen Arteriolen, drei Parameter betreffend der retinalen Venolen sowie der Gefäßdurchmesser am Messort der retinalen Pulswellengeschwindigkeit. Vergleicht man die Mittelwerte der jeweiligen Einflussgrößen, so stellt man folgenden Sachverhalt fest: Der retinale Gefäßdurchmesser der Dialysepatienten unterscheidet sich signifikant von dem der Kontrollgruppe ($p<0,001$, 95%-Signifikanzniveau). Ähnlich verhält es sich mit der Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilatation ($p=0,012$, 95%-Signifikanzniveau), sowie mit der Zeit der maximalen arteriellen Gefäßkonstriktion ($p=0,016$, 95 %-Signifikanzniveau). Sowohl die Dilatation, als auch die Konstriktion benötigen bei den Dialysepatienten mehr Zeit.

Die Untersuchung der retinalen Venolen zeigt analog zu den Untersuchungsergebnissen der retinalen Arteriolen einen signifikanten Unterschied. Auch hier handelt es sich wieder um einen Parameter der zeitlichen Auflösung, nämlich der Zeit der maximalen venösen Gefäßdilatation ($p < 0,001$, 95%-Signifikanzniveau). Die Venolendilatation benötigt mehr Zeit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die nach dem Ort aufgelösten Hilfsgrößen wie die mittlere maximale arterielle Gefäßdilatation, die mittlere maximale arterielle Gefäßkonstriktion, der mittlere arterielle Gefäßdurchmesser 80 Sekunden nach Aufhören des Flickers, die mittlere maximale venöse Gefäßdilatation sowie der mittlere venöse Gefäßdurchmesser 80 Sekunden nach Aufhören des Flickers weisen keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe auf (siehe Tabellen 12 und 13).

Tabelle 12: Arterielle Parameter der dynamischen Untersuchung

	Dialysepatienten	Kontrollgruppe	Signifikanzniveau
Gefäßdurchmesser am Messort der retinalen Pulswellengeschwindigkeit [MU]	108,4 ± 16,4	113,2 ± 13,1	p<0,001 ***
mittlere maximale arterielle Gefäßdilata-tion (amMAX) [% zur Baseline]	3,7 ± 3,5	4,5 ± 2,7	p=0,250
mittlere maximale arterielle Gefäßkonstriktion (amMIN) [% zur Baseline]	-1,6 ± 2,9	-1,3 ± 1,7	p=0,932
Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilata-tion (aztMAX) [s]	20,0 ± 9,8	15,0 ± 4,0	p=0,012 ***
Zeit der maximalen arteriellen Gefäßkonstriktion (aztMIN) [s]	57,2 ± 22,7	44,8 ± 19,0	p=0,016 ***
mittlerer arterieller Gefäßdurchmesser 80 Sekunden nach Aufhören des Flickers (aENDFL) [MU]	100,0 ± 2,1	100,3 ± 0,7	p=0,110

***signifikanter Unterschied, 95%-Signifikanzniveau, MU ~ 1 µm, s= Sekunden

Tabelle 13: Venöse Parameter der dynamischen Untersuchung

	Dialysepatienten	Kontrollgruppe	Signifikanzniveau
mittlere maximale venöse Gefäßdilata-tion (vmMAX) [% zur Baseline]	4,9 ± 3,0	4,6 ± 2,3	p=0,531
Zeit der maximalen venösen Gefäßdilata-tion (vztMAX) [s]	22,7 ± 8,3	16,3 ± 4,5	p<0,001 ***
mittlerer venöser Gefäßdurchmesser 80 Sekunden nach Aufhören des Flickers (vENDFL) [MU]	100,3 ± 1,7	100,4 ± 0,8	p=0,781

***signifikanter Unterschied, 95%-Signifikanzniveau, MU ~ 1 µm, s= Sekunden

3.4 Bivariate Korrelationen nach Spearman

Betrachten wir nun die Parameter der dynamischen Augenuntersuchung, welche einen signifikanten Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe zeigen: der Gefäßdurchmesser am Messort der retinalen Pulswellengeschwindigkeit, nachfolgend zur Vereinfachung nur noch Durchmesser genannt, die Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilataion (aztMAX), die Zeit der maximalen arteriellen Gefäßkonstriktion (aztMIN) und die Zeit der maximalen venösen Gefäßdilataion (vztMAX). Diese werden in Beziehung zu ausgewählten Variablen gesetzt.

Aufgrund der Nichtnormalverteilung vieler Variablen wurde generell der Spearman-Korrelationskoeffizient gewählt. Dieser ist auch robuster gegenüber Ausreißern. Die Korrelationen sind auf dem 0,05-Niveau bei einem zweiseitigen Signifikanztest signifikant.

3.4.1 Bivariate Korrelation von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit dem Alter, dem BMI und der Anzahl der Dialysemonate

Die Korrelationskoeffizienten r und die p -Werte von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit dem Alter, dem BMI und der Anzahl der Dialysemonate werden in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Korrelation nach Spearman von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit dem Alter, dem BMI und der Anzahl der Dialysemonate

	Alter [Jahre]		BMI [kg/m ²]		Anzahl der Dialysemonate	
	r	p	r	p	r	p
Durchmesser	0,049	0,570	-0,056	0,515	-0,004	0,964
aztMAX	-0,107	0,216	0,023	0,787	0,069	0,428
aztMIN	-0,084	0,333	-0,011	0,899	-0,110	0,211
vztMAX	0,194	0,024***	-0,055	0,525	-0,044	0,617

r=Korrelationskoeffizient nach Spearman, p=Signifikanzwert, aztMAX= Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilataion, aztMIN= Zeit der maximalen arteriellen Gefäßkonstriktion, vztMAX= Zeit der maximalen venösen Gefäßdilataion, BMI=Body Maß Index, ***signifikantes Ergebnis

Betrachtet man die Tabelle 14, so kann man eine signifikante Korrelation zwischen vztMAX und dem Alter erkennen ($r=0,194$, $p=0,024$). Mit steigendem Alter nimmt die Zeit, die für die retinale Venendilataion benötigt wird, zu. Der Durchmesser, aztMAX und aztMIN korrelieren nicht mit dem Alter, dem BMI und der Anzahl der Dialysemonate.

Um die Korrelation zwischen Alter und der Zeit der maximalen venösen Gefäßdilataion zu verdeutlichen, wird dies in der untenstehenden Abbildung 9 grafisch dargestellt.

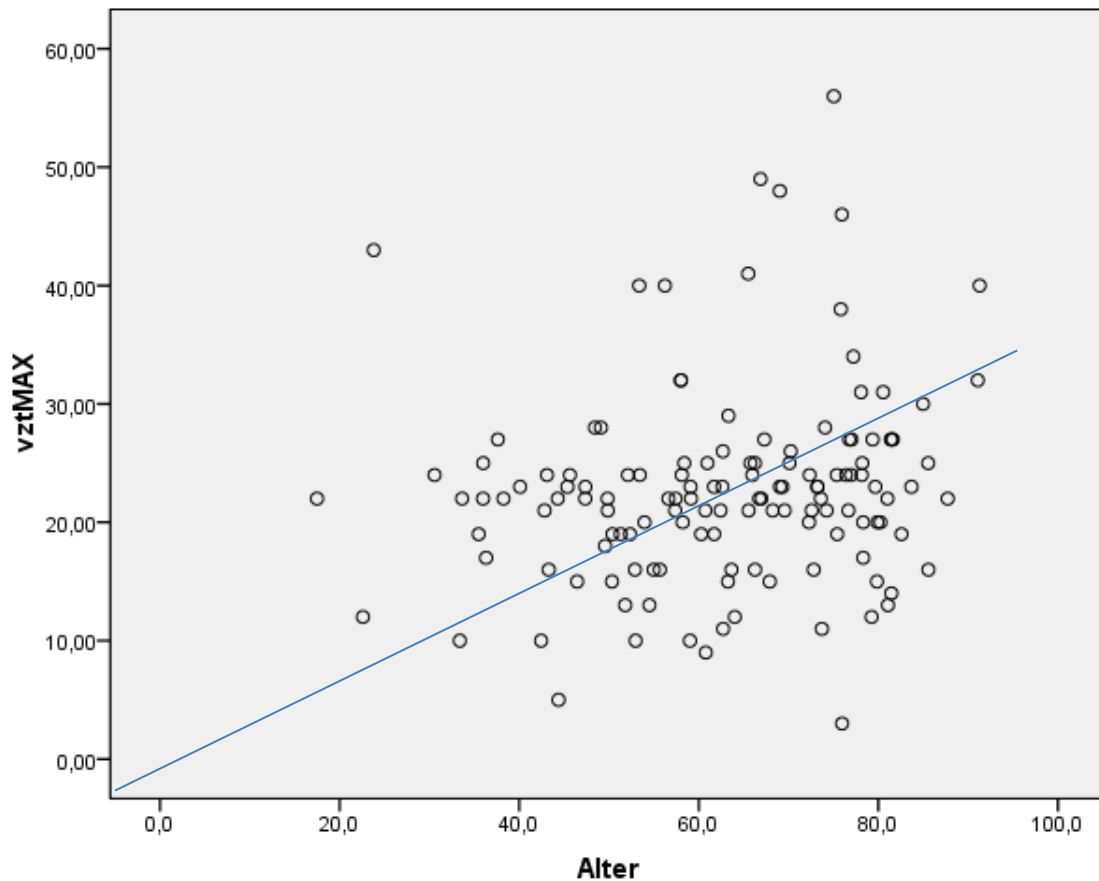


Abbildung 9: Grafische Darstellung der Korrelation zwischen vztMAX und dem Alter

3.4.2 Bivariate Korrelation von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit den kardiovaskulären Risikofaktoren

Nun gilt es zu analysieren, ob eine Korrelation zwischen den dynamischen Augenparametern Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit den kardiovaskulären Risikofaktoren besteht. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden bezeichnet: Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Übergewicht. Das Ergebnis zeigt Tabelle 15.

Tabelle 15: Korrelation nach Spearman von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit den kardiovaskulären Risikofaktoren

	Diabetes mellitus		Hypercholesterinämie		Arterielle Hypertonie		Nikotinabusus		Übergewicht		Anzahl der Risikofaktoren	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Durchmesser	-0,094	0,276	-0,013	0,884	0,112	0,197	-0,046	0,622	0,042	0,632	0,036	0,679
aztMAX	0,016	0,850	-0,240	0,005***	-0,060	0,489	-0,084	0,366	-0,031	0,719	0,145	0,092
aztMIN	-0,023	0,789	0,050	0,563	-0,018	0,833	-0,049	0,597	0,010	0,908	0,007	0,935
vztMAX	-0,050	0,566	0,017	0,841	-0,163	0,060	0,174	0,060	0,096	0,272	-0,052	0,547

r=Korrelationskoeffizient nach Spearman, p=Signifikanzwert, aztMAX= Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilataion, aztMIN= Zeit der maximalen arteriellen Gefäßkonstriktion, vztMAX= Zeit der maximalen venösen Gefäßdilataion, ***signifikantes Ergebnis

Tabelle 15 zeigt eine signifikante Korrelation zwischen der Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilataion und der Hypercholesterinämie ($r=-0,240$, $p=0,005$). Patienten mit einer Hypercholesterinämie benötigen für die retinale Arterien dilataion mehr Zeit. Mit dem Durchmesser, der Zeit der maximalen arteriellen Gefäßkonstriktion und der Zeit der maximalen venösen Gefäßdilataion korrelieren die kardiovaskulären Risikofaktoren nicht.

Die Abbildung 10 zeigt die grafische Darstellung der Korrelation zwischen aztMAX und der Hypercholesterinämie als kardiovaskulären Risikofaktor.

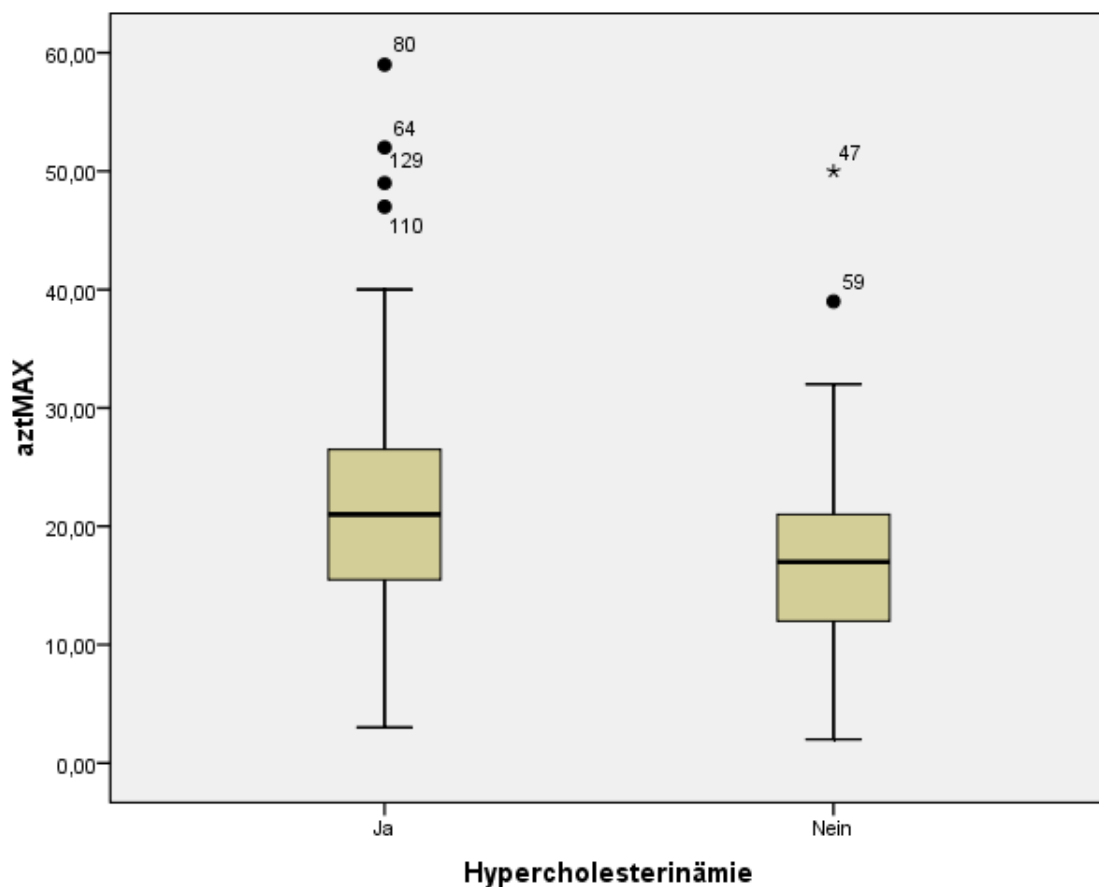


Abbildung 10: Grafische Darstellung der Korrelation zwischen aztMAX und der Hypercholesterinämie

3.4.3 Bivariate Korrelation von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit dem zentralen mittleren arteriellen Blutdruck, der zentralen Herzfrequenz und dem zentralen Pulsdruck

Tabelle 16 zeigt die jeweiligen Spearman-Korrelationskoeffizienten r und die p -Werte bei der bivariaten Korrelation von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit dem zentralen arteriellen Mitteldruck, der zentralen Herzfrequenz und dem zentralen Pulsdruck aus der 24-Stunden-Blutdruckmessung.

Tabelle 16: Korrelation nach Spearman von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit den Werten der zentralen arteriellen Blutdruckmessung

	24hcMBP		24hcHF		24hcPP	
	r	p	r	p	r	p
Durchmesser	0,092	0,341	-0,127	0,189	0,056	0,570
aztMAX	-0,052	0,590	0,190	0,048***	0,036	0,717
aztMIN	-0,036	0,707	0,095	0,328	-0,017	0,866
vztMAX	-0,035	0,714	-0,077	0,431	0,073	0,460

r =Korrelationskoeffizient nach Spearman, p =Signifikanzwert, aztMAX= Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilataion, aztMIN= Zeit der maximalen arteriellen Gefäßkonstriktion, vztMAX= Zeit der maximalen venösen Gefäßdilataion, 24hcMBP=24-Stunden-Messung zentraler mittlerer Blutdruck, 24hcHF=24-Stunden-Messung zentrale Herzfrequenz, 24hcPP=24-Stunden-Messung Pulsdruck, ***signifikantes Ergebnis

In der Tabelle 16 kann man erkennen, dass die Zeit der maximalen arteriellen Dilatation mit der 24h-Messung der zentralen Herzfrequenz signifikant korreliert ($r=0,190$, $p=0,048$). Patienten deren zentrale Herzfrequenz durchschnittlich höher ist, haben ein verlängertes Intervall für die maximale retinale Arterien Dilatation. Alle anderen Parameter der dynamischen Augenuntersuchung korrelieren nicht mit den zentralen Parametern der arteriellen Blutdruckmessung.

Die Korrelation von aztMAX mit der zentralen Herzfrequenz wird in Abbildung 11 grafisch dargestellt.

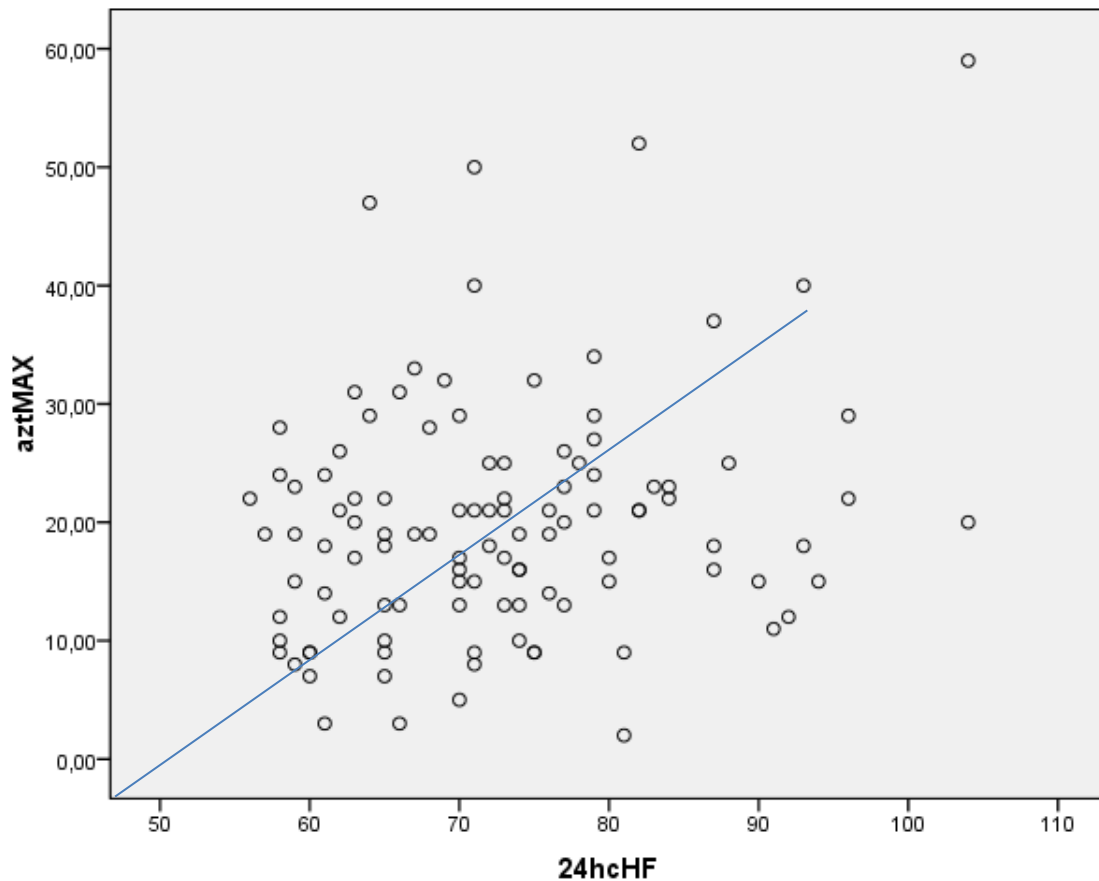


Abbildung 11: Grafische Darstellung der Korrelation zwischen aztMAX und der zentralen Herzfrequenz (24hCHF) gemessen über 24 Stunden

3.4.4 Bivariate Korrelation von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit ausgewählten Laborparametern

Die Korrelationskoeffizienten r und die p -Werte von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit dem Kreatininwert, den Werten für Kalzium und Phosphat sowie dem Kt/V finden sich in Tabelle 17.

Tabelle 17: Korrelation nach Spearman von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit dem Kreatininwert, dem Kalziumwert, dem Phosphatwert und dem Kt/V

	Kreatinin [mg/dl]		Kalzium [mmol/l]		Phosphat [mg/dl]		Kt/V	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Durchmesser	-0,041	0,638	-0,043	0,620	-0,078	0,370	-0,009	0,916
aztMAX	-0,115	0,183	-0,033	0,708	0,002	0,984	0,013	0,880
aztMIN	-0,159	0,066	0,029	0,743	-0,143	0,098	0,075	0,390
vztMAX	0,096	0,272	-0,002	0,981	-0,166	0,056	0,070	0,424

r=Korrelationskoeffizient nach Spearman, p=Signifikanzwert, aztMAX= Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilatation, aztMIN= Zeit der maximalen arteriellen Gefäßkonstriktion, vztMAX= Zeit der maximalen venösen Gefäßdilatation, Kt/V = Parameter für die Dialyseeffektivität

Zwischen dem Durchmesser, dem aztMAX, dem aztMIN, dem vztMAX und den Laborparametern Kreatinin, Kalzium, Phosphat und Kt/V sind keine signifikanten Korrelationen nach Spearman zu erkennen.

3.4.5 Bivariate Korrelation von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit der Blutdruckmedikation

Nun soll die Korrelation der Augenparameter mit der Blutdruckmedikation der Dialysepatienten überprüft werden. Auch hier werden der Spearman-Korrelationskoeffizient r und die Signifikanzwerte p bestimmt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Korrelation nach Spearman von Durchmesser, aztMAX, aztMIN und vztMAX mit der Blutdruckmedikation

	ACE-Hemmer		Sartane		Kalziumantagonisten		Vasodilatoren		Betablocker		Diuretika	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Durchmesser	-0,070	0,418	-0,031	0,717	-0,204	0,017***	-0,117	0,175	-0,081	0,348	-0,002	0,977
aztMAX	-0,050	0,568	-0,057	0,510	0,110	0,206	-0,020	0,817	0,076	0,379	0,043	0,618
aztMIN	0,149	0,085	-0,097	0,267	0,060	0,490	0,028	0,750	0,072	0,407	-0,022	0,797
vztMAX	-0,162	0,062	-0,058	0,505	-0,105	0,228	-0,002	0,984	0,022	0,805	-0,061	0,485

r=Korrelationskoeffizient nach Spearman, p=Signifikanzwert, aztMAX= Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilatation, aztMIN= Zeit der maximalen arteriellen Gefäßkonstriktion, vztMAX= Zeit der maximalen venösen Gefäßdilatation, ***signifikantes Ergebnis

In Tabelle 18 lässt sich eine signifikante Korrelation des Durchmessers mit der Einnahme von Kalziumantagonisten feststellen ($r=-0,204$, $p=0,017$). Grafisch dargestellt sieht dies in Abbildung 12 folgendermaßen aus.

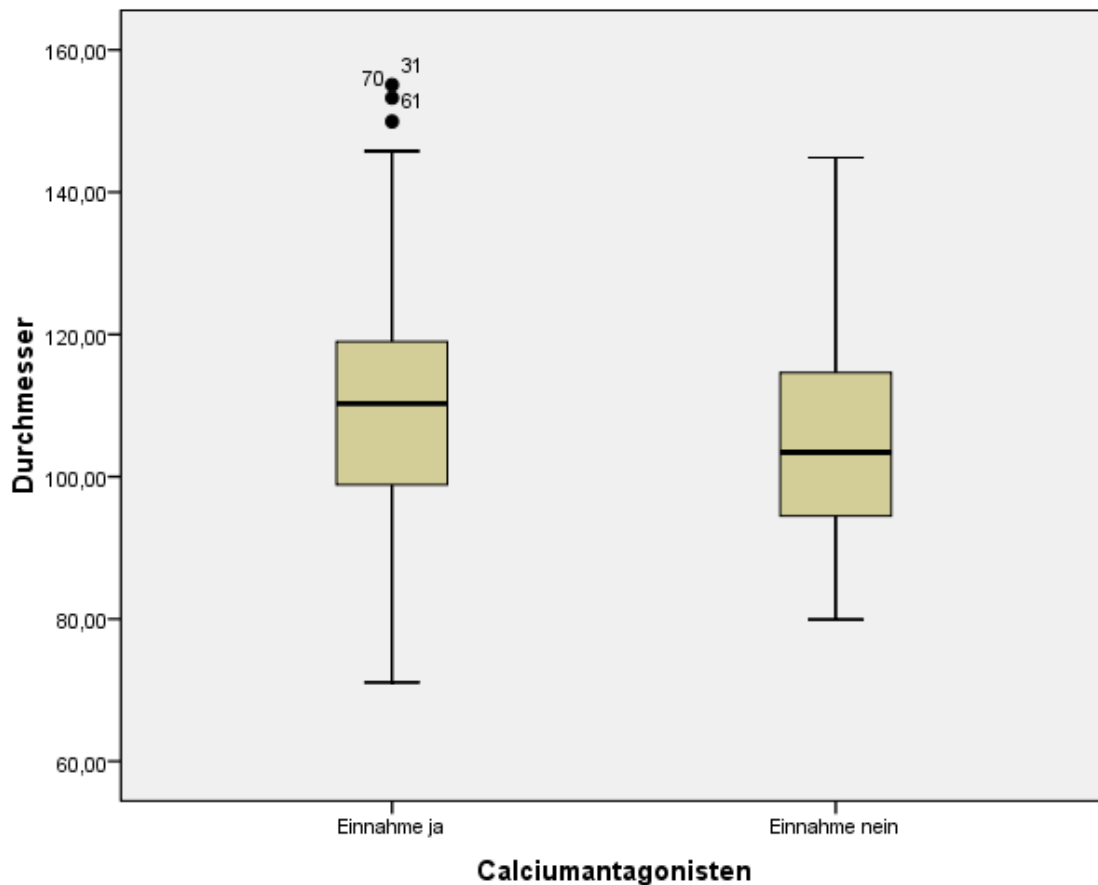


Abbildung 12: Grafische Darstellung der Korrelation zwischen dem retinalen Gefäßdurchmesser und der Einnahme von Kalziumantagonisten

In der Abbildung 12 kann man erkennen, dass die Probanden, die einen Kalziumantagonisten bekamen, durchschnittlich weitergestellte retinale Gefäße haben, als diejenigen ohne entsprechende Medikation. Dies konnte für die anderen Blutdruckmedikamente nicht nachgewiesen werden.

3.4.6 Bivariate Korrelation von Durchmesser, aztMAX und aztMIN mit der AVR, dem CRAE und dem CRVE

Ein letztes Augenmerk gilt noch den Parametern der statischen Augenuntersuchung. Hier setzen wir die arteriovenöse Ratio (AVR), das zentralretinale Arterienäquivalent (CRAE) und das zentralretinale Venenäquivalent (CRVE) in Korrelation mit den Werten der dynamischen Analyse. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 zu sehen.

Tabelle 19: Korrelation nach Spearman von Durchmesser, aztMAX und aztMIN mit der AVR, dem CRAE und dem CRVE

	AVR		CRAE		CRVE	
	r	p	r	p	r	p
Durchmesser	0,148	0,104	0,316	<0,001***	0,251	0,005***
aztMAX	0,146	0,110	0,055	0,546	-0,051	0,581
aztMIN	-0,172	0,059	-0,113	0,218	-0,029	0,748

r=Korrelationskoeffizient nach Spearman, p=Signifikanzwert, aztMAX= Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilatation, aztMIN= Zeit der maximalen arteriellen Gefäßkonstriktion, AVR=Arteriovenöse Ratio, CRAE=zentralretinales Arterienäquivalent, CRVE=zentralretinales Venenäquivalent, ***signifikantes Ergebnis

Betrachtet man die Parameter der statischen und der dynamischen Augenuntersuchung, so erkennt man mehrere Korrelationen. Zum einen korreliert der Gefäßdurchmesser am Messort der retinalen Pulswellengeschwindigkeit mit dem zentralretinalen Arterienäquivalent ($r=0,316$, $p<0,001$) und mit dem zentralretinalen Venenäquivalent ($r=0,251$, $p=0,005$). Ist der retinale Gefäßdurchmesser aus der dynamischen Untersuchung vergrößert, so kann man dies auch an den Werten für den zentralretinalen Venen- und Arterienradius (CRVE und CRAE) aus der statischen Augenuntersuchung sehen, welche ebenfalls höhere Werte anzeigen.

Diese beiden Korrelationen unter den Augenparametern werden im Folgenden grafisch dargestellt in einem Streudiagramm (siehe Abbildung 13 und 14).

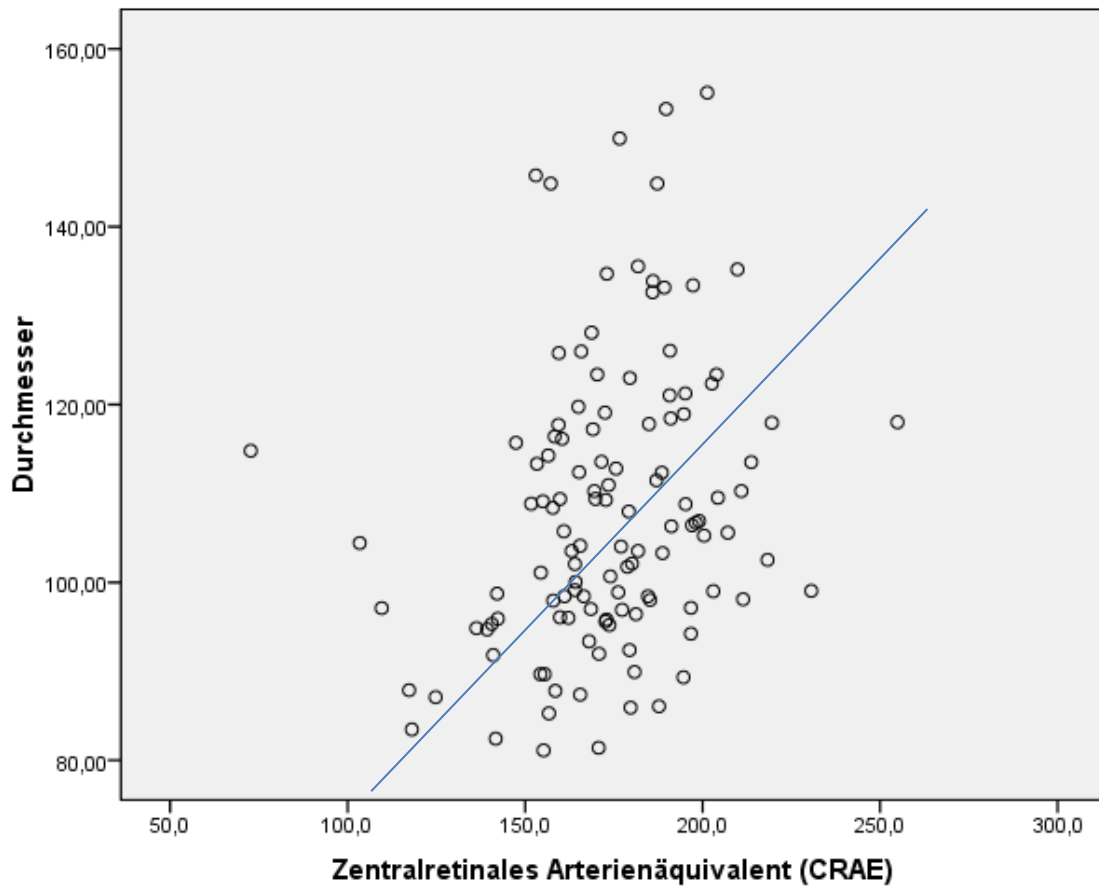


Abbildung 13: Grafische Darstellung der Korrelation zwischen dem retinalen Gefäßdurchmesser und dem zentralretinalen Arterienäquivalent

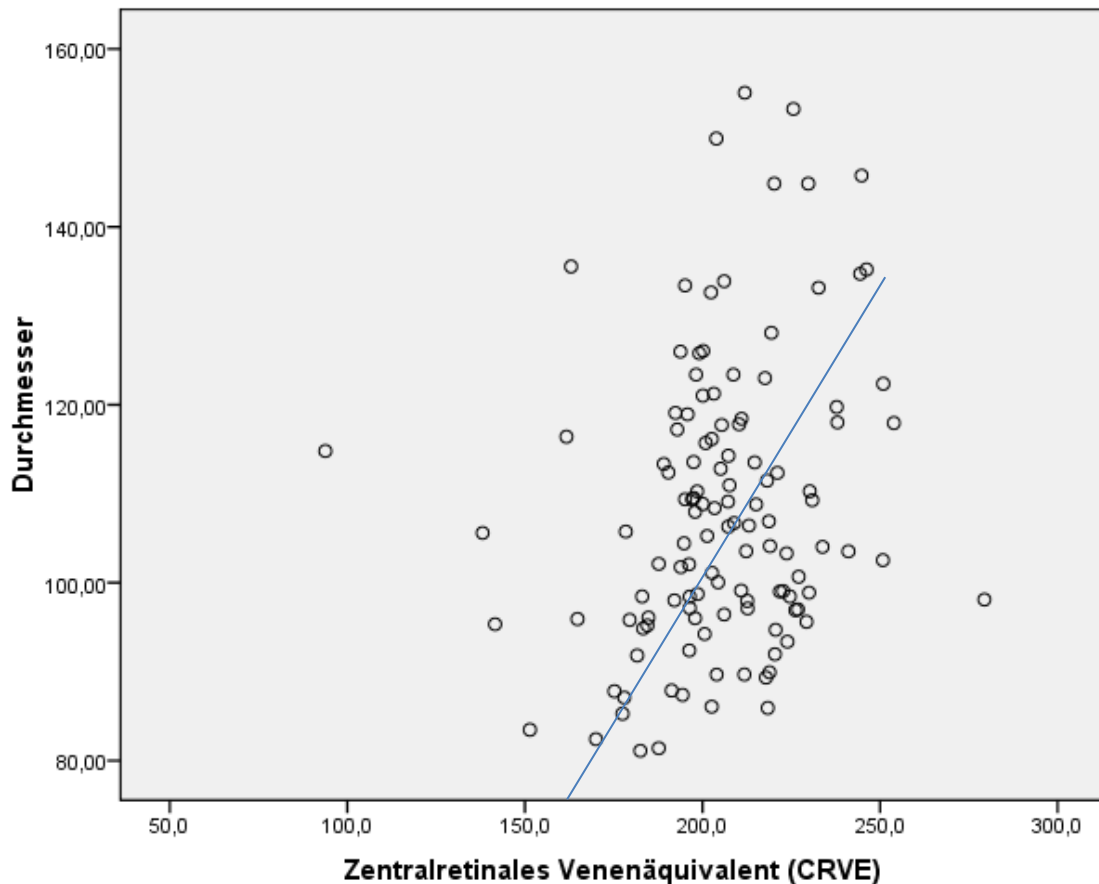


Abbildung 14: Grafische Darstellung der Korrelation zwischen dem retinalen Gefäßdurchmesser und dem zentralretinalen Venenäquivalent

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich folgende Korrelationen ergeben haben:

- Der retinale Gefäßdurchmesser korreliert nach Spearman mit der Einnahme von Calciumantagonisten, dem zentralretinalen Arterien- und dem zentralretinalen Venenäquivalent
- Die Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilatation korreliert mit der Hypercholesterinämie und mit der zentralen Herzfrequenz über 24 Stunden gemessen
- Die Zeit der maximalen venösen Gefäßdilatation korreliert mit dem Alter

3.5 Lineare Regressionsanalyse

Der oben genannte vermutete lineare Zusammenhang in der Korrelationsanalyse nach Spearman soll nun zur genaueren Modellierung einer Regressionsanalyse zugeführt werden. Es soll herausgefunden werden, ob sich die verschiedenen Variablen mit einer Geradengleichung beschreiben lassen. Hierzu wird die einfache lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Anders als bei der Korrelationsanalyse kann bei der Regressionsanalyse die Richtung eines Zusammenhangs herausgefunden werden. Eine Kausalität lässt sich jedoch nicht beweisen. In unserem Fall wird nach der Richtung des linearen Zusammenhangs gesucht.

3.5.1 Einfache lineare Regression mit dem Durchmesser als abhängigen Faktor

Zunächst wird der retinale Gefäßdurchmesser als abhängige Variable mit dem zentralretinalen Arterienäquivalent und dem zentralretinalen Venenäquivalent einer einfachen linearen Regressionsanalyse zugeführt (siehe Tabelle 20). Herausgefunden werden soll, ob der retinale Gefäßdurchmesser vom CRAE und vom CRVE abhängig ist. Da die Einnahme von Kalziumantagonisten nicht intervallskaliert ist, kann keine Regressionsanalyse vorgenommen werden.

Tabelle 20: Einfache lineare Regression mit dem retinalen Gefäßdurchmesser als abhängige Variable

	β	r	Standardfehler	p	R ²
CRAE	0,270	0,169	0,055	0,003***	0,065
CRVE	0,230	0,150	0,058	0,011***	0,045

β =standardisierter Regressionskoeffizient, r=unstandardisierter Regressionskoeffizient, p=Signifikanzwert und R²=Bestimmtheitsmaß, ***signifikantes Ergebnis

Das zentralretinale Arterienäquivalent ($\beta=0,270$, $p=0,003$) und das zentralretinale Venenäquivalent ($\beta=0,230$, $p=0,011$) als unabhängige Variablen liefern mit der abhängigen Variable retinaler Durchmesser ein statistisch signifikantes Ergebnis. Nimmt das zentralretinale Arterien- bzw. Venenäquivalent – bestimmt mit dem Static Vessel Analyzer - ab, so nimmt auch der retinale Durchmesser - bestimmt mit der dynamischen Untersuchung (DVA) - ab. Das Bestimmtheitsmaß zeigt jedoch nur eine geringe Effektstärke für CRAE ($R^2=0,065$) und für CRVE ($R^2=0,045$).

Grafisch dargestellt wird der lineare Zusammenhang mit Hilfe einer Regressionsgeraden, die in den Abbildungen 15 und 16 zu sehen sind. Darunter angegeben, wurden jeweils der unstandardisierte Regressionskoeffizient, der p-Wert und die Regressionsgleichung.

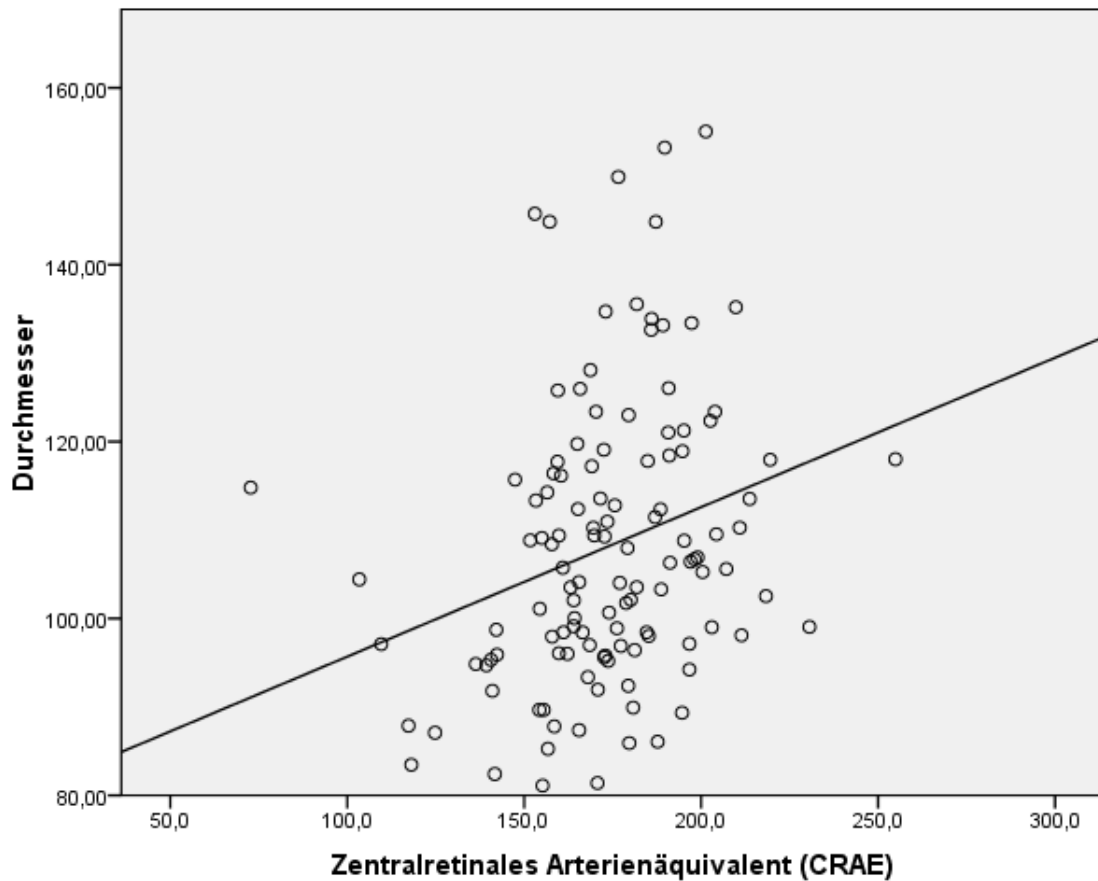


Abbildung 15: Lineare Regression vom zentralretinalen Arterienäquivalent mit dem retinalen Gefäßdurchmesser als abhängige Variable

Regressionskoeffizient (unstandardisiert): 0,169

p-Wert: 0,003

Regressionsgleichung: $y=0,169x + 78,795$

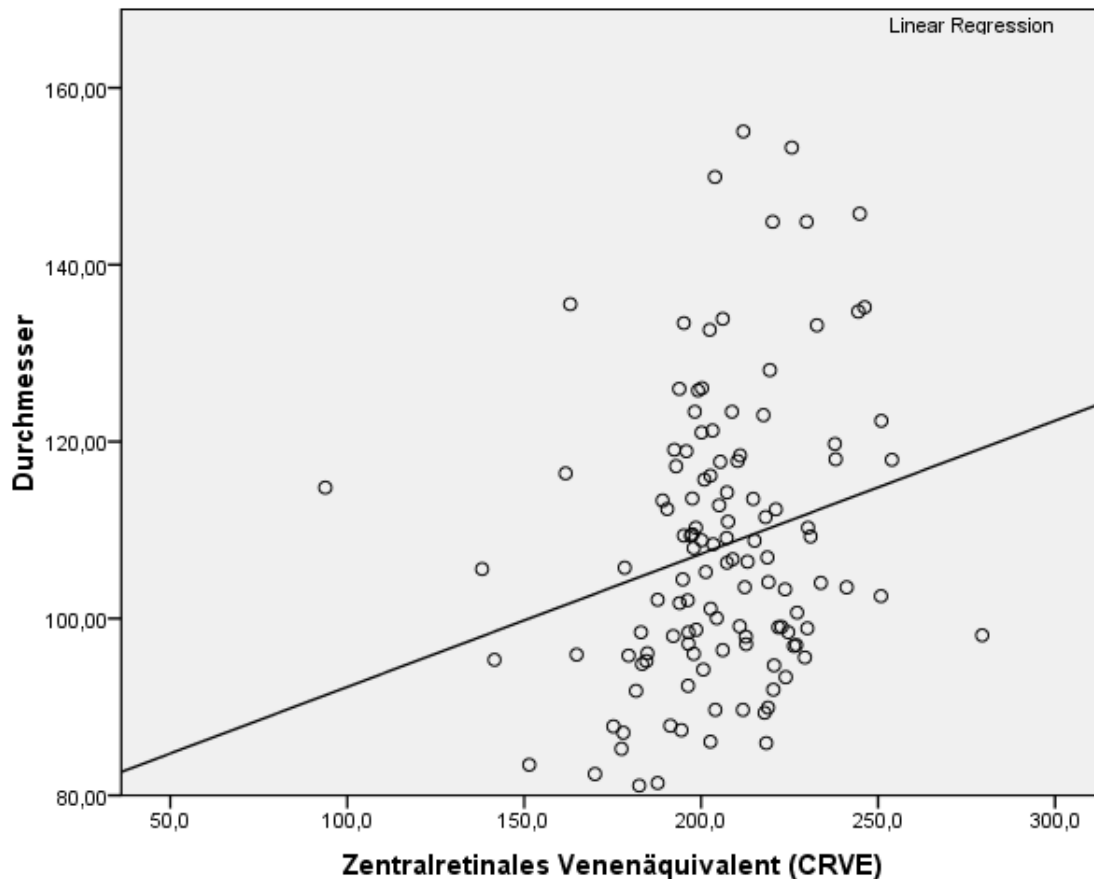


Abbildung 16: Lineare Regression vom zentralretinalen Venenäquivalent mit dem retinalen Gefäßdurchmesser als abhängige Variable

Regressionskoeffizient (unstandardisiert): 0,150

p-Wert: 0,011

Regressionsgleichung: $y=0,150x + 77,225$

3.5.2 Einfache lineare Regression mit dem aztMAX als abhängigen Faktor

Da die Erkrankung an Hypercholesterinämie nicht intervallskaliert ist, kann keine Regressionsanalyse vorgenommen werden. Es wird als einziger Wert die zentrale Herzfrequenz über 24 Stunden mit dem aztMAX einer Regressionsanalyse zugeführt (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Einfache lineare Regression mit dem aztMAX als abhängige Variable

	β	r	Standardfehler	p	R ²
24hcHF	0,246	0,231	0,088	0,010***	0,052

β =standardisierter Regressionskoeffizient, r=unstandardisierter Regressionskoeffizient, p=Signifikanzwert und R²=Bestimmtheitsmaß, 24hcHF=24-Stunden-Messung der zentralen Herzfrequenz, aztMAX=Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilatation, ***signifikantes Ergebnis

Wie in Tabelle 21 dargestellt, besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der unabhängigen Variable zentrale Herzfrequenz über 24h ($\beta=0,246$, $p=0,010$) und der abhängigen Variable aztMAX. Nimmt die zentrale Herzfrequenz zu, so dauert die maximale arterielle Gefäßdilatation länger. Auch hier gibt das Bestimmtheitsmaß eine nur geringe Effektstärke an ($R^2=0,052$).

Die Regressionsgerade grafisch dargestellt in der unten stehenden Abbildung 17. Darunter angegeben der unstandardisierte Regressionskoeffizient, der p-Wert und die Regressionsgleichung.

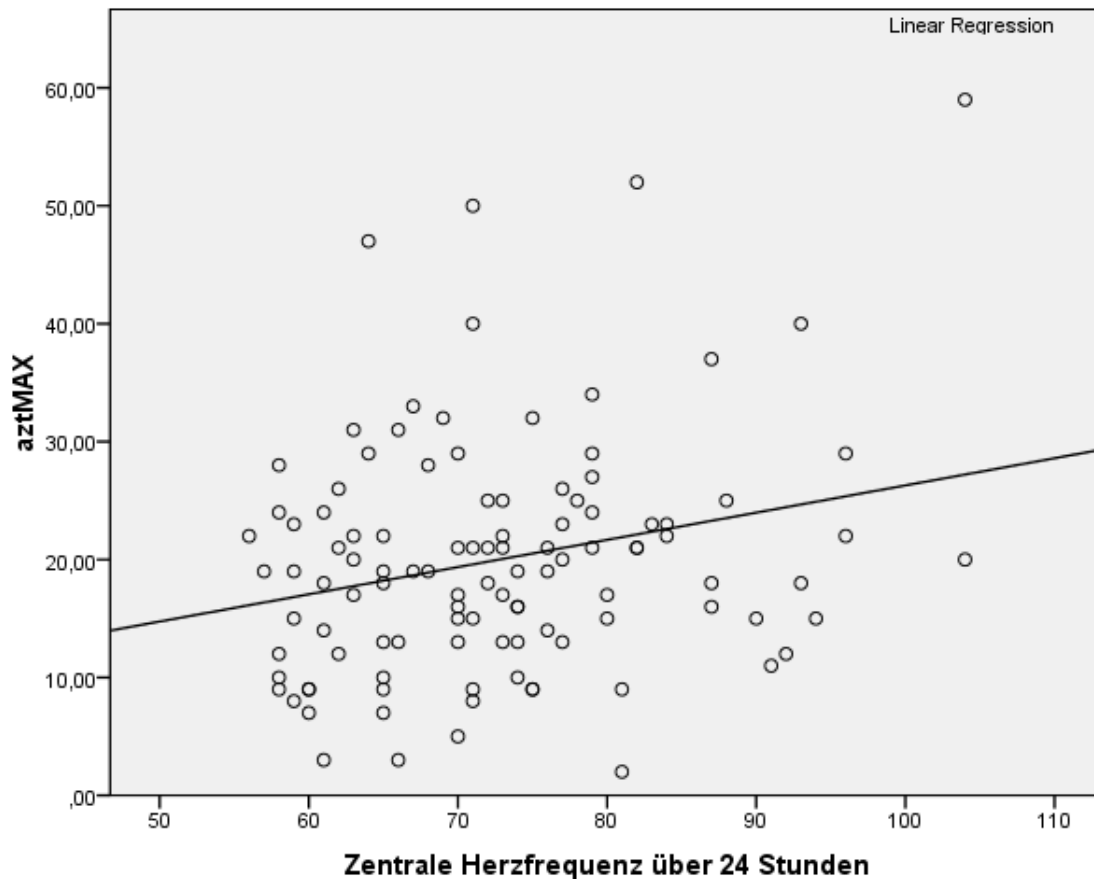


Abbildung 17: Lineare Regression der zentralen Herzfrequenz mit der Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilataion (aztMAX)

Regressionskoeffizient (unstandardisiert): 0,231

p-Wert: 0,010

Regressionsgleichung: $y=0,231x + 3,208$

3.5.3 Einfache lineare Regression mit dem vztMAX als abhängigen Faktor

Zuletzt wird noch das Alter als unabhängige Variable der linearen Regressionsanalyse mit dem vztMAX als abhängigen Parameter zugeführt (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Einfache lineare Regression mit dem vztMAX als abhängige Variable

	β	r	Standardfehler	p	R ²
Alter	0,166	0,089	0,046	0,054	0,020

β =standardisierter Regressionskoeffizient, r=unstandardisierter Regressionskoeffizient, p=Signifikanzwert, R²=Bestimmtheitsmaß, vztMAX=Zeit der maximalen venösen Gefäßdilatation,

Das Alter als unabhängige Variable zeigt keinen signifikanten Zusammenhang mit der abhängigen Variablen vztMAX.

4 Diskussion

Die Betrachtung des Augenhintergrundes nimmt heutzutage gerade bei Patienten mit arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus einen sehr großen Stellenwert ein. Schnell sollen Veränderungen bemerkt und Gegenmaßnahmen wie eine suffizientere medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Obwohl Dialysepatienten ein sehr hohes Risiko haben, an kardiovaskulären Erkrankungen zu sterben (Drey N. et al. 2003; Go A. S. et al. 2004; Herzog C. A. et al. 1998; Shlipak M. G. et al. 2002), gibt es relativ wenig Forschungsergebnisse, die die mikrovaskulären Veränderungen bei chronisch niereninsuffizienten Patienten darstellen. Ein Versuch mikrovaskuläre Veränderungen bei Dialysepatienten stellvertretend durch eine Untersuchung der retinalen Gefäße darzustellen, ist die Erstellung eines Fundusfotos mit dem Static Vessel Analyzer. Bei dieser Methodik erstellt man ein Foto vom Augenhintergrund, woraus sich dann Werte berechnen lassen, die den venösen mit dem arteriellen Durchmesser vergleichen und so Rückschlüsse auf Veränderungen der retinalen Gefäße zulassen (Baumann M. et al. 2009; Ooi Q. L. et al. 2011). Der Wunsch besteht in der Etablierung einer Früherkennungsmethode für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse.

Eine etwas neuere Methode ist die Untersuchung des Augenhintergrundes mit dem Dynamic Vessel Analyzer. Es gibt inzwischen diverse Studien an Patienten mit Adipositas (Kotliar K. E. et al. 2011), mit Weitwinkelglaukom (Garhöfer G., Huemer K. H. et al. 2004; Gugleta K. et al. 2012), mit Diabetes mellitus (Garhöfer G., Kothy P. et al. 2004; Mandecka A. et al. 2007; Mandecka A. et al. 2009; Nguyen T. T. et al. 2009) oder mit arteriellem Hypertonus (Nagel E. 2004). In dieser Doktorarbeit wird die erste Studie, die sich der Methodik des Dynamic Vessel Analyzers bei Dialysepatienten bedient, vorgestellt.

4.1 Methodik

Der Dynamic Vessel Analyzer bietet die Möglichkeit die retinalen Gefäße und den Augenhintergrund live in Abhängigkeit der Zeit zu beobachten. Da das Ganze auf einem Bildschirm visualisiert wird, können mehrere Personen gleichzeitig Beobachtungen anstellen. Jederzeit ist es über den großen Computerbildschirm möglich, die Retina zu untersuchen und zu evaluieren. Ein Vorteil dieser standardisierten Methodik ist die Chance ein Video vom Augenhintergrund während der Untersuchung mitzuschneiden. So hat der Untersucher oder auch eine zweite Person die Gelegenheit, die Gefäßreaktion nochmals auszuwerten und zu re-evaluieren. Natürlich ist es dank des Videomitschnittes möglich, Messungen an verschiedenen Arteriolen und Venolen durchzuführen. Die hochauflösende Methode gestattet sogar die simultane Untersuchung von Arteriolen und Venolen, was beispielsweise mit dem Static Vessel Analyzer nicht möglich ist. Die quantitative Auswertung erfolgt vollautomatisch. So ist die Gefahr durch Untersucherfehler geringer.

Ein weiteres Plus ist, dass die Untersuchung vollkommen schmerzfrei verläuft und nicht invasiv ist. So ist anzunehmen, dass sich Patienten für nicht invasive und schmerzfreie Untersuchungen leichter rekrutieren lassen, als dies bei anderen Vorsorgeuntersuchungen der Fall wäre. Auch dauert die Untersuchung mit dem DVA nur knapp sechs Minuten. Es dauert zwar länger als ein Fundusfoto mit dem Static Vessel Analyzer, ist jedoch wesentlich kürzer von Dauer, als die Untersuchung der Arteriolen und Venolen des Augenhintergrundes mit der Fluoreszenzangiographie.

In bisher zwei durchgeführten Studien fand man heraus, dass die Methodik mit dem DVA gut reproduzierbar ist. Bei der Untersuchung der Venolen ist das noch mehr der Fall, als bei den Arteriolen. Ebenfalls geht man von einer befriedigenden Sensitivität aus (Polak K. et al. 2000; Seifertl B. U. et al. 2002). Jedoch muss man anmerken, dass noch mehr Studien zur Reproduzierbarkeit und Sensitivität der Methode DVA durchgeführt werden sollten.

Der Dynamic Vessel Analyzer (DVA) besitzt einen Algorithmus, um Reflexionen, Schattenbildung und andere Belichtungsprobleme in der Retina zu kompensieren. Kleinere Augenbewegungen werden automatisch kompensiert. Ist die Bildqualität zeitweilig nicht zufriedenstellend, wie das beispielsweise beim Blinzeln passiert, so nimmt die Software diese Messungen automatisch aus der Analyse heraus (Garhofer G. et al. 2010).

Neben den zahlreichen Vorteilen haben der Dynamic Vessel Analyzer und die Planung der ISAR-Studie jedoch auch ihre negativen Gesichtspunkte. Als mögliche Fehlerquelle in der Methodik ist beispielsweise anzusehen, dass man die zu untersuchenden Gefäße per Hand markieren musste. Dies kann eventuell zu Ungenauigkeiten in der Messung führen. Auch muss davon ausgegangen werden, dass nicht alle Probanden die gleiche Compliance zeigten.

Störfaktoren wie Kaffeegenuss und glykämischer Zustand vor der Messung, die Einnahme von Statinen oder das Treiben von Sport wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Kaffeegenuss führt zu Veränderungen in der retinalen Mikrozirkulation (Marcus A. 2004). Die Einnahme von Statinen führt zu einer stärkeren Dilatation der retinalen Arterien nach Flickerlichtstimulation (Terai N. et al. 2011). Schon eine milde Hyperglykämie zeigte in einer Arbeit von 1999 Veränderungen in der myogenen Antwort der retinalen Gefäße. Es fand sich eine hochsignifikant reduzierte Vasokonstriktion der retinalen Gefäße (Blum M. et al. 1999). Eine Studie von Rueddel et al zeigte, dass die Gefäßdurchmesser in der Retina nach sportlicher Betätigung zunehmen und amMAX abnimmt (Rueddel T. et al. 2012).

Vorerkrankungen wie ein Glaukom, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Adipositas spielten bei der Auswahl der Dialysepatienten keine Rolle. Es wurde keine parallele Messung des intraokulären Drucks unternommen. Jedoch zeigten verschiedene Untersuchungen an Glaukompatienten, bzw. Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck, dass die retinalen Gefäße signifikant weniger dilatieren, bzw. eine verzögerte Gefäßantwort zeigen, als dies bei gesunden Patienten der Fall ist (Garhöfer G., Huemer K. H. et al. 2004; Gugleta K. et al. 2012; Kotliar K. et al. 2008).

Es wurden in der ISAR-Studie sowohl Patienten mit und ohne Diabetes mellitus rekrutiert. Ein Diabetes mellitus reduziert jedoch die Gefäßreaktionen auf Flickerlicht signifikant (Garhöfer G., Kothly P. et al. 2004; Mandecka A. et al. 2007; Mandecka A. et al. 2009; Nguyen T. T. et al. 2009). Auch wurden übergewichtige Patienten mit in die Studie eingeschlossen. Aber auch Adipositas führt zu veränderten retinalen Gefäßreaktionen auf Flickerlichtstimulation wie Kotliar et al herausfanden (Kotliar K. E. et al. 2011). Es wurde ebenso nicht unterschieden zwischen Hypertonikern und Nichthypertonikern. In einer Studie von Nagel et al. aus dem Jahre 2004 zeigten Hypertoniker veränderte Gefäßreaktionen in der Retina (Nagel E. 2004).

Die Probanden wurden entweder morgens, nachmittags oder abends vor der Dialysetherapie untersucht. Retinale Gefäße zeigen jedoch eine zirkadiane Rhythmik wie Pietscher et al. 1997 postulierten (Pietscher S. et al. 1997).

Um vergleichbare Bedingungen für eine Auswertung zu schaffen, hätte man die Kontrolluntersuchungen bei in etwa gleich vielen Probanden durchführen müssen, als dies bei den Dialysepatienten geschah. Für die Kontrollgruppe konnten nur 21 Patienten rekrutiert werden. Im Vergleich zur Patientengruppe mit 137 Probanden ist das ein ziemlich großer Unterschied. Außerdem fehlte bei den Kontrollpatienten die Angabe des BMI, sodass man keine Aussage über eine mögliche Adipositas als bekannten Störfaktor treffen kann. Ein Gender- und Altersmatching wäre ebenfalls von Vorteil gewesen. Das Alter ist ein wesentlicher Einflussfaktor, wenn es um die retinalen Gefäßdurchmesser geht. In Bezug auf das Alter als Einflussfaktor wurde in einer Studie von Kotliar et al. Untersuchungen mit dem Dynamic Vessel Analyzer an drei verschiedenen Probandengruppen unterschiedlichen Alters durchgeführt. Die Gruppe 1 bestand aus 21 bis 27 Jahre alten Probanden, in der Gruppe 2 waren es 40- bis 59-Jährige und Gruppe 3 beinhaltete Probanden in einer Altersklasse von 60 bis 85 Jahren. Alle Probanden wurden als gesund eingestuft, ohne regelmäßige Medikamenteneinnahme. Das Ergebnis sah wie folgt aus: Die Probanden aus Gruppe 2 und 3 zeigten im Vergleich zur Gruppe 1 mehr Gefäßunregelmäßigkeiten in der Spektralanalyse auf. Auch eine Steigerung der Gefäßirregularitäten konnte zwischen den Gruppen 2 und 3 festgestellt werden.

Die Gründe für diese Veränderungen werden unter anderem der Anordnung, Zahl und dem Kontraktionszustand der glatten Muskelzellen in der retinalen Gefäßwand zugeschrieben, sowie den Endothelzellen und Mediatoren, welche den Tonus ebenfalls beeinflussen können (Kotliar K. E. 2008).

In wie weit das Geschlecht eine Rolle spielt ist unklar. Bisher unbekannte Störfaktoren können nicht ausgeschlossen werden.

4.2 Ergebnisse

Zu Beginn dieser Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den Werten der Dialysepatienten und denen der gesunden Kontrollpatienten gibt. Zum Teil konnten wir diese Behauptungen bestätigen.

4.2.1 Retinaler Gefäßdurchmesser

Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied im Gefäßdurchmesser am Messort der retinalen Pulswellengeschwindigkeit. Dialysepatienten haben einen signifikant geringeren Gefäßdurchmesser als die gesunden Kontrollpatienten (Dialysepatienten: $108,4 \text{ MU} \pm 16,4$; Kontrollpatienten: $113,2 \text{ MU} \pm 13,1$; $p < 0,001$). Da dies die erste Studie mit dem Dynamic Vessel Analyzer an Dialysepatienten ist, finden sich in der Literatur keine Vergleichswerte zu terminal niereninsuffizienten Patienten.

Nun ist zu spekulieren, was die Unterschiede im retinalen Gefäßdurchmesser bedingen kann. In einer Korrelationsanalyse wurde nach einem möglichen Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren, dem Alter, dem Gewicht, der Einnahme von Medikamenten, ausgewählten Laborparametern sowie den Parametern der statischen Gefäßanalyse gesucht.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem retinalen Gefäßdurchmesser bestimmt mit der dynamischen Gefäßanalyse und dem zentralretinalen Arterien- und Venenäquivalent (CRAE: $r=0,316$, $p<0,001$, CRVE: $r=0,251$, $p=0,005$) bestimmt mit der statischen Gefäßanalyse. Auch in der Regressionsanalyse zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem retinalen Gefäßdurchmesser und dem zentralretinalen Arterien- bzw. Venenäquivalent (CRAE: $\beta=0,270$, $p=0,003$; CRVE: $\beta=0,230$, $p=0,011$), wenn auch nur mit kleiner Effektstärke (CRAE: $R^2=0,065$, CRVE: $R^2=0,045$).

Zu erwarten gewesen wäre mindestens ein mittelstarker Zusammenhang in der Korrelationsanalyse und eine mittlere Effektstärke in der Regressionsanalyse. Bedenkt man doch, dass beide Methoden den Durchmesser eines retinalen Gefäßes bestimmen (Parr J. C. et al. 1974). Jedoch ist zu beachten, dass sich die Messorte der statischen und der dynamischen Gefäßanalyse unterscheiden. Während bei der statischen Untersuchung der Messort in etwa 0,5 bis 1 Papillendurchmesser entfernt von der Sehnervenpapille liegt und die Papille bei der Untersuchung zentriert ist, liegt bei der dynamischen Analyse der Ort der Messung in etwa 1 bis 2 Papillendurchmesser von der Sehnervenpapille entfernt, sodass bei dezentrierter Sehnervenpapille eher die temporalen Retinagefäße bei der Messung berücksichtigt wurden. Möglicherweise lässt sich dadurch die etwas zu gering ausgefallene Effektstärke erklären.

In der Literatur finden sich einige Arbeiten über kleinere Gefäßdurchmesser in der statischen Augenuntersuchung bei niereninsuffizienten Patienten. Beispielsweise stellten Baumann et al. bei chronisch Niereninsuffizienten fest, dass eine niedrigere glomeruläre Filtrationsrate mit einem geringeren zentralretinalen Arterien- (CRAE) und Venenäquivalent (CRVE) einhergeht (Baumann M. et al. 2009). Beim CRVE und CRAE handelt es sich im Wesentlichen um den Durchmesser der retinalen Venolen und Arteriolen, wie oben bereits erwähnt wurde (Parr J. C. 1974). Auch in der asiatischen Population wurde in drei Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen der chronischen Niereninsuffizienz und dem retinalen Arterioldurchmesser gefunden (Huang Q. et al. 2013; Lim L. S. et al. 2013; Sabanayagam C. et al. 2008).

Die niereninsuffizienten Patienten unserer Studie zeigten ebenfalls einen kleineren retinalen Gefäßdurchmesser, jedoch festgestellt mit der dynamischen Gefäßanalyse, einer etwas anderen, neueren Methodik.

Eine weitere Korrelation ergab sich zwischen dem retinalen Gefäßdurchmesser und der Einnahme von Kalziumantagonisten. Die Patienten, die einen Kalziumantagonisten einnahmen, hatten einen größeren Arterioldurchmesser, als die Patienten ohne Kalziumantagonistenkonsum ($r=-0,204$, $p=0,017$). Eine Regressionsanalyse konnte hier nicht durchgeführt werden, da die Variable Einnahme von Kalziumantagonisten nicht intervallskaliert ist.

Das Verhältnis zwischen dem retinalen Gefäßdurchmesser und der Einnahme von Kalziumantagonisten ist invers. Bisher wurde immer von einer Verengung der retinalen Gefäße unter den Dialysepatienten gesprochen. In Anwesenheit von Kalziumantagonisten zeigen die Dialysepatienten nun also weitere Gefäßdurchmesser im Augenhintergrund. Dies konnte man bei den anderen Gruppen der Blutdruckmedikamente wie ACE-Hemmern, Sartanen, Betablockern, Diuretika und Vasodilatoren nicht beobachten. In einer Studie von Wong et al. im Jahre 2005 konnte bei den Patienten der Beaver Dam Eye Study kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme jeglicher antihypertensiver Medikation – miteingeschlossen die Kalziumantagonisten - und dem retinal arteriolen oder dem retinal venösen Durchmesser eruiert werden (Wong T. Y. et al. 2005). Die Einnahme von Sartanen führte in einer Arbeit von 2006 zu einer Zunahme des retinal arteriolen Durchmessers (Pose-Reino A. et al. 2006). 1989 konnten Nielsen et al eine Dilatation der retinalen Widerstandsgefäße unter Nitrendipin-Gabe, einem Kalziumantagonisten, feststellen (Nielsen P. J. et al. 1989). In der Literatur bleibt der Einfluss von Antihypertonika auf die retinale Gefäßweite relativ unklar. Es finden sich sowohl Studien, die einen signifikanten Einfluss von Blutdruckmedikamenten auf die retinalen Gefäßdurchmesser postulieren (Nielsen P. J. et al. 1989; Pose-Reino A. et al. 2006), als auch Arbeiten, die einen solchen Zusammenhang negieren (Wong T. Y. et al. 2005).

Zu spekulieren bleibt also, ob die Einnahme der antihypertensiven Medikation dazu geführt haben könnte, dass die Zusammenhänge zwischen dem retinalen Arterioldurchmesser und den kardiovaskulären Risikofaktoren, dem Alter, dem Gewicht, der Einnahme von Medikamenten, ausgewählten Laborparametern sowie den Parametern der statischen Gefäßanalyse keine bzw. keine eindeutig signifikanten Ergebnisse geliefert hat. Zu erwarten gewesen wäre zumindest eine Korrelation zwischen der arteriellen Hypertonie als kardiovaskulären Risikofaktor und dem Arterioldurchmesser ($r=0,112$; $p=0,197$). Zahlreiche Studien belegen nämlich einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und verringerten retinalen Gefäßdurchmessern (Hubbard L. D. et al. 1999; Ikram M. K. et al. 2006; Klein A. et al. 1998; Klein R. et al. 2000; Smith W. et al. 2004; Wong T. Y. 2002; Wong T. Y. et al. 2003; Wong T. Y. et al. 2004; Wong T. 2004). Eine Trennung der Probandengruppe nach Medikamenteneinnahme sollte bei weiterführenden Studien berücksichtigt werden, um deren möglichen Einfluss auf den retinalen Gefäßdurchmesser zu verhindern.

4.2.2 Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilatation (aztMAX)

Als weiteren Parameter, der signifikante Korrelationen in der Auswertung lieferte, ist die Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilatation, nachfolgend aztMAX genannt, anzuführen. Es fand sich kein Unterschied in der Gefäßreaktion per se. Die Gefäße weiten sich auch bei den Dialysepatienten in etwa um den gleichen prozentualen Anteil zur Baseline, nur eben langsamer (Dialysepatienten: $20,0 \pm 9,8$ s; Kontrollpatienten: $15,0 \pm 4,0$ s; $p=0,012$).

Die Korrelationsanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem aztMAX und dem Vorliegen einer Hypercholesterinämie ($r=-0,240$, $p=0,005$). Dieser Zusammenhang konnte keiner Regressionsanalyse zugeführt werden, da die Variable Hypercholesterinämie nicht intervallskaliert ist.

Dass die Hypercholesterinämie die Funktionalität der retinalen Gefäße beeinflussen kann, wollten Reimann et al. in ihrer Studie 2009 beweisen. Bei 21 Hypercholesterinämie-Patienten wurde eine LDL-Apherese (LDL=Low Density Lipoprotein) durchgeführt. In der dynamischen retinalen Gefäßanalyse mit dem DVA zeigte sich nach Senkung des LDL-Spiegels eine Verbesserung der Dilatation der retinalen Venen in Prozent zur Baseline. Auch die Dilatation der retinalen Arteriolen zeigte eine Tendenz zur Verbesserung der Vasodilatation, jedoch nicht signifikant (Reimann M. et al. 2009). Eine weitere Studie von 2009 von Pemp et al. wies eine signifikant verminderte Vasodilatation der retinalen Arteriolen und Venolen bei Hypercholesterinämiepatienten nach. Wie in der anderen Studie auch, ging es hier ebenfalls um die Veränderung der Gefäßweite im Bezug zur Baseline (Pemp B. et al. 2009). Die zeitliche Komponente wurde bei diesen Studien nicht berücksichtigt. So besteht auf jeden Fall Grund zur Annahme, dass die Hypercholesterinämie die retinale Gefäßreaktion beeinflusst.

Bei den Dialysepatienten unserer Studie konnte nur eine Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Hypercholesterinämie und der zeitlichen Komponente der arteriellen Gefäßdilatation hergestellt werden. Die mittlere maximale arterielle Gefäßdilatation in Prozent zur Baseline (amMAX) – also die Ortskomponente - war nicht signifikant verändert im Vergleich zu den Kontrollpatienten (Dialysepatienten: $3,7 \pm 3,5$ %; Kontrollpatienten: $4,5 \pm 2,7$ %; $p=0,250$). Nun kann man darüber diskutieren, warum in unserer Studie bei den terminal niereninsuffizienten Hypercholesterinämiepatienten die örtliche Komponente kein signifikantes Ergebnis liefert. Eine mögliche Erklärung ist, dass die mittlere maximale arterielle Gefäßdilatation (amMAX) stärker ausgeprägt ist, wenn die Probanden Statine einnahmen (Terai N. et al. 2011). Die Einnahme von Statinen zur Cholesterinsenkung war bei den meisten unserer Hypercholesterinämiepatienten der Fall. Möglich wäre es, dass der Effekt dadurch aufgehoben wurde.

Eine weitere Korrelation ergab sich zwischen der Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilatation und der zentralen Herzfrequenz gemessen über 24 Stunden ($r=0,190$; $p=0,048$). In der linearen Regressionsanalyse zeigte sich ein Zusammenhang ($\beta=0,246$, $p=0,010$), mit jedoch nur kleiner Effektstärke ($R^2=0,052$).

Patienten deren zentrale Herzfrequenz durchschnittlich höher ist, haben ein verlängertes Intervall für die maximale retinale Arterien-dilatation. Die Gefäße benötigen also mehr Zeit für die Dilatation. Ein solcher Zusammenhang konnte bisher in keiner jemals durchgeführten Studie festgestellt werden. Es findet sich vor allem keine Literatur über die zeitliche Komponente der retinalen Arteriolen-dilatation.

Man könnte aber erörtern, was eine beschleunigte zentrale Herzfrequenz mit einem verlängerten Intervall für die retinale Arteriolen-dilatation gemeinsam hat. Beide Variablen werden beeinflusst durch verschiedene Transmitter und das autonome Nervensystem. Stickstoffmonoxid ist bei dieser Gelegenheit als wichtiger Transmitter zu nennen, der beide Parameter beeinflussen kann. Stickstoffmonoxid (NO) wird unter Flickerlichtstimulation von den Myozyten der retinalen Gefäße ausgeschüttet. Dies führt zu einer Vasodilatation, um den durch das Flickern erhöhten Nährstoffbedarf zu decken (Buerk D. G. et al. 1996; Dorner G. T. et al. 2003; Kondo M. et al. 1997). Auch die Herzfrequenz wird durch Stickstoffmonoxid beeinflusst. Mehrere vergangene Studien zeigen, dass ein erhöhtes Angebot von NO zu einer gesteigerten Herzfrequenz führt (Gamboa A. et al. 2013; Grandoch M. 2004; Swak C. 2006). Um einen direkten Zusammenhang zwischen der Zeit der maximalen arteriellen Gefäß-dilatation und der Steigerung der Herzfrequenz festzustellen, sind weitere Studien notwendig.

4.2.3 Zeit der maximalen venösen Gefäß-dilatation (vztMAX)

In der Korrelationsanalyse ergab sich ein Zusammenhang zwischen der Zeit der maximalen venösen Gefäß-dilatation und dem Alter ($r=0,194$; $p=0,024$). In der einfachen linearen Regressionsanalyse konnte kein Zusammenhang festgestellt werden ($\beta=0,166$, $p=0,054$). Unser Ergebnis besagt, dass je älter die Patienten sind, desto langsamer die retinalen Venolen dilatieren. In der Literatur finden sich einige Studien, die postulieren, dass das Alter die Funktionalität der retinalen Gefäße beeinträchtigt. So zeigt eine sehr aktuelle Studie von Hanno et al aus dem Jahre 2014, dass ältere Patienten einen signifikant geringeren retinalen Venolendurchmesser haben, als die jüngeren Probanden bestimmt mit dem Static Vessel Analyzer (Hanno T. von et al. 2014). Auch eine Studie von 2012 konnte

diesen Sachverhalt anhand einer Fundusfotografie aufzeigen (Yamamoto Y. et al. 2012). Kotliar et al. stellten mit dem Dynamic Vessel Analyzer fest, dass die Dilatation der retinalen Venolen bei älteren Probanden geringer ausfällt, als bei den jungen Probanden (Kotliar K. et al. 2009). Es fanden sich jedoch auch zwei Arbeiten aus den Jahren 2004 und 2009, die mit dem Dynamic Vessel Analyzer keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und der retinal venösen Dilatation feststellen konnten (Kneser M. et al. 2009; Nagel E. 2004). Es gibt sogar Studien, die einen größeren venolären retinalen Gefäßdurchmesser bei älteren Probanden gefunden haben (Kaushik S. et al. 2007).

In unserer Arbeit ging es nicht um die Dilatation in Prozent zur Baseline, sondern um den Zeitfaktor. Die retinalen Venolen brauchten bei den älteren Probanden länger für die Dilatation. Es fand sich keine Studie, die diesen Zusammenhang bisher erforscht hat. Zusammenfassend ist zu sagen, dass es zwar Studien gibt, die eine Beziehung zwischen dem Alter und der Reaktion bzw. dem Durchmesser der retinalen Gefäße darstellen konnten (Hanno T. von et al. 2014; Kotliar K. et al. 2009; Yamamoto Y. et al. 2012), es aber auch einige Studien existieren, die diesen Zusammenhang nicht finden konnten (Kneser M. et al. 2009; Nagel E. 2004) bzw. der Zusammenhang invers ist (Kaushik S. et al. 2007). Sehr wahrscheinlich scheint es jedoch zu sein, dass das Alter einen gewissen Einfluss auf retinale Gefäße hat, wenn auch manche Studien nur eine nicht signifikante Tendenz erkennen können. Ob das Alter bei der zeitlichen Komponente der venolären Dilatation eine Rolle spielt, muss in weiteren Studien erforscht werden.

4.3 Ausblick in die Zukunft

Wünschenswert für weitere Studien ist eine Verbesserung des methodischen Vorgehens. Die Probanden sollten im etwa gleichen glykämischen Zustand zur Untersuchung erscheinen, sollten vorher keinen Kaffee getrunken und keinen Sport getrieben haben. Außerdem sollte man bei der Patientenrekrutierung auf Vorerkrankungen wie Glaukom, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Adipositas achten und so Gruppierungen vornehmen.

Auch sollte ein größeres Augenmerk auf die Tageszeit des Untersuchungszeitpunktes gelegt werden. Die Einnahme von blutdrucksenkender Medikation insbesondere Kalziumantagonisten kann auch Anlass zur Beeinflussung der Ergebnisse geben. Da die Kontrollgruppe mit 21 Probanden ziemlich klein war, müsste auch hier eine Vergrößerung des Pools erwogen werden. Überdies wäre es erstrebenswert, weitere Studien zur Sensitivität und Reproduzierbarkeit zur Methodik des Dynamic Vessel Analyzers durchzuführen.

Interessant wäre, ob sich die Gefäßreaktion mit zunehmender Niereninsuffizienz verschlechtert. Hierzu müsste eine Längsschnittstudie kreiert werden. Das Ziel der zahlreichen Studien mit dem Dynamic Vessel Analyzer (DVA) ist es, eine nicht-invasive Früherkennungsmethode für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse zu etablieren. In unserem Fall wäre es von größtem Interesse, solche Ereignisse bei Dialysepatienten vorhersagen zu können, um rechtzeitig vor Ereigniseintritt intervenieren zu können.

In den bisherigen wissenschaftlichen Untersuchungen wurden immer die Parameter betrachtet, die die Änderungen des Gefäßdurchmessers in Prozent zur Baseline beinhalteten. In unserer Arbeit zeigten aber genau die Parameter signifikante Ergebnisse, die mit der zeitlichen Änderung der retinalen Gefäßdurchmesser zu tun hatten. Dies sollte unbedingt näher beleuchtet werden.

Der Dynamic Vessel Analyzer liefert je nach Auswertungsmethode auch noch andere Parameter wie die retinale Pulswellengeschwindigkeit, die Herzfrequenz gemessen aus den retinalen Gefäßpulsationen, die arterielle Pulsationsamplitude und die Streuung der arteriellen Pulsationsamplitude. Hier würde es sich anbieten die mit dem DVA bestimmten Werte mit den Einflussgrößen aus der Langzeitblutdruckmessung zu vergleichen.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialysetherapie sind kardiovaskuläre Erkrankungen Todesursache Nummer eins. Der Wunsch nach rechtzeitiger Intervention setzt eine zuverlässige Früherkennungsmethode voraus. In zahlreichen großen Studien wurde bereits ein Zusammenhang zwischen Veränderungen retinaler Gefäße und dem Auftreten von kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen festgestellt. Die Untersuchung des Augenhintergrundes stellt ein nicht-invasives Verfahren dar. Bisher wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz lediglich der Static Vessel Analyzer der Firma Imedos angewendet. Hierbei wurde ein Fundusfoto erstellt und der retinale Durchmesser bestimmt. Es konnten Zusammenhänge zwischen kleineren Gefäßdurchmessern und der Auftretenswahrscheinlichkeit von kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen festgestellt werden. Eine andere noch weniger erforschte Methode ist die Untersuchung des Augenhintergrundes mit dem Dynamic Vessel Analyzer der Firma Imedos, welcher Gegenstand unserer Studie ist.

Methode: Es wurden 137 Dialysepatienten mit einem durchschnittlichen Alter von 62,3 Jahren \pm 15,7 mit dem Dynamic Vessel Analyzer der Firma Imedos untersucht. Ebenfalls untersucht wurden 21 gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von 49,8 Jahren \pm 10,0. Nach Zufallsauswahl wurde entweder das rechte oder das linke Auge für die Analyse ausgewählt. Bei diesem Verfahren werden die Gefäße der Retina durch die mydriatische Pupille dreimal im Verlauf mit einem 20-sekündigem Flickerlicht stimuliert und ein Fundusvideo erstellt. Die Arteriolen und Venolen reagieren zunächst mit einer Dilatation, der sich dann eine Konstriktion anschließt. Nach einer Latenzzeit kehren die Gefäße wieder zu ihrem Ausgangsdurchmesser zurück. Die drei Flickerlichtmessungen werden gemittelt und ein Graph angefertigt. Hieraus berechnet die Software neun verschiedene Parameter, welche die Reaktion der Gefäße aufgelöst nach Ort und Zeit beschreiben.

Ergebnisse: Herausgestellt hat sich, dass die retinalen Arteriolen und Venolen von Dialysepatienten eine ähnliche Reaktion auf das Flickerlicht zeigen wie die der gesunden Kontrollgruppe. Jedoch ist der retinale Gefäßdurchmesser bei Dialysepatienten generell kleiner als bei den Gesunden und sowohl die Arteriolen,

als auch die Venolen reagieren signifikant langsamer mit einer Dilatation und Konstriktion als die der Probanden aus der Kontrollgruppe. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem retinalen Gefäßdurchmesser und der Einnahme von Kalziumantagonisten auf der einen Seite und dem zentralretinalen Arterien- und Venenäquivalent auf der anderen. Weiterhin korreliert die Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilatation mit dem Vorliegen einer Hypercholesterinämie und mit der zentralen Herzfrequenz gemessen über 24 Stunden. Eine weitere Korrelation ergab sich zwischen der Zeit der maximalen venösen Gefäßdilatation und dem Alter. Die Regressionsanalyse ergab einen linearen Zusammenhang zwischen dem retinalen Durchmesser und dem zentralretinalen Arterien- und Venenäquivalent sowie zwischen der Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilatation und der zentralen Herzfrequenz gemessen über 24 Stunden.

Schlussfolgerung: Obwohl es Unterschiede in der Gefäßreaktion zwischen Dialysepatienten und gesunden Kontrollpatienten gibt, können keine Rückschlüsse auf eine definitive lineare Beziehung zu anderen bei den Niereninsuffizienten erhobenen Parametern gezogen werden. Es werden weitere Studien nötig sein, um den Dynamic Vessel Analyzer als Früherkennungsmethode für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen bei Dialysepatienten zu etablieren.

6 **Literaturverzeichnis**

Alm A., Levin L.A., Nilsson S.F.E., Hoeve J. ver, Wu S., Kaufmann P.L.

Eye-Physiology.

In: "Adler's Physiology of the Eye", Kaufman P.L.(Hrsg.), Elsevier Verlag, München, 1993, 9. Auflage, 198–227

Baumann M., Schwarz S., Kotliar K., Eynatten M. von, Schmidt-Trucksäss A., Burkhardt K., Lutz J., Lanzl I.

Non-Diabetic Chronic Kidney Disease Influences Retinal Microvasculature.

Kidney Blood Press. Res. 32 (2009) 428–433

Blum M., Bachmann K., Brändel C., Strobel J.

Einfluss des Blutglukosespiegels auf die myogene Autoregulation der Netzhautarterien: Regulation und Quantifizierung der okulären Perfusion IX. Workshop (1999)

Buerk D.G., Riva C.E., Cranstoun S.D.

Frequency and luminance-dependent blood flow and K⁺ ion changes during flicker stimuli in cat optic nerve head.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36 (1995) 2216–2227

Buerk D.G., Riva C.E., Cranstoun S.D.

Nitric oxide has a vasodilatory role in cat optic nerve head during flicker stimuli.

Microvasc. Res. 52 (1996) 13–26

Cooper L.S., Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Bryan R.N., Hubbard L.D., Couper D. J., Heiss G., Sorlie P.D.

Retinal Microvascular Abnormalities and MRI-Defined Subclinical Cerebral Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study.

Stroke 37 (2005) 82–86

Culleton B.F., Larson M.G., Wilson P.W., Evans J.C., Parfrey P.S., Levy D.

Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency.

Kidney Int. 56 (1999) 2214–2219

Dorner G.T., Garhofer G., Kiss B., Polska E., Polak K., Riva C.E., Schmetterer L.

Nitric oxide regulates retinal vascular tone in humans.

Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 285 (2003) 631-636

Drey N., Roderick P., Mullee M., Rogerson M.

A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease.

Am. J. Kidney Dis. 42 (2003) 677–684

Falsini B., Riva C.E., Logean E.

Flicker-evoked changes in human optic nerve blood flow: relationship with retinal neural activity.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43 (2002) 2309–2316

Gamboa A., Okamoto L.E., Raj S.R., Diedrich A., Shibao C.A., Robertson D., Biaggioni I.

Nitric Oxide and Regulation of Heart Rate in Patients With Postural Tachycardia Syndrome and Healthy Subjects.

Hypertension 61 (2013) 376–381

Garhofer G., Bek T., Boehm A.G., Gherghel D., Grunwald J., Jeppesen P., Kergoat H., Kotliar K., Lanzl I., Lovasik J.V., Nagel E., Vilser W., Orgul S, Schmetterer L.

Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research.

Acta Ophthalmol 88 (2010) 717–722

Garhöfer G., Huemer K.H., Zawinka C., Resch H., Schmetterer L., Dorner G.T.

Response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with early open angle glaucoma.

J. Glaucoma 13 (2004) 340–344

Garhöfer G., Kothly P., Zawinka C., Resch H., Schmetterer L., Dorner G.T.

Reduced response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with diabetes.

Br. J. Ophthalmol. 88 (2004) 887–891

Gilmore J.P., Cornish K.G., Rogers S.D., Joyner W.L.

Direct evidence for myogenic autoregulation of the renal microcirculation in the hamster.

Circ. Res. 47 (1980) 226–230

Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.

Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization.

N. Engl. J. Med. 35 (2004) 1296–1305

Grandoch M.

„Zum Mechanismus der NO-vermittelten positiv chronotropen Wirkung an isolierten Herzpräparaten der Maus“

Dissertation, Düsseldorf, Heinrich Heine Universität, 2004

Gugleta K., Kochkorov A., Waldmann N., Polunina A., Katamay R., Flammer J., Orgul S.

Dynamics of retinal vessel response to flicker light in glaucoma patients and ocular hypertensives.

Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 250 (2012) 589–594

Hanno T. von, Bertelsen G., Sjølie A.K., Mathiesen E.B.

Retinal vascular calibres are significantly associated with cardiovascular risk factors: the Tromsø Eye Study.

Acta Ophthalmol. 92 (2014) 40–46

Hayreh S.S., Zimmerman B., McCarthy M.J., Podhajsky P.

Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion.

Am. J. Ophthalmol. 131 (2001) 61–77

Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J.

Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis.

N. Engl. J. Med. 339 (1999) 799–805

Huang Q., Zhu P., Huang F., Lin F., Gao Z., Chen F., Huang J.G.

The relationship between association of microalbuminuria and retinal vessel diameter in population with essential hypertension.

Zhonghua Nei Ke Za Zhi 52 (2013) 309–312

Hubbard L.D., Brothers R.J., King W.N., Clegg L.X., Klein R., Cooper L.S., Sharrett A.R., David M.D., Cai J.

Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the atherosclerosis risk in communities.

Ophthalmology 106 (1999) 2269–2280

Ikram M.K.

Are Retinal Arteriolar or Venular Diameters Associated with Markers for Cardiovascular Disorders? The Rotterdam Study.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 (2004) 2129–2134

Ikram M.K., Witteman J.C., Vingerling J.R., Breteler M.M., Hofman A., Jong P.T.

Retinal Vessel Diameters and Risk of Hypertension: The Rotterdam Study.

Hypertension 47 (2006) 189–194

Imedos GmbH.

“RVAresearch 4.16 Gebrauchsanweisung für die Software der Firma Imedos“,
Firma Imedos, Jena, 2009

Kaushik S., Kifley A., Mitchell P., 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

Klein A., Klein B.E., Moss E.S.

The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the
beaver dam eye study.

Am. J. Ophthalmol. 125 (1998) 422–423

**Klein R., Sharrett A.R., Klein B.E.K., Chambless L.E., Cooper L.S., Hubbard
L.D., Evans G.**

Are Retinal Arteriolar Abnormalities Related to Atherosclerosis?: The
Atherosclerosis Risk in Communities Study.

Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 20 (2000) 1644–1650

Kneser M., Kohlmann T., Pokorny J., Tost F.

Age related decline of microvascular regulation measured in healthy individuals by
retinal dynamic vessel analysis.

Med. Sci. Monit. 15 (2009) 436-441

Kondo M., Wang L., Bill A.

The role of nitric oxide in hyperaemic response to flicker in the retina and optic nerve in cats.

Acta Ophthalmol. Scand. 75 (1997) 232–235

Kotliar K.E., Mucke B., Vilser W., Schilling R., Lanzl I.M.

Effect of Aging on Retinal Artery Blood Column Diameter Measured along the Vessel Axis.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 49 (2008) 2094–2102

Kotliar K., Vilser W., Schmidt-Trucksäss A., Halle M., Lanzl I.

Zeitliche Schwingungen retinaler Gefäßdurchmesser bei Gesunden unterschiedlichen Alters.

Ophthalmologe 106 (2009) 609–618

Kotliar K.E., Lanzl I.M., Schmidt-Trucksäss A., Sitnikova D., Ali M., Blume K., Halle M., Hanssen H.

Dynamic retinal vessel response to flicker in obesity: A methodological approach.

Microvasc. Res. 81 (2011) 123–128

Kotliar K., Nagel E., Vilser W., Lanzl I.M.

Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma.

Acta Ophthalmol. 86 (2008) 424–433

Levey A.S., Coresh J., Balk E., Kausz A.T., Levin A., Steffes M.W., Hogg R.J., Perrone R.D., Lau J., Eknoyan G.

National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.

Ann. Intern. Med. 139 (2003) 137–147

Lim L.S., Cheung C.Y., Sabanayagam C., Lim S.C., Tai E.S., Huang L., Wong T.Y.

Structural Changes in the Retinal Microvasculature and Renal Function.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 54 (2013) 2970–2976

Mandecka A., Dawczynski J., Blum M., Müller N., Kloos C., Wolf G., Vilser W., Hoyer H., Müller U.A.

Influence of flickering light on the retinal vessels in diabetic patients.

Diabetes Care 30 (2007) 3048–3052

Mandecka A., Dawczynski J., Vilser W., Blum M., Müller N., Kloos C., Wolf G., Müller U.A.

Abnormal retinal autoregulation is detected by provoked stimulation with flicker light in well-controlled patients with type 1 diabetes without retinopathy.

Diabetes Res. Clin. Pract. 86 (2009) 51–55

Mann J.F., Gerstein H.C., Pogue J., Bosch J., Yusuf S.

Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial.

Ann. Intern. Med. 134 (2001) 629–636

Marcus A.

„Der Effekt von Coffein auf die Autoregulation von retinalen Arteriolen“
Dissertation, Jena, Friedrich-Schiller-Universität, 2004

Nagel E.

Age, Blood Pressure, and Vessel Diameter as Factors Influencing the Arterial Retinal Flicker Response.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 (2004) 1486–1492

National Kidney Foundation.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.

Am. J. Kidney Dis. 39 (2002) 1-266

Nguyen T.T., Kawasaki R., Wang J.J., Kreis A.J., Shaw J., Vilser W. Wong T.Y.

Flicker light-induced retinal vasodilation in diabetes and diabetic retinopathy.

Diabetes Care 32 (2009) 2075–2080

Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M.

Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update.

Eur. Heart J. 34 (2013) 3028–3034

Nielsen P.J., Nyborg N.C.

Calcium antagonist-induced relaxation of the prostaglandin-F₂ alpha response of isolated calf retinal resistance arteries.

Exp. Eye Res. 48 (1989) 329–335

Ooi Q.L., Tow F.K.N.H., Deva R., Alias M.A., Kawasaki R., Wong T.Y., Nor M., Colville D., Hutchinson A., Savige J.

The microvasculature in chronic kidney disease.

Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 6 (2011) 1872–1878

Parr J.C., Spears G.F.

General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery.

Am. J. Ophthalmol. 77 (1974) 472–477

Patton N., Aslam T., MacGillivray T., Pattie A., Deary I.J., Dhillon B.

Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures.

J. Anat. 206 (2005) 319–348

Pemp B., Weigert G., Karl K., Petzl U., Wolzt M., Schmetterer L., Garhofer G.

Correlation of Flicker-Induced and Flow-Mediated Vasodilatation in Patients with Endothelial Dysfunction and Healthy Volunteers.

Diabetes Care 32 (2009) 1536–1541

Pietscher S., Vilser W., Bachmann K., Senff I., Riemer T., Bräuer-Burchardt C.

The circadian relations between online measured diameter of retinal vessels and blood pressure.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 38 (1997) 1048

Polak K., Dorner G., Kiss B., Polska E., Findl O., Rainer G., Eichler H.G., Schmetterer L.

Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyser.

Br. J. Ophthalmol. 84 (2000) 1285–90

Pose-Reino A., Rodríguez-Fernández M., Hayik B., Gomez-Ulla F., Carrera-Nouche M.J., Gude-Sampedro F., Estévez-Nuñez J.C., Méndez-Naya I.

Regression of alterations in retinal microcirculation following treatment for arterial hypertension.

J. Clin. Hypertens. 8 (2006) 590–595

Reimann M., Prieur S., Lippold B., Bornstein S.R., Reichmann H., Julius U., Ziemssen T.

Retinal vessel analysis in hypercholesterolemic patients before and after LDL apheresis.

Atheroscler. Suppl. 10 (2009) 39–43

Rueddel T., Kneser M., Tost F.

Impact of exercise on retinal microvascular regulation measured by dynamic vessel analysis in healthy individuals.

Clin. Physiol. Func. Imaging 32 (2012) 158–161

Sabanayagam C., Shankar A., Koh D., Chia K.S., Saw S.M., Lim S.C., Tai E.S., Wong T.Y.

Retinal Microvascular Caliber and Chronic Kidney Disease in an Asian Population.

Am. J. Epidemiol. 169 (2008) 625–632

Seifertl B.U., Vilser W.

Retinal Vessel Analyzer (RVA): design and function.

Biomed. Tech. 47 (2002) 678–681

Shlipak M.G., Fried L.F., Cushman M., Manolio T.A., Peterson D., Stehman-Breen C., Bleyer A., Newman A., Siscovick D., Psaty B.

Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors.

JAMA 293 (2005) 1737–1745

Shlipak M.G., Heidenreich P.A., Noguchi H., Chertow G.M., Browner W.S., McClellan M.B.

Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients.

Ann. Intern. Med. 137 (2002) 555–562

Smith W., Wang J.J., Wong T.Y., Rohtchina E., Klein R., Leeder S.R., Mitchell P.

Retinal Arteriolar Narrowing Is Associated With 5-Year Incident Severe Hypertension: The Blue Mountains Eye Study.

Hypertension 44 (2004) 442–447

Swak C.

„Untersuchungen zur Interaktion von endogenem Stickstoffmonoxid und den vasokonstringierenden Systemen Endothelin, Angiotensin Vasopressin sowie dem autonomen Nervensystem: Eine Studie am wachen Hund“

Dissertation, Düsseldorf, Heinrich Heine Universität, 2006

Terai N., Spoerl E., Fischer S., Hornykewycz K., Haustein M., Haentzschel J., Pillunat L.E.

Statins affect ocular microcirculation in patients with hypercholesterolaemia.

Acta Ophthalmol. 89 (2011) 500

Wada M., Nagasawa H., Iseki C., Takahashi Y., Sato H., Arawaka S., Kawanami T., Kurita K., Daimon M., Kato T.

Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): Results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly.

J. Neurol. Sci. 272 (2008) 36–42

Wang L., Bill A.

Effects of constant and flickering light on retinal metabolism in rabbits.

Acta Ophthalmol. Scand. 75 (1997) 227–231

Wong T.Y.

Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study.

Br. J. Ophthalmol. 86 (2002) 1007–1013

Wong T.Y.

Associations between the Metabolic Syndrome and Retinal Microvascular Signs: The Atherosclerosis Risk in Communities Study.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 (2004) 2949–2954

Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Duncan B.B., Couper D.J., Tielsch J.M., Klein B.E., Hubbard L.D.

Retinal Arteriolar Narrowing and Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women.

JAMA 287 (2002) 1153-1159

Wong T.Y., Klein R., Sharrett A., Manolio T.A., Hubbard L.D., Marino E.K., Kuller L., Burke G., Tracy R.P., Polak J.F., Gottdiener J.S., Siscovick D.S.

The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons.

Ophthalmology 110 (2003) 658–666

Wong T.Y., Knudtson M.D., Klein B.E., Klein R., Hubbard L.D.

Medication use and retinal vessel diameters.

Am. J. Ophthalmol. 139 (2005) 373–375

Wong T.Y., Wang J.J., Rochtchina E., Klein R., Mitchell P.

Does refractive error influence the association of blood pressure and retinal vessel diameters? The Blue Mountains Eye Study.

Am. J. Ophthalmol. 137 (2004) 1050–1055

WONG T.

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

**Yamamoto Y., Yamamoto Y., Marugame A., Ogura M., Saito A., Ohta K.,
Fukumoto M., Murata T.**

Age-related decrease of the retinal vasculature area identified with a novel
computer-aided analysis system.

Tohoku J. Exp. Med. 228 (2012) 229–237

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Der DVA-Arbeitsplatz (Garhofer G. et al. 2010).....	14
Abbildung 2:	Augenhintergrund (Garhofer G. et al. 2010).....	17
Abbildung 3:	Auswertung (Patientenblatt).....	19
Abbildung 4:	Grafische Darstellung der einzelnen..... arteriellen Parameter der dynamischen Untersuchung der Retina (Kotliar K. E. et al. 2011)	20
Abbildung 5:	Grafische Darstellung der einzelnen..... venösen Parameter der dynamischen Untersuchung der Retina (Kotliar K. E. et al. 2011)	21
Abbildung 6:	Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren..... (Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Übergewicht und Nikotinabusus) nach Häufigkeit unter den Dialysepatienten	24
Abbildung 7:	Grunderkrankungen der Probanden, die zur..... Dialysepflichtigkeit geführt hat	25
Abbildung 8:	Häufigkeit der Einnahme von Blutdruckmedikamenten..... aus den Gruppen der ACE-Hemmer, der Sartane, der Kalziumantagonisten, der Betablocker, der Diuretika und der Vasodilatoren	28
Abbildung 9:	Grafische Darstellung der Korrelation zwischen vztMAX..... und dem Alter	35
Abbildung 10:	Grafische Darstellung der Korrelation zwischen aztMAX..... und der Hypercholesterinämie	37
Abbildung 11:	Grafische Darstellung der Korrelation zwischen aztMAX..... und der zentralen Herzfrequenz (24hcHF) gemessen über 24 Stunden	39
Abbildung 12:	Grafische Darstellung der Korrelation zwischen dem..... retinalen Gefäßdurchmesser und der Einnahme von Kalziumantagonisten	42
Abbildung 13:	Grafische Darstellung der Korrelation zwischen dem..... retinalen Gefäßdurchmesser und dem zentralretinalen Arterienäquivalent	44

Abbildung 14: Grafische Darstellung der Korrelation zwischen dem retinalen.....	45
Gefäßdurchmesser und dem zentralretinalen Venenäquivalent	
Abbildung 15: Lineare Regression vom zentralretinalen Arterienäquivalent.....	48
mit dem retinalen Gefäßdurchmesser als abhängige Variable	
Abbildung 16: Lineare Regression vom zentralretinalen Venenäquivalent.....	49
mit dem retinalen Gefäßdurchmesser als abhängige Variable	
Abbildung 17: Lineare Regression der zentralen Herzfrequenz.....	51
mit der Zeit der maximalen arteriellen Gefäßdilatation (aztMAX)	

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Flickerschema.....	18
Tabelle 2:	Geschlechterverteilung Dialysepatienten.....	22
Tabelle 3:	Alter und BMI der Dialysepatienten.....	22
Tabelle 4:	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	23
Tabelle 5:	Anzahl der Dialysemonate.....	25
Tabelle 6:	Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum..... der zentralen Parameter der 24-Stunden-Blutdruckmessung	26
Tabelle 7:	Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum..... der Laborparameter Kreatinin, Kalzium, Phosphat und Kt/V	27
Tabelle 8:	Absoluter und prozentualer Anteil der Patienten, die ein..... Blutdruckmedikament einnehmen	27
Tabelle 9:	Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum..... der Werte aus der statischen Untersuchung des Augenhintergrundes	29
Tabelle 10:	Geschlechterverteilung Kontrollgruppe.....	29
Tabelle 11:	Vergleich der Dialysepatienten mit den Probanden aus der..... Kontrollgruppe	30
Tabelle 12:	Arterielle Parameter der dynamischen Untersuchung.....	32
Tabelle 13:	Venöse Parameter der dynamischen Untersuchung.....	32
Tabelle 14:	Korrelation nach Spearman von Durchmesser, aztMAX,..... aztMIN und vztMAX mit dem Alter, dem BMI und der Anzahl der Dialysemonate	34
Tabelle 15:	Korrelation nach Spearman von Durchmesser, aztMAX,..... aztMIN und vztMAX mit den kardiovaskulären Risikofaktoren	36
Tabelle 16:	Korrelation nach Spearman von Durchmesser, aztMAX,..... aztMIN und vztMAX mit den Werten der zentralen arteriellen Blutdruckmessung	38
Tabelle 17:	Korrelation nach Spearman von Durchmesser, aztMAX,..... aztMIN und vztMAX mit dem Kreatininwert, dem Kalziumwert, dem Phosphatwert und dem Kt/V	40
Tabelle 18:	Korrelation nach Spearman von Durchmesser, aztMAX,..... aztMIN und vztMAX mit der Blutdruckmedikation	41

Tabelle 19:	Korrelation nach Spearman von Durchmesser, aztMAX und.....	43
	aztMIN mit der AVR, dem CRAE und dem CRVE	
Tabelle 20:	Einfache lineare Regression mit dem retinalen.....	46
	Gefäßdurchmesser als abhängige Variable	
Tabelle 21:	Einfache lineare Regression mit dem aztMAX als.....	50
	abhängige Variable	
Tabelle 22:	Einfache lineare Regression mit dem vztMAX als.....	52
	abhängige Variable	

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Marcus Baumann für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, die immer hilfreichen wissenschaftlichen Anregungen und die Korrektur meiner Doktorarbeit bedanken.

Mein Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Susanne Tholen für die Betreuung während der Zeit der Probandenuntersuchungen. Herrn Dr. Christoph Schmaderer, Frau Dr. Yana Suttman, Frau Dr. Anna-Lena Hasenau und Frau Dr. Christine Hauser danke ich für die Veranstaltungen der regelmäßigen Doktorandentreffen. Herrn Prof. Dr. Konstantin Kotliar möchte ich ganz besonders für die Einarbeitung in die Methodik des Dynamic Vessel Analyzers danken, sowie für die Unterstützung bei der Erstellung der Auswertungstabellen. Mein Dank gilt auch den Leitern und Mitarbeitern der einzelnen Dialysepraxen für die immer freundliche und konstruktive Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich noch ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken, dass sie mir mein Studium ermöglicht haben und mir immer unterstützend und liebevoll zur Seite standen.