

Augenklinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Komm. Leitung: Univ.- Prof. Dr. Dr. (Lon.) Chr.- P. Lohmann)

Gefäßreaktion retinaler Arterien und Venen  
auf reine Sauerstoffatmung bei Probanden und  
Patienten mit Astvenenthrombose –  
Funktionelle Messungen mit dem  
Retinal Vessel Analyzer

Birke Mareen Witta

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. I. Lanzl
2. Univ.- Prof. Dr. M. Mertz, i.R.
3. Univ.- Prof. (Komm. L.) Dr. Dr. (Lon.) Chr.- P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 16.09.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2005 angenommen.



*Meinen Eltern.*



# Inhaltsverzeichnis:

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>1.1.</b>	<b>Anatomie und Physiologie</b>	<b>7</b>
1.1.1.	Blutversorgung der Retina	7
1.1.2.	Blutfluß und Gefäßdurchmesser	9
<b>1.2.</b>	<b>Vaskuläre Verschlüsse</b>	<b>10</b>
<b>1.3.</b>	<b>Untersuchungsmöglichkeiten</b>	<b>15</b>
<b>1.4.</b>	<b>Ziel der Arbeit</b>	<b>16</b>
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>19</b>
<b>2.1.</b>	<b>Material</b>	<b>19</b>
2.1.1.	Der Retinal Vessel Analyzer von Zeiss	19
2.1.2.	Sauerstoffatmung	22
<b>2.2.</b>	<b>Probanden</b>	<b>22</b>
<b>2.3.</b>	<b>Patienten</b>	<b>22</b>
<b>2.4.</b>	<b>Ethikkommission</b>	<b>23</b>
<b>2.5.</b>	<b>Versuchsaufbau und Ablauf</b>	<b>23</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
<b>3.1.</b>	<b>Probanden</b>	<b>27</b>
<b>3.2.</b>	<b>Patienten</b>	<b>29</b>
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>35</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>41</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang</b>	<b>43</b>
<b>6.1.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>43</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>47</b>

## Verwendete Abkürzung:

AVT	Astvenenthrombose
ZVT	Zentralvenenthrombose
RVA	Retinal Vessel Analyzer
ROI	Region Of Interest
RPE	Retinales Pigmentepithel
CCD	Charge Coupled Device

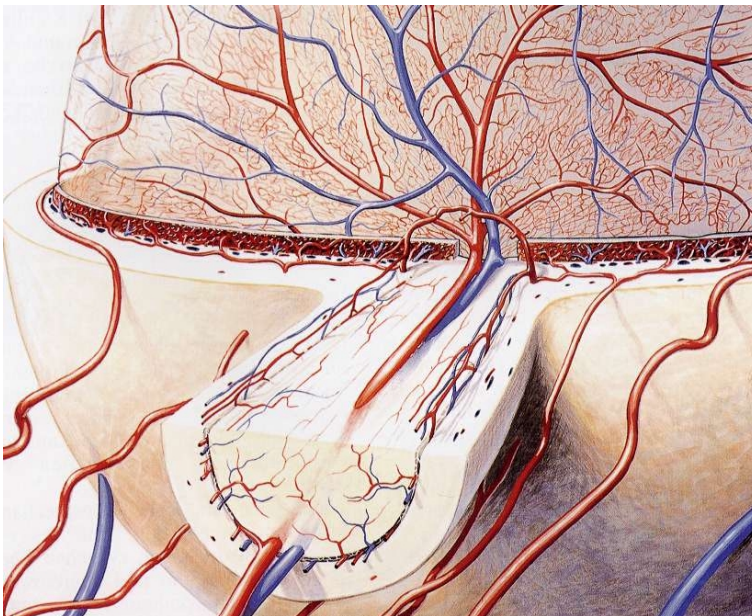
# 1. Einleitung

Die Durchblutungsverhältnisse am Auge sind bei einer Reihe ophthalmologischer und internistischer Krankheiten wichtig für Diagnostik und Therapie, wie zum Beispiel bei diabetischer Retinopathie, Glaukom und Zentralarterienthrombose, sowie bei Astvenenthrombose und Zentralvenenthrombose. Die Retina ist die einzige Stelle im Körper, die eine Erfassung der Durchblutung nichtinvasiv direkt zulässt.

## 1.1. Anatomie und Physiologie

### 1.1.1. Blutversorgung der Retina

Das gesamte Auge wird über die A. ophthalmica mit Blut versorgt, die als erster intracranieller Ast aus der A. carotis interna entspringt und durch das Foramen opticum gemeinsam mit dem Nervus opticus in die Orbita gelangt.



*Abb. 1.1:  
Gefäßversorgung von  
Sehnerv und Netzhaut*

Als erster Ast der A. ophthalmica dringt die A. centralis retinae gemeinsam mit der V. centralis retinae in den Sehnerven ein, durchbricht die Lamina cribrosa und verzweigt sich vom Gefäßtrichter der Papille aus auf der Innenseite der

Netzhaut in 4 Hauptäste. Die Verzweigungen der Zentralarterie lassen sich in vivo ophthalmoskopisch beobachten. In der Regel teilt sich die Arterie an der Papille in einen oberen und einen unteren Ast; jeder dieser beiden Äste teilt sich erneut in einen nasalen und einen temporalen Zweig [34].

Die Netzhautzentralgefäße sind sogenannte Endgefäße, d.h. sie haben keine Kollateralen untereinander und mit anderen Gefäßsystemen.

Über sie werden die inneren zwei Drittel der Netzhaut versorgt. Seit der Erfindung des direkten Ophthalmoskops durch Hermann von Helmholtz 1850 ist dieses Gefäßgebiet als einziges Areal der menschlichen Mikrozirkulation einer direkten Beobachtung zugänglich.

Die äußeren Netzhautschichten sind kapillarfrei. Sie werden durch Diffusion hauptsächlich aus der Lamina choriocapillaris der Aderhaut ernährt. Diese wird versorgt über mehrere Aa. ciliares posteriores breves, die als Äste der A. ophthalmica in unmittelbarer Nähe zur Papille am hinteren Augenpol münden. Im venösen Schenkel wird das Blut aus den Kapillaren in Venolen drainiert, und von dort in den Vortexvenen gesammelt. Sie münden dann zusammen mit Venen aus dem Stirn- und Nasenwurzelbereich in die in der oberen Orbita gelegene Vena ophthalmica superior. In der Fissura orbitalis superior kommt es zur Vereinigung mit der Vena ophthalmica inferior und dann zum direkten Abfluß in den Sinus cavernosus.

Die großen Netzhautgefäße haben Gefäßdurchmesser zwischen 50 - 200 µm und befinden sich gemeinsam mit dem inneren Kapillarnetz unmittelbar unter der inneren Grenzmembran. Das System der Blutgefäße und die zugehörige Blutströmung mit Gefäßdurchmessern kleiner als 300 µm wird als Mikrozirkulation bezeichnet [16]. Definitionsgemäß gehört deshalb das gesamte am Augenhintergrund erkennbare Netzhautgefäßsystem zur Mikrozirkulation.

Die innere Auskleidung der retinalen Gefäße wird von einer unfenestrierten Endothelzellschicht gebildet, welche mit Zonulae occludentes verbunden sind. Analog zu zerebralen Blutgefäßen (Blut-Hirn-Schranke) stellen sie einen Teil der Blut-Retina-Schranke dar und sind in intaktem Zustand für Fluoreszein undurchlässig [26].



Die sonst für die Mikrozirkulation typischen Sphinkteren fehlen an den Netzhautgefäßen.

Auch eine Innervation durch das autonome Nervensystem für das retinale Gefäßsystem fehlt ab der Lamina cribrosa, während sie für die Blutstrombahnen der Uvea nachweisbar ist [23].

## 1.1.2. Blutfluß und Gefäßdurchmesser

Die Höhe des Blutflusses ist abhängig vom Gefäßwiderstand und vom Perfusionsdruck als Druckgefälle zwischen arteriellem und venösem Blutdruck.

$$Q = \frac{P_a - IOP}{R} \quad Q = \text{Blutfluß}, P_a = \text{art. Blutdruck}, IOP = \text{Augeninnendruck}, \\ R = \text{Strömungswiderstand}$$

Nach dem Hagen- Poisseuille'schen Gesetz sind der Gefäßradius und damit auch der Gefäßdurchmesser als doppelter Radius das wichtigste Stellglied des Gefäßwiderstandes.

$$\dot{V} = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot \Delta l} \cdot \Delta p \quad V = \text{Volumenstromstärke}, \eta = \text{Blutviskosität}, r = \text{Gefäßradius}, \\ \Delta l = \text{Gefäßlänge}, \Delta p = \text{Druckdifferenz über Gefäßlänge}$$

Bei Halbierung des Gefäßdurchmessers erhöht sich der Gefäßwiderstand um Faktor 16.

Vernachlässigt man zur Vereinfachung die Blutviskosität und die Gefäßlänge unter der Annahme, dass diese Werte konstant bleiben, so wächst bei ebenfalls konstanter Druckdifferenz die Volumenstromstärke mit der 4. Potenz des Gefäßradius.

$$R = \frac{1}{r^4} \quad , \quad \dot{V} = \frac{\pi \cdot r^4}{8} \quad R = \text{Strömungswiderstand}$$

Die Gefäßgebiete der Netzhaut gehören zur Mikrozirkulation, wo das Gesetz von Hagen-Poiseuille nur bedingte Gültigkeit hat. Empirisch wurde jedoch in Studien festgestellt, dass der Widerstand der kleinen Blutgefäße ebenfalls praktisch in der 4. Potenz vom Gefäßdurchmesser abhängig ist.

Der Gefäßdurchmesser ist neben Blutfluß, Blutgeschwindigkeit, Kreislaufzeiten, Sauerstoffsättigung, Viskosität, Blutdruck, Intraokulardruck und Parameter der Gefäßstruktur nur eine Größe der Mikrozirkulation.

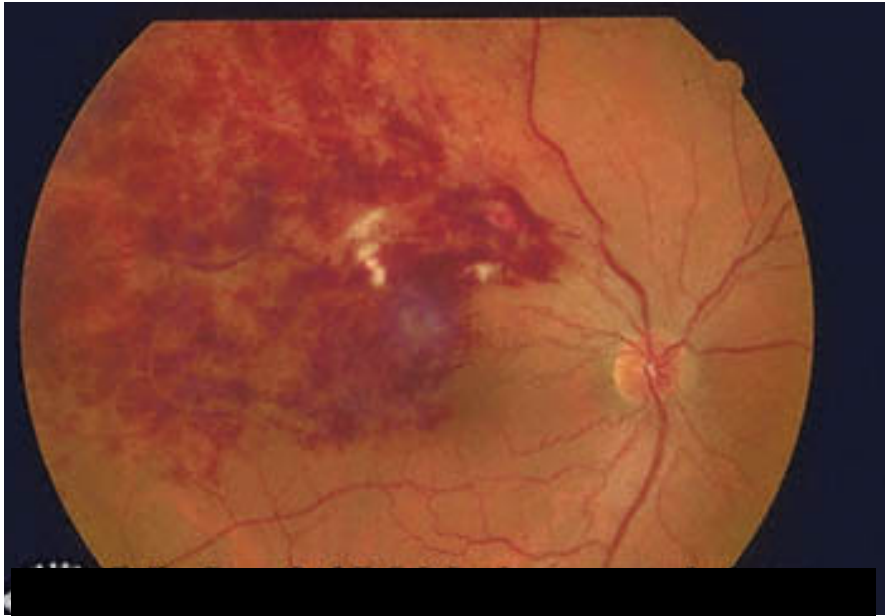
Für die physiologische Blutflußregulation der Retina unterliegt der Gefäßradius autoreguliert ständig zeitlichen und örtlichen Änderungen. Die Ursachen hierfür sind arterielle Blutdruckschwankungen, Änderungen des Augeninnendruckes und regulative Antworten auf lokale metabolische Faktoren, sowie anatomische, kontraktions- oder sklerotisch bedingte Änderungen des Durchmessers entlang der Gefäße [6, 27].

In zahlreichen Studien wurden autoregulative Antworten der Netzhautgefäße an verschiedenen Versuchstieren festgestellt, speziell bei Kaninchen, Katzen und Affen [15].

Das Fehlen präkapillarer Sphinkteren bedeutet, dass die Gefäßdurchmesser entlang der prä- und postkapillaren Gefäße der Retina ein wichtiges Stellglied der Mikrozirkulation darstellen und zugleich Angriffsort verschiedenster krankhafter Veränderungen, von erwünschten und unerwünschten therapeutischen Wirkungen sind.

## 1.2. Vaskuläre Verschlüsse

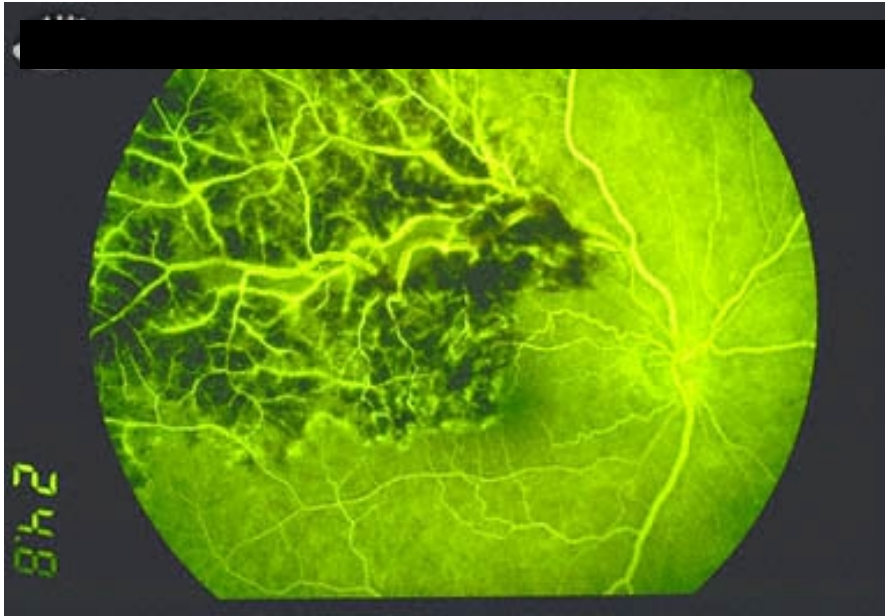
Venöse Gefäßverschlüsse sind neben der diabetischen Retinopathie die häufigsten Veränderungen im Gefäßsystem der Netzhaut. Männer und Frauen sind zu etwa gleichen Teilen betroffen, der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.



*Abb. 1.2: Astvenenthrombose temporal superior*

Das klinische Bild einer Astvenenthrombose (AVT) zeigt oberflächliche, streifige Blutungen, Netzhautödeme und weiche Exudate (Cotton-wool-Herde) in dem Netzhautsegment, das von der verschlossenen Vene drainiert wird (*Abb. 1.2*). Ein Astvenenverschluß stört die retinale Zirkulation erheblich, und nachfolgende Komplikationen sind Folge erhöhter Permeabilität der Gefäße und kapillärer Minderperfusion. Im Endarteriensystem der Netzhaut verursacht die venöse Okklusion eine Erhöhung des venösen und kapillären Drucks, und damit eine Stagnation des Blutflusses. Aus dieser Stagnation resultiert eine Hypoxie des von der verschlossenen Vene drainierten Netzhautbereichs. Die Hypoxie bedingt einen Schaden der kapillären Endothelzellen, was zum Austritt von Blutinhalten in den extrazellulären Raum führt. Der extrazelluläre Druck wird erhöht, woraus eine weitere Stagnation der Zirkulation und der Hypoxie resultiert. Es entsteht ein Circulus vitiosus [20].

Die für das Sehvermögen bedrohlichsten Komplikationen sind ein Makulaödem und eine Glaskörperblutung in der Folge von Neovaskularisationen, seltener sind harte Exudate und epiretinale Gliosen.



*Abb. 1.3: Fluoreszenzangiographie Astvenenthrombose*

Der Schweregrad eines zystoiden Makulaödems und das Ausmaß retinaler Neovaskularisationen kann durch Fluoreszenzangiographie beurteilt werden (*Abb. 1.3*). Die Prognose wird bestimmt vom kapillaren Defekt und dem Auftreten retinaler Ischämien.

Zentralvenenthrombosen (ZVT) lassen sich in zwei Hauptformen unterteilen: die exsudative Form und die ischämische Form.

Die exsudative Form charakterisiert sich durch ein Papillenödem, Dilatation und Schlängelung der Venen, streifenförmige Blutungen und seltener Cotton-wool-Herde. In der Fluoreszenzangiographie zeigen sich ausgedehnte Leckagen. Mit ca. 75% ist sie die häufigste Form der Zentralvenenthrombose. Die Prognose ist bei ca. 50% der Fälle recht gut. Die häufigste Ursache für eine langfristige Visusherabsetzung ist ein zystoides Makulaödem.

Die ischämische Zentralvenenthrombose kennzeichnet sich durch ausgedehnte Blutungen und ausgeprägte Cotton-wool-Herde (*Abb. 1.4, 1.5*). Häufiges Auftreten von Makulopathien und neovaskulären Glaukomen verschlechtert die Prognose für das Sehvermögen, solange nicht eine panretinale Photokoagulation

erfolgt [20]. Ein Übergang der nicht ischämischen in die ischämische Form ist möglich.

Eine Behandlung der Zentralvenenthrombose ist erst bei Auftreten von Neovaskularisationen zu empfehlen. Durch Zerstörung sauerstoffverbrauchender Photorezeptoren und Zellen des retinalen Pigmentepithels verbessert sich die Sauerstoffversorgung der Netzhaut. Die Produktion von vasoproliferativen Faktoren wird verringert und die Freisetzung von angiogenetischen Faktoren angeregt.

Bei dem nichtischämischen zystoiden Makulaödem findet die Grid Laserkoagulation Einsatz. Durch Stabilisierung der Blut-Retina-Schranke und Reduktion des retinalen Blutflusses soll es zum Rückgang des Ödems kommen.



*Abb. 1.4: Ischämische Zentralvenenthrombose*

Venöse Verschlüsse haben am häufigsten eine Kompression der Vene zur Ursache, meistens durch den Druck einer benachbarten sklerosierten Arterie. Dieses findet sich gehäuft dort, wo sich Arterie und Vene eine gemeinsame Adventitia teilen, d.h. unmittelbar nach dem Durchtritt durch die Lamina cribrosa, sowie an arteriovenösen Kreuzungen der Netzhaut.

Zum größten Teil ist dabei die Vena temporalis superior betroffen.

Weiterhin zählen Veränderungen der Gefäßwände, z.B. bei Diabetes mellitus, Morbus Eales und verschiedenen Formen der Periphlebitis retinae, wie bei Sarkoidose und Morbus Behcet, zu den Ursachen, sowie in seltenen Fällen eine Blutviskositätsänderung, z.B. bei chronischer Leukämie, Polyzytämie, Dysproteinämie. Orale Kontrazeptiva können über ihren Einfluß auf das Gerinnungssystem zu Gefäßverschlüssen führen [5, 20, 36].



*Abb. 1.5: Fluoreszenzangiographie. Zentralvenenthrombose*

Als Risikofaktoren für eine AVT sind systemische Hypertension, ein hoher body-mass-index und hohe  $\alpha_2$ -Globulin Spiegel zu nennen, während ein erhöhter high-density-Lipoprotein Spiegel und ein vermehrter Alkoholkonsum mit einem verminderten Risiko verbunden sind [36].

Etwa 3 von 4 Patienten mit AVT leiden an Hypertonie. Bei 15 % der Patienten mit venösen Gefäßverschlüssen besteht eine okuläre Hypertension oder ein Weitwinkelglaukom. Eine Hypermetropie ist, ohne den Mechanismus zu kennen, mit einem erhöhten Risiko einer Astvenenthrombose verbunden [20].

## 1.3. Untersuchungsmöglichkeiten

Bei der retinalen Perfusion handelt es sich um eine Mikrozirkulation. Retinale Gefäße sind optisch zugänglich, sodaß prä- und postkapillare Gefäßdurchmesser zu erfassen sind mit optischen, bzw. optoelektronischen und signalverarbeitenden Methoden.

Wünschenswert wäre es, eine direkte Aussage über den Blutfluß machen zu können; meßbar sind aber nur Größen wie die Flußgeschwindigkeit und der Gefäßdurchmesser. Diese sind nur indirekte Werte, um Einzelparameter des gesamten Blutflusses zu beschreiben.

Bisherige Methoden bestimmten den retinalen Gefäßdurchmesser meistens als zeitliche und örtliche Einzelmessung anhand von Fundusphotos oder der Analyse von Bildsequenzen (Film oder Video) mit geringer Reproduzierbarkeit, großen systematischen Fehlern und großem Zeitaufwand [12, 30, 37]. Solche Methoden sind unter anderen die Microdensitometrie, die „blue field entoptic“-Methode, das Laser-Doppler-Verfahren nach Riva, die Scanning-Laser-Doppler-Methode und die Fluoreszenzangiographie [19, 25, 32, 33, 38].

Problematisch dabei ist, dass dynamische Reaktionen der Gefäße anhand von Photos schwer zu erfassen sind.

Gefäße haben keinen statischen Durchmesser, sondern unterliegen den Auswirkungen der Vasomotorik. Dieses ist ein komplexes Geschehen sich überlagernder Effekte aus systemischer Pulskurve, lokalen Vasomotionen, sowie neurogenen und chemischen Einflüssen. Örtliche und zeitliche Einzelwerte des Gefäßdurchmessers sind nur bei groben pathologischen Änderungen oder im Gruppenmittel über viele Patienten aussagefähig und lassen die Ortsabhängigkeiten und Zeitvorgänge unberücksichtigt.

Nun steht mit dem Retinal Vessel Analyzer (RVA) (IMEDOS GmbH, Weimar) eine neuartige augenärztliche Methode zur Verfügung, die es erlaubt, durch online Messungen retinaler Gefäßdurchmesser entlang des Ortes einzelner Gefäßabschnitte das örtliche und zeitliche Verhalten dieses Gefäßabschnittes direkt in vivo am Augenhintergrund zu analysieren.

Bei dieser retinalen Gefäßanalyse sind die mit relativ hohen systematischen Fehlern behafteten absoluten Werte des Gefäßdurchmessers kaum noch von Interesse, weil das relative Gefäßverhalten, also die zeitlichen und örtlichen relativen Änderungen des Durchmessers, bewertet werden. Der RVA ist geeignet, mögliche Gefäßreaktionen im physiologischen Ablauf der Vasomotorik, bzw. Reaktionen auf unterschiedliche Stimuli online zu beobachten und zu vermessen.

Zur Ermittlung und zum Verständnis der Gefäßregulation in verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Situationen wäre es wünschenswert, die maximal möglichen Reservebereiche für Eng- und Weitstellung als Reaktion auf bestimmte Stimuli zu kennen.

Mit solchen Kenngrößen zu Regulationsmöglichkeiten der Mikrozirkulation und des aktuellen Zustandes wäre zu beurteilen, ob sich ein Gefäß an den Grenzen der Regelungsfähigkeit befindet oder noch Möglichkeiten zur Kompensation von Störungen besitzt.

## 1.4. Ziel der Arbeit

Im pathologischen Modell der Astvenenthrombose ( AVT ) / Zentralvenenthrombose ( ZVT ) soll nachgewiesen werden, ob und in welchem Maße das klinisch erkrankte Auge anders auf einen gefäßaktiven Stimulus reagiert als das klinisch gesunde Vergleichsauge.

Dazu wurde von uns das Modell der  $O_2$  - Atmung gewählt. 100 %  $O_2$  - Atmung ist ein bekannter Vasokonstriktor [ 4, 28].

Wir gehen von der Annahme aus, daß für beide Augen die gleichen systemischen Risikofaktoren existieren, jedoch beim klinisch erkrankten Auge wegen einer lokalen anatomischen und /oder pathologischen Variabilität eine Mikrozirkulationsstörung aufgetreten ist. Eine Variabilität können z B eine Carotisstenose, eine Gefäßkreuzung oder ein tieferer Perfusionsdruck sein. Kommt es zu einer hypotonen Krise, können eine oder mehrere dieser Gefäßveränderungen eine Venenthrombose zur Folge haben.



Zunächst wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob und in welcher Größenordnung der vasokonstriktive Effekt von 100 %  $O_2$  - Atmung an retinalen Arterien und Venen von gesunden Probanden nachgewiesen werden kann. In der Folge wurde untersucht, in welchem Maße klinisch an Astvenenthrombose oder Zentralvenenthrombose erkrankte Augen anders auf diesen gefäßaktiven Stimulus reagieren als klinisch gesunde Vergleichsaugen.



## 2. Material und Methoden

### 2.1. Material

#### 2.1.1. Der Retinal Vessel Analyzer von Zeiss

Der Retinal Vessel Analyzer ( IMEDOS GmbH, Weimar ) ist das Ergebnis von Forschungsarbeiten an der Augenklinik der Friedrich- Schiller Universität Jena und der Technischen Universität Ilmenau in Zusammenarbeit mit der Augenklinik der Universität Ulm.



*Abb. . 2.1: Retinal vessel analyzer*

Der Retinal Vessel Analyzer erlaubt es, online und vollautomatisch retinale Gefäßdurchmesser mit hoher Reproduzierbarkeit, kleinen systematischen Fehlern, hoher örtlicher Auflösung ( entlang der Gefäße  $< 200 \mu\text{m}$  ) und hoher zeitlicher Auflösung ( bis zu 25 Meßwerte pro Sekunde ) zu ermitteln. Eine ausreichende Genauigkeit der Gefäßanalyse kann derzeit für die großen Netzhautgefäße (Durchmesser  $> 90 \mu\text{m}$  ) erreicht werden.

Die Zeiss Funduskamera FF 450 wurde zu diesem Zweck modifiziert und mit einer CCD - Kameraeinrichtung ausgestattet.

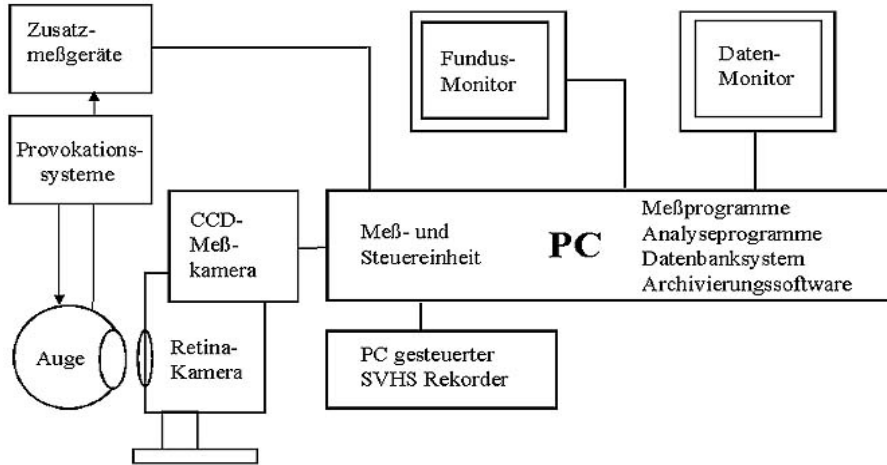


Abb. . 2.2: RVA. Schematischer Aufbau

Über einen speziellen bildgebenden Meßsensor werden die Bilder vom Augenhintergrund durch adaptive Algorithmen, eine Art intelligente Programme, innerhalb einer benutzerdefinierten Fläche ROI ( region of interest) ausgewertet.

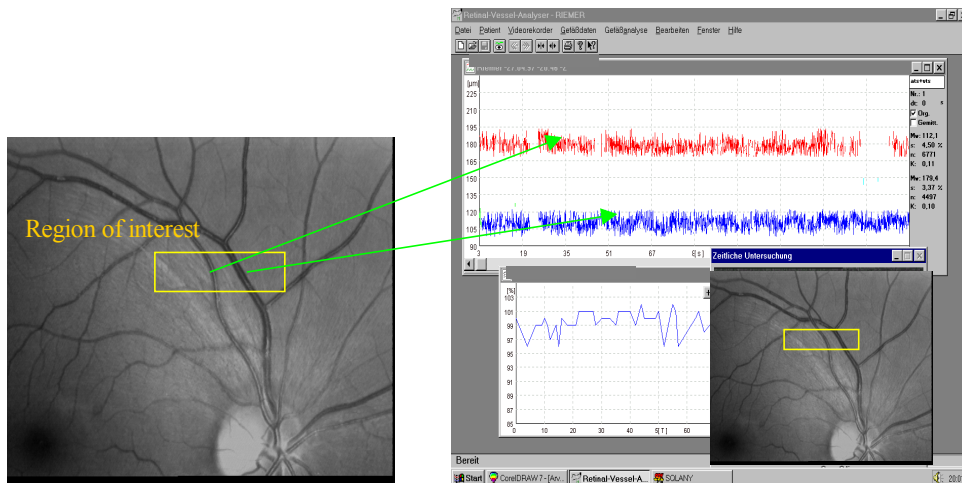


Abb. . 2.3: Daten- und Fundusmonitor

Diese Algorithmen erkennen die Gefäße automatisch und erfassen den Gefäßdurchmesser schräglagekorrigiert, online und kontinuierlich in Abhängigkeit vom Fundusort und der Zeit. Die Lichtbelastung für das Auge ist dabei gering.

Durch Videoaufzeichnung können offline beliebige andere Gefäßabschnitte innerhalb einer neu definierten ROI analysiert werden (Abb. 2.3).

Die adaptive Software ermittelt aus dem Fundusbild die Helligkeitsprofile, mit denen sich Gefäße mit ihren Durchmessern abbilden, und wertet sie aus. Die Gefäße bilden sich durch den roten Farbstoff ihrer Erythrozytenstromsäule gegen den Augenhintergrund ab (Abb. 2.4).

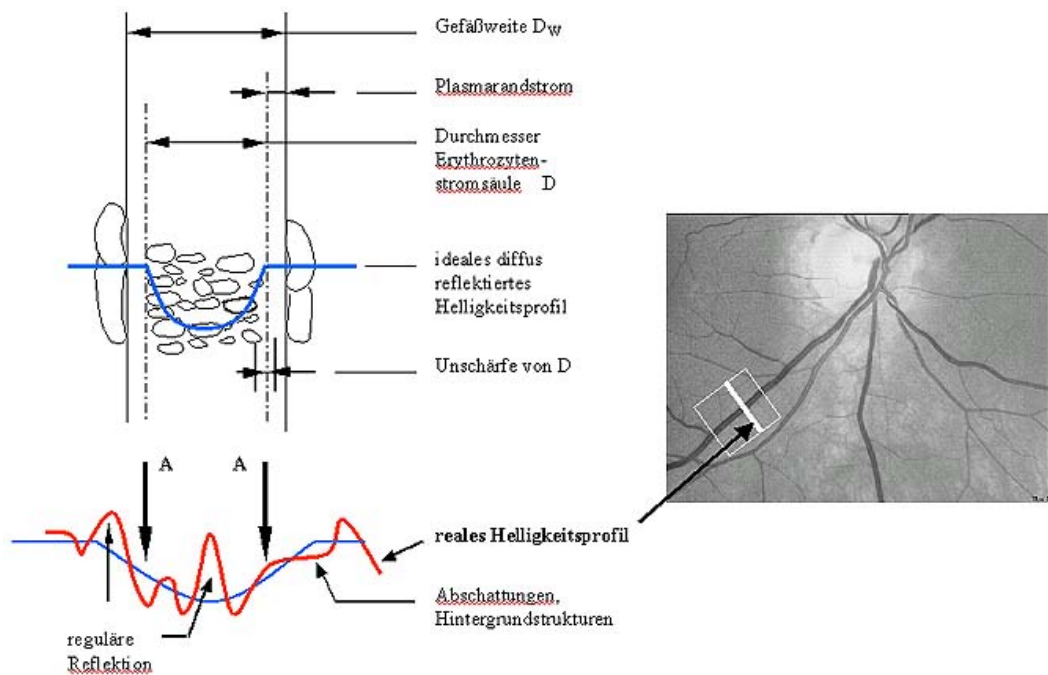


Abb. 2.4: Ermittlung des Gefäßdurchmessers

Weiterhin muß man die nun erfäßbare hohe örtliche und zeitliche Variabilität der Gefäßdurchmesser eines Abschnittes berücksichtigen.

Ein Einzelwert zum Gefäßdurchmesser ist folglich wenig sinnvoll; die strömungsphysiologische Wirkung des Gefäßdurchmessers ist nur im statistischen Mittel sinnvoll zu definieren.

Das bedeutet, daß unter dem Gefäßdurchmesser der zeitliche und örtliche Erwartungswert des Durchmessers der Erythrozytenstromsäule verstanden wird. Es handelt sich dabei um eine relative Messung, die somit die Probleme umgeht, wie sie sich z.B. aus optischen Abbildungsfehlern ergeben.

### 2.1.2. Sauerstoffatmung

Die Atmung von 100 % O<sub>2</sub> erfolgte über eine Beatmungsmaske mit Sauerstoffreservoirbeutel und Rückschlagventil für die Ausatemluft.

Der Sauerstoffreservoirbeutel garantiert eine gleichmäßige, hundertprozentige Sauerstoffkonzentration in der eingeatmeten Luft.

## 2.2. Probanden

10 gesunde freiwillige Probanden ( 6 männlich, 4 weiblich ) mit einem durchschnittlichen Alter von 27 Jahren ( $\pm 4,6$  Jahre ) nahmen nach eingehender Aufklärung an der Studie teil. Ausgeschlossen wurden Probanden mit arteriellem Hypertonus, kardiovaskulären Erkrankungen, Glaukom und Diabetes mellitus. Jegliche systemische oder lokale Medikamenteneinnahme, außer hormonelle Kontrazeptiva, galt als Ausschlußkriterium.

Untersucht wurden jeweils eine retinale Astarterie und eine im gleichen Quadranten liegende Astvene eines durch Münzwurf zufällig ausgewählten Auges.

## 2.3. Patienten

16 Patienten ( 11 männlich, 5 weiblich ) mit retinaler Astvenenthrombose ( AVT ) bzw. Zentralvenenthrombose ( ZVT ) mit einem durchschnittlichen Alter von 63,5 Jahren ( $\pm 13,1$  Jahre ) aus dem allgemeinen Patientengut der Augenpoliklinik rechts der Isar konnten nach eingehender Aufklärung für die Studie gewonnen werden.

Ausschlußkriterien für die Studienteilnahme waren Erkrankungen an Diabetes mellitus und/oder Glaukom.

10 Patienten leiden an systemischem Hypertonus bzw. zeigen klinisch sklerotisch und hyperten veränderte retinale Gefäße.

Klinisch manifest wurden die Ast- bzw. Zentralvenenthrombosen in einem Zeitraum von bis zu 3 Monaten vor der Messung. Eine Lasertherapie war (noch) nicht indiziert. Die Patienten wurden lediglich mit einer Hämodilution behandelt.

Es wurden, soweit möglich, je eine retinale Astarterie und die im gleichen Quadranten liegende, im weiteren Verlauf thrombosierte Astvene des klinisch erkrankten Auges vermessen. Im klinisch unauffälligen Partnerauge wurde auch jeweils eine Astarterie mit einer Astvene des gleichen Quadranten gemessen. Insgesamt wurden 11 Patienten mit AVT vermessen, bei 2 Patienten ohne das entsprechende Vergleichsauge, und 5 Patienten mit ZVT, davon 1 Patient ohne Vergleichsauge.

## 2.4. Ethikkommission

Das Einverständnis der Ethikkommission der Technischen Universität München zur Durchführung der Untersuchungen liegt vor.

## 2.5. Versuchsaufbau und Ablauf

Bei dem zufällig ausgewählten Studienauge der Probanden und bei beiden Augen der Patienten wurde jeweils eine Mydriasis durch einmalige Applikation von Mydriatikum-Stulln-Augentropfen® (Tropicamid) erzeugt. 20 Minuten später erfolgte die Messung.

An jedem zu untersuchenden Auge wurde eine retinale Astarterie und die dazugehörige Astvene für 10 min. durchgehend mit dem RVA gemessen. Der Augenhintergrund des Patienten wurde mit der Netzhautkamera eingestellt, ein Analysefenster (ROI) auf den interessierenden Gefäßabschnitt gelegt und der Meßvorgang gestartet. In dem Fall, daß nur ein Gefäß online gemessen werden konnte, wurde die zugehörige Vene bzw. Arterie später offline von der aufgezeichneten Videosequenz gemessen.

In der 1. Minute wurde der Gefäßdurchmesser bei normaler Raumluftatmung bestimmt, um einen Basiswert für den Ruhegefäßdurchmesser zu erhalten; ohne die Messung zu unterbrechen atmeten die Probanden / Patienten danach 5 Minuten lang 100 % O<sub>2</sub> über eine Atemmaske ( 12 l/min ) mit Reservoirbeutel, und in den letzten 4 Minuten erfolgte wieder die Atmung von Raumluft (Abb. 2.5).

Der Gefäßdurchmesser wurde mit 25 Meßwerten pro Sekunde kontinuierlich über 10 Minuten erfaßt und aufgezeichnet.

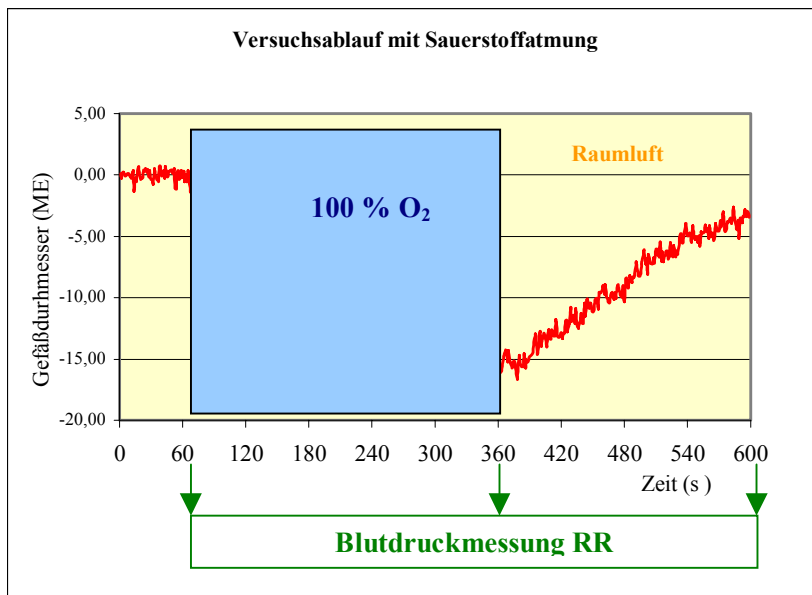


Abb. 2.5: Versuchsablauf



Der systemische Blutdruck nach Riva- Rocci wurde mittels Oberarmmanschette links gemessen und aufgezeichnet. Dies erfolgte am Ende der Basismessung, nach 5 Minuten O<sub>2</sub>- Atmung und nach der gesamten Meßzeit von 10 Minuten.

Aus den so erhaltenen Daten wurde pro Sekunde ein Mittelwert für jedes Auge nach einer retinalen Arterie und einer retinalen Vene getrennt ins Statistikprogramm Excel übernommen, und zunächst die prozentuale Änderung der Gefäßdurchmesser im Vergleich zum Mittelwert der Basismessung errechnet. Aus den sich ergebenden Kurven für jeden Probanden/ Patienten wurde zusätzlich ein Gruppenmittel gebildet.

Als Vergleichswert zur Basismessung wurde der mittlere Gefäßdurchmesser der 300. bis zu 359. Sekunde der Gesamtmeßzeit herangezogen, also der mittlere Gefäßdurchmesser während der 5. Minute Sauerstoffatmung. Die so erhobenen Daten wurden mit dem SPSS Statistikprogramm ausgewertet und auf Ihre statistische Signifikanz geprüft.



## 3. Ergebnisse

### 3.1. Probanden

Der gemessene mittlere Durchmesser des untersuchten Gefäßabschnitts betrug bei den Astarterien  $110,99 (\pm 18,45)$  RVA-Meßeinheiten und  $137,17 (\pm 14,78)$  RVA-Meßeinheiten bei den Astvenen. Eine RVA-Meßeinheit entspricht, je nach refraktivem Status des untersuchten Auges, in etwa  $1 \mu\text{m}$ .

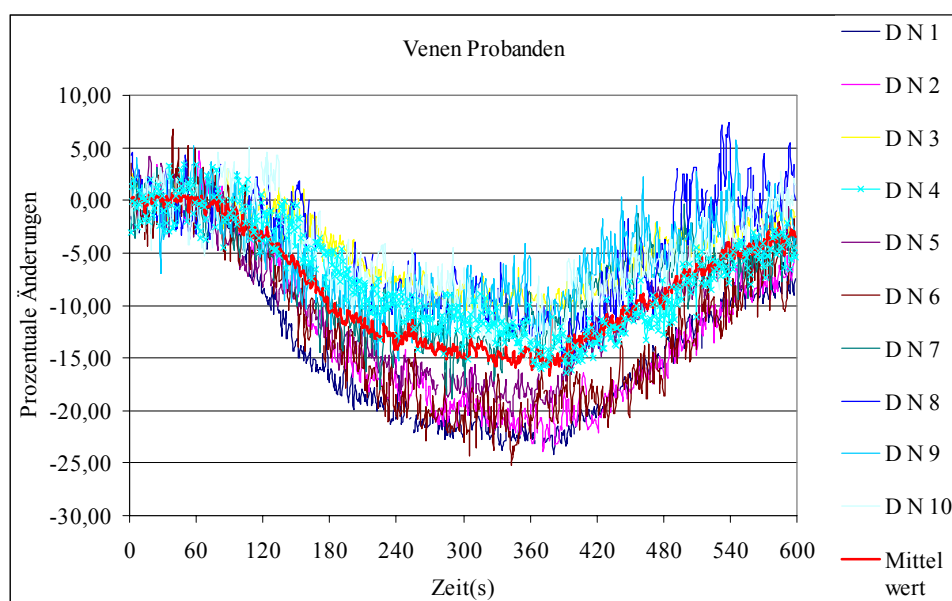


Abb. 3.1: Einzelkurven der Astvenen aller Probanden, die Reaktion auf 100 %  $O_2$ -Atmung wiedergebend.

Bei jedem einzelnen Probanden ergab sich sowohl im venösen als auch im arteriellen Gefäß eine deutliche Reduktion des Gefäßdurchmessers.

Die Reaktion der Astvenen und Astarterien aller einzelnen Versuchspersonen sind in Abb.3.1 und Abb.3.2 zu entnehmen. Es wird deutlich, daß alle Probanden jeweils eine Konstriktion, allerdings unterschiedlicher Ausprägung, zeigen.

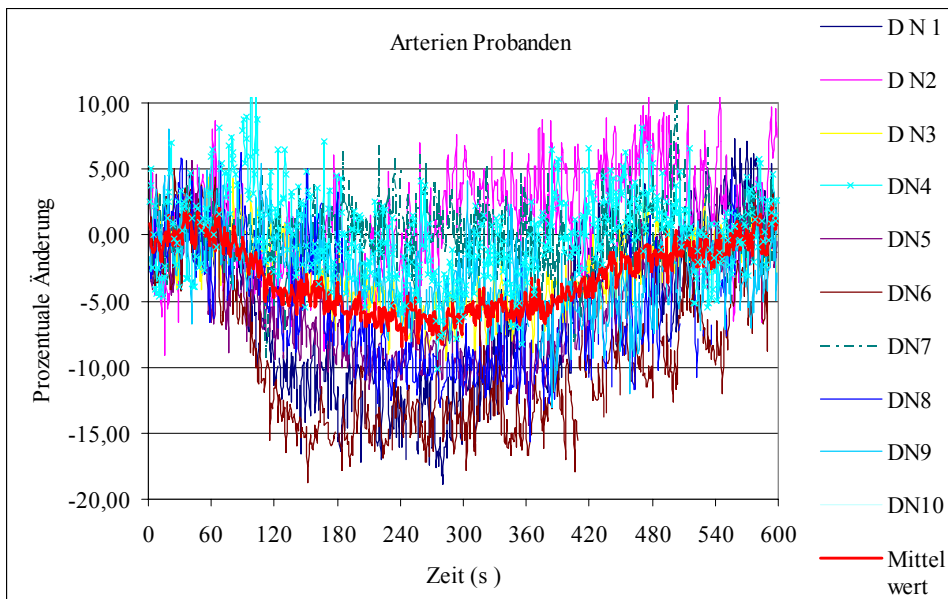


Abb. 3.2: Einzelkurven der Astarterien aller Probanden, die Reaktion auf 100 % O<sub>2</sub>-Atmung wiedergebend.

Im Gruppenmittel betrug die nach 100% O<sub>2</sub>-Atmung erzielte Gefäßkonstriktion im arteriellen Gefäß 5,62 % ( ± 5,39 ) und im venösen Gefäßabschnitt 14,56 % ( ± 5,14 ).

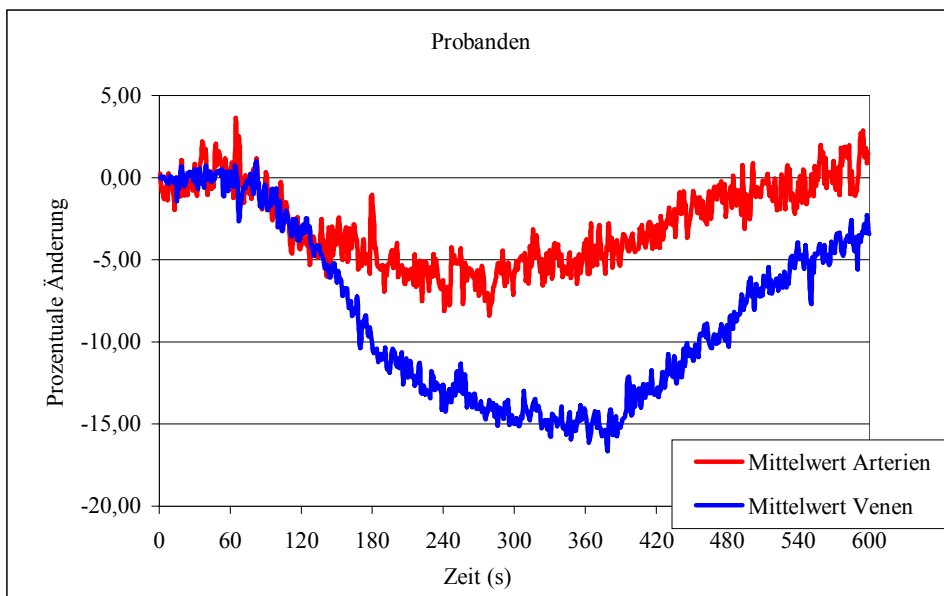


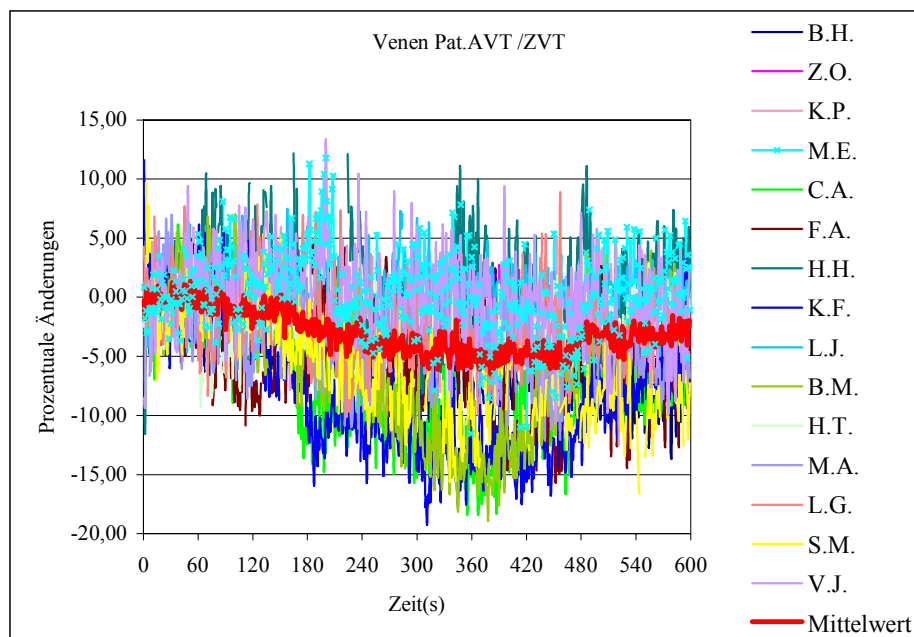
Abb. 3.3: Gruppenmittel. Reaktion der Astarterien und -venen auf 100 % O<sub>2</sub>-Atmung

Die jeweiligen Verlaufskurven des Gruppenmittels sind *Abb.3.3* zu entnehmen. Nach 4 Minuten Raumlufatmung wurde der präexperimentelle Ausgangswert im arteriellen Gefäß bereits wieder erreicht. Im venösen Gefäßabschnitt wurde der Ausgangswert nach 4 Minuten Raumlufatmung noch nicht ganz erreicht, jedoch erfolgte eine Dilatation der venösen Gefäße auf ca. 80 % des Ausgangswertes im Gruppenmittel. Die arteriellen Gefäße scheinen früher als die venösen den Basisdurchmesser wieder zu erreichen.

Der mittlere arterielle Blutdruck ( $RR_{mittel} = RR_{diast.} + \frac{1}{3}[RR_{syst.} - RR_{diast.}]$ ) zeigte nach 100 % O<sub>2</sub>-Atmung keine signifikanten systolischen oder diastolischen Veränderungen.

## 3.2. Patienten

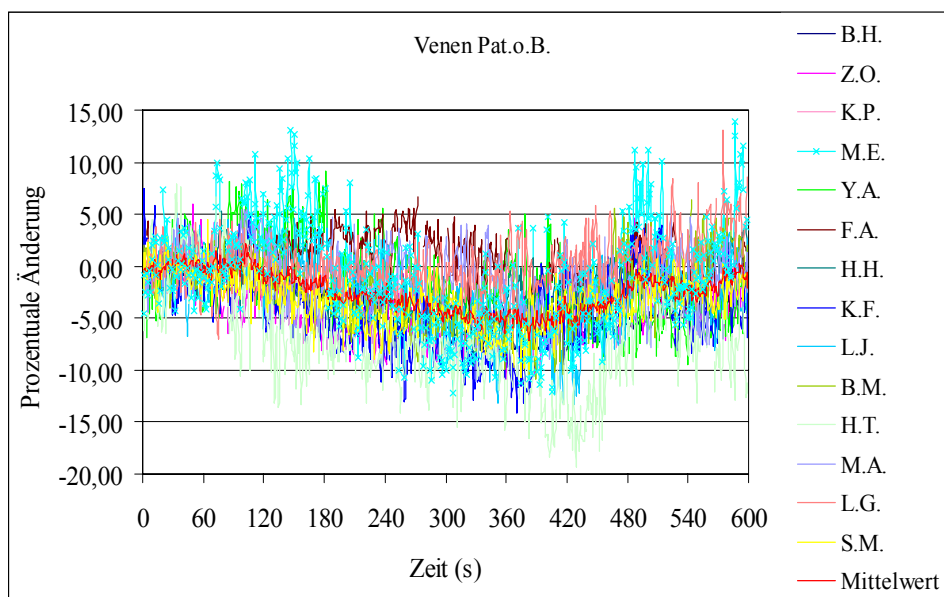
Bei den Patienten ergab die Messung bei den Astarterien einen mittleren Gefäßdurchmesser während der Basismessung von 120,67 (± 16,20) Messeinheiten am betroffenen Auge und 133,09 (± 17,28) am klinisch gesunden Auge. Der mittlere Gefäßdurchmesser bei den Astvenen betrug 147,73 (± 33,58) bzw. 145,79 (± 23,85).



*Abb. 3.4: Reaktion der Astvenen auf 100% O<sub>2</sub>-Atmung bei Augen mit AVT/ ZVT. Einzelkurven aller Patienten.*

Bei den Astvenen ergab die Messung im Gruppenmittel am betroffenen Auge eine Konstriktion von 4,57% ( $\pm 4,87$ ) und eine Konstriktion von 4,85% ( $\pm 2,85$ ) bei den Partneraugen.

Die Reaktionen der Astvenen an dem betroffenen Auge und dem Partnerauge aller einzelnen Patienten sind *Abb. 3.4* und *Abb. 3.5* zu entnehmen. Man sieht anhand der Graphen deutlich die große Streuung in der Reaktionsweise der einzelnen Patienten.



*Abb. 3.5:* : Reaktion der Astvenen auf 100% O<sub>2</sub>-Atmung beim klinisch gesunden Partnerauge. Einzelkurven aller Patienten.

Bei den Venen zeigt sich eine breite Varianz der Mittelwerte bei der Konstriktion an den erkrankten Augen von 23,74 und bei den Partneraugen von 8,11.

*Abb. 3.6* zeigt die jeweiligen Verlaufskurven des Gruppenmittels der venösen Gefäße bei Patienten mit AVT/ ZVT und den klinisch gesunden Partneraugen. Im Gruppenmittel zeigen die Astvenen einen fast identischen Kurvenverlauf, allerdings scheinen die klinisch gesunden Augen schneller ihren Basisdurchmesser bei Raumluftatmung zu erreichen.

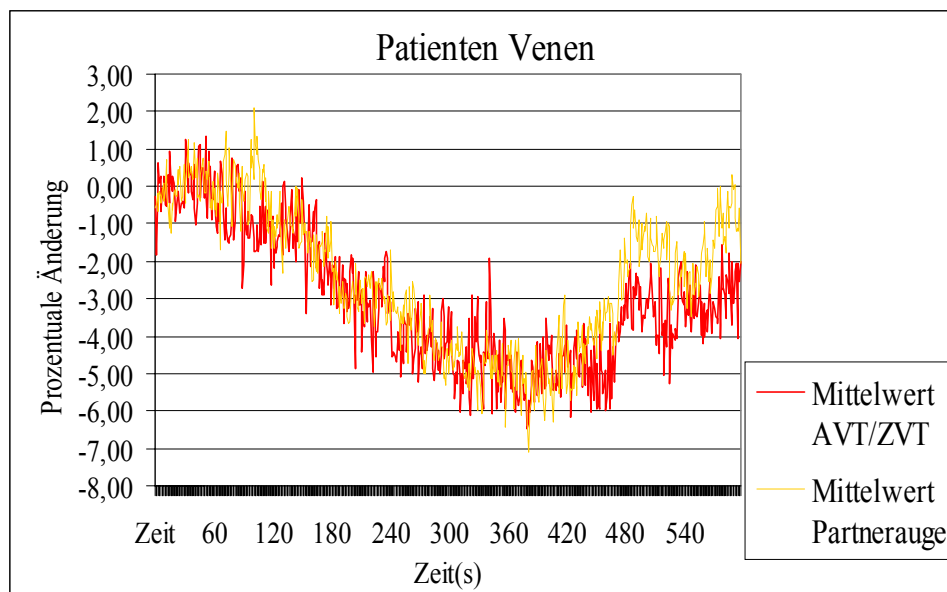


Abb. 3.6.: Reaktion der Astvenen auf 100 % O<sub>2</sub>-Atmung bei Augen mit AVT/ ZVT und bei den Partneraugen. Gruppenmittel.

Die Gefäßkonstriktion betrug nach O<sub>2</sub>- Atmung im arteriellen Gefäß im Gruppenmittel 4,09% ( $\pm$  4,96) bei den thrombotischen Augen und 0,94% ( $\pm$  3,46) bei den Partneraugen. Abb. 3.7 und Abb. 3.8 ist die Reaktion der Arterien aller Patienten am betroffenen und am Partnerauge zu entnehmen.

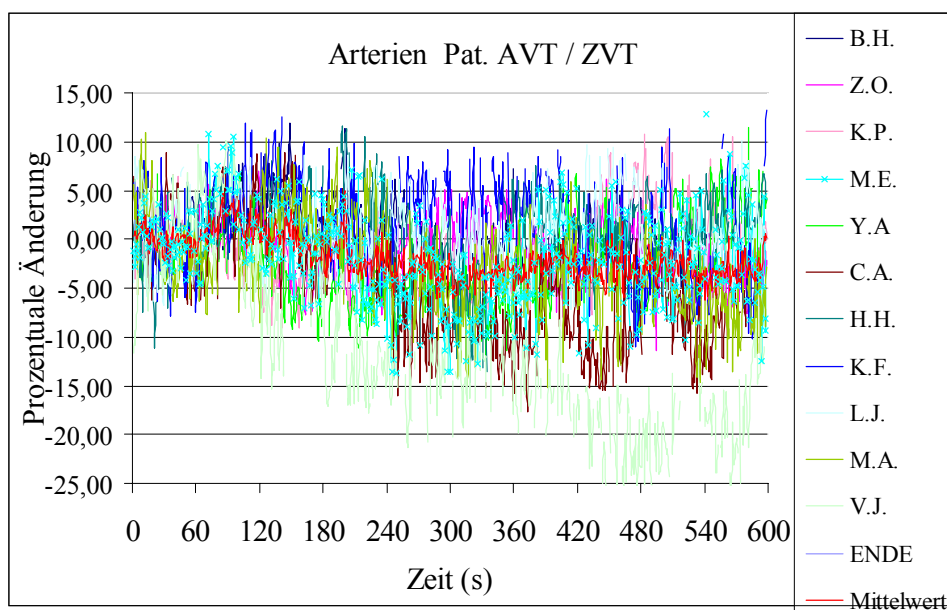


Abb. 3.7.: Reaktion der Astarterien auf 100% O<sub>2</sub>-Atmung bei Augen mit AVT/ ZVT. Einzelkurven aller Patienten

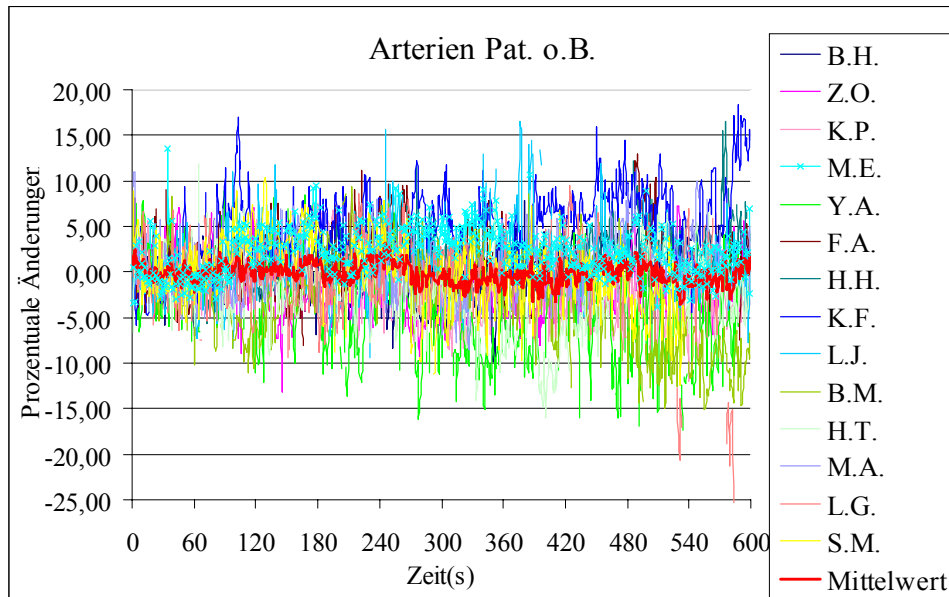
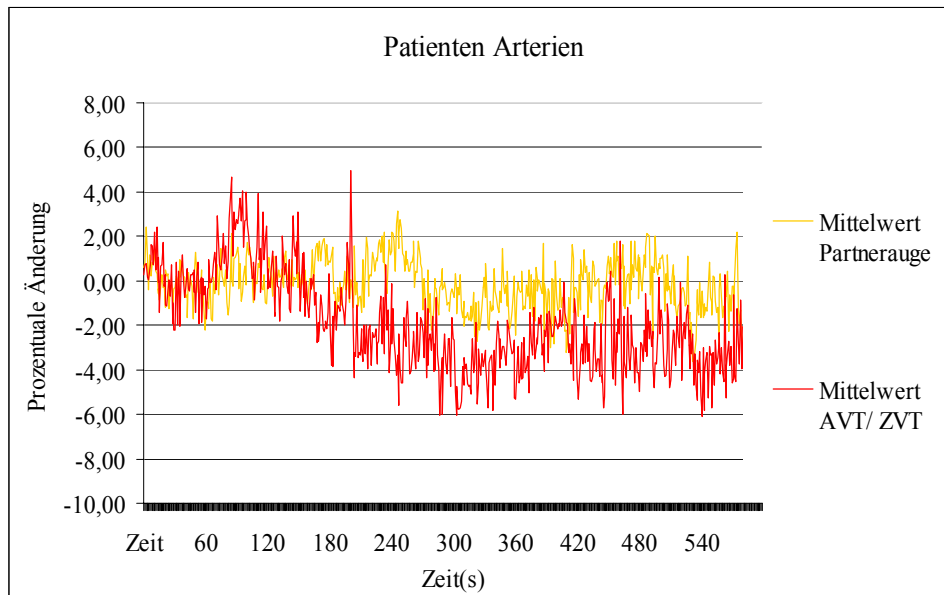


Abb. 3.8: Reaktion der Astarterien auf 100% O<sub>2</sub>-Atmung beim klinisch gesunden Partnerauge. Einzelkurven aller Patienten

Es ergibt sich ebenso wie bei den Venen bei den Arterien der klinisch erkrankten Augen eine breitere Streuung der Mittelwerte von 24,70 im Vergleich zu einer Varianz von 12,01 bei den klinisch gesunden Partneraugen.



In *Abb. 3.9* zeigen sich die Mittelwerte der Astarterien am erkrankten Auge und am Partnerauge. Es läßt sich sogar eine nicht signifikante stärkere Konstriktion der erkrankten Augen im Mittel feststellen.



*Abb. 3.9: Reaktion der Astarterien auf 100 % O<sub>2</sub>-Atmung bei Augen mit AVT/ ZVT und bei den Partneraugen. Gruppenmittel.*

Der mittlere arterielle Blutdruck ( $RR_{mittel} = RR_{diast.} + \frac{1}{3}[RR_{syst.} - RR_{diast.}]$ ) zeigte im Vergleich zur ersten Basismessung vor Beginn der O<sub>2</sub>- Atmung bei keinem Patienten einen signifikanten Unterschied. Es wurde jeweils die zweite bzw. die dritte Blutdruckmessung mit der Erstmessung verglichen. Im Mittel zeigte sich eine Differenz von +2,23 (± 2,10) mmHg bei der ersten zur zweiten Messung und eine Differenz von +0,92 (± 1,91) mmHg bei der ersten zur dritten Messung.



## 4. Diskussion

Die okuläre Perfusion gewinnt immer größere Bedeutung in der Diagnostik und Therapie verschiedenster augenheilkundlicher Erkrankungen, wie z.B. beim Glaukom, bei retinalen Gefäßverschlüssen und diabetischer Retinopathie. Es existieren multiple Methoden, die jeweils mehr oder weniger gut reproduzierbar Teilaspekte der okulären Perfusion messen. Der Blutfluß ist dabei meistens eine errechnete Größe.

Im Bereich der retinalen Zirkulation handelt es sich unter anderem um die „blue field entoptic“-Methode [ 3, 19], bei der die Bewegung und Anzahl der Leukozyten im perifovealen Kapillarnetz geschätzt wird.

Das Laser-Doppler-Verfahren nach Riva mißt bewegte Teilchen innerhalb eines definierten Gewebevolument und gibt damit ein Maß für die retinale Kapillarperfusion [32, 33].

Die Scanning-Laser-Doppler-Methode [24, 25] erfaßt innerhalb eines vorgegebenen Netzhautareals ebenfalls Stömungsbewegung und ergibt so eine Perfusionskarte des untersuchten Gebietes und seiner Kapillaren.

Mittels Fluoreszenzangiographie mit und ohne Intraokulardruckerhöhung sind die arteriovenöse Passagezeit und das Füllungsmuster beurteilbar [35, 38]. Mit dieser invasiven Methode lassen sich nur indirekt Rückschlüsse auf Perfusionsdefizite ziehen.

Die arteriovenöse Passagezeit hängt sehr von der hochvariablen Anzahl und Länge der Präkapillaren und Kapillaren und ihren jeweiligen Durchmessern ab.

In früheren Untersuchungen mit dem RVA wurde eine gute Reproduzierbarkeit der Einzelmessungen mit ca. 1% Fehlerquote dokumentiert [41].

Das Maß für den Gefäßdurchmesser wird durch intelligente Algorithmen angegeben, die automatisch die Helligkeitsunterschiede der Erythrozytenstromsäule innerhalb des interessierenden Bildausschnittes erkennen.

Es handelt sich dabei um eine relative Messung, womit die Probleme, die sich z.B. aus Abbildungsfehlern im menschlichen Auge im Vergleich zum Gullstranschen Normalauge ergeben, umgangen werden. Durch die Darstellung der prozentualen Änderung im Vergleich zur Ausgangsmessung vermeidet man zusätzlich die Problematik der unterschiedlichen Vergrößerung von Strecken am Augenhintergrund durch unterschiedliche Refraktionen der Patienten.

Erkenntnisse über die Gefäßreaktion auf verschiedenen Stimuli sind erforderlich zum Verständnis physiologischer und pathophysiologischer Prozesse der retinalen Zirkulation. Mit der reinen O<sub>2</sub>- Atmung wurde in unserer Versuchsanordnung die Gefäßreaktion auf einen bekannten, potenten Vasokonstriktor [4, 28] bei gesunden jungen Probanden untersucht.

Es zeigt sich in jedem Fall ein auslösbarer, vasokonstriktorischer Effekt. Im Gruppenmittel betrug dieser Effekt im arteriellen Gefäß -5,62% und im venösen Schenkel -14,56%.

Im arteriellen Schenkel erfolgte nach 5-minütiger O<sub>2</sub>- Atmung in der Erholungsphase eine schnellere Rückkehr auf den Basiswert als im venösen Schenkel. Die Gründe dafür sind aus unseren Untersuchungen nicht direkt ableitbar.

Frühere In-vitro- und In-vivo- Untersuchungen zur Auswirkung von 100% O<sub>2</sub>- Atmung auf retinale Gefäße ergaben ebenfalls eine Vasokonstriktion sowohl im arteriellen, als auch im venösen Schenkel [14].

Im perfundierten Katzenauge scheint der Blutfluß durch das retinale vaskuläre Bett von der Sauerstoffspannung im Perfusat abzuhängen. Die Vasokonstriktion scheint nicht ausreichend zu sein, um eine Erhöhung der retinalen Gewebssauerstoffspannung zu verhindern[1, 29].

Die Steuerung der Perfusion erfolgt sowohl im retinalen Kapillarbett, in dem letztendlich der Metabolismus ins Gewebe stattfindet, als auch in den arteriellen und venösen Präkapillaren und Astgefäßen, denen allen die Funktion von Stellgliedern in einem komplexen Regelkreis zukommt.

Das Ausmaß der Perfusion ist mit dem Gefäßdurchmesser unmittelbar zu regeln. Je nach Stoffwechsellage und zugrundeliegender Pathophysiologie kann es auch zu gegensinnigen Reaktionen im arteriellen und venösen Abschnitt kommen. [22, 21].

Geht man nun davon aus, daß die während der O<sub>2</sub>- Atmung erfolgte gleichsinnige Konstriktion des arteriellen und venösen Schenkels nicht ausreichend war, um eine Erhöhung der retinalen Gewebssauerstoffspannung zu verhindern, so ist es denkbar, daß es in der Erholungsphase durch verzögerte Dilatation der Venen zu einer weiteren Reduzierung des Blutflusses im Kapillarbett kommt.

Dadurch würde eine insgesamt geringere resultierende transmurale Sauerstoffausbeute über die gesamte kapilläre Fläche erzeugt und die retinale Gewebssauerstoffspannung schneller auf ihren Ausgangswert zurückreguliert.

Wir fanden in unserer Arbeit keinen signifikanten Nachweis, daß die Gefäße klinisch an Astvenenthrombose oder Zentralvenenthrombose erkrankter Augen anders auf 100% O<sub>2</sub>- Atmung reagieren, als die klinisch gesunden Vergleichsaugen.

Die venösen Gefäße zeigen im Gruppenmittel bei betroffenen und gesunden Augen einen fast identischen Konstriktionsverlauf mit einem Maximum von -4,57% und -4,85%. Die gering stärkere Konstriktion der gesunden Partneraugen ist nicht signifikant. Auf eine bessere Gefäßmotilität im Vergleich zu den erkrankten Augen weist allerdings die schnellere Regeneration der Gefäßdurchmesser im Gruppenmittel auf den Wert der Basismessung hin.

Im arteriellen Schenkel zeigt sich bei den thrombotischen Augen ebenfalls keine Signifikanz der Konstriktion gegenüber den gesunden Partneraugen. Im Mittel zeigte sich eine Konstriktion von -4,09% bei den erkrankten Augen.

Demgegenüber steht lediglich eine Konstriktion von -0,94% bei den Partneraugen, allerdings bei einer Standardabweichung von  $\pm 3,46\%$ . Die hohe Standardabweichung lässt keinen gültigen Vergleich mit diesem Wert zu.

Eine Beeinflussung der Gefäßdurchmesser durch den systemischen Blutdruck ist bei nur minimalen Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdruckes zu vernachlässigen. Die einzelnen Blutdruckmessungen zeigten keinen signifikanten Unterschied zur jeweiligen Basismessung. Dies ist wichtig, da in einer früheren Studie bereits ein Bayliss-Effekt bei Blutdruckanstieg nachgewiesen wurde [9].

Eine Schwierigkeit unserer Untersuchung ergibt sich aus dem durchschnittlichen Alter der Patienten von 63,5 Jahren und der Genese der Astvenenthrombose bzw. Zentralvenenthrombose.

Eine Studie zur alterskorrelierten Kontraktilität retinaler Arteriolen bei Sauerstoffatmung aus dem Jahre 2001 konnte eine lineare Abhängigkeit der Kontraktilität zum Alter mit einem Koeffizienten von  $r=0,73$  nachweisen. Probanden der Altersstufe 50-60 Jahre zeigten in dieser Studie eine Vasokonstriktion von durchschnittlich  $-2,8\%$  ( $\pm 3,3\%$ ) [10]. Während bei jüngeren Probanden eine deutliche Vasokonstriktion auf  $O_2$ - Atmung nachzuweisen ist, zeigen sich bei älteren Probanden signifikant schwächere Reaktionen. Diese Ergebnisse lassen sich vor allem durch die altersbedingten sklerotischen Gefäßveränderungen erklären.

Ein Hauptrisikofaktor für ein thrombotisches Geschehen in der Retina ist eine arterielle Hypertonie, die in der Regel mit einer Arteriosklerose einhergeht. Von unseren Patienten litten 10 Personen an arteriellem Hypertonus oder zeigten sklerotische Veränderungen an der Retina. 4 Patienten nahmen Antihypertensiva ein. Diese Bedingungen betreffen in unserem Versuch sowohl erkrankte, als auch klinisch nicht an Astvenenthrombose bzw. Zentralvenenthrombose erkrankte Augen.

Eine wesentlich geringere Reaktion auf  $O_2$ - Atmung der Patientengruppe im Vergleich zu den gesunden jungen Probanden lässt sich so hinreichend erklären.

Die breitere Streuung der Mittelwerte bei den klinisch erkrankten Augen im Vergleich zu den klinisch gesunden Partneraugen läßt vermuten, daß bei den Patienten keine homogene Gruppe vorliegt, sondern der Verschluß unterschiedliche Auswirkungen auf die Autoregulation der Gefäße hat.

Dem liegt folgende Annahme zugrunde:

Bei gleichen systemischen Risikofaktoren findet dennoch am später klinisch erkrankten Auge wegen lokaler anatomischer und/oder pathologischer Variabilität eine Mikrozirkulationsstörung im venösen Gefäß statt. Eine solche Variabilität kann z.B. sein eine Gefäßkreuzung oder eine Carotisstenose mit niedrigerem Perfusionsdruck am Auge.

In der Folge gibt es mehrere Möglichkeiten der autoregulierten Gefäßreaktion bei O<sub>2</sub>- Atmung :

1. Das Gefäß weitet sich bei sinkendem O<sub>2</sub> Spiegel maximal. Dabei fällt der pH Wert , es kommt zur anaeroben Glycolyse, der O<sub>2</sub> Mangel kann so noch kompensiert werden , das Gefäß kann maximal kontrahieren.
2. Das Auge zeigt noch das klinisches Bild einer Thrombose, aber das Gefäß hat bereits kompensiert. Die Gefäße sind wieder normalweit und kontrahieren ähnlich den nicht betroffenen Gefäßen.
3. Der O<sub>2</sub> Mangel kann nicht kompensiert werden, der Protonenanfall ist höher, es kommt zu einer Ischämie. Die Gefäße verengen sich und können nur noch minimal kontrahieren.

Die Möglichkeit der frühen Einstufung der Gefäßverschlüsse anhand des Kontraktionstypes in verschiedene Ischämietypen hätte direkte Auswirkungen auf die Therapie.

Bei engen Gefäßen sollte der Spasmus möglichst schnell durchbrochen werden, um Schäden der dauerhaften Ischämie zu verringern. Bei weiten Gefäßen wäre dagegen eine zusätzliche gefäßerweiternde Therapie kontraindiziert.

Eine Unterscheidung der verschiedenen Krankheitsstadien innerhalb der Gruppe der untersuchten Erkrankten ist mit den uns vorliegenden Daten nicht möglich. Um zu überprüfen, ob mit einer Messung der funktionellen Einschränkung der Gefäßautoregulation Risikopatienten früher identifiziert werden können, als das klinisch anhand von morphologischen Veränderungen möglich ist, muß innerhalb der Patientengruppe der Venenverschlüsse eine Testung der verschiedenen Ischämietypen in weiteren Studien mit größerer Fallzahl erfolgen.

Die Technologie des Retinal Vessel Analyzers eröffnet neue nichtinvasive Untersuchungsmöglichkeiten, die in zukünftigen Studien auch anderer Krankheitsbilder, wie z.B. Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie, auf ihre klinische Verwertbarkeit überprüft werden müssen. Solchen Studien sollten Aufschluß geben können über Krankheitsstadien mit und ohne Medikation im Vergleich zur klinischen Beobachtung des morphologischen Zustandes.



## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde am Modell der Astvenenthrombose und Zentralvenenthrombose nachgewiesen, ob, und in welchem Maße klinisch erkrankte Augen anders auf einen gefäßaktiven Stimulus reagieren, als klinisch gesunde Augen.

Die Messung der retinalen Gefäßdurchmesser erfolgte mit dem Retinal vessel analyzer (IMEDOS, Weimar).

Der vasokontraktive Effekt von 100% O<sub>2</sub>- Atmung auf retinale Venen und Arterien wurde bei 10 gesunden, jungen Probanden signifikant nachgewiesen. 16 Patienten mit Astvenenthrombose bzw. Zentralvenenthrombose nahmen an der Studie teil.

Gemessen wurde jeweils eine Arterie und Vene des klinisch erkrankten Auges und die korrespondierende Arterie und Vene des Partnerauges.

Die venösen Gefäße zeigen im Gruppenmittel einen nicht signifikanten Unterschied von -4,57% zu -4,85% Konstriktion bei betroffenen und gesunden Augen. Im Mittel zeigte sich im arteriellen Schenkel keine signifikante Konstriktion von -4,09% bei den erkrankten Augen. Demgegenüber steht lediglich eine Konstriktion von -0,94% bei den Partneraugen, allerdings bei einer Standardabweichung von  $\pm 3,46\%$ . Die hohe Standardabweichung lässt keinen gültigen Vergleich mit diesem Wert zu.

Der kontraktive Effekt der retinalen Arterien und Venen auf 100% O<sub>2</sub>- Atmung ist mit den uns vorliegenden Ergebnissen nicht spezifizierbar. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen klinisch erkrankten und gesunden Augen, so dass auch kein Rückschluß auf notwendige Therapieformen, wie z.B. eine Lasertherapie möglich ist.



## 6. Anhang

### 6.1. Literaturverzeichnis

- 1) Alm A, Bill A: **The oxygen supply to the retina I: Effects of changes in intraocular and arterial blood pressures and in arterial PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> on the oxygen tension in the vitreous body of the cat.** Acta Physiol Scand (1972) 84: 261-274
- 2) Alm A: **Physiologie der okulären Durchblutung.** In Stodtmeister R, Christ TH, Pilunat LE, Ulrich WD, Hrsg. Okuläre Durchblutungsstörungen. Stuttgart: Enke (1987) 9-17
- 3) Arend O, Harris A, Sponsel WE, Remky A, Wolf S: **Makular capillary particle velocities: A blue field and scanning laser comparison.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (1995) 233: 244-249
- 4) Bachmann K, Vilser W, Riemer Th, Strobel J, Lang G: **The effect of oxygen inhalation on retinal vessels.** Invest Ophthalmol Vis Sci (1997) 38suppl: 779
- 5) Barbazetto IA, Schmidt- Erfurth UM: **Quantifizierung der funktionellen Netzhautschädigung bei Venenastthrombosen.** Ophthalmologie (1999) 96: 159-165
- 6) Bill A, Sperber O,: **Control of retinal and Choroidal blood flow.** Eye (1990) 4: 19-325
- 7) Bill A: **Blood circulation and fluid dynamics in the eye.** Physiol Rev (1975) 55: 383-417
- 8) Blum M, Bachmann K, Pietscher S, Bräuer- Burchardt Ch, Vilser W, Strobel J: **Online- Messung retinaler Arterienäste bei Typ- II- Diabetikern.** Ophthalmologie (1997) 94: 724-727
- 9) Blum M, Bachmann K, Wintzer D, Riemer T, Vilser W, Strobel J: **Noninvasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (1999) 237: 296-300
- 10) Blum M, Scherf C, Bachmann K, Strobel J: **Alterskorrelierte Kontraktibilität retinaler Arteriolen bei Sauerstoffatmung.** Ophthalmologie (2001) 98: 265-268

- 11) Chen HC, Patel V, Wiek J, Rassam SM, Kohner EM: **Vessel diameter changes during the cardiac cycle.** Eye (1994) 46: 1868-1874
- 12) Delori FC, Fitch KA, Fekete GT, Deupree DM, Weiter JJ: **Evaluation of micrometric and microdensitometric methods for measuring the width of retinal vessel images on fundus photographs.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (1988) 226: 393-399
- 13) Fekete GT, Tagawa H, Deupree DM, Goger GT, Sebag J, et al.: **Blood flow in the normal human retina.** Invest Ophthalmol Vis Sci (1989) 30: 58-65
- 14) Frayser R, Hickam JB: **Retinal vascular response to breathing increased carbon dioxide and oxygen concentrations.** Invest ophthalmol (1964) 3: 427-431
- 15) Friedman E, Smith TR, Kuwabara T: **Retinal microcirculation in vivo.** Invest Ophthalmol Vis Sci (1964) 3:217-226
- 16) Gaethgens P: **Flow of blood through narrow capillaries: Rheological mechanism determining capillary hematocrit and apparent viscosity.** Biorheology (1980) 17:183-189
- 17) Groh MJM, Michelson G, Langhans MJ, Harazny J: **Influence of age on retinal and optic nerve head blood circulation.** Ophthalmology (1996) 103:529-534
- 18) Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ, Sinclair SH, Petrig BL: **Effekt of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy.** Ophthalmology (1986) 93: 590-595
- 19) Hart WMJ: **Entoptic imagery.** In Moses RA, Hart WM eds.: Adlers physiology of the eye. Clinical application. Mosby, C.V., St.Louis (1987) 373-388
- 20) Kanski JJ: **Retinale Gefäßerkrankungen.** In Kanski JJ. Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme (1996) 342-345
- 21) Lanzl I, Witta B, Kotliar K, Vilser W : **Reaktion retinaler Gefäßdurchmesser auf 100% O<sub>2</sub>- Atmung - funktionelle Messung mit dem Retinal Vessel Analyzer an 10 Probanden.** Klin Monatsbl Augenheilkd (2000) 217: 231-235

- 
- 22) Lanzl I, Witta B, Vilser W: **Reaction to O<sub>2</sub> is altered in retinal veins in branch vein occlusion patients.** Invest Ophthalmol Vis Sci (1999) 40(suppl): 976
- 23) Laties AM : **Central retinal artery innervation. Absence of adrenergic innervation to intraocular branches.** Arch Ophthalmol (1967) 77:405-409
- 24) Michelson G, Groh M, Langhans M, Schmauß B: **Zweidimensionale Kartierung der retinalen und papillären Mikrozirkulation mittels Scanning Laser Doppler Flowmetrie.** Klin Monatsbl Augenheilkunde (1995) 207: 180-190
- 25) Michelson G, Langhans M, Groh MJM, Schmauß B: **Principle, validity, reliability of scanning laser Doppler flowmetry.** J Glaukoma (1996) 5: 91-98
- 26) Naumann GOH : **Pathologie des Auges.** Springer, Berlin Heidelberg New York (1997) Band I, 2. Auflage, Seite 68-70.
- 27) Niesel P: **Hämodynamik des uvealen und retinalen Kreislaufs und die diagnostischen Möglichkeiten.** Ophthalmologica (1980) 180: 101-109
- 28) Pakola SJ, Grunwald JE: **Effekts of oxygen and carbogen dioxide on human retinal circulation.** Invest Ophthalmol Vis Sci (1993) 34: 2866-2870
- 29) Papst N, Demant E, Niemeyer G: **Changes in PO<sub>2</sub> induce retinal autoregulation in vitro.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (1965) 219: 6-10
- 30) Rassam SMB, Patel V, Brinchmann- Hansen O, Engvold O, Kohner EM: **Accurate vessel width measurement from the fundus photographs: a new concept.** Br J Ophthalmol (1994) 78: 24-29
- 31) Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL: **Autoregulation of human retinal blood flow.** Invest Ophthalmol Vis Sci (1986) 27: 1706-1712
- 32) Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, O'Keefe K: **Fundus camera based LDV.** Appl Opt (1981) 20: 117-120
- 33) Riva CE, Petrig B, Grunwald JE: **Retinal blood flow.** In Shepherd AP, Öberg PA: Laser doppler flowmetry. Kluwer Academic, Boston (1989) 349-383
- 34) Rohen JW: **Das Auge und seine Hilfsorgane. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Band III/4: Morphologie der**

- Retinagefäße.** Springer Verlag, Berlin Göttingen Heidelberg New York  
(1964) Seite 116-121
- 35) Schulte K, Wolf S, Arendt O, Harris A, Henle C, Reim M: **Retinal hemodynamics during increased intraocular pressure.** Ger J Ophthalmol (1996)5: 1-5
- 36) Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D. Blair N, et al.: **Risk factors for hemiretinal vein occlusion: Comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion.** Ophthalmology (1998) 105:765-771
- 37) Suzuki Y: **Direkt measurement of retinal vessel diameter: comparison with microdensometric methods based on fundus photographs.** Surv Ophthalmol (1995) 39: 57-65
- 38) Ulrich WD, Ulrich C, Helm W, Walter G, Sachsenweger M:  
**Perfusionsdruck-Videoangiographie – ein neues Verfahren zur Untersuchung des retinalen und choroidalen Kreidlaufs.** Augenspiegel (1988) 9: 53-57
- 39) Vilser W, Deufrains A, Dietze U, Seewald D, Büchner D, Königsdörffer E, Jütte A: **Klinische Interpretation retinaler Durchblutungsmessungen, Teil 4: Photokoagulation bei diabetischer Retinopathie und venösen Verschlüßerkrankungen.** Ophthalmologica (1986) 193: 108-125
- 40) Vilser W, Gräser TH, Leisner H, Deufrains A, Königsdörffer E, Seewald D, Friedrich R, Jütte A: **Klinische Interpretation retinaler Durchblutungsmessungen, Teil 3: Blutgeschwindigkeit und Gefäßdurchmesser bei Normalpersonen und venösen Verschlüßerkrankungen.** Ophthalmologica (1986) 193: 97-107
- 41) Vilser W, Riemer Th, Münch K, Strobel J: **Automatic online measurements of retinal vessel diameters.** Invest Ophthalmol Vis Sci (1996) 37: S226

## 7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Manfred Mertz, Direktor emeritus der Augenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München, für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie für seine Hilfsbereitschaft und seinen Rat bei der wissenschaftlichen Arbeit.

Besonders herzlich möchte ich mich auch bei Frau Prof. Dr. med. Ines Lanzl für die fortwährende, intensive und persönliche Betreuung bedanken, sowie die Möglichkeit, die Dissertation im Sinne von Herrn Prof. Dr. Mertz weiterzuführen. Sie organisiert mit unermüdlichem Einsatz überdurchschnittliche Rahmenbedingungen zur Durchführung der Studie, war jederzeit bereit zu wissenschaftlichen Diskussionen, und vermittelte mir viele wertvolle Anregungen für meine theoretische und praktische Arbeit.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr.-Ing. habil. Walthard Vilser, sowie seinen Mitarbeitern der IMEDOS GmbH, Weimar, die mir die Arbeit mit dem Retinal Vessel Analyzer ermöglichten und mir jederzeit mit technischem Rat und Tat zur Seite standen.

Für die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung statistischer Fragen und Problemlösungen mit Hilfe des SPSS Programms danke ich Herrn Dr. rer. nat. Michael Hennig vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München.

Bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei allen weiteren, auch ehemaligen, Mitarbeitern der Augenpoliklinik der TU München für Ihre unkomplizierte Hilfe bei allen fachlichen und organisatorischen Problemen, sowie die bereitwillige Teilnahme an der Studie.

Ein besonderes Dankeschön für die Motivation und die finanzielle Unterstützung gilt meinen Eltern Dres. med. Brigitte und Hans-Friedo Witta.

