

**Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
der Technischen Universität München
(Leitung: Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lon.) Chr. Lohmann)**

ALTERSABHÄNGIGKEIT DER REAKTION RETINALER GEFÄßE AUF
STIMULATION MIT FLICKERLICHT

Bruno Wolfgang Mücke

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. Neumann

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. I. Lanzl
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lon.) Chr. Lohmann

Die Dissertation wurde am 15.02.2010 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 16.06.2010 angenommen.

Meinen Eltern

Abkürzungsverzeichnis

RVA [®]	Retinal Vessel Analyzer
Hz	Hertz
s	Sekunde
R.	Ramus
A.	Arteria
V.	Vena
CCD	Charge Coupled Device
nm	Nanometer
mm	Millimeter
µm	Mikrometer
MAP	Mean Arterial Pressure
RR	Blutdruck (nach Riva Rocci)

Inhaltsverzeichnis

- 1. Einleitung**
- 2. Anatomie und Physiologie**
 - 2.1 Blutversorgung des Auges
 - 2.2 Blutfluss und Gefäßdurchmesser
- 3. Fragestellung**
- 4. Methodik und Material**
 - 4.1 Der Retinal Vessel Analyzer
 - 4.2 Probanden
 - 4.3 Versuchsaufbau und Vorgehensweise
- 5. Ergebnisse**
 - 5.1 Allgemeine Bemerkungen
 - 5.2 Unterschied von Arterien zu Venen
 - 5.2.1 Arterien
 - 5.2.2 Venen
 - 5.3 Vergleich der Reaktionen auf die Unterschiedliche Flickerdauer beim monochromatischen Flicker
 - 5.3.1 Arterien
 - 5.3.2 Venen
 - 5.4 Vergleich zwischen mono- und polychromatischem Flicker
 - 5.4.1 Arterien
 - 5.4.2 Venen
 - 5.5 Unterschiede in den Altersgruppen A, B, C
 - 5.6 Blutdruck und Pulsmessungen
- 6. Diskussion**
 - 6.1 Allgemeine Bemerkungen
 - 6.2 Unterschied von Arterien zu Venen
 - 6.3 Vergleich der Flickerdauer
 - 6.4 Vergleich zwischen mono- und polychromatischem Flicker
 - 6.5 Vergleich der Altersgruppen
 - 6.6 Blutdruck und Pulsmessungen
- 7. Zusammenfassung**
- 8. Anhang**
 - 8.1 Literatur
 - 8.2 Abbildungsverzeichnis/ Tabellenverzeichnis
 - 8.3 Veröffentlichung
- 9. Danksagung**

1. Einleitung

Nach Aussagen des Statistischen Bundesamtes war vor 50 Jahren jeder Dritte ein junger Mensch unter 20 Jahren und lediglich jeder Siebte älter als 59 Jahre. Heute ist jeder fünfte unter 20, dagegen erreicht schon fast jeder vierte das Seniorenalter. In Zukunft wird sich diese Entwicklung noch stärker auswirken: Nach einer der Berechnungsvarianten wird im Jahr 2050 nur noch jeder Sechste unter 20, aber jeder Dritte bereits 60 Jahre und älter sein [28]. Aufgrund dieser Entwicklungen erlangt das Wissen über die „Medizin des Alterns“ immer höheren Stellenwert. In wenigen Jahrzehnten werden Ärzte wohl zwar nicht mit vielen neuen Krankheitsbildern konfrontiert, jedoch gewinnen bereits jetzt bekannte Krankheiten mehr Gewicht und fordern aus ökonomischer Sicht ein intensiveres Verständnis für die physiologischen Vorgänge im alternden Organismus des Menschen. Den Auswirkungen der industrialisierten Wohlstandsgesellschaft wurden in der Vergangenheit viele Forschungsarbeiten gewidmet, die auf die Behandlungen in der modernen Medizin Auswirkung haben. Berühmte Beispiele hierfür sind: Diabetes mellitus, Hypertonie, Adipositas und Hyperlipidämie, zusammengefasst als Syndrom X oder metabolisches Syndrom [24]. Jede einzelne dieser Erkrankungen hat massive Auswirkungen auf das vaskuläre System. Die Veränderungen in Arterien, Arteriolen, Venen und Venulen sind weitestgehend bekannt. Mikro- und Makroangiopathie durch Diabetes mellitus, KHK, Arteriosklerose und pAVK bei der Hypertonie, Adipositas und Hyperlipidämie werden heute durch standardisierte Therapieverfahren erfolgreich behandelt.

Erst seit ein paar Jahren aber wächst das Bewusstsein, dass ein wesentlicher Teil des Blutkreislaufes, das mikrovaskuläre System und die Kapillaren, an Krankheitsprozessen, respektive an physiologischen Veränderungen im Alter, stärker beteiligt sind als ursprünglich angenommen. Die Retina des Auges ist das einzige Organ im Körper, das einen direkten Blick auf das Gefäßsystem am lebenden Menschen ohne invasive Methoden zulässt. Deshalb ist sie in der Beurteilung nicht nur ophthalmologischer sondern auch systemischer Erkrankungen ein immer bedeutsameres Diagnostikum geworden. Durch die verbesserten technischen Möglichkeiten konnten Untersuchungsverfahren entwickelt werden, die nicht nur den makroskopischen Aspekt, sondern auch mikroskopische Veränderungen zeigen und somit Rückschlüsse auf Stoffwechselforgänge der retinalen Mikrozirkulation zulassen.

Der in dieser Dissertation verwendete RVA[®] bietet diese Möglichkeiten. Mit Hilfe des RVA kann die Reaktion retinaler Gefäße (Dilatation oder Kontraktion) auf die Stimulation mit Flickerlicht gemessen werden. Unser Ziel war es, an einer gesunden Gruppe von Probanden unterschiedlichen Alters herauszufinden, ob physiologische Veränderungen der Reaktion retinaler Gefäße mit zunehmendem Alter bestehen und welche Untersuchungsparameter am RVA[®] sich als die günstigsten für weitere Untersuchungen herausstellen. Aufbauend auf diese Arbeit kann dann untersucht werden, ob Patienten, die an bestimmten Erkrankungen leiden, von diesen physiologischen Veränderungen abweichende Reaktionen zeigen. Somit könnte sich eine neue nicht-invasive Methode zur Früherkennung, Diagnostik und Verlaufskontrolle des Gefäßsystems betreffender Erkrankungen ergeben.

2. Anatomie und Physiologie

2.1 Blutversorgung des Auges

Die Blutversorgung des Auges erfolgt als Ast der ersten größeren intrakraniellen Aufzweigung der A. carotis interna über die A. ophthalmica. Das versorgte Gebiet umfasst dabei die Augenmuskeln, die Tränendrüse, Teile der Nasenhöhle, der Stirnhaut und den Augapfel. Die A. ophthalmica tritt mit dem N. opticus durch das Foramen opticum in die Augenhöhle ein. Mit großer individueller Variabilität teilt sie sich kurz

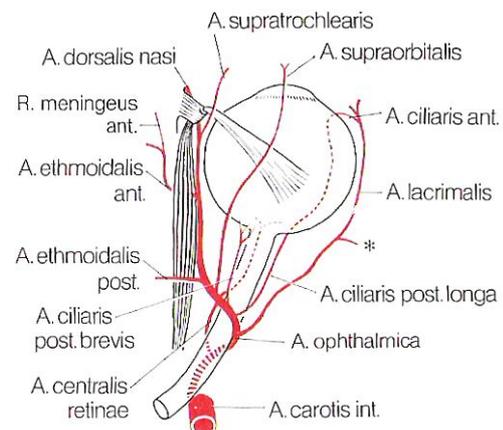


Abbildung 1: Blutversorgung der Orbita, aus [4]
*R.. anastomoticus cum A. lacrimali

hinter dem Augapfel in zwei verschiedene Gefäßsysteme [5]. Das eine Gefäßsystem bildet mit den kurzen und langen Ziliargefäßen die Versorgung der Uvea. Diese ist die mittlere Augenhaut, die Tunica vasculosa bulbi, bestehend aus Ziliarkörper, Iris und Aderhaut. Ihre Funktion liegt in der Akkomodation und Ablendung, der Produktion von

Kammerwasser und der Blutversorgung des äußeren Drittels der Retina über die Aa. ciliares posteriores breves.

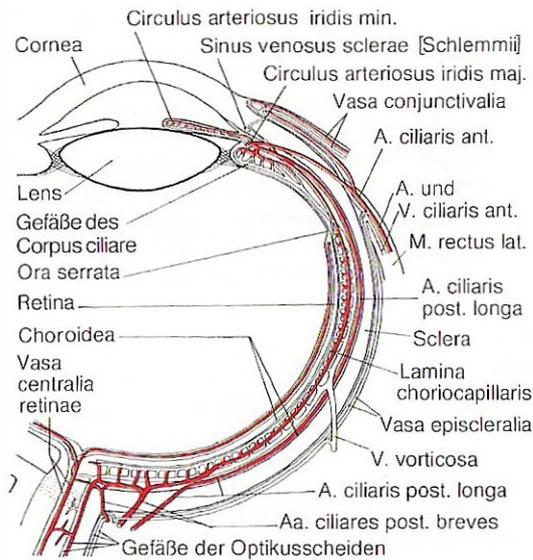


Abbildung 2: Blutgefäße des Augapfels, aus [4]

Das andere Gefäßsystem bildet das innen auf der Retina liegende Gefäßsystem. Dieses entsteht aus der A. centralis retinae nach ihrem Eintritt mit dem N. opticus in das Auge. Als funktionelle Endarterie ist ihr Verschluss nicht durch andere Kollateralen kompensierbar. Versorgt werden vorwiegend die inneren zwei Drittel der Retina.

Diese beiden Gefäßsysteme unterscheiden sich aufgrund ihres unterschiedlichen anatomischen Aufbaus auch in ihren, durch Autoregulation bedingten Durchblutungs-

charakteristika [20]

Das retinale Gefäßsystem soll im Folgenden näher dargestellt werden. Nach dem Eintritt der A. centralis retinae in das Auge teilt sich dieses in der Regel im Diskus nervi optici in einen oberen und einen unteren Ast. Jeder dieser beiden Äste teilt sich kurz danach in einen größeren temporalen und einen kleineren nasalen Zweig, die A. temporalis retinae superior et inferior und die A. nasalis retinae superior et inferior. Diese großen Netzhautgefäße haben einen Durchmesser von 50 – 200 μm und befinden sich gemeinsam mit dem inneren Kapillarnetz unmittelbar unter der inneren Grenzmembran. Der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe sowie die Blutströmung und deren Regelung von Gefäßen mit einem Durchmesser kleiner als 300 μm wird als Mikrozirkulation bezeichnet [3]. Nach dieser Definition muss das gesamte Netzhautgefäßsystem einschließlich der großen Äste der A. centralis retinae zur Mikrozirkulation gezählt werden. Histologisch wird die Auskleidung der Netzhautgefäße von einem unfenestrierten Endothel gebildet, das mit Zonula occludentes verbunden ist. Dieses bildet wie die Blut-Hirn-Schranke die Blut-Retina-Schranke und schafft eine Analogie zur zerebralen Durchblutungssituation in der Retina. Eine weitere Besonderheit der retinalen Gefäße ist die fehlende autonome Innervation des Gefäßsystems ab der Lamina cribrosa. Dies gilt jedoch nicht für die

Uvea versorgenden Gefäße [10]. Eine weitere Auffälligkeit ist das Fehlen von für die sonstige Mikrozirkulation typischen präkapillaren Sphinkteren. Dadurch hat die retinale Autoregulation der Gefäßweiten einen geringen Spielraum und ist somit relativ anfällig für Störungen. Es bestehen Ähnlichkeiten zur Mikrozirkulation zentraler Organe, wie der des Gehirns. Der venöse Abfluss erfolgt aus den Kapillaren in Venolen. Von diesen wird das Blut in Vortexvenen drainiert, die mit einem venösen Abfluss aus dem Stirn- und Nasenwurzelbereich in der oberen Orbita in die V. ophthalmica superior münden. Nach der Vereinigung mit der V. ophthalmica inferior und dem Durchtritt durch die Fissura orbitalis superior wird das venöse Blut schließlich in den Sinus cavernosus abgeleitet.

2.2 Blutfluss und Gefäßdurchmesser

Der Blutfluss der die Retina versorgenden Gefäße hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Dabei ist durch den im Auge herrschenden Augeninnendruck (IOP) noch eine variable, zusätzlich perfusionssteuernde Komponente zu berücksichtigen. Die Höhe des effektiven Blutflusses ist abhängig vom Gefäßwiderstand und dem Perfusionsdruck als Druckgefälle zwischen arteriellem und venösem Blutdruck.

$$Q = \frac{P_a - IOP}{R}$$

mit
Q=Blutfluss
P_a=arterieller Blutdruck
IOP=Augeninnendruck
R=Strömungswiderstand

Nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz sind der Gefäßradius und der Gefäßdurchmesser die wichtigsten Stellglieder des Gefäßwiderstandes.

$$Q = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot \Delta l} \cdot \Delta p$$

mit
Q=Volumenstromstärke
η=Blutviskosität
r=Gefäßradius
Δl=Gefäßlänge
Δp=Druckdifferenz über

Dieses Gesetz hat nur eine eingeschränkte Gültigkeit im Bereich der Mikrozirkulation, zu dem das Gebiet der Netzhautdurchblutung gehört. In Studien wurde jedoch auch dort empirisch eine praktische Abhängigkeit des Blutflusses vom Gefäßdurchmesser in der 4. Potenz festgestellt [9]. Dieser wird in den Gefäßen der Retina hauptsächlich autoregulatorisch kontrolliert, da eine autonome Innervation in großen Teilen des Durchblutungsgebietes fehlt. Dabei können eine Vielzahl von Einflussfaktoren eine

schnelle Reaktion erfordern. Dazu gehören unter anderem die individuell und zeitlich stark schwankenden Systemblutdrucke im Verlauf des Herzzyklus [2], Medikamentengabe [6, 23], der Sauerstoffgehalt des Blutes [9], Schwankungen des intraokularen Druckes [12, 18, 14] oder ein erhöhter Metabolismus der Retina, zum Beispiel durch Bestrahlung mit Licht [8, 17]. Zusätzlich wird die Autoregulation durch sich langsam entwickelnde systemische, den Gefäßdurchmesser oder die Funktionsfähigkeit der Regulationsmechanismen betreffende Krankheiten beeinflusst und in ihren regulatorischen Möglichkeiten eingeschränkt. Dazu zählen unter anderem Diabetes mellitus [1], Hypertonie [13] oder Arteriosklerose. Auch der Einfluss des Lebensalters darf nicht vernachlässigt werden [16]. Schnelle Änderungen des Blutdruckes werden kurzfristig durch die myogene Antwort, den sogenannten „Bayliss-Effekt“ in den größeren Arteriolen abgeschwächt. Die mechanische Reizung der glatten Gefäßmuskulatur durch die blutdruckbedingte Dilatation der Gefäße veranlasst eine vorübergehende Kontraktion und dadurch eine schnelle arterielle Engerstellung innerhalb kurzer Zeit. Anschließend wird der höhere Blutdruck durch langsamere, bedarfsgesteuerte Autoregulationsmechanismen kompensiert. Unter Autoregulation versteht man eine große Gruppe von einzelnen Faktoren, die in einem gemeinsamen Zusammenspiel kurzfristig den Gefäßdurchmesser beeinflussen. Zu nennen sind dabei die neurovaskuläre Kopplung, verschiedene zum Teil pH-abhängige metabolische Schleifen, bei denen Endothelfunktionen eine große Rolle spielen, oder die bereits behandelte flussinduzierte Autoregulation durch das Auftreten von Scherkräften an der Kontaktstelle von Endothel und Blut. Vasoaktive humorale Gewebemediatoren sind Laktate, Histamin, Adrenalin, Noradrenalin, Kaliumionen oder das NO (Stickstoffmonoxid, EDRF, endothelium derived relaxing factor) [11, 4, 25, 31].

Auf Kapillarebene existiert in der Retina ebenfalls ein Stellelement das ähnlich der glatten Muskulatur in den größeren Gefäßen den Gefäßdurchmesser sowohl verengen als auch erweitern kann. Aufgrund des Fehlens von präkapillären Sphinkteren hat diese Autoregulation jedoch nur einen geringen Spielraum.

3. Fragestellung

In den Versuchen mit dem RVA, die bisher von verschiedenen Forschungsgruppen durchgeführt wurden, konnten unter anderem die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bestätigt, Einflussgrößen wie die Flickerfrequenz und Flickerfarbe untersucht, sowie verschiedene Modulatoren der Gefäßreaktion festgestellt werden. In dieser Dissertation wollten wir nun herausfinden,

- ob sich die mit einem zum Teil sehr geringen Probandengut durchgeführten Untersuchungen anderer Forschungsgruppen, die mit dem RVA gearbeitet haben, bestätigen lassen,
- welchen Einfluss die Flickerdauer und Flickerart (mono- bzw. polychromatischer Flicker) auf die Reaktion retinaler Venen und Arterien haben und
- ob sich eine Altersabhängigkeit in der Gefäßreaktion bei Untersuchungen mit dem RVA finden lässt.

4. Methodik und Material

4.1 Der Retinal Vessel Analyzer

Der Retinal Vessel Analyzer (RVA[®]; Fa. IMEDOS GmbH, Jena, Germany) misst die dynamischen Änderungen im Gefäßdurchmesser in einem mit einer Funduskamera aufgenommenen Abbild der Retina. Dadurch werden die Probleme, die sich bei der Auswertung von statischen Fundusfotos ergeben, vermieden. Der RVA[®] wurde von Dr.-Ing. habil. Walthard Vilser erfunden. In Zusammenarbeit mit der Technischen Universität Ilmenau, der Friedrich-Schiller-Universität Jena und der Technischen Universität München wurde das Gerät weiterentwickelt.



Abbildung 3: Retinal Vessel Analyzer (Werbeprospekt der Fa. IMEDOS)

Der Aufbau und die Funktionsweise des RVA sind in der Vergangenheit bereits des öfteren beschrieben worden [17, 21, 27, 30], weshalb in dieser Arbeit nur kurz auf seine Besonderheiten eingegangen werden soll. Das Gerät nimmt Videobildfolgen bei monochromatisch grüner Hintergrundbeleuchtung (Wellenlänge 520 – 580 nm) mit einer speziellen CCD-Kamera durch eine Zeiss Netzhautkamera FF450 auf. Mit einer weiteren Lichtquelle kann anschließend entweder rotes (Wellenlänge 620 – 700 nm) oder blaues (Wellenlänge 430 – 500 nm) Licht unterschiedlicher Intensität und Flickerfrequenz als zusätzlicher Stimulus genutzt werden, oder es kann das Hintergrundmesslicht mit einem eingebauten elektronisch kontrollierten Shutter unterbrochen werden.

Dabei wird die Aufnahme der Bindehaut unter Ausnutzung des 20°-40°-Bildfeldes und des Refraktionsausgleiches der Netzhautkamera möglich. Anschließend werden die Bilder im Computer des RVA online digitalisiert und ausgewertet. Entlang des eingestellten Gefäßabschnittes bis zu 2 mm Länge wird der Durchmesser Gefäßsegment für Gefäßsegment und Bild für Bild in Echtzeit bestimmt (siehe Abbildung 4).

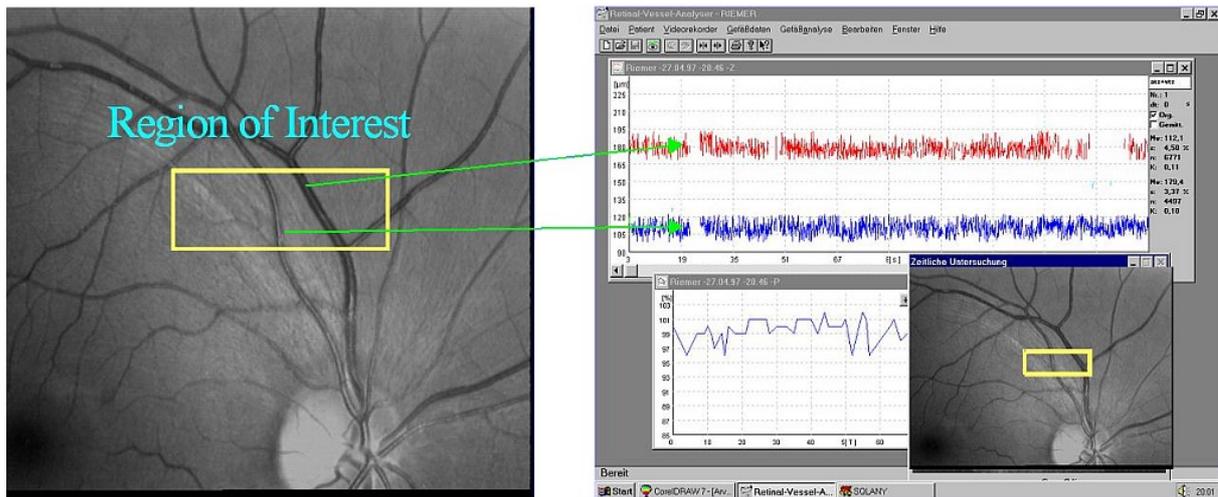


Abbildung 4: Fundus- und Datenmonitor, Screenshot

Die örtliche Auflösung beträgt in Gefäßrichtung ungefähr $12,5 \mu\text{m}$ und in Messrichtung $<1 \mu\text{m}$, die zeitliche beträgt 25 Messwerte pro Sekunde. Das über die Funduskamera sichtbare Bild der Retina wird simultan mit einem Datenbank gesteuerten S-VHS Video Recorder aufgezeichnet, so dass nach einer online Messung beliebig viele weitere Messungen von anderen Gefäßen oder Gefäßabschnitten offline durchgeführt werden können.

Adaptive Programmmodule ermitteln anschließend schräglagekorrigiert, anhand des Helligkeitsprofils, senkrecht zum Gefäßverlauf den Gefäßdurchmesser. Aus diesem Messprinzip ergibt sich der Gefäßdurchmesser als Durchmesser der sich im Helligkeitsprofil abbildenden Erythrozytenstromsäule (siehe Abbildung 5).

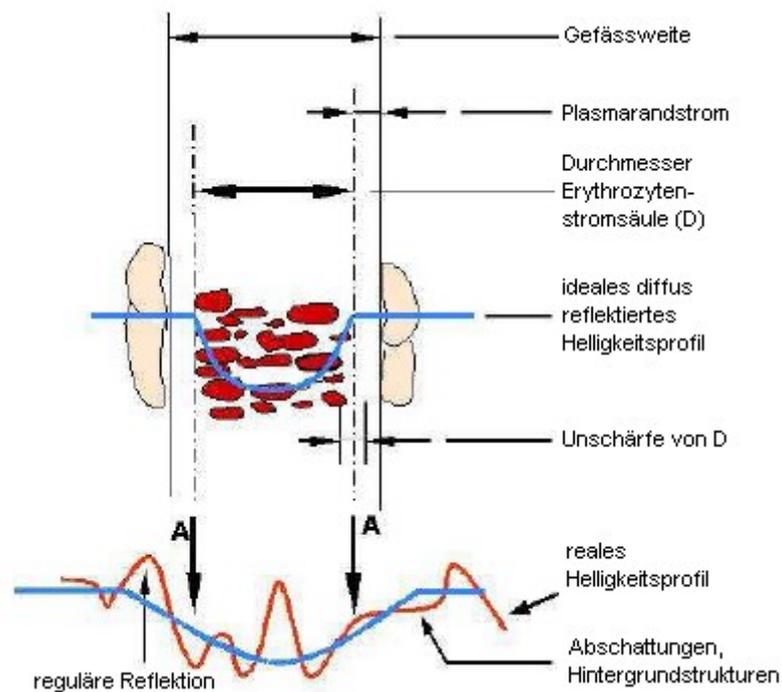


Abbildung 5: Ermittlung des Gefäßdurchmessers, aus [27]

Vom RVA gemessene Gefäßdurchmesser geben also immer diesen errechneten Wert an. Somit handelt es sich um eine relative Größe, die viele Probleme umgeht, die zum Beispiel durch optische Abbildungsfehler oder andere Fehlerquellen entstehen. Einige davon werden aber auch bereits durch im RVA implementierte Algorithmen überwacht, wobei die Messung unterbrochen wird, wenn keine ausreichende Genauigkeit mehr gewährleistet werden kann. Ein weiterer Algorithmus korrigiert die örtliche Zuordnung der Messwerte zum ursprünglich untersuchten Gefäß durch einen Ausgleich der bei spontanen Augenbewegungen entstandenen Verschiebung des Fundusbildes.

Bei Fundusaufnahmen mit einer Netzhautkamera tritt eine vom Abstand zum gemessenen Areal abhängige Vergrößerung auf. Deshalb muss streng beachtet werden, dass sich der Arbeitsabstand zwischen Funduskamera und Auge während der Untersuchung nicht ändert und keinerlei Scharfstellung der Kamera oder Schärfenänderung des Bildes während einer Messung erfolgt. Diese Tatsachen führen zu dem Schluss, dass bei einer Untersuchung mit dem RVA kein absolutes Längenmaß bestimmt wird, sondern nur relative Einheiten, die je nach refraktärem Status analog zum Gullstranschen Normalauge in etwa $1 \mu\text{m}$ entsprechen [16, 15, 27, 30].

4.2 Probanden

An der Studie nahmen insgesamt 61 anamnestisch gesunde Probanden teil, die in drei Altersgruppen mit jeweils ca. 20 Personen eingeteilt wurden. Gruppe A: 21 bis 29 Jahre (11 männlich, 10 weiblich, mittleres Alter 24,9 mit einer Standardabweichung von 2,2 Jahren) , Gruppe B: 30 bis 59 Jahre (8 männlich, 12 weiblich, mittleres Alter 49,9 mit einer Standardabweichung von 7,1 Jahren) und Gruppe C: 60 bis 85 Jahre (8 männlich, 12 weiblich, mittleres Alter 66,4 mit einer Standardabweichung von 6,8 Jahren).

Ausschlusskriterien waren die Diagnosen Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas, Hyperhomocysteinämie, Vaskulitiden, koronare Herzkrankheit, stattgehabter Herzinfarkt, Apoplex, Thrombose, Glaukom, Migräne oder Cephalgie mehr als 3mal pro Woche sowie regelmäßiges Rauchen ab einer Zigarette pro Tag, des weiteren genetische Defekte im Gerinnungssystem wie die Faktor-V-Leiden Mutation, der Protein-C- und der Faktor-VIII-Mangel.

Alle Probanden, die regelmäßig Medikamente einnehmen, inklusive hormoneller Kontrazeptiva, mussten von der Studie ausgeschlossen werden, da die momentane Datenlage eine Aussage über die mögliche Beeinflussung des retinalen Blutflusses noch nicht zulässt.

Um die Farbsehtüchtigkeit und altersgerechte Akkommodationsfähigkeit der Probanden zu gewährleisten, wurden ein Sehtest nach Ishihara (ISHIHARA'S Tests for Colour Blindness, 24 Plates Edition 1988, Kanehara & Co. Ltd., Tokyo, Japan) sowie ein Akkommodationstest mit einem Optometer durchgeführt.

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

4.3 Versuchsaufbau und Vorgehensweise

Bei beiden Augen des Probanden wurde eine diagnostische Mydriasis durch Gabe von jeweils einem Tropfen Mydriatikum-Stulln[®]-Augentropfen (Tropicamid) ausgelöst. Die

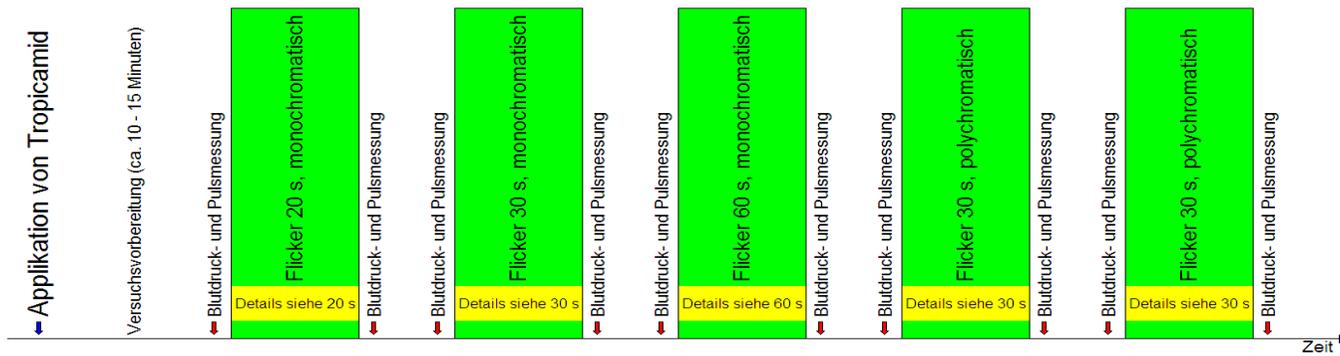
weiteren Vorbereitungen der Untersuchung dauerten etwa 20 Minuten, so dass das Tropicamid (maximaler Wirkungseintritt nach ca. 15 bis 30 Minuten [29]) seine Wirkung entfalten und sich der Blutdruck der Probanden normalisieren konnte.

Nach dem für den Patienten möglichst bequemen Arretieren des Kopfes vor der Funduskamera und deren Einstellung wurde ein ungefähr 1,5 mm langes Segment eines Gefäßastes der A. oder V. centralis retinae auf der nur mit dem grünen Hintergrundmesslicht beleuchteten Retina für die Untersuchung ausgewählt. Dabei musste beachtet werden, dass das untersuchte Gefäßstück keine Kreuzungen, Teilungen oder steilere Kurven als 30° zeigte, einen Abstand von mindestens einem Gefäßdurchmesser zum nächsten Gefäß einhielt und einen ausreichenden Kontrast mit dem umgebenden Fundus aufwies. Das so ausgewählte Gefäßsegment wurde mithilfe einer in die Funduskamera eingebauten Fixationshilfe möglichst in die Mitte des Fundusbildes auf dem Monitor eingestellt, bevor die weitere Messung stattfand.

Der systemische Blutdruck wurde nach Riva-Rocci mit einem Vollautomaten (boso-medicus PC, Bosch + Sohn GmbH u. CO, Jungingen, Germany) durch eine Messung am Oberarm ermittelt und den Daten des RVA beigefügt. Jeweils vor und nach einer Teiluntersuchung erfolgte dabei eine Blutdruckmessung

Mit dem RVA wurden hintereinander fünf Teiluntersuchungen mit wechselnden Untersuchungsparametern an einem zufällig ausgewählten Auge nach dem Schema in Tabelle 1 durchgeführt.

Versuchsablauf



Versuchsdetails

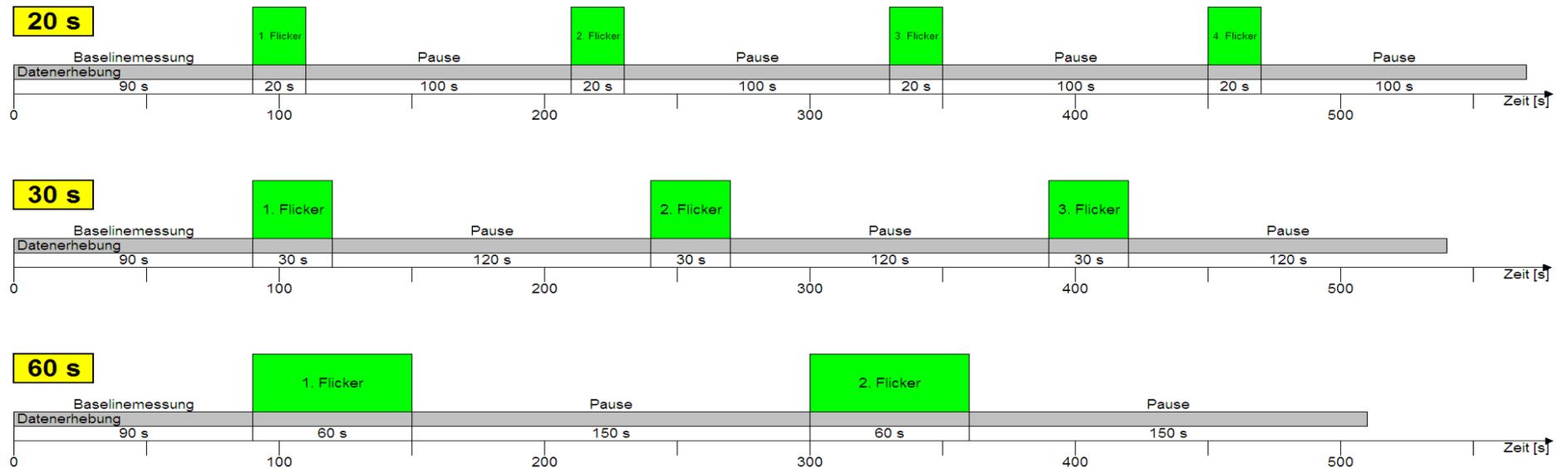


Tabelle 1: Versuchsablauf

Bei den unterschiedlichen Teiluntersuchungen wurde der Durchmesser des ausgewählten Segments zuerst ohne Flickerprovokation, nur mit dem Hintergrundmesslicht über 90 Sekunden als Baseline gemessen.

Jede Flickerstimulation wurde wiederholt, bei dem chromatischen Flicker bis zu dreimal mit 120 Sekunden Pause zwischen den Flickersequenzen, bei dem monochromatischen Flicker mit 20 Sekunden viermal mit 100 Sekunden Pause, bei dem mit 30 Sekunden dreimal mit 120 Sekunden Pause und bei dem mit 60 Sekunden zweimal mit 150 Sekunden Pause, um durch Blinzeln oder plötzliche Augenbewegungen ausfallende Messwerte zu kompensieren und durch Mittelwertbildung eine möglichst störungsfreie Reaktionsabbildung der Gefäße zu erreichen. Dies geschah durch Mittelung der einzelnen Untersuchungszyklen zu einem Gesamtergebnis der jeweiligen Teiluntersuchung. Um der längeren Provokationszeit Rechnung zu tragen, wurde auch die sich nach der Flickerzeit anschließende Reaktions- und Relaxationszeit verlängert, um eine Rückkehr der Gefäßsituation zum Ausgangszustand zu ermöglichen.

Aufbauend auf der Arbeit von K. Kotliar et al, die die Reproduzierbarkeit der Reaktion retinaler Gefäße auf die Stimulation mit mono- und polychromatischem Flickerlicht (12 Hz, Dauer 10 s und 30 s) untersuchte [8] und der Arbeit von Polak et al. die zeigte, dass retinale Gefäße zwischen 8 und 15 Hz die maximalen Reaktionsamplituden bieten [22], entschieden wir uns für eine Flickerfrequenz von 12 bzw. 12,5 Hz.

Bei den monochromatisch grünen Flickeruntersuchungen, bei denen ein optoelektrischer Shutter verwendet wird, der das Hintergrundmesslicht unterbricht und so einen monochromatischen Flickerstimulus erzeugt, wollten wir durch Variation der Flickerdauer mit 20, 30 und 60 Sekunden herausfinden, ob die Gefäße bei unterschiedlich langer Stimulationsdauer verschiedene Reaktionen zeigen und ob sich diese Reaktionen mit dem Alter veränderten.

Durch die Reizung der Retina mit einer zusätzlichen Flickerfarbe können die verschiedenen reizverarbeitenden Zellsysteme im Auge getrennt erfasst und bewertet werden. Ermöglicht wird dies durch Farbfiltersysteme, die in den RVA eingebaut und für blaues und rotes Licht durchgängig sind. Die Filter für blau empfundenes Licht lassen Licht der Wellenlänge 430 bis 520 nm, die für rot 600 bis 720 nm passieren. Die grüne Hintergrundbeleuchtung, mit der auch die

monochromatische Flickerprovokation durchgeführt wurde, lässt das Spektrum zwischen 530 bis 570 nm passieren.

Die Untersuchungsparameter der einzelnen Teiluntersuchungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Flicker	Frequenz (Hz)	Dauer (s)	Pause (s)	Wiederholungen
grün/rot	12	30	120	3
grün/blau	12	30	120	3
grün/-	12,5	20	100	4
grün/-	12,5	30	120	3
grün/-	12,5	60	150	2

Tabelle 2: Versuchsparameter

Jede der fünf Teiluntersuchungen wurde nach Abschluss der Untersuchung durch eine offline Nachmessung ergänzt. Dabei wurde offline jeweils die noch nicht gemessene Arterie oder Vene durch den auf einem S-VHS Recorder aufgezeichneten Fundus mit dem RVA nachuntersucht, so dass insgesamt bei jedem Probanden eine auswertbare Gesamtzahl von maximal 10 Teiluntersuchungen erreicht wurde, jeweils fünf arterielle und fünf venöse Messungen.

5. Ergebnisse

5.1 Allgemeine Bemerkungen

Insgesamt wurden 606 Messungen bei dem oben beschriebenen Patientengut durchgeführt, davon 303 venöse und 303 arterielle Messungen. Bei 95 Messungen konnten keine auswertbaren Daten gewonnen werden (35 venöse, 60 arterielle). Bei 14 ausschließlich monochromatischen Messungen war es der Software nicht möglich, während der Zeit der Flickerstimulation Werte zu ermitteln.

In die Grafiken konnten folglich nur 84,3 % aller durchgeführten Messungen einfließen. Bei 2,3 % konnte nur die Zeit vor und nach der Flickerstimulation zur Darstellung der Flickerantworten verwendet werden.

5.2 Unterschied von Arterien zu Venen

Da hier noch nicht die Altersunterschiede herausgearbeitet werden sollen, haben wir zum Vergleich die arteriellen bzw. venösen Kurven aller 61 Patienten gemittelt, jedoch noch getrennt nach den verschiedenen Flickerzeiten, sowie mono- und polychromatisch.

Diese sind in den Abbildungen 6 bis 10, jeweils blau für die Venen und rot für die Arterien dargestellt.

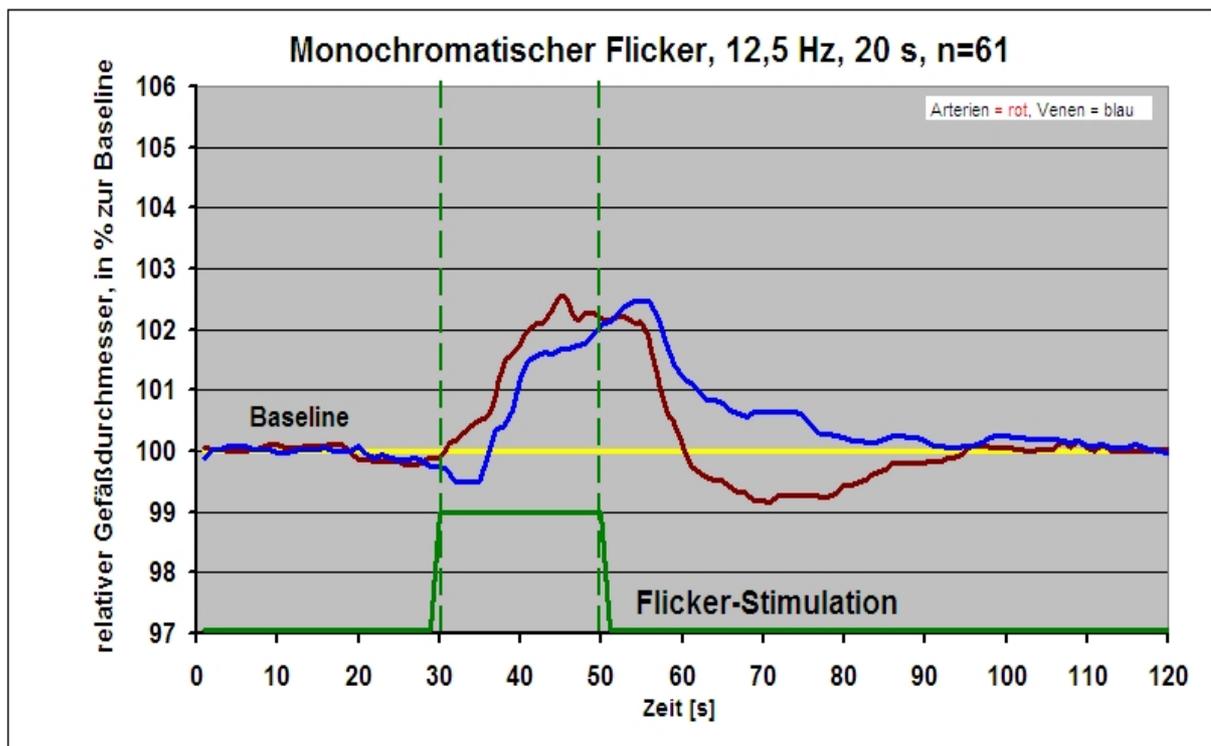


Abbildung 6: monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 20 s, n=61

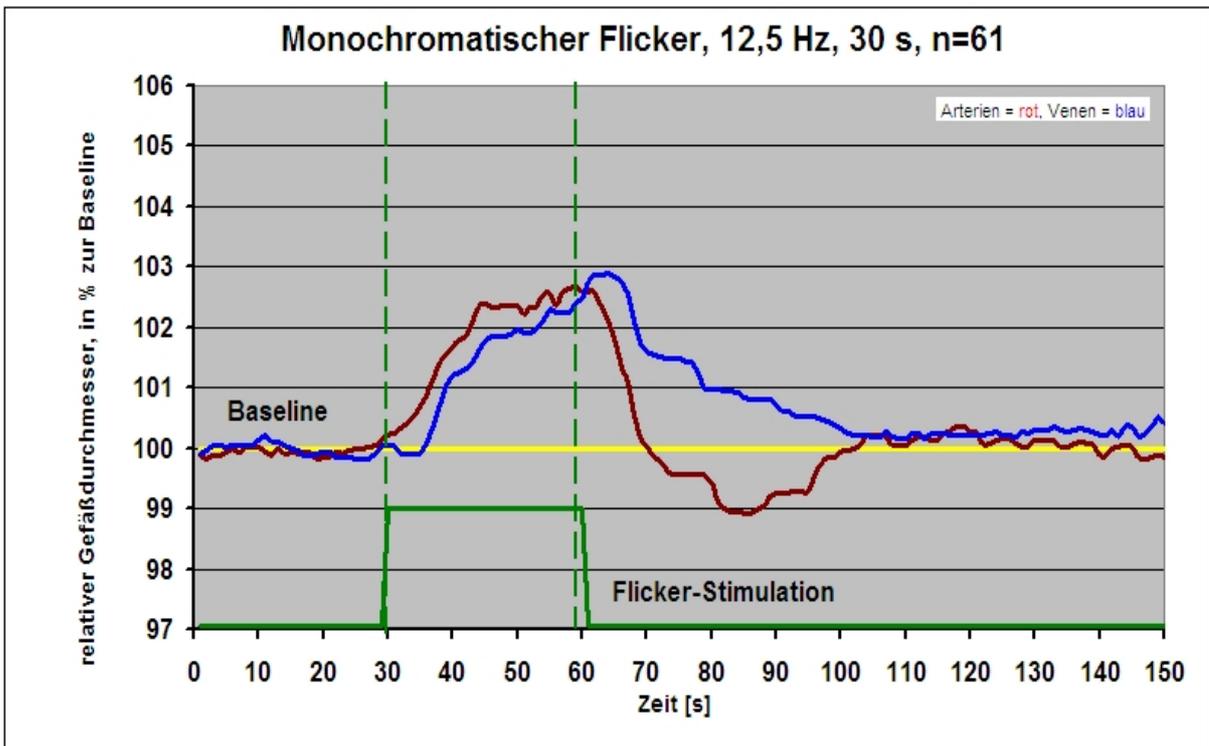


Abbildung 7: monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 30 s, n=61

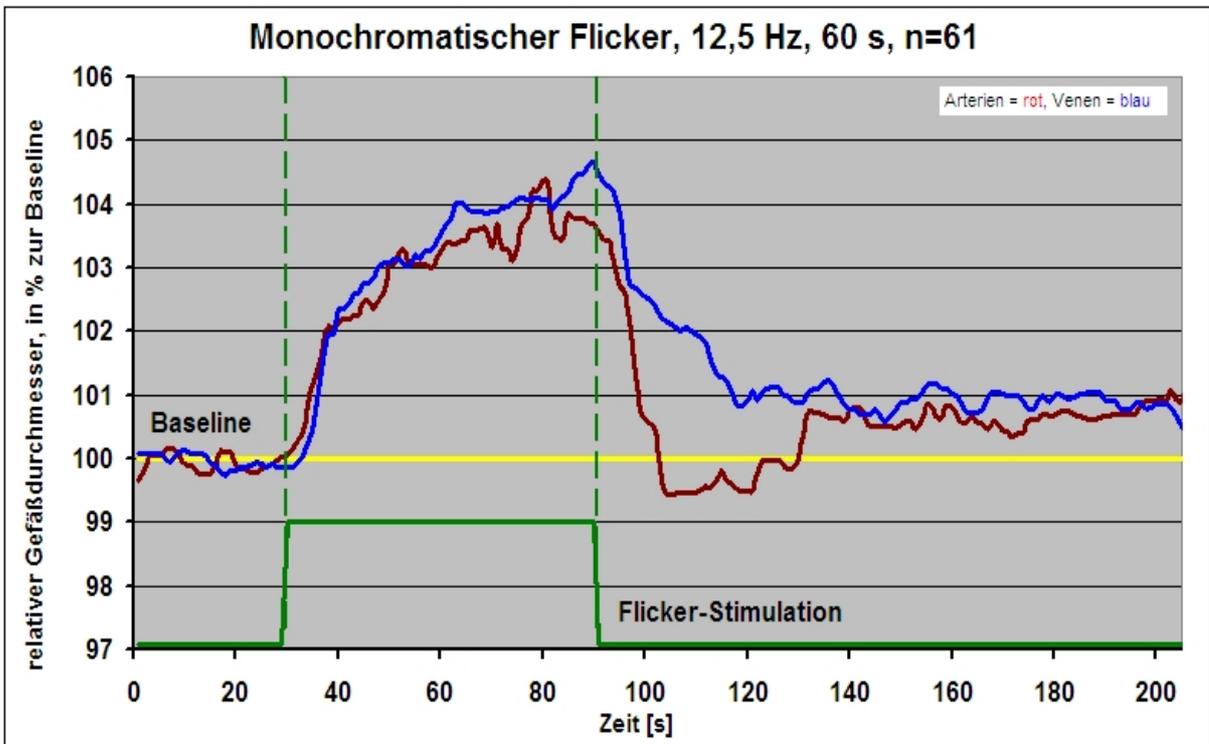


Abbildung 8: monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 60 s, n=61

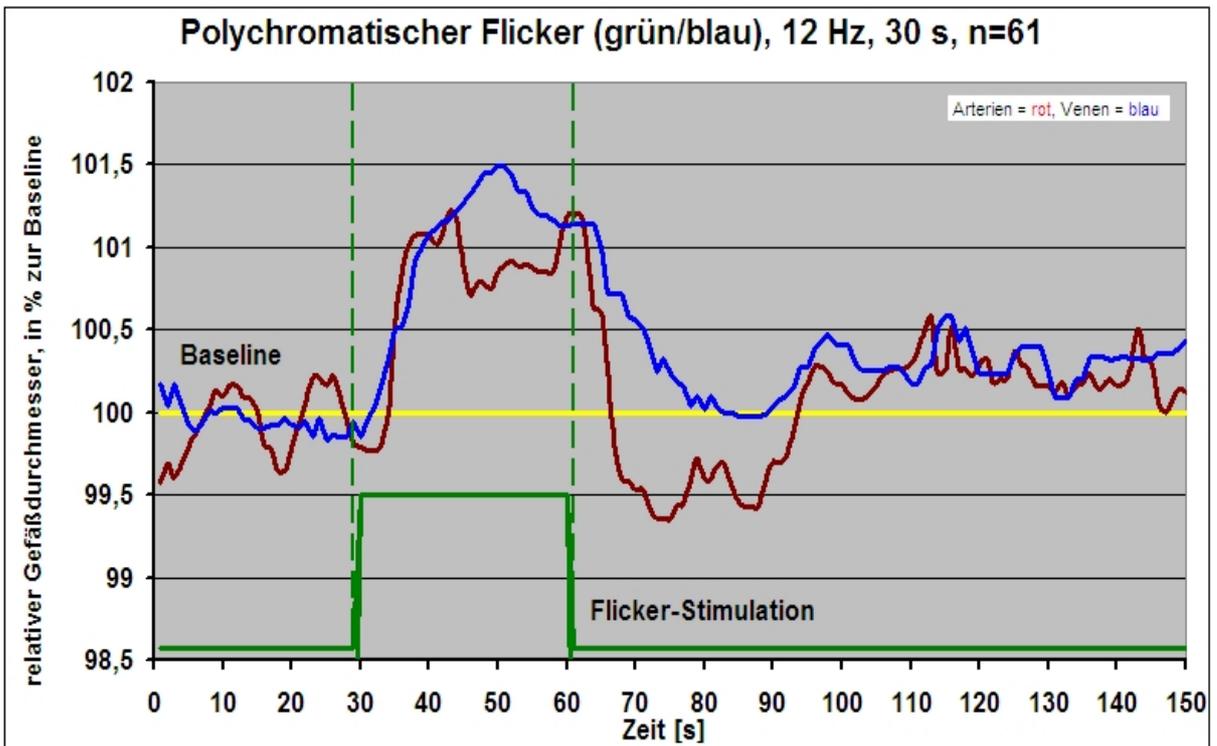


Abbildung 9: polychromatischer Flicker (grün/blau), 12 Hz, 30 s, n=61

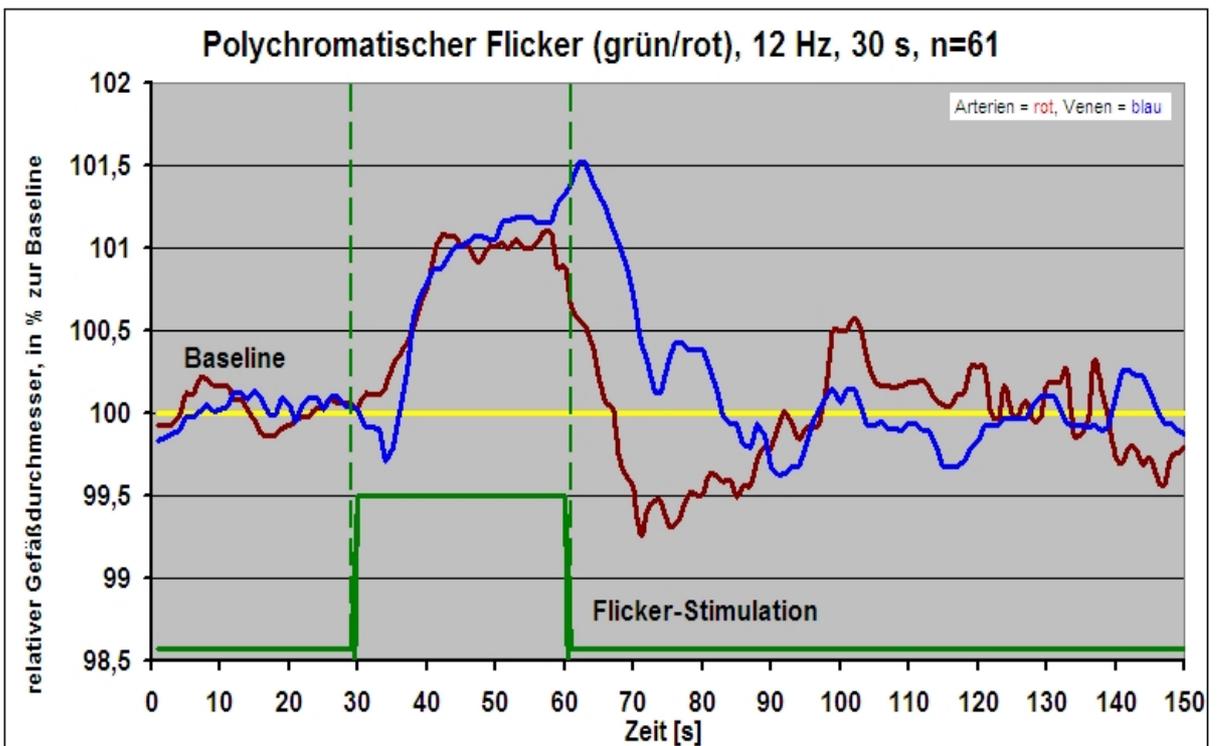


Abbildung 10: polychromatischer Flicker (grün/rot), 12 Hz, 30 s, n=61

5.2.1 Arterien

Bei den Arterien zeigt sich ein deutlich schnelleres Ansprechen auf die Flickerlichtstimulation als bei den Venen. Die Zeit zwischen Flickerbeginn und Beginn der Dilatation ist kürzer und die Anstiegssteilheit höher. Vor allem bei dem monochromatischen Flicker wurde das mittlere Maximum der Dilatation im Durchschnitt 3,3 s schneller als bei den Venen erreicht. Bei den polychromatischen Flicker-untersuchungen zeigt sich dieser Zeitvorteil nicht. Nach ca. 10s sinkt die Anstiegssteilheit der arteriellen Kurven ab. Eine weitere Dilatation bis zum Ende der Flickerprovokation findet zwar noch statt, jedoch nicht mehr so deutlich wie zu Beginn der Stimulation. Es entwickelt sich eine Plateauphase. Das mittlere Maximum der Dilatation liegt je nach Art der Flickerstimulation zwischen $2,5 \pm 2$ und $6,3 \pm 3,9$ %. Nach Ende der Flickerprovokation zeigt sich bei den Arterien eine schnellere Konstriktion als bei den Venen. Die Arterien konstringieren nach Erreichen der Baseline weiter bis zu einem mittleren Minimum von Durchschnittlich 1,7 %. Die Messwerte 50 s nach Flickerende zeigen im Durchschnitt kein signifikantes Abweichen von der Baseline.

5.2.2 Venen

Ein Ansprechen der Venen nach Flickerapplikation fand mit einer Verzögerung von wenigen Sekunden statt. Die Dilatationsgeschwindigkeit ist nicht so hoch wie die der Arterien. Eine Plateauphase findet sich nicht so ausgeprägt wie bei den Arterien. Mittleres Maximum der Dilatation zwischen $2,5 \pm 1,5$ und $5,7 \pm 3,1$ %. Nach Ende der Flickerapplikation zeigt sich beim monochromatischen 20-s- und 30-s-Flicker noch eine weitere Dilatation für ca. 5 bis 10 s, bei den anderen Flickerarterien nicht. Die Konstriktion der Venen nach Flickerende geschieht langsamer als bei den Arterien. Die Venen zeigen keine Konstriktion unter die Baseline nach Flickerende. 50 s nach Flickerende konnte bei den Venen ebenfalls kein signifikanter Unterschied zur Baseline festgestellt werden.

5.3 Vergleich der Reaktionen auf die unterschiedliche Flickerdauer beim monochromatischen Flicker

Die Abbildungen 11 und 12 zeigen die Kurven des monochromatischen Flickers mit unterschiedlich langen Flickerzeiten. Abbildung 11 zeigt die arterielle Reaktion, Abbildung 12 die venöse. Die einzelnen Graphen entsprechen den unterschiedlich langen Flickerzeiten, in unseren Versuchsreihen 20 s, 30 s und 60 s. Die Darstellung der Kurven ist ebenfalls wieder eine Mittelung durch das Gesamtgut der untersuchten 61 Probanden.

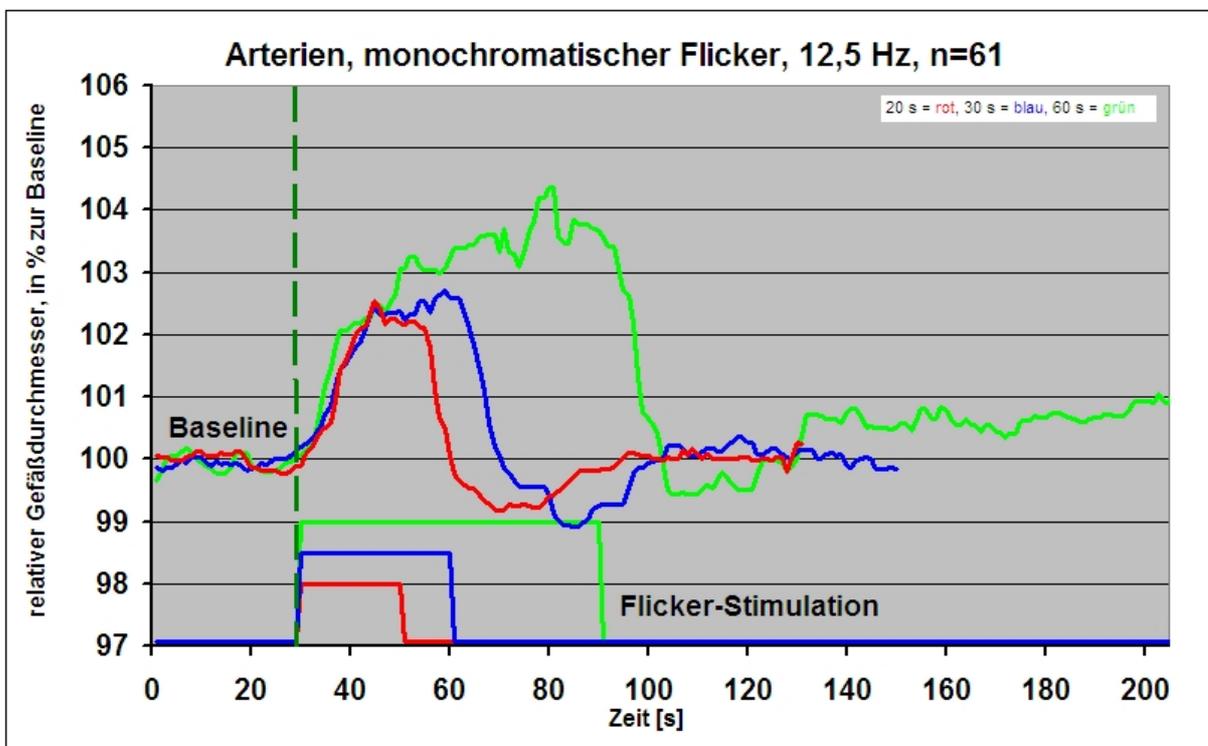


Abbildung 11: Arterien, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, n=61

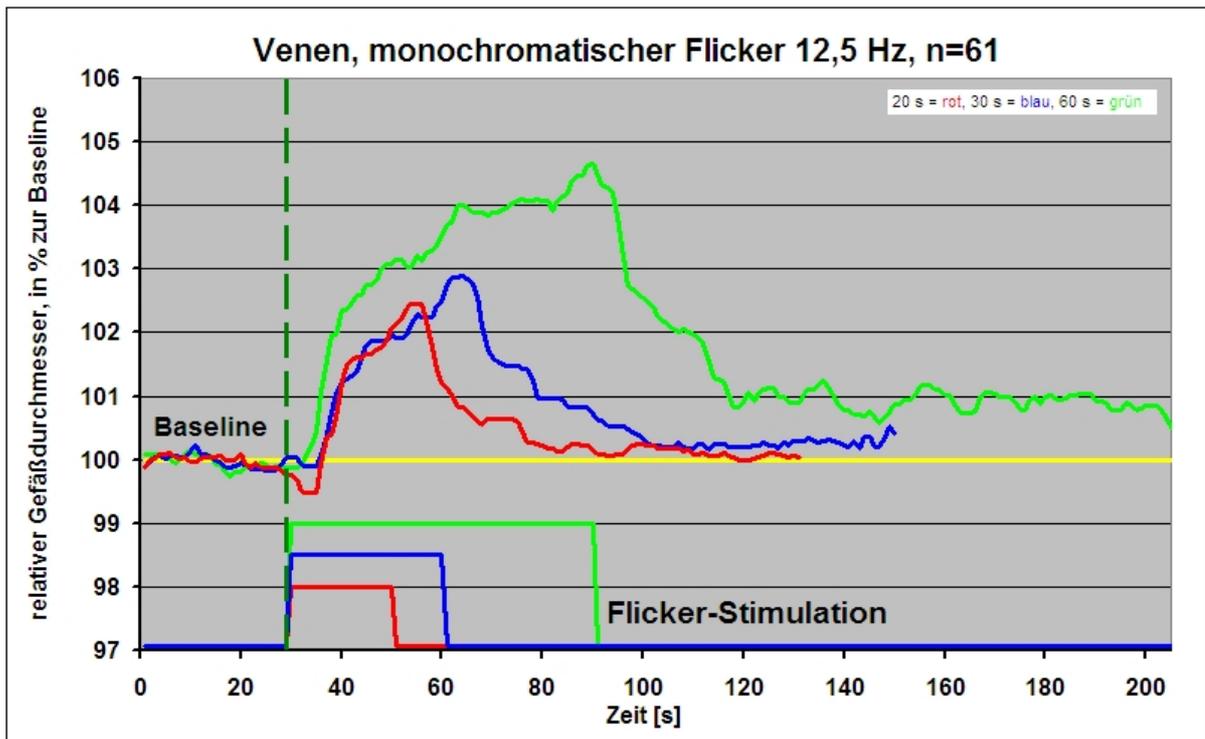


Abbildung 12: Venen, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, n=61

5.3.1 Arterien

Die Anstiegssteilheit der Kurven zu Beginn der Flickerapplikation ist, unabhängig von der Flickerzeit, gleich groß. Der Übergang in die Plateauphase der Dilatation findet sich auch bei allen drei Kurven. Die Anstiegssteilheit der Plateauphasen ist am geringsten bei dem 20-s-Flicker und am höchsten beim 60-s-Flicker. Das mittlere Maximum der Dilatation am Ende des Flickers ist bei dem 60-s-Flicker mit $6,3 \pm 3,9$ % nach $49,1 \pm 20,1$ s am deutlichsten, gefolgt vom 20 s Flicker mit $4,0 \pm 3,2$ % nach $20,5 \pm 13,9$ s und dem 30-s-Flicker mit $3,8 \pm 2,8$ % nach $24,3 \pm 14,8$ s. Die Konstriktionsphase nach Flickerende hat unabhängig von der Flickerdauer eine gleiche Abfallssteilheit im Kurvenverlauf. Die deutlichste überschießende Konstriktion zeigt sich nach 30 s Flickerdauer. Während sich nach 20 s und 30 s Flickerdauer 50 s nach Flickerende kein signifikantes Abweichen von der Baseline mehr feststellen lässt, findet sich nach Abschluss der überschießenden Konstriktion beim 60-s-Flicker eine persistierende leichte Dilatation mit $100,8 \pm 2,5$ %.

5.3.2 Venen

Bei der 60 s Flickerapplikation zeigt sich das schnellste Ansprechen sowie die deutlichste Anstiegssteilheit auf den Flicker. Auch das mittlere Maximum der Dilatation ist hier mit $5,7 \pm 3,1$ % nach $46,9 \pm 17,4$ s am deutlichsten. Der Dilatationsverlauf beim 20-s- und 30-s-Flicker ist annähernd gleich. Das mittlere Maximum der Dilatation ist beim 20-s-Flicker mit $3,8 \pm 2,3$ % nach $22,2 \pm 12,9$ s und beim 30-s-Flicker mit $4,0 \pm 3,2$ % nach $30,3 \pm 15,8$ s erreicht. Nur beim 20-s- und 30-s-Flicker zeigt sich 50 s nach Flickerende kein Unterschied zur Baseline mehr. Beim 60-s-Flicker bleibt die Vene analog zu den Arterien nach 60 s Flickerdauer dezent mit $101,0 \pm 1,5$ % dilatiert.

5.4 Vergleich zwischen mono- und polychromatischem Flicker

Die Abbildungen 13 und 14 zeigen die Kurven der monochromatischen Flickeruntersuchung grün/- und der polychromatischen Flickeruntersuchung, grün/blau und grün/rot bei jeweils 30 s Flickerdauer von 61 gesunden Probanden unterschiedlichen Alters. Technisch bedingt ist beim monochromatischen Flicker nur eine Flickerfrequenz von 12,5 Hz, beim polychromatischen von 12 Hz möglich.

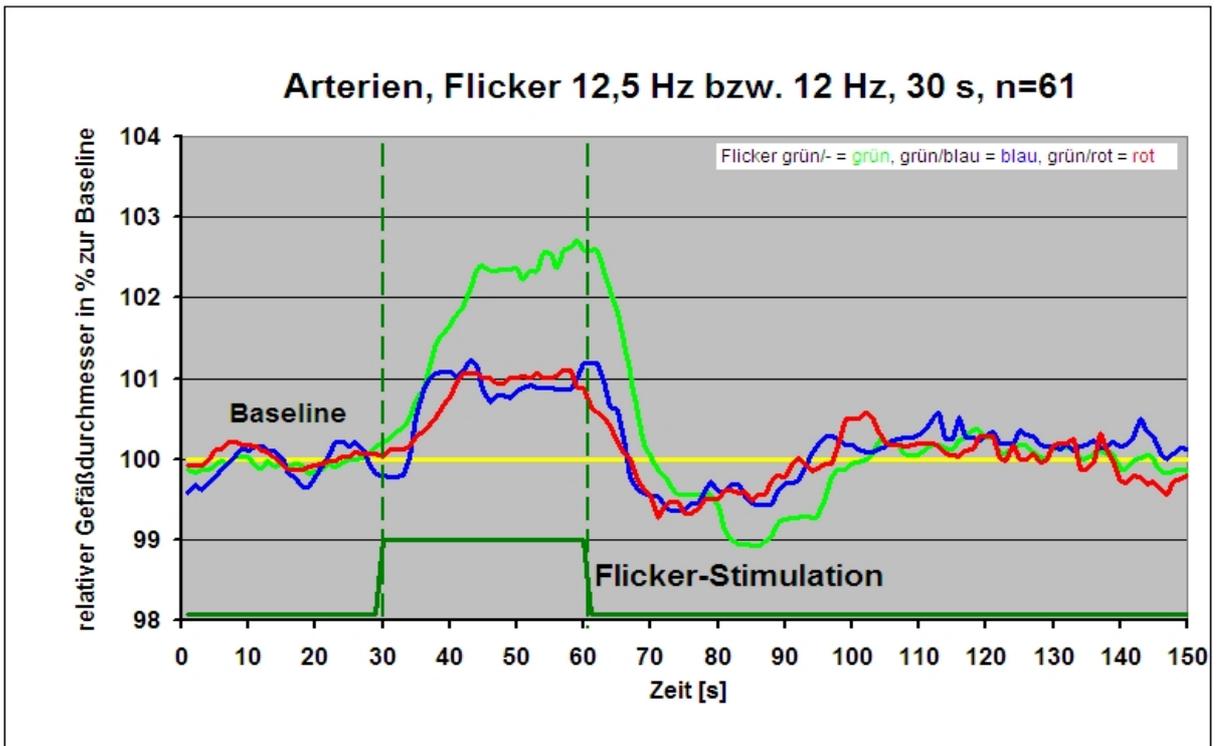


Abbildung 13: Arterien, Flicker 12,5 Hz bzw. 12 Hz, 30 s, n=61

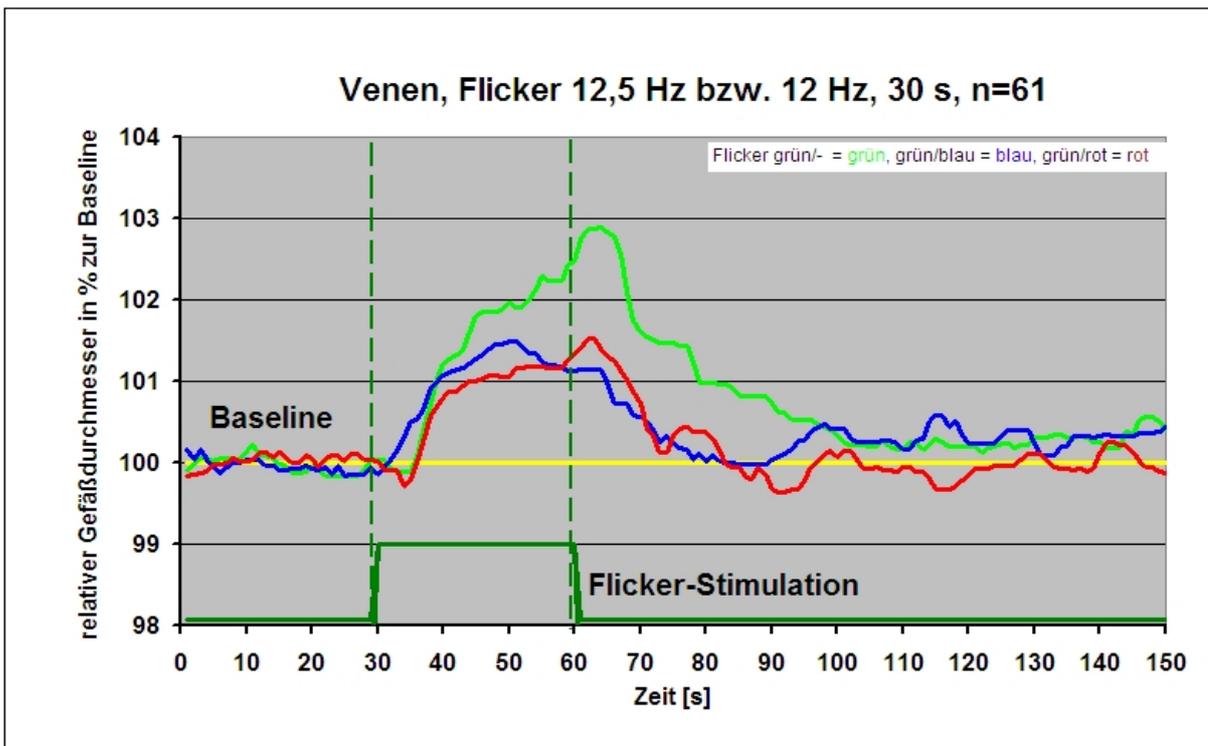


Abbildung 14: Venen, Flicker 12,5 Hz bzw. 12 Hz, 30 s, n=61

5.4.1 Arterien

Die Kurven des monochromatischen und des polychromatischen Flickers zeigen alle drei den typischen Kurvenverlauf. Der monochromatische Flicker führt zu einer deutlicheren arteriellen Reaktion. Das mittlere Maximum der Dilatation ist mit $3,8 \pm 2,8$ % nach $24,3 \pm 14,8$ s über 1 % größer und wird um ca. 2 bis 3 s früher erreicht als bei polychromatischen grün/blau Flicker mit $2,6 \pm 2,2$ % nach $26,5 \pm 17,3$ s und beim grün/rot Flicker mit $2,5 \pm 2,0$ % nach $27,1 \pm 18,6$ s. Die Plateauphase verläuft bei der polychromatischen Flickerapplikation fast waagrecht, d.h. es findet nach der anfänglichen schnellen Dilatation keine weitere Dilatation mehr statt. Beim monochromatischen Flicker zeigen die Arterien nach der schnellen Anfangsdilatation einen weiteren, aber langsameren Anstieg. Die Konstriktionsphase stellt sich beim monochromatischen Flicker ebenfalls deutlicher dar. Das mittlere Minimum der Konstriktion liegt bei durchschnittlich 1,7 % nach $98,1 \pm 26,1$ s beim monochromatischen und nach $53,9 \pm 25,3$ s beim polychromatischen Flicker.

5.4.2 Venen

Die Dilatationsgeschwindigkeit bei der monochromatischen und polychromatischen Flickerapplikation sind annähernd gleich. Analog zu den Arterien zeigt sich bei den Venen jedoch eine deutlichere Reaktion beim monochromatischen Flicker. Das mittlere Maximum der Dilatation ist mit $4,0 \pm 3,2$ % nach $30,3 \pm 15,8$ s deutlich höher als bei der polychromatischen Flickerapplikation, bei grün blau $2,5 \pm 1,5$ % nach $24,9 \pm 14,4$ s und bei grün/rot $2,6 \pm 1,8$ % nach $27,6 \pm 15,0$ s. Der Übergang in die Plateauphase zeigt sich bei den polychromatischen Flickeruntersuchungen deutlicher. Die Konstriktionsphase verläuft beim monochromatischen und bei den polychromatischen Flickeruntersuchungen gleich schnell, allerdings erreichen die Venen bei der polychromatischen Flickerapplikation, bedingt durch das geringere mittlere Maximum der Dilatation, früher wieder die Baseline.

5.5 Unterschiede in den Altersgruppen A, B, C

Die Abbildungen 15 bis 24 zeigen die Diagramme aller Teiluntersuchungen des monochromatischen Flickers mit 20 s, 30 s und 60 s, sowie des polychromatischen Flickers grün/rot und grün/blau, jeweils 30 s. Die einzelnen Kurven entsprechen den unterschiedlichen Altersgruppen: Gruppe A: grüne Kurve, 21 bis 29 Jahre (11 männlich, 10 weiblich, mittleres Alter 24,9 mit einer Standardabweichung von 2,2 Jahren) , Gruppe B: blaue Kurve, 30 bis 59 Jahre (8 männlich, 12 weiblich, mittleres Alter 49,9 mit einer Standardabweichung von 7,1 Jahren) und Gruppe C: braune Kurve, 60 bis 85 Jahre (8 männlich, 12 weiblich, mittleres Alter 66,4 mit einer Standardabweichung von 6,8 Jahren). Die Darstellung erfolgt jeweils getrennt für Venen und Arterien.

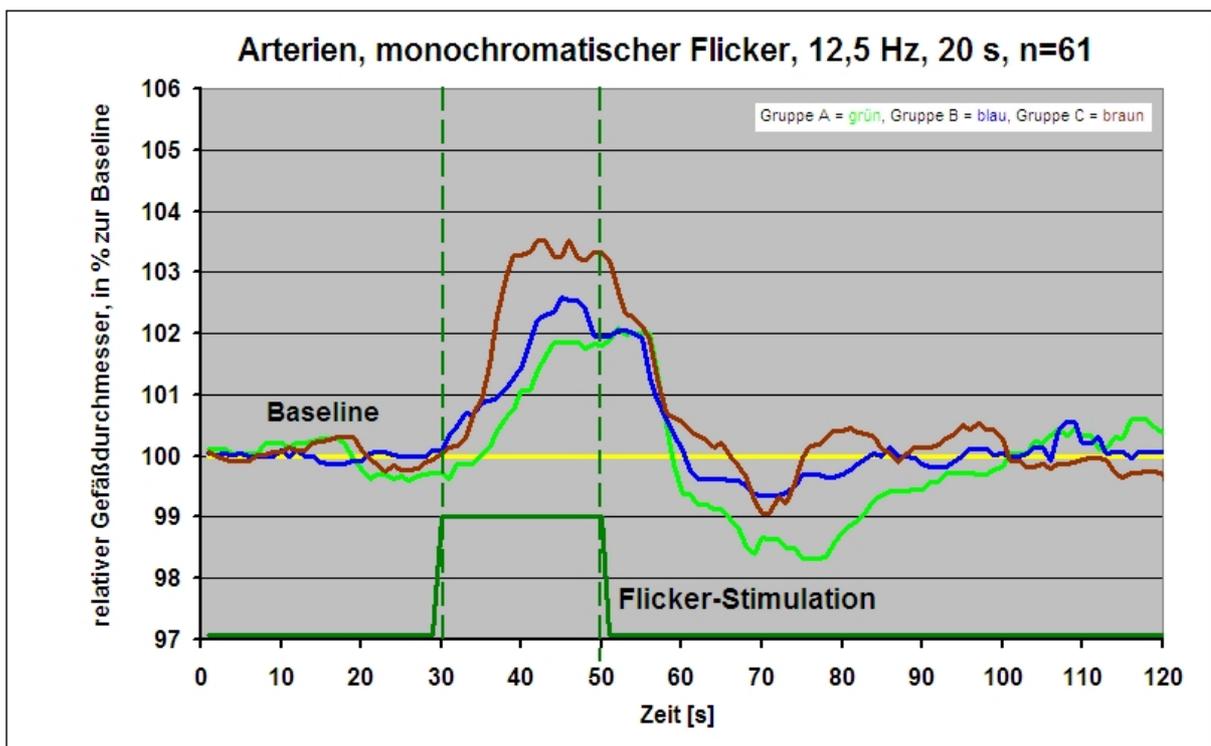


Abbildung 15: Arterien, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 20 s, n=61

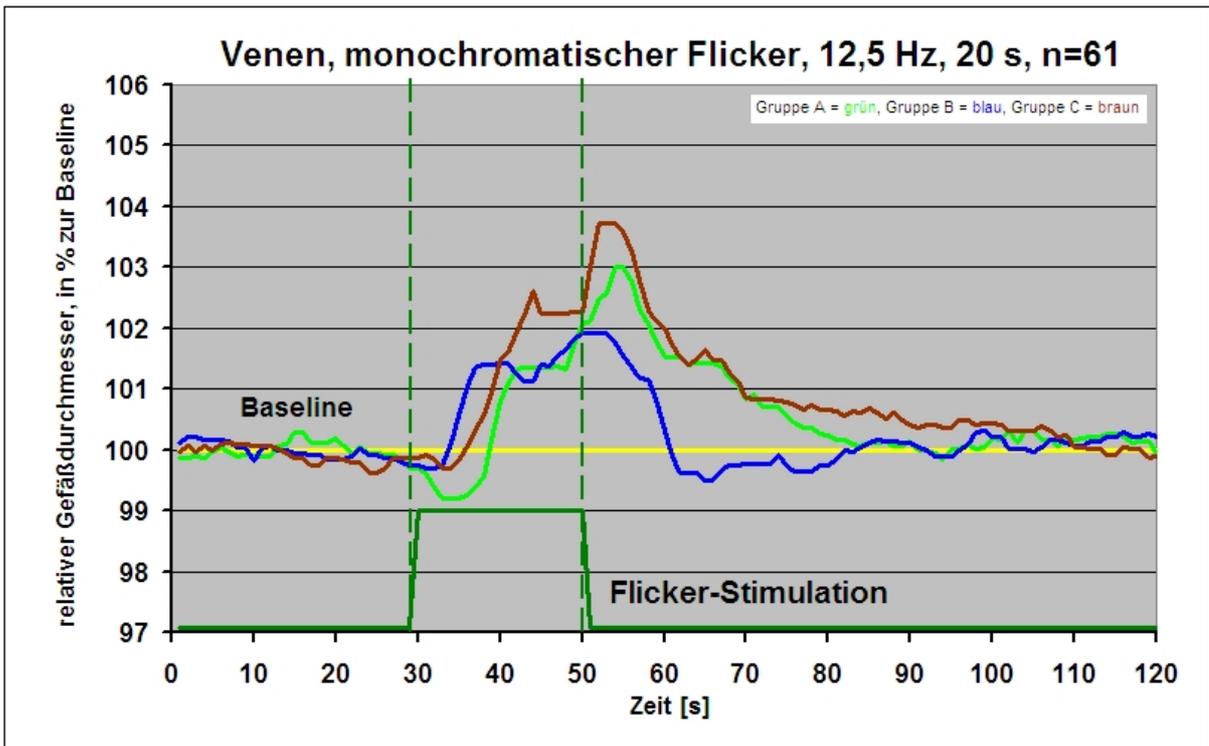


Abbildung 16: Venen, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 20 s, n=61

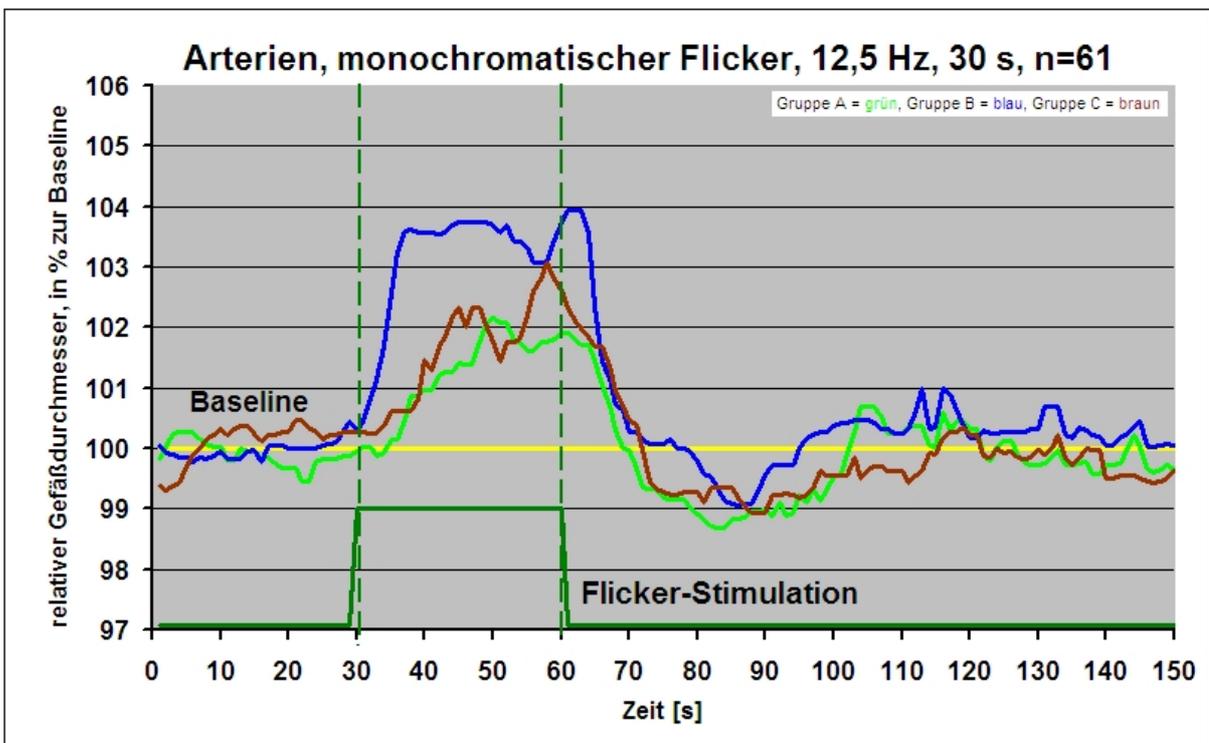


Abbildung 17: Arterien, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 30 s, n=61

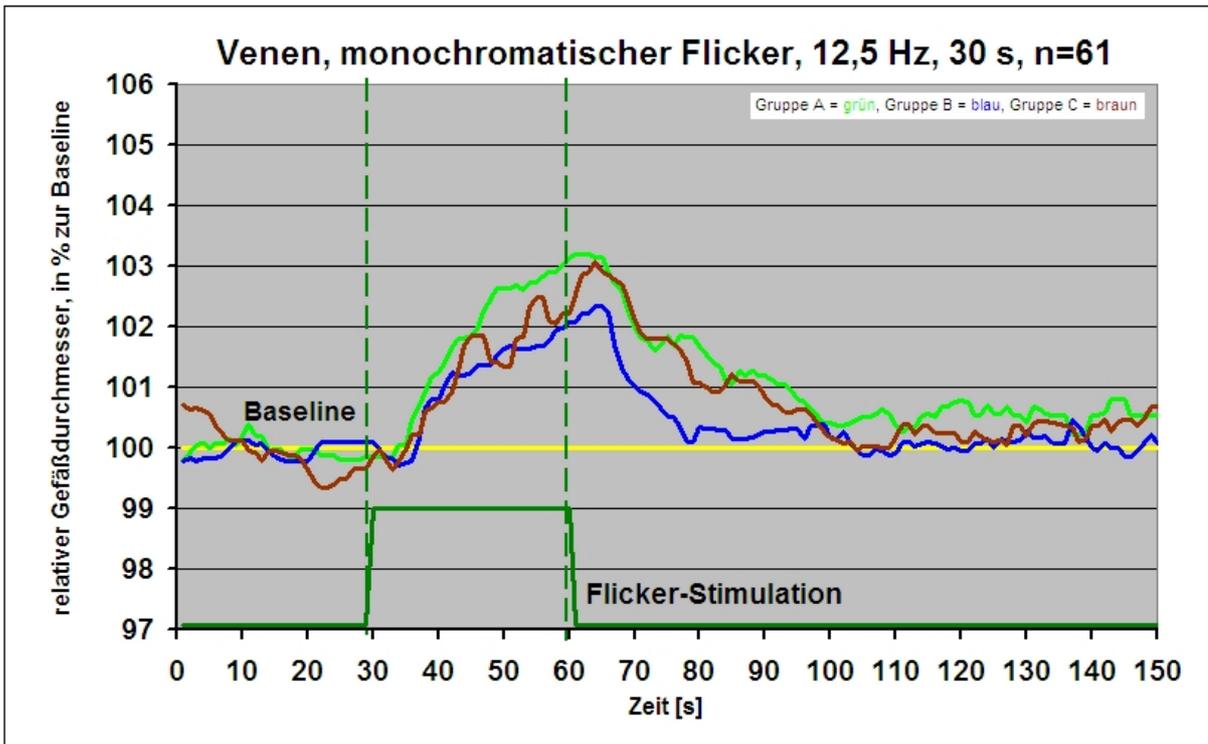


Abbildung 18: Venen, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 30 s, n=61

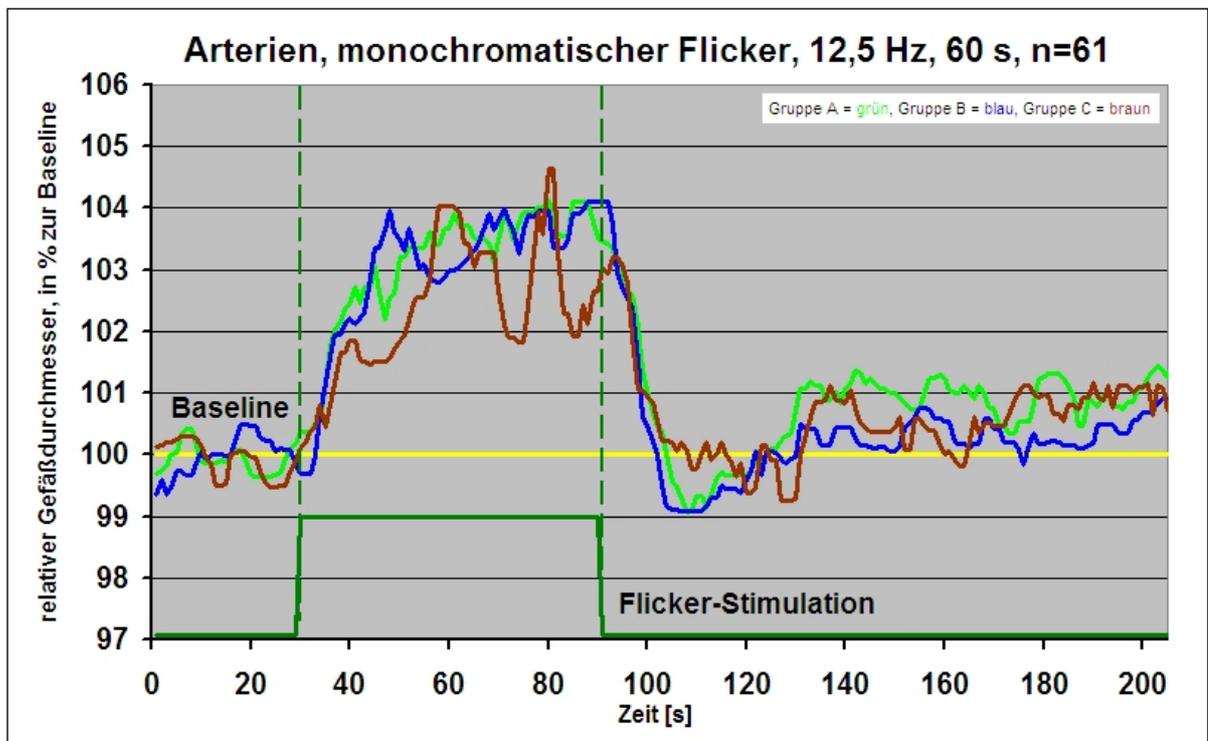


Abbildung 19: Arterien, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 60 s, n=61

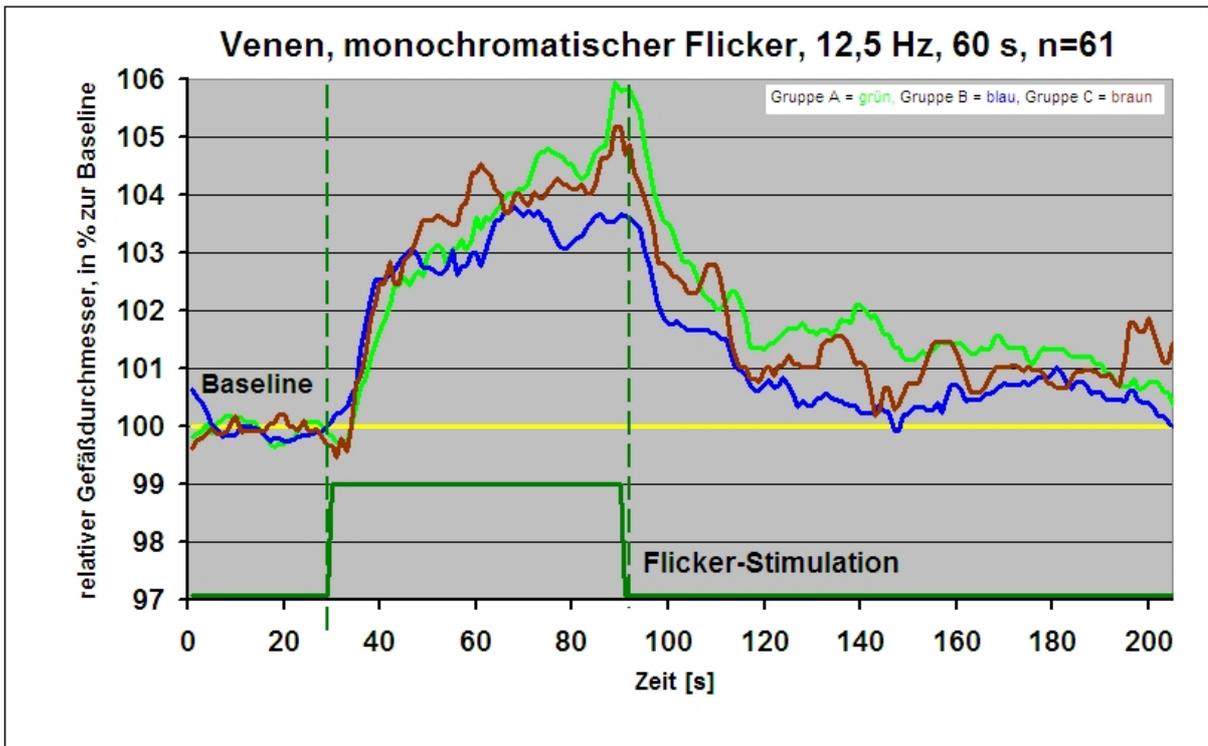


Abbildung 20: Venen, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 60 s, n=61

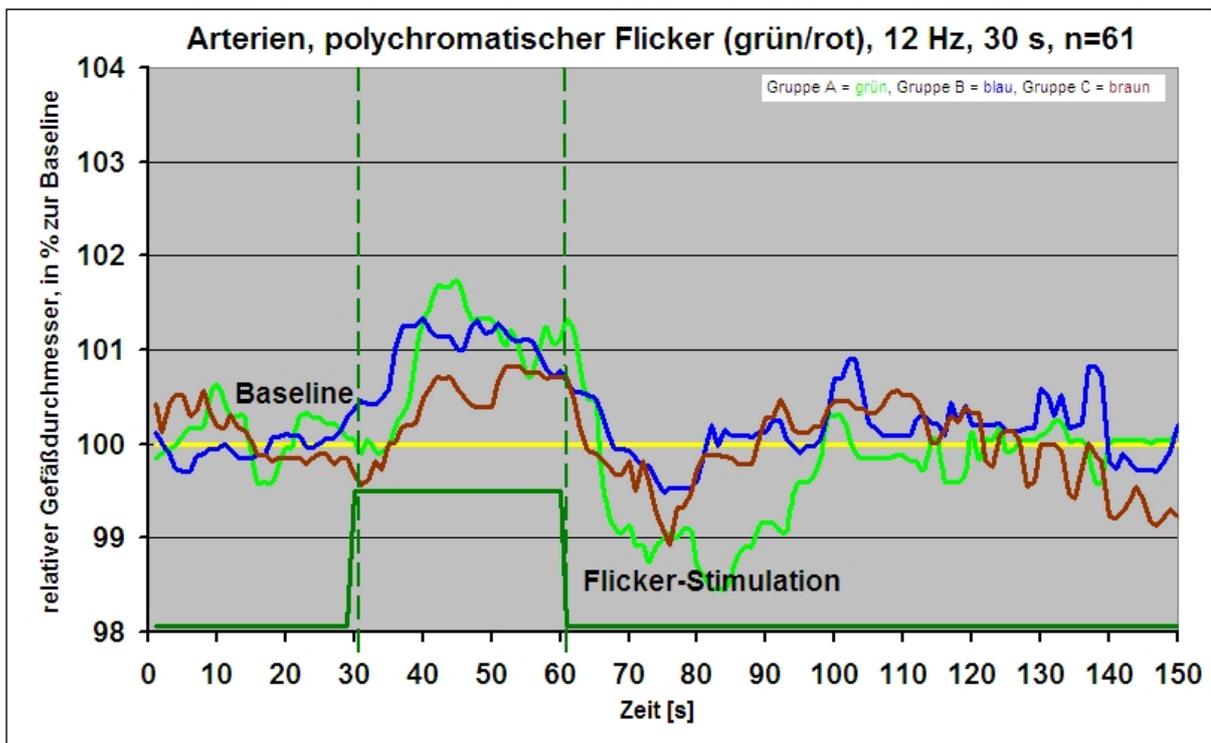


Abbildung 21: Arterien, polychromatischer Flicker (grün/rot) 12 Hz, 30 s, n=61

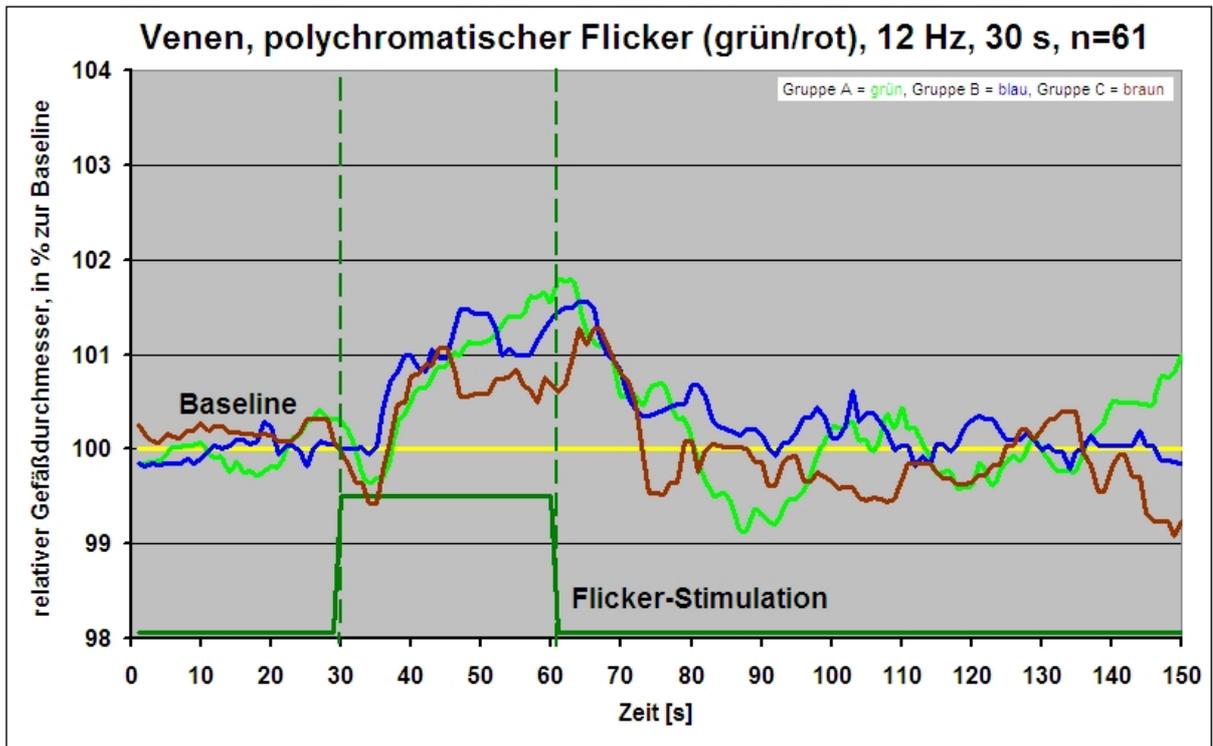


Abbildung 22: Venen, polychromatischer Flicker (grün/rot), 12 Hz, 30 s, n=61

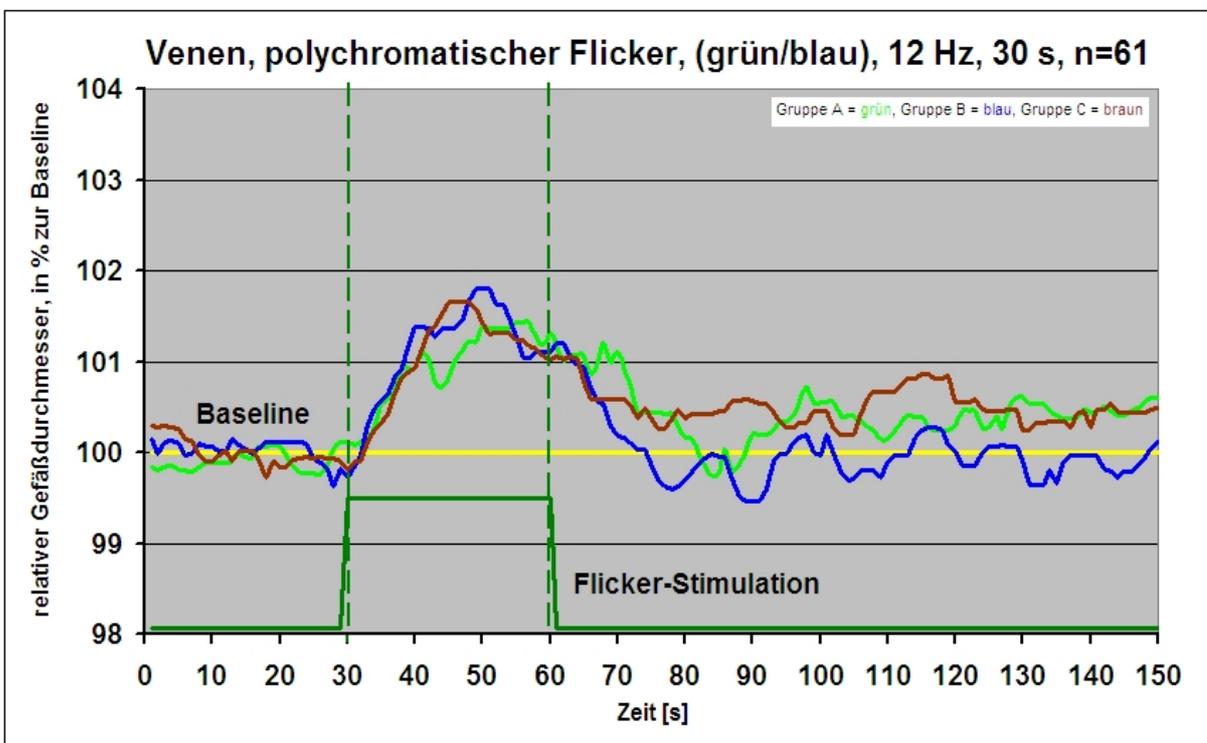


Abbildung 23: Arterien, polychromatischer Flicker (grün/blau), 12 Hz, 30 s, n=61

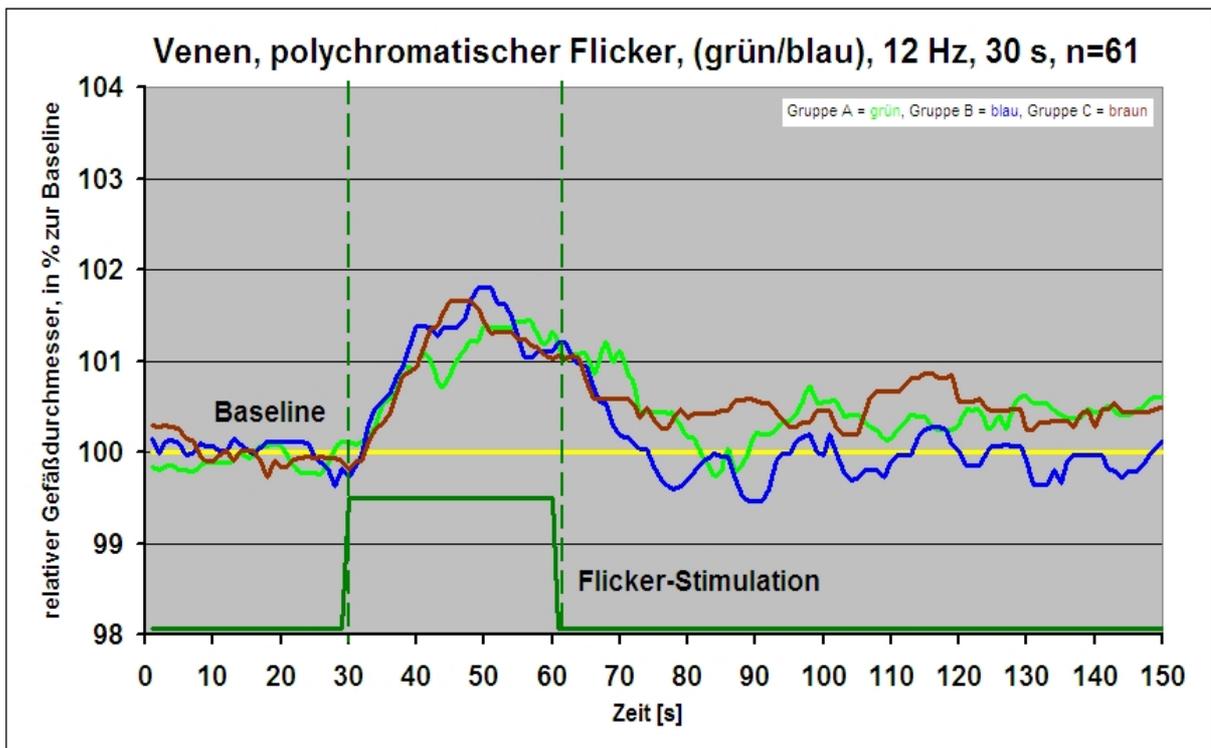


Abbildung 24: Venen, polychromatischer Flicker, (grün/blau), 12 Hz, 30 s, n=61

Arterien		mittleres Maximum der Dilatation	Zeit bis zum mittleren Maximum der Dilatation	Mittlere Dilatation am Ende des Flickers	mittleres Minimum der Konstriktion	Zeit bis zum mittleren Minimum der Konstriktion	Scheitelwert	Zeitnormierte Fläche unter der Kurve während der Flickerapplikation	Zeitnormierte Fläche unter der Kurve nach der Flickerapplikation	mittlere Abweichung von der Baseline 50s - 70s nach Flickerende
grün/ -	20s Gesamt	4,0 ± 3,2	20,5 ± 13,9	3,0 ± 3,3	-2,5 ± 2,1	46,4 ± 27,6	6,8 ± 4,5	2,6 ± 4,1	-0,7 ± 2,5	0,1 ± 3,0
	20s Gruppe A	3,1 ± 1,9	23,4 ± 15,7	2,5 ± 2,9	-2,9 ± 2,5	43,7 ± 21,1	6,0 ± 3,4	1,6 ± 2,2	-1,8 ± 2,4	0,5 ± 1,5
	20s Gruppe B	4,1 ± 2,9	18,9 ± 11,4	2,9 ± 3,4	-2,1 ± 0,8	55,9 ± 29,4	6,1 ± 2,7	2,2 ± 2,9	0,1 ± 2,5	0,1 ± 3,9
	20s Gruppe C	5,2 ± 5,1	16,9 ± 12,7	3,6 ± 3,5	-2,4 ± 2,5	39,8 ± 32,5	8,4 ± 7,0	4,4 ± 6,3	0,3 ± 1,5	-0,4 ± 4,1
	30s Gesamt	3,8 ± 2,8	24,3 ± 14,8	2,4 ± 2,8	-0,1 ± 1,7	98,1 ± 26,1	3,9 ± 2,9	1,8 ± 2,7	-0,7 ± 2,0	0,2 ± 1,4
	30s Gruppe A	2,9 ± 2,9	20,4 ± 13,3	1,7 ± 3,0	0,2 ± 2,1	94,8 ± 24,1	2,7 ± 2,9	1,2 ± 2,8	-0,9 ± 1,9	0,3 ± 1,3
	30s Gruppe B	5,5 ± 2,8	27,3 ± 16,7	4,0 ± 2,4	0,6 ± 1,5	101,5 ± 29,4	4,9 ± 3,1	3,1 ± 2,5	0,3 ± 1,9	0,5 ± 1,4
	30s Gruppe C	3,6 ± 1,8	26,0 ± 13,2	2,2 ± 2,8	-0,8 ± 1,6	96,9 ± 24,6	4,4 ± 2,2	1,5 ± 2,5	-1,1 ± 2,3	-0,1 ± 1,6
	60s Gesamt	6,3 ± 3,9	49,1 ± 20,1	3,7 ± 3,8	-2,1 ± 2,4	111,3 ± 32,7	8,4 ± 4,5	3,2 ± 3,3	0,4 ± 2,2	0,8 ± 2,5
	60s Gruppe A	6,6 ± 4,1	48,6 ± 19,6	3,6 ± 2,8	-2,0 ± 2,9	105,9 ± 32,1	8,7 ± 4,2	3,1 ± 3,0	0,9 ± 3,0	1,7 ± 1,9
	60s Gruppe B	6,1 ± 3,3	43,1 ± 20,1	3,9 ± 2,9	-2,0 ± 1,9	117,2 ± 32,8	8,1 ± 3,5	3,4 ± 2,8	-0,1 ± 1,4	0,2 ± 3,1
	60s Gruppe C	6,3 ± 4,6	57,1 ± 19,8	3,7 ± 5,8	-2,2 ± 2,3	111,9 ± 34,8	8,5 ± 6,1	3,3 ± 4,4	0,3 ± 1,2	0,4 ± 2,5
grün/blau	30s Gesamt	2,6 ± 2,2	26,5 ± 17,3	1,2 ± 1,8	-2,0 ± 2,1	53,8 ± 25,3	4,6 ± 3,0	1,0 ± 1,2	-0,1 ± 1,9	0,3 ± 1,6
	30s Gruppe A	3,4 ± 2,5	22,3 ± 10,7	1,5 ± 1,8	-2,3 ± 2,1	59,9 ± 22,4	5,7 ± 3,3	1,7 ± 1,2	0,0 ± 1,7	0,8 ± 1,8
	30s Gruppe B	1,6 ± 2,1	32,1 ± 19,2	0,9 ± 1,8	-1,6 ± 1,7	49,2 ± 20,0	3,3 ± 2,0	0,6 ± 1,1	-0,1 ± 1,6	0,0 ± 1,4
	30s Gruppe C	3,0 ± 1,8	27,6 ± 20,7	1,6 ± 2,2	-1,8 ± 2,6	51,5 ± 30,6	4,8 ± 3,3	0,9 ± 1,3	-0,1 ± 2,4	0,1 ± 1,7
grün/rot	30s Gesamt	2,5 ± 2,0	27,1 ± 18,6	1,1 ± 1,8	-1,7 ± 2,0	54,0 ± 25,4	4,2 ± 2,6	0,9 ± 1,5	0,0 ± 2,1	0,1 ± 1,5
	30s Gruppe A	3,1 ± 2,5	18,3 ± 13,2	1,5 ± 2,2	-2,0 ± 2,5	57,0 ± 24,5	5,1 ± 3,0	1,3 ± 1,9	-0,3 ± 2,6	0,0 ± 1,7
	30s Gruppe B	2,5 ± 1,5	24,1 ± 18,0	1,3 ± 1,7	-1,4 ± 1,2	57,8 ± 22,7	3,9 ± 1,9	1,0 ± 1,2	0,3 ± 1,6	0,2 ± 1,5
	30s Gruppe C	1,6 ± 1,7	37,3 ± 18,9	0,6 ± 1,6	-1,7 ± 1,8	45,6 ± 26,4	3,3 ± 2,4	0,3 ± 1,5	0,0 ± 1,6	0,0 ± 1,4

Tabelle 3: Arterien, statistische Zusammenfassung

Venen		Mittleres Maximum der Dilatation	Zeit bis zum mittleren Maximum der Dilatation	Mittlere Dilatation am Ende des Flickers	mittleres Minimum der Konstriktion	Zeit bis zum mittleren Minimum der Konstriktion	Scheitelwert	Zeitnormierte Fläche unter der Kurve während der Flickerapplikation	Zeitnormierte Fläche unter der Kurve nach der Flickerapplikation	mittlere Abweichung von der Baseline 50s - 70s nach Flickerende
grün/ -	20s Gesamt	3,8 ± 2,3	22,2 ± 12,9	2,4 ± 2,2	-1,9 ± 1,6	44,5 ± 36,2	5,7 ± 2,8	1,2 ± 1,9	0,7 ± 2,5	0,1 ± 1,5
	20s Gruppe A	3,6 ± 2,5	23,9 ± 11,1	2,3 ± 1,9	-1,9 ± 1,5	41,5 ± 38,2	5,5 ± 3,0	0,6 ± 1,2	1,1 ± 3,2	0,0 ± 1,2
	20s Gruppe B	3,2 ± 2,0	20,4 ± 13,1	1,9 ± 2,6	-1,5 ± 1,4	50,6 ± 32,3	4,7 ± 2,0	1,2 ± 2,1	-0,2 ± 2,0	0,2 ± 2,3
	20s Gruppe C	4,7 ± 2,2	21,7 ± 14,1	3,5 ± 1,7	-2,0 ± 2,2	45,1 ± 38,9	6,8 ± 3,1	2,2 ± 2,0	1,2 ± 1,6	0,0 ± 1,2
	30s Gesamt	4,0 ± 3,2	30,3 ± 15,8	2,5 ± 2,4	0,7 ± 2,0	110,0 ± 26,3	3,4 ± 2,6	1,4 ± 2,0	1,1 ± 2,0	0,4 ± 1,6
	30s Gruppe A	3,6 ± 2,4	29,3 ± 17,2	2,9 ± 2,0	0,7 ± 1,9	115,8 ± 29,1	2,8 ± 2,9	1,7 ± 1,8	1,7 ± 2,1	1,0 ± 1,1
	30s Gruppe B	3,2 ± 1,8	31,3 ± 13,1	2,0 ± 2,3	0,1 ± 2,0	109,1 ± 27,0	3,0 ± 2,0	1,0 ± 1,4	0,0 ± 1,4	-0,2 ± 1,2
	30s Gruppe C	5,6 ± 4,1	30,0 ± 16,1	3,3 ± 2,4	1,0 ± 2,1	106,1 ± 22,6	4,6 ± 2,7	1,5 ± 2,7	1,2 ± 1,9	0,2 ± 2,6
	60s Gesamt	5,7 ± 3,1	46,9 ± 17,4	4,9 ± 3,0	-0,9 ± 2,5	134,2 ± 31,2	6,6 ± 3,4	3,5 ± 2,8	1,3 ± 1,9	1,0 ± 1,5
	60s Gruppe A	6,3 ± 2,8	51,8 ± 15,9	5,8 ± 2,5	-0,9 ± 3,0	136,5 ± 33,2	7,2 ± 3,4	3,6 ± 2,5	1,8 ± 2,2	1,7 ± 1,5
	60s Gruppe B	4,9 ± 2,1	41,5 ± 17,1	4,0 ± 2,0	-1,2 ± 1,5	136,8 ± 34,4	6,1 ± 2,6	2,9 ± 2,3	0,5 ± 1,3	0,3 ± 1,2
	60s Gruppe C	5,8 ± 4,1	47,9 ± 17,8	4,8 ± 4,0	-0,5 ± 2,6	127,8 ± 28,8	6,3 ± 4,0	3,7 ± 3,7	1,6 ± 1,9	1,1 ± 1,6
grün/blau	30s Gesamt	2,5 ± 1,5	24,9 ± 14,4	1,5 ± 1,7	-1,2 ± 1,1	55,1 ± 28,4	3,7 ± 1,6	1,2 ± 1,3	0,3 ± 1,3	0,3 ± 1,5
	30s Gruppe A	2,7 ± 1,5	22,7 ± 10,9	1,5 ± 1,8	-1,1 ± 0,8	57,7 ± 30,0	3,8 ± 1,4	1,2 ± 1,3	0,3 ± 1,2	0,3 ± 1,7
	30s Gruppe B	2,2 ± 1,6	23,4 ± 17,2	1,6 ± 1,7	-1,3 ± 1,3	61,3 ± 26,2	3,4 ± 1,5	1,1 ± 1,3	-0,1 ± 1,1	0,0 ± 1,3
	30s Gruppe C	2,8 ± 1,4	27,8 ± 13,6	1,4 ± 1,5	-1,2 ± 1,1	50,1 ± 29,2	4,0 ± 1,9	1,2 ± 1,2	0,7 ± 1,4	0,6 ± 1,5
grün/rot	30s Gesamt	2,6 ± 1,8	27,6 ± 15,0	1,2 ± 1,7	-1,6 ± 2,2	62,1 ± 30,5	4,3 ± 2,9	1,0 ± 1,2	0,0 ± 1,7	-0,1 ± 1,4
	30s Gruppe A	3,2 ± 1,9	32,7 ± 14,5	1,4 ± 1,8	-2,1 ± 2,1	55,5 ± 34,6	5,3 ± 2,9	1,1 ± 1,3	0,1 ± 1,6	-0,1 ± 1,6
	30s Gruppe B	2,8 ± 1,7	28,0 ± 16,6	1,6 ± 2,0	-1,3 ± 1,7	68,3 ± 28,4	4,1 ± 2,6	1,4 ± 1,4	0,4 ± 1,8	0,1 ± 1,4
	30s Gruppe C	2,0 ± 1,8	22,7 ± 11,2	1,1 ± 1,7	-1,7 ± 2,6	57,4 ± 30,6	3,7 ± 3,1	0,7 ± 1,2	-0,4 ± 1,8	-0,4 ± 1,3

Tabelle 4: Venen, statistische Zusammenfassung

5.6 Blutdruck und Pulsmessungen

Jeweils zu Beginn und nach Abschluss einer Teiluntersuchung wurde bei den Probanden der Blutdruck und Puls mithilfe eines Bose-Selbstmessgerätes bestimmt. Bei jedem Probanden wurden so 10 Messungen durchgeführt. Das Gerät hat eine empirische Standardabweichung von ca. 5 mmHg. Mit den gewonnenen Werten wurde nach der Formel

$$\text{MAD} = \text{RR}_{\text{diastolisch}} + 1/3 \times (\text{RR}_{\text{systolisch}} - \text{RR}_{\text{diastolisch}})$$

der mittlere arterielle Blutdruck berechnet und die Differenz zwischen der Messung vor und nach der Flickerstimulation ermittelt. Aus den Pulsdaten wurde ebenfalls die Differenz vor und nach der Flickerstimulation berechnet und sämtliche Werte einer Gruppe gemittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Alle Gruppen
grün/-, 20 s	Mittelwert MAP-Diff.	-1,42	1,88	3,43	1,01
	Mittelwert Pulsdiff.	-3,31	-1,38	1,15	-1,19
grün/-, 30 s	Mittelwert MAP-Diff.	-2,55	-2,85	1,44	-1,52
	Mittelwert Pulsdiff.	4,67	2,41	-0,53	2,19
grün/-, 60 s	Mittelwert MAP-Diff.	1,85	-1,40	-0,53	0,02
	Mittelwert Pulsdiff.	-0,25	1,47	1,08	0,82
grün/blau, 30 s	Mittelwert MAP-Diff.	-0,19	1,24	0,40	0,43
	Mittelwert Pulsdiff.	2,07	0,50	1,80	1,43
Grün/rot, 30 s	Mittelwert MAP-Diff.	0,87	0,57	0,27	0,58
	Mittelwert Pulsdiff.	-1,67	-0,71	0,69	-0,47
Alle Untersuchungen	Mittelwert MAP-Diff.	-0,29	-0,11	1,00	0,56
	Mittelwert Pulsdiff.	0,52	0,46	0,82	0,11

Tabelle 5: Blutdruck und Pulsmessung

6. Diskussion

6.1 Allgemeine Bemerkungen

Bei 35 Messungen einer Vene und bei 60 Messungen einer Arterie konnten von insgesamt 606 durchgeführten Untersuchungen keine verwertbaren Ergebnisse gewonnen werden. Ursachen hierfür waren:

- Das Messfeld ist während der Flickerstimulation nicht auf dem zu messenden Gefäß geblieben, sondern in einen anderen Bereich der Retina gesprungen.
- Das Messfeld ist während der Flickerstimulation auf ein anderes, benachbartes Gefäß gesprungen (besonders dann, wenn die Gefäße annähernd parallel angeordnet waren).
- Mit Beginn der Flickerstimulation konnten keine Werte ermittelt werden.
- Die Aufnahme der Retina war trotz korrekter Einstellung der Helligkeit der Lichtquelle zu dunkel oder zu hell.
- Besonders bei älteren Probanden waren die retinalen Gefäße dünn und wenig kontrastreich, so dass eine Fixierung des Messfeldes nicht möglich war.
- Der Proband ist während der Untersuchung öfters eingeschlafen (Probleme bereiteten hier die Sekunden vor dem Einschlafen, in denen das Messfeld den oszillierenden Augenbewegungen nicht mehr folgen konnte).
- Der Proband war zu unruhig und konnte sich nicht auf die Fixierungshilfe im Sichtfeld konzentrieren, folglich war es nicht möglich, das Messfeld auf ein Gefäß einzustellen.

Probleme mit der Fixierung des Messfeldes während der Flickerstimulation traten fast ausschließlich beim monochromatischen Flicker auf, hier sind die Helligkeitsunterschiede während der Stimulation mit einem Kontrast von 25:1 am größten und führen zu Problemen bei der Datengewinnung. Bei der Untersuchung mit dem monochromatischen Flicker ist bedingt durch das Schließen des Shutters jede zweite Einzelaufnahme des Videorecorders dunkel, so dass hier kein Gefäßdurchmesser oder keine Augenbewegungen aufgezeichnet werden können. Die lokalen Unterschiede zum nächsten normal belichteten Einzelbild sind größer als in einer kontinuierlich beleuchteten Videosequenz. Dies erklärt die Fälle, bei denen während der Flickerapplikation keine Messwerte gewonnen werden konnten [16]. Beim polychromatischen Flicker wurden fast immer während der gesamten Untersuchung Daten gewonnen, jedoch war die Varianz der Werte größer als beim monochromatischen Flicker. Aussagekräftige Reaktionen ergaben sich hier häufig nur durch Mittelung mehrerer untersuchter Probanden wobei die Einzeluntersuchungen keine reproduzierbaren Ergebnisse brachten.

Unterschiede in den Altersgruppen zeigten sich folgendermaßen: In der Gruppe A sind anteilig die meisten aller untersuchten Probanden während der Untersuchung eingeschlafen. Die Konzentration während der ca. einstündigen Messungsreihe reduzierte sich sehr stark, so dass besonders gegen Ende qualitativ schlechtere Messungen resultierten. Diejenigen Probanden aus der Gruppe A, die sich über den gesamten Untersuchungszeitraum konzentrieren konnten, brachten die besten Ergebnisse aller untersuchten Personen, da die Gefäßkontraste und Durchmesser am stärksten waren und sich somit kaum Probleme mit der Fixierung des Messfeldes ergaben. In der Gruppe B zeigten sich insgesamt die konstantesten Ergebnisse. Die meisten der hier untersuchten Probanden konnten sich über den gesamten Versuchszeitraum konzentrieren; mit der Einstellung des Messfeldes am Beginn der Untersuchung ergaben sich kaum Probleme. Bei den Probanden der Gruppe C ergaben sich die meisten Probleme mit dem geringen Kontrast und Durchmesser der Gefäße, so dass es hier oft zu Schwierigkeiten mit der Fixierung des Messfeldes auf ein bestimmtes Gefäß kam. Ferner wurden die Probanden dieser Gruppe schnell unruhig und zeigten sich weniger kooperativ. Hier konnten, bedingt durch die vielen Blickrichtungsänderungen, nur wenig Daten gewonnen werden.

6.2 Unterschied von Arterien zu Venen

Das unterschiedliche Ansprechen auf die Flickerlichtstimulation lässt die führende Rolle der Arterien in der retinalen Autoregulation vermuten. Ziel der Autoregulation ist es, den Transport der benötigten Stoffwechselprodukte über die Kapillaren, dem Endorgan, in diesem Fall der Retina, sicher zu stellen [8]. Nach Stimulation mit Flickerlicht wird die erhöhte Stoffwechselaktivität der Retina durch eine prompte und schnelle Dilatation der Arterien beantwortet. Der hierdurch erhöhte Blutfluss führt den stimulierten Zellen in kurzer Zeit die benötigten Produkte zu. Diese schnelle Dilatation wird wahrscheinlich durch eine verzögert ansprechende Gegenregulation gebremst, wodurch sich die verminderte Anstiegssteilheit im Kurvenverlauf erklären ließe, oder die Dilatation wird durch einen anderen, langsameren Mechanismus aufrecht erhalten. Die Plateauphase zeigt das Gleichgewicht der Regulations- und Gegenregulationsmechanismen an. Nach Ende der Flickerapplikation führt der trägere Gegenregulationsmechanismus zu einer überschießenden Konstriktion. Die Rolle der Venen ist eher in der Feinregulation dieser Reaktion zu sehen, deren

Aktivität evtl. auch durch Abbauprodukte der erhöhten Stoffwechselaktivität gesteuert wird, wodurch sich die weitere Dilatation nach Flickerende erklären könnte. Die Regulation unter Flickerapplikation ist jedoch sicherlich eine andere, was aus den verschiedenen Kurvencharakteristika ersichtlich ist. Insgesamt ergibt sich jedoch ein sehr logischer Ablauf aus Stimulation, Aktion, Regulation und Gegenregulation, auch wenn die genauen biochemischen Vorgänge zum Teil noch unklar und wahrscheinlich sehr komplex sind.

Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Untersuchungen zur Reaktion von Arterien und Venen auf Flickerlichtstimulation [19] können durch unsere Messungen bestätigt werden.

6.3 Vergleich der Flickerdauer

Die Dilatation der Arterien läuft nach Beginn der Flickerapplikation zunächst gleich schnell ab, auch der Übergang in die Plateauphase findet annähernd zum gleichen Zeitpunkt statt. Interessanterweise dilatieren die Arterien abhängig von der Flickerdauer jedoch unterschiedlich schnell weiter. Am langsamsten bei 20 s Flickerdauer und am schnellsten bei 60 s Flickerdauer, so als wisse die Arterie schon vorher, welche Flickerdauer sie erwarte. Aus Sicht des Stoffwechsels macht dies ja auch Sinn, da bei 60 s Reizdauer entsprechend mehr Nährstoffe von den reizverarbeitenden Zellen benötigt werden. Unklar ist jedoch, wie es zu diesem unterschiedlichen Verhalten der Plateauphase kommt. Die Probanden waren über den Versuchsablauf informiert und wussten, welcher Teilversuch jeweils durchgeführt wurde. Man kann hier folglich davon ausgehen, dass eine zentrale Modulation der arteriellen Antwort auf die Flickerprovokation stattfindet, d.h. abhängig davon, wie lange oder stark der Reiz durch die Probanden erwartet wurde, kann nach einer immer gleichen Startreaktion der Dilatation der weitere Dilatationsverlauf, zentral gesteuert, schneller oder langsamer ablaufen.

Nach Ende der Flickerprovokation läuft die Konstriktionsphase unabhängig von der Flickerdauer gleich stark ab. Die überschießende Konstriktion unter die Baseline war nach 30 s Flickerdauer am ausgeprägtesten. Interessanterweise ist 50 bis 70 s nach Ende des Flickers nur bei 20 s und 30 s Flickerdauer kein Abweichen von der Baseline mehr feststellbar. Im Anschluss an die überschießende Konstriktion beim 60

s Flicker persistierte jedoch eine leichte Dilatation der Arterie mit einer Abweichung von der Baseline von $0,8 \pm 2,5$ %.

Im venösen Schenkel zeigt sich eine unterschiedliche Dilatationsgeschwindigkeit beim 60-s-Flicker im Gegensatz zum 20-s- und 30-s-Flicker. Analog zu den Arterien lässt dies ebenfalls eine zentrale Modulation der Dilatationsphase vermuten, abhängig davon, wie lange der Reiz erwartet wird. Die deutlichste Dilatation wird nach 60 s Flickerdauer gemessen (mittleres Maximum der Dilatation $5,7 \pm 3,1$ %). Die Geschwindigkeit der Konstriktion nach Flickerende variiert ebenfalls abhängig von der Flickerdauer. Am deutlichsten läuft die Konstriktionsphase nach 30 s Flickerdauer ab. Die Konstriktion nach 20 s und 60 s Flickerdauer sind annähernd gleich. Auffallend ist, dass nach 60s Flickerdauer, wie bei den Arterien, eine leichte Dilatation mit $1,0 \pm 1,5$ % Abweichung von der Baseline persistiert.

6.4 Vergleich zwischen mono- und polychromatischem Flicker

Sowohl im arteriellen wie auch im venösen System zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Reaktion auf mono- bzw. polychromatisches Flickerlicht. Die Reaktionen auf polychromatisches Flickerlicht der Qualität grün/rot oder grün/blau sind nahezu identisch. Der Kurvenverlauf zeigt bei beiden jedoch ein deutlich geringeres Ansprechen auf die Flickerprovokation als beim monochromatischen Flicker. Mögliche Ursache hierfür könnten die unterschiedlichen Reizverarbeitungssysteme (Stäbchen und Zapfen) sein. Während der monochromatische Flicker wahrscheinlich eher die Stäbchenzellen der Retina stimuliert, die für das Hell-Dunkel-Sehen verantwortlich sind, findet die Stimulation beim polychromatischen Flicker im Bereich der Zapfenzellen, die für das Farbsehen des Auges verantwortlich sind, statt. Da die Zapfenzellen weniger lichtempfindlich als die Stäbchenzellen sind [26], ist auch die Reaktion der Gefäße auf den polychromatischen Flicker weniger ausgeprägt.

Im Ablauf der Phasen (Dilatation, Plateauphase bei den Arterien, Konstriktion) unterscheiden sich die Reaktionen der Gefäße jedoch nicht.

In der Studie von Kotliar et al. [8] wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem grün/blau und dem grün/rot Flicker gefunden werden. Das Maximum der Dilatation beim grün/rot Flicker war hier größer als beim grün/blau Flicker. In unserer Studie konnte dies nicht nachgewiesen werden, hier lag das mittlere Maximum der Dilatation der Arterien beim grün/rot Flicker mit $2,5 \pm 2,0$ % sogar unter dem des grün/blau Flickers mit $2,6 \pm 2,2$ %. Ursache für das Fehlen dieses Unterschiedes ist möglicherweise der, dass der Stimulus für die Gefäßreaktion eine Helligkeitsänderung durch die Flickerstimulation war und die verschiedenen Flickerfarben nicht so stark wie vermutet ins Gewicht fallen. Die Änderung des Helligkeitsunterschiedes ist beim grün/blau und grün/rot Flicker nämlich gleich.

6.5 Vergleich der Altersgruppen

Insgesamt ergibt sich kein einheitliches Muster. Keine der Altersgruppen hat in signifikant mehr Untersuchungen das höchste Maximum der Dilatation, das geringste Minimum der Konstriktion oder ähnliche Anstiegssteilheiten.

Dennoch ergeben sich Auffälligkeiten bei den unterschiedlichen Flickerapplikationen. Bei der monochromatischen 20-s-Flickerapplikation zeigen sich bei den Arterien unterschiedlich steile Dilatationskurven zu Beginn der Flickerapplikation, die entsprechend ihrer Anstiegssteilheit auch in unterschiedliche Dilatationsmaxima münden. Die geringste Dilatation zeigt hier Gruppe A mit $3,1 \pm 1,9$ %, gefolgt von Gruppe B mit $4,1 \pm 2,9$ %. Die deutlichste Dilatation mit $5,2 \pm 5,1$ % findet sich im Kollektiv der Gruppe C. Interessanterweise ist die Zeit bis zum Erreichen des mittleren Maximums bei Gruppe A mit $23,4 \pm 15,7$ s am längsten. Gruppe B benötigt hierfür im Durchschnitt $18,9 \pm 11,4$ s und Gruppe C mit $16,9 \pm 12,7$ s am kürzesten. Die entsprechenden Reaktionen lassen sich bei den verschiedenen Altersgruppen im venösen Schenkel jedoch nicht nachweisen.

Beim monochromatischen Flicker mit 30 s lassen sich keine auffälligen Verteilungsmuster finden.

Der monochromatische Flicker mit 60 s zeigt die konstantesten Ergebnisse aller von uns durchgeführten Untersuchungen zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Hier sind die Abweichungen der Kurvenverläufe am geringsten. Allerdings verläuft

die Plateauphase der Gruppe C bei den Arterien sehr unruhig. Dies zeigt sich auch in den anderen Flickeruntersuchungen. Somit können hier die Ergebnisse von Nagel et al. bestätigt werden, die zeigten, dass die Streuung der Reaktionen auf Flickerlicht mit steigendem Alter zunimmt [16].

Beim polychromatischen Flicker zeigt sich ebenfalls kein einheitliches Bild der verschiedenen Altersgruppen. Die Abweichungen in bestimmten Phasen der Gefäßreaktion sind zum Teil erheblich, auffallend sind hier besonders die Abweichungen nach Ende der Flickerapplikation. Keine der Altersgruppen zeigt jedoch signifikant häufiger das größte Maximum der Dilatation oder das geringste Minimum der Konstriktion. Auch in der Geschwindigkeit des Ablaufs der einzelnen Phasen lässt sich keine Konstanz in den Altersgruppen finden. Ausgehend von der Annahme, dass die Gefäßreaktion aufgrund der altersbedingten physiologischen Zelldegeneration bei älteren Probanden weniger ausgeprägt oder langsamer abläuft als bei jungen, überrascht dieses Ergebnis. In Versuchen mit dem RVA von Jeppesen et al. wurde eine verminderte Antwort von retinalen Arterien jenseits des 40. Lebensjahres festgestellt [7], allerdings war der Versuchsaufbau hier grundlegend verschieden, denn es wurde kein Flickerlicht als Reiz, sondern eine Steigerung des systemischen MAP durch körperliche Anstrengung verwendet und nur die autoregulativen Prozesse untersucht, welche die Blutdrucksteigerung in den retinalen Arterien nach sich zieht.

6.6 Blutdruck und Pulsmessungen

Da in Voruntersuchungen mit dem RVA von Nagel et al. gezeigt werden konnte, dass die arterielle Reaktion bei Patienten mit Hypertonie, unabhängig vom Alter, geringer als die bei einem gesunden Patientengut ist [16], wurden von der Untersuchung Patienten mit Hypertonie ausgeschlossen.

Da der Einfluss von Blutdruck- bzw. Pulsschwankungen während der Messung noch nicht vollständig geklärt ist, führten wir Blutdruck und Pulsmessungen vor und nach der Flickerapplikation durch. Der Tabelle 5, bei der die Abweichungen vom mittleren arteriellen Blutdruck sowie der Pulsfrequenz vor und nach der Flickerapplikation zusammengefasst sind, kann man entnehmen, dass die Blutdruck- und

Pulsänderungen sehr gering waren. Dies schließt einen Messfehler durch zu starke Blutdruck- oder Pulsschwankungen aus.

Im Gegenschluss lässt sich feststellen, dass durch die Flickeruntersuchung keine relevanten Blutdruck- oder Pulsänderungen provoziert werden.

7. Zusammenfassung

Mit dem RVA ergibt sich eine elegante Methode, die Reaktion von retinalen Arterien und Venen auf verschiedene Stimuli nicht-invasiv zu analysieren. Statische Aufnahmen der Retina, wie sie bisher verwandt wurden, geben keinen so genauen Einblick in physiologische und schließlich auch pathologische Vorgänge wie sie nun mit dem RVA, der dynamische Prozesse erfasst, möglich sind.

Bisherige Untersuchungen mit dem RVA konnten zeigen, dass sich die Reaktion von Venen und Arterien auf die Stimulation mit Flickerlicht unterscheiden. Verschiedene Analysen zu unterschiedlichen Flickerfrequenzen und möglichen Einflussfaktoren wie Alter und Blutdruck, sowie deren Reproduzierbarkeit, schafften die Grundlage dieser Dissertation.

Gegenstand dieser Untersuchung war erstens, welche Flickerdauer sich als am sinnvollsten für weitere Untersuchungen herausstellt, zweitens inwiefern sich die Gefäßreaktionen auf mono- und polychromatisches Flickerlicht unterscheiden und drittens, ob sich eine Altersabhängigkeit bei den Untersuchungen mit dem RVA finden lässt.

Wir untersuchten insgesamt 61 anamnestisch gesunde Probanden. Verglichen wurden die Reaktionen des retinalen Gefäßsystems auf unterschiedlich lange Flickerzeiten (20 s, 30 s und 60 s) beim monochromatischen Flicker, sowie die unterschiedlichen Reaktionen auf monochromatisches und polychromatisches Flickerlicht der Farben grün/blau und grün/rot. Gemessen wurde jeweils die Reaktion einer Arterie und einer Vene dieser Probanden. Für die unterschiedlichen Flickerzeiten und die Untersuchung der Reaktion auf mono- bzw. polychromatisches Flickerlicht wurden jeweils alle Untersuchungen gemittelt. Zur Feststellung, ob sich eine Alterabhängigkeit in der Untersuchung finden lässt, wurden die Messungen in

drei Altersgruppen mit jeweils etwa 20 Probanden aufgeteilt (Gruppe A 21 bis 29 Jahre, Gruppe B 30 bis 59 Jahre, Gruppe C 60 bis 85 Jahre) und getrennt ausgewertet.

Insgesamt konnten nur 84,3 % aller durchgeführten Messungen ausgewertet werden. Die Unmöglichkeit der Fixierung des Messfeldes auf einen bestimmten Gefäßabschnitt während der Flickerprovokation war hierbei das häufigste Problem. Die interindividuellen Abweichungen der durchgeführten Messungen waren so groß, dass erst die Mittelung der gewonnenen Daten mehrerer Probanden zu aussagekräftigen Reaktionsverläufen führten.

Die Arbeiten, die bisher zur unterschiedlichen Reaktion von Arterien und Venen auf Flickerlichtstimulation mit dem RVA durchgeführt wurden, können durch unsere Untersuchungen zum großen Teil bestätigt werden. Unabhängig von der Art und Länge der Stimulation zeigten die Arterien ein spontaneres Ansprechen auf die Stimulation, nach einer schnellen Dilatationsphase flacht der Kurvenverlauf im Sinne einer Plateauphase ab, vermutlich durch einsetzende Gegenregulationsmechanismen. Es entwickelt sich ein „steady state“. Nach Flickerende kommt es bei den Arterien zu einer überschießenden Konstriktion unter das Baselinenniveau bis sich kein Unterschied zur Baseline mehr feststellen lässt. Bei den Venen ist die Reaktion auf Flickerlicht im Vergleich zu den Arterien etwas verzögert. Nach einer schnellen Dilatationsphase gehen auch die Venen in ein steady-state der langsameren Dilatation über. Die Konstriktion verläuft langsamer als bei den Arterien und es zeigt sich keine überschießende Konstriktion unter die Baseline.

Beim Vergleich der Flickerdauer mit dem monochromatischen Flicker zeigt sich interessanterweise eine unterschiedlich schnelle Dilatationsgeschwindigkeit abhängig von der erwarteten Flickerdauer bei den Arterien. Am schnellsten dilatieren die Arterien bei 60s Flickerdauer, am langsamsten bei 20 s Flickerdauer. Verantwortlich hierfür ist möglicherweise eine zentrale Modulation der Reaktionsabläufe, welche die Dilatation steuern. Sowohl im arteriellen als auch im venösen Schenkel zeigen sich die größten Dilatationsmaxima bei 60s Flickerdauer. Während sich nach Ende der Flickerapplikation bei 20 s und 30 s Flickerdauer, 50 bis

70 s nach Flickerende kein Abweichen der Gefäßdurchmesser von der Baseline mehr feststellen lässt, persistiert nach 60 s Flickerdauer eine leichte Dilatation.

Der Vergleich des monochromatischen mit dem polychromatischen Flicker zeigt im arteriellen und im venösen System eine deutlichere Reaktion auf die monochromatische Flickerapplikation. Die Dilatationsmaxima waren bei den Arterien und bei den Venen größer. Bei den Arterien war die Zeit bis zum Erreichen des Dilatationsmaximums kürzer und das mittlere Minimum der Konstriktion deutlicher. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich, dass beim polychromatischen Flicker nur definierte Anteile der Zapfenpopulation, abhängig von der Flickerfarbe, gereizt werden. Außerdem ist der Hell-Dunkel-Unterschied beim polychromatischen Flicker geringer als beim monochromatischen Flicker.

Der Vergleich der Altersgruppen zeigt im Rahmen unserer Untersuchungen keine Altersabhängigkeit der retinalen Gefäßreaktion auf die Provokation mit Flickerlicht. Zwar finden sich in Einzelversuchen auffällige Unterschiede in den Kurvenverläufen, insgesamt zeigt jedoch keine der Altersgruppen ein konstantes Abweichen von den anderen Gruppen. Beim monochromatischen Flicker mit 60 s zeigen sich die geringsten Abweichungen zwischen den verschiedenen Altersgruppen.

Für weiterführende Studien mit dem RVA ist unserer Meinung nach der monochromatische Flicker mit 60 s am geeignetsten, da sich hier die deutlichsten Ergebnisse im Vergleich der verschiedenen Flickerzeiten, der unterschiedlichen Flickerqualität und die geringsten Abweichungen zwischen den Altersgruppen zeigen.

8. Anhang

8.1 Literatur

1. Blum, M.; Kubetschka, U.; Hunger-Dathe, W.; Bachmann, K.; Müller, U.; Strobel, J.: Autoregulation retinaler Arteriolen bei Patienten mit Diabetes mellitus und Normalprobanden. In: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2000, Band 216, S. 40-44

2. Chen, H.; Patel, V.; Wiek, J.; Rassam, S.; Kohner, E.: Vessel diameter changes during the cardiac cycle. In: *Eye*, 1994, Band 8, S. 97-103
3. Gaethgens, P.: Flow of blood through narrow capillaries: Rheological mechanism determining capillary hematocrit and apparent viscosity. In: *Biorheology* 1980, Band 17, S. 183–189
4. Hardy, P.; Lamireau, D.; Hou, X.; Dumont, I.; Abran, D.; Nuyt, A.; Varma, D.; Chemtob, S.: Major role for neuronal NO synthase in curtailing choroidal blood flow autoregulation in newborn pig. In: *Journal of Applied Physiology*, 2001, Band 91, Nr. 4, S. 1655-1662
5. Hayreh, S.: The ophthalmic artery. III. Branches. In: *British Journal of Ophthalmology* 1962, Band 46, S. 212–2247
6. Huemer, K.; Garhofer, G.; Zawinka, C.; Golestani, E.; Litschauer, B.; Schmetterer, L.; Dorner, G.: Effects of dopamine on human retinal vessel diameter and its modulation during flicker stimulation. In: *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, 2003, Band 284(1), S. 358-363
7. Jeppesen, Peter; Gregersen, Pernille; Bek, Toke: The age-dependent decrease in the myogenetic response of retinal arterioles as studied with the Retinal Vessel Analyzer. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 2004, Band 242, Nr. 11, S. 914–919
8. Kotliar, Konstantin; Vilser, Walthard; Nagel, Edgar; Lanzl, Ines: Retinal vessel reaction in response to chromatic flickering light. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 2004, Band 242, S. 377-379.
9. Lanzl, Ines; Witta, B.; Kotliar, Konstantin; Vilser, Walthard: Retinal vessel reaction to 100% O₂-breathing - functional imaging using the retinal vessel analyzer with 10 volunteers. In: *Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde*, 2000, Band 217(4), S. 231-235
10. Laties, A.M.: Central retinal artery innervation. Absence of adrenergic innervation to intraocular branches, in: *Archive of Ophthalmology* 1967, Band 77, S. 405–409
11. Michelson, Georg; Patzelt, Alexander; Harazny, Joana: Flickering light increases retinal blood flow. In: *Retina*, 2002, Band 22, S. 336–343.
12. Nagel, Edgar; Vilser, D.; Fuhrmann, G.; Vilser, W.; Lang, G.: Dilatation of large retinal vessels after increased intraocular pressure. In: *Ophthalmologe*, 2000, Band 97, Nr. 11, S. 742-747

13. Nagel, Edgar; Vilser, Walthard; Lanzl, Ines: Retinal vessel reaction to short-term IOP elevation in ocular hypertensive and glaucoma patients. In: *European Journal of Ophthalmology*, 2001, Band 11, Nr. 4, S. 338-344
14. Nagel, Edgar; Vilser, Walthard; Lanzl, Ines: Functional analysis of retinal vessel diameter reaction to artificially raised intraocular pressure in glaucoma patients with and without dorzolamide therapy. In: *Vasa*, 2002, Band 31, Nr. 4, S. 230-234
15. Nagel, Edgar; Vilser, Walthard; Lanzl, Ines: Online human conjunctival vessel diameter analysis. A clinical-methodical study. In: *Clinical hemorheology and microcirculation*, 2003, Band 28, Nr. 4, S. 221-227
16. Nagel, Edgar; Vilser, Walthard; Lanzl, Ines: Age, Blood Pressure, and Vessel Diameter as Factors Influencing the Arterial Retinal Flicker Response. In *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Mai 2004, Vol. 45, Nr. 5, S. 1486–1492.
17. Nagel, Edgar; Vilser, Walthard: Flicker observation light induces diameter response in retinal arterioles: a clinical methodological study. In: *British Journal of Ophthalmology*, 2004, Band 88, Nr. 1, S. 54-56
18. Nagel, Edgar; Vilser, Walthard; Lanzl, Ines: Dorzolamide influences the autoregulation of major retinal vessels caused by artificial intraocular pressure elevation in patients with POAG: a clinical study. In: *Current Eye Research*, 2005, Band 30, S. 129-137
19. Nagel, E.; Vilser, W.; Lanzl, I.: Vergleich der Durchmesserreaktion retinaler Arterien und Venen auf Flickerlicht. In: *Ophthalmologe*, 2005, Band 102, S. 787-793
20. Nemeth, J.; Knezy, K.; Tapaszto, B.; Kovacs, R.; Harkanyi, Z.: Different autoregulation response to dynamic exercise in ophthalmic and central retinal arteries: a color Doppler study in healthy subjects. in: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 2002, Band 240, Nr. 10, S. 835–840
21. Pache, M.; Nagel, E.; Flammer, J.: Reproducibility of measurements with the retinal vessel analyzer under optimal conditions. In: *Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde*, 2002, Band 219, Nr. 7, S. 523-527
22. Polak, Katja; Schmetterer, Leopold; Riva, Charles: Influence of Flicker Frequency on Flicker-Induced Changes of Retinal Vessel Diameter. In:

- Investigative Ophthalmology & Visual Science, August 2002, Vol. 48, Nr. 8, S. 2721–2726.
23. Polak, K.; Wimpissinger, B.; Berisha, F.; Georgopoulos, M.; Schmetterer, L.: Effects of sildenafil on retinal blood flow and flicker - induced retinal vasodilatation in healthy subjects. in: Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2003, Band 44, Nr. 11, S. 4872–4876
 24. Renz-Polster, Herbert; Braun, Jörg: Basislehrbuch Innere Medizin, 2. Auflage, München, Jena, Urban & Fischer Verlag, 2001
 25. Riva, C.; Grunwald, J.; Petrig, B.: Autoregulation of human retinal blood flow, in: Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1986, Band 27, S. 1706 – 1712
 26. Schiebler, Theodor; Schmidt, Walter; Zilles, Karl: Anatomie, 8. Auflage, Berlin, Springer-Verlag, 1999
 27. Seifert, B.-U.; Vilser, W.: Retinal Vessel Analyzer (RVA) - design and function. in Biomedizinische Technik, 2002, 47, Suppl 1, S. 678-681
 28. Statistisches Bundesamt, Bevölkerung Deutschlands bis 2050. Presseexemplar, Juni 2003
 29. http://www.vetpharm.unizh.ch/WIR/00000150/8754__F.htm
 30. Vilser, Walthard, Nagel, Edgar; Lanzl, Ines: Retinal Vessel Analysis - new possibilities. In: Biomedizinische Technik, 2002, 47, Suppl 1, S. 682-685
 31. Yazdanfar, S.; Rollins, A.; Izatt, J.: In vivo imaging of human retinal flow dynamics by color Doppler optical coherence tomography. In: Archive of Ophthalmology, 2003, Band 121, Nr. 2, S. 235–239

8.2 Abbildungsverzeichnis/ Tabellenverzeichnis

- Abbildung 1: Blerversorgung der Orbita, Quelle [26]
Abbildung 2: Blutgefäße des Augapfels, Quelle [26]
Abbildung 3: Der Retinal Vessel Analyzer
Abbildung 4: Fundus- und Datenmonitor, Screenshot
Abbildung 5: Ermittlung des Gefäßdurchmessers
Abbildung 6: Monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 20 s, n=61
Abbildung 7: Monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 30 s, n=61
Abbildung 8: Monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 60 s, n=61

Abbildung 9: Polychromatischer Flicker (grün/ blau), 12 Hz, 30 s, n=61
Abbildung 10: Polychromatischer Flicker (grün/ rot), 12 Hz, 30 s, n=61
Abbildung 11: Arterien, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, n=61
Abbildung 12: Venen, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, n=61
Abbildung 13: Arterien, Flicker 12,5 Hz bzw. 12 Hz, 30 s, n=61
Abbildung 14: Venen, Flicker 12,5 Hz bzw. 12 Hz, 30 s, n=61
Abbildung 15: Arterien, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 20 s, n=61
Abbildung 16: Venen, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 20 s, n=61
Abbildung 17: Arterien, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 30 s, n=61
Abbildung 18: Venen, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 30 s, n=61
Abbildung 19: Arterien, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 60 s, n=61
Abbildung 20: Venen, monochromatischer Flicker, 12,5 Hz, 60 s, n=61
Abbildung 21: Arterien, polychromatischer Flicker (grün/rot) 12 Hz, 30 s, n=61
Abbildung 22: Venen, polychromatischer Flicker (grün/rot), 12 Hz, 30 s, n=61
Abbildung 23: Arterien, polychromatischer Flicker (grün/blau), 12 Hz, 30 s, n=61
Abbildung 24: Venen, polychromatischer Flicker, (grün/blau), 12 Hz, 30 s, n=61

Tabelle 1: Versuchsablauf

Tabelle 2: Versuchsparameter

Tabelle 3: Arterien, statistische Zusammenfassung

Tabelle 4: Venen, statistische Zusammenfassung

Tabelle 5: Blutdruck und Pulsmessung

8.3 Veröffentlichungen

Die in dieser Dissertation erhobenen Daten wurden in der Zeitschrift Investigative Ophthalmology & Visual Science, May 2008, Vol. 49, No. 5 unter dem Titel: Effect of Aging on Retinal Artery Blood Column Diameter Measured along the Vessel Axis bereits veröffentlicht.

9. Danksagung

Mein Dank gilt dem Leiter der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikums Rechts der Isar, Herrn Prof. Dr. med. Dr. (Lond) Chris P. Lohmann für die

Ermöglichung dieser Studie, Frau Prof. Dr. med. Ines M. Lanzl für die fortwährende intensive und wohlwollende Unterstützung mit Rat und Tat, meinem Betreuer Herrn PhD Konstantin E. Kotliar für die kompetente, unkomplizierte und freundliche Betreuung rund um die Durchführung und Auswertung der Studie, meinem Vater Dr. rer. nat. Michael Mücke für die Durchsicht und konstruktive Kritik, Herrn Dr. Andreas Wiescher, allen Probanden, die an den Untersuchungen teilgenommen haben und der Firma IMEDOS GmbH, Weimar, im speziellen Herrn Dr. ing. habil. Walthard Vilser für das technische Inventar und Hilfestellungen.