TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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

Zeitliche, laterale, örtliche und funktionelle Reproduzierbarkeit der Messungen von Längsschnittprofilen retinaler Gefäße mit dem Retinal Vessel Analyzer

Isabelle Wirtz

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

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 11.06.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2011 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ARPS	average reduced power spectrum
ca.	circa
CCD	Charge-coupled Device
dpt	Dioptrien
DVA	Dynamic Vessel Analyzer
Hz	Hertz
HFW	High Frequency Waves, Hochfrequenzwellen
LFW	Low Frequency Waves, Niedrigfrequenzwellen
µm	Mikrometer
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
MU	measurement unit
N.	Nervus
nm	Nanometer
RU	relative unit
RVA	Retinal Vessel Analyzer
sog.	sogenannt
SVHS	Super Video Home System
V.	Vena

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Grundlagen 1
1.1 Anatomie des Auges 1
1.1.1 Netzhaut (Retina) 2
1.1.2 Choroidea 2
1.2 Gefäßversorgung der Netzhaut 3
1.2.1 Retinaler und choroidaler Kreislauf 3
1.2.1.1 Blutversorgung über die A. centralis retinae 5
1.2.1.2 Blutversorgung über die Choroidea 7
1.2.2 Feinbau der retinalen Gefäße 8
1.2.2.1 Retinale Arterien und Arteriolen 9
1.2.2.2 Retinale Venen und Venolen 10
1.2.2.3 Retinale Kapillaren 10
1.2.3 Innervation der retinalen Gefäße 11
1.3 Physiologie der retinalen Zirkulation 12
1.3.1 Hämodynamische Überlegungen 12
1.3.1.1 Perfusionsdruckgradient 13
1.3.1.2 Gefäßwiderstand 13
1.3.2 Definition Gefäßdurchmesser 15
1.3.3 Regulation des retinalen Blutfluss 15
1.3.4 Längsschnittprofile der Gefäße der Mikro- und Makrozirkulation 16
2 Zielsetzung 18
3 Material und Methoden 20
3.1 Probanden 20
3.2 Der Retinal Vessel Analyzer 20
3.3 Stimulation der retinalen Gefäße mit Flickerlicht 23
3.4 Untersuchung der Probanden mit dem RVA 25
3.5 Auswertung der Videobänder 26
3.6 Erhebung von Längsschnittprofilen der retinalen Gefäße 27
3.7 Spektralanalyse von Gefäßlängsschnittprofilen 29
3.8 Statistische Auswertung 31
4 Ergebnisse 34
4.1 Zeitliche Reproduzierbarkeit: Vergleich zwischen erster und zweiter Messung 34
4.1.1 Arterien 34

4.1.2 Venen 37
4.2 Laterale Reproduzierbarkeit: Vergleich der Messungen zwischen linkem und rechtem Auge 39
4.2.1 Arterien 40
4.2.2 Venen 40
4.3 Örtliche Reproduzierbarkeit: Vergleich der Messungen an Messstelle 0 und Messstelle 2 41
4.3.1 Arterien 44
4.3.2 Venen 45
4.4 Funktionelle Reproduzierbarkeit: Vergleich der Messungen von Baseline und Dilatation 47
4.4.1 Arterien 48
4.4.2 Venen 48
5 Diskussion 49
5.1 Vergleich zwischen erster und zweiter Messung 50
5.2 Vergleich der Messungen zwischen linkem und rechtem Auge 51
5.3 Vergleich der Messungen an Messstelle 0 und Messstelle 2 52
5.4 Vergleich der Messungen von Baseline und Dilatation 55
5.5 Allgemeines Fazit 56
6 Zusammenfassung 58
7 Literaturverzeichnis 60
8 Abbildungsverzeichnis 69
9 Tabellenverzeichnis 70
10 Danksagung 71
11 Lebenslauf 72

1 Einleitung und Grundlagen

Das Auge stellt das wichtigste Sinnesorgan des Menschen dar, denn es übernimmt mit 80% den größten Anteil unserer Sinnesempfindungen. [16,69] Aber auch die Transparenz seiner optischen Medien macht das Auge zu einem ganz besonderen Organ. Während das Blutgefäßsystem des übrigen menschlichen Körpers durch Haut und Gewebe bedeckt und somit nicht sichtbar ist, kann die Blutzirkulation des Auges, und insbesondere der Netzhaut, nicht-invasiv *in vivo* beurteilt werden. [63] Es häufen sich auch die Beweise, dass vaskuläre Faktoren zur Entstehung vieler Augenerkrankungen beitragen. [8] Aber auch systemische Gefäßerkrankungen bei Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie, Krankheiten, die in den Industriestaaten immer mehr zunehmen, können im Auge durch Ophthalmoskopie direkt diagnostiziert und deren Fortschreiten bei regelmäßigen Folgeuntersuchungen beobachtet werden. [63] Des Weiteren bietet sich die aus der Embryogenese herrührende Verwandtschaft der retinalen Gefäße mit den Gehirngefäßen an, durch Bildgebung der retinalen Gefäße das Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen, wie Demenz oder Schlaganfall, frühzeitig einzuschätzen. Durch die demographische Entwicklung mit einer immer älter werdenden Gesellschaft ist ein weiterer Anstieg dieser Erkrankungen zu erwarten. [56] Das Auge kann also nicht nur Spiegel der Seele, sondern auch des Körpers sein. Dadurch könnten sich Möglichkeiten zur Früherkennung, Verlaufskontrolle aber auch zur Therapieüberwachung nicht nur okulärer, sondern auch systemischer Erkrankungen ergeben.
Der Retinal Vessel Analyzer (RVA) eignet sich besonders zur Untersuchung der retinalen Gefäße, da er es ermöglicht das dynamische Verhalten der Gefäße in vivo zu untersuchen.

1.1 Anatomie des Auges

Das Auge ist ein komplex aufgebautes Sinnesorgan, dessen Anatomie und Physiologie bereits vielfach beschrieben worden ist. [53,25,16] Es soll deshalb im Folgenden nur auf die zum Verständnis dieser Arbeit beitragenden Strukturen genauer eingegangen werden. Eine Übersicht über den Grundbau des Auges zeigt Abbildung 1.

1.1.1 Netzhaut (Retina)

Die ***Retina*** ist eine sehr dünne und transparente Membran mit einer Oberfläche von ca. 266 mm². Sie besteht aus verschiedenen Schichten (s. Abb. 2), die zu zwei Anteilen zusammengefasst werden: der ***neurosensorischen Retina*** und dem ***retinalen Pigmentepithel***. Die Innenfläche des Auges wird von der Netzhaut von der Papille bis zur Ora serrata ausgekleidet, wo sie dann in den Ziliarkörper übergeht. Dabei erreicht die Retina ihre größte Dicke an der Papille mit etwa 0,56 mm und wird zur Peripherie hin dünner, so dass ihre Dicke an der Ora serrata nur noch ca. 0,1 mm beträgt. [53] Die Aufgabe der Retina ist es das ins Auge einfallende Licht in elektrische Impulse umzuwandeln und an das Gehirn weiterzuleiten. [40] Die Lage der Retina im Auge ist auf Abbildung 1 zu sehen.

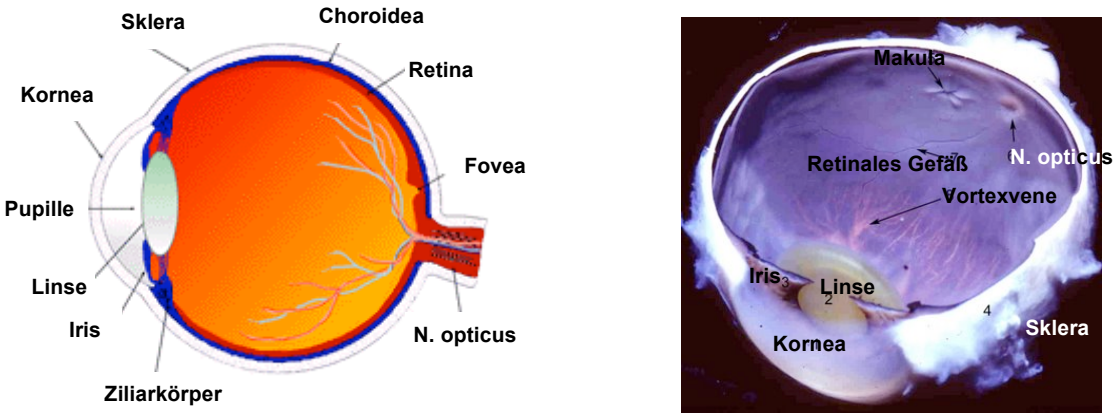

Abbildung 1: links: schematischer Querschnitt des Auges [26]; rechts: Querschnitt durch ein menschliches Auge [41]

1.1.2 Choroidea

Die ***Choroidea*** ist ein hochvaskularisiertes und pigmentiertes Gewebe, welches, zwischen Retina und Sklera gelegen, von der Ora serrata bis zum N. opticus reicht. Sie ist, ebenso wie Iris und Ziliarkörper, ein Bestandteil der Uvea. Die Choroidea ist hell- bis dunkelbraun und besitzt ein schwammartiges Aussehen. Von außen nach innen besteht sie aus vier Schichten: Suprachoroidea, Stroma, Choriokapillaris und Bruch-Membran. Die Dicke der Choroidea wird auf 0,2 bis 0,3 mm am posterioren Pol und auf 0,1 bis 0,15 mm an der Ora serrata geschätzt. [53] Mehr als 80 % des

okulären Blutflusses verläuft durch die Choroidea und versorgt die äußeren Netzhautschichten (Photorezeptoren und retinales Pigmentepithel). [63] Durch ihren hohen Blutfluss trägt sie auch zur Überwachung und Stabilisierung der Temperatur des Auges bei. [3,55]

1.2 Gefäßversorgung der Netzhaut

1.2.1 Retinaler und choroidaler Kreislauf

Die Retina hat von allen Gewebearten im menschlichen Körper den höchsten Sauerstoffverbrauch pro Gewichtseinheit. Um dieser metabolischen Anforderung gerecht zu werden besitzt sie zwei unterschiedliche Gefäßsysteme: zum Einen die ***retinalen Gefäße***, zum Anderen das ***Gefäßsystem der Uvea***. [54] Obwohl beide Gefäßkreisläufe ihren Ursprung in der A. ophthalmica haben, so unterscheiden sie sich doch morphologisch und funktionell. [60] Zu den Blutgefäßen der Uvea gehören die Gefäßbetten von Iris, Ziliarkörper und Choroidea. Die retinalen Gefäße liegen in den inneren zwei Dritteln der Retina, welche sie auch versorgen, wohingegen das äußere Drittel avaskulär ist und über die Choroidea per diffusionem ernährt wird. [8] (s. Abb. 2)

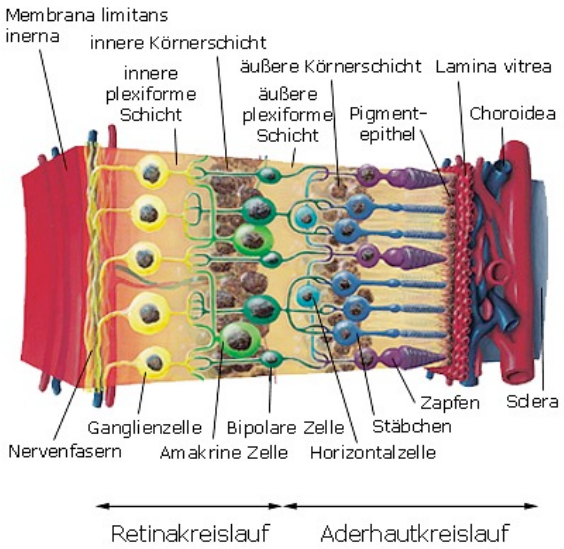

Abbildung 2: Versorgung der Retina durch zwei unterschiedliche Gefäßkreisläufe [75]

Die ***A. ophthalmica***, erster Ast der A. carotis interna, stellt den Hauptzuflussweg des Blutes zum Auge dar. [63] Sie betritt die Orbita über den Canalis opticus und verläuft in der Mehrzahl der Fälle inferolateral des N. opticus. [19] Dabei gibt sie folgende Hauptäste ab: ***A. centralis retinae***, jeweils eine ***mediale und laterale A. ciliaris posterior***, sowie Äste zu den Augenmuskeln. [18] (s. Abb. 3)

Die ***posterioren Ziliararterien*** teilen sich noch vor erreichen des Augapfels in die Aa. ciliares posteriores longae et breves. Die kurzen posterioren Ziliararterien variieren in ihrer Anzahl von 15 bis 20, während hingegen es immer zwei lange posteriore Ziliararterien sind. Die Aa. ciliares posteriores longae verlaufen im suprachoroidalen Raum entlang des horizontalen Meridians des Augapfels nach vorne. Typischerweise teilen sie sich nahe der Ora serrata und versorgen Iris, Ziliarkörper, anteriore Choriokapillaris und einen Teil der posterioren Choriokapillaris mit Blut. [63,8] Die kurzen posterioren Ziliararterien durchdringen die Sklera unmittelbar neben dem N. opticus, vorwiegend in der nasalen und temporalen Region. Sie versorgen die posteriore Choroidea und den größten Teil des vorderen Sehnervens. Die medialen und lateralen Aa. ciliares posteriores breves bilden oft Anastomosen in Form eines elliptischen Kreises um den Sehnerven, den sog. Zinn-Haller-Gefäßkranz. [8]

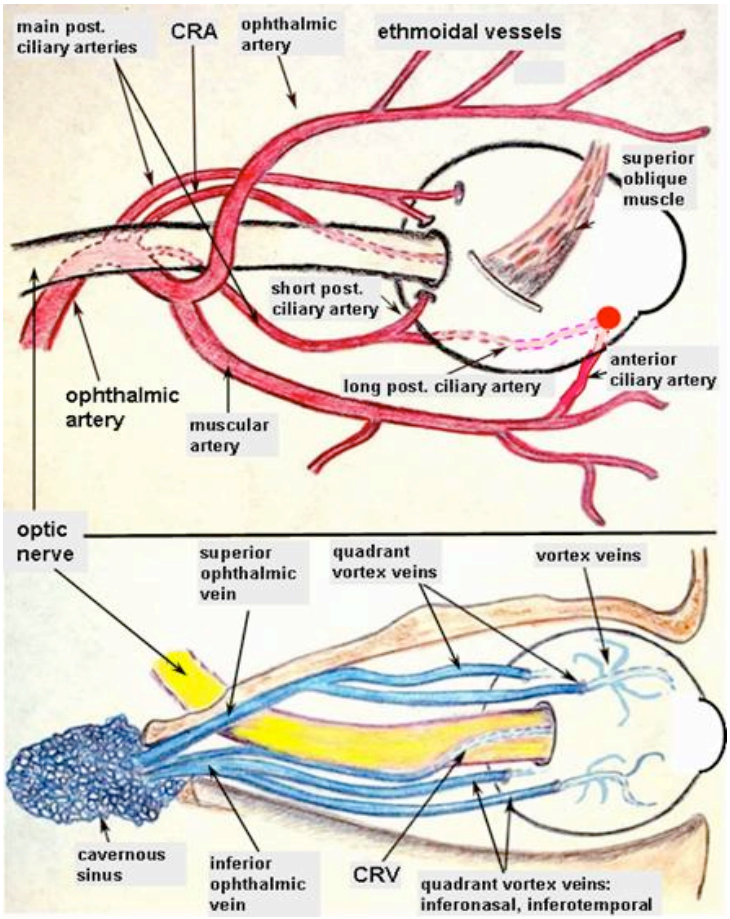

Abbildung 3: Gefäßversorgung der Retina [42,31]

1.2.1.1 Blutversorgung über die A. centralis retinae

Die ***A. centralis retinae*** durchdringt die Nervenscheide des N. opticus etwa 10 mm hinter dem Augapfel und verläuft dann im Nervengewebe des N. opticus. [63] An der Papille tritt sie dann ins Auge ein und teilt sich in zwei große Äste. Diese teilen sich wiederum in ***Arteriolen***, welche jeweils einen Quadranten der Retina versorgen. [60] Die Gefäße verlaufen in der Nervenfaserschicht. [8] Es folgen weitere dichotome Verzweigungen oder aber es zweigen kleine präkapilläre Arteriolen ab. Dabei werden die retinalen Gefäße von der Papille zur Peripherie hin zunehmend dünner, so dass die Gefäßdurchmesser von 120 µm auf 8-15 µm abnehmen. [54]

Obwohl es keine arterio-venösen Shunts in der normalen Retina gibt, sind die terminalen Gefäße, die präkapillären Arteriolen und die postkapillären Venolen, in der Peripherie durch ein ***Kapillarbett*** verbunden. Ähnliche kapilläre Anastomosen verbinden die perifovealen terminalen Arteriolen und Venolen. Dabei findet sich in

der Fovea eine kapillarfreie Zone von ca. 400–500 µm Durchmesser. [60] In einem großen Teil der Netzhaut sind die Kapillaren schichtweise angeordnet mit zwei Schichten von flachen kapillären Netzwerken. Im Zentrum der Netzhaut werden diese Netzwerke dicht und können drei- bis vierschichtig werden, wohingegen sie in der Peripherie weniger dicht werden, so dass nur noch eine Schicht existiert. Die extrem periphere Retina ist avaskulär. [8] Eine kapillarfrei Zone umgibt auch die retinalen Arteriolen. [60] (s. Abb. 4)

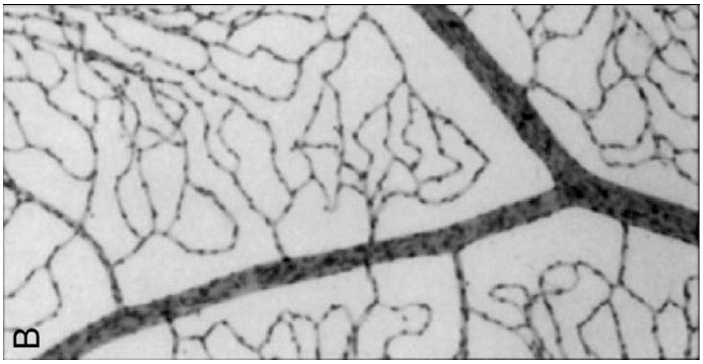

Abbildung 4: Kapillarfreie Zone um eine Arteriole [60]

Versuche mit Schweinen haben gezeigt, dass diese Gefäße Endarterien sind und keine Anastomosen eingehen. [11] Ein Verschluss der retinalen Gefäße führt folglich zu einem Untergang der inneren retinalen Schichten. [68] Ab einer Ischämiezeit von etwa 105 Minuten entsteht ein irreversibler Schaden der Netzhaut. [20]
Die A. centralis retinae stellt normalerweise den einzigen Zufluss zum retinalen Gefäßsystem dar. In 20 % der Fälle findet sich jedoch ein zilioretinales Gefäß an der Papille. Dieses kann die zentrale Retina bei einem ischämischen Verschluss der A. centralis retinae weiter versorgen. [54]

Der ***venöse Abfluss*** der Retina und des anterioren N. opticus erfolgt fast ausschließlich über die ***V. centralis retinae***, die wiederum in die ***V. ophthalmica superior*** und anschließend in den ***Sinus cavernosus*** drainiert. Die retinalen Venen verlaufen ebenso wie die Arterien in der Nervenfaserschicht. [8]
Die retinalen Gefäße sind in der Ophthalmoskopie gut sichtbar und stellen deshalb die in dieser Arbeit untersuchten Gefäße dar. (s. Abb. 5)

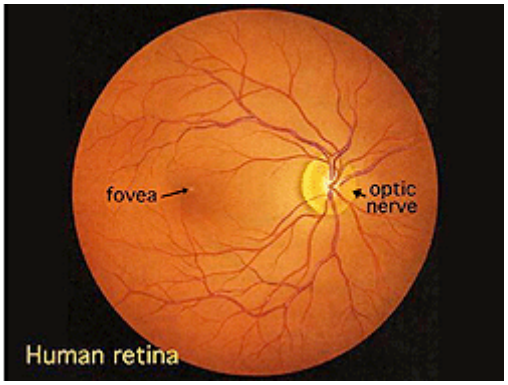

Abbildung 5: Normaler Fundus mit retinalen Gefäßen [27]

1.2.1.2 Blutversorgung über die Choroidea

Im Stroma der ***Choroidea*** befindet sich ein großes Netzwerk von sich verzweigenden kleinen ***Arterien*** und ***Arteriolen***, sowie venöse Gefäße. Die arteriellen Gefäße sind nicht fenestriert. Die kleinen Arterien haben einen Durchmesser von 40-90 µm und die Arteriolen von ca. 20-40 µm. Die stromalen Venen bilden die ***Vortexvenen***. Dabei ist der Durchmesser für größere Venen bei 100-300 µm und für kleinere Venen bei 10-40 µm. Kurze posteriore Ziliarnerven versorgen den größten Teil der Gefäßstrukturen der Choroidea. [53]

Die ***Choriokapillaris*** stellt das kapilläre Bett der Choroidea dar. Am hinteren Pol liegt der Querschnitt dieses Gefäßnetzes bei 3-18 µm, wohingegen er am Äquator bei 6-36 µm im Querschnitt und bei 36-400 µm in der Länge liegt. Im Bereich der Makula beträgt der Gefäßdurchmesser etwa 20 µm und andernorts variiert er zwischen 18 und 50 µm. Diese Kapillaren sind erheblich weiter im Querschnitt als Kapillaren des übrigen Körpers. Sie besitzen Fenestrierungen von 80 nm im Durchmesser. [53]

Die posterioren Ziliararterien, sowie auch die Vortexvenen, folgen einer segmentalen Verteilung in der Choroidea. Die choroidalen Gefäße sind Endarterien. [17]

Die Choroidea wird hauptsächlich über das ***Vortexvenensystem*** drainiert, welches sich in die ***superiore*** und ***inferiore V. ophthalmica*** und schließlich in den ***Sinus cavernosus*** entleert. [8] (s. Abb. 6)

Abbildung 6: Vortexvene [42]

Die Gefäße der Choroidea sind nur bei pigmentarmem Fundus sichtbar, da sie normalerweise vom Pigmentepithel der Retina verdeckt werden. Sie sind deshalb nicht Gegenstand der Untersuchungen dieser Arbeit.

Die Durchblutung des übrigen Auges ist anderweitig schon detailliert beschrieben worden [8,63] und ist ebenfalls nicht Bestandteil dieser Arbeit.

1.2.2 Feinbau der retinalen Gefäße

Alle Blutgefäße haben ein gemeinsames Bauprinzip, wobei Abweichungen vom gemeinsamen Grundbauplan je nach Größe und Lage des Gefäßes vorkommen. Von innen nach außen unterscheidet man dabei folgende drei Schichten der Gefäßwand (s. Abb. 7):

- ***Tunica intima (kurz: Intima)***: Sie besteht aus einem einschichtigen Endothel, das an das Gefäßlumen grenzt, dem Stratum subendotheliale und der Membrana elastica interna.
- ***Tunica media (kurz: Media)***: Sie besteht aus einer ringförmigen Schicht glatter Muskelzellen und der Membrana elastica externa.
- ***Tunica externa (kurz: Externa oder Adventitia)***: Sie besteht aus kollagenem Bindegewebe und verbindet das Gefäß mit seiner Umgebung. In ihr verlaufen Nervenfasern und bei größeren Gefäßen die Vasa vasorum. [43]

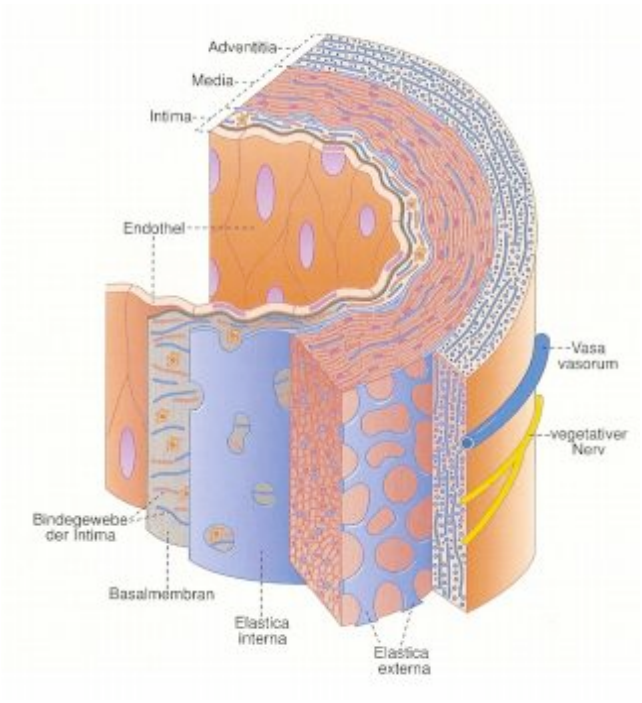

Abbildung 7: Wandaufbau am Beispiel einer Arterie [72]

1.2.2.1 Retinale Arterien und Arteriolen

Die ***Intima*** der retinalen Arterien besteht aus einer ***Endothelzellschicht***, an die sich eine ***Basalmembran*** anschließt. Kollagenfibrillen können vorkommen, es finden sich jedoch keine elastischen Fasern und keine Membrana elastica interna. [63]

Die ***Media*** der größeren peripapillären Gefäße besteht aus fünf bis sieben Schichten ***glatter Muskelfasern***, die zirkulär angeordnet sind. Sie sind wiederum von einer dicken ***Basalmembran*** umgeben, die Kollagenfibrillen enthält. [63]

Diese histologischen Eigenschaften unterscheiden die retinalen Arterien von muskulären Arterien gleicher Größe in anderen Organen. Die ungewöhnlich stark entwickelte Muskulatur erlaubt diesen Gefäßen eine stärkere Konstriktion auf chemische Reize oder Druckänderungen. [54]

Je weiter sich die größeren Gefäße verzweigen und sich dem Äquator nähern, umso geringer ausgeprägt ist ihre Media. In der Peripherie finden sich nur noch etwa zwei Schichten glatter Muskelzellen. Ab diesem Punkt sollten die retinalen Gefäße als Arteriolen bezeichnet werden. Sie ähneln den Arterien, sind aber kleiner im Durchmesser (8-15 µm). [63]

Die ***Adventitia*** besteht aus ***kollagenem Bindegewebe***, das mit der Basalmembran der äußersten Muskelschicht der Media verbunden ist und in direktem Kontakt zu

den retinalen Gliazellen steht. Die arterioläre Adventitia ist nur schwach ausgeprägt. [63]

1.2.2.2 Retinale Venen und Venolen

Im Allgemeinen verlaufen die retinalen Venen und Venolen mit ihren korrespondierenden Arterien und Arteriolen. Wenn sich die Arterien und Venen kreuzen, liegt meist die Arterie über (Richtung Glaskörper) der Vene. In einem Drittel der Fälle liegt die Vene oben. An solchen Kreuzungsstellen teilen sich Arterie und Vene eine gemeinsame Adventitia. Durch Kompression der Vene durch die kreuzende Arterie kann es an solchen Stellen häufig zu einem retinalen Venenastverschluss kommen. [63]
Die ***Intima*** der Venen besteht aus einer ***Endothelzellschicht***, die mit der Basalmembran der innersten Muskelschicht der Media verbunden ist. Die ***Media*** der größten Venen der posterioren Retina besteht aus mehreren Schichten längs angeordneter ***glatter Muskelzellen***. [63] Zur Peripherie hin werden die Muskelschichten durch ***Perizyten*** ersetzt. Diese besitzen nicht die gleiche kontraktile und strukturelle Stärke der glatten Muskelzellen, welche die Arterien umgeben. Dadurch ist das Lumen der Venen flexibel und kann sich durch Fluktuationen im retinalen Blutfluss, die häufig mit pathologischen Prozessen assoziiert sind, ändern. [54] Den größten Anteil an der Gefäßwand stellt die ***Adventitia*** dar. Sie besteht aus locker angeordneten ***kollagenen Fasern*** und ***Adventitiazellen*** und tritt in direkten Kontakt mit den Gliazellen der Retina. [63]
Venolen sind gewöhnlich kleiner als 20 µm im Durchmesser. Die Intima besteht aus einer perizytenähnelnden Zellschicht. Es findet sich kein Elastin. Die Adventitia besteht aus der Basalmembran, die die Perizyten umgibt. [63]

1.2.2.3 Retinale Kapillaren

Die retinalen Kapillaren sind wie ein großes Spinnennetz zwischen dem arteriellen und dem venösen System der Retina aufgespannt. Nur die schon oben erwähnten Bereiche Fovea, sowie die Zone um größere Arterien und Venen als auch die ganz periphere Retina sind frei von Kapillaren. Da es normalerweise keine direkten Shunts

zwischen Arteriolen und Venolen gibt, stellt das Kapillarsystem die einzige Verbindung zwischen dem Zu- und Abfluss-System der Retina dar. [54]
Die retinalen Kapillaren haben einen Durchmesser von 4-6 µm. Ihre Wand besteht aus einer kontinuierlichen Schicht abgeflachter und längsorientierter ***Endothelzellen*** und einer lückenhaften Schicht längsorientierter ***Perizyten***. [63] Die Endothelzellen bilden untereinander *tight junctions*, so dass keine Metabolite frei durch die Zellwand durchdringen können. Die *tight junctions* sind kontinuierlich und bilden die anatomische Grundlage für die ***Blut-Retina-Schranke***. [54] Den Perizyten wird eine kontraktile Funktion sowie eine Beteiligung an der Regulation des retinalen Blutflusses auf dem Niveau der Mikrozirkulation zugeschrieben. [21] Die Perizyten sind dicht aneinander gedrängt, so dass ein Verhältnis von Perizyten zu Endothelzellen von 1:1 resultiert. Dies ist ein relativ hohes Verhältnis im Vergleich zum übrigen zentralen Nervensystem. Die Perizyten der retinalen Kapillaren sind mit vielen fingerförmigen Fortsätzen ausgestattet, die sich um die anliegenden Endothelzellen legen. [63] Diese Fortsätze ummanteln ca. 85 % des kapillären Endothelröhrchens. [13] Die Basalmembran der Endothelzellen ist gut entwickelt und hängt mit der Basalmembran der Perizyten zusammen. Zwischen den Endothelzellen und den Perizyten ist die Basalmembran dünner, was die Kommunikation der Zellen untereinander fördert. Die Basalmembran der retinalen Kapillaren ist dicker als die der meisten anderen Kapillaren im Körper und kann bei bestimmten Erkrankungen, wie z. B. Diabetes, noch weiter verdicken. [63]
Mit zunehmendem Alter tritt ein Verlust der Endothelzellen auf, gefolgt von einer Degeneration der Perizyten, einer Zunahme des kapillären Gefäßdurchmessers und eine Verdickung und Vakuolisierung der äußeren Basalmembran. [63]

1.2.3 Innervation der retinalen Gefäße

Histologische Studien und Experimente mit Stimulation des autonomen Nervensystems zeigten eine reiche Versorgung der ***Choroidea*** mit ***autonomen vasoaktiven Nerven***, nicht jedoch der retinalen Gefäße. Sympathische Nerven aus dem Ganglion cervicale superius innervieren das choroidale Gefäßbett, sowie die A. centralis retinae bis hin zur Lamina cribrosa, jedoch nicht weiter in die Retina hinein. [60] Gleichwohl befinden sich am Sehnervenkopf und in der Retina α- und β-

adrenerge Rezeptoren [10], sowie Rezeptoren für Angiotensin II [67]. Die ***retinalen Gefäße*** werden ***autoreguliert***. [63]

1.3 Physiologie der retinalen Zirkulation

1.3.1 Hämodynamische Überlegungen

Die ***Rate des retinalen Blutflusses Q*** ist vom Zusammenspiel verschiedener Faktoren abhängig, die, auf der einen Seite, den ***Perfusionsdruck*** und, auf der anderen Seite, den ***Gefäßwiderstand*** bestimmen. Letzterer wird durch die retinalen Gefäße und die Blutviskosität erzeugt. [60]
Für eine nicht komprimierbare, einheitlich visköse Flüssigkeit (Viskosität η), die durch ein zylindrisches Rohr (Länge L) mit konstantem zirkulärem Querschnitt mit Radius r fließt, gilt das sogenannte ***Hagen-Poiseuille-Gesetz***: $Q = \pi r^4 \Delta P / 8\, \eta L$, wobei ΔP die Druckdifferenz zwischen den beiden Rohrenden darstellt. [60]
Die Stromstärke ändert sich demnach mit der vierten Potenz des Radius. Dabei geht man von einer laminaren Strömung aus, d. h. einer Strömung, bei der sich alle Flüssigkeitsteilchen parallel zur Gefäßachse bewegen, die Schichten gleicher Geschwindigkeit konzentrisch angeordnet. Die unmittelbar an die Gefäßwand angrenzende Schicht haftet an der Wand, während sich die weiteren Schichten teleskopartig gegeneinander verschieben, so dass ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil mit einem Maximum der Geschwindigkeit im Axialstrom entsteht. Des Weiteren muss die Strömung für das Hagen-Poiseuille-Gesetz stationär, also zeitlich konstant sein. In den meisten Gefäßen des Körpers findet sich jedoch keine stationäre, sondern eine pulsierende Strömung. Das Strömungsprofil weicht hierbei während des Pulszyklus stark von der Parabelform ab. Hinzu kommt, dass selbst bei stationärer Strömung aufgrund der zahlreichen Aufzweigungen des Gefäßbaums keine Ausbildung eines parabelförmigen Strömungsprofils möglich ist. Das Hagen-Poiseuille-Gesetz lässt daher nur eine Abschätzung der wahren Strömungsparameter zu. [7]
Allerdings gibt es widersprüchliche Untersuchungen zur Beziehung von Volumenflussrate und Gefäßdurchmesser. Riva et al. errechnen einen Exponenten von 2,76±0,16 für Arterien und 2,84±0,13 für Venen für die Abweichung der

Volumenflussrate mit dem arteriellen und venösen Durchmesser. Diese Daten stimmen weitestgehend mit dem *Murray-Gesetz* überein. Dieses sagt einen Exponenten von 3 vorher, für ein Gefäßsystem, welches entweder einen optimalen Kompromiss zwischen Blutvolumen und Gefäßwiderstand sucht oder welches den Gefäßwiderstand minimiert für ein vorgegebenes Volumen. [62,44] Dagegen fanden Feke et al. das Hagen-Poiseuille-Gesetz bestätigt. Hier nahm die Blutflussrate mit steigendem Gefäßdurchmesser mit einer Potenz von 4,1 zu. [12] Nach gegenwärtiger Datenlage ist der normale physiologische Blutfluss in kleinen Arterien von 50-120 µm Durchmesser proportional zum Gefäßdurchmesser mit einer Potenz von 3, der Fluss in ähnlichen Venen proportional zum Gefäßdurchmesser mit einer Potenz von 1. [31]

1.3.1.1 Perfusionsdruckgradient

Der ***Perfusionsdruckgradient***, der das Blut durch die okulären Gefäße treibt, kann als lokaler arterieller Blutdruck minus dem Venendruck der das Auge verlassenden Venen festgesetzt werden. Eine solche Messung kann nicht so einfach direkt durchgeführt werden. Eine indirekte Messmöglichkeit bietet daher die Ophthalmodynamometrie. Von Experimenten mit dieser Technik ist bekannt, dass der retinale arterielle Druck als 2/3 des systemischen arteriellen Blutdrucks angesehen werden kann. Für den venösen Druck lässt sich sagen, dass er nur etwas über dem intraokularen Druck liegt. Deshalb kann der Perfusionsdruckgradient in etwa als ***2/3 des systemischen arteriellen Mitteldrucks minus dem Augeninnendruck*** ausgerechnet werden. [9]

1.3.1.2 Gefäßwiderstand

Wie bereits erwähnt wird der ***Gefäßwiderstand R*** durch ***Blutviskosität***, ***Länge*** und ***Durchmesser*** eines Gefäßes bestimmt: $R=8\eta L/\pi r^4$ Alle diese Faktoren sind variabel und können so den retinalen Blutfluss beeinflussen.

Viskosität:

Wegen seiner Zusammensetzung aus ***Plasma*** und ***korpuskulären Bestandteilen*** ist Blut eine ***heterogene (Nicht-Newton-)Flüssigkeit*** und weist eine variable Viskosität auf, die sog. scheinbare Viskosität [7], die sich mit dem Schergefälle ändert. Bei einem niedrigen Schergefälle ist die Viskosität hoch, hauptsächlich bedingt durch eine reversible Aggregation der Erythrozyten untereinander (*Rouleaux-Effekt*). Die Viskosität verringert sich und wird beinahe konstant bei einem hohen Schergefälle. Eine Zunahme der Plasmaviskosität, der Blutzellkonzentration oder eine Abnahme der Verformbarkeit der Erythrozyten, wie sie bei einigen Erkrankungen vorkommen können, können alle zu einer Erhöhung der Blutviskosität führen. Verlangsamung der retinalen Perfusion kann zu Stase in den retinalen Venen führen und schließlich zu deren Verschluss. [9]

Die hohe Fluidität der Erythrozyten ist auch die Ursache für ein weiteres Phänomen, das in Blutgefäßen mit einem Durchmesser von weniger als 300 µm zu beobachten ist: der ***Axialmigration der Erythrozyten***. Diese werden von der Randzone des durchströmten Gefäßes, in der hohe Geschwindigkeitsgradienten und Schubspannungen bestehen, durch Rotationsbewegungen zur Gefäßachse hin verschoben, wo die Scherung weit geringer ist. Hierdurch kommt es zur Ausbildung einer relativ zellarmen Randzone, die als niedervisköse Gleitschicht der Fortbewegung der zentralen Zellsäule dient. (s. Abb. 8) Dieser Effekt führt mit weiter abnehmendem Durchmesser zu einer deutlichen Herabsetzung der scheinbaren Viskosität, bis bei Durchmessern von 5–10 µm die scheinbare Viskosität nur noch geringfügig größer ist (10-15%) als die Viskosität der zellfreien Flüssigkeit (***Fahraeus-Lindqvist-Effekt***). [7]

Abbildung 8: Axialmigration der Erythrozyten [51]

Länge:

Im retinalen Gefäßbett spielen Änderungen der Gefäßlänge bei der Regulation des Blutflusses keine große Rolle. In einer Vielzahl von Gefäßbetten, wie z. B. dem Lungenkreislauf, kann die Konfiguration der Gefäße modifiziert werden. Durch Öffnen und Schließen von präkapillären Sphinktern an den Bifurkationen der

Arteriolen kann das gesamte Gefäßvolumen verändert werden. Retinale Gefäße besitzen keine Sphinkter, so dass diese Art von Modifikation entfällt. [60]

Durchmesser:
Die Gefäßdurchmesser gehören zu den wesentlichen Stellgliedern, die die okuläre Zirkulation regulieren. [31] Dabei stellen die Endothelzellen das regulierende System im Gefäß dar. Sie kontrollieren seinen Grundtonus sowie seinen Durchmesser als Reaktion auf systemische oder lokale Anforderungen. [29] Wie bereits erwähnt, ist die retinale Zirkulation, im Gegensatz zur choroidalen Zirkulation, unabhängig vom autonomen Nervensystem. [60]

1.3.2 Definition Gefäßdurchmesser

Mit dem nachfolgend beschriebenen RVA ist es möglich retinale Gefäße in vivo und kontinuierlich zu messen. Dabei wird lediglich der ***Durchmesser*** der ophthalmoskopisch sichtbaren ***Erythrozytenstromsäule*** gemessen ohne Plasmarandsaum und Gefäßwand. Für diese Arbeit soll deshalb als Definition des Gefäßdurchmessers der Durchmesser der Erythrozytenstromsäule festgelegt werden. Der Gefäßdurchmesser ändert sich entlang des Ortes, aber auch zeitlich in den einzelnen Gefäßsegmenten. Berücksichtigt man diese ständigen örtlichen und zeitlichen Änderungen, so kann ein Einzelwert den Gefäßdurchmesser und vor allem seine strömungsphysiologische Wirkung nicht erfassen. Konsequenterweise soll der Gefäßdurchmesser wie folgt definiert werden:
Unter Gefäßdurchmesser soll der zeitliche und örtliche Erwartungswert des Durchmessers der Erythrozytenstromsäule eines Gefäßabschnittes verstanden werden. [70]

1.3.3 Regulation des retinalen Blutfluss

Wie bereits erwähnt besitzen die menschlichen retinalen Gefäße keine funktionelle autonome Innervation. Stattdessen ist die retinale Zirkulation einer ***Autoregulation*** unterworfen. [63] Die Autoregulation war 1902 zunächst von Bayliss beschrieben worden als eine lokale Reaktion der Arterienwand auf eine Änderung des Druckes im

Gefäß. [2] Autoregulation meint die Eigenschaft eines Gefäßbetts einen konstanten oder nahezu konstanten Blutfluss innerhalb eines weiten Bereichs von Perfusionsdrücken aufrechtzuerhalten. Heutzutage wird die Autoregulation der Retina in einem viel weiteren Sinn gebraucht. Sie umfasst die lokalen homöostatischen Mechanismen der Regulation des Blutflusses, die in der Retina ein konstantes metabolisches Milieu bereitstellen. Der Blutfluss in der Retina scheint primär durch metabolische Anforderungen kontrolliert zu sein, insbesondere durch den Sauerstoffbedarf. [63]

Die Autoregulation ist eine komplexe physiologische Funktion der Mikrozirkulation. Die genauen Mechanismen, die hinter der Autoregulation stehen, sind bisher nicht bekannt. Zwei Konzepte wurden eingeführt, um dieses Phänomen zu erklären: [63]

- Laut der ***myogenen Theorie*** werden Vasodilatation und Vasokonstriktion durch Zell-Zell-Kommunikation zwischen benachbarten glatten Muskelzellen hervorgerufen, um den Blutfluss bei wechselnden intravaskulären Drücken aufrechtzuerhalten.
- Die ***Theorie der lokalen Metabolite*** postuliert, dass Metabolite oder bisher unbekannte andere Substanzen von der Retina produziert werden, wenn sie metabolisch beansprucht wird und dass diese Metabolite lokale Änderungen im Blutfluss induzieren, um ein konstantes Milieu der Retina aufrechtzuerhalten.

Die retinale Zirkulation zeigt eine Autoregulation innerhalb des physiologischen Bereichs des Augeninnendrucks und damit auch des Perfusionsdrucks (s. o.). [63] Sie ist sensibel für Veränderungen der Gewebelevel von Sauerstoff und Kohlendioxid, für lokale Faktoren, z. B. NO, Prostaglandin, Endothelin, für das Renin-Angiotensin-System und für vasoaktive Stoffe und Medikamente.

1.3.4 Längsschnittprofile der Gefäße der Mikro- und Makrozirkulation

Normale menschliche Gefäße sind keine geraden Rohre. Arterien und Venen besitzen enge und weite Abschnitte, die relativ gleichförmig entlang des Gefäßes verteilt sind. [31] Es scheint, dass die Gefäße ein gleich bleibendes Muster annehmen, welches durch periodische Konstriktionen und Dilatationen charakterisiert ist. [24]

Mit zunehmendem Alter werden die Gefäßprofile unregelmäßiger. [28] Klinische und experimentelle Studien haben gezeigt, dass Arterien in einer pathologisch veränderten Mikro- oder Makrozirkulation lokale Mikroirregularitäten besitzen könnten, die den Blutfluss beeinflussen. Für die Mikrozirkulation wurde mit Hilfe von *in vivo* Mikroskopie ein Muster abwechselnder Konstriktionen und Dilatationen entlang der Gefäße gezeigt, für größere Gefäße mit der Arteriographie. Diese Struktur der Längsschnittprofile der Gefäße wurde von verschiedenen Autoren *stationary arterial waves* (stehende arterielle Wellen) oder auch *corrugated arteries* (wellige Arterien) genannt. Dieses Phänomen wurde zuerst in der Femoralarterie, später auch in den Karotiden, radialen, renalen und Milzarterien, sowie der A. mesenterica superior beobachtet. [29] Eine weitere Besonderheit der arteriellen Längsschnittprofile ist das Aussehen ähnlich einer „Wurstkette“. Dieses kann in der Mikrozirkulation durch einen experimentell erzeugten schweren Bluthochdruck provoziert werden. [1,24] Auch bei Patienten mit unbehandeltem primärem Offenwinkelglaukom konnte eine erhöhte Mikroirregularität der Längsschnittprofile retinaler Arterien während der Gefäßdilatation festgestellt werden. [29]

2 Zielsetzung

Zur Darstellung und Vermessung retinaler Gefäße diente in vielen wissenschaftlichen Studien bisher die Fundusfotographie. Dabei stammte das erste Fundusfoto mit Darstellung von Netzhautanteilen aus dem Jahre 1887. [22]

Eine bessere Darstellung der Gefäße gelang mit der Einführung von Indikatorsubstanzen, die das Gefäßlumen einfärben. Mit Hilfe radioaktiv markierten Phosphors konnten autoregulative Antworten der Netzhautgefäße verschiedener Versuchstiere nachgewiesen werden. [14] Bedeutendster Farbstoff ist wohl das 1871 von Bayer entwickelte Fluorescein. Die sog. Fluoreszenzangiographie gehört in allen Augenkliniken zum Standard in der Diagnostik retinaler Erkrankungen. Man muss jedoch beachten, dass die intravenöse Gabe von z. B. Fluorescein ein invasiver Eingriff ist, der im schlimmsten Fall zu anaphylaktischen Reaktionen bis hin zu Schock und Kreislaufversagen führen kann. Ebenfalls muss bei Patienten mit Niereninsuffizienz die Dosierung entsprechend angepasst werden.

Mit dem Retinal Vessel Analyzer ist ein Gerät auf den Markt gekommen, das sowohl eine nicht-invasive, als auch gleichzeitig eine dynamische Darstellung der retinalen Gefäße erlaubt. In vorausgehenden Studien konnte bisher eine sehr gute zeitliche Reproduzierbarkeit retinaler Gefäßdurchmesser gezeigt werden. [58,66,31] Hingegen wurde der zeitlichen und örtlichen Reproduzierbarkeit von Gefäßlängsschnittprofilen bisher wenig Beachtung geschenkt. Dabei deuten sich Unterschiede in den Gefäßreaktionen auf Provokation, sowie in der Gefäßstruktur beim Vergleich zwischen jungen und alten, sowie zwischen gesunden und kranken (z. B. Glaukom, arterielle Hypertonie, Adipositas) Probanden an. [28,29,31]

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb die zeitliche und örtliche Reproduzierbarkeit der Messungen von Längsschnittprofilen der retinalen Gefäße mit dem RVA zu überprüfen. Dabei soll das Verhalten und die Anatomie der retinalen Gefäße von jungen gesunden Probanden genauer untersucht werden, um bessere Vergleichsmöglichkeiten für weitere Studien mit alten oder kranken Probanden zu schaffen und damit auch die Diagnostik von systemischen oder lokalen Erkrankungen des Auges mit Hilfe des RVA zu verbessern.

Anhand einer temporal oberen Netzhautarterie und –vene werden jeweils die Längsschnittprofile vor, während und nach der Stimulation mit Flickerlicht untersucht.

Dabei sollen folgende Vergleiche gezogen werden:

- Zeitliche Reproduzierbarkeit der Messungen innerhalb von 4 Wochen
- „Laterale“ Reproduzierbarkeit der Messungen von linkem und rechtem Auge
- Örtliche Reproduzierbarkeit der Messungen an 2 verschiedenen Messorten entlang eines Gefäßes: innerhalb von einem Papillendurchmesser und größer als 2 Papillendurchmesser
- Funktionelle Reproduzierbarkeit der Messungen während der Gefäßreaktion auf Flickerlicht: Baseline - Dilatation

3 Material und Methoden

3.1 Probanden

An der Studie nahmen insgesamt 12 junge und gesunde Probanden teil, von denen jeweils 6 weiblich und 6 männlich waren. Das Alter der Probanden lag zwischen 20 und 29 Jahren (24,3 ± 4,7). Über einen Fragebogen, den die Probanden vor ihrer Untersuchung ausfüllten, wurden bekannte systemische Erkrankungen ausgeschlossen (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Epilepsie, Hyperlipidämie, Migräne, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, genetisch bedingte Gerinnungsstörungen, etc.). Es handelte sich bei allen Probanden um Nichtraucher. Alle Probanden gaben keine regelmäßige Medikation an. Des weiteren hatten alle Frauen seit mindestens 6 Monaten keine oralen Kontrazeptiva eingenommen. Der Body-Mass-Index der Probanden lag zwischen 18,8 und 23,2 (21,7 ± 1,47) und somit im altersentsprechenden Normbereich. Fehlsichtigkeiten der Probanden variierten zwischen +2,25 und -5,50dpt im sphärischen Äquivalent. Ein Glaukom wurde ebenfalls ausgeschlossen. Vor den Messungen durften die Probanden weder Kaffee noch Tee trinken. Sie waren weiterhin dazu aufgefordert zu beiden Messungen in einem annähernd gleichen glykämischen Zustand zu erscheinen.

3.2 Der Retinal Vessel Analyzer

Die Vermessungen der Netzhautgefäße wurden mit dem ***Retinal Vessel Analyzer*** (RVA) der Firma IMEDOS GmbH, Weimar, Germany durchgeführt. Dieses Gerät ermöglicht es ***retinale Gefäßdurchmesser nicht-invasiv*** in Abhängigkeit von Zeit und Ort zu messen und zu analysieren. Im Gegensatz zur Fundusfotographie kann somit das ***dynamische Verhalten*** der Gefäßdurchmesser beobachtet werden. [66] [Abb. 9]

Abbildung 9: RVA-Arbeitsplatz [23]

Der RVA und seine Funktionsweise wurden an anderer Stelle schon detailliert beschrieben [66,71,58,70]. Es soll deshalb hier nur ein Überblick gewährt werden, der für das Verständnis dieser Arbeit notwendig ist.

Ein grundlegender Bestandteil des RVA ist die ***Retina- oder Fundus-Kamera FF450*** von Zeiss, Jena, Germany. Mit ihr kann der Augenhintergrund durch die dilatierte Pupille sowohl beleuchtet als auch beobachtet werden. Das Licht wird von den verschiedenen Strukturen der Netzhaut unterschiedlich reflektiert und die Reflexionen werden einer ***CCD-Messkamera*** zugeführt. Durch die roten Blutkörperchen in den Gefäßen wird ein Teil des Lichts absorbiert und die Gefäße somit auf dem Augenhintergrund sichtbar gemacht. Dies bedeutet, dass lediglich die ***Erythrozytenstromsäule*** der Gefäße mess- und sichtbar wird. (s. Kap. 1.3.2) [66] Es entsteht ein ideales ***Helligkeitsprofil*** senkrecht zum Gefäßdurchmesser. Dieses Profil wird nunmehr durch die Abbildungsfehler der optisch abbildenden Schichten des Auges im Zusammenwirken mit dem Abbildungssystem der Netzhautkamera verändert. Zusätzlich überlagern sich dem Profil Helligkeitsänderungen durch lokale Reflexionen und durch Hintergrundstrukturen des Pigmentepithels und der Aderhaut. Im Ergebnis dessen liegt ein mehr oder weniger stark gestörtes reales Helligkeitsprofil vor, in dem sich das Gefäß dunkel gegen das hellere Umfeld abhebt. Die Lage der tatsächlichen Gefäßkanten lässt sich dann aus den Hell- Dunkel-Übergängen dieses Profils bestimmen. Die Ermittlung der tatsächlichen Kantenlagen des Gefäßes in den mit Störungen überlagerten Hell- Dunkel- Übergängen des Gefäßprofiles, die etwa jeweils 1/3 des Gefäßdurchmessers ausmachen, bestimmt wesentlich die Reproduzierbarkeit und den systematischen Fehler der

Messergebnisse. Die Messmarke A (s. Abb. 10) kennzeichnet die richtige Lage der Messmarken entsprechend der Definition des Gefäßdurchmessers. Zur Bestimmung der Lage der Messmarken werden aufwendige ***adaptive mathematische Algorithmen*** eingesetzt, die Gefäße automatisch erkennen, sich an die individuellen Messbedingungen anpassen können und den Messvorgang bei ungenügender Mess-Sicherheit unterbrechen. [70]

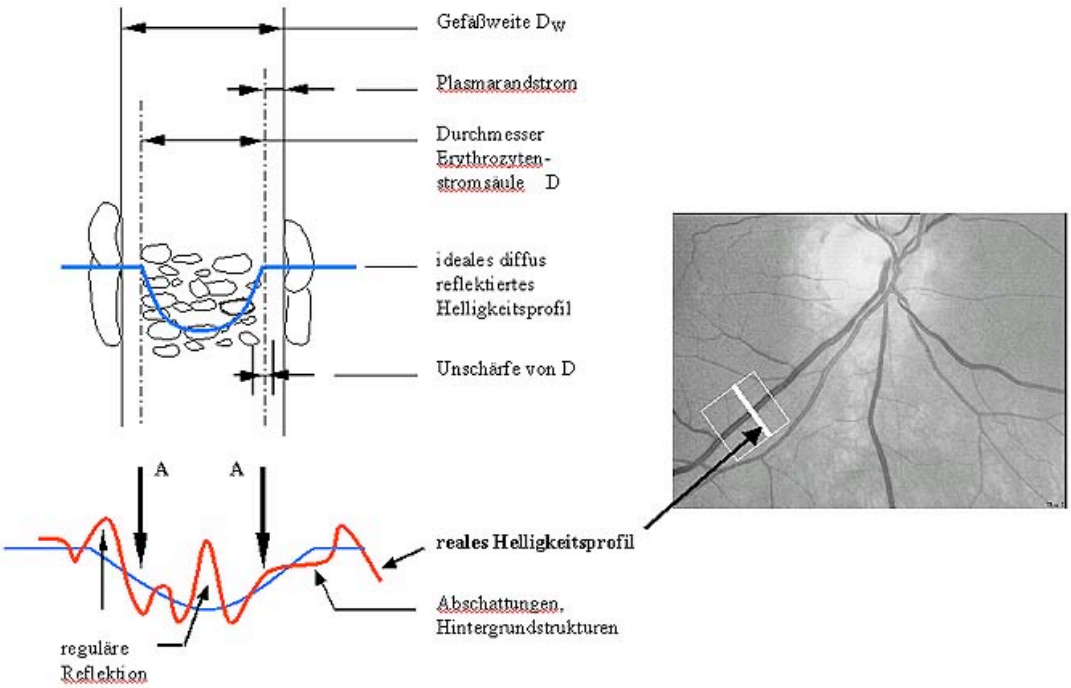

Abbildung 10: Messprinzip des RVA [44]

Um den besten Kontrast zu erreichen, wird ein ***spezieller Grünfilter*** vor die Beleuchtung der Funduskamera eingesetzt. Die Messkamera stellt sowohl dem RVA Kontrollcomputer als auch dem SVHS-Videorekorder ein Standardvideosignal zur Verfügung. Die zusätzliche ***Aufzeichnung*** der Gefäßaufnahmen ermöglicht eine spätere ***offline Auswertung*** der Bilder. Des Weiteren gibt es einen ***Datenmonitor*** und einen ***Fundusmonitor***, auf welchem ein live Bild des Fundus übertragen wird, in dem dann ein bestimmter Messort ausgewählt werden kann. Auf dem ***Computer*** befinden sich die ***Datenbank***, sowie ***Mess-*** und ***Analyseprogramme***. [66] [Abb. 11]

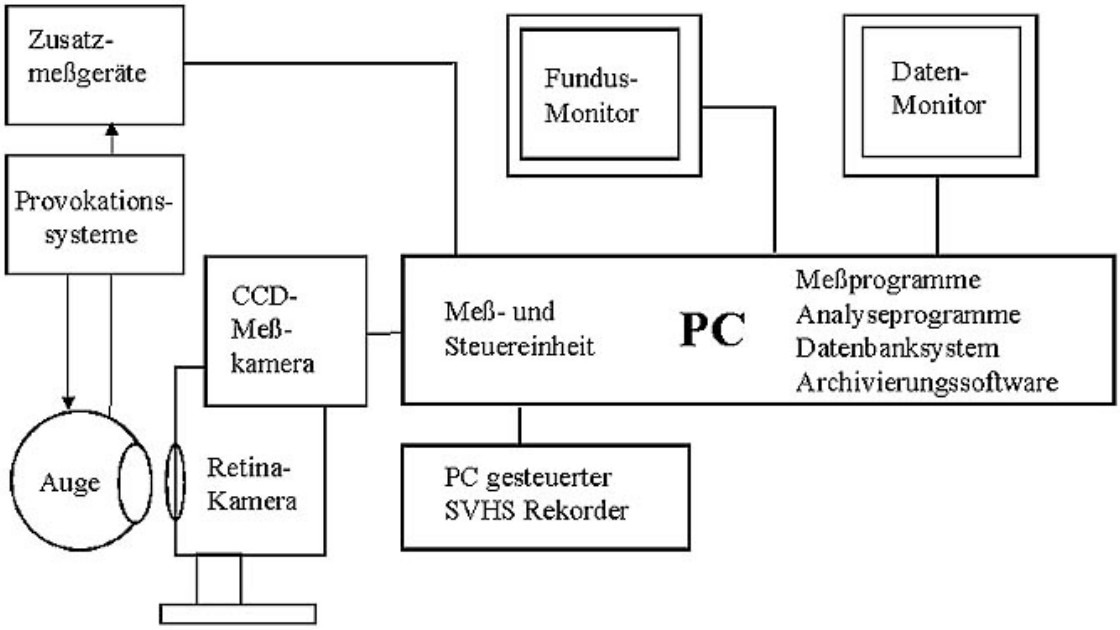

Abbildung 11: Schematische Darstellung des RVA-Arbeitsplatzes [70]

Mit dem RVA lassen sich Gefäßsegmente mit maximal 3 mm Länge bis zu 10 Minuten lang messen und aufzeichnen. Die Größe des untersuchbaren Feldes beträgt 30°. Die messtechnische Auflösung in Richtung des Gefäßdurchmessers ist < 1 µm, die zeitliche ≥ 40 ms. Somit können bis zu 25 Messungen pro Sekunde registriert werden. Die Ortsauflösung stellt das kleinste Gefäßsegment dar, für das der Gefäßdurchmesser entlang des analysierten Gefäßabschnittes ausgegeben werden kann. Sie beträgt 180 µm. Der Analysebereich wird mit Durchmessern von 100 bis 300 µm angegeben. Die Maßeinheiten werden in RU (relative units) angegeben, wobei 1 RU 1 µm entspricht bei Annahme, dass das Probandenauge dem Gullstrand-Normalauge entspricht. [71,70,66]

Durch zusätzliche ***Provokation*** kann die ***Reaktivität der Gefäßdurchmesser*** untersucht werden. Für diese Arbeit wurde ein ***Flickerreiz*** durch einen elektronisch kontrollierten (optoelektronischen) Shutter in der Funduskamera mit einer Frequenz von 12,5 Hz erzeugt.

3.3 Stimulation der retinalen Gefäße mit Flickerlicht

Wie bereits erwähnt werden Untersuchungen des Augenhintergrundes zur Verlaufsbeobachtung, aber auch zur Früherkennung von ophthalmologischen sowie

systemischen Gefäßerkrankungen durchgeführt. Es ist jedoch bekannt, dass bei den meisten chronischen Erkrankungen funktionelle Störungen den morphologischen, diagnostisch fassbaren Veränderungen vorausgehen und deshalb für die Frühdiagnostik besonders interessant sind. [50] Bei intakter Autoregulation versucht die retinale Mikrozirkulation Störungen zu kompensieren und für eine angemessene Durchblutung zu sorgen. Durch künstlich erzeugte Störungen (Provokationen) kann somit die Funktion der retinalen Gefäße untersucht werden. Mit dem RVA lassen sich die Gefäße dabei kontinuierlich aufzeichnen. [49]

Verschiedene Provokationsmethoden wurden bisher zur retinalen Gefäßanalyse verwendet:

- Provokation mittels Bayliss-Effekt [2,4]
- Sauerstoffatmung [34,36]
- pharmakologische Provokation, z. B. mit Phenylephrin 10% Augentropfen [32]
- Rückatmung und Anstieg von CO_2 im Blut [66]
- künstlich erzeugter Anstieg des Augeninnendrucks [45,48,46]
- Stimulation der Gefäße mit Flickerlicht [39,59,47,30]

In der vorliegenden Arbeit wurde letztere Methode verwendet. Diese soll im Folgenden genauer beschrieben werden.

Wie in vorangegangenen Studien gezeigt wurde, kann durch eine **Veränderung** der **Beleuchtungsintensität** der Retina eine **Dilatation** ihrer Gefäße erzielt werden. [59,30] Dieser Effekt wird als **neurovaskuläre Kopplung** bezeichnet und ist bereits Gegenstand zahlreicher (ophthalmologischer) Studien. [64,65,35,61] Zur Erzeugung des **Flickerlichts** wurde ein **optoelektronischer Shutter** anstelle eines weiteren Filters in die Kamera eingesetzt. Der Shutter unterbricht das Beobachtungslicht (530-600 nm, Beleuchtungsdichte im Fundus ca. $1{,}96 \times 10^{-4}$ W/cm² über dem 30° Bildfeld der Kamera) und arbeitet mit einem hell zu dunkel Verhältnis von 25:1. Bei der gewählten **Flickerfrequenz** von **12,5 Hz** entsteht so die Folge von einem normal beleuchteten und einem dunklen Einzelbild bei einer Videofrequenz von 25 Hz. Diese Flickerfrequenz liegt auch im Bereich der in vorausgehenden Studien getesteten Flickerfrequenzen, die maximale Dilatation retinaler Gefäße hervorrufen. [49,59,33]

3.4 Untersuchung der Probanden mit dem RVA

Die Zustimmung der Ethikkommission lag vor. Am Tag der ersten Messung wurde von jedem Probanden ein Anamnesebogen ausgefüllt, sowie eine Einverständniserklärung unterschrieben. Um möglichst gut auswertbare Aufnahmen zu bekommen, wurde den Probanden der Untersuchungsablauf ausführlich erklärt.

Nach 4 Wochen wurde eine zweite Messung vorgenommen, wobei darauf geachtet wurde möglichst gleiche Untersuchungsbedingungen herzustellen, z. B. gleiche Uhrzeit der Messungen, gleicher glykämischer Zustand, gleiches Raumlicht, kein Kaffee- oder Teegenuss am Tag der Untersuchung, etc..

Vorab wurden die Probanden zum Ausschluss eines engen Kammerwinkels mittels van Herick-Test untersucht und anschließend wurden mit Tropicamid (Mydriaticum Stulln®) beide Augen weitgetropft. Die Augen wurden abwechselnd untersucht und das jeweils nicht beteiligte Auge wurde mit einer Augenklappe abgedeckt. Damit sollten Ablenkungen und Fixationsalterationen vermieden werden. Ebenfalls wurde für eine angenehme Sitzposition gesorgt, um unnötige Bewegungen, und dadurch Messungenauigkeiten, während der Messungen zu minimieren.

Gemessen wurde temporal oben und unten, sowie bei fünf Probanden zusätzlich nasal oben und unten. Zuerst wurde eine Messreihe mit einem 20 s und danach eine mit 60 s dauerndem Flickerlicht durchgeführt. Ein Vorlauf von 50 s diente jeweils zur Bestimmung des „Ruhe-“ oder „Normalzustands“ der Gefäße, welcher als „Baseline“ festgelegt wurde. Davon ausgehend konnte die Veränderung der Gefäßdurchmesser sowohl absolut als auch relativ bestimmt werden. Zwischen den einzelnen 20 s Flickern einer Messung wurde ein flickerfreies Intervall von 80 s eingelegt und nach dem dritten Flicker für weitere 80 s gemessen (Nachlauf), um einerseits den Verlauf der Durchmesseränderungen nach einer Dilatation zu bestimmen und andererseits damit auch ausreichend Relaxationszeit vor dem nächsten Flicker zu haben.

	20s Flicker
Flickerhäufigkeit	3 mal
Vorlauf (Baseline)	50s
Pause	80s
Nachlauf	80s
Messungszeit gesamt	**350s**

Tabelle 1: Flickerschema

Vor und nach jeder Messung wurden bei jedem Probanden der systemische Blutdruck nach Riva-Rocci sowie der Puls mit einem Vollautomaten (boso-medicus PC, Bosch + Sohn GmbH u. CO, Jungingen, Germany) durch eine Messung am Oberarm ermittelt und den Daten der RVA®- Messung beigefügt.

Die Untersuchungen der Probanden mit dem RVA erfolgten im Rahmen einer vorausgehenden Studie von Wirtz 2009 zur Reproduzierbarkeit der Flickerantwort retinaler Gefäße bei gesunden Probanden. Die dabei entstandenen Videoaufnahmen wurden freundlicherweise für diese Studie zu einer erneuten Auswertung zur Erhebung weiterer Daten zur Verfügung gestellt. Für die vorliegende Arbeit wurden die Messungen temporal oben bei einer Flickerzeit von 20 s verwendet, da sich die temporalen Messungen bei 20 s Flickerzeit als am besten geeignet darstellten. [73,74]

3.5 Auswertung der Videobänder

Die Auswertung der Videobänder erfolgte mit dem Nachfolger des RVA, dem DVA (Dynamic Vessel Analyzer). Dieses Gerät besitzt eine höhere Auflösung, da es pro Sekunde jeden Bildpunkt 25 mal scannen kann. Zusätzlich können zwei Gefäßabschnitte, also ein venöser und ein arterieller, parallel ausgewertet werden. Es wurden jeweils ein arterielles und ein venöses Gefäßsegment von ca. 1 mm Länge entlang des temporal oberen Gefäßbogens ausgewählt und gemessen. Diese Messungen von Arterie und Vene wurden für drei verschieden definierte Messorte im Verlauf der Gefäße durchgeführt. Die Messorte befanden sich jeweils im Abstand eines Papillendurchmessers (Messstelle 0), von 1 bis 2 Papillendurchmessern (Messstelle 1) und von mehr als 2 Papillendurchmessern (Messstelle 2) vom

Sehnerven. So konnten pro Auge maximal drei arterielle und drei venöse Gefäßsegmente zur Auswertung herangezogen werden. Bei 24 Augen und zwei Messungen im Abstand von vier Wochen ergaben sich damit maximal 288 Einzelmessungen. Dabei wurde der Vorlauf zur Messung der Baseline, sowie der 1. Flicker zur Messung der Dilatation und die Phase zwischen 1. und 2. Flicker zur Messung der Relaxation verwendet, um möglichst bei allen Probanden gleiche Bedingungen zu haben. Wenn die Messung für den 1. Flicker nicht ausreichend war, wurde auf den 2. oder 3. Flicker umgestiegen, oder aber es wurde die Dilatation direkt nach der Flickerphase gemessen (Dilatation 2). Ein Beispiel für den Datenarbeitsplatz des DVA zeigt Abb. 12:

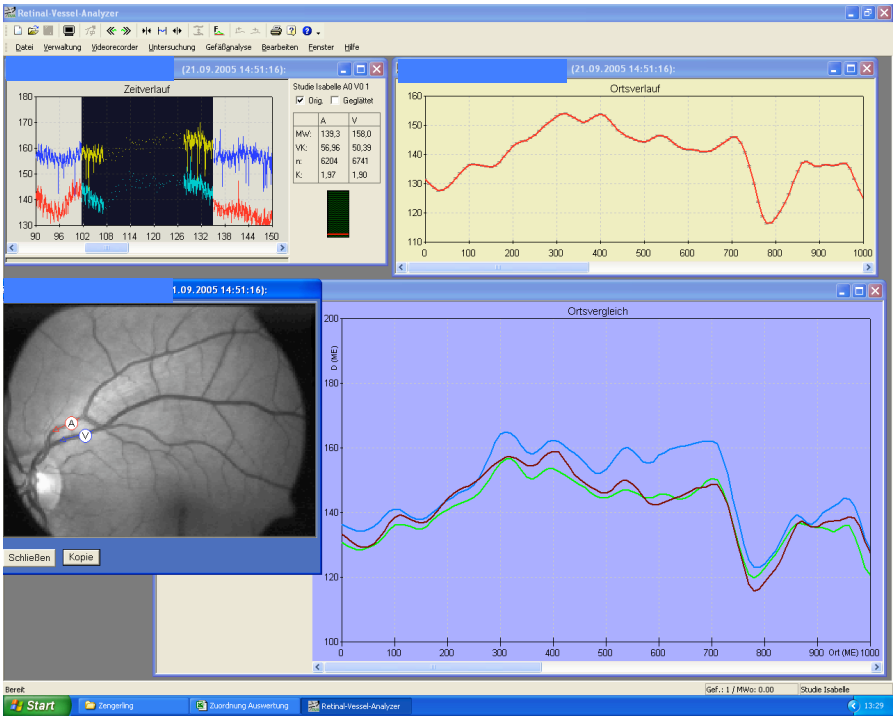

Abbildung 12: Datenarbeitsplatz des DVA. Beispiel einer Auswertung der Messung einer Arterie innerhalb eines Papillendurchmessers mit dem DVA

3.6 Erhebung von Längsschnittprofilen der retinalen Gefäße

Das Ergebnis der DVA-Messung ist eine Datenmatrix, welche in einer 3D-Grafik dargestellt werden kann (s. Abb. 13). Die zeitliche Analyse des Verhaltens retinaler Gefäße auf verschiedene Stimuli wurde bisher am Häufigsten in verschiedenen Studien durchgeführt. [34,59,45]

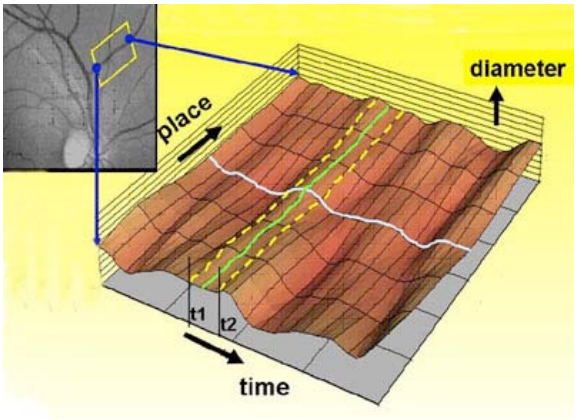

Abbildung 13: 3D-Grafik der DVA-Messung [31]

Mit den erhaltenen Daten können jedoch auch örtliche Änderungen im Gefäßdurchmesser entlang eines ausgewählten Segmentes innerhalb einer definierten Zeitspanne analysiert werden. Für jeden Bildpunkt (Punkt im Segment) wird der Mittelwert aller Messungen für das gewählte Zeitintervall berechnet. Das Ergebnis bezeichnet man als Gefäßlängsschnittprofil. Dieses entspricht der inneren Gefäßwandstruktur im Längsschnitt, was unter der Annahme dass das Gefäß achsensymmetrisch ist leicht zu verstehen ist. Die zu unterschiedlichen Zeitspannen erhaltenen Profile können untereinander verglichen werden. Durch diese lokale Gefäßanalyse ist es möglich in vivo nicht-invasiv Änderungen im Längsschnitt menschlicher Gefäße während unterschiedlicher Stadien der Stimulation zu erheben.

Die Gefäßlänge wird in Measurement Units (MU) gemessen. Dabei entspricht 1 MU 12,5 µm im Gullstrandschen Normalauge.

Um Gefäßlängsschnittprofile und ihre Kaliberschwankungen zu beschreiben müssen deren Frequenzen charakterisiert werden. Wellen entlang einer Kurve (zeitlich und örtlich) können durch ihre Frequenz und Amplitude definiert werden. Wenn man diese Grundlagen auf die Gefäßlängsschnittprofile anwendet, können Wellen verschiedener Frequenzen mittels einer Fourier-Analyse bestimmt werden: Hochfrequenzwellen (HFW) mit 10 bis 20 Oszillationen pro 1 mm Gefäßsegment und einer Größe von 1,5 bis 15 µm, sowie Niedrigfrequenzwellen (LFW) mit 0,2 bis 5 Oszillationen pro 1 mm Gefäßsegment und einer Größe von 15 bis 40 µm. [31]

3.7 Spektralanalyse von Gefäßlängsschnittprofilen

Um die Gefäßlängsschnittprofile zu charakterisieren wurden mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation für die lokalen Gefäßdurchmesserkurven Leistungsspektren gebildet. Die Fourieranalyse ist ein mathematisches Werkzeug mit dessen Hilfe man errechnen kann, aus welchen Frequenzen sich eine Schwingung zusammensetzt. Das Leistungsspektrum gibt einen Überblick darüber, wie stark die einzelnen Frequenzen vertreten sind. Jedes Leistungsspektrum wurde zusätzlich reduziert, indem jeder Wert in der Frequenzverteilung durch die gesamte Fläche des Leistungsspektrums dividiert wurde, wie anderweitig detailliert beschrieben. [6] Von diesen individuell reduzierten Leistungsspektren wurden gemittelte und normierte Leistungsspektren (ARPS = average reduced power spectra) abgeleitet indem der Median der Gruppe für jeden Punkt der Frequenzverteilung berechnet wurde, wie bereits zuvor für Hirngefäße beschrieben. [6]

Die Frequenzen in allen Leistungsspektren wurden in reziproken örtlichen Maßeinheiten berechnet: MU^{-1}. Der Begriff Frequenz, gemessen in Hz, wird gewöhnlich für zeitliche Änderungen gebraucht. In der vorliegenden Arbeit soll jedoch von einer örtlichen Frequenz gesprochen werden, die ebenfalls in Hz gemessen wird. Wie bei der zeitlichen Bedeutung von Hz (eine Oszillation pro Sekunde), soll hier eine Oszillation pro 1 MU gelten. Hiermit bedeutet eine örtliche Frequenz von 0,1 Hz eine volle Oszillation pro 10 MU oder 125 µm im Gullstrand-Auge.

Folgende Parameter der ARPS wurden berechnet: Spektrale Eckfrequenz (SEF), Frequenz des ersten Peaks (Fr max) und die Fläche unterhalb der Kurve innerhalb ausgewählter Frequenzbereiche (0,02-0,03 Hz (tiefere Frequenzen), 0,06-0,07 Hz (mittlere Frequenzen) und 0,09-0,1 Hz (höhere Frequenzen)). Die Lage der Parameter im Leistungsspektrum zeigt Abb. 14. Des Weiteren wurde der absolute Gefäßdurchmesser untersucht.

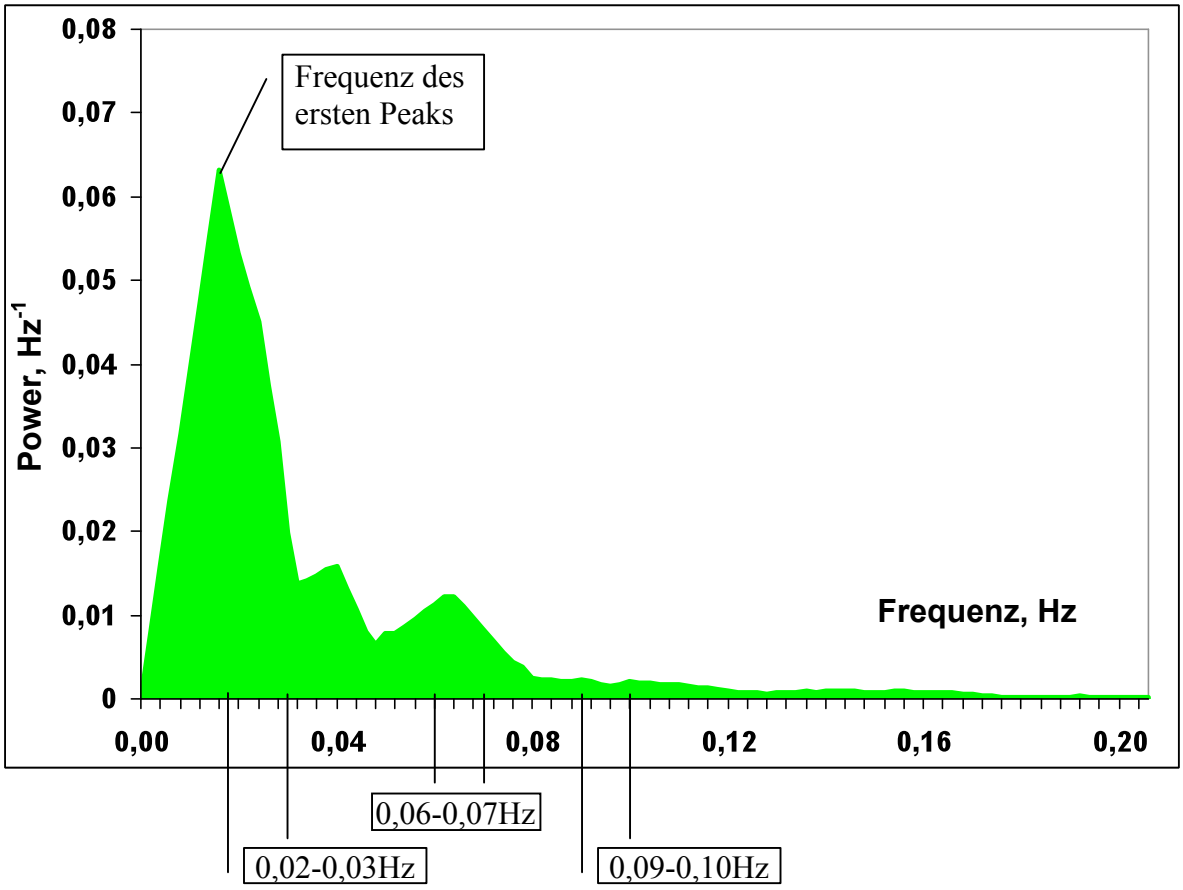

Abbildung 14: Leistungsspektrum mit Parametern

Die Spektrale Eckfrequenz ist ein quantitativer Parameter mit dem sich hohe Frequenzen beschreiben und charakterisieren lassen. Die SEF teilt die Fläche unter dem Leistungsspektrum in zwei ungleiche Teile: 95% und 5%. Im Allgemeinen beschreiben hohe SEF-Werte eine unregelmäßigere Kurve (höhere Sinusfrequenz), folglich beschreiben niedrige SEF-Werte eine regelmäßigerere Kurve. [31]

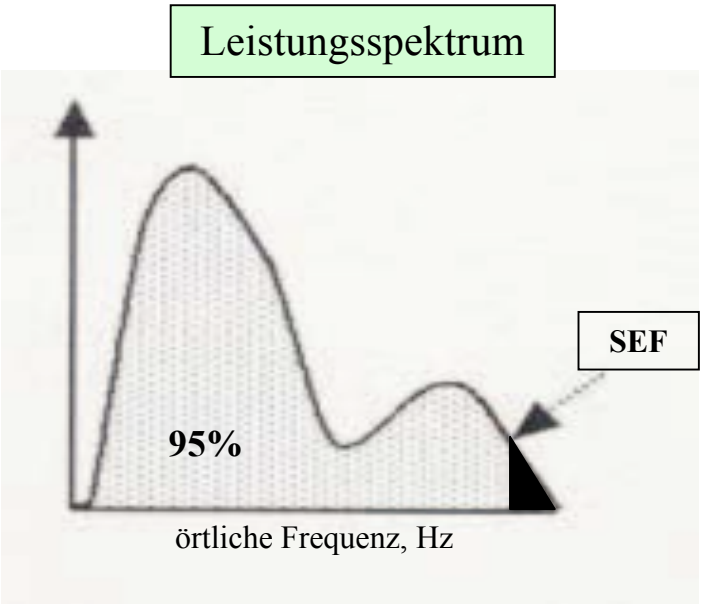

Abbildung 15: Leistungsspektrum mit SEF [29]

3.8 Statistische Auswertung

Die bei der Auswertung der Videobänder mit dem DVA erhaltenen absoluten Werte für Baseline, Dilatation und Relaxation wurden in eigens dafür entworfene Excel-Tabellen (Microsoft Excel 2000 für Windows) eingefügt. Dabei wurden alle Einzelwerte der Baseline, Dilatation und Relaxation durch den Mittelwert der Baseline-Datenreihe dividiert und mit 100 multipliziert und somit zum Mittelwert der Baseline normiert. Dadurch wurde ein Vergleich zwischen verschiedenen Messungen möglich. Es entstanden wiederum Profilkurven der Gefäße (s. Abb. 16)

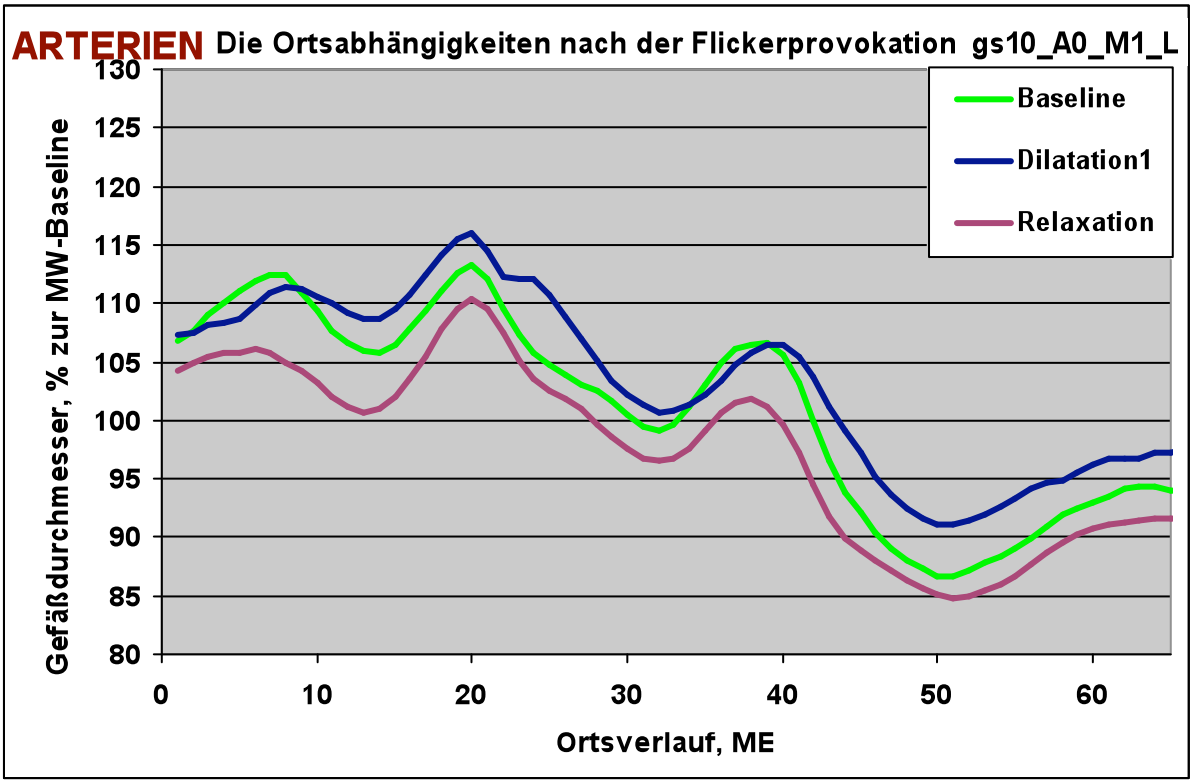

Abbildung 16: Beispiel für ein zur Baseline normiertes Gefäßlängsschnittprofil einer Arterie

Aus dem Median der mit dem DVA erhaltenen absoluten Werte für Baseline, Dilatation und Relaxation wurde für jeden Probanden jeweils der absolute Gefäßdurchmesser bestimmt.

Um die Längsschnittprofile der Gefäße zu charakterisieren, wurden Leistungsspektren für die lokalen Gefäßdurchmesserkurven gebildet und gemittelte und normierte Leistungsspektren (ARPS) berechnet. Dazu wurde ein Programm in MATLAB 6.1 entworfen, um Powerspektren mit Fast-Fourier-Transformation zu erhalten und um ausgewählte Parameter (SEF, Fr max, 0,02-0,03 Hz, 0,06-0,07 Hz und 0,09-0,1 Hz) zu berechnen. Die Segmente der Längsschnittprofile der Gefäße betrugen ca. 800 µm (was 2^6 = 64 MU entspricht). Für kürzere Messreihen wurde die Länge durch Extrapolieren ausgeglichen.

Die Daten der Spektralanalyse wurden wieder in eigens entworfene Excel-Tabellen eingefügt und statistisch ausgewertet. Da eine Normalverteilung der Daten nicht mit Sicherheit nachzuweisen war (Kolmogorov-Smirnoff-Test) wurde der Wilcoxon-Test verwendet, um statistische Unterschiede der ausgewählten Parameter zu erheben. Die Daten wurden in der Form Median (1. Quartile; 3. Quartile) dargestellt. Die Berechnung des Wilcoxon-Test wurde mit SPSS 14.0 für Windows durchgeführt. Des

Weiteren wurde der Variationskoeffizient (VK) für alle Probanden für die ausgewählten Parameter der Analyse der Leistungsspektren folgendermaßen berechnet:

$$VK = \frac{s}{x} * 100\%$$

VK = Variationskoeffizient
s = Standardabweichung
x = Mittelwert der ersten und zweiten Messung

Dann wurde der Median der einzelnen Variationskoeffizienten einer Messreihe gebildet, sowie der Variationskoeffizient der Mediane der zwei zu Vergleichenden Messreihen gebildet. Ein Beispiel einer Auswertungstabelle zeigt Tab. 2:

Arterien Baseline sef

Rechtes Auge				Linkes Auge			Exakte Berechnung			
1. Messung	2. Messung	Mittelwert		1. Messung	2. Messung	Mittelwert	ExMittelw	ExMitte	VK	
0,0579	0,0557	0,0568	A0	0,0842	0,1307	0,1075	0,057	0,107	43,63	
0,0773	0,1360	0,1067		0,0000	0,1754	0,1754	0,107			
0,0825	0,0000	0,0825		0,1264	0,0751	0,1008		0,101		
0,0872	0,1466	0,1169		0,0000	0,0000		0,117			
0,1402	0,1190	0,1296		0,0920	0,0854	0,0887	0,130	0,089	26,52	
0,0541	0,0806	0,0674		0,1009	0,1186	0,1098	0,067	0,110	33,84	
0,1154	0,1595	0,1375		0,1279	0,1574	0,1427	0,137	0,143	2,62	
0,1555	0,0773	0,1164		0,0714	0,0000	0,0714	0,116			
0,0718	0,0000	0,0718		0,1479	0,0968	0,1224		0,122		
0,0832	0,0902	0,0867		0,0655	0,0865	0,0760	0,087	0,076	9,23	
0,2070	0,1461	0,1765		0,0696	0,0708	0,0702	0,177	0,070	60,94	
0,1056	0,0991	0,1024		0,1621	0,0000	0,1621	0,102			
0,0741	0,0832	0,0787	A1	0,1640	0,1133	0,1387	0,079	0,139	39,02	
0,0000	0,0908	0,0908		0,0000	0,0816	0,0816				
0,0718	0,0619	0,0669		0,0598	0,0821	0,0709	0,067	0,071	4,18	
0,0338	0,0429	0,0383		0,2118	0,0000	0,2118	0,038			
0,0374	0,1345	0,0859		0,0838	0,1025	0,0931	0,086	0,093	5,68	
0,1196	0,1077	0,1136		0,0888	0,0639	0,0763	0,114	0,076	27,78	
0,1183	0,1146	0,1165		0,1035	0,1102	0,1068	0,116	0,107	6,11	
0,0825	0,1031	0,0928		0,1103	0,0729	0,0916	0,093	0,092	0,91	
0,0558	0,0530	0,0544		0,0721	0,0660	0,0691	0,054	0,069	16,78	
0,1441	0,0921	0,1181		0,1185	0,1627	0,1406	0,118	0,141	12,29	
0,0810	0,0812	0,0811		0,0630	0,0404	0,0517	0,081	0,052	31,25	
0,0571	0,0673	0,0622		0,0607	0,0739	0,0673	0,062	0,067	5,60	
0,0960	0,0583	0,0772	A2	0,1368	0,0707	0,1038	0,077	0,104	20,77	
0,0000	0,0396	0,0396		0,0000	0,0739	0,0739				
0,0732	0,1140	0,0936		0,0821	0,0703	0,0762	0,094	0,076	14,45	
0,1062	0,0995	0,1028		0,0480	0,0939	0,0710	0,103	0,071	25,93	
0,0806	0,0844	0,0825		0,1214	0,0908	0,1061	0,082	0,106	17,71	
0,1145	0,0836	0,0990		0,0672	0,0446	0,0559	0,099	0,056	39,39	
0,1479	0,1012	0,1246		0,0934	0,1170	0,1052	0,125	0,105	11,94	
0,1250	0,1055	0,1152		0,0738	0,3090	0,1914	0,115	0,191	35,12	
0,0970	0,0677	0,0824		0,1044	0,0792	0,0918	0,082	0,092	7,65	
0,0784	0,0555	0,0670		0,0663	0,0634	0,0649	0,067	0,065	2,26	
0,0557	0,0929	0,0743		0,0845	0,0424	0,0634	0,074	0,063	11,14	
0,1237	0,1038	0,1138		0,0753	0,0879	0,0816	0,114	0,082	23,28	
										vkmed
MEDIAN/ANZAHL		**0,0887**				**0,0916**	**0,093**	**0,092**	**16,78**	**1,2**
MIN		0,0383				0,0517	0,038	0,052	0,91	
MAX		0,1765				0,2118	0,177	0,191	60,94	
1. QUARTILE		0,0737				0,0712	0,076	0,071	6,88	
3. QUARTILE		0,1141				0,1086	0,116	0,107	29,51	
MW		0,0923				0,1003	0,095	0,094	19,85	**0,5**
STABWA		0,0287				0,0419	0,040	0,047	15,75	
	TTEST	**0,3250**								
	Wilcoxon	**0,3853**								
	0,089(0,074;0,114)			**0,092(0,071;0,109)**			**16,8(6,9;29,5)**			

Tabelle 2: Beispiel einer Auswertungstabelle

4 Ergebnisse

Bei allen Probanden konnte die Untersuchung durchgeführt werden. Kein Proband musste komplett von der Studie ausgeschlossen werden. Einige Einzelmessungen konnten jedoch nicht zur Auswertung herangezogen werden. Gründe dafür waren u. a. eine ungünstige Lage der Gefäße zueinander (Kreuzungen, Parallelität, etc.), Unschärfen in der Aufnahme oder es war keine brauchbare zweite Messung vorhanden. Um dennoch eine höhere Anzahl an Messungen zu bekommen, wurde, wenn die Messung des 1. Flickers nicht brauchbar war, auf den 2. oder 3. Flicker umgestiegen oder es wurden die Werte direkt nach dem Flicker (Dilatation 2) verwendet.
Bei der Blutdruckmessung vor und nach den einzelnen Messungen zeigte keiner der Probanden signifikante Änderungen im Verlauf der Messungen.

4.1 Zeitliche Reproduzierbarkeit: Vergleich zwischen erster und zweiter Messung

4.1.1 Arterien

Zu Beginn der Auswertung wurde für jede Messung ein Längsschnittprofil eines Gefäßsegmentes für Baseline, Dilatation und Relaxation erstellt. Ein Beispiel für ein Längsschnittprofil der 1. und 2. Messung bei einem Probanden zeigt Abbildung 17.

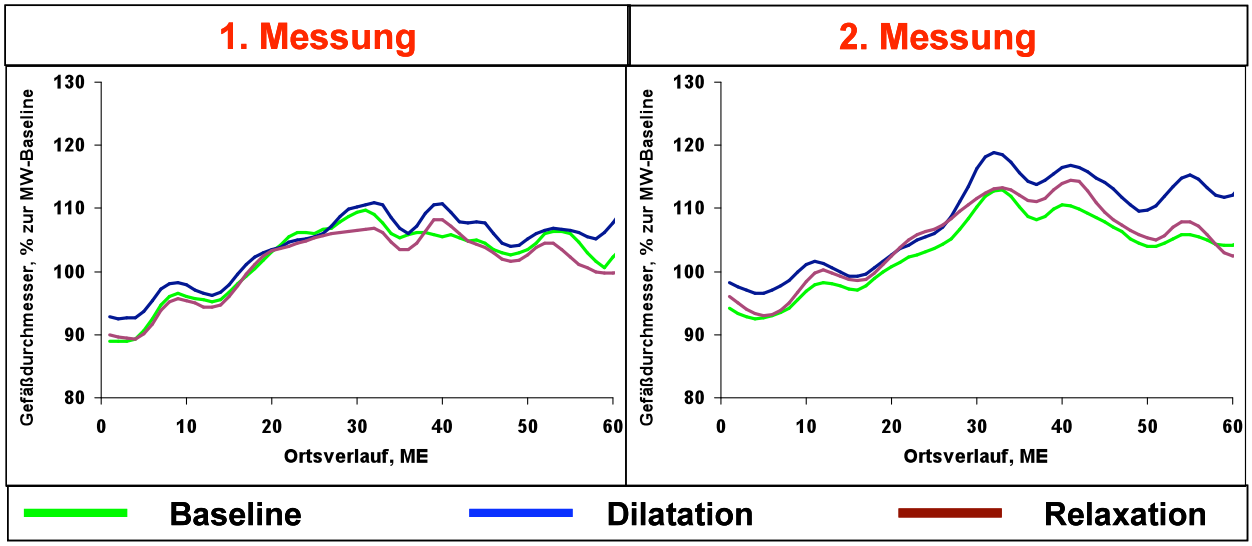

Abbildung 17: arterielles Gefäßlängsschnittprofil einer 1. und 2. Messung

			Arterien	Venen				Arterien	Venen
SEF, Hz	1. Messung	BAS	0,099(0,075;0,115)	0,087(0,078;0,106)	Bandfläche(0,02-0,03 Hz)	1. Messung	BAS	0,201(0,166;0,219)	0,204(0,191;0,223)
	2. Messung		0,09(0,072;0,104)	0,08(0,071;0,097)		2. Messung		0,203(0,156;0,227)	0,211(0,188;0,228)
	p-Wert		0,5439	0,4571		p-Wert		0,8308	0,4727
	VK, %		12,8(6,8;18,1)	15,2(5,3;26,1)		VK, %		6,7(2,6;12,9)	7,6(4;16,2)
	VK Median, %		7,3	6,5		VK Median, %		0,8	1,9
	1. Messung	DIL	0,1(0,077;0,115)	0,09(0,077;0,103)		1. Messung	DIL	0,199(0,166;0,219)	0,206(0,186;0,233)
	2. Messung		0,093(0,075;0,112)	0,078(0,075;0,103)		2. Messung		0,198(0,169;0,227)	0,203(0,179;0,224)
	p-Wert		0,5159	0,2701		p-Wert		0,7453	0,3604
	VK, %		12,1(5,7;29,4)	12,6(4,2;19,4)		VK, %		6,9(2;12)	6,9(4,7;13)
	VK Median, %		4,7	10,4		VK Median, %		0,2	1,4
	1. Messung	REL	0,09(0,067;0,109)	0,09(0,08;0,107)		1. Messung	REL	0,196(0,175;0,219)	0,198(0,184;0,223)
	2. Messung		0,089(0,071;0,106)	0,083(0,073;0,097)		2. Messung		0,196(0,153;0,228)	0,205(0,175;0,226)
	p-Wert		0,9591	0,2215		p-Wert		0,7388	0,5439
	VK, %		19,3(7,8;30,7)	11(5;19,1)		VK, %		6,1(3,4;12,9)	9,6(4,6;17,8)
	VK Median, %		1,6	5,0		VK Median, %		0,5	2,0
abs. Durchmesser, RE	1. Messung	BAS	114,9(107,1;121,2)	130,4(120,8;146,2)	Bandfläche (0,06-0,07 Hz)	1. Messung	BAS	0,037(0,021;0,07)	0,026(0,02;0,04)
	2. Messung		115,2(108;124)	134,5(124,4;148,2)		2. Messung		0,039(0,019;0,063)	0,024(0,014;0,043)
	p-Wert		0,2416	0,0362		p-Wert		0,4675	0,6200
	VK, %		1,9(1,3;2,9)	2,4(0,7;4,9)		VK, %		37(20,1;49,2)	37,6(15,4;50,6)
	VK Median, %		0,0	1,5		VK Median, %		2,7	5,4
	1. Messung	DIL	116,9(109;123,8)	131,8(122,4;147,7)		1. Messung	DIL	0,037(0,026;0,055)	0,027(0,016;0,046)
	2. Messung		115,7(108,9;125,8)	136,6(125,9;150,2)		2. Messung		0,034(0,017;0,077)	0,03(0,017;0,047)
	p-Wert		0,7648	0,0235		p-Wert		0,3090	0,4021
	VK, %		1,4(1,1;2)	2,5(1;4,5)		VK, %		33,7(19;52,2)	25,5(12,7;52,7)
	VK Median, %		0,9	1,6		VK Median, %		8,7	15,2
	1. Messung	REL	116,7(108,7;123,9)	131,5(121,6;147,4)		1. Messung	REL	0,032(0,02;0,061)	0,027(0,017;0,041)
	2. Messung		115,5(108,9;124,1)	136,4(125,8;149)		2. Messung		0,037(0,017;0,054)	0,024(0,014;0,039)
	p-Wert		0,7779	0,0362		p-Wert		0,7260	0,7887
	VK, %		1,6(1,2;2,2)	1,9(0,7;4,4)		VK, %		35,9(20,5;58,6)	20(9,8;44,3)
	VK Median, %		0,7	1,3		VK Median, %		16,3	4,4
Fr max, Hz	1. Messung	BAS	0,023(0,016;0,029)	0,016(0,016;0,023)	Bandfläche (0,09-0,1 Hz)	1. Messung	BAS	0,01(0,007;0,021)	0,011(0,008;0,017)
	2. Messung		0,02(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		2. Messung		0,009(0,005;0,021)	0,008(0,005;0,015)
	p-Wert		0,8767	0,5369		p-Wert		0,9047	0,1157
	VK, %		0(0;31,8)	28,3(0;28,3)		VK, %		37,5(18,7;60,4)	26,3(13,4;49,3)
	VK Median, %		0,0	0,0		VK Median, %		1,9	22,0
	1. Messung	DIL	0,023(0,016;0,029)	0,016(0,016;0,023)		1. Messung	DIL	0,014(0,007;0,021)	0,011(0,007;0,015)
	2. Messung		0,02(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		2. Messung		0,01(0,006;0,022)	0,009(0,007;0,014)
	p-Wert		0,8767	0,5369		p-Wert		0,6444	0,7779
	VK, %		0(0;31,8)	28,3(0;28,3)		VK, %		47,5(25,8;73,1)	29,7(20,5;47,2)
	VK Median, %		0,0	0,0		VK Median, %		17,0	14,0
	1. Messung	REL	0,023(0,016;0,037)	0,016(0,016;0,023)		1. Messung	REL	0,009(0,006;0,016)	0,01(0,007;0,017)
	2. Messung		0,023(0,016;0,031)	0,02(0,016;0,031)		2. Messung		0,011(0,006;0,02)	0,01(0,007;0,014)
	p-Wert		0,2145	0,0955		p-Wert		0,4070	0,3340
	VK, %		0(0;31,8)	0(0;28,3)		VK, %		35,2(25,1;62)	29,8(14;49,6)
	VK Median, %		0,0	15,7		VK Median, %		2,8	2,9

Tabelle 3: Ergebnisse des Vergleichs zwischen 1. und 2. Messung

Beim Vergleich zwischen erster und zweiter Messung sollte vor allem dem Variationskoeffizienten Beachtung geschenkt werden. Dieser ist ein gutes Maß für die Qualität der Methode.

Dabei zeigte sich für die Arterien der absolute Durchmesser sowohl für die Baseline als auch für die Dilatation und Relaxation hervorragend reproduzierbar. Hier lag der Variationskoeffizient sogar <2%. Auch für die Parameter Frequenz des ersten Peaks und die Bandfrequenz 0,02-0,03 Hz zeigte sich in allen drei Gefäßlagen eine gute

Reproduzierbarkeit mit einem Variationskoeffizienten von <10%. Für die Spektrale Eckfrequenz, insbesondere aber für die höheren Bandflächen 0,06-0,07 sowie 0,09-0,1 Hz wurden jedoch größere Unterschiede zwischen der ersten und zweiten Messung festgestellt. Somit lagen die Variationskoeffizienten zum Teil deutlich über 30% (33,7-44,5%). Dieses war für alle drei Phasen der Fall (Baseline, Dilatation und Relaxation).

4.1.2 Venen

Für die Venen wurde wie schon für die Arterien ein Längsschnittprofil für jede Messung erstellt. Abbildung 18 zeigt ein Längsschnittprofil einer Vene für die erste und zweite Messung bei einem Probanden.

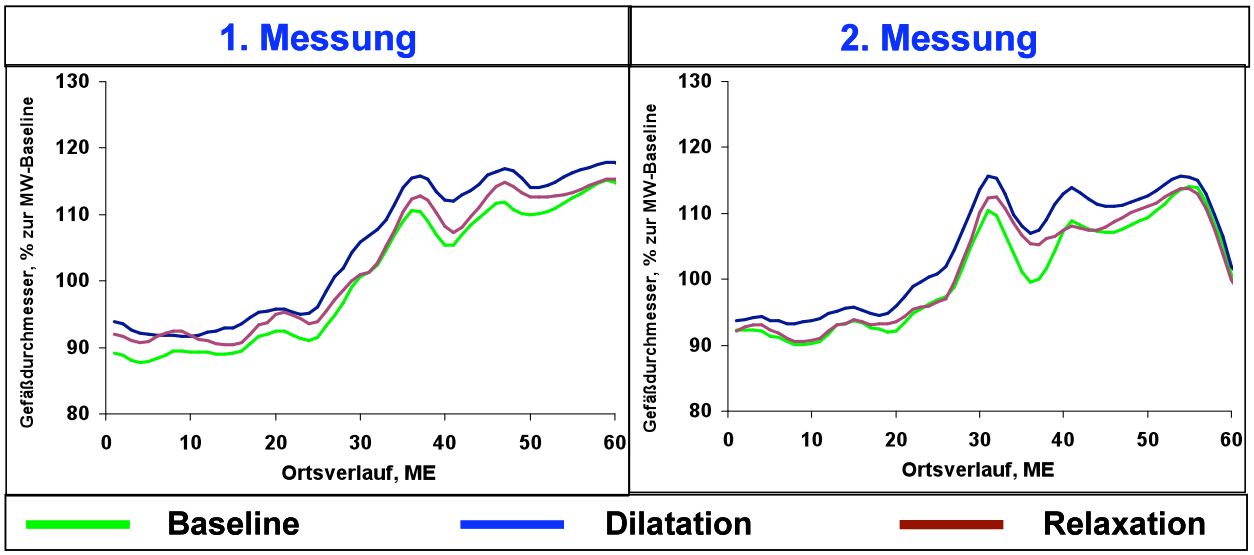

Abbildung 18: venöses Gefäßlängsschnittprofil einer 1. und 2. Messung

Die erhaltenen Daten wurden zur Auswertung der Venen in Tabelle 3 zusammengefasst und verglichen.

Dabei stellten sich die verglichenen Parameter der Venen sehr ähnlich wie die der Arterien dar. Der absolute Durchmesser für alle Phasen war sehr gut reproduzierbar (VK 1,9-2,5%). Dabei wurde der Venendurchmesser sowohl für die Baseline als auch für die Dilatation und Relaxation bei der 2. Messung größer gemessen als bei der ersten. Auch die Bandfläche 0,02-0,03 Hz zeigte nur geringe Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Messung (VK 6,9-9,6%). Wie schon für die Arterien

ergaben sich für die Spektrale Eckfrequenz und für die höheren Bandflächen (0,06-0,07 und 0,09-0,1 Hz) sowie zusätzlich für die Frequenz des ersten Peaks größere Abweichungen. Während die Variationskoeffizienten für die Spektrale Eckfrequenz nur geringfügig über 10% lagen (11-15,2%), lagen die Variationskoeffizienten der anderen Parameter für alle drei Phasen zum Teil auch hier über 30%.

Im Vergleich zu den Arterien war der Variationskoeffizient der gut reproduzierbaren Parameter (absoluter Durchmesser und Bandfläche 0,02-0,03 Hz) bei den Venen stets höher. Dort war demnach die Reproduzierbarkeit der Arterien besser als die der Venen.

4.2 Laterale Reproduzierbarkeit: Vergleich der Messungen zwischen linkem und rechtem Auge

			Arterien	Venen				Arterien	Venen
SEF, Hz	Rechtes Auge	BAS	0,089(0,074;0,114)	0,087(0,077;0,103)	Bandfläche(0,02-0,03 Hz)	Rechtes Auge	BAS	0,2(0,161;0,235)	0,204(0,182;0,221)
	Linkes Auge		0,092(0,071;0,109)	0,083(0,073;0,097)		Linkes Auge		0,202(0,162;0,237)	0,213(0,187;0,229)
	p-Wert		0,3853	0,5246		p-Wert		0,8059	0,2925
	VK, %		16,8(6,9;29,5)	16,1(7,9;28,6)		VK, %		20,7(7,8;31,2)	9,1(4,4;16,2)
	VK Median, %		1,2	1,8		VK Median, %		1,8	3,1
	Rechtes Auge	DIL	0,092(0,08;0,119)	0,095(0,069;0,113)		Rechtes Auge	DIL	0,193(0,166;0,225)	0,199(0,167;0,223)
	Linkes Auge		0,091(0,072;0,125)	0,087(0,074;0,102)		Linkes Auge		0,197(0,164;0,226)	0,213(0,191;0,227)
	p-Wert		0,5664	0,3875		p-Wert		0,8763	0,1977
	VK, %		19(11,4;31)	20,5(13,6;29,5)		VK, %		16,5(8,7;31,3)	14,7(3,7;26,2)
	VK Median, %		4,6	5,4		VK Median, %		2,2	3,9
	Rechtes Auge	REL	0,091(0,075;0,107)	0,097(0,077;0,113)		Rechtes Auge	REL	0,202(0,168;0,22)	0,202(0,164;0,225)
	Linkes Auge		0,088(0,068;0,106)	0,084(0,073;0,098)		Linkes Auge		0,206(0,162;0,233)	0,208(0,178;0,227)
	p-Wert		0,7064	0,5717		p-Wert		0,9087	0,3147
	VK, %		17,7(9,1;31,8)	20,7(8,6;33)		VK, %		18,3(10,1;30,3)	15,9(8,6;35)
	VK Median, %		4,6	5,6		VK Median, %		2,8	3,7
abs. Durchmesser, RE	Rechtes Auge	BAS	110(103,1;123,7)	129,4(120,5;143,8)	Bandfläche (0,06-0,07 Hz)	Rechtes Auge	BAS	0,028(0,015;0,065)	0,031(0,017;0,057)
	Linkes Auge		116,2(110,3;128,4)	137,4(126,6;149,1)		Linkes Auge		0,035(0,016;0,053)	0,021(0,012;0,029)
	p-Wert		0,1901	0,0155		p-Wert		0,7996	0,0035
	VK, %		7,8(2,7;12,4)	4,2(2,3;9,9)		VK, %		50,4(34,3;70,4)	57,3(37;81)
	VK Median, %		3,3	3,2		VK Median, %		0,9	31,9
	Rechtes Auge	DIL	112,8(105,7;124,1)	132(122,5;147)		Rechtes Auge	DIL	0,036(0,021;0,069)	0,036(0,017;0,063)
	Linkes Auge		117,9(110,9;129,5)	140,1(128,9;150,7)		Linkes Auge		0,031(0,02;0,056)	0,017(0,011;0,024)
	p-Wert		0,2014	0,0192		p-Wert		0,9739	0,0003
	VK, %		7,5(3,5;12,2)	4,2(2,5;9,8)		VK, %		52,2(27,3;75,9)	69,3(32,4;87,7)
	VK Median, %		2,6	3,3		VK Median, %		17,9	49,0
	Rechtes Auge	REL	112(104,7;124,1)	131,5(122;146,5)		Rechtes Auge	REL	0,025(0,015;0,063)	0,036(0,016;0,051)
	Linkes Auge		117,4(111,4;128,4)	138,5(128,1;150,3)		Linkes Auge		0,026(0,016;0,05)	0,017(0,011;0,024)
	p-Wert		0,2014	0,0162		p-Wert		0,8123	0,0017
	VK, %		7,5(3,3;12,3)	3,9(2,1;9,4)		VK, %		56,2(28,3;94,1)	62,6(47;81,8)
	VK Median, %		3,0	2,7		VK Median, %		10,7	48,2
Fr max, Hz	Rechtes Auge	BAS	0,023(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)	Bandfläche (0,09-0,1 Hz)	Rechtes Auge	BAS	0,01(0,005;0,018)	0,009(0,005;0,015)
	Linkes Auge		0,016(0,016;0,027)	0,016(0,016;0,023)		Linkes Auge		0,01(0,005;0,015)	0,011(0,006;0,015)
	p-Wert		0,3412	0,6058		p-Wert		0,3677	0,9875
	VK, %		28,3(0;47,1)	28,3(0;28,3)		VK, %		52,5(29,6;68,9)	44,3(15,1;78,7)
	VK Median, %		28,3	0,0		VK Median, %		3,0	12,6
	Rechtes Auge	DIL	0,023(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		Rechtes Auge	DIL	0,012(0,007;0,019)	0,01(0,005;0,015)
	Linkes Auge		0,016(0,016;0,027)	0,016(0,016;0,023)		Linkes Auge		0,011(0,007;0,018)	0,011(0,004;0,016)
	p-Wert		0,3412	0,6058		p-Wert		0,5049	0,6822
	VK, %		28,3(0;47,1)	28,3(0;28,3)		VK, %		38(14,5;63,8)	50,7(16,4;96)
	VK Median, %		28,3	0,0		VK Median, %		4,3	12,3
	Rechtes Auge	REL	0,023(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,031)		Rechtes Auge	REL	0,011(0,006;0,015)	0,01(0,005;0,015)
	Linkes Auge		0,016(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		Linkes Auge		0,009(0,006;0,015)	0,009(0,006;0,017)
	p-Wert		0,2021	0,1943		p-Wert		0,6174	0,8076
	VK, %		35,4(0;47,1)	28,3(0;47,1)		VK, %		34,3(25;85,2)	52,3(30,7;89,5)
	VK Median, %		28,3	0,0		VK Median, %		10,9	8,2

Tabelle 4: Ergebnisse des Vergleichs zwischen linkem und rechtem Auge

Für die Auswertung dieser Daten zum Vergleich zwischen rechtem und linkem Auge wurde besonderes Augenmerk auf den p-Wert gelegt, der mit Hilfe des Wilcoxon-Tests ermittelt wurde. Dieser ist ein guter Parameter zur Darstellung etwaiger Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.2.1 Arterien

Für die Arterien zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied der Messergebnisse im rechten oder im linken Auge. Für alle ausgewählten Parameter war der p-Wert >0,05 (p=0,190-0,974).
Die Betrachtung der einzelnen Ergebnisse zeigt jedoch in allen drei Phasen (Baseline, Dilatation und Relaxation) größere absolute Gefäßdurchmesser in den linken Augen im Vergleich zu den rechten.

4.2.2 Venen

Die Venen zeigten allerdings im Vergleich zu den Arterien signifikante Unterschiede (p <0,05) im absoluten Durchmesser hinsichtlich der Lokalisation im rechten oder im linken Auge. Diese waren für alle drei Phasen (Baseline, Dilatation und Relaxation) nachweisbar (p=0,016-0,019). Auch hier zeigten sich die linken absoluten Durchmesser, wie bei den Arterien, im Durchschnitt größer als die rechten absoluten Durchmesser.
Ebenfalls signifikante Unterschiede ergaben sich bei einer Bandfrequenz von 0,06-0,07 Hz. Dabei kam dieser Frequenzbereich immer in den rechten Venen häufiger vor. Die Signifikanz war auch hier sowohl bei Baseline, Dilatation als auch Relaxation vorzufinden (p=0,0003-0,004).
Wie bereits für die Arterien beschrieben, gab es auch bei den Venen keine signifikanten Unterschiede der übrigen Parameter (SEF, Fr max, Bandflächen 0,02-0,03 sowie 0,09-0,10 Hz). Hierbei lagen die Messwerte in den rechten und linken Augen entsprechend nah zusammen.

4.3 Örtliche Reproduzierbarkeit: Vergleich der Messungen an Messstelle 0 und Messstelle 2

				Arterien	Venen					Arterien	Venen
SEF, Hz	Messstelle 0	BASELINE	Rechts	0,105(0,08;0,12)	0,085(0,076;0,097)	Bandfläche (0,02-0,03 Hz)	Messstelle 0	BASELINE	Rechts	0,192(0,146;0,206)	0,205(0,192;0,217)
	Messstelle 2			0,088(0,076;0,106)	0,091(0,082;0,121)		Messstelle 2			0,192(0,164;0,243)	0,209(0,182;0,221)
	p-Wert			0,3078	0,1361		p-Wert			0,3465	0,9375
	VK, %			14,8(7,7;21,5)	12(4,3;24,1)		VK, %			13,9(7,9;30,8)	10(6,1;16,4)
	VK Median, %			14,6	4,2		VK Median, %			5,3	1,5
	Messstelle 0		Links	0,107(0,082;0,133)	0,085(0,077;0,092)		Messstelle 0		Links	0,164(0,145;0,204)	0,212(0,182;0,226)
	Messstelle 2			0,079(0,069;0,104)	0,081(0,071;0,097)		Messstelle 2			0,213(0,165;0,254)	0,214(0,186;0,223)
	p-Wert			0,1095	0,8753		p-Wert			0,1095	0,4802
	VK, %			16,1(10,2;20,5)	10,7(5,8;20,8)		VK, %			20,9(11,3;26,8)	5,5(3;17,2)
	VK Median, %			17,1	6,7		VK Median, %			9,4	4,5
	Messstelle 0		Mittelw. RL	0,103(0,091;0,126)	0,085(0,078;0,096)		Messstelle 0		Mittelw. RL	0,168(0,149;0,198)	0,208(0,18;0,221)
	Messstelle 2			0,087(0,075;0,095)	0,091(0,081;0,096)		Messstelle 2			0,195(0,173;0,225)	0,206(0,195;0,218)
	p-Wert			0,0414	0,8753		p-Wert			0,0844	0,8139
	VK, %			14,4(9;24,4)	10,7(5,8;20,8)		VK, %			8,3(2,5;18,4)	10,1(4,5;19,6)
	VK Median, %			12,0	6,7		VK Median, %			10,6	0,9
	Messstelle 0		R&L	0,107(0,079;0,126)	0,085(0,077;0,097)		Messstelle 0		R&L	0,191(0,144;0,207)	0,212(0,185;0,222)
	Messstelle 2			0,082(0,073;0,104)	0,087(0,072;0,101)		Messstelle 2			0,201(0,165;0,253)	0,213(0,185;0,223)
	p-Wert			0,0614	0,3758		p-Wert			0,0777	0,5019
	VK, %			18,1(7,5;21,5)	12(5,4;23,3)		VK, %			23,1(11;30,8)	9,4(5;17,4)
	VK Median, %			14,5	0,0		VK Median, %			0,2	0,6
abs. Durchmesser, RE	Messstelle 0	BASELINE	Rechts	119,8(109,4;131,2)	140,7(122;145,6)	Bandfläche (0,06-0,07 Hz)	Messstelle 0	BASELINE	Rechts	0,038(0,016;0,098)	0,037(0,021;0,06)
	Messstelle 2			109,6(105,4;115,5)	126,8(106,5;131,1)		Messstelle 2			0,03(0,018;0,065)	0,024(0,014;0,037)
	p-Wert			0,0995	0,0060		p-Wert			0,8139	0,3078
	VK, %			7,6(5;11,3)	9,3(5,8;11,7)		VK, %			45,4(26,8;50,1)	40,3(14,5;68,4)
	VK Median, %			5,6	7,5		VK Median, %			6,3	13,8
	Messstelle 0		Links	119,2(112,1;132,8)	142,5(136,3;150,3)		Messstelle 0		Links	0,059(0,03;0,102)	0,014(0,01;0,023)
	Messstelle 2			111,7(103,7;121,2)	129,7(119,1;136,3)		Messstelle 2			0,025(0,015;0,043)	0,023(0,018;0,037)
	p-Wert			0,0208	0,0121		p-Wert			0,1195	0,3078
	VK, %			8,1(5,3;16,3)	7,1(4,5;9,7)		VK, %			64,1(50,9;93,9)	33,4(25,9;81,1)
	VK Median, %			6,9	6,1		VK Median, %			64,3	31,2
	Messstelle 0		Mittelw. RL	124,3(112,4;130,2)	141,4(130,6;148,3)		Messstelle 0		Mittelw. RL	0,065(0,04;0,098)	0,024(0,017;0,036)
	Messstelle 2			111,3(104,3;120,8)	125,5(114,1;134,6)		Messstelle 2			0,034(0,025;0,042)	0,024(0,02;0,035)
	p-Wert			0,0096	0,0029		p-Wert			0,1579	0,5829
	VK, %			5,3(4,6;10,1)	6,5(5,4;9,6)		VK, %			43,5(15,7;69)	31,2(22;46,6)
	VK Median, %			7,4	8,4		VK Median, %			43,3	1,2
	Messstelle 0		R&L	119,7(111,7;131,3)	141,4(130,1;147,6)		Messstelle 0		R&L	0,052(0,028;0,105)	0,023(0,011;0,046)
	Messstelle 2			110,5(104,5;121,2)	127,5(114,1;132,6)		Messstelle 2			0,026(0,016;0,054)	0,024(0,015;0,037)
	p-Wert			0,0032	0,0002		p-Wert			0,1961	0,9544
	VK, %			8,6(5,4;11,1)	8,6(5,1;11,2)		VK, %			50,1(39,5;73,2)	36,1(19,7;76,8)
	VK Median, %			4,8	7,2		VK Median, %			47,9	17,8
Fr max, Hz	Messstelle 0	BASELINE	Rechts	0,023(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)	Bandfläche (0,09-0,1 Hz)	Messstelle 0	BASELINE	Rechts	0,015(0,007;0,023)	0,006(0,005;0,011)
	Messstelle 2			0,031(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		Messstelle 2			0,01(0,005;0,016)	0,01(0,007;0,017)
	p-Wert			0,4715	0,8608		p-Wert			0,2393	0,2393
	VK, %			28,3(0;35,4)	28,3(0;28,3)		VK, %			83,4(37,4;99,9)	67(37,8;79,5)
	VK Median, %			20,2	0,0		VK Median, %			23,4	42,2
	Messstelle 0		Links	0,016(0,016;0,016)	0,016(0,016;0,018)		Messstelle 0		Links	0,015(0,007;0,027)	0,012(0,006;0,016)
	Messstelle 2			0,02(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		Messstelle 2			0,009(0,005;0,011)	0,008(0,006;0,013)
	p-Wert			0,2059	0,8316		p-Wert			0,0754	0,1077
	VK, %			7,9(0;33)	0(0;26,3)		VK, %			42,2(36,9;61)	15,6(10,6;37,8)
	VK Median, %			0,0	0,0		VK Median, %			28,8	36,7
	Messstelle 0		Mittelw. RL	0,021(0,016;0,03)	0,02(0,016;0,021)		Messstelle 0		Mittelw. RL	0,016(0,013;0,022)	0,01(0,008;0,016)
	Messstelle 2			0,023(0,023;0,028)	0,02(0,016;0,024)		Messstelle 2			0,009(0,006;0,015)	0,01(0,008;0,014)
	p-Wert			0,3372	0,7643		p-Wert			0,0844	0,6949
	VK, %			14,3(8,2;28,3)	15,7(8,2;28,3)		VK, %			60,1(32,1;91,3)	32(12,4;59,3)
	VK Median, %			6,1	0,0		VK Median, %			42,2	0,8
	Messstelle 0		R&L	0,016(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		Messstelle 0		R&L	0,015(0,007;0,027)	0,009(0,005;0,014)
	Messstelle 2			0,027(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		Messstelle 2			0,009(0,005;0,013)	0,009(0,006;0,017)
	p-Wert			0,1747	0,8865		p-Wert			0,0358	0,9203
	VK, %			28,3(0;47,1)	0(0;28,3)		VK, %			50,1(37,4;93,8)	37,8(13;71,8)
	VK Median, %			38,6	0,0		VK Median, %			24,5	3,5

Tabelle 5: Ergebnisse des Vergleichs zwischen Messstelle 0 und Messstelle 2 - Baseline

				Arterien	Venen					Arterien	Venen
SEF, Hz	Messstelle 0	DILATATION	Rechts	0,117(0,089;0,131)	0,079(0,066;0,119)	Bandfläche (0,02-0,03 Hz)	Messstelle 0	DILATATION	Rechts	0,174(0,138;0,193)	0,215(0,195;0,239)
	Messstelle 2			0,09(0,082;0,11)	0,099(0,085;0,113)		Messstelle 2			0,19(0,17;0,243)	0,187(0,167;0,199)
	p-Wert			0,0995	0,5829		p-Wert			0,2393	0,2721
	VK, %			13(6,7;24,6)	12,2(7,7;32)		VK, %			28,9(13,9;38,5)	20,1(11,4;31,8)
	VK Median, %			15,7	22,9		VK Median, %			8,5	11,1
	Messstelle 0		Links	0,113(0,085;0,126)	0,093(0,077;0,098)		Messstelle 0		Links	0,172(0,141;0,186)	0,211(0,168;0,215)
	Messstelle 2			0,084(0,068;0,093)	0,077(0,071;0,093)		Messstelle 2			0,218(0,174;0,27)	0,216(0,192;0,231)
	p-Wert			0,1307	0,6379		p-Wert			0,0208	0,0597
	VK, %			23,7(16,2;35,2)	17,8(6,3;31,3)		VK, %			26,8(15;36,1)	9,7(5,3;15,4)
	VK Median, %			21,3	14,2		VK Median, %			11,9	0,3
	Messstelle 0		Mittelw.RL	0,112(0,097;0,124)	0,083(0,08;0,101)		Messstelle 0		Mittelw.RL	0,161(0,138;0,192)	0,211(0,182;0,219)
	Messstelle 2			0,086(0,078;0,099)	0,091(0,077;0,099)		Messstelle 2			0,205(0,182;0,244)	0,199(0,195;0,21)
	p-Wert			0,0281	1,0000		p-Wert			0,0121	0,9687
	VK, %			17,7(11,7;27,5)	9,9(6;23,7)		VK, %			11,8(5,5;37,9)	7,2(6,5;10,9)
	VK Median, %			18,9	6,3		VK Median, %			17,1	4,3
	Messstelle 0		R&L	0,113(0,087;0,131)	0,09(0,069;0,102)		Messstelle 0		R&L	0,172(0,132;0,19)	0,212(0,17;0,223)
	Messstelle 2			0,086(0,074;0,105)	0,089(0,074;0,107)		Messstelle 2			0,198(0,171;0,267)	0,198(0,185;0,226)
	p-Wert			0,0192	0,8639		p-Wert			0,0106	1,0000
	VK, %			19,1(7,3;28,3)	16,1(6,9;32,7)		VK, %			27,7(13,9;38,5)	13,3(8,2;22,3)
	VK Median, %			21,3	1,2		VK Median, %			9,5	4,4
abs. Durchmesser, RE	Messstelle 0	DILATATION	Rechts	123,3(110,4;131,1)	142,3(125,2;148)	Bandfläche (0,06-0,07 Hz)	Messstelle 0	DILATATION	Rechts	0,054(0,023;0,087)	0,03(0,012;0,064)
	Messstelle 2			111,3(107,3;118)	128,1(109,5;134,3)		Messstelle 2			0,036(0,028;0,064)	0,039(0,022;0,055)
	p-Wert			0,1361	0,0076		p-Wert			0,0944	0,8753
	VK, %			9(5;9,3)	9,9(5,9;12,8)		VK, %			46,4(10,9;65,3)	39,2(32,6;61,1)
	VK Median, %			5,7	7,7		VK Median, %			29,1	55,4
	Messstelle 0		Links	119,2(113,9;134,9)	144,5(139,1;152,6)		Messstelle 0		Links	0,064(0,04;0,114)	0,012(0,008;0,022)
	Messstelle 2			112,3(105,1;122,3)	131,3(123,1;138,6)		Messstelle 2			0,023(0,019;0,032)	0,018(0,014;0,028)
	p-Wert			0,0164	0,0108		p-Wert			0,0262	0,3882
	VK, %			8,1(5,3;16,1)	5,8(4,8;9,3)		VK, %			67,6(32,3;88,7)	54,7(16,4;99,3)
	VK Median, %			7,8	6,7		VK Median, %			63,3	8,5
	Messstelle 0		Mittelw.RL	126,8(113,4;131,6)	144,6(132,6;150,2)		Messstelle 0		Mittelw.RL	0,064(0,05;0,091)	0,021(0,015;0,036)
	Messstelle 2			112,7(106,3;122,2)	127,9(116;136,5)		Messstelle 2			0,036(0,024;0,045)	0,03(0,02;0,04)
	p-Wert			0,0096	0,0029		p-Wert			0,0597	0,5829
	VK, %			6(5,2;9,9)	6,7(4,4;9,3)		VK, %			45,1(18,3;77,6)	48,2(28,9;72,9)
	VK Median, %			7,8	8,7		VK Median, %			39,7	25,8
	Messstelle 0		R&L	122,7(113;132,5)	143,7(132;149,2)		Messstelle 0		R&L	0,064(0,028;0,088)	0,018(0,01;0,038)
	Messstelle 2			111,6(106,9;121,7)	129,1(116,8;135,3)		Messstelle 2			0,03(0,021;0,051)	0,025(0,015;0,045)
	p-Wert			0,0042	0,0002		p-Wert			0,0944	0,5872
	VK, %			8,8(5;11,5)	6,3(4,9;11,7)		VK, %			52,3(20,6;85,6)	46,4(22,3;90,7)
	VK Median, %			6,1	7,8		VK Median, %			43,3	22,6
Fr max, Hz	Messstelle 0	DILATATION	Rechts	0,023(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)	Bandfläche (0,09-0,1 Hz)	Messstelle 0	DILATATION	Rechts	0,019(0,013;0,03)	0,009(0,003;0,012)
	Messstelle 2			0,031(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		Messstelle 2			0,012(0,008;0,018)	0,01(0,008;0,02)
	p-Wert			0,4715	0,8608		p-Wert			0,4328	0,4326
	VK, %			47,1(28,3;47,1)	28,3(0;28,3)		VK, %			66,4(37,5;86,1)	67(30,1;84,3)
	VK Median, %			20,2	0,0		VK Median, %			30,8	5,6
	Messstelle 0		Links	0,016(0,016;0,016)	0,016(0,016;0,018)		Messstelle 0		Links	0,014(0,01;0,019)	0,012(0,008;0,016)
	Messstelle 2			0,02(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		Messstelle 2			0,008(0,006;0,012)	0,007(0,004;0,015)
	p-Wert			0,2059	0,8316		p-Wert			0,0409	0,3882
	VK, %			7,9(0;33)	0(0;26,3)		VK, %			41,4(12,6;91)	38,7(19;66,2)
	VK Median, %			0,0	0,0		VK Median, %			49,8	43,9
	Messstelle 0		Mittelw.RL	0,021(0,016;0,03)	0,02(0,016;0,021)		Messstelle 0		Mittelw.RL	0,019(0,014;0,029)	0,01(0,008;0,015)
	Messstelle 2			0,023(0,023;0,028)	0,02(0,016;0,024)		Messstelle 2			0,01(0,007;0,016)	0,012(0,007;0,014)
	p-Wert			0,3372	0,7643		p-Wert			0,0597	0,6379
	VK, %			14,3(8,2;28,3)	15,7(8,2;28,3)		VK, %			58,2(36,9;82,4)	26,9(8,9;72,2)
	VK Median, %			6,1	0,0		VK Median, %			45,8	13,0
	Messstelle 0		R&L	0,016(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		Messstelle 0		R&L	0,017(0,01;0,024)	0,01(0,007;0,015)
	Messstelle 2			0,027(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		Messstelle 2			0,01(0,007;0,014)	0,009(0,005;0,018)
	p-Wert			0,1747	0,8865		p-Wert			0,0657	0,8864
	VK, %			28,3(0;47,1)	0(0;28,3)		VK, %			64,6(18,3;87,4)	50,9(21,4;83,6)
	VK Median, %			38,6	0,0		VK Median, %			36,1	17,3

Tabelle 6: Ergebnisse des Vergleichs zwischen Messstelle 0 und Messstelle 2 - Dilatation

				Arterien	Venen					Arterien	Venen
SEF, Hz	Messstelle 0	RELAXATION	Rechts	0,105(0,074;0,128)	0,085(0,077;0,107)	Bandfläche (0,02-0,03 Hz)	Messstelle 0	RELAXATION	Rechts	0,184(0,133;0,206)	0,217(0,184;0,235)
	Messstelle 2			0,093(0,085;0,101)	0,103(0,085;0,117)		Messstelle 2			0,2(0,175;0,232)	0,186(0,157;0,21)
	p-Wert			0,4802	0,2721		p-Wert			0,3078	0,3465
	VK, %			17,6(9,5;23,4)	15,7(10,4;21,8)		VK, %			29(9,4;33,1)	21,6(14,8;41,6)
	VK Median, %			12,5	14,3		VK Median, %			5,9	11,8
	Messstelle 0		Links	0,086(0,07;0,126)	0,086(0,071;0,098)		Messstelle 0		Links	0,169(0,149;0,21)	0,217(0,168;0,226)
	Messstelle 2			0,087(0,068;0,096)	0,083(0,077;0,095)		Messstelle 2			0,223(0,155;0,255)	0,209(0,195;0,229)
	p-Wert			0,3739	0,7836		p-Wert			0,0505	0,3078
	VK, %			16,8(12,3;29,7)	15(8,8;31,1)		VK, %			13,7(11,7;22,7)	13(6;17,8)
	VK Median, %			8,3	4,7		VK Median, %			10,0	4,8
	Messstelle 0		Mittelw.RL	0,108(0,09;0,116)	0,086(0,081;0,094)		Messstelle 0		Mittelw.RL	0,17(0,141;0,201)	0,207(0,191;0,224)
	Messstelle 2			0,083(0,08;0,099)	0,094(0,088;0,1)		Messstelle 2			0,195(0,173;0,228)	0,192(0,187;0,219)
	p-Wert			0,1579	0,3465		p-Wert			0,0844	0,8139
	VK, %			18,3(13,5;24,7)	11,7(4,4;20,1)		VK, %			11(3,9;25,1)	5,3(3,9;12,6)
	VK Median, %			18,9	6,0		VK Median, %			9,7	5,4
	Messstelle 0		R&L	0,104(0,072;0,129)	0,085(0,075;0,103)		Messstelle 0		R&L	0,178(0,136;0,209)	0,217(0,17;0,229)
	Messstelle 2			0,09(0,077;0,1)	0,092(0,08;0,106)		Messstelle 2			0,204(0,159;0,255)	0,199(0,167;0,222)
	p-Wert			0,2355	0,5203		p-Wert			0,0447	0,7317
	VK, %			17,3(9,5;23,6)	15,7(9,2;28,1)		VK, %			19,9(9,4;31,2)	15,4(9,7;22,7)
	VK Median, %			12,2	6,5		VK Median, %			6,7	6,4
abs. Durchmesser, RE	Messstelle 0	RELAXATION	Rechts	122,8(109,9;129,5)	141,6(123,1;146,9)	Bandfläche (0,06-0,07 Hz)	Messstelle 0	RELAXATION	Rechts	0,037(0,014;0,083)	0,031(0,012;0,049)
	Messstelle 2			110,8(107,3;118,3)	127,5(109,9;133,3)		Messstelle 2			0,03(0,02;0,065)	0,032(0,015;0,044)
	p-Wert			0,0995	0,0076		p-Wert			0,9375	0,8753
	VK, %			9,2(4,4;9,6)	9,9(5,9;12)		VK, %			62,6(31,3;75,6)	37,4(1,7;55,4)
	VK Median, %			5,7	7,6		VK Median, %			8,9	30,9
	Messstelle 0		Links	119,6(113,8;133,8)	144,7(139,1;152)		Messstelle 0		Links	0,065(0,028;0,098)	0,011(0,007;0,018)
	Messstelle 2			112,7(105,1;122,9)	129,9(122,6;137,1)		Messstelle 2			0,022(0,015;0,039)	0,021(0,014;0,028)
	p-Wert			0,0208	0,0060		p-Wert			0,0505	0,1361
	VK, %			7,8(4,5;15,8)	6,7(5,5;9,5)		VK, %			67,1(36,7;90,8)	72,1(31,4;86,4)
	VK Median, %			6,7	8,0		VK Median, %			61,4	45,5
	Messstelle 0		Mittelw.RL	126,1(113,4;131,3)	144(132,2;149,6)		Messstelle 0		Mittelw.RL	0,064(0,042;0,091)	0,021(0,014;0,028)
	Messstelle 2			112,2(106,2;121,9)	126,9(115,9;136,6)		Messstelle 2			0,038(0,023;0,044)	0,028(0,021;0,035)
	p-Wert			0,0121	0,0029		p-Wert			0,2094	0,3739
	VK, %			5,4(4,8;9,9)	6,9(4,3;9,3)		VK, %			54,4(28,5;72,1)	44,3(18,2;71,8)
	VK Median, %			8,0	8,9		VK Median, %			35,4	19,6
	Messstelle 0		R&L	122,4(112,9;130,9)	143,6(132,2;148,4)		Messstelle 0		R&L	0,055(0,017;0,083)	0,015(0,01;0,041)
	Messstelle 2			111,6(106,6;122,2)	128,1(116,9;134,8)		Messstelle 2			0,025(0,017;0,043)	0,022(0,014;0,036)
	p-Wert			0,0035	0,0002		p-Wert			0,1283	0,3913
	VK, %			9,1(4,4;11,3)	6,7(5,5;11,1)		VK, %			62,6(31,7;83,9)	43,6(15,6;85,3)
	VK Median, %			5,6	7,7		VK Median, %			42,7	44,8
Fr max, Hz	Messstelle 0	RELAXATION	Rechts	0,027(0,016;0,031)	0,02(0,016;0,031)	Bandfläche (0,09-0,1 Hz)	Messstelle 0	RELAXATION	Rechts	0,014(0,008;0,023)	0,009(0,003;0,014)
	Messstelle 2			0,031(0,021;0,039)	0,016(0,016;0,023)		Messstelle 2			0,012(0,01;0,015)	0,011(0,009;0,015)
	p-Wert			0,7655	0,3653		p-Wert			0,6379	0,5303
	VK, %			47,1(0;47,1)	35,4(0;47,1)		VK, %			61,6(32,1;99,1)	80(9,6;85,6)
	VK Median, %			9,4	0,0		VK Median, %			16,5	16,8
	Messstelle 0		Links	0,016(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,016)		Messstelle 0		Links	0,009(0,006;0,018)	0,009(0,006;0,017)
	Messstelle 2			0,016(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,018)		Messstelle 2			0,009(0,006;0,013)	0,007(0,005;0,012)
	p-Wert			0,9156	0,4497		p-Wert			0,6566	0,2894
	VK, %			28,3(11,8;50,5)	0(0;26,5)		VK, %			36,8(16,2;64,3)	61(36,5;76,6)
	VK Median, %			0,0	0,0		VK Median, %			26,1	20,5
	Messstelle 0		Mittelw.RL	0,023(0,022;0,032)	0,021(0,016;0,023)		Messstelle 0		Mittelw.RL	0,015(0,011;0,019)	0,01(0,008;0,015)
	Messstelle 2			0,027(0,023;0,029)	0,02(0,016;0,024)		Messstelle 2			0,01(0,008;0,013)	0,011(0,009;0,012)
	p-Wert			0,9644	0,6412		p-Wert			0,0841	0,9375
	VK, %			28,3(20,4;33,3)	25,9(12,9;28,3)		VK, %			31,9(10,4;77,9)	40(17,1;75,1)
	VK Median, %			10,9	6,7		VK Median, %			31,1	2,3
	Messstelle 0		R&L	0,023(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,025)		Messstelle 0		R&L	0,012(0,006;0,019)	0,009(0,005;0,015)
	Messstelle 2			0,023(0,016;0,033)	0,016(0,016;0,023)		Messstelle 2			0,01(0,007;0,014)	0,01(0,007;0,014)
	p-Wert			0,7753	0,6927		p-Wert			0,5230	0,8303
	VK, %			47,1(0;47,1)	0(0;47,1)		VK, %			51,6(19,9;96,4)	73,7(28,3;83,5)
	VK Median, %			10,9	0,0		VK Median, %			22,3	5,5

Tabelle 7: Ergebnisse des Vergleichs zwischen Messstelle 0 und Messstelle 2 - Relaxation

4.3.1 Arterien

Beim Vergleich der papillennahen Messstelle 0 mit der zwei Papillendurchmesser entfernten Messstelle 2 wurden die Ergebnisse wieder nach den drei Phasen (Baseline, Dilatation und Relaxation) unterteilt. Innerhalb dieser Gruppen wurden allerdings nochmals vier Untergruppen verglichen; Rechte Augen, Linke Augen, Mittelwert Rechts/Links und Rechts & Links (s. Tab. 5-7).
Der Mittelwert Rechts/Links wurde dabei zunächst für jeden Probanden aus der Messung für die jeweilige Messstelle im rechten und linken Auge errechnet. Danach wurde aus diesen 12 Werten wieder der Median bestimmt und der Variationskoeffizient ermittelt und verglichen.
Die Untergruppe Rechts & Links bestand aus sämtlichen Messwerten der rechten und linken Augen für den jeweiligen Messort. Somit konnte die Anzahl der verglichenen Messwerte auf 24 erhöht werden.
Für den Vergleich der unterschiedlichen Messorte sollte erneut dem p-Wert besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Dieser Wert ist am empfindlichsten für den anatomischen Vergleich dieser Parameter.

Tabelle 5 stellt die ausgewählten Parameter für die ***Baseline*** dar. Beim Vergleich der Daten zeigte sich für die Baseline der Arterien ein signifikanter Unterschied zwischen den Messorten am deutlichsten für den *absoluten Durchmesser*. Dies war der Fall bei den Gefäßen im linken Auge (p=0,021), sowie bei den Zusammenfassungen der Messungen für die linken und rechten Gefäße (p=0,01 und p=0,003). Für die absoluten Durchmesser der Gefäße in den rechten Augen konnte jedoch keine Signifikanz festgestellt werden (p=0,1). Zwar fanden sich, wie auch im linken Auge, meistens die größeren Durchmesser an der ersten, papillennahen Messstelle, jedoch war der Unterschied zu den papillenfernen nicht statistisch signifikant.
Neben den Werten für die absoluten Durchmesser zeigte sich noch für einen weiteren Wert, der *Spektralen Eckfrequenz*, ein signifikanter Unterschied für die Baseline der verglichenen Messorte. Der Mittelwert der rechten und linken Augen wies eine statistisch signifikant höhere Spektrale Eckfrequenz am papillennahen Messort auf im Vergleich zum papillenfernen (p=0,041).
Für alle anderen Parameter (Fr max und die drei Bandflächen) konnte keine Signifikanz für die Baseline nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse für den Vergleich der Messstellen für die ***Dilatationen*** sind in Tabelle 6 dargestellt. Wie schon für die Baseline zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den *absoluten Durchmessern* der Arterien in den linken Augen (p=0,017) und den Zusammenfassungen von rechten und linken Augen (p=0,01 und p=0,004) mit zunehmendem Anstand von der Papille. Auch für die Dilatationen wurde keine Signifikanz für die Ergebnisse der absoluten Durchmesser in den rechten Augen nachgewiesen (p=0,136).
Der Wert für die *Spektrale Eckfrequenz* während der Dilatation war für den Mittelwert von rechten und linken Augen sowie für R&L an der Messstelle 2 signifikant höher als an der Messstelle 0 (p=0,028; p=0,019). Betrachtet man jedoch rechte und linke Auge getrennt, so gab es hierbei keinen signifikanten Unterschied (p=0,1; p=0,131).
Ferner gab es, mit Ausnahme der rechten Augen (p=0,239), für die anderen Parameter eine nachweisbare Signifikanz der Dilatation im Bereich der *Bandfläche 0,02-0,03 Hz* zwischen den Messstellen 0 und 2 (p=0,021; p=0,012; p=0,011). Für die *Bandflächen 0,06-0,07 und 0,09-0,10 Hz* konnte lediglich für die Messungen in linken Augen eine Signifikanz nachgewiesen werden (p=0,026; p=0,041).
Die Frequenz des ersten Peaks wies für keine der untersuchten Gruppen einen signifikanten Unterschied in den drei Messphasen (Baseline, Dilatation und Relaxation) auf und dies weder für Arterien noch für Venen.

Die ***Relaxation*** der Arterien (Tab. 7) stellte sich ebenfalls im Bereich der *absoluten Durchmesser* für drei Gruppen als signifikant unterschiedlich dar beim Vergleich der papillennahen mit der papillenfernen Messstelle (p=0,021; p=0,012; p=0,004). Erneut gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied bei Auswertung der rechten Augen (p=0,1), obwohl auch hier die absoluten Durchmesser an der Messstelle 0 tendenziell ebenfalls größer waren als an Messstelle 2.
Die *Bandfrequenz 0,02-0,03 Hz* kam signifikant häufiger an der Messstelle 2 als an der Messstelle 0 vor. Dies zeigte sich jedoch nur für den Vergleich aller Messwerte für rechte und linke Augen (p=0,045).

4.3.2 Venen

Beim Vergleich der Messorte 0 und 2 wiesen alle gemessenen Venenabschnitte für die ***Baseline, Dilatation und Relaxation*** (Tab. 5-7) papillenfern kleinere *absolute*

Durchmesser auf als papillennah. Im Gegensatz zu den Arterien war hier in sämtlichen Messphasen der Unterschied zwischen den Messorten auch für die Auswertung der rechten Augen signifikant (p=0,006; p=0,008; p=0,003). Des Weiteren fand sich der niedrigste p-Wert (p=0,0002) stets bei Zusammenfassung der aller Werte von rechten und linken Augen (R&L).

Für die *Spektrale Eckfrequenz (SEF)*, *die Frequenz des ersten Peaks* und die drei *Bandflächen* ergab sich für Venen jedoch keine Signifikanz im Bezug auf die unterschiedliche Lage der Messorte zur Papille.

4.4 Funktionelle Reproduzierbarkeit: Vergleich der Messungen von Baseline und Dilatation

			Arterien	Venen				Arterien	Venen
SEF, Hz	Baseline	Rechts	0,089(0,074;0,114)	0,087(0,077;0,103)	Bandfläche (0,02-0,03 Hz)	Baseline	Rechts	0,2(0,161;0,235)	0,204(0,182;0,221)
	Dilatation		0,092(0,08;0,119)	0,095(0,069;0,113)		Dilatation		0,193(0,166;0,225)	0,199(0,167;0,223)
	p-Wert		0,2418	0,4699		p-Wert		0,9087	0,3962
	VK, %		5,9(3,1;13,4)	8,8(4,9;14,1)		VK, %		4,8(2,4;8,3)	5,5(2,3;11,7)
	VK Median, %		1,3	6,7		VK Median, %		2,4	1,9
	Baseline	Links	0,092(0,071;0,109)	0,083(0,073;0,097)		Baseline	Links	0,202(0,162;0,237)	0,213(0,187;0,229)
	Dilatation		0,091(0,072;0,125)	0,087(0,074;0,102)		Dilatation		0,197(0,164;0,226)	0,213(0,191;0,227)
	p-Wert		0,1766	0,9624		p-Wert		0,9217	0,6583
	VK, %		5(2,2;8,3)	6,1(5;13,4)		VK, %		6,1(1,4;8,7)	3,5(1,5;5,8)
	VK Median, %		2,1	3,0		VK Median, %		2,1	1,1
	Baseline	Mittelw. RL	0,092(0,082;0,112)	0,085(0,077;0,098)		Baseline	Mittelw. RL	0,195(0,16;0,22)	0,212(0,189;0,224)
	Dilatation		0,098(0,084;0,112)	0,088(0,078;0,103)		Dilatation		0,193(0,166;0,218)	0,205(0,186;0,224)
	p-Wert		0,1376	0,2889		p-Wert		0,7186	0,8752
	VK, %		7(3,2;8,9)	5,3(2,4;9,4)		VK, %		2,7(1,3;5,7)	3,4(1,2;6,4)
	VK Median, %		4,7	2,0		VK Median, %		0,9	2,1
	Baseline	R&L	0,091(0,072;0,114)	0,085(0,074;0,101)		Baseline	R&L	0,202(0,161;0,237)	0,212(0,185;0,227)
	Dilatation		0,091(0,074;0,121)	0,091(0,072;0,107)		Dilatation		0,196(0,164;0,226)	0,206(0,179;0,226)
	p-Wert		0,0805	0,5595		p-Wert		0,9953	0,3533
	VK, %		5,5(3;12,8)	7,2(5;14)		VK, %		4,8(1,9;8,5)	3,9(1,8;9)
	VK Median, %		1,3	3,2		VK Median, %		0,7	2,8
abs. Durchmesser, RE	Baseline	Rechts	110(103,1;123,7)	129,4(120,5;143,8)	Bandfläche (0,06-0,07 Hz)	Baseline	Rechts	0,028(0,015;0,065)	0,031(0,017;0,057)
	Dilatation		112,8(105,7;124,1)	132(122,5;147)		Dilatation		0,036(0,021;0,069)	0,036(0,017;0,063)
	p-Wert		0,0000	0,0000		p-Wert		0,6207	0,5770
	VK, %		1,2(0,6;1,6)	1,2(0,9;1,5)		VK, %		21(7,1;47,1)	25,8(15,6;51,3)
	VK Median, %		1,6	1,1		VK Median, %		8,3	10,4
	Baseline	Links	116,2(110,3;128,4)	137,4(126,6;149,1)		Baseline	Links	0,035(0,016;0,053)	0,021(0,012;0,029)
	Dilatation		117,9(110,9;129,5)	140,1(128,9;150,7)		Dilatation		0,031(0,02;0,056)	0,017(0,011;0,024)
	p-Wert		0,0000	0,0000		p-Wert		0,7370	0,1126
	VK, %		1(0,7;1,2)	1,1(0,6;1,5)		VK, %		15(6;24,1)	18,6(11,9;26,1)
	VK Median, %		0,8	1,2		VK Median, %		8,7	8,3
	Baseline	Mittelw. RL	114,9(108,6;123,1)	133,4(122,7;147,8)		Baseline	Mittelw. RL	0,037(0,025;0,072)	0,027(0,02;0,036)
	Dilatation		116,1(109,4;124,7)	135,6(124,9;149,5)		Dilatation		0,038(0,024;0,061)	0,029(0,018;0,045)
	p-Wert		0,0000	0,0000		p-Wert		0,8198	0,7593
	VK, %		1(0,6;1,4)	1,1(0,9;1,3)		VK, %		16,7(11,8;27,1)	16(8,7;35,1)
	VK Median, %		0,9	1,1		VK Median, %		1,0	6,4
	Baseline	R&L	112,7(104,4;124,9)	134,2(122,4;147)		Baseline	R&L	0,032(0,015;0,062)	0,024(0,014;0,043)
	Dilatation		116,2(106,6;126,5)	136,1(125,2;148,1)		Dilatation		0,032(0,02;0,065)	0,023(0,012;0,047)
	p-Wert		0,0000	0,0000		p-Wert		0,5647	0,6274
	VK, %		1(0,7;1,4)	1,2(0,7;1,6)		VK, %		18,3(6,7;34)	22(12;42,5)
	VK Median, %		1,2	1,9		VK Median, %		0,3	4,0
Fr max, Hz	Baseline	Rechts	0,023(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)	Bandfläche (0,09-0,1 Hz)	Baseline	Rechts	0,01(0,005;0,018)	0,009(0,005;0,015)
	Dilatation		0,023(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		Dilatation		0,012(0,007;0,019)	0,01(0,005;0,015)
	p-Wert		1,0000	1,0000		p-Wert		0,2760	0,8634
	VK, %		0(0;0)	0(0;0)		VK, %		23,5(16,4;47,1)	24,7(13,4;38,6)
	VK Median, %		0,0	0,0		VK Median, %		12,1	2,2
	Baseline	Links	0,016(0,016;0,027)	0,016(0,016;0,023)		Baseline	Links	0,01(0,005;0,015)	0,011(0,006;0,015)
	Dilatation		0,016(0,016;0,027)	0,016(0,016;0,023)		Dilatation		0,011(0,007;0,018)	0,011(0,004;0,016)
	p-Wert		1,0000	1,0000		p-Wert		0,1318	0,8628
	VK, %		0(0;0)	0(0;0)		VK, %		23,1(15,8;32,9)	13,4(7,2;33,1)
	VK Median, %		0,0	0,0		VK Median, %		10,9	1,8
	Baseline	Mittelw. RL	0,023(0,016;0,027)	0,02(0,016;0,023)		Baseline	Mittelw. RL	0,01(0,007;0,018)	0,01(0,008;0,016)
	Dilatation		0,023(0,016;0,027)	0,02(0,016;0,023)		Dilatation		0,014(0,008;0,021)	0,011(0,008;0,014)
	p-Wert		1,0000	1,0000		p-Wert		0,1662	0,7131
	VK, %		0(0;0)	0(0;0)		VK, %		15,8(7,2;30,4)	14,5(7,7;24,6)
	VK Median, %		0,0	0,0		VK Median, %		19,8	5,2
	Baseline	R&L	0,016(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		Baseline	R&L	0,01(0,005;0,016)	0,01(0,005;0,015)
	Dilatation		0,016(0,016;0,031)	0,016(0,016;0,023)		Dilatation		0,011(0,007;0,019)	0,01(0,004;0,016)
	p-Wert		1,0000	1,0000		p-Wert		0,0670	0,8098
	VK, %		0(0;0)	0(0;0)		VK, %		23,3(15,9;37,5)	22,1(9,4;35,5)
	VK Median, %		0,0	0,0		VK Median, %		12,3	1,7

Tabelle 8: Ergebnisse des Vergleichs zwischen Baseline und Dilatation

4.4.1 Arterien

Beim Vergleich zwischen Baseline und Dilatation wurden die Ergebnisse wie in Kap. 4.3 getrennt nach rechten und linken Augen sowie die beiden Zusammenfassungen von rechten und linken Augen ausgewertet (Tab. 8).

Der *absolute Arteriendurchmesser* war während der Dilatation hochsignifikant größer als während der Baseline ($p<0,0005$). Das konnte sowohl für die rechten und linken Augen als auch für die Zusammenfassungen von rechten und linken Augen bewiesen werden.
Für die *Spektrale Eckfrequenz, die Frequenz des ersten Peaks* sowie für die drei *Bandflächen* zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Baseline und Dilatation der Arterien.

Zusätzlich ergaben sich Variationskoeffizienten <10% in allen vier Messgruppen für die Parameter Spektrale Eckfrequenz, absoluter Durchmesser, Frequenz des erste Peaks und die Bandfrequenz 0,02-0,03 Hz.
Bei der Berechnung der Frequenz des ersten Peaks (Fr max) zeigten sich Variationskoeffizienten von 0% und p-Werte von 1,0000. Dies ist bedingt durch die Abtastpunkte und wird weiter in der Diskussion erwähnt.

4.4.2 Venen

Der *absolute Durchmesser* der Venen (Tab. 8) war bei der Dilatation hochsignifikant größer als bei der Baseline ($p<0,0005$). Ebenso wie für die Arterien konnte dieser Unterschied sowohl für die Messungen der rechten und linken Augen separat als auch für die Zusammenfassungen von rechts und links dargestellt werden.
Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen Baseline und Dilatation der Venen im Bereich der Spektralen Eckfrequenz, der Frequenz des ersten Peaks sowie der drei Bandflächen.
Für die Parameter Spektrale Eckfrequenz, absoluter Durchmesser, Frequenz des ersten Peaks und die Bandfrequenz 0,02-0,03 Hz fand sich ein VK von <10% für alle vier Untergruppen von rechten und linken Augen.

5 Diskussion

Das monochromatische, vom RVA applizierte Flickerlicht stellt in der vorliegenden Studie einen adäquaten Reiz zur Provokation arterieller und venöser Gefäßreaktionen dar.

Der Retinal Vessel Analyzer ist dabei eine Methode zur nicht-invasiven dynamischen Gefäßanalyse und bietet damit Vorteile gegenüber den herkömmlichen Methoden wie Fundusfotographie oder Fluoreszenzangiographie. Die Gefäße können einerseits live beobachtet und andererseits durch die Aufnahme auf Videobänder beliebig oft nach der Messung offline ausgewertet werden. Eine Aussage über den Zustand der Gefäße, z. B. ischämische Bereiche oder Gefäßleckagen, kann jedoch nur mit der Fluoreszenzangiographie getroffen werden. Die Anfertigung der Aufnahmen mit dem RVA ist aber wenig zeitaufwendig und für den Probanden schonend, da zum einen kein Kontrastmittel benötigt wird und zum anderen nur eine kurze Aufnahme gemacht werden muss, die auf Video beliebig oft abrufbar ist. Eine gute Reproduzierbarkeit der Messungen der Gefäßdurchmesser mit dem Retinal Vessel Analyzer wurde bereits in vorausgehenden Studien nachgewiesen. [31,58,66]

Die Auswertung der Videobänder erfolgt mit einer weiterentwickelten und auch verbesserten Version des RVA, dem DVA. Mit ihm ist es möglich zwei Gefäßabschnitte gleichzeitig zu messen und auch genauere Messwerte zu erhalten. Der DVA misst jeden Punkt des Gefäßabschnitts 25 mal pro Sekunde, der RVA hingegen misst nur stichprobenartig ausgewählte Punkte 25 mal pro Sekunde. Es lässt sich also mit dem DVA eine höhere Messqualität und Messgenauigkeit erreichen. Da die Aufnahmen des Augenhintergrunds mit dem RVA erfolgten, muss messtechnischbedingt auf ein Feature des DVA verzichtet werden: die automatische Erkennung des gemessenen Gefäßabschnitts bei der zweiten Messung. So müssen die Gefäßabschnitte bei der zweiten Messung durch Orientierung an anatomischen Landmarken wie Gefäßverzweigungen oder Gefäßkreuzungen per Hand ausgewählt werden. Dies könnte eventuell zu Ungenauigkeiten im Vergleich führen.

Um möglichst viele Fehlerquellen zu vermeiden, wurde versucht standardisierte Bedingungen zu schaffen. Bereits bekannte Einflussfaktoren auf die retinale Mikrozirkulation wurden bereits bei der Auswahl der Probanden berücksichtigt und ausgeschlossen. Dazu gehörten höheres Lebensalter, Diabetes mellitus, Glaukom,

arterielle Hypertonie, sowie Genuss von Koffein vor der Messung. Da sich jedoch auch schon ein erhöhter Blutglukosespiegel bei Normalprobanden negativ auf die myogene Antwort auswirkt, wurden die Probanden gebeten in etwa gleichem glykämischen Zustand (prä- oder postprandial) zu kommen. Ebenfalls wurden die Messungen zur gleichen Tageszeit durchgeführt, da zirkadiane Schwankungen der Gefäßdurchmesser bereits nachgewiesen werden konnten. [28,29,31,15,37,5,38,57] Die Messungen können aber auch durch die Motivation der Probanden unterschiedlich beeinflusst werden. Bisher unbekannte Störfaktoren können nicht ausgeschlossen werden.

5.1 Vergleich zwischen erster und zweiter Messung

Beim Vergleich zwischen der ersten Messung und der zweiten Messung nach zwei Wochen zeigt sich bei den *Arterien* eine hervorragende Reproduzierbarkeit des absoluten Durchmessers bei Baseline, Dilatation und Relaxation mit einem Variationskoeffizienten von unter 2%. Dieses Ergebnis stimmt mit vorausgehenden Studien zur Reproduzierbarkeit der Messungen mit dem RVA überein und bestätigt die gute Reproduzierbarkeit retinaler arterieller Gefäßdurchmessererfassung mit diesem Gerät. [58,66,31]

Auch für die Parameter Frequenz des ersten Peaks und der Bandfrequenz 0,02-0,03 Hz zeigt sich in allen drei Gefäßlagen eine gute Reproduzierbarkeit mit einem Variationskoeffizienten von <10%. In einer Pilot-Studie von Kotliar 2008 hingegen konnte eine gute Reproduzierbarkeit der Frequenz des ersten Peaks nur für die Baseline nachgewiesen werden. Für die höheren Frequenzbereiche werden jedoch größere Unterschiede zwischen der ersten und zweiten Messung festgestellt mit Variationskoeffizienten von zum Teil deutlich über 30%. Somit scheinen hohe örtliche

Frequenzen in den arteriellen Längsschnittprofilen für eine reproduzierbare Messung nicht gut geeignet.

Die verglichenen Parameter der *Venen* stellen sich ähnlich der der Arterien dar. Der absolute Gefäßdurchmesser ist ebenfalls für alle drei Phasen sehr gut reproduzierbar mit einem Variationskoeffizienten von unter 3%. Auch hier wird die

Reproduzierbarkeit der venösen retinalen Gefäßdurchmessererfassung mit RVA wie in den vorherigen Studien bestätigt. [58,66,31] Auffällig ist jedoch, dass der venöse Durchmesser der zweiten Messung in allen Gefäßlagen größer ist. Bei Betrachtung der Einzelmessungen der Probanden finden sich aber auch größere Durchmesser bei der ersten Messung. Dies würde evtl. dafür sprechen, dass Venen eine weniger beständige Gefäßwand besitzen als Arterien. Dies könnte wiederum auf ihre geringere Muskelschicht zurückzuführen sein. Auch saisonale Schwankungen in der Netzhautdurchblutung wären denkbar. Darüber hinaus zeigt nur die Bandfläche 0,02-0,03 Hz eine gute Reproduzierbarkeit von <10%. Höhere Frequenzen und, im Gegensatz zu den Arterien, auch die Frequenz des ersten Peaks erweisen sich als schlecht reproduzierbar.

Im Vergleich zu den Arterien ist der Variationskoeffizient der gut reproduzierbaren Parameter (absoluter Durchmesser und Bandfläche 0,02-0,03 Hz) bei den Venen stets höher. Dort ist demnach die Reproduzierbarkeit der Arterien besser als die der Venen. Für die absoluten Durchmesser, aber auch für die Gefäßlängsschnittprofile, wurde in bisherigen Studien jedoch eine bessere Reproduzierbarkeit der Venen gegenüber den Arterien gefunden. [58,31]

5.2 Vergleich der Messungen zwischen linkem und rechtem Auge

Für die *Arterien* zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$) hinsichtlich ihrer Lage im linken oder im rechten Auge. Es ist jedoch die Tendenz festzustellen, dass die Arterien im linken Auge im Durchschnitt größer sind als die Arterien im rechten Auge. Warum dies so ist, lässt sich in dieser Studie nicht beantworten. Es können nur Mutmaßungen getroffen werden. Diese Tatsache lässt jedoch Grund zu der Annahme, dass es Unterschiede in der Gefäßversorgung oder im Gefäßaufbau zwischen linkem und rechtem Auge gibt. In einer Studie von Kotliar 2008 konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Durchmesser oder der Wandstruktur der Arterien von linkem und rechtem Auge festgestellt werden. Es zeigte sich dort jedoch in einer Teilstudie ebenfalls die Tendenz, dass die linken Arterien einen größeren absoluten Durchmesser besitzen als die rechten. In einer weiteren Teilstudie konnte aber das umgekehrte Verhältnis festgestellt werden. [31] Dies könnte ein weiterer Hinweis für den unterschiedlichen Gefäßaufbau sein, dabei könnten aber entweder

die linken oder die rechten Gefäße größer sein. In einer weiteren Studie von Wirtz 2007 konnte gezeigt werden, dass die maximale arterielle Dilatation der rechten Gefäße signifikant größer war als die der linken. [73]

Auch bei den *Venen* findet sich ein größerer absoluter Gefäßdurchmesser im linken Auge für Baseline, Dilatation und Relaxation. Hier ist der Unterschied sogar signifikant ($p<0,05$). Ebenfalls signifikante Unterschiede sind bei der Bandfrequenz von 0,06-0,07 Hz festzustellen. Frequenzen dieses Bereichs finden sich häufiger in den Venen der rechten Augen als in den Venen der Linken. Diese Befunde sprechen ebenfalls für die These, dass Gefäßversorgung und –aufbau von rechtem und linkem Auge unterschiedlich sind. Die übrigen Parameter zeigen jedoch auch bei den Venen keine signifikanten Abweichungen zwischen rechts und links.

Abschließend bleibt festzustellen, dass bei Untersuchungen mit dem RVA darauf geachtet werden muss, ob die Messung am linken oder am rechten Auge durchgeführt wird. Dies könnte v. a. für Vergleichsmessungen bei einem Probanden oder Patienten wichtig sein. Weitere histologische Untersuchungen zur Gefäßversorgung könnten vielleicht Aufschluss darüber geben, wie sich der Gefäßverlauf in linken oder rechten Augen darstellt.

5.3 Vergleich der Messungen an Messstelle 0 und Messstelle 2

Der deutlichste Unterschied zwischen Messstelle 0 und Messstelle 2 zeigt sich bei den *Arterien* in allen drei Phasen für die absoluten Durchmesser. Wie erwartet stellen sich die Gefäßdurchmesser papillenfern kleiner dar als papillennah. Der Unterschied ist für die linken Augen, sowie den Mittelwert rechts/links und die Zusammenfassung der rechten und linken Augen signifikant. Lediglich für die rechten Augen alleine kann kein signifikanter Unterschied zwischen den papillennahen und papillenfernen Messstellen festgestellt werden. Die Tendenz der größeren papillennahen Gefäßdurchmesser ist trotzdem sichtbar. Diesem etwas unerwarteten Befund könnte folgende Tatsache zugrunde liegen: Bei Betrachtung der Einzelmessungen der Probanden fällt auf, dass es auch Messungen gibt, bei denen das papillenferne Gefäß größer ist als das papillennahe. Dies zeigt sich häufiger in den rechten Augen

und könnte somit zur fehlenden Signifikanz beitragen. Über die Ursache dieser peripheren „Gefäßvergrößerung“ lässt sich nur mutmaßen. Vielleicht verlaufen die retinalen Arterien nicht nur oberflächlich, sondern tauchen an manchen Stellen auch in die Nervenfaserschicht ab. Dadurch würde die Erythrozytenstromsäule nicht vollständig für den DVA abgebildet werden und somit fälschlicherweise zu einem kleineren Lumen führen. Dadurch wären der Methode des DVA Grenzen gesetzt. Evtl. könnten histologische Untersuchungen der Retina über den Gefäßverlauf mehr Klarheit schaffen.

Bei der spektralen Eckfrequenz zeigt sich eine Tendenz für höhere Werte an Messstelle 0 im Vergleich zur Messstelle 2 für alle drei Phasen. Bei der Baseline ist dieser Unterschied sogar signifikant für den Mittelwert rechts/links, bei der Dilatation ebenfalls für den Mittelwert rechts/links sowie für die Zusammenfassung der rechten und linken Augen. Lediglich für die Relaxation ist gar kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Dieses Ergebnis würde für höhere Frequenzen und damit eine höhere Welligkeit der Gefäßwand der größeren papillennahen Arterien sprechen.

Bei Betrachtung der einzelnen Bandfrequenzen lässt sich der gleiche Zusammenhang feststellen. Die tiefen Frequenzen von 0,02-0,03 Hz finden sich häufiger an Messstelle 2 als an Messstelle 0. Signifikante Unterschiede finden sich bei der Dilatation für linke Augen, den Mittelwert rechts/links und die Zusammenfassung der rechten und linken Augen. Bei der Relaxation ist lediglich die Zusammenfassung der rechten und linken Augen signifikant unterschiedlich. Für die Baseline sind die Unterschiede nicht so eindeutig. Es war hierfür keine Signifikanz nachweisbar.

Die mittleren Frequenzen von 0,06-0,07 Hz finden sich tendenziell häufiger an Messstelle 0 als an Messstelle 2. Signifikant ist dieser Unterschied aber lediglich für die Dilatation der linken Augen.

Hohe Frequenzen von 0,09-0,1 Hz sind ebenfalls eher an Messstelle 0 als an Messstelle 2 vorzufinden. Signifikanz zeigt sich für die Baseline jedoch nur für die Zusammenfassung der rechten und linken Augen und für die Dilatation lediglich für die linken Augen. Die Relaxation zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Insgesamt würden diese Befunde ebenfalls für eine höhere Welligkeit der größeren Arterien an Messstelle 0 sprechen. Vielleicht ist aber auch die Auflösung des DVA für die hohen Frequenzen bei den kleinen Gefäßen nicht ausreichend, so dass diese

nicht ausreichend erfasst werden und somit eine glattere Gefäßwand vortäuschen. Gegen diese Theorie würde sprechen, dass sich bei der Dilatation signifikantere Unterschiede ergeben. Denn, wie im nächsten Kapitel dargestellt, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Welligkeit der Gefäße bei Baseline oder Dilatation. Die Dilatation ist also bei unseren jungen gesunden Probanden lediglich ein größeres Abbild unserer untersuchten Gefäße. Somit müssten sich die Unterschiede nach ersterer Theorie bei der Dilatation verkleinern. Ebenfalls würden die Ergebnisse verfälscht werden, wenn wir die zuvor genannte Annahme betrachten, dass die retinalen Gefäße nicht nur oberflächlich verlaufen. Wenn die Gefäße tatsächlich in die Nervenfaserschicht abtauchen, so wäre in diesem Bereich nicht die wirkliche Gefäßwand zu sehen, sondern der Durchmesser würde vom Gewebe der Nervenfaserschicht bestimmt. Dafür sprechen würde auch die Tatsache, dass die rechten Augen alleine weniger signifikante Unterschiede darstellen, als die linken. Denn in den rechten Augen zeigt sich auch häufiger ein, wider Erwarten, größerer Gefäßdurchmesser in der Peripherie. Es zeigen sich auch mehr signifikante Ergebnisse bei der Zusammenfassung der rechten und linken Augen. Vielleicht zeigen neue Studien mit mehr Probanden mehr signifikante Unterschiede?

Die Frequenz des ersten Peaks ist für Baseline, Dilatation und Relaxation nicht signifikant unterschiedlich, weder für Arterien noch für Venen.

Beim Vergleich der Messorte 0 und 2 zeigen alle gemessenen *Venen*abschnitte, wie zu erwarten, für alle drei Phasen papillenfern kleinere absolute Gefäßdurchmesser als papillennah. Im Gegensatz zu den Arterien finden sich bei allen Messungen signifikante Unterschiede, auch bei den rechten Augen. Bei Betrachtung der Einzelmessungen finden sich auch hier Probanden, bei denen der Gefäßabschnitt in der Peripherie größer ist als an der Papille, jedoch ist dies hier weitaus seltener als bei den Arterien. Des Weiteren ist jeweils der niedrigste p-Wert bei Zusammenfassung der Messungen der rechten und linken Augen nachgewiesen worden. Dies würde wiederum für eine Erhöhung der Probandenzahl bei weiteren Studien sprechen.

Alle übrigen gemessenen Parameter zeigen bei den Venen keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf den Messort. Dies spricht für eine gleiche, bzw. sehr

ähnliche Gefäßwandstruktur und damit für ein gleiches Gefäßlängsschnittprofil papillenfern und papillennah lediglich unterschiedlichen Durchmessers.

5.4 Vergleich der Messungen von Baseline und Dilatation

Wie erwartet, stellt sich der absolute Gefäßdurchmesser sowohl für *Arterien* als auch für *Venen* signifikant größer bei der Dilatation im Vergleich zur Baseline dar. Dieses Ergebnis gilt sowohl für die Messung der rechten und linken Augen getrennt als auch für die Zusammenfassung der Messwerte der rechten und linken Augen. Somit zeigt sich eine signifikante Dilatation der Gefäße auf die Provokation mit Flickerlicht und, wie zu erwarten, das Flickerlicht als ein adäquater Reiz zur Stimulation von Gefäßreaktionen. Die Gefäßreaktion auf Flickerlicht wurde bereits in zahlreichen Studien untersucht und nachgewiesen. [39,59,47,30]

Für die übrigen Parameter gab es keine signifikanten Unterschiede. Daraus lässt sich ableiten, dass die Gefäße bei anamnestisch Gesunden bei der Dilatation weder unregelmäßiger noch glatter wurden. Dies konnte bereits für junge und gesunde Probanden gezeigt werden. [31]

Vorhergehende Studien konnten ein zunehmendes Maß der Mikroirregularität retinaler arterieller und venöser Gefäßinnenwände bei anamnestisch gesunden Probanden mit zunehmendem Alter nachweisen. Ebenfalls zeigte sich bei Glaukompatienten eine Zunahme der Mikroirregularität retinaler Arterien während der Dilatation im Vergleich zur altersgematchten gesunden Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu war bei Probanden mit arterieller Hypertonie eine Abnahme der arteriellen Mikroirregularität bei der Dilatation zu erkennen. Bei Adipösen Patienten veränderte sich, wie bei der gesunden Vergleichsgruppe, die Mikroirregularität der retinalen Gefäße nicht während der unterschiedlichen Gefäßreaktionen. Es zeigte sich jedoch ein insgesamt reguläreres Gefäßlängsschnittprofil als bei den gesunden Probanden. Diese Veränderungen können Ausdruck der endothelialen Schädigung sein und führen zu einer schlechteren Durchblutung des Auges sowohl im Alter, als auch bei den oben genannten Erkrankungen. [28,29,31]

Die Gefäße der Mikrozirkulation im Augenhintergrund lassen Veränderungen erkennen und darstellen bevor größere Gefäße im Körper beschädigt werden. Daher

ist es wichtig das Verhalten der Gefäße von jungen und gesunden Probanden zu analysieren und zu kennen, um möglichst früh Hinweise auf pathologische Veränderungen im Gefäßaufbau und der Reaktion der Gefäße zu finden. Diese können rechtzeitig auf systemische Erkrankungen hinweisen und so eine frühzeitige Einleitung der entsprechenden Therapie ermöglichen.

Bei der Berechnung der Frequenz des ersten Peaks (Fr max) zeigten sich Variationskoeffizienten von 0% und p-Werte von 1,0000. Dies ist bedingt durch die Abtastpunkte für die Messung der Fr max, welche relativ weit voneinander entfernt lagen. Die Frequenz wurde deshalb nicht genau bestimmt, sondern entweder dem einen oder dem anderen Abtastpunkt zugeordnet. Um diesen Parameter besser auswerten zu können müsste das Abtastraster in nachfolgenden Studien verfeinert werden.

5.5 Allgemeines Fazit

Abschließend lässt sich sagen, dass die Provokation mit Flickerlicht auch in dieser Studie einen adäquaten Reiz zur Stimulation retinaler Gefäße darstellt. Dabei erweisen sich sowohl der absolute Gefäßdurchmesser als auch tiefe örtliche Frequenzen im Gefäßlängsschnitt als Parameter mit einer guten Langzeitreproduzierbarkeit.

Es wurde nachgewiesen, dass bei den Messungen mit dem Retinal Vessel Analyzer / Dynamic Vessel Analyzer darauf geachtet werden muss an welcher Stelle im Augenhintergrund gemessen wird. In dieser Studie gibt es Hinweise, dass ein Unterschied in der Gefäßversorgung sowie im Aufbau der Gefäße zwischen linken und rechten Augen besteht. Ferner muss auch der Messort auf der Retina beachtet werden. Die Durchmesser der papillennahen Gefäße stellen sich im Allgemeinen größer dar als die papillenfernen. Außerdem weisen die papillennahen Gefäße eine höhere Welligkeit ihres Gefäßlängsschnittprofils auf. Offen bleibt, ob es tatsächlich einen oberflächlichen Verlauf der Gefäße gibt, welcher für die Messungen mit dem RVA/DVA Vorraussetzung wäre. Ein histologischer Nachweis für ein Abtauchen der retinalen Gefäße in die Nervenfaserschicht würde eine große Einschränkung der Interpretation der Messungen mit dem RVA/DVA darstellen.

Das Gefäßlängsschnittprofil bei jungen gesunden Probanden ändert sich während der Gefäßreaktion auf Flickerlicht nicht. Es bietet daher einen guten Parameter zum Vergleich mit alters- oder krankheitsbedingten Veränderungen.

Des Weiteren konnte eine bessere Langzeitreproduzierbarkeit der Arterien gegenüber den Venen nachgewiesen werden. Arterien sind offenbar für den Langzeitvergleich den Venen überlegen.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Der Retinal Vessel Analyzer (RVA/DVA, Imedos Systems, Jena, Deutschland) ist ein neuartiges Gerät zur nicht-invasiven und dynamischen Messung von retinalen Gefäßdurchmessern und von Gefäßlängsschnittprofilen. Durch Provokation mit Flickerlicht lässt sich eine Dilatation der retinalen Gefäße erzielen, welche mit dem RVA/DVA erfasst und ausgewertet werden kann. In der vorliegenden Studie wurde die Reproduzierbarkeit der Durchmesser sowie der Gefäßlängsschnittprofile bei zwei Messungen im Abstand von 4 Wochen, sowie zwischen rechten und linken Augen, als auch an unterschiedlichen Messstellen im Verlauf des Gefäßbogens und zwischen Baseline und Dilatation untersucht.

Methode: 12 internistisch und ophthalmologisch gesunde Probanden (Alter 24,3 ± 4,7 Jahre) wurden untersucht. Mit dem RVA wurden die Durchmesser sowie die Längsschnittprofile der retinalen Gefäße gemessen. Jede Messung bestand aus einem 50 sekündigem Vorlauf (Baseline), drei Flickerapplikationen von jeweils 20 Sekunden mit dazwischen liegenden Pausen von 80 Sekunden sowie einem Nachlauf von 80 Sekunden. Die Flickerfrequenz betrug 12,5 Hz bei einer Wellenlänge von 530 – 600 nm. Das Flickerschema wurde auf beide Augen angewandt und die Untersuchung nach standardisierten Bedingungen im Abstand von vier Wochen wiederholt. Bei der Offline-Auswertung mit dem DVA konnten jeweils drei Messungen entlang eines venösen und eines arteriellen Gefäßbogens im temporal oberen Netzhautquadranten durchgeführt werden.

Ergebnisse: Bei allen Probanden erwies sich die Provokation mit Flickerlicht als adäquater Reiz zur Stimulation retinaler Gefäße. Dabei zeigten die absoluten Durchmesser sowie die tiefen Frequenzen der Gefäßlängsschnittprofile eine gute Langzeitreproduzierbarkeit. Arterien wiesen insgesamt eine bessere Langzeitreproduzierbarkeit auf als Venen. Des Weiteren fanden sich Unterschiede bezüglich der Gefäßversorgung und des Gefäßaufbaus in rechten und linken Augen. Ebenfalls spielte der Messort eine wichtige Rolle: papillennahe Gefäße waren größer und wiesen eine höhere Mikroirregularität ihrer Gefäßwand auf. Bei jungen gesunden Probanden änderte sich das Gefäßlängsschnittprofil bei der Dilatation gegenüber der Baseline nicht.

Schlussfolgerung: Mit dem RVA/DVA lässt sich bei jungen gesunden Probanden eine gute Langzeitreproduzierbarkeit hinsichtlich des absoluten Gefäßdurchmessers als auch der tiefen örtlichen Frequenzen des Gefäßlängsschnittprofils erzielen. Dabei erweisen sich Arterien reproduzierbarer als Venen. Um eine valide Aussage zum Gefäßstatus treffen zu können, muss für vergleichende Messungen bei einem Probanden der Messort berücksichtigt werden. Er sollte für jede Messung gleich sein. Eine Änderung des Gefäßlängsschnittprofils bei der Dilatation trifft für junge gesunde Probanden nicht zu. Diese Ergebnisse stellen eine Grundlage für weitere vergleichende Studien zwischen jungen und alten oder gesunden und kranken Patienten dar.

7 Literaturverzeichnis

1. **Alstrøm P., Eguíluz V. M, Colding-Jørgensen M., Gustafsson F., Holstein-Rathlou N.**
   Instability and “sausage-string” appearance in blood vessels during high blood pressure.
   Phys. Rev. Lett. 82 (1999) 1995-1998
2. **Bayliss W. M.**
   On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure.
   J. Physiol. 28 (1902) 220-231
3. **Bill A., Sperber G., Ujiie K.**
   Physiology of the choroidal vascular bed.
   Int. Ophthalmol. 6 (1983) 101-107
4. **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. 237 (1999) 296-300
5. **Blum M., Bachmann K., Brändel, C., Strobel J.**
   Einfluss des Blutglukosespiegels auf die myogene Autoregulation der Netzhautarterien.
   Hamburg: Regulation und Quantifizierung der okulären Perfusion IX. Workshop 1999
6. **Bronzino J. D., Siok C. J., Austin K., Austin-Lafrance R. J., Morgane P. J**
   Spectral analysis of the electroencephalogram in the developing rat.
   Brain Res. 432 (1987) 257-267
7. **Busse R.**
   Gefäßsystem und Kreislaufregulation
   In: „Physiologie des Menschen“, Schmidt R. F., Thews G., Lang F. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2000, 28. Auflage, 498-561
8. **Cioffi G. A., Granstam E., Alm A.**
   Ocular Circulation.
   In: “Adler’ s Physiology Of The Eye”, Kaufman P. L., Alm A. (Hrsg.), Mosby Verlag, St. Louis, Missouri, 2003, 10. Auflage, 747 – 784

9. **Delaey C., Van de Voorde J.**
Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation.
Ophthalmic Res. 32 (2000) 249-256

10. **Denis P., Elena P. P.**
Retinal vascular beta-adrenergic receptors in man.
Opthalmologie 3 (1998) 62-64

11. **Dollery C. T., Henkind P., Paterson J. W., Ramalho P. S., Hill D. W.**
Part I. Ophthalomoscopic and circulatory changes in focal retinal ischaemia.
Brit. J. Ophthal. 50 (1966) 285-324

12. **Feke G. T., Tagawa H., Deupree D. N., Goger D. G., Sebag J., Weiter J. J.**
Blood flow in the normal human retina.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 30 (1989) 58-65

13. **Frank R. N., Turczyn T. J., Das A.**
Pericyte coverage of retinal and cerebral capillaries.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 31 (1990) 999-1007

14. **Friedman E., Smith T. R., Kuwabara T**
Retinal microcirculation in vivo.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 31 (1964) 217-226

15. **Garhöfer G., Zawinka C., Resch H., Kothy P., Schmetterer L, Dorner G. T.**
Reduced response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with diabetes.
Br. J. Ophthalmol. 88 (2004) 887-891

16. **Grehn, F.**
"Augenheilkunde"
Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, 29. Auflage, S. 2

17. **Hayreh S. S.**
Segmental nature of the choroidal vasculature
Brit. J. Ophthal. 59 (1975) 631-648

18. **Hayreh S. S.**
The ophthalmic artery, III. Branches.
Br. J. Ophthalmol. 46 (1962) 212-247

19. **Hayreh S. S., Dass R.**
The ophthalmic artery, II. Intra-orbital course.
Br. J. Ophthalmol. 46 (1962) 165-185

20. **Hayreh S. S., Weingeist T. A.**
Experimental occlusion of the central artery of the retina. IV: Retinal tolerance time to acute ischaemia.
Brit. J. Ophthal. 64 (1980) 818-825

21. **Helbig H., Kornacker S., Berweck S., Stahl F., Lepple-Wienhues A., Wiederholt M.**
Membrane potentials in retinal capillary pericytes: Excitability and effect of vasoactive substances.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 33 (1992) 2105-2112

22. **Howe L.**
Photography of the interior of the eye.
Trans. Am. Ophtalmol. Soc. 4 (1887) 568-571

23. **Imedos GmbH**
RVA InfoMappe
(http://www.imedos.de/_deutsch/index_d.htm?/_deutsch/produkte/rva/rva_1.htm)
Stand: 26.11.2007

24. **Jacobsen J. C. B., Beierholm U., Mikkelsen R., Gustafsson F., Alstrøm P., Holstein-Rathlou N.**
“Sausage-string“ appearance of arteries and arterioles can be caused by an instability of the blood vessel wall.
Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 238 (2002) 1118-1130

25. **Kaufmann P. L., Alm A. (Hrsg.)**
Adler’s physiology of the eye.
Mosby Verlag, St. Louis, Missouri, 2003, 10. Auflage

26. **Kolb H., Fernandez E., Nelson R.**
Gross Anatomy of the Eye.
(http://webvision.med.utah.edu/anatomy.html)
Stand: 26.01.2009

27. **Kolb H., Fernandez E., Nelson R.**
Gross Anatomy of the Eye.

(http://webvision.med.utah.edu/sretina.html)
Stand: 26.01.2009

28. **Kotliar K. E., Mücke B., Vilser W., Schilling R., Lanzl I. M.**
Effect of aging on retinal artery blood column diameter measured along the vessel axis.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 49 (2008) 2094-2102

29. **Kotliar K. E., Nagel E., Vilser W., Lanzl I. M.**
Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma.
Acta Ophtalmol. 86 (2008) 424-433

30. **Kotliar K. E., Vilser W., Nagel E., Lanzl I. M.**
Retinal vessel reaction in response to chromatic flickering light.
Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 242 (2004) 377-392

31. **Kotliar K.**
Functional in-vivo assessment and biofluidmechanical analysis of age-related and pathological microstructural changes in retinal vessels.
Dissertation, Technische Universität München (2008)

32. **Kotliar K., Vilser W., Lanzl I.**
Beeinflusst Neosynephrin 10% die retinalen Gefäße?
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 21 (2000) 5

33. **Lanzl I. M., Kotliar K. E., Vilser W.**
How does retinal arterial vessel diameter dilation change with temporal frequency of chromatic flicker application?
102. Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Berlin, Meeting Abstract (2004)
(http://www.egms.de/static/en/meetings/dog2004/04dog109.shtml)
Stand: 30.10.2009

34. **Lanzl I.M., Witta B., Kotliar K., Vilser W.**
Reaktion retinaler Gefäßdurchmesser auf 100% O2-Atmung – funktionelle Messung mit dem Retinal Vessel Analyzer an 10 Probanden.
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 217 (2000) 231-235

35. **Logean E., Falsini B., Riva C. E.**
[Effect of chromatic flicker on circulation of the optic nerve].
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 218 (2001) 345-347

36. **Luksch A., Garhöfer G., Imhof A., Polak K., Polska E., Dorner G. T., Anzenhofer S., Wolzt M., Schmetterer L.**
Effect of inhalation of different mixtures of O2 and CO2 on retinal blood flow.
Br. J. Ophthalmol. 86 (2002) 1143-1147

37. **Mandecka A., Dawczynski J., Blum M., Müller N., Kloos C., Wolf G., Vilser W., Hoyer H., Müller U. A.**
Influence of flickering light on the retinal vessels in diabetic patients.
Diabetes care 30 (2007) 3048-3052

38. **Marcus A.**
Der Effekt von Coffein auf die Autoregulation von retinalen Arteriolen.
Dissertation, Friedrich Schiller Universität Jena (2004)

39. **Michelson G., Patzelt A., Harazny J.**
Flickering light increases retinal blood flow.
Retina 22 (2002) 336-343

40. **Milam A. H., Smith J. E., John S. K.**
Anatomy and Cell Biology of the Human Retina.
In: „Duane' s Foundations of Clinical Ophthalmology", Tasman W., Jaeger E. A. (Hrsg.), Lippincott Williams & Wilkins, Hagerstown, 2007

41. **Mission for Vision**
Anatomy of the human eye: Eye anatomy - human
(http://www.missionforvisionusa.org/anatomy/2005/10/eye-anatomy-human.html)
Stand: 13.02.2009

42. **Mission for Vision**
Anatomy of the human eye: What is the blood supply to the choroid?
(http://www.missionforvisionusa.org/anatomy/2006/03/what-is-blood-supply-to-choroid.html)
Stand: 27.01.2009

43. **Moll K. J., Moll M.**
Allgemeine Anatomie des Kreislaufsystems
In: „Kurzlehrbuch Anatomie", Urban & Fischer Verlag, München, 2002, 17. Auflage, 137-144

44. **Murray C. D.**
The physiological principle of minimum work. I. The vascular system and the cost of blood volume.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 12 (1926) 207-214

45. **Nagel E., Vilser D., Fuhrmann G., Vilser W., Lang G. E.**
[Dilatation of large retinal vessels after increased intraocular pressure].
Ophthalmologe 97 (2000) 742-747

46. **Nagel E., Vilser W.**
Autoregulative behavior of retinal arteries and veins during changes of perfusion pressure: a clinical study.
Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 242 (2004) 13-17

47. **Nagel E., Vilser W.**
Flicker observation light induces diameter response in retinal arterioles: a clinical methodological study.
Br. J. Ophthalmol. 88 (2004) 54-56

48. **Nagel E., Vilser W., Lanzl I. M.**
Retinal vessel reaction to short-term IOP elevation in ocular hypertensive and glaucoma patients.
Eur. J. Ophthalmol. 11 (2001) 338-344

49. **Nagel E., Vilser W., Lanzl I.**
Age, blood pressure and vessel diameter as factors influencing the arterial retinal flicker response.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 (2004) 1486-1492

50. **Nagel E., Vilser W., Lanzl I.**
Vergleich der Durchmesserreaktion retinaler Arterien und Venen auf Flickerlicht.
Ophthalmologe 102 (2005) 787-793

51. **O'Rear E. A., Nash G., Tran-Son-Tay R., Maeda N., Goldsmith H. L.**
The International Society of Biorheology.
Rheology Bulletin 73 (2004)
(http://www.rheology.org/sor/publications/Rheology_B/Jul04/)
Stand: 13.02.2009

52. **Pache M., Nagel E., Flammer J.**
Reproduzierbarkeit der Messungen mit dem Retinal Vessel Analyzer unter

Optimalbedingungen.
Klin. Monatsbl. Augenh. 219 (2002) 523-527

53. **Park D. J. J., Karesh J. W.**
Topographic Anatomy of the Eye: An Overview.
In: „Duane' s Foundations of Clinical Ophthalmology", Tasman W., Jaeger E. A. (Hrsg.), Lippincott Williams & Wilkins, Hagerstown, 2007

54. **Park S. S.**
The Anatomy and Cell Biology of the Retina
In: „Duane' s Clinical Ophthalmology", Tasman W., Jaeger E. A. (Hrsg.), Lippincott Williams & Wilkins, Hagerstown, 2007

55. **Parver L. M., Auker C. R., Carpenter D. O.**
The stabilizing effecht of the choroidal circulation on the temperature environment of the macula.
Retina 2 (1982) 117-120

56. **Patton N., Aslam T., MacGillivray T., Pattie A., Deary I. J., Dhillon B.**
Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures.
J. Anat. 206 (2005) 319 - 348

57. **Pietscher S., Vilser W., Bachmann K., Senff I., Riemer T., Bräuer-Burchardt C., Blum M., Strobel J.**
The circadian relations between online measured diameter of retinal vessels and blood pressure.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 38 (1997) 1048

58. **Polak K., Dorner G., Kiss B., Polska E., Findl O., Rainer G., Eichler H. G., Schmetterer L.**
Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyser.
Br. J. Ophthalmol. 84 (2000) 1285-1290

59. **Polak K., Schmetterer L., Riva C. E.**
Influence of flicker frequency on flicker-induced changes of retinal vessel diameter.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43 (2002) 2721-2726

60. **Pournaras C. J., Rungger-Brändle E., Riva C. E., Hardarson S. H., Stefansson E.**

Regulation of retinal blood flow in health and disease.
Prog. Retin. Eye Res. 27 (2008) 284-330

61. **Riva C. E., Falsini B., Logean E.**
Flicker-evoked responses of human optic nerve head blood flow: luminance versus chromatic modulation.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42 (2001) 756-762

62. **Riva C. E., Grunwald J. E., Sinclair S. H. Petrig B. L.**
Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 26 (1985) 1124-1132

63. **Roh S., Weiter J. J., Duker J. S.**
Ocular Circulation.
In: „Duane' s Clinical Ophthalmology", Tasman W., Jaeger E. A. (Hrsg.), Lippincott Williams & Wilkins, Hagerstown, 2007

64. **Roy C. S., Sherrington C. S.**
On the regulation of the blood-supply of the brain.
J. Physiol. 11 (1890) 85-108

65. **Schmetterer L., Garhoefer G., Dorner G. T.**
Mediators of the neuro-vascular coupling in the human retina. Short-time effect of intravenously administrated sodium-lactat on flicker light induced vasodilation.
Ophthalmic Res. 33 (Suppl 1) (2001) 188

66. **Seifert B. U., Vilser W.**
Retinal Vessel Analyzer (RVA) – Design And Function.
Biomed. Tech. 47 (2002) Suppl. 1

67. **Senanayake P., Drazba J., Shadrach K., Milsted A., Rungger-Brändle E., Nishiyama K., Miura S., Karnik S., Sears J. E., Hollyfield J. G.**
Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48 (2007) 3301-3311

68. **Shakib M., Ashton N.**
Part II.Ultrastructural changes in focal retinal ischaemia.
Brit. J. Ophthal. 50 (1966) 325-384

69. **Sharma K. R., Ehinger B. E. J.**
Development And Structure Of The Retina.

In: “Adler’ s Physiology Of The Eye”, Kaufman P. L., Alm A. (Hrsg.), Mosby Verlag, St. Louis, Missouri, 2003, 10. Auflage, 319 – 347

70. **Vilser W., Lang G. M.**
Gefäßanalyse mit dem Retinal Vessel Analyzer (RVA).
OnJOph 1998
(http://www.onjoph.com/deutsch/akokzirk/rva.html)
Stand: 26.01.2009

71. **Vilser W., Nagel E., Lanzl I.**
Retinal Vessel Analysis – New Possibilities.
Biomed. Tech. 47 (2002) Suppl. 1

72. **Welsch U.**
Kreislauforgane.
In: „Lehrbuch Histologie“, Urban & Fischer Verlag, München Jena, 2003, 1. Auflage, 212

73. **Wirtz C.**
Reproduzierbarkeit der Flickerantwort retinaler Gefäße bei gesunden Probanden.
Dissertation, Technische Universität München (2009)

74. **Wirtz C., Kotliar K., Lanzl I.**
Which vessel segments are suited for measurements with the RVA?.
Symposium “Basics and methods for microvascular diagnosis of the retina (sympMDR), Ilmenau (2007)

75. **Wissen Digital**
Auge
(http://www.wissen-digital.de/lexikon/images/5/5f/Auge_retina.jpg)
Stand: 28.01.2009

8 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: LINKS: SCHEMATISCHER QUERSCHNITT DES AUGES [26]; RECHTS: QUERSCHNITT DURCH EIN MENSCHLICHES AUGE [41] 2
ABBILDUNG 2: VERSORGUNG DER RETINA DURCH ZWEI UNTERSCHIEDLICHE GEFÄßKREISLÄUFE [75] 3
ABBILDUNG 3: GEFÄßVERSORGUNG DER RETINA [42,31] 5
ABBILDUNG 4: KAPILLARFREIE ZONE UM EINE ARTERIOLE [60] 6
ABBILDUNG 5: NORMALER FUNDUS MIT RETINALEN GEFÄßEN [27] 7
ABBILDUNG 7: WANDAUFBAU AM BEISPIEL EINER ARTERIE [72] 9
ABBILDUNG 9: RVA-ARBEITSPLATZ [23] 21
ABBILDUNG 10: MESSPRINZIP DES RVA [44] 22
ABBILDUNG 11: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES RVA-ARBEITSPLATZES [70] 23
ABBILDUNG 12: DATENARBEITSPLATZ DES DVA. BEISPIEL EINER AUSWERTUNG DER MESSUNG EINER ARTERIE INNERHALB EINES PAPILLENDURCHMESSERS MIT DEM DVA 27
ABBILDUNG 13: 3D-GRAFIK DER DVA-MESSUNG [31] 28
ABBILDUNG 14: LEISTUNGSSPEKTRUM MIT PARAMETERN 30
ABBILDUNG 15: LEISTUNGSSPEKTRUM MIT SEF [29] 31
ABBILDUNG 16: BEISPIEL FÜR EIN ZUR BASELINE NORMIERTES GEFÄßLÄNGSSCHNITTPROFIL EINER ARTERIE 32
ABBILDUNG 17: ARTERIELLES GEFÄßLÄNGSSCHNITTPROFIL EINER 1. UND 2. MESSUNG 35
ABBILDUNG 18: VENÖSES GEFÄßLÄNGSSCHNITTPROFIL EINER 1. UND 2. MESSUNG 37

9 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: FLICKERSCHEMA 26
TABELLE 2: BEISPIEL EINER AUSWERTUNGSTABELLE 33
TABELLE 3: ERGEBNISSE DES VERGLEICHS ZWISCHEN 1. UND 2. MESSUNG 36
TABELLE 4: ERGEBNISSE DES VERGLEICHS ZWISCHEN LINKEM UND RECHTEM AUGE 39
TABELLE 5: ERGEBNISSE DES VERGLEICHS ZWISCHEN MESSSTELLE 0 UND MESSSTELLE 2 - BASELINE 41
TABELLE 6: ERGEBNISSE DES VERGLEICHS ZWISCHEN MESSSTELLE 0 UND MESSSTELLE 2 - DILATATION 42
TABELLE 7: ERGEBNISSE DES VERGLEICHS ZWISCHEN MESSSTELLE 0 UND MESSSTELLE 2 - RELAXATION 43
TABELLE 8: ERGEBNISSE DES VERGLEICHS ZWISCHEN BASELINE UND DILATATION 47

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle geht mein Dank an Frau Prof. Dr. Ines Lanzl für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ebenso großer Dank gebührt meinem Betreuer Dr.- Ing. Konstantin Kotliar. Durch konstruktive Kritik und neue Anregungen hat er wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen. Für seinen unermüdlichen Einsatz mir die statistischen und technischen Zusammenhänge zu erklären möchte ich ihm ebenfalls danken.

Großen Dank schulde ich auch meiner Familie, die mir durch ihre Unterstützung das Medizinstudium, und damit auch die Erstellung dieser Arbeit, erst ermöglicht haben.

Ein ganz besonderer Dank geht an meinen Mann Christoph, der in mir das Interesse für die Augenheilkunde geweckt hat. Ich möchte mich bei ihm auch für die Überlassung seiner Videoaufnahmen bedanken. Bei der Entstehung der Arbeit stand er mir stets mit Rat und Tat zur Seite und ermunterte mich immer wieder zur Fertigstellung. Ebenfalls möchte ich mich bei ihm für das Korrekturlesen der Arbeit bedanken.

11 Lebenslauf

Isabelle Wirtz, geb. Kusche
Hevener Str. 63
44797 Bochum
Geburtsdatum, -ort: 22.08.1982 in Aichach
Staatsangehörigkeit: deutsch

Grundschule Oberhausen 08/1988 - 07/1992

Descartes-Gymnasium Neuburg a. d. Donau 08/1992 – 07/2001
Abitur in Englisch, Französisch, Biologie und Religion

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg 10/2001 – 10/2002
Studium Übersetzung/ Dolmetschen, Schwerpunkte Französisch und Englisch

Ludwig-Maximilians-Universität München 10/2002 – 12/2008
Studium der Humanmedizin, Staatsexamen 12/2008

Praktisches Jahr:
Klinikum München Neuperlach 08/2007 – 12/2007
1. Tertial Innere Medizin/ Geriatrie
Klinikum München Neuperlach 12/2007 – 02/2008
2. Tertial (Teil I) Chirurgie/ Unfallchirurgie und Gefäßchirurgie
Queen Mary Hospital, University of Hongkong 02/2008 – 03/2008
2. Tertial (Teil II) Chirurgie/ Hepatopankreatikobiliäre Chirurgie und Lebertransplantation
Unispital Zürich, Universität Zürich 03/2008 – 06/2008
3. Tertial Wahlfach Ophthalmologie

Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH Bochum
Assistenzärztin in der Klinik für Anaesthesiologie, Intensiv-, Palliativ- und Schmerzmedizin seit 04/2009