

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

**FUNKTIONELLE RETINALE
GEFÄSSANALYSE BEI MIGRÄNEPATIENTEN**

Andreas U. Wiescher

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

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

Prüfer der

Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. I. Lanzl
2. Univ.- Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 26.11.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.04.2008 angenommen.

Meiner Familie

Abkürzungsverzeichnis

cm	Zentimeter
nm	Nanometer
Hz	Herz
min	Minuten
A.; Aa.	Arteria; Arteriae
N.	Nervus
V.	Vena
bzw.	beziehungsweise

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung.....	1
1.1. Anatomie und Physiologie.....	1
1.1.1. Blutversorgung des Auges.....	1
1.1.2. Blutfluss und Gefäßdurchmesser.....	3
1.2. Krankheitsbild Migräne.....	5
1.2.1. Epidemiologie und Klinik.....	5
1.2.2. Pathophysiologie.....	6
1.3. Fragestellung.....	9
2. Methodik und Material.....	11
2.1. Der Retinal Vessel Analyzer.....	11
2.2. Patienten.....	14
2.3. Versuchsaufbau und Vorgehensweise.....	15
2.4. Datenauswertung.....	17
3. Ergebnisse.....	20
3.1. Vergleich mit gesunder Bezugsgruppe.....	20
3.2. Charakteristika der Migränepatienten.....	21
3.3. Gruppeneinteilung.....	22
3.4. Darstellung signifikanter Werte nach Anamneseparametern.....	23
3.4.1. Anfallsdauer.....	24
3.4.2. Beginn der Migräne.....	27
3.4.3. Häufigkeit.....	29
3.4.4. Intervall seit letztem Anfall.....	32
3.4.5. Aura.....	32
3.5. Korrelationsanalyse.....	34
3.6. Mono/gemischt chromatisches Flickerlicht.....	36
4. Diskussion.....	39
4.1. Einschränkungen.....	39
4.2. Unterschied mono/gemischt chromatisches Flickerlicht.....	41
4.3. Bewertung der Analyseparameter.....	43
4.4. Vergleich mit gesunder Bezugsgruppe.....	46
4.5. Ergebnisinterpretation nach Anamneseparametern.....	46
4.5.1. Anfallsdauer.....	47
4.5.2. Beginn der Migräne.....	48
4.5.3. Häufigkeit.....	48
4.5.4. Intervall seit letztem Anfall.....	50
4.5.5. Aura.....	50
4.6. Korrelationsinterpretation.....	51
4.7. Zusammenfassende Beurteilung.....	51
5. Zusammenfassung.....	53
6. Anhang.....	55
6.1. Literaturverzeichnis.....	55
6.2. Abbildungsverzeichnis\Tabellenverzeichnis.....	59
6.3. Danksagung.....	60

1. EINLEITUNG

Die retinale Mikrozirkulation wurde im Verlauf der letzten Jahre immer mehr ein wichtiges Kriterium in der Beurteilung nicht nur ophthalmologischer sondern zunehmend auch systemischer Krankheitsbilder. Dies lässt sich nicht zuletzt auch auf das Ansteigen von chronischen Gefäßkrankheiten durch Lifestylefaktoren wie Fast-Food und mangelnde Bewegung sowie die steigende Lebenserwartung zurückführen. Bei das Auge betreffenden Pathologien wie Glaukom, retinalen Gefäßverschlüssen oder dem Versagen der ausreichenden Makulaperfusion (Makuladegeneration) erlaubt die Betrachtungen der Durchblutungssituation der Retina Rückschlüsse hinsichtlich Pathogenese, Therapiemöglichkeiten und Behandlungserfolge. Durch die Verbesserungen im technischen Bereich der Mikrozirkulationsmessung mit neuen und höher auflösenden Untersuchungsmethoden und Bildverarbeitungstools ist es in letzter Zeit gelungen nicht nur makroskopisch sichtbare Veränderungen der Gefäßstrukturen aufzuzeigen sondern bereits mikroskopische Anomalien zu entdecken. Dabei ist die Retina die einzige Stelle des Körpers, an der die Mikrozirkulation direkt und nichtinvasiv erfasst und gemessen werden kann. Bei systemischen, die Gefäße betreffenden Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie sind die Auswirkungen auf die kleinen Gefäße besonders hervorzuheben, und können am Auge direkt beobachtet werden. Gegenstand aktueller Forschung ist nicht nur die Erkenntniserweiterung bei bestehenden Gefäßkrankheiten sondern auch die explorative Identifizierung weiterer auf das Gefäßbett einwirkender Faktoren. Zu Beginn dieser Arbeit soll nun zuerst die komplexe Durchblutungssituation des Auges aufgezeigt werden.

1.1. Anatomie und Physiologie

1.1.1. Blutversorgung des Auges

Die Blutversorgung des Auges erfolgt als Ast der ersten intracraniellen Aufzweigung der A. carotis interna über die A. ophthalmica. Das versorgte Gebiet umfasst dabei die Augenmuskeln, die Tränendrüse, Teile der Nasenhöhle, der Stirnhaut und den Augapfel. Die A. ophthalmica tritt mit dem N. opticus in die Augenhöhle ein. Mit großer individueller Variabilität teilt sie sich kurz hinter dem Augapfel in zwei verschiedene Gefäßsysteme [17].

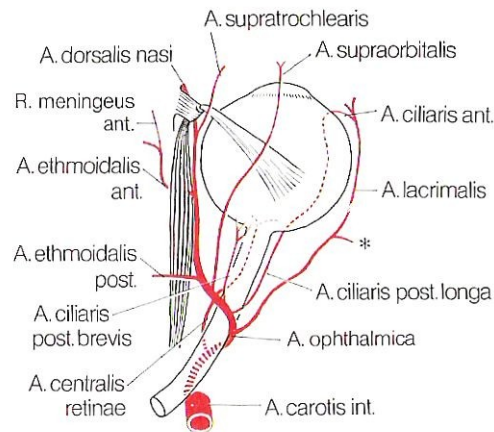


Abbildung 1: Blutversorgung der Orbita, *R. anastomoticus cum A. lacrimali

- Das eine bildet mit den kurzen und langen Ziliargefäßen die Versorgung der Uvea. Diese ist die mittlere Augenhaut, die Tunica vasculosa bulbi, bestehend aus Ziliarkörper, Iris und Aderhaut. Ihre Funktion liegt in der Akkomodation und Ablendung, der Produktion von Kammerwasser und der Blutversorgung des äußeren Drittels der Retina über die Aa. ciliares posteriores breves.
- Das andere bildet das innen auf der Retina liegende Gefäßsystem. Dieses entsteht aus der A. centralis retinae nach ihrem Eintritt mit dem N. opticus in das Auge. Die Gefäße sind mit dem 1850 durch Hermann von Helmholtz erfundenen direkten Ophthalmoskop sehr leicht einsehbar geworden. Als funktionelle Endarterie ist ihr Verschluss nicht durch andere Kollateralen kompensierbar. Versorgt werden vorwiegend die inneren zwei Drittel der Retina.

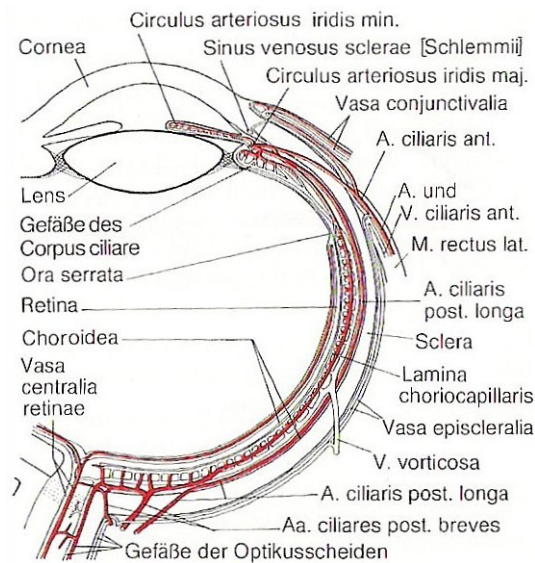


Abbildung 2: Blutgefäße des Augapfels

Diese beiden Gefäßsysteme verhalten sich aufgrund ihres unterschiedlichen anatomischen Aufbaus auch in ihrer, durch Autoregulation bedingten Durchblutungscharakteristika [36]. Das retinale Gefäßsystem soll im Folgenden näher dargestellt werden. Nach dem Eintritt der A. centralis retinae in das Auge teilt sich diese in der Regel in der Papille in einen oberen und einen unteren Ast. Jeder dieser beiden teilt sich kurz danach in einen größeren temporalen und einen kleineren nasalen Zweig. Diese großen Netzhautgefäße haben einen Durchmesser von 50 – 200 μm und befinden sich gemeinsam mit dem inneren Kapillarnetz unmittelbar unter der inneren Grenzmembran. Der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe sowie die Blutströmung und deren Regelung von Gefäßen mit einem Durchmesser kleiner als 300 μm wird als Mikrozirkulation bezeichnet [13]. Nach dieser Definition muss das gesamte Netzhautgefäßsystem einschliesslich der großen Äste der A. centralis retinae zur Mikrozirkulation gezählt werden.

Histologisch wird die Auskleidung der Netzhautgefäße von einem unfenestrierten Endothel gebildet, das mit Zonula occludentes verbunden ist. Dieses bildet wie die Blut-Hirn-Schranke die Blut-Retina-Schranke und schafft eine Analogie zur zerebralen Durchblutungssituation in der Retina. Eine weitere Besonderheit der retinalen Gefäße ist die fehlende autonome Innervation des Gefäßsystems ab der Lamina cribrosa. Dies gilt jedoch nicht für die die Uvea versorgenden Gefäße [24]. Eine weitere Auffälligkeit ist das Fehlen von für die sonstige Mikrozirkulation typischen präkapillären Sphinkteren. Dadurch hat die retinale Autoregulation der Gefäßweiten einen geringen Spielraum und ist somit relativ anfällig für Störungen. Es bestehen Ähnlichkeiten zur Mikrozirkulation zentraler Organe wie der des Gehirns.

Der venöse Abfluss erfolgt aus den Kapillaren in Venolen. Von diesen wird das Blut in Vortexvenen drainiert, die mit einem venösen Abfluss aus dem Stirn- und Nasenwurzelbereich in der oberen Orbita in die V. ophthalmica superior münden. Nach der Vereinigung mit der V. ophthalmica inferior und dem Durchtritt durch die Fissura orbitalis superior wird das venöse Blut schliesslich in den Sinus cavernosus abgeleitet.

1.1.2. Blutfluss und Gefäßdurchmesser

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

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

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

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

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

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

Dieses Gesetz hat nur eine eingeschränkte Gültigkeit im Bereich der Mikrozirkulation wie im Gebiet der Netzhautdurchblutung. In Studien wurde jedoch auch dort empirisch eine praktische Abhängigkeit des Widerstandes vom Gefäßdurchmesser in der 4. Potenz festgestellt [23]. Dieser wird in den Gefäßen der Retina hauptsächlich autoregulatorisch kontrolliert, da eine autonome Innervation in großen Teilen des Durchblutungsgebietes fehlt.

Dabei können eine Vielzahl von Einflussfaktoren eine schnelle Reaktion erfordern. Dazu gehören unter anderen die individuell und zeitlich stark schwankenden Systemblutdrucke im Verlauf des Herzzyklus [8], Medikamentengabe [18,38], der Sauerstoffgehalt des Blutes [23], Schwankungen des intraokularen Druckes [28,31,32] oder ein erhöhter Metabolismus der Retina durch zum Beispiel Bestrahlung mit Licht [21,35]. Zusätzlich wird die Autoregulation durch sich langsam entwickelnde systemische, den Gefäßdurchmesser oder die Funktionsfähigkeit der Regulationsmechanismen betreffende Krankheiten beeinflusst und in ihren regulatorischen Möglichkeiten eingeschränkt. Dazu zählen unter anderem Diabetes mellitus [5], Hypertonie [34] oder Arteriosklerose. Auch der Einfluss des Lebensalters darf nicht vernachlässigt werden [30].

Schnelle Änderungen des Blutdruckes werden kurzfristig durch die myogene Antwort, den sogenannten „Bayliss-Effekt“ in den größeren Arteriolen abgeschwächt. Die mechanische Reizung der glatten Gefäßmuskulatur durch die blutdruckbedingte Dilatation der Gefäße veranlasst eine vorübergehende Kontraktion und dadurch eine schnelle arterielle Engerstellung innerhalb kurzer Zeit. Anschließend wird der höhere Blutdruck durch langsamere, bedarfsgesteuerte Autoregulationsmechanismen kompensiert. Auf Kapillarebene existiert in der Retina ebenfalls ein Stellelement das ähnlich der glatten Muskulatur in den größeren Gefäßen den Gefäßdurchmesser verengen und erweitern kann. Aufgrund des Fehlens von präkapillären Sphinkteren hat diese Autoregulation jedoch nur einen geringen Spielraum.

Unter Autoregulation versteht man eine große Gruppe von einzelnen Faktoren, die in einem gemeinsamen Zusammenspiel kurzfristig den Gefäßdurchmesser beeinflussen. Zu nennen sind dabei die neurovaskuläre Kopplung, verschiedene zum Teil pH abhängige metabolische

Schleifen, bei denen Endothelfunktionen eine große Rolle spielen, oder die bereits behandelte flussinduzierte Autoregulation durch das Auftreten von Scherkräften an der Kontaktstelle von Endothel und Blut. Vasoaktive humorale Gewebemediatoren sind Laktate, Histamin, Adrenalin, Noradrenalin, Kaliumionen oder das NO (Stickstoffmonoxid, EDRF, endothelium derived relaxing factor) [16,39,47].

1.2. Krankheitsbild: Migräne

Die Migräne ist ein idiopathisches Kopfschmerzleiden mit wiederkehrenden Attacken von bis zu 72 Stunden Dauer. Typisch sind Einseitigkeit bei Lokalisation oder Beginn, pulsatiler Schmerzcharakter mit mäßiger bis starker Schmerzintensität, Verschlimmerung bei physischer Aktivität und einhergehend mit autonomen Begleitsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Foto- und Phonophobie, Tachykardien oder Durchfällen. Ein Teil der Patienten leidet zumeist kurz vor dem Migräneanfall unter einer meist visuellen Aura. Für die Diagnose einer Migräne sind mindestens 5 Schmerzattacken der beschriebenen Art notwendig.

Charakteristischerweise wechselt die Seite des Migränekopfschmerzes bei ein und dem selben Patienten von Anfall zu Anfall. Dabei ist eine Seite meist häufiger betroffen, was nach neuen Forschungsergebnissen auf eine lateralisierte zerebrale Dysfunktion zurück geführt wird [1]. Die Klinik und Anamnese der verschiedenen Migräneformen ist seit 1988 von der „International Headache Society“ (IHS) klar definiert und in einer modifizierten Version 2003 erschienen [22,25].

1.2.1. Epidemiologie und Klinik

Etwa 15% der Frauen und ungefähr 7% der Männer leiden in Deutschland an einer Migräne. Dieses Verhältnis von Frauen zu Männern von circa 2:1 wurde in epidemiologischen Studien auf der ganzen Welt vergleichbar wiedergefunden, so dass von einer gleichen Prävalenz ausgegangen werden kann. Dies bedeutet allein für Deutschland eine Zahl von etwa 8 Millionen Migränepatienten. Damit ist die Migräne eine häufige, nicht nur in neurologischen Fachkreisen zu findende Erkrankung.

Der Ablauf eines Migräneanfalls gliedert sich normalerweise in drei Phasen, von denen jedoch keine obligat auftreten muss:

Prodromi, sogenannte „Warnsymptome“, die dem eigentlichen Anfallsgeschehen vorausgehen können. Hypo- oder Hyperaktivität, eine depressive Verstimmung oder ein Heißhungergefühl zählen zu diesen Symptomen.

1. Aura, ein neurologischer Symptomenkomplex, der meistens aus visuellen, sensomotorischen oder dysphasischen Störungen besteht und einen Migräneanfall einleiten oder begleiten kann.
2. Kopfschmerz, einseitig und von pulsierendem Charakter. Oft einhergehend mit Begleiterscheinungen (siehe oben).

Nach einem Anfall ist eine allgemeine Erschöpfung, ein erhöhtes Schlafbedürfnis, Durst und Polyurie die Regel. Unter dem Status migraenosus versteht man einen Migräneanfall, dessen Dauer durch das Zusammenschmelzen von mehreren Attacken über 72 Stunden andauert.

Nach der IHS Klassifikation werden noch eine Reihe von Unterformen der Migräne definiert. In dieser Arbeit soll jedoch nur auf die Migräne mit Aura eingegangen werden. Etwa bei 10-15% der Patienten kommt es vor dem Kopfschmerz zum Auftreten der so genannten Aura. Darunter versteht man neurologische Reiz- und Ausfallerscheinungen, die sich entsprechenden neuronalen Strukturen zuordnen lassen. So kommt es zu Skotomen, Sehstörungen, Fortifikationen, Hemianopsien, Dysästhesien, Parästhesien, Paresen und neurologischen Einschränkungen bei der Beteiligung kortikaler Areale. Bei dem Hirnstamm zuzuordnenden Ausfällen handelt es sich vorrangig um Ataxien, Schwindel mit Nystagmus, Paraparesen und Doppelbilder. Diese Symptome bilden sich innerhalb eines kurzen Zeitraums von 5-20 Minuten und sistieren meist vollständig vor dem Ablauf einer Stunde. Die typischen Kopfschmerzen und die vegetativen Begleitsymptome beginnen dann parallel oder bis spätestens 60 Minuten nach dem Ende der Aura.

Die bei einer Aura bei weitem am häufigsten zu beobachtenden Störungen sind visuelle Phänomene, sogenannte Flimmerskotome oder Fortifikationen. Darunter versteht man Gesichtsfeldausfälle, die von weißen, gezackten Linien umgeben sind, in der Mitte des Gesichtsfeldes beginnen, sich nach außen bewegen und dabei langsam an Größe zunehmen. Diese Aurasymptomatik kann selten auch isoliert ohne konsekutive Kopfschmerzen auftreten. Dies lässt sich vornehmlich bei jüngeren Patientinnen beobachten [10,22].

1.2.2. Pathophysiologie

Allein die klinische Variabilität der Migräne lässt einen komplexen, multifaktoriellen pathophysiologischen Hintergrund vermuten. Kein monokausaler Mechanismus kann die Vielfältigkeit der Schmerzattacken und der Begleitsymptome hinreichend erklären, so dass vermutlich viele verschiedene Vorgänge auf mehreren auch anatomischen Ebenen ineinander greifen. Deswegen liegt auch die Vermutung nahe, dass noch nicht restlos alle Vorgänge im Rahmen einer Migräneattacke vollständig erforscht und verstanden sind. Im Folgenden wird

jeweils kurz auf die unterschiedlichen, dem aktuellen Stand der Forschung entsprechenden Mechanismen der Symptomentstehung anhand ihrer anatomischen Korrelation eingegangen.

Vaskuläre Mechanismen

Viele Details der Schmerzentstehung sind bis heute noch unentdeckt. Die Mehrheit bisheriger Theorien zur Entstehung des Migräneschmerzes und auch der Aurasymptomatik stützten sich auf primär vaskuläre Mechanismen. Unter anderem serotoninvermittelt soll eine initiale Vasokonstriktion und eine schmerzhafte reaktive Vasodilatation zur Bildung von Ödemen führen und so den Migräneanfall auslösen. Diese Theorie wird allerdings durch Studien widerlegt [25,26], die keine signifikante Blutflussänderung in größeren und kleineren cerebralen Gefäßen während der Schmerzattacke und dem schmerzfreien Intervall feststellen konnten. Tierexperimentelle Hinweise deuteten auf einen peripheren Entstehungsmechanismus hin, der jedoch nicht im Sinne einer reinen Vasodilatation sondern einer „neurogenen Entzündung“ der Dura funktioniert, die einer aseptischen Entzündung in mehreren Kennzeichen entspricht.

- Vasodilatation kleiner meningealer Gefäße
- Plasmaextravasation in perivaskuläres Gewebe
- Mastzelldegranulation mit einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Serotonin, Histamin, Prostaglandinen etc.

Diese Mechanismen sind beim Menschen bisher noch nicht nachgewiesen worden. Im Tiermodell wurde vor allem die Plasmaextravasation genutzt, um die mögliche Entzündungsreaktion zu quantifizieren. Substanzgruppen, die hier eine besonders starke Reduktion der Plasmaextravasation zeigten wie Substanz-P-Antagonisten haben jedoch in der Therapie von Migräneattacken keine verbessernde Wirkung gezeigt [14]. Beim Menschen scheinen daher andere Bestandteile der neurogenen Entzündung eine größere Rolle zu spielen.

Schmerzempfindung

Die Entstehung von nozizeptiven Impulsen ist wenigen intracraniellen Strukturen vorbehalten. Dazu gehören die größeren zerebralen Gefäße, piale Gefäße sowie die großen venösen Sinus einschliesslich der Dura mater. Die übermittelnden neuronalen Strukturen sind dabei unter anderem Fasern der oberen zervikalen Hinterwurzel und des ophthalmischen Abschnitts des Trigeminalganglions. Diese enthalten vasoaktive Neuropeptide wie Substanz P und Calcitonin-Gen-related-Peptide (CGRP), die durch eine Aktivierung der Fasern freigesetzt werden können. Des Weiteren werden die Gefäße mit parasympathischen und sympathischen Fasern versorgt, die sowohl vasokonstriktive wie vasodilatative Peptide beinhalten. Die Schmerzen entstehen daher am ehesten an den Meningen nach Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide aus trigeminalen Fasern. Die festgestellte Peptidfreisetzung während der Migräneattacke bei Menschen umfasst dabei CGRP und andere vasoaktive Neuropeptide in erhöhter

Konzentration. Diese sinkt nach der Gabe von typischen Antimigränemitteln wie Sumatriptan. Gemessen wurde diese Konzentrationsverschiebung in der V. jugularis externa, dem venösen Abflussgebiet der Meningen die von CGRP-haltigen Fasern des N. Trigemini innerviert werden.

Hirnstammkerne

Die die Aktivierung der trigeminalen Fasern verursachenden Hirnstrukturen bleiben dabei jedoch relativ unklar. In Tierexperimenten konnten sowohl Strukturen identifiziert werden, die nach Stimulation den zerebralen Blutfluss reduzieren wie der Nucleus coeruleus sowie erhöhen wie der Nucleus raphe dorsalis. Positronenemissionstomographisch wurde beim Menschen während einer Migräneattacke eine deutliche Aktivierung zentraler Hirnstammbereiche um das periaquäduktale Grau entdeckt. Diese ist nicht durch andere Schmerzbedingungen reproduzierbar und somit spezifisch für eine Migräneattacke. Dabei wurde auch beobachtet, dass die Aktivierung nicht ausschließlich im selben Zeitraum passiert wie der Migräneschmerz. Daher kann angenommen werden, dass die Aktivität eher in kausalem Zusammenhang mit der Schmerzentstehung als nur als Phänomen der Schmerzwahrnehmung zu betrachten ist. Funktionell ist die Region des periaquäduktalen Graus eine antinozizeptive Struktur. Durch ihren Ausfall kann es zu einer Erniedrigung der Schmerzschwelle kommen. Durch diese Hinweise kann vermutet werden, dass der Region des periaquäduktalen Graus eine zentrale Rolle in der Entstehung des Migränekopfschmerzes und der Initiierung einer Migräneattacke zukommt.

Aura

Als Grundlage für die Entstehung der Aura wurden bereits seit den 40er Jahren neurovaskuläre Mechanismen in Anlehnung an die von Leon beschriebenen „cortical spreading depression“ (CSD) vermutet. Dabei kommt es nach einer Reizung des Kortex zu einer sich fortsetzenden Depolarisation von Neuronen mit der Folge einer kortikalen Blutflussänderung. Diese orientiert sich nicht an der arteriellen Versorgung des Kortex. Neue bildgebende Techniken mit einer besseren zeitlichen und örtlichen Auflösung haben in den letzten Jahren viel zum Verständnis der Aura beigetragen. Mit kernspintomographischen Methoden konnte der Beginn der Auraentstehung im extrastriatalen Kortex in der Area V3A nachgewiesen werden. Nach der dortigen Initiierung zieht sich das Signal mit einer Geschwindigkeit von $3,5 \pm 1,1$ mm/min langsam über den occipitalen Kortex. Das Ausmaß der Hypoperfusion, das eine Reduktion um bis zu 50% beträgt, wirkt als Reduktion des Blutflusses jedoch nicht im Sinne einer Ischämie mit einem reduzierten Wassergehalt der Zellen sondern eines neurovaskulären Mechanismus bei dem der Wassergehalt unverändert bleibt. Des Weiteren ist die CSD in der Lage, meningeale Fasern zu erregen und dadurch die Ausschüttung von vasoaktiven Neuropeptiden zu

verursachen. [6,15] Neue Forschungsergebnisse weisen außerdem darauf hin, dass zum Beispiel auch die Funktionsuntüchtigkeit von Mitochondrien eine Ursache für das Entstehen einer Aurasymptomatik sein kann [41].

Genetik

In einer Vielzahl von Familien zieht sich Migräne wie ein roter Faden durch die Generationen, weshalb bereits früher eine genetische Disposition vermutet wurde. Viele zu diesem Thema durchgeführten Studien konnten jedoch keinen eindeutigen genetischen Defekt als Ursache feststellen. Daraus kann erschlossen werden, dass die Migräne mit großer Wahrscheinlichkeit nicht die Folge eines einzelnen genetischen Defekts ist, sondern vielmehr, wie auch bei anderen kardiovaskulären Erkrankungen, ein multifaktorielles Geschehen im Vordergrund steht. Die Beteiligung von mehreren Genen könnte dabei unter anderem durch eine variable individuelle Penetranz die unterschiedlichen Ausprägungsformen der Migräne zu erklären helfen.

Seltene Sonderformen der Migräne wie die autosomal-dominant vererbte familiäre hemiplegische Migräne (FHM) konnten hingegen bereits bestimmten defekten Chromosomen zugewiesen werden. Bei diesem Krankheitsbild liegt das defekte Gen auf Chromosom 19 p13 und kodiert für eine Untereinheit des P/Q-Ca²⁺-Kanals, der ausschliesslich in bestimmten Hirnarealen transkribiert wird. Mehrere weitere Mutationen wurden entdeckt, zum Beispiel auf Chromosom 1q. Das hier betroffene Gen kodiert ebenfalls für Teile eines neuronenspezifischen Ionenkanals, dem R/T-Ca²⁺-Kanal. Diese genetischen Veränderungen bewirken unter gewissen Bedingungen eine neurophysiologisch wirksame Änderung in der Öffnungsfrequenz der betroffenen Ionenkanäle. Der resultierende erhöhte Kalziumeinstrom in die Zelle führt neben einer Kalziumüberladung auch zu einer zunehmenden Potentialverschiebung, die eine „Paralyse“ verursachen kann. Sekundäre Mechanismen senken im Folgenden den intrazellulären Kalziumspiegel wieder. Klinisch besteht für diese Zeit eine Plegie der betroffenen Strukturen. [7] Diese über Sonderformen der Migräne gewonnenen Erkenntnisse legen nahe, dass auch die „allgemeine“ Migräne mit und ohne Aura wohl hauptsächlich auf eine sehr heterogene Ionenkanalerkrankung zurückgeführt werden kann. Die zu einer Migräneattacke führenden Vorgänge, sowohl im periaquäduktalen Grau wie auch die Signale der Auraentstehung sowie andere Besonderheiten, können aus genetischer Sicht alle auf eine Funktionsstörung oder Einschränkung verschiedenster Gene zurückgeführt werden. Dabei handelt es sich vermutlich hauptsächlich um Defekte in Ionenkanalproteinen [25,27].

1.3. Ziel dieser Arbeit

Die Durchblutungssituation im Auge ist, wie bereits besprochen, von einer Vielzahl von verschiedenen Besonderheiten geprägt. Dazu gehört unter anderem die Tatsache, dass die

retinale Durchblutung und damit der Gefäßdurchmesser zu einem Grossteil von autoregulierten Vorgängen mit geringem Spielraum abhängt. Autoregulation bedeutet dabei unter anderem eine reflektorische Reaktion von Endothel, glatter Muskulatur und anderen Bestandteilen des Gefäßsystems. Alle beteiligten Strukturen verwenden dabei sowohl für die Kommunikation und Funktionsabstimmung untereinander Ionenkanäle. Einer der wichtigsten Mediatoren zum Beispiel bei der Kontraktion glatter Muskelzellen ist dabei unter anderem das Kalziumion. Seine Konzentration muss sowohl extra- als auch intrazellulär in engen Grenzen gehalten werden, um eine vollständige oder zumindest ausreichende Autoregulation im Bereich der retinalen Gefäße zu gewährleisten.

Die bei der Migräne gefundenen Ionenkanaldefekte werden durch rein intracerebral transkribierte Gendefekte verursacht. Da die Retina phylogenetisch als Teil des Gehirns anzusehen ist, liegt die Vermutung nahe, dass die betroffenen Ionenkanäle auch hier transkribiert werden und so messbare Auswirkungen verursachen. Neueste Forschungen fanden dabei bei Migränepatienten veränderte „visual evoked potentials“ (VEPs) im Elektroenzephalogramm, die unter Umständen auf eine veränderte retinale Reaktion auf Lichtreize hindeuten könnten [9,44]. Des Weiteren wurden retinale Vasospasmen und Veränderungen der retinalen Durchblutungssituation bei Migränepatienten entdeckt [11,20]. Mit farbdopplersonographischen Untersuchungen konnte außerdem festgestellt werden, dass die Retinadurchblutung und wichtige hämodynamische Parameter bei Patienten ohne Aura verändert erscheinen. Dies könnte auf eine Dysregulation im Bereich des retinalen Gefäßbetts bei Migränepatienten hindeuten [19].

In dieser explorativen Arbeit soll nun versucht werden, ursächliche Faktoren zu identifizieren, die das multifaktorielle Geschehen bei Migränepatienten charakterisieren. Dabei werden multiple Testungen im Rahmen einer explorativen Studie durchgeführt. Es sollen nicht die akuten Besonderheiten während eines Migräneanfalls im Vordergrund der Untersuchung stehen sondern es soll vielmehr versucht werden, Kriterien zu definieren, anhand derer die migränespezifischen Besonderheiten ausserhalb eines Anfalls feststellbar sind.

Besondere Beachtung gilt dabei der Möglichkeit, die unterschiedlichen individuellen Ausprägungsformen eines Migräneanfalls an zu jeder Zeit reproduzierbar messbare Parameter zu koppeln. Damit sollen unter Umständen die diagnostischen Möglichkeiten des Augenarztes um die klinische Einteilung der Migräne in unterschiedliche Ausprägungsformen erweitert werden. Zusätzlich wäre es denkbar, die Progredienz der Migräneerkrankung und ihren weiteren Verlauf durch eine minimal invasive Diagnostik abschätzend zu beurteilen.

2. METHODIK UND MATERIAL

Derzeit zur Quantifizierung der okulären Perfusion eingesetzte Untersuchungsmethoden umfassen zum Beispiel Ultraschall Farb-Doppler Verfahren zur Charakterisierung der retrobulbären Situation, Laser Doppler Verfahren zur Messung des Flows in retinalen Bezirken, invasive Fluoreszenz- und Indocyaningrün-Angiographie und Geräte zur Aufzeichnung von Änderungen des Intraokular drucks, aus denen die pulsatile Komponente des okulären Blutflusses errechnet werden kann. Diese Verfahren charakterisieren jedoch immer nur einen Teilaspekt der okulären Perfusion.

Durch seine optischen Eigenschaften besitzt das Auge eine einzigartige Situation im menschlichen Körper, da sich die retinalen Gefäße durch die klaren Medien Hornhaut, Kammerwasser, Linse und Glaskörper direkt beobachten lassen. Bereits sehr früh wurde deshalb versucht, anhand von Fundusfotos den Durchmesser retinaler Gefäße zu bestimmen und bei den verschiedensten Krankheitsbildern zu untersuchen. Retinale Arteriolen und Venolen nehmen in vivo jedoch keinen statischen Zustand an, da sie als Stellglied der Kapillarperfusion einem dynamischen Geschehen gehorchen und auf dieses reagieren müssen. Damit kann der in Fundusfotos festgestellte Durchmesser retinaler Gefäße kein ausreichendes Bild der komplexen, von vielen verschiedensten Faktoren beeinflussten und überlagerten Durchblutungssituation liefern.

2.1. Der Retinal Vessel Analyzer

Der Retinal Vessel Analyzer (RVA[®]; Fa. IMEDOS GmbH, Weimar, Germany) ist ein neuartiges Gerät zur reproduzierbaren, computergestützten Erfassung retinaler Gefäßdurchmesser durch eine Funduskamera in real time [37,46]. Dadurch werden die Probleme, die sich bei der Auswertung von statischen Fundusfotos ergeben, vermieden. Er ist das Ergebnis von Forschungsarbeiten der Augenklinik der Friedrich-Schiller Universität Jena, der Technischen Universität Ilmenau und der Augenklinik der Universität Ulm.



Abbildung 3: Retinal Vessel Analyzer

Der Aufbau und die Funktionsweise des RVA sind in der Vergangenheit bereits des öfteren beschrieben worden, weshalb in dieser Arbeit nur kurz auf seine Besonderheiten eingegangen werden soll [35,37,43,45]. Das Gerät nimmt Videobildfolgen bei monochromatisch grüner Hintergrundbeleuchtung (Wellenlänge 520-580nm) mit einer speziellen CCD-Kamera durch eine Zeiss Netzhautkamera FF450 auf. Mit einer weiteren Lichtquelle kann anschließend entweder rotes (Wellenlänge 620-700nm) oder blaues (Wellenlänge 430-500nm) Licht unterschiedlicher Intensität und Flickerfrequenz als zusätzlicher Stimulus genutzt werden oder es kann das Hintergrundmesslicht mit einem eingebauten elektronisch kontrollierten Shutter unterbrochen werden.

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

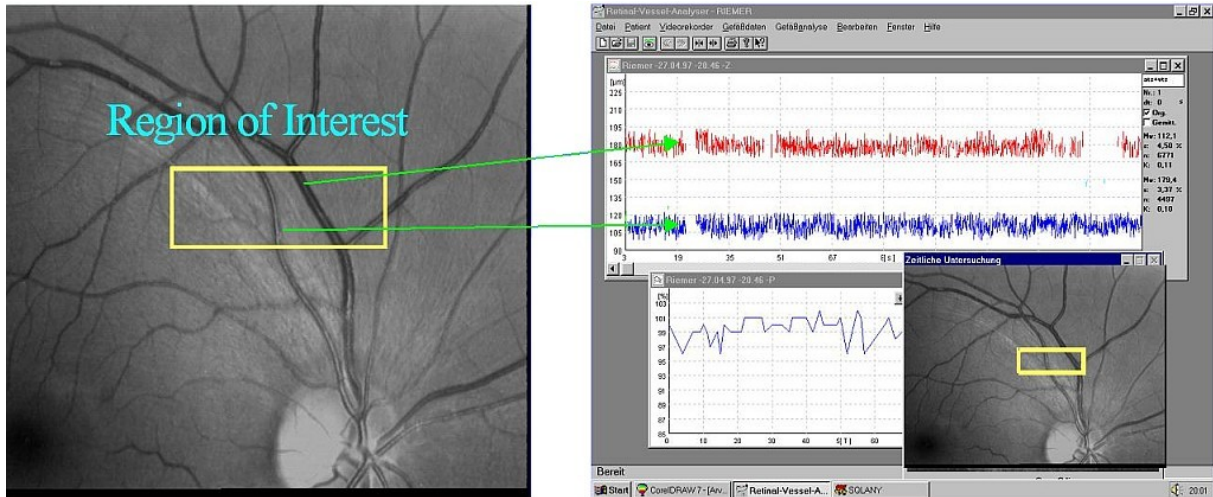


Abbildung 4: Daten- und Fundusmonitor

Die örtliche Auflösung beträgt in Gefäßrichtung ungefähr $180 \mu\text{m}$ und in Messrichtung $<1 \mu\text{m}$, die zeitliche beträgt 25 Messwerte pro Sekunde. Das über die Funduskamera sichtbare Bild der Retina wird simultan mit einem Datenbank gesteuerten SVHS Video Recorder aufgezeichnet, so dass nach einer online Messung beliebig viele weitere Messungen von anderen Gefäßen oder Gefäßabschnitten offline durchgeführt werden können.

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

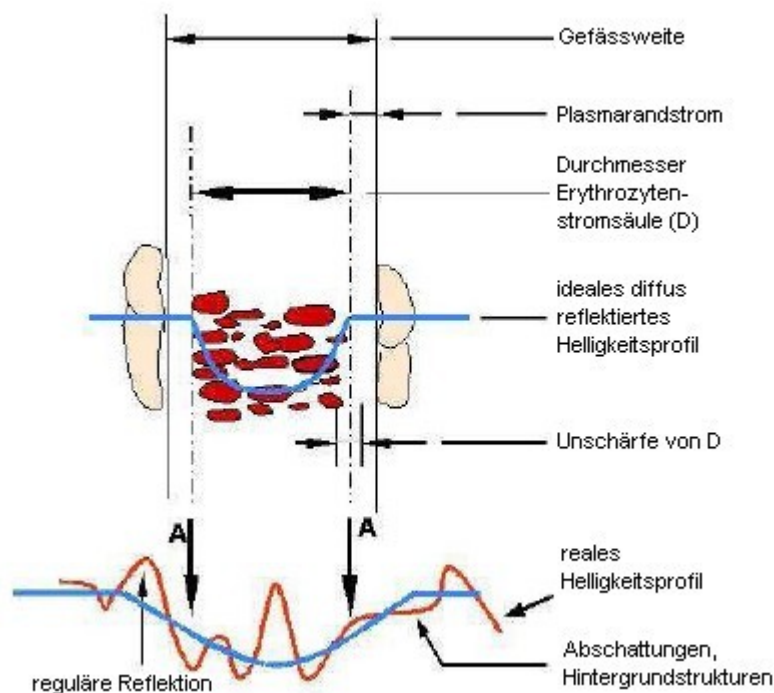


Abbildung 5: Ermittlung des Gefäßdurchmessers

Vom RVA gemessene Gefäßdurchmesser geben also immer diesen errechneten Wert an. Somit handelt es sich um eine relative Größe, die viele Probleme umgeht, die zum Beispiel durch optische Abbildungsfehler oder andere Fehlerquellen entstehen.

Einige davon werden aber auch bereits durch im RVA implementierte Algorithmen überwacht und die Messung wird unterbrochen, wenn keine ausreichende Genauigkeit mehr gewährleistet werden kann. Ein weiterer Algorithmus korrigiert die örtliche Zuordnung der Messwerte zum ursprünglich untersuchten Gefäß durch einen Ausgleich der bei spontanen Augenbewegungen entstandenen Verschiebung des Fundusbildes.

Bei Fundusaufnahmen mit einer Netzhautkamera tritt eine vom Abstand zum gemessenen Areal abhängige Vergrößerung auf. Deshalb muss streng beachtet werden, dass sich der Arbeitsabstand zwischen Funduskamera und Auge während der Untersuchung nicht ändert und keinerlei Scharfstellung der Kamera oder Schärfenänderung des Bildes während einer Messung erfolgt. Diese Tatsachen führen zu dem Schluss, dass bei einer Untersuchung mit dem RVA keine absoluten Längenmasse bestimmt werden, sondern nur relative Einheiten, die je nach refraktärem Status analog zum Gullstranschen Normalauge in etwa 1 μm entsprechen. [30,33,43,45]

2.2. Patienten

21 Patienten (2 männlich, 19 weiblich) mit bereits bekannter Migräne in einem mittleren Alter von 38,6 und einer Standardabweichung von $\pm 13,8$ Jahren konnten nach eingehender, auch schriftlicher Aufklärung für die Studie gewonnen werden. Um dabei die Vermischung von differentialdiagnostisch schwierigen ähnlichen Krankheitsbildern aus dem Kopfschmerzbereich mit der von uns geforderten Migräne zu vermeiden, war ein Kriterium für die Aufnahme in die Studie die von der Neurologischen Klinik des Klinikums Rechts Der Isar gestellte Diagnose dieser Erkrankung.

Ausschlusskriterien waren systemische Erkrankungen wie

- Hypertonie,
- Diabetes mellitus,
- Hyperlipidämien und
- Hyperhomocysteinämie.

Außerdem

- regelmäßiges Rauchen (ab 1 Zigarette pro Tag),
- sonstige Gefäßerkrankungen entzündlicher Genese oder
- koronare Herzkrankheit,
- stattgehabter Herzinfarkt,
- Apoplex,

- Thrombosen oder
- Glaukom.

Des Weiteren genetische Defekte des Gerinnungssystems wie

- die Faktor-V-Leiden Mutation,
- der Protein-C und
- der Faktor VIII Mangel.

Auch jegliche regelmäßige Medikamenteneinnahme außer Kontrazeptiva war ein Ausschlusskriterium. Bedingt durch die Verwendung von Flickerlicht während der Untersuchung durfte auch keiner der Patienten unter epileptischen Anfällen leiden. Um die Farbsehtüchtigkeit zu gewährleisten, wurde mit jedem Patienten ein Sehtest nach Ishihara (ISHIHARA'S Tests for Colour Blindness, 24 Plates Edition 1988, Kanehara & Co. Ltd., Tokyo, Japan) durchgeführt.

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

2.3. Versuchsaufbau und Vorgehensweise

Bei einem zufällig ausgewählten Studienauge des Patienten wurde eine Mydriasis durch Applikation von Mydriatikum-Stulln-Augentropfen (Tropicamid) ausgelöst. Die weiteren Vorbereitungen der Untersuchung dauerten zumindest 20 Minuten, wodurch ausreichend Zeit zur Akklimatisation und Blutdrucknormalisierung zur Verfügung stand.

Nach dem für den Patienten möglichst bequemen Arretieren des Kopfes vor der Funduskamera und deren Einstellung wurde ein ungefähr 1.5 mm langes Segment eines Gefäßastes der A. centralis retinae auf der nur mit dem grünen Hintergrundmesslicht beleuchteten Retina für die Untersuchung ausgewählt. Dabei musste beachtet werden, dass das untersuchte Gefäßstück keine Kreuzungen, Teilungen oder steilere Kurven als 30° zeigte, einen Abstand von mindestens einem Gefäßdurchmesser zum nächsten Gefäß einhielt und einen ausreichenden Kontrast mit dem umgebenden Fundus aufwies. Das so ausgewählte Gefäßsegment wurde mithilfe einer in die Funduskamera eingebauten Fixationshilfe möglichst in die Mitte des Fundusbildes auf dem Monitor eingestellt bevor die weitere Messung stattfand. Anschließend wurden mit dem RVA hintereinander acht Teiluntersuchungen mit wechselnden Untersuchungsparametern an dem zufällig ausgewählten Auge durchgeführt, sieben davon nach dem selben zeitlichen Schema (siehe Tabelle 1). Um die möglichen Besonderheiten der Reaktion retinaler Gefäße bei Migränepatienten erfassen zu können, wurde neben dem in zwei Teiluntersuchungen verwendeten, monochromatisch grünen Flickerstimulus, auch chromatisches Flickerlicht blauer und roter Qualität appliziert. Dabei kann durch einen unterschiedlichen Aufbau des chromatischen und monochromatischen RVA die Frequenz des grünen Flickerlichts nur 12,5

Hz betragen, während der chromatische Flicker eine Variation derselben erlaubt. Die beiden Flickerfarben rot und blau wurden deshalb mit drei verschiedenen Frequenzen von 2, 12 und 20 Hz appliziert (siehe Tabelle 1), da die unterschiedlichen Frequenzen ein jeweils unterschiedliches zelluläres System ansprechen. Dabei wird mit einer Verringerung der Flickerfrequenz zunehmend ein Reiz auf das magnozelluläre System ausgeübt. Somit können die unterschiedlichen Frequenzen zu einer Differenzierung der Geschehnisse in der Retina auf die unterschiedlichen Zellsysteme zurückgeführt werden und helfen so eventuell auftretende Besonderheiten der Messwerte besser zuzuordnen und zu bewerten.

Bei den unterschiedlichen Teiluntersuchungen wurde der Durchmesser des ausgewählten Segments zuerst ohne Flickerprovokation, nur mit dem Hintergrundmesslicht über 70 Sekunden als Baseline gemessen. Sodann wurde die Retina über 30 Sekunden mit den vorher eingestellten unterschiedlichen Parametern mit Flickerlicht beleuchtet, worauf eine Pause von 120 Sekunden eingehalten wurde (siehe Abbildung 5).

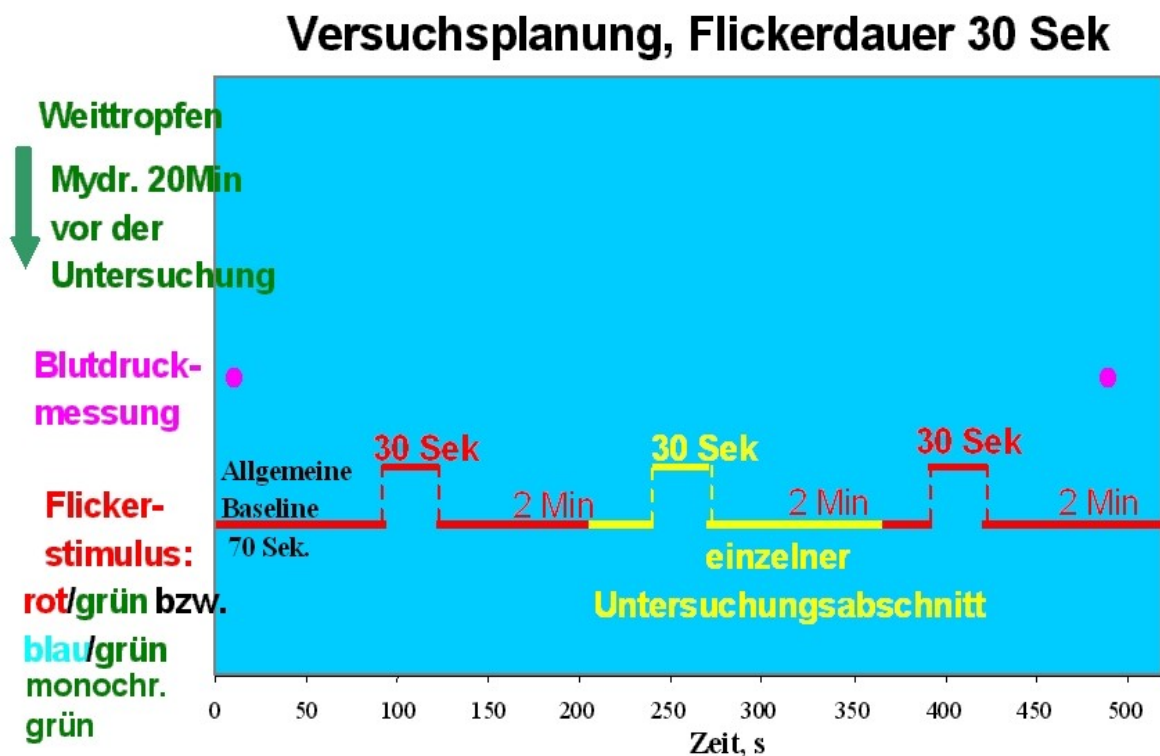


Abbildung 6: Versuchsplanung

Jeder dieser Untersuchungszyklen wurde mindestens dreimal wiederholt, um durch Blinzeln oder plötzliche Augenbewegungen ausfallende Messwerte zu kompensieren und durch Mittelwertbildung weniger störungsanfällige Werte zu erhalten. Dies geschah durch Übereinanderlegen der einzelnen Untersuchungszyklen zu einem Gesamtergebnis der jeweiligen Teiluntersuchung. Dabei wurden jeweils die 30, einem Flickerintervall vorrausgehenden

Sekunden, als Baseline festgehalten.

Die Untersuchungsparameter der einzelnen Teiluntersuchungen waren dabei wie in Tabelle 1 dargestellt.

Flickerfarbe	Frequenz (Hz)	Dauer (s)
Rot	12	30
Rot	20	30
Blau	2	30
Blau	12	30
Blau	20	30
/	12.5	30
/	12.5	60

Tabelle 1: Parameter der Teiluntersuchungen

Bei den beiden letzten Untersuchungen wurde, statt die Retina mit einer zusätzlichen Flickerfarbe zu reizen, ein optoelektrischer Shutter verwendet, der das Hintergrundmesslicht unterbricht und so einen monochromatischen Flickerstimulus erzeugt und damit einen metabolischen Reiz für die retinalen Nervenzellen schafft.

In der achten und letzten Untersuchung wurde schliesslich die Dauer des Flickerreizes von 30 auf 60 Sekunden verändert. Um der längeren Provokationszeit Rechnung zu tragen, wurde auch die nach der Flickerzeit anschließende Reaktions- und Relaxationszeit von 120 auf 150 Sekunden verlängert, um eine Rückkehr der Gefäßsituation zum Ausgangszustand zu ermöglichen.

Jede der acht Teiluntersuchungen wurde nach Abschluss der Untersuchung durch eine offline Nachmessung ergänzt. Dabei wurde online eine Arterie mit dem RVA vermessen und anschließend im mit dem SVHS Recorder aufgezeichneten Fundus eine Vene nachuntersucht, so dass insgesamt bei jedem Probanden eine auswertbare Gesamtzahl von 16 Teiluntersuchungen erreicht wurde, jeweils acht arterielle und acht venöse. Der systemische Blutdruck nach Riva-Rocci wurde mit einem Vollautomaten (boso-medicus PC, Bosch + Sohn GmbH u. CO, Jungingen, Germany) durch eine Messung am Oberarm ermittelt und den Daten des RVA beigefügt. Jeweils vor und nach einer Teiluntersuchung erfolgte dabei eine Blutdruckmessung.

2.4. Datenauswertung

Eine theoretisch mögliche Anzahl von 600 durch den RVA gemessenen Einzelwerten während einer Untersuchung mit zehn Minuten Dauer ist in der Praxis durch plötzliche Augenbewegungen des Probanden, Blinzeln oder anderen störenden Faktoren kaum erreichbar.

Die trotzdem enorme Anzahl gemessener Gefäßdurchmesser (in relativen Einheiten der Erythrozytenstromsäule) für alle Teile jeden Gefäßabschnitts wurden zu einem Durchschnitt während einer Sekunde für jedes Gefäßsegment zusammengefasst.

Die statistische Erfassung und Verarbeitung der gewonnenen Daten erfolgte anschließend mit Microsoft Excel 2000 und SPSS 11.0. Da die Normalverteilung der gemessenen Werte nicht nachgewiesen werden konnte, wurde für die Bewertung der Daten der Mann-Whitney U-Test und der Wilcoxon Test verwendet. Auch Korrelationskoeffizienten nach Spearman wurden für jeden Teilaspekt der Untersuchungen berechnet.

Die bereits aus der Literatur bekannte Methode zur Charakterisierung der mit dem RVA gewonnenen Messdaten anhand der maximalen Gefäßdilatation und konsekutiven Konstriktion als Provokationsreaktion mit den entsprechenden Zeitpunkten der Reaktion [3,23,29,33,45] wurde durch weitere Analysemethoden erweitert.

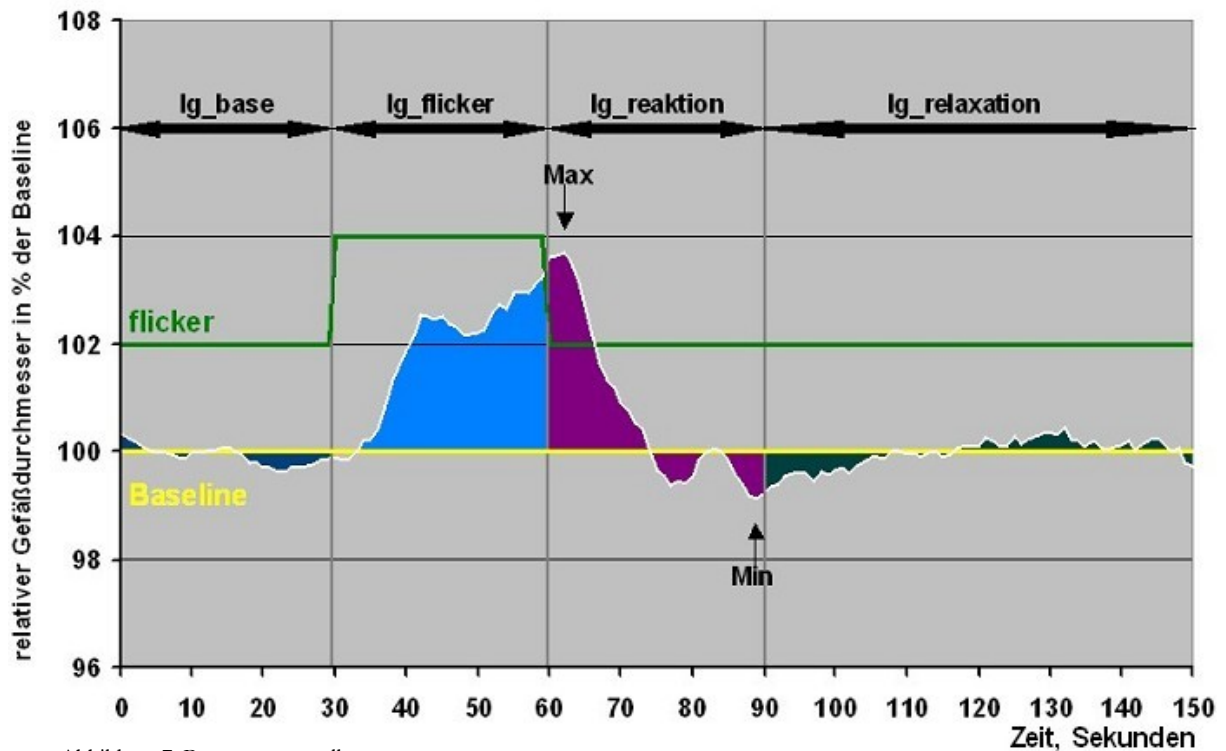


Abbildung 7: Parametervorstellung

Dazu zählt die Berechnung von Integralen über festgelegten Bereichen der Flickerantwort wie in Abbildung 7 dargestellt. Diese werden nicht nur durch die maximale Antwort des Gefäßabschnitts bestimmt, die ja nur wenige Messwerte berücksichtigen kann, sondern auch maßgeblich durch weitere interessante Parameter der Flickerreaktion. Zu nennen ist hier zum Beispiel die Schnelligkeit der Flickerreaktion, der Verlauf der Reaktionskurve, die Steigung innerhalb eines festgelegten Intervalls, das Monotonieverhalten oder weitere. Die Zeit einer Untersuchung von 150 Sekunden wurde dabei in mehrere Teilabschnitte zerlegt. Das Integral

über die Baseline von 30 Sekunden Dauer (I_{g_base}) erlaubt Rückschlüsse auf die Variabilität des untersuchten Gefäßsegments ohne Flickerstimulation und kann zur Qualitätssicherung herangezogen werden. Das Flickerzeitintegral ($I_{g_flicker}$) und das anschließende Reaktionszeitintegral ($I_{g_reaktion}$) geben Aufschluss über die Auswirkung der Flickerlichtreizung auf den Gefäßdurchmesser, während das Integral über der Relaxationszeit (I_{g_relax}) vor allem genutzt werden kann, um die Vollständigkeit der Rückkehr des Gefäßsegments in den Ausgangszustand zu beschreiben. Zu beachten ist dabei, dass bei der Untersuchung mit einer Flickerzeit von 60 Sekunden das Integral über der Flickerzeit ebenso lange misst und auch das Integral über der Relaxationszeit auf 60 Sekunden verlängert wurde, um der verlängerten Flickerreizung Rechnung zu tragen.

Abbildung 7 verdeutlicht neben den Integralen auch weitere Untersuchungsparameter wie die flickerinduzierte absolute maximale Dilatation ($maxabs$), die darauf folgende maximale Konstriktion ($minabs$) und die Zeitpunkte ihres Auftretens ($maxzeit$ bzw. $minzeit$) in Sekunden. Um die Dauer bis zum Auftreten der maximalen beziehungsweise minimalen Antworten darzustellen, wurde der Nullpunkt dieses Zeitintervalls auf den Beginn der Flickerzeit festgelegt, und die absoluten Messwerte immer als Prozentsatz der Baseline angegeben, um so Fehlerquellen durch zum Beispiel unterschiedlich große Distanzen zwischen Fundus und Kamera bei wechselnden Probanden zu vermeiden (siehe auch 2.1. *Der Retinal Vessel Analyzer*). In den Tabellen dieser Arbeit wird aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht jedes Mal auf die zugrundeliegenden Einheiten eingegangen, sondern es werden die in diesem Kapitel vorgestellten Parameter verwendet.

Unterschiedliche Teiluntersuchungen waren bei einzelnen Probanden nicht verwertbar. Durch einen Computerfehler wurde eine Untersuchung nicht mit dem SVHS Rekorder aufgezeichnet so dass die entsprechende venöse Nachmessung nicht erfolgen konnte. Eine weitere Untersuchung musste auf Wunsch des Probanden abgebrochen werden, da andernfalls die Gefahr der Auslösung eines Migräneanfalls durch die andauernde Flickerreizung bestanden hätte. Dies trat in der letzten Teiluntersuchung auf und wurde nur bei einem Probanden beobachtet. Bei keinem weiteren kam es im Verlauf der Untersuchungen zu einem negativen Einfluss des Flickerlichts auf die Symptomatik der Migräneerkrankung.

3. ERGEBNISSE

3.1. Vergleich mit gesunder Bezugsgruppe

Um den Vergleich der gewonnenen Daten der Migränepatienten mit einer gesunden Bezugsgruppe zu ermöglichen, wurde aus bereits existierenden Messungen an Gesunden eine altersgematchte Auswahl von elf Probanden (zehn weibliche, ein männlicher) getroffen. Dabei betrug das Alter in der Migränegruppe $38,6 \pm 13,8$, in der Bezugsgruppe $40,2 \pm 12,1$ Jahre. Die ausgewählte Messung war dabei der monochromatisch grüne Flicker mit einer Flickerzeit von 30 Sekunden.

Im Folgenden werden diese Messungen an den gesunden Probanden der Gesamtgruppe untersuchter Migränepatienten gegenübergestellt. Bei der statistischen Auswertung ergaben sich dabei zwei signifikante Unterschiede bei der Messung der Arterien, zum einen bei dem Flickerzeitintegral ($p < 0,041$) und zum anderen bei dem Relaxationszeitintegral ($p < 0,015$).

ARTERIEN, Flicker monochromatisch, 12.5 Herz, Flickerzeit 30 s

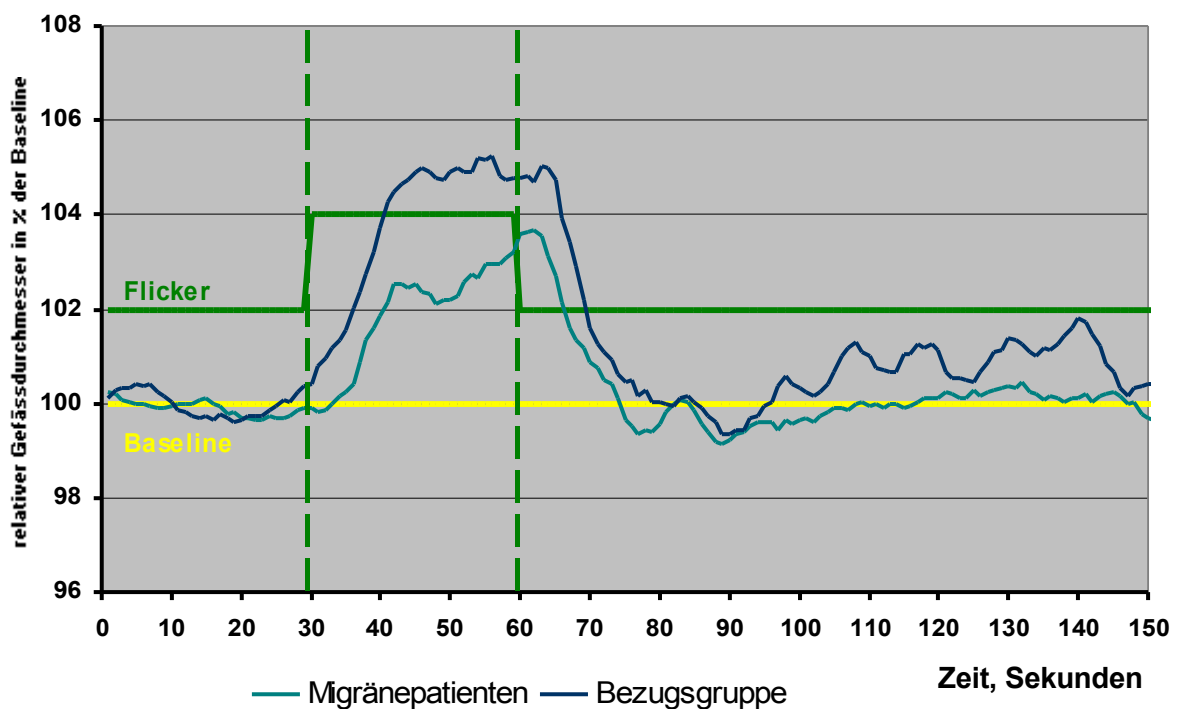


Abbildung 8: Vergleich ARTERIEN monochromatisch

VENEN, Flicker monochromatisch, 12.5 Herz, Flickerzeit 30 s

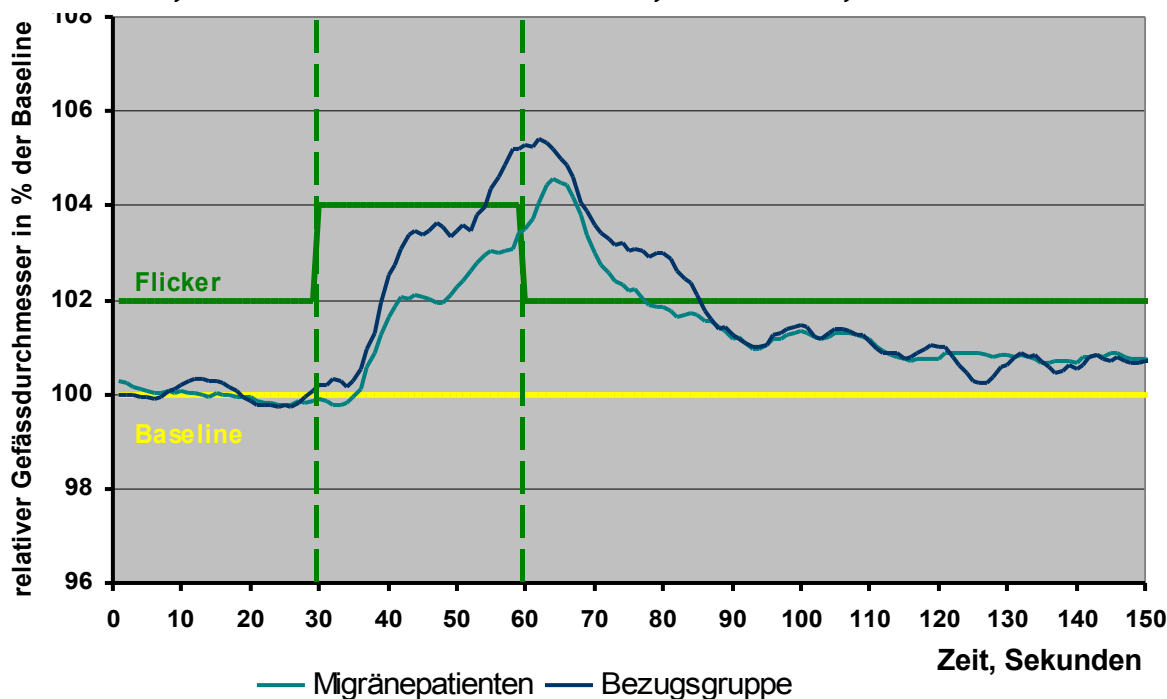


Abbildung 9: Vergleich VENEN monochromatisch

3.2. Charakteristika der Migränepatienten

In Tabelle 2 sind die Charakteristika der untersuchten Patienten dargestellt. Die Migräne wurde dabei mit den im Anamnesegespräch erfragt und festgehaltenen vier dargestellten Parametern unterschieden.

Dabei bezieht sich die Dauer auf die gesamte Länge eines durchschnittlichen Migräneanfalls in Stunden, mit Beginn ist das Auftreten des ersten Migräneanfalls als ein in Jahren gemessener Zeitraum charakterisiert und das Intervall zeigt die seit dem letzten stattgehabten Migräneanfall vergangene Zeit in Tagen.

	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm Standardabweichung
Alter	21	64	38,6 \pm 13,8
BMI	17,9	27,9	23,5 \pm 2,7
Dauer (h)	0,8	96	27,6 \pm 29,6
Beginn	1	40	19,4 \pm 10,4
Häufigkeit (/ Monat)	0,1	12,5	4,3 \pm 3,5
Intervall	0	90	18,3 \pm 24,2

Tabelle 2: Charakteristika der untersuchten Patienten, Erklärung siehe Text

3.3. Gruppeneinteilung

Alle 21 untersuchten Patienten wurden anhand dieser Migränecharakteristika in zwei Gruppen mit extremer Merkmalsausprägung eingeteilt. Dies verdeutlicht Tabelle 3. Beachtet werden muss dabei, dass die Einteilung für jeden der vier Parameter getrennt erfolgte, so dass sich auch die Patientenzuteilung zu den beiden unterschiedlichen Gruppen je Parameter unterscheidet. Da die Patientengruppe eine ungerade Anzahl aufweist wurde jeweils der dem Mittelwert am nächsten liegende Proband zufällig zu einer der beiden Gruppen zugeteilt, um keinen Datenverlust zu erleiden.

Die so gebildeten Gruppen unterscheiden sich wie in Tabelle 3 ersichtlich in jedem Merkmal hoch signifikant.

	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanz
Dauer (h)	5,2 \pm 3,2	52,8 \pm 24,8	p < 0.001
Beginn	11,5 \pm 4,0	28,1 \pm 8,0	p < 0.001
Häufigkeit (/ Monat)	1,5 \pm 1,1	6,5 \pm 3,2	p < 0.001
Intervall	3,8 \pm 2,9	34,3 \pm 27,4	p < 0.01

Tabelle 3: Gruppeneinteilung nach Anamneseparameter

Ein weiteres, anamnestisch festgehaltenes Charakteristikum der Migräne war das Vorhandensein einer Aura (Flimmerskotom). Dabei wurden neun Patienten ohne und zwölf mit Aura in jeweils eine Gruppe eingeteilt.

3.4. Darstellung der Signifikanzen

Für jeden der oben dargestellten Anamneseparameter wurde eine umfassende statistische Untersuchung durchgeführt. Die für jedes Merkmal getrennt aufgestellten Gruppen A und B wurden hinsichtlich ihrer signifikanten Unterschiede mit dem Mann-Whitney U-Test bewertet (siehe Tabelle 3). Dabei wurden bei jedem Anamneseparameter für jede der 16 Teiluntersuchungen sieben verschiedene Charakteristika der Antwortkurve auf ihre Signifikanz überprüft (siehe 2.4. *Datenauswertung*). Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Analyse unter anderem in Tabellenform vorgestellt werden. Auf Grund ihrer Größe wird allerdings auf eine vollständige Darstellung verzichtet und es werden hauptsächlich die signifikanten Daten und einige wichtige Vergleichswerte präsentiert. Die Datenauswertung erfolgte vollständig und umfassend.

Es sollen im Folgenden noch die in der Ergebnispräsentation verwendeten Abkürzungen beschrieben werden. Dabei sind diejenigen für die einzelnen nummerierten Teiluntersuchungen von großer Bedeutung und sollen in Tabelle 4 vorgestellt werden. Bei den Untersuchungen 13 bis 16 handelt es sich um die Untersuchungen mit dem monochromatischen Flickersystem, was die fehlende Angabe der Flickerfarbe erklärt.

Numme	Flickerfarb	Frequenz (Hz)	Gefäß	Dauer(s)	Abkürzun
2	Rot	2	Vene	30	RV12
3	Rot	12	Arterie	30	BA12
4	Rot	12	Vene	30	BV12
5	Rot	20	Arterie	30	RA20
6	Rot	20	Vene	30	RV20
7	Blau	2	Arterie	30	BA20
8	Blau	2	Vene	30	BV20
9	Blau	12	Arterie	30	RA2
10	Blau	12	Vene	30	RV2
11	Blau	20	Arterie	30	BA2
12	Blau	20	Vene	30	BV2
13	/	12.5	Arterie	30	GA3
14	/	12.5	Vene	30	GV3
15	/	12.5	Arterie	60	GA6
16	/	12.5	Vene	60	GV6

Tabelle 4: Vorstellung der Teiluntersuchungen

Zu beachten ist hierbei dass sich die in der Abkürzung verwendete Zahl bei chromatischem Flickerlicht auf die Flickerfrequenz und bei monochromatischem auf die Flickerdauer bezieht. Die in den weiteren Darstellungen der einzelnen Migränecharakteristika verwendeten Graphen sind ausschliesslich durch Mittelwertberechnungen entstanden. Dabei wurde aus allen Werten einzelner Probanden derselben Gruppe ein Mittelwert berechnet, der anschließend durch die Erstellung gleitender Durchschnitte bearbeitet wurde. Dabei wurde ein Raster von jeweils fünf Messpunkten vor und fünf nach einem beliebigen Zeitpunkt gewählt.

Die Einheiten der zur Charakterisierung der Gefäßantwort verwendeten Analyseparameter sind dabei wie folgt. Die absolute maximale Dilatation (maxabs) und die maximale Konstriktion (minabs) werden in Prozent der Baseline als relative Größe angegeben (siehe 2.1. *Der Retinal Vessel Analyzer*). Der Nullpunkt für die Messung der zugehörigen Zeitspanne (maxzeit, minzeit) wurde auf den Beginn der Flickerprovokation festgelegt (siehe 2.4. *Datenauswertung*). Die Integrale werden ähnlich wie die Werte der maximalen Dilatation und Konstriktion in relativen Einheiten wiedergegeben, in diesem Fall als Prozent pro Sekunde.

Die Auswahl der abgebildeten Graphen richtete sich nach der Signifikanz der Merkmale in der entsprechenden Untersuchung. Dabei wird jede, mit mindestens einem Wert von $p < 0.01$, als Graphik dargestellt. Zusätzlich wird für jeden Anamneseparameter, bei dem eine Messung mit dem monochromatischen Flicker mindestens eine Signifikanz von $p < 0.05$ aufweist, der entsprechende Graph abgebildet, da der Vergleich mit der gesunden Probandengruppe auch mit dieser Untersuchung erfolgte.

Die Werte in den Tabellen werden in der Form Median(Minimum; Maximum) angegeben.

3.4.1. Anfallsdauer

Die Dauer eines Migräneanfalls betrug bei der Gruppe A $5,2 \pm 3,2$, bei der Gruppe B $52,8 \pm 24,8$ Stunden (siehe Tabelle 3). Die folgende Tabelle 5 zeigt unter anderem alle signifikanten Werte bei diesem Migränecharakteristikum nach zugrundeliegender Untersuchung und verwendetem Analyseparameter geordnet.

Dauer		Maxabs	Maxzeit	Minzeit	Ig_flicker	Ig_reaktion
<u>2:</u> RV12	A	4,6(2,0; 10,2)	30,0(15,0; 57,0)	77,0(1,0; 99,0)	27,3(-21,3; 133,2)	16,9(-52,1; 81,3)
	B	3,7(1,7; 4,7)	27,5(7,0; 49,0)	56,0(0,0; 63,0)	13,4(-51,0; 64,7)	15,7(-52,1; 49,8)
<u>3:</u> BA12	A	5,2(3,9; 8,3)	11,0(4,0; 46,0)	65,0(36,0; 80,0)	45,7(-23,6; 119,8)	7,2(-70,1; 71,0)
	B	4,0(2,5; 5,2)	8,5(0,0; 29,0)	41,5(30,0; 87,0)	20,7(-18,1; 82,6)	-70,7(-109,6; 0,9)
<u>7:</u> BA20	A	4,7(2,6; 8,9)	19,0(4,0; 58,0)	53,0(0,0; 99,0)	28,6(-27,6; 127,3)	-28,3(-81,7; 112,5)
	B	6,5(2,6; 11,4)	18,5(1,0; 33,0)	44,0(38,0; 70,0)	77,5(12,6; 133,3)	-15,2(-148,8; 71,0)
<u>12:</u> BV2	A	3,8(2,6; 7,8)	35,0(11,0; 60,0)	19,0(1,0; 94,0)	0,9(-53,0; 59,1)	9,4(-33,1; 73,8)
	B	4,4(2,9; 10,6)	20,5(11,0; 33,0)	91,5(0,0; 100,0)	55,2(6,6; 109,0)	11,0(-88,6; 38,4)
<u>13:</u> GA3	A	5,1(2,5; 11,4)	28,0(2,0; 58,0)	51,0(10,0; 90,0)	28,4(-66,1; 157,9)	4,6(-206,8; 101,4)
	B	7,7(4,2; 21,3)	23,0(10,0; 29,0)	52,0(2,0; 90,0)	98,4(-32,2; 393,1)	15,4(-48,6; 136,9)

Tabelle 5: Signifikante Werte des Anamneseparameters Dauer; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

Folgend sollen zur besseren Verdeutlichung der Vorgänge in der dynamischen Durchblutungssituation der Retina nach Signifikanz der Ergebnisse ausgewählte Antwortkurven der beiden Gruppen A und B bei einzelnen Untersuchungen dargestellt werden.

ARTERIEN, Flickermodus blau-grün, 12 Herz, Flickerzeit 30 s

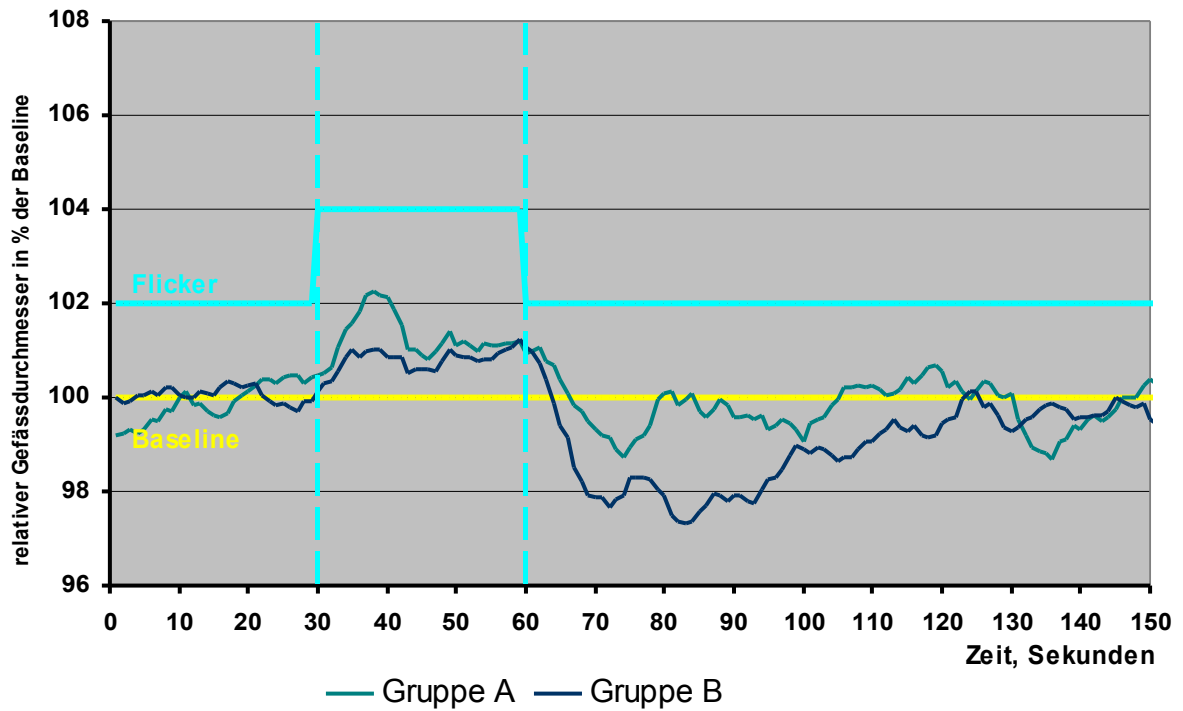


Abbildung 10: Dauer: BA12

VENEN, Flickermodus blau-grün, 2 Herz, Flickerzeit 30 s

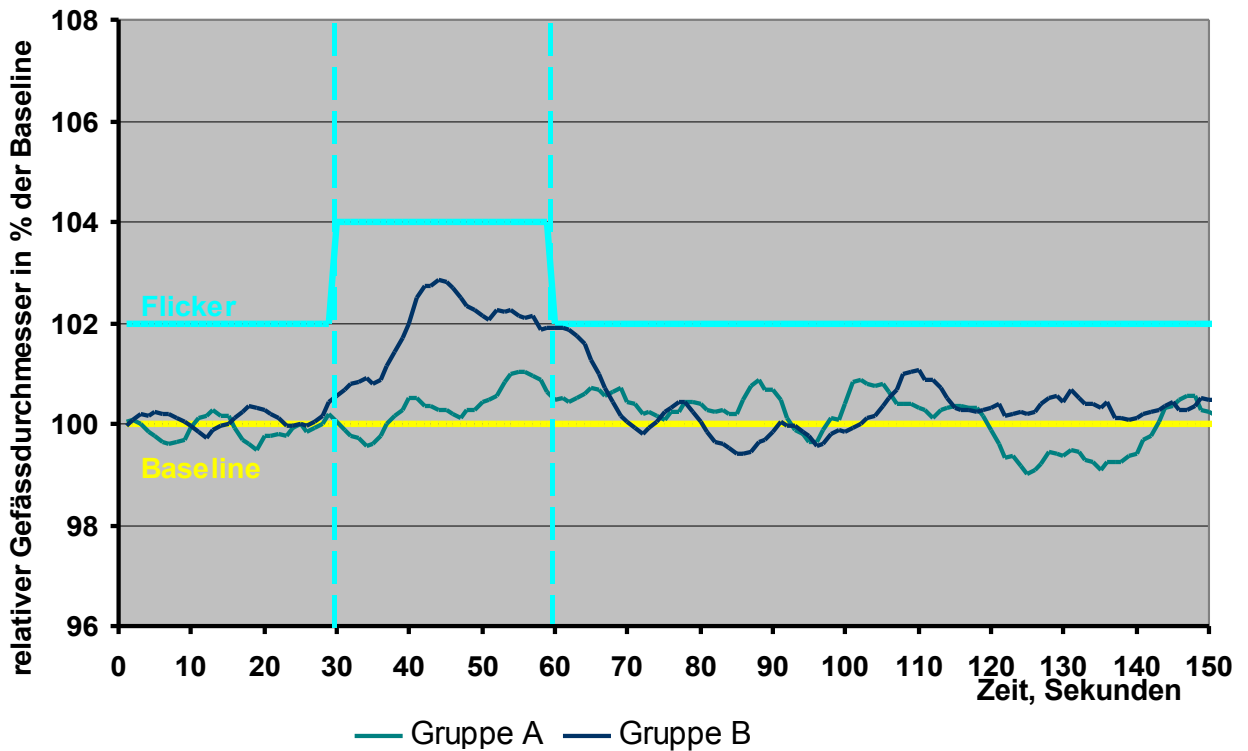


Abbildung 11: Dauer: BV2

ARTERIEN, Flicker monochromatisch, 12.5 Herz, Flickerzeit 30 s

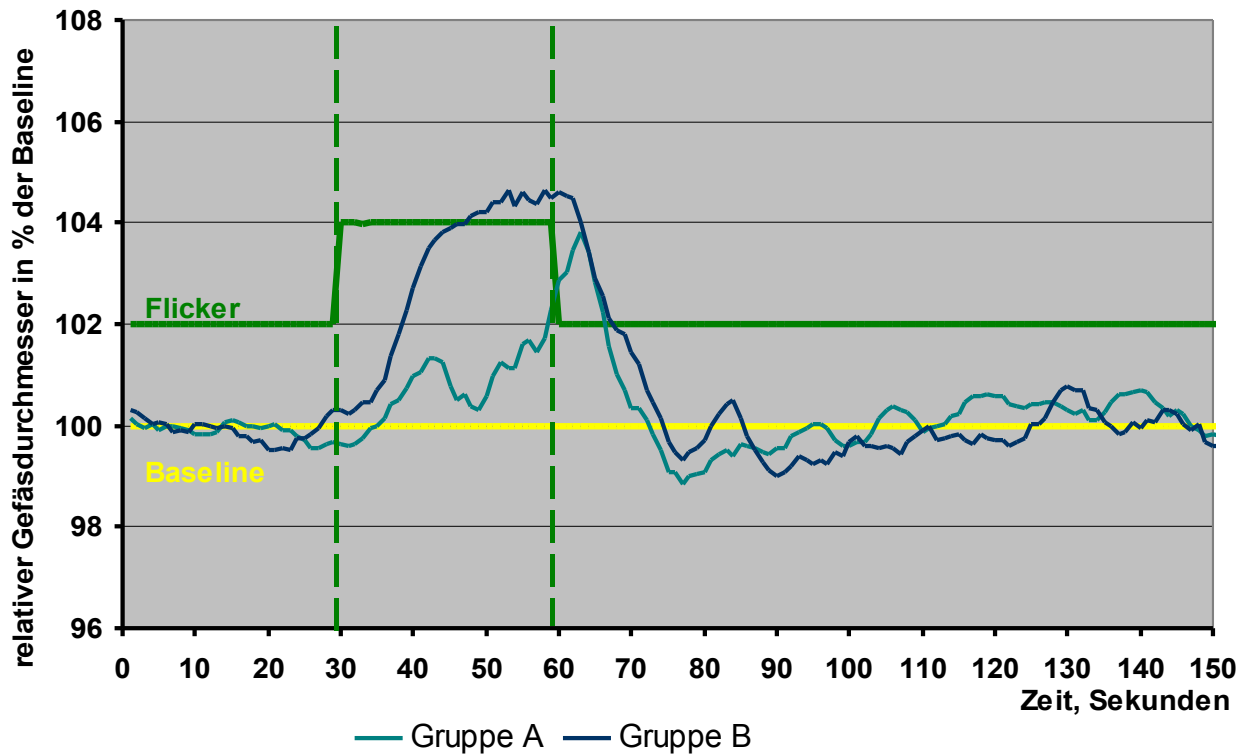


Abbildung 12: Dauer: GA3

3.4.2. Beginn der Migräne

Die Migräneanfälle begannen bei der Gruppe A vor einem Zeitraum von $11,5 \pm 4,0$, bei der Gruppe B von $28,1 \pm 8,0$ Jahren (siehe Tabelle 3). Die folgende Tabelle 6 zeigt unter anderem alle signifikanten Werte bei diesem Migränecharakteristikum nach zugrundeliegender Untersuchung und verwendetem Analyseparameter geordnet.

Beginn		Maxabs	Maxzeit	Ig_flicker	Ig_relaxation
<u>2</u> : RV12	A	4,0(2,0; 4,9)	23,0(7,0; 45,0)	15,7(-51,0; 64,7)	10,6(-70,8; 73,9)
	B	4,5(1,7; 10,2)	36,0(21,0; 57,0)	9,5(-21,3; 132,2)	9,9(-74,6; 189,7)
<u>6</u> : RV20	A	4,9(1,3; 10,5)	34,0(11,0; 60,0)	13,4(-39,5; 171,4)	-6,5(-93,5; 115,7)
	B	3,3(1,7; 9,8)	15,5(7,0; 37,0)	40,3(-65,0; 78,5)	-16,7(-143,0; 40,5)
<u>7</u> : BA20	A	4,7(2,6; 11,4)	15,0(4,0; 29,0)	45,2(-27,6; 133,3)	9,7(-131,1; 172,0)
	B	5,7(2,6; 7,8)	27,0(1,0; 58,0)	44,7(-15,1; 85,4)	-4,9(-112,7; 111,0)
<u>8</u> : BV20	A	3,5(2,1; 6,9)	27,0(3,0; 58,0)	33,6(-28,6; 66,4)	3,9(-89,8; 110,5)
	B	5,4(2,4; 8,1)	22,5(6,0; 49,0)	45,9(-41,7; 135,3)	-37,9(-146,9; 137,4)
<u>10</u> : RV2	A	3,5(1,2; 6,4)	37,0(20,0; 47,0)	3,5(-14,4; 59,9)	-17,3(-70,4; 34,8)
	B	3,7(1,8; 7,1)	31,0(2,0; 50,0)	17,6(-56,8; 64,8)	30,0(-140,4; 125,2)
<u>11</u> : BA2	A	6,7(1,2; 10,3)	15,0(3,0; 31,0)	17,1(-16,0; 88,4)	-11,8(-87,8; 54,7)
	B	4,9(3,8; 11,0)	24,0(9,0; 42,0)	79,0(-8,4; 128,4)	24,0(-47,4; 166,1)

Tabelle 6: Signifikante Werte des Anamneseparameters Beginn; *p<0.05; **p<0.01

In folgender Abbildung 13 sind die Antwortkurven der nach dem ersten stattgehabten Migräneanfall eingeteilten Patienten auf die Flickerreizung mit dem rot chromatischen Flickersystem abgebildet.

VENEN, Flickermodus rot-grün, 20 Herz, Flickerzeit 30 s

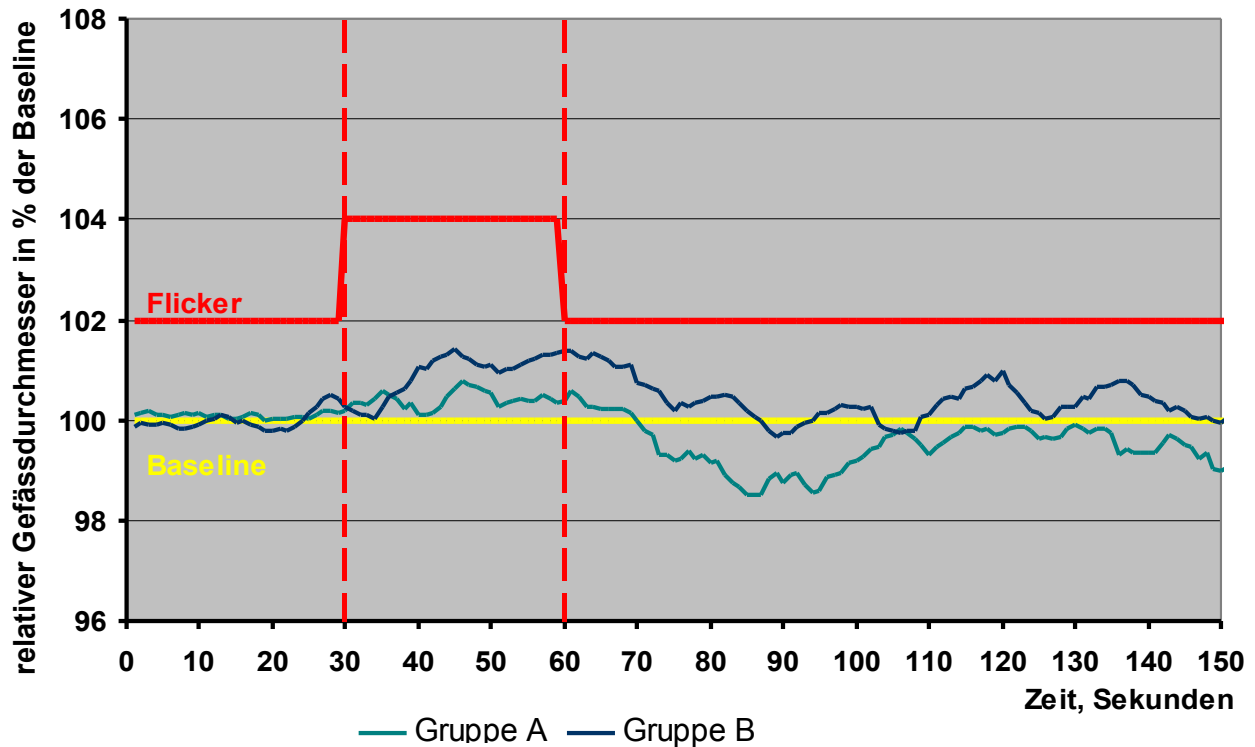


Abbildung 13: Beginn: BV20

3.4.3. Häufigkeit

Die Migräneanfälle traten bei der Gruppe A mit einer Häufigkeit von $1,5 \pm 1,1$, bei der Gruppe B von $6,5 \pm 3,2$ Attacken pro Monat auf (siehe Tabelle 3). Die folgende Tabelle 7 zeigt unter anderem alle signifikanten Werte bei diesem Migränecharakteristikum nach zugrundeliegender Untersuchung und verwendetem Analyseparameter geordnet.

Häufigkeit		Maxabs	Maxzeit	Minzeit	Ig_flicker
<u>3:</u> BA12	A	4,0(2,5; 5,7)	17,0(4,0; 46,0)	47,0(30,0; 87,0)	6,4(-23,6; 94,7)
	B	5,2(3,6; 8,3)	8,0(0,0; 32,0)	51,5(37,0; 80,0)	48,3(4,1; 119,8)
<u>4:</u> BV12	A	3,9(1,7; 7,5)	27,0(4,0; 33,0)	53,0(5,0; 98,0)	37,5(-34,6; 148,1)
	B	4,4(2,6; 6,2)	41,5(7,0; 53,0)	49,5(11,0; 73,0)	29,7(-7,9; 63,0)
<u>12:</u> BV2	A	6,1(2,6; 10,6)	26,0(11,0; 60,0)	45(0,0; 100,0)	57,8(-11,4; 109,0)
	B	3,7(2,9; 6,2)	32,0(11,0; 54,0)	48,5(2,0; 96,0)	10,1(-53,0; 46,1)
<u>14:</u> GV3	A	5,9(3,1; 20,1)	24,0(7,0; 34,0)	65,0(2,0; 100,0)	52,4(-13,8; 329,5)
	B	7,7(2,7; 12,9)	30,0(9,0; 36,0)	65,0(2,0; 100,0)	54,1(-18,3; 129,0)

Tabelle 7: Signifikante Werte des Anamneseparameters Häufigkeit; *p<0.05; **p<0.01

Die folgenden Abbildungen zeigen die Antwortkurven der beiden nach der Häufigkeit der Migräneanfälle pro Monat eingeteilten Gruppen bei der Stimulation durch den blau chromatischen Flicker bei 12 Herz über 30 Sekunden und die Graphen der Untersuchung mit dem monochromatisch grünen Flicker mit einer Flickerfrequenz von 12.5 Herz bei einer Provokationszeit von 30 Sekunden.

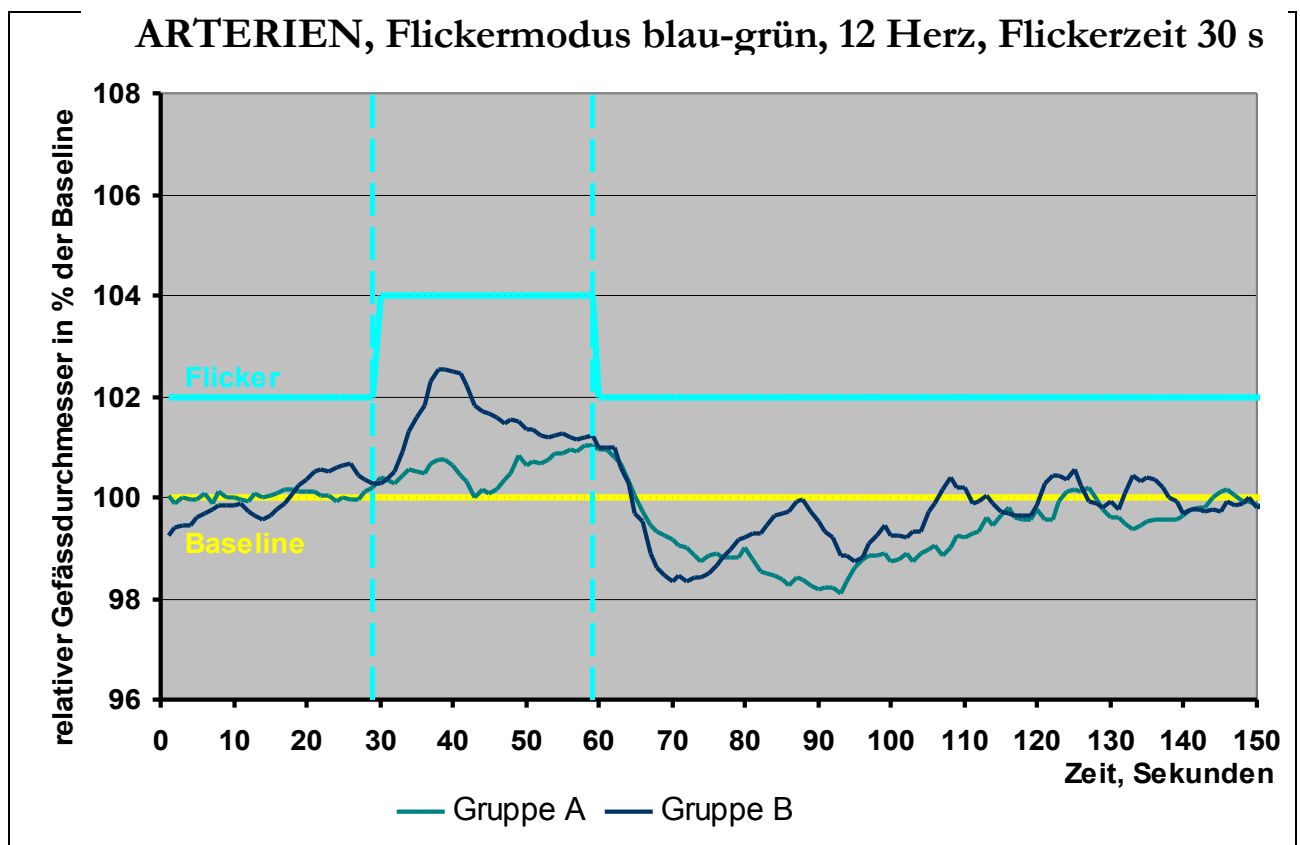


Abbildung 14: Häufigkeit: BA12

VENEN, Flicker monochromatisch, 12.5 Herz, Flickerzeit 30 s

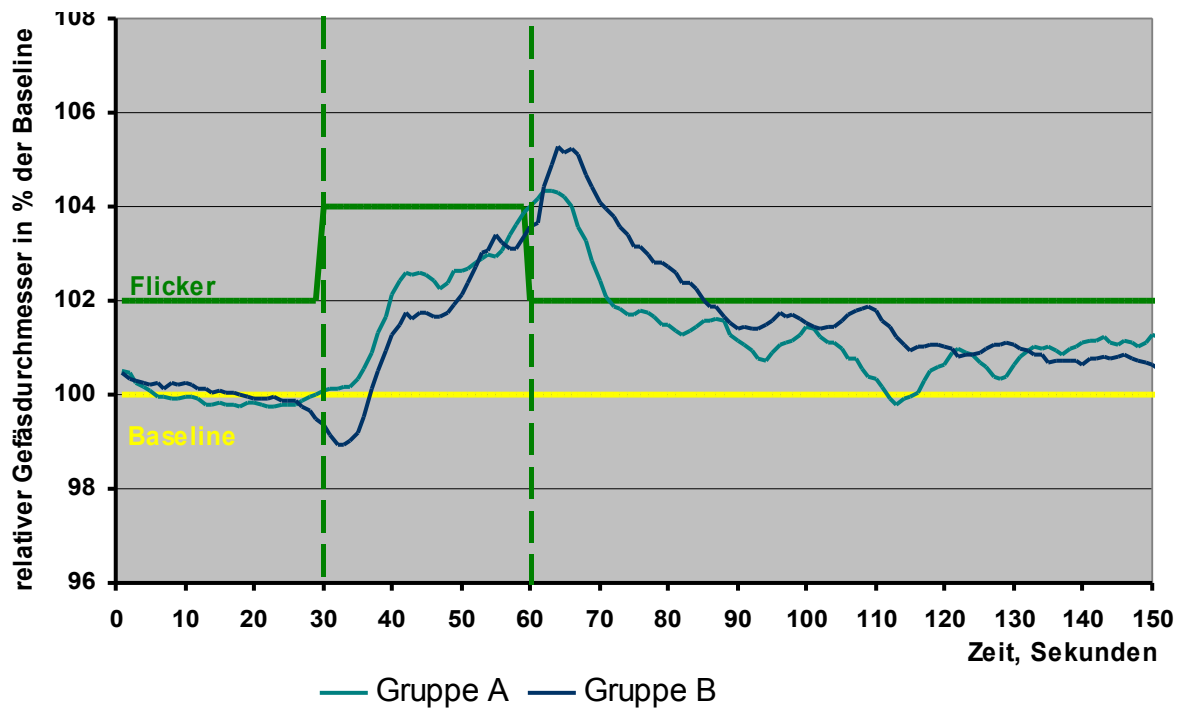


Abbildung 15: Häufigkeit: GV3

3.4.4. Intervall seit letztem Anfall

Die Migräneanfälle traten bei der Gruppe A in einem Intervall von $3,8 \pm 2,9$, bei der Gruppe B von $34,3 \pm 27,4$ Tagen seit dem letzten nicht mehr auf (siehe Tabelle 3). Die folgende Tabelle 8 zeigt unter anderem alle signifikanten Werte bei diesem Migränecharakteristikum nach zugrundeliegender Untersuchung und verwendetem Analyseparameter geordnet.

Intervall		Maxabs	Ig_flicker	Ig_reaktion
<u>2</u> : RV12	A	3,4(1,7; 7,6)	15,7(-51,0; 133,2)	15,6(-52,1; 74,2)
	B	4,6(3,5; 10,2)	20,4(-21,3; 90,6)	20,9(-52,1; 81,3)
<u>7</u> : BA20	A	6,7(2,6; 11,4)	70,7(12,6; 133,3)	24,2(-148,8; 112,5)
	B	3,9(2,7; 9,1)	29,9(-27,6; 85,4)	-32,4(-81,7; 10,7)

Tabelle 8: Signifikante Werte des Anamneseparameters Intervall; *p<0.05

3.4.5. Aura

Die Migräneanfälle traten bei der Gruppe J mit dem begleitenden Phänomen einer optischen Aura (Flimmerskotom) auf, bei der Gruppe N wurde keine solche durch die Patienten angegeben. Die Gruppe mit Aura umfasst dabei zwölf, die ohne Aura neun Migränepatienten. Die folgende Tabelle 9 zeigt unter anderem alle signifikanten Werte bei diesem Migränecharakteristikum nach zugrundeliegender Untersuchung und verwendetem Analyseparameter geordnet.

Aura		Minzeit	Ig_flicker	Ig_reaktion	Ig_relaxation
<u>3:</u> BA12	J	52,5(30,0; 87,0)	4,6(-18,1; 94,7)	-39,2(-101,7; 46,3)	-38,5(-132,5; 154,8)
	N	40,0(37,0; 78,0)	54,3(-23,6; 99,8) *	7,2(-109,6; 71,0)	-17,5(-127,1; 115,8)
<u>5:</u> RA20	J	61,5(26,0; 90,0)	28,3(-85,0; 107,6)	12,9(120,0; 82,4)	14,2(-117,2; 104,0)
	N	46,0(23,0; 59,0) *	52,8(-68,9; 142,4)	-42,4(-90,0; 36,0)	-11,0(-97,0; 129,8)
<u>12:</u> BV2	J	67,5(1,0; 100,0)	52,0(-11,4; 99,0)	25,5(-88,6; 73,6)	15,8(-187,2; 134,4)
	N	19,0(0,0; 96,0)	6,6(-53,0; 52,6) *	-5,8(-33,1; 23,4) *	-5,2(-104,9; 68,5)
<u>14:</u> GV3	J	46,5(0,0; 100,0)	70,2(-18,3; 329,5)	203,5(-13,2; 216,9)	75,3(-40,3; 150,0)
	N	2,0(0,0; 65,0)	44,3(-13,8; 129,0)	47,7(-82,0; 179,8)	49,0(-13,4; 89,0) *

Tabelle 9: Signifikante Werte des Anamneseparameters Aura; *p<0.05

In der folgenden Abbildung wird die Gefäßreaktion der Patientengruppen mit und ohne Aura graphisch dargestellt. Die Reaktion auf den monochromatischen Flickerreiz mit 12.5 Herz eines Venensegment über 30 Sekunden wird gezeigt.

VENEN, Flicker monochromatisch, 12.5 Herz, Flickerzeit 30 s

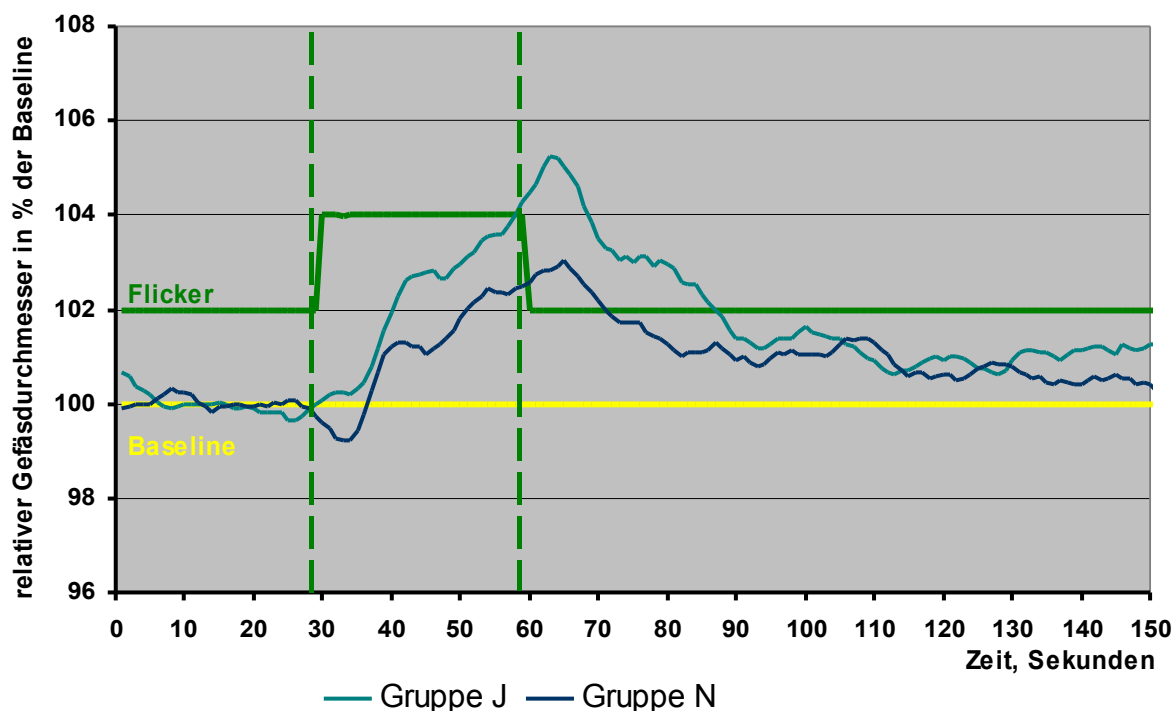


Abbildung 16: Aura: GV3

3.5. Korrelationsanalyse

In diesem Abschnitt sollen kurz für die spätere Diskussion wichtige Auszüge aus der Korrelationsanalyse der Flickerdaten präsentiert werden. Auf Grund der sehr umfangreichen Gesamtanzahl kann hier jedoch lediglich auf die wichtigsten gefundenen Besonderheiten im Zusammenhang mit anderen Werten eingegangen werden.

In den beiden folgenden Abbildungen wird die Korrelation zwischen dem Anamneseparameter Dauer und dem Flickerzeitintegral bei den Untersuchungen BV2 (Abbildung 17) und GA3 (Abbildung 18) aufgezeigt (n=21). Dabei wird der Zusammenhang der dargestellten Parameter durch die mittlere Linie verdeutlicht, die beiden anderen beziehen sich auf das 95% Konfidenzintervall der Werte.

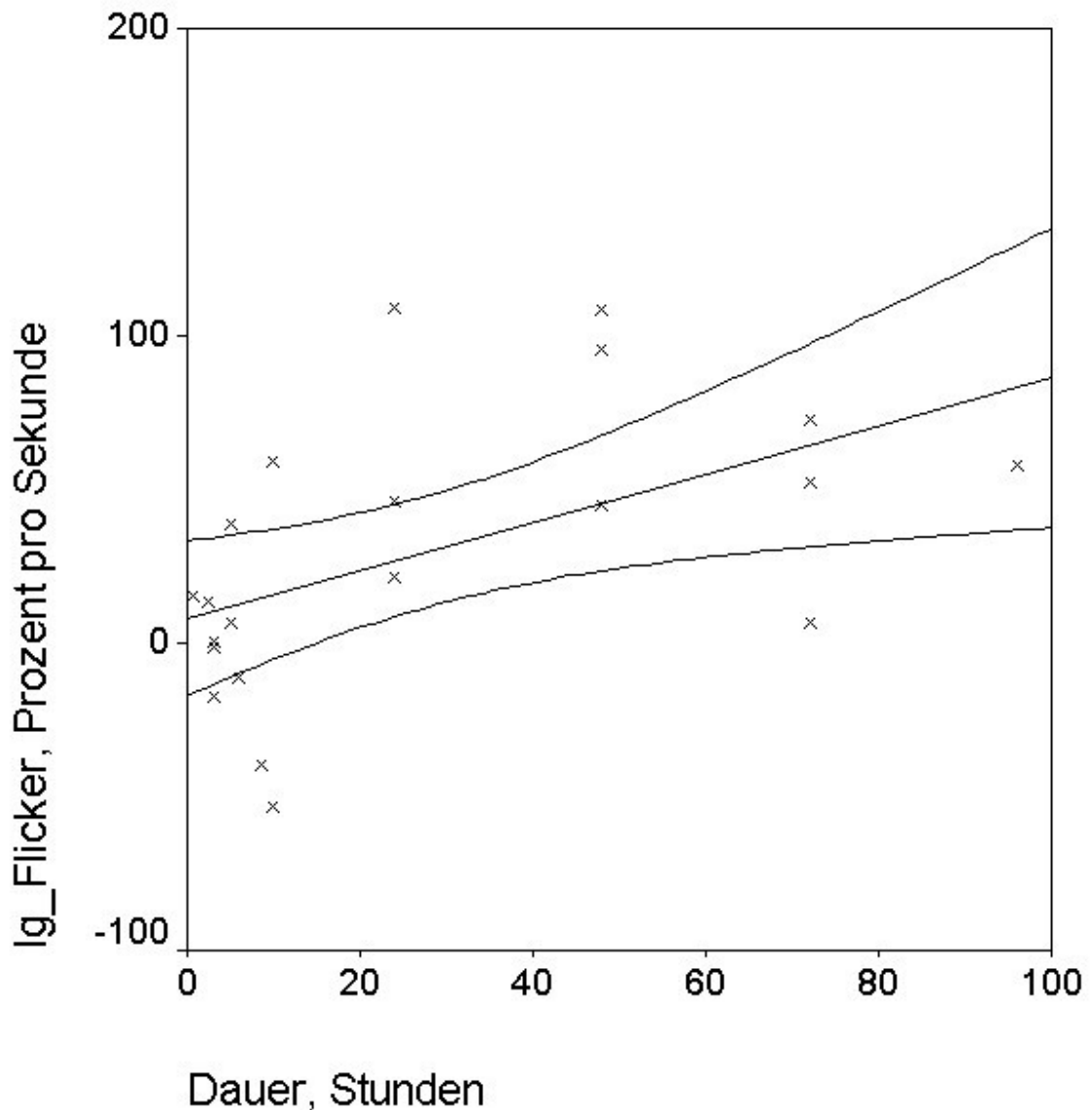


Abbildung 17: Korrelation bei **BV2**

Der Zusammenhang der Werte in Abbildung 17 lässt sich auch mit der Funktion $y=0,78x+8,13$ beschreiben, der Grad der Korrelation mit $r=0,581$ nach Spearman. Zu beobachten ist außerdem eine größere Streuung der Werte im Bereich länger andauernder Migräneanfälle sowohl bei BV2 als auch bei GA3. Dabei lässt sich hier wie in Abbildung 18 graphisch verdeutlicht ebenfalls der Zusammenhang der Werte mit $y=2,35x+19,42$ und dem Korrelationskoeffizienten $r=0,515$ beschreiben.

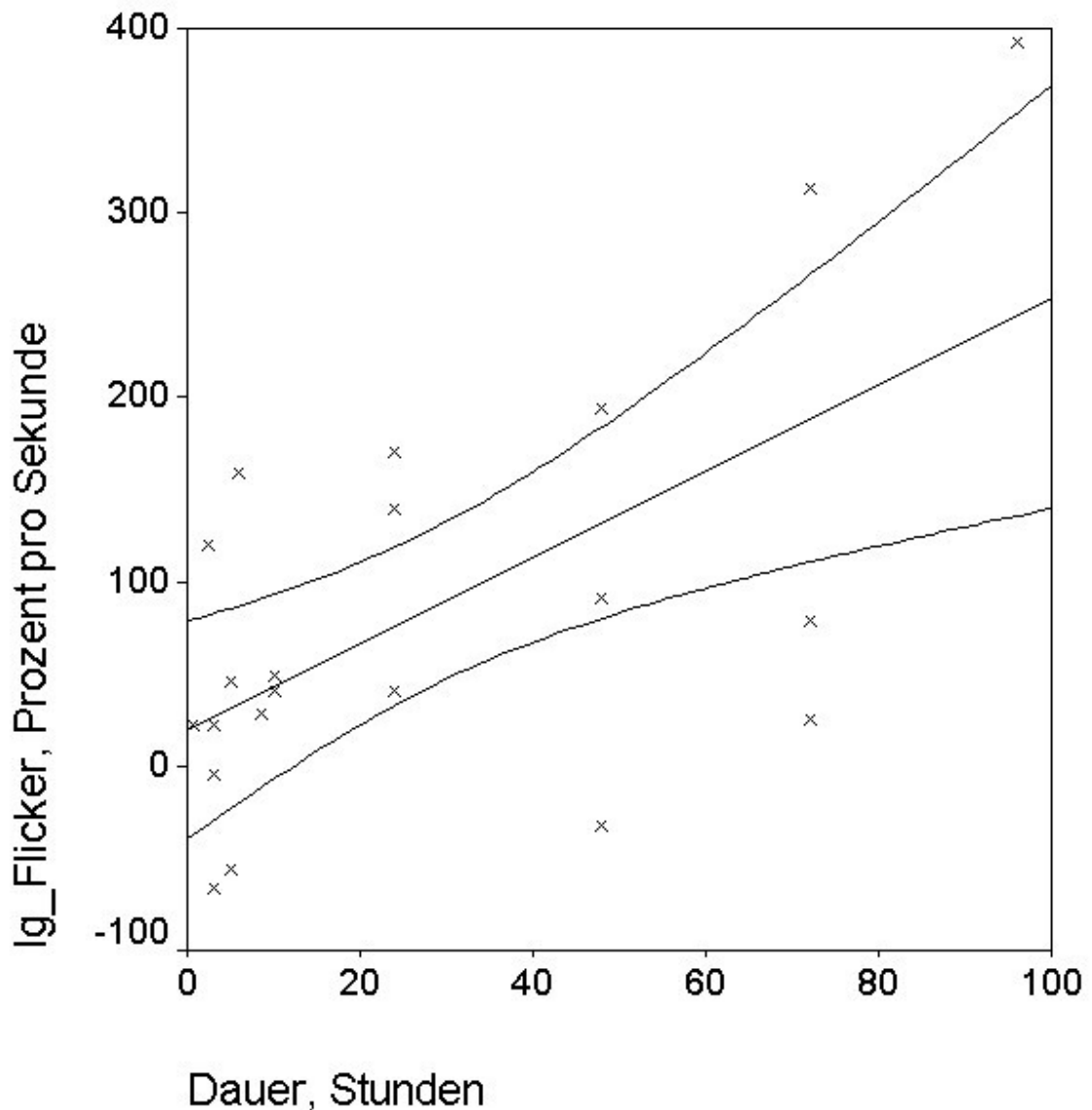


Abbildung 18: Korrelation bei GA3

3.6. Mono/gemischt chromatisches Flickerlicht

Es sollen nun die in dieser Arbeit festgestellten unterschiedlichen Besonderheiten von chromatischem und monochromatischem Flickerlicht vorgestellt werden, die sich unter Umständen auf die Möglichkeit der Charakterisierung der Migräne auswirken. Wie bereits beschrieben wurde neben dem monochromatisch grünen Flicker auch chromatisches Flickerlicht mit den Zusatzfarben blau und rot appliziert. Die unterschiedlichen Flickerfarben haben dabei nicht zu vernachlässigende Auswirkungen auf die unterschiedlichsten Parameter der Flickerantwort. Folgend sollen die festgestellten Besonderheiten graphisch dargestellt werden. Eine Gruppenzuteilung fand hierbei nicht statt, die dargestellten Werte umfassen also alle Ergebnisse der 21 untersuchten Patienten. Die erste Abbildung verdeutlicht dabei die relative

Änderung des Gefäßdurchmessers zur Baseline (maxabs) bei jeder der 16 durchgeführten Messungen, Abbildung 20 die entsprechenden Zeitpunkte (maxzeit).

Die Farbkodierung der folgenden drei Graphen wurde gewählt um die Übersichtlichkeit zu verbessern. Dabei sind alle Untersuchungen mit dem chromatischen rot-grün Flicker an Arterien rot und alle an Venen orange dargestellt. Der chromatisch blau-grüne Flicker hat bei Arterienmessungen die Farbe dunkelblau und bei Venenmessungen hellblau. Die Untersuchungen mit dem monochromatisch grünen Flicker sind bei Arterienmessungen dunkelgrün, bei Venen hellgrün. Für die Bedeutung der für die einzelnen Untersuchungen verwendeten Abkürzungen siehe Tabelle 4.

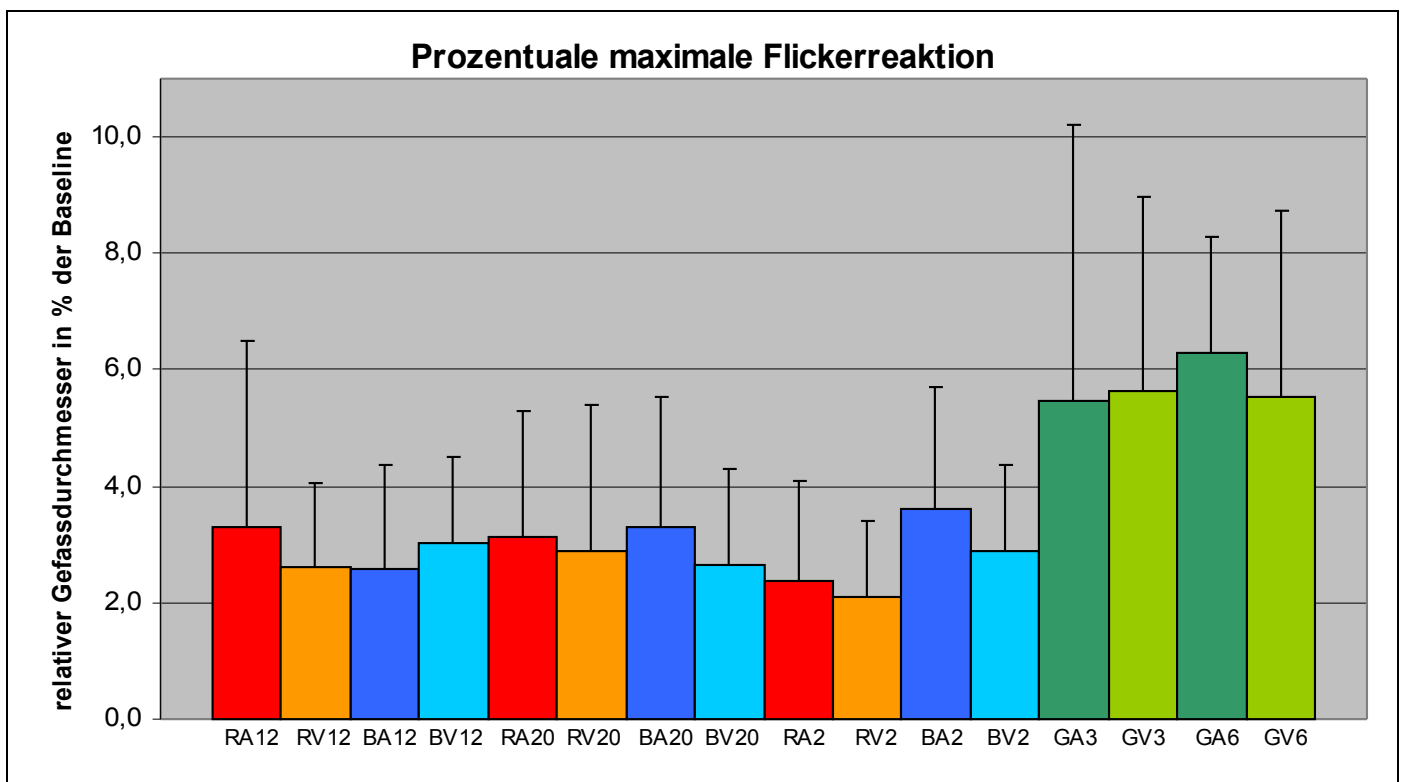


Abbildung 19: Prozentuale maximale Flickerreaktion der einzelnen Teiluntersuchungen

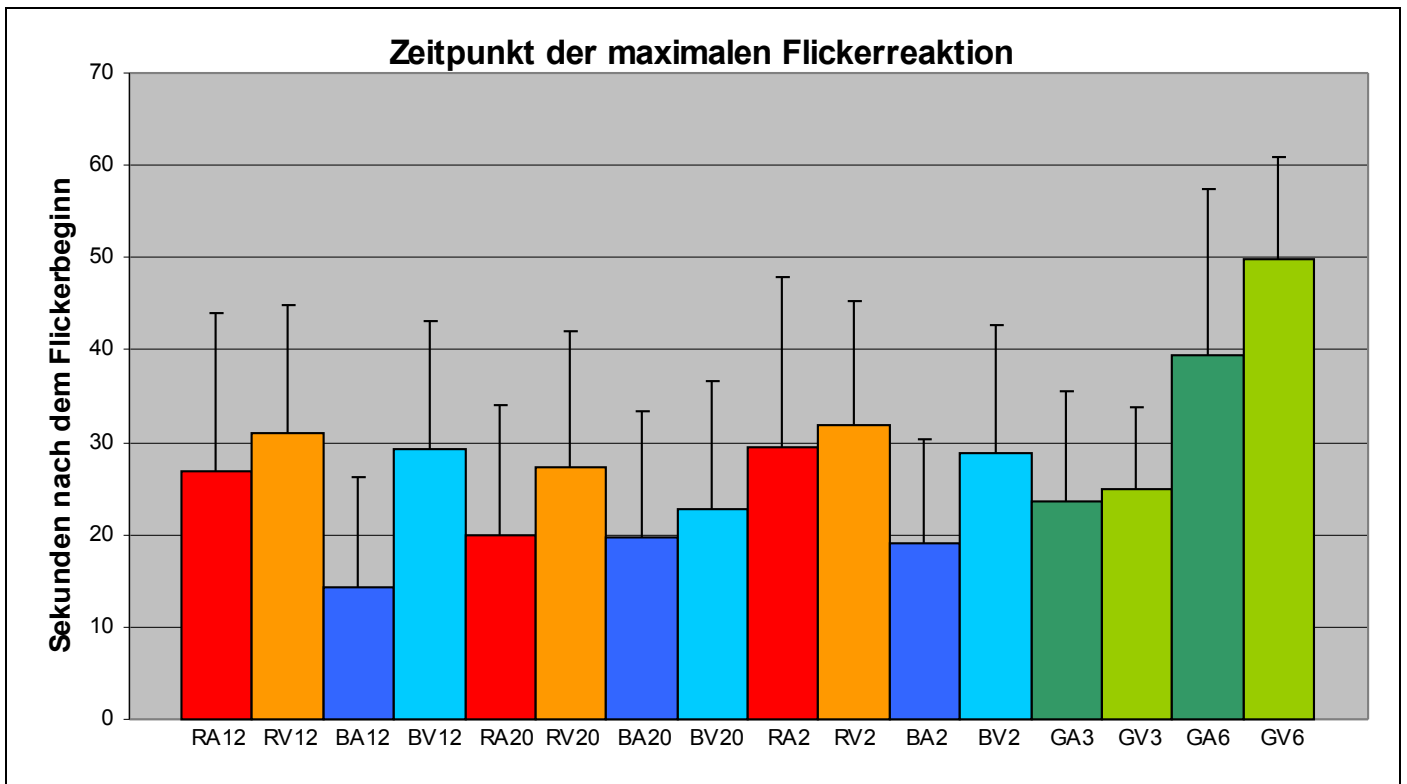


Abbildung 20: Zeitpunkt der maximalen Flickerreaktion der einzelnen Teiluntersuchungen

Um eine umfassende Aussage über das reaktive Verhalten der untersuchten Gefäßsegmente auf die unterschiedlichen Flickerqualitäten zu ermöglichen, wird in Abbildung 21 auch noch das Integral über die Flickerzeit von 30 beziehungsweise 60 Sekunden Dauer angegeben ($I_{g_flicker}$).

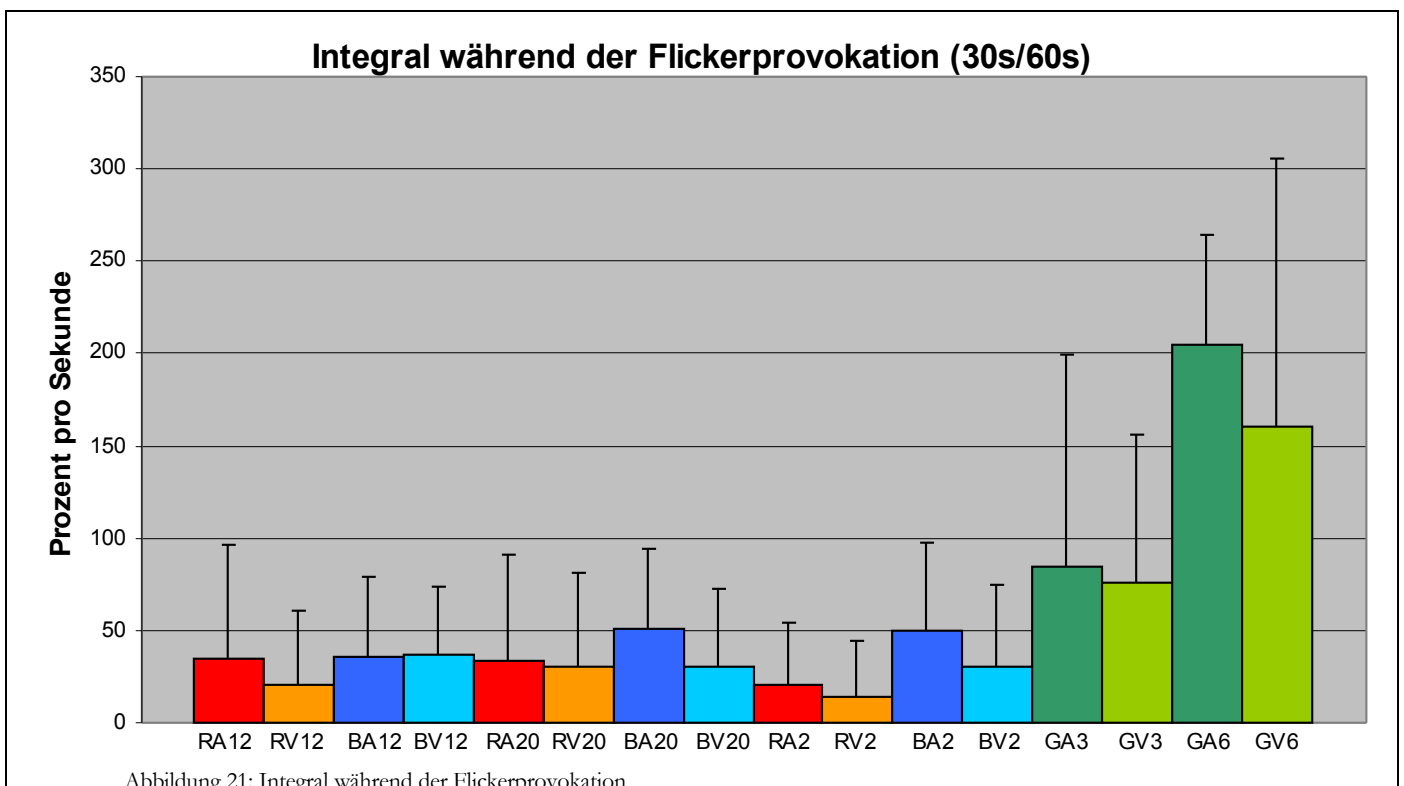


Abbildung 21: Integral während der Flickerprovokation

4. DISKUSSION

Sowohl monochromatisch als auch bichromatisch mit dem RVA appliziertes Flickerlicht stellte in der vorliegenden Studie einen adäquaten Reiz zur Provokation arterieller und venöser Gefäßreaktionen dar. Dabei wirkten sich die unterschiedlich wechselnden Parameter einzelner Teiluntersuchungen (Flickerfarbe, -frequenz, -dauer), die Qualität des untersuchten Gefäßsegments (Arterie/Vene) oder andere Merkmale jeder Teiluntersuchung stark auf die resultierenden Antwortkurven einzelner Patienten aus.

Diese waren jedoch außerdem von einer Vielzahl weiterer Faktoren bestimmt und verändert, die sich auf das Versuchsergebnis auswirken könnten. Im Folgenden soll auf die wichtigsten einflussnehmenden Faktoren eingegangen werden und ihre Relevanz im Zusammenhang mit den Besonderheiten dieser Versuchsanordnung besprochen werden.

4.1. Einschränkungen

Die wichtigsten bereits aus anderen Studien bekannten Einflussfaktoren auf das Geschehen der retinalen Mikrozirkulation wurden schon auf der Ebene der Anamneseerhebung ausgeschlossen bzw. festgestellt und dokumentiert (siehe u.a. 2.2. *Patienten*). Dazu gehörten auch Faktoren wie der Genuss von Koffein, Teein oder anderer Medikationen, deren Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse bekannt ist.

Ein weiterer Einflussfaktor, dessen vasomodulatorische Wirkung auf die RVA induzierte Reaktion arterieller und venöser Gefäßabschnitte in Studien nachgewiesen und bestätigt wurde (siehe z.B. [30]), ist die arterielle Hypertonie. Dabei ist eine Beeinflussung des Gefäßdurchmessers durch den systemischen Blutdruck nur bei minimalen, statistisch nicht signifikanten Schwankungen desselben zu vernachlässigen. In der vorliegenden Studie wurde nach einem Akklimatisationsintervall des Blutdruckes von mehreren Minuten eine Messung jeweils vor und eine nach einer Teiluntersuchung durchgeführt, um den Blutdruck in engmaschiger Kontrolle zu halten. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied des absoluten Wertes der Blutdruckmessungen nach einer erfolgten Teiluntersuchung zu ihrer jeweiligen Basismessung zu Beginn der Messwerterhebung ermittelt. Daher kann in dieser Studie davon ausgegangen werden, dass sich der Blutdruck nach einer angemessenen Anpassungsperiode nur noch im sich statistisch und mikrozirkulatorisch nicht bemerkbar und erfassbar machenden Bereich verändert haben kann. Diese Annahme ist wichtig, da in einer bereits abgeschlossenen Studie ein Bayliss-Effekt des retinalen Gefäßsystems bei Blutdruckanstieg nachgewiesen wurde [4], durch den die Versuchsergebnisse verändert werden könnten.

Ein weiterer Faktor, der sich auf die bei jeder Teiluntersuchung resultierenden Antwortkurven

einzelner Patienten auswirkt ist die individuelle Ermüdbarkeit im Laufe der Durchführung der acht einzelnen Teiluntersuchungen wechselnder Parameter (16 Teiluntersuchungen resultieren aus der Nachmessung des entsprechenden Venensegments jeder einzelnen online durchgeführten Untersuchung eines ausgesuchten Arteriensegments). Da die Dauer des Untersuchungsablaufs aller festgelegten Teiluntersuchungen bei jedem einzelnen Patienten einen Zeitrahmen von circa drei Stunden in Anspruch nahm, kann von einer individuell unterschiedlich ausgeprägten, jedoch in jedem Einzelfall existenten Abnahme der Aufmerksamkeit, der Konzentration und damit der Leistungsfähigkeit ausgegangen werden. Dies jedoch bedeutet für die Auswertung der in der Versuchsplanung zeitlich später erfolgenden Teiluntersuchungen eine größere Auftretenswahrscheinlichkeit von Augenbewegungen, Zwinkern oder andere den Versuchsablauf störenden Einflussfaktoren. Da die einzelnen Teiluntersuchungen jedoch nicht untereinander statistisch verglichen und ausgewertet wurden, sondern lediglich mit der Gruppe des entsprechend entgegengesetzt ausgeprägten Anamneseparameters bewertet und statistisch erfasst wurden, kann eine nachvollziehbare Vergleichbarkeit der gefundenen Signifikanzen garantiert werden. Dabei wird der zeitliche Ablauf bei jedem einzelnen Patienten beibehalten, so dass es zu einer kongruenten Abfolge der Teiluntersuchungen kommt. Damit ist die Fehlerquelle durch den fortgeschrittenen Untersuchungszeitpunkt in dieser Studie kleinstmöglich gehalten.

Des Weiteren könnten die in dieser Studie präsentierten Ergebnisse auch von dem verwendeten Untersuchungsgerät, dem Retinal Vessel Analyzer beeinflusst und verfälscht werden. Seine genaue Funktionsweise darf bereits aus dieser Arbeit (siehe 2.1. *Der Retinal Vessel Analyzer*) und anderen Veröffentlichungen als bekannt vorausgesetzt werden [23,43,45]. Eine bereits in anderen Arbeiten dargestellte Fehlerquelle des RVA ist dabei mit der Verwendung des monochromatisch grünen Flickersystems assoziiert. Dabei wird das monochromatisch grüne Hintergrundmesslicht durch einen elektronisch kontrollierten Shutter mit einer festgelegten Frequenz von 12.5 Hz unterbrochen. Dies bedeutet jedoch eine gleichzeitige Unterbrechung sowohl des Videokanals für die Aufzeichnung der Teiluntersuchung mit dem eingebundenen SVHS Rekorder als auch des für die eigentliche Messung des Gefäßsegmentdurchmessers verantwortlichen Fundusmonitors. Dadurch kann es in besonderen Situationen zu erschwerten Auswertungsbedingungen führen da sich die maximal pro Minute erhebbaren Messwerte während einer Flickerperiode erheblich verringern. Dieses bereits in anderen Studien [30] beschriebene Problem der Messung lässt sich jedoch meist durch eine offline Wiederholung der Auswertung beheben. Da insbesondere die im RVA implementierte Ortskorrektur bei aussetzenden Bildfolgen fehlende Messwerte verursacht kann diese auch ausgeschaltet werden. Dies ist jedoch nur bei sehr störungsfreiem Fundusbild möglich.

Dennoch verfügt der RVA über eine bereits dokumentierte Fehlerquote von nur durchschnittlich 1% [46], und damit über eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse [37]. Dies ist unter anderem maßgeblich erreichbar durch eine besonders sorgfältige und gezielte Auswahl des zu untersuchenden Gefäßsegments, da sich die im RVA implementierte Routine vorwiegend an markanten, optisch zu erkennenden Gefäßindividualitäten orientiert.

Trotz dieser Vielzahl an bekannten Faktoren kann von einer hohen Dunkelziffer unbekannter Einflussfaktoren ausgegangen werden. Hinzu kommen bekannte, die Messung beeinflussende Faktoren, die in dieser Studie vernachlässigt wurden wie das Alter der Probanden, das eine bereits nachgewiesene Veränderung der Antwortkurven auf Flickerreizung bewirkt [30]. Bedeutsam ist in diesem Zusammenhang auch, dass die Aufteilung der Migränepatienten nach Anamneseparametern unabhängig vom Alter der jeweiligen Versuchsperson erfolgte. Deshalb sind die beiden Gruppen nicht, wie im Vergleich der Migränepatienten mit der gesunden Bezugsgruppe, altersgematcht. Dadurch unter Umständen entstehende Fehlerquellen werden in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

4.2. Unterschied mono/gemischt chromatisches Flickerlicht

Die in dieser Studie verwendeten Versuchsabläufe weisen einige grundsätzliche Unterschiede auf. Ein wichtiger ist dabei die Verwendung von entweder monochromatisch grünem oder gemischt chromatischem Licht der Farben rot oder blau mit einem zusätzlichen Hintergrundmesslicht der Farbe grün. Der entscheidende Punkt ist dabei die Fundusillumination während der Flickerzeit. Bei Verwendung des monochromatischen Flickersystems wird das Messlicht von circa 100 Lux mit einem elektronischen Shutter komplett unterbrochen, so dass ein nahezu rechteckiger Helligkeitsverlauf am Fundus mit einer Amplitude von ungefähr 100 Lux erzeugt wird. Dieser ist schliesslich der bei den Untersuchungen dieser Studie genutzte metabolische Reiz für die Retina. Unter Verwendung des gemischt chromatischen Flickersystems wird der Fundus mit einem immer gleich bleibenden Hintergrundmesslicht von circa 100 Lux beleuchtet und anschließend während der Flickerzeiten entweder rotes oder blaues Licht mit einer Intensität von ungefähr 35 Lux zusätzlich in das Auge geflickert. Dabei ergibt sich ebenfalls ein nahezu rechteckiger Helligkeitsverlauf auf der Retina. Dieser ist allerdings im Gegensatz zum monochromatischen Flicker nicht zwischen null und 100 Lux sondern zwischen 100 und 135 Lux. Dadurch ist die Amplitude des Lichtreizes stark reduziert. In anderen Studien an Katzen und Schweinen wurde bereits der Einfluss von Flickerlicht auf den Metabolismus in der Retina untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass die Retina in Dunkelheit einen höheren Energieverbrauch als unter Beleuchtung mit einem gleichmässigen weißen Licht aufweist. Des Weiteren wurde unter

Provokation mit Flickerlicht eine Erhöhung des Glucoseverbrauchs festgestellt [2]. Daher kann angenommen werden, dass der Wechsel zwischen Licht hoher und geringer Intensität einen metabolischen Stimulus für die Retina darstellt. Außerdem ist anzunehmen dass die Amplitude des Helligkeitsunterschieds einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Intensität des verursachten Reizes ausübt. Der Unterschied zwischen mono und gemischt chromatischem Flickersystem beschränkt sich daher nicht nur auf die durch die unterschiedlichen verwendeten Lichtqualitäten verursachten Besonderheiten sondern besteht ebenfalls aus einer ungleichen Reizintensität auf den Energieverbrauch der Retina. Diese und andere Merkmale der beiden Flickersysteme ergeben eine Vielzahl von resultierenden Besonderheiten die in diesem Kapitel besprochen werden sollen.

Der augenscheinlichste Unterschied der Flickersysteme ist die im Mittel weitaus höhere maximale Dilatation (maxabs) und die größeren Flickerzeitintegrale ($I_{g_flicker}$) unter Verwendung des monochromatischen Flickersystems wie aus den Abbildungen ersichtlich. Dies gilt sowohl für die untersuchten Venen- wie auch Arteriensegmente. Dabei kann es hier bis zu einer im Mittel ungefähr doppelt so großen Dilatation kommen. Dabei ist außerdem zu beachten, dass die Dilatation im Mittel im venösen stets später als die im arteriellen Schenkel erfolgt. Dies ist mit der zugrunde liegenden Autoregulation zu erklären. Zuerst erfolgt eine Dilatation der arteriellen Gefäße, gefolgt von einer konsekutiven venösen.

Die dabei erreichbare maximale Dilatation scheint außerdem bei einer Flickerzeit von 30 Sekunden bereits fast ein Maximum erreicht zu haben, da der Unterschied zum 60 Sekunden dauernden Flicker nur noch eine kleine, numerische Erhöhung bewirkt, die statistisch nicht signifikant ist. Dies ist auch am lediglich verdoppelten Integral über der Flickerzeit bei 60 Sekunden Dauer zu sehen. Zusätzlich ist aus Abbildung 20 ersichtlich dass sich die Zeitpunkte der maximalen Dilatation bei einer Erhöhung der monochromatischen Flickerzeit von 30 auf 60 Sekunden nur in kleinen numerischen Bereichen verändern.

Aus diesen Besonderheiten kann geschlossen werden, dass sich der Unterschied der Helligkeitsintensität stark auf die Wirkung des Flickers auf die Mikrozirkulation im Bereich der betroffenen Retinaabschnitte auswirkt. Denkbar wären auch Ausgleichvorgänge im Stoffwechsel der Retina bei andauerndem Lichteinfall wie er unter Verwendung des chromatischen Flickersystems auftritt. Bei diesen Messungen wird die Retina während der gesamten Untersuchung mit einem Licht der Intensität 100 Lux beleuchtet das während der Flickerzeit einen frequenzabhängigen, nahezu rechteckigen Anstieg auf 135 Lux verzeichnet. Diese Anpassungsvorhänge durch andauernden Lichteinfall in das Auge wären unter Verwendung des monochromatischen Flickers in geringerem Maße möglich da hier während der Flickerzeit

zwischen 0 und 100 Lux Lichtintensität gewechselt wird.

Deshalb kann bei einer Messung mit dem monochromatischen Flickersystem eine vermehrte Dilatation erwartet werden, die die Aussagekraft dieser Teiluntersuchungen unter anderem durch eine Reduktion von Messfehlern erhöht. Insgesamt kann aus der vorliegenden Arbeit ein Zusammenhang zwischen dem Helligkeitsunterschied der Flickerreizung und der resultierenden maximalen Dilatation ($r < 0,01$) und des Integrals über der Flickerzeit ($r < 0,01$) gefunden werden. Deshalb kann der monochromatische Flicker als der potentere metabolische Reiz auf den Energieverbrauch der Retina angenommen werden. Zu beachten ist dabei jedoch die Zunahme der Standardabweichungen der Messwerte sowohl bei der Betrachtung der maximalen Dilatation als auch bei den Flickerzeitintegralen bei monochromatischem Flicker gegenüber dem gemischt chromatischen, was eine statistische Auswertung erschweren kann.

Außerdem lässt sich auch ein Unterschied zwischen dem blauen und dem roten Flickersystem feststellen. Dabei ist der gemischt chromatisch blaue Flicker wie in der Abbildung 19 ersichtlich im Mittel meist sowohl mit einer höheren maximalen Dilatation als auch einem größeren Flickerzeitintegral (siehe auch Abbildung 21) vertreten. Besonders bei den Integralen der 12 und 20 Herz Flickeruntersuchungen ist hier ein deutlich erhöhter Messwert und damit eine zugrunde liegende verstärkte Gefäßreaktion auf den Flickerreiz zu erkennen. Auch ist bei Betrachtung der in Abbildung 20 gezeigten mittleren Zeitpunkte der maximalen Dilatation zu erkennen, dass der blau chromatische Flicker eine in den meisten Fällen frühere und damit schnellere Reaktion des untersuchten Gefäßsegments zeigt.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass das chromatisch blaue Flickersystem im Vergleich mit dem roten und dem monochromatischen Gefäßreaktionen sensibler und empfindlicher messbar macht und damit die Stellung der Untersuchungen mit Verwendung des blauen Flickersystems einen höheren Stellenwert im weiteren Verlauf der Auswertung einnehmen wird. Mit der höheren Sensibilität der Rezeptoren kann eine verbesserte Diagnostik der Migräne-assoziierten Gefäßsystemveränderungen erwartet werden. 66,7% aller festgestellten Signifikanzen der unterschiedlichen Anamneseparameter wurden von den Untersuchungen unter Verwendung des blauen chromatischen Flickersystems erhalten. Diese machten in der Gesamtzahl der Untersuchungen jedoch nur einen relativ kleineren Teil von nur 37,5% aus.

4.3. Bewertung der Analyseparameter

Nun folgend soll auf die unterschiedlichen Charakteristika der in dieser Studie verwendeten Analyseparameter eingegangen werden, um ihre Stärken und Schwächen aufzuzeigen und zu bewerten. Wie unter 2.4. *Datenauswertung* bereits beschrieben, wurden sie genutzt, um die individuellen Antwortkurven zu beschreiben und eine umfassende statistische Auswertung zu

ermöglichen.

Dabei sind die Parameter, die die maximale Dilatation bzw. Konstriktion mit den dazugehörigen Zeitpunkten beschreiben, bereits aus anderen Studien zur erfolgreichen Charakterisierung von Flicker induzierten Gefäßreaktionen bekannt und etabliert [18,21,23,29-31,35].

Die in dieser Studie verwendete Berechnung von Integralen über verschiedenen Zeitabschnitten der Antwortkurve (siehe Abbildung 6) wurde bisher noch nicht zur Auswertung von mit dem RVA gemessenen Gefäßreaktionen genutzt, weshalb im Folgenden genau auf die Besonderheiten dieser Analyseparameter eingegangen werden soll. Allen gemeinsam ist, dass sie nicht nur über einen isolierten Extremwert der Flickerantwort bestimmt werden, sondern einen Eindruck über das variable Geschehen während eines festgelegten Intervalls liefern. Damit sind sie bestens geeignet um dynamische Vorgänge wie die der Durchblutungsregulation der Retina möglichst umfassend und problemorientiert zu erfassen.

Ig_Baseline

Dieser Parameter beschreibt das Integral über den ersten 30 Sekunden vor jeder Flickerprovokation und ist damit maßgeblich durch Einflussfaktoren wie die physiologischen Kaliberschwankungen der Gefäße während der Herzaktion bestimmt. Wie auch aus den Abbildungen unter 3. *Ergebnisse* zu entnehmen bestehen diese Schwankungen hauptsächlich aus einem kleinschlägigen Pendeln um die Baseline. Diese wird als Durchschnitt des Gefäßdurchmessers während des Intervalls vor einem Flickerzyklus festgelegt um einen Bezugswert für die Berechnung der prozentualen flickerinduzierten Änderung der Gefäßweite zu erhalten. Damit ist auch der Wert des Integrals über der Baseline festgelegt und wird in dieser Studie vorwiegend zur internen Qualitätssicherung verwendet.

Ig_Flicker

Dieser Analyseparameter beschreibt das Integral während den 30 bzw. 60 Sekunden einer Flickerprovokation und zeigt somit fast ausschliesslich die flickerinduzierte Gefäßreaktion. Dabei werden eine Vielzahl von unterschiedlichen Charakteristika der Antwortkurve in einem Parameter erfasst und bewertet. Auswirkungen auf das Integral während der Flickerzeit hat dabei nicht nur der Punkt der Maximalantwort sondern unter anderem auch die Monotonie und die Schnelligkeit des Antwortverhaltens des Gefäßsegments. Damit ist dieser Parameter bestens geeignet, um die kurzfristige flickerinduzierte Gefäßreaktion zu charakterisieren und zu beschreiben und damit Aussagen über die Funktionstüchtigkeit der retinalen Autoregulation zu treffen. Da dieser Parameter auch gut Untersuchungsergebnisse beschreibt wird nun eine optimale Gestaltung des Flickerzeitintegrals diskutiert. Dieses soll die sofortig einsetzende Reaktion des untersuchten Gefäßsegments auf den applizierten metabolischen Reiz durch Flickerlicht erfassen und soweit wie möglich auch komplett und umfassend beschreiben. Wie

aus Tabelle 5 und den Abbildungen 8 und 9 ersichtlich ist dies jedoch nicht immer der Fall. Zu erkennen ist eine verlängerte Reaktion auf den monochromatischen Flicker in den Abbildungen, deren Ausmaß durch das Integral über der Flickerzeit von 30 bis 60 Sekunden nur unvollständig erfasst und damit bewertbar gemacht wird. Ähnliches lässt sich in Abbildung 11 unter Verwendung des chromatisch blauen Flickersystems in geringerer Ausprägung erkennen. In Tabelle 5 kann bei der Untersuchung RV12 sowie bei BV2 ein Wert des Zeitpunkts der maximalen Dilatation von größer als 30 Sekunden festgestellt werden. Dies bedeutet ein Auftreten derselben nach dem Aussetzen der Flickerprovokation, womit die Erfassung der gesamten hervorgerufenen Reaktion nicht vollständig durch das Flickerzeitintegral geschehen kann. Diese Besonderheiten des Integrals über der Flickerzeit lässt sich außerdem an einer Gruppe weiterer Graphen erkennen. Daher ließe sich eine nach anderen Gesichtspunkten organisierte Einteilung der Reaktion auf die Flickerlichtreizung vorstellen, die zum Beispiel mit dem Überkreuzen der Baseline als Bezugspunkt arbeitet. Damit würde das Flickerzeitintegral jedoch eine von Untersuchung zu Untersuchung wechselnde zeitliche Ausdehnung einnehmen, was sich negativ auf die Vergleichbarkeit und statistische Auswertung auswirken könnte.

Ig_Reaktion

Dieser Parameter beschreibt das Integral über den ersten 30 bzw. 60 Sekunden im Anschluss an eine Flickerprovokation und verdeutlicht damit die Reaktion des Gefäßdurchmessers auf das Sistieren der Flickerreizung. Anders als das Integral über der Flickerzeit ist das über den folgenden 30 Sekunden, wie in etlichen Abbildungen unter *3. Ergebnisse* zu sehen, geprägt von einem Überkreuzen der Baseline des zugrunde liegenden Graphen. Es wird sowohl das Ende der vom Flickerlicht induzierten Gefäßdilatation als auch der Beginn der nachfolgenden reaktiven Gefäßkonstriktion zu Teilen erfasst. Damit ist anhand des Wertes des Integrals nur schwierig eine eindeutige Aussage über den Verlauf des betreffenden Graphen möglich. Auch ist eine Interpretation unterschiedlicher Integrale in Bezug auf die der Gefäßveränderung zugrunde liegende Autoregulation und Veränderung im Gefäßsegment erschwert. Aus diesen Gründen werden gefundene Besonderheiten der Integrale über der Reaktionszeit nur in besonders eindeutigen Fällen zur weiteren Beurteilung herangezogen.

Ig_Relaxation

Dieser Parameter beschreibt die letzten 60 Sekunden eines Flickerzyklus und zeigt damit die Langzeitauswirkungen der Flickerreizung auf das untersuchte Gefäßsegment auf. Er lässt so Aussagen zu über die Fähigkeit des retinalen Gefäßsystems, sich nach einem erfolgten metabolischen Stimulus wieder in den Ausgangszustand zu versetzen. Damit können unter Umständen wertvolle Hinweise auf die Stärke und langzeitlichen Auswirkungen einer stattgehabten Beeinflussung der retinalen Autoregulation gewonnen werden.

Zusammenfassung

Insgesamt kann festgestellt werden, dass sich Integrale hervorragend dazu eignen, die komplizierten Vorgänge im Bereich der Mikrozirkulation der Retina zu erfassen und zu beschreiben. Sie sind universell und leicht einsetzbar und quantifizieren wie kein anderer bisher verwendeter Parameter das komplizierte Zusammenspiel sehr vieler verschiedener Mechanismen während einer Flickerprovokation. Ihr größter Vorteil liegt dabei in der Möglichkeit, nicht nur einzelne Messpunkte, sondern die gesamte Reaktion während eines festgelegten Zeitintervalls zu charakterisieren. Damit sind sie weniger störungsanfällig als andere Parameter und gehen besser auf die wichtige Dynamik einer Gefäßreaktion auf Flickerlicht ein. Die Konsequenz für die Methodik zukünftiger Untersuchungen ist daher, eine weitere Optimierung vor allem im Bezug auf den durch ein Integral erfassten Zeitraum, um so eine Steigerung der Aussagekraft zu erreichen.

4.4. Vergleich mit gesunder Bezugsgruppe

Die unter 3.1. *Vergleich mit gesunder Bezugsgruppe* dargestellten Werte dienen vor allem dazu, in folgenden Kapiteln nicht nur Schlüsse innerhalb der verschiedenen Anamneseparameter, sondern auch im Vergleich mit einer gesunden Bezugsgruppe zuzulassen. Zusätzlich können Aussagen bei einem Vergleich mit der Gesamtgruppe der in dieser Studie untersuchten Migränepatienten getroffen werden.

Sowohl ihre Arterien in Abbildung 8 als auch die Venen in Abbildung 9 zeigen dabei eine verringerte Dilatation. Dies ist mit $r < 0,041$ zwar nur bei der Untersuchung der Arterien statistisch signifikant, bei den Venen zeigt der numerische Wert allerdings den selben Trend. Interessant ist dabei auch die relativ hohe Übereinstimmung im jeweiligen Kurvenverlauf der beiden gegeneinander aufgetragenen Gruppen in beiden Untersuchungen. Dies deutet auf eine zwar veränderte, aber im Durchschnitt, soweit nach den untersuchten Parametern beurteilbar, voll funktionsfähige arterielle und venöse Gefäßreaktion hin. Bei Migränepatienten im Rahmen der retinalen Gefäßregulation spezifisch auftretende Veränderungen werden in den folgenden Kapiteln nach Anamneseparameter geordnet besprochen.

Anzumerken bleibt lediglich, dass, wie bereits in anderen Arbeiten [30] beschrieben, auch in der vorliegenden Studie keine signifikante Auswirkung des unterschiedlichen Baselinedurchmessers des zu messenden Gefäßsegments zu Beginn der Untersuchungen auf die Resultate der jeweiligen Messung beobachtet wurde.

4.5. Ergebnisinterpretation nach Anamneseparametern

Im Folgenden Abschnitt dieser Arbeit wird nach Anamneseparametern getrennt auf die jeweiligen Besonderheiten und ihre mögliche klinische Betrachtung eingegangen, da die untersuchten Patienten in die Migräne charakterisierenden Parametern sehr unterschiedliche

Ausprägungen aufwiesen. Auch wird versucht, mit den gefundenen Werten eine plausible physiologische Erklärung der sehr komplexen und komplizierten Vorgänge bei Migränepatienten zu ermöglichen.

4.5.1. Anfallsdauer

Dieser Anamneseparameter beschreibt die durchschnittliche Dauer eines Migräneanfalls bei jedem einzelnen, von uns untersuchten Patienten. Durch die Aufteilung in zwei Gruppen mit unterschiedlicher Ausprägung dieses Parameters wird in dieser Studie versucht, möglichst viele andere Störgrößen zu umgehen. Die gebildete Gruppe A mit einer durchschnittlichen Anfallsdauer von $5,2 \pm 3,2$ unterscheidet sich dabei signifikant von der Gruppe B mit $52,8 \pm 24,8$ Stunden. Vor allem die Untersuchungen unter Verwendung des blau chromatischen Flickerlichtsystems liefern bei diesem Migränecharakteristikum signifikant unterschiedliche Werte und scheinen somit für diese Untersuchung gut geeignet. Dabei ist, wie auch aus der Abbildung 10 und 11 ersichtlich, das Flickerzeitintegral ein häufiges Unterscheidungskriterium. Aber auch der monochromatische Flicker liefert Ergebnisse, die den Charakteristika des blau chromatischen entsprechen. Bei der Untersuchung BV2 ist die Ausprägung der venösen Reaktion höchst signifikant ($p < 0,001$) unterschiedlich, in der Untersuchung GA3 die arterielle ($p < 0,036$). Bei dieser ist die venöse Reaktion mit $46,0(-12,0; 200,5)$ der Gruppe A zu $53,5(-18,3; 329,5)$ der Gruppe B nicht signifikant, jedoch numerisch ebenfalls unterschiedlich.

Insgesamt fällt auf, dass bei den meisten vorgestellten Untersuchungen die Reaktion der Gruppe kürzer dauernder Migräneanfälle geringer ausgeprägt ist als diejenige der Vergleichsgruppe. In Extremfällen, wie bei dem höchst signifikanten Ergebnis bei BV2, kann eine dilatative Reaktion des untersuchten Gefäßsegments bei der Gruppe A kaum noch festgestellt werden (siehe Abbildung 11). Ähnliches kann auch in Abbildung 12 bei der Verwendung des durch eine verstärkte dilatative Reaktion wahrscheinlich aussagekräftigeren monochromatischen Flickersystems (siehe 4.2. *Unterschied mono/gemischt chromatisches Flickerlicht*) beobachtet und durch die signifikanten Flickerzeitintegrale belegt werden.

Vergleiche mit den Werten der normalen Bezugsgruppe (Abbildung 8 und 9) zeigen, dass die Reaktionskurven der Gruppe langdauernder Migräneanfälle eher dem normalen Bild der Gefäßantwort entsprechen und die, wie bereits besprochene, verminderte Reaktion in der Vergleichsgruppe mit kürzer dauernder Migräne eher eine Abweichung des normalen Verlaufs darstellt. Dies zeigt der mit $p < 0,003$ hoch signifikante Unterschied der Flickerzeitintegrale bei den Arterien der Bezugsgruppe zur Patientengruppe mit kurzen Migräneanfällen und der nicht signifikante Wert der Gruppe mit langen Anfällen.

Diese Ergebnisse widersprechen der offensichtlichen Annahme, dass Patienten mit einer länger

dauernden und damit stärkeren Migräne eine höhere Abweichung von den Ergebnissen gesunder Bezugspersonen aufweisen würden, als diejenigen mit kürzerer Dauer. Erklärt werden könnte diese Besonderheit durch eine Vielzahl ineinandergreifender Faktoren, die zu der verminderten Reaktion bei mit kurzer Dauer erkrankten Patienten führen. Eine wichtige Rolle könnte dabei spielen, dass die empfindliche Autoregulation der retinalen Durchblutung hier nur eine geringere Dilatation zulässt, da es im Zuge des Migräneanfalls zum Auftreten von ungeordneten Vasospasmen im Verlauf des Gefäßbetts kommt. Eine Erklärung für diese Vorkommnisse ist bisher nicht vorhanden, könnte aber auch mit der kurzfristigen Störung im Beginn eines Migräneanfalls zusammen hängen. Die relativ normale Antwort der Gruppe B könnte außerdem darauf hinweisen, dass mit einer zunehmenden Anfallsdauer Anpassungsvorgänge oder andere regulatorische Besonderheiten aktiviert werden, die zu einer Normalisierung der resultierenden Gefäßreaktion führen könnten. Auch ein „Gewöhnungseffekt“ des Gefäßsystems und verbesserte Gegenregulationsmechanismen bei länger dauernder Migräne könnten helfen, dieses Phänomen zu erklären. Diese Vielzahl unterschiedlichster Ansätze zeigt, dass eine entgültige Antwort auf die Frage nach möglichen Ursachen einer weiterführenden Forschung in diesem Bereich bedarf.

4.5.2. Beginn der Migräne

Dieser Anamneseparameter beschreibt in Jahren die seit dem Auftreten des ersten Migräneanfalls vergangene Zeit bei jedem einzelnen von uns untersuchten Patienten. In der Gruppe A sind dabei alle Patienten mit einem durchschnittlichen Zeitraum von $11,5 \pm 4,0$, in der Gruppe B mit $28,1 \pm 8,0$ Jahren vertreten.

Die bei diesem Anamneseparameter gefundenen Signifikanzen (siehe Tabelle 6) können keinem Schema zugeordnet werden, das bei der weiteren Analyse von bei Migräne eine Rolle spielenden Faktoren bedeutend sein könnte. Es handelt sich hier vermutlich um im Rahmen der bei dieser Arbeit verwendeten multiplen Tests aufgetretenen zufällig signifikanten Werte, was auch durch das Fehlen von hoch signifikanten Werten bestätigt wird.

Somit kann geschlossen werden, dass die seit dem ersten Migräneanfall vergangene Zeit keine mit dem RVA messbaren Auswirkungen auf die retinale Autoregulation ausübt. Damit kann in zukünftigen Studien auf die Erhebung und Beachtung dieses Anamneseparameters unter Umständen verzichtet werden.

4.5.3. Häufigkeit

Dieser Anamneseparameter beschreibt die Häufigkeit der Migräneanfälle pro Monat bei jedem einzelnen von uns untersuchten Patienten. Die gebildete Gruppe A mit einer

durchschnittlichen Anfallshäufigkeit von $1,5 \pm 1,1$ unterscheidet sich dabei stark von der Gruppe B mit $6,5 \pm 3,2$ Migräneattacken pro Monat. Bei den Werten dieses Anamneseparameters der verschiedenen Untersuchungen (siehe Tabelle 7) fällt auf, dass vor allem die Werte der Venen signifikant unterschiedliche Daten lieferten. Dabei darf jedoch nicht vergessen werden, dass die Rolle der Venen im Gesamtbild des Systems der retinalen Mikrozirkulation nicht genau bekannt ist. Auch können die Auswirkungen der Autoregulation auf die Venenperfusion nur vermutet werden. Als sicher darf gelten, dass die Venen nicht in der selben Weise wie die Arterien mit einer für die Autoregulation wesentlichen Muskulatur ausgestattet sind und deshalb die Perfusion nicht direkt beeinflussen. Vielmehr darf ihre Kaliberschwankung im Laufe der Untersuchung mit dem RVA als Ausdruck des durch einen höheren metabolischen Umsatz mit konsekutiver arterieller Dilatation verursachten erhöhten Blutabtransport gelten. Somit wäre die venöse Relaxation lediglich als Reaktion auf die arterielle autoregulierte Dilatation zu verstehen und somit nicht Teil der direkt regulierten Stellglieder der retinalen Perfusion. Daher sollte die Aussagekraft von mit dem RVA unternommenen Untersuchungen im venösen Schenkel in anderen Studien noch genauer untersucht und quantifiziert werden.

Die in Tabelle 7 und Abbildung 14 vorgestellte Untersuchung ist die Messung einer Arterie. Ähnlich zu den unter 4.5.1. *Anfallsdauer* genannten beobachteten Besonderheiten fällt auch hier die Tendenz der Gruppe B auf, den Werten der gesunden Bezugsgruppe eher zu entsprechen als die Gruppe A mit signifikant weniger Migräneanfällen pro Monat. Dabei sind neben dem signifikant ($p < 0,006$) unterschiedlichen Wert der absoluten maximalen Dilatation auch diejenigen des Flickerzeitintegrals interessant. Diese sind zwar nicht statistisch signifikant, weisen jedoch große numerische Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen auf. Der Median der Gruppe A liegt bei 6,4 Prozent pro Sekunde mit einem Minimum von -23,6 und einem Maximum von 94,7. Dagegen weist die Gruppe mit häufiger Migräne einen Median von 48,3 mit einem Minimum von 4,1 und einem Maximum bei 119,8 Prozent pro Sekunde auf. Diese Werte der Gruppe B sind denen der gesunden Bezugsgruppe ähnlicher als diejenigen der Gruppe A. Damit scheint die Häufigkeit der Migräneanfälle ähnliche Auswirkungen auf die in dieser Arbeit mit dem RVA untersuchten Vorgänge zu nehmen, wie die Dauer der Anfälle. Auch könnten die bereits unter 4.5.1. *Anfallsdauer* beschriebenen möglichen Adaptationsvorgänge durch eine lange Anfallsdauer auch bei häufig auftretender Migräne ähnliche Auswirkungen auf die Gefäßantwort verursachen. In zukünftigen Studien wäre deshalb auch eine Einteilung in eine Gruppe mit häufiger und lange dauernder Migräne und in eine andere mit gegenteiliger Merkmalsausprägung denkbar. Dies setzt allerdings eine

größere Versuchspopulation voraus, da in unserem Patientenkollektiv diese beiden Anamneseparameter unabhängig voneinander auftraten.

4.5.4. Intervall seit letztem Anfall

Dieser Anamneseparameter beschreibt die vergangene Zeit seit dem letzten Migräneanfall in Tagen bei jedem einzelnen von uns untersuchten Patienten. Die gebildete Gruppe A mit einem durchschnittlichen Intervall von $3,8 \pm 2,9$ unterscheidet sich dabei signifikant von der Gruppe B mit $34,3 \pm 27,4$ Tagen seit dem letzten Anfall.

Bei allen an den Untersuchungsergebnissen dieses Migränecharakteristikums durchgeführten statistischen Auswertungen konnten nur drei signifikante Wertepaare (siehe Tabelle 8) ermittelt werden, weshalb auch hier von einem zufälligen Auftreten von Signifikanzen im Rahmen des multiplen Testen ausgegangen werden muss.

Auch dieser Anamneseparameter scheint keine mit dem RVA messbaren Veränderungen im Gefäßbett der Retina zu verursachen. Daraus kann geschlossen werden, dass in zukünftigen Studien auf die Erhebung und Beachtung dieses Anamneseparameters unter Umständen verzichtet werden kann. Zudem kann seine verfälschende Auswirkung auf die Ergebnisse der restlichen Auswertungen als nicht vorhanden angenommen werden.

4.5.5. Aura

Dieser Anamneseparameter beschreibt das Auftreten einer optischen Aura (Flimmerskotom) während oder vor einem Migräneanfall bei jedem einzelnen von uns untersuchten Patienten. Dabei umfasst die Gruppe J alle Patienten mit ($n=12$) und die Gruppe N alle ohne ($n=9$) dieses Phänomen. Das Auftreten einer Aura kann als Kriterium für das Vorhandensein einer Migräneerkrankung angesehen werden und hilft, Migräne und andere Kopfschmerzformen zu differenzieren. Da jedoch, wie unter 2.2. *Patienten* erwähnt, alle Probanden der Migränegruppe unter einer von neurologischen Fachärzten diagnostizierten Migräne leiden, besitzt die Information über das Vorhandensein eines Flimmerskotoms im Rahmen der vorliegenden Studie keinen diesbezüglichen Informationsgehalt. In Abbildung 16 ist eine Untersuchung zu sehen, bei dem die Gruppe mit Aura im Gegensatz zu derjenigen ohne Aura eine der gesunden Bezugsgruppe ähnlichere Gefäßreaktion aufweist. Allerdings ist bei der Interpretation dieser Gegebenheiten zu beachten, dass dieses geschilderte Phänomen, wie aus Tabelle 9 ersichtlich, nicht für alle Untersuchungen den selben Trend aufweist, sondern sich bei anders chromatischen Flickerlichtsystemen und wechselnder Gefäßart unter Umständen unterscheiden kann. Zusammenfassend ist dem Anamneseparameter Aura nicht eindeutig ein Trend der Antwortkurven zuzuordnen. Die Reaktion der retinalen Gefäße erscheint eher bei jeder

Untersuchung speziellen Gesetzmäßigkeiten zu folgen, die nicht in allen Einzelheiten aus den vorliegenden Daten erschlossen werden können. Eine mögliche Erklärung wäre, dass nicht nur die Gefäße von Migränepatienten ohne Aura Vasospasmen aufweisen [19], sondern auch diejenigen der Patienten mit Aura. Ob allerdings die Aura hauptsächlich auf einer Fehlregulation im visuellen Kortex basiert [9,44] und nicht an veränderten Reaktionen retinaler Arterien und Venen erkannt werden kann ist durch diese Studie nicht entgültig erklärbar.

4.6. Korrelationsinterpretation

Die beiden Abbildungen 17 und 18 zeigen die Korrelation des numerischen Wertes des Anamneseparameters Dauer aufgetragen gegen das Flickerzeitintegral bei den zwei in der bisherigen Diskussion wichtigen Untersuchungen, BV2 und GA3. Dabei können bereits im Kapitel 4.5.1. *Anfallsdauer* besprochene Auffälligkeiten graphisch nachvollzogen werden. Beide Graphen zeigen eine Zunahme des Flickerzeitintegrals mit zunehmender Anfallsdauer. Bei der gesunden Bezugsgruppe hat es einen durchschnittlichen Wert von 135,5 Prozent pro Sekunde in der Untersuchung GA3. Dieser Wert wird von den Migränepatienten mit kurzer Anfallsdauer größtenteils deutlich unterschritten, was auf die wesentlich geringere Dilatation der Arterien hinweist. Mit zunehmender Dauer eines Migräneanfalls erreicht der Wert des Integrals schliesslich diejenigen der Bezugsgruppe. Eine ähnliche Verteilung der Messwerte bei der Untersuchung BV2 zeigt Abbildung 17. Auch hier kann die gleiche Form der Abhängigkeit der Flickerzeitintegrale von der Anfallsdauer beobachtet werden.

Das größere 95% Konfidenzintervall und der kleinere Korrelationskoeffizient bei der Untersuchung GA3 kann durch die weitere Streuung der Messwerte des monochromatischen Flickersystems erklärt werden. Für eine aussagekräftigere Statistik wäre hier eine größere Patientengruppe wünschenswert. Auffällig ist außerdem eine größere Streuung der Werte im Bereich längerer Anfallsdauer, was unter Umständen durch das verstärkte Vorkommen von kaliberrelevanten Vasospasmen verursacht werden könnte. Die vorliegenden Daten implizieren dabei eine relativ einheitliche, wenn auch im Vergleich zur Bezugsgruppe stark reduzierte, arterielle Reaktion von Migränepatienten mit kurzer Anfallsdauer. Diejenigen Probanden mit langer Anfallsdauer zeigen eine durchschnittlich eher normale Reaktion, die einzelnen Messwerte sind jedoch mit einer höheren Standardabweichung einer größeren Streuung unterworfen.

4.7. Zusammenfassende Beurteilung

In dieser Arbeit wird ein Zusammenspiel sehr unterschiedlicher und bisher noch größtenteils unbekannter Faktoren für diese geschilderten Besonderheiten in den unterschiedlichsten Reaktionen des retinalen Gefäßbetts auf Flickerlichtreizung verantwortlich gemacht. Dabei kann

festgestellt werden, dass sich wechselnde Versuchsanordnungen und die Auswertung verschiedenster Parameter sehr unterschiedlich auf die Qualität der resultierenden Ergebnisse auswirken. Dies liegt daran, dass sich die jeweiligen individuellen Untersuchungen mehr oder weniger gut eignen, um die migränespezifischen Veränderungen im Gefäßbett zu erkennen. Auch beschreiben die Anamneseparameter möglicherweise durch den RVA nicht messbare Veränderungen an anderer, nicht das retinale Gefäßbett betreffender Stelle.

Deshalb kann festgestellt werden, dass sich für weitere RVA gestützte Untersuchungen an Migränepatienten vor allem die Erhebung der Anfallsdauer empfiehlt. Eventuell sollte auch die Anfallshäufigkeit berücksichtigt werden. Auch wäre eine Longitudinalstudie als Design denkbar, um die möglicherweise vorhandene zeitliche Progredienz dieser Parameter zu erfassen und zu quantifizieren. Wichtig wäre eine weiterführende Untersuchung hinsichtlich der in dieser Studie beschriebenen reduzierten flickerinduzierten Dilatation bei Patienten mit kurzer Anfallsdauer im Vergleich mit einer gesunden Bezugsgruppe und Migränepatienten mit einer langen Dauer. Als besonders geeignete Untersuchungen haben sich der monochromatisch grüne und der blau chromatische Flicker gezeigt. Als Auswertungsparameter sollte vorrangig das Flickerzeitintegral berücksichtigt werden, da es eine Vielzahl wichtiger Charakteristika der Antwortkurve in einer Messgröße vereint. Dieses könnte, durch eine kleine Veränderung im erfassten Zeitintervall, noch aussagekräftigere Werte liefern. Denkbar wäre dabei zum Beispiel, die Schnittpunkte mit der Baseline als Bezugspunkte zu verwenden.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass in dieser Studie mit dem RVA bei Migränepatienten Veränderungen in der Mikrozirkulation erfasst, gemessen und quantifiziert werden konnten. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass auch zukünftige, auf dieser Arbeit basierende Untersuchungen mit dem RVA, zum Verständnis der Migräne beitragen können.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel: In der vorliegenden Studie wurde die Reaktion retinaler Gefäße von Migränepatienten auf Flickerlichtreizung untersucht. Dabei wurden die Ergebnisse mit einer gesunden Bezugsgruppe und anhand von Anamneseparametern, die unterschiedlich ausgeprägte Migräneanfälle beschreiben, verglichen.

Methode: 21 an Migräne erkrankte Patienten in einem mittleren Alter von 38,6 und einer Standardabweichung von $\pm 13,8$ Jahren wurden anhand von fünf unterschiedlichen, den individuellen Migräneanfall charakterisierenden, Anamneseparametern und mit einer gesunden Bezugsgruppe von elf altersgematchten Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 40,2 und einer Standardabweichung von $\pm 12,1$ Jahren verglichen. Dabei wurden acht verschiedene Messungen der arteriellen und venösen Gefäßreaktion auf mono- und bichromatisches Flickerlicht unterschiedlicher Flickerfrequenzen, -dauer und -farben mit dem Retinal Vessel Analyzer (Fa. IMEDOS, Weimar) durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden jeweils an einem zufällig ausgewählten Auge jedes Probanden vorgenommen und statistisch ausgewertet. Während jeder Messung wurden dabei jeweils ein arterielles und ein venöses Gefäßsegment erfasst. Jede Untersuchung wurde mindestens dreimal wiederholt und die gemessene Reaktion anschließend gemittelt. Als Flickerzeitintegral wurde das Integral über der Antwortkurve des untersuchten Gefäßsegments während einer Flickerlichtprovokation definiert. Vor und nach den Messungen wurde der Blutdruck engmaschig kontrolliert.

Ergebnisse: Bei der Messung der Arterien mit dem monochromatisch grünen Flickerlichtsystem bei 12,5 Herz über 30 Sekunden Dauer ergab sich der mit $p < 0,036$ signifikante Unterschied der Flickerzeitintegrale zwischen kurz [28,4 (-66,1; 157,9)] und lange [98,4 (-32,2; 393,1)] dauernden Migräneattacken. Ebenso war mit $p < 0,003$ der Unterschied der reaktiven Dilatation auf den Flickerlichtstimulus zwischen kurz dauernder Migräneattacken und der gesunden Bezugsgruppe [119,9 (43,8; 243,4)] signifikant unterschiedlich, während sich zwischen dieser und der Gruppe mit lang dauernden Migräneanfällen keine statistisch signifikanten Werte ergaben. Die Korrelation zwischen Migränedauer und dem Flickerzeitintegral ($y=2,35x+19,42$, $r=0,515$) war dabei positiv.

Bei den weiteren untersuchten Anamneseparametern konnten, im Rahmen des multiplen Testens, keine statistisch aussagekräftigen Veränderungen festgestellt werden.

Zusammenfassung: Die reaktive Dilatation bei Migränepatienten gegenüber der gesunden Bezugsgruppe war in dieser Studie insgesamt vermindert. Wir halten diese verringerte Dilatation auf den metabolischen Reiz durch das Flickerlicht für einen Ausdruck der pathologischen Gefäßregulationsänderungen bei Migränepatienten.

Die arterielle Gefäßreaktion bei Migränepatienten mit einer kurzen Anfallsdauer weicht in einigen Untersuchungen dieser Studie stärker von derjenigen der gesunden Bezugsgruppe ab, als die Reaktion der Gruppe mit lange dauernden Migräneanfällen. Besonders deutlich ist dies unter Verwendung des monochromatischen Flickerlichtsystems.

Möglicherweise auftretende Adaptationsvorgänge bei Migränepatienten mit lange dauernder oder häufig auftretender Migräne sollten in zukünftigen Studien berücksichtigt und quantifiziert werden. Der Wert der dynamischen Gefäßanalyse für Migränepatienten sollte in größeren Studien bestätigt werden. Dabei kann die Charakterisierung der Migräne anhand der Anfallsdauer, sowie die Verwendung des Flickerzeitintegrals zur Bewertung der Gefäßreaktion besonders empfohlen werden. Möglicherweise können in weiteren Studien individualisierte Therapiekonzepte entworfen werden.

6. ANHANG

6.1. Literaturverzeichnis

1. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ: A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*. 2005. 128(Pt 4):932-9
2. Bill A, Sperber GO: Aspects of oxygen and glucose consumption in the retina: effects of high intraocular pressure and light. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990. 228(2):124-7
3. Blum M, Bachmann K, Pietscher S, Bräuer-Burchhardt C, Vilser W, Strobel J: Online-Messung retinaler Arterienäste bei Typ-2-Diabetikern. Erste klinische Versuche vor und nach fokaler Laserkoagulation. *Ophthalmol* 1997. 94:724-727
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 Ophtalmol* 1999. 237:296-300
5. Blum M, Kubetschka U, Hunger-Dathe W, Bachmann K, Müller UA, Strobel J: Autoregulation retinaler Arteriolen bei Patienten mit Diabetes mellitus und Normalprobanden. *Klein Monatsbl Augenheilkd* 2000. 216:40-44
6. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA: Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002. 8:136-42
7. Cao YQ, Tsien RW: Effects of familial hemiplegic migraine type 1 mutations on neuronal P/Q-type Ca²⁺ channel activity and inhibitory synaptic transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005. 102(7):2590-5
8. Chen HC, Patel V, Wiek J, Rassam SM, Kohner EM: Vessel diameter changes during the cardiac cycle. *Eye* 1994. 8:97-103
9. de Tommaso M, Stramaglia S, Marinazzo D, Guido M, Lamberti P, Livrea P: Visually evoked phase synchronisation changes of alpha rhythm in migraine. Correlations with clinical features. *Neurol Sci*. 2004. 25 Suppl 3:S283-4.
10. Delank HW, Gehlen W: *Neurologie*. Enke Stuttgart 1999. 8. Auflage. ISBN 3-432-89918-1. S. 155-159

11. Doyle E, Vote BJ, Casswell AG: Retinal migraine: caught in the act. *Br J Ophthalmol.* 2004. 88(2):301-2
12. Friedmann E, Smith TR, Kuwabara T: Retinal microcirculation in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1964. 3:217-226
13. Gaethgens P: Flow of blood through narrow capillaries: Rheological mechanism determining capillary hematocrit and apparent viscosity. *Biorheology* 1980. 17:183-189
14. Goldstein DJ, Wang O, Saper JR, Stoltz R, Silberstein ST, Mathew NT: Ineffectiveness of neurokinin-1 antagonist in acute migraine: crossover study. *Cephalalgia* 1997. 17:785-90
15. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, et al.: Mechanisms of migraine Aura revealed by functional MRI in human visual Cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001. 98:4687-92
16. Hardy P, Lamireau D, Hou X, Dumont I, Abran D, Nuyt AM, Varma DR, Chemtob S: Major role for neuronal NO synthase in curtailing choroidal blood flow autoregulation in newborn pig. *J Appl Physiol.* 2001. 91(4):1655-62
17. Hayreh SS: The ophthalmic artery. III. Branches. *Brit J Ophthalmol* 1962. 46:212-247
18. Huemer KH, Garhofer G, Zawinka C, Golestani E, Litschauer B, Schmetterer L, Dorner GT: Effects of dopamine on human retinal vessel diameter and its modulation during flicker stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003. 284(1):H358-63
19. Kara SA, Erdemoglu AK, Karadeniz MY, Altinok D: Color Doppler sonography of orbital and vertebral arteries in migraineurs without aura. *J Clin Ultrasound.* 2003. 31(6):308-14
20. Killer HE, Forrer A, Flammer J: Retinal vasospasm during an attack of migraine. *Retina.* 2003. 23(2):253-4
21. Kotliar KE, Vilser W, Nagel E, Lanzl IM: Retinal vessel reaction in response to chromatic flickering light. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004. 242(5):377-92
22. Langohr HD, Klotz JM: Kopf- und Gesichtsschmerzen. In: Berlitz P: *Klinische Neurologie.* Springer Berlin[u.a.], 1999. ISBN 3-540-65281-7. S. 600-610
23. Lanzl IM, Witta B, Kotliar K, Vilser W: Retinal vessel reaction to 100% O₂-breathing--functional imaging using the retinal vessel analyzer with 10 volunteers. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2000. 217(4):231-5

24. Laties AM: Central retinal artery innervation. Absence of adrenergic innervation to intraocular branches. *Arch Ophthalmol* 1967. 77:405-409
25. Limmroth V, Diener HC: Pathophysiologie, Genetik und Klinik der Migräne. In: Diener HC: Kopfschmerzen. Thieme Stuttgart 2003. ISBN 3-13-135671-5. S. 35-40
26. Limmroth V, May A, Auerbach P, Wosnitza G, Eppe T, Diener HC: Changes in cerebral blood flow velocity after treatment with sumatriptan or placebo and implications for the pathophysiology of migraine. *J Neurol Sci.* 1996. 138(1-2):60-5
27. Montagna P: The physiopathology of migraine: the contribution of genetics. *Neurol Sci.* 2004. 25 Suppl 3:S93-6
28. Nagel E, Vilser D, Fuhrmann G, Vilser W, Lang GE: Dilatation of large retinal vessels after increased intraocular pressure. *Ophthalmologie* 2000. 97(11):742-7
29. Nagel E, Vilser W : Autoregulative behavior of retinal arteries and veins during changes of perfusion pressure: a clinical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004. 242(1):13-7
30. Nagel E, Vilser W, Lanzl I: Age, blood pressure, and vessel diameter as factors influencing the arterial retinal flicker response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004. 45(5):1486-92
31. Nagel E, Vilser W, Lanzl I: Dorzolamide influences the autoregulation of major retinal vessels caused by artificial intraocular pressure elevation in patients with POAG: a clinical study. *Curr Eye Res* 2005. 30:129-37
32. Nagel E, Vilser W, Lanzl I: Functional analysis of retinal vessel diameter reaction to artificially raised intraocular pressure in glaucoma patients with and without dorzolamide therapy. *Vasa* 2002. 31(4):230-4
33. Nagel E, Vilser W, Lanzl I: Online human conjunctival vessel diameter analysis. A clinical-methodical study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003. 28(4):221-7
34. Nagel E, Vilser W, Lanzl IM: Retinal vessel reaction to short-term IOP elevation in ocular hypertensive and glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol* 2001. 11(4):338-44
35. Nagel E, Vilser W: Flicker observation light induces diameter response in retinal arterioles: a clinical methodological study. *Br J Ophthalmol* 2004. 88(1):54-6

36. Nemeth J, Knezy K, Tapaszto B, Kovacs R, Harkanyi Z: Different autoregulation response to dynamic exercise in ophthalmic and central retinal arteries: a color Doppler study in healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002. 240(10):835-40
37. Pache M, Nagel E, Flammer J: Reproducibility of measurements with the retinal vessel analyzer under optimal conditions. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2002. 219(7):523-7
38. Polak K, Wimpissinger B, Berisha F, Georgopoulos M, Schmetterer L: Effects of sildenafil on retinal blood flow and flicker-induced retinal vasodilatation in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003. 44(11):4872-6
39. Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL : Autoregulation of human retinal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986. 27 :1706-12
40. Rohen JW : Das Auge und seine Hilfsorgane. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd III/4: Morphologie der RetinagesäÙe.* Springer Verlag, Berlin Göttingen Heidelberg New York 1964. S. 116-121
41. Sarchielli P, Tarducci R, Presciutti O, Gobbi G, Pelliccioli GP, Stipa G, Alberti A, Capocchi G: Functional 1H-MRS findings in migraine patients with and without aura assessed interictally. *Neuroimage* 2005. 24(4):1025-31
42. Sehorgan, Hör- und Gleichgewichtsorgan. In: Schiebler, Schmidt, Zilles: *Anatomie.* Springer 1999. ISBN 3-540-65824-6. 8. Auflage. S.685-703
43. Seifertl BU, Vilser W: Retinal Vessel Analyzer (RVA)--design and function. *Biomed Tech (Berl)* 2002. 47 Suppl 1 Pt 2:678-81
44. Spreafico C, Frigerio R, Santoro P, Ferrarese C, Agostoni E: Visual evoked potentials in migraine. *Neurol Sci.* 2004. 25 Suppl 3:S288-90
45. Vilser W, Nagel E, Lanzl I: Retinal Vessel Analysis--new possibilities. *Biomed Tech (Berl)* 2002. 47 Suppl 1 Pt 2:682-5
46. Vilser W, Riemer T, Münch K, Strobl J: Automatic online measurements of retinal vessel diameters. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996. 37:266
47. Yazdanfar S, Rollins AM, Izatt JA: In vivo imaging of human retinal flow dynamics by color Doppler optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2003. 121(2):235-9

6.2. Abbildungsverzeichnis\Tabellenverzeichnis

Abbildung 1	Blutversorgung der Orbita. Quelle: [42].
Abbildung 2	Blutgefäße des Augapfels. Quelle: [42].
Abbildung 3	Retinal Vessel Analyzer
Abbildung 4	Daten- und Fundusmonitor
Abbildung 5	Ermittlung des Gefäßdurchmessers
Abbildung 6	Versuchsplanung
Abbildung 7	Parametervorstellung
Abbildung 8	Vergleich ARTERIEN monochromatisch
Abbildung 9	Vergleich VENEN monochromatisch
Abbildung 10	Dauer: BA12
Abbildung 11	Dauer: BV2
Abbildung 12	Dauer: GA3
Abbildung 13	Beginn: BV20
Abbildung 14	Häufigkeit: BA12
Abbildung 15	Häufigkeit: GV3
Abbildung 16	Aura: GV3
Abbildung 17	Korrelation bei BV2
Abbildung 18	Korrelation bei GA3
Abbildung 19	Prozentuale maximale Flickerreaktion der einzelnen Teiluntersuchungen
Abbildung 20	Zeitpunkt der maximalen Flickerreaktion der einzelnen Teiluntersuchungen
Abbildung 21	Integral während der Flickerprovokation

Tabelle 1	Parameter der Teiluntersuchungen
Tabelle 2	Charakteristika der untersuchten Patienten, Erklärung siehe Text
Tabelle 3	Gruppeneinteilung nach Anamneseparameter
Tabelle 4	Vorstellung der Teiluntersuchungen
Tabelle 5	Signifikante Werte des Anamneseparameters Dauer; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001
Tabelle 6	Signifikante Werte des Anamneseparameters Beginn; *p<0.05; **p<0.01
Tabelle 7	Signifikante Werte des Anamneseparameters Häufigkeit; *p<0.05; **p<0.01
Tabelle 8	Signifikante Werte des Anamneseparameters Intervall; *p<0.05
Tabelle 9	Signifikante Werte des Anamneseparameters Aura; *p<0.05

6.3. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikums Rechts Der Isar, Herrn Prof. Dr. med. Dr. (Lond) Chris Patrick Lohmann für die Ermöglichung und Unterstützung dieser Studie, Frau Prof. Dr. med. Ines M. Lanzl für die fortwährende intensive und produktive Unterstützung mit Rat und Tat, meinem Betreuer Herrn PhD Konstantin E. Kotliar für die kompetente, unkomplizierte und freundliche Betreuung rund um die Durchführung und Auswertung der Studie, Herrn Priv. Doz. Dr. S. Wagenpfeil vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München für die wiederholte kompetente und unkomplizierte Beratung bei der statistischen Auswertung, allen Patienten und Probanden die an den Untersuchungen teilgenommen haben und der Firma IMEDOS GmbH, Weimar, im speziellen Herrn Dr. ing. habil. Walthard Vilser für das technische Inventar und gelegentliche Hilfestellungen.