

Technische Universität München

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Dr. (Lond.) Chris-P. Lohmann)

Zeitabhängiges Verhalten unstimulierter venöser und arterieller Gefäße der Retina bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom

Eva Katharina Küppers

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

Vorsitzende(r): Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Ines Lanzl
2. Prof. Dr. Dr. Chris-P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 22.05.2017 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.03.2018 angenommen.

Meiner Familie

Abkürzungsverzeichnis

CCD	Charge-Coupled Device
Hz	Herz
Max	Maximum
Min	Minimum
min	Minuten
MW	Mittelwert
Osz.	Oszillationen
Q.	Quartil
RVA	Retinal Vessel Analyser
RE	relative Einheit (entspricht 1 μ m im Gullstrandauge)
ROI	Region of Interest
s	Sekunden
SD	Standartabweichung
S.-N.	Signifikanzniveau
Tab.	Tabelle

1	Einleitung	7
1.1	Anatomie der retinalen Blutversorgung	7
1.2	Anatomie und Eigenschaften von Blutgefäßen	8
1.3	Primäres Offenwinkelglaukom.....	9
1.4	Ziel der Arbeit.....	10
2	Material und Methoden	12
2.1	Der Retinal Vessel Analyser (Imedos)	12
2.2	Patientengruppe.....	15
2.2.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	16
2.2.2	Untersuchung der Patientengruppe.....	16
2.3	Kontrollgruppe	17
2.3.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	17
2.3.2	Untersuchung der Kontrollgruppe	17
2.4	Ethikkommission	18
2.5	Auswertung	18
2.5.1	Erfassung spontaner retinaler Gefäßdurchmesseränderungen	20
2.5.2	Statistik.....	21
3	Ergebnisse	22
4.	Diskussion.....	33
4.1.	Einschränkungen	33
4.2.	Ergebnisdiskussion	35
4.2.1.	Durchschnittlicher Durchmesser der venösen und arteriellen Gefäße.....	35
4.2.2.	Zeitliche Verschiebung einer Gefäßreaktion zwischen Arterien und Venen, lag.s.....	35
4.2.3.	Maximaler Kreuzkorrelationskoeffizient (Max. KFF).....	36
4.2.4.	Arterielle und venöse Periode hoher Frequenzen	37

4.2.5.	Arterielle und venöse Periode niedriger Frequenzen	37
4.2.6.	Relation zwischen hohen und niedrigen Frequenzen	40
4.2.7.	Koeffizient der Periodizität, hohe Frequenzen	40
4.2.8.	Koeffizient der Periodizität, niedrige Frequenzen.....	41
4.2.9.	Pulsamplitude	41
4.3.	Zusammenfassende Beurteilung.....	43
5.	Zusammenfassung.....	45
6.	Anhang	48
6.1	Literaturverzeichnis	48
6.2	Abbildungsnachweis	55
6.3	Tabellenverzeichnis.....	56
6.4	Danksagung.....	57

1 Einleitung

1.1 Anatomie der retinalen Blutversorgung

Die Retina wird von der Arteria centralis retinae mit Blut versorgt. Diese tritt gemeinsam mit der Vena centralis retinae und dem Sehnerv in das Auge ein und verzweigt sich an der inneren Oberfläche der Netzhaut. Sie entspringt der Arteria ophthalmica, ist eine Endarterie ohne Anastomosen und zweigt sich in der Regel in vier Hauptäste auf. Bei der Arteria centralis retinae handelt es sich um eine echte Arterie (Durchmesser $> 100\mu\text{m}$). Netzhautarterien erscheinen im farbigen Fundusbild hellrot, in einer schwarzweiß-Abbildung hellgrau. Sie zeigen keine Pulsation. Netzhautvenen hingegen erscheinen dunkelrot, bzw dunkelgrau und können physiologisch eine spontane Pulsation aufweisen. Das Größenverhältnis Arterie zu Vene beträgt in etwa 2:3 [27].

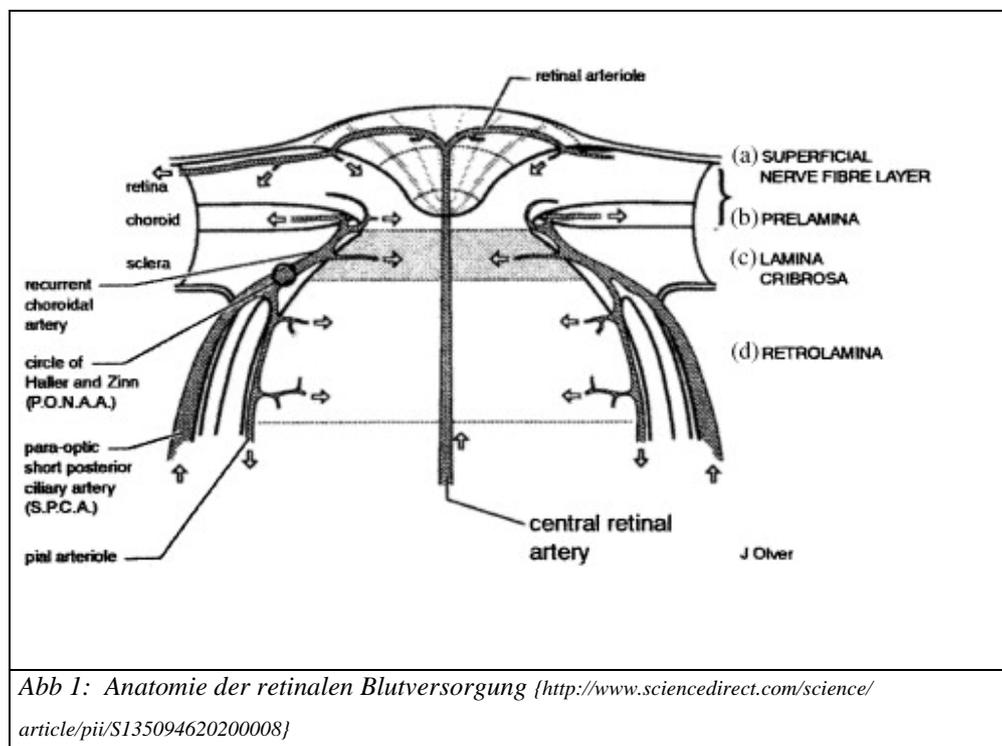
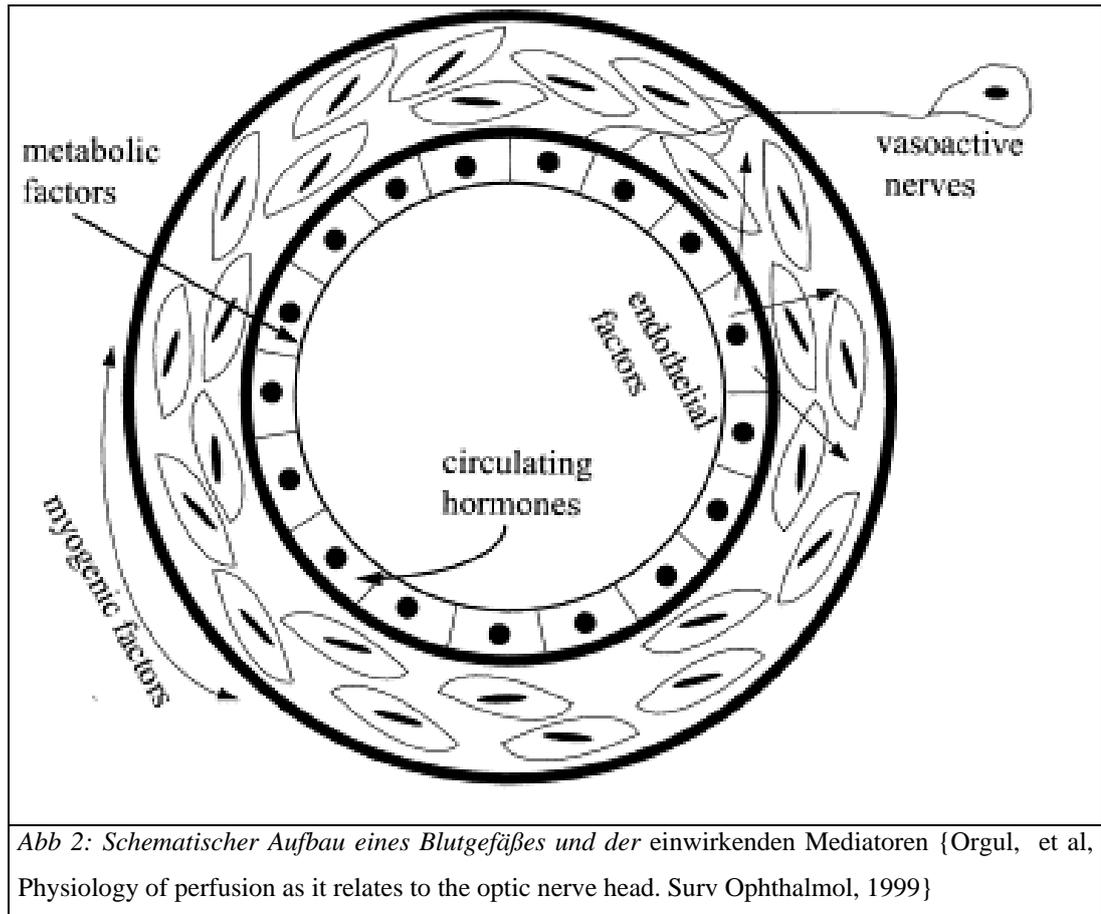


Abb 1: Anatomie der retinalen Blutversorgung {<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135094620200008>}

1.2 Anatomie und Eigenschaften von Blutgefäßen

Arterien und Venen haben grundsätzlich den gleichen Aufbau. Sie bestehen aus Intima, Media und Adventitia. Die bindegewebige Intima ist mit dem Endothel ausgekleidet, welches in direktem Kontakt zum Blutstrom steht und mit Rezeptoren für verschiedene Metabolite und Hormone ausgestattet ist. Außerdem produzieren die Zellen des Endothels selbst Substanzen, wie z.B. NO, die Einfluss auf das Gefäßverhalten nehmen. Die Media der kleineren Arterien besteht neben elastischen Fasern hauptsächlich aus zirkulär verlaufenden glatten Muskelfasern. Eine weitere elastische Faserschicht und die Adventitia grenzen die Blutgefäße zum umliegenden Gewebe ab [21,36,42].

Blutgefäße unterliegen verschiedenen lokalen und systemischen Einflüssen und ändern dadurch ihr Verhalten ständig. Sie sind ein wichtiger Bestandteil in der Regelung des Metabolismus und der Sauerstoffversorgung des sie umgebenden Gewebes. So ist der Baylisseffekt eine autoregulatorische myogene Reaktion auf sich ändernde Perfusionsdrücke. Dies dient dazu, die Durchblutung in bestimmten Organen, etwa dem Gehirn, aufrecht zu erhalten. Steigt beispielsweise der transmurale Druck, führt dies reflektorisch zu einer Konstriktion der glatten Muskulatur entständiger Gefäße. Ein Sauerstoffmangel oder ein Mehrauftreten von Stoffwechselabfallprodukten haben z.B. einen vasodilatatorischen Effekt [21,42].



1.3 Primäres Offenwinkelglaukom

Das Glaukom ist, nach dem Diabetes mellitus, die zweithäufigste Erblindungsursache in den Industrieländern. Das primäre Offenwinkelglaukom ist von allen Glaukomarten mit über 90% die häufigste Form [27].

Über die Ursache des primären Offenwinkelglaukoms ist man sich bis heute uneins. Lange galt der erhöhte Augeninnendruck als hauptsächlich pathogenetischer Risikofaktor für Glaukom. Aber die Tatsache, dass einerseits sich bei Patienten mit normalem Augeninnendruck (< 21 mmHg) glaukomtypische Veränderungen am Papillenkopf und Gesichtsfeldausfälle finden (Normaldruckglaukom) und andererseits, bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck keinerlei Schäden anzutreffen sind, deutet darauf hin, dass es weitere pathogenetische Faktoren geben muss [6,13,20]. Auch die

Tatsache, dass Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom, deren Augeninnendruck auf Normalwerte gesenkt wurden, weiterhin eine schnelle Progredienz der glaucomtypischen Veränderungen am Auge aufweisen, spricht für diese These [20,31]. Studien haben gezeigt, dass vaskuläre Mechanismen und Durchblutungsstörungen bei dieser Erkrankung eine Rolle spielen [16,20,30,31,41,45,47]. So wurden Zusammenhänge zwischen der Entstehung von Glaukom und dem systemischen Blutdruck, dem Perfusionsdruck (Mittlerer arterieller Druck minus Augeninnendruck) [29,45] oder Vasospastiken [16,20] gefunden. Auch systemische, sich in Gefäßen manifestierende Krankheiten, wie etwa Diabetes mellitus [30] oder Migräne [14,47] scheinen mit Glaukom im Zusammenhang zu stehen.

Ein besseres Verständnis über die Pathogenese des primären Offenwinkelglaukoms ist notwendig um Aussagen über den zu erwartenden glaucomtypischen Schaden am Auge und die Notwendigkeit einer Therapie treffen zu können [1]

1.4 Ziel der Arbeit

Morgan und Mitautoren haben in einer Studie über venöse Pulsationen von Venen bei Glaukom-Patienten festgestellt, dass der spontane Venenpuls bei diesen weniger ausgeprägt ist, als bei altersgematchten Gesunden [32]. Dies hat uns auf den Gedanken gebracht, das mit dem RVA gemessene zeitabhängige Gefäßverhalten von unstimulierten retinalen Arterien und Venen mit Hilfe der Kreuzkorrelations- und Aurokorrelationsanalyse bei Glaukompatienten zu untersuchen, und sie mit den Ergebnissen altersgematchter Gesunder zu vergleichen [28].

In einer Pilotstudie von Lanzl et al. [28] sind jeweils elf Glaukom-Patienten nach einer dreiwöchigen Washout-Phase der Antiglaukom-Therapie und elf altersgematchte, anamnestisch gesunde Probanden untersucht und miteinander verglichen worden. In dieser Untersuchung wurden die zeitlichen Oszillationen des Gefäßdurchmessers großer retinaler arterieller und venöser

Gefäße in unstimuliertem Zustand erfasst. Die Ergebnisse sind mittels der Fourier-Transformation sowie der Auto- und Kreuzkorrelationsanalyse verarbeitet worden. Diese Analysen liefern Informationen über Vasomotionen, Gefäßsteifigkeit und Pulsschwankungen.

In dieser Studie wurde eine deutlich verminderte myogene Gefäßreaktion der retinalen Arterien bei Glaukom-Patienten im Vergleich zu den gesunden gefunden.

Auch die retinalen Venen der Glaukom-Patienten zeigten die Tendenz zu einem gestörten Verhalten, es konnten jedoch keine signifikanten Ergebnisse ermittelt werden.

So sollen nun im Folgenden die gezeigten Ergebnisse und Tendenzen mit einer größeren Studiengruppe verifiziert und aussagekräftigere Ergebnisse erzielt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Der Retinal Vessel Analyser (Imedos)

Der Retinal Vessel Analyser, Imedos Systems UG (RVA), ist ein Gerät, das es erlaubt, den Durchmesser von Gefäßen der Retina mit hoher Reproduzierbarkeit in Echtzeit zu messen. Im Vergleich mit vorhergehend entwickelten Methoden zur Bewertung von Gefäßdurchmessern von retinalen Gefäßen bringt der RVA verschiedene Vorteile. Zunächst erlaubt die kontinuierliche Aufnahme der Gefäßdurchmesser die Bestimmung der Gefäßgrößenänderung mit einer hohen zeitlichen Auflösung. Zusätzlich können mehrere Gefäßabschnitte sowie verschiedene Blutgefäße zeitgleich untersucht werden [43] (siehe Abb. 3).

Der RVA besteht aus einer Funduskamera, einer Videokamera, einem Monitor, einem S-VHS-Recorder sowie einem Computer. Letzterer mit einer Software ausgestattet, die die Berechnung des Gefäßdurchmessers ermöglicht.

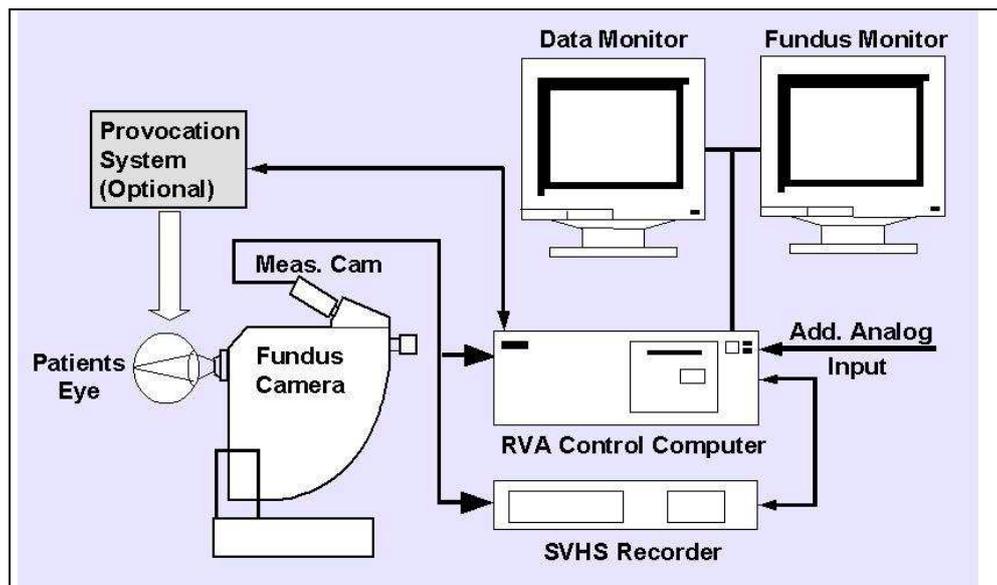


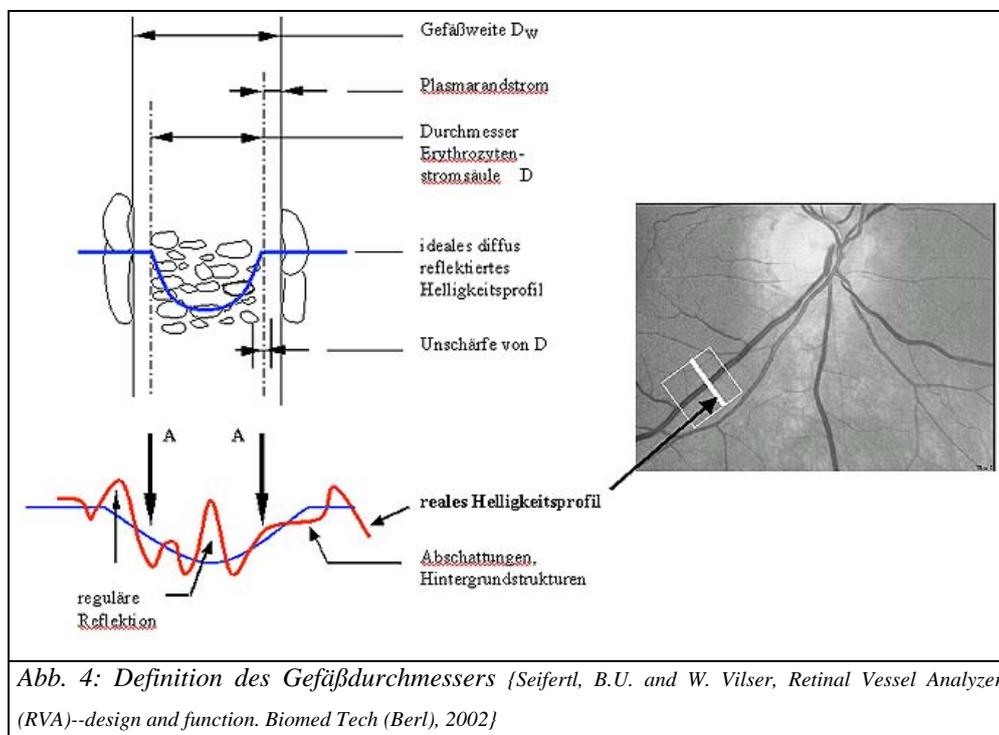
Abb.3: RVA, schematischer Aufbau {Kaija Polak, et al, Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyser, Br J Ophthalmol 2000}

Die Gefäßdurchmesser können in Echtzeit während der Untersuchung, oder zu einem späteren Zeitpunkt anhand der Videoaufzeichnung untersucht werden. Es können maximal 25 Messungen/s ermittelt werden.

Zu diesem Zweck wurde die Funduskamera modifiziert: die Bilder werden nun auf einem CCD-Chip abgebildet und mittels eines FrameGrabbers digitalisiert.

FrameGrabber bilden die Schnittstelle zwischen Kamera und Computer. Sie dienen der Umwandlung analoger Bildsignale in eine digitale Datei.

Wegen der lichtabsorbierenden Bestandteile des Hämoglobins hat jedes Blutgefäß ein anderes Helligkeitsprofil als das umliegende Gewebe. Sichtbar wird die Säule des Erythrozytenstroms, die von einem schmalen Rand aus Blutplasma umgeben ist. Da die Gefäßwände unsichtbar bleiben, ist diese Säule der Ausgangspunkt für die Messungen [43] (siehe Abb. 3).



Nun wird innerhalb der Bilder eine Fläche (region of interest - ROI) definiert, in der die Messungen durchgeführt werden. Es wird empfohlen, die superioren temporalen oder die inferioren temporalen retinalen Gefäße zu untersuchen. Dies sollte in einem Abstand zum optischen Nervenkopf geschehen, welcher der Größe des ein- bis zweifachem Durchmessers der optischen Disc entspricht [11]. Die Messung beruht auf einem Algorithmus, der die spezifischen Helligkeitsprofile des Fundusbildes benutzt. Wurde ein solches Helligkeitsprofil, also ein Gefäß, anerkannt, ist es dem RVA möglich, diesem Gefäß innerhalb der ROI zu folgen. Hierdurch können Störfaktoren, beispielsweise Augenbewegungen, ausgeglichen werden. Wenn die Qualität für die Einschätzung bzw. Erkennung des Gefäßes nicht mehr gegeben ist, wird die Messung automatisch gestoppt und gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt wieder aufgenommen. Dies ist notwendig, um eine etwa durch Blinzeln hervorgerufene Unterbrechung des Bildes, aus den Berechnungen zu entfernen.



Abb. 5: Fundusbild

2.2 Patientengruppe

Die Patientengruppe wurde von der Arbeitsgruppe Schmetterer et al. [41] am Institut für Pharmakologie des allgemeinen Krankenhauses Wien von Dezember 2006 bis August 2007 untersucht.

Es nahmen 103 Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom an der Studie teil. Sämtliche Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Studie unter einer augeninnendrucksenkenden Therapie (siehe unten Tabelle 1). Alle wurden einer Screeninguntersuchung unterzogen, bei der eine Anamnese erhoben, sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt wurden. Außerdem sind alle Probanden vor der Studie augenärztlich, mit Testung des Gesichtsfeldes, des Visus, mit Snellen-Tafeln sowie einer Applanationstonometrie, untersucht worden. Untersucht wurde grundsätzlich das rechte Auge des Patienten, es sei denn dieses hatte ein Ausschlusskriterium, dann wurde das linke Auge untersucht.

Tab. 1 Anti-Glaukom-Therapie der Studienpatienten

Glaukom Medikation	Anzahl der behandelten Patienten
Lanatoprost	45
Timolol + Dorzolamide	24
Bimatoprost	14
Brinzolamide	11
Timolol	9
Brimonidine	8
Acetazolamide systemisch	4
Travoprost	4
Betaxolol	2
Lanatoprost + Timolol	2
Timolol Gel-formende solution	2
Travoprost + Timolol	2
Bimatoprost + Timolol	1
Nimodipin systemisch	1

2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien war ein uni- oder bilaterales primäres Offenwinkelglaukom, definiert als pathologisch erscheinende Morphologie des Sehnerven sowie einem charakteristischen Gesichtsfeldausfall. Das Glaukom wurde durch drei Tests innerhalb der letzten drei Monate vor der Studie bestätigt. Außerdem musste eine Ametropie von weniger als drei Dioptrien, sowie Anisometropie von weniger als einer Dioptrie bestehen.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Probanden, die an einem Exfoliationsglaukom (PEX) oder einem Pigmentglaukom erkrankt waren, Probanden die in der Vergangenheit einen akuten Kammerwinkelverschluss erlitten hatten. Ebenfalls zum Ausschluss führte eine intraokulären OP in den letzten sechs Monaten oder eine Laser Trabekuloplastik. Außerdem durfte innerhalb der letzten drei Monate keine intraokuläre Entzündung bestanden haben und zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Therapie mit lokalen oder systemischen Steroiden durchgeführt werden. Des Weiteren durften bei den Probanden keine anderen Erkrankungen am Auge bestehen und der Augennendruck nie 30 mmHg überschritten haben.

2.2.2 Untersuchung der Patientengruppe

Am Untersuchungstag war es den Patienten untersagt Koffein oder Nikotin zu konsumieren. Vor der Untersuchung wurden Blutdruck und Puls erhoben. Die Pupille des Studienauges wurde mit Tropicamid 0,5% weit getropft und vor der Untersuchung ist eine Ruhezeit von 20 min eingehalten worden.

Die Funduskamera wurde mittig vor das mydriatische Auge positioniert. Nun zeigte der Monitor ein Bild des Fundus an, welches einen guten Kontrast zeigen sollte. Falls nötig wurde die Funduskamera nachjustiert. Danach wurden die ROI definiert, die Gefäße markiert und die Messung gestartet. Zeitgleich wurde die gesamte Untersuchung auf eine S-VHS-Kassette

aufgezeichnet. Diese Untersuchung entspricht den Standardmessprinzipien [11].

2.3 Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe wurden an der Klinik für Sportmedizin des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München im Rahmen einer Studie der Arbeitsgruppe von Hanssen et al. [24] 155 Probanden untersucht. Bei allen Probanden wurde im Vorfeld eine körperlichen Untersuchung, ein Bluttest, ein Elektrokardiogramm sowie eine Fundoskopie durchgeführt.

2.3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren die Abwesenheit von jeglichen systemischen Erkrankungen, Augenerkrankungen sowie keinerlei systemische Therapie zum Zeitpunkt der Untersuchung. Der Body-Mass-Index musste zwischen 19-27,5 kg/m² liegen, der Blutdruck durfte systolisch nicht mehr als 130 mmHg, diastolisch nicht mehr als 85 mmHg betragen.

Ausschlusskriterien waren: Zustand nach einer Krebserkrankung, Nüchternblutglucose > 109 mg/dl, LDL-Cholesterin >159mg/dl, HDL-Cholesterin <35 mg/dl, Triglyceride >149 mg/dl.

2.3.2 Untersuchung der Kontrollgruppe

Die Untersuchung der Kontrollgruppe wurde analog zu der Untersuchung der Patientengruppe mit dem RVA nach den Standardmessprinzipien [11] durchgeführt (siehe 2.2.2.).

2.4 Ethikkommission

Das Studienprotokoll der Studie der Arbeitsgruppe von Schmetterer et al. [41], aus der die Daten der Patienten mit Offnwinkel-Glaukom stammen, wurde von der Ethikkommission der medizinischen Universität Wien unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki genehmigt.

Das Studienprotokoll der Studie der Arbeitsgruppe von Hanssen et al. [24], aus der die Daten der Kontrollgruppe entstammen, wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki genehmigt.

2.5 Auswertung

Für Fragestellung dieser Arbeit ist das damals auf S-VHS-Kassette aufgenommene Material erneut untersucht worden. Hierzu wurden jeweils temporal entweder superior oder inferior eine Vene, das dunklere und größere Gefäß, und eine Arterie, das kleinere und hellere Gefäß, möglichst mittig innerhalb der vorher definierten ROI markiert. Soweit die Software die Gefäße erkannt hat, startete die Messung automatisch. Die so ermittelten Originaldaten wurden als absolute Zahlenwerte in MS Excel importiert und dort weiterberechnet.

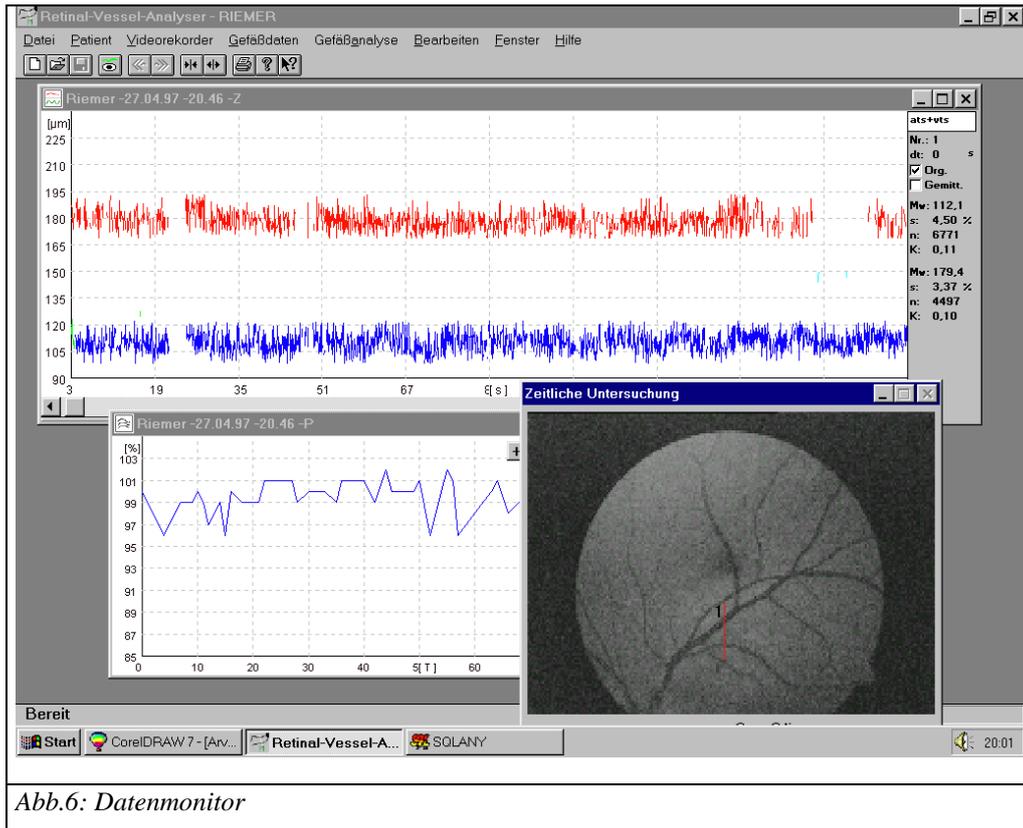


Abb.6: Datenmonitor

Letztlich waren die Aufnahmen von 57 Patienten von ausreichender Qualität für diese Berechnungen. Für die altersgematchte Analyse fanden sich nach allen Berechnungen in der Patienten- und der Kontrollgruppe jeweils 38 Probanden, die vom Alter zueinander passten. Die demographischen Daten der beiden Gruppen sind in Tabelle 2 dargestellt.

	Min	Max	MW \pm SD
Gesunde	43	69	61,1 \pm 6,8
Glaukom	43	72	61,5 \pm 7,2

2.5.1 Erfassung spontaner retinaler Gefäßdurchmesseränderungen

Die Wände retinaler Gefäße befinden sich immer in Bewegung. Zeitlich ändert sich der Gefäßdurchmesser mit verschiedenen Frequenzen. Es lassen sich z.B. Pulsationen, Atemwellen, Vasomotionen und weiteres voneinander unterscheiden. Nach Krupatkin [25] und Kvernmo [26] kann man fünf verschiedene Frequenzen in der Gefäßdurchmessermodulation bestimmen (siehe unten Tabelle 3) [23].

Aus den in MS Excel importierten Originaldaten wurde ein Zeitabschnitt von insgesamt 40 s ausgewählt, welcher keine großen (> 1 s) Fehlstellen im Datensatz aufwies und zeitlich vor dem in beiden vorhergegangenen Studien gesetzten Flickerreiz lag. Fehlstellen kleiner 1 s wurden mit Hilfe eines in MS Excel entwickelten Makros durch lineare Interpolation ergänzt. Die Fourier-Analyse wurde zur Ermittlung charakteristischer Frequenzen und spontaner periodischer Schwingungen des retinalen Gefäßdurchmessers benutzt. Die Autokorrelationsanalyse wurde für die Charakterisierung der Periodizität der analysierten Originaldatensätze angewendet, die Kreuzkorrelationsanalyse wurde zur Charakterisierung der zeitlichen Verschiebung zwischen arteriellen und venösen Datensätzen eingesetzt.

Die Fourier-Analyse (nach Jean-Babtiste-Joseph De Fourier) ist ein wichtiges Werkzeug im Bereich der Signalanalyse und -verarbeitung. Mit ihrer Hilfe kann ausgerechnet werden, aus welchen harmonischen Signalen unterschiedlicher Amplitude, Frequenz und Phasenlage ein periodisches Signal zusammengesetzt ist [7,48].

Die Autokorrelationsanalyse und Kreuzkorrelationsanalyse sind aus der Statistik und Signalverarbeitung und beschreiben die Korrelation einer Funktion oder eines Signals mit sich selbst zu einem früheren Zeitpunkt. Sie werden häufig angewendet um in stark verrauschten Signalen Periodizitäten zu finden, die nicht ohne weiteres ersichtlich sind [49].

Die Fourier-Analyse, die Autokorrelationsanalyse und die Kreuzkorrelationsanalyse wurden mit MATLAB 7.0.4 und MS Excel 2000 durchgeführt.

Tab. 3 Frequenzbereiche der Gefäßwandmodulationen (nach [25,26])

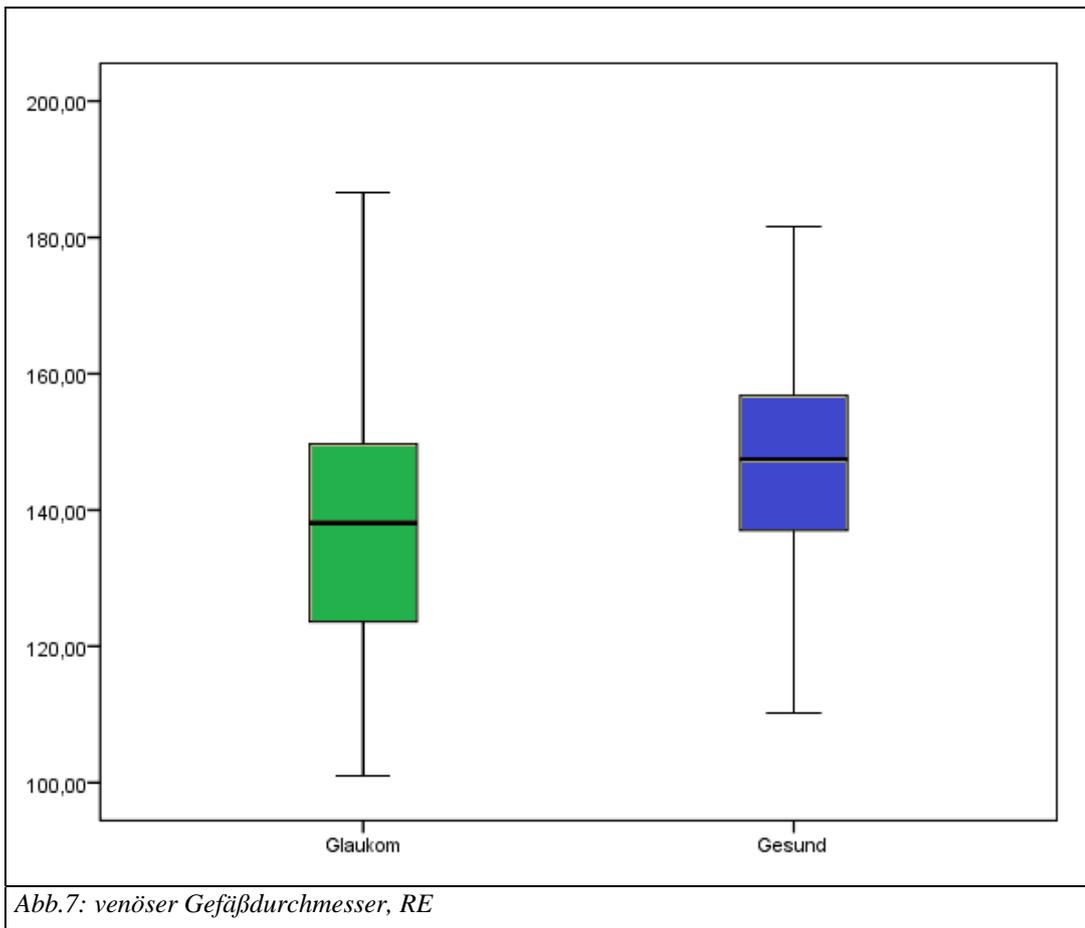
Nr.	Frequenzbereich		Frequenzspitze		Genese der Rhythmen
	Hz	Osz./min	Hz	Osz./min	
I	0,0095-0,02	0,57-1,2	0,01	0,6	Lokal, methabolisch, endothelial [25,26]
II	0,02-0,06	1,2-3,6	0,04	2,4	Neurogen [22,26]
III	0,06-0,15	3,6-9	0,1	6	Myogen[26]
IV	0,15-0,4	9-24	0,3	18	Respiratorisch[26]
V	0,4-1,6	24-96	1	60	Kardial[26]

2.5.2 Statistik

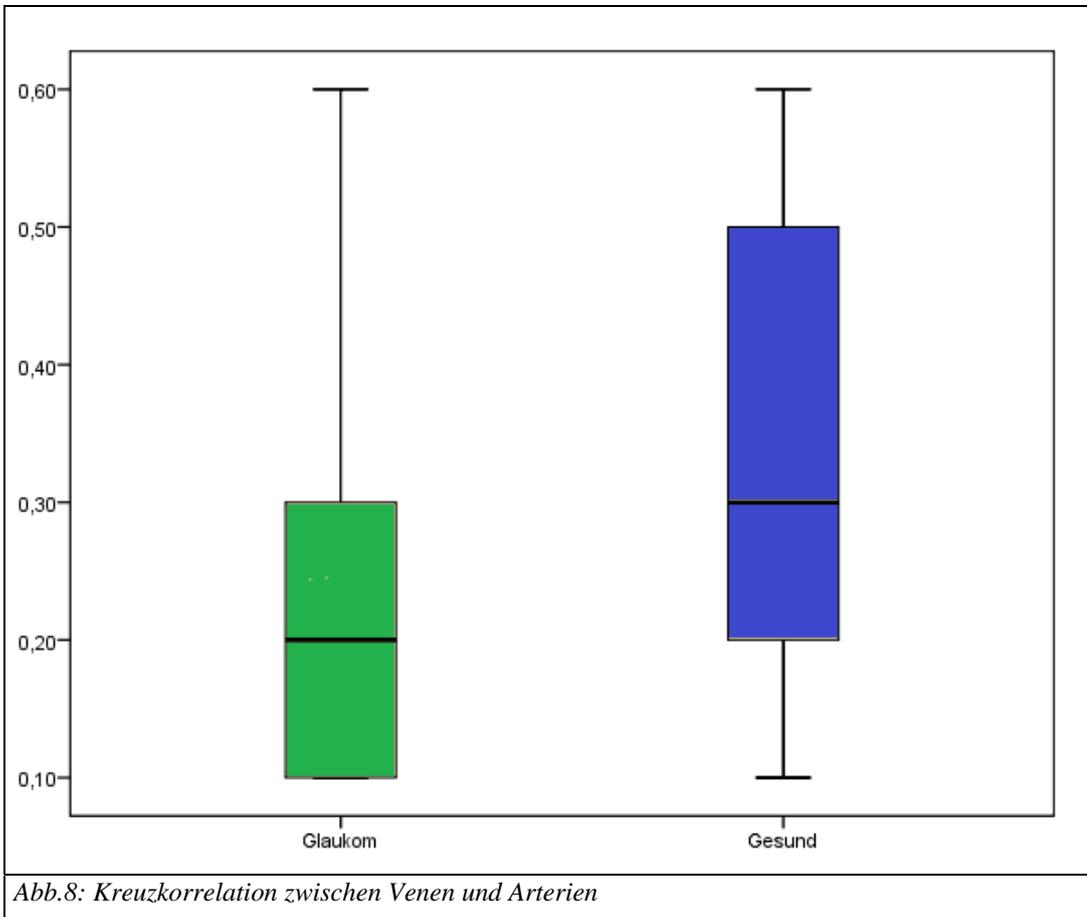
Die gewonnenen Daten wurden mit Microsoft Excel 2000 und SPSS 17.0 statistisch erfasst. Für die Bewertung wurde zuerst ihre Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Tests geprüft. Waren die Daten normalverteilt erfolgte die Berechnung des Signifikanzniveaus mit dem T-Test. Soweit die Daten nicht normalverteilt waren, wurde das Signifikanzniveau mit dem Man-Whitney-U-Test ermittelt. Als statistisch relevant eingestuft wurden Daten bei einem $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

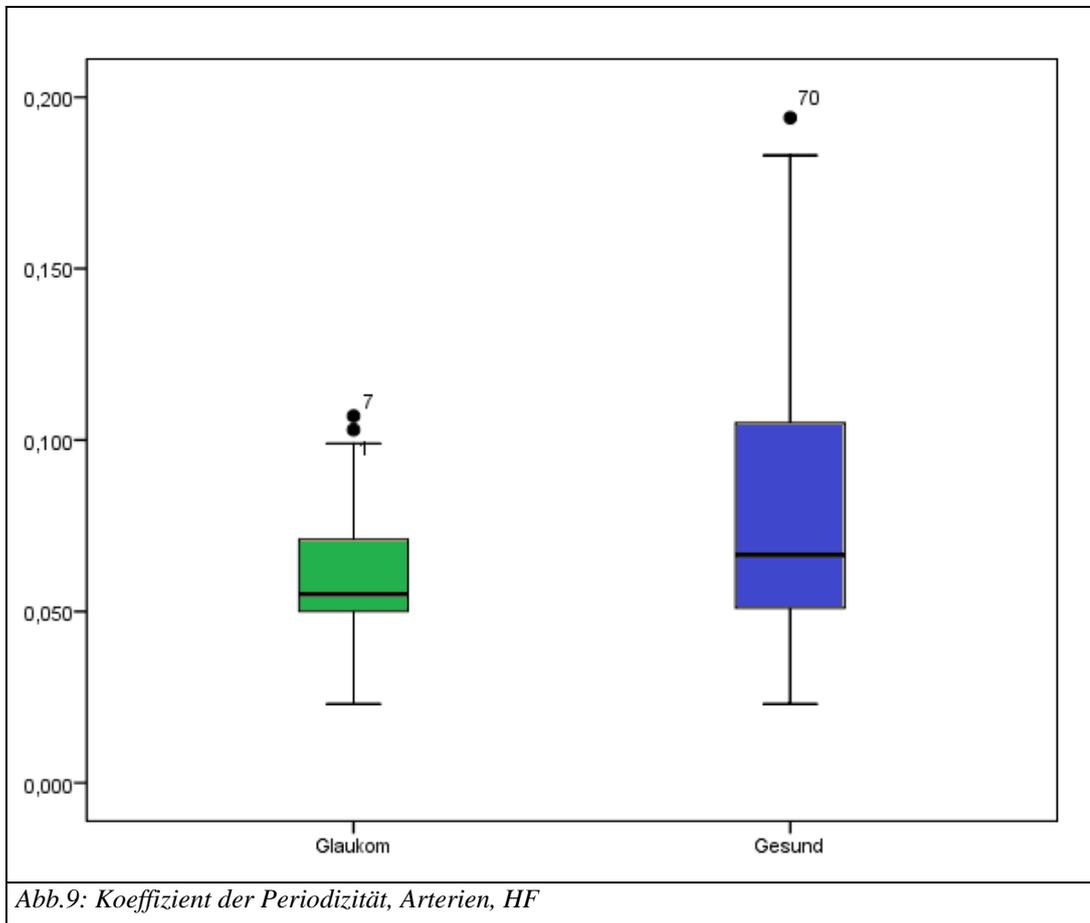
In der Gruppe der Glaukom-Patienten fanden sich statistisch signifikant größere Gefäßdurchmesser der gemessenen venösen Gefäßabschnitte als bei den gesunden Probanden.



Der maximale Kreuzkorrelationskoeffizient war bei Glaukopatienten niedriger.



Der venöse und der arterielle hochfrequente Koeffizient der Periodizität sowie jeweils der niederfrequente Koeffizient der Periodizität waren bei den Glaukom-Patienten weniger ausgeprägt und zeigten eine kleinere Streuung.



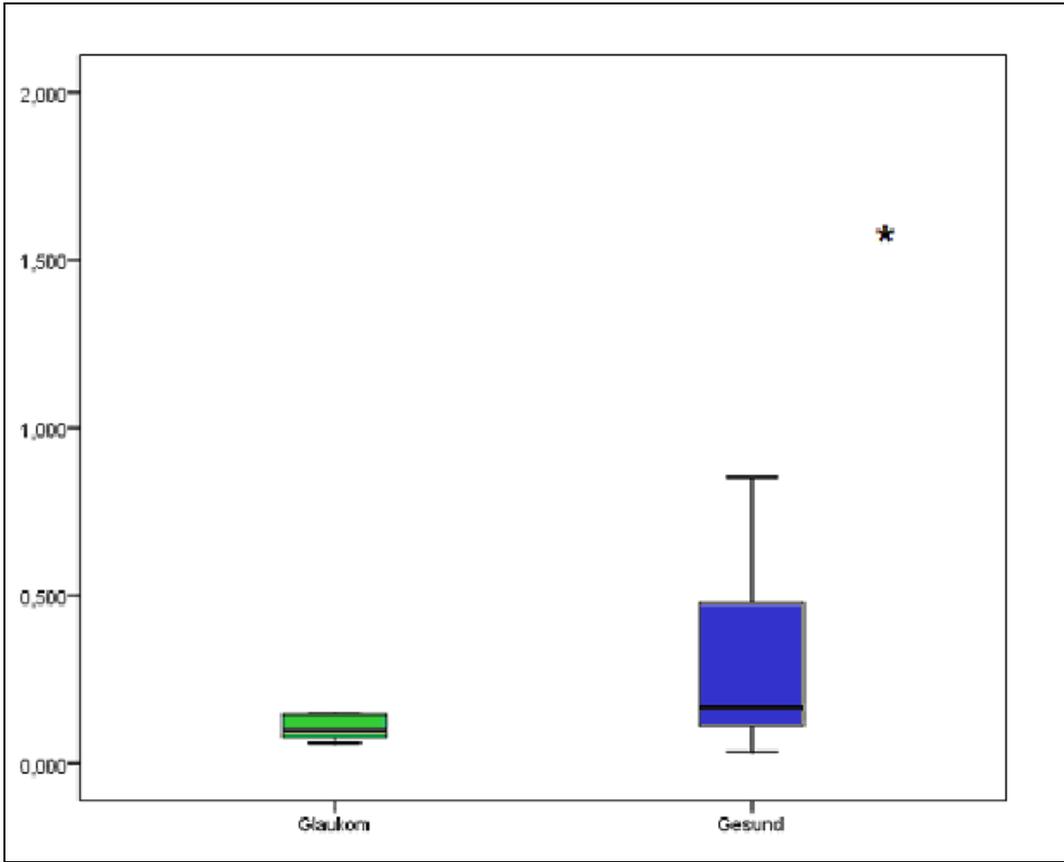


Abb.10: Koeffizient der Periodizität, Arterien, NF

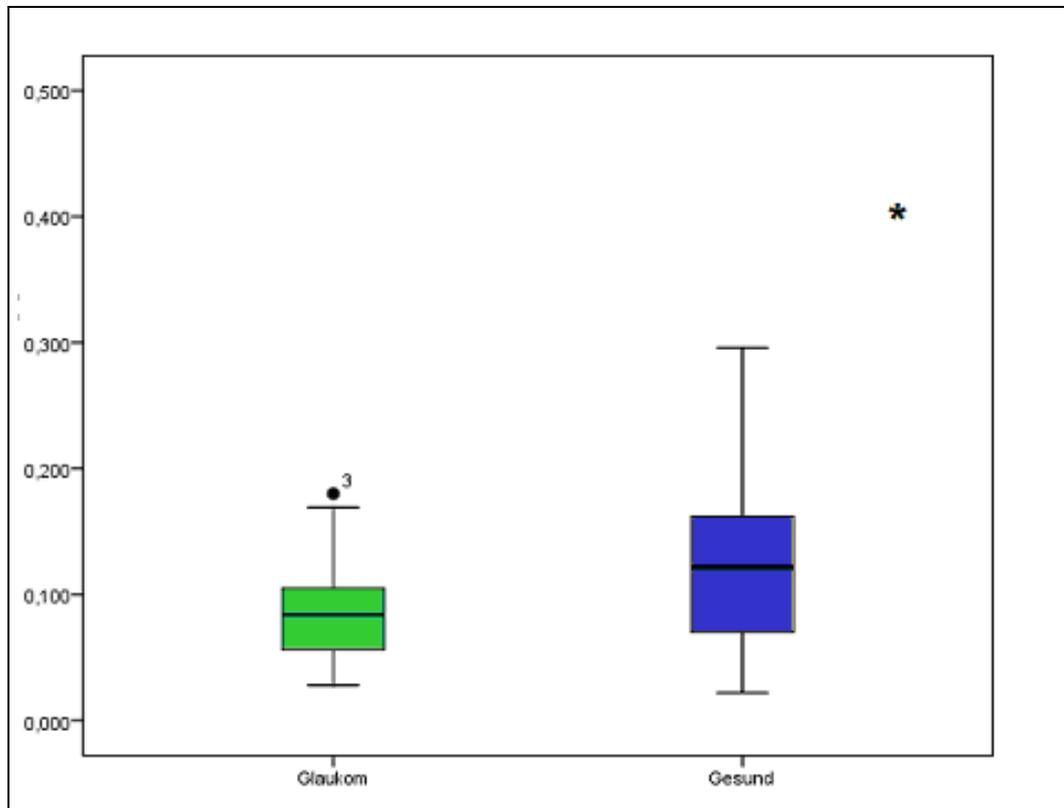
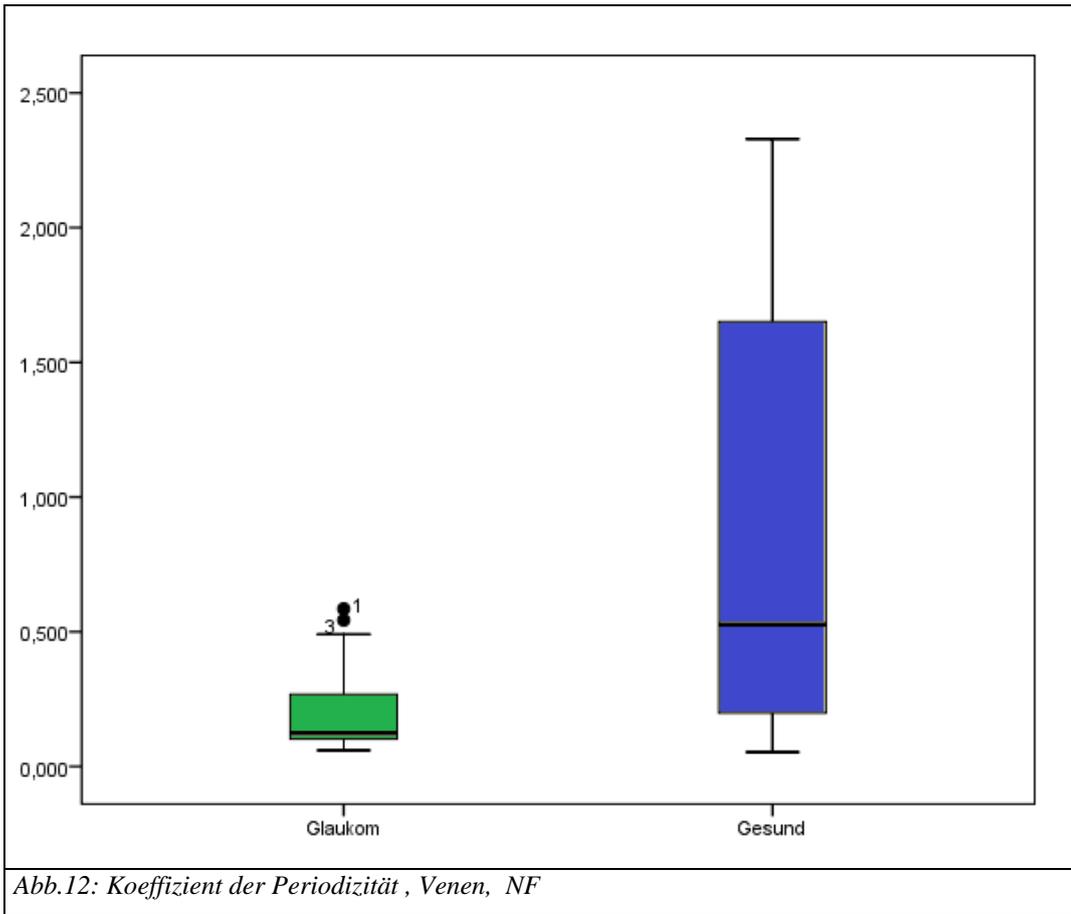
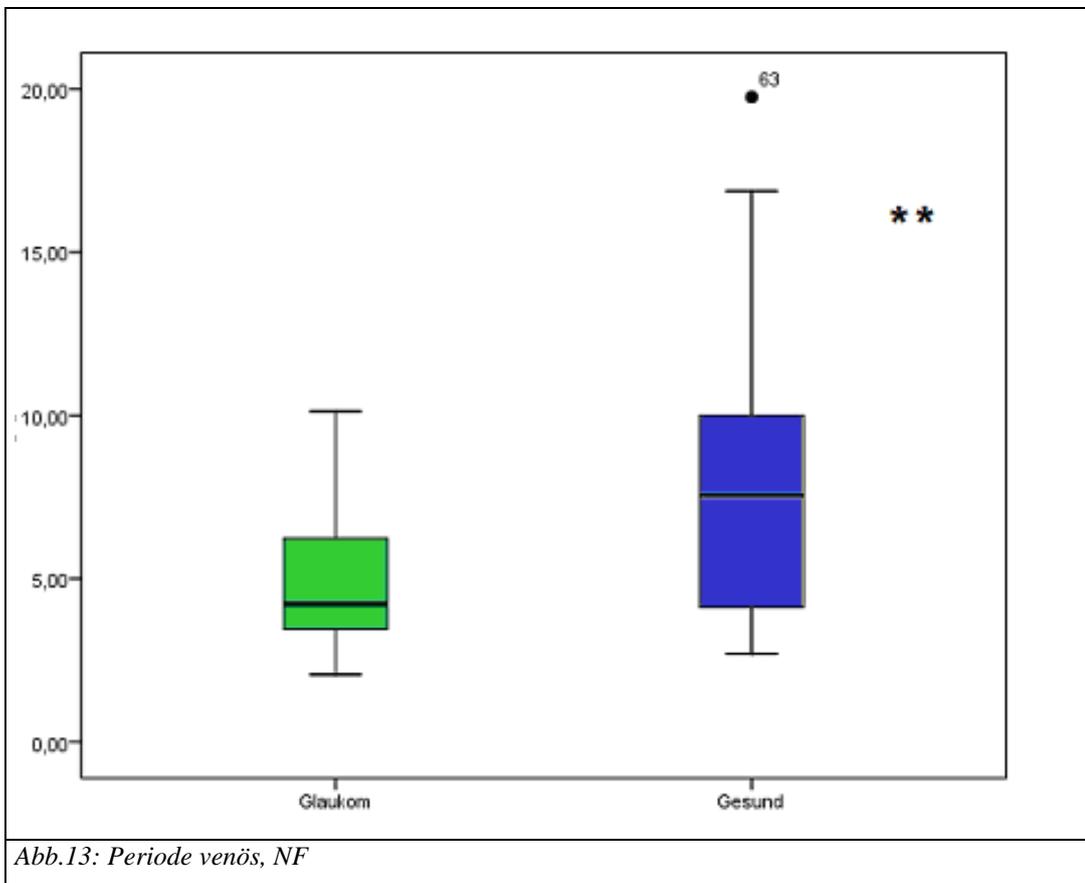


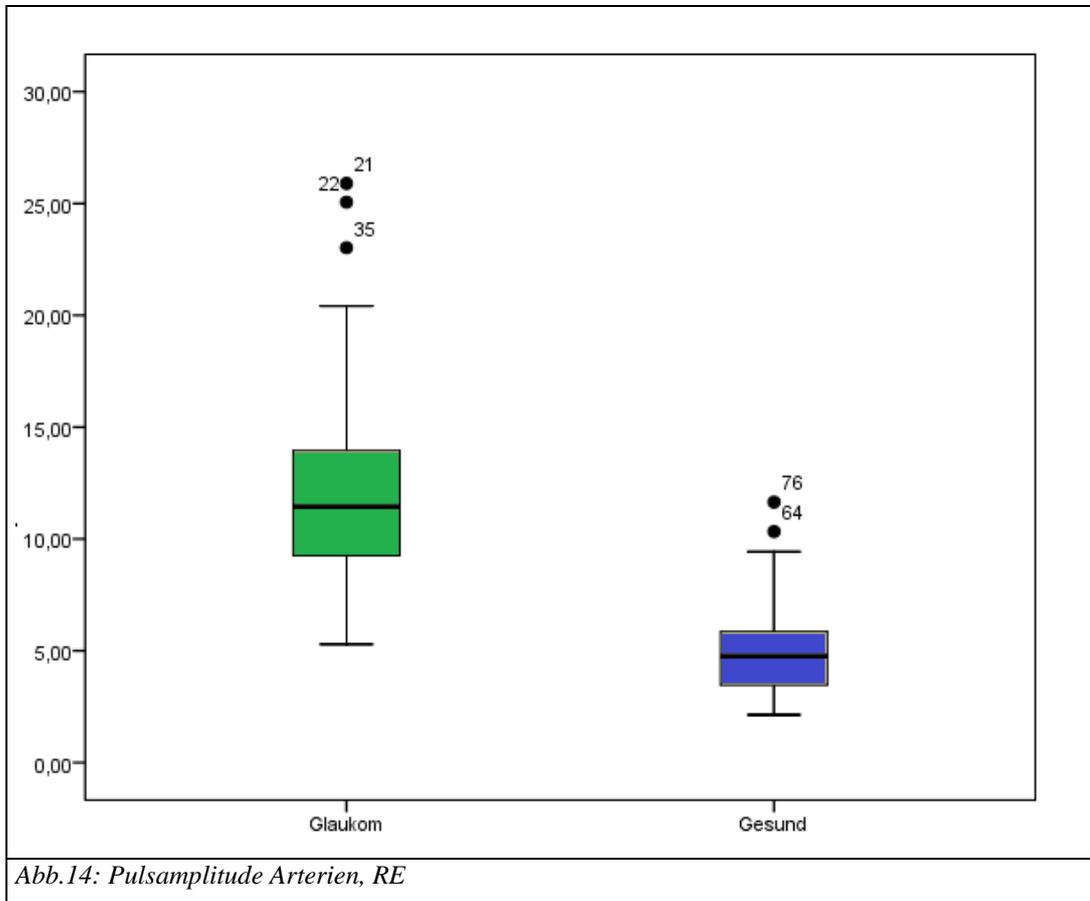
Abb.11: Koeffizient der Periodizität, Venen, HF



Weiterhin war die venöse Periode niedriger Frequenzen kürzer als bei den gesunden Probanden.



Sowohl die arterielle wie auch die venöse Pulsamplitude war bei der Gruppe mit Glaukom höher als bei den Gesunden.



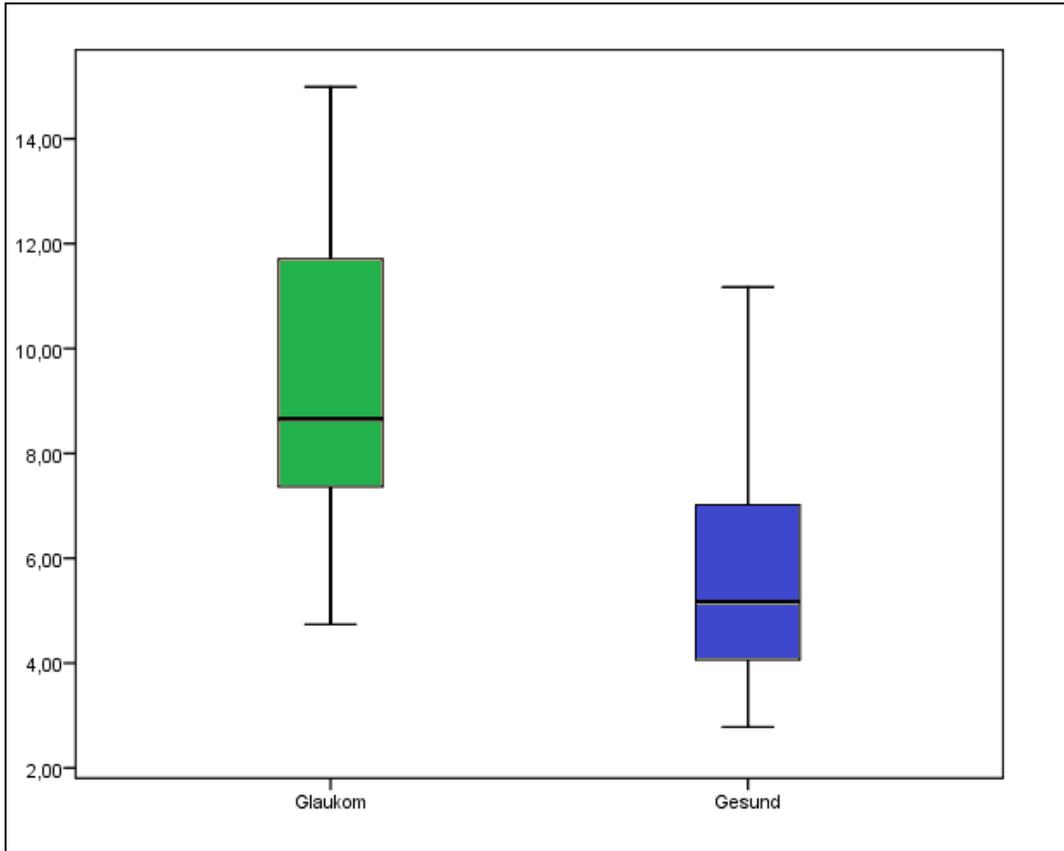


Abb.15: Pulsamplitude Venen, RE

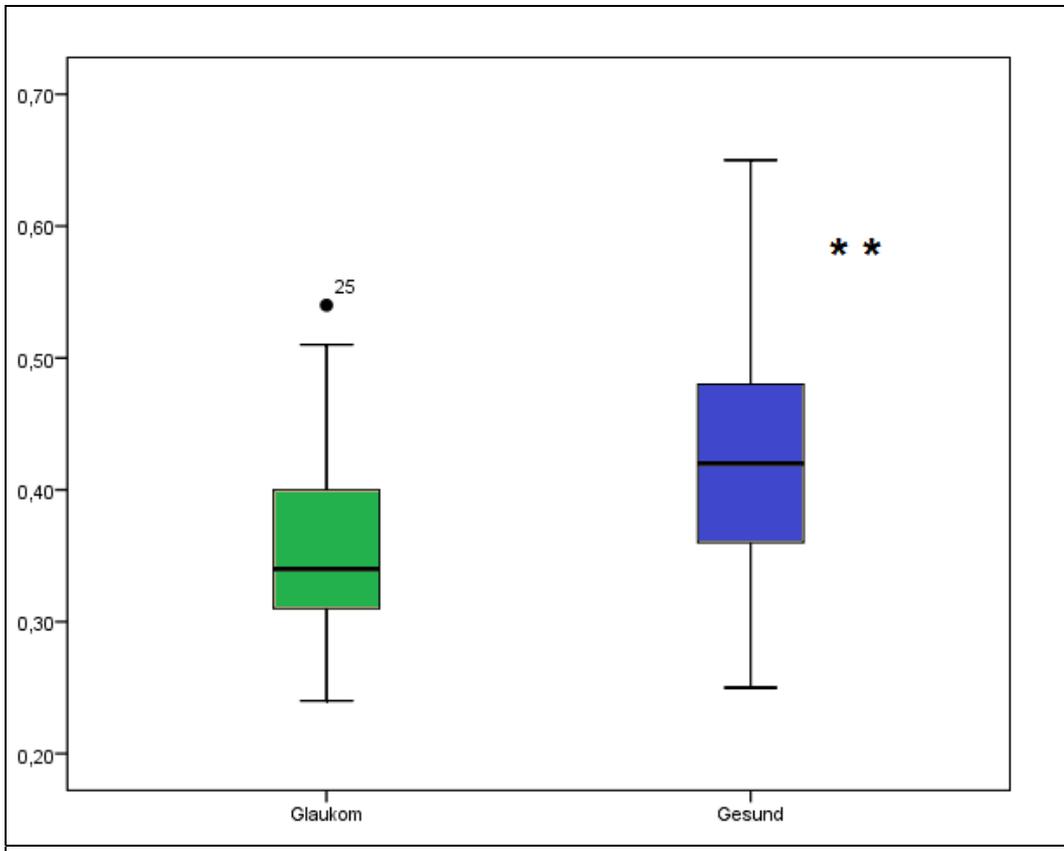


Abb.16: Normierte Streuung der Pulsamplitude, Arterien, RE

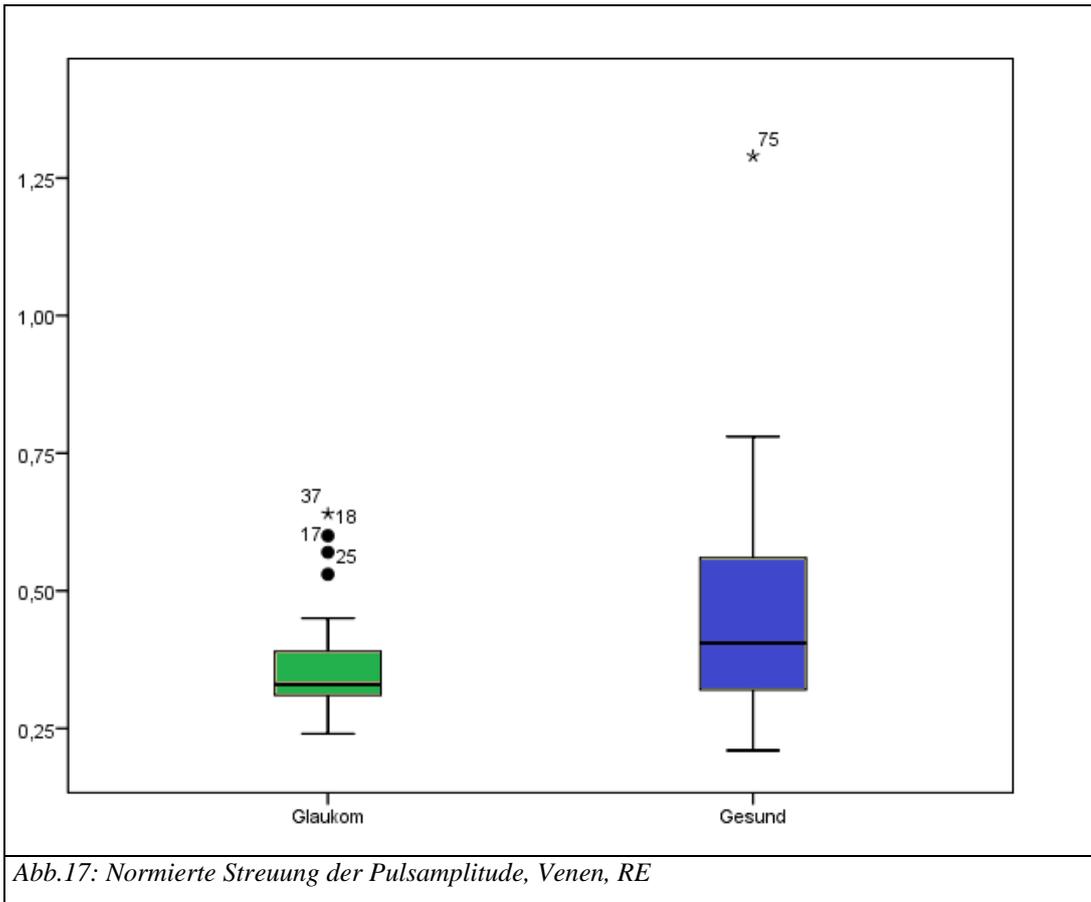
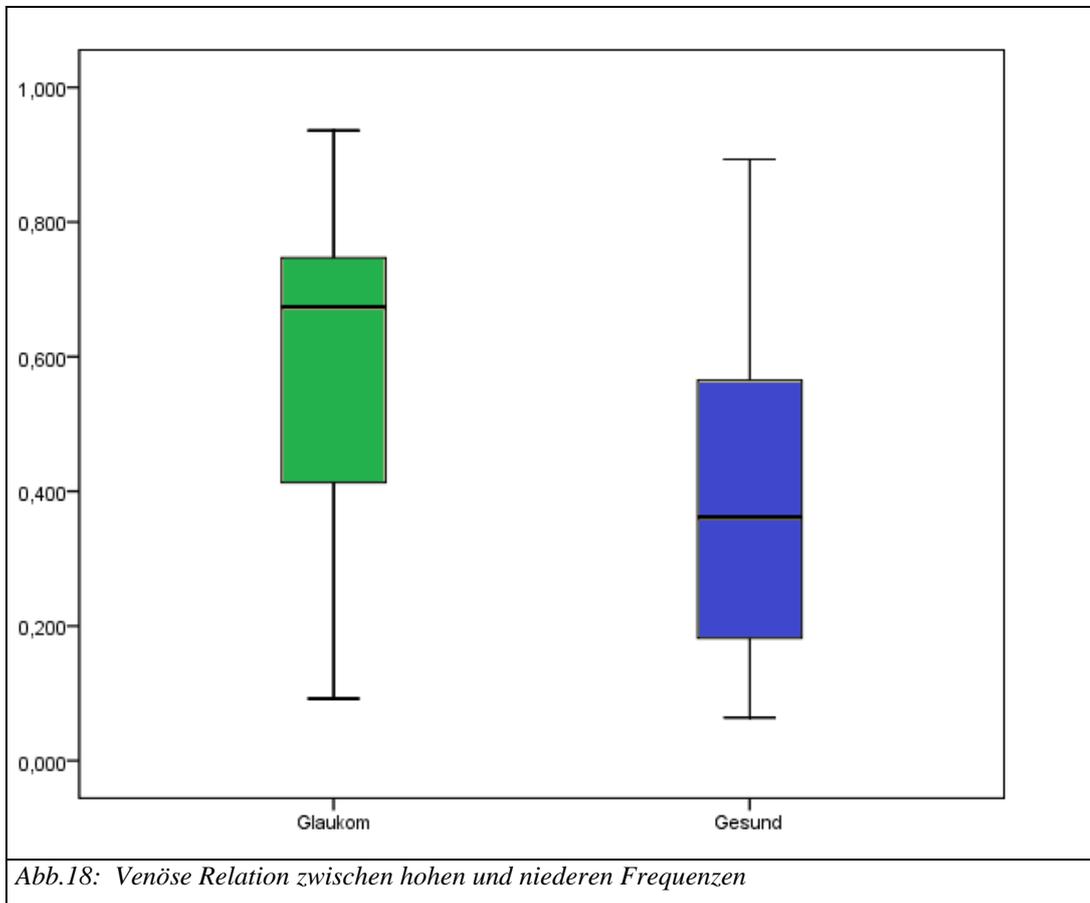


Abb.17: Normierte Streuung der Pulsamplitude, Venen, RE

Weiterhin zeigte die Relation von hohen zu niedrigen Frequenzen bei Venen eine ausgeprägtere Prävalenz hoher Frequenzen bei den an Glaukom erkrankten Probanden.



Keine signifikanten statistischen Unterschiede zwischen Glaukom-Patienten und gesunden Probanden ergaben sich bei der Untersuchung des arteriellen Gefäßdurchmessers, der Phasenverschiebung zwischen arteriellen und venösen Schwingungen (Lag), der venösen wie der arteriellen Periode der hohen Frequenzen und der arteriellen Periode der niedrigen Frequenzen. Auch die Relation zwischen hohen und niedrigen Frequenzen bei Arterien zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Alle Werte, das Signifikanzniveau und die Verteilung, finden sich in Tabelle 4.

Tab. 4 Ergebnisse

	Glaukom				Gesunde				S.-N.
	MW \pm SD	Median(1.Q.;3.Q)	Max	Min	MW \pm SD	Median(1.Q.;3.Q)	Max	Min	
A.Gef. Drchm {RE}	115,2 \pm 15,3	114,4(103,5; 124,7)	154,3	85,3	112,0 \pm 15,5	111,4(100,8; 119)	149,8	72,4	n.s.
V.Gef. Drchm {RE}	138,3 \pm 19,6	138,1(123,6; 149,7)	186,6	101	147,9 \pm 14,9	147,5(137,4; 156,6)	181,6	110,2	p<0,05
Max KKF	n.n.	0,16(0,11; 0,25)	0,60	0,10	n.n.	0,31(0,18; 0,45)	0,60	0,10	p<0,01
Lag {s}	n.n.	0,12(-0,06; 0,99)	9,30	-20,50	n.n.	0,16(0; 1,33)	9,50	-14,20	n.s.
A. Periode HF {s}	0,88 \pm 0,10	0,84(0,80; 0,95)	1,12	0,72	0,92 \pm 0,84	0,89(0,84; 1,00)	1,20	0,64	n.s.
A. Koef.Period HF	n.n.	0,06(0,05; 0,07)	0,11	0,02	n.n.	0,07(0,05; 0,11)	0,19	0,02	p<0,05
A. Pulsamplitude (PA), HF {RE}	n.n.	11,5(9,4; 13,9)	25,9	5,3	n.n.	4,8(3,5; 5,8)	11,6	2,1	p<0,01
A. norm.Streuung PA HF {RE}	n.n.	0,34(0,31; 0,39)	0,54	0,24	n.n.	0,42(0,36; 0,48)	0,65	0,25	p<0,01
V. Periode HF {s}	n.n.	0,92(0,80; 1,00)	0,72	1,64	n.n.	0,88(0,81; 1,00)	0,68	1,20	n.s.
V. Koef.Period HF {s}	n.n.	0,08(0,06; 0,1)	0,21	0,03	n.n.	0,12(0,07; 0,16)	0,41	0,02	p<0,05
V. Koef.Stab HF	n.n.	13,96(5,99; 20,00)	20,00	1,24	n.n.	17,24(10,05; 20,00)	20,0	1,96	n.s.
V. Pulsamplitude (PA), HF {RE}	n.n.	8,7(7,5; 11,6)	15	4,7	n.n.	5,2(4,1; 7,0)	11,2	2,8	p<0,01
V. norm.Streuung PA HF {RE}	n.n.	0,33(0,31; 0,39)	0,64	0,24	n.n.	0,4(0,32; 0,56)	1,29	0,21	p<0,05
A. Periode NF {s}	n.n.	4,12(3,14; 6,36)	10,52	2,00	n.n.	4,88(3,61; 7,63)	17,44	2,26	n.s.
A. Koef.Period NF	n.n.	0,10(0,08; 0,14)	1,69	0,10	n.n.	0,170,11; 0,48)	1,96	0,03	p<0,05
A. Relation HF/NF	n.n.	0,66(0,34; 0,75)	0,83	0,09	n.n.	0,55(0,29; 0,73)	1,47	0,05	n.s.
V. Periode NF {s}	n.n.	4,22(3,45; 6,24)	14,92	2,06	n.n.	7,55(4,20; 10,00)	19,76	2,70	p<0,01
V. Koef.Period NF	n.n.	0,12(0,10; 0,26)	1,39	0,06	n.n.	0,53(0,20; 1,64)	2,33	0,05	p<0,01
V.Relation HF/NF	n.n.	0,67(0,44; 0,75)	0,94	0,09	n.n.	0,36(0,18; 0,56)	0,89	0,06	p<0,01

n.n.= nicht normalverteilt, *n.s.* = nicht signifikant

4. Diskussion

4.1. Einschränkungen

Um die vorliegenden Ergebnisse korrekt interpretieren zu können, sind folgende Punkte zu beachten.

Zunächst finden sich in der Gruppe der Glaukom-Erkrankten bereits aus anderen Studien bekannte Störfaktoren auf die retinale Mikrozirkulation. Ein Teil dieser Gruppe ist beispielsweise an einer arteriellen Hypertonie erkrankt. Man weiß, dass eine Erhöhung des Blutdruckes Einfluss auf den Bayliss-Effekt nimmt [5]. So ist anzunehmen, dass arterielle Hypertonie Einfluss auf die Versuchsergebnisse hat. Eine Arbeit von Nagel, et al. [34] hat jedoch gezeigt, dass der Einfluss des Blutdrucks auf den Gefäßdurchmesser zu vernachlässigen ist, sofern der Blutdruck statistisch nicht signifikant schwankt. Bei beiden untersuchten Probandengruppen wurde vor dem Beginn der Messung eine Ruhezeit von mindestens 20 min eingehalten und während der Untersuchung immer wieder der Blutdruck gemessen, um sicherzustellen, dass keine Fehler durch schwankende Blutdruckwerte entsehen (siehe Kapitel 2.2.2 und 2.3.2). Auch der Konsum von kreislaufwirksamen Substanzen wie Koffein, Teein oder Nikotin war den Probanden am Untersuchungstag nicht gestattet.

Der RVA zeigt bei sorgfältiger Untersuchungsroutine eine Fehlerquote von unter einem Prozent und eine gute Reproduzierbarkeit [37,46]. Hier muss die Tatsache, dass die beiden Gruppen jeweils in einer anderen Klinik von einer anderen Arbeitsgruppe untersucht worden sind, als Fehlerquelle diskutiert werden. Allerdings ist das augenheilkundliche Fachpersonal beider Arbeitsgruppen im Umgang mit dem RVA geschult und routiniert, die Standardmessprinzipien [11] wurden eingehalten, somit können eventuelle Unterschiede in der Handhabung vernachlässigt werden.

Die verschiedenen Antiglaukomtherapien, unter der die Glaukom-Patienten am Untersuchungstag standen (siehe Tabelle 1), nehmen nachweislich

Einfluss auf das retinale Gefäßverhalten [2-4,9,12,17,19,44]. Da die vorliegenden Daten der Glaukom-Gruppe (wie in 2.2 beschrieben) aus Wien stammen, war es nicht möglich, die genaue Medikation der letztlich von uns untersuchten Patienten zu ermitteln. Im Folgenden werden, die einzelnen signifikanten Unterschiede auch auf ihren möglichen Einfluss durch die Glaukommedikation hin diskutiert. Im Vorhinein sei schon erwähnt, dass die Ergebnisse in vielen Teilen der bis jetzt unveröffentlichten Studie von Lanzl et al. [28] ähneln. In jener Studie wurden elf Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom nach einer Medikamentenkarenz von drei Wochen untersucht, und die ermittelten Werte wurden mit elf altersgematchten Gesunden verglichen.

Ein Teil der Glaukom-Gruppe litt außerdem an weiteren gefäßrelevanten Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, Hypercholesterinämie und koronarer Herzkrankheit. Auch hier stellt sich die oben genannte Problematik, weswegen sie hier nicht berücksichtigt werden.

4.2. Ergebnisdiskussion

4.2.1. Durchschnittlicher Durchmesser der venösen und arteriellen Gefäße

In der Vorstudie fanden sich keine Unterschiede zwischen Gesunden und Glaukom-Patienten. In hiesiger Untersuchung hat sich jedoch ein signifikant größerer Durchmesser der retinalen Venen bei der Gruppe der an Glaukom Erkrankten gezeigt. Es fragt sich, ob dies an der Glaukom-Medikation liegt. Nach den Aussagen mehrerer Studien [2-4,9,17,19,44] nehmen gängige Glaukom-Medikationen wie Latanoprost, nicht selektive lokal angewendete β -Blocker, Dorzolamide oder Brimodine keinen Einfluss auf den Gefäßdurchmesser oder die autoregulatorische Funktion der retinalen Gefäße. Die Ursache ist fraglich. Eventuell ist die venöse Basisregulation beim Glaukom gestört. Auch die Medikation kommt indirekt als Verursacher dieser Abweichung in Frage. Auch könnte der Bayliss-Effekt [35] nach der Senkung des vormals erhöhten IOP gestört sein.

4.2.2. Zeitliche Verschiebung einer Gefäßreaktion zwischen Arterien und Venen, lag.s

Lag.s beschreibt die zeitliche Verschiebung einer Gefäßreaktion zwischen Arterien und Venen. Ermittelt wurde dies mit der Kreuzkorrelationanalyse. Es hat sich hier kein unterschiedliches Verhalten zwischen den beiden Probandengruppen gezeigt. Die Ergebnissen ähneln bei beiden Untersuchungsgruppen der Studie von Kotliar et al. [23], welche die zeitlichen Oszillationen der retinalen Gefäße bei gesunden Freiwilligen unterschiedlichen Alters untersucht hat.

4.2.3. Maximaler Kreuzkorrelationskoeffizient (Max. KFF)

Diese Autokorrelationsfunktion korreliert die Eigenschaften der Schwingungen von Arterien und Venen miteinander. In einem zusammenhängenden System wie dem Gefäßsystem der Retina, werden Pulsationen der Arterien auf die Venen übertragen [23]. Der Max. KFF zeigte ein kleineres Maß bei den Glaukom-Patienten als bei der Kontrollgruppe. Dies bedeutet, dass sich die Art der zeitlichen Schwingungen zwischen Arterien und Venen bei den an Glaukom Erkrankten vor allem bei Venen signifikant deutlicher unterscheidet als bei den Gesunden. Dies deutet auf eine gestörte vaskuläre Regulation der Durchblutung bei Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom hin.

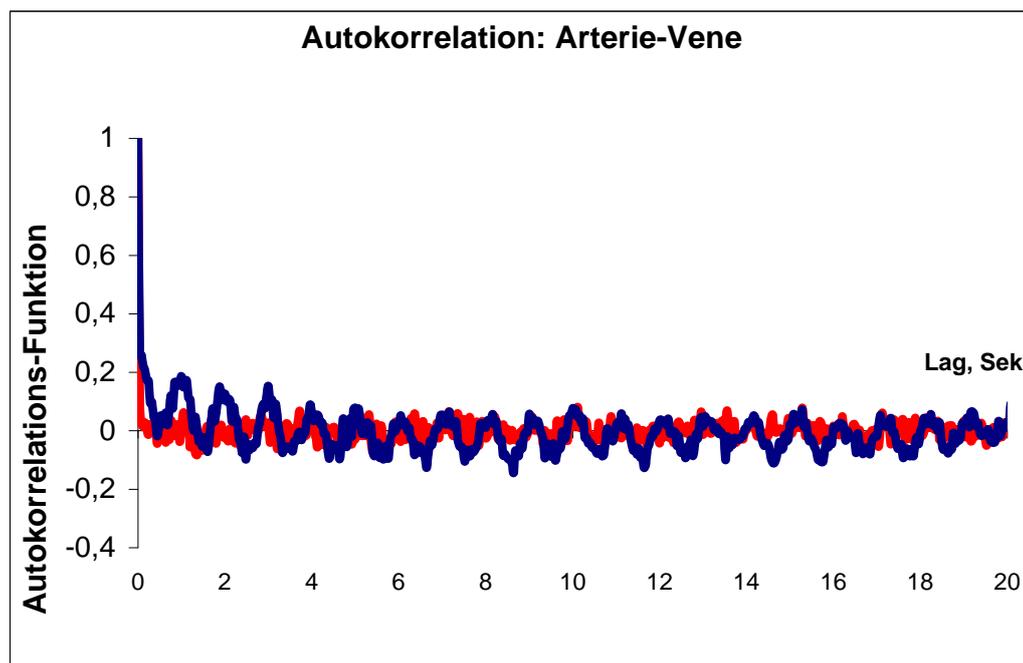


Abb. 19: Autokorrelation bei 59-jährigen Glaukom-Patienten

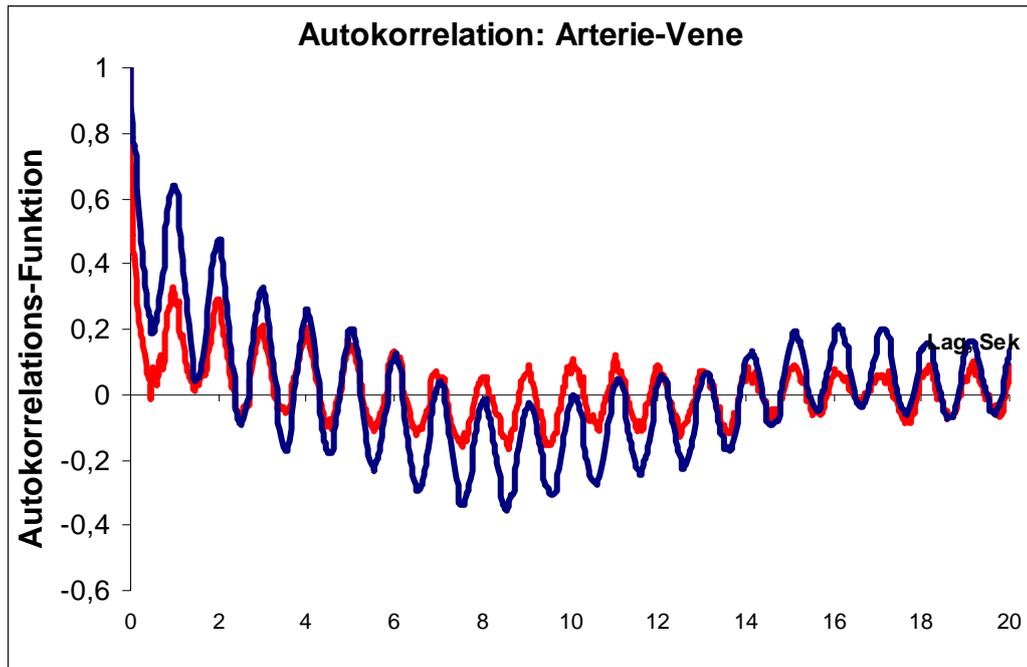


Abb. 20: Autokorrelation bei 59-jährigen Gesunden

4.2.4. Arterielle und venöse Periode hoher Frequenzen

In der Studie von Kvermo et al. sind diese Frequenzbereiche kardialen Ursprungs [26]. Arteriell entsprechen sie also der Pulswelle, venös dem Venenpuls. Hier fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Es scheint in diesem Bereich keine gestörte Funktion zu geben.

4.2.5. Arterielle und venöse Periode niedriger Frequenzen

In der Studie von Kvermo et al. [26] sind diese Frequenzbereiche (Oszillationen von 3,6-9/sec) myogenen Ursprungs [22,26]. Die Patientengruppe zeigt hier eine signifikant kürzere Periode der venösen Gefäße. Dies spricht für eine Störung des regulatorischen, myogenen Gefäßverhaltens der retinalen Venen.

In der Vorstudie fand sich dieser Unterschied bei den arteriellen Gefäßen, die venösen Gefäße zeigten lediglich eine statistisch nicht signifikante Tendenz in diese Richtung. Auch bei diesem Ergebnis stellt sich die Frage, ob die medikamentöse Anti-Glaukom-Therapie einen Einfluss auf dieses Ergebnis nimmt.

Zunächst spricht die gezeigte Tendenz der Pilotstudie gegen einen Einfluss durch die Medikation. Allerdings ist der signifikante Unterschied, welcher sich bei den arteriellen Gefäßen gezeigt hat, nicht aufgetreten.

Das in der ursprünglichen Patientengruppe am häufigsten eingenommene Medikament ist Latanoprost aus der Gruppe der Prostaglandinanaloga. Nach einer Arbeit von Georgopoulos, et al. [12] erhöht sich durch diese Medikamentengruppe der pulsatile Blutfluss, die Pulsamplitude und das Pulsvolumen am Auge. Allerdings sind dies Parameter, die sich auf das arterielle Gefäßverhalten zurückführen lassen [42]. Auch die anderen häufig eingenommenen Medikamente wie Timolol, Dorzolamide und Brimodine führen lediglich zu einer leicht erhöhten Perfusion der retinalen Gefäße [17] bzw. ließ sich in verschiedenen Studien kein messbarer Effekt auf die Gefäße ermitteln [2-4,9].

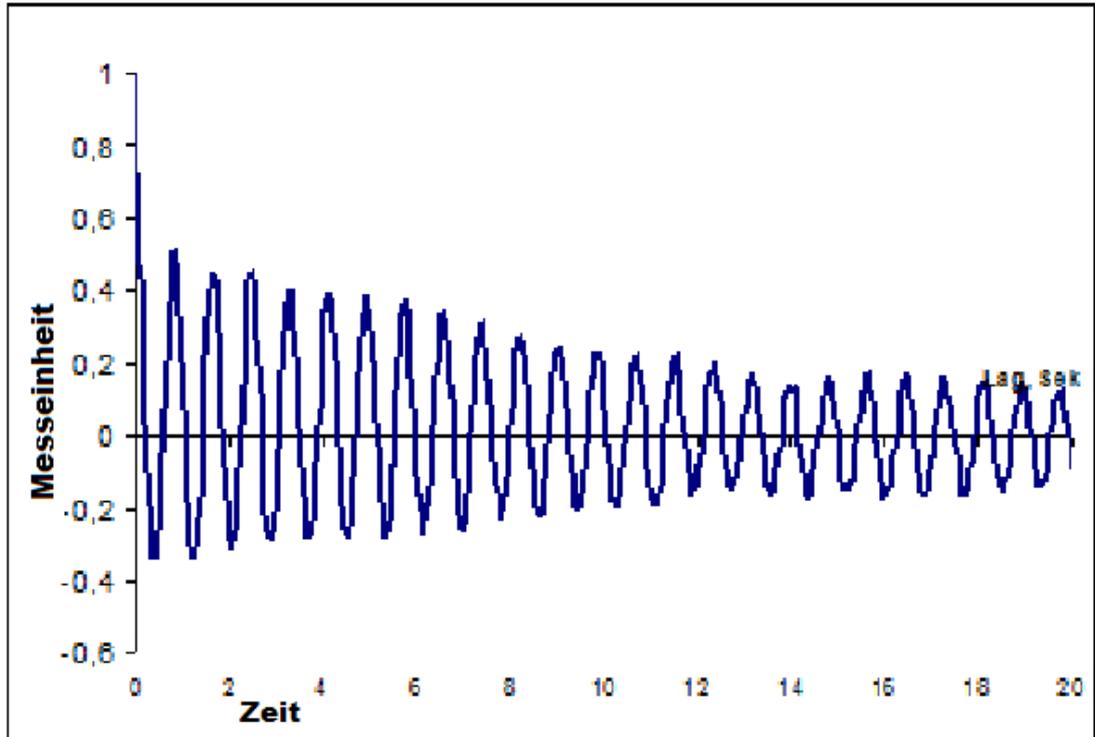


Abb. 21: Zeitliches Verhalten Vene bei einem 67-jährigen Glaukom-Patienten

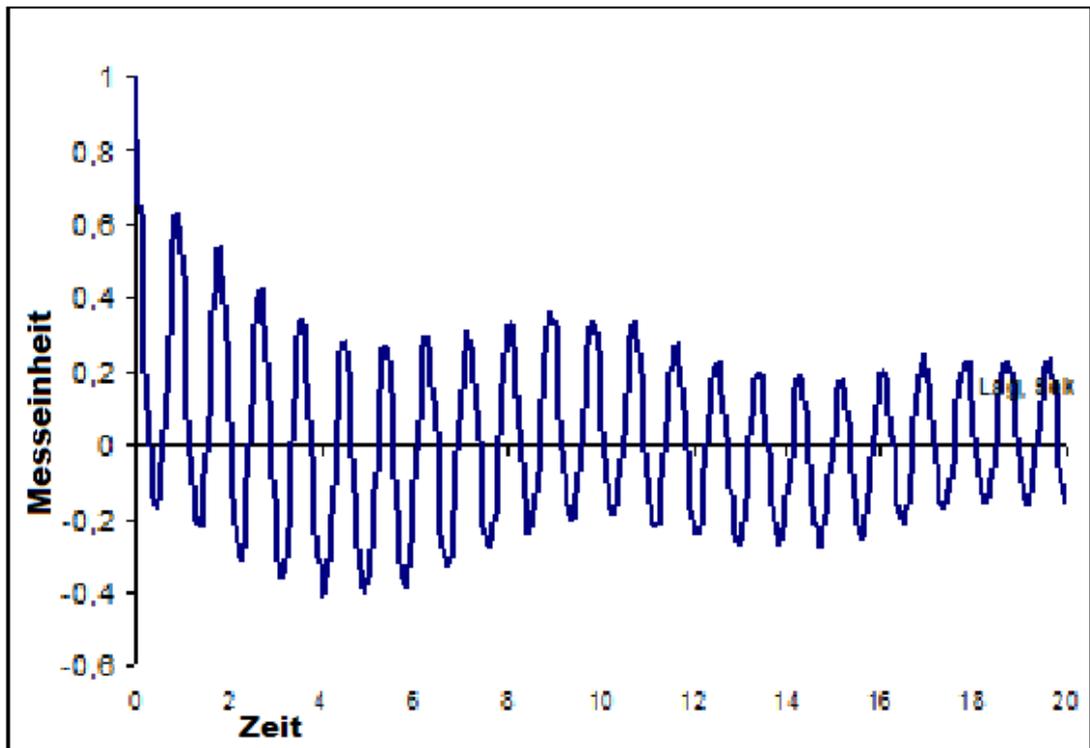


Abb. 22: Zeitliches Verhalten Vene bei einem 67-jährigen Gesunden

4.2.6. Relation zwischen hohen und niedrigen Frequenzen

Diese Berechnung ermittelt jeweils für Venen und Arterien die Prävalenz der hohen Frequenzen, dem kardialen Rhythmus [26] und der niedrigen Frequenzen, den myogenen Gefäßaktionen [22,26].

In dieser Untersuchung findet sich bei den Patienten mit Glaukom eine signifikant höhere Prävalenz des kardialen Rhythmus bei venösen Gefäßen der Retina. Die Gruppe der gesunden Probanden zeigt hier keine Unterschiede. Bei der gesunden Probandengruppe treten in der Untersuchung kardiale und myogene Gefäßreaktionen weitgehend gleichhäufig auf. Daraus lässt sich indirekt schließen, dass die myogene Gefäßreaktion der Glaukom-Patienten gestört ist, da sie weniger stark ausgeprägt ist als die kardialen Gefäßreaktionen. Damit die myogene Gefäßreaktion der kardialen Gefäßreaktion bei der Gruppe der Glaukom-Patienten unterlegen.

4.2.7. Koeffizient der Periodizität, hohe Frequenzen

Hier sind die hohen Frequenzen, die den kardialen Rhythmus beschreiben [26], von beiden Gruppen miteinander verglichen worden. In der Gruppe der an Glaukom Erkrankten fand sich eine signifikant weniger ausgeprägte Periodizität der hohen Frequenzen bei Venen und Arterien, als in der Gruppe der Gesunden. Das zeigt, dass die Ausprägung des kardialen Gefäßverhaltens bei den Glaukompatienten im Vergleich zu den Gesunden abgeschwächt ist.

Da wie im vorhergehenden Punkt beschrieben die myogene der kardialen Gefäßregulation unterlegen ist, unterstützt dieses Ergebnis wiederum die Theorie der gestörten myogenen Gefäßregulation bei Glaukompatienten im Verhältnis zu den Gesunden.

4.2.8. Koeffizient der Periodizität, niedrige Frequenzen

Hier sind die niedrigen Frequenzen, die die myogene Gefäßreaktion beschreiben [26], von beiden Gruppen miteinander verglichen worden. Die Gruppe der Glaukom-Patienten zeigt bei Venen eine signifikant weniger ausgeprägte Periodizität dieser Frequenzen. Auch dieses Ergebnis deutet auf ein grundlegend gestörtes myogenes Gefäßverhalten hin.

4.2.9. Pulsamplitude

Die Glaukom-Patienten haben sowohl bei den Venen als auch bei den Arterien im Vergleich zu den Gesunden eine erhöhte Pulsamplitude sowie eine erhöhte Streuung der Pulsamplitude.

Dies könnte an der Glaukom-Therapie liegen. Georgopoulos et al. [12] hat in einer Studie gezeigt, dass die Therapie mit Latanoprost, dem am häufigsten eingenommene Medikament in der Patientengruppe, eine Erhöhung der okulären Pulsamplitude zur Folge hat. Allerdings wurde die Pulsamplitude mit einem Pneumometer am Augapfel gemessen, zeigt also die Pulsation des gesamten Augapfels und nicht wie hier gemessen an den Blutgefäßen der Retina. Die Anti-Glaukom-Therapie ist hier als Ursache nicht auszuschließen.

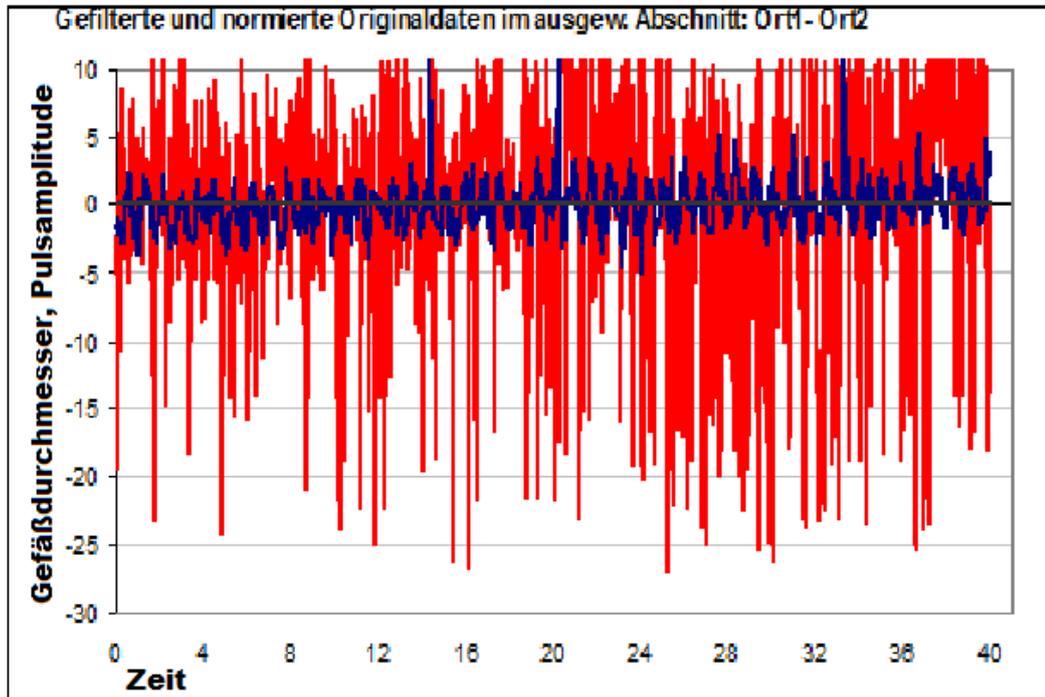


Abb. 23: Gefäßdurchmesseränderungen bei einem 67-jährigen Glaucom-Patienten

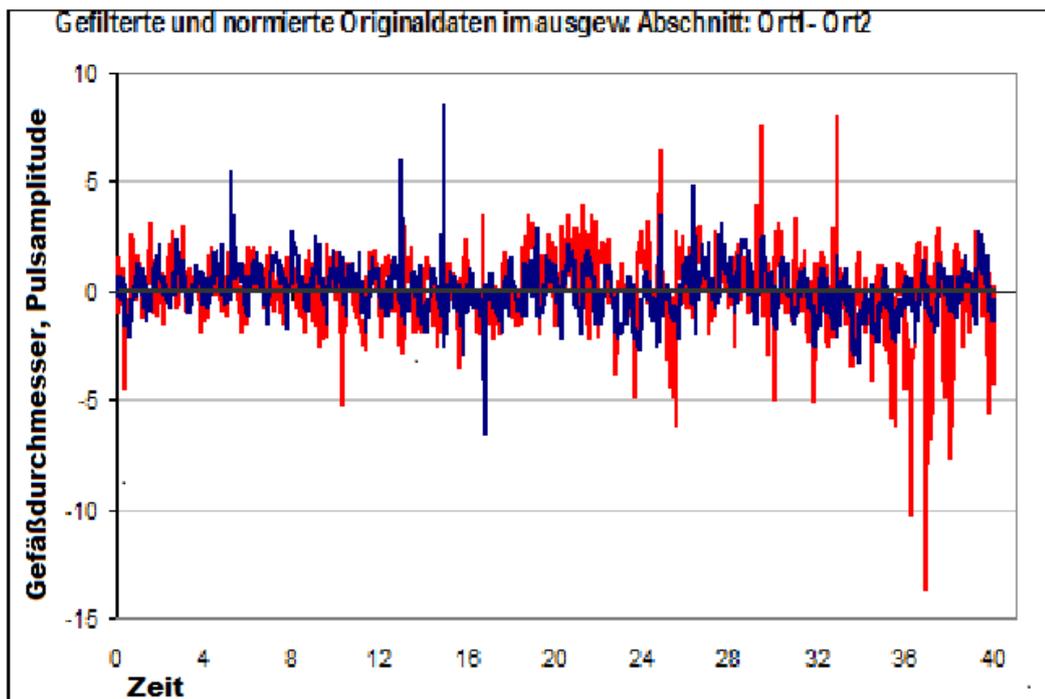


Abb. 24: Gefäßdurchmesseränderungen bei einem 67-jährigen Gesunden

4.3. Zusammenfassende Beurteilung

Es galt zu prüfen, ob sich die in der Pilotstudie von Lanzl et al. [28] gezeigten, signifikant verminderten, myogenen arteriellen Gefäßreaktionen der Retina, sowie die nicht signifikanten Tendenzen von venösen Gefäße der Retina, in einer größeren Studiengruppe nachweisen lassen.

Es sind in jeder Probandengruppe die Daten von 38 Glaukom-Patienten und 38 Gesunden ausgewertet worden.

Betrachtet man die gewonnenen Daten unter den Gesichtspunkten der Studien von Krupatkin[25] und Kvernmo[26], laut denen man 5 verschiedene Frequenzen und deren physiologischen Ursprung in der Gefäßdurchmessermodulation finden kann, so deuten der maximalen Kreuzkorrelationskoeffizienten (4.2.3), die Periode niedriger Frequenzen (4.2.5) arteriell und venös, die Relation zwischen hohen und niedrigen Frequenzen venös (4.2.6), sowie den Koeffizient der Periodizität hoher und niedriger Frequenzen (4.2.7; 4.2.8), auf eine gestörte Regulation des myogenen Gefäßverhaltens der Venen bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom hin.

Eine Störung der myogenen Gefäßreaktion der arteriellen Gefäße der Retina ließ sich in dieser Untersuchung nicht nachweisen.

Außerdem fand sich ein signifikant größerer Durchmesser der retinalen Venen bei den Glaukom-Patienten im Vergleich mit Gesunden. Auch die Pulsamplitude der Venen und der Arterien ist bei an Glaukom Erkrankten signifikant größer als bei den Gesunden.

Der Einfluss der Antiglaukom-Therapie, unter der die Patientengruppe am Untersuchungstag stand, ließ sich trotz der vorher diskutierten Studien [2-4,9,12,17,19,44] zwar minimieren aber dennoch nicht ganz ausräumen. Ebenso wenig fand sich für Ursachen für den Unterschied der venösen Durchmesser und der Pulsamplitude zwischen den Probandengruppen eine plausible Erklärung.

Weitere Studien sind notwendig um diese Pathomechanismen besser zu verstehen. Patienten mit einem neu diagnostizierten primärem Offenwinkelglaukom müssen vor Therapiebeginn und im Verlauf der Therapie mit der hier verwendeten Methode untersucht werden, um besser beurteilen zu können, ob das retinale Gefäßverhalten die mögliche Ursache oder Folge eines primären Offenwinkelglaukoms ist bzw. in wie weit die Antiglaukomtherapie für die erhobenen Messergebnisse verantwortlich ist.

5. Zusammenfassung

Das Glaukom ist nach dem Diabetes mellitus die zweithäufigste Erblindungsursache in den Industrieländern [27]. Es ist bekannt, dass nicht alleine der erhöhte Augeninnendruck die Prognose bestimmt [6,13,20].

Vaskuläre Mechanismen und Durchblutungsstörungen spielen bei der Pathogenese des primären Offenwinkelglaukoms eine Rolle [16,30,41,45,46]. Ein besseres Verständnis hierüber könnte genauere prognostische Einschätzungen ermöglichen und die Therapieansätze des primären Offenwinkelglaukoms zukünftig erweitern und verbessern [1].

In einer Pilotstudie von Lanzl et al. [28], in der elf Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom mit elf Gesunden verglichen wurden, fand sich eine deutlich verminderte myogene Gefäßreaktion der retinalen Arterien bei Glaukompatienten. Auch die venösen Gefäße der Retina zeigten eine Tendenz in diese Richtung.

Die hier durchgeführte Studie soll mit einer größeren Studienpopulation zu aussagekräftigeren Ergebnissen führen.

Untersucht worden sind die Daten von 103 Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom unter Therapie und mit normalem Augeninnendruck aus einer Studie der Arbeitsgruppe von Schmetterer et al.[41]. Die Daten der Kontrollgruppe stammen von 155 anamnestisch Gesunden aus einer Studie der Arbeitsgruppe von Hanssen et al. [23].

Beide Gruppen wurden mit dem Retinal Vessel Analyzer (RVA) [11] untersucht und die so entstandenen Video-Aufnahmen für diese Studie nachuntersucht. Mittels der Fourier-Analyse, der Autokorrelationsanalyse und der Kreuzkorrelationsanalyse wurden die so erfassten Rohdaten weiter verarbeitet. Mit diesen Berechnungen lassen sich periodische Schwingungen und Oszillationen der Gefäße voneinander trennen. Die verschiedenen Frequenzen lassen sich dann wiederum einem bestimmten physiologischen Ursprung, z.B. Pulsationen oder Atemwellen, zuordnen [25,26].

Letztlich lieferten 38 Probanden in der Patientengruppe ($61,1 \pm 6,8$ Jahre) ausreichende Messdaten, die mit den Daten von 38 gesunden Probanden ($61,5 \pm 7,2$ Jahre) verglichen wurden.

In der Gruppe der Glaukom-Patienten fanden sich signifikant größere Gefäßdurchmesser der gemessenen venösen Gefäßabschnitte ($p < 0,05$). Die Frequenzen, die das Schwingungsverhalten von Arterien und Venen miteinander beschreiben, sind bei den Glaukom-Patienten signifikant niedriger als bei den Gesunden (maximaler Kreuzkorrelationskoeffizient ($p < 0,01$)). Die Frequenzbereiche myogenen Ursprungs zeigen bei den Venen der Patientengruppe eine Störung des myogenen regulatorischen Gefäßverhaltens (Venöse Periode, niedrige Frequenzen: $p < 0,05$; Koeffizient der Periodizität, niedrige Frequenzen: $p < 0,01$). Der Vergleich der Gefäßreaktionen kardialen Ursprungs mit den myogenen Gefäßreaktionen, zeigt eine Unterlegenheit der myogenen Gefäßreaktion gegenüber der kardialen Gefäßreaktion bei den venösen Gefäßen (Relation hohe und niedrige Frequenzen: $p < 0,01$; Koeffizient der Periodizität, hohe Frequenzen: $p < 0,05$). Die Pulsamplitude der Venen und der Arterien ist bei Glaukom-Patienten signifikant größer als bei den Gesunden ($p < 0,01$).

In dieser Arbeit wurde nachgewiesen, dass bei Glaukom-Patienten unter Therapie eine gestörte Regulation des myogenen Gefäßverhaltens retinaler Venen besteht.

Eine Störung der myogenen Gefäßreaktion retinaler Arterien ließ sich in dieser Untersuchung nicht nachweisen.

Für den Unterschied der venösen Durchmesser und der Pulsamplitude retinaler Gefäße zwischen den Probandengruppen fand sich keine plausible Erklärung.

Weitere Studien sind notwendig um diese Pathomechanismen besser differenzieren zu können. Patienten mit einem neu diagnostizierten primären

Offenwinkelglaukom müssen vor Therapiebeginn und im Verlauf der Therapie mit der hier verwendeten Methode untersucht werden, um besser beurteilen zu können, ob das retinale Gefäßverhalten die mögliche Ursache oder die Folge eines primären Offenwinkelglaukoms ist bzw. in wie weit die Antiglaukomtherapie für die erhobenen Messergebnisse verantwortlich ist.

6. Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. Anderson DR. Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma. *Survey of ophthalmology*. Jun 1999;43 Suppl 1:S5-9.
2. Arend O, Harris A, Arend S, Remky A, Martin BJ. The acute effect of topical beta-adrenoreceptor blocking agents on retinal and optic nerve head circulation. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. Feb 1998;76(1):43-49.
3. Arend O, Harris A, Wolter P, Remky A. Evaluation of retinal haemodynamics and retinal function after application of dorzolamide, timolol and latanoprost in newly diagnosed open-angle glaucoma patients. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. Oct 2003;81(5):474-479.
4. Bergstrand IC, Heijl A, Harris A. Dorzolamide and ocular blood flow in previously untreated glaucoma patients: a controlled double-masked study. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. Apr 2002;80(2):176-182.
5. Blum M, Bachmann K, Wintzer D, Riemer T, Vilser W, Strobel J. Noninvasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. Apr 1999;237(4):296-300.
6. Broadway DC, Nicolela MT, Drance SM. Optic disk appearances in primary open-angle glaucoma. *Survey of ophthalmology*. Jun 1999;43 Suppl 1:S223-243.

7. Eichler HJK, H-D; Sahm, J;. *Das Neue Physikalische Grundpraktikum*. Springer Verlag 2006.
8. Feke GT, Pasquale LR. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. *Ophthalmology*. Feb 2008;115(2):246-252.
9. Feke GT, Hazin R, Grosskreutz CL, Pasquale LR. Effect of brimonidine on retinal blood flow autoregulation in primary open-angle glaucoma. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. Aug 2011;27(4):347-352.
10. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *The British journal of ophthalmology*. Feb 2002;86(2):238-242.
11. Garhofer G, Bek T, Boehm AG, Gherghel D, Grunwald J, Jeppesen P, Kergoat H, Kotliar K, Lanzl I, Lovasik JV, Nagel E, Vilser W, Orgul S, Schmetterer L, Ocular Blood Flow Research A. Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research. *Acta ophthalmologica*. Nov 2010;88(7):717-722.
12. Georgopoulos GT, Diestelhorst M, Fisher R, Ruokonen P, Kriegelstein GK. The short-term effect of latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. Feb 2002;80(1):54-58.
13. Gramer E, G G, eds. *A New Unification Hypothesis of the Pathogenesis of Glaucomas Based on Clinical Studies on Disc Appearance in Relation to the Stage of Visual Field Loss in Different Types of Glaucoma*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Gramer E, Grehn F (Eds.); 1999. Pathogenesis and Risk Factors of Glaucoma.

14. Gramer G, Weber BH, Gramer E. Migraine and Vasospasm in Glaucoma: Age-Related Evaluation of 2027 Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension. *Investigative ophthalmology & visual science*. Dec 1 2015;56(13):7999-8007.
15. Gugleta K, Orgul S, Hasler PW, Picornell T, Gherghel D, Flammer J. Choroidal vascular reaction to hand-grip stress in subjects with vasospasm and its relevance in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. Apr 2003;44(4):1573-1580.
16. Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *American journal of ophthalmology*. Nov 15 1994;118(5):642-649.
17. Harris A, Arend O, Arend S, Martin B. Effects of topical dorzolamide on retinal and retrobulbar hemodynamics. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. Dec 1996;74(6):569-572.
18. Harris A, Spaeth G, Wilson R, Moster M, Sergott R, Martin B. Nocturnal ophthalmic arterial hemodynamics in primary open-angle glaucoma. *Journal of glaucoma*. Jun 1997;6(3):170-174.
19. Harris A, Jonescu-Cuypers CP. The impact of glaucoma medication on parameters of ocular perfusion. *Current opinion in ophthalmology*. Apr 2001;12(2):131-137.
20. Hasler PW, Orgul S, Gugleta K, Vogten H, Zhao X, Gherghel D, Flammer J. Vascular dysregulation in the choroid of subjects with acral vasospasm. *Archives of ophthalmology*. Mar 2002;120(3):302-307.
21. Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Circulation research*. Nov 1986;59(5):483-495.

22. Kastrup J, Bulow J, Lassen NA. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. A method for induction of vasomotion. *International journal of microcirculation, clinical and experimental / sponsored by the European Society for Microcirculation*. Apr 1989;8(2):205-215.
23. Kotliar KE, Vilser W, Schmidt-Trucksass A, Halle M, Lanzl IM. [Temporal oscillations of retinal vessel diameter in healthy volunteers of different age]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. Jul 2009;106(7):609-618.
24. Kotliar KE, Lanzl IM, Schmidt-Trucksass A, Sitnikova D, Ali M, Blume K, Halle M, Hanssen H. Dynamic retinal vessel response to flicker in obesity: A methodological approach. *Microvascular research*. Jan 2011;81(1):123-128.
25. Krupatkin AI. [Functional evaluation of the perivascular innervation of the skin of the extremities using laser Doppler flowmetry]. *Fiziologija cheloveka*. Jan-Feb 2004;30(1):99-104.
26. Kvernmo HD, Stefanovska A, Bracic M, Kirkeboen KA, Kvernebo K. Spectral analysis of the laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise. *Microvascular research*. Nov 1998;56(3):173-182.
27. Lang GK, ed *Augenheilkunde*. Thieme-Verlag2008; No. 4.
28. Lanzl IK, K. Befunde der dynamischen Gefäßanalyse am Auge bei Gesunden und Glaukom-Patienten mit praxisrelevanter Bedeutung. *nicht veröffentlicht*. nicht veröffentlicht.
29. Liang YB, Zhou Q, Friedman DS, Guo LX, Sun LP, Zong QF, Yang XD, Wang NL. A Population-Based Assessment of 24-Hour Ocular Perfusion Pressure Among Patients With Primary Open Angle Glaucoma: The Handan

- Eye Study. *Asia-Pacific journal of ophthalmology*. Mar-Apr 2016;5(2):127-132.
30. Mitchell P, Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Wong TY, Klein R. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. Feb 2005;112(2):245-250.
 31. Moore D, Harris A, Wudunn D, Kheradiya N, Siesky B. Dysfunctional regulation of ocular blood flow: A risk factor for glaucoma? *Clinical ophthalmology*. Dec 2008;2(4):849-861.
 32. Morgan WH, Hazelton ML, Azar SL, House PH, Yu DY, Cringle SJ, Balaratnasingam C. Retinal venous pulsation in glaucoma and glaucoma suspects. *Ophthalmology*. Aug 2004;111(8):1489-1494.
 33. Nagel E, Vilser W, Lanzl IM. Retinal vessel reaction to short-term IOP elevation in ocular hypertensive and glaucoma patients. *European journal of ophthalmology*. Oct-Dec 2001;11(4):338-344.
 34. Nagel E, Vilser W, Lanzl I. Age, blood pressure, and vessel diameter as factors influencing the arterial retinal flicker response. *Investigative ophthalmology & visual science*. May 2004;45(5):1486-1492.
 35. Nelson MT. Bayliss, myogenic tone and volume-regulated chloride channels in arterial smooth muscle. *The Journal of physiology*. Mar 15 1998;507 (Pt 3):629.
 36. Orgul S, Gugleta K, Flammer J. Physiology of perfusion as it relates to the optic nerve head. *Survey of ophthalmology*. Jun 1999;43 Suppl 1:S17-26.

37. Pache M, Nagel E, Flammer J. [Reproducibility of measurements with the retinal vessel analyzer under optimal conditions]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. Jul 2002;219(7):523-527.
38. Polak K, Dorner G, Kiss B, Polska E, Findl O, Rainer G, Eichler HG, Schmetterer L. Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyser. *The British journal of ophthalmology*. Nov 2000;84(11):1285-1290.
39. Portmann N, Gugleta K, Kochkorov A, Polunina A, Flammer J, Orgul S. Choroidal blood flow response to isometric exercise in glaucoma patients and patients with ocular hypertension. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(10):7068-7073.
40. Resch H, Garhofer G, Fuchsjäger-Mayrl G, Hommer A, Schmetterer L. Endothelial dysfunction in glaucoma. *Acta ophthalmologica*. Feb 2009;87(1):4-12.
41. Resch H, Schmidl D, Hommer A, Rensch F, Jonas JB, Fuchsjäger-Mayrl G, Garhofer G, Vass C, Schmetterer L. Correlation of optic disc morphology and ocular perfusion parameters in patients with primary open angle glaucoma. *Acta ophthalmologica*. Nov 2011;89(7):e544-549.
42. Schmidt L. *Physiologie des Menschen*. Vol 30: Springer-Verlag; 2007.
43. Seifertl BU, Vilser W. Retinal Vessel Analyzer (RVA)--design and function. *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering*. 2002;47 Suppl 1 Pt 2:678-681.
44. Stjærnschantz J, Selen G, Astin M, Resul B. Microvascular effects of selective prostaglandin analogues in the eye with special reference to latanoprost and glaucoma treatment. *Progress in retinal and eye research*. Jul 2000;19(4):459-496.

45. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Archives of ophthalmology*. Feb 1995;113(2):216-221.
46. Vilser W RT, Münch K, Strobel J. Automatic online measurements of retinal vessel diameters. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1996;37:S226.
47. Wang S, Xu L, Wang Y, Wang Y, Jonas JB. Retinal vessel diameter in normal and glaucomatous eyes: the Beijing eye study. *Clinical & experimental ophthalmology*. Dec 2007;35(9):800-807.
48. www.uni-oldenburg.de/fileadmin/user_upload/physik/ag/physikpraktika/download/GPR/pdf/Fourieranalyse.pdf. Fouriranalyse.
49. www.wikipedia.org/wiki/Autokorrelation. Autokorrelation. 2016.

6.2 Abbildungsnachweis

- Abb. 1: Anatomie der retinalen Blutversorgung {<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135094620200008>}
- Abb. 2: Schematischer Aufbau eines Blutgefäßes und der einwirkenden Mediatoren {Orgul et al; *Physiologie of Perfusion as it relates to the optic nerve head. Surv Ophthalmol*, 1999}
- Abb. 3: RVA, schematischer Aufbau {Kaija Polak, et al, *Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyser, Br J Ophthalmol* 2000}
- Abb. 4: Definition des Gefäßdurchmessers {Seifertl, B.U. and W. Vilser, *Retinal Vessel Analyzer (RVA)--design and function. Biomed Tech (Berl)*, 2002}
- Abb. 5: Fundusbild
- Abb. 6: Datenmonitor
- Abb. 7: venöser Gefäßdurchmesser, RE
- Abb. 8: Kreuzkorrelation zwischen Venen und Arterien
- Abb. 9: Koeffizient der Periodizität, arteriell, HF
- Abb. 10: Koeffizient der Periodizität, arteriell, NF
- Abb. 11: Koeffizient der Periodizität, venös, HF
- Abb. 12: Koeffizient der Periodizität, Venen, NF
- Abb. 13: Periode venös, NF
- Abb. 14: Pulsamplitude Arterien, RE
- Abb. 15: Pulsamplitude Venen, RE
- Abb. 16: Normierte Streuung der Pulsamplitude, Arterien, RE
- Abb. 17: Normierte Streuung der Pulsamplitude, Venen, RE
- Abb. 18: Venöse Relation zwischen hohen und niederen Frequenzen
- Abb. 19: Autokorrelation bei 59-jährigen Glaukom-Patienten
- Abb. 20: Autokorrelation bei 59-jährigen Gesunden
- Abb. 21: Zeitliches Verhalten Vene bei einem 67-jährigen Glaukom-Patienten
- Abb. 22: Zeitliches Verhalten Vene bei einem 67-jährigen Gesunden
- Abb. 23, Gefäßdurchmesseränderungen bei einem 67-jährigen Glaucom-Patienten
- Abb. 24 Gefäßdurchmesseränderungen bei einem 67-jährigen Gesunden

6.3 Tabellennachweis

Tab. 1	Antiglaukom-Therapie der Studienpatienten
Tab. 2	Alter (Jahre)
Tab. 3	Frequenzbereiche der Gefäßwandmodulationen (nach [25,26])
Tab. 4	Ergebnisse

6.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. Ines Lanzl für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie für ihre Hilfsbereitschaft und ihren Rat.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. ing. Konstantin Kotliar bedanken für die stetige, intensive und herzliche Betreuung, Hilfe und Unterstützung beim praktischen Teil sowie der Statistik dieser Arbeit auch über seine Münchner Zeit hinaus.

Der Arbeitsgruppe von Univ. Prof. DI Dr. Leopold Schmetterer für die freundliche Aufnahme in ihrem Labor im allgemeinen Krankenhaus Wien und die Erlaubnis die VHS-Kassetten ihrer Studienpatienten für diese Arbeit auszuwerten.

Herrn Professor Dr. med. Hamm für die Erlaubnis die VHS-Kassetten der Kontrollgruppe auszuwerten.

Meiner Schwester, Frau Dr. jur. Julia Kristine Küppers für ihre Unterstützung und ihre Korrekturarbeit.

Herrn Dr. med. Hein Martin Schnell für die Hilfe bei der Formatierung des Textes und seiner steten Aufforderung mit dieser Arbeit fortzufahren.

Meinen Eltern Karl und Marlis Küppers für meine Ausbildung und ihren steten und liebevollen Beistand.