

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Aus der Augenklinik  
des Kopf- und Hautzentrums

Direktor: Prof. Dr. med. Gisbert Richard

**Regulation der Durchblutung des Sehnervenkopfes:  
Neurovaskuläre Kopplung in der A. ciliaris posterior brevis**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Jeannette Mayer  
aus Illertissen

Hamburg 2010

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 4.2.2011**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der  
Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende: PD Dr. med. O. Zeitz**

**Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. G. Richard**

**Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. med. M. Klemm**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Hypothese und Fragestellung der Arbeit</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Diagnostik okulärer Durchblutungsstörungen</b>	<b>3</b>
2.1.1 Blutversorgung des Auges	3
2.1.2 Regulation der Durchblutung am Auge	6
2.1.3 Methoden zur Messung der okulären Durchblutung	10
2.1.4 Untersuchung der okulären Durchblutungsregulation	15
<b>2.2 Okuläre Durchblutungsstörungen am Beispiel des Glaukoms</b>	<b>18</b>
2.2.1 Pathogenese der glaukomatösen Nervenfaserschädigung beim primär chronischen Offenwinkelglaukom	19
<b>2.3 Arbeitshypothese</b>	<b>21</b>
<b>3. Probanden und Methoden</b>	<b>22</b>
<b>3.1 Kontrollgruppe</b>	<b>22</b>
3.1.1 Einschlusskriterien	22
3.1.2 Ausschlusskriterien	22
<b>3.2 Glaukompatienten</b>	<b>23</b>
3.2.1 Einschlusskriterien	23
3.2.2 Ausschlusskriterien	23
<b>3.3 Untersuchungsmethoden</b>	<b>24</b>
3.3.1 Visus	24
3.3.2 Augeninnendruck	24
3.3.3 Ophthalmologische Untersuchung	24
3.3.4 Perimetrie	25
3.3.5 Antiglaukomatöse Medikation	25
3.3.6 Doppler-Sonographie	25
3.3.7 Erzeugung des Flickerlichtes	27
3.3.8 Blutdruckmessung	27

<b>3.4 Messprotokolle</b>	<b>27</b>
3.4.1 Basisprotokoll	28
3.4.2 Standardprotokoll	28
3.4.3 Reproduzierbarkeitsprotokoll	29
<b>3.5. Datenverarbeitung und Statistik</b>	<b>29</b>
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>31</b>
<b>4.1 Basischarakterisierung der untersuchten Personengruppen</b>	<b>31</b>
<b>4.2 Ergebnisse des Basisprotokolls</b>	<b>33</b>
<b>4.3 Effekt des Flickerlichtes auf die Durchblutung (Standardprotokoll)</b>	<b>34</b>
<b>4.4 Reproduzierbarkeit</b>	<b>36</b>
<b>5. Diskussion</b>	<b>39</b>
<b>5.1. Limitierungen der Studie</b>	<b>43</b>
<b>5.2. Ausblick</b>	<b>44</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>45</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>46</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>47</b>
<b>9. Anhang</b>	<b>55</b>
<b>10. Danksagung</b>	<b>57</b>
<b>11. Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>58</b>

## **1. Hypothese und Fragestellung der Arbeit**

1) Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Blutversorgung des Auges sind Regelmechanismen erforderlich, so dass die Durchblutung an die neuronale Aktivität gekoppelt wird. Die Arbeit prüft die Hypothese, dass in der kurzen hinteren Ziliararterie die Durchblutung über das Prinzip der neurovaskulären Kopplung reguliert wird.

2) Es wird vermutet, dass die neurovaskuläre Kopplung in der kurzen hinteren Ziliararterie bei Glaukompatienten defekt ist.

## 2. Einleitung

Zahlreiche okuläre Erkrankungen gehen mit einer gestörten Durchblutung einher. Grundsätzlich werden hierbei zwei Formen der Durchblutungsstörung unterschieden. Man unterscheidet die okklusiven Durchblutungsstörungen von Störungen der Durchblutungsregulation [1].

Unter okklusiven Durchblutungsstörungen sind meist Arteriosklerose-assoziierte Verschlüsse okulärer Gefäße zu verstehen. Besonders anfällig für solche Ereignisse sind retinale Gefäße, also die Zentralarterie und -vene sowie ihre jeweiligen Äste, da es sich bei der Zentralarterie um eine funktionelle Endarterie handelt [2]. Gleichzeitig ist die Netzhaut ein Gewebe mit einem hohen Sauerstoffverbrauch: die venöse Sauerstoffsättigung beträgt 38% weniger als die arterielle Sauerstoffsättigung [3]. Folglich führt ein Gefäßverschluss rasch zu einer Hypoxie und zu einem irreversiblen Untergang neuronalen Netzhautgewebes. Funktionell führt diese Schädigung zu einem Visusabfall bis hin zur Erblindung [4]. Häufig leiden Patienten mit okklusiven Ereignissen bereits im Vorfeld an internistischen Grunderkrankungen im Sinne kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie z.B. Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus [4].

Von okklusiven Durchblutungsstörungen am Auge abzugrenzen sind Störungen der Durchblutung auf dem Boden einer vaskulären Fehlregulation [1]. Die Durchblutung am Auge ist, wie z.B. im Gehirn, lokal autoreguliert und wird auf diesem Wege den metabolischen Erfordernissen angepasst [5]. Systemische Schwankungen des Perfusionsdruckes werden durch eine entsprechende lokale Gegenregulation ausgeglichen. Bekannte Beispiele für solche vaskuläre Dysregulationen an anderen Organen sind beispielsweise das Raynaud Syndrom, bei dem es zu einer gestörten Durchblutung in den akralen Endstrombahnen kommt [6] oder auch die Migräne, bei der intrazerebrale Gefäße vasospastisch reagieren [7]. Ein ähnliches Phänomen findet man am Auge bei Patienten mit primär chronischem Offenwinkelglaukom [8].

Es gibt Studien, die belegen, dass die lokale Durchblutungsstörung bei Glaukompatienten mit einer Progression vergesellschaftet ist, so dass sie zumindest als wichtiger Co-Faktor in der Pathogenese der Erkrankung zu sehen ist [1].

## **2.1 Diagnostik okulärer Durchblutungsstörungen**

Während retinale Gefäßverschlüsse schon funduskopisch sichtbar sind und mit Hilfe der Fluoreszein-Angiographie weitergehend morphologisch charakterisiert werden können [9, 10], ist die Diagnostik von Störungen der okulären Durchblutungsregulation messtechnisch ein in vielen Belangen ungelöstes Problem. Es stehen zwar verschiedene Verfahren zur abschätzenden Untersuchung der okulären Hämodynamik zur Verfügung, allerdings ist keines dieser Verfahren in der Lage die entscheidende Größe der Hämodynamik, das Blutzeitvolumen des Auges oder einzelner Gefäßabschnitte zu bestimmen [11]. Des Weiteren muss in das Untersuchungsprotokoll ein Manöver integriert werden, mit dem die Durchblutungsregulation des Auges beansprucht wird [12-15].

Im Folgenden wird zunächst das Problem der Messtechnik erörtert. Hierzu ist es neben den technischen Methoden notwendig, auch die anatomischen Gegebenheiten zu beachten.

### **2.1.1 Blutversorgung des Auges**

Das Auge wird mit Blut aus der A. ophthalmica versorgt, die der A. carotis interna entspringt. Die A. ophthalmica verläuft ausgehend von der mittleren Schädelgrube durch den Canalis opticus in die Orbita. Dort verläuft sie erst lateral des Sehnerven und dann medial, schließlich zieht sie mit dem Musculus obliquus superior nach ventral wo sie sich in zwei extraokuläre Endäste aufteilt.

Aus der A. ophthalmica zweigen in ihrem Verlauf zahlreiche Arterien ab, die neben dem Auge auch viele Strukturen außerhalb des Auges versorgen, wie zum Beispiel: Teile der Lider, die Schleimhaut der Siebbeinzellen und die Tränendrüse [16, 17]. Im Folgenden werden ausschließlich Arterien berücksichtigt die der Versorgung des Augapfels und des Sehnerven dienen. Die Venen des Auges drainieren teils zum Sinus cavernosus und teils zum Plexus pterygoideus.

Im Auge gibt es zwei Gefäßsysteme, die unterschieden werden müssen. Das eine umfasst nur die Retina und wird von der A. centralis retinae gespeist, das andere wird von den Aa. ciliares zur Versorgung der Chorioidea gebildet. Zur Speisung des retinalen Gefäßsystems tritt die A. centralis retinae etwa 10 mm hinter dem Augapfel in den Sehnerv ein und läuft dann zentral bis zum Discus nervi optici, wo sie ein Gefäßnetz um den Sehnerv bildet, den Circulus vasculosus nervi optici. Beim Eintritt des Sehnerven in das Auge, der Papilla nervi optici, teilt sich die A. centralis retinae in einen oberen und unteren Ast, die sich schließlich weiter in jeweils einen temporalen und einen nasalen Endast aufzweigen. Diese Endäste sind die funduskopisch sichtbaren Netzhautgefäße.

Die mit den Arterien verlaufenden Venen der Netzhaut leiten das Blut in die Vena centralis retinae ab, die parallel zur A. centralis retinae verläuft.

Das chorioidale Gefäßsystem wird von den aus der A. ophthalmica entspringenden Aa. ciliares gebildet. Sie bestehen aus einigen Aa. ciliares anteriores und meist zwei Aa. ciliares posteriores. Die Anzahl der hinteren Ziliararterien wird in der Literatur unterschiedlich angegeben und kann zwischen einem und fünf Gefäßen variieren [17, 18]. Die vorderen Ziliararterien verlaufen mit den geraden Augenmuskeln zur Sklera. Sie versorgen das episklerale Gewebe und die Konjunktiva. In der Bindehaut bilden sie Schlingen rund um die blutgefäßfreie Hornhaut, um sie von außen per diffusionem zu ernähren. Die Aa. ciliares posteriores werden nochmals in die langen hinteren

und die kurzen hinteren Ziliararterien aufgeteilt. Die beiden Aa. ciliares posterior longae treten nahe des Sehnerveneintrittes in die Sklera ein. Von dort verlaufen sie nasal und temporal bis zum Ziliarkörper und der Iris, wo sie zwei Gefäßsysteme bilden: den Circulus arteriosus iridis major und minor. Diese versorgen den vorderen Anteil der Uvea, die Iris und den Ziliarkörper. Zudem geben sie einige Äste an den vorderen Anteil der Chorioidea ab [16, 19, 20].

Von den Aa. ciliares posteriores breves gibt es bis zu 20 Stück. Ducournau teilte die Aa. ciliares posteriores breves in einen paraoptischen und einen distalen Anteil [21].

Die paraoptischen kurzen hinteren Ziliararterien durchdringen die Sklera nahe des Sehnerven. Etwas weiter außerhalb durchdringen die distalen kurzen hinteren Ziliararterien das sklerale Gewebe. Zudem bilden einige Aa. ciliares posteriores breves den sog. Zinn-Hallscher'schen Gefäßkranz um den Sehnerven [16, 18, 19, 22, 23].

Die kurzen hinteren Ziliararterien speisen den hinteren Anteil der Chorioidea, durch den immerhin etwa 85% der das Auge durchströmenden Blutmenge fließen. Die Flussgeschwindigkeiten in den Kapillaren der Chorioidea sind so hoch, dass das venöse Blut nur 3% weniger Sauerstoff enthält als das arterielle [24]. Hayreh zeigte in seinen Studien eine beträchtliche topographische und zahlenmäßige Individualität der hinteren Ziliararterien [17, 20, 22, 23].

Beide Gefäßsysteme, die retinale und die chorioidale Zirkulation, dienen letztlich vor allem der Ernährung der Retina. Die inneren Schichten der Netzhaut werden durch die Äste der A. centralis retinae und die äußeren Schichten über den Aderhautkreislauf versorgt. Die Aderhaut deckt etwa 60-85% des Sauerstoffbedarfes der Netzhaut [24].

Um die Blutversorgung des Sehnervenkopfes zu erklären, wird dieser in vier Schichten aufgeteilt [25]. Der Aufbau folgt der anatomischen Lagebeziehung der Nervenfasern des Sehnervenkopfes in Bezug auf die Lamina cribrosa.

Als innerste Schicht findet man die oberflächliche Nervenfaserschicht, die von den retinalen Arteriolen versorgt wird. Als zweite Schicht schließt sich die prälaminiäre Region an, die von feinen Ästen der peripapillären Chorioidea versorgt wird. Unter der prälaminiären Region liegt die Region im Bereich der Lamina cribrosa. Dieser Bereich wird vollständig von den kurzen hinteren Ziliararterien versorgt. Als letzte Schicht schließt sich die retrolaminäre Region an, die ihr Blut sowohl von den Gefäßen der Hirnhäute (Pia Mater) als auch von feinen Ästen des Zinn-Haller'schen Gefäßkranzes, den kurzen hinteren Ziliararterien oder der peripapillären Chorioidea erhalten kann [25].

### **2.1.2 Regulation der Durchblutung am Auge**

Die Durchblutung am Auge ist ähnlich streng wie die des Gehirns reguliert, d.h. dass die Durchblutungssituation an den lokalen Sauerstoff- und Nährstoffbedarf angepasst wird.

#### *2.1.2.1 Autoregulation am Auge*

Um eine kontinuierliche Versorgung sensibler Gewebe, wie beispielsweise den ischämieempfindlichen Nervengeweben im Auge zu gewährleisten, ist ein Mechanismus nötig, der einen kontinuierlichen Blutfluss sichert. Diesen Mechanismus bezeichnet man als Autoregulation.

Der Blutfluss ergibt sich nach dem Ohm'schen Gesetz aus Flusswiderstand und Perfusionsdruck:

$$\text{Blutfluss} = \text{Perfusionsdruck} / \text{Flusswiderstand}$$

Wenn sich der Perfusionsdruck definiert als  $\text{Perfusionsdruck} = \frac{2}{3}$  mittleren arteriellen Blutdruckes – Intraokulardruck verändert, dann kann der Mechanismus der Autoregulation über eine Veränderung des Flusswiderstands den Blutfluss konstant halten. Der Flusswiderstand wird gemäß Poiseuille's Gesetz von der Viskosität der Flüssigkeit, der Länge des Gefäßes, entscheidend aber vom Durchmesser des Gefäßes bestimmt [26, 27]. Um den Blutfluss konstant zu halten, muss also bei sich veränderndem Perfusionsdruck, der Flusswiderstand über eine Veränderung des Gefäßdurchmessers angepasst werden.

Die Autoregulation ist bereits aus anderen Organen wie Niere und Gehirn bekannt [5]. Die Grenzen der Autoregulation liegen bei Gesunden im Bereich eines arteriellen Mitteldruckes von 70 bis 170 mmHg [5]. Den größten Wirkungsgrad bei der Änderung des Gefäßdurchmessers haben die Arteriolen. Sie sind die Hauptwiderstandsgefäße im Körper und regulieren somit hauptsächlich den Flusswiderstand [28].

Die Autoregulation am Auge ist nicht nur notwendig um systemische Schwankungen des Perfusionsdruckes auszugleichen, sondern auch um die Durchblutung des Auges bei Schwankungen des intraokularen Drucks aufrecht zu erhalten.

Der Autoregulation am Auge liegen zwei Mechanismen zugrunde. Zum einen führen Veränderungen der metabolischen Situation zu Milieuveränderungen, die den Vasotonus beeinflussen können. Ein Beispiel hierfür ist die Relaxation der Perizyten bei  $\text{CO}_2$ -Anstieg [29]. Daneben existieren auch myogene Mechanismen zur Regulation der Gefäßweite. Der Bayliss-Effekt ist ein bekanntes Beispiel und besagt, dass ein intravasaler Druckanstieg zur Vasokonstriktion führt. Eine Erhöhung des transmuralen Druckes führt zur Depolarisation der Membran und somit schließlich zur Konstriktion des Gefäßes [30].

Inzwischen konnten die Mechanismen der Autoregulation für die Durchblutung der Netzhaut, des Sehnerven und der Chorioidea nachgewiesen werden. Pillunat et al. konnten am Sehnervenkopf Autoregulation bei zehn gesunden Probanden zeigen. Er demonstrierte, dass mit steigendem intraokularem Druck die Blutflussgeschwindigkeit weitgehend konstant bleibt. Ein Anstieg des intraokularen Druckes über 45 mmHg führt zu einem rapiden Abfall der Blutflussgeschwindigkeit. Bei zwei weiteren klinisch gesunden Probanden führte die sukzessive Zunahme des intraokularen Druckes zu einem fast linearen Abfall des Blutflusses. Diese deutlich von der Mehrheit der Studienteilnehmer abweichende Beobachtung wurde als individuelle, regional defekte oder fehlende Autoregulation interpretiert. Die Abnahme des Blutflusses wurde am temporalen Randsaum des Sehnerven gefunden, am nasalen Randsaum blieben die Blutflüsse konstant [31].

Die Autoregulation an der Chorioidea wurden 2007 von Polska et al. untersucht. Der Perfusionsdruck wurde am ersten Studientag bei achtundzwanzig Probanden durch eine Steigerung des mittleren arteriellen Blutdruckes und eine gleichzeitige Steigerung des intraokularen Druckes verändert. Am zweiten Studientag wurde bei siebzehn untersuchten Probanden der Perfusionsdruck nur durch eine Steigerung des intraokularen Druckes modifiziert. Der okuläre Blutfluss wurde an beiden Studientagen vor und nach der Beeinflussung des Perfusionsdruckes mit subfovealer Laser-Doppler-Flowmetrie bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass trotz eines Anstieges des okulären Perfusionsdruckes um 36% nach Steigerung des mittleren arteriellen Blutdrucks der chorioidale Blutfluss nur um 9% zunahm. Dies stützt die These, dass auch die Chorioidea autoregulative Eigenschaften besitzt. Zudem konnte gezeigt werden, dass der Mechanismus der Autoregulation in der Chorioidea bei einer Veränderung des Perfusionsdruckes durch eine Steigerung des Blutdrucks besser zu greifen scheint, als bei einer Modifizierung des Perfusionsdruckes durch Anheben des intraokularen Druckes [32].

Neben der Autoregulation im engeren Sinne, die nur Mechanismen umfasst, die Schwankungen des Perfusionsdruckes entgegenwirken, gibt es weitere

Regulationsmechanismen, die die lokale Durchblutung des Auges konstant halten. So konnten Galambos et al. zeigen, dass bei einem Wechsel der Körperlage vom Sitzen zum Liegen die Durchblutung des Sehnervenkopfes bei gesunden Probanden konstant bleibt, nicht aber bei Glaukoma-Patienten [12]. Mit anderer Methodik wurde diese Beobachtung zwei Jahre später durch Fekete et al. bestätigt [33]. Bei einem Wechsel der Körperlage bleibt der Perfusionsdruck entsprechend dem Ohm'schen Gesetz definitionsgemäß unverändert. Dennoch muss es Mechanismen geben, die die systemischen Veränderungen der Hämodynamik im Zusammenhang mit einem Wechsel der Körperlage ausgleichen. Das Auge und seine Gefäße sind in diesen Regelkreisen Sensor- und Effektororgan zugleich, so dass es sich trotz der möglichen Einbindung extraokulärer Kontrollsysteme um eine Selbstregulation im weiteren Sinne handelt.

#### *2.1.2.2 Neurovaskuläre Kopplung*

Einen entscheidenden Effekt bei der Regulation der okulären Durchblutung stellt das Prinzip der neurovaskulären Kopplung dar [34, 35]. Hierbei handelt es sich um eine lokale Mehrausschüttung vasoaktiver Substanzen bei der Zunahme neuronaler Aktivität. Dieser Mechanismus ist nötig, um das Gewebe bei akutem Mehrbedarf mit Sauerstoff und Nährstoffen optimal zu versorgen. Das Prinzip wurde erstmals von Roy et al. am Gehirn gezeigt [36]. Einige Studien zeigen, dass das Prinzip der neurovaskulären Kopplung auch an der Netzhaut Anwendung findet [34, 35, 37, 38]. Zum chorioidalen Gefäßsystem gibt es nur wenige Arbeiten mit widersprüchlichen Ergebnissen [39-41]. An den kurzen hinteren Ziliararterien als wichtigste Quelle zur Versorgung des Sehnerven ist bisher nicht nach einer neurovaskulären Kopplung gesucht worden.

### **2.1.3 Methoden zur Messung der okulären Durchblutung**

Es stehen verschiedene Verfahren zur Untersuchung der Durchblutung am Auge zur Verfügung. Allen Verfahren ist gemein, dass sie keine direkte Bestimmung des Blutzeitvolumens des Auges oder der Netz- oder Aderhaut gestatten [11]. Dadurch liefern alle Methoden bei hämodynamischen Fragestellungen nur Näherungswerte. Die Verfahren unterscheiden sich durch ihre bevorzugten Messregionen. Alle Verfahren, die auf funduskopischen Methoden basieren, haben ihre Domäne im Bereich der sichtbaren Netzhautgefäße. Aderhautgefäße können nur begrenzt oder gar nicht untersucht werden.

#### *2.1.3.1 Fluoreszein- oder Indocyaningrün-Angiographie*

Die Fluoreszein- bzw. Indocyaningrün-Angiographie ist eines der am weitesten verbreiteten Verfahren zur Untersuchung der okulären Blutversorgung [9]. Bei der Durchführung dieser Untersuchung wird intravenös Fluoreszein-Natrium, ein wasserlöslicher fluoreszierender Farbstoff, injiziert. Der Farbstoff zirkuliert in den Gefäßen und erreicht, bei normaler Blutströmungsgeschwindigkeit, nach 10 bis 15 Sekunden die Aderhaut und dann die retinalen Arteriolen auf der Oberfläche der Netzhaut. Mit Fluoreszein als Fluoreszenz-Farbstoff werden vorwiegend Netzhautgefäße dargestellt. Bei Verwendung von Indocyaningrün als Fluoreszenz-Farbstoff können während der Gefäßfüllungsphase auch Aderhautgefäße dargestellt werden.

Zur Dokumentation der Strömungsbilder wird eine Funduskamera verwendet in der ein Erregerfilter mit blauem Licht den Farbstoff zur Fluoreszenz anregt. Durch einen Sperrfilter wird der Blaulichtanteil zurückgehalten, so dass nur das Fluoreszenzbild in der Funduskamera sichtbar wird. Mit dieser Technik können Gefäße am Augenhintergrund morphologisch und funktionell dargestellt werden. Durch die verschiedenen Färbungszustände der Gefäße können

indirekt vaskuläre Wandveränderungen und in begrenztem Umfang auch Strömungsverhältnisse dargestellt werden [9, 10, 42]. Untersuchungen sind allerdings auf retinales bzw. auf oberflächliches chorioidales Niveau beschränkt.

Die Fluoreszein- bzw. Indocyaningrün-Angiographie wird heute häufig und weit verbreitet vor allem zur morphologischen Diagnostik der Gefäße bei altersbezogener Makuladegeneration, bei diabetischer Retinopathie und bei retinalen Gefäßverschlüssen eingesetzt und ist in diesen Anwendungsbereichen eine unverzichtbare Methode, um Therapieentscheidungen zu treffen [10]. Eine Quantifizierung der Blutflüsse in den darstellbaren retinalen Gefäßen ist theoretisch und praktisch exakt möglich [42]. Aufgrund mangelnder klinisch-therapeutischer Konsequenzen hat sich die Methode zu diesem Zweck aber nicht durchgesetzt. Im wissenschaftlichen Bereich werden heute andere nicht-invasive Techniken bevorzugt.

### *2.1.3.2 Laser-Doppler-Flowmetrie*

Die Laser-Doppler-Flowmetrie stellt ein nicht-invasives Verfahren zur Darstellung von okulären Blutflussgeschwindigkeiten dar [43]. Es ermöglicht eine zweidimensionale Darstellung der retinalen und chorioidalen kapillären Durchblutungssituation.

Dabei werden die Blutflüsse mittels eines optischen Doppler-Effektes ermittelt. Transpupillär ausgesandte Lichtstrahlen treffen auf Erythrozyten in retinalen oder chorioidalen Kapillaren und werden durch deren Bewegung in ihrer Frequenz verschoben. Mittels dieser optischen Dopplerfrequenzverschiebung ist die Berechnung der Blutflussgeschwindigkeiten möglich [43]. Neben der Erfassung der Blutflussgeschwindigkeiten können diese durch den Einsatz spezieller Verfahren differenzierter betrachtet werden. So können zeitabhängig auch Blutvolumina bestimmt werden. Blutvolumina lassen sich ermitteln, wenn

mittels monochromatischer Fundusphotographie die einzelnen Gefäßdurchmesser quantifiziert werden [44].

Die Laser-Doppler-Flowmetrie eignet sich gut zur Darstellung einzelner Kapillaren am Augenhintergrund. In Regionen mit sichtbaren Netzhautgefäßen ist die Darstellung allerdings fehleranfällig, da dort Artefakte die Messungen stören können [11]. Die Laser-Doppler-Flowmetrie kann neben der Netzhaut auch Messungen in den inneren Schichten der Aderhaut vornehmen. Eine Untersuchung der tiefen Chorioidea ist nicht möglich.

In einigen wissenschaftlichen Labors ist die Methode für Studienzwecke sehr beliebt. Klinisch hat sie wegen fehlender therapeutischer und diagnostischer Konsequenzen bislang keine Bedeutung.

#### *2.1.3.3 Messung der okulären Pulsamplitude mittels Langham-Ocular Blood Flow*

Während des Herzzyklus führt der pulsierende Blutstrom zu leichten Schwankungen des intraokularen Druckes. Diese Schwankungen bezeichnet man als okuläre Pulsamplitude. Es wird vermutet, dass die okuläre Pulsamplitude ein Maß für das Blutzeitvolumen des Auges sein könnte [45].

Bei der Messung der okulären Pulsamplitude mittels Langham-Ocular Blood Flow (Langham-OBF) erfolgt, anders als bei der klassischen Goldmann- Applanationstonometrie, die Applanation der Hornhaut nicht durch mechanischen Druck [46], sondern durch einen gerichteten Luftstrom. Das Verfahren wird als Pneumotonographie bezeichnet und wurde 1968 von Langham und seinen Mitarbeitern entwickelt [47]. Diese Methode erlaubt eine annähernd kontinuierliche Aufzeichnung des Augeninnendruckes, an der sich die okuläre Pulsamplitude ablesen lässt. Aus diesen ermittelten Pulsamplituden wird dann mit Hilfe einer mathematischen Formel ein Wert für den Blutfluss des gesamten Auges errechnet [45]. Die Methode erlaubt – unter der Annahme,

dass die okuläre Pulsamplitude tatsächlich den Blutfluss im Auge widerspiegelt – eine globale Aussage über die gesamte okuläre Durchblutung.

Wissenschaftlich wird der Stellenwert der Methode der okulären Pulsamplitude als Maß für die Durchblutung kritisch gesehen, da z.B. die veränderte Rigidität der Sklera nach ophthalmochirurgischen Eingriffen den Messwert maßgeblich beeinflusst [11, 48]. Insofern wird die Methode heute kaum noch in größeren Studien verwendet. Klinisch ist die Bedeutung der Methode gering, obwohl die zunehmend verbreitete Methode der Dynamic Contour Tonometrie die Pulsamplitude automatisch misst und anzeigt [49]. Dieser Umstand bringt die okuläre Pulsamplitude wieder in einen Zusammenhang mit der Glaukomdiagnostik und -therapie.

#### *2.1.3.4 Retinal Vessel Analyzer*

Der Retinal Vessel Analyzer (RVA, Firma IMEDOS, Jena) stellt ein neueres Verfahren zur Untersuchung der Netzhautgefäße dar [50]. Die Messungen erfolgen nicht-invasiv und ähnlich wie bei der Laser-Doppler-Flowmetrie transpupillär. Der Blutfluss wird über die Veränderungen von Gefäßdurchmessern gemessen. Die Analyse der Veränderungen am Gefäßdurchmesser erfolgt „online“ und ist zeit- und ortsabhängig.

Wichtiger Bestandteil des Retinal Vessel Analyzer ist die Funduskamera (FF450, Firma Zeiss, Jena), die eine Abbildung des Augenhintergrundes mit hoher Auflösung ermöglicht. Durch die Kopplung der Funduskamera an ein Videosystem ist die kontinuierliche Beurteilung der Gefäße „online“ möglich. Neben den bildgebenden Elementen enthält der Retinal Vessel Analyzer ein Bildverarbeitungsmodul, mit dem die Gefäßdurchmesser bestimmt werden können.

Das Messprinzip des Retinal Vessel Analyzer beruht auf der transpupillären Aussendung von Licht, das zum Teil von den Erythrozyten absorbiert wird.

Die Gefäßdurchmesser werden nicht direkt gemessen, sondern über die in den Gefäßen befindliche Blutsäule. Die Erythrozytensäule reflektiert ein bestimmtes Helligkeitsprofil, welches sich mit der Veränderung der Gefäßdurchmesser verändert. Die Messung dieses Profils erlaubt demnach eine relativ genaue Abschätzung der retinalen Gefäßdurchmesser [50]. Die chorioidalen Gefäße können nicht untersucht werden.

Die Messung der Gefäßdurchmesser mit dem Retinal Vessel Analyzer ist in der Forschung mittlerweile als verbreitetes Verfahren anzusehen. Nachteilig ist, dass lediglich Gefäßweiten, nicht aber der Blutfluss oder die Blutflussgeschwindigkeit gemessen werden kann. Klinisch wird das Verfahren nur wenig eingesetzt und vor allem als Werkzeug für Diagnostikprogramme zur Diabetes mellitus- oder Arteriosklerose-Früherkennung gesehen [51, 52].

#### *2.1.3.5 Farbkodierte Doppler-Sonographie*

Mit der farbkodierten Doppler-Sonographie ist eine nicht-invasive Messung von Blutflussgeschwindigkeiten in einzelnen retrobulbären Gefäßen möglich [53]. Das Prinzip der farbkodierten Doppler-Sonographie basiert auf der Verbindung von Ultraschall mit dem Doppler-Effekt. 1843 beschrieb Christian Doppler erstmalig den nach ihm benannten Doppler Effekte mit der Doppler-Formel. Die Doppler-Formel beschreibt das Phänomen, dass die akustische Frequenz einer sich bewegenden Schallquelle abhängig vom Beobachter verschieden wahrgenommen wird. Je nachdem ob sich die Schallquelle auf den Beobachter zu bewegt oder sich entfernt, erscheint die ausgesandte Frequenz höher oder tiefer zu sein. Mit der Doppler-Formel kann aus ausgesandter Frequenz, Schallgeschwindigkeit und dem Winkel, mit dem die ausgesandten Wellen auf das untersuchte Objekt treffen, die Geschwindigkeit des Objektes berechnet werden. Als Objekt fungiert bei der Messung von Blutflussgeschwindigkeiten der sich im untersuchten Gefäß bewegende Erythrozyt. Als Schallquelle und Empfängerquelle werden bei der farbkodierten Doppler-Sonographie

piezoelektrische Kristalle in Ultraschallköpfen verwendet. Der Ultraschallkopf sendet einerseits die Impulse in Form von Ultraschallwellen und empfängt andererseits die in ihrer Frequenz verschobenen Impulse. Durch die Verbindung des Ultraschallkopfes mit einem Rechner und einem Monitor, ist die Erzeugung eines akustischen Signals aus den empfangenen Impulsen sowie die Darstellung der reflektierten Ultraschallwellen als zweidimensionales Bild möglich [54-56].

Das Verfahren der farbkodierten Doppler-Sonographie wird am Auge seit Ende der achtziger Jahre eingesetzt. Zur Untersuchung einzelner kleiner Gefäße ist eine hochauflösende moderne Ultraschalltechnik nötig. Die technischen Möglichkeiten haben sich bis zum heutigen Zeitpunkt stetig verbessert, so dass es heute möglich ist, mit der farbkodierten Doppler-Sonographie einzelne sehr kleine retrobulbäre Gefäße, wie die A. centralis retinae oder auch die kurzen hinteren Ziliararterien, zu untersuchen.

Mit der farbkodierten Doppler-Sonographie werden vor allem wissenschaftliche Fragestellungen beantwortet. Wie bei den anderen Verfahren auch, begrenzen mangelnde therapeutische Konsequenzen den Einsatz der Methode in der Klinik.

#### **2.1.4 Untersuchung der okulären Durchblutungsregulation**

Um bei den Untersuchungen mit den in Kapitel 2.1.3 beschriebenen Verfahren tatsächlich Regulationsmechanismen oder eine gestörte Regulation darstellen zu können, muss in das Untersuchungsprotokoll ein Manöver integriert werden, das die Regulation der okulären Durchblutung belegt. Dabei müssen mindestens drei verschiedene Manöver unterschieden werden.

#### *2.1.4.1 Manöver zur Beanspruchung der okulären Autoregulation*

Zur Untersuchung der Autoregulation im engeren Sinne muss entsprechend Kapitel 2.1.2.1 der Perfusionsdruck während der Untersuchung verändert werden. Dies kann entsprechend der Definition des Perfusionsdruckes über eine Veränderung des intraokularen Druckes oder über eine Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes erreicht werden. Eine Erhöhung des intraokularen Druckes kann z.B. durch Anlegen eines Saugnapfes erreicht werden [57]. Der mittlere arterielle Blutdruck kann z.B. durch isometrische Übungen der untersuchten Person verändert werden.

Pillunat et al. verwendeten die „Saugnapf-Methode“ zur schrittweisen Erhöhung des intraokularen Druckes [31]. Polska et al. kombinierten zur Untersuchung der autoregulativen Eigenschaften der Chorioidea die „Saugnapf-Methode“ mit isometrischen Übungen in Form von Kniebeugen [32].

#### *2.1.4.2 Manöver zur Beanspruchung der okulären Durchblutungsregulation mittels Stimulation des autonomen Nervensystems*

Eine zweite Gruppe von Manövern beansprucht die Regulation der okulären Durchblutung durch eine Beeinflussung des autonomen Nervensystems. Zur Aktivierung des Sympathikus stehen folgende von Manöver zur Verfügung: der Valsalva Effekt [58], die Infusion von blutdrucksteigernden Substanzen [59], der „isometric hand-grip test“ [60] und der „cold pressor test“ [61, 62].

Als so genannten „isometric hand-grip test“ bezeichnet man ein Manöver, bei dem die zu untersuchende Person in der dominanten Hand einen Ball hält, auf den intervallweise maximaler Druck ausgeübt werden soll. Mit dem Händedruck wird der Sympathikus stimuliert und damit die Regulation der okulären Durchblutung beansprucht [60]. Gugleta et al. konnten mit dem „isometric hand-grip test“ Unterschiede in der Veränderung des okulären Blutflusses zwischen

Normalprobanden, Patienten mit kalten Händen als Zeichen einer vasospastischen Erkrankung und Glaukumpatienten zeigen [14].

Eine weitere Möglichkeit zur Sympathikusaktivierung besteht darin die zu untersuchende Person schrittweise kalten Temperaturen auszusetzen. Dies kann beispielsweise durch das Einlegen einer Hand in eine Schale mit kaltem Wasser erreicht werden. Ursprünglich wurde der Test als „cold pressor test“ in Studien zur Hypertensions-Forschung eingesetzt [61, 62]. Ghergel et al. zeigten mit dem „cold pressor test“ eine Differenz in der okulären Durchblutung zwischen Normalprobanden und Glaukumpatienten [13].

Galambos et al. verwendeten zur Stimulation des autonomen Nervensystems Lagerungsmanöver bei denen der okuläre Blutfluss zunächst im Sitzen und später im Liegen gemessen wurde [12].

#### *2.1.4.3 Manöver zur Beanspruchung der okulären Durchblutungsregulation durch das Prinzip der neurovaskulären Kopplung*

Die dritte Gruppe von Manövern beansprucht die Regulation der okulären Durchblutung durch das Prinzip der neurovaskulären Kopplung. Entsprechende Manöver müssen demnach eine Aktivierung okulärer Neurone erreichen. Seit 1991 wurde in der ophthalmologischen Mikrozirkulationsforschung zu diesem Zweck der Einsatz von Flickerlicht etabliert [63]. Hierbei lösen von einer Lichtquelle ausgesandte Lichtblitze eine Aktivierung der retinalen Neurone aus und beanspruchen somit die Regulation der okulären Durchblutung. Eine Kopplung zwischen retinaler neuronaler Aktivität und einer parallelen Zunahme der Blutflussgeschwindigkeiten im Auge konnten Falsini et al. darstellen. Sie verbanden eine Elektoretinogramm-Messung mit einer Blutflussmessung und konnten so die These stützen, dass das Prinzip der neurovaskulären Kopplung durch Flickerlicht am Auge Anwendung findet [64]. Obwohl die metabolische Wirkung der neurovaskulären Kopplung ausgelöst durch Flickerlicht am Auge

nicht vollständig geklärt ist, gibt es Hinweise, dass diese zumindest teilweise von Stickstoffmonoxid vermittelt zu sein scheint [35, 37].

## **2.2 Okuläre Durchblutungsstörungen am Beispiel des Glaukoms**

Die Gruppe der Glaukome ist eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren gemeinsames Merkmal der Untergang retinaler Nervenfasern ist, als so genannte glaukomatöse Optikusneuropathie [65]. Funktionell kommt es zu korrespondierenden Gesichtsfelddefekten [65]. Man teilt die Glaukome nach ihrer Ursache in primäre und sekundäre, sowie nach ihrem Verlauf in chronische und akute Glaukome ein. Viele Glaukome gehen mit einer Erhöhung des Augeninnendruckes einher, so dass der Zustand des Kammerwinkels als wichtigste Struktur für den Kammerwasserabfluß ebenfalls in die Einteilung einfließt. Man spricht entsprechend von Offen- oder Engwinkelglaukomen [66].

Das primär chronische Offenwinkelglaukom ist mit Abstand die häufigste Form des Glaukoms und repräsentiert in Europa 60-90% aller Glaukomerkrankungen [66]. Das primär chronische Offenwinkelglaukom ist weltweit eine der häufigsten Erblindungsursachen [67]. Die Prävalenz der Erkrankung nimmt mit steigendem Lebensalter stark zu: während sie bei den über 40-jährigen in Europa und den USA noch 0,5-2% beträgt, liegt sie bei den über 80-jährigen in Europa und den USA schon bei ca. 10-17% [67]. Das primär chronische Offenwinkelglaukom ist Gegenstand eines Teils dieser Arbeit, so dass aus Gründen der besseren Lesbarkeit im Folgenden der Begriff Glaukom synonym für primär chronisches Offenwinkelglaukom verwendet wird.

### **2.2.1 Pathogenese der glaukomatösen Nervenfaserschädigung beim primär chronischen Offenwinkelglaukom**

Lange Zeit wurde angenommen, dass der Augeninnendruck Ursache des glaukomatösen Nervenfaserverlustes ist. Strittig war lediglich, auf welchem Wege der Augeninnendruck die Nervenfasern schädigt. Zwei unterschiedliche Hypothesen wurden in der Vergangenheit diskutiert: die mechanische Hypothese und die vaskuläre Hypothese [68]. Die mechanische Hypothese besagt, dass die Nervenfasern am Rand der Papille durch den erhöhten Augeninnendruck abgedrückt werden [69]. Die vaskuläre Hypothese dagegen geht von einer beeinträchtigten Perfusion durch den erhöhten Augeninnendruck aus [70].

Der okulären Hypertension als exklusive Ursache des Glaukoms stehen verschiedene Beobachtungen der klinischen Praxis entgegen, die durch große epidemiologische Studien bestätigt wurden. Zum einen entwickelt nicht jeder Patient der einen erhöhten Augeninnendruck aufweist ein Glaukom. Schätzungen zufolge haben ca. 7% der Bevölkerung über 40 Jahre einen intraokularen Druck über 21 mmHg, ohne dass ein glaukomatöser Nervenfaserverlust nachweisbar wäre [71]. Umgekehrt kann bei ca. 16% der Glaukompatienten nie ein Augeninnendruck über 22 mmHg gemessen werden [72]. Insbesondere der hohe Anteil des Normaldruckglaukoms führte zur Suche nach alternativen pathogenetischen Mechanismen. In diesem Zusammenhang wurde intensiv die Durchblutung des Auges bei Glaukompatienten untersucht. Tatsächlich konnte bei Glaukompatienten eine augeninnendruckunabhängige reduzierte Durchblutung des Auges nachgewiesen werden [1]. 2007 fassten Flammer et al. das aktuelle Verständnis zur Pathogenese des Glaukoms zusammen [73]: Die Blutflussveränderung scheint Teil der Krankheitsursache zu sein und nicht, wie lange vermutet, Krankheitsfolge. Eine gestörte Autoregulation der Durchblutung macht das Auge besonders anfällig für Schwankungen des okulären Perfusionsdruckes, der vom Augeninnendruck und vom systemischen Blutdruck anhängt. Der Wechsel von subletaler Hypoxie

und Normoxie durch Schwankungen des Blutflusses führt in den Mitochondrien der Axone zur Produktion von Superoxid-Anionen die sich mit dem von Astrozyten gebildeten Stickstoffmonoxid zu Peroxynitrit verbinden. Dieses induziert Apoptose in den Ganglienzellen. Der Mechanismus wird als Reperfusionsschaden bezeichnet. Auch die Aktivierung der Astrozyten als Stressantwort scheint eine Rolle zu spielen, da deren veränderter Metabolismus andere Stoffwechselforgänge beeinflussen könnte. [73]

Die lange vorherrschende Meinung, die glaukomatöse Optikusneuropathie sei nur direkt auf intraokulare Druckerhöhungen zurückzuführen, scheint damit heute widerlegt. Heute geht man davon aus, dass es für den glaukomatösen Nervenfaserverlust mehrere Risikofaktoren gibt. Zwei der bedeutsamsten Risikofaktoren sind die okuläre Hypertension und die vaskuläre Dysregulation. Daneben konnten noch weitere Risikofaktoren identifiziert werden, wie z.B. genetische Faktoren, höheres Lebensalter, Myopie und eine zentral verdünnte Hornhaut [72, 74, 75].

Aus klinischer Sicht ist der Augeninnendruck der wichtigste Risikofaktor, da nur er praktisch behandelbar ist. Perspektivisch ist aber auch eine Behandlung der mit dem Glaukom assoziierten Durchblutungsstörung vorstellbar. Voraussetzungen sind eine möglichst präzise Kenntnis der pathologischen Veränderungen und reproduzierbare Verfahren zur Erfassung der okulären Perfusion. Die diagnostischen Ansätze sind in Kapitel 2.1.4 dargestellt. Die Durchblutungsstörung beim Glaukompatienten betrifft nach dem derzeitigen Kenntnisstand vor allem den Sehnervenkopf. Die Arbeitsgruppe, in der die vorliegende Arbeit entstanden ist, hat sich in den vergangenen Jahren mit der Untersuchung der Regulationsfähigkeit der Perfusion in den retrolaminären Anteilen der Papille beschäftigt. Bisher ist nicht bekannt, ob es in diesem, nur durch die farbkodierte Doppler-Sonographie erfassbaren Gefäßbett, den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung gibt und ob dieser beim Glaukom defekt ist. Dies zu untersuchen ist Thema der vorliegenden Arbeit.

### **2.3 Arbeitshypothese**

Die kurzen hinteren Ziliararterien als wesentliches Element der Blutversorgung der retrolaminären Anteile des Sehnervenkopfes weisen, wie die Retina und die Sehrinde, den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung als Prinzip der Durchblutungsregulation auf. Dieser Regelmechanismus ist bei Glaukumpatienten defekt.

### **3. Probanden und Methoden**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt. Alle Patienten und Probanden wurden entsprechend der Deklaration von Helsinki behandelt und nahmen freiwillig an der Studie teil. Die Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgte nach ausführlicher Aufklärung schriftlich im Sinne eines „informed consent“.

#### **3.1 Kontrollgruppe**

Für Vergleichsmessungen wurden vierundzwanzig Menschen als Kontrollgruppe untersucht. Zum Einschluss in die Kontrollgruppe mussten die Personen die in diesem Kapitel angeführten Einschlusskriterien aber kein Ausschlusskriterium erfüllen. Es wurde das rechte Auge als Studienauge ausgewählt, beim Vorliegen von Ausschlusskriterien wurde das linke Auge untersucht.

##### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Wichtigstes Einschlusskriterium war zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Ruheblutdruck im Sitzen zwischen 140 und 100 mmHg systolisch und ein diastolischer Blutdruck zwischen 90 und 70 mmHg.

##### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Als Ausschlusskriterien galten das Vorliegen eines Glaukoms, eines Diabetes mellitus sowie andere okuläre Erkrankungen und Operationen, ausgenommen Folgen einer komplikationslosen Katarakt-Operationen, die länger als drei Monate zurücklag.

## **3.2 Glaukmpatienten**

Zwanzig Glaukmpatienten wurden während ihres stationären Aufenthaltes in der Augenklinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf rekrutiert. Die stationäre Behandlung erfolgte überwiegend zur Durchführung einer Tensionsanalyse im Rahmen der Glaukomtherapie. Das rechte Auge wurde als Studienauge verwendet. Lag am rechten Auge ein Ausschlusskriterium vor so wurde das linke Auge gewählt.

### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Wichtigstes Einschlusskriterium war das Vorliegen eines gesicherten Glaukoms, d.h. einer progressiven Optikusneuropathie (Cup Disc Ratio  $\geq 0,6$ ) mit dokumentierten Gesichtsfeldausfällen. Die Diagnose des Glaukoms stützte sich auf die Bewertung durch die Leiterin des Glaukmbereiches an der UKE Augenklinik, Frau Prof. Dr. med. Maren Klemm. Zudem mussten die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung einen kompensierten intraokularen Druck ( $< 21$  mmHg) haben, sowie einen Ruheblutdruck im Sitzen von kleiner 150 mmHg systolisch und zwischen 90 und 60 mmHg diastolisch.

### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

Als Ausschlusskriterien galten Vor-Operationen am zu untersuchenden Auge mit Ausnahme komplikationslose Katarakt-Operationen die länger als drei Monate zurück lagen. Patienten mit anderen okulären Erkrankungen, Refraktionsfehlern größer  $\pm 5$  Dioptrien und Patienten mit Diabetes mellitus wurden ausgeschlossen.

### **3.3 Untersuchungsmethoden**

Bei allen Glaukompatienten wurden zusätzlich zur doppler-sonographischen Untersuchung an beiden Augen die Sehschärfe, der Augeninnendruck mittels Applanationstonometrie nach Goldmann, die Papillenexavation als vertikale Cup-Disc-Ratio und zwei ausgewählte Parameter der Schwellenperimetrie mit dem Humphrey-Perimeter (Firma Zeiss, Jena) erfasst. Außerdem wurde die aktuelle Medikation des Studienauges dokumentiert.

#### **3.3.1 Visus**

Die Visusbestimmung erfolgte im 5-Meter Abstand zur Sehtafel nach optimalem Ausgleich eventueller Fehlsichtigkeiten (Visus mit Korrektion, V cc). Zur Datenverarbeitung wurden die verschiedenen in Dezimalwerten erhobenen Befunde verschlüsselt und der jeweiligen Visusstufe zugeordnet. Die Ergebnisse liegen in Tabelle 10 im Anhang vor.

#### **3.3.2 Augeninnendruck**

Bei den Glaukompatienten wurde der Augeninnendruck nach Tropfanästhesie der Hornhaut durch die Applanationstonometrie nach Goldmann ermittelt.

#### **3.3.3 Ophthalmologische Untersuchung**

Neben der Bestimmung von Visus und Augeninnendruck erfolgte bei allen Glaukompatienten eine Funduskopie zur Bestimmung der Papillenexavationsfläche und eine Gesichtsfelduntersuchung im zentralen 30-Grad Gesichtsfeld.

Die Bestimmung der Papillenexcavation erfolgte durch Ermittlung der Cup-Disc-Ratio (CD), indem der vertikale Durchmesser der Papillenexcavation ins Verhältnis zum Gesamtdurchmesser der Papille gestellt wurde.

### **3.3.4 Perimetrie**

Die Gesichtsfelduntersuchung wurde mit einem Humphrey Perimeter (Firma Zeiss, Jena) durchgeführt. Vorhandene Gesichtsfelddefekte wurden statistisch durch ihre mittlere Defekttiefe (Mean Deviation, MD) und die korrigierte Standardabweichung der Defektwerte (Corrected Standard Pattern Deviation, korrigierte Standardabweichung der mittleren Defektwerte, CPSD) definiert.

### **3.3.5 Antiglaukomatöse Medikation**

Zudem wurden die von den Patienten verwendeten antiglaukomatösen Medikamente erfasst. Diese sind in Tabelle 11 im Anhang aufgelistet.

### **3.3.6 Doppler-Sonographie**

Zur Durchführung der farbkodierten Doppler-Sonographie der retrobulbären Blutgefäße wurde ein Sonoline-Elegra-Advanced-System (Firma SIEMENS, Erlangen) mit einem linearen phased-array Ultraschall Applikator, Typ 7.5L40 (Firma SIEMENS, Erlangen) verwendet. Die verwendete Ultraschallfrequenz betrug 6.5 MHz im gepulsten Dopplermodus. Zur akustischen Kopplung wurde ein carbomerhaltiges Gel (Vidisic, Firma DR. MANN PHARMA, Berlin) verwendet.

Der Schallkopf wurde ohne Druck auf die geschlossenen Augenlider aufgesetzt. Der Offset und die Verstärkung wurden individuell für jede Untersuchung solange angepasst, bis das Hintergrundrauschen verschwand.

Die Einstellungen wurden während der Untersuchung konstant gehalten. Zur Vermeidung des Alias-Effektes wurde die Puls-Wiederholungs-Frequenz (engl. Pulse Repetition Frequency, PRF) entsprechend minimiert. Die Flussprofilkurven wurden mit dem Doppler-Frequenzmodus dargestellt, während gleichzeitig der Winkel zwischen untersuchtem Gefäß und Schallkopf korrigiert wurde. Um die Untersuchungsbedingungen möglichst konstant zu halten, wurden sämtliche Untersuchungen vom gleichen Untersucher durchgeführt.

#### *3.3.6.1 Darstellung der Gefäße und Messung der Flussgeschwindigkeiten*

Zunächst wurde zur Orientierung der Sehnerv und dann der Eintritt des Sehnerven in das Auge aufgesucht. Mit dem Sehnerven als Orientierung wurden nun die verschiedenen Gefäße dargestellt: A. ophthalmica (AO), A. centralis retinae (ACR), Aa. ciliares posteriores longae (ACPL) et breves (ACPB). Bei den Aa. ciliares posteriores longae und breves wurden exemplarisch jeweils nur ein mediales und ein nasales Gefäß, bezogen auf den Sehnerv, dargestellt.

Die Messung der Flussgeschwindigkeit in der AO erfolgte kurz hinter deren distaler Kreuzung mit dem Sehnerv. Die Blutflussgeschwindigkeiten in der ACR wurden etwa in der Mitte ihres intrafaszikulären Sehnervenverlaufes und die Flüsse von ACPL und ACPB möglichst kurz vor deren Eintritt in die Sklera gemessen.

Während der fortlaufenden Darstellung der Flussgeschwindigkeit im jeweiligen Gefäß wurden entsprechend den verschiedenen Messzeitpunkten der Protokolle die maximale systolische Flussgeschwindigkeit (Peak systolic velocity – PSV) und die enddiastolische Flussgeschwindigkeit (Enddiastolic velocity – EDV) aufgezeichnet.

### **3.3.7 Erzeugung des Flickerlichtes**

Zur Erzeugung des Flickerlichtes wurde ein portables digitales Stroboskop (DS-01, Firma VOLTCRAFT, Hirschau) verwendet. Das Gerät wurde nach den EN55022 - Class B und IEC 1010-1 Richtlinien geprüft und erfüllt die Anforderungen an die geltenden europäischen und internationalen Richtlinien. Der Nachweis der Konformität ist beim Hersteller hinterlegt [76]. Das Stroboskop erzeugt mittels einer Xenon Röhre weiße Lichtblitze der Farbe 6500° Kelvin mit einer mittleren Dauer von etwa 60 bis 1000 Mikrosekunden. Ein Lichtblitz hat die mittlere Energie von 4 Joule. Die Blitzfrequenz kann individuell eingestellt werden, wählbar sind zwei Modi (RPM oder Hz). Das Frequenzspektrum des Gerätes liegt zwischen 0,5 bis 175 Hz. Für die Untersuchungen wurde die Hz Einstellung gewählt und das Gerät auf 10 Hz eingestellt.

### **3.3.8 Blutdruckmessung**

Vor Beginn der Untersuchung wurde zur Gewährleistung der Einschlusskriterien der Blutdruck gemessen. Die Messung erfolgte indirekt nach der Methode von Riva-Rocci am Oberarm. Hierzu wurde eine passende Manschette ausgewählt.

## **3.4 Messprotokolle**

Alle Untersuchungen wurden zwischen 15:00 Uhr und 18:00 Uhr durchgeführt um eine möglichst gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Messungen wurden am aufrecht sitzenden Probanden in einem abgedunkelten ruhigen Raum bei ca. 20° C Zimmertemperatur durchgeführt. Das rechte Auge wurde als Studienaue ausgewählt, solange keine Ausschlusskriterien vorlagen, sonst wurde das linke Auge untersucht.

### **3.4.1 Basisprotokoll**

Nachdem der Proband Platz genommen hatte, wurden nach einigen Minuten zur Kreislaufadaptation an die Körperposition Basismessungen durchgeführt. Nacheinander wurden protokollmässig die Flussgeschwindigkeiten der AO, der ACR, der medialen ACPB, der lateralen ACPB, der medialen ACPL und der lateralen ACPL gemessen. Bei einigen Untersuchungen konnten aufgrund schwieriger anatomischer Gegebenheiten nicht alle sechs Gefäße dargestellt werden.

### **3.4.2 Standardprotokoll**

Nach Abschluss der Basisuntersuchungen wurde nur noch die Flussgeschwindigkeit in einer ausgewählten (medialen oder lateralen) ACPB gemessen.

Zunächst wurde eine Ausgangsmessung durchgeführt. Unmittelbar anschließend wurde für 20 Sekunden in 10 cm Abstand das Flickerlicht direkt vor das untersuchte Auge gehalten und am gleichen Blutgefäß wie zuvor eine Messung während der Flickerlichtstimulation durchgeführt. 30 Sekunden nach der Stimulation erfolgte an gleicher Stelle eine weitere Messung. Weitere Messungen folgten 60 Sekunden und 120 Sekunden nach Stimulation. Der Stimulationsmesszyklus mit den fünf Messzeitpunkten „vor dem Flickerlichtstimulus“ (t1), „während des Flickerlichtstimulus“ (t2), „kurz nach dem Flickerlichtstimulus“ (t3), „60 Sekunden nach dem Flickerlichtstimulus“ (t4) und „120 Sekunden nach dem Flickerlichtstimulus“ (t5) ergaben das Standardprotokoll für die vorliegende Arbeit.

### **3.4.3 Reproduzierbarkeitsprotokoll**

Bei acht Probanden der Kontrollgruppe und sieben Glaukompatienten wurde zur Ermittlung der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse das Standardprotokoll fünfmal wiederholt. Die fünf Messzyklen wurden unmittelbar nacheinander ausgeführt.

### **3.5. Datenverarbeitung und Statistik**

Während der Durchführung der Messungen wurden die zu den jeweiligen Messzeitpunkten aufgezeichneten Bilder vom Untersucher beschriftet und auf der Festplatte des Ultraschallgerätes abgespeichert. Die Datensicherung erfolgte auf einer magneto-optischen Diskette. Die Disketten mit den Ergebnissen der verschiedenen Messungen wurden archiviert. Zur Weiterverarbeitung der Daten wurden die erhobenen Messwerte zusätzlich in der Microsoft Access Datenbank „Hamburger Glaukomregister“ eingepflegt und archiviert. Zusätzlich zu den Messwerten der Doppler-Messungen wurden die Ergebnisse der Gesichtsfelduntersuchung, die Angaben zur Sehschärfeprüfung, die CD-Ratio, der aktuelle intraokulare Druck und die aktuelle Medikation eingegeben.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS 10.0. Der Effekt der Flickerlichtstimulation auf die Blutflussgeschwindigkeiten in der kurzen hinteren Ziliararterie wurde durch wiederholte Messungen mit einem 2x2 ANOVA Modell untersucht. Hierbei waren PSV und EDV in der ACPB die abhängigen Variablen. Die untersuchten Personengruppen (Kontrollgruppe – Glaukompatienten) und Messzeitpunkte (t1, t2, t3, t4, t5) wurden als Fixwerte eingesetzt. Wenn der p-Wert < 0,05 war, galt dies als statistisch signifikant.

Zur Ermittlung der Reproduzierbarkeit wurde der jeweilige Intraclass-Correlation-Coefficient (ICC) für PSV und EDV berechnet. Ein ICC > 0,75 zeigt hierbei eine gute Reproduzierbarkeit an. Alle Messwerte werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler angegeben.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Basischarakterisierung der untersuchten Personengruppen

Insgesamt wurden 44 Patienten untersucht. Davon waren 24 Kontrollprobanden und 20 Glaukomapatienten.

Das Alter der 24 Kontrollprobanden reichte von 22 bis 84 Jahren mit einem mittleren Lebensalter von  $42 \pm 5,3$  Jahren. Von den 24 Kontrollprobanden waren 11 Frauen und 13 Männer. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 42 Jahren, das der Männer bei 43 Jahren.

Alter	Gesamt	Männer	Frauen
20-39	14	7	7
40-59	2	2	0
60-79	7	4	3
80-100	1	0	1
Gesamt	24	13	11
Durchschnittsalter	42 Jahre	43 Jahre	42 Jahre

Tabelle 1: Alters- und Geschlechterverteilung der Kontrollgruppe

Von den 20 Glaukomapatienten waren 14 Frauen und 6 Männer, ihr Alter lag zwischen 42 und 81 Jahren, das durchschnittliche Alter bei  $64 \pm 3,5$  Jahren. Bei den Frauen lag der Altersdurchschnitt bei 66 Jahren und bei den Männern bei 61 Jahren.

Alter	Gesamt	Männer	Frauen
20-39	1	1	0
40-59	3	1	2
60-79	14	3	11
80-100	2	1	1
Gesamt	20	6	14
Durchschnittsalter	64 Jahre	61 Jahre	66 Jahre

Tabelle 2: Alters- und Geschlechterverteilung bei Glaukompatienten

Alle 20 Glaukompatienten waren an einem primär chronischen Offenwinkelglaukom erkrankt. Bei 16 Patienten lag ein Hochdruckglaukom (HDG) vor. Bei vier Patienten wurden bisher niemals intraokulare Druckwerte über 21 mmHg gemessen, so dass die Diagnose eines Niedrigdruckglaukoms (NDG) gestellt wurde.

Alle Glaukompatienten wurden mit einer topischen antiglaukomatösen Therapie in Form von Augentropfen behandelt, im Durchschnitt mit  $1,8 \pm 0,3$  Präparate pro Patient. Zehn Patienten erhielten Prostaglandin-Derivate, zwei Patienten  $\beta$ -Blocker, zwei ein Kombinationspräparat aus  $\beta$ -Blocker und Brimonidin, sieben Patienten ein Kombinationspräparat aus  $\beta$ -Blocker und Dorzolamid. Drei Patienten erhielten Dorzolamid, drei andere Brinzolamid, fünf Patienten erhielten Brimonidin und drei Pilocarpin. Im Anhang befindet sich in Tabelle 11 eine Übersicht zur Therapie der einzelnen Patienten.

Der durchschnittliche Visus der untersuchten Patienten lag bei  $0,89 \pm 0,1$ . Der durchschnittliche Augeninnendruck war  $13,6 \pm 0,8$  mmHg. Der Durchschnitt der Cup-Disc-Ratio Werte ergab  $0,84 \pm 0,04$ . Die Berechnungen der Durchschnitte der erhobenen Perimetrie-Parameter mittlere Defekttiefe (engl. Mean Deviation, MD) und korrigierte Standardabweichung der mittleren Defektwerte (engl. Corrected Pattern Standard Deviation, CPSD) ergaben  $-4,4 \pm 1,4$  dB und  $4,7 \pm 0,9$  dB.

Diagnose	Med.	V cc	IOD	CD	MD	CPSD
16:4	1,8±0,3	0,89±0,1	13,6±0,8	0,84±0,04	-4,4±1,4	4,7±0,9

Tabelle 3: Daten der ophthalmologischen Untersuchung

Legende: Diagnose: Diagnosenverhältnis HDG:NGD, Visus cc: Visus mit optimaler Korrektur (dec.), IOD: Intraokularer Druck in mmHg, CD: Cup-Disc-Ratio, MD: Mean Deviation in dB (engl. Mittlere Defekttiefe), CPSD; Corrected Pattern Standard Deviation in dB (engl. korrigierte Standardabweichung der mittleren Defektwerte), Med.: Anzahl der Antiglaukomatosa

## 4.2 Ergebnisse des Basisprotokolls

Vor der Flickerlichtstimulation wurde die Hämodynamik in der A. centralis retinae, der A. ciliaris posterior brevis, der A. ciliaris posterior longa und der A. ophthalmica als Ausgangsbefund in Ruhe gemessen. Die Messungen wurden am Studienauge durchgeführt.

	Parameter/ Gefäß	AO	ACR	Mediale ACPB	Laterale ACPB	Mediale ACPL	Laterale ACPL
Kontrolle	PSV in cm/s	31,8±1,9	9,7±0,6	10,2±0,9	9,6±0,6	11,5±0,9	13,3±1,0
	EDV in cm/s	3,7±0,3	1,9±0,2	2,6±0,3	2,4±0,2	3,4±0,4	3,7±0,4
Glaukom	PSV in cm/s	32,5±1,9	10,0±0,6	10,3±1,1	9,9±1,0	14,0±1,5	14,1±0,8
	EDV in cm/s	4,7±0,6	1,7±0,2	2,2±0,2	2,4±0,3	3,1±0,4	3,5±0,4

Tabelle 4: Messwerte von PSV und EDV in den einzelnen Gefäßen

Beim Vergleich der Gruppen fällt auf, dass sich die Strömungsgeschwindigkeiten in den gemessenen Gefäßen zwischen Kontrollprobanden und Glaukompatienten nicht wesentlich unterscheiden.

### 4.3 Effekt des Flickerlichtes auf die Durchblutung (Standardprotokoll)

Das Standardprotokoll wurde an einer ausgewählten A. ciliaris posterior brevis bei den Kontrollprobanden (n=24) und den Glaukompatienten (n=20) mit folgenden Ergebnissen durchgeführt:

Parameter/ Messzeitpunkt		t1	t2	t3	t4	t5
Kontrolle	PSV in cm/s	9,7±0,6	12,5±0,8*	9,6±0,7	9,0±0,5	8,0±0,4
	EDV in cm/s	2,4±0,3	3,6±0,3*	2,4±0,2	2,3±0,2	2,3±0,2
Glaukom	PSV in cm/s	9,4±0,8	11,1±1,1	10,5±1,7	8,5±0,5	8,4±0,5
	EDV in cm/s	2,5±0,3	2,7±0,3	2,7±0,5	2,1±0,1	2,0±0,2

Tabelle 5: Messwerte von PSV und EDV im Standardprotokoll. Die Ergebnisse sind in Abbildung 1a und 1b graphisch dargestellt.

Bei Kontrollprobanden steigt die PSV im Verlauf vom Zeitpunkt t1 zum Zeitpunkt t2 von  $9,7 \pm 0,6$  cm/s auf  $12,5 \pm 0,8$  cm/s signifikant ( $p < 0,001$ ,  $n=24$ , Abbildung 1a) an. Ebenso steigt die EDV im Verlauf signifikant ( $p < 0,001$ ,  $n=24$ , Abbildung 1a) von  $2,4 \pm 0,3$  cm/s auf  $3,6 \pm 0,3$  cm/s an.

Im Gegensatz dazu zeigen die Messergebnisse bei Glaukompatienten beim Vergleich der einzelnen Parameter zu den Messzeitpunkten keinen signifikanten Anstieg der Flussgeschwindigkeit zum Zeitpunkt des Flickerreizes. Der Anstieg der Flussgeschwindigkeit von t1 gegenüber dem Zeitpunkt t2 ist nicht signifikant, PSV von  $9,4 \pm 0,8$  cm/s auf  $11,1 \pm 1,1$  cm/s ( $p=0,0699$ ,  $n=20$ , Abbildung 1b). Auch der Anstieg der EDV von  $2,5 \pm 0,3$  cm/s auf  $2,7 \pm 0,3$  cm/s ist nicht signifikant ( $p=0,148$ ,  $n=20$ , Abbildung 1b).

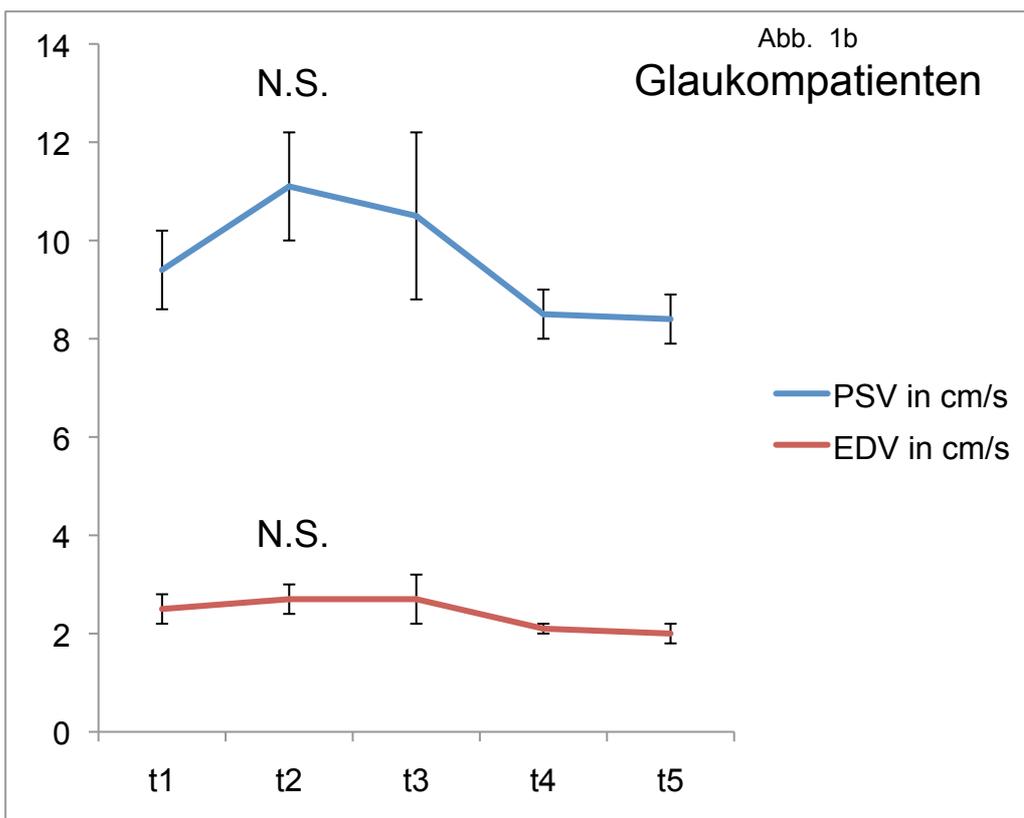
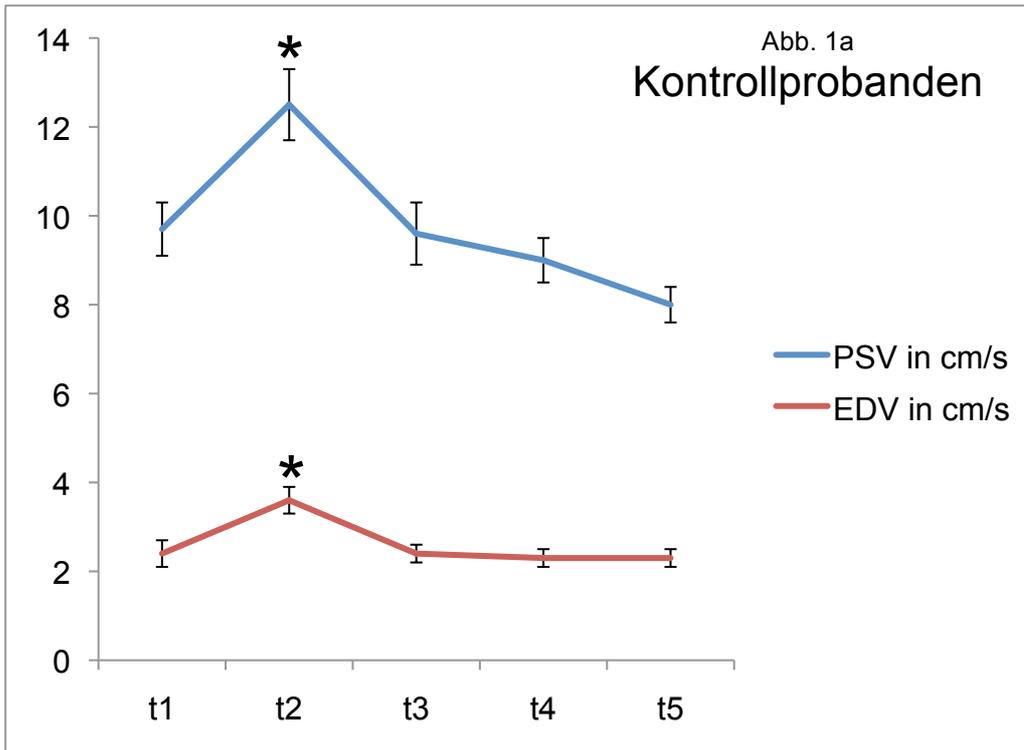


Abbildung 1a und 1b: Verlauf der PSV und EDV bei Kontrollprobanden (n=24) und Glaukmapatienten (n=20). Tabelle 5 zeigt diese Messwerte als Zahlenwert.

#### 4.4 Reproduzierbarkeit

Es wurden bei acht Kontrollprobanden (n=8) und sieben Glaukomapatienten (n=7) Wiederholungsmessungen zur Sicherung der Reproduzierbarkeit durchgeführt. Durch die Reproduzierbarkeitsmessungen sollte gezeigt werden, ob Veränderungen der einzelnen Flussparameter zufällig sind oder dem Flickerreiz zugeordnet werden können. Alle Wiederholungsmessungen erfolgten ausschließlich an einer ausgewählten ACPB. Es konnten im Vergleich der einzelnen Zeitpunkte innerhalb der Untersuchungszyklen für keinen Messparameter signifikante Unterschiede der Flussgeschwindigkeiten gezeigt werden. Dies zeigt, dass die Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit dem Flickerlichtreiz zugeordnet werden kann. Während die Blutflussgeschwindigkeit bei Kontrollprobanden vom Zeitpunkt t1 zum Zeitpunkt t2 innerhalb der verschiedenen Runden signifikant anstieg, konnte dies bei Glaukomapatienten nicht gezeigt werden.

In Tabelle 6 und 7 sind die einzelnen Messwerten von PSV und EDV zu jedem Messzeitpunkt für jede Wiederholungsmessungsrunde wiedergegeben. Die berechneten Intraclass-Correlation-Coefficients, liegen für PSV und EDV jeweils über 0,75 und bestätigen somit eine gute Reproduzierbarkeit der Messungen. Eine Auflistung befindet sich in Tabelle 8.

	Zeitpunkt/ Runde	t1	t2	t3	t4	t5
Kontrolle	1	10,1±1,6	12,9±1,6	11,0±1,5	8,7±0,7	7,4±0,7
	2	8,0±1,0	12,3±1,4	8,9±1,1	10,0±1,4	8,1±1,4
	3	8,0±1,4	12,6±1,5	10,2±1,6	9,2±1,1	7,9±1,0
	4	8,1±1,2	11,7±1,4	9,4±1,5	10,1±1,6	7,9±0,9
	5	8,3±1,1	11,6±1,7	10,0±1,4	9,4±1,0	8,0±1,2
Glaukom	1	9,1±1,1	11,3±1,5	9,6±1,1	8,9±0,9	9,1±0,9
	2	9,1±0,8	10,7±1,5	9,5±1,0	10,4±1,4	9,1±0,6
	3	9,9±0,5	10,4±0,9	8,6±0,7	9,2±1,0	8,7±0,7
	4	9,1±0,6	10,1±1,2	10,2±1,9	10,2±1,1	8,8±1,0
	5	9,5±1,3	9,8±1,6	10,1±0,9	9,5±0,8	8,8±1,0

Tabelle 6: Verlauf der PSV in cm/s zu den einzelnen Messzeitpunkten innerhalb von fünf Messrunden

	Zeitpunkt/ Runde	t1	t2	t3	t4	t5
Kontrolle	1	2,7±0,7	3,7±0,6	2,7±0,4	2,4±0,4	2,3±0,3
	2	2,3±0,4	2,9±0,4	2,5±0,5	2,9±0,5	2,6±0,4
	3	2,6±0,4	3,4±0,6	3,0±0,7	2,4±0,4	2,0±0,2
	4	2,3±0,5	3,6±0,8	2,8±0,7	3,2±0,6	2,2±0,2
	5	2,5±0,4	3,6±0,8	3,0±0,5	2,7±0,6	2,5±0,5
Glaukom	1	2,4±0,4	2,6±0,2	2,3±0,4	2,0±0,1	2,1±0,1
	2	2,2±0,2	3,0±0,5	2,5±0,4	2,9±0,5	2,4±0,4
	3	2,4±0,3	3,1±0,4	2,2±0,2	2,3±0,3	2,6±0,2
	4	2,4±0,3	2,7±0,3	2,7±0,6	3,0±0,4	2,7±0,4
	5	2,8±0,4	3,0±0,6	2,9±0,4	2,6±0,3	2,7±0,4

Tabelle 7: Verlauf der EDV in cm/s zu den einzelnen Messzeitpunkten innerhalb von fünf Messrunden

ICC	PSV	EDV
(n=8)	0,962	0,956

Tabelle 8: Errechnete ICC-Werte für PSV und EDV

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob bei der Regulation der Durchblutung in einer kurzen hinteren Ziliararterie das Prinzip der neurovaskulären Kopplung Anwendung findet. Doppler-sonographische Messungen wurden hierzu mit Flickerlichtstimulation verknüpft. Bei Messungen an gesunden Augen einer Kontrollgruppe konnten signifikante Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten unter Flickerlichtstimulation gezeigt werden. In der Gruppe der Glaukompatienten blieb der Effekt hingegen aus. Es kam nicht zu einer signifikanten Zunahme der Blutflussgeschwindigkeiten. Die Messungen sind sowohl bei Glaukom- als auch bei Kontrollpersonen reproduzierbar.

1991 wurde das Flickerlicht als Stimulus in der ophthalmologischen Mikrozirkulationsforschung eingeführt [63]. Flickerlicht aktiviert die Netzhaut und konsekutiv die gesamte Sehbahn und ist damit als Stimulus zur Untersuchung der neurovaskulären Kopplung gut geeignet [64, 77]. Frühere Studien fokussierten die Untersuchung der Netzhautdurchblutung und die Durchblutung der inneren chorioidalen Schichten mittels Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF) [34, 35]. Dabei zeigten die Ergebnisse eine Zunahme des retinalen Blutflusses nach Flickerlichtstimulation [39, 78]. Mit der LDF können nur kapilläre Blutflüsse der Netzhaut und der inneren Anteil der Aderhaut, der Choriokapillaris, dargestellt werden. Eine Erfassung tiefer gelegener, großlumiger Aderhautgefäße oder eine Messung an den hinteren Ziliararterien ist mit der LDF nicht möglich. Außerdem kann die Quantifizierung von Blutflussgeschwindigkeiten mit der LDF nur innerhalb von Arealen erfolgen, in denen keine größeren Gefäße am Augenhintergrund sichtbar sind, die Anlass zu Fehlmessungen sein könnten [11].

Bei der Untersuchung der Pathophysiologie der Durchblutungsregulation bei Glaukompatienten können demnach viele Fragestellungen nur teilweise beantwortet werden, da die LDF auf bestimmte Gefäßregionen begrenzt ist. Der Zinn-Haller'sche Gefäßkranz und dessen Zuflüsse, die für das Glaukom sehr

bedeutsam sind, entziehen sich dem Zugriff der Methode. Auch die kurze hintere Ziliararterie, die eine wichtige Rolle bei der Durchblutung des Sehnervenkopfes spielt, kann nicht erfasst werden. Das einzige Verfahren, mit dem eine Aussage zur Durchblutung der kurzen hinteren Ziliararterie getroffen werden kann, stellt die farbkodierte Doppler-Sonographie dar. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Kombination von Flickerlichtstimulation und farbkodierter Doppler-Sonographie gewählt, um die paraoptischen kurzen hinteren Ziliararterien als wichtige Quelle zur Durchblutung des Sehnervenkopfes auf das Vorliegen einer neurovaskulären Kopplung hin zu untersuchen.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit der Literatur ist nur begrenzt möglich, da in früheren Studien eine andere Methodik angewendet wurde oder andere Gefäßabschnitte untersucht wurden. Dennoch fügen sich die vorliegenden Ergebnisse gut in den Gesamtkontext der aktuellen Literatur ein.

Der vorliegenden Arbeit am nächsten sind Studien von Michelson et al., die mittels farbkodierter Doppler-Sonographie in Kombination mit Flickerlichtstimulation die retinale Durchblutungsregulation untersuchten [79]. In den Untersuchungen wurde die Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit in der A. centralis retinae und der V. centralis retinae nach Flickerlichtstimulation gemessen. Die Ergebnisse zeigten einen Anstieg der retinalen Durchblutungsparameter PSV und EDV nach Flickerlichtstimulation [79]. Beim Vergleich der Ergebnisse von Michelson et al. und den eigenen Ergebnissen muss beachtet werden, dass dort das retinale Gefäßsystem untersucht wurde und in der vorliegenden Arbeit das chorioidale. Zur neurovaskulären Kopplung am Sehnervenkopf gibt es mehrere Arbeiten die auf der LDF-Technologie aufbauen. Falsini et al. konnten eine Zunahme der Durchblutung des Sehnervenkopfes nach Flickerlichtstimulation mittels LDF zeigen [64]. Auch Garhöfer et al. untersuchten den Einfluss von Flickerlichtstimulation auf die Durchblutung des Sehnervenkopfes und fanden einen Anstieg der Durchblutungsparameter [39].

Bei den Untersuchungen der chorioidalen Durchblutung nach Flickerlichtstimulation gibt es aus der Vergangenheit kontroverse Ergebnisse. Während Garhöfer et al. [39] und Longo et al. [40] einen Anstieg der chorioidalen Durchblutung induziert durch den Flickerlichtstimulus verneinen, konnten Lovasik et al. einen Anstieg der subfovealen chorioidalen Durchblutung nach Reizung mit blauem Flickerlicht zeigen [41]. Bei gleichzeitiger Ableitung des Elektroretinogramms konnte ein Anstieg der neuronalen Aktivität unter blauem Flickerlicht und ein Anstieg der Durchblutungsparameter nachgewiesen werden. Lovasik et al. postulierten daraufhin einen eindeutigen Zusammenhang zwischen neuroretinaler Aktivität und chorioidaler Durchblutung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eine Zunahme der Blutflussgeschwindigkeiten sowohl in der Systole, als auch in der Diastole. Doch welche Bedeutung hat die Zunahme der Flussgeschwindigkeit? Mit der farbkodierten Doppler-Sonographie können nur Blutflussgeschwindigkeiten, nicht aber der Blutfluss als Volumen pro Zeiteinheit gemessen werden. Die Blutflussgeschwindigkeit hängt bei stabilem Perfusionsdruck und konstanter Gefäßweite vom Widerstand des nachgeschalteten Gefäßbettes ab. Im Falle der A. ciliaris posterior brevis bilden das nachgeschaltete Gefäßbett die peripapillären Arteriolen und Kapillaren. Neuronale Aktivität führt bei neurovaskulärer Kopplung zu einer Erweiterung dieser Gefäße und damit zu einem Abfall des Widerstandes. Dadurch steigt die Flussgeschwindigkeit in dem vorgeschalteten Gefäß, der A. ciliaris posterior brevis, an, so dass die erhobenen Messergebnisse dieser Arbeit für eine Kopplung zwischen neuronaler Aktivität und Durchblutung in den retrolaminären Teilen des Sehnervenkopfes sprechen. Das Ergebnis ist qualitativ und quantitativ mit dem von Michelson et al. an der retinalen Durchblutung vergleichbar [79]. An der Retina konnte mit anderer Methodik wiederholt gezeigt werden, dass neuronale Aktivität tatsächlich zu einer Vasodilatation [80, 81] und zu einer Zunahme des Blutflusses führt [37, 39]. Insofern ist die Arbeitshypothese, dass die flickerlichtinduzierte Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit in der A. ciliaris posterior brevis eine Zunahme des Blutflusses durch neurovaskuläre Kopplung

repräsentiert, durchaus analog zu begründen. Der Anstieg der Flussgeschwindigkeit ist physiologisch bedeutsam, da es sich hierbei um eine Zunahme der Durchblutung infolge eines erhöhten metabolischen Bedarfs handelt. Diese bedarfsgesteuerte Durchblutung ist eine Eigenschaft, die sich an der Retina, aber auch in den zentralen Teilen der Sehbahn nachweisen lässt. Rosengarten et al. zeigten, dass es nach Flickerlichtstimulation der Retina zu einer Zunahme der Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri posterior kommt, wodurch die Sehrinde verstärkt durchblutet wird [77]. Möglicherweise ist die neurovaskuläre Kopplung ein Regulationsprinzip, welches in der gesamten Sehbahn realisiert ist.

Nach den eigenen Ergebnissen ist die neurovaskuläre Kopplung bei Glaukompatienten offensichtlich am Sehnervenkopf defekt. Hierfür gibt es zwei mögliche Erklärungen. Zum einen könnte bei Glaukompatienten infolge der Atrophie der Nervenfasern bei Flickerlichtstimulation der metabolische Bedarf reduziert sein. Zum anderen könnte das Ausbleiben einer signifikanten Zunahme der Blutflussgeschwindigkeiten nach Flickerlichtstimulation bei Glaukompatienten Zeichen primärer pathologischer Veränderungen der okulären Durchblutungsregulation im Sinne einer vaskulären Dysregulation sein. Die Vermutung, dass eine verminderte Flickerlichtantwort bei Glaukompatienten auf eine primäre vaskuläre Dysregulation zurückzuführen ist, wird auch durch die umfangreiche Literatur gestützt, wonach die Regulation der Durchblutung bei Glaukompatienten gestört ist. So reagieren Glaukompatienten auf eine Reihe von Stimuli der Durchblutungsregulation pathologisch, z.B. auf Kälteexposition, Lagewechsel und Hand-grip stress [12-14]. Viele Glaukompatienten leiden unter Symptomen einer vaskulären Dysregulation wie Raynaud-Symptome, Tinnitus oder Migräne [8]. Ferner ist eine reduzierte Durchblutung mit einer Progression der Erkrankung verknüpft [1]. Letztlich muss aber auch die vorgelegte Arbeit die Frage offen lassen, ob die beobachtete Veränderung der Durchblutungsregulation Folge oder Ursache des Glaukoms ist, wenngleich die aufgeführten Indizien aus Sicht der Autorin klar für eine ursächliche Rolle der vaskulären Fehlregulation sprechen.

Auffallend bei den eigenen Messungen ist, dass sich die Durchblutung von Glaukompatienten und Kontrollpersonen bei der Ausgangsmessung in Ruhe nicht unterscheidet. Erst bei Flickerlichtstimulation wird der Unterschied zwischen beiden Kollektiven sichtbar. Dies unterstreicht, wie bereits in Kapitel 2.1.4 einführend bemerkt, dass zur Diagnostik der Glaukom-assoziierten Durchblutungsstörung besondere methodische Voraussetzungen erforderlich sind.

### **5.1. Limitierungen der Studie**

Die Studie teilt mit allen anderen Studien auf diesem Forschungsgebiet das Problem, dass eine Methode zur Messung des Blutflusses als Volumen pro Zeiteinheit fehlt [11]. Auch die oben skizzierte Interpretation, dass eine Zunahme von PSV und EDV einer Zunahme des Blutflusses entspricht, bleibt eine unbewiesene Annahme. Dennoch hat sich nach Untersuchungen an Modellsystemen unter den ophthalmologischen Mikrozirkulationsforschern die Ansicht durchgesetzt, dass eine konkomitante Veränderung von PSV und EDV einer entsprechenden Zu- oder Abnahme des Blutflusses entspricht [82]. Auch die Reproduzierbarkeit der Doppler-Sonographie wurde in dieser Studie erneut gezeigt [83]. Für die Untersuchung im retrobulbären Gefäßbett ist die Doppler-Sonographie darüber hinaus alternativlos.

Bezüglich des Vergleiches zwischen Glaukompatienten und Kontrollpersonen muss auf den Altersunterschied der beiden Kollektive hingewiesen werden. Nagel et al. konnten allerdings bei Untersuchungen mit dem RVA keine Korrelation zwischen dem Alter der Probanden und der Flickerantwort finden [84].

Bezüglich eines möglichen Einsatzes der Kombination aus Flickerlichtstimulation und Doppler-Sonographie in der klinischen Routine besteht wie bei allen anderen Verfahren zur Durchblutungsdiagnostik am Auge auch das Problem einer großen Überlappung der Messwertebereiche von

Gesunden und Glaukumpatienten. Die Mittelwerte unterscheiden sich im Gruppenvergleich statistisch, die individuellen Messwerte liegen aber zu dicht beieinander, um die klinisch relevante Einteilung des Einzelnen in die Kategorien „pathologisch“ und „normal“ vornehmen zu können. Die Aussagekraft des gegenwärtig vorgestellten Gruppenvergleichs wird dadurch aber nicht begrenzt.

## **5.2. Ausblick**

In der vorliegenden Arbeit wurde die farbkodierte Doppler-Sonographie in Verbindung mit Flickerlichtstimulation zur Untersuchung der kurzen hinteren Ziliararterie als wichtiges Gefäß zur Versorgung des Sehnervenkopfes eingesetzt. Das Regulationsprinzip der neurovaskulären Kopplung konnte in diesem Gefäßabschnitt erstmalig gezeigt werden. Gute Reproduzierbarkeit und Non-Invasivität sind gute Ausgangsbedingungen für einen weiteren Einsatz des Verfahrens in künftigen wissenschaftlichen Projekten. Der Einsatz des Verfahrens in der Klinik ist durch die geringe Trennschärfe limitiert. Die Methode scheint aber insbesondere geeignet, um mögliche künftige Therapieverfahren zur Verbesserung der okulären Durchblutungsregulation zu untersuchen. Die Studie liefert durch die Beobachtung einer gestörten neurovaskulären Kopplung darüber hinaus weitere Hinweise auf die Bedeutung der vaskulären Dysregulation in der Pathogenese des Glaukomschadens.

## 6. Zusammenfassung

Die okuläre Durchblutung ist zur konstanten Aufrechterhaltung der Nährstoffversorgung durch eine Vielzahl von Mechanismen in sehr engen Grenzen reguliert. Ein wichtiger Mechanismus hierbei ist die neurovaskuläre Kopplung. Dieses Prinzip beschreibt eine Anpassung des okulären Blutflusses bei vermehrter neuronaler Aktivität. In der Vergangenheit konnte das Prinzip der neurovaskulären Kopplung vor allem an den Netzhautgefäßen gezeigt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig die neurovaskuläre Kopplung an der kurzen hinteren Ziliararterie untersucht. Neben einem allgemeinen physiologischen Erkenntnisgewinn könnte das Ergebnis auch Implikationen für die Pathogenese des primär chronischen Offenwinkelglaukoms haben.

Um die neurovaskuläre Kopplung zu untersuchen, wurden dopplersonographische Messungen mit einem Flickerlichtstimulus verknüpft und die Flussgeschwindigkeiten zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Es wurden zwei Personengruppen untersucht: Kontrollprobanden und Glaukompatienten. Während es bei Kontrollprobanden zu einer signifikanten Zunahme der Flussgeschwindigkeiten nach Flickerlichtstimulation kam, blieb dieser Effekt bei Glaukompatienten aus. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen somit eine ausgeprägte vaskuläre Flickerantwort bei Kontrollprobanden. Das Ausbleiben der Flickerantwort bei Glaukompatienten zeigt einen Regulationsdefekt der okulären Durchblutung. Eine solche Störung in der Durchblutungsregulation in den kurzen hinteren Ziliararterien als Hauptversorgungsquelle des Sehnerven könnte für das Auftreten der glaukomatösen Optikusneuropathie mitverantwortlich sein.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

A.	–	Arteria (Arterie)
Aa.	–	Arteriae (Arterien)
ACPB	–	Arteria ciliaris posterior brevis
ACPL	–	Arteria ciliaris posterior longa
ACR	–	Arteria centralis retinae
AO	–	Arteria ophthalmica
CPSD	–	Corrected Pattern Standard Deviation (korrigierte Standardabweichung der mittleren Defektwerte)
EDV	–	End Diastolic Velocity (enddiastolische Spitzengeschwindigkeit)
ICC	–	Intraclass-Correlation-Coefficient
Langham-OBF	–	Langham Ocular Blood Flow
LDF	–	Laser-Doppler-Flowmetrie
MD	–	Mean Deviation (mittlere Defekttiefe)
N.S.	–	nicht signifikant
NDG	–	Niedrigdruckglaukom
PCOWG	–	primäres chronisches Offenwinkelglaukom
PSV	–	Peak Systolic Velocity (systolische Spitzengeschwindigkeit)
RVA	–	Retinal Vessel Analyzer
T	–	Tensio (Augendruck) in mmHg
V.	–	Vena (Vene)
V cc	–	Visus mit Korrekturgläsern

## 8. Literaturverzeichnis

1. Flammer, J., et al., The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 2002. 21(4): p. 359-93.
2. Kanski, J.J., *Retinale Gefäßerkrankungen, Retinaler Kreislauf*, in *Klinische Ophthalmologie, Lehrbuch und Atlas*, J.J. Kanski, Editor. 2008, Elsevier: München.
3. Hickam, J.B., R. Frayser, and J.C. Ross, A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means. *Circulation*, 1963. 27: p. 375-85.
4. Schmidt-Erfurt, U., *Netzhaut, Aderhaut und Glaskörper, Gefäßerkrankungen*, in *Augenheilkunde*, A.J. Augustin, Editor. 2007, Springer: Berlin, Heidelberg, New York.
5. Wiederholt, M., H. Bräuer, and B. Bräuer, *Autoregulation*, in *Excerpta ophthalmologica: Bildatlas zur Physiologie und Pathophysiologie der Mikrozirkulation des Auges*, M. Wiederholt, H. Bräuer, and B. Bräuer, Editors. 1999, Med. Service: München.
6. Hoffmann, U., Tãto, F., *Periphere Zirkulation, Spezielle Pathophysiologie des arteriellen Systems, Gefäßspasmen*, in *Klinische Pathophysiologie*, W. Siegenthaler, Blum H.E., Editor. 2006, Thieme: Stuttgart, New York.
7. Silberstein, S.D., *Migraine pathophysiology and its clinical implications. Cephalalgia*, 2004. 24 Suppl 2: p. 2-7.
8. Flammer, J., M. Pache, and T. Resink, *Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. Prog Retin Eye Res*, 2001. 20(3): p. 319-49.
9. Richard, G., *Grundlagen der Fluoreszenzangiographie*, in *Fluoreszenzangiographie, Atlas und Lehrbuch*, G. Richard, Editor. 1989, Thieme: Stuttgart, New York. p. 1-9.
10. Heimann, H., *Untersuchungsmethoden*, in *Angiographie-Atlas des Augenhintergrundes*, H. Heimann, Kellner, U., Foerster, M.H., Editor. 2004, Thieme: Stuttgart, New York. p. 3-17.

11. Zeitz, O., et al., Estimation of choroid perfusion by colour Doppler imaging vs. other methods. *Ultrasound Med Biol*, 2002. 28(8): p. 1023-7.
12. Galambos, P., et al., Compromised autoregulatory control of ocular hemodynamics in glaucoma patients after postural change. *Ophthalmology*, 2006. 113(10): p. 1832-6.
13. Gherghel, D., S.L. Hosking, and I.A. Cunliffe, Abnormal systemic and ocular vascular response to temperature provocation in primary open-angle glaucoma patients: a case for autonomic failure? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004. 45(10): p. 3546-54.
14. Gugleta, K., et al., Choroidal vascular reaction to hand-grip stress in subjects with vasospasm and its relevance in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003. 44(4): p. 1573-80.
15. Zeitz, O., et al., Neuronal Activity Influences Hemodynamics in the Paraoptic Short Posterior Ciliary Arteries: A Comparison Between Healthy and Glaucoma Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009.
16. Arnold, G., et al., Sehorgan, Hör- und Gleichgewichtsorgan, in *Anatomie*, T.H. Schiebler and W. Schmidt, Editors. 2000, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York.
17. Hayreh, S.S., The Ophthalmic Artery. III Branches. *Br J Ophthalmol*, 1962. 46: p. 212-247.
18. Hayreh, S.S., Posterior ciliary artery circulation in health and disease: the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004. 45(3): p. 749-57; 748.
19. Alm, A., Ocular Circulation, in *Adler's Physiology of the Eye*, W.M.J. Hart, Editor. 1992, Mosby Year Book: St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto.
20. Hayreh, S.S., The Long Posterior Ciliary Arteries. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1974. 192: p. 197-213.
21. Ducournau, D., [Systematisation of the choroidal vasculature (author's transl)]. *J Fr Ophtalmol*, 1980. 3(1): p. 5-15.
22. Hayreh, S.S., The 1994 Von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res*, 1995. 61(3): p. 259-72.

23. Hayreh, S.S., The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res*, 2001. 20(5): p. 563-93.
24. Schmidt, K.G., Aderhaut und Autoregulation, in *Fortbildung Glaukom, Perfusion und Pharmakologie, Band 1*, S.K. G. and P. L.E., Editors. 1999, Ferdinand Enke Verlag: Stuttgart.
25. Hayreh, S.S., Blood supply of the optic nerve head. *Ophthalmologica*, 1996. 210(5): p. 285-95.
26. Landwehr, P., Hämodynamische Grundlagen, in *Farbkodierte Duplexsonographie: Grundlagen und klinische Anwendung*, K. Wolf and F. Fobbe, Editors. 1993, Thieme: Stuttgart, New York.
27. Hayreh, S.S., Factors influencing blood flow in the optic nerve head. *J Glaucoma*, 1997. 6(6): p. 412-25.
28. Gaehtgens, P., Das Kreilaufsystem, Ohm, Poiseuille, Newton: drei wichtige Gesetze für die Blutströmung, Der totale periphere Widerstand ist der Gesamtwiderstand aller Gefäßgebiete im Körperkreislauf, in *Lehrbuch der Physiologie*, R. Klinke, Silbernagl S., Editor. 2003, Thieme: Stuttgart, New York.
29. Anderson, D.R. and E.B. Davis, Glaucoma, capillaries and pericytes. 5. Preliminary evidence that carbon dioxide relaxes pericyte contractile tone. *Ophthalmologica*, 1996. 210(5): p. 280-4.
30. Harder, D.R., Pressure-dependent membrane depolarization in cat middle cerebral artery. *Circ Res*, 1984. 55(2): p. 197-202.
31. Pillunat, L.E., et al., Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Exp Eye Res*, 1997. 64(5): p. 737-44.
32. Polska, E., et al., Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007. 48(8): p. 3768-74.
33. Feke, G.T. and L.R. Pasquale, Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. *Ophthalmology*, 2008. 115(2): p. 246-52.

34. Buerk, D.G., C.E. Riva, and S.D. Cranstoun, Frequency and luminance-dependent blood flow and K<sup>+</sup> ion changes during flicker stimuli in cat optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995. 36(11): p. 2216-27.
35. Buerk, D.G., C.E. Riva, and S.D. Cranstoun, Nitric oxide has a vasodilatory role in cat optic nerve head during flicker stimuli. *Microvasc Res*, 1996. 52(1): p. 13-26.
36. Roy, C.S. and C.S. Sherrington, On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol Rev (Lond)*, 1890. 11: p. 85-108.
37. Formaz, F., C.E. Riva, and M. Geiser, Diffuse luminance flicker increases retinal vessel diameter in humans. *Curr Eye Res*, 1997. 16(12): p. 1252-7.
38. Neal, M., J. Cunningham, and K. Matthews, Selective release of nitric oxide from retinal amacrine and bipolar cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998. 39(5): p. 850-3.
39. Garhofer, G., et al., Influence of diffuse luminance flicker on choroidal and optic nerve head blood flow. *Curr Eye Res*, 2002. 24(2): p. 109-13.
40. Longo, A., M. Geiser, and C.E. Riva, [Effect of light on choroidal blood flow in the fovea centralis]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2000. 216(5): p. 311-2.
41. Lovasik, J.V., H. Kergoat, and M.A. Wajszilber, Blue flicker modifies the subfoveal choroidal blood flow in the human eye. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005. 289(2): p. H683-91.
42. Vilser, W., et al., [Principal possibilities and limitations of fluorescent angiographic procedures for the measurement of the flow-physical magnitudes of the retinal circulatory system (author's transl)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 1981. 217(3): p. 199-211.
43. Michelson, G., et al., Principle, validity, and reliability of scanning laser Doppler flowmetry. *J Glaucoma*, 1996. 5(2): p. 99-105.
44. Riva, C.E., et al., Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1985. 26(8): p. 1124-32.

45. Langham, M.E. and K.F. To'Mey, A clinical procedure for the measurements of the ocular pulse-pressure relationship and the ophthalmic arterial pressure. *Exp Eye Res*, 1978. 27(1): p. 17-25.
46. Goldmann, H. and T. Schmidt, Über Applanationstonometrie. *Ophthalmologica*, 1957: p. 221-42.
47. Langham, M.E. and E. McCarthy, A rapid pneumatic applanation tonometer. Comparative findings and evaluation. *Arch Ophthalmol*, 1968. 79(4): p. 389-99.
48. Klemm, M., et al., [Estimation of ocular perfusion: a practical oriented comparison of different methods]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2003. 220(4): p. 257-61.
49. Kniestedt, C. and H.E. Kanngiesser, [Dynamic contour tonometry]. *Ophthalmologe*, 2006. 103(8): p. 713-21; quiz 722-3.
50. Seifertl, B.U. and W. Vilser, Retinal Vessel Analyzer (RVA)--design and function. *Biomed Tech (Berl)*, 2002. 47 Suppl 1 Pt 2: p. 678-81.
51. Blum, M., et al., [The myogenic response of retinal arterioles in diabetic retinopathy]. *Ophthalmologe*, 2006. 103(3): p. 209-13.
52. Garhofer, G., et al., Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol*, 2009.
53. Klingmüller, V., et al., [Doppler sonography of the short posterior ciliary artery in patients with primary open angle glaucoma]. *Ultraschall Med*, 2000. 21(1): p. 32-7.
54. Klews, P., Einführung in die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS), in *Farbkodierte Dopplersonographie: Grundlagen und klinische Anwendung*, K. Wolf and F. Fobbe, Editors. 1993, Thieme: Stuttgart, New York.
55. Klingmüller, V., et al., Quantitative Dopplersonographie intraorbitaler Arterien, in *Fortbildung Glaukom, Band 3*, K.G. Schmidt and L.E. Pillunat, Editors. 2000, Enke im Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
56. Ruland, W.O. and N. Borkenhagen, Technische Grundlagen der Cw-Doppler- und Duplex-Sonographie, in *Dopplersonographische Diagnostik*, W.O. Ruland, Editor. 2000, Deutscher Ärzte-Verlag: Köln.

57. Stodtmeister, R., et al., [Relation of negative pressure difference and artificially elevated intraocular pressure using the suction cup method]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1989. 194(3): p. 178-83.
58. Sarnoff, S.J., E. Hardenbergh, and J.L. Whittenberger, Mechanism of the arterial pressure response to the Valsalva test; the basis for its use as an indicator of the intactness of the sympathetic outflow. *Am J Physiol*, 1948. 154(2): p. 316-27.
59. Goldberger, J.J., Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am J Physiol*, 1999. 276(4 Pt 2): p. H1273-80.
60. Khurana, R.K. and A. Setty, The value of the isometric hand-grip test--studies in various autonomic disorders. *Clin Auton Res*, 1996. 6(4): p. 211-8.
61. Victor, R.G., et al., Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*, 1987. 9(5): p. 429-36.
62. Benetos, A. and M.E. Safar, Response to the cold pressor test in normotensive and hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 1991. 4(7 Pt 1): p. 627-9.
63. Riva, C.E., et al., Flicker evoked increase in optic nerve head blood flow in anesthetized cats. *Neurosci Lett*, 1991. 128(2): p. 291-6.
64. Falsini, B., C.E. Riva, and E. Logean, Flicker-evoked changes in human optic nerve blood flow: relationship with retinal neural activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002. 43(7): p. 2309-16.
65. Pfeiffer, N., Glaukom, Geschichte und allgemeine Definition, in *Glaukom und okuläre Hypertension, Grundlagen, Diagnostik, Therapie*, N. Pfeiffer, Editor. 2005, Thieme: Stuttgart, New York.
66. Pfeiffer, N., Glaukom, Glaukomformen, in *Glaukom und okuläre Hypertension, Grundlagen, Diagnostik und Therapie*, N. Pfeiffer, Editor. 2005, Thieme: Stuttgart, New York.
67. Pfeiffer, N., Glaukom, Epidemiologie, in *Glaukom und okuläre Hypertension, Grundlagen, Diagnostik, Therapie*, N. Pfeiffer, Editor. 2005, Thieme: Stuttgart, New York.

68. Fechtner, R.D. and R.N. Weinreb, Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*, 1994. 39(1): p. 23-42.
69. Yan, D.B., et al., Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*, 1994. 78(8): p. 643-8.
70. Flammer, J., The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol*, 1994. 38 Suppl: p. S3-6.
71. Kanski, J.J., Glaukom, Okuläre Hypertension, in *Klinische Ophthalmologie, Lehrbuch und Atlas*, J.J. Kanski, Editor. 2008, Elsevier: München.
72. Kanski, J.J., Glaukom, Primäres Offenwinkelglaukom, in *Klinische Ophthalmologie, Lehrbuch und Atlas*, J.J. Kanski, Editor. 2008, Elsevier: München.
73. Flammer, J. and M. Mozaffarieh, What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol*, 2007. 52 Suppl 2: p. S162-73.
74. Coleman, A.L. and S. Miglior, Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol*, 2008. 53 Suppl1: p. S3-10.
75. Georgopoulos, G., et al., Risk factors in ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*, 1997. 7(4): p. 357-63.
76. unbekannt, Betriebsanleitung zum Digitalen Stroboskop der Firma Voltcraft.
77. Rosengarten, B., O. Huwendiek, and M. Kaps, Neurovascular coupling and cerebral autoregulation can be described in terms of a control system. *Ultrasound Med Biol*, 2001. 27(2): p. 189-93.
78. Riva, C.E., B. Falsini, and E. Logean, Flicker-evoked responses of human optic nerve head blood flow: luminance versus chromatic modulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001. 42(3): p. 756-62.
79. Michelson, G., A. Patzelt, and J. Harazny, Flickering light increases retinal blood flow. *Retina*, 2002. 22(3): p. 336-43.
80. Nagel, E. and W. Vilser, Flicker observation light induces diameter response in retinal arterioles: a clinical methodological study. *Br J Ophthalmol*, 2004. 88(1): p. 54-6.

81. Polak, K., L. Schmetterer, and C.E. Riva, Influence of flicker frequency on flicker-induced changes of retinal vessel diameter. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002. 43(8): p. 2721-6.
82. Spencer, J.A., et al., In vitro validation of Doppler indices using blood and water. *J Ultrasound Med*, 1991. 10(6): p. 305-8.
83. Matthiessen, E.T., et al., Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye*, 2004. 18(4): p. 400-5.
84. Nagel, E., W. Vilser, and I. Lanzl, Age, blood pressure, and vessel diameter as factors influencing the arterial retinal flicker response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004. 45(5): p. 1486-92.

## 9. Anhang

Pat.nr.	Geburts-jahr	Ge-schlecht	Diag.	StA	VRA	VLA	TRA	TLA	CDR	CDL	MDSt	CPSDSt
07/0062	1939	m	PCOWG	r	1,0	1,0	11	10	1,0	1,0	.3,69	5,95
07/0069	1927	w	PCOWG	l	0,7	0,4	18	18	1,0	1,0	.14,33	9,59
07/0070	1956	m	NDG	r	1,0	1,0	10	11	0,8	0,8	-2,05	0,82
07/0071	1937	w	PCOWG	r	1,0	0,2	13	9	1,0	1,0	-5,44	6,97
07/0094	1942	m	PCOWG	r	1,0	1,0	13	15	0,9	0,9	0,14	1,04
07/0095	1941	m	PCOWG	r	1,0	1,0	12	11	0,9	1,0	1,87	1,65
07/0105	1959	w	NDG	r	1,0	1,0	12	11	0,8	0,6	-1,32	6,32
07/0133	1928	w	PCOWG	r	0,5	0,6	17	12	0,8	0,8	-5,26	3,72
07/0134	1937	w	PCOWG	r	1,0	1,0	16	14	0,8	0,8	-1,93	2,11
07/0135	1937	w	PCOWG	l	1,0	1,0	14	13	0,9	0,9	-10,02	7,64
07/0137	1926	m	PCOWG	l	0,9	0,9	20	20	0,9	0,9	-13,99	5,13
07/0138	1938	w	PCOWG	r	0,9	1,0	15	14	0,5	-	0,29	3,51
07/0139	1946	w	PCOWG	l	1,0	0,8	13	14	1,0	0,9	-8,08	9
07/0140	1972	m	PCOWG	r	1,0	1,0	11	11	0,8	0,7	-0,48	0,51
07/0141	1965	w	NDG	r	1,0	1,0	10	13	0,6	0,7	0,1	1,92
07/0144	1940	w	PCOWG	r	0,8	0,5	13	15	0,9	0,9	-3,55	5,89
07/0151	1936	w	PCOWG	r	0,6	0,8	13	13	0,8	0,8	-2,91	1,95
07/0152	1935	w	NDG	r	0,8	0,7	12	12	0,9	0,7	-3,72	6,64
07/0153	1939	w	PCOWG	r	1,0	1,0	15	14	0,6	0,7	-0,12	2,77
07/0154	1945	w	PCOWG	l	1,0	1,0	13	13	1,0	1,0	-12,69	9,94

Tabelle 10: Daten der ophthalmologischen Untersuchung bei Glaukompatienten

Legende: PCOWG: primär chronisches Offenwinkelglaukom, NDG: Niedrigdruckglaukom, StA: Studienaue, VRA: Visus mit Korrektur rechtes Auge, VLA: Visus mit Korrektur linkes Auge, TRA: Tensio rechtes Auge in mmHg, TLA: Tensio linkes Auge in mmHg, CDR: Cup-Disc-Ratio rechtes Auge; CDL: Cup-Disc-Ratio linkes Auge, MDSt: Mean Deviation des Studienaues, CPSDSt: Corrected Pattern Standard Deviation des Studienaues

Pat.nr./ Med	Alphagan	Azopt	Betoptima	Combigan	Co-sopt	Lumigan	Pilocarpin 2%	Pilomann	Pilopos	Timopthal	Travatan	Trusopt	Xalatan
07/0062	2x				2x	2x							
07/0069					2x			1x	3x				
07/0070					2x								
07/0071												3x	1x
07/0094	2x												1x
07/0095					2x	1x							
07/0105		2x											
07/0133													1x
07/0134													1x
07/0135				2x									
07/0137												3x	
07/0138			2x										
07/0139							1x			2x		2x	
07/0140		2x		2x									
07/0141						1x							
07/0144	2x				2x	1x							
07/0151	2x												
07/0152		2x									1x		
07/0153					2x								
07/0154	2x				2x								1x

Tabelle 11: Medikation des Studienauges der Glaukoma Patienten, angegeben als Anwendungsanzahl/d

## **10. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Oliver Zeitz für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung bei der Einarbeitung in die Untersuchungsmethoden, für die Hilfe bei der statistische Auswertung und die kritische Überarbeitung des Manuskriptes. Ebenso möchte ich den folgenden Kolleginnen und Kollegen für die hilfreiche und engagierte Mithilfe danken.

Prof. Dr. med. Maren Klemm

Dr. med. Lars Wagenfeld

Dr. med. Peter Galambos

Dr. med. Anne Wiermann

Frau Doreen Hufnagel

Dr. med. Claudia Rebel

Herrn Ralf Praga

Prof. Dr. med. Gisbert Richard

## **11. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....