

**Untersuchung der vaskulären Blutflussregulation
und der Sauerstoffsättigung retinaler Gefäße
sowie der Autofluoreszenzeigenschaften
des Augenhintergrundes bei Glaukom**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Lisa Ramm

geboren am 09.09.1989 in Karl-Marx-Stadt

Gutachter

1. PD Dr. med. Regine Augsten (Jena)
2. Prof. Dr. med. Reinhard Bauer (Jena)
3. Prof. Dr. med. Gerhard Garhöfer (Wien)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.11.2014

Abkürzungsverzeichnis

A2E	N-Retinylden-N-Retinyloethanolamin, Komponente 8 des Lipofuszins
Abb.	Abbildung
AGEs	Advanced Glycation Endproducts
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
CDR	Cup/ Disc ratio (CDR)
DS	dichroitischer Spiegel
ET-1	Endothelin-1
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid, oxidierte Form
FADH ₂	Flavin-Adenin-Dinukleotid, reduzierte Form
FMN	Flavin-Mononukleotid
FLIO	Fluorescence Lifetime Imaging Ophthalmoskop
GSS2	Glaucoma Staging System 2
IOL	künstliche Intraokularlinse
K1	kurzwelliger Spektralkanal im Bereich von 490 bis 560 nm
K2	langwelliger Spektralkanal im Bereich von 560 bis 700 nm
LPF	Langpassfilter
LV	Verlustvarianz (englisch: Loss Variance)
MD	Mittlerer Defekt
MMP	Matrixmetalloproteasen
NAD ⁺	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid, oxidierte Form
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid, reduzierte Form
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat, reduzierte Form
NDG	Normaldruckglaukom
NP	Normalpersonen
OCT	optische Kohärenztomographie
POWG	primäres Offenwinkelglaukom
RNFS	retinale Nervenfaserschicht
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
Tab.	Tabelle
TCSPC	zeitkorrelierter Einzelphotonenzähler (englisch: Time Correlated Single Photon Counting)
VDRS	vaskuläres Dysregulationssyndrom

Symbole

Die Einheiten sind in Klammern angegeben.

α	relative Amplitude [%]
ϵ	molarer Extinktionskoeffizient
τ	Fluoreszenzabklingzeit [ps; ns]
art. SO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung [%]
av. Diff.	arteriovenöse Differenz der Sauerstoffsättigung [%]
c	Konzentration des durchstrahlten Mediums
d	Schichtdicke des durchstrahlten Mediums
E	Extinktion
Hb	desoxygeniertes Hämoglobin
HbO ₂	oxygeniertes Hämoglobin
I ₀	Fluoreszenzintensität zum Zeitpunkt der maximalen Emission
I _a	austretende Lichtintensität
I _e	einfallende Lichtintensität
I _{in}	Lichtintensität auf dem Gefäß
I(t)	Fluoreszenzintensität zum Zeitpunkt t
I _{out}	Lichtintensität in der Umgebung des Gefäßes
OD	optische Dichte
ODR	Quotient der optischen Dichten bei verschiedenen Wellenlängen
OS	Sauerstoffsensitivität
p	p-Wert
Q	relativer Beitrag einer Fluoreszenzspezies zu der Gesamtheit der von einem Stoffgemisch emittierten Photonenzahl [%]
r	Korrelationskoeffizient
SO ₂	Sauerstoffsättigung [%]
ven. SO ₂	venöse Sauerstoffsättigung [%]
W	Durchmesser des arteriellen Ursprungsgefäßes
w ₁ , w ₂	Durchmesser der vom Ursprungsgefäß abgehenden Arterien
ZÄÄ	Zentralarterienäquivalent [μm]
ZVÄ	Zentralvenenäquivalent [μm]

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	VI
1 Einleitung	1
1.1 Das Glaukom	1
1.1.1 Epidemiologie und Bedeutung	1
1.1.2 Klinische Kennzeichen	2
1.1.3 Pathogenese	3
1.1.4 Diagnostik und Therapiemöglichkeiten	11
1.2 Untersuchungsmethoden	13
1.2.1 Untersuchung der Gefäßdurchmesser	13
1.2.2 Untersuchung der Sauerstoffsättigung	14
1.2.3 Optische Kohärenztomographie	16
1.2.4 Fluorescence Lifetime Imaging	17
2 Ziele der Arbeit	22
3 Methodik	23
3.1 Probandenkollektiv	23
3.2 Ablauf der Messungen	27
3.2.1 Untersuchung der Gefäßdurchmesser	27
3.2.2 Untersuchung der Sauerstoffsättigung	28
3.2.3 Fluorescence Lifetime Imaging	29
3.3 Statistische Auswertung	32
4 Ergebnisse	33
4.1 Untersuchungsergebnisse bei Glaukompatienten und Gesunden	33
4.1.1 Ergebnisse der Untersuchung der Gefäßdurchmesser	33
4.1.2 Ergebnisse der Untersuchung der Sauerstoffsättigung	34
4.1.3 Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie	36
4.1.4 Ergebnisse des Fluorescence Lifetime Imaging	37
4.2 Beziehung der Gefäßdurchmesser zu weiteren Parametern	41
4.2.1 Abhängigkeit der Gefäßdurchmesser von der Schwere des Glaukoms	41
4.2.2 Beziehung der Gefäßdurchmesser zu den Ergebnissen der optischen Kohärenztomographie	42
4.2.3 Abhängigkeit der Gefäßdurchmesser vom Alter der Probanden	45
	III

4.2.4	Abhängigkeit des Ausmaßes der flickerlichtinduzierten Änderung des Gefäßdurchmessers vom Durchmesser im Ruhezustand	46
4.3	Beziehung der Sauerstoffsättigung zu weiteren Parametern	47
4.3.1	Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung von der Schwere des Glaukoms	47
4.3.2	Beziehung der Sauerstoffsättigung zu den Ergebnissen der optischen Kohärenztomographie	48
4.3.3	Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Alter der Probanden	49
4.3.4	Abhängigkeit des Ausmaßes der flickerlichtinduzierten Änderung der Sauerstoffsättigung von der Sättigung im Ruhezustand	49
4.4	Beziehung der Sauerstoffsättigung zum Gefäßdurchmesser	50
5	Diskussion	51
5.1	Untersuchungsergebnisse bei Glaukompatienten und Gesunden	51
5.1.1	Diskussion der Untersuchung der Gefäßdurchmesser	51
5.1.2	Diskussion der Untersuchung der Sauerstoffsättigung	54
5.1.3	Diskussion der optischen Kohärenztomographie	57
5.1.4	Diskussion des Fluorescence Lifetime Imaging	59
5.2	Beziehung der Gefäßdurchmesser zu weiteren Parametern	62
5.2.1	Diskussion der Abhängigkeit der Gefäßdurchmesser von der Schwere des Glaukoms	62
5.2.2	Diskussion der Beziehung der Gefäßdurchmesser zu den Ergebnissen der optischen Kohärenztomographie	63
5.2.3	Diskussion der Abhängigkeit der Gefäßdurchmesser vom Alter der Probanden	65
5.2.4	Diskussion der Abhängigkeit des Ausmaßes der flickerlichtinduzierten Änderung des Gefäßdurchmessers vom Durchmesser im Ruhezustand	67
5.3	Beziehung der Sauerstoffsättigung zu weiteren Parametern	69
5.3.1	Diskussion der Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung von der Schwere des Glaukoms	69
5.3.2	Diskussion der Beziehung der Sauerstoffsättigung zu den Ergebnissen der optischen Kohärenztomographie	70
5.3.3	Diskussion der Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Alter der Probanden	71
5.3.4	Diskussion der Abhängigkeit des Ausmaßes der flickerlichtinduzierten Änderung der Sauerstoffsättigung von der Sättigung im Ruhezustand	72
5.4	Beziehung der Sauerstoffsättigung zum Gefäßdurchmesser	73
5.5	Limitationen der Untersuchung der Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffsättigung	74
6	Schlussfolgerung	76

Literatur- und Quellenverzeichnis	78
Anhang	85
Darstellung weiterer Ergebnisse	85
Tabellenverzeichnis	90
Abbildungsverzeichnis	92
Lebenslauf	93
Danksagung	95
Ehrenwörtliche Erklärung	96

Zusammenfassung

Das Zusammenwirken verschiedener Faktoren im Rahmen der Entstehung der glaukomatösen Optikusneuropathie wird diskutiert. Unter anderem scheint eine Veränderung der okulären Durchblutung vorzuliegen. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Sauerstoffversorgung der Netzhaut durch die Bestimmung der Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffsättigung retinaler Gefäße sowie die Betrachtung ihrer Beziehung zu strukturellen und funktionellen Parametern beim Glaukom. Mit Hilfe der zeitaufgelösten Untersuchung der Autofluoreszenz des Augenhintergrundes sollte, basierend auf der Identifikation endogener Fluorophore, ein Einblick in die metabolische Situation auf zellulärer Ebene ermöglicht werden.

Dazu wurden die Durchmesser und die Sauerstoffsättigung peripapillärer Gefäße der Retina bei 41 Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom und bei 40 gesunden Probanden erhoben. Mittels einer modifizierten Funduskamera entstanden Aufnahmen des Augenhintergrundes. Zur Bestimmung der Gefäßdurchmesser wurden ein Zentralarterien- und ein Zentralvenenäquivalent aus den Durchmessern peripapillärer Arterien und Venen bestimmt. Die Ermittlung der Sauerstoffsättigung basierte auf einer Zwei-Wellenlängen-Methode, wobei die Bestimmung der Sättigungswerte durch die unterschiedlichen Absorptionsspektren oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins möglich war. Nach der Erhebung der Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffsättigung im Ruhezustand wurde eine Flickerlichtstimulation, in deren Folge bei Vorliegen einer suffizienten neurovaskulären Kopplung eine Steigerung des retinalen Blutflusses zu erwarten war, durchgeführt.

Gegenüber der gesunden Gruppe lagen bei Glaukom eine Erhöhung der venösen Sauerstoffsättigung sowie eine Abnahme der arteriovenösen Sättigungsdifferenz in Ruhe vor. Die Gefäßdurchmesser waren nicht signifikant verschieden. In Folge der Flickerlichtstimulation zeigte sich in beiden Studiengruppen eine Erhöhung des arteriellen und venösen Gefäßdurchmessers. Jedoch war die Durchmesserzunahme der Venen bei Glaukompatienten geringer als bei Gesunden. Auch die venöse Sauerstoffsättigung und die arteriovenöse Sättigungsdifferenz zeigten eine Änderung unter Stimulation, deren Ausmaß bei Erkrankten ebenfalls vermindert war.

Bei 54 Patienten und 51 Gesunden wurde eine optische Kohärenztomographie zur Untersuchung der peripapillären Netzhaut und des Sehnervenkopfes durchgeführt. Bei Glaukom zeigten sich die krankheitstypischen Befunde einer reduzierten Dicke der retinalen Nervenfaserschicht und einer verminderten Fläche des neuroretinalen Randsaums. Die Cup/Disc ratio und das Exkavationsvolumen der Papille waren erhöht. Infolge wurde die

Beziehung der Gefäßdurchmesser und Sauerstoffsättigungen zu diesen strukturellen Parametern betrachtet. Eine Korrelation zwischen dem Gefäßdurchmesser und der retinalen Nervenfaserschichtdicke lag in beiden Studiengruppen vor. Die flickerlichtinduzierte Änderung des Durchmessers zeigte nur bei Patienten eine Abhängigkeit von der Dicke der Nervenfaserschicht. Auch die übrigen genannten strukturellen Parameter korrelierten bei Patienten mit dem Gefäßdurchmesser in Ruhe. Hingegen zeigte die arterielle und venöse Sauerstoffsättigung keine Beziehung zu kohärenztomographisch bestimmten Parametern.

Die Schwere der Erkrankung wurde basierend auf den Ergebnissen der Perimetrie eingeteilt. Bei primärem Offenwinkelglaukom zeigte sich eine Abnahme des arteriellen Gefäßdurchmessers mit zunehmender Schädigung.

Es stellte sich die Frage, ob ein verminderter Bedarf infolge des Unterganges neuronalen Gewebes oder eine Fehlregulation der Durchblutung ursächlich für die gefundenen Unterschiede zwischen Patienten und Gesunden war.

Mit dem Ziel, Änderungen auf zellulärer Ebene, potentiell bedingt durch einen Sauerstoffmangel im Rahmen der Erkrankung, zu erkennen, erfolgte erstmals das Fluorescence Lifetime Imaging bei 43 Glaukompatienten. Die Ergebnisse wurden mit den Werten 54 gesunder Probanden verglichen. Durch den Einsatz eines modifizierten Laser-Scanning-Ophthalmoskopes konnte das zeitliche Abklingverhalten der Autofluoreszenz detektiert werden. Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den Studiengruppen bei den Untersuchungen mit natürlicher Linse. Da diese bei Probanden mit künstlicher Intraokularlinse nicht bestanden, sind sie mutmaßlich der Linsenfluoreszenz zuzuschreiben. Zeichen einer retinalen Mangelversorgung konnten bei Patienten nicht gefunden werden. Dies sowie die Erhöhung der venösen Sauerstoffsättigung retinaler Gefäße schließen ein zeitweises Auftreten einer Minderperfusion im Rahmen der Erkrankung jedoch nicht aus.

Die reduzierte vaskuläre Reaktion auf Flickerlichtstimulation ist potentiell durch eine Störung der neurovaskulären Kopplung bei Glaukom bedingt. Ursache der erhöhten venösen Sauerstoffsättigung sowie der reduzierten arteriovenösen Differenz der Sättigung könnte eine Reduktion des Sauerstoffbedarfes sein, möglicherweise bedingt durch den Untergang retinalen Gewebes. Die Abnahme des arteriellen Durchmessers sowohl bei steigendem glaukomatösen Gesichtsfeldausfall als auch mit sinkender Dicke der retinalen Nervenfaserschicht unterstützt diese Annahme.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Veränderung der retinalen Blutversorgung bei Glaukom gezeigt, die zukünftig potentiell Bedeutung in Diagnostik und Therapie der Erkrankung erlangen kann.

1 Einleitung

1.1 Das Glaukom

Weltweit ist die Glaukomerkrankung eine der häufigsten Ursachen der irreversiblen Erblindung und betrifft derzeit 1 – 2 % der deutschen Bevölkerung. Kennzeichnend ist ein Untergang der Sehnervenfasern, der mit einem progressiven Verlust des Sehvermögens einhergeht (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2012). Doch obwohl die große Bedeutung dieser Erkrankung außer Frage steht, ist die Pathogenese der glaukomatösen Optikusneuropathie nicht völlig geklärt. Das Zusammenwirken verschiedener Mechanismen bei der Krankheitsentstehung wird diskutiert. In der vorliegenden Arbeit soll durch die Betrachtung der Blutversorgung der Retina, aber auch durch eine zeitaufgelöste Untersuchung der Autofluoreszenz des Fundus, ein Beitrag zum Verständnis der Pathogenese des Glaukoms geleistet werden.

1.1.1 Epidemiologie und Bedeutung

Die Prävalenz des Glaukoms steigt mit zunehmendem Alter. Dabei tritt das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) im europäischen Raum am häufigsten auf. In Deutschland ist von mehr als 1.000 Erblindungen jährlich, verursacht durch diese Krankheit, auszugehen. Etwa 2 – 4 % der Personen, älter als 65 Jahre, sind vom Glaukom betroffen und etwa 10 % der Erkrankten leiden an schwersten Sehstörungen. Das Glaukom wird daher als Volkskrankheit bezeichnet. Trotz guter medizinischer Versorgung ist zu vermuten, dass hierzulande ca. 50 % der Fälle unerkannt sind (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2012).

Schätzungen zufolge sind derzeit von der glaukomatösen Optikusneuropathie etwa 60 Millionen Menschen weltweit betroffen (Cook und Foster 2012). Es ist mit einem Anstieg der Zahl der Erkrankten und der Erblindeten zu rechnen. Demnach werden bis zum Jahr 2020 ca. 80 Millionen Menschen an der Krankheit leiden (Quigley und Broman 2006, Cook und Foster 2012).

1.1.2 Klinische Kennzeichen

Das Glaukom ist eine Erkrankung mit fortschreitendem Untergang retinaler Ganglienzellen und Schädigung des Sehnervs (Bouhenni et al. 2012, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2012). Kennzeichnend sind neben der Exkavation der Papille die im Verlauf auftretenden Gesichtsfeldausfälle bei Betroffenen. Die typische Augeninnendrucksteigerung geht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher, ist jedoch nicht in der Definition des Krankheitsbildes enthalten (Cook und Foster 2012, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2012). Unter dem Begriff Glaukom werden sowohl primäre und sekundäre als auch akute und chronische Manifestationsformen zusammengefasst (Bouhenni et al. 2012). Gemeinsam ist ihnen die Schädigung der Sehnervenfasern, die bis zur Erblindung führen kann (Bouhenni et al. 2012, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2012). Die dazu führenden Faktoren sind für die verschiedenen Formen des Glaukoms jedoch unterschiedlich (Bouhenni et al. 2012).

Offenwinkelglaukom

Beim primären Offenwinkelglaukom handelt es sich um eine idiopathische, chronische Erkrankung. Diese fortschreitende Optikusneuropathie ist durch Gesichtsfeldausfälle und Veränderungen der retinalen Nervenfaserschicht und der Papille bei offenem Kammerwinkel gekennzeichnet (European Glaucoma Society 2008). Das primäre Offenwinkelglaukom ist in Europa die häufigste Form aller Glaukome (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2012). Nach den vorliegenden Intraokulardruckwerten werden ein Hochdruck- und ein Normaldruckglaukom (NDG) unterschieden. Die okuläre Hypertension stellt eine Sonderform dar, bei der erhöhte Augeninnendruckwerte bei gleichzeitigem Fehlen der für das Glaukom typischen Veränderungen von Papille, Nervenfaserschicht und Gesichtsfeld festzustellen sind. Das sekundäre Offenwinkelglaukom kann durch okuläre oder extrabulbäre Krankheiten sowie iatrogene Maßnahmen hervorgerufen werden und geht mit einer Erhöhung des Augeninnendrucks einher. Gesichtsfelddefekte und eine progrediente Optikusneuropathie liegen bei geöffnetem Kammerwinkel vor. Beim Exfoliationsglaukom kommt es zur Störung durch Ablagerung fibrogranulärer Proteine und Pigmentgranula im Bereich des Trabekelmaschenwerkes, Melaningranula senken im Rahmen des Pigmentglaukoms den Kammerwasserabfluss. Auch Erythrozyten bei intraokulären Blutungen sowie Linsenproteine und durch sie induzierte Entzündungszellen können Ursache eines sekundären Offenwinkelglaukoms sein. Weiterhin sind ein intraokulärer Tumor, ein Trauma, eine

Netzhautablösung oder eine Uveitis sowie iatrogene Maßnahmen, wie beispielsweise eine Steroidtherapie, möglicher Grund der Erkrankung (European Glaucoma Society 2008).

Winkelblockglaukom

Beim Winkelblock handelt es sich um eine Verlegung des Kammerwinkels durch die Iris. Er kann mit einer Erhöhung des Augeninnendruckes durch Störung des Kammerwasserabflusses einhergehen. Das Winkelblockglaukom ist durch gleichzeitiges Vorhandensein der glaukomatösen Optikusneuropathie gekennzeichnet. Beim primären Winkelblock ist der iridotrabekuläre Kontakt in der Regel durch die Anatomie des Auges bei Fehlen pathologischer Veränderungen bedingt. Der sekundäre Winkelblock kann beispielsweise Folge krankhafter Veränderungen des Auges, stattgehabter Augenoperationen oder von Medikamentengabe sein. Bei dem chronischen sekundären Winkelblock handelt es sich um ein irreversibles Geschehen, hingegen ist der akute Verschluss umkehrbar (European Glaucoma Society 2008).

Kongenitales Glaukom

Das primäre kongenitale Glaukom wird rezessiv vererbt und durch eine Fehlentwicklung des Kammerwinkels bedingt, die eine Beeinträchtigung des Kammerwasserabflusses hervorruft. Häufig besteht es bilateral und führt zu einer schweren Beeinträchtigung des Sehens. Daneben ist das Auftreten eines Glaukoms im Rahmen angeborener Anomalien möglich (European Glaucoma Society 2008).

Wegen der fehlenden Regenerationsfähigkeit des Nervus opticus ist die einmal bestehende Schädigung irreversibel. Umso wichtiger sind daher die frühe Diagnostik und Therapie (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2012).

1.1.3 Pathogenese

Bis heute ist die Pathogenese des Glaukoms unklar. Verschiedene Mechanismen, die im Rahmen dieser Erkrankung zur Degeneration der Axone und zur Apoptose der retinalen Ganglienzellen führen, werden diskutiert. Möglich sind Folgen wiederholter Ischämien bei Störungen der Blutversorgung durch fehlerhafte vaskuläre Regulation und die Wirkung von, bei der Reperfusion entstehenden, reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Auch Vasospasmus sowie mechanische Gefäßkompression im Bereich der Lamina cribrosa sind denkbar. Daneben könnten das Fehlen neurotropher Faktoren, Störungen des axonalen Transportes, der

Verlust der elektrischen Aktivität und Exzitotoxizität Ursache des Zellunterganges sein (Chang und Goldberg 2012).

Die große Bedeutung des Intraokulardruckes ist bekannt und wurde in Studien als wichtiger Faktor der Progression des Glaukoms nachgewiesen. Durch Senkung des Augeninnendruckes zeigte sich ein geringeres Risiko der Entwicklung eines Glaukoms bei okulärer Hypertension sowie eine Verlangsamung des Gesichtsfeldverlustes und der Papillenveränderung bei bestehender Erkrankung (Kass et al. 2002, Mozaffarieh und Flammer 2007, Chang und Goldberg 2012).

Die Risikofaktoren der Erhöhung des Intraokulardruckes entsprechen vermutlich denen der Atherosklerosebildung, wobei der genaue Entstehungsmechanismus umstritten ist. Einerseits ist laut Flammer und Mozaffarieh eine ischämische Schädigung des Trabekelmaschenwerkes denkbar. Die durch Unterversorgung hervorgerufene Gewebeveränderung könnte die Erhöhung des Abflusswiderstandes erklären. Andererseits sind molekulare Veränderungen des Trabekelmaschenwerkes ähnlich denen der atherosklerotischen Gefäßwand als Ursache der Abflussbehinderung mit folgender Druckerhöhung denkbar (Flammer und Mozaffarieh 2007). Man beobachtete eine Erhöhung des Wachstumsfaktors TGF β 1 im Kammerwasser bei primärem Offenwinkelglaukom, der die Expression von α -SMA (Alpha Smooth Muscle Actin) in Zellen des Trabekelmaschenwerkes induziert. Vermutet wird, dass diese Moleküle die Kontraktilität des Gewebes steigern und so zur Augeninnendruckerhöhung beitragen (Gonzalez et al. 2012).

Trotz der breiten Akzeptanz des Intraokulardrucks als Surrogatparameter und therapeutischen Angriffspunkt bei Glaukom kann durch ihn allein die Entwicklung der glaukomatösen Optikusneuropathie nicht erklärt werden. Bei Patienten mit Normaldruckglaukom kommt es beispielsweise trotz des normalen Augeninnendruckes zur Schädigung, andere Menschen wiederum entwickeln bei erhöhten Druckwerten keine Sehnervenveränderungen. Daher müssen weitere Faktoren an der Pathogenese der glaukomatösen Optikusneuropathie beteiligt sein (Mozaffarieh und Flammer 2007), die im Folgenden beschrieben werden.

Genetische Komponente

Nahezu 50 % der Patienten mit POWG weisen eine positive Familienanamnese auf (Allingham et al. 2009). Sowohl chromosomale Loci als auch einzelne Gene, deren Assoziation mit dem Glaukom angenommen wird, konnten identifiziert werden. Obwohl unter anderem mit dem kongenitalen oder dem Pseudoexfoliativglaukom in Verbindung stehende Gene bekannt sind, fand sich bisher für den Großteil der Patienten mit primärem

Offenwinkelglaukom keine derartige Assoziation (Allingham et al. 2009, Chang und Goldberg 2012). Es wurden für das POWG ursächliche Gene wie MYOC, OPTN und WDR36 beschrieben, wobei die genannten drei jedoch weniger als ein Zehntel der Erkrankungsfälle bedingen (Fan et al. 2006, Allingham et al. 2009).

Verlust neuronalen Gewebes

Nicht nur ein Untergang retinaler Ganglienzellen und deren Axone scheinen bei Glaukom vorzuliegen. In Untersuchungen bei Menschen und Affen fanden sich Zeichen einer Degeneration im Bereich des Corpus geniculatum laterale mit verkleinerten Neuronen der magno- und parvozellulären Schichten sowie lichtmikroskopische Veränderungen des visuellen Kortex (Gupta et al. 2006).

Ob die primäre Schädigung dabei die Axone der Ganglienzellen, die Gliazellen oder die Gefäße betrifft, ist unklar (Chang und Goldberg 2012). Sie findet jedoch möglicherweise im Bereich der Papille statt (Flammer und Mozaffarieh 2007). Zudem zeigten Weber et al. bei einer Untersuchung von Rhesusaffen eine Verminderung der dendritischen Komplexität der Ganglienzellen bei Glaukom, was auch im Rahmen von Alterungsprozessen beobachtet werden kann. Hinzu kamen eine Verkleinerung des Zellsomas und des Axondurchmessers (Weber et al. 1998, Flammer und Mozaffarieh 2007).

Gliazellaktivierung

Eine typische Antwort auf Schädigung im zentralen Nervensystem ist die Aktivierung von Gliazellen, wobei in der Retina vor allem Astrozyten und Müller-Zellen bedeutend sind (Grieshaber et al. 2007b). Endothelin, dessen Plasmaspiegel bei Glaukom erhöht ist, und die Stimulation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors bei mechanischem Stress führen nach Flammer und Mozaffarieh zur Astrozytenaktivierung im Rahmen der Erkrankung. Veränderung der Genexpression und Erhöhung verschiedener Enzymkonzentrationen, Zellmigration, Morphologieänderung und Zellteilung der Gliazellen sind die Folge der Aktivierung (Flammer und Mozaffarieh 2007).

Gewebeumbau

Die typische Papillenexkavation entsteht wahrscheinlich nicht allein durch Verlust neuronalen Gewebes, sondern durch gleichzeitigen Gewebeumbau mit Verformung der Lamina cribrosa (Flammer und Mozaffarieh 2007). Wichtige Enzyme hierbei sind nach Flammer und Mozaffarieh die Matrixmetalloproteasen (MMP). Eine Zunahme der MMP-2 und -9 in

Astrozyten im Bereich der Papille sowie eine Erhöhung der MMP-9 und MT1-MMP in zirkulierenden Leukozyten wurde bei Glaukompatienten gefunden. Die experimentelle Hemmung der MMP-9 führte zudem zu einer verminderten Apoptose retinaler Ganglienzellen (Flammer und Mozaffarieh 2007, Golubnitschaja und Flammer 2007).

Physiologisch wird die Retina durch tight junctions zwischen Endothelzellen der Blutgefäße und zwischen Pigmentepithelzellen vor im Blut zirkulierenden Stoffen geschützt. Die Mikrogefäße im Bereich der prelaminären Region der Papille besitzen nicht den klassischen Aufbau der Blut-Hirn-Schranke und unterscheiden sich in ihren Permeabilitätseigenschaften von den retinalen Gefäßen (Hofman et al. 2001, Grieshaber und Flammer 2007). Nach Grieshaber und Flammer wird diese Barriere bei Glaukom zusätzlich geschwächt. Das im Blut in erhöhter Konzentration vorliegende Endothelin-1 (ET-1) diffundiert potentiell von den fenestrierten Choroideakapillaren zur Papille und dem angrenzenden retinalen Gewebe. Über lokale Erhöhung von Prostaglandin-E2 könnte ET-1 in der Lage sein, die Funktion der endothelialen tight junctions zu stören. Zudem vermuten die Autoren, dass auch die MMP-9 ins retinale Gewebe gelangt, wo sie durch Angriff der Basalmembran der Gefäßwand potentiell zur Öffnung der Schranke beiträgt. Somit könnten zirkulierende Moleküle aus dem Blut übertreten, mit den Perizyten interagieren und eine Vasokonstriktion bewirken. Daneben überwinden auch Erythrozyten die gestörte Barriere und führen auf diese Weise zur klinisch sichtbaren Papillenblutung. Zusätzlich ist ein Übertritt toxisch wirkender Stoffe und deren Beteiligung an der glaukomatösen Schädigung denkbar (Grieshaber und Flammer 2007).

Veränderungen des okulären Blutflusses

Bei Glaukom konnte eine Blutflussreduktion im Auge sowie Zeichen einer Ischämie wie der Anstieg des Hypoxie-induzierten Faktors 1- α im Bereich von Retina und Papille gezeigt werden (Flammer und Mozaffarieh 2007). Ursächlich hierfür könnten nach Flammer und Mozaffarieh eine Degeneration der Blutgefäße im Rahmen der Gewebeatrophie, ein verminderter Perfusionsdruck oder eine gestörte Autoregulation sein. Möglicher Grund der Optikusneuropathie beim Glaukom ist eine Blutflussinstabilität mit wiederholt auftretenden milden Schäden im Rahmen der Reperfusion. Diesem Ansatz von Flammer und Mozaffarieh folgend, tritt die Instabilität bei starken Augendruckschwankungen und Blutdruckänderungen oder bei mäßiger Veränderung beider Parameter bei Störung der vaskulären Autoregulation auf (Flammer und Mozaffarieh 2007, Mozaffarieh et al. 2008). Auch eine Störung der neurovaskulären Kopplung, die die Anpassung der Blutversorgung an den aktuellen Bedarf

des Gewebes beschreibt, ist ein möglicher Faktor der Pathogenese des Glaukoms (Gugleta et al. 2013b).

Die physiologische Regulation der Durchblutung ist komplex und dient neben der Deckung des metabolischen Bedarfes dazu, Schwankungen des Perfusionsdruckes auszugleichen und die okuläre Temperatur konstant zu halten. Die Regulation des Blutflusses der Choroidea erfolgt vermutlich vorrangig durch das autonome Nervensystem und zirkulierende Hormone (Grieshaber et al. 2007a). Die Durchblutung im Bereich der Netzhaut wird mutmaßlich durch Mediatoren, die von Endothelzellen und vom retinalen Gewebe freigesetzt werden, sowie durch zirkulierende Hormone kontrolliert. Die genauen Mechanismen sind bisher unklar (Grieshaber et al. 2007a, Nakahara et al. 2013). Die retinale Autoregulation dient dem Ausgleich von Perfusionsdruckschwankungen (Grieshaber et al. 2007a). Zum Erhalt des okulären Perfusionsdruckes und damit einer adäquaten Durchblutung ist eine komplexe Regulation nötig, um das Gleichgewicht zwischen Blutdruck und Augeninnendruck zu gewährleisten. Ein zu geringer Perfusionsdruck stellt einen potentiellen Risikofaktor sowohl für die Entwicklung als auch für die Progression eines bestehenden Offenwinkelglaukoms dar (Leske 2009).

Mögliche Ursache der veränderten Regulation der Durchblutung des Auges sind lokale oder systemische Störungen. Die systemische Veränderung der Blutflussregulation wird als vaskuläres Dysregulationssyndrom (VDRS) bezeichnet, bei dem eine primäre von einer sekundären Form unterschieden wird (Flammer und Mozaffarieh 2007, Grieshaber et al. 2007a, Mozaffarieh et al. 2008). Beim sekundären VDRS soll es infolge einer anderen Erkrankung zur Fehlregulation kommen. Beispielsweise führe eine Erhöhung der ET-1-Konzentration, die unter anderem bei Rheumatoider Arthritis oder Multipler Sklerose auftreten kann, zu einer Senkung der okulären Durchblutung. Somit wird hier von einer relativ konstanten Senkung des Blutflusses im Auge ausgegangen, nicht jedoch von wesentlichen Störungen der Autoregulation im Bereich von Retina und Papille. Anders soll es sich, den genannten Autoren zufolge, beim primären VDRS verhalten, bei dem die basale Durchblutung des Auges nur gering, die Blutflussregulation, insbesondere die vaskuläre Autoregulation, jedoch stärker beeinflusst sei. Unter dem primären VDRS versteht man eine angeborene Neigung zur veränderten Gefäßreaktion auf bestimmte Reize, wobei beispielsweise eine stärkere Vasokonstriktion durch Kälte oder psychischen Stress auftritt. Diese Regulationsstörung der Durchblutung könnte eine Instabilität der okulären Sauerstoffversorgung bedingen (Flammer und Mozaffarieh 2007, Grieshaber et al. 2007a, Mozaffarieh et al. 2008). Es wurde eine unnormale Korrelation von peripherer Zirkulation

und Augendurchblutung bei Patienten mit primärem VDRS gezeigt. Auch eine verminderte Reaktion auf flickerndes Licht, was auf Störungen der neurovaskulären Kopplung hindeutet, und eine höhere Geschwindigkeit der Pulswellen als Hinweis auf eine gesteigerte Gefäßsteife wurden für diese Patienten beschrieben (Flammer und Mozaffarieh 2007). Grieshaber et al. konnten in einer Untersuchung von Patienten mit POWG eine Assoziation von Gliazellaktivierung und Vorhandensein einer vaskulären Dysregulation zeigen (Grieshaber et al. 2007b). Die bestehende Tendenz zu niedrigen Blutdruckwerten wird nach Grieshaber et al. durch eine verminderte Natrium-Resorption im proximalen Nierentubulus begründet. Diese ET-1-abhängige Veränderung im Umgang mit Natrium wurde nicht nur bei Patienten mit primärem VDRS sondern auch bei Menschen mit Normaldruckglaukom gezeigt (Grieshaber et al. 2007a).

Die Bedeutung des systemischen Blutdrucks beim Glaukom ist bislang jedoch unklar. Einerseits ist ein positiver Zusammenhang zwischen Intraokulardruck und systolischem Druck mit einer Erhöhung des Augeninnendruckes um 0,21 bis 0,32 mmHg bei einer Blutdrucksteigerung um 10 mmHg beschrieben worden, andererseits fehlt ein solcher Zusammenhang zwischen Zunahme des Blutdruckes und Entwicklung oder Progression eines Offenwinkelglaukoms. Hypotension bzw. antihypertensive Therapie werden, durch ihre den okulären Perfusionsdruck senkende Wirkung, als mögliche Risikofaktoren diskutiert (Leske 2009).

Reperfusionsschädigung und oxidativer Stress

Innerhalb bestimmter Grenzen kann eine konstante Durchblutungsreduktion vom menschlichen Auge toleriert werden und diese allein führt nicht zur typischen Optikusneuropathie beim Glaukom (Mozaffarieh et al. 2008). Ursächlich hierfür könnte eine instabile Perfusion, bedingt durch eine gestörte vaskuläre Regulation, wie sie beim primären VDRS vorliegen soll, oder die Grenzen der Autoregulation überschreitende Schwankungen von Blutdruck oder Augeninnendruck sein (Flammer und Mozaffarieh 2007, Mozaffarieh et al. 2008). Dieser Theorie folgend, treten bei Glaukom wiederholt geringe Durchblutungssenkungen auf, wobei durch das Fehlen von Nährstoffen und Sauerstoff im betroffenen Gebiet ein verändertes Milieu entsteht. Steigt anschließend der Blutfluss wieder, käme es zur Entzündung und Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Diese könnten schädigend auf Mitochondrien der Axone, die besonders dicht im Bereich der Papille vorhanden sind, wirken (Flammer und Mozaffarieh 2007, Mozaffarieh et al. 2008). Mozaffarieh et al. wiesen darauf hin, dass die ROS unter normalen Bedingungen durch Antioxidantien neutralisiert

werden. Übersteigt die Bildungsrate jedoch die Möglichkeiten der Kompensation, sind Molekülschädigungen durch oxidativen Stress die Folge. Demnach entsteht bei ungenügenden Eliminations- und Reparaturmechanismen zur Behebung der resultierenden Molekülschädigung ein klinisch sichtbarer Schaden (Mozaffarieh et al. 2008). Die Störung durch Reperfusion soll beim Glaukom mild verlaufen, problematisch sei vielmehr das wiederholte Auftreten (Flammer und Mozaffarieh 2007, Mozaffarieh et al. 2008). Mechanische Beanspruchung, beispielsweise durch Augeninnendruckerhöhung, und eine erhöhte ET-1-Konzentration, unter anderem bedingt durch eine Schädigung durch Reperfusion, könnten zur Astrozytenaktivierung führen (Flammer und Mozaffarieh 2007). Nach Flammer und Mozaffarieh würde diese wiederum eine weitere Steigerung der ET-1-Konzentration mit möglichen Störungen von Blutzirkulation und axonalem Transport sowie einer vermehrten Freisetzung der Stickoxidsynthase-2 bedingen. Das Enzym erhöht die Stickstoffmonoxid-Konzentration (Flammer und Mozaffarieh 2007). Durch seine geringe Größe und seine Lipophilie ist dieses Radikal vermutlich in der Lage, in die Nachbarzellen und deren Axone zu diffundieren. Unter der Annahme, dass dort infolge der Reperfusionsschädigung eine erhöhte Menge an Superoxidradikalen vorläge, ist eine Verbindung beider Moleküle zu Peroxynitrit möglich. Dieses wäre hydrophil und könnte das Axon nicht mehr verlassen (Flammer und Mozaffarieh 2007, Mozaffarieh et al. 2008). Nach Meinung der genannten Autoren würden Superoxid- und Peroxynitritmoleküle so innerhalb der Axone nicht nur zur Retina, sondern auch zum Corpus geniculatum laterale, gelangen. Dort verursachen sie möglicherweise den Zelltod der neuronalen Zellen (Flammer und Mozaffarieh 2007, Mozaffarieh et al. 2008). Gleichzeitig ist, bedingt durch mechanischen Stress und biologische Prozesse mit Aktivierung der MMP, Gewebeumbau denkbar. Auch eine gesteigerte Vasokonstriktion und eine Schädigung der Blut-Retina-Schranke, hervorgerufen hauptsächlich durch Endothelin und MMP-9, tragen eventuell zur Entstehung der glaukomatösen Optikusneuropathie bei (Flammer und Mozaffarieh 2007). Da ROS über das Kammerwasser auch das Trabekelmaschenwerk erreichen könnten, lösen sie eventuell eine Degeneration dieses Abflussweges aus. Damit wäre ein Beitrag des oxidativen Stresses zur Erhöhung des Intraokulardruckes denkbar (Mozaffarieh et al. 2008).

Exzitotoxizität

Eine weitere mögliche Ursache des Unterganges retinaler Ganglienzellen ist die Exzitotoxizität, die auftritt, wenn untergehende Zellen hohe Mengen an Neurotransmittern freisetzen. In den angrenzenden Ganglienzellen könnte eine gesteigerte Aktivität der

N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) - Kanäle zur Erhöhung der Kalziumkonzentration im Intrazellularraum führen. Durch eine resultierende metabolische Fehlregulation ist die Apoptose der Zellen möglich. Fraglich bleibt dabei, ob die erhöhte Glutamatkonzentration direkt auf die Ganglienzellen wirkt oder deren Tod sekundär durch Schädigung der umgebenden Zellen verursacht (Chang und Goldberg 2012).

Störungen des axonalen Transportes und Fehlen neurotropher Faktoren

Störungen des physiologischen Transportes intrazellulärer Substanzen entlang der Axone infolge einer Augeninnendruckerhöhung könnten unter anderem durch ischämische Schädigung oder mechanische Verformung im Bereich der Papille erklärt werden. Da das Überleben der retinalen Ganglienzellen von verschiedenen Signalmolekülen abhängt, wäre der so resultierende Mangel neurotropher Faktoren als Ursache des Zellunterganges denkbar. Andererseits ist infolge verschiedener Störungen auch eine Apoptose durch eine verminderte Sensitivität der Zellen auf diese Signale zu erwägen (Chang und Goldberg 2012).

Autoimmunität

Die Wirkung des Immunsystems gegen retinale Ganglienzellen könnte ein weiterer Mechanismus der Pathogenese, speziell im Rahmen des Normaldruckglaukoms, sein. Im Patientenserum wurden erhöhte Konzentrationen der Hitzeschockproteine 27 und 60 gefunden, deren störende Wirkung auf retinale Ganglienzellen und ihre Axone im Tiermodell gezeigt werden konnte (Bouhenni et al. 2012). Andererseits wird die erhöhte Expression von Hitzeschockproteinen als Folge des bei Glaukom potentiell auftretenden und oben näher beschriebenen oxidativen Stresses diskutiert (Mozaffarieh et al. 2008).

Lange wurden zwei Thesen zur Pathogenese des Glaukoms fokussiert. Neben der ischämischen Theorie, nach der der Zelluntergang durch Mikrozirkulationsstörungen begründet sei, wurde bei der mechanischen Theorie ein Mangel neurotropher Faktoren durch Störungen des axonalen Transportes als Ursache angesehen. Inzwischen wandelte sich das Verständnis der Entstehung der glaukomatösen Optikusneuropathie und eine multifaktorielle Pathogenese der Erkrankung wird angenommen (Gaggl 2006).

1.1.4 Diagnostik und Therapiemöglichkeiten

Im Folgenden sollen Grundlagen der Diagnostik und Behandlung der Erkrankung kurz umrissen werden. Die Angaben entstammen den Leitlinien der Europäischen Glaukomgesellschaft (European Glaucoma Society 2008).

Die Routinediagnostik des Glaukoms umfasst neben der Bestimmung des Intraokulardruckes und der Beurteilung des Augenhintergrundes auch die Gonioskopie, die Perimetrie sowie weitere bildgebende Verfahren. Der als normal geltende Bereich des Augeninnendruckes (10 – 21 mmHg beim Erwachsenen) wird aus den Werten der gesunden Bevölkerung bestimmt. Er wird mittels Tonometrie erhoben. Aktueller Goldstandard ist der Einsatz des Goldmann-Appantations-Tonometers. Im Rahmen der Funduskopie werden die retinale Nervenfaserschicht (RNFS) und die Papille beurteilt. Mittels der direkten und indirekten Ophthalmoskopie können Größe und Konturveränderungen des Sehnervenkopfes, peripapilläre Atrophie und Papillenblutungen sowie Veränderungen des neuroretinalen Randsaums und Ausdünnungen der Nervenfaserschicht betrachtet werden. Daneben existieren Verfahren zur quantitativen Bildgebung. Hier seien die optische Kohärenztomographie (OCT) und der Heidelberg-Retina-Tomograph neben weiteren genannt. Die Betrachtung des Kammerwinkels erfolgt durch die Gonioskopie. Bei dieser Untersuchung kann anhand von Referenzstrukturen die Kammerwinkeltopographie beurteilt und eine Abflussbehinderung des Kammerwassers erkannt werden. Zur funktionellen Beurteilung wird die Gesichtsfelduntersuchung eingesetzt. Beim Glaukom wird dazu, mit Ausnahmen in bestimmten Situationen, die „standardisierte automatische Perimetrie“ (statische Schwellenperimetrie) verwendet. Das Ausmaß des Sehverlustes und der Verlauf der Erkrankung werden durch Untersuchung des zentralen Gesichtsfeldes bestimmt (European Glaucoma Society 2008).

Verschiedene Maßnahmen stehen zur individuellen Therapie zur Verfügung, deren Ziel es ist, eine Senkung der Lebensqualität durch Verlust des Sehvermögens zu verhindern. Derzeit verfügbare Behandlungen dienen zur Senkung des Intraokulardruckes. Medikamente der ersten Wahl gehören den Wirkstoffgruppen der Beta-Blocker und der Prostaglandine beziehungsweise Prostanamide an (European Glaucoma Society 2008). Daneben finden Sympathikomimetika, Parasympathikomimetika, Osmotika und Karboanhydrasehemmer Anwendung. Ist eine Monotherapie nicht ausreichend erfolgreich, kann eine Kombination verschiedener Substanzen sinnvoll sein (Augustin 2007). In der Regel erfolgt beim

Offenwinkelglaukom zunächst der Versuch einer medikamentösen Augeninnendrucksenkung. Ist deren Wirkung nicht ausreichend oder ihre Anwendung durch Nebenwirkungen oder fehlende Compliance fraglich, stehen laserchirurgische und bulbuseröffnende Maßnahmen zur Verfügung. Beim kongenitalen und beim Winkelblockglaukom hat die operative Therapie neben der medikamentösen Behandlung einen hohen Stellenwert. Bei sekundären Glaukomformen ist, wenn möglich, die Behandlung der Grunderkrankung wichtig (European Glaucoma Society 2008).

1.2 Untersuchungsmethoden

1.2.1 Untersuchung der Gefäßdurchmesser

In der vorliegenden Arbeit soll die Untersuchung des Gefäßdurchmessers mittels Bestimmung des Zentralarterien- und Zentralvenenäquivalentes erfolgen. Durch diese statische Methode wird es möglich, Gefäßdurchmesser verschiedener Augen zu vergleichen, ohne dabei Einzeldurchmesser, Anzahl und Teilungspunkte der einzelnen Arterien und Venen zu berücksichtigen (Parr und Spears 1974).

Bei diesem von Parr et al. entwickelten Verfahren werden mittels einer Funduskamera Bilder mit zentrierter Papille aufgenommen. Anhand der in einem definierten Bereich bestimmten Durchmesser der arteriellen Äste wird auf den Durchmesser des jeweiligen Ursprungsgefäßes geschlossen. Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel:

$$W = (0,87 \cdot w_1^2 + 1,01 \cdot w_2^2 - 0,22 \cdot w_1 \cdot w_2 - 10,76)^{0,5} \quad (1)$$

W ist der Durchmesser des arteriellen Ursprungsgefäßes. Die jeweiligen Durchmesser der abgehenden Arterien geben w_1 und w_2 an. Durch eine schrittweise Berechnung wird so auf den Durchmesser des Zentralgefäßes geschlossen und dieser als Zentralarterienäquivalent ausgedrückt (Parr und Spears 1974). In Folge nutzten Hubbard et al. den Ansatz um ebenfalls ein Zentralvenenäquivalent zu bestimmen (Hubbard et al. 1999).

Knudtson et al. modifizierten diese Untersuchungsmethode. In einer 30°-Aufnahme des Augenhintergrundes wird durch Projektion von Ringen um die Papille der Messbereich definiert. Mit Hilfe einer Software markiert der Untersucher Arterien und Venen im vorgegebenen Bereich, deren Durchmesser in Mikrometern bestimmt werden. Um den möglichen Einfluss der Anzahl der Gefäßgabelungen zu berücksichtigen, wird ein Verzweigungskoeffizient eingeführt, der das Verhältnis von Ästen und Stammgefäßen zeigt.

$$\text{Verzweigungskoeffizient} = (w_1^2 + w_2^2) / W^2 \quad (2)$$

Dabei sind w_1 und w_2 die Durchmesser der Äste, W der ihres Ursprungsgefäßes. Durch experimentelle Bestimmung dieses Koeffizienten und seines Einbezuges ergeben sich folgende Formeln für die Berechnung der Durchmesser:

$$\text{Arteriolen:} \quad W = 0,88 (w_1^2 + w_2^2)^{0,5} \quad (3)$$

$$\text{Venolen:} \quad W = 0,95 (w_1^2 + w_2^2)^{0,5} \quad (4)$$

Damit kann aus den peripheren Gefäßen auf den Durchmesser der Zentralarterie und -vene geschlossen werden (Knudtson et al. 2003).

1.2.2 Untersuchung der Sauerstoffsättigung

Die Bestimmung der Sauerstoffsättigung am Augenhintergrund wird ermöglicht durch die verschiedenen Absorptionsspektren des oxygenierten und des desoxygenierten Hämoglobins (Beach et al. 1999, Hammer et al. 2008). Die Extinktion E der Strahlung bei Durchtritt durch ein Medium wird durch das Lambert-Beer'sche Gesetz beschrieben:

$$E = \varepsilon \cdot c \cdot d = \log_{10} (I_e / I_a) \quad (5)$$

Somit ist die Absorption abhängig vom molaren Extinktionskoeffizienten (ε), der Konzentration (c) und der Schichtdicke (d) des durchstrahlten Mediums. Sie kann aber auch aus dem dekadischen logarithmischen Quotienten von einfallender (I_e) und austretender (I_a) Lichtintensität bestimmt werden (Linnemann und Kühl 2005).

Beach et al. entwickelten eine Methode der Oximetrie, bei der mittels einer modifizierten Funduskamera zeitgleich zwei digitale Bilder unterschiedlicher Lichtwellenlänge aufgenommen werden (Beach et al. 1999). Die Wellenlänge des ersten Bildes beträgt 600 nm und wird so gewählt, um Unterschiede des Anteiles oxygenierten Hämoglobins gut abbilden zu können. Das zweite Bild wird bei 569 nm aufgenommen, dies entspricht einer isosbestischen Wellenlänge des Hämoglobins. Mit Hilfe einer Software bestimmt man in einigen Bildpunkten innerhalb eines Gefäßabschnittes und in dessen Umgebung die reflektierte Lichtintensität in beiden digitalen Bildern. Der dekadische logarithmische Quotient der Intensitäten (I_{in} : Intensität auf dem Gefäß, I_{out} : Intensität im umgebenden Gebiet) ergibt die optische Dichte (OD) des untersuchten Gefäßes.

$$OD = \log_{10} (I_{out} / I_{in}) \quad (6)$$

Der Quotient der optischen Dichten (ODR) berechnet sich nun aus den Werten der Bilder beider Wellenlängen:

$$ODR = OD_{600} / OD_{569} \quad (7)$$

Auf Grundlage des indirekt proportionalen Zusammenhanges zwischen dem Quotient der optischen Dichten (ODR) und der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ist die Bestimmung der Sauerstoffsättigung nach folgender Formel möglich:

$$SO_2 = 100\% - (ODR - ODR_{a,100}) / OS \quad (8)$$

Neben dem Quotient der optischen Dichten (ODR) gehen experimentell bestimmte Konstanten ein. $ODR_{a,100}$ wird an einer Arteriole bei Inhalation von 100 % Sauerstoff ermittelt, OS ist die Sauerstoffsensitivität.

Entsprechend dem Ansatz von Beach et al. entwickelten Hammer et al. ein Oximeter, das am Universitätsklinikum Jena zur Verfügung steht (Hammer et al. 2008). Es werden auch hier mittels einer modifizierten Funduskamera zwei monochromatische Bilder des Augenhintergrundes bei unterschiedlicher Wellenlänge zeitgleich aufgenommen. Dies wird ermöglicht durch das Einbringen eines hierfür entwickelten Doppelbandpassfilters in den Strahlengang der Kamera. Eine Aufnahme erfolgt bei 548 ± 10 nm, einem isosbestischen Punkt des Hämoglobins, und die zweite bei 610 ± 10 nm. Die Bilder werden aufgenommen durch eine angeschlossene Digitalkamera.

Die Transmissionsspektren oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins sowie des Doppelbandpassfilters sind in Abbildung 1 dargestellt.

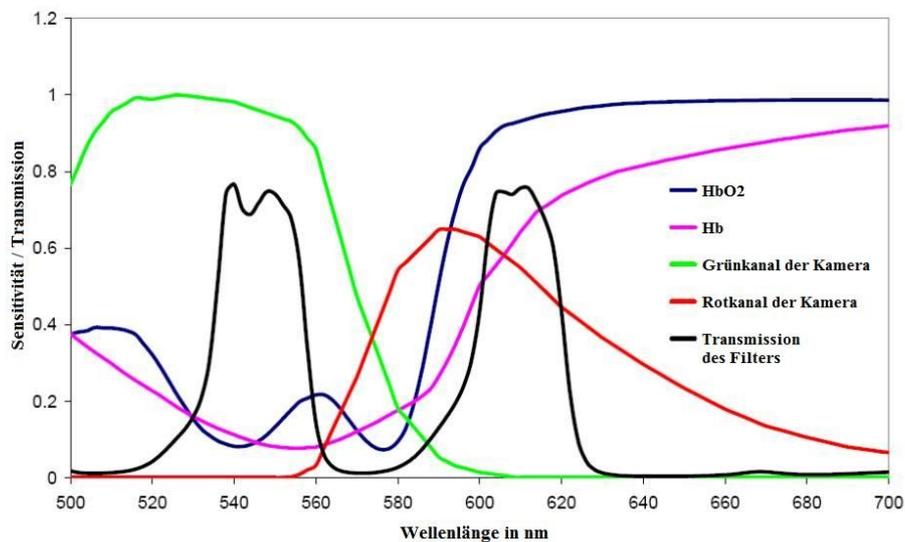


Abbildung 1 Darstellung der Transmissionsspektren (nach Hammer et al. 2008, modifiziert) Die Transmissionsspektren des oxygenierten (HbO₂, blau) und desoxygenierten Hämoglobins (Hb, rosa) sind dargestellt. Schwarz ist die wellenlängenabhängige Übertragung des Doppelbandpassfilters sichtbar. Die spektrale Empfindlichkeit beider Kanäle der Funduskamera ist rot und grün gezeigt.

Die Berechnung der Sauerstoffsättigung erfolgt entsprechend dem Ansatz von Beach et al., der jedoch gering modifiziert wurde. Zunächst werden die optischen Dichten (OD) aus den Intensitäten des reflektierten Lichtes innerhalb des Gefäßes und in dessen Umgebung (I_{in} , I_{out}) bei der jeweiligen Aufnahmewellenlänge bestimmt. η ist das Verhältnis der an einem idealen Weißreflektor gemessenen Intensitäten bei den Wellenlängen 548 nm und 610 nm.

$$ODR = \frac{\log \frac{I_{out}^{610}}{I_{in}^{610}}}{\log \frac{\eta I_{out}^{548}}{I_{in}^{548}}} \quad (9)$$

Die beschriebene Formel 8 wurde modifiziert, um die lineare Abhängigkeit des Wertes der Sauerstoffsättigung von der Funduspigmentierung und von dem Gefäßdurchmesser zu berücksichtigen. Es ergab sich folgende Berechnungsformel der Sauerstoffsättigung:

$$SO_2 = 100\% - (ODR - ODR_{a,100}) / OS - (a - VD) \cdot b + (c - \log \frac{I_{out}^{610}}{I_{out}^{548}}) \cdot d \quad (10)$$

Der im Bild gemessene Gefäßdurchmesser in Mikrometern ist VD. Durch den Ausdruck $\log I_{out}^{610} / I_{out}^{548}$ wird die Funduspigmentierung abgebildet. Die von Beach et al. eingeführten Konstanten OS und $ODR_{a,100}$ wurden experimentell ermittelt. Die Parameter a, b, c und d sind weitere durch Hammer et al. bei gesunden Probanden bestimmte Konstanten (Beach et al. 1999, Hammer et al. 2008).

1.2.3 Optische Kohärenztomographie

Basierend auf dem Prinzip der Interferometrie erlaubt diese non-invasive Untersuchungsmethode eine Beurteilung der okulären Strukturen anhand zweidimensionaler Schnittbilder. Aus der Laufzeitverzögerung eines Diodenlaserstrahles einer Wellenlänge von 830 nm, der durch das untersuchte Gewebe reflektiert wird, kann anhand des Vergleiches mit einem Referenzstrahl auf die Tiefe der reflektierenden Gewebeschicht geschlossen werden. Unterschiede der Intensität dieser reflektierten Strahlung sowie die Tiefeninformation geben Hinweise auf die Gewebestruktur. Neben der Bestimmung der Dicke der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht ist die Untersuchung des prälaminiären Bereiches des Nervus opticus möglich (Augustin 2007, Xue und Hildebrand 2013). Die Papillen- und die Randsaumfläche sowie das Exkavationsvolumen werden zur Beschreibung des Sehnervenkopfes angegeben. Zudem wird die Cup/ Disc ratio (CDR) als Verhältnis des Durchmessers der Exkavation zu dem der gesamten Papille bestimmt (Augustin 2007). Als das intrapapilläre Äquivalent der retinalen Nervenfaserschicht ist der neuroretinale Randsaum anzusehen (Krieglstein 2008).

Durch den Einsatz der optischen Kohärenztomographie beim Glaukom soll nicht nur eine Verbesserung der Früherkennung der Erkrankung angestrebt, sondern auch eine gute Verlaufsbeobachtung ermöglicht werden (Augustin 2007).

1.2.4 Fluorescence Lifetime Imaging

Die im Folgenden beschriebene Methode wurde durch die Arbeitsgruppe „Experimentelle Ophthalmologie“ der Augenklinik des Universitätsklinikums Jena entwickelt.

Grundlagen

Bei Anregung mit kurzwelligem Licht kommt es zur Fluoreszenz verschiedener Substanzen des menschlichen Augenhintergrundes, sodass das gemessene Signal durch die Summe verschiedener Fluorophore bedingt wird. Durch Bestimmung des Anregungs- und Emissionsspektrums sowie des dynamischen Abklingverhaltens der Fluoreszenz wird jedoch eine gewisse Trennung der einzelnen Fluorophore möglich (Schweitzer et al. 2004, Schweitzer 2010).

Der Abfall der Fluoreszenzintensität im Zeitverlauf wird durch eine triexponentielle Modellfunktion näherungsweise dargestellt.

$$\frac{I(t)}{I_0} = \sum_1^3 \alpha_i \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}} + b \quad (11)$$

Die Fluoreszenzintensitäten zum Zeitpunkt t ($I(t)$) und zum Zeitpunkt der maximalen Emission (I_0), die Amplitude (α_i) und die Fluoreszenzabklingzeit (Synonym: Fluoreszenzlebensdauer) τ_i der Komponente i sowie das Untergrundsignal b gehen in die Berechnung ein. Durch diese triexponentielle Approximation des Fluoreszenzabfalls für jeden Bildpunkt wird es möglich, das gewonnene Summensignal einzelnen Komponenten zuzuordnen, die durch die Parameter Fluoreszenzlebensdauer τ und Amplitude α beschrieben werden (Schweitzer 2010).

Die Fluoreszenzlebensdauer τ gibt die Zeit an, nach der von n Molekülen n/e aus dem ersten angeregten Singulett-Zustand (S_1) in den energetischen Grundzustand übergegangen sind (Lakowicz 2006). Dieser Wert ist unabhängig von der Konzentration der emittierenden Substanz. Er wird für die einzelnen Komponenten grob den Strukturen des Fundus zugeschrieben. τ_1 zeigt die Fluoreszenz des Pigmentepithels mit Dominanz des Lipofusins. Die neuronale Netzhaut ist durch τ_2 charakterisiert. τ_3 wird vorrangig der Emission der Augenlinse und des Bindegewebes zugeordnet (Schweitzer et al. 2007, Deutsch 2012).

Bei der hier verwendeten In-vivo-Untersuchung des Auges wird stets die Fluoreszenz eines Stoffgemisches bestimmt. Der prozentuale Anteil der Fluoreszenzintensität einer Komponente an der gesamten gemessenen Intensität wird durch die Amplitude α ausgedrückt. Die von einem Stoffgemisch emittierte Gesamtphotonenzahl kann durch den relativen Beitrag Q näher

beschrieben werden. Der Parameter Q gibt an, welcher relative Anteil dieser Photonenzahl von einer bestimmten Fluoreszenzspezies ausgesendet wird (Deutsch 2012).

Fluorescence Lifetime Imaging Ophthalmoskop (FLIO)

Durch Modifikation eines Laser-Scanning-Ophthalmoskopes (HRA2, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) wird die Untersuchung der zeitaufgelösten Autofluoreszenz des Fundus ermöglicht. Die Moleküle werden mit kurzen Laserpulsen der Wellenlänge 448 nm angeregt und die Emission in zwei spektralen Kanälen registriert, zum einen im kurzwelligen Bereich (Kanal 1, K1) von 490 bis 560 nm und zum anderen im langwelligen Kanal (Kanal 2, K2) von 560 bis 700 nm. Abbildung 2 zeigt den schematischen Aufbau des FLIOs.

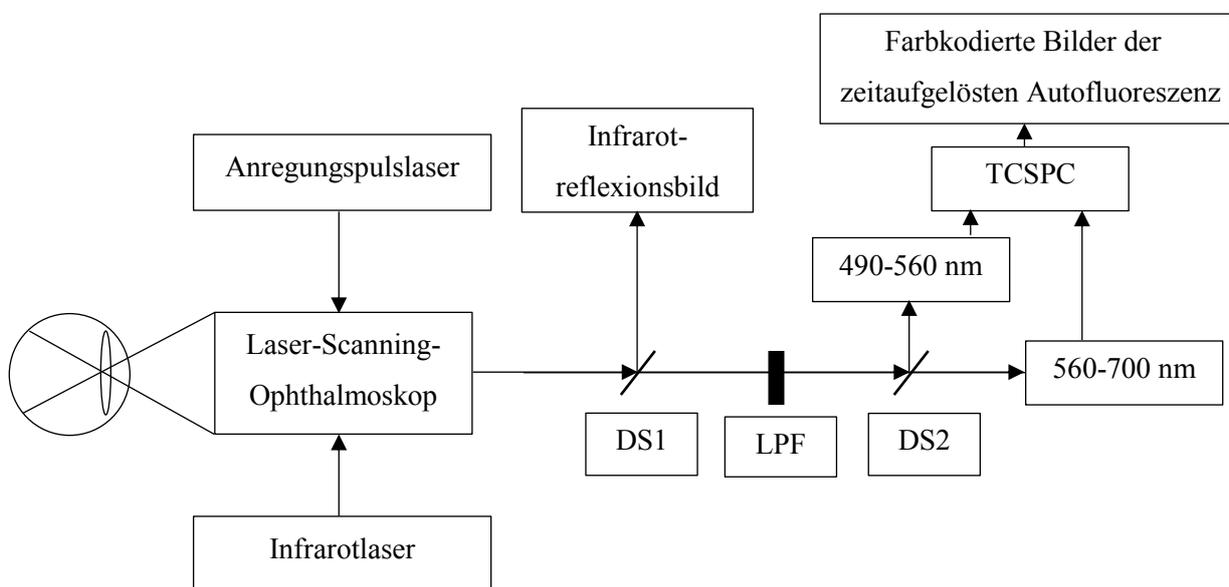


Abbildung 2 Schematische Darstellung des Aufbaus des Fluorescence Lifetime Imaging Ophthalmoskopes (nach Schweitzer 2010, modifiziert) DS: dichroitischer Spiegel, LPF: Langpassfilter, TCSPC: zeitkorrelierter Einzelphotonenzähler

Die Anregung erfolgt mittels eines Lasers der Klasse 1 (HLD 440, Lasos, Jena, Deutschland). Die Puls-Halbwertsbreite beträgt 75 ps und die Repetitionsrate 80 MHz. Ein 30°-Feld zur Abbildung von Makula und Papille wird untersucht. Die zeitgleiche Fundusbeleuchtung durch einen Infrarotlaser mit einer Wellenlänge von 820 nm dient der Erzeugung eines Vorschaubildes. Das reflektierte Infrarotlicht wird über einen dichroitischen Spiegel (DS1) abgetrennt und gibt ein Abbild des Augenhintergrundes. Dieses wird genutzt, um per Computer Augenbewegungen im Messverlauf auszugleichen. Ein Langpassfilter (LPF), der nur für Wellenlängen über 488 nm transparent ist, dient dazu, Reflexionen des Anregungslichtes auszuschalten. Durch einen weiteren dichroitischen Spiegel (DS2) wird das

Fluoreszenzlicht wellenlängenabhängig auf zwei Kanäle (K1: 490 – 560 nm, K2: 560 – 700 nm) aufgeteilt. Für die Photonenregistrierung werden MCP-Photomultiplier (R3809U-50, Hamamatsu, Herrsching, Deutschland) verwendet. Die Registrierung der zeitaufgelösten Fluoreszenzintensität erfolgt dabei nach dem Prinzip des zeitkorrelierten Einzelphotonenzählers (TCSPC, Time Correlated Single Photon Counting) mit Hilfe einer TCSPS-Karte SPC 150 (Becker und Hickl, Berlin, Deutschland). Die registrierten Photonen werden jeweils einem Bildpunkt und einem von 1024 Zeitkanälen zugeordnet. Die Auflösung der erhaltenen Fluoreszenzbilder beträgt 150 x 150 Pixel (Schweitzer 2010, Deutsch 2012).

Endogene Fluorophore

Die Moleküle Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD^+/NADH) und Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD/FADH_2) sind wichtige Koenzyme im Rahmen der zellulären Energiebereitstellung. Durch die Untersuchung ihrer Fluoreszenz ist ein gewisser Rückschluss auf die metabolische Situation der Zellen möglich (Heikal 2010, Schweitzer 2010). Bei ausreichendem Sauerstoffangebot ist die Fluoreszenz der oxidierten Form FAD mit einer maximalen Emission bei 524 nm bei 448-nm-Anregung detektierbar. Kommt es zum Sauerstoffmangel, überwiegt die Fluoreszenz des NADHs, wobei das Emissionsmaximum dieser reduzierten Form bei Anregung mit 448 nm bei etwa 514 nm liegt (Schweitzer et al. 2007, Schweitzer 2010). Die oxidierte Form NAD^+ fluoresziert nicht (Lakowicz 2006). Anhand der spektralen Eigenschaften und der Fluoreszenzlebensdauer ist die Trennung der phosphorylierten Form (NADPH) von NADH nicht möglich. Der Einfluss des NADPHs ist jedoch durch seine geringere Konzentration gegenüber NADH vermindert (Vishwasrao et al. 2005, Ghukasyan und Kao 2009). In wässriger Lösung zeigt freies NADH eine mittlere Fluoreszenzlebensdauer von ca. 0,4 ns (Lakowicz 2006, Ghukasyan und Kao 2009). Diese ändert sich bei Proteinbindung und erreicht, in Abhängigkeit vom bindenden Protein, Werte von bis zu 5 ns (Lakowicz 2006). Die Fluoreszenzlebensdauer freien FADs wurde mit 2,3 ns angegeben. Auch die monomere Form Flavin-Mononukleotid (FMN) fluoresziert und zeigt eine Fluoreszenzlebensdauer von 4,7 ns. Bei Proteinbindung fluoreszieren die oxidierten Flavine schwächer und haben eine mittlere Abklingzeit von 0,3 bis 1 ns. Reduzierte Flavine fluoreszieren nicht (Lakowicz 2006).

Das Fluoreszenzsignal des Lipofusins, dem am stärksten emittierenden Fluorophor des menschlichen Augenhintergrundes, setzt sich aus der Emission von 10 Komponenten zusammen. Wird die Komponente 8, N-Retinylden-N-Retinyloethanolamin (A2E), mit einer Wellenlänge von 448 nm angeregt, zeigt sich ein Fluoreszenzmaximum bei 600 nm. Die

maximale Anregung des Lipofusins bei 380 nm ist nicht möglich, doch auch durch die hier verwendete 448-nm-Anregung kann ein Signal generiert werden (Schweitzer et al. 2007). Jentsch berichtete eine mittlere Fluoreszenzlebensdauer von 1,352 ns für Lipofuszin und 0,19 ns für A2E in gelöster Form (Jentsch 2007).

Anders als Lipofuszin fluoresziert das unter anderem im retinalen Pigmentepithel vorkommenden Melanin im genutzten Anregungsbereich nur schwach (Schweitzer et al. 2007). Die Abklingzeit seiner Fluoreszenz beträgt etwa 70 ps (Peters et al. 2011).

Im Rahmen von Stoffwechselstörungen und Alterung tritt unter anderem eine Akkumulation von Advanced Glycation Endproducts (AGEs) auf, die durch nichtenzymatische Glykierung verschiedener Moleküle bei der sogenannten Maillard-Reaktion entstehen (Stirban 2011). Es handelt sich dabei um eine Mischung verschiedener Fluorophore, deren Emissionsmaximum bei Anregung mit einer Wellenlänge von 448 nm bei 502 nm liegt. Mittels biexponentieller Approximation wurden die Abklingzeiten der Komponenten bestimmt und mit $\tau_1 = 0,865$ ns ($\alpha_1 = 62$ %) und $\tau_2 = 4,17$ ns ($\alpha_2 = 28$ %) angegeben (Schweitzer et al. 2007).

Auch die Bindegewebskomponenten Kollagen und Elastin können zur Fluoreszenz angeregt werden. Obwohl die Anregungsmaxima der Kollagene Typ I bis IV und des Elastins im Wellenlängenbereich unter 300 nm liegen, kann im hier verwendeten Bereich ein Signal aufgezeichnet werden (Schweitzer et al. 2007). Bei der Anregung mit einer Wellenlänge von 448 nm haben die Kollagene sowie Elastin ein Maximum der Emission bei etwa 510 nm, jedoch verschiedene Fluoreszenzlebensdauern (Jentsch 2007, Deutsch 2012). Die mittlere Abklingzeit der Kollagene I bis IV reicht dabei von 1,106 ns bis 1,748 ns. Die des Elastins beträgt 1,275 ns (Jentsch 2007).

Neben den bisher genannten kommen am menschlichen Fundus weitere Fluorophore vor, unter anderem die Aminosäuren Tryptophan und Tyrosin (Schweitzer 2010).

Fluoreszenz der Augenlinse

Aufgrund des Aufbaues des Auges wird die detektierte Fluoreszenz des Augenhintergrundes durch die Fluoreszenz weiterer Strukturen des Auges überlagert. So beeinflussen vorrangig Glaskörper, Linse und Hornhaut das Messsignal. Die Fluoreszenz der Linse wird durch verschiedene Fluorophore hervorgerufen. Dadurch unterscheiden sich die ermittelten Parameter bei Augen mit natürlicher Linse und künstlicher Intraokularlinse (IOL). Entsprechend des Emissionsspektrums der natürlichen Augenlinse wird die von ihr ausgehende Fluoreszenz im Kanal 1 stärker abgebildet als im Kanal 2. Die Fluoreszenzabklingzeit ist im Vergleich zur Messung bei Patienten mit IOL verlängert

(Schweitzer 2010). Jentsch untersuchte die In-vitro-Fluoreszenz verschiedener Strukturen an Augen junger Schweine (Jentsch 2007). Abbildung 3 stellt das Spektrum der Linsenfluoreszenz im Anregungsmaximum von 350 nm sowie bei der verwendeten Wellenlänge von 448 nm dar, die mit einer entsprechend verminderten Intensität einhergeht.

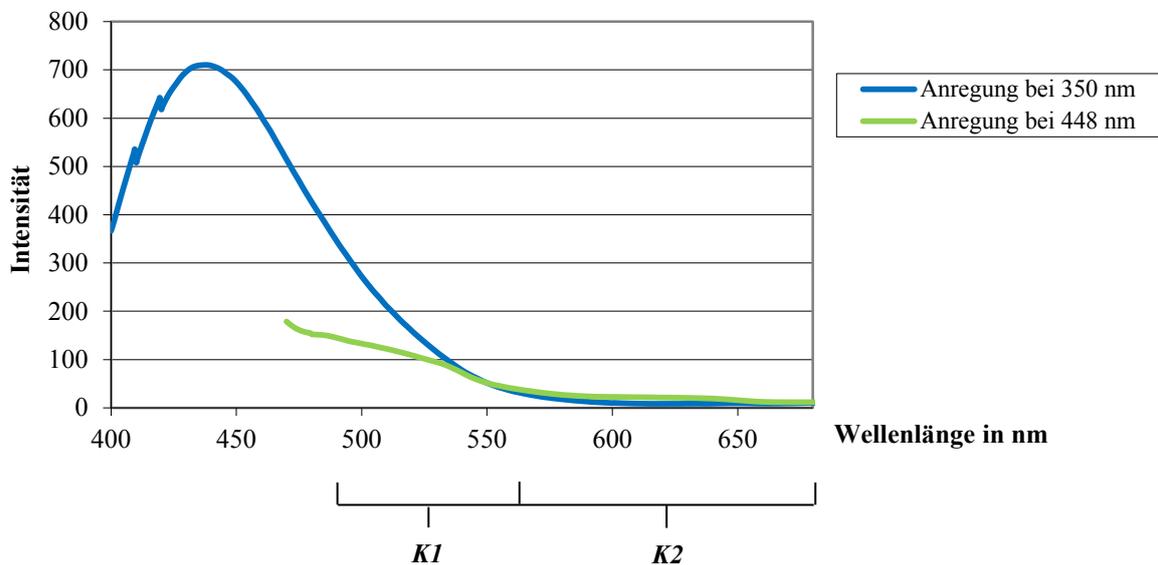


Abbildung 3 Darstellung des Fluoreszenzspektrums der Augenlinse des Schweines (nach Jentsch 2007, modifiziert) K1 und K2 geben den Messbereich der spektralen Kanäle des Fluorescence Lifetime Imaging Ophthalmoskopes an.

Somit ist eine Überlagerung des Fluoreszenzsignals des Augenhintergrundes durch die Linsenfluoreszenz bei der Betrachtung der Ergebnisse der Fluoreszenzlebensdauerermessung zu berücksichtigen.

2 Ziele der Arbeit

Die Pathogenese der glaukomatösen Optikusneuropathie ist bisher nicht abschließend geklärt, eine Veränderung der okulären Durchblutung scheint jedoch eine wichtige Rolle zu spielen. Durch die Bestimmung der Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffsättigung retinaler Gefäße bei Glaukopatienten soll ein Einblick in die retinale Sauerstoffversorgung gewonnen werden, um potentielle Veränderungen gegenüber gesunden Personen zu erkennen.

Mögliche Ursache eines veränderten Blutflusses sind Störungen der vaskulären Autoregulation und der neurovaskulären Kopplung. Eine Flickerlichtstimulation wird als Reiz eingesetzt, in dessen Folge eine Steigerung des Metabolismus und damit der Blutversorgung zu erwarten ist (Garhöfer et al. 2004, Riva et al. 2005, Hammer et al. 2011). Durch Untersuchung möglicher Unterschiede der stimulationsinduzierten Änderung der Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffsättigung zwischen Patienten und Gesunden soll eine potentielle Beeinträchtigung der neurovaskulären Kopplung bei Glaukom erkannt werden.

Die Bestimmung der Krankheitsschwere erfolgt anhand des perimetrisch bestimmten Gesichtsfeldausfalles. Im Rahmen der Erkrankung auftretende strukturelle Veränderungen der Retina und der Papille sollen mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie untersucht und die Ergebnisse von Patienten und Gesunden verglichen werden. Durch die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges der funktionellen und strukturellen Veränderungen bei Glaukom mit den Ergebnissen der Durchmesser- und Sauerstoffsättigungsmessung retinaler Gefäße sollen weitere Hinweise auf die Versorgungssituation der Netzhaut gewonnen werden. Aufgrund möglicher altersabhängiger Veränderungen der Blutflussregulation ist auch der Einfluss des Lebensalters auf die Messungen der vaskulären Parameter zu betrachten. Da der Blutfluss unter anderem vom Gefäßdurchmesser abhängt, soll auch die Beziehung der venösen Sauerstoffsättigung und der arteriovenösen Differenz der Sättigung zum Durchmesser der retinalen Arterien in beiden Studiengruppen untersucht werden.

Neben dem Untergang retinaler Ganglienzellen sind metabolische Veränderungen und Gewebeumbauvorgänge im Rahmen des Glaukoms denkbar. Mit Hilfe der zeitaufgelösten Untersuchung der Autofluoreszenz ergibt sich potentiell die Möglichkeit der Identifikation endogener Fluorophore, wodurch ein Einblick in die zelluläre Stoffwechselsituation ermöglicht würde. Durch den erstmaligen Einsatz dieser Methode beim Glaukom soll untersucht werden, ob Unterschiede des Fluoreszenzsignals gegenüber Gesunden bestehen, um potentiell weitere Erkenntnisse zu krankheitsbedingten Veränderungen der Netzhaut zu erlangen.

3 Methodik

3.1 Probandenkollektiv

Die Datenerhebung fand in der Augenklinik des Universitätsklinikums Jena statt. Die Untersuchung der Probanden erfolgte nach vorheriger Aufklärung und Einwilligung entsprechend der Kriterien der Deklaration von Helsinki. Die Zustimmung der örtlichen Ethikkommission lag vor (Bearbeitungsnummern 1058-03/03 und 1884-10/06).

Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden volljährige Personen ohne schwere systemische Erkrankungen, Einnahme von Cumarinderivaten, Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen. Personen mit okulären Erkrankungen oder voroperierten Augen (mit Ausnahme komplikationsloser Kataraktoperationen) wurden nicht untersucht. Grundlage für diese Entscheidung bildete die Untersuchung durch die Augenärzte der Jenaer Augenklinik. Zudem führten ungenügende Pupillenerweiterung, starke Linsen- oder Glaskörpertrübungen sowie schlechte Fixation oder Compliance zum Ausschluss infolge ungenügender Verwertbarkeit der Messergebnisse.

Der Patientengruppe zugeordnet wurden nur Personen mit diagnostiziertem primärem Offenwinkelglaukom. Die Diagnose wurde basierend auf Gesichtsfelddefekt und Papillenveränderung durch einen Augenarzt gestellt. Da die antiglaukomatöse Therapie nicht unterbrochen wurde, war der Intraokulardruck bei allen Patienten zum Untersuchungszeitpunkt kleiner als 22 mmHg. Nicht untersucht wurden Personen mit okulärer Hypertension, sekundärem Offenwinkelglaukom oder Winkelblockglaukom.

Fallzahlplanung

Vor Studienbeginn wurde anhand der Messdaten von 14 Glaukompatienten und 20 Kontrollpersonen die nötige Größe beider Gruppen mit Hilfe des Programms PASS 2008 abgeschätzt. Eine Power von 90 % und ein α -Fehler von 0,05 wurden festgelegt.

Die erste zentrale Fragestellung war, ob Unterschiede in der flickerlichtinduzierten Veränderung der Gefäßdurchmesser von Arterien und Venen bei Patienten und Gesunden bestanden. Hier ergab sich für die Betrachtung der Arterien eine Mindestfallzahl von 29 und für die Venen von 13 Personen pro Gruppe. Für die Untersuchung vorhandener Unterschiede der flickerlichtinduzierten Änderung der venösen Sauerstoffsättigung zwischen

Glaukompatienten und Kontrollpersonen wurde eine Mindestgruppengröße von 38 Probanden berechnet. Somit konnte diese Anzahl als minimale Menge der notwendigen Messungen angesehen werden.

Patienten und Normalpersonen

Bei 103 freiwilligen Probanden wurden die Durchmesser und die Sauerstoffsättigung der retinalen Gefäße untersucht. Diese teilten sich in 52 Glaukompatienten und 51 Kontrollpersonen auf. Die Anzahl war nötig, da die Daten von je 11 Erkrankten und Gesunden wegen mangelnder Qualität der Messergebnisse von der Auswertung ausgeschlossen werden mussten. Einbezogen wurden insgesamt 36 rechte und 45 linke Augen von 41 Glaukompatienten (27 Frauen, 14 Männer) und 40 Kontrollpersonen (14 Frauen, 26 Männer), wobei nur ein Auge jedes Probanden untersucht wurde. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten betrug $64,1 \pm 12,9$ Jahre (Median: 66 Jahre), das der Gesunden $63,6 \pm 14,1$ Jahre (Median: 62,5 Jahre). Für 39 der in die Auswertung der Gefäßparameter einbezogenen Glaukompatienten lagen die Ergebnisse einer aktuellen perimetrischen Untersuchung vor. Sie wurden zur Einteilung der Schwere der Erkrankung genutzt.

Die optische Kohärenztomographie wurde bei 54 Glaukompatienten (39 Frauen, 15 Männer) und 51 Kontrollpersonen (20 Frauen, 31 Männer) durchgeführt. Es konnten 48 rechte sowie 57 linke Augen eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter betrug $65,6 \pm 12,1$ Jahre (Median: 67 Jahre) in der Patienten- und $63,8 \pm 13,9$ Jahre (Median: 63 Jahre) in der Kontrollgruppe. Alle der in die Auswertung der Gefäßparameter einbezogenen Probanden erhielten diese Untersuchung.

Bei 43 Glaukompatienten (30 Frauen, 13 Männer) und 54 Kontrollpersonen (22 Frauen, 32 Männer) erfolgte die zeitaufgelöste Messung der Autofluoreszenzeigenschaften des Augenhintergrundes mittels Fluorescence Lifetime Imaging Ophthalmoskop in guter Qualität, sodass diese in die Auswertung einbezogen werden konnten. Auch hier war wegen ungenügender Messqualität ein Ausschluss von 4 Glaukompatienten und 4 Kontrollpersonen nötig. Das Durchschnittsalter der einbezogenen Glaukompatienten betrug $64,9 \pm 11,4$ Jahre (Median: 68 Jahre), das der Kontrollpersonen $65,3 \pm 11,8$ Jahre (Median: 66 Jahre). In die Auswertungen gingen die Daten von 52 rechten und 45 linken Augen ein, wobei auch hier nur ein Auge jedes Probanden untersucht wurde.

Der Mittelwert des Alters unterschied sich in keinem Fall signifikant zwischen den Gruppen.

Stadieneinteilung des Glaukoms

Zur Einteilung der Schwere der Glaukomfälle wurde das „Glaucoma Staging System 2“ (GSS2) verwendet. Bei dieser auf den Perimetrienergebnissen beruhenden Methode erfolgte die Klassifikation des Ausmaßes der Gesichtsfeldeinschränkung in sieben Stadien mit Hilfe des in Abbildung 4 dargestellten Nomogramms (Brusini und Filacorda 2006).

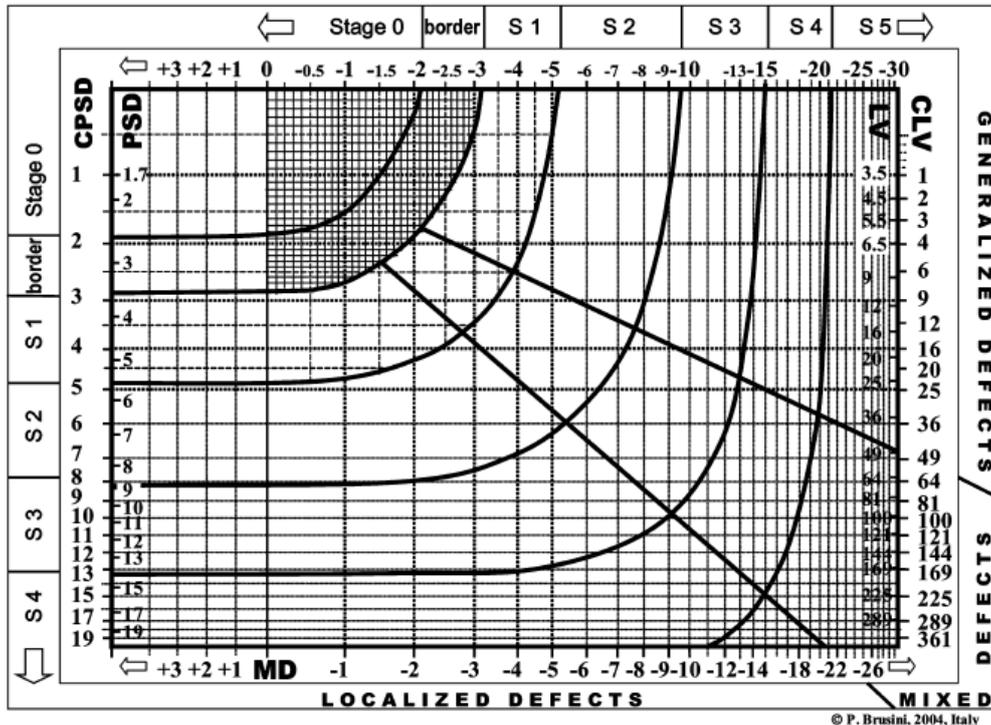


Abbildung 4 „Glaucoma Staging System 2“ (Brusini und Filacorda 2006) Zur Einteilung des Glaukomstadiums anhand der Schwere des Gesichtsfeldausfalles wird der Wert der Mean Deviation (MD, unterer Bildrand) und der Verlustvarianz (Loss Variance, LV, rechter Bildrand) verwendet und eine Zuordnung zu einem von sieben Stadien (Stage 0 bis S5, oberer Bildrand) vorgenommen.

Dieses System wurde aus den Leitlinien der Europäischen Glaukomgesellschaft ausgewählt (European Glaucoma Society 2008), da durch klare Zahlenwerte keine subjektiven Entscheidungen nötig waren und alle erforderlichen Parameter vorlagen. Nachteil der Klassifikation durch die Perimetrie sind die Beschränkung auf wenige Gesichtsfeldindizes, die Subjektivität der Untersuchung und das mögliche Auftreten von Defekten erst bei fortgeschrittener Schädigung (Gaggl 2006, Brusini und Johnson 2007).

Neben dem MD-Wert (Mittlerer Defekt) als Maß der Einschränkung, der den Mittelwert der einzelnen Abweichungen der Prüfpunkte vom Normalen wiedergibt, ging die Verlustvarianz (LV für Loss Variance) zur Beschreibung der Verteilung der Ausfälle im Gesichtsfeld in die Auswertung ein (Lachenmayr und Vivell 1992). Da im verwendeten System Mean Deviation-

Werte der Humphrey-Perimetrie angegeben werden, erfolgte die Umrechnung nach folgender Formel:

$$\text{Mean Deviation}_{\text{Humphrey}} = -1,17 \cdot \text{Mittlerer Defekt}_{\text{Octopus}} - 0,874 \quad (12)$$

(Zeyen et al. 1995)

Die Untersuchung des Gesichtsfeldes erfolgte mit dem Perimeter Octopus® (Modell 900 V.2.1.3, EyeSuite™ Statische Perimetrie V2.0.4, Haag-Streit International, Köniz, Schweiz) in der Jenaer Universitätsaugenklinik bei 38 der in die Auswertung der Gefäßparameter eingeschlossenen Glaukompatienten. Bei einem Patienten lagen aktuelle perimetrische Untersuchungsergebnisse eines externen Augenarztes vor, die verwendet wurden. Somit ergaben sich die in Tabelle 1 dargestellte Zuordnungen der Patienten zu den Krankheitsstadien.

Tabelle 1 Zuordnung der in die Untersuchung der Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffsättigung eingeschlossenen Glaukompatienten zu den Krankheitsstadien nach „Glaucoma Staging System 2“ Dargestellt ist die Anzahl der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten zu den Stadien 0 bis 5.

<i>Glaukomstadium</i>	<i>0</i>	<i>border</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>Patientenanzahl</i>	3	4	10	10	5	3	4

Durch eine Zusammenfassung der GSS2-Stadien in der Auswertung konnte eine höhere Probandenzahl in den Gruppen erreicht werden. Die Stadien 0 und border wurden als milde Form, die Stadien 1 und 2 als moderater Gesichtsfelddefekt und die Stadien 3, 4 und 5 als schwere Schädigung gruppiert.

3.2 Ablauf der Messungen

Nach der vollständigen Anamnese und Augenuntersuchung durch einen Augenarzt wurden aus dem Patientengut der Augenklinik des Universitätsklinikums Jena anhand der oben genannten Kriterien Probanden ausgewählt. Nach einem Aufklärungsgespräch erfolgte eine schriftliche Einwilligung in die Untersuchung. Im Rahmen der Routinediagnostik am Klinikum erhobene Ergebnisse der Gesichtsfelduntersuchung konnten genutzt werden.

Die Pupillen aller untersuchten Augen wurden mittels Tropocamid (Mydriaticum Stulln®, Pharma Stulln GmbH, Nabburg, Deutschland) dilatiert. Die Messungen fanden bei niedriger Umgebungshelligkeit und angenehmer Raumtemperatur statt. Zur Bestimmung der Gefäßparameter wurde eine vergleichbare Fundusbeleuchtung bei allen Probanden genutzt. Zu Beginn jeder Untersuchung erfolgte eine optische Kohärenztomographie (Cirrus™ HD-OCT Modell 4000, Carl Zeiss Meditec, Jena, Deutschland, Scantyp Optic Disc Cube 200 x 200) des zu betrachtenden Auges.

3.2.1 Untersuchung der Gefäßdurchmesser

Die Untersuchung erfolgte mit Hilfe des Retinal Vessel Analyzers (Imedos Systems UG, Jena, Deutschland), bestehend aus einer modifizierten Funduskamera der Firma Zeiss (FF450, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) und einer angeschlossenen Digitalkamera (KY-F75, JVC Inc., Yokohama, Japan). Zunächst wurde der Proband vor der Apparatur positioniert und mittels einer Fixationshilfe die Papille im betrachteten 30°-Feld des Augenhintergrundes zentriert. Nachdem fünf Bilder des Fundus im Ruhezustand aufgenommen wurden, erfolgte eine Flickerlichtstimulation (weißes Licht, Frequenz: 12,5 Hz, Modulationstiefe: 1:20) für 90 Sekunden. Nach dieser Zeit wurden fünf Bilder unter fortdauernder Flickerbeleuchtung gewonnen.

Die Bestimmung der Zentralarterien- (ZAÄ) und Zentralvenenäquivalente (ZVÄ) erfolgte mit Hilfe des Programmes VesselMap 2 Version 3.10 (Imedos Systems UG, Jena, Deutschland). In jeder der zehn Aufnahmen wurden, wie in Abbildung 5 sichtbar, in einem zirkumpapillären Ring die Gefäßdurchmesser erhoben und das Zentralarterien- und das Zentralvenenäquivalent berechnet. Im Anschluss konnte ein Mittelwert der Gefäßäquivalente aus den fünf Bildern vor und während der Stimulation ermittelt werden. Es ergaben sich für jede Messung vier Werte: das Gefäßäquivalent jeweils für Arterien und für Venen sowohl vor als auch unter

Stimulation. Aus den Differenzen der Werte konnte die Änderung des Zentralarterien- und Zentralvenenäquivalentes unter Flickerlichtstimulation bestimmt werden.

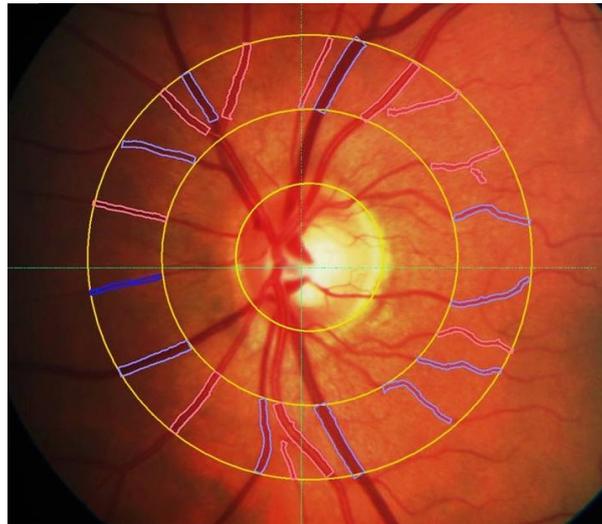


Abbildung 5 Fundusaufnahme zur Bestimmung des Zentralarterien- und Zentralvenenäquivalentes Um die Papille projizierte Ringe legen den Messbereich fest. Arterien (rosa) und Venen (violett) sind markiert.

3.2.2 Untersuchung der Sauerstoffsättigung

Wie in 3.2.1 beschrieben, wurden mit einer durch den Einsatz des in 1.2.2 beschriebenen Doppelbandpassfilters in den Beleuchtungsstrahlengang modifizierten Funduskamera jeweils fünf 30°-Aufnahmen des Fundus mit zentrierter Papille im Ruhezustand und unter Flickerlichtstimulation gewonnen. Die Bildaufnahme erfolgte mit Hilfe der Software Visualis Version 2.61 (Imedos Systems UG, Jena, Deutschland), zur Auswertung wurde das Programm VesselMap Version 3.10 (Imedos Systems UG, Jena, Deutschland) verwendet. Abbildung 6 zeigt eine Fundusaufnahme zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung.

Nach der Bildaufnahme konnten mittels der genannten Software die zu betrachtenden Gefäße vom Untersucher ausgewählt werden. Die Gefäßwände wurden dabei als photometrische Kanten im 548-nm-Bild erkannt und so ließ sich der Gefäßverlauf verfolgen. Durch um die Papille projizierte Ringe war es möglich, nur Gefäßabschnitte innerhalb eines definierten Bereiches zu analysieren und in nacheinander aufgenommenen Bildern des gleichen Auges stets die gleichen Abschnitte zu untersuchen. Für jedes Gefäßsegment von drei bis zehn Bildpunkten in der Länge wurden alle Punkte innerhalb sowie je sechs Pixel außerhalb des Gefäßes erfasst. Bildpunkte, die der Gefäßwand entsprachen, wurden ausgeschlossen. Die Grauwerte der Pixel in den Bildern beider Wellenlänge konnten bestimmt und als Intensitäten (I_{in} , I_{out}) zur Berechnung der Sauerstoffsättigung verwendet werden (Hammer et al. 2008).

Es erfolgte die Ermittlung sowohl der arteriellen als auch der venösen durchschnittlichen Sauerstoffsättigung in allen Bildern. Im Anschluss konnten jeweils Mittelwerte aus den Ergebnissen der fünf Bilder vor und während Stimulation gebildet werden. Daneben war es möglich, aus dem Unterschied zwischen Arterien und Venen die arteriovenöse Differenz in Ruhe und unter Flickerbeleuchtung anzugeben und die Änderung der Sauerstoffsättigungen von Arterien und Venen durch Stimulation für jeden Probanden zu berechnen.

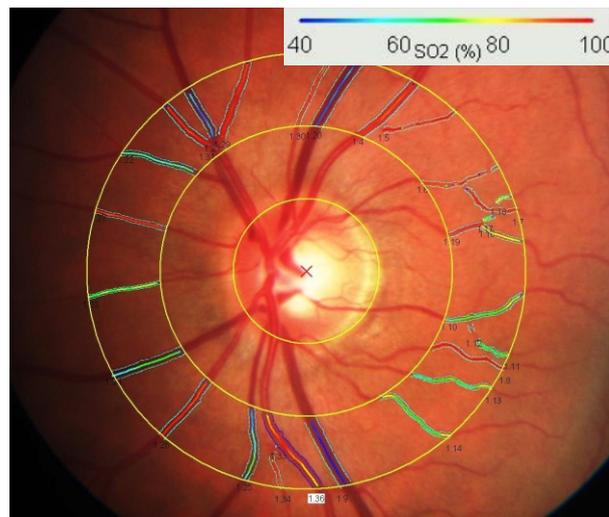


Abbildung 6 Fundusaufnahme zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung Der Messbereich wird durch Ringe festgelegt und die ermittelte Sauerstoffsättigung der Gefäße farbkodiert angezeigt.

3.2.3 Fluorescence Lifetime Imaging

Der Aufbau des verwendeten Fluorescence Lifetime Imaging Ophthalmoskopes wurde bereits in 1.2.4 beschrieben.

Nachdem die Probanden die vorgesehene Position am Untersuchungsgerät eingenommen hatten, wurde die Blickrichtung mittels Fixationshilfe festgelegt. Zur Ausrichtung des FLIOs zum Auge konnte das gewonnene Infrarotbild verwendet werden. Abhängig von der Intensität des detektierten Signals betrug die Messdauer zwischen 10 und 20 Minuten. Die Untersuchung wurde beendet, wenn im kurzwelligen Kanal im Bereich der Makula mindestens 1000 Photonen pro Pixel aufgezeichnet waren. Zeigte sich während der Untersuchung ein vergleichsweise geringes Messsignal mit entsprechend langer Untersuchungszeit, erfolgte der Abbruch der Messung auf Patientenwunsch und diese wurde nicht in die Auswertung einbezogen.

Zur Verarbeitung der gewonnenen Daten konnte das Programm SPCImage Version 3.9.7 (Becker und Hickl, Berlin, Deutschland) genutzt werden. Eine triexponentielle

Modellfunktion diene zur Beschreibung der Summenkurve der ermittelten Fluoreszenzabklingzeit. Zur Signalverbesserung wurde eine geleitete Mittelwertbildung (Binning) von 5 x 5 Bildpunkten verwendet. Die Approximation der Modellfunktion erfolgte ab dem Maximum der Abklingkurve, um den Fluoreszenzeinfluss der Augenlinse zu verringern. Abbildung 7 stellt die Programmoberfläche zur Approximation der Modellfunktion dar.

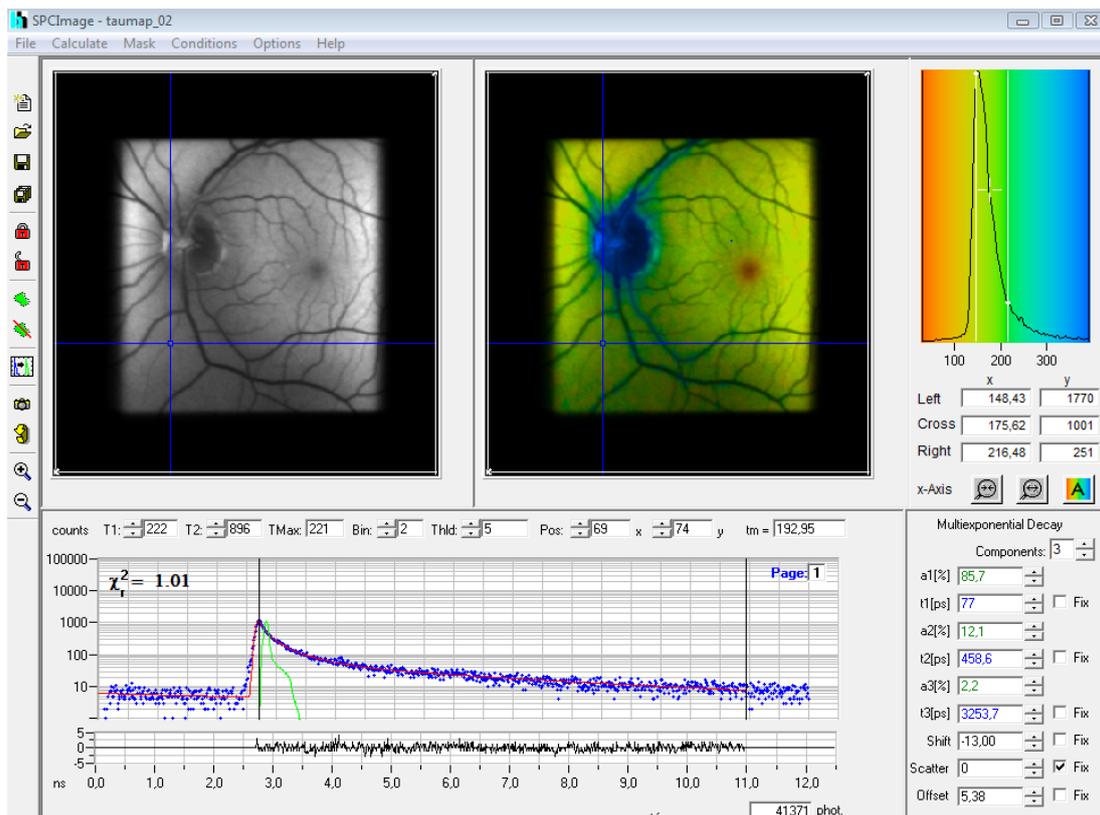


Abbildung 7 Programmoberfläche der Software SPCImage Das Bild oben links zeigt die Grauwertdarstellung der Intensität der Fluoreszenz. Daneben befindet sich die farbkodierte Darstellung der gemittelten Abklingzeit. In der unteren Bildhälfte sieht man die gemessene Fluoreszenzabklingkurve eines Pixels (blau). Die Kurve der Modellfunktion ist rot dargestellt. Der Wert χ_r^2 gibt, basierend auf dem Chi-Quadrat-Test, die Genauigkeit der Approximation an. Eine Instrumental Response Function (grün) wurde zur Fehlersenkung einbezogen.

Die weitere Datenverarbeitung erfolgte mit dem Matlab R2011a®-Programm (Mathworks®, Natrick, USA) FLIMVis, welches durch die Arbeitsgruppe „Experimentelle Ophthalmologie“ der Augenklinik des Universitätsklinikums Jena in Kooperation mit der Technischen Universität Ilmenau entwickelt wurde. Dieses ermöglichte die Erstellung und Auswertung von Probandengruppen, statistische Berechnungen und Analyse bestimmter Bildausschnitte.

Es wurden definierte Bereiche des Augenhintergrundes betrachtet, die in Abbildung 8 dargestellt sind. Zur Untersuchung der Fluoreszenz im Bereich der Makula und ihrer Umgebung wurde ein Feld von 70 Pixel vertikal und 100 Bildpunkten horizontal um die Makula ausgewählt. Die Analyse der Region des Gefäßbogens erfolgte in einem Bereich von 50 x 140 Pixel und in einem Messfeld von 40 x 32 Pixel wurde die Autofluoreszenz der Papille betrachtet.

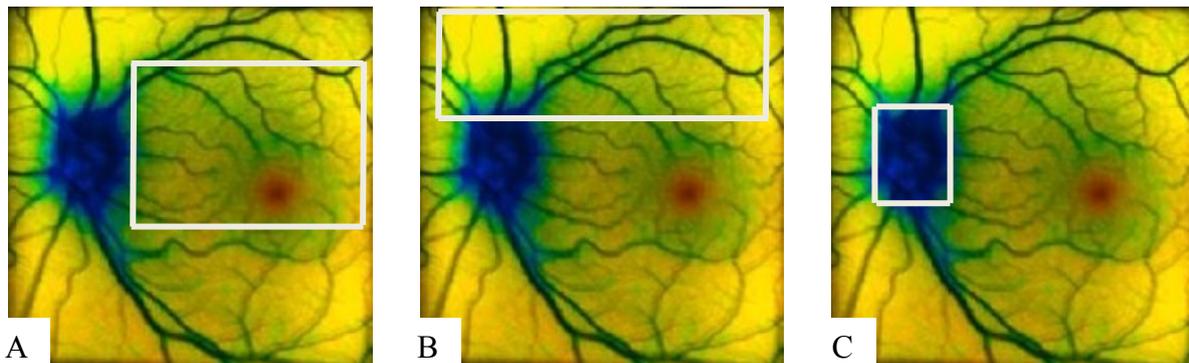


Abbildung 8 Darstellung der Bildbereiche zur Auswertung der zeitaufgelösten Messung der Autofluoreszenz des Augenhintergrundes A Makula und ihre Umgebung, B Bereich des Gefäßbogens, C Papille

In die Auswertung wurden nur Messungen eingeschlossen, in denen der gewählte Ausschnitt komplett abgebildet war. Zudem musste nach der Linse der Probanden unterschieden werden. Es ergaben sich die in Tabelle 2 angegebenen Probandenzahlen. Es bestanden keine statistisch signifikanten Altersunterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 2 Anzahl der in die Auswertung der zeitaufgelösten Untersuchung der Autofluoreszenz eingeschlossenen Probanden Die Ergebnisse wurden in den drei Gebieten des Fundus (Bereich der Makula und ihrer Umgebung, des Gefäßbogens und der Papille) getrennt nach der Linse der Probanden ausgewertet. Die Personenzahlen in den Gruppen sowie in Klammern der Mittelwert des Alters in Jahren und dessen Standardabweichung sind angegeben.

	<i>Makula</i>	<i>Gefäßbogen</i>	<i>Papille</i>
<i>Glaukompatienten gesamt</i>	43	40	43
<i>natürliche Linse</i>	25 (60,3 ± 10,6)	24 (59,8 ± 10,5)	25 (60,3 ± 10,6)
<i>Intraokularlinse</i>	18 (71,2 ± 9,4)	16 (71,6 ± 8,2)	18 (71,2 ± 9,4)
<i>Gesunde gesamt</i>	54	53	39
<i>natürliche Linse</i>	39 (62 ± 11,4)	39 (62 ± 11,4)	25 (59,6 ± 12,6)
<i>Intraokularlinse</i>	15 (74 ± 7,8)	14 (74,3 ± 8)	14 (74,2 ± 8)

3.3 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Messwerte erfolgte mit dem Programm SPSS Version 21.0 für Windows (IBM Corporation, USA). Es wurde untersucht, ob Unterschiede der Ergebnisse der Messungen der Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffsättigung sowie der optischen Kohärenztomographie zwischen Glaukompatienten und Gesunden vorlagen. Dem zentralen Grenzwertsatz folgend konnte wegen der vorliegenden Gruppengröße der T-Test für unabhängige Variablen genutzt werden (Köhler et al. 2007). Das Vorhandensein von Unterschieden der zeitaufgelösten Messung der Autofluoreszenz zwischen Patienten und Normalpersonen wurde, je nach Vorliegen oder Fehlen der Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test), mittels T- oder Mann-Withney-U-Test geprüft. An dieser Stelle war die einheitliche Nutzung des T-Testes aufgrund der geringeren Probandenzahlen in den einzelnen Gruppen nicht möglich.

Durch eine Korrelationsanalyse nach Spearman erfolgte die Untersuchung der Beziehung der Werte der Gefäßdurchmesser zum Stadium der Glaukomerkrankung. Das Vorhandensein von Unterschieden zwischen den Schweregraden der Krankheit wurde, in Abhängigkeit vom Vorliegen der Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test), mittels T- bzw. Mann-Withney-U-Test geprüft. Die Beziehung der Gefäßdurchmesser zum Probandenalter und zu den Ergebnissen der optischen Kohärenztomographie sowie die Abhängigkeit des Ausmaßes der flickerlichtinduzierten Durchmesseränderung vom Ruhedurchmesser konnte mittels einer Korrelationsanalyse nach Pearson untersucht werden.

Ebenso wurde durch die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman die Beziehung der Sauerstoffsättigungsmessung zum Glaukomstadium und Unterschiede zwischen den Schweregraden mittels T- oder Mann-Withney-U-Test geprüft. Durch eine Korrelationsanalyse nach Pearson wurden die Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Lebensalter und die Korrelation mit den Ergebnissen der optischen Kohärenztomographie betrachtet. Die Abhängigkeit der provokationsinduzierten Änderung der Sauerstoffsättigung von ihrem Wert in Ruhe wurde auf gleiche Weise untersucht.

Zur Betrachtung der Beziehung der Untersuchungen der Gefäßdurchmesser und Sauerstoffsättigung zueinander wurde ebenfalls die Korrelationsanalyse nach Pearson genutzt. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als signifikant und ein Wert $\leq 0,01$ als hochsignifikant eingeschätzt.

4 Ergebnisse

4.1 Untersuchungsergebnisse bei Glaukompatienten und Gesunden

4.1.1 Ergebnisse der Untersuchung der Gefäßdurchmesser

Es wurden die Ergebnisse von 41 Glaukompatienten und 40 gesunden Personen einbezogen und die Gefäßäquivalente beider Gruppen durch den T-Test verglichen. Die Ergebnisse der Gefäßdurchmesser in Ruhe sowie das Ausmaß ihrer flickerlichtinduzierten Änderung sind in Tabelle 3 sichtbar.

Tabelle 3 Statistischer Vergleich der Zentralarterien- (ZAÄ) und Zentralvenenäquivalente (ZVÄ) von Glaukompatienten und Gesunden Die absoluten Werte in Ruhe ($ZAÄ_{Ruhe}$, $ZVÄ_{Ruhe}$ in μm) sind angegeben. Ihre Änderungen durch Stimulation sind als relativer Anteil der Durchmesser in Ruhe dargestellt (Änderung ZAÄ bzw. ZVÄ). Für beide Gruppen sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen sowie der p-Wert und das Konfidenzintervall aufgeführt. *signifikant

Parameter	Glaukompatienten	Gesunde	p-Wert	Konfidenzintervall	
$ZAÄ_{Ruhe}$	182,131 ± 21,809	185,03 ± 19,051	0,526	-11,964	6,167
$ZVÄ_{Ruhe}$	220,811 ± 26,242	225,366 ± 24,2	0,419	-15,727	6,617
Änderung ZAÄ	0,0208 ± 0,0447	0,0395 ± 0,0409	0,053	-0,038	0,0002
Änderung ZVÄ	0,0372 ± 0,0329	0,0543 ± 0,0404	0,039*	-0,033	-0,001

Einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Gesunden zeigte die Änderung des Zentralvenenäquivalentes bei Stimulation. In Abbildung 9 sind die Änderungen des Zentralarterien- und des Zentralvenenäquivalentes in beiden Gruppen dargestellt.

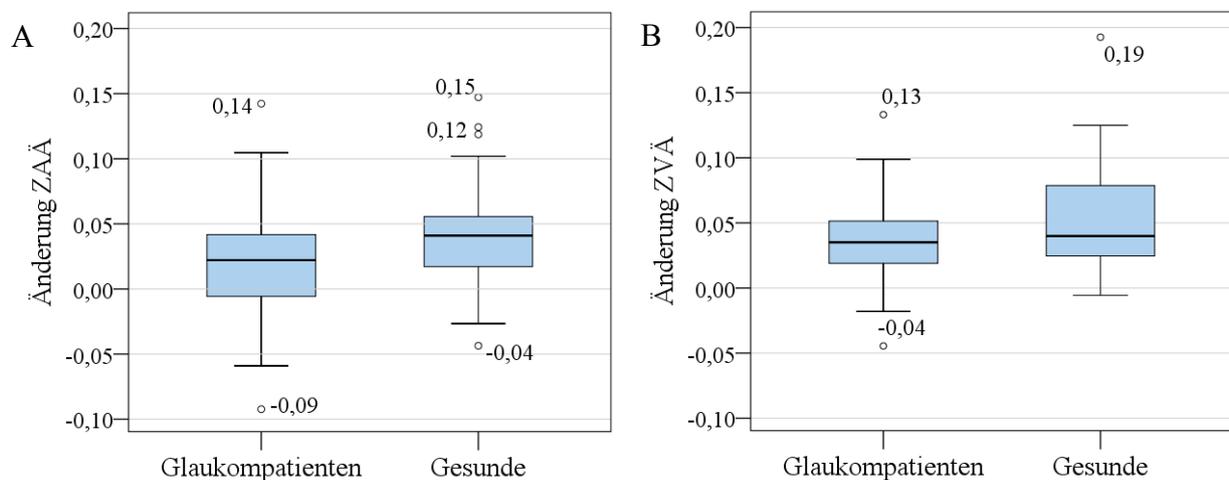


Abbildung 9 Darstellung der relativen Änderung des Zentralarterien- (ZAÄ, Abb. A) und des Zentralvenenäquivalentes (ZVÄ, Abb. B) durch Flickerlichtstimulation

Dabei war die Änderung des Zentralarterien- (Glaukom: $p = 0,005$; Gesunde: $p = 0,000$) ebenso wie die des Zentralvenenäquivalentes (Glaukom: $p = 0,000$; Gesunde: $p = 0,000$) signifikant verschieden von null.

4.1.2 Ergebnisse der Untersuchung der Sauerstoffsättigung

In dieser Analyse wurden die Werte von 41 Glaukompatienten mit denen 40 Gesunder verglichen. Es erfolgte die Betrachtung der Sauerstoffsättigung im Ruhezustand, der Werte unter Stimulation sowie des Ausmaßes ihrer Änderung bei Flickerlichtstimulation in beiden Gruppen durch den T-Test. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4 Statistischer Vergleich der Sauerstoffsättigung bei Glaukompatienten und Gesunden Die arterielle (art. SO_2) und venöse Sauerstoffsättigung (ven. SO_2) sowie die arteriovenöse Differenz (av. Diff.) in Ruhe, unter Stimulation und ihre Änderungen infolge der Stimulation sind in Prozent angegeben. Für beide Gruppen sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen dargestellt. *signifikant, **hochsignifikant

<i>Parameter</i>	<i>Glaukom- patienten</i>	<i>Gesunde</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Konfidenz- intervall</i>	
<i>art. SO_2 Ruhe</i>	97,43 ± 4,43	97,31 ± 4,84	0,909	-1,933	2,17
<i>ven. SO_2 Ruhe</i>	64,36 ± 7,11	59,78 ± 8,47	0,01*	1,125	8,034
<i>av. Diff. Ruhe</i>	33,07 ± 5,24	37,53 ± 6,95	0,002**	-7,18	-1,742
<i>art. SO_2 unter Stimulation</i>	97,41 ± 4,47	97,05 ± 4,76	0,728	-1,683	2,4
<i>ven. SO_2 unter Stimulation</i>	66,44 ± 7,9	63,95 ± 7,67	0,155	-0,961	5,931
<i>av. Diff. unter Stimulation</i>	30,97 ± 5,63	33,1 ± 6,49	0,119	-4,81	0,557
<i>Änderung art. SO_2</i>	-0,01 ± 1,33	-0,25 ± 1,65	0,472	-0,422	0,903
<i>Änderung ven. SO_2</i>	2,08 ± 3,74	4,18 ± 3,88	0,016*	-3,78	-0,408
<i>Änderung av. Diff.</i>	-2,1 ± 3,31	-4,43 ± 3,6	0,003**	0,806	3,863

Die venöse Sauerstoffsättigung und die arteriovenöse Differenz waren im Ruhezustand zwischen den Gruppen verschieden. Zudem zeigt das Ausmaß ihrer Änderung einen Unterschied zwischen den Patienten und den gesunden Probanden. Die signifikant verschiedenen Ergebnisse werden in Abbildung 10 dargestellt.

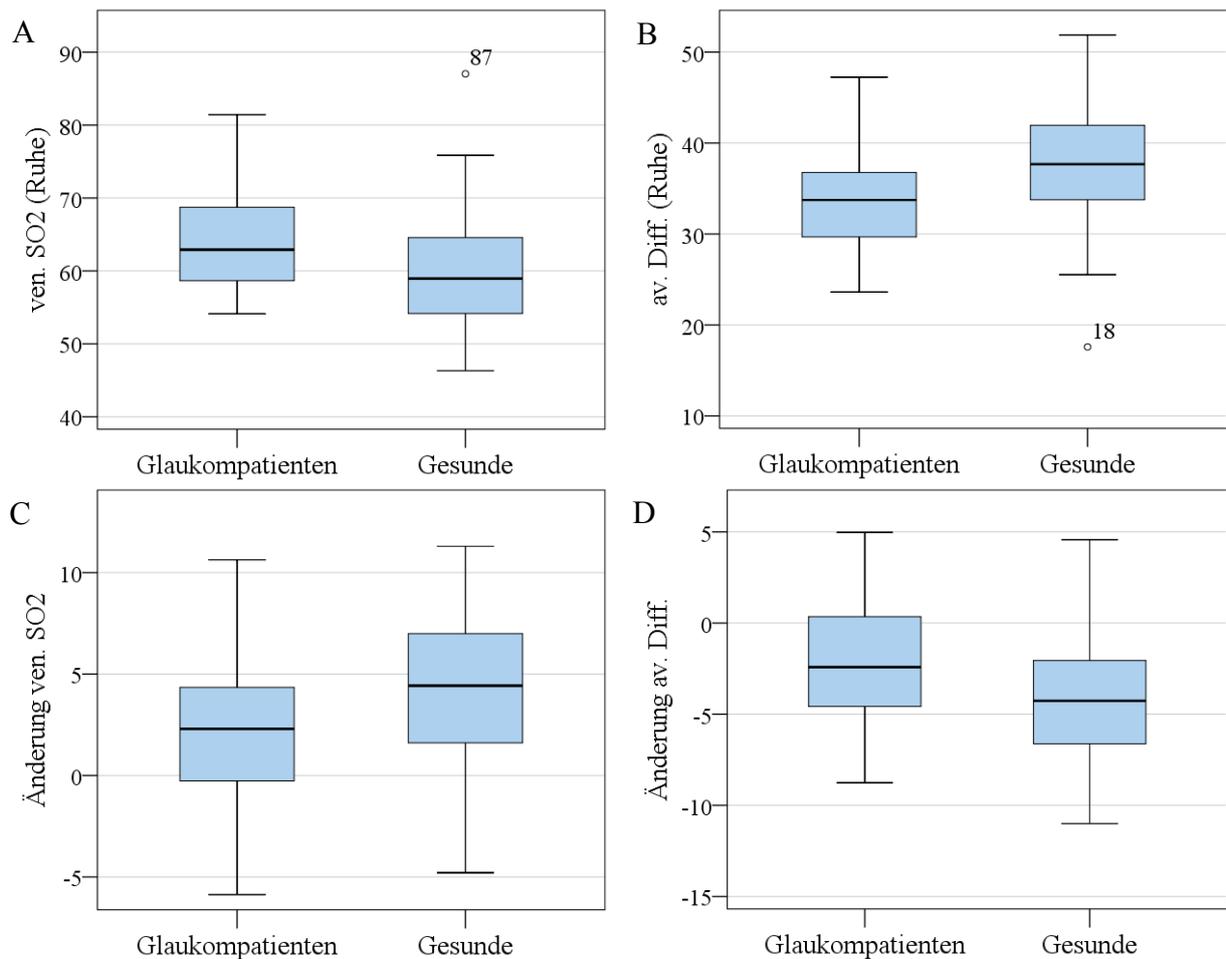


Abbildung 10 Darstellung der venösen Sauerstoffsättigung und der arteriovenösen Sättigungsdifferenz bei Glaukmpatienten und Gesunden Die Ruhewerte der venösen Sauerstoffsättigung (ven.SO2 (Ruhe), Abb. A) und der arteriovenösen Differenz (av. Diff. (Ruhe), Abb. B) sowie das Ausmaß ihrer flickerlichtinduzierten Änderungen (Abb. C und D) sind sichtbar.

Die Änderung der venösen Sauerstoffsättigung (Glaukom: $p = 0,001$; Gesunde: $p = 0,000$) und der arteriovenösen Differenz (Glaukom: $p = 0,000$; Gesunde: $p = 0,000$) durch Flickerlichtstimulation war signifikant verschieden von null. Die Änderung der arteriellen Sättigung zeigte keine Signifikanz (Glaukom: $p = 0,947$; Gesunde: $p = 0,335$).

4.1.3 Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie

Die Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie von 54 Patienten und 51 Kontrollpersonen wurden eingeschlossen. Mittels T-Test erfolgte der Vergleich der mittleren Dicke der RNFS, der Fläche des Randsaums, der Papillenfläche, der mittleren Cup/ Disc ratio und des Exkavationsvolumens zwischen beiden Gruppen. Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 5 Statistischer Vergleich der Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie von Glaukompatienten und Gesunden Die Mittelwerte und die Standardabweichungen beider Gruppen sind angegeben. Untersucht wurde die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFS, in μm), die Randsaumfläche (in mm^2), die Papillenfläche (in mm^2), die mittlere Cup/ Disc ratio (CDR) und das Exkavationsvolumen (in mm^3). *signifikant, **hochsignifikant

<i>Parameter</i>	<i>Glaukom- patienten</i>	<i>Gesunde</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Konfidenz- intervall</i>	
<i>Dicke RNFS</i>	79 ± 17	88 ± 11	0,001**	3,658	14,844
<i>Randsaumfläche</i>	1,04 ± 0,37	1,38 ± 0,33	0,000**	0,199	0,473
<i>Papillenfläche</i>	2,02 ± 0,38	1,95 ± 0,34	0,312	-0,213	0,069
<i>mittlere CDR</i>	0,64 ± 0,18	0,51 ± 0,15	0,000**	-0,199	-0,07
<i>Exkavationsvolumen</i>	0,333 ± 0,289	0,13 ± 0,126	0,000**	-0,29	-0,118

Alle betrachteten Parameter, mit Ausnahme der Papillenfläche, zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und der Vergleichsgruppe.

4.1.4 Ergebnisse des Fluorescence Lifetime Imaging

Der Vergleich der Ergebnisse von 43 Glaukmapatienten und 54 Kontrollpersonen erfolgte in einzelnen Bereichen des Fundus. Bei Normalverteilung der Parameter wurde der T-Test verwendet, andernfalls erfolgte die Untersuchung auf Unterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test. Die Ergebnisse bei natürlicher Linse sind in Tabelle 6 und die bei künstlicher Intraokularlinse in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6 Statistischer Vergleich der Ergebnisse der zeitaufgelösten Messung der Autofluoreszenz zwischen Glaukmapatienten und gesunden Probanden bei natürlicher Linse Mittelwerte und Standardabweichungen der Fluoreszenzlebensdauer (τ_{1-3} in ps), der Amplitude (α_{1-3} in %) und der relativen Intensität (Q_{1-3} in %) für die Kanäle (K1, K2) im Messbereich der Makula, des Gefäßbogens und der Papille sind angegeben. Untersuchungen mittels T-Test sind blau hinterlegt, andernfalls wurde der Mann-Whitney-U-Test (farblos) verwendet. *signifikant, **hochsignifikant

		<i>Makula</i>	<i>Gefäßbogen</i>	<i>Papille</i>
α_1 (K1)	<i>Glaukmapatienten</i>	83,52 ± 2,77	83,2 ± 2,98	72,31 ± 6,11
	<i>Gesunde</i>	83,4 ± 2,84	83,21 ± 2,72	70,97 ± 7,54
	<i>p-Wert</i>	0,935	0,883	0,494
α_2 (K1)	<i>Glaukmapatienten</i>	13,48 ± 1,88	13,83 ± 1,9	17,13 ± 3
	<i>Gesunde</i>	13,15 ± 2,4	13,51 ± 2,3	17,54 ± 4,04
	<i>p-Wert</i>	0,244	0,281	0,684
α_3 (K1)	<i>Glaukmapatienten</i>	3,01 ± 1,12	2,92 ± 1,29	10,06 ± 2,36
	<i>Gesunde</i>	3,49 ± 0,97	3,23 ± 0,88	10,75 ± 3,4
	<i>p-Wert</i>	0,023*	0,06	0,405
τ_1 (K1)	<i>Glaukmapatienten</i>	70,58 ± 12,78	72,69 ± 12,44	92 ± 20,33
	<i>Gesunde</i>	69,39 ± 9,92	71,88 ± 10,04	98,17 ± 27,47
	<i>p-Wert</i>	0,753	0,894	0,407
τ_2 (K1)	<i>Glaukmapatienten</i>	439,7 ± 57,14	436,88 ± 47,56	767,76 ± 181,8
	<i>Gesunde</i>	451,81 ± 44,34	445,76 ± 40,41	887,82 ± 285,49
	<i>p-Wert</i>	0,071	0,217	0,082
τ_3 (K1)	<i>Glaukmapatienten</i>	3371 ± 384,19	3360,69 ± 412,47	4656,3 ± 658,91
	<i>Gesunde</i>	3550 ± 396,94	3506,76 ± 366,38	4964,68 ± 878,55
	<i>p-Wert</i>	0,08	0,097	0,167
Q_1 (K1)	<i>Glaukmapatienten</i>	27,33 ± 4,82	28,46 ± 5,62	10,38 ± 3,03
	<i>Gesunde</i>	24,5 ± 5,75	26,1 ± 5,81	9,87 ± 3,5
	<i>p-Wert</i>	0,031*	0,062	0,43
Q_2 (K1)	<i>Glaukmapatienten</i>	27,4 ± 2,8	28,07 ± 3,31	19,77 ± 1,51
	<i>Gesunde</i>	24,87 ± 3,82	25,97 ± 3,7	19,8 ± 2,11
	<i>p-Wert</i>	0,004**	0,014*	0,644
Q_3 (K1)	<i>Glaukmapatienten</i>	45,34 ± 6,96	43,31 ± 8,36	68,98 ± 3,73
	<i>Gesunde</i>	50,7 ± 8,58	47,83 ± 8,5	69,31 ± 4,18
	<i>p-Wert</i>	0,011*	0,044*	0,939

		<i>Makula</i>	<i>Gefäßbogen</i>	<i>Papille</i>
α_1 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	72,92 ± 3,11	72,65 ± 2,96	69,93 ± 3,2
	<i>Gesunde</i>	74 ± 3,39	73,69 ± 3,11	70,06 ± 4,4
	<i>p-Wert</i>	0,108	0,071	0,672
α_2 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	23,62 ± 2,3	23,88 ± 2,2	23,01 ± 2,46
	<i>Gesunde</i>	22,7 ± 2,8	23,03 ± 2,62	22,31 ± 2,92
	<i>p-Wert</i>	0,041*	0,028*	0,147
α_3 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	3,46 ± 0,92	3,43 ± 0,8	7,2 ± 1,06
	<i>Gesunde</i>	3,32 ± 0,73	3,26 ± 0,61	7,71 ± 1,69
	<i>p-Wert</i>	0,692	0,522	0,212
τ_1 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	83,86 ± 10,98	85,2 ± 8,01	131,73 ± 23,06
	<i>Gesunde</i>	79,48 ± 11,35	80,95 ± 9,97	145,55 ± 39,6
	<i>p-Wert</i>	0,096	0,094	0,14
τ_2 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	423,81 ± 37,17	424,58 ± 28,75	768,78 ± 230,17
	<i>Gesunde</i>	420,09 ± 28,33	421,02 ± 25,31	911,23 ± 371,55
	<i>p-Wert</i>	0,978	0,608	0,189
τ_3 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	2278,9 ± 198,64	2259,39 ± 220,63	3788,71 ± 753,5
	<i>Gesunde</i>	2396,99 ± 196,46	2346,32 ± 184,27	4231,05 ± 1048,17
	<i>p-Wert</i>	0,023*	0,055	0,093
Q_1 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	25,59 ± 3,64	25,72 ± 3,69	16,96 ± 3,56
	<i>Gesunde</i>	25,17 ± 3,95	25,53 ± 3,51	16,7 ± 4,54
	<i>p-Wert</i>	0,676	0,841	0,823
Q_2 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	41,98 ± 1,52	42,36 ± 1,41	32,92 ± 2,62
	<i>Gesunde</i>	41 ± 2,35	41,8 ± 2,14	30,73 ± 3,45
	<i>p-Wert</i>	0,003**	0,035*	0,015*
Q_3 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	32,57 ± 4,44	31,84 ± 4,6	49,57 ± 4,49
	<i>Gesunde</i>	34,01 ± 4,11	32,59 ± 3,49	52,09 ± 5,58
	<i>p-Wert</i>	0,191	0,462	0,086

Tabelle 7 Statistischer Vergleich der Ergebnisse der zeitaufgelösten Messung der Autofluoreszenz zwischen Glaukpatienten und gesunden Probanden bei künstlicher Intraokularlinse Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung der Fluoreszenzlebensdauer ($\tau_{1,3}$ in ps), der Amplitude ($\alpha_{1,3}$ in %) und der relativen Intensität ($Q_{1,3}$ in %) in den Kanälen (K1, K2). Es wurden der Bereich der Makula, des Gefäßbogens und der Papille untersucht. Analysen mittels T-Test sind blau hinterlegt, andernfalls wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt.

		<i>Makula</i>	<i>Gefäßbogen</i>	<i>Papille</i>
α_1 (K1)	<i>Glaukpatienten</i>	83,62 ± 2,12	83,22 ± 1,86	74,37 ± 5,33
	<i>Gesunde</i>	83,01 ± 2,28	83 ± 2,2	75,76 ± 3,99
	<i>p-Wert</i>	0,434	0,776	0,464
α_2 (K1)	<i>Glaukpatienten</i>	14,48 ± 1,89	14,86 ± 1,62	17,37 ± 2,55
	<i>Gesunde</i>	14,94 ± 2,01	15,04 ± 2,02	16,49 ± 2,08
	<i>p-Wert</i>	0,506	0,789	0,303
α_3 (K1)	<i>Glaukpatienten</i>	1,9 ± 0,3	1,87 ± 0,28	8,57 ± 2,56
	<i>Gesunde</i>	2,05 ± 0,44	1,91 ± 0,22	8,15 ± 1,98
	<i>p-Wert</i>	0,29	0,657	0,616

		<i>Makula</i>	<i>Gefäßbogen</i>	<i>Papille</i>
τ_1 (K1)	<i>Glaukpatienten</i>	65,54 ± 5,82	67,29 ± 6,2	90,21 ± 19,7
	<i>Gesunde</i>	65,23 ± 5,5	67,5 ± 7	84,55 ± 17,97
	<i>p-Wert</i>	0,878	0,933	0,301
τ_2 (K1)	<i>Glaukpatienten</i>	391,95 ± 17,29	394,14 ± 16,47	663,11 ± 169,06
	<i>Gesunde</i>	384,53 ± 14,68	388,49 ± 19,26	612,85 ± 111,04
	<i>p-Wert</i>	0,199	0,394	0,357
τ_3 (K1)	<i>Glaukpatienten</i>	2410,31 ± 106,61	2412,02 ± 100,61	3616,1 ± 439,02
	<i>Gesunde</i>	2357,78 ± 227,41	2423,1 ± 132,64	3415,19 ± 440,41
	<i>p-Wert</i>	0,817	0,797	0,206
Q_1 (K1)	<i>Glaukpatienten</i>	34,89 ± 3,19	35,03 ± 2,86	14,32 ± 3,54
	<i>Gesunde</i>	33,99 ± 3,17	34,69 ± 3,25	14,67 ± 4,31
	<i>p-Wert</i>	0,421	0,758	0,802
Q_2 (K1)	<i>Glaukpatienten</i>	35,91 ± 2,65	36,64 ± 2,09	23,78 ± 1,42
	<i>Gesunde</i>	35,87 ± 2,49	36,29 ± 2,58	23,26 ± 1,75
	<i>p-Wert</i>	0,464	0,552	0,362
Q_3 (K1)	<i>Glaukpatienten</i>	29,18 ± 2,54	28,01 ± 2,17	62,01 ± 4,11
	<i>Gesunde</i>	30,21 ± 2,8	28,71 ± 2,41	61,91 ± 5,62
	<i>p-Wert</i>	0,275	0,413	0,808
α_1 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	70,34 ± 4,55	69,99 ± 4,29	68,86 ± 3,36
	<i>Gesunde</i>	71,08 ± 3,2	70,99 ± 3,21	69,28 ± 2,49
	<i>p-Wert</i>	0,957	0,525	0,701
α_2 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	25,88 ± 3,95	26,2 ± 3,84	23,62 ± 2,72
	<i>Gesunde</i>	25,13 ± 2,48	25,38 ± 2,45	23,42 ± 1,3
	<i>p-Wert</i>	0,817	0,637	0,896
α_3 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	3,76 ± 0,81	3,8 ± 0,65	7,79 ± 1,77
	<i>Gesunde</i>	3,78 ± 0,99	3,61 ± 0,78	7,69 ± 1,71
	<i>p-Wert</i>	0,986	0,294	0,882
τ_1 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	83,1 ± 7,41	85,76 ± 9,6	133,06 ± 31,36
	<i>Gesunde</i>	78,11 ± 9,31	81,82 ± 8,99	115,23 ± 27,73
	<i>p-Wert</i>	0,096	0,667	0,104
τ_2 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	415,6 ± 21,49	419,64 ± 18,95	713,97 ± 275,71
	<i>Gesunde</i>	405,55 ± 22,66	411,19 ± 19,81	622,43 ± 141,02
	<i>p-Wert</i>	0,202	0,243	0,447
τ_3 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	1974,97 ± 72,11	1975,95 ± 75,51	3190,11 ± 725,42
	<i>Gesunde</i>	1930,77 ± 190,62	1978,05 ± 52,1	2994,05 ± 453,05
	<i>p-Wert</i>	0,929	0,931	0,613
Q_1 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	24,56 ± 3,59	24,5 ± 2,8	18,34 ± 2,56
	<i>Gesunde</i>	24,35 ± 3,5	24,87 ± 3,34	17,99 ± 3,58
	<i>p-Wert</i>	0,865	0,738	0,745
Q_2 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	44,76 ± 1,8	44,98 ± 1,57	33,58 ± 5,28
	<i>Gesunde</i>	44,57 ± 1,33	44,83 ± 1,14	31,95 ± 3,64
	<i>p-Wert</i>	0,605	0,984	0,312
Q_3 (K2)	<i>Glaukpatienten</i>	30,68 ± 3,26	30,47 ± 2,63	48,3 ± 6,72
	<i>Gesunde</i>	31,2 ± 3,22	30,26 ± 2,77	50,41 ± 6,21
	<i>p-Wert</i>	0,65	0,833	0,369

In der Untersuchung von Probanden mit natürlicher Linse zeigte sich in der Makularegion ein Unterschied von α_3 (K1), Q1 (K1) und τ_3 (K2) zwischen Patienten und Gesunden. Die Parameter Q2 (K1), Q3 (K1) und α_2 (K2) waren im Gebiet des Gefäßbogens und der Makula verschieden. In allen Messfeldern zeigte Q2 (K2) einen Unterschied. Die Werte bei künstlicher Linse wiesen keine signifikanten Abweichungen zwischen den Studiengruppen auf.

4.2 Beziehung der Gefäßdurchmesser zu weiteren Parametern

4.2.1 Abhängigkeit der Gefäßdurchmesser von der Schwere des Glaukoms

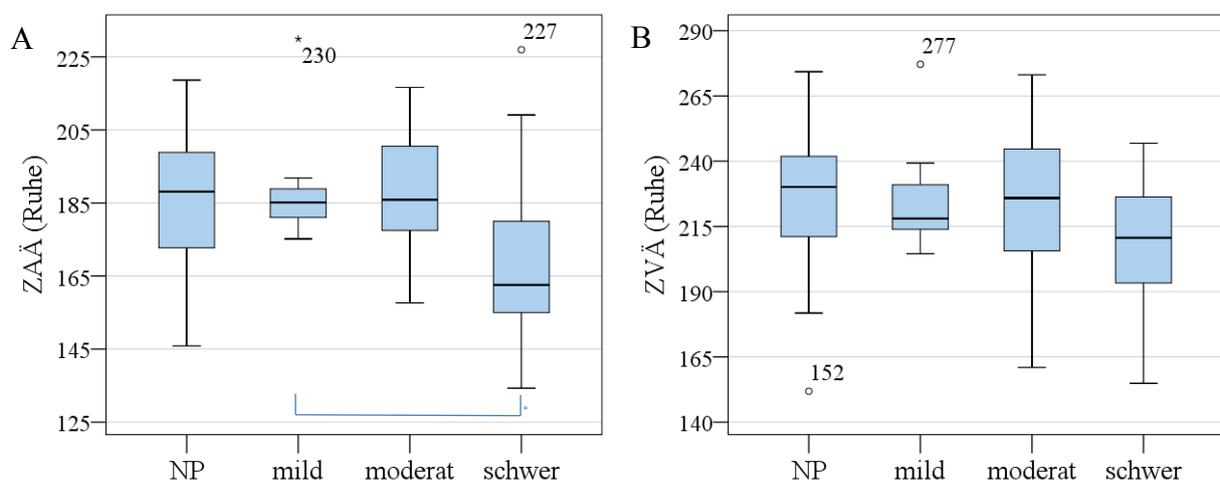
Das Krankheitsstadium wurde bei 39 Patienten anhand des „Glaucoma Staging Systems 2“ eingeteilt. Durch eine Korrelationsanalyse nach Spearman wurde untersucht, ob die Schwere der Erkrankung einen Einfluss auf die Gefäßparameter hat (Tab. 8).

Tabelle 8 Statistische Korrelation zwischen dem Glaukomstadium nach „Glaucoma Staging Systems 2“ und dem Gefäßdurchmesser Es sind der Korrelationskoeffizient nach Spearman und in Klammern der p-Wert angegeben. Das Zentralarterien- (ZÄÄ) und Zentralvenenäquivalent (ZVÄ) in Ruhe und das Ausmaß ihrer relativen Änderungen bei Stimulation wurde untersucht. *signifikant

Korrelation	Glaukmpatienten
ZÄÄ _{Ruhe} und Glaukomstadium	-0,353* (0,028)
ZVÄ _{Ruhe} und Glaukomstadium	-0,263 (0,105)
Änderung ZÄÄ und Glaukomstadium	-0,077 (0,64)
Änderung ZVÄ und Glaukomstadium	0,166 (0,312)

Das Zentralarterienäquivalent in Ruhe korrelierte mit der Schwere des Glaukoms.

Wie in 3.1 beschrieben, wurden die GSS2-Stadien als milde, moderate und schwere Schädigung zusammengefasst. Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich nur für das Zentralarterienäquivalent in Ruhe bei Probanden mit milder und schwerer Schädigung ($p = 0,028$). Für die übrigen Parameter konnten mittels T-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test keine Unterschiede gefunden werden (siehe Anhang, Tab. 15). Zur Darstellung der Tendenzen zeigt Abbildung 11 die Boxplots der Werte der Gefäßparameter.



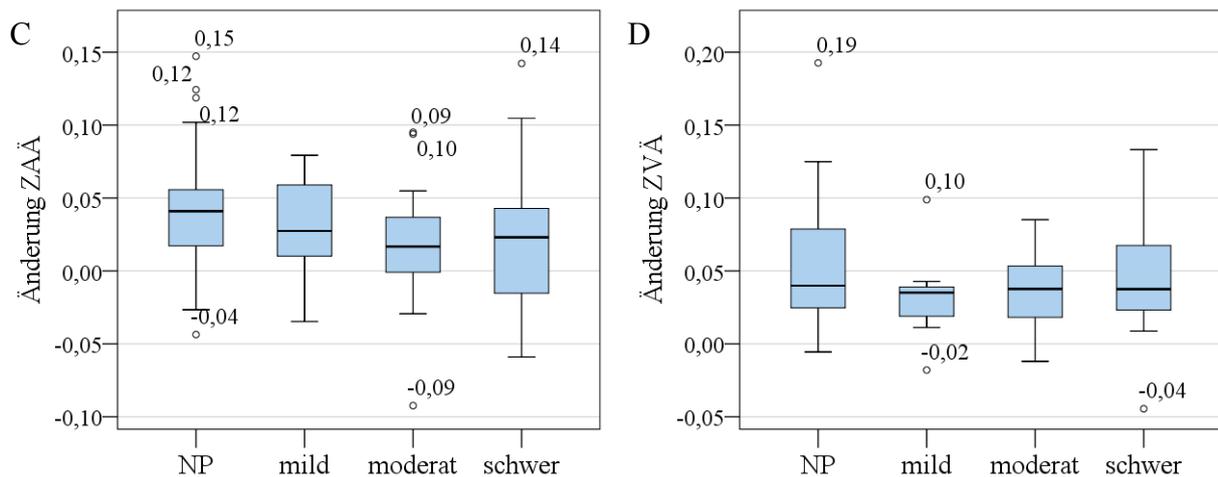


Abbildung 11 Darstellung der Abhängigkeit der Gefäßdurchmesser vom Krankheitsstadium
 Die Schädigung ist als mild, moderat und schwer angegeben. Zudem sind die Werte der Normalpersonen (NP) dargestellt. A Zentralarterienäquivalent in Ruhe (ZAÄ (Ruhe)), B Zentralvenenäquivalent in Ruhe (ZVÄ (Ruhe)), C relative Änderung des Zentralarterienäquivalentes, D relative Änderung des Zentralvenenäquivalentes

4.2.2 Beziehung der Gefäßdurchmesser zu den Ergebnissen der optischen Kohärenztomographie

Die Beziehung der Gefäßdurchmesser in Ruhe sowie ihrer flickerlichtinduzierten Änderung zu den OCT-Parametern wurde durch eine Korrelationsanalyse nach Pearson betrachtet. Eingeschlossen wurden 41 Patienten und 40 gesunden Personen. Die Ergebnisse der Arterienuntersuchung zeigt Tabelle 9, die Werte der Venen sind in Tabelle 10 sichtbar.

Tabelle 9 Statistische Korrelation zwischen dem Gefäßdurchmesser der Arterien und den Werten der optischen Kohärenztomographie Der Korrelationskoeffizient nach Pearson und der p-Wert in Klammern sind dargestellt (ZAÄ: Zentralarterienäquivalent, RNFS: retinale Nervenfaserschicht, CDR: Cup/ Disc ratio). *signifikant, **hochsignifikant

Korrelation	Glaukpatienten	Gesunde
<i>ZAÄ_{Ruhe} und Dicke der RNFS</i>	0,718** (0,000)	0,33* (0,038)
<i>ZAÄ_{Ruhe} und Randsaumfläche</i>	0,661** (0,000)	-0,104 (0,522)
<i>ZAÄ_{Ruhe} und Papillenfläche</i>	-0,071 (0,659)	-0,172 (0,289)
<i>ZAÄ_{Ruhe} und mittlere CDR</i>	-0,53** (0,000)	0,064 (0,695)
<i>ZAÄ_{Ruhe} und Exkavationsvolumen</i>	-0,411** (0,008)	0,047 (0,772)
<i>Änderung ZAÄ und Dicke RNFS</i>	-0,329* (0,036)	-0,191 (0,238)
<i>Änderung ZAÄ und Randsaumfläche</i>	-0,009 (0,955)	-0,146 (0,369)
<i>Änderung ZAÄ und Papillenfläche</i>	0,235 (0,138)	-0,056 (0,733)
<i>Änderung ZAÄ und mittlere CDR</i>	0,102 (0,527)	0,134 (0,41)
<i>Änderung ZAÄ und Exkavationsvolumen</i>	0,005 (0,973)	0,078 (0,632)

Das Zentralarterienäquivalent korrelierte in Ruhe in beiden Gruppen mit der Dicke der RNFS. Nur bei Patienten zeigte es eine Beziehung mit der Randsaumfläche, der mittleren CDR und dem Exkavationsvolumen. Zudem lag eine signifikante Abhängigkeit der relativen Änderung des Zentralarterienäquivalents von der Dicke der Nervenfaserschicht vor (Abb. 12).

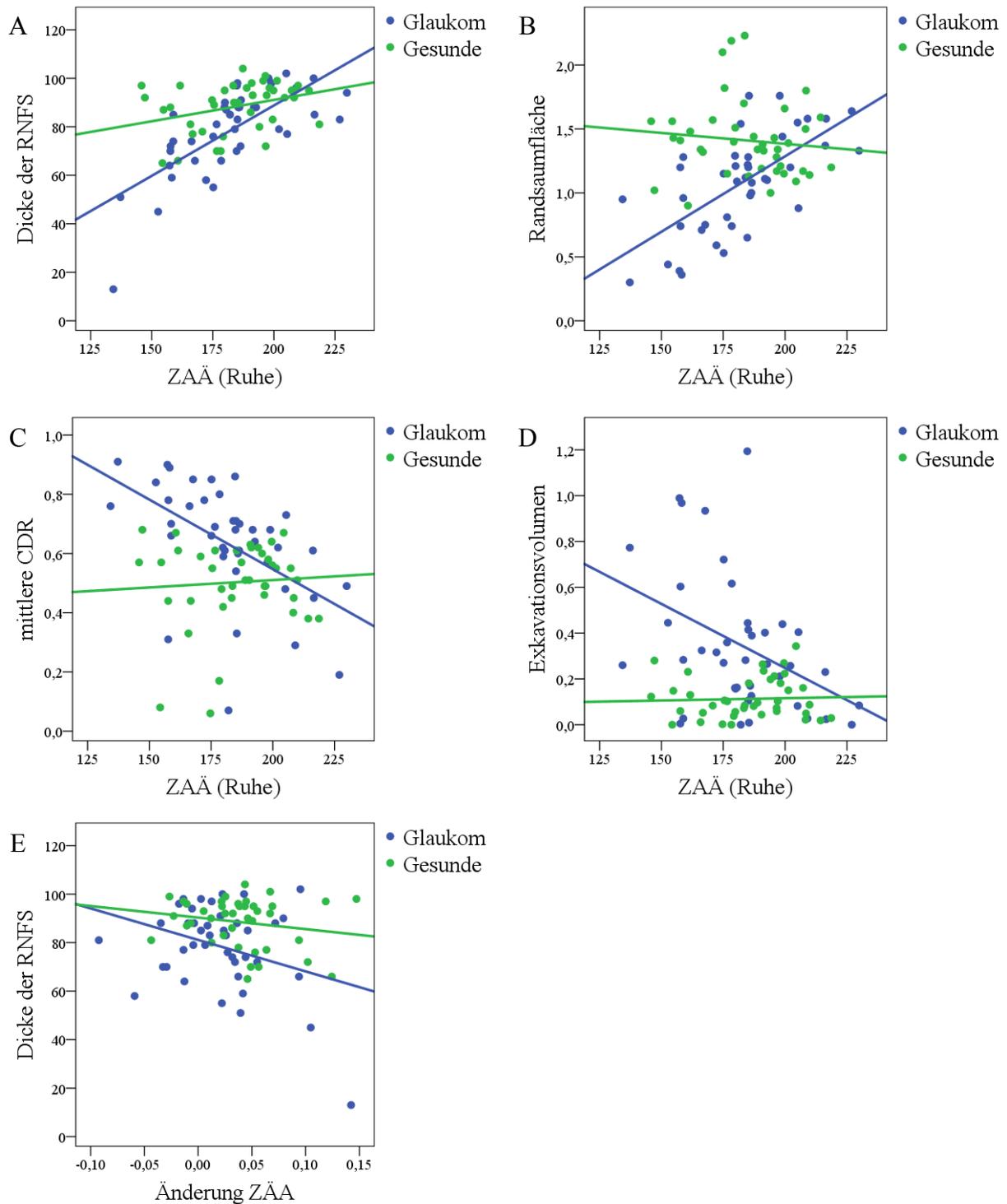
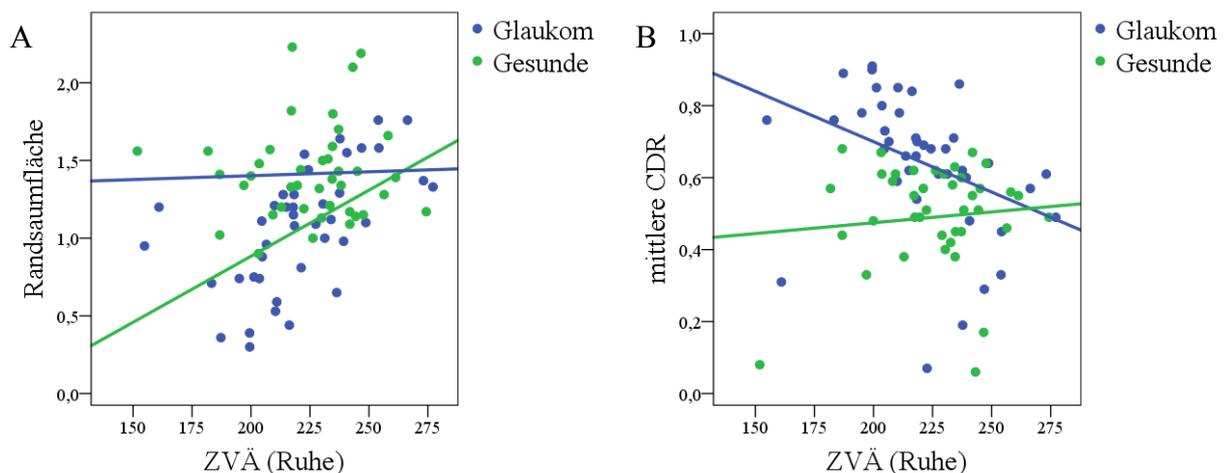


Abbildung 12 Darstellung der Beziehung des Zentralarterienäquivalentes (ZAÄ) zu den Werten der optischen Kohärenztomographie. Abb. A bis D zeigen die Abhängigkeit des ZAÄ in Ruhe (ZAÄ (Ruhe)): A Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFS), B Randsaumfläche, C mittlere Cup/ Disc ratio (CDR), D Exkavationsvolumen. Abb. E stellt die Beziehung seiner flickerlichtinduzierten Änderung zur Dicke der RNFS dar.

Tabelle 10 Statistische Korrelation zwischen dem Gefäßdurchmesser der Venen und den Werten der optischen Kohärenztomographie Der Korrelationskoeffizient nach Pearson und der p-Wert sind dargestellt (ZVÄ: Zentralvenenäquivalent, RNFS: retinale Nervenfaserschicht, CDR: Cup/ Disc ratio). *signifikant, **hochsignifikant

Korrelation	Glaukompatienten	Gesunde
ZVÄ _{Ruhe} und Dicke RNFS	0,685** (0,000)	0,325* (0,04)
ZVÄ _{Ruhe} und Randsaumfläche	0,577** (0,000)	0,04 (0,806)
ZVÄ _{Ruhe} und Papillenfläche	0,006 (0,969)	0,031 (0,848)
ZVÄ _{Ruhe} und mittlere CDR	-0,385* (0,013)	0,108 (0,507)
ZVÄ _{Ruhe} und Exkavationsvolumen	-0,339* (0,03)	0,141 (0,384)
Änderung ZVÄ und Dicke RNFS	-0,374* (0,026)	-0,003 (0,983)
Änderung ZVÄ und Randsaumfläche	-0,208 (0,192)	0,018 (0,913)
Änderung ZVÄ und Papillenfläche	0,29 (0,066)	0,011 (0,948)
Änderung ZVÄ und mittlere CDR	0,259 (0,102)	-0,035 (0,832)
Änderung ZVÄ und Exkavationsvolumen	0,256 (0,107)	0,023 (0,888)

In beiden Gruppen korrelierten das Zentralvenenäquivalent im Ruhezustand und die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht. Nur bei Glaukompatienten fand sich eine signifikante Beziehung zwischen dem Zentralvenenäquivalent in Ruhe und der Randsaumfläche, der mittleren CDR und dem Exkavationsvolumen. Auch die relative Änderung des venösen Durchmessers korrelierte bei Patienten mit der Nervenfaserschichtdicke. In Abbildung 13 sind einige der Beziehungen graphisch dargestellt.



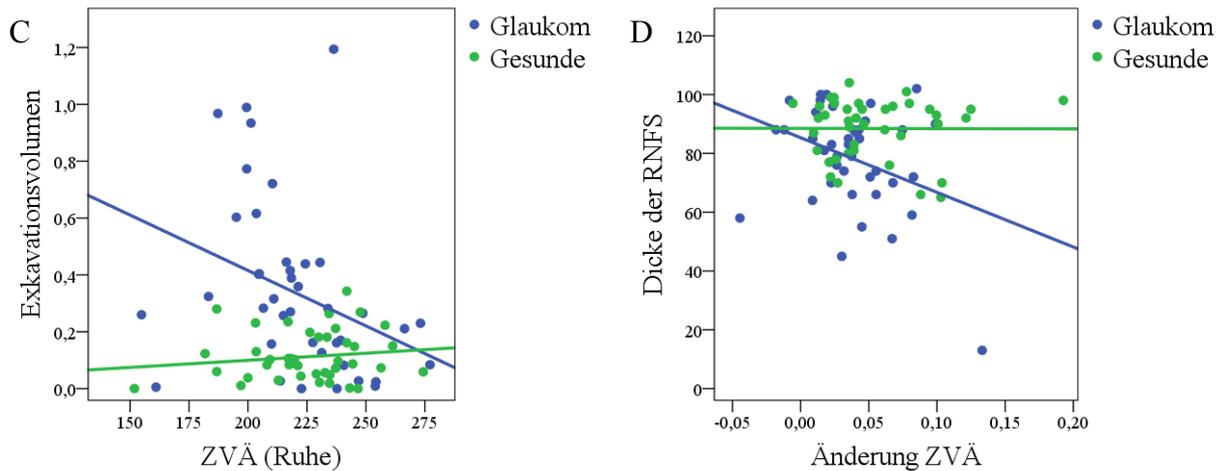


Abbildung 13 Darstellung der Beziehung des Zentralvenenäquivalentes (ZVÄ) zu den Werten der optischen Kohärenztomographie A Randsaumfläche und ZVÄ im Ruhezustand (ZVÄ (Ruhe)), B mittlere Cup/ Disc ratio (CDR) und ZVÄ (Ruhe), C Exkavationsvolumen und ZVÄ (Ruhe), D Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFS) und relative flickerlichtinduzierte Änderung des ZVÄ

4.2.3 Abhängigkeit der Gefäßdurchmesser vom Alter der Probanden

Im Folgenden wurde untersucht, ob die Gefäßdurchmesser in Ruhe und ihre Reaktion auf Flickerlichtstimulation Unterschiede in Abhängigkeit vom Lebensalter zeigten. Eine Korrelationsanalyse nach Pearson wurde durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11 Statistische Korrelation zwischen dem Gefäßdurchmesser und dem Lebensalter der Probanden Der Korrelationskoeffizient nach Pearson und in Klammern der p-Wert sind sichtbar. (ZAÄ: Zentralarterienäquivalent, ZVÄ: Zentralvenenäquivalent) *signifikant

Korrelation	Glaukmpatienten	Gesunde
<i>ZAÄ_{Ruhe} und Alter</i>	-0,316* (0,044)	-0,077 (0,639)
<i>ZVÄ_{Ruhe} und Alter</i>	-0,356* (0,022)	0,067 (0,683)
<i>Änderung ZAÄ und Alter</i>	-0,011 (0,945)	0,103 (0,527)
<i>Änderung ZVÄ und Alter</i>	0,217 (0,172)	0,167 (0,303)

Sowohl das Zentralarterien- als auch das Zentralvenenäquivalent in Ruhe korrelierten bei Glaukmpatienten mit ihrem Alter. Die Beziehungen sind in Abbildung 14 dargestellt. Die relative flickerlichtinduzierte Änderung des Durchmessers zeigte keine Altersabhängigkeit.

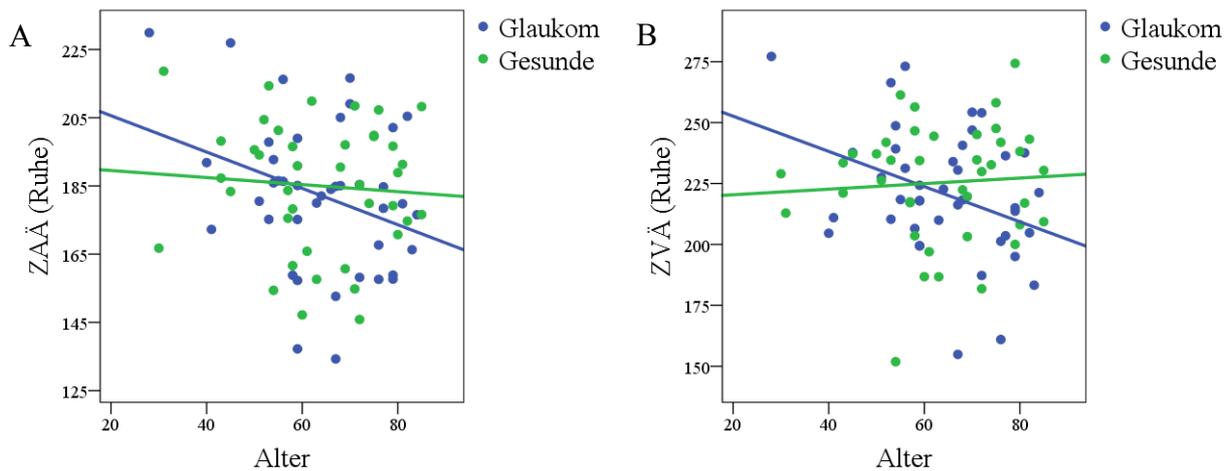


Abbildung 14 Darstellung der Korrelation zwischen dem Zentralarterien- (ZAÄ (Ruhe), Abb. A) bzw. dem Zentralvenenäquivalent (ZVÄ (Ruhe), Abb. B) in Ruhe und dem Lebensalter der Probanden

4.2.4 Abhängigkeit des Ausmaßes der flickerlichtinduzierten Änderung des Gefäßdurchmessers vom Durchmesser im Ruhezustand

Mittels einer Korrelationsanalyse nach Pearson wurde untersucht, ob die relativen Gefäßdurchmesseränderungen unter Stimulation abhängig vom Ruhedurchmesser der Gefäße bei Patienten und Gesunden waren. Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 12 Statistische Korrelation zwischen dem Gefäßdurchmesser in Ruhe und dem Ausmaß seiner relativen flickerlichtinduzierten Änderung. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson und der p-Wert sind angegeben (ZAÄ: Zentralarterienäquivalent, ZVÄ: Zentralvenenäquivalent). *signifikant

Korrelation	Glaukompatienten	Gesunde
$ZAÄ_{Ruhe}$ und Änderung $ZÄÄ$	-0,276 (0,08)	0,034 (0,837)
$ZVÄ_{Ruhe}$ und Änderung $ZVÄ$	-0,384* (0,013)	-0,078 (0,631)

Nur bei Patienten war die Durchmesserzunahme der Venen unter Stimulation abhängig vom Durchmesser in Ruhe.

4.3 Beziehung der Sauerstoffsättigung zu weiteren Parametern

4.3.1 Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung von der Schwere des Glaukoms

Bei 39 Patienten wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen dem Krankheitsstadium nach GSS2 und der Sauerstoffsättigung durchgeführt. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Anhang, Tab. 16). Entsprechend den Angaben in 3.1 wurden die Stadien zusammengefasst und mit Hilfe des T- bzw. Mann-Whitney-U-Testes Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht. Die arteriovenöse Sättigungsdifferenz in Ruhe unterschied sich zwischen Probanden mit moderater Schädigung und Gesunden ($p = 0,022$). Die lichtinduzierte Änderung der arteriovenösen Differenz war zwischen Normalpersonen und Patienten mit schwerer Schädigung verschieden ($p = 0,027$). Die übrigen Vergleiche zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 17 sichtbar. Im Folgenden werden die Tendenzen graphisch dargestellt (Abb. 15).

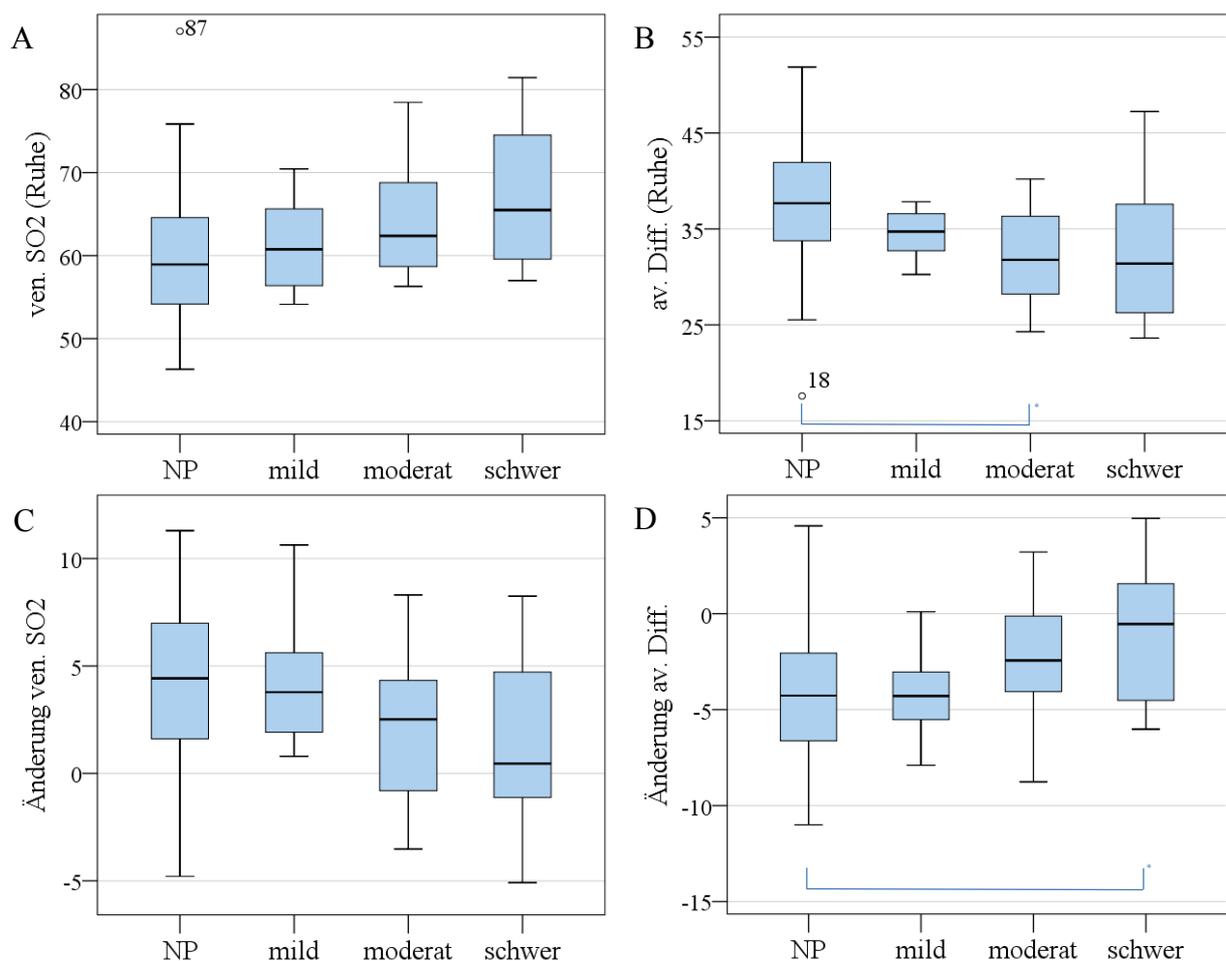


Abbildung 15 Darstellung der Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Krankheitsstadium
Das Schädigungsausmaß ist als mild, moderat und schwer angegeben und die Normalpersonen (NP) sind einbezogen. A venöse Sauerstoffsättigung in Ruhe (ven. SO2 (Ruhe)), B arteriovenöse Differenz in Ruhe (av. Diff. (Ruhe)), C Änderung der venösen Sauerstoffsättigung, D Änderung der arteriovenösen Differenz

4.3.2 Beziehung der Sauerstoffsättigung zu den Ergebnissen der optischen Kohärenztomographie

Die Korrelation nach Pearson zwischen den Parametern der optischen Kohärenztomographie und den Werten der Sauerstoffsättigung wurde bei 41 Patienten und 40 Gesunden untersucht. Weder die arterielle Sauerstoffsättigung in Ruhe noch ihre Änderung durch Flickerlichtstimulation zeigten bei Patienten oder Gesunden eine signifikante Beziehung zu den OCT-Ergebnissen. Ebenso ergab sich für die venöse Sättigung und ihre Änderung keine Korrelation. Die Ergebnisse sind im Anhang für Arterien (Tab. 18) und Venen (Tab. 19) dargestellt.

Die arteriovenöse Differenz im Ruhezustand zeigte bei Glaukompatienten, nicht jedoch bei Gesunden, eine signifikante Abhängigkeit von der Randsaumfläche (Patienten: $r = -0,312^*$, $p = 0,047$; Gesunde: $r = -0,019$, $p = 0,906$) und von der mittleren CDR (Patienten: $r = 0,325^*$, $p = 0,038$; Gesunde: $r = 0,104$, $p = 0,523$). Die Beziehungen sind für Glaukompatienten und Normalpersonen in Abbildung 16 dargestellt. Das Ausmaß der flickerlichtinduzierten Änderung korrelierte nicht mit den kohärenztomographisch ermittelten Parametern. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen den OCT-Ergebnissen und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz zeigt Tabelle 20 im Anhang.

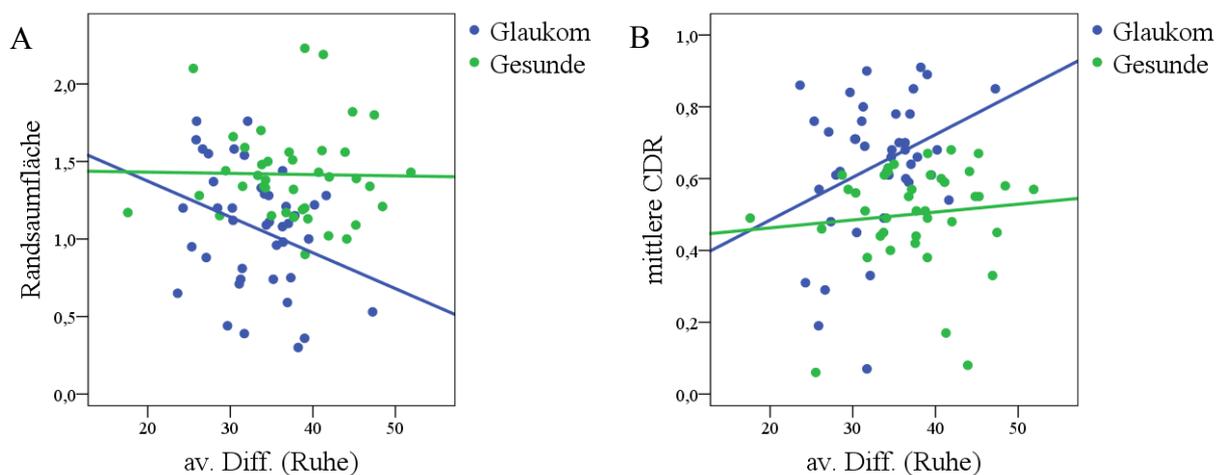


Abbildung 16 Darstellung der Beziehung zwischen der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung in Ruhe (av. Diff. (Ruhe)) und der Randsaumfläche (Abb. A) bzw. der mittleren Cup/ Disc ratio (CDR, Abb. B)

4.3.3 Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Alter der Probanden

Eine Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der Sauerstoffsättigung und dem Alter der Probanden wurde durchgeführt. Signifikante Abhängigkeiten zeigten sich nicht (Anhang, Tab. 21). Die tendenzielle Altersabhängigkeit der venösen Sauerstoffsättigung (Patienten: $r = 0,297$, $p = 0,06$; Gesunde: $r = 0,261$, $p = 0,104$) und der arteriovenösen Differenz (Patienten: $r = -0,251$, $p = 0,113$; Gesunde: $r = -0,282$, $p = 0,077$) in Ruhe zeigt Abbildung 17.

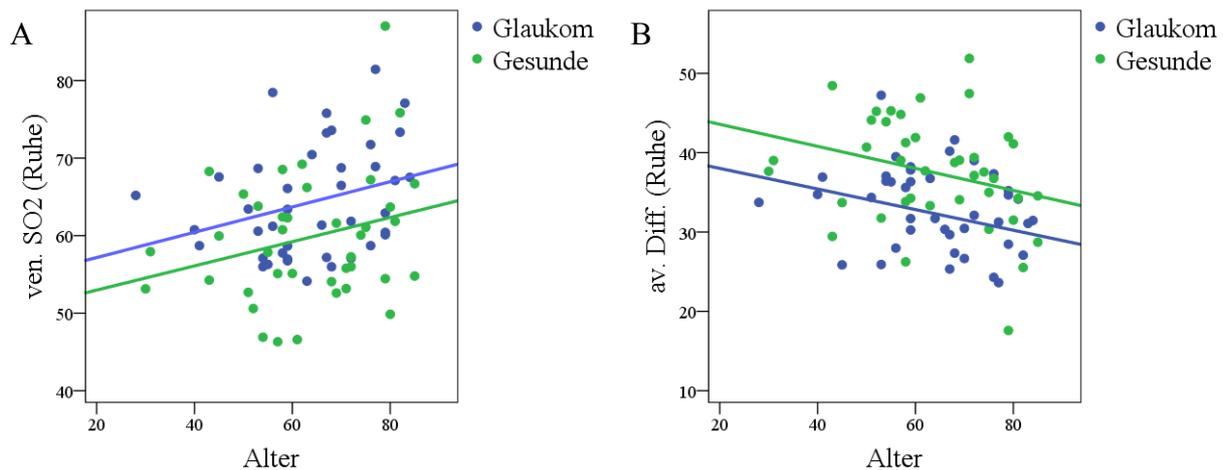


Abbildung 17 Darstellung der tendenziellen Abhängigkeit der venösen Sauerstoffsättigung (ven. SO_2 (Ruhe), Abb. A) und der arteriovenösen Differenz der Sättigung (av. Diff. (Ruhe), Abb. B) im Ruhezustand vom Alter der Probanden

4.3.4 Abhängigkeit des Ausmaßes der flickerlichtinduzierten Änderung der Sauerstoffsättigung von der Sättigung im Ruhezustand

Die Korrelation nach Pearson zwischen der Sauerstoffsättigung in Ruhe und dem Ausmaß ihrer relativen Änderung wurde bei 41 Patienten und 40 Gesunden untersucht (Tab. 13).

Tabelle 13 Statistische Korrelation zwischen der Sauerstoffsättigung in Ruhe und dem Ausmaß ihrer flickerlichtinduzierten Änderung. Der Korrelationskoeffizient und der p-Wert sind angegeben (art. SO_2 : arterielle Sauerstoffsättigung, ven. SO_2 : venöse Sauerstoffsättigung, av. Diff.: arteriovenöse Differenz). *signifikant, **hochsignifikant

Korrelation	Glaukmpatienten	Gesunde
art. SO_2 Ruhe und Änderung art. SO_2	-0,12 (0,456)	-0,22 (0,172)
ven. SO_2 Ruhe und Änderung ven. SO_2	-0,039 (0,809)	-0,424** (0,006)
av. Diff. Und Änderung av. Diff.	-0,195 (0,221)	-0,384* (0,015)

Nur bei gesunden Probanden bestand eine signifikante Beziehung der venösen Sauerstoffsättigung sowie der arteriovenösen Differenz der Sättigung.

4.4 Beziehung der Sauerstoffsättigung zum Gefäßdurchmesser

Bei 41 Patienten und 40 Gesunden erfolgte sowohl die Bestimmung der Gefäßäquivalente als auch die der Sauerstoffsättigung. An dieser Stelle wurde die Abhängigkeit der venösen Sauerstoffsättigung und der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung vom arteriellen Durchmesser mittels einer Korrelationsanalyse nach Pearson untersucht. Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 14 Statistische Korrelation zwischen dem Zentralarterienäquivalent (ZAÄ) und der venösen Sauerstoffsättigung (ven. SO_2) sowie der arteriovenösen Sauerstoffsättigungsdifferenz (av. Diff.) Neben den Werten in Ruhe wurde das Ausmaß der stimulationsinduzierten Änderung untersucht. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson und der p-Wert sind angegeben. *signifikant

Korrelation	Glaukmpatienten	Gesunde
$ZA\ddot{A}_{Ruhe}$ und ven. SO_2_{Ruhe}	0,153 (0,339)	0,284 (0,076)
$ZA\ddot{A}_{Ruhe}$ und av. Diff. Ruhe	-0,225 (0,157)	-0,163 (0,314)
Änderung $ZA\ddot{A}$ und Änderung ven. SO_2	0,385* (0,013)	0,128 (0,431)
Änderung $ZA\ddot{A}$ und Änderung av. Diff.	-0,299 (0,057)	-0,135 (0,406)

Eine signifikante Korrelation zwischen der Änderung des Zentralarterienäquivalentes und der venösen Sättigung durch Flickerlichtstimulation zeigte sich für die Glaukmpatienten. Abbildung 18 gibt die Abhängigkeit der Änderung der venösen Sättigung und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz von der relativen Änderung des Zentralarterienäquivalentes wieder.

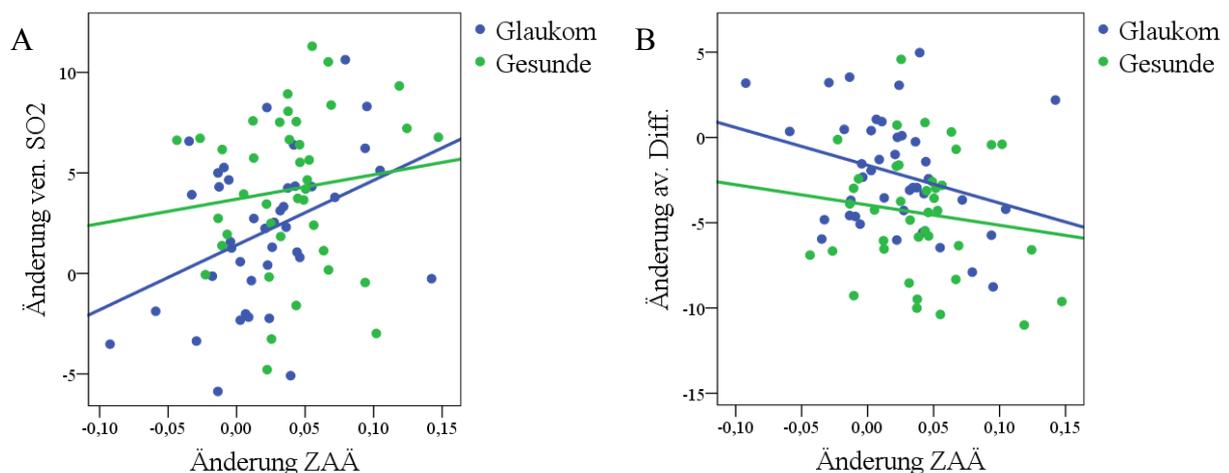


Abbildung 18 Darstellung der Beziehung zwischen dem Ausmaß der relativen flickerlichtinduzierten Änderung des Zentralarterienäquivalentes (ZAÄ) und der Änderung der venösen Sauerstoffsättigung (ven. SO_2 , Abb. A) bzw. der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung (av. Diff., Abb. B)

5 Diskussion

5.1 Untersuchungsergebnisse bei Glaukompatienten und Gesunden

5.1.1 Diskussion der Untersuchung der Gefäßdurchmesser

Bei Vorliegen einer suffizienten neurovaskulären Kopplung ist infolge einer Flickerlichtstimulation des Auges mit einer Steigerung des Blutflusses zu rechnen (Garhöfer et al. 2004, Riva et al. 2005, Hammer et al. 2011). Neben der Blutflussgeschwindigkeit wird der retinale Blutfluss dabei entscheidend durch den Gefäßdurchmesser bestimmt (Riva et al. 1985, Hammer et al. 2011). In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine verminderte flickerlichtinduzierte Änderung des Zentralvenenäquivalentes in der Patientengruppe im Vergleich zu Gesunden. Die stimulationsinduzierte Änderung des Zentralarterienäquivalentes war bei Glaukom ebenfalls tendenziell geringer, dieser Effekt erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Die Gefäßreaktion auf die Flickerlichtstimulation war in beiden Gruppen sowohl für Arterien als auch für Venen signifikant verschieden von null. Zum einen bedeutet dies, dass tatsächlich eine Vasodilatation vorlag. Zum anderen ist anzunehmen, dass die Gefäßreaktion bei Patienten nicht aufgehoben, sondern nur reduziert ist.

Verschiedene Untersuchungen betrachteten die dynamische Reaktion der retinalen Gefäße bei Provokation, indem der Durchmesser einzelner Blutgefäße des Fundus im Zeitverlauf aufgezeichnet wurde. Garhöfer et al. fanden eine verminderte flickerinduzierte Vasodilatation der Venen bei primärem Offenwinkelglaukom im frühen Stadium der Erkrankung, die arterielle Reaktion unterschied sich zwischen Kranken und Gesunden jedoch nicht (Garhöfer et al. 2004). Hingegen berichteten Gugleta et al. sowohl eine geringere arterielle als auch venöse Gefäßerweiterung bei Flickerlichtstimulation bei Glaukompatienten (Gugleta et al. 2012, Gugleta et al. 2013b).

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine statische Untersuchung. Doch auch mit dieser Methode konnte die geringere venöse Reaktion bei Patienten festgestellt werden. Abweichungen des Ausmaßes der flickerlichtinduzierten Änderung der Gefäßdurchmesser gegenüber vorherigen Untersuchungen (Garhöfer et al. 2004, Gugleta et al. 2013b) sind möglicherweise bedingt durch den Einsatz einer anderen Messmethode mit Bestimmung eines Zentralgefäßäquivalentes anstelle der Betrachtung einzelner Gefäße.

Als Ursache des Fehlens eines signifikanten Unterschiedes der arteriellen Gefäßdurchmesserzunahme ist eine unphysiologisch verminderte Reaktion in der gesunden Gruppe zu erwägen. Dagegen spricht, dass das in der vorliegenden Untersuchung ermittelte

Ausmaß der arteriellen Dilatation die in den oben genannten Arbeiten erhobenen Werte gesunder Probanden überschreitet (Garhöfer et al. 2004, Gugleta et al. 2013b). Ein direkter Ergebnisvergleich der verschiedenen Methoden ist jedoch nicht möglich. Nagel et al. nutzten eine statische Auswertung von Fundusaufnahmen, wobei Flickerlicht einer Wellenlänge von 530 – 600 nm verwendet wurde und keine Bestimmung von Zentralgefäßäquivalenten erfolgte. Für Normalpersonen ermittelten sie eine stimulationsinduzierte arterielle Vasodilatation von $3,5 \pm 0,8$ % (Nagel und Vilser 2004). Demnach kann eine adäquate Reaktion der Arterien der Gesunden in der vorliegenden Arbeit vermutet werden. Unter Anwendung der in 3.2.2 beschriebenen Untersuchungsmethode berichteten Hammer et al. eine maximale Zunahme des ZAÄ von $5,6 \pm 4,9$ % bei jungen gesunden Probanden (Hammer et al. 2011). Die Abweichung vom Ergebnis der vorliegenden Studie könnte durch das geringere Durchschnittsalter der relativ kleinen Studiengruppe sowie durch eine höhere Dauer der Flickerbeleuchtung in der Untersuchung von Hammer et al. begründet sein.

Garhöfer et al. erwogen als Grund der unveränderten arteriellen Reaktion, dass möglicherweise vorrangig die kapilläre Mikrozirkulation von glaukomatösen Veränderungen betroffen sein könnte. Da die venöse Dilatation überwiegend passiv geschieht, wird möglicherweise die Veränderung an dieser Stelle sichtbar (Garhöfer et al. 2004).

Weiterhin ist denkbar, dass ein Unterschied der Änderung des Zentralarterienäquivalentes vorhanden ist, jedoch in der vorliegenden Untersuchung keine Signifikanz erreichte. Diese Annahme wird durch das tendenziell geringere Ausmaß der Vasodilatation in der Patientengruppe gestützt. In einer Arbeit von Nagel et al. zeigte sich eine verminderte flickerlichtinduzierte Vasodilatation der retinalen Arterien bei Patienten mit nichttherapierter arterieller Hypertonie (Nagel et al. 2004). In der vorliegenden Studie stellte diese Erkrankung kein Ausschlusskriterium dar. Eine vordiagnostizierte Hypertonie lag bei 48,8 % der Glaukompatienten und 40 % der Gesunden vor. Setzt man als Kriterien eine Antihypertensivaeinnahme zur Zeit der Untersuchung oder einen systolischen Blutdruckwert ≥ 140 mmHg bzw. einen diastolischen Wert ≥ 90 mmHg voraus (Kearney et al. 2005), waren 65 % der Patienten und 73,7 % der Normalpersonen betroffen (ein Patient und zwei Normalpersonen konnten wegen fehlender Blutdruckmesswerte nicht beurteilt werden). Allerdings stellt die Einmaligkeit der Blutdruckmessung vor dem Untersuchungsbeginn eine Einschränkung dar. Eine potentiell stärkere Beeinträchtigung der Gefäßreaktion bei den Normalpersonen ist jedoch möglich und kann als Ursache des Fehlens des Gruppenunterschiedes nicht ausgeschlossen werden.

Die im Ruhezustand ermittelten Werte des arteriellen und venösen Gefäßdurchmessers waren zwischen den Untersuchungsgruppen nicht verschieden. Auch diese Beobachtung steht in Einklang mit früheren Untersuchungen (Garhöfer et al. 2004, Gugleta et al. 2013b).

Wie in 5.5 erläutert wird, ist eine blutflusssteigernde Wirkung augeninnendrucksenkender Medikamente nicht auszuschließen. Da in der vorliegenden Untersuchung die Therapie in der Patientengruppe nicht unterbrochen wurde, könnte eine potentielle Steigerung der Gefäßdurchmesser in Ruhe einen bestehenden Unterschied reduziert haben. Jedoch ist anzumerken, dass in den genannten Arbeiten auch unter Auslass der Behandlung kein Unterschied vorlag (Garhöfer et al. 2004, Gugleta et al. 2013b). In Untersuchungen mit wesentlich höherer Teilnehmerzahl zeigte sich hingegen ein verminderter arterieller und venöser Gefäßdurchmesser bei Offenwinkelglaukompatienten im Vergleich zu Normalpersonen (Jonas et al. 1989, Mitchell et al. 2005). Daher ist vermutlich die geringere Studiengröße ursächlich für das Fehlen eines Unterschiedes des Ruhedurchmessers.

Leung et al. ermittelten in einer Untersuchung gesunder Personen ein durchschnittliches Zentralarterienäquivalent von $194,6 \pm 20,4 \mu\text{m}$ bei Frauen bzw. $191,2 \pm 21,3 \mu\text{m}$ bei Männern (Leung et al. 2003). Hammer et al. berichteten einen Wert von $193 \pm 20 \mu\text{m}$ (Hammer et al. 2011). Die Abweichung vom hier erhobenen Durchmesser könnten neben dem Einsatz abweichender Untersuchungsgeräte und Software in der Untersuchung von Leung et al. durch Unterschiede des Probandenkollektivs begründet sein. Das Zentralvenenäquivalent betrug $224,6 \pm 20,8 \mu\text{m}$ und $225,5 \pm 20,6 \mu\text{m}$ für Frauen und Männer (Leung et al. 2003) bzw. $228 \pm 20 \mu\text{m}$ (Hammer et al. 2011) und entsprach etwa dem in der vorliegenden Arbeit ermittelten Wert.

Als Ursache der provokationsinduzierten Durchblutungszunahme wird eine Aktivitätssteigerung retinaler Ganglienzellen sowie ihrer Axone angenommen (Garhöfer et al. 2004). Demnach wäre die verminderte vaskuläre Reaktion bei Patienten als direkte Folge des glaukomatösen Verlustes neuronalen Gewebes, der potentiell mit einem geringeren Sauerstoffbedarf einherginge, denkbar (Garhöfer et al. 2004, Gugleta et al. 2013b). Diesem Ansatz folgend, entspräche eine geringere Reaktion bei Patienten einer adäquaten Anpassung der retinalen Durchblutung. Gegen die Annahme eines verminderten Bedarfes spricht das Fehlen eines Unterschiedes zwischen den Gruppen im Ruhezustand, da auch hier bei Patienten eine verminderte Durchblutung zu erwarten wäre (Gugleta et al. 2013b). Dem gegenüber könnte auch eine Fehlregulation der Durchblutung Ursache der verminderten Gefäßreaktion sein und in ihrer Folge, möglicherweise bedingt durch oxidativen Stress aufgrund wiederholter Ischämien, zum Ganglienzelluntergang führen (Garhöfer et al. 2004,

Flammer und Mozaffarieh 2007, Gugleta et al. 2012). Diese These wird potentiell gestützt durch eine Arbeit von Oettli et al., in der eine erhöhte Gefäßrigidität bei Patienten mit Normaldruckglaukom gefunden wurde. Als mögliche Ursache der Beobachtung ist unter anderem eine herabgesetzte Fähigkeit zur Vasodilatation zu nennen (Oettli et al. 2011). Auch die von Feke et al. und Nagel et al. beobachtete abweichende Gefäßreaktion bei Patienten mit Offenwinkelglaukom im Vergleich zu Gesunden infolge kurzzeitiger Änderung des Augeninnendruckes bzw. des okulären Perfusionsdruckes weist möglicherweise in Richtung einer vaskulären Regulationsstörung (Nagel et al. 2001a, Feke und Pasquale 2008). Anhand der im Folgenden diskutierten Messergebnisse soll die Richtigkeit beider Thesen geprüft werden.

5.1.2 Diskussion der Untersuchung der Sauerstoffsättigung

Die Untersuchung zeigte in der Patientengruppe eine höhere Sauerstoffsättigung der Venen im Ruhezustand. Da für die arterielle Sättigung kein Gruppenunterschied bestand, war die arteriovenöse Differenz bei den Erkrankten geringer als bei Gesunden.

In der vorliegenden Arbeit wurde das von Hammer et al. entwickelte Oximeter verwendet. Die erhobenen Ruhewerte gesunder Probanden entsprachen etwa den von ihnen berichteten Ergebnissen (Hammer et al. 2011). Damit konnte die Zuverlässigkeit der Methode bestätigt werden. Weitere Untersuchungen ergaben zwar eine dem hier ermittelten Wert nahezu entsprechende arteriovenöse Differenz, jedoch geringere arterielle und venöse Sättigungen (Michelson und Scibor 2006, Geirsdottir et al. 2012, Jani et al. 2014). Dies könnte durch methodische Abweichungen (Jani et al. 2014) sowie die Kalibrierung (Hammer et al. 2008) begründet sein.

Im Ruhezustand zeigte die Sauerstoffsättigung der retinalen Arterien keinen Gruppenunterschied. Dies entsprach ebenso dem Ergebnis von Michelson und Scibor bei Untersuchung des mit Intraokulardruckerhöhung einhergehenden POWGs (Michelson und Scibor 2006) wie den von Ito et al. berichteten Beobachtungen (Ito et al. 2008). Die arterielle Sättigung wird durch die systemische Kreislaufsituation bestimmt und sollte daher unabhängig von okulären Veränderungen sein.

Die venöse Sauerstoffsättigung war bei Patienten gegenüber Gesunden erhöht. Ursache einer Reduktion der Sauerstoffausschöpfung könnte unter anderem eine gestörte Utilisation beispielsweise bei mitochondrialer Dysfunktion sein (Lang und Lang 2007). Es ist anzunehmen, dass der glaukomatöse Verlust neuronalen Gewebes mit einer Reduktion des retinalen Sauerstoffbedarfes einhergeht. Die Erhöhung der venösen Sättigung würde aus einer

Abnahme der Sauerstoffausschöpfung resultieren und könnte gegen das Vorliegen einer Hypoxie bei Glaukom sprechen (Olafsdottir et al. 2011, Vandewalle et al. 2014). Wie in 1.1.3 erläutert, erwägen einige Autoren eine Instabilität der okulären Durchblutung als wichtigen pathogenetischen Mechanismus. Schwankungen des Intraokulardruckes und des systemischen Blutdruckes führen potentiell zu einem zeitweisen Sauerstoffmangel (Olafsdottir et al. 2011). Ein nächtlicher Abfall bzw. Veränderungen des Blutdruckes sowie zirkadiane Augeninnendruckveränderungen bedingen potentiell Schwankungen der okulären Perfusion bei Störung der Autoregulation und stehen wahrscheinlich mit der Glaukomprogression in Verbindung (Werne et al. 2008). Neben der augeninnendrucksenkenden Therapie der Patienten (Olafsdottir et al. 2011) könnte daher die Einmaligkeit der Untersuchung dazu geführt haben, dass kein Hinweis auf eine Ischämie gefunden wurde.

In einer Arbeit von Michelson und Scibor zeigte sich kein signifikanter Unterschied der venösen Sauerstoffsättigung und der arteriovenösen Differenz bei Glaukompatienten gegenüber Normalpersonen. Tendenziell höhere venöse Werte bei POWG wurden jedoch berichtet (Michelson und Scibor 2006). Olafsdottir et al. und Vandewalle et al. untersuchten ebenfalls Personen mit Offenwinkelglaukom. Bei Patienten mit stärkerem Gesichtsfeldausfall zeigten sich eine höhere venöse Sauerstoffsättigung sowie eine geringere arteriovenöse Differenz der Sauerstoffsättigung als bei denen mit besserem Perimetrieergebnis. Die arterielle Sättigung war unabhängig vom Ausmaß des Gesichtsfelddefektes (Olafsdottir et al. 2011, Vandewalle et al. 2014). Dies steht in Einklang mit der in der vorliegenden Arbeit gefundenen Erhöhung der venösen Sättigung in Ruhe und deutet auf eine Veränderung der Sauerstoffausschöpfung mit zunehmender Schädigung hin (Olafsdottir et al. 2011). Ito et al. berichteten keinen Unterschied der Sauerstoffsättigung der Venen zwischen Glaukompatienten und Gesunden, fanden jedoch beim Offenwinkelglaukom eine signifikant geringere Sauerstoffsättigung im inferior-temporalen Kapillargebiet der juxtapapillären Retina (Ito et al. 2008). Eine mögliche Erklärung könnte in einer Verminderung des Sauerstoffübertrittes aus dem Intravaskularräum liegen. Dies ist eine weitere denkbare Ursache der beschriebenen höheren Sauerstoffsättigung der retinalen Venen bei Patienten.

Bei kontrollierter systemischer Hypertonie wurde eine geringere venöse Sauerstoffsättigung und eine Zunahme der arteriovenösen Differenz berichtet (Jani et al. 2014). Wie in 5.1.1 erläutert, stellte diese Erkrankung kein Ausschlusskriterium dar. Eine Beeinflussung der Sauerstoffsättigungsmessung ist daher nicht auszuschließen.

Ebenso wie in der vorliegenden Untersuchung zeigten Hammer et al. für gesunde Probanden keine Änderung der arteriellen Sättigung bei Flickerlichtstimulation. Um den erhöhten

Sauerstoffbedarf des Gewebes unter Stimulation zu decken, wäre eine Steigerung des Konzentrationsgradienten zur Erhöhung der Sauerstoffdiffusion in den Extravaskularraum nötig (Hammer et al. 2011). Eine direkte Messung des Sauerstoffpartialdruckes war nicht möglich, basierend auf der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins steht er jedoch in Verbindung zur Sauerstoffsättigung. Eine Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks bis etwa 100 mmHg geht mit einer zunehmenden Sauerstoffbindung an das Hämoglobin einher (Lang und Lang 2007, Hammer et al. 2011). Physiologisch ist die arterielle Sauerstoffsättigung des Hämoglobins bereits im Ruhezustand annähernd maximal. Eine potentielle Erhöhung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes unter Flickerlichtstimulation kann durch sie aufgrund der sigmoiden Form der Sauerstoffbindungskurve nicht abgebildet werden (Lang und Lang 2007, Hammer et al. 2011). Zur Gewährleistung einer suffizienten Gewebeversorgung bei kurzfristig gesteigertem Sauerstoffbedarf kommt es neben der Steigerung der Sauerstoffausschöpfung zu einer Erhöhung der Durchblutung (Lang und Lang 2007).

Die Steigerung der venösen Sättigung unter Flickerlichtstimulation, deren hier beobachtetes Ausmaß bei Gesunden dem von Hammer et al. berichteten Wert etwa entspricht, ist möglicherweise Ausdruck einer Erhöhung des intravasalen Sauerstoffpartialdrucks und könnte damit ebenfalls eine Steigerung der Sauerstoffbereitstellung durch Steigerung des Sauerstoffkonzentrationsgradienten zwischen Intra- und Extravaskularraum unter Stimulation zeigen (Hammer et al. 2011). Bei Glaukompatienten lag jedoch eine verminderte Zunahme der venösen Sauerstoffsättigung und eine geringere Änderung der arteriovenösen Differenz vor. Der Sauerstoffverbrauch ergibt sich aus dem Produkt des Blutflusses und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz (Lang und Lang 2007, Traustason et al. 2009, Geirsdottir et al. 2012). Wie bereits erwähnt, ist der Gefäßdurchmesser ein den Blutfluss beeinflussender Parameter (Riva et al. 1985, Hammer et al. 2011), dessen arteriell tendenziell und venös signifikant verminderte Zunahme bei Stimulation in der Patientengruppe in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde. Auch die Änderung der arteriovenösen Sauerstoffsättigungsdifferenz war bei Patienten geringer. Dies lässt auf eine verminderte Erhöhung der Sauerstoffbereitstellung schließen. Auch an dieser Stelle ist sowohl eine Abnahme des zellulären Bedarfes als auch eine inadäquate Blutflussregulation als Ursache der reduzierten Steigerung des Sauerstoffangebotes denkbar.

Die absoluten Werte der Sauerstoffsättigung unter Stimulation unterschieden sich nicht zwischen Patienten und Gesunden. Demnach könnte die geringere Erhöhung der venösen Sättigung bei Patienten auch auf die höhere Sauerstoffsättigung in Ruhe zurückzuführen sein,

in deren Folge eine geringe Steigerung zum Erreichen der gleichen Sättigung unter Stimulation wie bei Gesunden nötig wäre.

Wie die Änderung der Gefäßdurchmesser waren die stimulationsinduzierte Zunahme der venösen Sättigung und die Abnahme der arteriovenösen Differenz in beiden Gruppen verschieden von null. Dies könnte für das Vorliegen einer metabolischen Veränderung bei Flickerlichtstimulation sprechen. Wie bereits diskutiert, ist das Fehlen der Änderung der arteriellen Sättigung wahrscheinlich durch die bereits im Ruhezustand vorliegende nahezu maximale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins bedingt.

5.1.3 Diskussion der optischen Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie zeigte in der Gruppe der Glaukompatienten eine signifikant geringere Dicke der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht, was für diese Erkrankung charakteristisch ist (Augustin 2007). Ebenso war die Fläche des neuroretinalen Randsaums in der Patientengruppe vermindert, wie ebenfalls für das Glaukom beschrieben wurde (Krieglstein 2008). Es zeigte sich, dass die bei Glaukom auftretende Schädigung der Zellkörper retinaler Ganglienzellen mit einem Verlust der Nervenfasern bzw. der Axone im Bereich der Papille einhergeht (Lee et al. 2012). Die gemessenen Abnahmen sowohl der Nervenfaserschichtdicke als auch der Randsaumfläche in der vorliegenden Untersuchung weisen ebenfalls auf die Reduktion der Nervenfasern hin. Zwar wurde die Senkung der Nervenfaserschichtdicke mit zunehmendem Alter beschrieben (Kanamori et al. 2003, Wang et al. 2013), doch wegen der Altersgleichheit beider Gruppen ist dies wahrscheinlich nicht ursächlich für den Unterschied. Neben dem Glaukom gehen weitere Krankheitsbilder wie beispielsweise Multiple Sklerose, die Parkinsonkrankheit oder Diabetes mellitus Typ 1 und 2 mit einer Abnahme der Nervenfaserschichtdicke einher (van Dijk et al. 2010, van Dijk et al. 2012, Xue und Hildebrand 2013). Um die Wahrscheinlichkeit einer derartigen Verfälschung der Messergebnisse zu reduzieren, wurden in der vorliegenden Arbeit Personen mit anderen bekannten okulären und schweren systemischen Erkrankungen sowie Diabetes mellitus ausgeschlossen. Wang et al. beschrieben weitere Faktoren, beispielsweise die axiale Länge des Bulbus und die subfoveale Dicke der Choroidea, mit signifikantem Einfluss auf die Dickenmessung der RNFS. Zudem zeigte sich eine Beziehung zwischen der RNFS-Dicke und der Größe der Papillen- und der Randsaumfläche (Bowd et al. 2002, Wang et al. 2013). Inwieweit derartige Zusammenhänge bestehen, wurde nicht untersucht.

Die Einschätzung der absoluten Werte der retinalen Nervenfaserschichtdicke ist nicht eindeutig möglich. Der für gesunde Probanden erhobene Wert entspricht in etwa den von Reis

et al. ($90,7 \pm 8,6 \mu\text{m}$, Reis et al. 2012) und Wollstein et al. ($90,8 \pm 8,6 \mu\text{m}$, Wollstein et al. 2012) berichteten Ergebnissen. In anderen Arbeiten wurde jedoch eine höhere Dicke von $101,9 \pm 9,8 \mu\text{m}$ bis zu $123,0 \pm 15,9 \mu\text{m}$ in verschiedenen ethnischen Gruppen beschrieben (Wang et al. 2013). Die für Glaukompatienten ermittelte Nervenfaserschichtdicke steht in Einklang mit früheren Messungen (beispielsweise $79,8 \pm 13,6 \mu\text{m}$ in Nilforushan et al. 2012, $64,8 \pm 13,7 \mu\text{m}$ in Reis et al. 2012, $69,8 \pm 12,1 \mu\text{m}$ in Wollstein et al. 2012). Nilforushan et al. berichtete in einer Untersuchung von Patienten mit frühem Glaukom oder Glaukomverdacht eine Randsaumfläche von $1,0 \pm 0,3 \text{ mm}^2$ (Nilforushan et al. 2012). Dies entspricht dem in der vorliegenden Arbeit ermittelten Wert. Neben der Schwere der Erkrankung und dem potentiellen Vorliegen bisher unbekannter Pathologien bei den gesunden Probanden ist, wie oben beschrieben, eine vielfältige Beeinflussung der Messung möglicher Grund der Abweichungen.

Die Parameter, die zur Beschreibung der Exkavation dienen, zeigten eine Vergrößerung dieser bei Patienten im Vergleich zur gesunden Gruppe. Sowohl das Exkavationsvolumen war bei Erkrankten erhöht als auch die mittlere Cup/ Disc ratio. Bei konstanter Größe der Papille erklärt die Verminderung der Randsaumbreite die Steigerung des Durchmessers der Exkavation und damit der CDR (Krieglstein 2008). Eine Veränderung der Papille ist ein wichtiges Kennzeichen des Glaukoms, die Erhöhung der CDR allein erlaubt jedoch nicht die Diagnose. Zudem unterliegt das Ausmaß der Sehnervveränderung im Krankheitsverlauf zwischen den Patienten einer starken Variation (Spaeth et al. 2006).

Die erhobene Fläche der gesamten Papille zeigte keinen Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen. Ihre physiologische Größe unterliegt starken individuellen Abweichungen; Jonas et al. beschrieben Werte von $0,8$ bis $5,54 \text{ mm}^2$ (Jonas et al. 1988). Der in der vorliegenden Untersuchung ermittelte Wert bei Patienten und Gesunden liegt innerhalb dieses Bereiches. Die Größe der Papillenfläche steht in Beziehung zur gemessenen neuroretinalen Randsaumfläche und zur Exkavationsgröße (Krieglstein 2008). Zudem zeigte sich, wie bereits erwähnt, eine Korrelation zwischen der Dicke der Nervenfaserschicht und der Fläche der Papille (Bowd et al. 2002, Wang et al. 2013). Da diese Fläche in den Gruppen nicht signifikant verschieden war, dürfte ihr Einfluss auf die Unterschiede der übrigen erhobenen Werte von untergeordneter Bedeutung sein. Tuulonen und Airaksinen beschrieben bei Patienten mit Normaldruckglaukom im Vergleich zu denen mit POWG vom Hochdrucktyp eine größere Papillenfläche. Zwischen Gesunden und POWG-Patienten mit Intraokularerhöhung unterschied sich die Größe des Sehnervkopfes jedoch nicht (Tuulonen und Airaksinen 1992).

Die in dieser Arbeit erhobenen Unterschiede der Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie zwischen Gesunden und Glaukompatienten entsprechen den bisherigen Erkenntnissen. Die bereits erläuterte Beeinflussung der Messergebnisse durch verschiedene Faktoren kann nicht ausgeschlossen werden. Obwohl nur qualitativ gute Aufnahmen in die Auswertung einbezogen wurden, sind zudem Verfälschungen beispielsweise durch eine ungenügende Pupillendilatation, mangelhafte Fixation der Probanden oder Beeinträchtigungen der Aufnahme durch Linsentrübungen möglich.

5.1.4 Diskussion des Fluorescence Lifetime Imaging

Signifikante Gruppenunterschiede zeigten die Parameter α_3 , Q_1 , Q_2 und Q_3 im Bereich der Makula bei Messungen mit natürlicher Linse im Kanal 1. Im gleichen Kanal waren in der Region des Gefäßbogens Q_2 und Q_3 verschieden. Im zweiten Kanal fanden sich in der Untersuchung der Makula Unterschiede von α_2 , τ_3 und Q_2 . Im Bereich des Gefäßbogens waren α_2 und Q_2 und in der Papillenregion Q_2 im Kanal 2 verschieden. Wegen des Fehlens dieses Effektes bei den Messungen von Probanden mit Intraokularlinse besteht die Möglichkeit, dass die genannten Unterschiede durch die Fluoreszenz der Augenlinse hervorgerufen werden. Die künstliche Linse liefert nahezu kein Fluoreszenzsignal, sodass hier vorrangig das Fundussignal detektiert wurde. Da die Ergebnisse der Messungen mit Intraokularlinse beider Gruppen nah beieinander lagen und keine tendenziellen Werteabweichungen in eine Richtung sichtbar waren, erscheint das Fehlen eines Unterschiedes zwischen Glaukompatienten und Gesunden trotz der geringeren Fallzahl wahrscheinlich.

Die Fluoreszenz der Linse ist durch relativ lange Abklingzeiten gekennzeichnet und beeinflusst somit vorrangig die dritte Komponente (α_3 , τ_3 , Q_3) (Schweitzer 2010). Eine mögliche Erklärung für einen gesteigerten Linseneinfluss bei Messungen im Bereich der Makula kann der hier erhöhte Anteil von Fluorophoren mit kurzen Abklingzeiten sein. Dementsprechend ist im Bereich der Papille, wo der Anteil langer Abklingzeiten am Augenhintergrund überwiegt, mit einer geringeren Beeinflussung durch die ebenfalls langabklingende Linsenfluoreszenz zu rechnen. Zudem ist die Intensität der Fluoreszenz vor allem im Makulabereich geringer, sodass hier der gleichzeitig registrierten Linsenfluoreszenz ein höherer Anteil am Gesamtsignal zuzuschreiben ist als in den übrigen Untersuchungsregionen. Dies könnte das überwiegende Auftreten von signifikanten Gruppenunterschieden bei Messungen der Makularegion erklären. Die Werte von α_3 (K1, Makula), τ_3 (K2, Makula) und Q_3 (K1, Makula, Gefäßbogen) zeigten in der Gruppe der

Gesunden höhere Werte als bei den Glaukumpatienten. Die Annahme, dass es sich hier um eine vermehrte Linsenfluoreszenz bei Gesunden handelt, wird durch die Tatsache gestützt, dass in dieser Gruppe eine unbeabsichtigt höhere Anzahl an dokumentierten Katarakterkrankungen (56,4 % der gesunden Fälle mit milder bis mäßiger Linsentrübung gegenüber 40 % Kataraktaufreten bei Glaukom) vorlag. Die Unterschiede von α_2 und Q_2 im Kanal 2 waren zwar statistisch signifikant, wegen des geringen Gruppenunterschiedes der Mittelwerte inhaltlich jedoch wenig bedeutsam.

Aus den Messergebnissen mit künstlicher Linse ist ersichtlich, dass mittels des Fluorescence Lifetime Imaging bei Glaukom keine Veränderung im Bereich des Fundus sicher gezeigt werden kann. Bisherige Pathogenesekonzepte sehen den Untergang retinaler Ganglienzellen sowie die Funktionsveränderungen retinaler Gliazellen der Netzhaut als wichtige Komponenten an (siehe 1.1.3). Zur Untersuchung anderer Krankheitsbilder, beispielsweise der altersbedingten Makuladegeneration (AMD), konnte die Messung der zeitaufgelösten Autofluoreszenz bereits erfolgreich eingesetzt werden (Schweitzer et al. 2009, Wildner et al. 2012). Die bei AMD zugrundeliegende Störung betrifft vorrangig das retinale Pigmentepithel. Dieses und besonders das im Rahmen der Erkrankung vermehrt abgelagerte Lipofuszin haben eine hohe Fluoreszenzintensität und damit wahrscheinlich einen großen Anteil am aufgezeichneten Summensignal (Jentsch et al. 2012). Die bei diabetischer Retinopathie beobachteten Veränderungen der gemessenen Fluoreszenzparameter (Deutsch 2012) könnten unter anderem durch eine Anreicherung von Advanced Glycation Endproducts bedingt sein (Jentsch et al. 2012). In einer Untersuchung der Retina und der Papille von Tezel et al. wurde ebenfalls eine erhöhte AGEs-Akkumulation bei Glaukumpatienten im Vergleich zu Gesunden berichtet (Tezel et al. 2007). Vermutet werden kann jedoch, dass diese nicht das im Rahmen der diabetischen Retinopathie vorliegende Ausmaß erreicht.

Mittels 2-Photonen-Mikroskopie wurden die Fluoreszenzsignale einzelner Netzhautschichten des Schweineauges bestimmt. Diese Untersuchung zeigte, dass im Bereich der retinalen Ganglienzellschicht der überwiegende Signalanteil den Müller-Zellen entstammte, die Ganglienzellen selbst besaßen nur eine schwache Fluoreszenzintensität (Peters et al. 2011). Einschränkend ist zu sagen, dass in der Arbeit von Peters et al. die 2-Photonen-Anregung bei 760 nm erfolgte, detektiert wurde im Bereich von 500 bis 700 nm. Trotz der abweichenden Anregungswellenlänge kann vermutet werden, dass die retinalen Ganglienzellen auch im Fluorescence Lifetime Imaging nur einen geringen Beitrag zur Autofluoreszenz liefern. Da jedoch die Apoptose dieser Zellen als entscheidendes Element der Entstehung einer glaukomatösen Optikusneuropathie angesehen wird, kann dies das Fehlen eines Effektes beim

Glaukom erklären. Inwieweit die Fluoreszenz der neuronalen Netzhaut tatsächlich erfassbar ist, muss in zukünftigen Untersuchungen geklärt werden.

Im Rahmen eines retinalen Arterienastverschlusses kommt es zur Mangelversorgung des betroffenen Netzhautareals. Mit Hilfe des Fluorescence Lifetime Imaging bestimmten Schweitzer et al. die Fluoreszenzlebensdauer in nicht versorgten Retinabereichen bei einem arteriellen Verschluss und verglichen sie mit den Ergebnissen der Untersuchung eines entsprechenden gesunden Netzhautbereiches innerhalb des selben Auges. Anstelle von Mittelwerten wurden in dieser Arbeit Modalwerte verwendet. Im Gebiet des Verschlusses waren die Lebensdauern τ_1 in den Kanälen 1 und 2 sowie τ_2 im kurzwelligen K1 zu höheren Abklingzeiten verschoben (Schweitzer et al. 2010). Bei Vorliegen eines retinalen Sauerstoffmangels wäre daher potentiell eine Veränderung von τ_1 und τ_2 bei Glaukom zu erwarten, die sich jedoch nicht zeigte. Neben dem in 5.1.2 genannten potentiell transienten Auftreten einer Minderperfusion ist ein im Vergleich zu einem retinalen Arterienastverschluss geringeres Ausmaß der Hypoxie als Ursache des Fehlens einer Veränderung bei Glaukom in der vorliegenden Untersuchung nicht auszuschließen.

Zusätzlich zur Überlagerung des Fundussignals durch die Fluoreszenz der vorgeschalteten okulären Strukturen ist die Einschränkung der Anregungswellenlängen auf Werte über 400 nm eine Limitation der zeitaufgelösten Messung der Autofluoreszenz. Zudem ist zur Vermeidung einer Augenschädigung die Begrenzung der Lichtbelastung bzw. der Untersuchungszeit nötig (Schweitzer et al. 2007, Schweitzer 2010).

5.2 Beziehung der Gefäßdurchmesser zu weiteren Parametern

5.2.1 Diskussion der Abhängigkeit der Gefäßdurchmesser von der Schwere des Glaukoms

Eine signifikante Abnahme des Zentralarterienäquivalentes im Ruhezustand zeigte sich mit zunehmender Krankheitsschwere, die anhand des „Glaucoma Staging Systems 2“ (Brusini und Filacorda 2006) eingeteilt wurde. Weder der venöse Durchmesser in Ruhe noch die Änderungen der Zentralgefäßäquivalente durch Flickerlichtstimulation zeigten eine derartige Korrelation. Die Betrachtung der zusammengefassten Krankheitsstadien ergab nur einen Unterschied des arteriellen Durchmessers zwischen Patienten mit milder und schwerer Schädigung. Zwar wäre zu erwarten, dass ebenfalls ein Unterschied zwischen gesunden Probanden und schwer erkrankten Patienten vorläge, doch wahrscheinlich sind die hohe Streuung in der Kontrollgruppe sowie die geringe Größe der Gruppe mit schwerer Schädigung ursächlich.

Die Abnahme des Zentralarterienäquivalentes im Ruhezustand mit zunehmender Schwere des Glaukoms kann möglicherweise durch den bei Patienten auftretenden Untergang des neuronalen Gewebes erklärt werden. Mit fortschreitender Schädigung wäre eine Verminderung des Sauerstoffbedarfes denkbar, was wiederum die Abnahme des arteriellen Zuflusses erklären könnte (Gugleta et al. 2013b). Wäre dies zutreffend, ist anzunehmen, dass die Anpassung der arteriellen Versorgung an den bestehenden Bedarf zumindest teilweise bei Glaukom erhalten ist. Wie in 5.1.2 erläutert, ist die venöse Sauerstoffsättigung bei Patienten erhöht. Würde ebenfalls eine verminderte Sauerstoffausschöpfung infolge des Gewebeverlustes als Ursache dessen angenommen, spräche dies für ein Überangebot an Sauerstoff. Demnach wäre eine Fehlregulation der arteriellen Gefäße nicht auszuschließen.

Das vorliegende Ergebnis steht teilweise im Widerspruch zu einer Untersuchung von Gugleta et al., in der weder die Gefäßdurchmesser in Ruhe noch das Ausmaß ihrer flickerlichtinduzierten Änderung eine Korrelation zum perimetrisch bestimmten Mittleren Defekt zeigten (Gugleta et al. 2013b). Anders verhielt es sich in einer Arbeit von Jonas et al., in der eine Abnahme sowohl des arteriellen als auch des venösen Gefäßdurchmessers mit steigender Schwere der Erkrankung berichtet wurde. Die Einteilung des Glaukomstadiums beruhte hier jedoch auf dem Ausmaß der glaukomatösen Papillenveränderung, zudem wurde eine höhere Patientenzahl untersucht (Jonas et al. 1989). Auch eine Korrelation zwischen dem parapapillär gemessenen Gefäßdurchmesser und dem Gesichtsfeldverlust wurde in dieser Untersuchung berichtet (Jonas und Naumann 1989).

In der vorliegenden Arbeit zeigten die venösen Durchmesser in Ruhe jedoch keine signifikante Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. Ebenso verhielt es sich mit der flickerlichtinduzierten Änderung der Gefäßdurchmesser. Aufgrund der geringen Patientenzahl innerhalb der einzelnen Stadien ist es möglich, dass im Rahmen einer größeren Untersuchung diese Beziehungen Signifikanz zeigen könnten. Da bereits bei der hier genutzten Studiengröße eine Abhängigkeit der arteriellen Durchmesser vom Ausmaß des Gesichtsfeldausfalles sichtbar wurde, könnte dies auf eine stärkere Beeinträchtigung der Arterien im Vergleich zu den Venen im Rahmen des Glaukoms hindeuten. Die Vermutung einer primären Beeinflussung der retinalen Arteriolen wurde bereits geäußert (Resch et al. 2011). Hingegen könnte die bei Patienten beobachtete geringere venöse Dilatation dagegen sprechen und auf eine Veränderung im Bereich der Kapillaren, wie von Garhöfer et al. erwogen wurde (Garhöfer et al. 2004), hindeuten.

5.2.2 Diskussion der Beziehung der Gefäßdurchmesser zu den Ergebnissen der optischen Kohärenztomographie

Sowohl das Zentralarterien- als auch das Zentralvenenäquivalent zeigt im Ruhezustand eine signifikante Beziehung zur Dicke der RNFS bei Patienten und Gesunden. Demnach ist mit zunehmendem Verlust der Nervenfasern mit einem geringeren Gefäßdurchmesser zu rechnen. Als mögliche Ursache der Verminderung der Durchmesser wurde bereits ein reduzierter Bedarf durch Gewebeuntergang diskutiert. Die vorliegende Korrelation unterstützt diese These. In einer Untersuchung von Patienten mit Normaldruckglaukom berichteten Kim et al. geringere Durchmesser der temporalen retinalen Arteriolen in peripapillären Quadranten mit RNFS-Defekten im Vergleich zu Bereichen ohne Schädigung der RNFS im selben Auge. Die Gefäßdurchmesser in Quadranten ohne RNFS-Veränderungen waren nicht verschieden von denen gesunder Probanden. Diese Beobachtung könnte für eine adäquate Anpassung des Blutflusses bei Glaukom sprechen (Kim et al. 2012). Dem gegenüber steht die Tatsache, dass sich in der vorliegenden Arbeit die Gefäßdurchmesser in Ruhe zwischen Patienten und Gesunden nicht signifikant unterschieden, die RNFS-Dicke jedoch verschieden war. Dies könnte, ebenso wie die verringerte Flickerlichtreaktion bei Patienten, auf eine Dysregulation der Gefäßweite bei Glaukom hinweisen.

Die Ergebnisse früherer Arbeiten zum primären Offenwinkelglaukom weichen ab. Gugleta et al. fanden ebenfalls eine Korrelation der arteriellen Durchmesser mit der Nervenfaserschichtdicke. Eine derartige Beziehung lag für Venen nicht vor (Gugleta et al. 2013b). Hingegen beschrieben Resch et al. weder für arterielle noch für venöse peripapilläre

Gefäße eine Korrelation ihres Durchmesser zur Querschnittsfläche der RNFS (Resch et al. 2011).

Die provokationsinduzierte Änderung der Gefäßäquivalente korrelierte nur in der Patientengruppe mit der RNFS-Dicke. Gleichzeitig unterschieden sich die Änderungen des Zentralvenenäquivalentes signifikant und die des Zentralarterienäquivalentes tendenziell zwischen den Gruppen. Somit könnte die Abnahme des neuronalen Gewebes als Ursache der verminderten Vasodilatation bei Stimulation bei Patienten angeführt werden. Anzumerken ist, dass, anders als in der vorliegenden Arbeit, von Gugleta et al. weder eine Korrelation der arteriellen noch der venösen flickerlichtinduzierten Änderung des Gefäßdurchmessers mit der RNFS-Dicke beobachtet wurde (Gugleta et al. 2013b).

Sowohl die Abnahme der Randsaumfläche als auch die damit einhergehende Zunahme der Exkavation und der Cup/ Disk ratio resultieren aus dem Verlust retinaler Nervenfasern (siehe 5.1.3). Demnach zeigte sich bei Patienten eine signifikante Abnahme der Gefäßdurchmesser mit zunehmender Gewebereduktion. In früheren Untersuchungen wurden bereits Korrelationen zwischen den para- bzw. peripapillär gemessenen Durchmessern retinaler Gefäße und sowohl der Randsaumfläche als auch der CDR beschrieben (Jonas und Naumann 1989, Mitchell et al. 2005, Resch et al. 2011). Dies entspricht den in der vorliegenden Arbeit gefundenen Beziehungen in der Patientengruppe. Jonas et al. ermittelten größere parapapilläre Durchmesser der inferior-temporalen im Vergleich zu den superior-temporalen retinalen Gefäßen bei Normalpersonen (Jonas et al. 1989). Gugleta et al. fanden keinen Unterschied der peripapillär gemessenen Gefäßdurchmesser superior-temporal und inferior-temporal bei Glaukom, okulärer Hypertension und gesunden Probanden. Hingegen lag eine geringere flickerlichtinduzierte Vasodilatation der in der oberen Region liegenden Gefäße in allen Gruppen vor (Gugleta et al. 2013b). Unter anderem wurde ein Zusammenhang dessen mit der Breite des neuroretinalen Randsaums, die im inferioren Bereich physiologisch am größten ist, erwogen. Demnach könnte eine Beziehung zwischen dem Volumen des neuronalen Gewebes und der Gefäßweite ursächlich sein (Jonas et al. 1989, Gugleta et al. 2013b).

Bei gesunden Probanden lag in der vorliegenden Untersuchung keine Korrelation zwischen den genannten OCT-Parametern und den Gefäßdurchmessern vor. Eine Unabhängigkeit der physiologischen Gefäßweitenregulation von der Randsaumfläche und der CDR ist zu erwägen. Da jedoch der neuroretinale Randsaum das intrapapilläre Äquivalent der RNFS darstellt (Krieglstein 2008), spricht die Korrelation der Gefäßweite mit der Nervenfaserschichtdicke gegen diese Vermutung. Weiterhin ist es möglich, dass der Zusammenhang zwischen der Randsaumfläche und dem Gefäßdurchmesser zu schwach ist,

um hier sichtbar zu werden. In der genannten Arbeit von Jonas et al., die eine Beziehung der Gefäßdurchmesser zur Randsaumfläche zeigte, wurde eine wesentlich höhere Anzahl Gesunder untersucht (Jonas und Naumann 1989). Somit könnte das Fehlen einer Beziehung der Gefäßdurchmesser zur Randsaumfläche und zur CDR durch die geringere Zahl gesunder Probanden in der vorliegenden Arbeit begründet sein.

Die Korrelation zwischen der Randsaumfläche und dem Zentralarterienäquivalent zeigte bei Patienten einen positiven, bei Gesunden jedoch einen negativen Koeffizienten. Umgekehrt verhielt es sich bei der Beziehung zwischen der CDR sowie dem Exkavationsvolumen und den Zentralgefäßäquivalenten. Auch wenn die genannten Beziehungen bei Gesunden nicht signifikant waren, könnten diese abweichenden Korrelationen der Gefäßdurchmesser mit den OCT-Parametern auf eine veränderte vaskuläre Regulation bei Erkrankten hinweisen. Neben einer erhöhten Festigkeit retinaler Gefäße bei Normaldruckglaukompatienten berichteten Oettli et al. eine gegenläufige Korrelation zwischen der Gefäßrigidität und der peripapillär gemessenen inferior-temporalen Dicke der RNFS in den Studiengruppen. Bei Patienten ging die Abnahme der Nervenfaserschichtdicke mit einer Steigerung der Festigkeit der Gefäße einher, bei Normalpersonen führte sie zur Senkung der Rigidität (Oettli et al. 2011). Ebenso wie die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit könnte dies auf vaskuläre Veränderungen bei Glaukompatienten hinweisen.

Verschiedene Untersuchungen zeigten eine Korrelation von Gesichtsfeldindizes sowohl mit der Dicke der RNFS als auch mit der neuroretinalen Randsaumfläche bei Glaukom (Gardiner et al. 2005, Kanamori et al. 2008, Nilforushan et al. 2012). Wie in 5.2.1 erläutert, korrelierte das ZAA mit der perimetrisch bestimmten Schwere der Erkrankung. Demnach konnte in der vorliegenden Arbeit eine Beziehung des Durchmessers retinaler Arterien sowohl zu funktionellen als auch zu morphologischen Veränderungen beim Glaukom gezeigt werden.

5.2.3 Diskussion der Abhängigkeit der Gefäßdurchmesser vom Alter der Probanden

Sowohl das Zentralarterien- als auch das Zentralvenenäquivalent korrelierten bei Patienten mit dem Lebensalter. Die flickerlichtinduzierte Änderung der Gefäßdurchmesser zeigte keine derartige Beziehung.

In der Patienten- (28 bis 84 Jahre) sowie in der Kontrollgruppe (30 bis 85 Jahre) wurde eine breite Altersspanne eingeschlossen. Die Gruppen unterschieden sich im Mittel jedoch nicht, sodass diesbezüglich eine Verfälschung unwahrscheinlich ist.

Die vorliegende Beziehung zeigte, dass mit steigendem Alter der Patienten die Gefäßdurchmesser sanken. Zudem ist eine Zunahme der Häufigkeit des Glaukoms mit steigendem Lebensalter bekannt (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2012).

Wie in 5.1.3 erwähnt, wurde eine Abnahme der Dicke der RNFS mit steigendem Lebensalter berichtet (Kanamori et al. 2003, Wang et al. 2013). Daneben bestand, wie in 5.2.2 erläutert, eine Korrelation zwischen der Nervenfaserschichtdicke und den Zentralgefäßäquivalenten im Ruhezustand. Würde man eine an den jeweiligen Bedarf angepasste Blutversorgung der Netzhaut bei Glaukompatienten annehmen, könnte die Ursache der geringeren Gefäßdurchmesser in der Beschleunigung des im Rahmen der physiologischen Alterung auftretenden Verlustes neuronalen Gewebes gesehen werden. Als Ursache der Abnahme der RNFS-Dicke bei Gesunden mit steigendem Alter wird ein Verlust retinaler Ganglienzellen mit entsprechender Reduktion ihrer Axone gesehen (Harwerth et al. 2008), ebenso wie es im Rahmen des Glaukoms der Fall ist. Umgekehrt könnte jedoch auch eine Fehlregulation der Blutversorgung die potentiell altersabhängige Reduktion der RNFS-Dicke beschleunigen. Harwerth et al. erwogen die physiologische altersabhängige Abnahme der retinalen Ganglienzellen als Erklärung des steigenden Risikos von Gesichtsfeldausfällen im Rahmen der glaukomatösen Optikusneuropathie mit zunehmendem Alter. Demnach manifestiert sich die Erkrankung möglicherweise, wenn das Zusammenspiel aus dem physiologischen Voranschreiten des Zellverlustes und der krankheitsbedingten Apoptose ein relevantes Ausmaß erreichen (Harwerth et al. 2008). Würde eine inadäquate Durchblutung bei Patienten den glaukomatösen Neuronenuntergang bedingen und parallel dazu die als normal anzusehende altersabhängige Nervenzellreduktion ablaufen, erklärt dies potentiell die Zunahme der Erkrankungshäufigkeit mit dem Lebensalter.

Da in der gesunden Gruppe keine signifikante Altersabhängigkeit der Durchmesser der retinalen Gefäße vorlag, ist die Beziehung zwischen der Verminderung sowohl des arteriellen als auch des venösen Durchmessers und der Reduktion der Nervenfaserschichtdicke in Frage zu stellen. Es ist möglich, dass die bei Gesunden vorhandene Abnahme des neuronalen Gewebes in einem zu geringen Ausmaß vorliegt, um messbare Auswirkungen auf die Gefäßdurchmesser zu haben. Eine weitere potentielle Erklärung ist, dass nicht die Reduktion der retinalen Ganglienzellen und ihrer Axone, sondern weitere Faktoren bedingend für die Altersabhängigkeit der Durchmesser bei Patienten sind. Hierfür könnte sprechen, dass, wenn auch von den meisten Autoren berichtet (Harwerth et al. 2008), eine signifikante Reduktion der RNFS-Dicke mit steigendem Lebensalter beispielsweise in Arbeiten von Funaki et al. und

Ramakrishnan et al. nicht gezeigt werden konnte (Funaki et al. 1998, Ramakrishnan et al. 2006).

Anders als in der vorliegenden Arbeit beobachtete man im Rahmen früherer Untersuchungen von gesunden Personen mit höherer Teilnehmerzahl eine Abnahme des Ruhedurchmessers retinaler Arterien und Venen mit zunehmendem Lebensalter (Leung et al. 2003, Wong et al. 2003, Geirsdottir et al. 2012, Jani et al. 2014). Dies lässt vermuten, dass der Einfluss der altersabhängigen Reduktion neuronalen Gewebes auf die Gefäßweite zu gering ist, um bei der vorliegenden Gruppengröße gesunder Probanden sichtbar zu werden.

Des Weiteren müssen systemische vaskuläre Veränderungen, deren Auftreten mit steigendem Lebensalter zunimmt (Savji et al. 2013), in Betracht gezogen werden. Da jedoch bei den gesunden Probanden, die aufgrund der Altersgleichheit beider Gruppen in ähnlichem Maße betroffen sein sollten, weder der Gefäßdurchmesser in Ruhe noch das Ausmaß seiner Änderung eine Korrelation mit dem Alter zeigten, scheint dieser Aspekt weniger bedeutsam.

In beiden Gruppen lag keine Altersabhängigkeit der stimulationsinduzierten Änderung der Gefäßäquivalente vor. Dies steht in Einklang mit einer Untersuchung von Nagel et al., in der keine signifikante Korrelation der flickerlichtinduzierten arteriellen Vasodilatation mit dem Alter bei Gesunden gefunden wurde (Nagel et al. 2004). Hingegen berichteten Gugleta et al. für Glaukompatienten und Normalpersonen eine Verminderung der arteriellen Gefäßdurchmesseränderung bei Flickerlichtstimulation mit steigendem Lebensalter, deren Ausmaß sich zwischen den Studiengruppen nicht unterschied (Gugleta et al. 2013a). Der Grund der abweichenden Ergebnisse bleibt unklar. Hingegen könnten beide Ergebnisse dafür sprechen, dass die Größe der Gefäßdurchmesseränderung unabhängig vom Grad des Zellverlustes ist, der ja bei Patienten mit zunehmendem Alter mutmaßlich stärker voranschreitet. Dies wiederum wäre ein Hinweis auf eine Störung der Anpassung des Blutflusses an den entsprechend reduzierten Gewebebedarf in der Patientengruppe.

5.2.4 Diskussion der Abhängigkeit des Ausmaßes der flickerlichtinduzierten Änderung des Gefäßdurchmessers vom Durchmesser im Ruhezustand

Bei Glaukompatienten zeigte das Ausmaß der flickerlichtinduzierten Vasodilatation der Venen eine Abhängigkeit vom Ruhedurchmesser. Dies steht teilweise im Widerspruch zu einer Untersuchung von Gesunden, POWG-Patienten und Probanden mit okulärer Hypertension von Gugleta et al., in der sich weder für Arterien noch für Venen eine derartige Abhängigkeit fand (Gugleta et al. 2013b).

Die vorliegende Korrelation bei Patienten zeigt, dass mit zunehmendem Ruhedurchmesser der Venen die venöse Dilatation bei Stimulation abnahm. Dies könnte auf eine veränderte Gefäßregulation gegenüber Gesunden hindeuten, bei denen keine signifikante Beziehung bestand. Mit steigendem Gefäßdurchmesser nehmen der Blutfluss und damit das Sauerstoffangebot zu. Dies bedeutet möglicherweise, dass bei Steigerung der metabolischen Aktivität, unabhängig vom vorbestehenden Angebot, eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr nötig ist, um einen ausreichenden Gradienten zwischen Intra- und Extravaskularraum zu erreichen. Bei Patienten war diese stimulationsinduzierte Steigerung geringer. Eventuell führt dies zu einer zu geringen Sauerstoffbereitstellung unter Stimulation.

5.3 Beziehung der Sauerstoffsättigung zu weiteren Parametern

5.3.1 Diskussion der Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung von der Schwere des Glaukoms

Wie in 5.1.2 berichtet, zeigten Olafsdottir et al. und Vandewalle et al. bei Glaukompatienten eine Erhöhung der venösen Sättigung bei stärkerem Gesichtsfeldausfall (Olafsdottir et al. 2011, Vandewalle et al. 2014). Eine Korrelation der Sauerstoffsättigung im Ruhezustand und dem Ausmaß ihrer flickerlichtinduzierten Änderung mit der perimetrisch bestimmten Krankheitsschwere konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht gezeigt werden, wohl aber eine tendenzielle Zunahme der venösen Sättigung und eine Abnahme der arteriovenösen Differenz in Ruhe mit steigendem Glaukomstadium. Einen signifikanten Unterschied zeigte die arteriovenöse Differenz der Sauerstoffsättigung in Ruhe zwischen Gesunden und Patienten mit moderater Schädigung. Das Fehlen eines Unterschiedes der schwer Erkrankten gegenüber Normalpersonen ist wahrscheinlich durch die geringe Größe der Gruppe begründet. Das Ausmaß der flickerlichtinduzierten Änderungen der venösen Sauerstoffsättigung und der arteriovenösen Differenz zeigten eine tendenzielle Abnahme mit zunehmendem Gesichtsfeldschaden. Die Änderung der arteriovenösen Differenz unterschied sich signifikant zwischen Normalpersonen und schwer Erkrankten.

Als Ursache der erhöhten venösen Sauerstoffsättigung bei Glaukom wurde eine Reduktion des Sauerstoffbedarfes erwogen (siehe 5.1.2). Da eine Steigerung des Gesichtsfeldausfalles als Zunahme der glaukomatösen Schädigung zu werten ist, wäre ein Anstieg der venösen Sättigung mit höherem Glaukomstadium zu erwarten. Dies konnte in früheren Arbeiten durch eine signifikante Beziehung des perimetrisch bestimmten Mittleren Defektes zu den Werten der venösen Sättigung bzw. der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung gezeigt werden (Olafsdottir et al. 2011, Vandewalle et al. 2014). Hingegen fanden Michelson und Scibor, wie in der vorliegenden Untersuchung, keine signifikante Korrelation zwischen der venösen Sauerstoffsättigung und dem Gesichtsfeldausfall bei POWG (Michelson und Scibor 2006). Die arterielle Sättigung zeigte auch in früheren Arbeiten keine Abhängigkeit vom Mittleren Defekt (Michelson und Scibor 2006, Olafsdottir et al. 2011, Vandewalle et al. 2014). Da weder der Ruhewert noch das Ausmaß ihrer Änderung einen Unterschied zwischen Patienten und Gesunden zeigte, erscheint eine Stadienabhängigkeit dieses Parameters unwahrscheinlich.

5.3.2 Diskussion der Beziehung der Sauerstoffsättigung zu den Ergebnissen der optischen Kohärenztomographie

Die arterielle und venöse Sauerstoffsättigung im Ruhezustand sowie ihre flickerlichtinduzierten Änderungen zeigten in der vorliegenden Studie keine signifikante Korrelation zu den Ergebnissen der optischen Kohärenztomographie. Die arteriovenösen Differenz korrelierte bei Glaukompatienten mit der Randsaumfläche und der mittleren Cup/Disc ratio. Ihre flickerlichtinduzierte Änderung war dagegen unabhängig von den erhobenen strukturellen Parametern.

Im Ruhezustand zeigte sich in der Patientengruppe eine Erhöhung der venösen Sauerstoffsättigung und eine Abnahme der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung, deren Ursache ein reduzierter Sauerstoffbedarf infolge des glaukomatösen Gewebeunterganges sein könnte (siehe 5.1.2). Die Stärke der Abnahme der Nervenfaserschichtdicke und der Randsaumfläche bei Erkrankten gibt Hinweise auf das Ausmaß der Schädigung. Demnach wäre mit der beobachteten Abnahme der RNFS-Dicke und der Randsaumfläche eine Erhöhung der Sauerstoffsättigung der Venen zu erwarten.

Entgegen dem zeigte sich bei abnehmender Randsaumfläche und damit einhergehender Erhöhung der CDR bei Glaukompatienten eine Steigerung der arteriovenösen Sättigungsdifferenz, was auf eine Erhöhung der Sauerstoffausschöpfung verweist. Die Ursache dieses widersprüchlichen Ergebnisses ist unklar, es stellt jedoch die vermutete Abnahme des Sauerstoffbedarfes bei zunehmender Schädigung in Frage. Angesichts der grenzwertigen Signifikanz der Korrelation zwischen der Randsaumfläche und der arteriovenösen Differenz und des Fehlens einer Beziehung der Sauerstoffsättigung zur Dicke der retinalen Nervenfaserschicht ist jedoch Vorsicht bei der Interpretation im Sinne eines kausalen Zusammenhanges geboten.

Michelson und Scibor beschrieben eine signifikante Reduktion der arteriovenösen Sättigungsdifferenz mit abnehmender Randsaumfläche bei Betrachtung der Gesamtheit der Daten von POWG-Patienten und Gesunden (Michelson und Scibor 2006). Auch Vandewalle et al. berichteten bei Patienten mit Offenwinkelglaukom eine signifikante Korrelation der arteriovenösen Differenz und der RNFS-Dicke, der Randsaumfläche, der CDR und dem Exkavationsvolumen. Dabei ging die Senkung der Randsaumfläche ebenfalls mit einer Reduktion der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung einher (Vandewalle et al. 2014).

In früheren Untersuchungen von Geirsdottir et al. und Jani et al. wurde die Sauerstoffsättigung retinaler Gefäße gesunder Probanden in peripapillären Sektoren bestimmt.

Die höchste arteriovenöse Differenz lag im inferior-temporalen Quadranten vor, ihr geringster Wert fand sich superior-temporal (Geirsdottir et al. 2012, Jani et al. 2014). Entsprechend der in 5.2.2 diskutierten Unterschiede der Gefäßdurchmesser könnte dies möglicherweise mit der physiologischen Breite des neuroretinalen Randsaums, die der ISNT-Regel folgend inferior am größten ist (Krieglstein 2008), sowie mit der höheren Dicke der parapapillären RNFS inferior gegenüber superior (Wang et al. 2013) in Verbindung stehen. Diese potentielle Erklärung würde ebenfalls auf eine stärkere Sauerstoffausschöpfung bei einer höheren Gewebemenge verweisen.

Bei Glaukompatienten zeigte die arterielle Sauerstoffsättigung in einer Untersuchung von Vandewalle et al. keine Beziehung zur Dicke der RNFS, zur Randsaumfläche, zur CDR und zum Exkavationsvolumen. Eine signifikante Korrelation der venösen Sättigung zu den genannten strukturellen Parametern lag vor (Vandewalle et al. 2014). Hingegen berichteten Michelson und Scibor, entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, weder eine signifikante Korrelation der arteriellen noch der venösen Sättigung mit der Randsaumfläche bei Betrachtung der Werte von Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom (Michelson und Scibor 2006). Es ist anzumerken, dass die Messung der Sauerstoffsättigung potentiell weiteren Einflussfaktoren unterliegt, die zu den teils widersprüchlichen Ergebnissen geführt haben könnten. Beispielsweise sei auf den nicht sicher auszuschließenden Einfluss des Alters, der im Folgenden diskutiert werden wird, verwiesen.

5.3.3 Diskussion der Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Alter der Probanden

Die Sauerstoffsättigung im Ruhezustand sowie ihre provokationsinduzierte Änderung zeigten in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Altersabhängigkeit. Eine tendenzielle Zunahme der venösen Werte in Ruhe und eine Abnahme der arteriovenösen Differenz mit steigendem Lebensalter wurde in beiden Gruppen beobachtet.

Abweichende Ergebnisse zur Altersabhängigkeit der Sauerstoffsättigung bei Gesunden zeigten frühere Untersuchungen (Jani et al. 2014). Hammer et al. untersuchten mit der in 3.2.2 beschriebenen Methode junge gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von $26 \pm 2,5$ Jahren. Da in der vorliegenden Arbeit bei einer im Mittel älteren Gruppe Gesunder nahezu entsprechende Sauerstoffsättigungen gefunden wurden (Hammer et al. 2011), kann diese Übereinstimmung als Hinweis auf ein Fehlen eines Alterseinflusses gewertet werden. Auch Michelson und Scibor sowie Shahidi et al. zeigten keine Beziehung bei Gesunden (Michelson und Scibor 2006, Shahidi et al. 2013). Anders verhielt es sich in einer Untersuchung von Jani et al., in der sowohl eine Abnahme der arteriellen als auch der venösen Sättigung mit

steigendem Lebensalter bei Gesunden beobachtet wurde. Da der venöse Wert stärker sank, stieg die arteriovenöse Differenz der Sauerstoffsättigung mit der Alterserhöhung an (Jani et al. 2014). Hingegen berichteten Geirsdottir et al. eine Unabhängigkeit der arteriellen Sättigung, jedoch reduzierte sich mit zunehmendem Alter der venöse Wert und die arteriovenöse Differenz der Sauerstoffsättigung stieg (Geirsdottir et al. 2012). Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete tendenzielle Zunahme der venösen Sättigung im Ruhezustand mit steigendem Alter steht in Widerspruch zu der von Geirsdottir et al. und Jani et al. berichteten signifikanten Abnahme des venösen Wertes (Geirsdottir et al. 2012, Jani et al. 2014). Die abweichenden Ergebnisse der genannten Untersuchungen führen zu der möglichen Schlussfolgerung, dass keine klare Assoziation zwischen dem Alter und der Sauerstoffsättigung besteht. Eine potentielle Beeinflussung der Messungen, unter anderem durch systemische Erkrankungen, ist denkbar. Wie in 5.2.3 beschrieben, nimmt der arterielle Durchmesser mutmaßlich mit steigendem Alter ab. Zudem wurde eine Senkung der retinalen Arterienarteriendurchmesser bei systemische Hypertonie, deren Prävalenz im Alter steigt (Kearney et al. 2005), beschrieben (Wong et al. 2003, Jani et al. 2014). Diese und weitere Faktoren könnten Auswirkungen auf die Sauerstoffzufuhr bzw. -ausschöpfung haben und damit zu den abweichenden Untersuchungsergebnissen der Sauerstoffsättigung beitragen.

5.3.4 Diskussion der Abhängigkeit des Ausmaßes der flickerlichtinduzierten Änderung der Sauerstoffsättigung von der Sättigung im Ruhezustand

Die flickerlichtinduzierten Änderungen der venösen Sauerstoffsättigung und der arteriovenösen Differenz hingen bei Gesunden signifikant von ihrem Wert im Ruhezustand ab. Bei Glaukompatienten zeigte sich diese Beziehung in der vorliegenden Untersuchung nicht.

In 5.1.2 wurde erwogen, dass die geringere Änderung der venösen Sättigung bei Patienten durch ihren höheren Wert in Ruhe bedingt sein könnte. Das Fehlen einer signifikanten Korrelation beider Werte spricht gegen diese Vermutung. Bei Gesunden ist das Ausmaß der Zunahme der Sauerstoffsättigung der Venen jedoch mutmaßlich vom bestehenden Sauerstoffangebot abhängig. Demnach könnte das Fehlen dieser Beziehung in der Gruppe der Glaukompatienten potentiell als Störung der Blutflussregulation gewertet werden.

5.4 Beziehung der Sauerstoffsättigung zum Gefäßdurchmesser

In der vorliegenden Arbeit konnte ein Unterschied der venösen Sauerstoffsättigung und der arteriovenösen Differenz bei Glaukompatienten gegenüber Normalpersonen beobachtet werden. An dieser Stelle sollte geprüft werden, ob diese Parameter eine Abhängigkeit vom arteriellen Gefäßdurchmesser und dessen Änderung, der eine wichtige Rolle bei der Regulation des Blutflusses und damit des Sauerstoffangebotes spielt, zeigen.

Im Ruhezustand fand sich weder bei Patienten noch bei Gesunden eine Abhängigkeit der venösen Sättigung und der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung vom arteriellen Gefäßdurchmesser. Hingegen bestand nur bei Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der Änderung des Zentralarterienäquivalentes und der venösen Sauerstoffsättigung bei Flickerlichtstimulation. Dies könnte auf eine abweichende Regulation der Arterien bei Glaukom hinweisen. Aus Abbildung 18A ist ersichtlich, dass im Bereich der arteriellen Gefäßdurchmesserzunahme unter etwa 10 % bei Patienten eine Steigerung des Gefäßdurchmessers mit einer geringeren Erhöhung der venösen Sättigung als bei Gesunden einhergeht. Dies steht in Einklang mit dem Fehlen eines signifikanten Gruppenunterschiedes der flickerlichtinduzierten arteriellen Vasodilatation bei Vorliegen einer geringeren Zunahme der venösen Sättigung bei Patienten. Diese mutmaßliche Veränderung bei Glaukom könnte demnach Ursache der geringeren Steigerung der venösen Sauerstoffsättigung bei Flickerlichtstimulation in der Patientengruppe sein.

Weitere Arbeiten untersuchten die Beziehung der arteriellen Sauerstoffsättigung zum arteriellen Durchmesser. Ebenso wurde diese Beziehung für Venen betrachtet (Jani et al. 2014, Shahidi et al. 2013). Da jedoch bei der in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Methode zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung der Gefäßdurchmesser einging (Hammer et al. 2008), war diese Analyse zu vernachlässigen.

5.5 Limitationen der Untersuchung der Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffsättigung

Auf Einschränkungen der optischen Kohärenztomographie und der zeitaufgelösten Messung der Autofluoreszenz wurden in 5.1.3 und 5.1.4 eingegangen. Daher soll an dieser Stelle die Beeinflussung der Messungen der Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffsättigung sowie der Perimetrie diskutiert werden.

Die Regulation des Blutflusses unterliegt vielfältigen Einflüssen, deren vollständige Kontrolle nicht möglich ist. Wie bereits erwähnt, ist eine Beeinflussung der Messungen durch systemische Hypertonie sowie antihypertensive Medikation denkbar (Costa et al. 2003, Leung et al. 2003, Wong et al. 2003, Nagel et al. 2004, Jani et al. 2014). Da die Probandenrekrutierung jedoch aufgrund der hohen Prävalenz dieser Erkrankung (Kearney et al. 2005) stark erschwert gewesen wäre, stellte sie in der vorliegenden Untersuchung kein Ausschlusskriterium dar. Ebenso führte Nikotinkonsum nicht zum Probandenausschluss. Das Fehlen eines Unterschiedes der Messergebnisse der Sauerstoffsättigung (Geirsdottir et al. 2012, Jani et al. 2014) und der Gefäßdurchmesser (Wong et al. 2003, Jani et al. 2014) bei Rauchern und Nichtrauchern wurde gezeigt. Hingegen beobachtete man eine stärkere Abnahme der retinalen Gefäßdurchmesser bei Inhalation reinen Sauerstoffes bei Rauchern (Wimpissinger et al. 2005). Möglich ist, dass auch die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Reaktion auf Flickerlicht einer Änderung unterworfen war. Da die augeninnendrucksenkende Therapie bei Patienten aus ethischen Gründen nicht unterbrochen wurde, stellt sie eine weitere mögliche Beeinflussung dar. Die Wirkung der bei Glaukom eingesetzten Medikamente auf die retinale Sauerstoffversorgung ist derzeit nicht klar. Sowohl eine Steigerung des retinalen Blutflusses bzw. des Gefäßdurchmessers als auch ein Gleichbleiben unter topischer Anwendung verschiedener Substanzen wurde berichtet (Michelson et al. 1996, Costa et al. 2003, Mitchell et al. 2005, Siesky et al. 2010). Ebenso liegen unterschiedliche Ergebnisse zur Beeinflussung der Sauerstoffsättigung vor (Traustason et al. 2009, Siesky et al. 2010).

Wie in 3.1 beschrieben, erfolgte die Beurteilung der Krankheitsschwere basierend auf den Ergebnissen einer aktuellen Gesichtsfelduntersuchung. Die Güte der Untersuchung wurde anhand von Fangfragen geprüft. Da die Rate falsch-negativer Antworten mutmaßlich vom Ausmaß des Gesichtsfelddefektes abhängt, wurde eine Rate falsch-positiver Antworten von maximal 15 % angestrebt (Bengtsson und Heijl 2000, Olafsdottir et al. 2011). Bei vier Patienten mit ausgeprägtem Gesichtsfeldausfall konnte dieser Wert in der aktuellen Untersuchung nicht eingehalten werden (2 bis 3 von 7 Fragen falsch beantwortet), sie wurden

jedoch ebenfalls in die Untersuchung eingeschlossen. Neben der Patientenmitarbeit sind unter anderem Lidartefakte und ein Lerneffekt denkbare ergebnisverfälschende Einflüsse (Lachenmayr und Vivell 1992).

Der Gefäßdurchmesser wurde anhand der Lichtabsorption des intravaskulären Hämoglobins bestimmt (Polak et al. 2000, Nagel et al. 2001b). Demnach könnte durch die die Erythrozytensäule umgebende Plasmaflüssigkeit die Bestimmung des Durchmessers des Gefäßlumens verfälscht sein (Nagel et al. 2001b, Leung et al. 2003, Gugleta et al. 2013b). Jedoch sind hiervon beide Studiengruppen in gleichem Maße betroffen. Zudem wurden potentielle Veränderungen der Gefäßwand außer Acht gelassen (Leung et al. 2003). Eine weitere Beeinflussung könnte durch die Helligkeit bei der Untersuchung der Sauerstoffsättigung gegeben sein (Hardarson et al. 2009). In einigen früheren Untersuchungen wurden die Aufnahmen bei Dunkeladaptation erstellt (Olafsdottir et al. 2011, Vandewalle et al. 2014), anders als in der vorliegenden Arbeit. Da die Messungen bei allen Probanden auf gleiche Weise erfolgten, sind die ermittelten Unterschiede der Sauerstoffsättigung zwischen Patienten und Gesunden wahrscheinlich gegeben, eine Beeinflussung der absoluten Werte ist jedoch möglich. Potentielle lokale Unterschiede der Sauerstoffsättigung retinaler Gefäße (Heitmar und Safeen 2012, Shahidi et al. 2013) und der Gefäßdurchmesser (Jonas et al. 1989) konnten in der vorliegenden Studie aufgrund der Betrachtung eines stets gleichen Messbereiches nicht berücksichtigt werden. Der Einfluss von Gefäßpulsationen auf die Messung ihres Durchmessers sollte wiederum durch die Verwendung von Mittelwerten mehrerer Aufnahmen gesenkt worden sein (Chen et al. 1994, Nagel et al. 2001b). Der Einsatz von Flickerlicht unter anderem abweichender Wellenlänge, Modulationstiefe sowie Frequenz könnte zu Unstimmigkeiten mit in der Literatur berichteten Ergebnissen beigetragen haben (Riva et al. 2005).

Das POWG kann sowohl mit einer Augeninnendruckerhöhung als auch mit im Normalbereich liegenden Intraokulardruckwerten einhergehen (European Glaucoma Society 2008). Ein Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen der Untersuchung ausschließlich des Normaldruckglaukoms ist demnach Einschränkungen unterworfen.

Die Netzhautzirkulation bildet etwa 15 % des gesamten Blutflusses des Auges (Costa et al. 2003). Eine Senkung der übrigen okulären Perfusion, die bei Glaukom auch in choroidalen und retrobulbären Gefäßen beobachtet wurde (Yin et al. 1997, Costa et al. 2003, Garhöfer et al. 2010), fand in der vorliegenden Arbeit keine Berücksichtigung.

6 Schlussfolgerung

Durch die Untersuchung der Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffsättigung retinaler Gefäße konnte ein Einblick in die Sauerstoffversorgung der Netzhaut beim primären Offenwinkelglaukom gewonnen werden. Es zeigte sich eine Erhöhung der venösen Sauerstoffsättigung und eine Reduktion der arteriovenösen Differenz der Sättigung, was als Verminderung der Sauerstoffausschöpfung im Rahmen der Erkrankung zu interpretieren ist. In Folge einer Flickerlichtstimulation war eine Steigerung des retinalen Blutflusses zu erwarten, die sowohl bei Glaukompatienten als auch bei Normalpersonen vorlag. Das Ausmaß der stimulationsinduzierten Durchmesserzunahme der retinalen Venen war ebenso wie die Änderung der venösen Sauerstoffsättigung und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz bei Patienten vermindert. Damit konnten sowohl eine Veränderung der Sauerstoffsättigung im Ruhezustand als auch eine abweichende Gefäßreaktion auf Flickerlichtstimulation bei Glaukompatienten gegenüber Normalpersonen gefunden werden.

Mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie wurden typische strukturelle Veränderungen des Sehnervenkopfes und der peripapillären Netzhaut bei Erkrankten gezeigt.

Es stellte sich die Frage, ob den beobachteten Unterschieden der vaskulären Parameter eine Störung der Durchblutungsregulation bei Glaukom zugrunde lag oder ob der mit der Erkrankung einhergehende Verlust neuronalen Gewebes ursächlich war.

Die Erhöhung der venösen Sauerstoffsättigung bei Patienten könnte auf ein Überangebot auf zellulärer Ebene hinweisen und eine Störung einer adäquaten Regulation der Versorgung zeigen. Hingegen spricht die beobachtete Reduktion des arteriellen Gefäßdurchmessers mit steigendem Schweregrad der Erkrankung potentiell für eine Anpassung des Blutflusses an einen mutmaßlich reduzierten Bedarf. Auch die Abnahme der Gefäßdurchmesser mit zunehmender Reduktion der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht und Senkung der Fläche des neuroretinalen Randsaums weisen auf eine Abnahme des Blutflusses im Rahmen der glaukomatösen Schädigung hin. Ob die gefundenen Veränderungen der Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffsättigung bei Glaukompatienten Ursache oder Folge des Unterganges neuronalen Gewebes sind, kann nicht beurteilt werden. Die vorliegenden Ergebnisse führen zu der Vermutung, dass auch ein Zusammenspiel sowohl einer Störung der Regulation des Blutflusses als auch eines reduzierten Sauerstoffbedarfes die Veränderungen bei Patienten gegenüber Gesunden bedingen könnten.

Eine Klärung dieser Frage könnte potentiell durch die Untersuchung von Glaukompatienten mit lokalisiertem Gesichtsfeldausfall erreicht werden. Durch die Messung der

Sauerstoffsättigung in geschädigten Netzhautbereichen und einen Vergleich mit den Werten unbeeinträchtigter Areale könnte erkannt werden, ob eine generelle Fehlregulation der retinalen Sauerstoffversorgung vorliegt oder ob die venösen Werte nur in betroffenen Bereichen erhöht sind. Auch die Untersuchung von Patienten in einem sehr frühen Krankheitsstadium und eine Beobachtung im Zeitverlauf könnten Hinweise darauf liefern, ob Veränderungen der Blutversorgung den strukturellen Schäden vorausgehen.

Die zeitaufgelöste Messung der Autofluoreszenz des Fundus zeigte Unterschiede zwischen Glaukompatienten und Normalpersonen mit natürlicher Augenlinse. Da sich diese Unterschiede bei Probanden mit künstlicher Intraokularlinse nicht bestätigten, sind sie wahrscheinlich auf die Fluoreszenz der Linse zurückzuführen. Aus den Ergebnissen der Messungen mit Intraokularlinse wurde deutlich, dass mit Hilfe des Fluorescence Lifetime Imaging des Augenhintergrundes bei Glaukom keine Veränderungen gezeigt werden konnten. Für das Fehlen signifikanter Unterschiede zwischen den Studiengruppen bei Messungen mit Intraokularlinse sind verschiedene Gründe denkbar. Zum einen ist es möglich, dass eine Ablagerung fluorogener Substanzen, wie es potentiell im Rahmen anderer Erkrankungen der Fall ist, beim Glaukom in unerheblichem Maße auftritt. Weiterhin ist nicht sicher zu beurteilen, welcher Beitrag zum Fluoreszenzsignal bei Messungen in vivo den verschiedenen Strukturen der Retina zuzuschreiben ist. Möglicherweise kann an dieser Stelle in Zukunft durch Einsatz des Fluorescence Lifetime Imaging bei weiteren Krankheitsbildern ein Erkenntniszuwachs erzielt werden.

Das Fehlen von Unterschieden der zeitaufgelösten Messung der Autofluoreszenz und die Erhöhung der venösen Sauerstoffsättigung retinaler Gefäße im Ruhezustand bei Patienten schließen jedoch das zeitweise Auftreten eines Sauerstoffmangels bei Glaukom nicht aus. Dies wird durch weitere Untersuchungen zu klären sein. Veränderungen der Blutflussregulation der Netzhaut bei Glaukom konnten gezeigt werden, durch deren therapeutische Beeinflussung zukünftig potentiell Verbesserungen der Behandlung der Erkrankung erreicht werden können.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ. 2009. The genetics of primary open-angle glaucoma: a review. *Exp Eye Res*, 88 (4):837-844.
- Augustin AJ. 2007. *Augenheilkunde*. Dritte Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Beach JM, Schwenzler KJ, Srinivas S, Kim D, Tiedeman JS. 1999. Oximetry of retinal vessels by dual-wavelength imaging: calibration and influence of pigmentation. *J Appl Physiol*, 86 (2):748-758.
- Bengtsson B, Heijl A. 2000. False-negative responses in glaucoma perimetry: indicators of patient performance or test reliability? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 (8):2201-2204.
- Bouhenni RA, Dunmire J, Sewell A, Edward DP. 2012. Animal models of glaucoma. *J Biomed Biotechnol*, 2012:692609.
- Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, Mohammadi K, Amini P, Sankary TM, Weinreb RN. 2002. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 19 (1):197-207.
- Brusini P, Filacorda S. 2006. Enhanced Glaucoma Staging System (GSS 2) for classifying functional damage in glaucoma. *J Glaucoma*, 15 (1):40-46.
- Brusini P, Johnson CA. 2007. Staging functional damage in glaucoma: review of different classification methods. *Surv Ophthalmol*, 52 (2):156-179.
- Chang EE, Goldberg JL. 2012. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology*, 119 (5):979-986.
- Chen HC, Patel V, Wiek J, Rassam SM, Kohner EM. 1994. Vessel diameter changes during the cardiac cycle. *Eye (Lond)*, 8 (Pt 1):97-103.
- Cook C, Foster P. 2012. Epidemiology of glaucoma: what's new? *Can J Ophthalmol*, 47 (3):223-226.
- Costa VP, Harris A, Stefánsson E, Flammer J, Krieglstein GK, Orzalesi N, Heijl A, Renard JP, Serra LM. 2003. The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*, 22 (6):769-805.
- Deutsch L. 2012. *Evaluierung des Fluorescence Lifetime Imaging vom Augenhintergrund bei Patienten mit Diabetes mellitus [Dissertation]*. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. 2012. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Glaukomvorsorge. *Ophthalmologe*, 109 (10):1047-1050.
- European Glaucoma Society. 2008. *Terminologie und Handlungsrichtlinien für die Glaukome*. Dritte Aufl. Savona: Editrice Dogma.
- Fan BJ, Wang DY, Lam DSC, Pang CP. 2006. Gene mapping for primary open angle glaucoma. *Clin Biochem*, 39 (3):249-258.
- Feke GT, Pasquale LR. 2008. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. *Ophthalmology*, 115 (2):246-252.
- Flammer J, Mozaffarieh M. 2007. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol*, 52 (6):S162-S173.

- Funaki S, Shirakashi M, Abe H. 1998. Relation between size of optic disc and thickness of retinal nerve fibre layer in normal subjects. *Br J Ophthalmol*, 82 (11):1242-1245.
- Gaggl M. 2006. MRT-gestützte Quantifizierung der glaukomatösen Optikusatrophie [Dissertation]. Freiburg i. Br.: Albert-Ludwigs-Universität.
- Gardiner SK, Johnson CA, Cioffi GA. 2005. Evaluation of the structure-function relationship in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46 (10):3712-3717.
- Garhöfer G, Zawinka C, Resch H, Huemer KH, Schmetterer L, Dorner GT. 2004. Response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with early open angle glaucoma. *J Glaucoma*, 13 (4):340-344.
- Garhöfer G, Fuchsjäger-Mayrl G, Vass C, Pemp B, Hommer A, Schmetterer L. 2010. Retrobulbar blood flow velocities in open angle glaucoma and their association with mean arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51 (12):6652-6657.
- Geirsdottir A, Palsson O, Hardarson SH, Olafsdottir OB, Kristjansdottir JV, Stefánsson E. 2012. Retinal vessel oxygen saturation in healthy individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53 (9):5433-5442.
- Ghukasyan VV, Kao FJ. 2009. Monitoring cellular metabolism with fluorescence lifetime of reduced nicotinamide adenine dinucleotide. *J Phys Chem C*, 113 (27):11532-11540.
- Golubnitschaja O, Flammer J. 2007. What are the biomarkers for glaucoma? *Surv Ophthalmol*, 52 (Suppl 2):S155-S161.
- Gonzalez JM, Heur M, Tan JCH. 2012. Two-photon immunofluorescence characterization of the trabecular meshwork in situ. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53 (7):3395-3404.
- Grieshaber MC, Flammer J. 2007. Does the blood-brain barrier play a role in Glaucoma? *Surv Ophthalmol*, 52 (Suppl 2):S115-S121.
- Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. 2007a. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol*, 52 (Suppl 2):S144-S154.
- Grieshaber MC, Orgul S, Schoetzau A, Flammer J. 2007b. Relationship between retinal glial cell activation in glaucoma and vascular dysregulation. *J Glaucoma*, 16 (2):215-219.
- Gugleta K, Türksever C, Polunina A, Orgül S. 2013a. Effect of ageing on the retinal vascular responsiveness to flicker light in glaucoma patients and in ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*, 97 (7):848-851.
- Gugleta K, Kochkorov A, Waldmann N, Polunina A, Katamay R, Flammer J, Orgul S. 2012. Dynamics of retinal vessel response to flicker light in glaucoma patients and ocular hypertensives. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 250 (4):589-594.
- Gugleta K, Waldmann N, Polunina A, Kochkorov A, Katamay R, Flammer J, Orgul S. 2013b. Retinal neurovascular coupling in patients with glaucoma and ocular hypertension and its association with the level of glaucomatous damage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 251 (6):1577-1585.
- Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L, Bidaisee L, Yücel YH. 2006. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol*, 90 (6):674-678.
- Hammer M, Vilser W, Riemer T, Schweitzer D. 2008. Retinal vessel oximetry-calibration, compensation for vessel diameter and fundus pigmentation, and reproducibility. *J Biomed Opt*, 13 (5):054015:1-7.

- Hammer M, Vilser W, Riemer T, Liemt F, Jentsch S, Dawczynski J, Schweitzer D. 2011. Retinal venous oxygen saturation increases by flicker light stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52 (1):274-277.
- Hardarson SH, Basit S, Jonsdottir TE, Eysteinnsson T, Halldorsson GH, Karlsson RA, Beach JM, Benediktsson JA, Stefansson E. 2009. Oxygen saturation in human retinal vessels is higher in dark than in light. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50 (5):2308-2311.
- Harwerth RS, Wheat JL, Rangaswamy NV. 2008. Age-related losses of retinal ganglion cells and axons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49 (10):4437-4443.
- Heikal AA. 2010. Intracellular coenzymes as natural biomarkers for metabolic activities and mitochondrial anomalies. *Biomark Med*, 4 (2):241-263.
- Heitmar R, Safeen S. 2012. Regional differences in oxygen saturation in retinal arterioles and venules. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 250 (10):1429-1434.
- Hofman P, Hoyng P, vanderWerf F, Vrensen GFJM, Schlingemann RO. 2001. Lack of blood-brain barrier properties in microvessels of the prelaminar optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42 (5):895-901.
- Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J. 1999. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*, 106 (12):2269-2280.
- Ito M, Murayama K, Deguchi T, Takasu M, Gil T, Araie M, Peyman G, Yoneya S. 2008. Oxygen saturation levels in the juxta-papillary retina in eyes with glaucoma. *Exp Eye Res*, 86 (3):512-518.
- Jani PD, Mwanza JC, Billow KB, Waters AM, Moyer S, Garg S. 2014. Normative values and predictors of retinal oxygen saturation. *Retina*, 34 (2):394-401.
- Jentsch S. 2007. Charakterisierung anatomischer Strukturen des Auges durch Messen von Anregungs- und Emissionsspektren sowie der Fluoreszenzlebensdauer [Diplomarbeit] Jena: Fachhochschule Jena.
- Jentsch S, Hammer M, Wildner K, Dawczynski J, Deutsch L, Klemm M, Schweitzer D. 2012. In vivo Untersuchungen zur zeitaufgelösten Autofluoreszenz bei retinalen Erkrankungen des menschlichen Auges [Abstract]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 229 (S 01):V38.
- Jonas JB, Naumann GO. 1989. Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30 (7):1604-1611.
- Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. 1988. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29 (7):1151-1158.
- Jonas JB, Nguyen XN, Naumann GO. 1989. Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30 (7):1599-1603.
- Kanamori A, Naka M, Nagai-Kusuhara A, Yamada Y, Nakamura M, Negi A. 2008. Regional relationship between retinal nerve fiber layer thickness and corresponding visual field sensitivity in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*, 126 (11):1500-1506.

- Kanamori A, Escano MFT, Eno A, Nakamura M, Maeda H, Seya R, Ishibashi K, Negi A. 2003. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica*, 217 (4):273-278.
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, 2nd, Wilson MR, Gordon MO. 2002. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 120 (6):701-713.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. 2005. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365 (9455):217-223.
- Kim JM, Sae Kim M, Ju Jang H, Ho Park K, Caprioli J. 2012. The association between retinal vessel diameter and retinal nerve fiber layer thickness in asymmetric normal tension glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53 (9):5609-5614.
- Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BEK. 2003. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res*, 27 (3):143-149.
- Köhler W, Schachtel G, Voleske P. 2007. *Biostatistik. Vierte Aufl.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Kriegelstein GK, Hrsg. 2008. *Glaukom 2007: Die Papille beim Glaukom.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Lachenmayr BJ, Vivell PMO. 1992. *Perimetrie.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Lakowicz JR. 2006. *Principles of Fluorescence Spectroscopy. Dritte Aufl.* New York: Springer-Verlag.
- Lang F, Lang P. 2007. *Basiswissen Physiologie. Zweite Aufl.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Lee K, Kwon YH, Garvin MK, Niemeijer M, Sonka M, Abramoff MD. 2012. Distribution of damage to the entire retinal ganglion cell pathway: quantified using spectral-domain optical coherence tomography analysis in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 130 (9):1118-1126.
- Leske MC. 2009. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol*, 20 (2):73-78.
- Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R, Hubbard LD, Mitchell P. 2003. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 (7):2900-2904.
- Linnemann M, Kühl M. 2005. *Biochemie für Mediziner: Ein Lern- und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug. Siebte Aufl.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Michelson G, Scibor M. 2006. Intravascular oxygen saturation in retinal vessels in normal subjects and open-angle glaucoma subjects. *Acta Ophthalmol Scand*, 84 (3):289-295.
- Michelson G, Langhans MJ, Groh MJ. 1996. Perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open angle glaucoma. *J Glaucoma*, 5 (2):91-98.
- Mitchell P, Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Wong TY, Klein R. 2005. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 112 (2):245-250.

- Mozaffarieh M, Flammer J. 2007. Is there more to glaucoma treatment than lowering IOP? *Surv Ophthalmol*, 52 (Suppl 2):S174-S179.
- Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J. 2008. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma. *Mol Vis*, 14:224-233.
- Nagel E, Vilser W. 2004. Flicker observation light induces diameter response in retinal arterioles: a clinical methodological study. *Br J Ophthalmol*, 88 (1):54-56.
- Nagel E, Vilser W, Lanzl IM. 2001a. Retinal vessel reaction to short-term IOP elevation in ocular hypertensive and glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*, 11 (4):338-344.
- Nagel E, Münch K, Vilser W. 2001b. Durchmesserbestimmung von Netzhautgefäßabschnitten in digitalen Fundusfotografien - Eine klinische Studie zur Methodik und Reproduzierbarkeit. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 218 (9):616-620.
- Nagel E, Vilser W, Lanzl I. 2004. Age, blood pressure, and vessel diameter as factors influencing the arterial retinal flicker response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 (5):1486-1492.
- Nakahara T, Mori A, Kurauchi Y, Sakamoto K, Ishii K. 2013. Neurovascular interactions in the retina: physiological and pathological roles. *J Pharmacol Sci*, 123 (2):79-84.
- Nilforushan N, Nassiri N, Moghimi S, Law SK, Giaconi J, Coleman AL, Caprioli J, Nouri-Mahdavi K. 2012. Structure-function relationships between spectral-domain OCT and standard achromatic perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53 (6):2740-2748.
- Oettli A, Gugleta K, Kochkorov A, Katamay R, Flammer J, Orgul S. 2011. Rigidity of retinal vessel in untreated eyes of normal tension primary open-angle glaucoma patients. *J Glaucoma*, 20 (5):303-306.
- Olafsdottir OB, Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, Harris A, Stefánsson E. 2011. Retinal oximetry in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52 (9):6409-6413.
- Parr JC, Spears GFS. 1974. General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol*, 77 (4):472-477.
- Peters S, Hammer M, Schweitzer D. 2011. Two-photon excited fluorescence microscopy application for ex vivo investigation of ocular fundus samples. In: So PTC und Beaupaire E. *Advanced Microscopy Techniques II*. Munich: SPIE/OSA ECBO. 8086 808605:1-10.
- Polak K, Dorner G, Kiss B, Polska E, Findl O, Rainer G, Eichler HG, Schmetterer L. 2000. Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyser. *Br J Ophthalmol*, 84 (11):1285-1290.
- Quigley HA, Broman AT. 2006. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*, 90 (3):262-267.
- Ramakrishnan R, Mittal S, Ambatkar S, Kader MA. 2006. Retinal nerve fibre layer thickness measurements in normal Indian population by optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol*, 54 (1):11-15.
- Reis ASC, Vidal KSM, Kreuz AC, Monteiro MLR, Nicolela MT, Malta RFS. 2012. Nerve fiber layer in glaucomatous hemifield loss: a case-control study with time- and spectral-domain optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol*, 75 (1):53-58.

- Resch H, Schmidl D, Hommer A, Rensch F, Jonas JB, Fuchsjäger-Mayrl G, Garhöfer G, Vass C, Schmetterer L. 2011. Correlation of optic disc morphology and ocular perfusion parameters in patients with primary open angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*, 89 (7):e544-549.
- Riva CE, Logean E, Falsini B. 2005. Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Prog Retin Eye Res*, 24 (2):183-215.
- Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Petrig BL. 1985. Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 26 (8):1124-1132.
- Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, Berger JS. 2013. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol*, 61 (16):1736-1743.
- Schweitzer D. 2010. Metabolic Mapping. In: Holz F, Hrsg. *Medical Retina: Focus on Retinal Imaging*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 107-122.
- Schweitzer D, Quick S, Klemm M, Hammer M, Jentsch S, Dawczynski J. 2010. Zeitaufgelöste Autofluoreszenz bei retinalen Gefäßverschlüssen. *Ophthalmologe*, 107 (12):1145-1152.
- Schweitzer D, Hammer M, Schweitzer F, Anders R, Doebbecke T, Schenke S, Gaillard ER. 2004. In vivo measurement of time-resolved autofluorescence at the human fundus. *J Biomed Opt*, 9 (6):1214-1222.
- Schweitzer D, Schenke S, Hammer M, Schweitzer F, Jentsch S, Birckner E, Becker W, Bergmann A. 2007. Towards metabolic mapping of the human retina. *Microsc Res Tech*, 70 (5):410-419.
- Schweitzer D, Quick S, Schenke S, Klemm M, Gehlert S, Hammer M, Jentsch S, Fischer J. 2009. Vergleich von Parametern der zeitaufgelösten Autofluoreszenz bei Gesunden und Patienten mit früher AMD. *Ophthalmologe*, 106 (8):714-722.
- Shahidi AM, Patel SR, Flanagan JG, Hudson C. 2013. Regional variation in human retinal vessel oxygen saturation. *Exp Eye Res*, 113:143-147.
- Siesky B, Harris A, Kagemann L, Stefansson E, McCranor L, Miller B, Bwatwa J, Regev G, Ehrlich R. 2010. Ocular blood flow and oxygen delivery to the retina in primary open-angle glaucoma patients: the addition of dorzolamide to timolol monotherapy. *Acta Ophthalmol*, 88 (1):142-149.
- Spaeth GL, Lopes JF, Junk AK, Grigorian AP, Henderer J. 2006. Systems for staging the amount of optic nerve damage in glaucoma: a critical review and new material. *Surv Ophthalmol*, 51 (4):293-315.
- Stirban A. 2011. Pathogenetische Rolle der Advanced Glycation Endproducts (AGEs). *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*, 20 (3):191-193.
- Tezel G, Luo C, Yang X. 2007. Accelerated aging in glaucoma: immunohistochemical assessment of advanced glycation end products in the human retina and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48 (3):1201-1211.
- Traustason S, Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, Eysteinnsson T, Karlsson RA, Stefansson E, Harris A. 2009. Dorzolamide-timolol combination and retinal vessel oxygen saturation in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*, 93 (8):1064-1067.

- Tuulonen A, Airaksinen PJ. 1992. Optic disc size in exfoliative, primary open angle, and low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 110 (2):211-213.
- van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHK, Stehouwer M, Garvin MK, Sonka M, DeVries JH, Schlingemann RO, Abramoff MD. 2012. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53 (6):2715-2719.
- van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, Garvin MK, Sonka M, Lee K, DeVries JH, Michels RPJ, van Velthoven MEJ, Schlingemann RO, Abramoff MD. 2010. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51 (7):3660-3665.
- Vandewalle E, Abegão Pinto L, Olafsdottir OB, De Clerck E, Stalmans P, Van Calster J, Zeyen T, Stefánsson E, Stalmans I. 2014. Oximetry in glaucoma: correlation of metabolic change with structural and functional damage. *Acta Ophthalmol*. 92 (2):105-110.
- Vishwasrao HD, Heikal AA, Kasischke KA, Webb WW. 2005. Conformational dependence of intracellular NADH on metabolic state revealed by associated fluorescence anisotropy. *J Biol Chem*, 280 (26):25119-25126.
- Wang YX, Pan Z, Zhao L, You QS, Xu L, Jonas JB. 2013. Retinal nerve fiber layer thickness. The Beijing Eye Study 2011. *PLoS One*, 8 (6):e66763.
- Weber AJ, Kaufman PL, Hubbard WC. 1998. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39 (12):2304-2320.
- Werne A, Harris A, Moore D, BenZion I, Siesky B. 2008. The circadian variations in systemic blood pressure, ocular perfusion pressure, and ocular blood flow: risk factors for glaucoma? *Surv Ophthalmol*, 53 (6):559-567.
- Wildner K, Jentsch S, Klemm M, Schweitzer D, Augsten R, Hammer M. 2012. Zeitaufgelöste Autofluoreszenz: Vergleich zwischen Gesunden und Patienten mit altersbezogener Makuladegeneration (AMD) bei Pseudophakie [Abstract]. *Ophthalmologe*, 109 (Suppl 1):67.
- Wimpissinger B, Resch H, Berisha F, Weigert G, Schmetterer L, Polak K. 2005. Response of retinal blood flow to systemic hyperoxia in smokers and nonsmokers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243 (7):646-652.
- Wollstein G, Kagemann L, Bilonick RA, Ishikawa H, Folio LS, Gabriele ML, Ungar AK, Duker JS, Fujimoto JG, Schuman JS. 2012. Retinal nerve fibre layer and visual function loss in glaucoma: the tipping point. *Br J Ophthalmol*, 96 (1):47-52.
- Wong TY, Klein R, Klein BEK, Meuer SM, Hubbard LD. 2003. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 (11):4644-4650.
- Xue K, Hildebrand GD. 2013. Retinal imaging: what the neurologist needs to know. *Pract Neurol*, 13 (4):236-244.
- Yin ZQ, Vaegan, Millar TJ, Beaumont P, Sarks S. 1997. Widespread choroidal insufficiency in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*, 6 (1):23-32.
- Zeyen T, Roche M, Brigatti L, Caprioli J. 1995. Formulas for conversion between Octopus and Humphrey threshold values and indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 233 (10):627-634.

Anhang

Darstellung weiterer Ergebnisse

Im Abschnitt 4 wurde auf weitere Ergebnisse der statistischen Auswertung verwiesen. Sie sind an dieser Stelle aufgeführt.

Tabelle 15 Statistische Untersuchung von Unterschieden der Gefäßdurchmesser zwischen den zusammengefassten Stadien der Glaukomerkrankung Die Normalpersonen (NP) sind einbezogen und das Ausmaß der Schädigung ist als mild, moderat und schwer angegeben. Bei Vorliegen der Normalverteilung wurde der T-Test (blau hinterlegt), andernfalls der Mann-Withney-U-Test (farblos), verwendet. Der p-Wert ist angegeben. *signifikant

	<i>NP</i>	<i>mild</i>	<i>moderat</i>
Zentralarterienäquivalent in Ruhe			
<i>NP</i>	-		
<i>mild</i>	0,919	-	
<i>moderat</i>	1,0	0,935	-
<i>schwer</i>	0,126	0,028*	0,116
Zentralvenenäquivalent in Ruhe			
<i>NP</i>	-		
<i>mild</i>	1,0	-	
<i>moderat</i>	1,0	1,0	-
<i>schwer</i>	0,238	0,693	0,36
Flickerlichtinduzierte Änderung des Zentralarterienäquivalentes			
<i>NP</i>	-		
<i>mild</i>	1,0	-	
<i>moderat</i>	0,425	1,0	-
<i>schwer</i>	1,0	1,0	1,0
Flickerlichtinduzierte Änderung des Zentralvenenäquivalentes			
<i>NP</i>	-		
<i>mild</i>	0,232	-	
<i>moderat</i>	0,209	1,0	-
<i>schwer</i>	0,584	1,0	1,0

Tabelle 16 Statistische Korrelation zwischen dem Glaukomstadium nach „Glaucoma Staging Systems 2“ und der Sauerstoffsättigung Der Korrelationskoeffizient nach Spearman und der p-Wert in Klammern sind dargestellt. Es wurden die Werte der Sauerstoffsättigung in Ruhe und ihre flickerlichtinduzierten Änderung untersucht (art. SO₂: arterielle Sauerstoffsättigung, ven. SO₂: venösen Sauerstoffsättigung, av. Diff.: arteriovenöse Differenz der Sauerstoffsättigung).

<i>Korrelation</i>	<i>Glaukompatienten</i>
<i>art. SO₂ Ruhe und Glaukomstadium</i>	0,16 (0,329)
<i>ven. SO₂ Ruhe und Glaukomstadium</i>	0,19 (0,247)
<i>av. Diff. Ruhe und Glaukomstadium</i>	-0,121 (0,463)
<i>Änderung art. SO₂ und Glaukomstadium</i>	0,096 (0,562)
<i>Änderung ven. SO₂ und Glaukomstadium</i>	-0,265 (0,104)
<i>Änderung av. Diff. und Glaukomstadium</i>	0,309 (0,056)

Tabelle 17 Statistische Untersuchung von Unterschieden der Sauerstoffsättigung zwischen den zusammengefassten Stadien der Glaukomerkrankung Die Werte der Normalpersonen (NP) und der Patienten mit unterschiedlich starker Schädigung (mild, moderat und schwer) wurden verglichen. Der T-Test (blau hinterlegt) oder der Mann-Whitney-U-Test (farblos) wurden in Abhängigkeit vom Vorliegen der Normalverteilung genutzt. Der p-Wert ist angegeben. *signifikant

	<i>NP</i>	<i>mild</i>	<i>moderat</i>
Arterielle Sauerstoffsättigung in Ruhe			
<i>NP</i>	-		
<i>mild</i>	0,491	-	
<i>moderat</i>	0,726	1,0	-
<i>schwer</i>	0,472	0,299	0,272
Venöse Sauerstoffsättigung in Ruhe			
<i>NP</i>	-		
<i>mild</i>	1,0	-	
<i>moderat</i>	0,241	1,0	-
<i>schwer</i>	0,051	0,901	1,0
Arteriovenöse Differenz der Sauerstoffsättigung in Ruhe			
<i>NP</i>	-		
<i>mild</i>	1,0	-	
<i>moderat</i>	0,022*	1,0	-
<i>schwer</i>	0,096	1,0	1,0

	<i>NP</i>	<i>mild</i>	<i>moderat</i>
Flickerlichtinduzierte Änderung der arteriellen Sauerstoffsättigung			
<i>NP</i>	-		
<i>mild</i>	1,0	-	
<i>moderat</i>	1,0	1,0	-
<i>schwer</i>	0,958	1,0	1,0
Flickerlichtinduzierte Änderung der venösen Sauerstoffsättigung			
<i>NP</i>	-		
<i>mild</i>	1,0	-	
<i>moderat</i>	0,235	0,993	-
<i>schwer</i>	0,233	0,766	1,0
Flickerlichtinduzierte Änderung der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung			
<i>NP</i>	-		
<i>mild</i>	1,0	-	
<i>moderat</i>	0,119	1,0	-
<i>schwer</i>	0,027*	0,394	1,0

Tabelle 18 Statistische Korrelation zwischen den Werten der optischen Kohärenztomographie und der arteriellen Sauerstoffsättigung (art. SO₂) in Ruhe sowie dem Ausmaß ihrer flickerlichtinduzierten Änderung Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient nach Pearson und der p-Wert (RNFS: retinale Nervenfaserschicht, CDR: Cup/ Disc ratio).

<i>Korrelation</i>	<i>Glaukompatienten</i>	<i>Gesunde</i>
<i>art. SO₂ Ruhe und Dicke der RNFS</i>	-0,197 (0,217)	0,27 (0,092)
<i>art. SO₂ Ruhe und Randsaumfläche</i>	-0,247 (0,119)	0,017 (0,915)
<i>art. SO₂ Ruhe und Papillenfläche</i>	-0,04 (0,804)	0,017 (0,915)
<i>art. SO₂ Ruhe und mittlere CDR</i>	0,148 (0,354)	0,046 (0,778)
<i>art. SO₂ Ruhe und Exkavationsvolumen</i>	0,183 (0,251)	0,164 (0,312)
<i>Änderung art. SO₂ und Dicke RNFS</i>	-0,249 (0,116)	-0,029 (0,857)
<i>Änderung art. SO₂ und Randsaumfläche</i>	-0,119 (0,459)	0,238 (0,139)
<i>Änderung art. SO₂ und Papillenfläche</i>	0,247 (0,12)	0,046 (0,777)
<i>Änderung art. SO₂ und mittlere CDR</i>	0,18 (0,26)	-0,239 (0,137)
<i>Änderung art. SO₂ und Exkavationsvolumen</i>	0,205 (0,198)	-0,247 (0,124)

Tabelle 19 Statistische Korrelation zwischen den Werten der optischen Kohärenztomographie und der venösen Sauerstoffsättigung (ven. SO₂) in Ruhe sowie dem Ausmaß ihrer flickerlichtinduzierten Änderung Der Korrelationskoeffizient nach Pearson und der p-Wert sind dargestellt (RNFS: retinale Nervenfaserschicht, CDR: Cup/ Disc ratio).

<i>Korrelation</i>	<i>Glaukpatienten</i>	<i>Gesunde</i>
<i>ven. SO₂ Ruhe und Dicke der RNFS</i>	-0,125 (0,437)	0,231 (0,151)
<i>ven. SO₂ Ruhe und Randsaumfläche</i>	0,076 (0,636)	0,026 (0,874)
<i>ven. SO₂ Ruhe und Papillenfläche</i>	0,016 (0,922)	-0,069 (0,673)
<i>ven. SO₂ Ruhe und mittlere CDR</i>	-0,147 (0,359)	-0,059 (0,717)
<i>ven. SO₂ Ruhe und Exkavationsvolumen</i>	-0,025 (0,875)	-0,046 (0,78)
<i>Änderung ven. SO₂ und Dicke RNFS</i>	0,012 (0,94)	0,02 (0,902)
<i>Änderung ven. SO₂ und Randsaumfläche</i>	-0,142 (0,376)	-0,082 (0,614)
<i>Änderung ven. SO₂ und Papillenfläche</i>	0,132 (0,411)	0,029 (0,86)
<i>Änderung ven. SO₂ und mittlere CDR</i>	0,209 (0,19)	0,138 (0,397)
<i>Änderung ven. SO₂ und Exkavationsvolumen</i>	0,276 (0,08)	0,019 (0,908)

Tabelle 20 Statistische Korrelation zwischen den Werten der optischen Kohärenztomographie und der arteriovenösen Sauerstoffsättigungsdifferenz (av. Diff.) in Ruhe sowie dem Ausmaß ihrer flickerlichtinduzierten Änderung Neben dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson ist der p-Wert angegeben (RNFS: retinale Nervenfaserschicht, CDR: Cup/ Disc ratio). *signifikant

<i>Korrelation</i>	<i>Glaukpatienten</i>	<i>Gesunde</i>
<i>Av. Diff. Ruhe und Dicke der RNFS</i>	0,003 (0,987)	-0,094 (0,566)
<i>Av. Diff. Ruhe und Randsaumfläche</i>	-0,312* (0,047)	-0,019 (0,906)
<i>Av. Diff. Ruhe und Papillenfläche</i>	-0,055 (0,732)	0,096 (0,556)
<i>Av. Diff. Ruhe und mittlere CDR</i>	0,325* (0,038)	0,104 (0,523)
<i>Av. Diff. Ruhe und Exkavationsvolumen</i>	0,189 (0,235)	0,17 (0,295)
<i>Änderung av. Diff. und Dicke RNFS</i>	-0,114 (0,478)	-0,035 (0,83)
<i>Änderung av. Diff. und Randsaumfläche</i>	0,113 (0,484)	0,198 (0,221)
<i>Änderung av. Diff. und Papillenfläche</i>	-0,05 (0,757)	-0,01 (0,952)
<i>Änderung av. Diff. und mittlere CDR</i>	-0,164 (0,307)	-0,258 (0,108)
<i>Änderung av. Diff. und Exkavationsvolumen</i>	-0,23 (0,148)	-0,134 (0,411)

Tabelle 21 Statistische Korrelation zwischen der Sauerstoffsättigung und dem Lebensalter der Probanden Es wurden die Werte der Sauerstoffsättigung (art. SO₂: arterielle Sauerstoffsättigung, ven. SO₂: venösen Sauerstoffsättigung, av. Diff.: arteriovenöse Sauerstoffsättigungsdifferenz) in Ruhe und das Ausmaß ihrer flickerlichtinduzierten Änderungen untersucht. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson und der p-Wert sind angegeben.

<i>Korrelation</i>	<i>Glaukumpatienten</i>	<i>Gesunde</i>
<i>art. SO₂ Ruhe und Alter</i>	0,179 (0,263)	0,051 (0,757)
<i>ven. SO₂ Ruhe und Alter</i>	0,297 (0,06)	0,261 (0,104)
<i>av. Diff. Ruhe und Alter</i>	-0,251 (0,113)	-0,282 (0,077)
<i>Änderung art. SO₂ und Alter</i>	0,071 (0,661)	-0,089 (0,586)
<i>Änderung ven. SO₂ und Alter</i>	-0,114 (0,479)	0,058 (0,723)
<i>Änderung av. Diff. und Alter</i>	0,157 (0,327)	-0,103 (0,526)

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Zuordnung der in die Untersuchung der Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffsättigung eingeschlossenen Glaukompatienten zu den Krankheitsstadien nach „Glaucoma Staging System 2“	26
Tab. 2	Anzahl der in die Auswertung der zeitaufgelösten Untersuchung der Autofluoreszenz eingeschlossenen Probanden	31
Tab. 3	Statistischer Vergleich der Zentralarterien- und Zentralvenenäquivalente von Glaukompatienten und Gesunden	33
Tab. 4	Statistischer Vergleich der Sauerstoffsättigung bei Glaukompatienten und Gesunden	34
Tab. 5	Statistischer Vergleich der Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie von Glaukompatienten und Gesunden	36
Tab. 6	Statistischer Vergleich der Ergebnisse der zeitaufgelösten Messung der Autofluoreszenz zwischen Glaukompatienten und gesunden Probanden bei natürlicher Linse	37
Tab. 7	Statistischer Vergleich der Ergebnisse der zeitaufgelösten Messung der Autofluoreszenz zwischen Glaukompatienten und gesunden Probanden bei künstlicher Intraokularlinse	38
Tab. 8	Statistische Korrelation zwischen dem Glaukomstadium nach „Glaucoma Staging Systems 2“ und dem Gefäßdurchmesser	41
Tab. 9	Statistische Korrelation zwischen dem Gefäßdurchmesser der Arterien und den Werten der optischen Kohärenztomographie	42
Tab. 10	Statistische Korrelation zwischen dem Gefäßdurchmesser der Venen und den Werten der optischen Kohärenztomographie	44
Tab. 11	Statistische Korrelation zwischen dem Gefäßdurchmesser und dem Lebensalter der Probanden	45
Tab. 12	Statistische Korrelation zwischen dem Gefäßdurchmesser in Ruhe und dem Ausmaß seiner relativen flickerlichtinduzierten Änderung	46
Tab. 13	Statistische Korrelation zwischen der Sauerstoffsättigung in Ruhe und dem Ausmaß ihrer flickerlichtinduzierten Änderung	49
Tab. 14	Statistische Korrelation zwischen dem Zentralarterienäquivalent und der venösen Sauerstoffsättigung sowie der arteriovenösen Sauerstoffsättigungsdifferenz	50
Tab. 15	Statistische Untersuchung von Unterschieden der Gefäßdurchmesser zwischen den zusammengefassten Stadien der Glaukomerkrankung	85
Tab. 16	Statistische Korrelation zwischen dem Glaukomstadium nach „Glaucoma Staging Systems 2“ und der Sauerstoffsättigung	86
Tab. 17	Statistische Untersuchung von Unterschieden der Sauerstoffsättigung zwischen den zusammengefassten Stadien der Glaukomerkrankung	86

Tab. 18	Statistische Korrelation zwischen den Werten der optischen Kohärenztomographie und der arteriellen Sauerstoffsättigung in Ruhe sowie dem Ausmaß ihrer flickerlichtinduzierten Änderung	87
Tab. 19	Statistische Korrelation zwischen den Werten der optischen Kohärenztomographie und der venösen Sauerstoffsättigung in Ruhe sowie dem Ausmaß ihrer flickerlichtinduzierten Änderung	88
Tab. 20	Statistische Korrelation zwischen den Werten der optischen Kohärenztomographie und der arteriovenösen Sauerstoffsättigungsdifferenz in Ruhe sowie dem Ausmaß ihrer flickerlichtinduzierten Änderung	88
Tab. 21	Statistische Korrelation zwischen der Sauerstoffsättigung und dem Lebensalter der Probanden	89

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Darstellung der Transmissionsspektren (nach Hammer et al. 2008, modifiziert)	15
Abb. 2	Schematische Darstellung des Aufbaues des Fluorescence Lifetime Imaging Ophthalmoskopes (nach Schweitzer 2010, modifiziert)	18
Abb. 3	Darstellung des Fluoreszenzspektrums der Augenlinse des Schweines (nach Jentsch 2007, modifiziert)	21
Abb. 4	„Glaucoma Staging System 2“ (Brusini und Filacorda 2006)	25
Abb. 5	Fundusaufnahme zur Bestimmung des Zentralarterien- und Zentralvenenäquivalentes	28
Abb. 6	Fundusaufnahme zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung	29
Abb. 7	Programmoberfläche der Software SPCImage	30
Abb. 8	Darstellung der Bildbereiche zur Auswertung der zeitaufgelösten Messung der Autofluoreszenz des Augenhintergrundes	31
Abb. 9	Darstellung der relativen Änderung des Zentralarterien- und des Zentralvenenäquivalentes durch Flickerlichtstimulation	33
Abb. 10	Darstellung der venösen Sauerstoffsättigung und der arteriovenösen Sättigungsdifferenz bei Glaukompatienten und Gesunden	35
Abb. 11	Darstellung der Abhängigkeit der Gefäßdurchmesser vom Krankheitsstadium	41
Abb. 12	Darstellung der Beziehung des Zentralarterienäquivalentes zu den Werten der optischen Kohärenztomographie	43
Abb. 13	Darstellung der Beziehung des Zentralvenenäquivalentes zu den Werten der optischen Kohärenztomographie	44
Abb. 14	Darstellung der Korrelation zwischen dem Zentralarterien- bzw. dem Zentralvenenäquivalent in Ruhe und dem Lebensalter der Probanden	46
Abb. 15	Darstellung der Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Krankheitsstadium	47
Abb. 16	Darstellung der Beziehung zwischen der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung in Ruhe und der Randsaumfläche bzw. der mittleren Cup/ Disc ratio	48
Abb. 17	Darstellung der tendenziellen Abhängigkeit der venösen Sauerstoffsättigung und der arteriovenösen Differenz der Sättigung im Ruhezustand vom Alter der Probanden	49
Abb. 18	Darstellung der Beziehung zwischen dem Ausmaß der relativen flickerlichtinduzierten Änderung des Zentralarterienäquivalentes und der Änderung der venösen Sauerstoffsättigung bzw. der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung	50

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Lisa Ramm
Geburtsdatum: 09.09.1989
Geburtsort: Karl-Marx-Stadt

Schulische Ausbildung:

08/1996 – 07/2000 Grundschule Reichenbrand, Chemnitz
08/2000 – 07/2008 Dr.-Wilhelm-André-Gymnasium, Chemnitz
07/2008 Abitur

Studium:

10/2008 – 05/2015 Studium der Humanmedizin, Friedrich-Schiller-Universität Jena
09/2010 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2013 Gewährung eines Promotionsstipendiums des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung des Universitätsklinikums Jena für den Zeitraum Oktober 2013 bis März 2014
10/2013 – 03/2014 Beurlaubung für die Durchführung einer Promotion
04/2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2015 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Publikationen und Vorträge:

Publikationen in Fachzeitschriften:

Ramm, L., Jentsch, S., Peters, S., Augsten, R., Hammer, M. 2014. Investigation of blood flow regulation and oxygen saturation of the retinal vessels in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 252 (11): 1803-1810.

Ramm, L., Jentsch, S., Augsten, R., Hammer, M. 2014. Fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 252 (12): 2025-2026.

Ramm, L., Jentsch, S., Peters, S., Sauer, L., Augsten, R., Hammer, M. Dependence of diameters and oxygen saturation of retinal vessels on visual field damage and age in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*, 2015 [Epub ahead of print].

Manuskript von IOVS angenommen, Veröffentlichung ausstehend:

Sauer, L., Peters, S., Schweitzer, D., **Ramm, L.**, Augsten, R., Hammer, M. Impact of macular pigment on fundus autofluorescence lifetimes. IOVS-14-15335R2.

Posterbeiträge:

Hammer, M., **Ramm, L.**, Jentsch, S., Schmidtke, K.-U., Peters, S., Schweitzer, D., Dawczynski, J. Response of retinal vessel diameters and hemoglobin oxygenation to flicker light stimulation of neuronal activity in glaucoma patients. 110. Kongress der DOG, Berlin, 2012.

Ramm, L., Jentsch, S., Peters, S., Augsten, R., Hammer, M. Untersuchung der vaskulären Blutflussregulation und der Sauerstoffsättigung retinaler Gefäße bei Glaukom. 111. Kongress der DOG, Berlin, 2013, Auszeichnung als „Poster of the Day“.

Hammer, M., **Ramm, L.**, Peters, S., Sauer, L., Augsten, R. Is retinal oxygen saturation related to retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma patients? Jahrestagung der ARVO, Orlando, 2014.

Hammer, M., **Ramm, L.**, Peters, S., Sauer, L., Jentsch, S., Augsten, R. Retinal oxygen saturation in relation to fundus quadrant and nerve fiber layer thickness in glaucoma patients and controls. 112. Kongress der DOG, Leipzig, 2014.

Vorträge:

Hammer, M., **Ramm, L.**, Jentsch, S., Peters, S., Augsten, R. Retinal oxygen saturation and vascular regulation of blood flow in glaucoma. Oximetry Workshop, Birmingham, 2014.

Ramm, L., Hammer, M., Peters, S., Augsten, R. Retinale Blutflussregulation und Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit von der Schwere einer Glaukomerkrankung. 22. Jahrestagung der SATH, Magdeburg, 2014, Auszeichnung mit dem „Vortragspreis“.

Hammer, M., **Ramm, L.**, Peters, S., Jentsch, S., Sauer, L., Augsten, R. Retinal oxygen metabolism under visual stimulation of neuronal activity in health and disease. Jahrestagung der EVER, Nice, 2014.

Jena, 20. Mai 2015

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt dabei Herrn Dr. rer. nat. M. Hammer für die Betreuung. Ich bedanke mich für die Vergabe des Themas, die beispiellose Unterstützung im Verlauf und die abschließende Durchsicht der vorliegenden Arbeit.

Zudem gilt mein Dank Frau PD Dr. med. habil. R. Augsten für das Ermöglichen dieser Arbeit an der Jenaer Universitätsaugenklinik und die Unterstützung.

Bei Frau Dipl.-Ing. S. Jentsch möchte ich mich bedanken, die mir durch Hilfestellungen und Anregungen im Rahmen der Arbeit zur Seite stand. Auch Herrn Dipl.-Biochem. S. Peters danke ich für konstruktive Hinweise. Für die Beratung bei statistischen Fragestellungen gilt mein Dank Herrn Dr. rer. nat. T. Lehmann.

Beim Interdisziplinären Zentrum für klinische Forschung des Universitätsklinikums Jena möchte ich mich für die Gewährung eines Stipendiums bedanken.

Ich danke den Ärztinnen und Ärzten der Augenklinik des Universitätsklinikums Jena, die mich bei der Probandenrekrutierung unterstützten. Zudem gilt mein Dank all den freiwilligen Teilnehmerinnen und Teilnehmern dieser Studie.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. rer. nat. M. Hammer und Dipl.-Ing. S. Jentsch,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für die Arbeit erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 20. Mai 2015