

Ivanova, Galina ; Vilser, Walthard; Nagel, Edgar:

Verfahren zur quantitativen und qualitativen Auswertung retinaler Gefäßdurchmesserreaktionen

DOI: [10.22032/dbt.40212](https://doi.org/10.22032/dbt.40212)
URN: [urn:nbn:de:gbv:ilm1-2019210261](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:gbv:ilm1-2019210261)

Zuerst erschienen in: Biomedizinische Technik = Biomedical Engineering. - Berlin [u.a.] : de Gruyter. - 45 (2000), S2, S. 160-163.
Workshop Biosignalverarbeitung ; (München) : 2000.07.13-14

Erstveröffentlichung: 2000

ISSN (online): 1862-278X

ISSN (print): 0013-5585

DOI (Sammlung): [10.1515/bmte.2000.45.s2.11](https://doi.org/10.1515/bmte.2000.45.s2.11)

[Zuletzt gesehen: 2019-08-20]

„Im Rahmen der hochschulweiten Open-Access-Strategie für die Zweitveröffentlichung identifiziert durch die Universitätsbibliothek Ilmenau.“

“Within the academic Open Access Strategy identified for deposition by Ilmenau University Library.”

„Dieser Beitrag ist mit Zustimmung des Rechteinhabers aufgrund einer (DFG-geförderten) Allianz- bzw. Nationallizenz frei zugänglich.“

„This publication is with permission of the rights owner freely accessible due to an Alliance licence and a national licence (funded by the DFG, German Research Foundation) respectively.“



Verfahren zur quantitativen und qualitativen Auswertung retinaler Gefäßdurchmesserreaktionen

G. Ivanova¹, W. Vilser¹, E. Nagel²

¹ Institut für Biomedizinische Technik und Informatik, Technische Universität Ilmenau,
D-98684 Ilmenau

² Augenarztpraxis Dr. E. Nagel, Anton-Sommer-Str. 55,
D-07407 Rudolstadt

ABSTRAKT

Kontinuierliche Messungen eines Abschnittes einer großen Netzhautarterie oder Vene vor, während und nach suprasystolischer Intraokularer Drucksteigerung mittels Saugnapf oder vor, während und nach Sauerstoffprovokation wurden mit dem *Retinal Vessel Analyzer* durchgeführt. Die für die Auswertung dieser Gefäßdurchmesserreaktionen entwickelten und hier vorgestellten Verfahren, stellen eine Unterstützung sowohl bei der quantitativen als auch bei der qualitativen Beurteilung der retinalen Mikrozirkulationsdynamik und ihrer Mechanismen dar.

EINFÜHRUNG

Die retinale Gefäßanalyse ist ein Sammelbegriff für verschiedene Methoden zur Untersuchung des örtlichen und zeitlichen Verhaltens der kleinen zur Mikrozirkulation beitragenden Astgefäße der Netzhaut. Die Grundlage der Gefäßanalyse hinsichtlich der Mikrozirkulation sind online Messungen der prä- und postkapilaren Gefäßdurchmesser. Die Analyse des Gefäßdurchmessers in Abhängigkeit von der Zeit und vom Ort mit verschiedenen Methoden der Signalanalyse und unter Einbeziehung von Provokationen der Mikrozirkulation ermöglicht Aussagen über die zentralen und lokalen Regulationsmechanismen, über die Vasomotorik der Gefäßabschnitte, über die anatomische Gefäßkonstellationen, die physiologischen und krankhaften Veränderungen sowie über therapeutische Wirkungen.

In Rahmen dieses Artikels werden zwei statistische Verfahren zur quantitativen und qualitativen Auswertung der retinalen Gefäßdurchmesserreaktionen in Abhängigkeit von der Zeit vorgestellt.

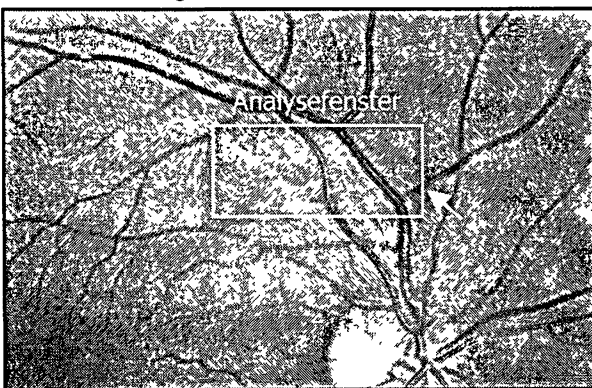


Abb. 1: RVA - Fundus Monitor

METHODEN

Alle bei der Entwicklung und Auswertung angewendeten Messdaten wurden durch kontinuierliche Messungen eines Abschnittes einer großen Netzhautarterie oder Vene vor, während und nach suprasystolischer Intraokularer Drucksteigerung mittels Saugnapf bzw. vor, während und nach Sauerstoffprovokation aufgenommen. Die Messungen wurden nichtinvasiv unter *in vivo* Bedingungen mit Hilfe des von der IMEDOS GmbH¹ und des Institutes für Biomedizinische Technik und Informatik der Technischen Universität Ilmenau entwickelten *Retinal Vessel Analyzer* (Abb. 1, Abb. 2) durchgeführt [1], [2]. Anhand der erhaltenen Daten ist es möglich sowohl die zeitliche als auch die örtliche Dynamik der retinalen Gefäße zu beurteilen. An dieser Stelle werden zwei statistische Auswerteverfahren, die als Werkzeug bei der Untersuchung unterschiedlicher Fragestellungen im Zeitbereich dienen können, vorgestellt.

Quantitatives Verfahren

Ziel: Ziel bei der Entwicklung der Methode war zu überprüfen, ob es gelingen würde, eine Quantifizierung der nach Druckprovokation aufgenommenen Signale zu erreichen. Es sollte ebenso überprüft werden, ob damit Aussagen über die Dynamik der Gefäße nach der Provokation gemacht werden können.

Daten: Es wurden Daten von 12 Probanden ausgewertet. Pro Proband existieren 4 unterschiedliche Messungen (Einzelantworten): 2 an einer Arterie und 2 an einer Vene. Jeweils die zweite Messung, sowohl an den Venen als auch an den Arterien, wurde in Abstand von ca. 1 Woche

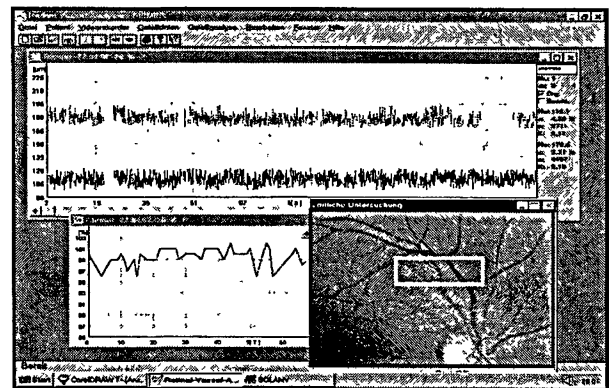


Abb. 2: RVA - Mess- u. Auswertefenster

¹ Imedos GmbH, Schwanseest. 48, D-99423 Weimar

nach der ersten unternommen indem das Experiment an den selben Gefäßorten wiederholt wurde. Die Daten wurden physiologisch sachgerecht in 5 Blöcken je nach deren zeitlichen Verlauf, bezogen auf den Triggerpunkt (Anfang der Druckprovokation), wie folgt unterteilt:

- 1. Base (-90 ÷ -30 ms) B
- 2. Kompression (0 ÷ 20 ms) K
- 3. Maximum (70 ÷ 130 ms) M
- 4. Descendus (170 ÷ 230 ms) D
- 5. End (370 ÷ 430 ms) E

Da für die momentane physiologische Fragestellung der Kompressionsblock nicht von Interesse war, wurde er in den weiteren Untersuchungen nicht berücksichtigt.

Methode: Um die Dynamik der Gefäßreaktion nach Druckprovokation zu beschreiben und weiterhin später eine beurteilende Statistik einzuschalten wurde wie folgt vorgegangen:

- Die Zeitreihen wurden mit den aus dem Base-Block ermittelten Mittelwerten normiert.
- Um eine inkorrekte Verschiebung der Lageparameter zu vermeiden, wurden die Ausreißer, die vorwiegend im Maximum-Block zu beobachten sind, mit "missing values" ersetzt.
- In jedem Block wurde eine lineare Regressionsgerade berechnet, wobei die Zeit am Anfang jedes Blockes auf Null gesetzt wurde.
- Die Regressionsgerade wurde von den jeweiligen Daten innerhalb jedes Blockes subtrahiert, wobei der Achsenabschnitt auf Null gesetzt wurde.
- In jedem Block wurde als eine robuste Schätzung der mittleren Tendenz der Median berechnet ($Med(B)$, $Med(M)$, $Med(D)$, $Med(E)$).
- Der in jedem Poststimulation-Block berechnete Median wurde mit diesem aus dem Base Block dividiert. Der entstandene Koeffizient kann als relativer Mediankoeffizient bezeichnet werden:

$$MC_M = Med(M) / Med(B)$$

$$MC_D = Med(D) / Med(B)$$

$$MC_E = Med(E) / Med(B)$$

Ergebnisse: Um einen Eindruck für die Resultate zu vermitteln sind im Abb. 3 und Tabelle 1 exemplarisch die Scatter Plots der einzelnen Blöcke und die an den Daten von zwei Patienten berechneten Koeffizienten dargestellt. Die Auswertung des gesamten Datenmaterials zeigt, daß die Koeffizienten sehr gut die dynamische Reaktion der Gefäße nach einer Druckprovokation widerspiegeln. Mit deren Hilfe läßt sich eine Quantifizierung und eine Vergleichbarkeit des physiologischen Prozesses erreichen. Anhand der berechneten Koeffizienten ist sichtbar, daß die Venen auf Druck stärker als die Arterien reagieren. Bei den Venen sind die Werte im Bereich Maximum deutlich höher als bei den Arterien. Der Abbau der Ausdehnung nach dem Druck ist bei den Arterien auch entsprechend langsamer. Bei den Arterien kommt bei ca. 60% der Daten zu einer Gegenreaktion in der Endphase Durchmesser kleiner als die im Base-Block. Es ist zu

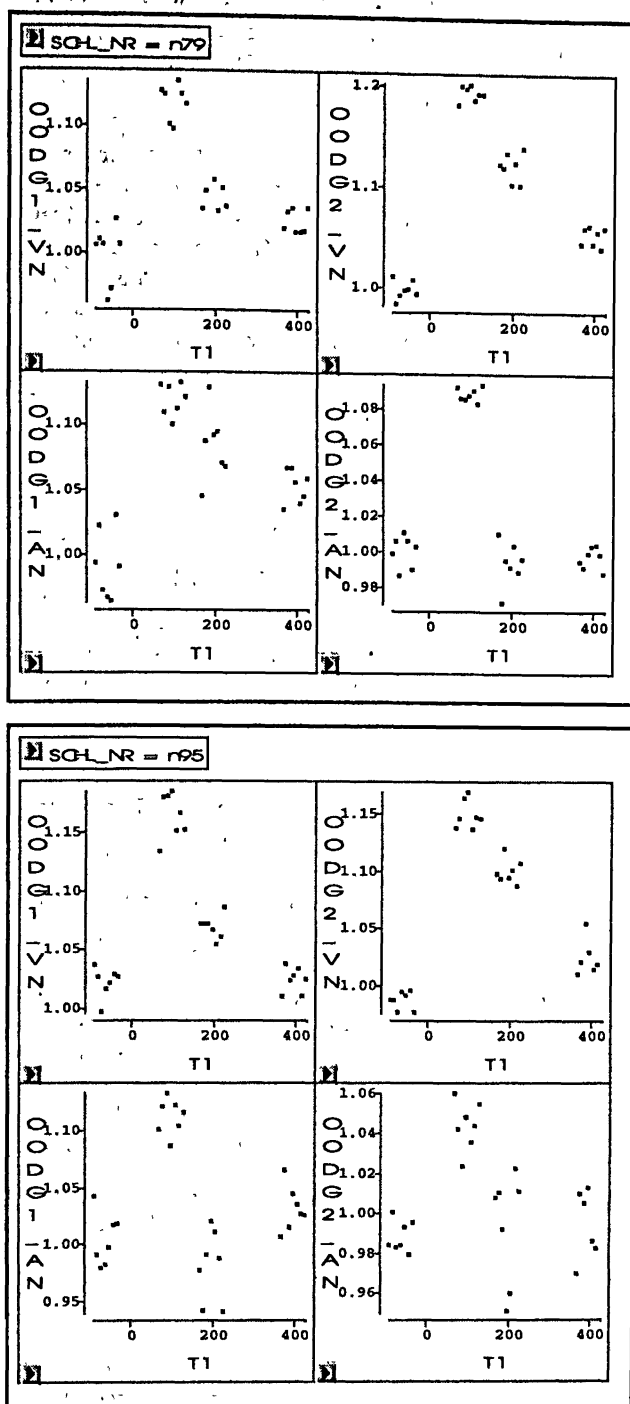


Abb. 3: Scatter Plots der einzelnen Blöcke
Messungen: 1 Venen (li. o.), 2 Venen (re. o.),
1 Arterien (li. u.), 2 Arterien (re. u.)

n79/n95	Koeffizient		
	MC_M	MC_D	MC_E
A-Mes.1	1.13	1.10	1.06
	1.12	0.98	1.03
A-Mes.2	1.09	0.99	0.99
	1.06	1.02	1.01
V-Mes.1	1.12	1.04	1.01
	1.14	1.05	0.99
V-Mes.2	1.20	1.13	1.06
	1.16	1.11	1.03

Tabelle 1: Mediankoeffiziente - Beispiel

vermerken, daß die Erfassungszeit in den vorliegenden Beispielen nicht ausreichend war um eine Aussage über die Zeit, in der der Prästimulation-Durchmesser erreicht wird, zu bekommen.

Diskussion: Um die Ergebnisse zusätzlich statistisch abzusichern könnte die Methode modifiziert werden in dem an der Stelle vom Schritt 6 mit Hilfe eines Tests einen Vergleich zwischen den Mediane, berechnet aus den Poststimulation-Blöcken und aus dem Prästimulation-Block, durchgeführt wird. Neben der Frage nach der statistischen Signifikanz sollte der Versuch unternommen werden unter dem Einsatz von Schwellenwerten eventuelle kritische Gefäßreaktionen zu ermitteln.

Qualitatives Verfahren

Ziel: Ziel bei diesen Auswertungen war es, eine qualitative Beurteilung des Einflusses einer lokalen Dorzolamidtherapie zu erreichen. Es sollten die Netzhautgefäßreaktionen auf kurzzeitige Intraokularerhöhung bei Glaukompatienten ohne und mit therapeutischer Behandlung und mit diesen bei gesunden Probanden verglichen werden. Dabei sollten Gruppenergebnisse erreicht werden.

Daten: Es wurden die Gefäßreaktionen nach Intraokularerhöhung mittels Saugnapf an 9 Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom vor und nach 4 wöchiger Dorzolamidbehandlung, und an 10 gesunden Probanden gemessen (Abb. 4, Abb. 5).

Methode: Bei dieser Fragestellung sollte praktisch die Bewertung einer Behandlung anhand von Formverbesserungen pathologischer Kurvenverläufe gegenüber solcher einer Normalgruppe getroffen werden. Da es sich um Gruppenwerte handelte, wurde wie im ersten Verfahren eine Normierung vorgenommen und anschließend die

Gruppenmittelwerte (Patientendaten: Zeitverlauf der Gefäßdurchmesser vor und nach Therapie jeweils venös und arteriell, Probandendaten: Zeitverlauf der Gefäßdurchmesser jeweils venös und arteriell) ermittelt. Für die Beurteilung des Therapieerfolges anhand der Kurvenform wurden die Korrelationskoeffizienten als ein Ähnlichkeitsmaß angewendet. Für deren Berechnung wurde der Kurvenverlauf ab $t > 80$ s als physiologisch relevant ausgewählt. Es wurden folgende Koeffizienten ermittelt:

$$\begin{aligned} r_{1a} &= r(\text{Arterien_Normal_Person, Arterien_PräTherapie}) \\ r_{2a} &= r(\text{Arterien_Normal_Person, Arterien_PostTherapie}) \\ r_{1v} &= r(\text{Venen_Normal_Person, Venen_PräTherapie}) \\ r_{2v} &= r(\text{Venen_Normal_Person, Venen_PostTherapie}) \end{aligned}$$

Eine Steigerung der Ähnlichkeit in den Verläufen würde sich in das Erhöhen der Koeffizienten nach der Therapie widerspiegeln. Um einen signifikanten Unterschied nachzuweisen wurden die Korrelationskoeffizienten mit Hilfe der z -Transformation von Fischer in die Korrelationsziffer umgerechnet [3]. Der Vorteil dabei ist, daß die Korrelationsziffer approximativ normal verteilt sind. Danach wurde ein Prüfquotient berechnet und mit den Schranken der Normalverteilung verglichen. Es können die Hypothesen $H_0: r_1=r_2$ gegenüber der Hypothese $H_1: r_1 < r_2$ bzw. $H_0: r_1 \geq r_2$ gegenüber $H_1: r_1 < r_2$ (oder umgekehrt) getestet werden.

Ergebnisse: Anhand des vorliegenden Datenmaterials wurden folgende Korrelations- und Prüfkoeffizienten berechnet:

$$\begin{aligned} r_{1a} &= 0.536 & r_{2a} &= 0.795 \\ r_{1v} &= 0.839 & r_{2v} &= 0.928 \\ \text{für die Arterien:} & & z &= 2.041 \\ \text{für die Venen:} & & z &= 1.797 \end{aligned}$$

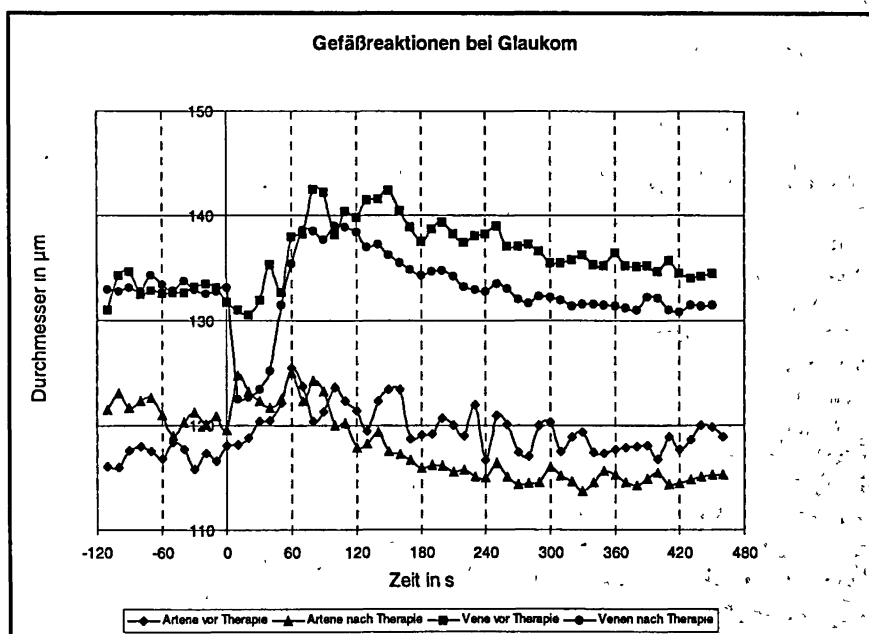


Abb. 4: Gefäßreaktion bei Glaukom vor und nach Therapie (Durchmessermittelwerte)

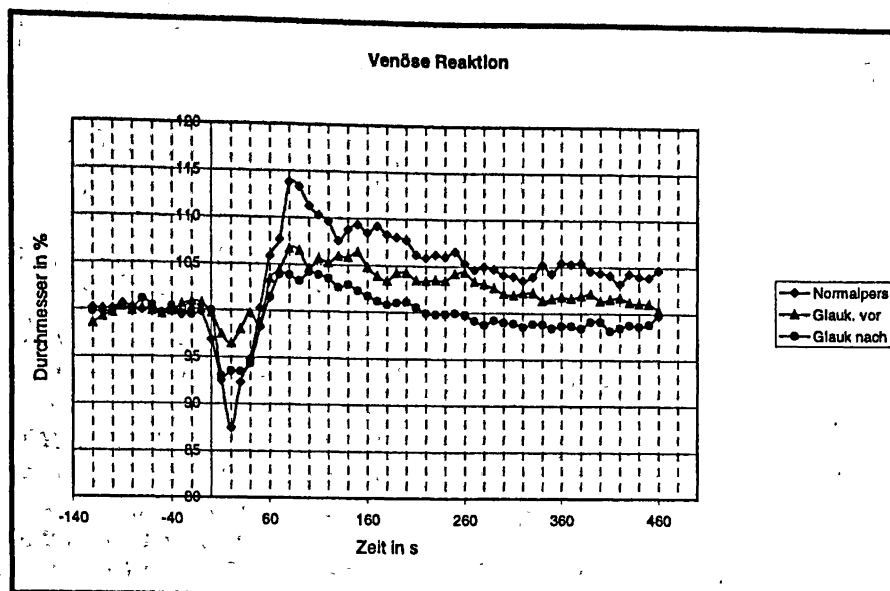


Abb. 5: Venenreaktion nach Druckprovokation bei Probanden und Patienten vor und nach Therapie (Durchmessermittelwerte)

Wie ersichtlich, kann sowohl für die Arterien als auch für die Venen die H_0 auf dem 10%- und auf dem 5%- Signifikanzniveau verworfen werden. Damit muß H_1 angenommen werden. Die Interpretation dieses Ergebnisses bedeutet, daß die Ähnlichkeit zwischen dem Signalverlauf nach der Therapie und dem von den Probanden größer ist als zwischen dem Signalverlauf vor der Therapie und dem von Probanden. Demnach ändert Dorzolamid die Dynamik der reaktiven Hyperämie sowohl bei Arterien als auch bei Venen in Richtung Normalisierung.

Diskussion: Mit dieser Methode konnte mit Erfolg die visuell beobachtete Veränderung in der Dynamik der Gefäßantworten bestätigt werden. Die selbe Strategie könnte auch bei anderen Untersuchungen (z.B. andere Provokationsverfahren) von Pharmakaeinflüssen angewendet werden. Es sollte noch überlegt werden, ob die Anwendung von zusätzlichen Verfahren der digitalen Signalverarbeitung im Sinne einer Signalvorverarbeitung nicht zu einer Verbesserung der Resultate führen könnte.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen dieses Artikels werden zwei statistische Verfahren zur quantitativen und qualitativen Auswertung der retinalen Gefäßdurchmesserreaktionen in Abhängigkeit von der Zeit vorgestellt. Die Mediankoeffizienten stellen eine Kenngröße dar, die die Reaktion der Blutgefäße widerspiegelt und eine Aussage über deren Verhalten erleichtert. Mit dem Einsatz der Methode ist ein Vergleich sowohl zwischen den unterschiedlichen Blöcken innerhalb einer Messung als auch von diesen Blöcken mit anderen äquivalenten Blöcken z.B. von statistischen Mittelwerten einer Patientengruppe oder zwischen den entsprechenden Blöcken bei

Untersuchungen von Venen und Arterien bei einer Person realisierbar.

Das zweite Verfahren ermöglicht vor allem die Untersuchung von Veränderungen in der Dynamik der Gefäßdurchmesserreaktionen gegenüber einem Ausgangszustand oder einer Normalgruppe.

Eine Kombination der beiden Methoden indem nach einer qualitativen Beurteilung eine quantitative Aussage über die z.B. einzelnen Phasen der Gefäßreaktionen als Gruppenergebnis folgt, ist denkbar.

LITERATUR

- [1] Vilser, W.: *Retinal Vesel Analyzer (RVA)*, jhrsb. 16. Tg. Deutsche Gesellschaft für Klinische Mikrozirkulation u. Hämorheologie, Dresden, 1997.
- [2] Vilser, W.: *Retinal Vessel Analyzer (RVA)-A New Method*, Der Optahmologe 1998.
- [3] Sachs, L.: *Angewandte Statistik*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1992.