

Aus der Augenklinik am Wittenbergplatz Berlin

DISSERTATION

Untersuchungen zur Überprüfung der Wiederholbarkeit und
Reproduzierbarkeit der Messergebnisse mit dem
Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Elke Mettchen
aus Neubrandenburg

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	9
Zusammenfassung.....	12
Abstract.....	14
1 Einleitung und Aufgabenstellung	16
2 Grundlagen	17
2.1 Anatomische Grundlagen der Blutversorgung des Auges, des vorderen Optikus-Abschnittes und der Orbita.....	17
2.1.1 Arteria ophthalmica	17
2.1.2 Uvea, Arteriae ciliares	18
2.1.2.1 Einteilung der Ziliararterien nach anatomischer Lage, Morphologie und Funktion	19
2.1.3 Arteria centralis retinae	20
2.1.4 Blutversorgung des Sehnervenkopfes.....	21
2.1.5 Wasserscheiden-Zonen (Watershed Zones).....	22
2.1.6 Der venöse Abfluss	22
2.2 Regulation der okulären Durchblutung.....	23
2.2.1 Regulation der retinalen Durchblutung.....	23
2.2.2 Regulation der Durchblutung der Chorioidea	24
2.2.3 Regulation der Blutversorgung des Sehnervenkopfes	26
2.2.3.1 Änderung des okulären Perfusionsdruckes durch Erhöhung des Augendruckes	28
2.2.3.2 Änderung des okulären Perfusionsdruckes durch Erhöhung des Systemblutdruckes.....	28

2.2.4	Okuläre Hämodynamik.....	29
2.2.5	Okuläre Blutdrucke und okuläre Perfusionsdrucke.....	31
2.3	Historische Entwicklung der okularen Blutdruck- und Perfusionsdruck-Messung.....	33
2.3.1	Methoden zur Blutdruck- und Perfusionsdruck-Messung am Auge.....	37
2.3.1.1	Impressions- oder Indentations-Dynamometer	38
2.3.1.2	Saugnapf-Dynamometer	38
2.3.1.3	Kontaktglas-Dynamometer	40
2.3.2	Orbitale Pulskurven-Registrierung und Bestimmung orbitaler Blutdrucke	41
2.3.3	Okuläre Pulskurven-Registrierung zur Bestimmung okulärer Blutdrucke und zur Pulskurven-Analyse (OODG)	42
2.4	Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA).....	43
2.4.1	Einführung	43
2.4.2	Das OPFA-Messgerät	44
2.4.3	Saugnäpfe	45
2.4.4	Konversionskurven.....	46
2.4.5	Okuläre Pulskurven-Registrierung und Pulskurven-Auswertung	48
2.4.6	Ablauf einer OPFA-Untersuchung	51
2.4.7	Ergebnisse der OPFA-Untersuchung	54
2.4.7.1	Okuläre Perfusionsdrucke (OPP)	55
2.4.7.2	Okuläre Blutdrucke (OBP)	55
2.4.7.3	Okuläre Pulsblutvolumina.....	55
2.4.7.4	Autoregulatorische Kapazität (AC)	56
2.4.7.5	Okuläre Perfusionsreserve (OPR).....	56
2.4.7.6	Okuläre vaskuläre Resistenz (OVR).....	56
2.4.8	Methodische Probleme und mögliche Fehlerquellen bei der Durchführung der OPFA- Untersuchung	56

3	Material und Methoden	58
3.1	Methodischer Ansatz.....	58
3.2	Untersuchungsablauf und Untersuchungsmethoden.....	59
3.2.1	Aufklärungs- und Anamnese-Gespräch und Messung von Blutdruck und Puls	59
3.2.2	Sehschärfen- und Refraktionsbestimmung.....	60
3.2.3	Messung der Hornhautdicke (Pachymetrie)	60
3.2.4	Augeninnendruckmessung mit dem Applanationstonometer nach Goldmann (GAT)	60
3.2.5	Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnittes	60
3.2.6	OCT-Untersuchung	61
3.2.7	OPFA-Untersuchung zur Registrierung der okulären pulsatilen Perfusion	61
3.3	Statistische Auswertungsverfahren	61
3.3.1	Inhalt der statistischen Auswertungen	61
3.3.2	Die Messsystemanalyse (MSA).....	62
3.3.3	Wiederholbarkeit	63
3.3.4	Reproduzierbarkeit	63
3.3.5	Auswertung mit der Varianzanalyse (ANOVA)	64
3.3.6	Kontrollkartenanalyse.....	67
4	Ergebnisse	69
4.1	Demographische Daten.....	70
4.1.1	Geschlechterverteilung.....	72
4.1.2	Verteilung der Geschlechter nach Anzahl der Untersucher.....	72
4.2	Deskriptive Analyse aller 145 Messergebnisse	77
4.3	Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse	78
4.3.1	Interpretation der Ergebnisse der ANOVA.....	80
4.4	Erweiterte Aussagen zur Messfähigkeit - Kontrollkarten	81

4.4.1	X- bar-Karte (AC, rechts).....	82
4.4.2	R-Karte (AC, rechts).....	83
4.5	Untersuchungsergebnisse in Abhängigkeit vom Alter	83
5	Diskussion	85
5.1	Okulärer Perfusionsdruck (OPP).....	86
5.2	Okulärer Blutdruck (OBP).....	87
5.3	Maximales Pulsblutvolumen (PVmax) und maximales Pulsblutminutenvolumen (PMVmax)	88
5.4	Autoregulatorische Kapazität (AC)	89
5.5	Methoden-Kritik	90
5.6	Ausblick.....	91
5.6.1	Mögliche Anwendungs- und Einsatzgebiete des OPFA-Gerätes	91
6	Schlussfolgerungen	93
7	Literaturverzeichnis	94
8	Anhang	113
9	Eidesstattliche Versicherung	151
10	Lebenslauf	152
11	Danksagung.....	154

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	oben: Prinzip der Impressions-Dynamometrie; unten: Federdruck-Impressions-Dynamometer nach H.K. Müller (aus W.D. Ulrich 1976).....	38
Abbildung 2:	Saugnapfprinzip zur Erhöhung des Augeninnendruckes nach Kukan (aus W.D. Ulrich 1976).....	39
Abbildung 3:	Dynamometer nach Mikuni und Yoneyama. (aus W.D. Ulrich 1976).....	40
Abbildung 4:	OPFA-Untersuchungsplatz (eigenes Foto): OPFA-Gerät mit PC, Drucker und Fußschalter. Am beweglichen Gestänge (rechts im Bild) sind die Saugnäpfe für das rechte und linke Auge an speziellen Plasteschläuchen angebracht, die in Verbindung zum OPFA-Gerät stehen.	44
Abbildung 5:	Saugnäpfe temporal auf die Sklera neben dem Limbus corneae aufgesetzt	45
Abbildung 6:	Querschnitt und Maße eines 11 mm Saugnapfes nach W.D. Ulrich und Ch. Ulrich (1985).....	46
Abbildung 7:	Konversionskurven für die geeichten Durchmesser der 11, 12 und 13 mm großen Saugnäpfe nach W.D. Ulrich und Ch. Ulrich (1985)	47
Abbildung 8:	Die Abbildung zeigt die angelegten, selbstaftenden Saugnäpfe während der Untersuchung. Weiterhin besteht die Möglichkeit, jederzeit während der OPFA-Untersuchung die applanatorische IOP-Messung durchzuführen. (aus Ulrich & Ulrich 1987).....	48
Abbildung 9:	OPFA-Originalregistrierungs-Kurve von beiden Augen eines gesunden Probanden.....	49
Abbildung 10:	Eigenes Foto: Anlegen der Saugnäpfe	51
Abbildung 11:	OPFA-Report der Registrierkurve des gesunden Probanden der Abb.9 (mit farbcodierter Darstellung der Messwerte).....	53

Abbildung 12:	Altersverteilung (47 Probanden)	71
Abbildung 13:	Altersverteilung über alle 145 Messungen	74
Abbildung 14:	Altersverteilung über alle 145 Messungen (nach Untersucherin 1)	75
Abbildung 15:	Altersverteilung über alle 145 Messungen (nach Untersucherin 2)	76
Abbildung 16:	Boxplots für Alter aus 145 Messungen durch Untersucherinnen 1 & 2	76
Abbildung 17:	X-bar-Chart AC, rechts [UCL = 57.21; CL = 37.92; LCL = 18.63]	82
Abbildung 18:	R-Chart AC, rechts [UCL = 28.41; CL = 5.13; LCL = 0.00]	83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Historische Daten der Entwicklung der Blutdruckmessung und Perfusionsdruckmessung am Auge (aus W.-D. Ulrich, Ch. Ulrich, A. Moeller 2021).....	34
Tabelle 2:	Korrekturwerte der Konversionskurven für die Beziehung zwischen Unterdruck im Saugnapf und Augeninnendruck bei Refraktionen mehr als ± 2 dpt (aus W.D. Ulrich, Ch. Ulrich und Walther 1989)	47
Tabelle 3:	Zweifaktorielle ANOVA-Tabelle.....	65
Tabelle 4:	Betrachtete Parameter in der statistischen Auswertung.....	69
Tabelle 5:	Wiederholte Untersuchungen.....	70
Tabelle 6:	Alter der 47 Probanden, deskriptiv	71
Tabelle 7:	Verteilung der 47 Probanden nach Geschlecht und Untersucherin.....	72
Tabelle 8:	Verteilung der 145 Messungen nach Geschlecht und Untersucherin.....	72
Tabelle 9:	Alter über alle 145 Messungen insgesamt, deskriptiv	73
Tabelle 10:	Alter über alle 145 Messungen nach Untersucherinnen.....	74
Tabelle 11:	Deskriptive Analyse der Parameter (145 Messungen).....	77
Tabelle 12:	Ergebnis der Varianzanalyse für Autoregulatorische Kapazität AC, rechts	78
Tabelle 13:	Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse	79
Tabelle 14:	Abhängigkeit der Messungen vom Alter (47 Patienten)	84
Tabelle 15:	deskriptive Statistik (Untersucherin: Mettchen, n = 95)	113
Tabelle 16:	deskriptive Statistik (Untersucherin: Gindorf, n = 50)	121
Tabelle 17:	ANOVA für MBBP, linkes Auge.....	129
Tabelle 18:	ANOVA für IOP1, linkes Auge.....	129

Tabelle 19:	ANOVA für MOPPPret, linkes Auge	130
Tabelle 20:	ANOVA für MOPPCil, linkes Auge	130
Tabelle 21:	ANOVA für MOBPPret, linkes Auge	131
Tabelle 22:	ANOVA für MOBPCil, linkes Auge	131
Tabelle 23:	ANOVA für PVmax, linkes Auge	132
Tabelle 24:	ANOVA für PMVmax, linkes Auge	133
Tabelle 25:	ANOVA für AC, linkes Auge	133
Tabelle 26:	ANOVA für OVRret, linkes Auge	134
Tabelle 27:	ANOVA für OVRcil, linkes Auge	134
Tabelle 28:	ANOVA für MBBP, rechtes Auge	135
Tabelle 29:	ANOVA für IOP1, rechtes Auge	136
Tabelle 30:	ANOVA für MOPPPret, rechtes Auge	136
Tabelle 31:	ANOVA für MOPPCil, rechtes Auge	137
Tabelle 32:	ANOVA für MOBPPret, rechtes Auge	137
Tabelle 33:	ANOVA für MOBPCil, rechtes Auge	138
Tabelle 34:	ANOVA für Pvmax, rechtes Auge	139
Tabelle 35:	ANOVA für PMVmax, rechtes Auge	139
Tabelle 36:	ANOVA für AC, rechtes Auge	140
Tabelle 37:	ANOVA für OVRret, rechtes Auge	140
Tabelle 38:	ANOVA für OVRcil, rechtes Auge	141

Abkürzungsverzeichnis

- A.	Arterie
- Aa.	Arterien
- AC	Autoregulatorische Kapazität
- ANS	Autonomes Nervensystem
- AR	Autoregulation
- ACAs	Anterior ciliary arteries
- ANOVA	Analysis of Variance
- BMI	Body-Maß-Index
- CP	Critical point (kritischer Punkt) [mmHg]
- CDI	Color Doppler Imaging
- dAR	dynamische Autoregulation
- DBBP	Diastolischer Oberarmblutdruck [mmHg]
- DOBP	Diastolisch okulärer Blutdruck [mmHg]
- DOPP	Diastolisch okulärer Perfusionsdruck [mmHg]
- EEDG	Elektro-Enzephalo-Dynamographie
- ERDG	Elektro-Retino-Dynamographie
- FAG	Fluoreszenzangiographie
- HZV	Herz-Zeit-Volumen
- IOP	Intraocular Pressure (Augeninnendruck) [mmHg]
- LDF	Laser Doppler Flowmetry
- LDV	Laser Doppler Velocimetry
- LPCAs	Long posterior ciliary arteries
- LSFG	Laser Speckle Flowgraphy
- MBBP	Mean brachial blood pressure (Mittlerer Oberarmblutdruck) [mmHg]
- μm	Mikrometer
- mm	Millimeter
- mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
- MOBPre	Mean retinal ocular blood pressure (Mittlerer retinaler Blutdruck) [mmHg]
- MOBPCil	Mean ciliar ocular blood pressure (Mittlerer ziliarer Blutdruck) [mmHg]

- MOPPret Mean retinal perfusion pressure (Mittlerer retinaler Perfusionsdruck) [mmHg]
- MOPPcil Mean ciliar perfusion pressure (Mittlerer ziliarer Perfusionsdruck) [mmHg]
- MPCAs Main posterior ciliary arteries (Hauptziliararterien)
- MSA Messsystemanalyse
- NDG Normaldruckglaukom
- nm Nanometer
- OCT Optische Kohärenztomographie
- ODG Ophthalmodynamographie
- ODM Ophthalmodynamometrie
- OODG Okulo-Oszillo-Dynamographie
- ONH Optic Nerv Head (Sehnervenkopf = Papilla nervi optici)
- OPP Ocular Perfusion Pressure (Okulärer Perfusionsdruck) [mmHg]
- OPFA Ocular Pressure Blood Flow Analyzer
- OPR Ocular perfusion reserve [mmHg]
- PMV_d Diastolisches Pulsblutvolumen [μ l/min]
- PMV_{max} Maximales Pulsblutminutenvolumen [μ l/min]
- POWG Primäres Offenwinkelglaukom
- PV_d Diastolisches Pulsblutvolumen pro Herzschlag [μ l]
- PV_{max} Maximales Pulsblutvolumen pro Herzschlag [μ l]
- R_{oc} Strömungswiderstand des okulären Gefäßsystems
- RPE Retinales Pigmentepithel
- sAR statische Autoregulation
- SD Standardabweichung
- SBBP Systolic brachial blood pressure (systolischer Oberarmblutdruck) [mmHg]
- SOBPPret Systolic retinal blood pressure (systolischer retinaler Blutdruck) [mmHg]
- SOBPCil Systolic ciliar blood pressure (systolischer ziliarer Blutdruck) [mmHg]
- SOPPPret Systolic retinal perfusion pressure (systolisch retinaler Perfusionsdruck) [mmHg]
- SOPPCil Systolic ciliar perfusion pressure (systolisch ziliarer Perfusionsdruck) [mmHg]

- SPACs Short posterior ciliary arteries
- TDG Temporalisdynamographie
- TPR totaler peripherer Widerstand
- V. Vene
- VECP visuell evozierte kortikale Potentiale
- Vv. Venen
- ZVD Zentraler Venendruck

Zusammenfassung

Hintergrund: Mit dem Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA) kann erstmals der okuläre Perfusionsdruck (OPP), der okuläre Blutdruck (OBP), der okuläre pulsatile Blutfluss in Relation zum OPP und die autoregulatorische Kapazität (AC) der okulären Perfusion nichtinvasiv und ohne Pupillenerweiterung simultan an beiden Augen gemessen werden. **Aufgabenstellung:** Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, zu überprüfen, ob die Untersuchungen der okulären Hämodynamik mit dem OPFA-Gerät in einem gesunden Probandenkollektiv unterschiedlichen Alters zu einem festgelegten Zeitpunkt reproduzierbar sind. **Methoden und Material:** Die vorliegende Studie war als kontrollierte mono-zentrische, prospektive, einarmige Studie geplant. Das Ziel der Studie bestand im Nachweis der Reproduzierbarkeit der Messungen mit dem OPFA-Gerät der Firma taberna pro medicum (tpm), Lüneburg, Deutschland. Es wurden insgesamt 145 OPFA-Untersuchungen (290 Augen) bei 47 augengesunden Probanden durchgeführt. Die Probanden wurden zunächst von zwei (unterschiedlichen) Untersuchern untersucht. Im zweiten Schritt wurden 13 augengesunde Probanden von den beiden Untersuchern mehrfach untersucht, wobei jeder Proband zweimal von zwei Untersuchern untersucht wurde, um in einem komplexen statistischen Modell gleichzeitig die Wiederholbarkeit und die Reproduzierbarkeit der Messungen zu prüfen. Geprüft wurden die OPFA-Messwerte retinaler und ziliarer Perfusionsdruck (OPPret, OPPcil), retinaler und ziliarer Blutdruck (OBPret, OBPcil), maximales okuläres Pulsblutvolumen und Pulsblutminutenvolumen (PVmax, PMVmax) sowie die autoregulatorische Kapazität (AC). Zur Prüfung wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse eingesetzt (1. Faktor: Proband, 2. Faktor: Untersucher [Operator] und Wechselwirkungen zwischen Probanden und Untersucher). **Statistische Methoden:** Die resultierenden Daten wurden der SOSTANA GmbH in Form von EXCEL-Dateien zur Verfügung gestellt. Nach entsprechender Datenaufbereitung und -kontrolle erfolgte in der CRO (Clinical Research Organization) SOSTANA die Übertragung der medizinischen Daten in das SPSS-Format zur weiteren Verarbeitung mit dem Statistik-Programmsystem IBM© SPSS© Statistics. Mit Hilfe der zweifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) wurden die Wiederholbarkeit und die Reproduzierbarkeit getestet. **Ergebnisse:** Die statistische Auswertung beginnt mit einer beschreibenden Statistik für die untersuchten Probanden und alle Messungen, wobei die Resultate stets getrennt für beide Augen und nach den beiden Untersuchern angegeben wurden. Die Messungen mit dem OPFA-Gerät ergeben statistisch signifikante Ergebnisse, d.h. das Gerät ist in der Lage, die Unterschiede

zwischen den Probanden zu erkennen, und die Messungen sind reproduzierbar, weisen also weder einen Untersucher-Effekt noch einen Wechselwirkungseffekt auf. **Schlussfolgerung:** Mit dem OPFA-Gerät lassen sich reproduzierbare und stabile Messergebnisse erzielen. OPPret, OPPcil, OBPreT, OBPcil, PVmax, PMVmax und AC sind geeignete Parameter, um die Leistungsfähigkeit der okulären Hämodynamik zu beurteilen und um Störungen der Augendurchblutung frühzeitig zu erkennen.

Abstract

Background: The Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA) measures for the first time non-invasively and simultaneously the ocular blood flow in relation to the ocular perfusion pressure (OPP) and the autoregulatory capacity (AC) of the ocular perfusion in both eyes without dilating the pupils. **Purpose:** The objective was whether OPFA examination of the ocular hemodynamics in healthy volunteers of different ages can be reproduced at a specific point in time. **Methods and material:** The present study was planned as a controlled monocentric, prospective, one-arm study. The study was aimed at demonstrating whether measurements with the OPFA device produced by taberna pro medicum (tpm), Lüneburg, Germany are reproducible. A total of 145 OPFA examinations (290 eyes) were carried out on 47 healthy subjects. The subjects were initially examined by two (different) examiners. In the second step, 13 healthy eyes subjects were examined several times by the two examiners, whereby each subject was examined twice by two examiners in order to simultaneously determine the repeatability and the reproducibility of the measurements in a complex statistical model. The following OPFA measurements were checked: retinal and ciliary OPP, retinal and ciliary blood pressure, the ocular pulse blood volumes and the AC. A two-factorial analysis of variance was used for the test (1st factor: test subject, 2nd factor: investigator [operator] and interactions between test subject and investigator). **Statistical methods:** The resulting data was made available to SOSTANA GmbH in the form of EXCEL files. After appropriate data processing and data control, the medical data was transferred to SPSS format in CRO SOSTANA GmbH for further processing with the statistics program system IBM © SPSS © Statistics. With the help of the two-factorial analysis of variance (ANOVA), the repeatability and reproducibility) were tested. **Results:** The statistical evaluation started with a descriptive statistic for the examined subjects and all measurements, whereby the results were always indicated separately for both eyes and based on which examiner conducted the test. The OPFA measurements yielded statistically significant results, that is the device is able to differentiate between the test subjects and does not show an operator effect or an interaction effect. **Conclusion:** The OPFA device produces reproducible and stable measurement results to assess ocular hemodynamics and recognize early on any circulatory disturbances in the eye.

„Es ist nicht genug, zu wissen - man muss auch anwenden. Es ist nicht genug, zu wollen
- man muss auch tun.“ Johann Wolfgang von Goethe

1 Einleitung und Aufgabenstellung

Der Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA) der Firma taberna pro medicum (tpm) Lüneburg ist eine Entwicklung von W.-D. Ulrich und Ch. Ulrich im Rahmen eines Forschungs-Kooperations-Projektes mit der Firma tpm, gefördert durch das BMWi (Bundesministerium für Wissenschaft und Technik) Berlin: KU2768701. Das OPFA-Gerät hat folgende Funktionen:

- Registrierung des pulsatilen okulären Blutflusses in Relation zum okulären Perfusionsdruck
- Messung des okulären Perfusionsdruckes (OPP),
- Messung des okulären Blutdruckes (OBP),
- Messung des okulären Pulsblutvolumens (PV),
- Messung der autoregulatorischen Kapazität (AC) der okulären Perfusion.

Die Datenaufnahme der okulären Pulsblutvolumina erfolgt in Relation zum okulären Perfusionsdruck simultan an beiden Augen ohne Erweiterung der Pupillen und benötigt in Abhängigkeit von der Höhe des Systemblutdruckes des Patienten ca. 50 bis 80 Sekunden. Als Anwendungsgebiete gelten alle okulären und systemischen Erkrankungen, die zu einer Störung der okulären Perfusion führen können (Ulrich, Ulrich & Moeller 2021):

- Arterielle und venöse retinale und ziliare Durchblutungsstörungen und Verschlussprozesse,
- Stenosen und Verschlüsse der großen zuführenden Hirn-Arterien (A. carotis interna und externa, A. subclavia, A. carotis communis, Truncus brachiocephalicus),
- hereditäre und degenerative retinale und choroidale Erkrankungen,
- Arteriitis temporalis (Morbus Horton) diagnostisch und als Therapiekontrolle zur frühzeitigen Erfassung von Rezidiven,
- Diabetes mellitus,
- systemische Hypertonie und Hypotonie,
- und altersbedingte Makuladegeneration.

Hauptanwendungsgebiet ist das Glaukom (Ulrich, Wernecke, Moeller et al. 2015). Mit dem Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA) ist es erstmals möglich, den okulären Perfusionsdruck, den okulären Blutdruck, die okulären Pulsblutvolumina in Relation zum

okulären Perfusionsdruck und die autoregulatorische Kapazität der okulären Perfusion zu messen. Um die mit dem OPFA-Gerät erhaltenen Daten sicher benutzen zu können, ist es erforderlich, zu prüfen, ob die Messwerte reproduzierbar erhoben werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an gesunden Probanden im Rahmen einer kontrollierten prospektiven, einarmigen Studie zu untersuchen, ob die mit dem OPFA erhobenen Messwerte einer statistischen Überprüfung auf Messfähigkeit des verwendeten Gerätes genügen. Es wurden sowohl die Wiederholbarkeit als auch die Reproduzierbarkeit der Messungen mit statistischen Methoden untersucht.

2 Grundlagen

2.1 Anatomische Grundlagen der Blutversorgung des Auges, des vorderen Optikus-Abschnittes und der Orbita

Die frühesten Beschreibungen der arteriellen Versorgung der Orbita stammen von Cassebohm (1734), Mayer (1777), Zinn (1780) und von Haller (1781) (zitiert nach Ulrich, Ulrich & Moeller 2021). Der Rostocker Anatom Meyer (1887) wird von Hayreh 1958 als Pionier der ersten exakten Beschreibung der A. ophthalmica bezeichnet, da er erstmals an 20 Fällen den Verlauf der A. ophthalmica und ihrer Äste ausführlich darstellte. Die umfangreichsten Untersuchungen zur Blutversorgung der Orbita, des Auges und des Sehnervenkopfes machten Hayreh und seine Arbeitsgruppe seit 1958 (Hayreh 1958, 1963a, b, c, Hayreh & Dass 1962a, b, c). Die okuläre Blutversorgung erfolgt über zwei voneinander sowohl anatomisch als auch funktionell getrennte Blutgefäßsysteme, dem retinalen und dem ziliaren (uvealen) System, die beide aus der A. ophthalmica entspringen.

2.1.1 Arteria ophthalmica

Die A. ophthalmica ist der erste größere Ast der A. carotis interna nach deren Eintritt in die Schädelhöhle. Sie verlässt die mittlere Schädelgrube durch den Canalis opticus und zieht durch den Anulus tendineus communis in die Augenmuskelpyramide. Hier liegt sie zunächst lateral, um dann medial über den N. opticus mit dem M. obliquus superior nach vorn zu ziehen und in zwei kleinen Endästen zu enden, der A. dorsalis nasi und der A. supratrochlearis. Die A. ophthalmica ist ein echtes Hirngefäß, das die Orbita und das Auge versorgt, wobei zahlreiche Anastomosen zum Stromgebiet der A. carotis externa

bestehen. Selten entspringt die A. ophthalmica aus der A. meningia media, einem Ast der A. carotis externa. Nach Hayreh und Dass (1962a) erfolgte in 6 von 100 Fällen die Blutversorgung fast ausschließlich aus der A. carotis externa. Zahlreiche Arterien zweigen sich im Verlauf der A. ophthalmica ab. Neben dem Auge versorgen sie auch weitere Strukturen, beispielsweise die Tränendrüse oder Teile der Lider. Im Folgenden werden ausschließlich Arterien berücksichtigt, die der Versorgung des Auges und des Sehnervs dienen.

2.1.2 Uvea, Arteriae ciliares

Die Uvea besteht aus der Aderhaut (Chorioidea), dem Ziliarkörper (Corpus ciliare) und der Regenbogenhaut (Iris). Man kann die Chorioidea von außen nach innen in mehrere Schichten unterteilen (Wolff 1948, Hayreh 1974a, b, c):

- Lamina suprachorioidea: eine skleranahe pigmentierte Bindegewebsschicht. In ihr sind größere Arterien und Venen eingebettet („Haller'sche Schicht“);
- Lamina vasculosa: sie ist die Schicht der Gefäße mit mittlerer Größe (Sattler'sche Schicht), der Übergang zwischen den relativ großkalibrigen Arteriolen der Lamina vasculosa (20-90 µm) und der Choriokapillaris erfolgt bei nahezu rechtwinkligem Abgang, dabei bilden die mikrozirkulatorischen Einheiten oder Lobuli mosaikartig die
- Lamina choriocapillaris: die Kapillardurchmesser der Choriokapillaris sind im Vergleich zu anderen Körperregionen relativ groß, sie betragen am hinteren Pol 9-20 µm und am Äquator 10-50 µm.
- Als innerste Schicht findet sich die Lamina basalis chorioideae, die sog. „Bruch'sche Membran“. Es ist eine feine Membran mit Filterfunktion, die direkt an das Pigmentepithel der Netzhaut angrenzt.

Für die hohe Durchblutung der Chorioidea ist das umfangreiche dreidimensionale Gefäßnetz zahlreicher Aderhautgefäße und die relativ großkalibrigen Kapillaren mit niedrigem vaskulärem Widerstand verantwortlich (Alm 1992, Richard 1992). Eine weitere Besonderheit sind die Endothelien vom „fenestrated type“, d.h., sie besitzen Poren mit einem Durchmesser von 55 - 60 nm, die von einer 3 nm dicken Membran bekleidet sind. Diese Poren sind nicht nur für Flüssigkeiten, sondern auch für kleine Moleküle (z.B. Fluoreszein) bis zu einem Molekulargewicht von 17000 Dalton gut durchlässig.

Die Endothelzellen der übrigen chorioidalen Gefäße besitzen wie die retinalen Gefäße und Kapillaren sogenannte „Zonulae occludentes“. Sie sind nicht permeabel für kleine Moleküle.

2.1.2.1 Einteilung der Ziliararterien nach anatomischer Lage, Morphologie und Funktion

Die Aderhaut wird aus den Arterien und Ästen der A. ophthalmica versorgt. Nach Hayreh und Dass (1962c) gehen von der A. ophthalmica eine (3%), zwei (48%), drei (39%), vier (8%) oder fünf (2%) Haupt-Ziliararterien (main posterior ciliary arteries; MPCAs) ab.

In 90% der Fälle finden sich zwei bis drei Haupt-Ziliararterien, die Hayreh als medial, lateral und superior, der Anordnung innerhalb der Orbita entsprechend, bezeichnete. Die mögliche Variation der Anzahl und der Lokalisation der hinteren Ziliararterien bestimmt das Muster der nachfolgenden davon abhängigen Blutversorgung.

Die MPCAs ziehen entlang des N. opticus nach vorn und teilen sich in ihrem Verlauf in mehrere Äste: Etwa 10-20 kurze hintere Ziliararterien (short posterior ciliary arteries; SPCAs) und 2 lange Ziliararterien (long posterior ciliary arteries; LPCAs). Man unterscheidet nach Hayreh & Dass (1962c) und Hayreh (1995) 2 Typen:

- a) Paraoptische SPCAs: Hier handelt es sich um nur wenige kleine Ästchen, die in die Sklera dicht am Optikus eintreten. Die Gefäßäste der medialen und lateralen „paraoptic SPCAs“ bilden eine arterioläre Gefäßanastomose um den N. opticus, den „Zinn-Haller-Gefäßring“.
- b) Distale SPCAs: Die Mehrzahl durchbohrt die Sklera in geringem Abstand vom N. opticus medial und lateral, sie ziehen strahlenförmig in Richtung Äquator. Die temporalen distalen SPCAs betreten das Auge in der Region der Makula. Die beiden langen hinteren Ziliararterien (LPCAs) treten je eine medial und eine lateral in das Auge ein, sie versorgen den vorderen Anteil der Chorioidea und ziehen zum Ziliarkörper und zur Iris. Von muskulären Ästen der A. ophthalmica entspringen vordere ziliare Arterien (Anterior ciliary arteries, ACAs), die im vorderen Teil der Sklera in das Auge eintreten und mit Ästen der LPCAs anastomosieren. Gefäßäste der LPCAs und der ACAs bilden den Circulus arteriosus iridis major und von dort abgehenden Ästen den Circulus arteriosus iridis minor im Bereich des Pupillenrandes.

Die Aa. ciliares dringen entweder von vorn oder von hinten in den Bulbus ein, während die Venen das Auge im Äquatorialbereich als Venae vorticosae (4-6 an der Zahl) verlassen. Arterien und Venen laufen also nicht parallel wie in anderen Organen.

Die Choriokapillaris liegt dicht an der azellulären Bruch'schen Membran auf der basalen Seite des retinalen Pigmentepithels (RPE). Sie zeigt in ihrem Aufbau eine charakteristische Struktur. Sie besteht aus zahlreichen läppchenförmigen Kapillar-Einheiten verschiedener Gestalt. Ein typisches vaskuläres Läppchen besteht aus einer afferenten Arteriole, die sich in mehrere (ca. 4 bis 5) präkapilläre Äste aufteilt und dabei sternförmig jeweils ein kapilläres Netzwerk bildet. Umgeben wird das vaskuläre Läppchen von postkapillären blutabführenden Venolen (Hayreh 1974c).

Die chorioidalen kapillären Lobuli sind submakulär am kleinsten (30-50 µm) und werden nach peripher deutlich größer und betragen im äquatorialen Bereich bis 200 µm im Durchmesser (Richard 1992).

2.1.3 Arteria centralis retinae

Nach Hayreh und Dass (1962a, b) geht die A. centralis retinae ohne Ausnahme von der A. ophthalmica ab. Die Reihenfolge des Abganges der Äste der A. ophthalmica ist dabei von ihrem Verlauf abhängig. Überkreuzt die A. ophthalmica den N. opticus, entspringt die A. centralis retinae als erstes Hauptgefäß oft gemeinsam mit der A. ciliaris posterior medialis. Zieht die A. ophthalmica unter dem N. opticus entlang, ist die A. centralis retinae häufig der zweite von der A. ophthalmica abgehende Ast. Außer den größeren Ästen der A. ophthalmica werden noch zahlreiche feinste Äste gesehen, die von der A. ophthalmica selbst oder von ihren Ästen entspringen, wovon zahlreiche zum N. opticus ziehen.

Bei der Gefäßversorgung der Netzhaut handelt es sich um ein End-Arterien-System ohne Anastomosen. Ein Verschluss eines Netzhautgefäßes oder eines Netzhautgefäßastes führt im nachgeschalteten Versorgungsgebiet stets zu einem Infarkt. In ca. 25% der menschlichen Augen befindet sich eine zilioretinale Arterie, welche die zentrale makuläre Region mit Blut versorgt (Hayreh 1963d; Riva, Alm und Pournaras 2011).

Die A. centralis retinae tritt etwa 10- 15 mm hinter dem Bulbus in den N. opticus ein und zieht zentral im Optikus zur Papilla nervi optici. Dort teilt sie sich in zwei Hauptäste, die sich weiter teilen in die retinalen Arteriolen Aa. retinales temporales superior und inferior sowie die Aa. retinales nasales superior und inferior. Jeder dieser vier großen Gefäßäste versorgt jeweils einen Quadranten der Netzhaut.

Die retinalen arteriolen Gefäße werden von den retinalen Venen begleitet und liegen in der Nervenfaserschicht der Retina dicht an der inneren Grenzmembran und in enger räumlicher Beziehung zu Astrozyten (Mackenzie & Cioffi 2008).

Die Kapillaren bilden ein zweischichtiges Netzwerk. Die erste Schicht liegt in der Nervenfaserver- und Ganglienzellschicht (oberflächliches Kapillarnetz) und die zweite tiefere Schicht in der inneren Körnerschicht (tiefes retinales Kapillarnetz). Peripapillär liegt ein zusätzliches Netz von Kapillaren in der oberflächlichen Nervenfaserschicht, die sog. „radial peripapillary capillaries“ (Henkind 1967). Zentral am hinteren Pol verbleibt eine kapillarfreie Zone von einem Durchmesser von 400-500 µm. In der äußersten retinalen Peripherie liegt eine ca. 1,5 mm breite avaskuläre Zone. Die retinalen Arteriolen sind ebenfalls von einem kapillarfreien Gebiet umgeben.

2.1.4 Blutversorgung des Sehnervenkopfes

Am Sehnervenkopf lagern sich die A. und V. centralis retinae zu einem Gefäßstamm übereinander. Unter dem Terminus „Sehnervenkopf“ versteht man den distalen Abschnitt des N. opticus, der dem Augeninnendruck ausgesetzt ist (Hayreh 1978). Er hat auch für diesen Bereich eine segmentale Versorgung nachgewiesen (Hayreh 1975b,1978). Die SPCAs sind die Hauptquelle der Blutversorgung des prälaminaeren und des retrolaminaeren Abschnittes des Optikus via „Hauptarterien“, SPCAs und der peripapillären Chorioidea. Hayreh (1995) unterteilt den anterioren Anteil des Sehnervs in vier Abschnitte:

- a) Oberflächliche Nervenfaserschicht: Auf der Oberfläche des Sehnervenkopfes befinden sich retinale Arteriolen und Kapillaren. Die Arteriolen der Papillenoberfläche bilden ein durchgehendes Netz mit den Arteriolen und den Kapillaren der peripapillären Retina sowie mit den langen radialen peripapillären feinen Gefäßen (Henkind 1967). In einigen Fällen wird der temporale oberflächliche Bereich des Sehnervenkopfes von ziliaren Gefäßen aus der prälaminaeren Region stammend oder von einer zilioretinalen Arterie versorgt;
- b) Prälaminaere Region: Die Region zwischen der oberflächlichen Nervenfaserschicht und der Lamina cribrosa wird von feinen ziliaren Gefäßästen aus der peripapillären Region und von Gefäßen aus dem Zinn-Haller-Gefäßkranz versorgt. Sie ziehen durch die Chorioidea und geben dort auch Äste zur Chorioidea ab. Die A. centralis retinae trägt nicht zur Versorgung dieses Abschnittes bei. Auch in der

prälaminaire Region liegt eine segmentale Versorgung entsprechend der Verteilung der ziliaren Zirkulation vor;

- c) Lamina cribrosa-Region: Die Lamina cribrosa-Region wird von ziliaren Gefäßen (direkte Gefäßäste der kurzen hinteren Ziliararterien) und via Gefäßkranz nach Zinn-Haller (Oliver 1990) versorgt. Der intraskleral liegende Zinn-Haller-Gefäßkranz wird aus paraoptischen lateralen, medialen und superioren SPCAs gebildet;
- d) Retrolaminare Region: Diese Region wird vorwiegend von rekurrenten pialen Gefäßästen des Zinn-Haller-Gefäßkranzes, von Ästen der SPCAs sowie von pialen Ästen der A. centralis retinae und anderen orbitalen Gefäßen versorgt.

2.1.5 Wasserscheiden-Zonen (Watershed Zones)

Der Grenzbereich zwischen den Versorgungsgebieten zweier angrenzender Endarterien wird als „Wasserscheiden-Zone“ bezeichnet. Es handelt sich dabei um ein Versorgungsgebiet, das bei Verminderung des Perfusionsdruckes als erstes Mangel leidet („letzte Wiese“). Durchblutungs-Insuffizienz im Bereich der ziliaren Zirkulation führt zu charakteristischen ischämischen Läsionen und zu Erkrankungen im ziliaren Stromgebiet einschließlich Sehnervenkopf und Retina (Hayreh 1985).

2.1.6 Der venöse Abfluss

Hayreh (2006) beschreibt das orbitale Venensystem als „complex, highly variable and confusing“. Umfassende Untersuchungen stammen von Henry (1959) und von Cheung & McNab (2003). Die mit den Arterien verlaufenden Venen der Retina leiten das Blut in die V. centralis retinae ab, welche parallel zur A. centralis retinae verläuft. Die V. ophthalmica superior sammelt das Blut aus dem Bulbus und der oberen Orbita (sowie von Augenlid und Siebbeinzellen). Sie mündet nach Verlassen der Orbita durch die Fissura orbitalis superior in den Sinus cavernosus. Die V. ophthalmica inferior verläuft am Boden der Orbita, hat Zuflüsse aus der Nasenhöhle, Anastomosen mit der V. facialis und mündet entweder in die V. ophthalmica superior oder durch die Fissura orbitalis inferior in den Plexus pterygoideus.

Aus der Chorioidea erfolgt der venöse Abfluss durch ein komplexes venöses Netz, das sich in den Vortex-Venen vereinigt. Die Vortex-Venen nehmen zusätzlich auch das Blut aus der Ziliarkörper- und der Iris-Zirkulation auf. Die sehr variabel angelegten 4-7 Vortex-

Venen entleeren sich in die V. ophthalmica superior und in die V. ophthalmica inferior und verlassen die Orbita zum Sinus cavernosus ziehend.

2.2 Regulation der okulären Durchblutung

Die okuläre Durchblutungsregulation ist äußerst komplex. Ursache hierfür sind unter anderem die beiden anatomisch und funktionell sehr differenten Kreislaufsysteme: der retinale Kreislauf perfundiert die inneren Schichten der Netzhaut, während der uveale (ziliare) Kreislauf die äußeren Schichten der Netzhaut einschließlich der Photorezeptoren via Chorioidea per diffusionem sowie Iris und Ziliarkörper versorgt.

Der Hauptanteil des Blutes aus der A. ophthalmica entfällt dabei auf den uvealen Kreislauf (etwa 95-98%) und nur zu 2-5% auf das retinale Gefäßsystem (Alm & Bill 1970, Alm 1972, Bill 1975). Der Blutfluss in den Geweben wird durch den vaskulären muskulären Tonus bestimmt, der durch das Zusammenspiel und die Wechselwirkung multipler Mechanismen (metabolische, myogene, neurogene, humorale) kontrolliert und moduliert wird, wobei vom vaskulären Endothelium und von Gliazellen abgegebene Substanzen entscheidend und vermittelnd involviert sind.

2.2.1 Regulation der retinalen Durchblutung

Die retinale Durchblutung erfolgt autoregulativ, darunter versteht man die Fähigkeit, dass die Durchblutung eines vaskulären Bettes trotz Änderung des Perfusionsdruckes über einen bestimmten Bereich konstant gehalten wird (Bayliss 1902, Guyton, Jones & Coleman 1973).

Soll diese Regulationsleistung ohne neurale und ohne anderweitige hämodynamische Effekte untersucht werden, kann dieses nur an isolierten Geweben oder Organen geschehen. In einem solchen Fall spricht man von Autoregulation im engeren Sinne („strict sense“). Diesem idealen Modell kommt die Retina sehr nahe, da die retinalen Kapillaren einen Durchmesser von nur 5 - 7 μm besitzen und die endothelialen Zellen von einer Basalmembran mit zahlreichen Perizyten umgeben sind (dichte Blut-Retina-Schranke). Der Blutfluss wird aktiv reguliert, dabei wirken lokale Faktoren, die den vaskulären Tonus der retinalen Widerstandsgefäße modulieren (Pournaras 1996). Diese vasoaktiven Substanzen werden von den vaskulären Endothelien und von neuralen Gewebsstrukturen (Gliazellen), die die Gefäße umgeben, abgegeben (sogenannte „neurovaskuläre Kopplung“).

2.2.2 Regulation der Durchblutung der Chorioidea

Die klassischen Beschreibungen des chorioidalen Gefäßsystems gingen nach den anatomischen Studien davon aus, dass ausgeprägte Anastomosen auf allen Ebenen der chorioidalen Versorgung bestehen. Erst die in-vivo-Studien mit der Fluoreszenzangiographie (FAG) von Hayreh (1974a, b, c), insbesondere auch Studien mit verschiedenen Füllungsmedien konnten zeigen, dass die anatomischen Untersuchungen nicht die tatsächlichen Durchblutungsverhältnisse der Chorioidea widerspiegeln (Hayreh (1975a, 1995).

Die ersten Untersuchungen zur Regulation der Durchblutung der Chorioidea sind ausschließlich tierexperimentell durchgeführt worden. Mittels der „Partikel-Verteilungs-Methode“ (mit radioaktiv markierten Mikrosphären) konnte die Verteilung des Blutes in verschiedenen Geweben des Auges verschiedener Tierrassen (Kaninchen, Katzen, Affen) quantitativ bestimmt werden (Flohr und Kaufmann 1971, Alm, Bill & Young 1973, Törnquist & Alm 1979, Linsenmaier 1986). Der chorioidale Blutfluss liegt (tierexperimentell gemessen) zwischen 500 und 2000 $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ (Yu, Alder, Cringle et al. 1988). Bei der Netzhaut des Affens und des Schweins (Törnquist & Alm 1979) kommen 65% des Sauerstoffs und 75% der Glukose aus der Chorioidea. Wiederum Alm und Bill haben 1973 an narkotisierten Affen unter Verwendung von radioaktiv markierten Albumin-Kügelchen eine Durchblutungsgröße von $677 \pm 67 \text{ mg}/\text{min}$ für die Aderhaut, $81 \pm 6 \text{ mg}/\text{min}$ für den Ziliarkörper, $8 \pm 1 \text{ mg}/\text{min}$ für die Iris und $34 \pm 2 \text{ mg}/\text{min}$ für die Retina gefunden.

Es wurden erhebliche regionale Differenzen des chorioidalen Blutflusses detektiert (Alm & Bill 1973), wobei submakuläre und peripapilläre Chorioidea am stärksten perfundiert wurden (beim Affen etwa um das 5- bis 10-fache der mittleren und peripheren Regionen).

Messungen des normalen retinalen Blutflusses beim Menschen mit der Doppler Fourier-Domain Optische Kohärenz Tomographie (OCT) ergaben 40,8 - 52,9 $\mu\text{l}/\text{min}$ (Wang, Lu, Gil-Flamer et al. 2009). Man erkannte zudem eine lineare Beziehung zwischen chorioidaler Durchblutung und okulärem Perfusionsdruck: Die durch eine Erhöhung des Augennendruckes hervorgerufene Verminderung des okulären Perfusionsdruckes führt zu einem linearen Abfall der chorioidalen Durchblutung (Alm & Bill 1970, 1972, 1987). Eine Verminderung des okulären Perfusionsdruckes durch Erniedrigung des mittleren arteriellen Druckes bei konstant gehaltenem Augendruck verändert den chorioidalen Blutfluss beim Säugetier (Kaninchen) nicht (Kiel & Shepherd 1992), was als Vorliegen einer effektiven myogenen lokalen chorioidalen Regulation (effektive chorioidale Autoregulation)

gedeutet wurde. Kiel's Experimente am Kaninchen führten ihn zu der Hypothese, dass die myogene Autoregulation der Chorioidea die vom mittleren arteriellen Druck abhängigen chorioidalen Blutvolumen-Änderungen minimiert und damit auch die davon abhängigen Augendruck-Fluktuationen vermindert. Die Kiel'schen Arbeiten (Kiel 1994, 1999) müssen als Schlüsselarbeiten zur Frage der chorioidalen Durchblutungsregulation angesehen werden.

Im weiteren Verlauf führten die Mitarbeiter um Schmetterer weiterführende Untersuchungen durch, die entscheidend zur Aufklärung der chorioidalen Regulation beigetragen haben (Reitsamer & Kiel 2002; Luksch, Polska, Imhof et al. 2003; Fuchsjäger-Mayrl, Luksch, Malec et al. 2003; Polska, Luksch Schering et al. 2003; Polska, Simader, Weigelt et al. 2007; Boltz, Schmidl, Weigert et al. 2011; Boltz, Schmidl, Werkmeister et al. 2013; Schmidl, Boltz, Kaya et al. 2014; Schmidl, Schmetterer, Witkowska et al. 2016). Untersuchungen von W.D. Ulrich, Ch. Ulrich und Mitarbeitern zur Durchblutungs-Regulation der Chorioidea zeigten (Ulrich & Ulrich 1993; Ulrich, Helm, Ulrich et al. 1993; Ulrich 1995, 1996; Ulrich; Ulrich, Barth et al. 1996; Ulrich & Ulrich 1995; Ulrich, Moeller, Ulrich et al. 2007), dass die peripapilläre Aderhaut die Fähigkeit zur autoregulatorischen Sicherung der Blutversorgung des vorderen Optikus-Abschnittes besitzt. In einer 2019 publizierten Studie kommt die Arbeitsgruppe um Schmetterer (Popa-Cherecheanu, Schmidl, Werkmeister et al. 2019) zu folgenden Schlussfolgerungen: die chorioidale Regulation ist bei Änderung des okulären Perfusionsdruckes sehr komplex, und die chorioidale Perfusion hängt vor allem stark vom Augeninnendruck (IOP) ab.

Wegen der hohen Durchblutung ist die arteriovenöse Differenz für Sauerstoff und für Glukose sehr niedrig im Vergleich zur Retina (Hickam, Frayser & Ross 1963). Die chorioidale Durchblutung spielt eine zentrale Rolle bei der Versorgung der Netzhaut mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie für den Abtransport der Stoffwechselprodukte. Messungen des Profils des Sauerstoffdruckes durch die Retina (Linsenmaier 1986) zeigen, dass die avaskuläre äußere Netzhaut von der Aderhaut per Diffusion versorgt wird. Die Fovea centralis, die keine retinalen Gefäße besitzt, wird ausschließlich von der Chorioidea ernährt. Die chorioidalen Kapillaren sind mit 8 bis 20 μm sehr weit und besitzen keine Perizyten. Diese weiten Kapillaren mit ihrem niedrigen vaskulären Widerstand sind die Ursache für die hohe Durchblutung der Chorioidea.

2.2.3 Regulation der Blutversorgung des Sehnervenkopfes

Die Blutversorgung des vorderen Optikus erfolgt fast ausschließlich durch hintere Ziliararterien mit Ausnahme der oberflächlichen Nervenfaserschicht der Papilla nervi optici und einiger zentripetaler Äste der A. centralis retinae zum retrolaminaren Optikus-Abschnitt. Die an den prälaminaeren Optikus-Abschnitt angrenzende peripapilläre Chorioidea trägt auch zur Blutversorgung des vorderen Optikus per diffusionem bei (Heimann & Molitor 1979). Wie in der Retina fehlt im Optikus eine autonome vaskuläre Regulation. Die segmentale Struktur der ziliaren Blutversorgung trifft auch für den Sehnervenkopf zu, und die afferenten Gefäße fungieren als funktionelle Endarterien.

Von Bedeutung für die Versorgung des Sehnervenkopfes sind Wasserscheidenzonen zwischen den hinteren Ziliararterien, deren Lage vom jeweiligen individuellen Vaskularisations-Muster der ziliaren Zirkulation abhängt. Ungünstige Versorgungsbedingungen liegen z. B. vor, wenn der Sehnervenkopf vollständig oder teilweise in eine Wasserscheidenzone einbezogen wird. Schon 1974 hat Ernest aus seinen Untersuchungen an Rhesus-Affen die Schlussfolgerung gezogen, dass die Gefäß-Versorgung des vorderen Optikus über eine autoregulatorische Funktion verfügt. Aus seinem Versuch am Menschen hat er darüber hinaus geschlussfolgert, dass für die Pathogenese des Glaukoms eine Störung des lokalen homöostatischen Mechanismus angenommen werden muss.

Durch weitere tierexperimentelle Untersuchungen mit invasiven Techniken (Geijer & Bill 1979) konnte für den Optikus eine leistungsfähige Autoregulation nachgewiesen werden. Da eine echte Durchblutungsmessung der Gefäßversorgung des Sehnervenkopfes bei Änderung des Augendruckes bzw. Perfusionsdruckes am Menschen nicht möglich war, wurden die visuell evozierten kortikalen Potentiale (VECP) als Kriterium für eine Beeinträchtigung der Blutversorgung bei artifizieller Erhöhung des Augendruckes verwendet (Fox, Blake & Bourn 1973; Benedict, Bartl, Hiti et al. 1974; Bartl & Benedict 1975; Ulrich 1976; Bartl 1978).

Als Kriterium zur Abschätzung von druckinduzierten Änderungen der Durchblutung des Auges und des Optikus wurde dem lichtreizinduzierten VECP das pattern reversal VECP (prVECP) wegen der geringeren Variabilität der Messparameter vorgezogen. Die so entwickelte Untersuchungsmethode des VECP-Drucktoleranztestes wurde als VECP-Dynamographie oder Elektro-Enzephalo-Dynamographie (EEDG) (Ulrich, Bohne, Reimann et al. 1980; Ulrich, Bohne, Niederländer et al. 1982a; Ulrich & Ulrich 1982; Ulrich, Bohne,

Wernecke et al. 1982b; Ulrich, Ulrich, Bohne 1986a, b) in Anlehnung an den Begriff Elektro-Retino-Dynamographie (ERDG) von Wulfing (1964) bezeichnet. Da die Saugnapf-Okulopression Refraktionsänderungen hervorruft, die die Ergebnisse der VECP-Ableitung nicht unerheblich verfälschen kann, wurden zunächst harte Kontaktlinsen zu deren Kompensation verwendet (Ulrich, Ulrich, Gerewitz, Teubel 1989; Schiefer, Wilhelm, Zrenner et al. 1991; Rohrwacher, Ulrich, Bernd et al. 1992; Bernd, Ulrich, Teubel, Rohrwacher 1993; Rohrwacher, Bernd, Ulrich et al. 1994; Schiefer, Ulrich, Ulrich et al. 1994). Die abweichenden Resultate der Arbeitsgruppe von Stodtmeister und Pillunat (Pillunat, Stodtmeister, Wilmanns et al. 1985, 1986 a, b; Pillunat & Stodtmeister 1987, 1989, Pillunat, Stodtmeister, Marquardt et al. 1988, Stodtmeister & Pillunat 1989, 1990, 1991, 1993; Stodtmeister, Pillunat, Wilmanns 1988, 1990; Stodtmeister, Wilmanns, Pillunat et al. 1991) erklären sich dadurch, dass sie bei ihren Untersuchungen keine Korrektur der durch die Saugnapf-Methode hervorgerufenen Refraktionsänderungen vornahmen.

Die EEDG hat sich wegen des zu hohen Aufwandes – Verwendung von formstabilen Kontaktlinsen bei der Untersuchung - nicht in die tägliche klinische Praxis einführen lassen.

Durchblutungs-Messungen am menschlichen Optikus wurden erst mit der nicht-invasiven „Laser Doppler Velocimetry (LDV)“ und der „Laser Doppler Flowmetry (LDF)“ möglich. Dabei handelt es sich um eine Untersuchungstechnik, mit der die relative Blutgeschwindigkeit in der Mikrozirkulation gemessen wurde. Riva, Grunwald und Sinclair haben bereits 1982 mit der LDV eine Autoregulation des Sehnervenkopfes bestätigt.

Zahlreiche Arbeiten mit LDV und LDF folgten (Hollo, Greve, van den Berg et al. 1997; Hollo, van den Berg & Greve 1996; Michelson, Groh & Langhans 1996; Nicoleta, Hnik, Drance 1997; Hayreh 1997; Petrig, Riva & Hayreh 1999; Michelson, Schmauss, Langhans et al. 1996), die die Durchblutung des Sehnervenkopfes untersuchten.

Pillunat und Mitarbeiter (Pillunat, Anderson, Knighton et al. 1996, 1997) sowie Riva und Mitarbeiter (Riva, Hero, Titze et al. 1997) haben mit der LDF eine effektive Autoregulation der Durchblutung des Sehnervenkopfes während der Perfusionsdrucksenkung durch Augendruck-Erhöhung mit der Saugnapf-Methode gefunden. Die Durchblutung wird danach etwa bis zu einem Augendruck von 35 mmHg konstant gehalten.

Heute unterscheidet man nach der Schnelligkeit der Reaktion zwei Typen der Autoregulation (Prada, Harris, Guidoboni et al. 2016): statische und dynamische Autoregulation (sAR und dAR).

Die sAR benötigt einige Minuten zur Einstellung und beinhaltet myogene, neurogene und metabolische Faktoren, die dAR reagiert nach wenigen Sekunden und ist vorwiegend korreliert zu neuronalen Aktivitäten. Für die in vivo Studien des Sehnervenkopfes wurden neben LDF und Color Doppler Imaging (CDI) auch Laser Speckle Flowgraphy (LSFG) und OCT-Angiographie verwendet. Keine dieser Untersuchungstechniken erlaubten eine volumetrische Blutmessung in absoluten Einheiten, sie liefern jedoch Messwerte für den Blutfluss im Sehnervenkopf in willkürlichen Ersatz-Einheiten („surrogates“). In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Durchblutung des Sehnervenkopfes autoreguliert ist (Movaffaghy, Chamot, Petrig et al. 1998; Riva, Hero, Titze et al. 1997; Pillunat, Anderson, Knighton et al. 1997; Boltz, Schmidl, Werkmeister et al. 2013; Chiquet, Lacharme, Riva et al. 2014).

2.2.3.1 Änderung des okulären Perfusionsdruckes durch Erhöhung des Augendruckes

Bei Verminderung des okulären Perfusionsdruckes durch Augendruck- Erhöhung mit einem Saugnapf zeigte sich beim Menschen eine effektive Autoregulation bis zu einem Augendruck von ca. 30 mmHg, während sie bei Glaukom-Patienten deutlich vermindert ist (Riva, Grunwald & Petrig 1986; Ulrich, Ulrich, Petzschmann et al. 1988). Ulrich und Ulrich (1987) konnten nachweisen, dass die autoregulatorische Kapazität des retinalen Stromgebietes ca. 20 - 30 mmHg beträgt, d.h., über einen Bereich von ca. 20 – 30 mmHg Augeninnendruckerhöhung bzw. Perfusionsdruckerniedrigung wird die retinale Durchblutung beim Menschen aufrechterhalten.

Nagel und Vilser (2004) konnten ebenfalls das autoregulative Verhalten der retinalen Arterien nachweisen.

2.2.3.2 Änderung des okulären Perfusionsdruckes durch Erhöhung des Systemblutdruckes

Zur Erhöhung des okulären Perfusionsdruckes können statische (isometrische) Belastungen, dynamische Belastungen, Lagewechsel und der Kaltwasser-Test („cold pressure test“) eingesetzt werden.

Eine isometrische Belastung erhöht die Herzfrequenz und den arteriellen Blutdruck. Die retinale Durchblutung bleibt unverändert, bis der mittlere okuläre Perfusionsdruck im Mittel 34-60% über die Ausgangswerte angestiegen ist (Dumskyj, Eriksen, Dore et al. 1996).

Die dynamische Belastung führt zur Systemblutdruck-Erhöhung und IOP-Senkung (Michelson, Groh & Grundler 1994), wobei die retinale Durchblutung praktisch unverändert bleibt (als Zeichen einer effektiven Regulation).

Der Lagewechsel vom Sitzen zum Liegen führt zur Senkung der Herzfrequenz, zu geringem Abfall des diastolischen arteriellen Blutdruckes und zur Erhöhung des Augendruckes. Die retinale Perfusion bleibt bei Gesunden unverändert (Feke & Pasquale 2008).

2.2.4 Okuläre Hämodynamik

Die Aufgabe der okulären Hämodynamik (Busse 1982) besteht in der adäquaten Versorgung der okulären Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen, in der Entsorgung von Stoffwechselprodukten, in der Verteilung von Wirkstoffen (Hormone, weitere zahlreiche essentielle Stoffe) sowie einer chemischen Kommunikation zur Aufrechterhaltung der vielfältigen und komplexen Funktionen dieses hochspezialisierten Organs Auge. Das Blutvolumen, das pro Zeiteinheit durch das Auge fließt, hängt ab

- vom okulären Perfusionsdruck (OPP),
- vom Strömungswiderstand des okulären Gefäßsystems (R_{oc}),
- vom Herzzeitvolumen (HZV) und
- vom totalen peripheren Widerstand (TPR).

Die treibende Kraft ist der vom Herzen erzeugte hydrostatische Druckgradient, der mit etwa 100 mmHg relativ groß ist. In den herznahen Venen und im rechten Vorhof beträgt der sog. zentrale Venendruck (ZVD) normal nur 2 - 4 mmHg. Das Blut wird vom Herzen stoßweise in das arterielle System ausgeworfen. Der Blutfluss erfolgt jedoch nicht stoßweise, sondern, durch die elastischen Gefäßeigenschaften hervorgerufen, pulsatil. Aorta, Pulmonalarterien und deren multiple Hauptzweige bilden ein elastisches Kanalsystem, das ein großes Blutvolumen aufnehmen kann. Das arterielle System arbeitet wie hydraulische Filter (analog „mechanical fluid systems“), die die Eigenschaft haben, fluktuierenden Fluss zu dämpfen. Diese Filter entsprechen in ihrer Funktion Widerstands-Kapazitäts-Gliedern in einem elektrischen Schaltssystem. Zwei Eigenschaften sind für eine hydraulische Filterung Voraussetzung: elastische Gefäße und Flusswiderstand. Das Durchfluss-Volumen übersteigt die Ruhe-Kapazität der Gefäße, bei der das Blut abfließen

kann, bestimmt durch den Abfluss-Widerstand. Die Gefäßwand wird elastisch gedehnt, wobei die in der Flüssigkeit enthaltene Energie in den Gefäßwänden gespeichert wird. Nach Ende der Austreibungsphase gehen die Gefäßwände mittels der elastisch gespeicherten Energie in ihre Ausgangslage zurück. Diese Eigenschaften der großen elastischen Gefäße wurden mit der Windkessel-Funktion (Windkesseltheorie) einer rhythmisch arbeitenden Feuerwehrrpumpe verglichen (E.H. und W. Weber & Frank zitiert nach Busse 1982). Ohne hydraulische Filterung würde das Blut stoßweise in Rechteck-Stößen fließen. Der Vorteil der hydraulischen Filterung im arteriellen System liegt 1. in der Erzeugung eines relativ stetigen (kontinuierlichen) Flusses durch die Kapillaren und 2. in der Verringerung der Arbeitslast des Herzens. Die Analyse des pulsatilen Blutflusses durch das kardiovaskuläre System ist durch die Komplexität relativ schwierig und aufwendig (Ulrich, Ulrich & Moeller 2021). Dennoch ist es möglich, mit den elementaren physikalischen Gesetzmäßigkeiten der Hydro- und Hämodynamik („fluid mechanics“) entscheidende und weiterführende Einblicke und Erkenntnisse über die kardiovaskuläre und okuläre Durchblutung zu erhalten (Busse 1982). Die Beziehung zwischen Druck, Blutfluss (Stromstärke) und Strömungswiderstand lässt sich durch das „Ohm´sche Gesetz“ beschreiben (hydraulische Version):

$$R = \frac{\Delta p}{Q}$$

d.h., unter Strömungswiderstand versteht man das Verhältnis zwischen treibender Kraft Δp und dem Stromzeitvolumen Q .

Δp ist die Differenz der gesamten Energie in einer Flüssigkeit zwischen zwei beliebigen Punkten, auch als Perfusionsdruck zu bezeichnen. In einem Gefäßabschnitt mit dem Radius r und der Länge l errechnet sich der Abflusswiderstand R unter Berücksichtigung der Viskosität η der strömenden Flüssigkeit zu

$$R = \frac{8}{\pi} \cdot \frac{\eta \cdot l}{r^4} \quad ,$$

wobei r der Radius in cm, η der Viskositätskoeffizient in $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^2$ und l die Länge des Rohres in cm anzunehmen ist. Durch Kombination mit dem Ohm'schen Gesetz:

$$Q = \frac{\Delta p}{R}$$

erhält man die Hagen-Poiseuille'sche Gleichung: $Q = \Delta p \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l}$.

Die wesentliche Aussage dieses Gesetzes besteht darin, dass bei einer gegebenen Druckdifferenz Δp die Höhe der Stromstärke vorwiegend vom Gefäßradius bestimmt wird. Das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz gilt für homogene Flüssigkeiten, für laminare Strömung, für von der Flüssigkeit benetzbare starre Röhren. Das Blut ist jedoch eine inhomogene Flüssigkeit, arterielle Gefäße sind elastisch, und es herrscht eine pulsierende Strömung. Demzufolge kommt es mit steigendem Druck zu einer Radiuszunahme entsprechend der Dehnungscharakteristik und der Puls-Form und damit zum Sinken des Strömungswiderstandes. Die Stromstärke steigt folglich stärker als nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz bei unverändertem Durchmesser zu erwarten wäre. In erster Näherung sind die Druck-Stromstärke- Beziehungen Potenzfunktionen mit einem Exponenten $n > 1$ (Wezler & Sinn 1953). Auch wenn der Blutkreislauf in vielen Bereichen von der Forderung für die Gültigkeit des Hagen-Poiseuille'schen Gesetzes abweicht, stellt es doch die wesentliche Grundlage zur Beurteilung der Hämodynamik des Kreislaufes dar. Wichtigster Inhalt ist, dass der Strömungswiderstand mit der 4. Potenz des Radius fällt. Eine Verdopplung des Radius verringert danach den Widerstand um das 16- fache. Eine geringe Vergrößerung der Gefäßweite um nur 20% vermindert den Widerstand um die Hälfte, wodurch der Durch-Fluss verdoppelt wird. Geringe Änderungen des Gefäßdurchmessers haben also eine große Änderung des Strömungswiderstandes zur Folge. Eine effektive Durchblutungsregelung ist damit durch Änderung der Gefäßweite, insbesondere im Bereich der Arteriolen gegeben.

2.2.5 Okuläre Blutdrucke und okuläre Perfusionsdrucke

Den Blutdruck, der für den Blutfluss durch das Auge verantwortlich ist, bezeichnet man als okulären Perfusionsdruck (OPP). Er ist die Differenz zwischen dem Blutdruck in den okulären Arterien, die in das Auge eintreten, und dem Venendruck an jenem Punkt, wo die Venen den Einfluss des Augeninnendruckes verlieren (Bill 1975). Der Venendruck ist praktisch identisch dem Augeninnendruck, d.h., der Venendruck wird an jenem Punkt, an dem die Venen das Auge verlassen durch den Augendruck festgelegt. Das Blut verlässt das Auge pulsatil (Ulrich, Ulrich, Moeller 2021). Mit jeder Pulswelle wird der Venendruck über die Barriere des Augendruckes angehoben (ca. 1,5 bis 3,0 mmHg) und gewährleistet so den Abfluss des venösen Blutes aus dem Auge. Er liegt demzufolge während des

Herzzyklus oft ein wenig höher als der Augendruck, im Mittel 1-2 mmHg. Es hat sich jedoch eingebürgert, den okulären Perfusionsdruck als Differenz zwischen dem Ophthalmika-Blutdruck und dem Augeninnendruck zu berechnen:

- $OPP = OBP - IOP$

OPP okulärer Perfusionsdruck

OBP okulärer Blutdruck

IOP Augeninnendruck

Da systolische und diastolische okuläre Drücke gemessen werden, erhält man für das retinale und für das ziliare System (Ulrich & Ulrich 1985a, b):

- $SOPPret = SOBPre$ t - IOP

- $SOPPcil = SOBPCil$ - IOP

SOPPret systolisch retinaler Perfusionsdruck

SOPPcil systolisch ziliarer Perfusionsdruck

SOBPre

t systolisch retinaler Blutdruck

SOBPCil systolisch ziliarer Blutdruck

Im diastolischen Bereich können retinales und ziliares Kreislaufsystem nicht getrennt werden, der diastolisch okuläre Perfusionsdruck wird als DOPP und der diastolisch okuläre Blutdruck als DOBP bezeichnet. Der mittlere wirksame arterielle System-Blutdruck wird durch die Fläche unter der Pulskurve bestimmt, wobei die Form der Pulskurve eine Rolle spielt. Da sich systolischer und diastolischer Blutdruck in manchen Kreislagsituationen (Lagewechsel, Vasokonstriktion, Hypovolämie) nicht parallel verhalten, ist die Angabe der arteriellen Mitteldrucke oft unzureichend. Die Berechnung des mittleren wirksamen Blutdruckes (MBP) erfolgt vereinfacht in Form von:

- $MBP = DBP + 1/3 (SBP - DBP)$

sowohl für den Oberarm-Blutdruck als auch für den okulären Kreislauf. Der Mitteldruck-Index a der Gleichung:

- $MBP = DBP + a (SBP - DBP)$

wird unterschiedlich angegeben. Wezler und Böger (1939) geben einen Faktor von 0,42 für den Oberarmblutdruck an, und 0,42 wurde von Weigelin und Lobstein 1962 auch für

den okulären Blutdruck verwendet. Andere Untersucher (Petzschmann, Günther, Schmidt et al. 1975) geben für physiologischen Blutdruck zur Mitteldruck-Berechnung 0,38 und für hypertone Werte 0,42 an. Den mittleren okulären Perfusionsdruck (MOPP) erhält man durch Messung des Blutdruckes am Auge (Ophthalmika- Stromgebiet; MOB= mittlerer okulärer Blutdruck der A. ophthalmica) und durch Messung des Augeninnendruckes:

- $MOPP = MOB - IOP.$

Seit mehr als einem 1/4 Jahrhundert und noch bis heute werden die sogenannten „okulären Perfusionsdrucke“ berechnet (Riva, Grunwald & Petrig 1986) als Differenz zwischen Oberarmblutdruck und Augeninnendruck. Messungen des Ophthalmika-Blutdruckes bzw. des okulären Perfusionsdruckes werden unterlassen, da man sie bisher nicht verlässlich messen konnte. Berechnet wird der sog. mittlere okuläre Perfusionsdruck:

- $MOPP = 2/3 MBBP - IOP,$

wobei man festlegt, dass der mittlere okuläre Blutdruck der A. ophthalmica (MOBP) 2/3 des mittleren Oberarmblutdruckes (MBBP) sei, was für Personen in sitzender oder stehender Körper-Position gelten solle. Dieses Vorgehen wird damit begründet, dass der mittlere Ophthalmika-Blutdruck gleich 2/3 des mittleren Brachialis- Blutdruckes sei, was hervorgerufen werde durch den Blutdruck-Abfall bzw. die Blutdruck-Differenz zwischen Herz und A. ophthalmica. Danach wäre der mittlere okuläre Perfusionsdruck:

- $MOPP = 2/3 [DBBP + 1/3 (SBBP - DBBP)] - IOP.$

Es handelt sich bei dieser Art der Berechnung um eine grobe Vereinfachung, die für Ergebnisse von Einzelpersonen (individuelle Daten) nicht anwendbar ist. Die auf diese Weise erhaltenen Ergebnisse spiegeln die Abhängigkeit vom mittleren Brachialis- Blutdruck wider (Ulrich, Wernecke, Erb et al. 2015).

2.3 Historische Entwicklung der okulären Blutdruck- und Perfusionsdruck- Messung

Mit der Erfindung des Augenspiegels durch Hermann von Helmholtz 1850 wurde die Augenheilkunde als wissenschaftliches Fach begründet (Jäger 1995). Mit dem Helmholtz'schen Augenspiegel wurden von van Tricht 1852, von Albrecht von Graefe 1855 und von Donders 1855 auf der Papilla nervi optici Gefäßpulsationen bei Druck mit dem Finger gegen das Auge beobachtet. Damit war der pulsierende Blutfluss in den retinalen

Gefäßen nachgewiesen und die Möglichkeit zur Blutdruck- Bestimmung (Sphygmomanometrie) am Auge entdeckt. Durch den Einblick ins Augeninnere wurden erstmalig Netzhaut- und Aderhaut-Erkrankungen erkannt und (hauptsächlich) von Albrecht von Graefe beschrieben. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die wichtigsten geschichtlichen Daten der Entwicklung der okulären Blutdruck- und Perfusionsdruck-Messung.

Tabelle 1: Historische Daten der Entwicklung der Blutdruckmessung und Perfusionsdruckmessung am Auge (aus W.-D. Ulrich, Ch. Ulrich, A. Moeller 2021)

1852	van TRIGHT	Beobachtung von Gefäßpulsationen auf der Sehnervenscheibe
1855	DONDERS	
1855	von GRAEFE	
1879	SCHOELER	Tierexperimentelle Blutdruckmessung am Auge durch Beobachtung der Gefäßpulsation am Fundus oculi bei Erhöhung des Augeninnendruckes
1884	v. SCHULTEN	Manometrische Messungen am Hunde- und Kaninchenauge
1906	BAIARDI	Klinische Studien mit den ersten sehr komplizierten Geräten zur Dynamometrie am Auge
1914	HENDERSON	Erstes klinisch brauchbares Federdruckdynamometer
1917/23	BAILLIART	
1924	BLIEDUNG	Verwendung einer orbitalen Druckkammer
1926	SEIDEL	A. ophthalmica als Meßstelle der Ophthalmodynamometrie erkannt
1926	DUKE-ELDER	
1929	BAURMANN	Angiotonometer (Applanationstonometer)
1930	WEGNER	Bulbus-Orbitapuls-Messung mit einer veränderten Bliedungschen Druckkammer

1935/36	LINDBERG KUKAN	Saugnapfdynamometer
1938	MÜLLER, H.K. & Mitarbeiter	Entwicklung eines neuen Federdruckdynamometers
1936	BAURMANN	Möglichkeit der Diagnose einer Karotisthrombose mit Ophthalmodynamometrie erkannt
1946	MILETTI	
1946	STREIFF & MONNIER	Monographie: „Der retinale Blutdruck im gesunden und kranken Organismus“
1949	WEIGELIN FANTA	Möglichkeit der Erfassung zerebraler Durchblutungsstörungen mit Hilfe der Ophthalmodynamometrie erkannt
1949	WEIGELIN	Strömungsphysikalische Begründung der Abhängigkeit der ophthalmodynamometrischen Messergebnisse von Veränderungen im Karotiskreislauf
1960	MIKUNI und YONEYAMA	Konstruktion eines neuen Saugnapfdynamometers nach dem Kukan`schen Prinzip
1961	DE LAET	Monographie:“ La pratique de l`ophtalmodynamometrie“
1962/63	WEIGELIN & LOBSTEIN	Monographie: „Ophthalmodynamometrie“
1957- 1963	H. HAGER	Entwicklung der „Ophthalmodynamographie“
1964	WEIGELIN & IWATA & HALDER	Umfassende Darstellung der Forschungs- Ergebnisse der Ophthalmodynamometrie bis einschließlich 1963 unter dem Titel: „Fortschritte auf dem Gebiet der Blutdruck-Messung am Auge“

1966	FINKE	Monographie: "Ophthalmodynamographie in Neurologie und Psychiatrie"
1969	BETTELHEIM	Ophthalmodynamogramm als integrale Pulskurve erkannt
1969	GALIN & Mitarbeiter	Halbautomatisches Saugdynamometer
1974	GEE & Mitarbeiter	Ocular Pneumoplethysmography
1976	W. D. ULRICH	Monographie: „Grundlagen und Methodik der Ophthalmodynamometrie, Ophthalmodynamographie, Temporalisdynamographie"
1980	Ch. ULRICH	Monographie: „Klinik und Praxis der Ophthalmodynamometrie(ODM), Ophthalmodynamographie (ODG), Temporalisdynamographie (TDG)“
1985a,b	W.D. ULRICH & Ch. ULRICH	Entwicklung der Okulo-Oszillo-Dynamographie (OODG)
2002	LOEW	Entwicklung eines Kontaktglas-Dynamometers
2015-2018	W.D. ULRICH, Ch. ULRICH MOELLER	Entwicklung des Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA) zur Untersuchung der okulären Perfusion: Messung der okulären Perfusionsdrucke, der okulären Blutdrucke, der okulären autoregulatorischen Kapazität sowie zur Beurteilung der Effektivität der okulären Durchblutungsregulation.

Nach zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen und Entwicklungen komplizierter Geräte zur artifiziellen Erhöhung des Augendruckes hat Bailliart 1917 die Ophthalmodynamometrie in die klinische Diagnostik eingeführt. Jedoch erst Weigelin und Mitarbeiter haben die physiologischen und physikalischen Grundlagen und damit Einsatzmöglichkeiten und Grenzen der Ophthalmodynamometrie erarbeitet und dargestellt (Weigelin & Lobstein 1962/1963, Weigelin, Iwata & Halder 1964). Die weitere Entwicklung der

Methoden zur okulären Blutdruck- und Perfusionsdruck-Messung werden nachfolgend kurz skizziert.

2.3.1 Methoden zur Blutdruck- und Perfusionsdruck-Messung am Auge

Die Blutdruckmessung am Auge erfolgt analog zur System- (Oberarm-) Blutdruckmessung und erfordert:

- eine Methode zur artifiziiellen und definierten Druckerhöhung im Messbereich Auge;
- eine Methode zur Erfassung der charakteristischen Veränderungen der Gefäßpulsationen während der Augendruck-Erhöhung oder während des Augendruck-Abfalls.

Zur Blutdruckbestimmung am Auge verwendet man Ophthalmodynamometer. Bei Beobachtung der Gefäßpulsationen auf der Papilla nervi optici mit dem Augenspiegel bei steigender Dynamometer-Belastung entspricht die erste Pulsation der A. centralis retinae dem diastolischen Druck. Weitere Erhöhung des intraokularen Druckes führt zu fortlaufender Abnahme der Stärke der Pulsationen bis zu ihrem Verschwinden (systolischer Druck). Erhöht man den Augendruck auf suprasystolische Werte und geht mit dem Druck langsam wieder zurück, wird beim ersten Einströmen des Blutes der systolische Blutdruck der Mess-Stelle gerade unterschritten, und beim Verschwinden der Pulsationen ist der diastolische Blutdruck unterschritten. Es wird also das gleiche Prinzip wie zur indirekten Blutdruckmessung am Oberarm angewendet. Das Auge wird zum Sphygmomanometer. Die Gefäßpulsationen auf der Papille sind die Kriterien für das Erreichen des maximalen und des minimalen Blutdruckes. Umgekehrt erscheint nach Augendruck-Erhöhung auf suprasystolische Werte dann bei fallender Dynamometer- Belastung zuerst der systolisch retinale, dann der systolisch ziliare und dann der diastolisch okuläre Blutdruck. Heute verwendet man zum Erkennen der okulären Blutdruckkriterien unter Einsatz hochempfindlicher Transducer Registrierungen der okulären Pulsationen während der Änderungen des Augendruckes (Ulrich & Ulrich 1985a,b). Zur Erhöhung des intraokularen Druckes wurden zahlreiche Geräte angegeben. Sie lassen sich auf 3 Grundprinzipien und damit auf 3 Gerätetypen reduzieren:

- Impressions- oder Indentations-Dynamometer,
- Saugnapf-Dynamometer,
- Kontaktglas-Dynamometer

2.3.1.1 Impressions- oder Indentations-Dynamometer

Bei der Impressions-Dynamometrie (Abb. 1 oben) wird der Bulbus mit einem Stempel eingedellt, was neben einer Formveränderung des Auges auch eine Augeninnendruck-Steigerung zur Folge hat. Bailliard führte 1917 die Impressions-Dynamometrie in die klinische Diagnostik ein. Von den zahlreichen konstruierten Federdruck-Dynamometern hat sich das von H. K. Müller, Brüning und Sohr (1938) besonders bewährt. Das H. K. Müller-Dynamometer (Abb.1 unten) stellt eine Weiterentwicklung des Bailliard'schen dar. Durch eine seitliche Impression gegen das Auge (Federdruck-Dynamometer) kommt es zur Indentation (Vertiefung) der Sklera.

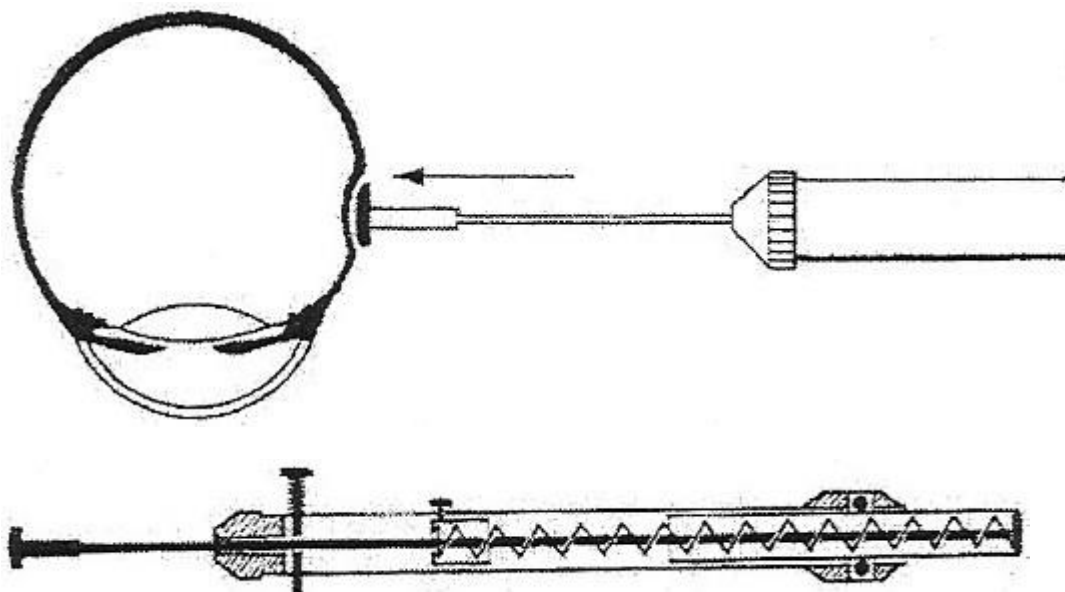


Abbildung 1: oben: Prinzip der Impressions-Dynamometrie; unten: Federdruck-Impressions-Dynamometer nach H.K. Müller (aus W.D. Ulrich 1976)

2.3.1.2 Saugnapf-Dynamometer

In einem auf den Bulbus aufgesetzten Napf (Abb. 2) wird ein Unterdruck erzeugt. Es kommt zu einer Drucksteigerung im Auge dadurch, dass die Bulbus-Hüllen an der Aufsatzstelle in Richtung des Napfes gezogen werden. Das Saugnapfprinzip wurde zur künstlichen Augeninnendruck-Steigerung erstmals von Lindberg 1935 und von Kukan 1936 angewendet. Bei der Saugnapfmethode nach Kukan wird unter Verwendung einer Saugpumpe ein 1 mm breiter Saugnapfrand gegen die Sklera gedrückt, während der Saugnapf zur Sklera gezogen wird (Saugnapf Prinzip). Die Augeninnendruckerhöhung ergibt sich aus dem Verhältnis von Saugnapf-Randfläche zur Saugfläche des Napfes.

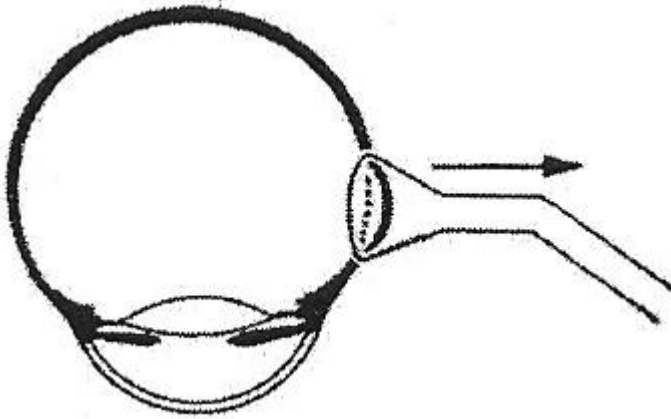


Abbildung 2: Saugnapfprinzip zur Erhöhung des Augeninnendruckes nach Kukan (aus W.D. Ulrich 1976)

Das Dynamometer nach Mikuni und Yoneyama (1960) besteht aus einer Kolbenpumpe mit einer Handkurbel (Abb.3). Das Innere der Pumpe ist durch ein Schlauchsystem verbunden mit einem Quecksilber-Manometer und einem metallischen Saugnapf. Mit Hilfe der Handkurbel wird durch die Kolbenpumpe ein Vakuum erzeugt. Der Saugnapf steht in 3 Größen zur Verfügung. Er stellt einen Kegel dar, dessen Spitze einen Winkel von 75 Grad hat. Die Basis des Kegels ist kreisförmig mit einem Innendurchmesser von 11, 12 oder 13 mm. Das Gerät lässt die Erzeugung eines Unterdruckes bis 600 mmHg zu.

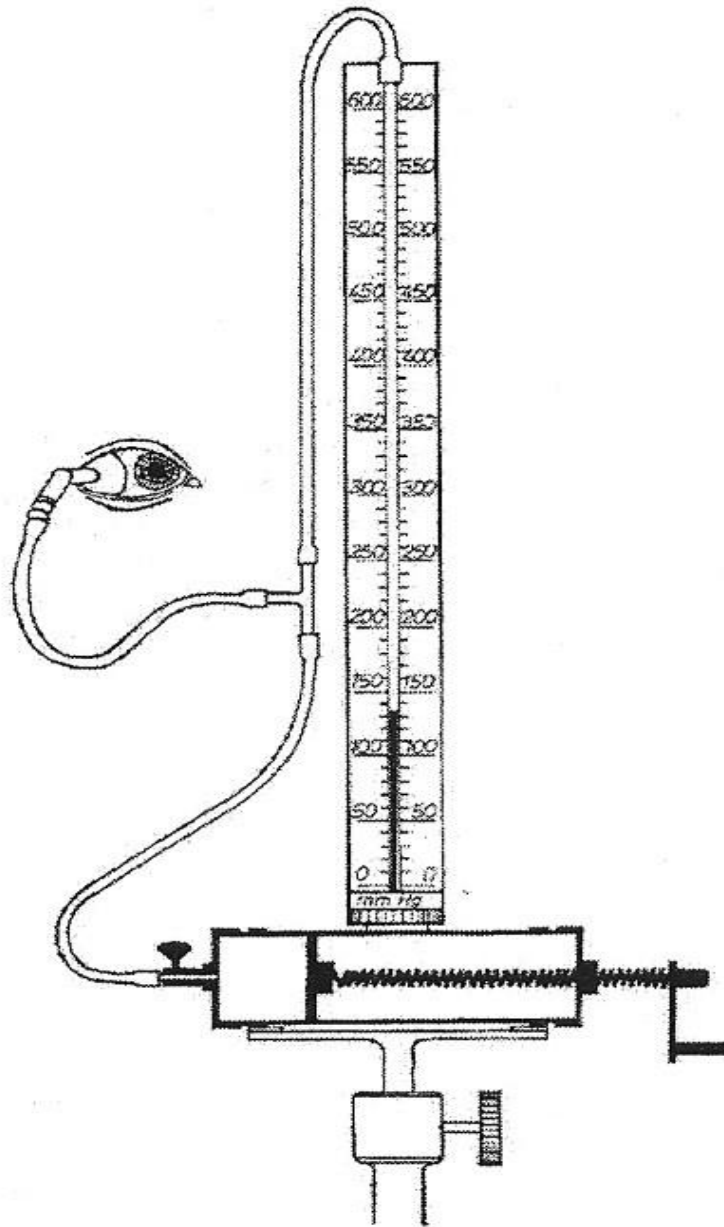


Abbildung 3: Dynamometer nach Mikuni und Yoneyama. (aus W.D. Ulrich 1976).

2.3.1.3 Kontaktglas-Dynamometer

2002 haben Loew und Hille ein Kontaktglas-Dynamometer zur Blutdruck-Messung am Auge vorgestellt. Die Augendrucksteigerung erreicht der Untersucher durch Druck des Kontaktglases gegen das Auge, das dadurch zunehmend in die Orbita gedrückt wird. Der Untersucher beobachtet dabei durch das Kontaktglas biomikroskopisch die arteriellen Pulsationen auf der Papilla nervi optici. Ein systolischer und ein diastolischer Blutdruck werden bestimmt. Bei Erreichen des systolischen Blutdruckes (plötzliches Sistieren der arteriellen Pulsationen) liegt die Mess-Stelle in der A. carotis interna. Der diastolisch

gemessene Blutdruck ist nicht exakt einzuordnen, da bei steigendem Druck gegen das Auge die Mess-Stelle stetig zu höheren Drucken wandert (Ulrich, Ulrich, Moeller 2021).

Umfangreiche Anwendung hat die Kontaktglas-Dynamometrie jedoch zur Bestimmung des venösen retinalen Ausfluss-Druckes (Meyer-Schwickerath, Kleinwachter, Firsching et al. 1995) (venöse Ophthalmometrie) und zur nicht-invasiven Abschätzung des intrakraniellen Druckes (Baurmann 1925, Firsching, Schutze, Motschmann et al. 1998) erhalten. Bei allen dynamometrischen Untersuchungsmethoden handelt es sich um subjektive Untersuchungsverfahren.

2.3.2 Orbitale Pulskurven-Registrierung und Bestimmung orbitaler Blutdrucke

Hugo Hager (1957, 1963) wollte die ODM durch ein objektiv registrierendes Verfahren ersetzen. Ins Orbitapolster wurden zwei Pulsabnahme-Kapseln eingesetzt, welche am knöchernen Orbita-Rand durch ein Gummiband befestigt wurden. Mit Hilfe eines in ein Plastegestänge verankerten Stahlbandes wurden der Kopf und die Pulsabnahmekapseln fixiert, Stellschrauben erlaubten eine gute Anpassung der Anlage. Ein automatisches Gebläse füllte (durch manuellen Knopfdruck) die Gummiballone innerhalb der orbitalen Druckkammern mit Luft. Eine Druckbelastung des Orbita-Inhaltes beiderseits war die Folge. Bei langsamem Abfall der Druckbelastung wurden die Gefäß-Pulsationen der Orbitae durch je eine Infraton-Druckdose erfasst und registriert.

Bei dem Infratongeber handelt es sich um einen elastisch deformierbaren Kondensator nach Brecht und Boucke (1953), auf den die pulsatorischen Druckschwankungen übertragen werden. Da die Ballone an die gesamte Orbita angekoppelt werden, erhält man die Gefäßpulsation der gesamten Orbita und nicht die des Auges allein. Das Pulsblutvolumen der Orbita beträgt nach Messungen von Ulrich (1976) etwa das 90 bis 100-fache des okulären Pulsblutvolumens. Das heißt, man erhält mit der Hugo Hager-Methode ein orbitales Puls- Oszillogramm, zu dem die okuläre Zirkulation nur äußerst wenig beiträgt (Bettelheim 1969). Das Orbita-Oszillogramm ist eine integrale Pulskurve aus Gefäßästen des Karotis interna- und Karotis externa- Stromgebietes. Bei Druckerhöhung erhält man bei Erreichen der systolischen Werte (Sistieren der orbitalen Oszillationen) den Blutdruck der A. carotis interna und bei Verschlussprozessen im Karotis interna-Stromgebiet mit Externa- Kollateralen den Blutdruck in der A. carotis externa, in keinem Falle aber den Blutdruck der A. ophthalmica oder gar der A. centralis retinae. Es entstand mit der Hugo

Hager'schen Entwicklung ein registrierendes Verfahren, das die orbitalen Zirkulationsverhältnisse und deren Veränderungen exakt und reproduzierbar darstellbar macht, weshalb es statt Ophthalmo-Dynamographie besser als Orbita-Dynamographie genannt werden sollte (Ulrich 1976).

2.3.3 Okuläre Pulskurven-Registrierung zur Bestimmung okulärer Blutdrucke und zur Pulskurven-Analyse (OODG)

1985 stellten W. D. Ulrich und Ch. Ulrich ein Untersuchungsverfahren vor, mit dem es erstmals möglich wurde, okuläre Pulse in Abhängigkeit von Augendruck-Änderungen aufzuzeichnen (Ulrich & Ulrich 1985a, b). Diese Untersuchungsmethode wurde Okulo-Oszillo-Dynamographie (OODG) genannt, da der Begriff Ophthalmo-Dynamographie für die Orbita-Dynamographie (ODG) vergeben war. Die OODG erlaubt sowohl die Registrierung des okulären Pulses als auch die definierte Erhöhung des Augeninnendruckes. Dadurch wurde es möglich,

- a) das Ophthalmo-Oszillogramm bei jedem beliebigen Augeninnendruck fortlaufend einseitig oder beidseitig simultan und mit anderen Parametern wie EKG, Karotispuls, Ohrpuls oder Temporalispuls zu erfassen;
- b) Veränderungen der Pulsform, des okulären Pulsationsvolumens und der zeitlichen Pulsparameter zu messen;
- c) die Pulswellenlaufzeit zu erfassen;
- d) die Dehnbarkeit und das Füllungsvermögen des uvealen Gefäßbettes zu beurteilen und
- e) den retinalen und den ziliaren Blutdruck, ohne in das Auge einsehen zu müssen, zu bestimmen.

Die OODG ist ein nicht-invasives, jederzeit wiederholbares objektives Untersuchungsverfahren. Das OODG-Gerät wurde in den letzten Jahren weiterentwickelt und abgelöst von dem Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA), einer Neuentwicklung auf der Basis modernster Technik.

2.4 Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA)

2.4.1 Einführung

Der Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA) enthält ein Messverfahren zur Bestimmung okulärer Kreislaufparameter, wobei die Untersuchung simultan an beiden Augen ohne Erweiterung der Pupillen erfolgt. Das OPFA-Gerät kombiniert drei Methoden (Ulrich & Ulrich 2018):

- a) Aufnahme der okulären Volumen-Pulse in Relation zum okulären Perfusionsdruck beider Augen mit Hilfe hochempfindlicher Transducer;
- b) Saugnapfmethode nach WD Ulrich und Ch Ulrich (1985a, b) zur definierten Erhöhung des Augeninnendruckes;
- c) Pulskurven-Analyse in Abhängigkeit vom okulären Perfusionsdruckverlauf während der Änderung des Augeninnendruckes.

Das OPFA-Gerät führt folgende Messungen und Berechnungen durch:

- Messung der okulären Blutdrucke und Perfusionsdrucke;
- Berechnung und Darstellung der Abweichung der okulären Blutdrucke und der okulären Perfusionsdrucke von der Normregression der Relation zum System-Blutdruck;
- Pulskurvenanalyse: Messung des diastolischen und des maximalen okulären Pulsblutvolumens, der Pulsanstiegs- und Pulsabfallszeit;
- Kurvendarstellung der Änderung des okulären pulsatilen Blutflusses in Abhängigkeit sowohl vom okulären Perfusionsdruck als auch vom Augeninnendruck;
- Messung der okulären autoregulatorischen Kapazität (AC) und Berechnung der okulären Perfusions-Reserve (OPR).



Abbildung 4: OPFA-Untersuchungsplatz (eigenes Foto): OPFA-Gerät mit PC, Drucker und Fußschalter. Am beweglichen Gestänge (rechts im Bild) sind die Saugnäpfe für das rechte und linke Auge an speziellen Plasteschläuchen angebracht, die in Verbindung zum OPFA-Gerät stehen.

2.4.2 Das OPFA-Messgerät

Das Messgerät besteht aus einem hochkomplexen pneumatischen Vakuumsystem mit einer elektrischen Vakuumpumpe, die über spezielle Schläuche mit den Saugnäpfen für das rechte und linke Auge verbunden ist. Als weitere Hauptkomponente enthält das Gerät zwei hochempfindliche Wandler Systeme zum Erfassen und Aufzeichnen der Augenpulsblutvolumina sowie eine Kalibriereinheit. Eine Volumenkalibrierung von 1 μl gewährleistet die intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit der okulären Blutvolumenpulse. Abhängig vom Vakuum-Druck in den Saugnäpfen erhält man für beide Augen eine Augenpuls-Blutvolumenkurve in μl .

Das OPFA-Gerät eignet sich zur Durchführung von Untersuchungen in einem dynamischen und in einem statischen Modus.

- Dynamic mode: Aufnahme der okulären Pulse bei sinkendem Augeninnendruck von suprasystolischen Werten ausgehend. Der Unterdruckaufbau erfolgt zu Beginn der Untersuchung relativ schnell, so dass ein Unterdruck von 400 mm Hg in den Saugnäpfen nach etwa 8 Sekunden erreicht wird. Danach erfolgt die Reduktion des Unterdruckes mit einer Geschwindigkeit von 10 mmHg/s.
- Static mode: Einstellung gewählter Unterdruckwerte für begrenzte Zeit. Jede Augeninnendruck-Erhöhung ist möglich und kann unabhängig vom Ausgangs-Augeninnendruck eingestellt werden. Der eingestellte Unterdruck wird konstant aufrechterhalten. Sofort nach Augendruck- Einstellung fällt dieser abhängig vom individuellen Abfluss-Widerstand ab (hydrodynamischer Volumenverlust). Bei der 4-Minuten Okulo- Pressions-Tonographie wird der Augendruck unabhängig vom Ausgangs-Augendruck in beiden Augen auf 40 mmHg erhöht (Ulrich & Ulrich 1987a). Der dazu erforderliche Unterdruck in den Saugnäpfen bleibt während der 4 Minuten unverändert erhalten, während der Augendruck im Rahmen des hydrodynamischen Einstelleffektes (Tonographie-Effekt) abfällt.

2.4.3 Saugnäpfe

Es werden die von WD Ulrich und Ch Ulrich 1985a entwickelten Saugnäpfe aus biokompatiblen Kunststoffmaterial definierter Dimensionen verwendet. Diese Saugnäpfe haben ein nur geringes Gewicht, ebenso die damit in Verbindung stehenden Kunststoffschläuche.

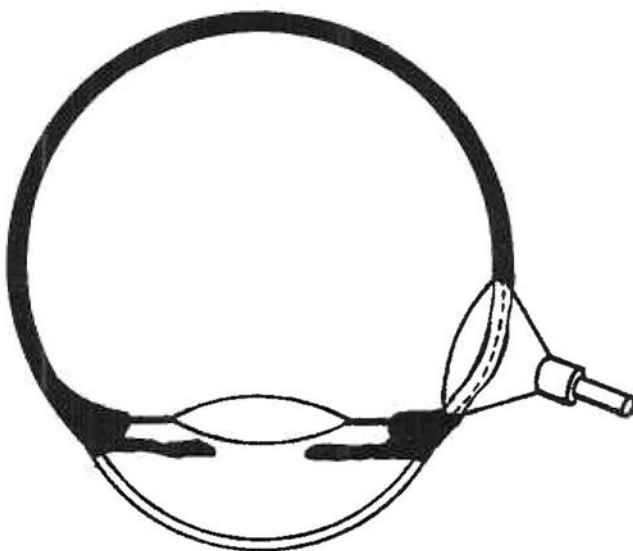


Abbildung 5: Saugnäpfe temporal auf die Sklera neben dem Limbus corneae aufgesetzt

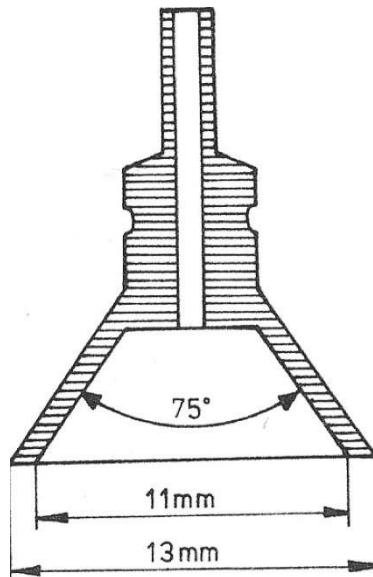


Abbildung 6: Querschnitt und Maße eines 11 mm Saugnapfes nach W.D. Ulrich und Ch. Ulrich (1985)

Die Abmessungen eines 11 mm Saugnapfes sind aus der Abb. 6 zu ersehen. Der Saugnapf wiegt weniger als 0,2 g. Er haftet schon nach geringem Ansaugen und muss nicht gehalten werden. Im Bereich der Aufsatzfläche beträgt der Innendurchmesser des Saugnapfes 11 mm und der Außendurchmesser 13 mm. Die Saugnapf-Öffnung ist kegelförmig gestaltet. Nach zahlreichen Tests hat sich diese Form als besonders geeignet erwiesen. Sie wird vom Patienten gut toleriert. Im Gegensatz dazu werden kugelförmig gestaltete Saugnapfe (Galín, Baras & Caveró 1969) weniger gut vom Patienten toleriert.

Mit Hilfe der Saugnapfmethode ist es möglich, den Augeninnendruck definiert zu erhöhen. Sie ist die einzige klinische Methode zur künstlichen Augeninnendruck-Erhöhung, die den Druck nur im Auge allein erhöht ohne druckbedingte Beeinflussung der orbitalen Zirkulation.

2.4.4 Konversionskurven

Die Abhängigkeit des erzeugten Augeninnendruckes vom Unterdruck im Saugnapf ist komplex. Vereinfacht betrachtet verhält sich die Kraft, mit der der Saugnapfrand an die Sklera gepresst wird zum Saugdruck wie die entsprechenden wirksamen Flächen zueinander: Saugnapfrand- Aufsatzfläche zur Saugfläche des Napfes.

Je größer der Innendurchmesser des Saugnapfes ist, umso höhere Augeninnendrucke werden bei gleichem Saugdruck erreicht. Für die geeichten 11, 12 und 13 mm Kunststoff-

Saugnäpfe haben WD Ulrich und Ch Ulrich Eichkurven für die Beziehung zwischen Saugdruck und Augeninnendruck erarbeitet (Abb. 7).

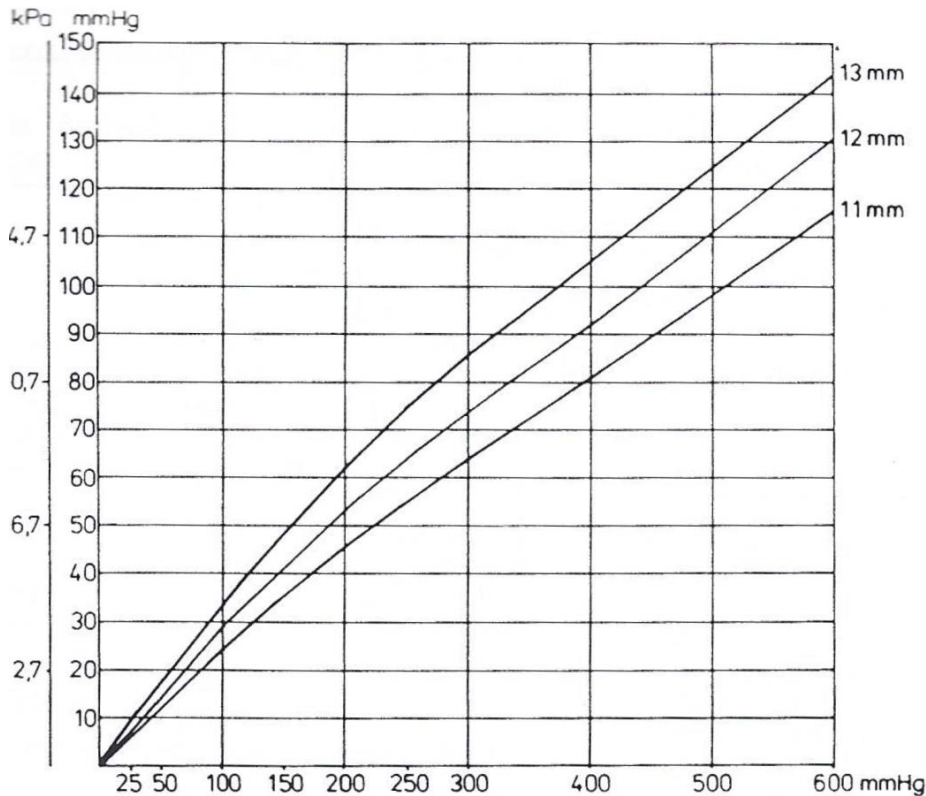


Abbildung 7: Konversionskurven für die geeichten Durchmesser der 11, 12 und 13 mm großen Saugnäpfe nach W.D. Ulrich und Ch. Ulrich (1985)

Diese gelten nur für diese Saugnäpfe mit den angegebenen Dimensionen (Strik 1988). Die Konversionskurven wurden für Gesunde mit normaler Refraktion erstellt, wobei Abweichungen innerhalb von $\pm 2,0$ dpt und $-2,0$ dpt erlaubt wurden. Für okuläre Refraktionen mit mehr als $\pm 2,0$ dpt sind Korrekturen der Konversionskurven-Werte entsprechend der Tabelle 2 erforderlich. Die Konversionskurven und die Korrekturwerte sind in der Software des OPFA-Gerätes enthalten.

Tabelle 2: Korrekturwerte der Konversionskurven für die Beziehung zwischen Unterdruck im Saugnapf und Augeninnendruck bei Refraktionen mehr als ± 2 dpt (aus W.D. Ulrich, Ch. Ulrich und Walther 1989)

Refraktion (dpt)	Unterdruck (mmHg)					
	50-100	100-200	200-300	300-400	400-500	500-600
-2,50 bis -5,0	-0,5	-1,0	-1,0	-1,5	-2,0	-2,0
-5,50 bis -8,0	-1,0	-2,0	-2,0	-3,0	-4,0	-4,0

+2,50 bis +5,0	+0,5	+1,5	+2,5	+3,5	+4,5	+5,5
+5,0 bis +8,0	+1,0	+2,0	+3,5	+5,0	+6,5	+8,5

Die okuläre Blutdruckbestimmung ist der Oberarm-Blutdruckmessung vom Standpunkt der Genauigkeit her deutlich überlegen. Unabhängig davon ist es möglich, jederzeit simultan während der OPFA-Messung eine individuelle Bestimmung des IOP unter Verwendung des Goldmann-Appanationstonometers vorzunehmen, da die Hornhaut bei der Ableitung der okulären Pulse frei bleibt.



Abbildung 8: Die Abbildung zeigt die angelegten, selbsthaftenden Saugnäpfe während der Untersuchung. Weiterhin besteht die Möglichkeit, jederzeit während der OPFA-Untersuchung die applanatorische IOP-Messung durchzuführen. (aus Ulrich & Ulrich 1987)

2.4.5 Okuläre Pulskurven-Registrierung und Pulskurven-Auswertung

Die nachfolgenden OPFA-Untersuchungen zur Beurteilung der okulären Hämodynamik wurden ausschließlich im dynamischen Modus durchgeführt. Die dynamische okuläre Pulsblutvolumen-Registrierung erfolgt bei abfallendem Augendruck. Es wird ein Unterdruck in den Saugnäpfen erzeugt bis suprasystolische Augendrucke erreicht und keine okulären Oszillationen mehr ableitbar sind. Danach beginnt, spätestens nach 2-4 Sekunden, der Abfall des Unterdruckes. Die Druckabfall-Geschwindigkeit beträgt ca. 8-10

mmHg/ s Unterdruck- Reduktion, was einem IOP-Abfall von etwa 4-5 mmHg/s entspricht. Der Unterdruck-Aufbau zu Beginn der Untersuchung erfolgt relativ schnell.

Bei der Untersuchung von suprasystolischen IOP- Werten beginnend, erhält man bei kontinuierlicher Abnahme des Unterdruckes in den Saugnäpfen bei steigendem OPP die charakteristischen Veränderungen der okulären OPFA-Pulsblutvolumen-Kurven beider Augen.

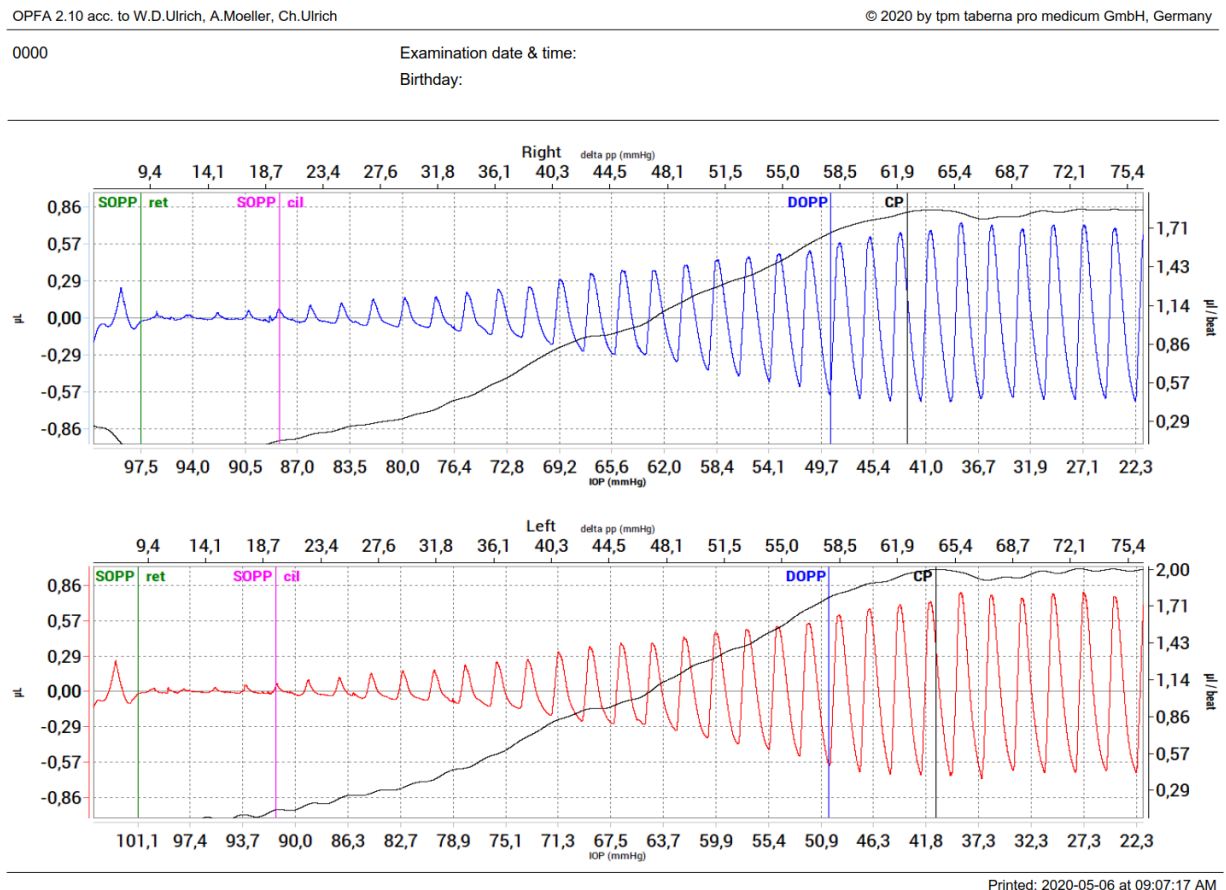


Abbildung 9: OPFA-Originalregistrierungs-Kurve von beiden Augen eines gesunden Probanden

Der erste kleine okuläre Puls ist der systolisch retinale Perfusionsdruck (SOPPret), dem mehrere kleine retinale Pulse folgen. Die erste größere okuläre Pulswelle, die die kleinen retinalen Pulse um 50% oder mehr übersteigt, ist der systolisch ziliare Perfusionsdruck (SOPPcil). Der diastolisch okuläre Perfusionsdruck (DOPP) ist charakterisiert durch eine typische Änderung der Kurvenform: Spitzwerden der Fußpunkte der okulären Pulse und deutliche weitere Erhöhung der Pulsblutvolumina (von Recklinghausen 1940; Hager 1963; Ulrich 1976; Ulrich & Ulrich 1985a).

Diese Kriterien für den systolisch retinalen, den systolisch ziliaren und den diastolisch okulären Blutdruck (OBP) wurden von der Arbeitsgruppe um W.D. Ulrich und Ch. Ulrich erarbeitet. Durch simultan zu den OPFA-Untersuchungen durchgeführte Fluoreszenz-Perfusionsdruck-Videoangiographien (PVA) konnten der retinale und der ziliare Bluteinstrom studiert und exakt bestimmt werden (Ulrich, Ulrich, Helm et al. 1989; Ulrich, Ulrich, Lommatzsch et al. 1990; Ulrich, Ulrich, Helm et al. 1992; Ulrich, Helm, Ulrich et al. 1993; Ulrich, Ulrich, Barth et al. 1995; Ulrich & Ulrich 1995; Ulrich, Ulrich, Barth et al. 1996).

Der pulsierende Blutfluss des Auges ermöglicht bei kontinuierlich steigendem OPP und sinkendem IOP die Aufzeichnung und Registrierung einer Pulsblutvolumenkurve in Relation sowohl zum OPP als auch zum IOP, man erhält die Perfusionsdruck-Pulsblutvolumen-Kurven beider Augen simultan. Diese Kurven bleiben (von rechts nach links betrachtet) bis zu einem bestimmten Punkt, dem kritischen Punkt (CP), stabil und bilden ein Plateau. Bei Überschreiten des CP nimmt das Pulsblutvolumen mit abnehmendem OPP schnell ab. Das Plateau dieser Kurven wird als autoregulatorische Strecke oder als okuläre autoregulatorische Kapazität (AC) bezeichnet. Die AC der okulären Perfusion wird derzeit noch durch manuelle Markierung des kritischen Punktes (CP) festgelegt. Der CP ist jener Punkt der Pulsvolumenkurve, der durch den plötzlichen Abfall der maximalen Pulsblutvolumina charakterisiert ist. Die Effizienz der okulären Perfusion in Relation zum IOP wird als okuläre Perfusions-Reserve (OPR) bezeichnet und als Differenz von AC und IOP berechnet ($OPR = AC - IOP1$).

$IOP1 = \text{Ausgangs-IOP}$

PVd (Pulsblutvolumen im diastolischen Bereich) und PVmax (maximales Pulsblutvolumen) werden im Vergleich zum Kalibrationsvolumen von 1µl ebenfalls automatisch berechnet und im Report ausgegeben. In Kapitel 2.4.7.3 wird näher darauf eingegangen.

Die OPFA-Software wertet die erhobenen Kurven und Messdaten aus und stellt sie in einem Bericht (OPFA-Report) zusammen (Abb. 11). Zudem stellt der OPFA-Report die Abweichungen der Messwerte durch den Vergleich mit Referenzdaten Gesunder (normative Datenbank) und mit Hilfe einer Farbkodierung dar.

Automatisch ausgemessen und im OPFA-Report werden darüber hinaus angegeben: Pulsanstiegs- und Pulsabfallszeit (diastolisch und maximal) sowie okulo-vaskuläre

Resistenz retinal und ziliar (OVRret, OVRcil). Diese letztgenannten Kenngrößen spielen im Rahmen dieser Arbeit jedoch keine weitere Rolle.

2.4.6 Ablauf einer OPFA-Untersuchung

Nach Eingabe der Patientendaten (Name, Vorname, Alter) in die OPFA- Software folgt das Öffnen der Patientenakte und die Eingabe des Untersuchungsdatums. Nach lokaler Applikation von anästhesierenden Tropfen beider Augen wird der IOP und der BBP in gleicher Körperposition, in der die OPFA- Untersuchung durchgeführt wird, gemessen. Normalerweise wird die Untersuchung in aufrechter Sitzposition durchgeführt.

Beim Liegen sind die Unterschiede zwischen Oberarm-Blutdruck und Augen-Blutdruck minimal, und die Einflüsse auf den okulären Blutdruck bei Verschluss- Prozessen der großen zuführenden Hirnarterien werden schwerer erkannt. Die OPFA-Untersuchungsergebnisse können nur verglichen werden, wenn die Untersuchungen in der gleichen Körperposition vorgenommen wurden.

Nach Eingabe der IOPs beider Augen und des BBP wird der erforderliche Unterdruck (Saugdruck) angezeigt, um den systolischen Netzhautblutdruck zu erhalten. Dieser Vakuumdruck wird automatisch aus einer normativen Datenbank des OPFA-Gerätes (Referenzdaten Gesunder) berechnet und eingestellt, wodurch zu hohe Druckeinstellungen ausgeschlossen sind. Jetzt werden die sterilisierten Saugnäpfe temporal im Bereich des Limbus corneae beiderseits aufgesetzt, und nach Drücken des Startknopfes oder des Fußschalters beginnt die Registrierung.



Abbildung 10: Eigenes Foto: Anlegen der Saugnäpfe

Nach dem Drücken der Starttaste sollte der Proband die Augenlider leicht schließen, um eine kurze Verdunkelung im Bereich der suprasystolischen Druckwerte nicht zu bemerken. Der IOP wird mittels der Vakuumpumpe schnell auf die voreingestellten gering suprasystolischen retinalen Blutdruckwerte erhöht. Die für die Erzeugung von je 40 mmHg negativem Druck erforderliche Zeit beträgt ca. 1 Sekunde, so dass für die Erzeugung eines Unterdruckes von 400 mmHg im Mittel 10 Sekunden benötigt werden. Bei einem systolischen BBP von 120 mmHg dauert die OPFA-Aufnahme weniger als eine Minute, bei höherem systolischen BBP verlängert sie sich dementsprechend. Wenn der voreingestellte systolische Wert erreicht ist, wird der Vakuumdruck automatisch mit einer Geschwindigkeit von 10 mmHg pro Sekunde verringert, wodurch der IOP abfällt und der OPP kontinuierlich ansteigt. Die okulären Blutvolumenpulse werden von den Wandlern aufgezeichnet.

Am Ende der Aufzeichnung werden die Saugnäpfe entfernt und der IOP und der BBP erneut gemessen und in das OPFA-Gerät eingegeben. Der hydrodynamische Anpassungseffekt („Tonografieeffekt“) wird auf der Grundlage des IOP vor (IOP1) und nach (IOP2) der OPFA-Aufzeichnung berechnet und von der Software korrigiert.

0000

Examination date & time:

Birthday:

Duration: 57 s

Pulse: 51

	Right	before	after	Left	before	after
SBBP:		125 mmHg	130 mmHg	SBBP:	125 mmHg	130 mmHg
DBBP:		53 mmHg	66 mmHg	DBBP:	53 mmHg	66 mmHg
MBBP:		77 mmHg	87 mmHg	MBBP:	77 mmHg	87 mmHg
IOP:		15 mmHg	12 mmHg	IOP:	19 mmHg	12 mmHg

Right

Left

Pressure (mmHg)	Actual	Reference	Deviation
SOPPret	82,8	76,7	+6,1
SOPPcil	73,9	68,3	+5,6
DOPP	36,1	33,6	+2,5
MOPPret	51,7	46	+5,7
MOPPcil	48,7	43,3	+5,4

Pressure (mmHg)	Actual	Reference	Deviation
SOPPret	82,8	76,7	+6,1
SOPPcil	73,9	68,3	+5,6
DOPP	36,2	33,6	+2,6
MOPPret	51,8	46	+5,8
MOPPcil	48,8	43,3	+5,5

Pressure (mmHg)	Actual	Reference	Deviation
SOBPret	97,5	92,4	+5,1
SOBPCil	88,2	84	+4,2
DOBP	48,9	46,5	+2,4
MOBPret	65,1	59,7	+5,4
MOBPCil	62,0	57	+5

Pressure (mmHg)	Actual	Reference	Deviation
SOBPret	101,1	92,4	+8,7
SOBPCil	91,4	84	+7,4
DOBP	50,2	46,5	+3,7
MOBPret	67,2	59,7	+7,5
MOBPCil	64,0	57	+7

Volume sub diastolic

Volume sub diastolic

PVd / beat	1,84 µL
PMVd	93,8 µL/min
Pulse rise time	398 ms
Pulse drop time	762 ms

PVd / beat	1,95 µL
PMVd	99,3 µL/min
Pulse rise time	381 ms
Pulse drop time	774 ms

Volume max.

Volume max.

PVmax / beat	1,9 µL
PMVmax	96,9 µL/min
Pulse rise time	400 ms
Pulse drop time	764 ms
AC	42,5 mmHg

PVmax / beat	2,04 µL
PMVmax	104,2 µL/min
Pulse rise time	373 ms
Pulse drop time	795 ms
AC	41 mmHg

OPR	29,9 mmHg (18,5 µl)
OVRret	0,53mmHg/µl*min
OVRcil	0,5mmHg/µl*min
Δ V _{out}	4,51

OPR	27,6 mmHg (20,4 µl)
OVRret	0,5mmHg/µl*min
OVRcil	0,47mmHg/µl*min
Δ V _{out}	9,28

Abbildung 11: OPFA-Report der Registrierkurve des gesunden Probanden der Abb.9 (mit farbcodierter Darstellung der Messwerte)

Der Report enthält von oben nach unten für rechtes und linkes Auge:

- die Oberarmblutdrucke (SBBP, DBBP, MBBBP);
- die Augeninnendrucke (IOP) vor und nach der Untersuchung;
- die okulären Perfusionsdrucke (SOPPret, SOPPcil, DOPP, MOPPret, MOPPcil) für den aktuell gemessenen Perfusionsdruck (PP), den zu erwartenden PP und die Abweichung vom Erwartungswert, wobei der Erwartungswert mit der Regressionsgleichung der Normregression der Beziehung zwischen Oberarmblutdruck und okulärem PP automatisch berechnet wird, da die Regressionsgleichungen in der Software des OPFA-Gerätes enthalten sind;
- die okulären Blutdrucke (SOBPret, SOBPcil, DOBP, MOBPret, MOBPcil), gemessene Werte, Erwartungswerte, Abweichung vom Erwartungswert;
- Pulsblutvolumina im diastolischen Bereich sowie Pulsanstiegs- und Pulsabfallszeit
- Maximale Pulsblutvolumina;
- AC Autoregulatorische Kapazität;
- OPR okuläre Perfusionsreserve ($OPR = AC - IOP$);
- OVR okulo-vaskuläre Resistenz
- dVout Volumenverlust

Die Farbkodierung erfolgt auf der Basis der in der OPFA-Software enthaltenen normativen Datenbank:

- Grün = innerhalb der Norm
- Gelb = gering erniedrigt
- Rot = stark erniedrigt
- Hellgrau = gering erhöht
- Dunkelgrau = stark erhöht

2.4.7 Ergebnisse der OPFA-Untersuchung

Die Ergebnisse einer OPFA-Untersuchung werden als Bericht erstellt. Der Bericht enthält die folgenden Daten des rechten und des linken Auges:

- Okulärer Perfusionsdruck (OPP) in mmHg
- Okulärer Blutdruck (OBP) in mmHg
- PVd/beat: Im diastolischen Bereich gemessenes okuläres Puls-Blutvolumen in μ l pro Herzschlag

- PVmax/beat: Maximales Pulsblutvolumen in μl pro Herzschlag
- PMVmax: Maximales Pulsblutvolumen in μl pro Minute
- Pulsanstiegszeit und Pulsabfallszeit in ms
- Okuläre autoregulatorische Kapazität (AC) in mmHg;
- Retinaler und ziliarer okulärer vaskulärer Widerstand (OVR_{ret}, OVR_{cil}) in mmHg/ $\mu\text{l}\cdot\text{min}$

2.4.7.1 Okuläre Perfusionsdrucke (OPP)

Die okulären Perfusionsdrucke werden nach den beschriebenen Druckkriterien in der OPFA-Kurve markiert und danach von der Software ermittelt. Wir erhalten:

- SOPP_{ret} systolisch retinaler Perfusionsdruck
- SOPP_{cil} systolisch ziliarer Perfusionsdruck
- DOPP diastolisch okulärer Perfusionsdruck
- MOPP_{ret} mittlerer retinaler Perfusionsdruck
- MOPP_{cil} mittlerer ziliarer Perfusionsdruck

2.4.7.2 Okuläre Blutdrucke (OBP)

Da das OPFA-Gerät die okulären Perfusionsdrucke misst, werden die okulären Blutdrucke berechnet, indem der Augeninnendruck (IOP1) zu den Perfusionsdrucken addiert wird:

- SOBPre_t systolisch retinaler Blutdruck
- SOBPCil_l systolisch ziliarer Blutdruck
- DOBP diastolisch okulärer Blutdruck
- MOBP_{ret} mittlerer retinaler Blutdruck
- MOBP_{cil} mittlerer ziliarer Blutdruck

2.4.7.3 Okuläre Pulsblutvolumina

An zwei Stellen der Perfusionsdruck-Pulsblutvolumenkurven werden die Pulsblutvolumina gesondert ausgemessen und als PVd und PVmax in den Bericht aufgenommen. PVd ist das Augenpulsvolumen im diastolischen Bereich der Pulskurve, dargestellt als PVd pro Herzschlag und unter Berücksichtigung der Herzfrequenz als PVd pro Minute. PVmax ist das maximale okuläre Pulsblutvolumen, dargestellt als PVmax pro Herzschlag und pro Minute. Pulsanstiegszeit und Pulsabfallszeit. Die aufsteigenden und

absteigenden Schenkel der Pulswelle bestimmen die Pulsanstiegszeit und die Pulsabfallszeit. Bei der Auswertung der Zeitwerte ist die gerätespezifische Verzögerung zu berücksichtigen. Sie wird vom Volumen des pneumatischen Systems des OPFA-Gerätes sowie von der Länge der Schläuche zwischen Saugnäpfen und Gerät bestimmt. Die Verzögerung ist immer gleich, solange das Gerät und die Schläuche nicht gewechselt werden.

2.4.7.4 Autoregulatorische Kapazität (AC)

Das Pulsblutvolumen der Pulsblutvolumenkurve bleibt während der Änderungen des OPP über einen bestimmten Bereich stabil (Autoregulatorische Kapazität). Der Punkt, an dem die Kurve mit weiterer Abnahme des OPP abzufallen beginnt, wird als kritischer Punkt (CP) bezeichnet. Wird der CP überschritten, fällt das okuläre Pulsblutvolumen mit fallendem OPP stark ab. Der CP bestimmt die autoregulatorische Kapazität AC in mmHg.

2.4.7.5 Okuläre Perfusionsreserve (OPR)

Die OPR wird von der OPFA-Software errechnet ($OPR = AC - IOP1$) und im Report ausgegeben.

2.4.7.6 Okuläre vaskuläre Resistenz (OVR)

Die retinale OVR_{ret} wird als Quotient aus mittlerem retinalen Perfusionsdruck ($MOPP_{ret}$) und maximalen okulären Pulsblutvolumen pro Minute und die ziliare OVR_{cil} als Quotient aus mittlerem ziliaren Perfusionsdruck ($MOPP_{cil}$) und maximalem okulären Pulsblutvolumen pro Minute berechnet:

- $OVR_{ret} = MOPP_{ret} / PV_{max}$
- $OVR_{cil} = MOPP_{cil} / PV_{max}$.

Die Auswertung und Bewertung der OPFA-Ergebnisse von Patienten-Untersuchungen erfolgt im Vergleich zu Referenzdaten Gesunder, die in der Datenbank des OPFA-Gerätes enthalten sind.

2.4.8 Methodische Probleme und mögliche Fehlerquellen bei der Durchführung der OPFA- Untersuchung

Um Fehlinterpretationen der OPFA-Untersuchungsergebnisse zu vermeiden, werden im Folgenden mögliche Komplikationen und Kontraindikationen aufgeführt.

Mögliche Komplikationen:

- Lokales Bindehautödem im Bereich der Saugnapf-Aufsatzfläche am Auge;
- Subkonjunktivale Blutung in dem Bereich, in dem der Saugnapf am Auge befestigt war.

Beide Komplikationen sind harmlos, sehr selten und bedürfen keiner Behandlung. Während ein lokales Bindehautödem innerhalb weniger Minuten nach der Untersuchung verschwindet, dauert es einige Tage, bis eine subkonjunktivale Blutung resorbiert ist.

Kontraindikationen:

- Kürzlich operiertes Auge
- Z. n. Ablatio retinae
- Myopie $\leq - 5$ dpt

Fehlerquellen:

- Verschließen der Ansaugöffnung des Saugnapfes durch Anästhesietropfen oder Tränenflüssigkeit. Durch das Verschließen der Saugöffnung können keine Augenpulsationen registriert werden.

Dies kann vermieden werden durch:

- Belüften der Saugnapf-Öffnung und der Verbindungs-Schläuche des OPFA- Gerätes mit einer Spritze;
- Abtupfen der Tränenflüssigkeit von der Bindehaut in dem Bereich, in dem die Saugnapfe platziert werden.

3 Material und Methoden

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Ethikausschusses 4 am Campus Benjamin Franklin der Charité unter dem Aktenzeichen EA4/006/16 beantragt und erhielt am 11.05.2016 ein positives Votum. Alle Studienteilnehmer wurden gemäß der Deklaration von Helsinki behandelt und nahmen freiwillig an der Studie teil. Nach einer ausführlichen Aufklärung erfolgte die Einwilligung zur Studienteilnahme schriftlich im Sinne eines „informed consent“.

3.1 Methodischer Ansatz

Im Rahmen der beantragten und genehmigten kontrollierten, klinischen, prospektiven, einarmigen Studie wurden an der Augenklinik am Wittenbergplatz in Berlin insgesamt 145 OPFA-Untersuchungen (290 Augen) bei 47 augengesunden Probanden durchgeführt.

Die Probanden wurden zunächst von zwei (unterschiedlichen) Untersuchern untersucht. Im zweiten Schritt wurden 13 augengesunde Probanden von den beiden Untersuchern mehrfach untersucht, wobei jeder Proband zweimal von zwei Untersuchern untersucht wurde, um in einem komplexen statistischen Modell gleichzeitig die Wiederholpräzision (Wiederholbarkeit) und die Vergleichspräzision (Reproduzierbarkeit) der Messungen zu prüfen. Die in Frage kommenden Studienteilnehmer wurden zunächst durch persönliche Ansprache oder Aushänge aus dem Verwandten-, Bekannten- oder Freundes- bzw. Arbeitskreis akkreditiert (Anhang: Akkreditierungsflyer). Die Durchführung der Untersuchungen fand innerhalb der Praxisräume der Augenklinik am Wittenbergplatz in Berlin statt. 47 gesunde Personen, die die unten genannten Kriterien erfüllten, konnten in die Studie eingeschlossen werden – dabei mussten die Kriterien für beide Augen im selben Individuum erfüllt sein.

Einschlusskriterien:

- gesunde Probanden unterschiedlichen Alters und Geschlechts
- Nichtraucher (noch nie geraucht oder seit mindestens einem Jahr Nichtraucher)
- Fernvisus $\geq 0,8$ mit bester Glaskorrektur
- Refraktion sphärisch $\leq \pm 5,00$ dpt
- Augeninnendruck ≤ 21 mmHg (applanatorisch gemessen)
- physiologischer Netzhaut- und Papillenbefund

Ausschlusskriterien:

- Personen jünger als 18 Jahre
- Raucher
- Schwangerschaft
- erhöhter Augeninnendruck während der Untersuchung (> 21 mmHg)
- Visus $< 0,8$
- Refraktion sphärisch $\geq \pm 5,00$ dpt
- $\geq 2,00$ dpt Astigmatismus
- generell jede internistische und neurologische Erkrankung
- Allergie gegen das Lokalanästhetikum
- Medikamenteneinnahme (außer „Pille“)

3.2 Untersuchungsablauf und Untersuchungsmethoden

Die Studienteilnehmer wurden in folgender Reihenfolge befragt und untersucht:

- Aufklärungs- und Anamnesegespräch und Messung von Oberarmblutdruck und Puls
- Refraktionsbestimmung und Sehschärfenbestimmung
- Untersuchung der vorderen Augenabschnitte und des Augenhintergrundes mit Spaltlampe und indirekter Ophthalmoskopie
- Messung der Hornhautdicke
- Messung der retinalen Nervenfaserschichtdicke
- Augeninnendruckmessung nach Goldmann
- OPFA-Untersuchung zur Registrierung der okulären pulsatilen Perfusion, unmittelbar vor und nach der OPFA-Untersuchung werden Augeninnendruck, Oberarmblutdruck und Puls gemessen.

3.2.1 Aufklärungs- und Anamnese-Gespräch und Messung von Blutdruck und Puls

Auf der Grundlage des von der Ethikkommission Berlin genehmigten Protokolls wurden die Studienteilnehmer verbal und schriftlich über den Ablauf der Untersuchungen ausführlich aufgeklärt (Anhang: Probandeninformation). Nach einer vom Teilnehmer selbst bestimmten Bedenkzeit wurde die Einwilligung zur Studienteilnahme schriftlich festgehalten (Anhang: Einwilligungserklärung). Die anamnestischen Daten wurden nach einem

von der Studienärztin der Augenklinik am Wittenbergplatz entwickelten, standardisierten Untersuchungsbogen erhoben (Anhang: Untersuchungsergebnis-Dokumentationsbogen). Größe und Gewicht der Studienteilnehmer wurden ins Protokoll zur Berechnung des BMI aufgenommen. Blutdruck und Puls wurden mit dem automatischen Handgelenk-Messgerät OMRON RS 2 (OMRON Matsusaka Co. Ltd., Japan) gemessen. Grundsätzlich erfolgte die Blutdruckmessung beiderseits, zuerst am linken, anschließend am rechten Handgelenk, während der Proband stets aufrecht saß und das Blutdruckmessgerät während der Messung sich in Herzhöhe (rechter Vorhof) befand.

3.2.2 Sehschärfen- und Refraktionsbestimmung

Bei allen Probanden wurde eine vollständige optometrische Untersuchung durchgeführt beginnend mit der Bestimmung der objektiven Refraktion, die mit einem automatischen Kerato-Refraktometer KR-800 & RM-800 (Firma TOPCON® Deutschland Medical GmbH, Willich) mit anschließendem subjektiven Refraktionsabgleich durchgeführt wurde. Die Visus-Bestimmung erfolgte im 5-Meter Abstand zur Sehtafel. Die ermittelten Visusstufen wurden in Dezimal- und logMar-Werten angegeben.

3.2.3 Messung der Hornhautdicke (Pachymetrie)

Die Bestimmung der zentralen Hornhautdicken wurde mit dem OCULUS Corvis® ST (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) durchgeführt. Das Messergebnis wird bei der OPFA-Untersuchung mit Hilfe eines Korrekturwertes berücksichtigt. In dieser Studie wurden die Pachymetrie-Werte nach der Dresdner Korrekturtabelle korrigiert.

3.2.4 Augeninnendruckmessung mit dem Applanationstonometer nach Goldmann (GAT)

Nach Applikation je eines Tropfen Thilorbin® (Alcon Pharma GmbH, Freiburg) in den Bindehautsack beider Augen wird der Augeninnendruck mit dem Applanationstonometer nach Goldmann (HAAG-STREIT AG, Könitz, Schweiz) gemessen.

3.2.5 Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnittes

Die morphologische Beurteilung des Vorder- und Hinter-Abschnitts der Augen erfolgte mit der Spaltlampe (BQ 900, HAAG-STREIT AG, Könitz, Schweiz) und mit indirekter Ophthalmoskopie. Durch einen Augenarzt der Augenklinik am Wittenbergplatz wurden Lider,

Bindehaut, Sklera, Hornhaut, Vorderkammer, Iris, Linse, Glaskörper und Fundus untersucht.

3.2.6 OCT-Untersuchung

Jeder Proband wurde mit dem Cirrus HD-OCT 5000 (Optischer Kohärenztomograph, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) routinemäßig zur Beurteilung von Makula und Papille untersucht.

3.2.7 OPFA-Untersuchung zur Registrierung der okulären pulsatilen Perfusion

Die OPFA-Untersuchung wurde exakt nach der Beschreibung des Untersuchungsablaufs im Kapitel 2.4.6 vorgenommen.

3.3 Statistische Auswertungsverfahren

3.3.1 Inhalt der statistischen Auswertungen

Die vorliegende Studie war als mono-zentrische, prospektive, einarmige Studie geplant. Das Ziel der Studie bestand im Nachweis der Reproduzierbarkeit der ophthalmologischen Messungen mit dem Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA) der Firma tpm, Lüneburg, Deutschland.

Für die statistischen Auswertungen zur Messfähigkeit des Gerätes OPFA wurden die resultierenden Daten für die SOSTANA GmbH, Berlin zur statistischen Analyse in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel® (Microsoft, Redmond, Washington, USA) übertragen und zur Verfügung gestellt. Alle Probanden-Daten lagen in pseudonymisierter Form vor. Die so erlangten Tabellen wurden dann in SPSS Statistics, Version 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und XLSTAT, R & MS Excel, Version 2018 (Copyright © 2018, Adinsoft Paris, France) überführt und statistisch ausgewertet.

Sämtliche statistische Auswertungen wurden stets für beide Augen getrennt durchgeführt.

In der beschreibenden Statistik wurden die üblichen statistischen Maßzahlen, Mittelwerte, Mediane, Minima, Maxima, die Standardabweichungen, das untere und das obere Quartil ermittelt. Eine schnelle Übersicht über die Lage sowie Verteilung der Werte der Stichproben wurde grafisch mittels Boxplots hergestellt.

Zur Prüfung der Messfähigkeit, insbesondere der Wiederhol- und Vergleichspräzision (Reproduzierbarkeit), wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse eingesetzt (1.Faktor: Proband, 2.Faktor: Untersucher (Operator) sowie Wechselwirkungen zwischen dem zu untersuchenden Probanden und dem Untersucher).

Die Auswertungen der Varianzanalyse wurden durch Analyseverfahren der statistischen Prozesskontrolle ergänzt. In der statistischen Prozesskontrolle ist es üblich, Kontrollkarten einzusetzen. Dabei dient eine "X bar-Karte" zur Prüfung, ob das Messgerät das Gesamtmittel aller Beobachtungen einhält und die „R-Karte“ beurteilt, ob der Prozess bestimmten Grenzen der Variabilität genügt.

In allen durchgeführten statistischen Tests wurde grundsätzlich die Gültigkeit zweiseitig formulierter Hypothesen geprüft und damit die Irrtumswahrscheinlichkeit auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angegeben. Wegen des explorativen Charakters der vorliegenden Studie wurde keine Adjustierung des Fehlers 1. Art für multiples Testen vorgenommen.

Alle zu verarbeitenden Daten sind nach Eingabe der umfangreichen Messwert-Reihen in den Computer mittels spezieller Computer-Programme (SPSS in IBM© Statistics und XLSTAT in EXCEL) analysiert worden. Die Ergebnisse entsprechender Berechnungen wurden mit den im Programm SPSS bzw. XLSTAT festgelegten Nachkommastellen vom Computer ausgegeben, die nicht weiter korrigiert worden sind. Darauf beruhen auch sämtliche Zahlenangaben in den dazugehörigen Tabellen und Abbildungen.

3.3.2 Die Messsystemanalyse (MSA)

Das Beurteilen von Prozessen, die durch quantitative Messungen charakterisiert sind, erfolgt anhand von Messungen. Bei Beobachtung eines Prozesses zeigt sich, dass die Messwerte eine bestimmte Variabilität aufweisen. Die beobachtete Variabilität entsteht zu einem Teil aus dem Messfehler oder der Messgenauigkeit und zum anderen Teil aus der Variabilität, die durch den Prozess selbst verursacht wird. Zur Durchführung von Messungen werden spezielle, aufgabenbezogene Mess-Systeme wie das OPFA verwendet. Um korrekte Schlüsse auf die im Messprozess beobachteten Merkmale ziehen zu können, müssen an das Messverfahren Bedingungen gestellt werden. Von besonderer Wichtigkeit ist neben der Richtigkeit der Messungen (geprüft mittels Kalibrierung des Messverfahrens) die Messgenauigkeit, bei der man zwischen Wiederholpräzision und Vergleichspräzision oder Reproduzierbarkeit unterscheidet.

Die Messsystemanalyse (MSA) und insbesondere die Prüfung der Messmittelfähigkeit sind die zentralen Bestandteile der Beurteilung von Prozessen. Der Nachweis der Messsystemfähigkeit ist Voraussetzung für die Ermittlung von Maschinenfähigkeit und Prozessfähigkeit. Ob die Messergebnisse für den Prüfprozess geeignet und somit Einfluss auf das Messsystem haben, wird mit Hilfe der Messunsicherheit ermittelt.

In der industriellen Prozessanalyse wird häufig der Begriff „Gauge R&R“ (Gauge Repeatability und Reproducibility) verwendet, in dem die wesentlichen Bestandteile der Analyse, die Prüfung der Wiederholbarkeit und der Reproduzierbarkeit zusammengefasst sind (AIAG 1995, 1997, 2010).

3.3.3 Wiederholbarkeit

Unter Wiederholpräzision (Wiederholbarkeit) versteht man das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen mehrfach unabhängig gewonnenen Einzelergebnissen bei wiederholter Anwendung des Messverfahrens am gleichen Objekt durch die gleiche Person (Untersucher).

Eine Messung ist wiederholbar, wenn wiederholte Messungen eines bestimmten Prüfers (Untersuchers) für das gleiche Objekt nicht weiter als ein vorgegebener Schwellenwert variieren. Falls die Wiederholbarkeit des Mess-Systems nicht befriedigt, sollte man die Qualität des Systems in Frage stellen (sofern man annehmen kann, dass der Untersucher stets prinzipiell in gleicher Weise misst).

3.3.4 Reproduzierbarkeit

Die Vergleichspräzision (Vergleichbarkeit \equiv Reproduzierbarkeit) gibt an, in welchem Ausmaß sich die Übereinstimmung zwischen mehrfach unabhängig gemessenen Einzelergebnissen bei wiederholter Anwendung des Messverfahrens am gleichen Objekt durch verschiedene Personen (Untersucher) unter sonst gleichen Versuchsbedingungen befindet.

Eine Messung ist reproduzierbar, falls die Messungen für ein bestimmtes (gleiches) Objekt von verschiedenen Prüfern (wiederholt) mit demselben Mess-System nicht weiter als ein vorgegebener Schwellenwert variieren. Falls die Reproduzierbarkeit des Mess-Systems nicht befriedigend ist, sollte der Einfluss der Prüfer untersucht werden (sofern man annehmen kann, dass das Mess-System nicht die Ursache ist).

Die Studie diene zum Prüfen der Hypothese, ob die mit dem OPFA ermittelten Probandendaten einer statistischen Überprüfung auf Messfähigkeit des verwandten Geräts genügen. Dabei ging es um die Untersuchung sowohl der Wiederholbarkeit als auch der Reproduzierbarkeit der Messungen mit statistischen Methoden. Die Probanden wurden zunächst von zwei (unabhängigen) Untersucherinnen untersucht, um den Versuchsplan zu überprüfen und sich so einen Überblick über die Art der Messungen zu verschaffen. Im zweiten Schritt wurden die Probanden von den beiden Untersucherinnen mehrfach untersucht, wobei im Kern der Studie jeder Proband zweimal von zwei Ophthalmologinnen untersucht wurde, um in einem komplexen statistischen Modell gleichzeitig die Wiederholbarkeit (Wiederholpräzision) und die Vergleichbarkeit (Reproduzierbarkeit) der Messungen zu prüfen.

3.3.5 Auswertung mit der Varianzanalyse (ANOVA)

Im Allgemeinen betrachtet man zwei Quellen der Variabilität in einem Messprozess:

Gerätefehler (Wiederholbarkeit): Bezeichnet den möglichen Fehler, wenn der gleiche Untersucher (Operator) mit dem gleichen Messgerät unter gleichen Bedingungen für den gleichen Probanden bei wiederholter Messung unterschiedliche Ergebnisse erhält. Dieser durch die unvermeidbare Variabilität der Messungen resultierende Messfehler muss dabei unterhalb einer gegebenen Schwelle liegen. Der Fehler hat seine Ursache nur im Messgerät selbst.

Operatorfehler (Reproduzierbarkeit): Das ist der mögliche Fehler, wenn unterschiedliche Untersucher für den gleichen Probanden unter gleichen Bedingungen unterschiedliche Messergebnisse erhalten. Er entsteht, wenn die Untersucher nicht genügend trainiert sind bzw. prinzipiell unterschiedlich messen oder die Messergebnisse mit dem Gerät allgemein davon abhängen, welcher Untersucher es benutzt. Die prinzipiell unvermeidliche Variabilität der Messungen muss unterhalb einer gegebenen Schwelle liegen.

Damit kann die Variabilität in einem Messprozess insgesamt wie folgt definiert werden:

$$\sigma_{Process}^2 = \sigma_{reproducibility}^2 + \sigma_{repeatability}^2$$

wobei $\sigma_{Process}^2$ die Variabilität des gesamten Messprozesses, $\sigma_{repeatability}^2 = \sigma_{Gerät}^2$ die Variabilität durch das Messgerät selbst und $\sigma_{reproducibility}^2$ die Variabilität durch die Untersucher bedeuten.

Die gesamte Variation ist damit die Summe $\sigma_{Total}^2 = \sigma_{Proband}^2 + \sigma_{Process}^2$, wobei σ_{Total}^2 die gesamte Variabilität, $\sigma_{Proband}^2$ die Variabilität durch den Probanden und $\sigma_{Process}^2$ die Variabilität des Messprozesses bezeichnen.

Damit definiert man ein zweifaktorielles Modell der Varianzanalyse mit den Einflussfaktoren „Proband“ und „Untersucher \equiv Operator“ gemäß

$$y_{ijl} = \mu + P_i + O_j + PO_{ij} + R_{ijl} ; i = 1, 2, \dots, n ; j = 1, 2, \dots, p ; l = 1, 2, \dots, k$$

(μ : Gesamtmittel der Messungen, P_i Probandeneffekt, O_j Operatoreffekt (Untersucher), PO_{ij} Wechselwirkungen zwischen Probanden und Operator, R_{ijl} prinzipieller und unvermeidlicher Messfehler bei wiederholten Messungen - Fehlerterm).

Tabelle 3: Zweifaktorielle ANOVA-Tabelle

[n : Anzahl der Probanden, p : Anzahl der Untersucher, k : Anzahl der Wiederholungen]

Quelle der Variabilität	Quadratische Abweichung	Freiheitsgrade FG	Mittlere quadratische Abweichung	Erwartete mittlere quadratische Abweichung
Probanden	SS_p	$n_p = n - 1$	$MS_p = SS_p / (n - 1)$	$E(MS_p) = pk\sigma_p^2 + k\sigma_{PO}^2 + \sigma_R^2$
Untersucher (Operator)	SS_o	$n_o = p - 1$	$MS_o = SS_o / (p - 1)$	$E(MS_o) = nk\sigma_o^2 + k\sigma_{PO}^2 + \sigma_R^2$
Proband*Operator (Wechselwirkung)	SS_{PO}	$n_{PO} = (n-1)(p-1)$	$MS_{PO} = SS_{PO} / [(n-1)(p-1)]$	$E(MS_{PO}) = k\sigma_{PO}^2 + \sigma_R^2$
Fehler (Error)	SS_R	$np(k - 1)$	$MS_R = SS_R / [np(k-1)]$	$E(MS_R) = \sigma_R^2$

Total	SS_T	$npk - 1$		
-------	--------	-----------	--	--

Aus dieser Tabelle ermittelt man Schätzungen (mit „ $\hat{\sigma}$ “ bezeichnet) für die einzelnen Quellen der Variation nach den folgenden Formeln:

- Probanden: $\hat{\sigma}_P^2 = (MS_P - MS_{PO})/[pk]$
- Operator (Untersucher): $\hat{\sigma}_O^2 = (MS_O - MS_{PO})/[nk]$
- Proband*Operator: $\hat{\sigma}_{PO}^2 = (MS_{PO} - MS_R)/k$
- Error (Fehlerterm): $\hat{\sigma}_R^2 = MS_R$

und daraus kann man die oben definierten Variabilitäten wie folgt berechnen:

$$\hat{\sigma}_{repeatability}^2 = \hat{\sigma}_R^2 = \hat{\sigma}_{Gerät}^2, \quad \hat{\sigma}_{reproducibility}^2 = \hat{\sigma}_{Operator}^2 + \hat{\sigma}_{Proband*Operator}^2 = \hat{\sigma}_O^2 + \hat{\sigma}_{PO}^2,$$

$$\hat{\sigma}_{Process}^2 = \hat{\sigma}_{reproducibility}^2 + \hat{\sigma}_{repeatability}^2 = \hat{\sigma}_O^2 + \hat{\sigma}_{PO}^2 + \hat{\sigma}_R^2,$$

$$\hat{\sigma}_{Total}^2 = \hat{\sigma}_{Proband}^2 + \hat{\sigma}_{Process}^2 = \hat{\sigma}_P^2 + \hat{\sigma}_O^2 + \hat{\sigma}_{PO}^2 + \hat{\sigma}_R^2.$$

Die aus den mittleren quadratischen Abweichungen der Tabelle 3 ermittelten Quotienten MS_P / MS_R (Proband), MS_O / MS_R (Operator) und MS_{PO} / MS_R (Wechselwirkung) genügen unter der Gültigkeit der Nullhypothese

H0-Hypothese (Nullhypothese): Kein Effekt des betrachteten Einflussfaktors (Faktoren: Proband, Operator oder Wechselwirkung Proband*Operator) einer F-Verteilung mit den unter „FG“ angegebenen Freiheitsgraden, woraus man die entsprechenden p-Werte für den Test dieser Hypothese gegen die Alternative

HA-Hypothese (Alternativhypothese): Wesentlicher Einfluss des betrachteten Faktors ermitteln kann. Die Ergebnisse dieser statistischen Tests bilden die Hauptaussage der Varianzanalyse, wobei die folgenden Aussagen geprüft werden:

- Wiederholbarkeit: Ein großer F-Wert (kleiner zugehöriger p-Wert) für “Proband” (insbesondere ein p-Wert kleiner als 0,05).

Das bedeutet, dass das Messgerät in der Lage ist, die Unterschiede zwischen den Probanden in der Studie zu erkennen. Die Messungen mit dem Gerät differenzieren also die Proband-zu-Proband Unterschiede über den möglichen Messfehler hinaus.

- Reproduzierbarkeit: Ein kleiner F-Wert (großer zugehöriger p-Wert) für "Operator" (Investigator oder Untersucher) (insbesondere ein p-Wert größer als 0,05).

Das bedeutet, dass es keinen erkennbaren Investigator-Effekt gibt, d.h. dass die Untersucher die Probanden (im Wesentlichen) in der gleichen Weise messen. Das ist sehr wichtig, weil die Messungen mit dem Gerät nicht davon abhängen dürfen, welcher Untersucher diese durchführt.

- Wechselwirkungen: Ein kleiner F-Wert (großer zugehöriger p-Wert) für "Wechselwirkungen" (Proband*Operator) (insbesondere ein p-Wert größer als 0,05).

Das ist ein Teil einer guten Nachricht, weil die Untersucher möglichst nicht die gleichen Probanden insofern unterschiedlich messen sollten, dass die Unterschiede in den Probanden bei den Untersuchern verschieden ausfallen.

3.3.6 Kontrollkartenanalyse

Die Auswertungen zur Varianzanalyse wurden durch Analyseverfahren der statistischen Prozesskontrolle ergänzt. Die statistischen Standardmittel zur Analyse messbarer Merkmale sind hierbei die X bar-Karte und die R-Karte. Dabei dient eine "X bar-Karte" zur Prüfung, ob das Messgerät ein gegebenes Mittel (Gesamtmittel aller Beobachtungs-Mittelwerte) einhält, und die „R-Karte“ lässt eine Beurteilung zu, ob der Prozess bestimmten Grenzen der Variabilität (Streuung) genügt. Dabei zeigt das X-Balkendiagramm, wie sich der Mittelwert oder der Durchschnitt der Mittelwerte im Laufe der Zeit ändert, das R-Diagramm zeigt, wie sich der Bereich der Untergruppen im Laufe der Zeit ändert.

Die einzelnen Werte dieser Kontrollkarten berechnen sich wie folgt:

- X - bar - Karte:
Für jeden Operator und jeden Probanden berechnet man den Mittelwert und trägt ihn in die Karte als die jeweilige Ordinate ein. Eine zentrale Linie (CL) der Karte berechnet sich aus dem Gesamtmittel aller Beobachtungen.
- R - Karte:
Für jeden Operator und jeden Probanden berechnet man die Spannweite und trägt sie in die Karte als Ordinate ein. Eine zentrale Linie (CL) der Karte berechnet sich aus dem Mittel der Spannweiten über alle Operatoren und Probanden.

Zugehörige untere (LCL) und obere (UCL) Prozessgrenzen berechnen sich nach unterschiedlichen Vorgaben aus der Prozesskontrolle. So wird bei den Prozessgrenzen der X-

bar-Karte von der statistischen Genauigkeit, mit welcher das Gesamtmittel \bar{x} berechnet werden konnte, ausgegangen. Im Falle normalverteilter Messungen (und bekannter Streuung σ) ist das gerade $\bar{x} \pm z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ ($z_{\alpha/2}$ ist das Quantil der standardisierten Normalverteilung für einen Fehler 1. Art α). In der Prozesskontrolle geht man dabei von unterschiedlichen Vorgaben für $z_{\alpha/2}$ aus, zum Beispiel $z_{\alpha/2} = 3$ (3-sigma-control limits), so dass LCL aus $\bar{x} - 3 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ und UCL aus $\bar{x} + 3 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ berechnet wird. Analog geht man bei der R-Karte bezüglich der Variabilität vor. Das Verfahren ist unmittelbar auch einzeln für die Einflussfaktoren „Proband“ (B) und „Operator“ (C) anzuwenden (vgl. Montgomery 2005).

4 Ergebnisse

Die Studie diente zur Prüfung der Hypothese, ob die mit dem OPFA ermittelten Probandendaten einer statistischen Überprüfung auf Messfähigkeit des verwandten Geräts genügen.

Dabei ging es um die Untersuchung sowohl der Wiederholbarkeit als auch der Reproduzierbarkeit der Messungen mit statistischen Methoden. Die statistische Auswertung der gemessenen Parameter beginnt mit einer beschreibenden Statistik für die untersuchten Probanden und alle Messungen, wobei die Resultate stets getrennt für beide Augen und nach den beiden Untersuchern angegeben werden.

Für die statistischen Auswertungen wurden folgende Merkmale aus der Fülle der insgesamt erhobenen Messwerte ausgewählt:

Tabelle 4: Betrachtete Parameter in der statistischen Auswertung

- MBBP mittlerer Oberarmblutdruck [mmHg],
- IOP1 IOP vor der Untersuchung [mmHg],
- IOO2 IOP nach der Untersuchung [mmHg]
- MOPPret mittlerer retinaler Perfusionsdruck [mmHg],
- MOPPcil mittlerer ziliarer Perfusionsdruck [mmHg],
- MOBPre mittlerer retinaler Blutdruck [mmHg],
- MOBPCil mittlerer ziliarer Blutdruck [mmHg],
- PVmax Maximales Pulsblutvolumen in μl pro Herzschlag [$\mu\text{l}/\text{beat}$],
- PMVmax Maximales Pulsblutvolumen in μl pro Minute [$\mu\text{l}/\text{min}$],
- AC Autoregulatorische Kapazität [mmHg],
- OVRret Okuläre retinale vaskuläre Resistenz [mmHg/ $\mu\text{l}\times\text{min}$],
- OVRcil Okuläre ziliare vaskuläre Resistenz [mmHg/ $\mu\text{l}\times\text{min}$].

Die in Tabelle 4 aufgelisteten Parameter sind ausschließlich solche, welche mit einem definierten Messgerät erzeugt wurden. Das kann neben dem Gerät der Hauptaufgabe „OPFA“ auch eine Anordnung zur Blutdruckmessung oder ein Applanationstonometer sein.

4.1 Demographische Daten

Bei insgesamt 47 „augengesunden“ Probanden wurden mehrfache Messungen von zwei unabhängigen Untersucherinnen mit dem OPFA- Gerät durchgeführt. Bei den 47 Probanden bestanden die folgenden Häufigkeiten wiederholter Untersuchungen:

Tabelle 5: Wiederholte Untersuchungen

Wiederholte Untersuchungen				
	Häufigkeit (Proband)	Prozent %	Gültig Prozent %	Kumulativ Prozent %
Wiederholung	1	47	32.4	32.4
	2	38	26.2	58.6
	3	20	13.8	72.4
	4	18	12.4	84.8
	5	6	4.1	89.0
	6	4	2.8	91.7
	7	4	2.8	94.5
	8	2	1.4	95.9
	9	2	1.4	97.2
	10	1	.7	97.9
	11	1	.7	98.6
	12	1	.7	99.3
	13	1	.7	100.0
Total	145	100.0	100.0	

Da sich das Alter einzelner Probanden während der Studie änderte, wurde für jeden eine Altersangabe zufällig ausgewählt, was in folgende Altersverteilung resultierte:

Tabelle 6: Alter der 47 Probanden, deskriptiv

Descriptives			
		Statistic	Std. Error
Alter	Mean	41.55	2.199
	Median	43.00	
	Std. Deviation	15.076	
	Interquartile Range	30	

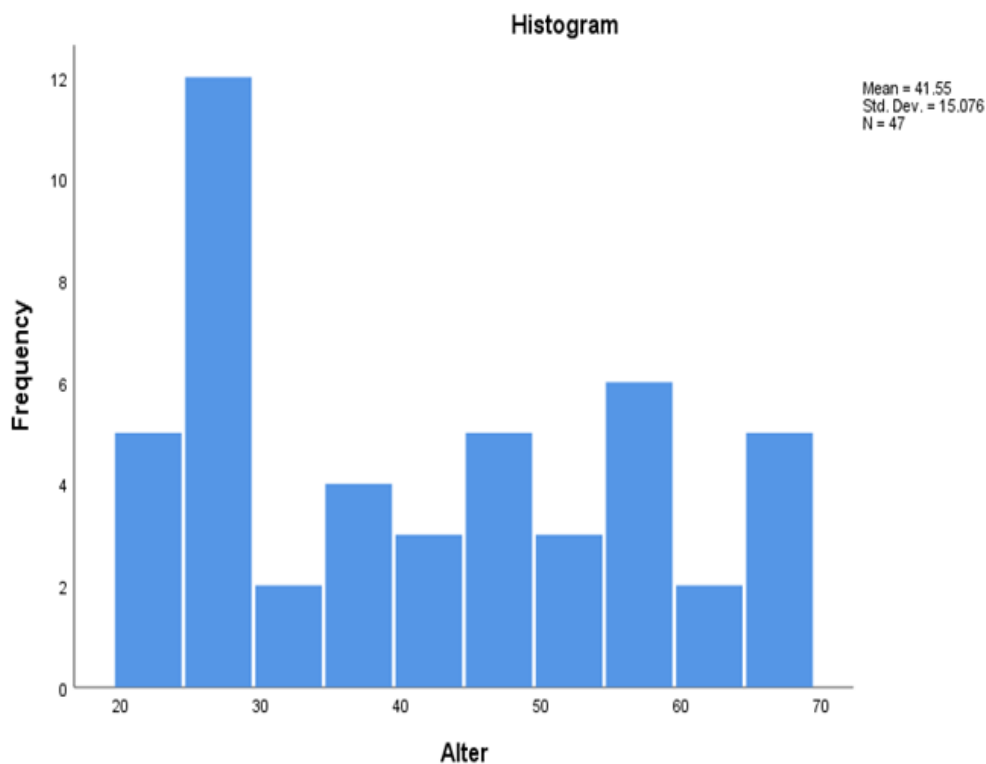


Abbildung 12: Altersverteilung (47 Probanden)

Das Studienkollektiv setzte sich zusammen aus 34 Frauen und 13 Männern mit einem Durchschnittsalter von 41,55 Jahren \pm 15,08 Jahre, wenn man jeweils nur eine Altersangabe aus allen Untersuchungen je Probanden (zufällig ausgewählt) berücksichtigt, wobei sich die Untersuchungen (Messungen) in Bezug auf das Alter wie folgt verteilen:

- zwischen 20 bis 30 Jahren: n = 47 (17 Probanden),
- zwischen 30 bis 50 Jahren: n = 44 (14 Probanden),
- zwischen 50 bis 60 Jahren: n = 23 (9 Probanden),
- älter als 60 Jahre: n = 31 (7 Probanden),
- Total: n = 145 (47 Probanden).

4.1.1 Geschlechterverteilung

Tabelle 7: Verteilung der 47 Probanden nach Geschlecht und Untersucherin

Untersucherin * Geschlecht nach Probanden					
			Sex		Total
			männlich	weiblich	
Untersucherin	Elke	Count	11	25	36
	Pia	Count	2	9	11
Total		Count	13	34	47

Insgesamt wurden 145 Untersuchungen durch die Untersucherin 1 und Untersucherin 2 in die Studie aufgenommen:

Tabelle 8: Verteilung der 145 Messungen nach Geschlecht und Untersucherin

Untersucherin * Geschlecht nach Probanden					
			Sex		Total
			männlich	weiblich	
Untersucherin	Elke	Count	22	73	95
	Pia	Count	12	38	50
Total		Count	34	111	145

Es wurden insgesamt mehr Frauen (76,6%) als Männer (23,4%) untersucht.

4.1.2 Verteilung der Geschlechter nach Anzahl der Untersucher

Die nächsten Tabellen und Abbildungen zeigen die Altersverteilung aller 145 Messungen insgesamt und nach Untersucherinnen. Bezieht man alle Messungen in die Berechnung ein, weil das Alter der Probanden über den Zeitraum der Untersuchungen zum Teil unterschiedlich ausfiel, so ergibt sich ein mittleres Alter von 42,60 Jahren \pm 16,05 Jahre (berücksichtigte man nur ein Alter pro Proband (Zufallsauswahl), so betrug das mittlere Alter der Probanden 41,55 Jahre \pm 15,08 Jahre, siehe oben).

Tabelle 9: Alter über alle 145 Messungen insgesamt, deskriptiv

Alter insgesamt, 145 Messungen			Statistic	Std. Error
Alter	Mean		42.60	1.333
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	39.97	
		Upper Bound	45.23	
	Median		43.00	
	Std. Deviation		16.050	
	Minimum		20	
	Maximum		68	
	Range		48	
	Interquartile Range		32	

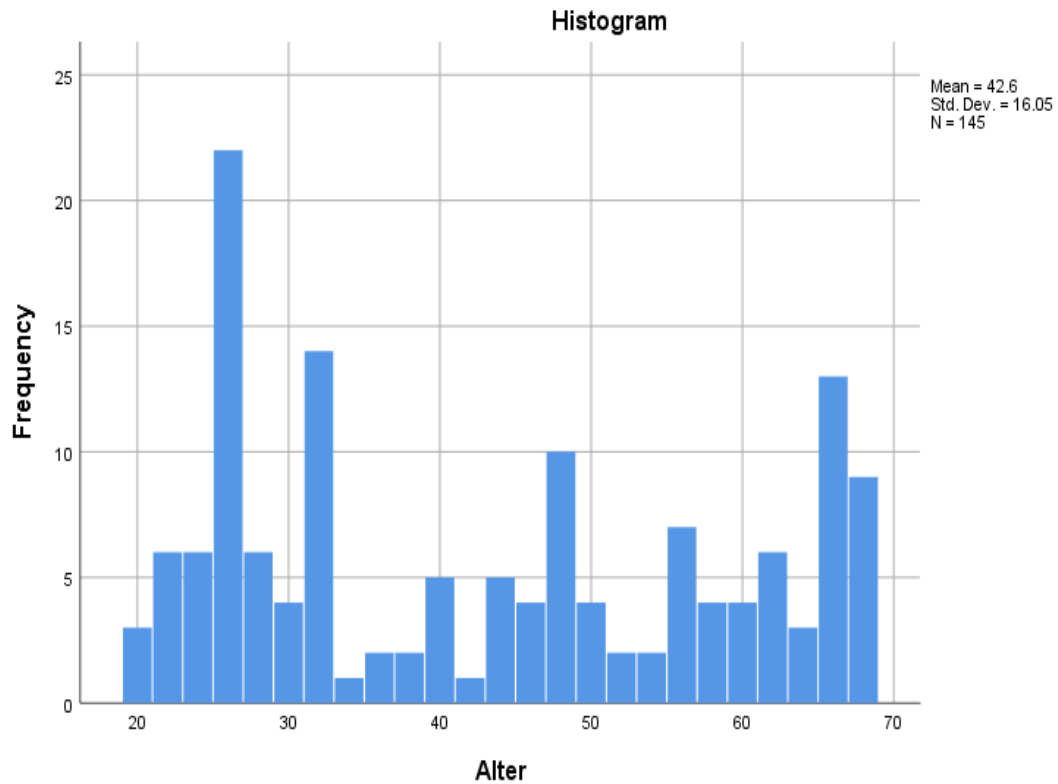


Abbildung 13: Altersverteilung über alle 145 Messungen

Tabelle 10: Alter über alle 145 Messungen nach Untersucherinnen

Alter nach Untersucherin, deskriptiv				
Operator		Statistic	Std. Error	
Alter	Elke	Mean	39.56	1.543
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	36.49
			Upper Bound	42.62
		Median	32.00	
		Std. Deviation	15.039	
		Minimum	20	
		Maximum	68	

Range		48	
Interquartile Range		26	
Pia	Mean	48.38	2.329
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	43.70
		Upper Bound	53.06
Median		50.00	
Std. Deviation		16.465	
Minimum		22	
Maximum		67	
Range		45	
Interquartile Range		35	

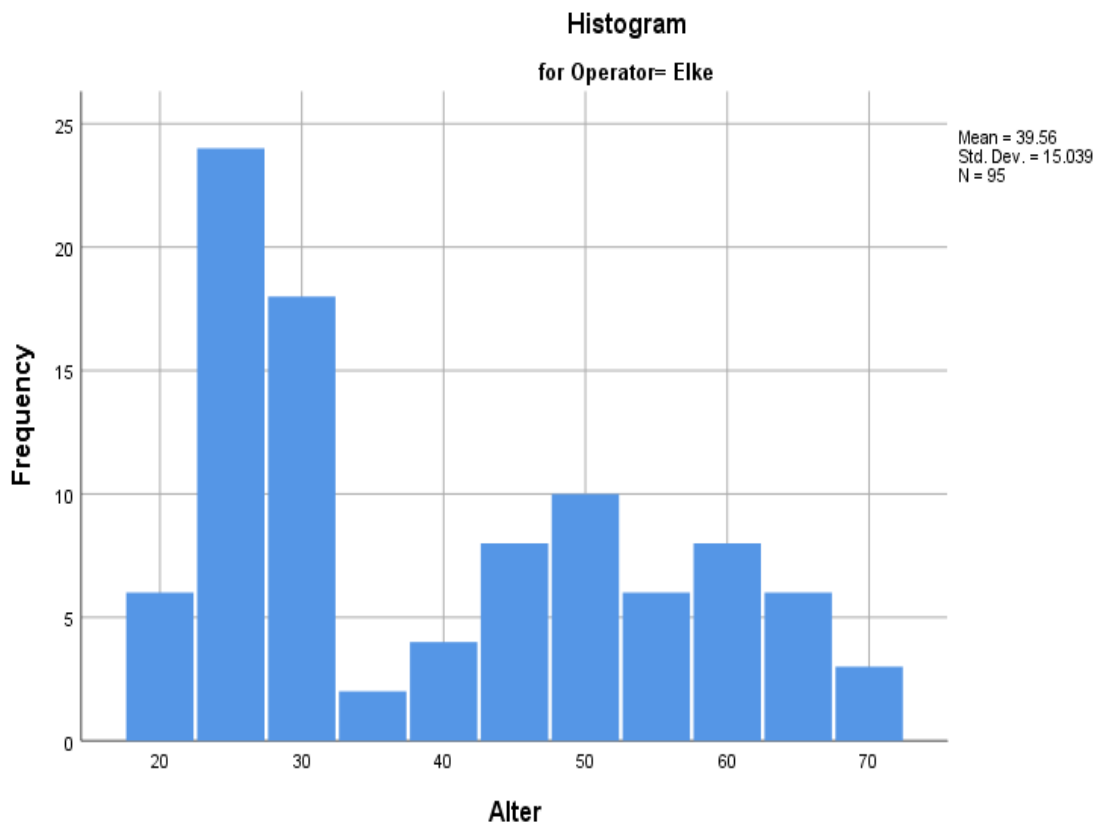


Abbildung 14: Altersverteilung über alle 145 Messungen (nach Untersucherin 1)

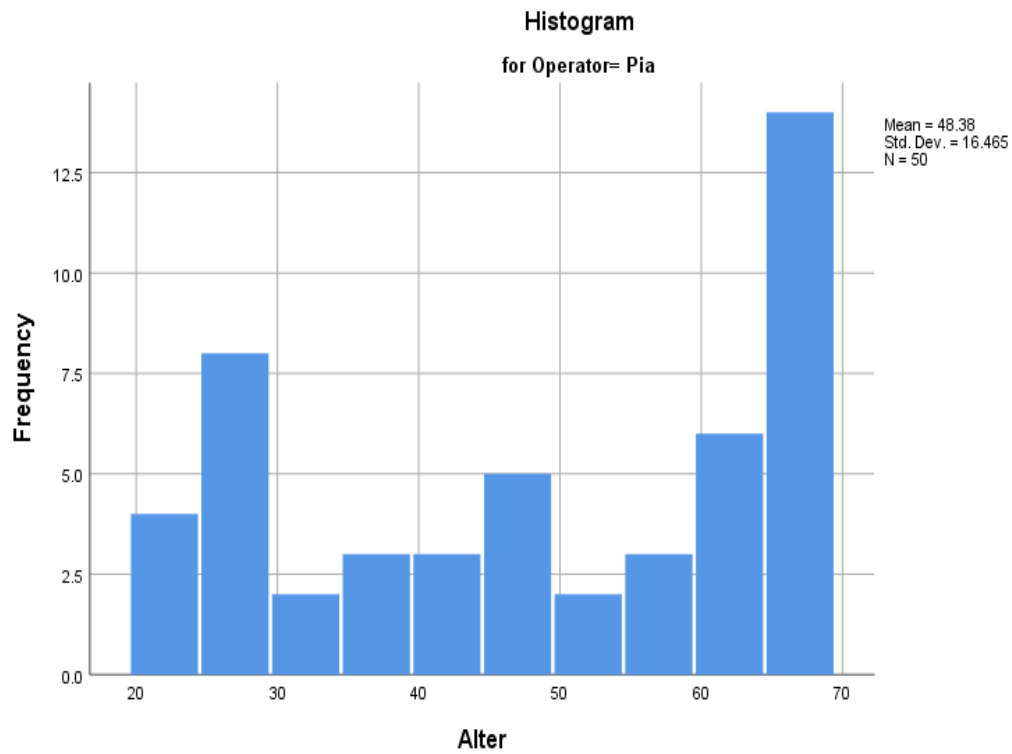


Abbildung 15: Altersverteilung über alle 145 Messungen (nach Untersucherin 2)

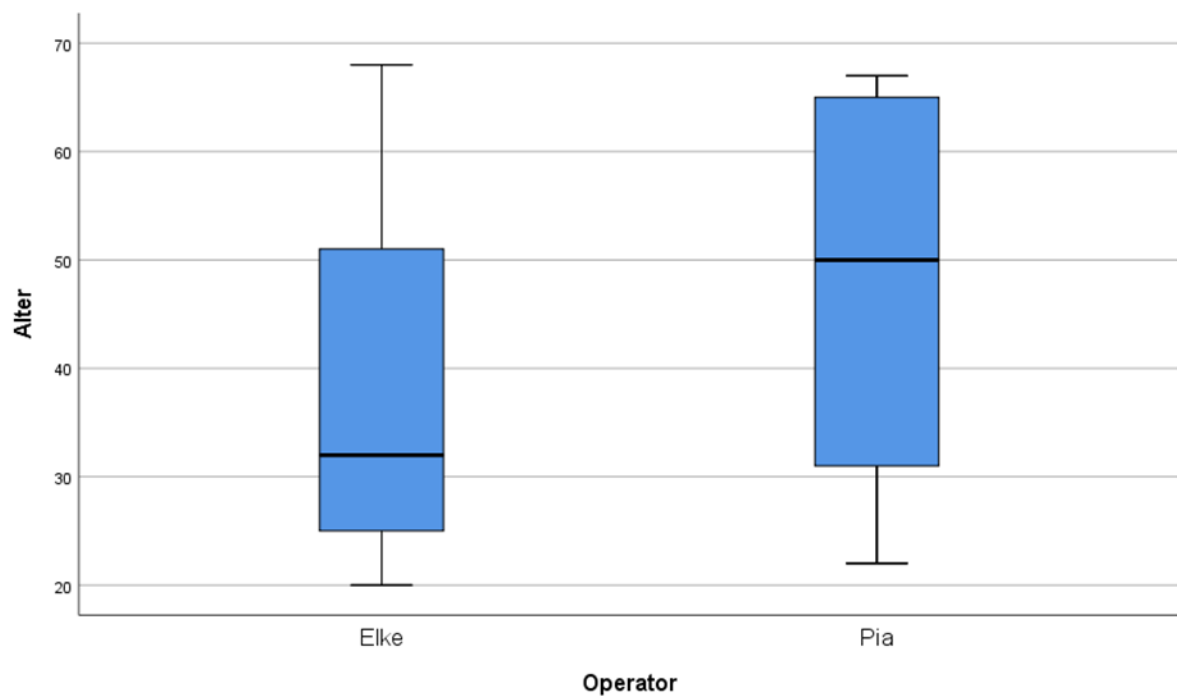


Abbildung 16: Boxplots für Alter aus 145 Messungen durch Untersucherinnen 1 & 2

4.2 Deskriptive Analyse aller 145 Messergebnisse

Einen ersten Überblick der deskriptiven Analyse vermittelt Tabelle 11 für alle 145 Messungen. Alle übrigen Ergebnisse der deskriptiven Prüfung sind im Anhang dargestellt.

Tabelle 11: Deskriptive Analyse der Parameter (145 Messungen)

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
MBBP_R	145	71.00	122.00	92.8759	10.73214
IOP_1_R	145	10.00	21.00	15.6552	2.36989
MOPPret_R	145	35.50	65.70	51.4090	5.56570
MOPPcil_R	145	33.00	63.90	48.4931	6.13374
MOBPret_R	145	48.80	85.40	65.3766	6.31813
MOBPcil_R	145	46.20	83.60	62.3462	6.94127
PVmax_R	145	.47	2.27	1.1241	.32068
PMVmax_R	145	27.60	160.03	78.1899	23.32720
AC_R	145	23.04	56.03	38.5705	6.27850
OPR_R	145	13.39	42.82	25.3752	5.62222
OVRret_R	145	.05	2.00	.7085	.23904
OVR_cil_R	145	.05	1.87	.6712	.22794
MBBP_L	145	71.00	122.00	92.7862	10.72263
IOP_1_L	145	10.00	22.00	15.6897	2.33784
MOPPret_L	145	35.50	65.70	51.4621	5.57345
MOPPcil_L	145	33.00	64.00	48.5862	6.13805
MOBPret_L	145	48.90	85.50	65.5062	6.53085
MOBPcil_L	145	46.20	83.60	62.5455	7.16008
PVmax_L	145	.36	2.35	1.0568	.31988
PMVmax_L	145	21.32	154.95	73.4930	21.17928
AC_L	145	22.66	55.40	37.6690	6.08346
OPR_L	145	12.94	42.20	24.7599	5.29785
OVRret_L	145	.04	2.62	.7563	.28094
OVRcil_L	145	.04	2.48	.7209	.27020

4.3 Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse

Für die zweifaktorielle Varianzanalyse standen die Untersuchungsergebnisse von insgesamt 13 Probanden zur Verfügung, die jeweils zweimal von Untersucherin 1 und Untersucherin 2 untersucht worden waren, um so Wiederholbarkeit (Wiederholpräzision) und Vergleichbarkeit (Reproduzierbarkeit) der Messungen in einem gemeinsamen statistischen Modell zu prüfen. Beide Augen wurden stets getrennt statistisch analysiert.

Es soll hier zunächst beispielhaft ein Ergebnis der zweifaktoriellen Varianzanalyse (für die Autoregulatorische Kapazität AC rechts), angegeben werden. Für alle übrigen Ergebnisse wird auf Tabelle 13 und den Anhang verwiesen.

Tabelle 12: Ergebnis der Varianzanalyse für Autoregulatorische Kapazität AC, rechts

Tests of Between-Subjects Effects					
Dependent Variable: AC RE					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1029.712	25	41.188	2.338	.018
Intercept	74777.482	1	74777.482	4244.988	.000
Proband	649.676	12	54.140	3.073	.008
Operator	21.389	1	21.389	1.214	.281
Proband * Operator	358.647	12	29.887	1.697	.126
Error	458.002	26	17.615		
Total	76265.196	52			
Corrected Total	1487.714	51			

R Squared = .692 (Adjusted R Squared = .396)

Bei einer ausreichenden Modellanpassung ($R^2 = 0.69$, Adjusted $R^2 = 0.40$) und signifikantem Modell ($p = 0.018$) wird ein signifikanter Probandeneffekt ($p = 0.008$), kein Einfluss des Operators ($p = 0.281$) und keine Wechselwirkung zwischen Proband und Operator ($p = 0.126$) ausgewiesen.

Die autoregulatorische Kapazität ist demzufolge zuverlässig mit dem OPFA messbar, die AC ist insbesondere mit dem OPFA reproduzierbar.

Die Ergebnisse der Varianzanalyse der übrigen Parameter bei Messung mit dem zu prüfenden Messgerät OPFA gibt die folgende Tabelle 13.

Tabelle 13: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse

	ANOVA aller Parameter		
	p-Wert Proband	p-Wert Untersucher	p-Wert Wechselwirkung
MBBP LI	0.0000	0.6470	0.0640
MBBP RE	0.0000	0.2680	0.0730
IOP1 LI	0.0090	0.8240	0.0980
IOP1 RE	0.0040	0.5350	0.7000
MOPPret LI	0.0000	0.8110	0.6210
MOPPret RE	0.0000	0.8330	0.3660
MOPPcil LI	0.0000	0.6580	0.5920
MOPPcil RE	0.0000	0.5600	0.3080
MOBPret LI	0.0000	0.7040	0.5240
MOBPret RE	0.0000	0.8700	0.1580
MOBPcil LI	0.0000	0.7120	0.4750
MOBPcil RE	0.0000	0.9380	0.1040
PVmax LI	0.0070	0.1500	0.7500
PVmax RE	0.0000	0.6170	0.6340
PMVmax LI	0.0000	0.1480	0.1760
PMVmax RE	0.0000	0.7550	0.0770
AC LI	0.0430	0.3560	0.3850
AC RE	0.0080	0.2810	0.1260
OVRret LI	0.0060	0.1530	0.0730
OVRret RE	0.0000	0.7240	0.1360
OVRcil LI	0.0010	0.1600	0.0320
OVRcil RE	0.0000	0.9950	0.1720

4.3.1 Interpretation der Ergebnisse der ANOVA

Bei allen Parametern zeigt sich deutlich (signifikant), dass

- die Unterschiede in den Messungen der Probanden eindeutig durch das Messsystem erfasst werden ($p < 0,01$),
- in keinem der gemessenen Parameter ein Einfluss der Untersucher besteht, d.h., das Messsystem misst unabhängig davon, welcher Untersucher es einsetzt ($p > 0,05$),
- nur in einem einzigen Fall eine Signifikanz der Wechselwirkung zwischen Untersucher und Proband besteht (OVRcil LI), d.h. nur in diesem Parameter fallen die Messungen der beiden Untersucherinnen für unterschiedliche Probanden verschieden aus ($p = 0.032$, sonst stets $p > 0,05$). Das ist aber wohl eher ein Zufallsbefund.

Somit ist das Gerät „OPFA“ in der Lage, die Unterschiede zwischen den Probanden zu erkennen und weist weder einen Operator-Effekt noch einen Wechselwirkungseffekt (bis auf einen „Zufallsbefund“ bei OVRcil LI) auf. Darüber hinaus fallen die festgestellten Modellanpassungen (R Squared und Adjusted R Squared) bei der unvermeidbaren Variabilität medizinischer Untersuchungsergebnisse unterschiedlich, jedoch meist ausreichend bis zufriedenstellend ausfallend.

Darüber hinaus kann man weitere interessante Ergebnisse zu den erhobenen Messwerten mit einfachen Methoden der Prozesskontrolle gewinnen, was im nächsten Abschnitt ausführlicher dargestellt wird.

Die vollständigen Berechnungen der ANOVA-Analyse sind im Anhang dargestellt.

4.4 Erweiterte Aussagen zur Messfähigkeit - Kontrollkarten

Neben den Ergebnissen der zweifaktoriellen Varianzanalyse zur Prüfung der Reproduzierbarkeit, welche in einem komplexen Modell den Einfluss der beiden Faktoren „Proband“ und „Operator“ (Investigator) (nebst „Wechselwirkungen“) prüfte, ist es in der statistischen Prozesskontrolle üblich, Kontrollkarten einzusetzen. Dabei dient eine „X bar-Karte“ zur Prüfung, ob das Messgerät ein gegebenes Mittel (das Gesamtmittel aller Beobachtungen) einhält, die „R-Karte“ lässt eine Beurteilung zu, ob der Prozess bestimmte Grenzen der Variabilität einhält. Dafür wurden 13 augengesunde Probanden von den beiden Untersuchern mehrfach untersucht, wobei jeder Proband zweimal von zwei Untersuchern untersucht wurde.

Im Ergebnis bestätigen sich für alle geprüften Parameter die schon im vorigen Abschnitt 4.3 erreichten positiven Ergebnisse. Insbesondere weisen die Kontrollkarten X-bar Chart und R Chart einen kontrollierten Prozess aus. Das Messgerät OPFA erweist sich auch bei diesen Prüfungen als messfähig, da die Gesamtheit der 13 Einzelergebnisse für beide Untersucherinnen stets innerhalb der Prozessgrenzen LCL und UCL liegt.

Es werden hier nur wieder beispielhaft die Ergebnisse der Autoregulatorischen Kapazität AC rechts für die X- bar-Karte und die R-Karte bezüglich AC, rechts angegeben.

4.4.1 X-bar-Karte (AC, rechts)

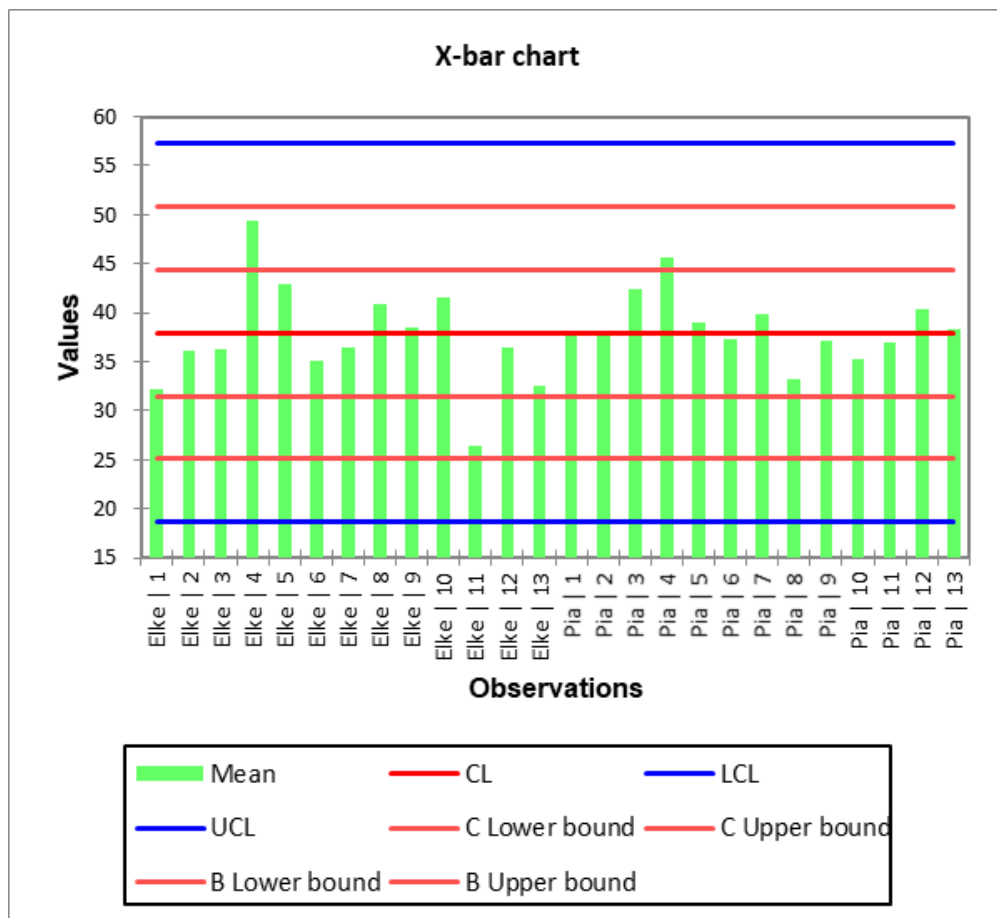


Abbildung 17: X-bar-Chart AC, rechts [UCL = 57.21; CL = 37.92; LCL = 18.63]

Sämtliche Mittelwerte der 13 Probanden liegen für beide Untersucherinnen stets unterhalb der oberen Kontrollgrenze UCL.

4.4.2 R-Karte (AC, rechts)

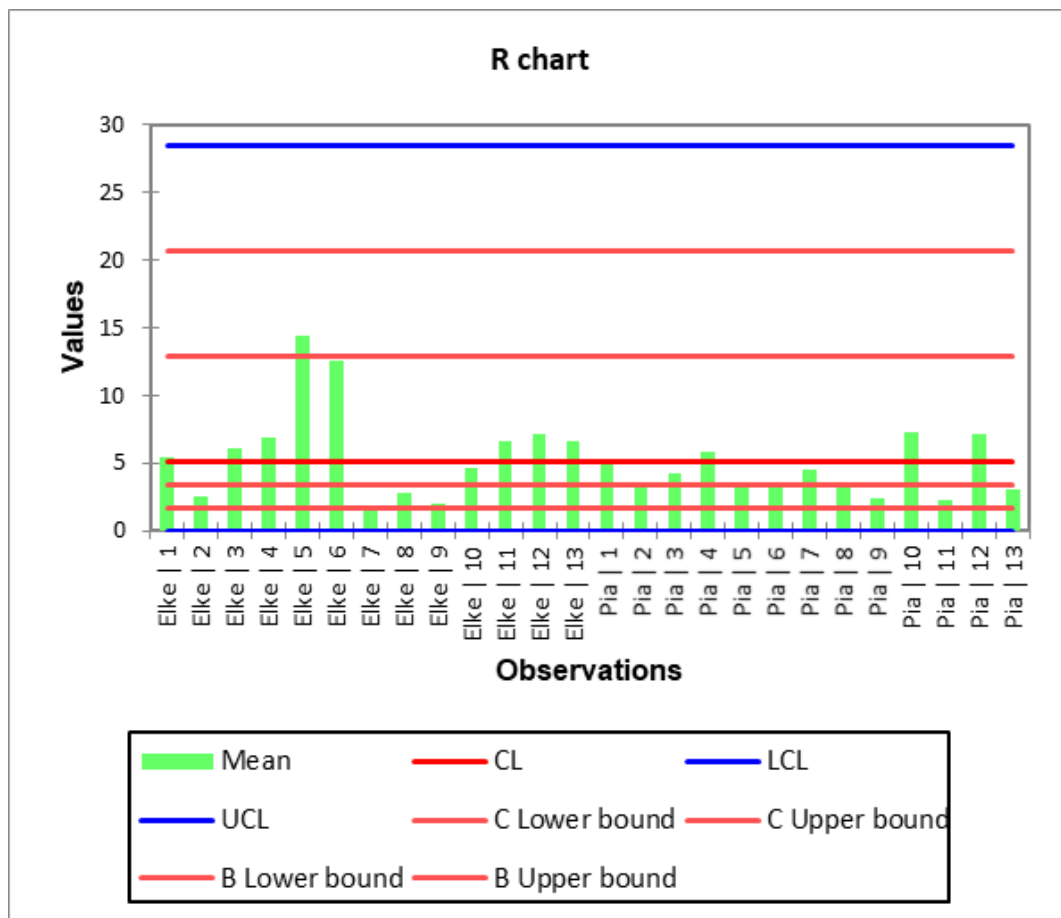


Abbildung 18: R-Chart AC, rechts [UCL = 28.41; CL = 5.13; LCL = 0.00]

Auch hier übersteigt die Variabilität der 13 Probanden für beide Untersucherinnen bei weitem nicht die obere Kontrollgrenze UCL, der Prozess ist also insgesamt unter Kontrolle.

4.5 Untersuchungsergebnisse in Abhängigkeit vom Alter

Ohne Berücksichtigung wiederholter Untersuchungen (korrelierte Beobachtungen) am gleichen Probanden (realisiert durch Zufallsauswahl aus allen Messungen pro Proband) ergab sich (bis auf lediglich zwei Ausnahmen eines eher zufälligen Zusammenhangs MOBpret L und MOBpcil L) bei immer unzureichender Modellgüte (R Square und adjusted R Square) in keinem Fall eine Abhängigkeit (p-Wert ANOVA) der gemessenen Parameter vom Alter der 47 untersuchten Probanden in der linearen Regression (Tabelle 14). Für die Überprüfung der Messfähigkeit spielt das Alter der Probanden demnach keine Rolle, da sämtliche gemessenen Parameter in der vorgegebenen Versuchsanordnung keine Altersabhängigkeit aufweisen. Man kann somit schlussfolgern, dass das

OPFA für die Daten der Studie unabhängig vom Alter der untersuchten Probanden messfähig ist.

Tabelle 14: Abhängigkeit der Messungen vom Alter (47 Patienten)

Lineare Regressionen der Parameter in Abhängigkeit vom Alter			
Parameter (abhängige Variable)	R Square	Adjusted R Square	p-Wert ANOVA
MBBP R	0.049	0.028	0.135
IOP 1 R	0.020	0.001	0.338
MOPPret R	0.032	0.010	0.231
MOPPcil R	0.040	0.019	0.177
MOBPret R	0.071	0.050	0.071
MOBPcil R	0.078	0.057	0.058
PVmax R	0.001	-0,021	0.804
PMVmax R	0.007	-0.015	0.557
AC R	0.057	0.036	0.105
OVRret R	0.000	-0.022	0.883
OVRcil R	0.001	-0.021	0.803
MBBP L	0.049	0.028	0.134
IOP 1 L	0.032	0.010	0.231
MOPPret L	0.062	0.041	0.092
MOPPcil L	0.064	0.043	0.087
MOBPret L	0.105	0.085	0.027
MOBPcil L	0.104	0.084	0.027
PVmax L	0.001	-0.021	0.845
PMVmax L	0.000	-0.022	0.947
AC L	0.049	0.028	0.134
OVRret L	0.005	-0.018	0.651
OVR cil L	0.006	-0.016	0.596

5 Diskussion

Die vorliegende Studie hatte die Aufgabe, die Messfähigkeit des Ocular Pressure Blood Flow Analyzer OPFA der Firma tpm, Lüneburg zu prüfen. Hierzu wurden als charakteristische Merkmale der OPFA-Pulsblutvolumenkurve retinaler und ziliarer MOPP und MOBP, PVmax, PMVmax, AC, retinale und ziliare OVR ausgewählt, wobei MOBP und IOP in die statistische Auswertung miteingeschlossen wurden.

Für die Überprüfung der Messfähigkeit spielt das Alter der Probanden keine Rolle, da sämtliche gemessenen Parameter in der vorgegebenen Versuchsanordnung keine Altersabhängigkeit aufweisen. Man kann somit schlussfolgern, dass das OPFA für die Daten der Studie unabhängig vom Alter der untersuchten Probanden messfähig ist.

Für das zu prüfende Messgerät OPFA fielen sämtliche statistischen Prüfungen mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse zur Prüfung der Reproduzierbarkeit positiv aus, d.h., das Gerät ist in der Lage, die Unterschiede zwischen den Probanden zu erkennen und weist weder einen Untersucher-Effekt noch einen Wechselwirkungseffekt zwischen Probanden und Untersuchern auf. Die festgestellten Modellanpassungen (R Squared und Adjusted R Squared) fallen bei der unvermeidbaren Variabilität medizinischer Untersuchungen unterschiedlich, aber ausreichend aus.

Bei der Überprüfung der Wiederholbarkeit mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse zeigte sich in keinem Fall ein Wiederholungs-Effekt, d.h., das Messgerät OPFA weist stabile Ergebnisse bei wiederholten Messungen aus; ein Wechselwirkungs-Effekt wurde ebenfalls nicht ausgewiesen.

Auch in der detaillierten Prozessanalyse mit Kontrollkarten, welche die Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse zur Prüfung der Reproduzierbarkeit ergänzte, bestätigten sich für alle geprüften Parameter die schon erreichten positiven Ergebnisse. Insbesondere wiesen die Kontrollkarten X-bar Chart und R Chart jeweils einen kontrollierten Prozess aus. Das Messgerät OPFA erwies sich auch bei diesen Prüfungen als messfähig.

Für diese positiven Resultate der vorliegenden Untersuchungen zur Messfähigkeit des OPFA-Gerätes spielen folgende Eigenschaften des OPFA-Untersuchungs-Verfahrens eine maßgebliche Rolle:

- das Auge bleibt während der Untersuchung unverändert in seiner orbitalen Position,
- es wird kein Druck auf die Orbita und deren Blutzirkulation ausgeübt,
- der Saugnapf bleibt während des Messvorganges am Auge befestigt,
- die konisch geformten und sehr leichten Kunststoff-Saugnäpfe werden vom Patienten gut toleriert,
- systolisch retinaler und systolisch ziliarer OPP werden in der Pulsblutvolumenkurve gut erkennbar dargestellt und ebenso die Pulsformveränderung im diastolischen Bereich,
- objektive Pulskurvenregistrierung und simultane artifizielle Augendruckänderung bei gleichzeitiger Untersuchung beider Augen ohne Erweiterung der Pupillen.

Bei der Beurteilung von Kriterien zur Modellanpassung kann man die sehr strengen Maßstäbe zur Ermittlung der Messfähigkeit in der Industrie nur bedingt auf medizinische Daten anwenden, da hier eine natürliche (im Vergleich mit den industriellen Messungen an leblosen Gegenständen wesentlich größere) inter- und intraindividuelle Variabilität besteht, die in einer klinischen Untersuchung unvermeidbar ist. Die statistische Auswertung hat sich deshalb vor allem auf den qualitativen Gehalt der entsprechenden Methoden (insbesondere in der Varianzanalyse) konzentriert.

Da sich alle in der vorliegenden Studie geprüften Parameter des OPFA-Gerätes als messfähig erwiesen haben, wird nachfolgend die Bedeutung der Resultate für die klinische Ophthalmologie im Vergleich zu bisherigen Untersuchungsmöglichkeiten diskutiert.

5.1 Okulärer Perfusionsdruck (OPP)

Da der OPP nicht gemessen werden konnte, wird er seit 1986 (Riva, Grunwald, Petrig) und noch heute als Differenz zwischen Oberarmblutdruck (BBP) und Augeninnendruck (IOP) mit den konventionellen Formeln berechnet: (c= calculated)

$$SOPP_c = SBBP - IOP;$$

$$DOPP_c = DBBP - IOP;$$

$$MOPP_c = MBBP - IOP;$$

$$MBBP = DBBP + 1/3 (SBBP - DBBP);$$

$$MOPP_{2/3c} = 2/3 MBBP - IOP.$$

In den letzten drei Jahrzehnten wurden unzählige Arbeiten und große epidemiologische Studien zur Frage der Bedeutung des OPP für die Inzidenz, Prävalenz und Progression des Glaukoms durchgeführt unter Verwendung ausschließlich berechneter Ersatz- (Surrogat) OPPs. 2011 haben Ramdas, Wolfs, Hofmann et al. die Ergebnisse mit Surrogate-OPP in Frage gestellt. 2013 zeigten Khawaja, Crabb und Jansonius, dass die Interpretation multivariabler Regressionsmodelle in einigen solcher Publikationen inkorrekt waren und forderten im Jahr 2015, Surrogate- OPPs aufzugeben. Alon Harris und Mitarbeiter schrieben (Prada, Harris, Guidoboni et al. 2016, S.171): „A reliable, direct measure of OPP would of course be desirable, but without this, care is needed when interpreting blood flow regulation studies“.

Die berechneten Ersatz-OPP weichen von denen mit dem OPFA gemessenen realen OPPs sowohl bei Gesunden als auch bei Glaukom-Patienten erheblich ab (WD Ulrich, KD Wernecke, A Moeller et al. 2018). Bei den mit dem OPFA gemessenen OPPs sind die Messorte genau bekannt, da sie in umfangreichen Untersuchungen videoangiographisch erarbeitet wurden (Ulrich, Ulrich, Helm et al. 1988; Ulrich, Ulrich, Walther 1989a; Ulrich, Ulrich, Lommatzsch et al. 1990; Ulrich 1995; Ulrich 1996; Ulrich & Ulrich 1996; Ulrich, Ulrich, Barth et al. 1996).

Da man mit dem OPFA den realen OPP leicht und reproduzierbar und ohne Pupillenerweiterung simultan an beiden Augen messen kann, sollten heute keine Untersuchungen mit Ersatz-OPP mehr durchgeführt werden, da sie keine Aussage über die okuläre Zirkulation zulassen (Ulrich, Moeller, Ulrich et al. 2015).

5.2 Okulärer Blutdruck (OBP)

Die OPFA-Pulsblutvolumenkurve wird bei steigendem OPP, d.h. bei sinkendem Augeninnendruck von suprasystolischen Werten ausgehend aufgenommen (analog der Oberarmblutdruckmessung), so dass für jeden OPP auch der entsprechende IOP vorliegt. Da $OBP = OPP + IOP$ ergibt, ist damit auch der jeweilige OBP gegeben.

5.3 Maximales Pulsblutvolumen (PVmax) und maximales Pulsblutminutenvolumen (PMVmax)

Der Blutfluss erfolgt durch die Herzaktion pulsatil, wobei die okuläre Pulsatilität besonders ausgeprägt ist durch den hohen Gewebsdruck des Auges. Das Augenblutvolumen und der IOP sind während der Systole am höchsten und während der Diastole am niedrigsten hervorgerufen hauptsächlich durch die differente systolische und diastolische Füllung der Aderhaut. Zur Messung des pulsatilen Anteils der okulären Perfusion wurden das modifizierte Pneumotonometer nach Langham (1989) und die Interferometrie nach Schmetterer et al. (2000) eingesetzt. Die Messparameter für das Pneumotonometer ist der IOP und für das Interferometer der sich pulsatil ändernde Abstand zwischen Hornhaut und Fundus. Mit der dynamischen Konturtonometrie kann die okuläre Pulsamplitude gemessen werden (Pahlitzsch, Gonnermann, Maier et al. 2014). Man vermutete, dass man anhand der okulären Pulsamplitude (OPA) die verschiedenen Glaukomformen (POWG, NDG, PEX) unterscheiden und auch ein Fortschreiten der Glaukom-Erkrankung erkennen kann, was beides nicht bestätigt werden konnte (Dastiridou, Ginis, Brouwere et al. 2009; Stürmer & Kniestedt 2009, 2015).

Das OPFA -Gerät zeichnet die Pulsblutvolumina bei steigendem OPP auf und misst die Flächen der Pulse im Vergleich zu einem Referenzvolumen von 1 μ l aus. Damit sind die relativen Pulsblutvolumina messbar und intra- und inter-individuell vergleichbar. Bisher wurden nur die Pulsamplituden (OPA) ausgemessen (Ulrich, Moeller, Ulrich et al. 2015) und erst seit 2017 die Pulsflächen mit weiterentwickelter OPFA-Software, wodurch man bei Vergleich mit einem Referenzvolumen ein echtes relatives okuläres Pulsblutvolumen erhält (Ulrich, Wernecke, Moeller et al. 2017; Ulrich & Ulrich 2018).

Während man früher davon ausging, dass die Chorioidea keine vaskuläre Regulation besitzt, wurde in neueren Untersuchungen festgestellt, dass der Chorioidea eine eminent wichtige Rolle bei der okulären Durchblutungs-Regulation zukommt, wie in Kapitel 2.2.3 dieser Arbeit dargestellt wurde. WD Ulrich und Mitarbeiter (Ulrich, Ulrich, Moeller 2021) weisen darauf hin, dass nicht nur der vordere Abschnitt des Sehnervenkopfes, sondern auch die Lamina cribrosa und die retrolaminare Region fast ausschließlich von der ziliaren Versorgung abhängen, wie die anatomischen und fluoreszenzangiographischen Untersuchungen von Hayreh (1969, 1970 und 2001) zeigen. Nach Ulrich & Ulrich (2018) erfasst man bei der OPFA-Untersuchung ausschließlich die ziliare Zirkulation. In jüngsten

OPFA-Untersuchungen (Ulrich, Wernecke, Moeller et al. 2019) wurde nachgewiesen, dass beim neu entdeckten, noch unbehandelten POWG die Messwerte PVmax, PMVmax und OBP erhöht sind und sich diese Parameter nach chirurgischer und/oder medikamentöser Therapie normalisieren, während der reale OPP vor und nach Therapie relativ unverändert bleibt.

Auf der Basis dieser Untersuchungsergebnisse wurde die Hypothese postuliert, dass eine permanente chorioidale/ziliare Regulation erforderlich sei, um einen optimalen OPP zu garantieren zur Sicherung der Versorgung von Retina und Sehnerv mit Sauerstoff und Nährstoffen.

5.4 Autoregulatorische Kapazität (AC)

Mit dem OPFA-Gerät zeichnet man die Relation zwischen OPP und pulsatilem Perfusion des Auges bei steigendem OPP auf. Die OPFA- Pulsblutvolumenkurve ist eine klassische Autoregulationskurve der ziliaren Zirkulation mit einem Plateau über einen OPP-Bereich, in dem der Blutfluss durch die Autoregulation vollständig kompensiert wird (Ulrich & Ulrich 2018, Ulrich, Ulrich, Moeller 2021).

Wenn der OPP den durch das Plateau definierten Bereich unterschreitet, ist die regulatorische Einstellung unvollständig, der Blutfluss nimmt ab. Die untere Grenze des Autoregulations-Bereiches wird kritischer Punkt (CP) und die autoregulatorische Strecke autoregulatorische Kapazität (AC) genannt.

Die Differenz von AC – IOP wird als okuläre Perfusions-Reserve (OPR) bezeichnet, die mit steigendem IOP abnimmt. Für ein Kollektiv von 118 gesunden Probanden betragen nach Ulrich, Ulrich und Moeller (2021) die AC $39,01 \pm 5,23$ mmHg und die OPR $23,23 \pm 4,65$ mmHg. Eine AC von 39,01 bedeutet, dass eine IOP-Erhöhung bis zu diesem Wert bei Gesunden (kurzfristig) regulatorisch kompensiert wird.

In der vorliegenden Arbeit erhält man für 145 Messungen bei 47 Probanden im Mittel:

Rechtes Auge: AC = $38,57 \pm 6,28$ mmHg, OPR = $25,38 \pm 5,62$ mmHg,

Linkes Auge: AC = $37,67 \pm 6,08$ mmHg, OPR = $24,76 \pm 5,30$ mmHg.

5.5 Methoden-Kritik

Die Voraussetzung zur Auswertung okulärer Blutdrucke, Perfusionsdrucke und der autoregulatorischen Kapazität (AC) ist das Setzen von „Markern“ in der Registrierkurve für die folgenden Parameter erforderlich:

- SOPPret = erster Volumenpuls bei steigendem OPP,
- SOPPcil = der Volumenpuls, der bei weiter steigendem OPP die retinalen Volumenpulse deutlich (um wenigstens 50%) übersteigt,
- DOPP = typische Pulsformveränderung (Spitzwerden der Pulsfußpunkte und Pulsblutvolumen-Vergrößerung),
- AC = jene Stelle der Pulsblutvolumenkurve, an der (von rechts nach links betrachtet) das Kurven-Plateau abbricht (CP=kritischer Punkt) und die Kurve abfällt.

Nach dem Setzen der Marker (siehe Kapitel 2.4.6) werden die Daten von der Geräte-Software übernommen und im Vergleich zu Referenzdaten ausgewertet, bewertet und anschließend im Report ausgegeben (einschließlich einer Farbcodierung).

Das Setzen der Marker in der OPFA-Registrierkurve zur Kennzeichnung der systolisch retinalen, systolisch ziliaren, diastolisch okularen Perfusionsdrucke und des kritischen Punktes sollte daher nur von erfahrenen Auswertern vorgenommen werden.

Bei Untersuchungen, die mit Saugnäpfen oder auch Elektroden am Auge vorgenommen werden, sind zudem nur exakte Registrierungen bei guter Patientenführung (Compliance) durch den Untersucher möglich.

Einige Probanden berichteten, dass „geometrische Lichterscheinungen“ während der Untersuchung auftraten und sie beunruhigten. Diese spontanen oder durch elektrische Impulsreizung bei geschlossenen Augen auftretenden subjektiven Lichterscheinungen sind als Phosphene bekannt (Seidel, Knoll & Eichmeier 1968). Unter Phosphenen versteht man diverse Lichtwahrnehmungen, welche nicht durch Licht, sondern durch andere Reize auf das Auge, den Sehnerv oder den visuellen Gehirncortex erzeugt werden. Diese möglichen „Wahrnehmungen“ durch die OPFA-Untersuchung sollten in das Aufklärungsgespräch mit etabliert werden, da die Probanden während der Untersuchung dann ruhiger und entspannter sind.

5.6 Ausblick

Viele Augenerkrankungen, aber auch viele Allgemeinerkrankungen sind mit einer Durchblutungsstörung des Auges verbunden. Es droht in der Vielzahl der Betroffenen der Verlust des Sehens. Sehen zu können, hat einen hohen Wert. „...Im Jahr 2013 waren 560.787 Menschen mit ‚Blindheit und Sehbehinderung‘ in Deutschland in der Schwerbehindertenstatistik verzeichnet. Die Hauptursachen für Erblindung in Deutschland sind altersbedingte Augenerkrankungen, hierzu gehören zum Beispiel die altersbedingte Makuladegeneration (AMD), das Glaukom sowie Augenschäden im Rahmen einer Zuckerkrankheit. Im Zuge des demografischen Wandels ist weiterhin damit zu rechnen, dass die Zahl der Betroffenen zunehmen und einen bedeutenden wirtschaftlichen Anteil an den Krankheitskosten haben wird. Datengestützte Analysen zum zukünftigen Bedarf und zur Erhaltung der Versorgungsqualität in der Blindheitsprävention sind durch die gegenwärtige Datenlage erschwert. Besonders durch die starke Zunahme der Herz-Kreislaufkrankungen ist es von großem Interesse, die Veränderungen der Augendurchblutung unter Berücksichtigung von Risikofaktoren, wie die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus (DM), Alter, Body-Maß-Index (BMI) oder Geschlecht zu erfassen. Hier gibt es bislang nicht genügend ausgeschöpfte Möglichkeiten der Prävention von Sehbehinderungen (Robert Koch-Institut [2017])“.

5.6.1 Mögliche Anwendungs- und Einsatzgebiete des OPFA-Gerätes

Mit Hilfe des OPFA- Gerätes bieten sich vielfältige klinisch relevante Anwendungsmöglichkeiten (Ulrich, Ulrich & Moeller 2021):

1. Ophthalmologie:

- Bestimmung der okulären Perfusionsdrucke, der autoregulatorischen Kapazität und der okulären Perfusionsreserve als Basis einer modernen Glaukom- Diagnostik und Therapiekontrolle,
- Bestimmung der chorioidalen/ziliaren autoregulatorischen Kapazität und der okulären Perfusionsreserve beim Glaukom (als Grundlage zur Festlegung des Zieldruckes),
- Differentialdiagnostik von Netzhautarterien- und Netzhautvenen-Verschlüssen,
- Nachweis chorioidaler Durchblutungsstörungen,
- Diagnostik von Ziliararterien-Verschlüssen und von Ophthalmika-Verschlüssen,

- Erfassung der Einbeziehung des okulären Stromgebietes bei der Arteriitis temporalis (Morbus Horton) und Kontrolle des Therapie-Erfolges,
- Okuläre Durchblutungsstörungen bei diabetischer Retinopathie,
- Okuläre Durchblutungsstörungen bei altersbedingter Makula-Degeneration,
- Retinopathia pigmentosa - Kontrolle der Progression.

2. Innere Medizin, insbesondere Angiologie:

- Messung des Blutdruckes eines echten Hirngefäßes (Ophthalmika-Blutdruck) im Vergleich zum System-Blutdruck (Oberarm-Blutdruck),
- Diagnostik und Differentialdiagnostik von arteriellen Verschlussprozessen im Karotis-Stromgebiet (v.a. Messung der Pulswellenlaufzeiten) bei allgemeiner Arteriosklerose und Diagnostik orthostatischer Regulationsstörungen.

3. Gefäßchirurgie, Neurologie, Neurochirurgie

- Diagnostik der zephalen Hypertonie und Hypotonie und Einsatz bei deren Therapie-Überwachung, Untersuchung der Kollateralzirkulation bei Verschlussprozessen der großen arteriellen Hirngefäße,
- Bestimmung der kollateralen Kapazität vor gefäßchirurgischen Eingriffen im Karotis-Stromgebiet,
- prä- und postoperative Untersuchungen bei Verschlussprozessen der großen zuführenden Hirngefäße.

6 Schlussfolgerungen

Aus den Ausführungen der vorliegenden Arbeit lassen sich die folgenden allgemeinen Schlüsse ziehen:

- Für das zu prüfende Messgerät OPFA fallen sämtliche statistischen Prüfungen mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse zur Prüfung der Reproduzierbarkeit positiv aus, d.h., das Gerät ist in der Lage, die Unterschiede zwischen den Probanden zu erkennen und weist weder einen Untersuchereffekt noch einen Wechselwirkungseffekt zwischen Probanden und Untersuchern auf. Die festgestellten Modellanpassungen (R Squared und Adjusted R Squared) fallen bei der unvermeidbaren Variabilität medizinischer Untersuchungen unterschiedlich, aber meist ausreichend bis zufriedenstellend aus.
- Auch in der detaillierten Prozessanalyse mit Kontrollkarten, welche die Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse zur Prüfung der Reproduzierbarkeit ergänzte, bestätigten sich für alle geprüften Parameter die erreichten positiven Ergebnisse. Insbesondere wiesen die Kontrollkarten X-bar Chart und R Chart jeweils einen kontrollierten Prozess aus. Das Messgerät OPFA erweist sich auch bei diesen Prüfungen als messfähig.
- Für die Überprüfung der Messfähigkeit spielt das Alter der Probanden keine Rolle, da sämtliche gemessenen Parameter in der vorgegebenen Versuchsanordnung keine Altersabhängigkeit aufweisen. Man kann somit schlussfolgern, dass das OPFA für die Daten der Studie unabhängig vom Alter der untersuchten Probanden messfähig ist.
- Mit dem OPFA steht ein neues Gerät zur nichtinvasiven Untersuchung der okulären pulsatilen Perfusion, zur okulären Blutdruck- und Perfusionsdruck-Messung sowie zur Bestimmung der autoregulatorischen Kapazität und Perfusions-Reserve zur Verfügung. Da die Untersuchung simultan an beiden Augen und ohne Pupillenerweiterung erfolgt, kann sie in jeder augenärztlichen, internistischen, neurologischen und angiologischen Praxis von einem eingearbeiteten medizinischen Fachpersonal durchgeführt werden.

7 Literaturverzeichnis

- Alm A. (1992). Ocular Circulation. [book auth.]. *W Hart. Adler's Physiology of the eye. St Louis: Mosby-Year Book, pp.198-227.*
- Alm A, Bill A. (1970). Blood flow and oxygen extraction-in the cat uvea at normal and high intraocular pressures. *Acta Physiol Scand. 80: 19-28.*
- Alm A, Bill A. (1972). The oxygen supply to the retina.I. Effects of changes in intraocular and arterial blood pressures, and in arterial pO₂ and pCO₂ on the oxygen tension in the vitreous body of the cat. *Acta Physiol Scand. 84: 261-74.*
- Alm A, Bill A. (1973). Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca virus*): A study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res. 15: 15-29.*
- Alm A, Bill A. (1987). Ocular circulation. [book auth.] RA Moses and WM Hart. *Adler's Physiology of the eye (8th edition). St. Louis 1 Mosby, pp. 183-203.*
- Alm A, Bill A, Young FA. (1973). The effects of pilocarpine and neostigmine on the blood flow through the anterior uvea in monkeys. A study with radioactively labelled microspheres. *Exp Eye Res. 15: 31- 36.*
- Automotive Industry Action Group (AIAG). (1995). Production Part Approval Process. AIAG Reference Manual. Southfield, MI.
- Automotive Industry Action Group (AIAG). (1997). Measurements Systems Analysis. AIAG Reference Manual. Southfield, MI.
- Automotive Industry Action Group (AIAG). (2010). Measurements Systems Analysis - MSA 4th edition. In *AIAG Reference Manual.*
- Bailliart JP. (1917). La pression artérielle dans le branches de l'artère centrale de la rétine, nouvelle technique pour la déterminer. *Ann Ocu 154: 648-66.*
- Bailliart JP. (1923). La circulation rétinienne á l'e`tat normal et pathologique. *Paris Doin.*
- Bartl G. (1978). Das ERG und das evozierte Sehrindenpotential bei normalen und an Glaukom erkrankten Augen. *Graefes Arch Ophthalmol. 207: 243-69.*

- Bartl G, Benedikt O. (1975). Das elektrophysiologische Verhalten gesunder und glaukomkranker menschlicher Augen bei kurzzeitiger intraokulärer Druckbelastung. *Graefes Arch Ophthalmol.* 195: 201-06.
- Baurmann M. (1925). Über die Entstehung und klinische Bedeutung des Netzhautvenenpulses. *Verh Dtsch Ophthalmol Ges* 45: 53-59.
- Baurmann M. (1929). Angiotonometer. *Klin Mbl Augenheilk.* 83: 115.
- Baurmann M. (1936). Druckmessungen an der Zentralarterie . *Ber. DOG* 51: 228-239.
- Bayliss WM. (1902). On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol (London).* 28: 220-31.
- Benedikt O, Bartl G, Hiti H, Mandl H. (1974). Die Änderung der elektrophysiologischen Antwort am menschlichen Auge bei kurzzeitiger Erhöhung des Augeninnendrucks. *Graefes Arch Ophthalmol.* 192: 57-64.
- Bernd A, Ulrich WD, Teubel H, Rohrwacher F. (1993). Refraction changes during elevation of intraocular pressure by suction cup, their reflection in the pattern visual evoked cortical potential and their compensation. *Docum Ophthalmologica.* 83: 151-62.
- Bettelheim H. (1969). Das Dynamogramm der "leeren" Orbita. Dynamographische Untersuchungen beim Anophthalmus postoprativus. *Graefes Arch Ophthalmol.* 177: 83.
- Bill A. (1975). Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev* 55: 383-417.
- Bliedung C. (1924). Über die Bestimmung der Blutdruckhöhe in der Arteria centralis. *Münch Med Wschr.* 71: 264.
- Boltz A, Schmidl D, Weigert G, Lasta M, Pemp B, Resch H, Garhöfer G, Fuchsjäger-Mayrl G, Schmetterer L. (2011). Effect of Latanoprost on choroidal blood flow regulation in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52: 4410-15.
- Boltz A, Schmidl, D, Werkmeister RM, Lasta M, Kaya S, Palkovits S, Told R, Napora KJ, Popa-Cherecheanu A, Garhöfer G, Schmetterer L. (2013). Regulation of optic nerve head blood flow during combined change in intraocular pressure and arterial blood pressure. *J Cereb Blood Flow Metab.* 33: 1850-6.

- Brecht K, Boucke H. (1953). Neues elektrostatisches Tieftonmikrophon (Infraton) und seine Anwendung in der Sphygmographie. *Klein. Wschr.* 31, 1051.
- Busse R. (1982). Kreislaufphysiologie. *New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart.*
- Cheung N, McNab AA. (2003). Venous anatomy of the orbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 988-95.
- Chiquet C, Lacharme T, Riva C, Almanjoui A, Aptel F, Khayi H, Arnol N, Romanet JP, Geiser M. (2014). Continuous response of optic nerve head blood flow to increase of arterial blood pressure in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55(1): 485-91.
- Dastiridou AI, Ginis HS, De Brouwere D, Tsilimbaris MK, Pallikaris IW. (2009). Ocular Rigidity, Ocular Puls Amplitude, and Pulsatile Ocular Blood Flow: The Effect of Intraocular Pressure. *IOVS Vol. 50, No.12: 5718-22.*
- de Laet H. (1961). La pratique de l'ophthalmodynamométrie. *Boll Soc belge ophthal.* 127: 5-132.
- Donders FC. (1855). Über die sichtbaren Erscheinungen der Blutbewegung im Auge. *Graefes Arch Ophthal.* 1, H2: 75.
- Duke-Elder S. (1926). The ocular circulation. The normal pressure relationship and their physiological significance. *Brit J Ophthal.* 10: 513-572.
- Dumskyj MJ, Eriksen JE, Dore CJ, Kohner EM. (1996). Autoregulation in the human retinal circulation: assessment using isometric exercise, laser Doppler velocimetry, and computer-assisted image analysis. *Microvasc Res.* 51: 378-92.
- Ernest JT. (1974). Autoregulation of optic-disk oxygen tension. *Invest Ophthalmol.* 13: 101-106.
- Fanta H. (1949). Ergebnisse der Blutdruckmessung im Gefäßgebiet der A.centralis retinae. *Wien klin Wschr.* 4: 401-408.
- Feke GT, Pasquale LR. (2008). Retinal blood flow response to posture change in glaucoma subjects compared with healthy subjects. *Ophthalmology.* 115: 246-52.
- Finke J. (1966). Ophthalmodynamographie in Neurologie und Psychiatrie. Monographie aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie. *Springer-Verlag* .

- Firsching R, Schutze M, Motschmann M, Behrens-Baumann W, Meyer-Schwickerath R. (1998). Noninvasive measurement of intracranial pressure. *Lancet* 351 (9101): 523-24.
- Flohr H, Kaufmann H. (1971). Ocular blood flow determined by the particle distribution method in anaesthetized cats. *Ophthalm Res.* 2: 304-10.
- Fox R, Blake R, Bourn JR. (1973). Visual evoked cortical potentials during pressure blinding. *Vision Res.* 13: 501-3.
- Fuchsjäger-Mayrl G, Luksch A, Malec M, Polska E, Wolzt M, Schmetterer L. (2003). Role of endothelin-1 in choroidal blood flow regulation during isometric exercise in healthy humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 44: 728-733.
- Gabelt BT, Kaufmann PL. (2011). Production and Flow of Aqueous Humor. in *Adler's Physiology of the Eye. 11 th edition, PL Kaufman and A Alm, Editors.:* Mosby: St Louis, MO: 274-304.
- Galin MA, Baras I, Cavero R. (1969). Ophthalmodynamometry using suction. *Arch Ophthalm. (Chicago)* 81: 494.
- Gee W, Smith CA, Hinsien CE, Wylie EJ. (1974). Ocular pneumoplethysmography in carotid artery disease. *Med Instrument.* 8.
- Geijer C, Bill A. (1979). Effects of raised intraocular pressure on retinal, prelaminar, laminar, and retrolaminar optic nerve blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 18: 1030-1036.
- Graefe A von. (1855). Notiz über Pulsphänomen an den Netzhautgefäßen. *Graefes Arch Ophthalm.* 1H 1:382.
- Guyton AC, Jones CJ, Coleman TJ. (1973). Circulatory physiology: cardiac output and its regulation. *Philadelphia: WB Saunders.*
- Hager H. (1957). Die Änderung der Pulsform bei degenerativen Gefäßerkrankungen. *Ber. DOG* 57: 207-214.
- Hager H. (1963). Die Ophthalmo-Dynamographie als Methode zur Beurteilung des Gehirnkreislaufes. *Klin Mbl Augenheilk.* 142: 827-846.
- Hayreh SS. (1958). *A study of the central artery of the retina in human beings. Thesis for the Master of Surgery.* India: Panjab University.

- Hayreh SS. (1963a). Arteries of the orbit in the human being. *Br J Surg.* 50: 938-53.
- Hayreh SS. (1963b). The central artery of the retina. Its role in the blood supply of the optic nerve. *Brit. J. Ophthalmol.* 47: 651-63.
- Hayreh SS. (1963c). Blood supply and vascular disorders of the optic nerv. *Anal Inst. Barraquer.* 4: 7-109.
- Hayreh SS. (1963d). The cilio-retinal arteries. *Br J Ophthalmol* 47: 71-89.
- Hayreh SS. (1969). Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br. J. Ophthalmol* 53, 721-48.
- Hayreh SS. (1970). Pathogenesis of visual field defects. Role of the ciliary circulation. *Brit. J. Ophthalmol.* 54, 289-311.
- Hayreh SS. (1974a). *Recent advances in fluorescein fundus angiography.* Brit. J. Ophthalmol. 58: 391-412.
- Hayreh SS. (1974b). *Vascular pattern of the choriocapillaris.* Exp Eye Res. 19: 101-4.
- Hayreh SS. (1974c). Submacula choroidal vascular pattern - experimental fluorescein fundus studies. Graefe's Arch. Clin Exp Ophthalmol 192: 181-96.
- Hayreh SS. (1974d). *Vascular pattern of the choriocapillaris.* Exp. Eye Res. 19: 101-4.
- Hayreh SS. (1975a). *Anterior Ischemic Optic Neuropathy.* New York: Springer.
- Hayreh SS. (1975b). Segmental nature of the choroidale vasculature. *Br J Ophthalmol.* 59: 631-48.
- Hayreh SS. (1978). Structure and blood supply of the optic nerve. In [Buchverf.], *Heilmann, K; Richardson, KT: Glaucoma: Conceptions of a Disease.* (S. 78-96). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Hayreh SS. (1985). Inter-Individual variation in blood supply of the optic nerv head. Its importance in various ischemic disorder of the optic nerv head, and glaucoma, low-tension glaucoma and allied disorders. *Doc. Ophthalmol.* 59: 217-46.
- Hayreh SS. (1995). *The 1994 Von Sallman Lecture. The Optic Nerve Head Circulation in Health and Disease.* Exp. Eye Res. 61: 259-75.
- Hayreh SS. (1997). Evaluation of optic nerve head circulation: Review of the methods used. *J Glaucoma.* 6: 319-30.

- Hayreh SS. (2001). Blood Flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Progress in Retinal and Eye Research* 20 (5), 595-624.
- Hayreh SS. (2006). Orbital vascular anatomy. *Eye* 20: 1130-44.
- Hayreh SS, Dass R. (1962a). The Ophthalmic Artery. In *I. Origin and intra-cranial and intra-canalicular course*. *Br J Ophthalmol*. 46: 65-98.
- Hayreh SS, Dass R. (1962b). *The Ophthalmic Artery. II. Intra-orbital course*. *Brit. J. Ophthalmol*. 46: 165-85.
- Hayreh SS, Dass R. (1962c). The Ophthalmic Artery. III. Branches. *Br J Ophthalmol* 46: 212-47.
- Heimann K, Molitor J. (1979). The choroidal vascular system. *Kyoto 1978 : Acta XXIII Conc Ophthalmol*, 220-25.
- Henderson. (1962). zitiert nach Duke-Elder und Smith.
- Henkind P. (1967). Radial peripapillary capillaries of the retina. I. Anatomy: human and comparative. *Br J Ophthalmol*. 51: 115-23.
- Henkind P, Lewitzky M. (1969). *Angioarchitecture of the optic nerve. I. The papilla*. *Am J. Ophthalmol*. 68.
- Henry, JGM. (1959). Contribution à l'étude de l'anatomie des vaisseaux de l'orbite et de la loge caveneuse - par injection de matières plastiques - du tendon de Zinn et de la capsule de Tenon. *Paris :Thèse de Paris*.
- Hickam JB, Frayser R, Ross J. (1963). A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means. *Circulation*. 27: 375-85.
- Hollo G, Greve EL, van den Berg TJ, Vargha P. (1997). Evaluation of the peripapillary circulation in healthy and glaucoma eyes with scanning laser Doppler flowmetry. *Int Ophthalmol*. 20: 71-77.
- Hollo G, van den Berg TJ, Greve EL. (1996). Scanning laser Doppler flowmetry in glaucoma. *Int Ophthalmol*. 20: 63-70.
- IBM© SPSS© Statistics, Version 25, © Copyright 1989, 2016 SPSS Inc., an IBM Company. (2016).

- Jaeger W. (1995). Hermann von Helmholtz und die Begründung der Augenheilkunde als wissenschaftliches Fach in der Mitte des 19. Jahrhunderts. *In: Wiehl R. (eds) Heidelberger Jahrbücher vol.39. Springer, Berlin, Heidelberg: 103-113.*
- Johnson PC. (1964a). Autoregulation of blood flow. *Circ Res. 14-15: 1- 29.*
- Johnson PC. (1964b). Review of previous studies and current theories of autoregulation. *Circ Res. 14-15: 2-9.*
- Johnstone, MA. (2004). The aqueous outflow system as a mechanical pump: evidence from examination of tissue and aqueous movement in human and non-human primates. *J Glaucoma 13: 421-38.*
- Johnstone, MA. (2006). A new model describes an aqueous outflow pump and explores causes of pump failure in glaucoma. *In: Kriegelstein GK, Weinreb RN (eds). Essentials in Ophthalmology. Glaucoma. Berlin, Heidelberg, New York: Springer: 3-34.*
- Khawaja AP, Crabb DP, Jansonius NM. (2013). The role of ocular Perfusion Pressure in glaucoma cannot be studied with multivariable regression analysis applied to surrogates. *Invest Ophthalmol Vis Sci 54, 4619-20.*
- Khawaja AP, Crabb DP, Jansonius NM. (2015). Time to abandon over-simplified surrogates of ocular perfusion pressure in glaucoma research. *Acta Ophthalmol 93(1): e85.*
- Kiel JW. (1994). Choroidal myogenic autoregulation and intraocular pressure. *Ex Eye Res. 58: 529-43.*
- Kiel JW. (1999). Modulation of choroidal autoregulation in the rabbit. *Exp Eye Res. 69: 413-29.*
- Kiel JW, Shepherd AP. (1992). Autoregulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci. 33: 2399-410.*
- Kukan F. (1936a). Ergebnisse der Blutdruckmessung mit einem neuen Ophthalmodynamometer. *Zschr Augenhk 90: 166-91.*
- Langham ME, Farell RA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P. (1989). Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Suppl 191:25-29.*

- Lindberg JG. (1935). Experimentelle Untersuchungen über den Blutdruck in den retinalen Venen des Kaninchens bei erhöhtem Gehirndruck. *Graefes Arch. Ophthalmol* 133: 191-210.
- Linsenmaier RA. (1986). Effect of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina. *J Gen Physiol.* 88: 521-42.
- Loew U, Hille H. (26.-29. 09. 2002 [Vortrag]). Blutdruckmessung am Auge: Vergleich zwischen der Smart Lens und dem Kontaktglas-Dynamometer. Jahrestagung der DOG, Berlin.
- Luksch A, Polska E, Imhof A, Schering J, Fuchsjäger-Mayrl G, Wolzt M, Schmetterer L. (2003). Role of NO in choroidal blood flow regulation during isometric exercise in healthy humans. *Invest Ophthalmol Vis sci* . 44: 734-39.
- Mackenzie PJ, Cioffi GA. (2008). Vascular anatomy of the optic nerve head. *Can. J Ophthalmol.* 43: 308-12.
- Mayer F. (1887). Zur Anatomie der Orbitalarterien. (Buchverf.] W Engelmann. *Morph Jahrbuch 1887*, 414-58.
- Meyer-Schwickerath R, Kleinwachter T, Firsching R , Papenfuss HD. (1995). Central retinal venous outflow pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233(12): 783-8.
- Michelson G, Groh M, Grundler A. (1994). Regulation of ocular blood flow during increases of arterial blood pressure. *Br J Ophthalmol.* 78: 461-65.
- Michelson G, Groh MJ, Langhans M. (1996). Perfusion of the juxtapapillary retina and optic nerve head in ocular hypertension. *Ger J Ophthalmol.* 5: 315-21.
- Michelson G, Schmauss B, Langhans MJ, Harazny J, Groh MJ. (1996). Principle, validity, and reliability of scanning laser Doppler flowmetry. *J Glaucoma.* 5: 99-105.
- Mikuni M, Yoneyama J. (1960). Über ein neues Ophthalmodynamometer. *Klin Mbl Augenheilk.* 136: 21-34.
- Miletti M. (1946). Le diagnostic de la thrombose primitive de la carotide interne dans la région cervicale au moyen de la détermination des valeurs de la pression systolique de l'artère centrale de la rétine. *Presse méd.* 54: 655-56.

- Montgomery DC. (2001). Introduction to statistical Quality Control. *4th edition. John Wiley & Sons, New York.*
- Montgomery DC. (2005). Introduction to Statistical Quality Control. *Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, New York.*
- Montgomery DC, Runger GC. (1993a). Gauge capability analysis and designated experiments: Part I: basic methods. *Quality Engineering 6(1): 115-135.*
- Montgomery DC, Runger GC. (1993b). Gauge capability analysis and designated experiments. Part experimental design models and variance component estimation. *Quality Engineering 6(2): 289-305.*
- Movaffaghy A, Camot S, Petrig B, Riva C. (1998). Blood flow in the human optic nerve head during isometric exercise. *Exp Eye Res 67(5): 561-8.*
- Müller HK, Brüning A, Sohr H . (1938). Ein Dynamometer. *Ber. DOG 52: 434- 438 .*
- Nagel E, Vilser W. (2004). Flicker observation light induces diameter response in retinal arterioles: a clinical methodological study. *Br J Ophthalmol. 88: 54-56.*
- Nicolela MT, Hnik P, Drance SM. (1997). Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal and optic disk blood flow in glaucomatous patients. *Am J Ophthalmol. 122: 775-83.*
- Oliver, JM. (1990). *Functional anatomy of the choroidal circulation: methylmethacrylate casting of human choroid.* *Eye. 4: 262-72.*
- Pahlitzsch M, Gonnemann J, Maier AKB, Schwetec T, Torun N, Bertelemann E, Klamann MK. (2014). Vergleich der dynamischen Konturtonometrie vs. Goldmann Applanationstonometrie nach dem internationalen Standard für Augentonometrie (ISO 8612) in einem Glaukomkollektiv. *Klin Mbl Augenheilkd 231 (11): 1107-13.*
- Pan JN. (2004). Determination of the optimal allocation of parameters for gauge repeatability and reproducibility study. *International Journal of Quality and Reliability Management 21(6): 672-682.*
- Pan JN. (2006). Evaluating the Gauge Repeatability and Reproducibility for Different Industries. *Springer Quality & Quantity 40: 499-518.*

- Petrig BL, Riva CE, Hayreh SS. (1992). Optic nerve blood flow in the rhesus monkey measured by laser Doppler flowmetry. Noninvasive assessment of the visual system, Technical Digest Series. *Washington, DC.: Optical Society of America.*
- Petrig BL, Riva CE, Hayreh SS. (1999). Laser Doppler flowmetry and optic nerve head blood flow. *Am J Ophthalmol. 127: 413-25.*
- Petzschmann S, Günter HK, Schmidt PKH. (1975). Arterielle Mitteldruckberechnung zur Bestimmung des peripheren Gefäßwiderstandes - Kritik am Faktora. *Dtsch Gesd-wes 30: 731.*
- Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, Joos KM, Feuer WJ. (1996). Effect of increased intraocular pressure on optic nerve head blood flow. [book auth.] Flammer J, Hendrickson Kaiser HJ. *Ocular Blood Flow. Basel: Karger Verlag, pp. 13844.*
- Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, Joos KM, Feuer WJ. (1997). Autoregulation of Human Optic Nerve Head Circulation in Response to Increased Intraocular Pressure. *Exp Eye Res 64: 737-44.*
- Pillunat LE, Stodtmeister R. (1987). Okuläre Kreislaufdiagnostik bei verschiedenen Glaukomformen. [book auth.] Christ T, Pillunat LE, Ulrich WD Stodtmeister R. *Okuläre Durchblutungsstörungen. Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Stuttgart: Enke, pp. 102-7.*
- Pillunat LE, Stodtmeister R. (1989). Pressure tolerance test. II: Clinical results and sensitivity. [book auth.] GN Lambrou and EL Greve. *Ocular blood flow in glaucoma. Amsterdam: Kugler & Ghedini, pp. 195-203.*
- Pillunat LE, Stodtmeister R, Marquardt R, Mattern A. (1988). Okuläre Hämodynamik nach Saugnapfokulopression. *Klin Mbl Augenheilkd. 193: 476-80.*
- Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I, Christ T. (1985). Autoregulation of ocular blood flow during changes of intraocular pressure. *Graefes Arch Ophthalmol. 223: 219-23.*
- Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I, Christ T. (1986a). Drucktoleranztest des Sehnervenkopfes bei okulärer Hypertension. *Klin Mbl Augenheilkunde. 186: 39-44.*
- Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I, Christ T. (1986b). Okuläre Kreislaufdiagnostik des Niederdruckglaukoms. *Klin Mbl Augenheilkd. 188: 526-29.*

- Polska E, Luksch A, Schering J, Frank B, Imhof A, Fuchsjäger-Mayrl G, Wolzt M, Schmetterer L. (2003). Propranolol and atropine do not alter choroidal blood flow regulation during isometric exercise in healthy humans. *Microvasc Res.* 65: 39-44.
- Polska E, Simader C, Weigert G, Doelemeyer A, Kolodjaschna J, Scharmann O, Schmetterer L. (2007). Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 3768-74.
- Popa-Cherecheanu A, Schmidl D, Werkmeister M, Chua I, Garhöfer G, Schmetterer L. (2019). Regulation of choroidal blood flow during isometric exercise at different levels of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 60: 176-182.
- Pournaras CJ. (1996). Autoregulation of ocular blood flow. [book auth.] Flammer J, Hendrickson Ph Kaiser HJ. Ocular Blood Flow. New insights into the Pathogenesis of Ocular Diseases. *Basel: Karger, pp. 40- 50.*
- Prada D, Harris A, Guidoboni G, Siesky B, Huang AM, Arciero J. (2016a). Autoregulation and neurovascular coupling in the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 61(2): 164-86.
- Ramdas WD, Wolfs RCW, Hofman A, de Jong PTVM, Vingerling JR, Jansonius NM. (2011). Ocular Perfusion Pressure and the Incidence of Glaucoma: Real Effect or Artifact?: The Rotterdam Study. *Ophthalmol Vis Sci* 52: 6875-81.
- Reitsamer HA, Kiel JW. (2002). A rabbit model to study orbital venous pressure, intraocular pressure, and ocular hemodynamics simultaneously. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 (12): 3728–34.
- Richard, G. (1992). *Choroidal Circulation.* (Thieme, Hrsg.) Stuttgart, New York.
- Riva CE, Alm A, Pournaras, CJ. (2011). Ocular Circulation. Adler's Physiology of the Eye. Edinburgh, London, New York. Elseviers Inc. Chapter 10: 243-273.
- Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL. (1986). Autoregulation of human retinal blood flow. An investigation with laser Doppler velocimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1706-12.
- Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH. (1982). Laser Doppler measurement of relative blood velocity in the human optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 22: 241-48.

- Riva CE, Hero M, Titze P, Petrig B. (1997). Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 235: 618-26.
- Robert Koch-Institut (Hrsg). (2017). GBE-Themenheft Blindheit und Sehbehinderung. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes.*
- Rohrwacher F, Bernd A, Ulrich Ch, Teubel H, Barth T, Ulrich WD. (1994). Einfluss der Refraktionsänderung bei Erhöhung des Augeninnendruckes mit der Saugnapfmethode auf das pr VECP. *Ophthalmologie* 91: 185-90.
- Rohrwacher F, Ulrich Ch, Bernd A, Barth Th, Ulrich WD. (1992). Pr VECPs related to ciliary perfusion pressure in primary open angle glaucoma. A study using contact lenses to compensate for refraction changes during artificially raised IOP. *International Ophthalmology* 16: 277-81.
- Schiefer U, Ulrich Ch, Ulrich WD, Petzel C, Bernd A, Wilhelm H. (1994). Influence of suction cup oculopression on corneal astigmatism. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 232: 115-21.
- Schiefer U, Wilhelm H, Zrenner E, Aulhorn E. (1991). Beeinflussung von Refraktion und Rauschfeld-Wahrnehmung durch Saugnapf-Okulopression. *Fortschr Ophthalmol.* 88: 522-29.
- Schmetterer L, Dallinger S, Findl O, Eichler HG, Wolzt M. (2000). A comparison between laser interferometric measurements of fundus pulsation and pneumotonometric measurement of pulstile ocular blood flow. 1. Baseline considerations. *Eye* 14: 39-45.
- Schmidl D, Boltz A, Kaya S, Wekmeister R, Dragostinoff N, Lasta, M, Polska, E. Garhöfer, G, Schmetterer L. (2012). Comparison of choroidal and optic nerve head blood flow regulation during changes in ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 53: 4337-46.
- Schmidl D, Schmetterer L, Witkowska KJ, Rauch A, Werkmeister RM, Garhöfer G, Popa-Cherecheanu A. (2016). Factors associated with choroidal blood flow regulation in healthy young subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57: 5705-13.
- Schoeler. (1879). Experimentelle Studien über Flüssigkeitsausscheidungen am Auge. *Graefes Arch ophthalmol.* 25: 63.

- Schulten MW. (1884). Experimentelle Untersuchungen über die Zirkulationsverhältnisse des Auges . *Graefes Arch Ophthalmol.* 30: 1.
- Seidel D, Knoll M, Eichmeier J. (1968). Anregung von subjektiven Lichterscheinungen (Phosphenen) beim Menschen durch magnetische Sinusfelder. *Pflügers Archiv* 299, 11–18.
- Seidel E. (1926). Prinzipielles zur Blutdruckmessung in den intraokularen Arterien. *Graefes Arch Ophthalmol.* 116: 537-551.
- Stodtmeister R, Pillunat LE. (1989). Pressure tolerance test. I: Clinical technique and specificity. [book auth.] GN Lambrou and EL Greve. Ocular blood flow in glaucoma. *Amsterdam: Kugler & Ghedini, pp. 175-89.*
- Stodtmeister R, Pillunat LE. (1990). Pressure tolerance testing in glaucoma. [book auth.] M Corolella and G Baratta. L'esplorazione elettrofisiologica dell'occhio glaucomatoso. *Parma: Edizioni Medicina Viva, pp. 70- 114.*
- Stodtmeister R, Pillunat LE. (1991). Astigmatismus bei der Saugnapfanwendung am menschlichen Auge. *Fortschr Ophthalmol.* 88: 219.
- Stodtmeister R, Pillunat LE. (1993). Drucktoleranztest des Sehnerven bei verschiedenen Glaukomformen. [book auth.] LE Pillunat and R Stodtmeister. Das Glaukom. Aspekte aus der Forschung für die Praxis. *Berlin, Heidelberg, New York: Springer, pp. 181-202.*
- Stodtmeister R, Pillunat LE, Wilmanns I. (1988). Drucktoleranzprüfung des Sehnerven mit gemittelten transienten visuell evozierten kortikalen Potentialen. *Fortschr Ophthalmol.* 85: 402-6.
- Stodtmeister R, Pillunat LE, Wilmanns I. (1990). Der Drucktoleranztest. Eine neue Technik bei der Differentialdiagnose des Glaukoms. *Fortschr Ophthalmol.* 87: 48-51.
- Stodtmeister R, Wilmanns I, Pillunat LE, Uhl C. (1991). Standardisierte Bestimmung der Drucktoleranz des Sehnervenkopfes. *Fortschr Ophthalmol.* 88: 99-104.
- Streiff EB, Monnier M. (1946). Der retinale Blutdruck im gesunden und kranken Organismus . *Springer, Berlin Göttingen Heidelberg Wien.*

- Strik F. (1988). OODG-Ulrich and OPG-Gee: a comparative study. *Documenta Ophthalmologica* 69, 51-71.
- Stürmer JPE, Kniestedt C. (2009). Befunde der okulären Pulsamplitude am Auge bei Gesunden und bei Glaukom-Patienten und ihre praxisrelevante Bedeutung. In Erb C. Mikrozirkulation beim Glaukom. *Amsterdam: Excerpta Medica 2009: 40-49.*
- Stürmer JPE, Kniestedt C. (2015). Stellenwert der okulären Pulsamplitude beim Glaukom. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 232(2): 162-68.
- The R Project for Statistical Computing, Version 3.4.0 (2017-04-21), Copyright © 2017. (2017). *R Foundation for Statistical Computing.*
- Törnquist P, Alm A. (1979). Retinal and chorioidal contribution to retinal metabolism in vivo. A study in pigs. *Acta Physiol Scand.* 106: 351-357.
- Tsai P. (1989). Variable gauge repeatability and reproducibility study using the analysis of variance method. *Quality Engineering* 1(1): 107-115.
- Ulrich A. (1995). Untersuchung der Aderhaut mit der Perfusionsdruck- Videoangiographie bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 207: 321.
- Ulrich A. (1996). Choroidal Angiography with Perfusion Pressure Videoangiography. [book auth.] Flammer J, Hendrickson P Kaiser HJ. Ocular Blood Flow. *Glaucoma-Meeting. Basel : Karger, pp. 195-206.*
- Ulrich A, Ulrich Ch. (1996). Choroidal angiography with Perfusion Pressure Angiography (PVA) to detect watershed zones in health and in glaucoma. *ISFA (International Symposium on Fluorescence Angiography) St. Gallen, Switzerland, September 8-12, 1996:81.*
- Ulrich A, Ulrich Ch, Barth T, Ulrich WD. (1996). Detection of disturbed autoregulation of the peripapillary choroid in primary open angle glaucoma. *Ophthalm Surg Lasers.* 27: 746-57.
- Ulrich A, Ulrich WD, Barth Th, Ulrich Ch. (1994). Perfusion pressure videoangiography (PVA) visualizes choroid down to the microcirculatory units (lobuli). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 35: 2089.

- Ulrich Ch. (1980). Klinik und Praxis der Ophthalmoclynamometrie (ODM), Ophthalmodynamographie (ODG) Lmd Temporalisdynamographie (TDG). Abhandlungen aus dem Gebiete der Augenheilkunde. *Sammlung von Monographien Bd 46, Georg Thieme Verlag, Leipzig .*
- Ulrich Ch, Helm W, Ulrich A, Barth Th, Ulrich WD. (1993). Störung der peripapillären Mikrozirkulation bei Glaukompatienten. *Ophthalmologe. 90: 45-50.*
- Ulrich Ch, Helm W, Ulrich A, Barth Th, Ulrich WD. (1993). Störung der peripapillären Mikrozirkulation bei Glaukompatienten. *Bugamor International 1: Search on Glaucoma, pp. 20-21.*
- Ulrich Ch, Ulrich A. (1995). Detection of disturbed autoregulation of the peripapillary choroid and of relative filling defects in the region of watershed zones in glaucoma. [book auth.] SM Drance. Update to glaucoma, ocular blood flow and drug treatment. *Amsterdam, New York: Kugler Publications pp. 43-54.*
- Ulrich Ch, Ulrich WD. (1982). Die Bedeutung des okulären Perfusionsdruckes für die Diagnostik, Einstellung und Therapiekontrolle des Glaukoms. 4. *Glaukomsymposium Görlitz : Kongressbericht pp. 38-40.*
- Ulrich WD. (1976). *VER-Dynamographie. [book auth.] Ulrich WD Grundlagen und Methodik der Ophthalmodynamometrie (ODM), Ophthalmodynamographie (ODG) und Temporalisdynamographie (TDG). Abhandlung aus dem Gebiete der Augenheilkunde. Sammlung von Monographien. (Bd. 44). Leipzig: Georg Thieme Verlag, pp. 115-17.*
- Ulrich WD, Bohne BD, Niederländer C, Ulrich Ch. (1982a). Einfluss des künstlich erhöhten Augeninnendruckes auf das pattern reversal VECF. Ein Beitrag zur individuellen Funktionsprognose des Glaukoms. 4. *Glaukomsymposium Görlitz: Kongressbericht, pp. 14-20.*
- Ulrich WD, Bohne BD, Reimann J, Wernecke KD. (1980). VEP and intraocular pressure. [book auth.] Barber C. Evoked Potentials. *Nottingham : Proceedings of an International Symposium, pp. 251- 255.*
- Ulrich WD, Bohne BD, Wernecke KD, Kästner R, Reinmann J. (1982b). Electroencephalo-dynamography (EEDG) - A new diagnostic procedure? *Docum Ophthalmol Proc Series. 31: 104.*

- Ulrich WD, Moeller A, Ulrich C, Siebert G, Wernecke KD, Erb C. (2015). Okuläre Durchblutungsregulation beim Glaukom. Untersuchungen mit dem Ocular pressure Flow analyzer (OPFA). *Klin Mbl Augenheilk.* 232: 152-161.
- Ulrich WD, Moeller A, Ulrich Ch. (2007). Choroidal circulatory disturbances in glaucoma and ocular hypertension. *Wien : SOE/AAO, p. 137.*
- Ulrich WD, Moeller A, Ulrich Ch. (2009). Kammerwasser-Abflusssystem und okuläre Mikrozirkulation. *Search on Glaucoma, 58-72.*
- Ulrich WD, Ulrich A, Petzschmann Ä, Ulrich Ch. (1988a). Okuläre Autoregulation und ziliarer Perfusionsdruck beim Niedrigdruckglaukom. *Folia Ophthalmol.* 13: 333-37.
- Ulrich WD, Ulrich Ch. (1984). An electrophysiological approach to the diagnosis and treatment of glaucoma. *Dev Ophthalmol* 9: 140-46.
- Ulrich WD, Ulrich Ch. (1985a). Oculo-Oscillo-Dynamography: A Diagnostic Procedure for Recording Ocular Pulses and Measuring Retinal and Ciliary Arterial Blood Pressures. *Ophthalmic Res.* 17: 308-317.
- Ulrich WD, Ulrich Ch. (1985b). Okulooszillodynamographie, ein neues Verfahren zur Bestimmung des Ophthalmikablutdruckes und zur okuliären Pulskurvenanalyse. *Klin Mbl Augenheilk* 186: 385-88.
- Ulrich WD, Ulrich Ch. (1987a). Grundlagen der noninvasiven Kreislaufdiagnostik in der Ophthalmologie. [book auth.] Christ Th, Pillunat LE, Ulrich WD Stodtmeister R. Okuläre Durchblutungsstörungen. *Stuttgart : Enke Verlag, 58-67.*
- Ulrich WD, Ulrich Ch. (1987b). Das Saugnapfverfahren in der okulären Kreislaufdiagnostik. [book auth.] Stodtmeister R. Christ Th, Pillunat LE, Ulrich WD Okuläre Durchblutungsstörungen. *Stuttgart : Enke Verlag, pp. 80-88.*
- Ulrich WD, Ulrich Ch. (1993). Does autoregulation exist in the choroid? *Docum Ophthalmologica* 83: 219.
- Ulrich WD, Ulrich Ch. (2018). The Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA)-Manual and Instructions for Examination. tpm Report.
- Ulrich WD, Ulrich Ch, Bohne BD. (1986a). Deficient autoregulation and lengthening of the diffusion distance in the anterior optic nerve circulation in glaucoma: an electroencephalo-dynamographic investigation. *Ophthalmic Res.* 18: 260-264.

- Ulrich WD, Ulrich Ch, Bohne BD. (1986b). Relation between ciliary perfusion pressure and pattern reversal visual evoked cortical potentials. An electro-encephalodynamographic investigation. *Ophthalmic Res.* 18: 260-64.
- Ulrich WD, Ulrich Ch, Gerewitz B, Teubel H. (1989). Pattern Reversal Electro- Encephalodynamography (PR EEDG) and Pattern Reversal Electro- Retino-Dynamography (PR ERDG) in the Assessment of Optio Nerve Head and Retinal Autoregulation. [book auth.] GN Lambrou and EL Greve. *Ocular blood flow measurements in glaucoma. Amsterdam, Berkeley, Milano: Kugler and Ghedini Publications, pp. 2017-19.*
- Ulrich WD, Ulrich Ch, Helm W, Walter G, Sachsenweger M. (1988). Perfusionsdruck-Videoangiographie - ein neues Verfahren zur Untersuchung des retinalen und choroidalen Kreislaufs. *der augenspiegel* 9: 53-55.
- Ulrich WD, Ulrich Ch, Petzschmann Ä, Richter S, Ulrich A. (1988b). Okuläre Autoregulation beim primären Weitwinkelglaukom. *Fortschr Ophthalmol.* 85: 470-73.
- Ulrich WD, Ulrich Ch, Walther G. (1989). Ocular perfusion pressure and Oculo-Oscillo-Dynamography (OODG). [book auth.] Lambrou GN, Greve, EL. *Ocular blood flow measurements in Glaucoma. Amsterdam, Berkeley, Milano: Kugler & Ghedini Publications, pp. 101-14.*
- Ulrich WD, Wernecke KD, Erb C, Moeller A, Ulrich Ch. (2015). Ocular perfusion and ocular perfusion pressure. Congress (Vienna) of the European Society of Ophthalmology (SOE) 6-9 Jun, 20FP-GLA-0045.
- Ulrich WD, Wernecke KD, Moeller A, Ulrich Ch, Erb C. (2017). Choroidal blood flow compensates for decreases in ocular perfusion pressure in glaucoma. ARVO Annual Meeting Abstract 2017. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 58(8): 729.doi:.
- Ulrich WD, Wernecke KD, Moeller A, Ulrich Ch, Kotliar K, Erb C. (2018). Calculated (Surrogate) Ocular Perfusion Pressure is not the same as Ocular Perfusion Pressure (OPP). *ARVO Annual Meeting Abstract 2018, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 59(9):5081.doi:.

- Ulrich WD, Wernecke KD, Moeller A, Ulrich Ch, Kotliar K, Erb C. (2019). Choroidal Blood Flow Baroregulation in Primary Open-Angle Glaucoma. ARVO Annual Meeting Abstract 2019. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*
- Ulrich, WD, Ulrich, Ch, Moeller, A. (2021). *Examination of Ocular Hemodynamics and Hydrodynamics with the Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA), in Preparation.*
- Van Tricht zitiert nach P. Niesel. (1852). "Ophthalmodynamometrie" in W. Straub "Die ophthalmologischen Untersuchungsmethoden" Bd. 1 Seite 383.
- von Helmholtz H. (1910). *Handbuch der physiologischen Optik. [ed.] v. Nagel.* Hamburg: Voss, Vol. 3.
- von Recklinghausen H. (1940). Blutdruckmessung und Kreislauf in den Arterien des Menschen. *Kreislauf-Bücherei. Verlag von Theodor Steinkopff.*
- Wang Y, Lu A, Gil-Flamer JH, Tan O, Izatt JA, Huang D. (2009). Measurement of total blood flow in the normal human retina using Doppler Fourier-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 93: 634-37.
- Wegner W. (1930). Neue Ergebnisse über die pulsatorischen Schwankungen des menschlichen Bulbus und seiner Hüllen. *Arch Augenheilk.* 102: 1.
- Weigelin E. (1949). Funktionelle Dynamometrie. *Ber. DOG* 55: 227-232.
- Weigelin E. (1949). Untersuchungen über die Blutdruckamplitude an der Zentralarterie. *Ber Dt Ohthalmol.* 55: 227.
- Weigelin E, Iwata K, Halder M. (1964). Fortschritte auf dem Gebiet der Blutdruckmessung am Auge. *Fortschr Augenheilk* 15: 44-184.
- Weigelin E, Lobstein A. (1962). Ophthalmodynamometrie. 1962 dtsch./franz. Ausg., 1963 engl. Ausg. *Basel/New York: Karger.*
- Weinreb RN, Harris A. (2009). *Ocular Blood Flow in Glaucoma: The 6th Consensus Report of the World Glaucoma Association. Section II: Clinical Relevance of Ocular Blood Flow Measurements Including Effects of General Medications or Specific Glaucoma Treatment.* Amsterdam/ The Hague, The Netherlands, Kugler Publications: 57-126.

- Weinreb RN, Khaw PT. (2004). Primary open-angle glaucoma. *Lancet*: 363(9422): 171-20.
- Wernecke KD. (2019). *Statistische Auswertungen zur Messfähigkeit des Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA) der Firma Taberna Pro Medicum (TPM)*. Berlin, Version 1.3.
- Wetzler K, Sinn W. (1953). Das Strömungsgesetz des Blutkreislaufes. *Aulendorf: Cantor*.
- Wezler K, Böger A. (1939). Die Dynamik des arteriellen Systems. *Erg Physiol* 41: 292-606.
- Wolff E. (1948). *The anatomy of the eye and orbit*. London: Lewis, 3: 265-72.
- Wulfing B. (1964). Clinical electroretino-dynamography. *Doc Ophthalmol*. 18: 419-30.
- XLSTAT-Premium R & MS Excel, Version 2018.3, Copyright © 2017 Addinsoft. (2018).
- Yu D-Y, Alder V, Cringle SJ, Brown MJ. (1988). Choroidal blood flow measured in the dog eye in vivo and in vitro by local hydrogen clearance polarography: Validation of a technique and response to raised intraocular pressure. *Exp Eye Res*. 46: 289-303.

8 Anhang

Tabelle 15: deskriptive Statistik (Untersucherin: Mettchen, n = 95)

		Statistic	Std. Error
MBBP_R	Mean	93.0737	1.09863
	Median	93.0000	
	Variance	114.665	
	Std. Deviation	10.70816	
	Minimum	71.00	
	Maximum	122.00	
	Range	51.00	
	Interquartile Range	16.00	
IOP_1_R	Mean	15.6000	.23155
	Median	15.0000	
	Variance	5.094	
	Std. Deviation	2.25690	
	Minimum	10.00	
	Maximum	21.00	
	Range	11.00	
	Interquartile Range	3.00	
MOPPret_R	Mean	51.2842	.60407
	Median	51.2000	
	Variance	34.666	
	Std. Deviation	5.88775	
	Minimum	35.50	

	Maximum	65.70	
	Range	30.20	
	Interquartile Range	9.20	
MOPPcil_R	Mean	48.3274	.67109
	Median	47.6000	
	Variance	42.785	
	Std. Deviation	6.54099	
	Minimum	33.00	
	Maximum	63.90	
	Range	30.90	
	Interquartile Range	10.20	
MOBPret_R	Mean	64.9874	.69512
	Median	65.4000	
	Variance	45.903	
	Std. Deviation	6.77516	
	Minimum	48.80	
	Maximum	85.40	
	Range	36.60	
	Interquartile Range	10.40	
MOBPcil_R	Mean	61.8758	.76909
	Median	61.6000	
	Variance	56.192	
	Std. Deviation	7.49612	
	Minimum	46.20	
	Maximum	83.60	

	Range	37.40	
	Interquartile Range	12.00	
PVmax_R	Mean	1.1344	.03171
	Median	1.0800	
	Variance	.096	
	Std. Deviation	.30910	
	Minimum	.64	
	Maximum	2.27	
	Range	1.63	
	Interquartile Range	.37	
	PMVmax_R	Mean	80.1949
Median		74.5100	
Variance		577.866	
Std. Deviation		24.03885	
Minimum		48.36	
Maximum		160.03	
Range		111.67	
Interquartile Range		25.05	
AC_R	Mean	39.2912	.65272
	Median	38.4900	
	Variance	40.474	
	Std. Deviation	6.36195	
	Minimum	23.04	
	Maximum	56.03	
	Range	32.99	

	Interquartile Range	7.16	
OPR_R	Mean	25.9573	.65811
	Median	25.0800	
	Variance	41.145	
	Std. Deviation	6.41441	
	Minimum	13.39	
	Maximum	42.82	
	Range	29.43	
	Interquartile Range	9.05	
OVRret_R	Mean	.6828	.02052
	Median	.6900	
	Variance	.040	
	Std. Deviation	.20002	
	Minimum	.05	
	Maximum	1.14	
	Range	1.09	
	Interquartile Range	.26	
OVR_cil_R	Mean	.6432	.01998
	Median	.6500	
	Variance	.038	
	Std. Deviation	.19470	
	Minimum	.05	
	Maximum	1.11	
	Range	1.06	
	Interquartile Range	.27	

MBBP_L	Mean	92.8211	1.09155
	Median	92.0000	
	Variance	113.191	
	Std. Deviation	10.63913	
	Minimum	71.00	
	Maximum	122.00	
	Range	51.00	
	Interquartile Range	16.00	
	Skewness	.227	.247
IOP_1_L	Mean	15.6211	.23576
	Median	15.0000	
	Variance	5.280	
	Std. Deviation	2.29791	
	Minimum	10.00	
	Maximum	21.00	
	Range	11.00	
	Interquartile Range	3.00	
MOPPret_L	Mean	51.2600	.59701
	Median	51.1000	
	Variance	33.860	
	Std. Deviation	5.81891	
	Minimum	35.50	
	Maximum	65.70	
	Range	30.20	
	Interquartile Range	9.30	

MOPPcil_L	Mean	48.3421	.66142
	Median	47.7000	
	Variance	41.561	
	Std. Deviation	6.44676	
	Minimum	33.00	
	Maximum	64.00	
	Range	31.00	
	Interquartile Range	10.30	
MOBPret_L	Mean	65.0032	.70155
	Median	65.2000	
	Variance	46.757	
	Std. Deviation	6.83790	
	Minimum	48.90	
	Maximum	85.50	
	Range	36.60	
	Interquartile Range	10.30	
MOBPcil_L	Mean	61.9432	.77374
	Median	62.3000	
	Variance	56.875	
	Std. Deviation	7.54153	
	Minimum	46.20	
	Maximum	83.60	
	Range	37.40	
	Interquartile Range	11.10	
PVmax_L	Mean	1.1009	.03346

	Median	1.0300	
	Variance	.106	
	Std. Deviation	.32610	
	Minimum	.48	
	Maximum	2.35	
	Range	1.87	
	Interquartile Range	.45	
PMVmax_L	Mean	77.1259	2.24852
	Median	73.5800	
	Variance	480.304	
	Std. Deviation	21.91584	
	Minimum	39.20	
	Maximum	154.95	
	Range	115.75	
	Interquartile Range	30.65	
AC_L	Mean	38.3618	.62659
	Median	37.0800	
	Variance	37.298	
	Std. Deviation	6.10720	
	Minimum	22.66	
	Maximum	55.40	
	Range	32.74	
	Interquartile Range	6.01	
OPR_L	Mean	25.2201	.60900
	Median	24.2600	

	Variance	35.234	
	Std. Deviation	5.93584	
	Minimum	12.94	
	Maximum	42.20	
	Range	29.26	
	Interquartile Range	6.98	
OVRret_L	Mean	.7128	.02271
	Median	.6800	
	Variance	.049	
	Std. Deviation	.22135	
	Minimum	.04	
	Maximum	1.39	
	Range	1.35	
	Interquartile Range	.25	
OVRcil_L	Mean	.6717	.02183
	Median	.6500	
	Variance	.045	
	Std. Deviation	.21280	
	Minimum	.04	
	Maximum	1.32	
	Range	1.28	
	Interquartile Range	.25	

Tabelle 16: deskriptive Statistik (Untersucherin: Gindorf, n = 50)

		Statistic	Std. Error
MBBP_R	Mean	92.5000	1.53815
	Median	91.5000	
	Variance	118.296	
	Std. Deviation	10.87639	
	Minimum	73.00	
	Maximum	109.00	
	Range	36.00	
	Interquartile Range	18.00	
IOP_1_R	Mean	15.7600	.36652
	Median	16.0000	
	Variance	6.717	
	Std. Deviation	2.59167	
	Minimum	11.00	
	Maximum	21.00	
	Range	10.00	
	Interquartile Range	4.25	
MOPPret_R	Mean	51.6460	.69923
	Median	52.1000	
	Variance	24.446	
	Std. Deviation	4.94427	
	Minimum	39.60	
	Maximum	61.60	
	Range	22.00	

	Interquartile Range	6.90	
MOPPcil_R	Mean	48.8080	.75278
	Median	49.2000	
	Variance	28.334	
	Std. Deviation	5.32295	
	Minimum	36.20	
	Maximum	59.40	
	Range	23.20	
	Interquartile Range	7.05	
MOBPret_R	Mean	66.1160	.75369
	Median	65.6000	
	Variance	28.402	
	Std. Deviation	5.32937	
	Minimum	54.80	
	Maximum	74.70	
	Range	19.90	
	Interquartile Range	8.67	
MOBPcil_R	Mean	63.2400	.80688
	Median	63.1000	
	Variance	32.553	
	Std. Deviation	5.70553	
	Minimum	51.20	
	Maximum	72.30	
	Range	21.10	
	Interquartile Range	8.70	
	Mean	1.1046	.04865

PVmax_R	Median	1.0700	
	Variance	.118	
	Std. Deviation	.34399	
	Minimum	.47	
	Maximum	2.09	
	Range	1.62	
	Interquartile Range	.38	
PMVmax_R	Mean	74.3804	3.05940
	Median	77.1800	
	Variance	467.997	
	Std. Deviation	21.63323	
	Minimum	27.60	
	Maximum	131.90	
	Range	104.30	
	Interquartile Range	27.40	
AC_R	Mean	37.2012	.84001
	Median	36.8000	
	Variance	35.281	
	Std. Deviation	5.93975	
	Minimum	26.83	
	Maximum	52.80	
	Range	25.97	
	Interquartile Range	6.27	
OPR_R	Mean	24.2692	.49106
	Median	24.5150	

	Variance	12.057	
	Std. Deviation	3.47234	
	Minimum	16.30	
	Maximum	32.12	
	Range	15.82	
	Interquartile Range	5.70	
OVRret_R	Mean	.7572	.04183
	Median	.7100	
	Variance	.087	
	Std. Deviation	.29575	
	Minimum	.31	
	Maximum	2.00	
	Range	1.69	
	Interquartile Range	.26	
OVR_cil_R	Mean	.7244	.03888
	Median	.6808	
	Variance	.076	
	Std. Deviation	.27489	
	Minimum	.35	
	Maximum	1.87	
	Range	1.52	
	Interquartile Range	.22	
MBBP_L	Mean	92.7200	1.55394
	Median	92.0000	
	Variance	120.736	

	Std. Deviation	10.98801	
	Minimum	73.00	
	Maximum	109.00	
	Range	36.00	
	Interquartile Range	21.25	
IOP_1_L	Mean	15.8200	.34368
	Median	16.0000	
	Variance	5.906	
	Std. Deviation	2.43017	
	Minimum	11.00	
	Maximum	22.00	
	Range	11.00	
	Interquartile Range	3.00	
MOPPret_L	Mean	51.8460	.72254
	Median	52.6000	
	Variance	26.103	
	Std. Deviation	5.10914	
	Minimum	39.70	
	Maximum	61.80	
	Range	22.10	
	Interquartile Range	7.08	
MOPPcil_L	Mean	49.0500	.78303
	Median	48.9500	
	Variance	30.656	
	Std. Deviation	5.53682	

	Minimum	36.30	
	Maximum	59.80	
	Interquartile Range	7.90	
MOBPret_L	Mean	66.4620	.82734
	Median	66.2500	
	Variance	34.225	
	Std. Deviation	5.85020	
	Minimum	54.20	
	Maximum	75.50	
	Range	21.30	
	Interquartile Range	9.73	
MOBPcil_L	Mean	63.6900	.88899
	Median	63.5000	
	Variance	39.515	
	Std. Deviation	6.28611	
	Minimum	50.60	
	Maximum	73.50	
	Range	22.90	
	Interquartile Range	10.95	
PVmax_L	Mean	.9730	.04142
	Median	.9200	
	Variance	.086	
	Std. Deviation	.29287	
	Minimum	.36	
	Maximum	1.90	

	Range	1.54	
	Interquartile Range	.42	
PMVmax_L	Mean	66.7844	2.55078
	Median	66.5650	
	Variance	325.324	
	Std. Deviation	18.03674	
	Minimum	21.32	
	Maximum	108.31	
	Range	86.99	
	Interquartile Range	27.55	
	AC_L	Mean	36.3526
Median		36.6000	
Variance		34.510	
Std. Deviation		5.87450	
Minimum		25.36	
Maximum		50.30	
Range		24.94	
Interquartile Range		6.55	
OPR_L	Mean	23.8856	.52346
	Median	23.1000	
	Variance	13.700	
	Std. Deviation	3.70140	
	Minimum	17.15	
	Maximum	39.00	
	Range	21.85	

	Interquartile Range	4.42	
OVRret_L	Mean	.8388	.05047
	Median	.7900	
	Variance	.127	
	Std. Deviation	.35685	
	Minimum	.28	
	Maximum	2.62	
	Range	2.34	
	Interquartile Range	.28	
OVRcil_L	Mean	.8143	.04777
	Median	.7480	
	Variance	.114	
	Std. Deviation	.33776	
	Minimum	.39	
	Maximum	2.48	
	Range	2.09	
	Interquartile Range	.23	

Tabelle 17: ANOVA für MBBP, linkes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **MBBPLI**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	5525.692 ^a	25	221.028	6.153	.000
Intercept	450492.308	1	450492.308	12540.471	.000
Proband	4643.692	12	386.974	10.772	.000
Operator	7.692	1	7.692	.214	.647
Proband * Operator	874.308	12	72.859	2.028	.064
Error	934.000	26	35.923		
Total	456952.000	52			
Corrected Total	6459.692	51			

a. R Squared = .855 (Adjusted R Squared = .716)

Tabelle 18: ANOVA für IOP1, linkes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **IOP1LI**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	199.019 ^a	25	7.961	2.313	.019
Intercept	13152.481	1	13152.481	3820.832	.000
Proband	123.769	12	10.314	2.996	.009
Operator	.173	1	.173	.050	.824
Proband * Operator	75.077	12	6.256	1.818	.098

Error	89.500	26	3.442		
Total	13441.000	52			
Corrected Total	288.519	51			

a. R Squared = .690 (Adjusted R Squared = .392)

Tabelle 19: ANOVA für MOPPret, linkes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **MOPPretLI**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1048.819 ^a	25	41.953	2.841	.005
Intercept	140161.156	1	140161.156	9492.179	.000
Proband	900.942	12	75.078	5.085	.000
Operator	.863	1	.863	.058	.811
Proband * Operator	147.014	12	12.251	.830	.621
Error	383.915	26	14.766		
Total	141593.890	52			
Corrected Total	1432.734	51			

a. R Squared = .732 (Adjusted R Squared = .474)

Tabelle 20: ANOVA für MOPPcil, linkes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **MOPPciILI**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
--------	-------------------------	----	-------------	---	------

Corrected Model	1427.226 ^a	25	57.089	3.375	.001
Intercept	125430.869	1	125430.869	7414.605	.000
Proband	1248.923	12	104.077	6.152	.000
Operator	3.402	1	3.402	.201	.658
Proband * Operator	174.901	12	14.575	.862	.592
Error	439.835	26	16.917		
Total	127297.930	52			
Corrected Total	1867.061	51			

a. R Squared = .764 (Adjusted R Squared = .538)

Tabelle 21: ANOVA für MOBPreT, linkes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **MOBPreT LI**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1604.381 ^a	25	64.175	2.905	.004
Intercept	228708.499	1	228708.499	10352.765	.000
Proband	1351.676	12	112.640	5.099	.000
Operator	3.250	1	3.250	.147	.704
Proband * Operator	249.455	12	20.788	.941	.524
Error	574.380	26	22.092		
Total	230887.260	52			
Corrected Total	2178.761	51			

a. R Squared = .736 (Adjusted R Squared = .483)

Tabelle 22: ANOVA für MOBPCil, linkes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **MOBPciLI**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	2087.819 ^a	25	83.513	3.577	.001
Intercept	209702.401	1	209702.401	8980.831	.000
Proband	1804.154	12	150.346	6.439	.000
Operator	3.250	1	3.250	.139	.712
Proband * Operator	280.415	12	23.368	1.001	.475
Error	607.100	26	23.350		
Total	212397.320	52			
Corrected Total	2694.919	51			

a. R Squared = .775 (Adjusted R Squared = .558)

Tabelle 23: ANOVA für PVmax, linkes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **PVmaxLI**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	2.462 ^a	25	.098	1.941	.049
Intercept	49.569	1	49.569	976.990	.000
Proband	1.933	12	.161	3.174	.007
Operator	.112	1	.112	2.201	.150
Proband * Operator	.418	12	.035	.686	.750
Error	1.319	26	.051		

Total	53.350	52			
Corrected Total	3.753	51			

a. R Squared = .651 (Adjusted R Squared = .316)

Tabelle 24: ANOVA für PMVmax, linkes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **PMVmaxLI**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	10295.865 ^a	25	411.853	3.299	.002
Intercept	240344.651	1	240344.651	1925.112	.000
Proband	7726.009	12	643.834	5.157	.000
Operator	278.217	1	278.217	2.228	.148
Proband * Operator	2291.639	12	190.970	1.530	.176
Error	3246.025	26	124.847		
Total	253886.542	52			
Corrected Total	13541.891	51			

a. R Squared = .760 (Adjusted R Squared = .530)

Tabelle 25: ANOVA für AC, linkes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **ACLI**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	728.355 ^a	25	29.134	1.638	.109

Intercept	74242.991	1	74242.991	4174.984	.000
Proband	473.347	12	39.446	2.218	.043
Operator	15.675	1	15.675	.881	.356
Proband * Operator	239.333	12	19.944	1.122	.385
Error	462.353	26	17.783		
Total	75433.699	52			
Corrected Total	1190.708	51			

a. R Squared = .612 (Adjusted R Squared = .238)

Tabelle 26: ANOVA für OVRret, linkes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **OVRretLI**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1.658 ^a	25	.066	2.600	.009
Intercept	34.166	1	34.166	1339.706	.000
Proband	1.001	12	.083	3.272	.006
Operator	.055	1	.055	2.170	.153
Proband * Operator	.601	12	.050	1.965	.073
Error	.663	26	.026		
Total	36.487	52			
Corrected Total	2.321	51			

a. R Squared = .714 (Adjusted R Squared = .440)

Tabelle 27: ANOVA für OVRcil, linkes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **OVRciLI**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1.655 ^a	25	.066	3.211	.002
Intercept	30.526	1	30.526	1480.912	.000
Proband	1.027	12	.086	4.154	.001
Operator	.043	1	.043	2.088	.160
Proband * Operator	.584	12	.049	2.361	.032
Error	.536	26	.021		
Total	32.717	52			
Corrected Total	2.190	51			

a. R Squared = .755 (Adjusted R Squared = .520)

Tabelle 28: ANOVA für MBBP, rechtes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **MBBPRE**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	5740.481 ^a	25	229.619	6.922	.000
Intercept	449562.019	1	449562.019	13552.014	.000
Proband	4916.731	12	409.728	12.351	.000
Operator	42.481	1	42.481	1.281	.268
Proband * Operator	781.269	12	65.106	1.963	.073
Error	862.500	26	33.173		
Total	456165.000	52			

Corrected Total	6602.981	51			
-----------------	----------	----	--	--	--

a. R Squared = .869 (Adjusted R Squared = .744)

Tabelle 29: ANOVA für IOP1, rechtes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **IOP1RE**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	203.769 ^a	25	8.151	2.616	.009
Intercept	13057.231	1	13057.231	4191.210	.000
Proband	128.269	12	10.689	3.431	.004
Operator	1.231	1	1.231	.395	.535
Proband * Operator	74.269	12	6.189	1.987	.070
Error	81.000	26	3.115		
Total	13342.000	52			
Corrected Total	284.769	51			

a. R Squared = .716 (Adjusted R Squared = .442)

Tabelle 30: ANOVA für MOPPret, rechtes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **MOPPretRE**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1019.393 ^a	25	40.776	2.972	.004
Intercept	138959.262	1	138959.262	10127.800	.000
Proband	829.316	12	69.110	5.037	.000

Operator	.625	1	.625	.046	.833
Proband * Operator	189.453	12	15.788	1.151	.366
Error	356.735	26	13.721		
Total	140335.390	52			
Corrected Total	1376.128	51			

a. R Squared = .741 (Adjusted R Squared = .492)

Tabelle 31: ANOVA für MOPPcil, rechtes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **MOPPciIRE**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1383.970 ^a	25	55.359	3.556	.001
Intercept	123834.880	1	123834.880	7953.625	.000
Proband	1146.125	12	95.510	6.134	.000
Operator	5.428	1	5.428	.349	.560
Proband * Operator	232.417	12	19.368	1.244	.308
Error	404.810	26	15.570		
Total	125623.660	52			
Corrected Total	1788.780	51			

a. R Squared = .774 (Adjusted R Squared = .556)

Tabelle 32: ANOVA für MOBPreT, rechtes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **MOBPreTRE**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1490.430 ^a	25	59.617	3.521	.001
Intercept	226446.005	1	226446.005	13374.365	.000
Proband	1168.163	12	97.347	5.750	.000
Operator	.462	1	.462	.027	.870
Proband * Operator	321.806	12	26.817	1.584	.158
Error	440.215	26	16.931		
Total	228376.650	52			
Corrected Total	1930.645	51			

a. R Squared = .772 (Adjusted R Squared = .553)

Tabelle 33: ANOVA für MOBPCil, rechtes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **MOBPCiIRE**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1937.122 ^a	25	77.485	4.346	.000
Intercept	206539.228	1	206539.228	11585.554	.000
Proband	1554.132	12	129.511	7.265	.000
Operator	.111	1	.111	.006	.938
Proband * Operator	382.879	12	31.907	1.790	.104
Error	463.510	26	17.827		
Total	208939.860	52			
Corrected Total	2400.632	51			

a. R Squared = .807 (Adjusted R Squared = .621)

Tabelle 34: ANOVA für Pvmax, rechtes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **PVmaxRE**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	2.759 ^a	25	.110	2.993	.004
Intercept	58.895	1	58.895	1597.223	.000
Proband	2.389	12	.199	5.400	.000
Operator	.009	1	.009	.256	.617
Proband * Operator	.361	12	.030	.815	.634
Error	.959	26	.037		
Total	62.612	52			
Corrected Total	3.718	51			

a. R Squared = .742 (Adjusted R Squared = .494)

Tabelle 35: ANOVA für PMVmax, rechtes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **PMVmaxRE**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	9672.870 ^a	25	386.915	4.232	.000
Intercept	275230.710	1	275230.710	3010.543	.000
Proband	7538.091	12	628.174	6.871	.000
Operator	9.122	1	9.122	.100	.755

Proband * Operator	2125.656	12	177.138	1.938	.077
Error	2376.979	26	91.422		
Total	287280.559	52			
Corrected Total	12049.849	51			

a. R Squared = .803 (Adjusted R Squared = .613)

Tabelle 36: ANOVA für AC, rechtes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **ACRE**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1029.712 ^a	25	41.188	2.338	.018
Intercept	74777.482	1	74777.482	4244.988	.000
Proband	649.676	12	54.140	3.073	.008
Operator	21.389	1	21.389	1.214	.281
Proband * Operator	358.647	12	29.887	1.697	.126
Error	458.002	26	17.615		
Total	76265.196	52			
Corrected Total	1487.714	51			

a. R Squared = .692 (Adjusted R Squared = .396)

Tabelle 37: ANOVA für OVRret, rechtes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **OVRretRE**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
--------	-------------------------	----	-------------	---	------

Corrected Model	1.329 ^a	25	.053	3.289	.002
Intercept	27.897	1	27.897	1726.275	.000
Proband	1.005	12	.084	5.183	.000
Operator	.002	1	.002	.127	.724
Proband * Operator	.322	12	.027	1.659	.136
Error	.420	26	.016		
Total	29.646	52			
Corrected Total	1.749	51			

a. R Squared = .760 (Adjusted R Squared = .529)

Tabelle 38: ANOVA für OVRcil, rechtes Auge

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: **OVRcilRE**

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1.246 ^a	25	.050	4.271	.000
Intercept	25.502	1	25.502	2185.123	.000
Proband	1.009	12	.084	7.205	.000
Operator	0.000	1	0.000	.000	.995
Proband * Operator	.237	12	.020	1.693	.127
Error	.303	26	.012		
Total	27.051	52			
Corrected Total	1.550	51			

a. R Squared = .804 (Adjusted R Squared = .616)

Wie gesund sind Ihre Augen?

Im Rahmen einer klinischen Studie laden wir Sie zu einem **kostenlosen Augen-Check** ein. Die Studie untersucht die Durchblutung am Auge mit einer nicht-invasiven, schmerzfreien Messmethode und prüft, wie reproduzierbar die Untersuchungsergebnisse sind. Dazu sind 2 Termine notwendig. Es erfolgt eine vollständige Augenuntersuchung:

- Bestimmung der Sehschärfe
- Augenhintergrundspiegelung (Netzhautprüfung)
- Augenvordergrund-Untersuchung (Katarakt-Vorsorge)
- Messung der Hornhautdicke
- Messung des Augeninnendruckes (Glaukom-Vorsorge-Untersuchung)
- Untersuchung des Sehnervs und der Netzhautdicke (Glaukom-Früherkennung)

Gesucht werden: Frauen und Männer zwischen dem 20. - 30. und dem 50. – 60. Lebensjahr

Voraussetzungen:

- Nichtraucher (seit mindestens 1 Jahr)
- Keine Augenkrankheiten (z.B. Glaukom)
- Brillenwerte nicht höher als +/- 5 Dioptrien
- Keine Allgemeinerkrankungen, wie z.B. Zuckerkrankheit, Herz- und Kreislauferkrankungen und keine neurologischen Erkrankungen

Da es nur wenige, geeignete Probanden für diese Fragestellungen gibt, ist Ihre Teilnahme besonders wichtig für uns!

Termine:

Finden voraussichtlich im Zeitraum von Januar 2015 bis Januar 2017 statt. Alle weiteren Einzelheiten können Sie gerne mit uns am Telefon besprechen.



Info- und Termin-Hotline:

Elke Mettchen: ...
oder mustervorlage@account.de

Anhang: Akkreditierungsflyer

Probandeninformation

Telefon: +49 30-2114862
Fax: +49 30-21477066
E-Mail: erb.glaukom@gmail.com
Internet: <http://pifaa-berlin.de>

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

hiermit bieten wir Ihnen die Teilnahme an einer klinisch wissenschaftlichen Studie an, die durch uns selbst initiiert wurde.

Die für Sie zuständige Studienärztin: Frau Elke Mettchen

Arbeits-Adresse: Augenklinik am Wittenbergplatz, Kleiststr. 23-26,
10787 Berlin
Telefon-Nr: 030-2114862

Der für die Studie leitende Arzt: Prof. Dr. Carl Erb

Arbeits-Adresse: Privatinstitut für angewandte Augenheilkunde,
C/o Augenklinik am Wittenbergplatz,
Kleiststr. 23-26, 10787 Berlin
Telefon-Nr: 01523-3845792

Zweck der Studie

Zum besseren Verständnis unseres Anliegens mit dieser Studie erfolgt hier eine ausführliche Erläuterung:

Viele Augenerkrankungen sind mit einer Durchblutungsstörung am Auge verbunden. Hierzu gehören zum Beispiel das Glaukom, die altersbedingte Makuladegeneration sowie Augenschäden im Rahmen einer Zuckerkrankheit. Bis heute ist es schwierig, die Durchblutung des Auges zu messen, da die meisten Methoden hierfür entweder invasiv oder technisch sehr aufwendig sind. Mit dem Ocular Pressure Flow Analyzer steht nun eine neue Methode zur Verfügung, die nicht-invasiv sowohl die Pulsblutvolumina als auch die biologische Pufferkapazität der Gefäße (sogenannte autoregulatorische Kapazität) messen kann. In einer ersten Studie konnten bei Glaukom-Patienten bereits erhebliche Durchblutungsstörungen am Auge nachgewiesen werden.

In dieser Studie soll nun überprüft werden, ob die Messergebnisse mit dem Ocular Pressure Flow Analyzer reproduzierbar sind. Darunter versteht man, dass die Untersuchungsergebnisse gleich bleiben, auch wenn an 2 verschiedenen Tagen die Untersuchungen durchgeführt werden. Eine hohe Reproduzierbarkeit ist eine

Anhang: Probandeninformation Seite 1/4

notwendige Voraussetzung, um aussagefähige Untersuchungsergebnisse zu bekommen und daraus klinische Aussagen treffen zu können.

Ablauf und Dauer der Teilnahme

Bei Aufnahme in diese Studie wird Ihr allgemeiner Gesundheitszustand erhoben. Anschließend werden Sie einer umfassenden augenärztlichen Untersuchung unterzogen. Dazu gehört insbesondere eine Sehschärfetestung, die Messung des Augeninnendrucks, die Messung der Hornhautdicke, die Untersuchung des Sehnervenkopfes und der Netzhaut mit der optischen Kohärenztomographie sowie eine Beurteilung des vorderen und hinteren Augenabschnittes mit der Spaltlampe. Alle diese augenärztlichen Untersuchungen sind Routineuntersuchungen, die jedoch in dem Umfang in der Routine nicht bei jedem Patienten angewendet werden. Anschließend erfolgt die Messung der Augendurchblutung mit dem Ocular Pressure Flow Analyzer und eine Blutdruckbestimmung. Diese beiden letzten Untersuchungen werden an einem anderen Tag zu einem ähnlichen Zeitpunkt (+/- 2 Stunden Abweichung zur 1. Untersuchung) wiederholt.

Die Gesamtdauer der Teilnahme beträgt zirka 2 Stunden für den ersten Tag, und zirka 30-45 Minuten für den zweiten Tag.

Wenn Sie sich in Behandlung bei anderen Ärzten befinden, müssen Sie diese über Ihre Teilnahme an dieser Studie informieren. Die Befunde aus der Studienuntersuchung werden dem behandelnden Arzt mitgeteilt.

Um herauszufinden, ob das Alter einen Einfluss auf die Qualität der Reproduzierbarkeit hat, werden Probanden im Alter von 20-30 Jahre und im Alter von 50-60 Jahre in die Studie eingeschlossen.

An der Studie dürfen sie nicht teilnehmen bei Nicht-Vorliegen oder Zurückziehen der schriftlichen Einverständnis, wenn ein erhöhter Augeninnendruck während der Untersuchung $> 21\text{mmHg}$ gemessen wird, eine Sehschärfe $< 0,8$, eine Refraktion < -5 Dioptrien und $> +5$ Dioptrien und bei >2 Dioptrien Astigmatismus, Personen jünger als 18 Jahre, Schwangerschaft, Medikamenteneinnahme außer die Pille, Rauchen, generell jede internistische und neurologische Erkrankung.

Mögliche Risiken

Das Risiko der Untersuchungen ist vergleichbar mit einer routinemäßigen, ambulanten Augenuntersuchung. Dabei kann es bei der Augeninnendruckmessung und bei der Messung mit dem Ocular Pressure Flow Analyzer in sehr seltenen Fällen zu einer oberflächlichen Hornhautverletzung kommen. In diesem Fall erfolgt eine Therapie mit antibiotischen Augentropfen sowie künstlichen Tränenersatzmittel für 1, maximal 2 Tage.

Bitte teilen Sie dem zuständigen Mitarbeiter alle Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Untersuchung auftreten.

Umstände, die zum Abbruch der Studienteilnahme führen können

Anhang: Probandeninformation Seite 2/4

Der Studienarzt hat das Recht, den Studienteilnehmer aus Sicherheitsgründen, wegen Änderung der Maßnahmen und aus anderen medizinischen Gründen aus der Studie herauszunehmen.

Der Studienteilnehmer kann die Teilnahme jederzeit beenden.

Möglicher Nutzen für den Studienteilnehmer bzw. für die Allgemeinheit

Einen unmittelbaren persönlichen Nutzen haben Sie nicht, aber Sie erhalten durch die Teilnahme an dieser Studie eine ausführliche augenärztliche Untersuchung.

Bei den Untersuchungen handelt es sich um klinisch etablierte Verfahren, die in Zukunft eventuell auch frühzeitige Aussagen über Durchblutungsstörungen am Auge geben können.

Da derartige klinische Untersuchungen zur Zeit wenig zur Diagnostik eingesetzt werden, sollen diese Untersuchungen zum Nachweis der Wirksamkeit und deren wissenschaftlich begründetem Einsatz beitragen. Somit könnten bereits in der Frühdiagnostik Durchblutungsstörungen am Auge gefunden werden, so dass therapeutische Maßnahmen darauf abgestimmt werden können.

Informationen zum Datenschutz

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der ärztliche Studienleiter und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten zum Zweck der oben genannten Studie erheben und verarbeiten dürfen. Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Name, Geburtsdatum, Ihre Adresse und Daten zu Ihrer Gesundheit oder Erkrankung oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie oder bei einer der Folgeuntersuchungen zweckgebunden erhoben wurden.

Der Studienarzt wird Ihre personenbezogenen Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie verwenden und diese, einem Pseudonym zugeordnet, für Zwecke der Forschung auf dem Gebiet der Augenheilkunde und der statistischen Auswertung verwenden. Dabei versieht der Studienarzt die Studiendaten mit einer Codenummer (Pseudonymisierung der Daten). Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur der Studienarzt und seine Mitarbeiter Zugriff.

Die vorhandenen Daten werden für die Zeit von 10 Jahren gespeichert und danach vernichtet.

Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch das Recht auf Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten. In diesen Fällen wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt. Die Adresse und Telefonnummer des ärztlichen Studienleiters finden Sie am Anfang dieses Formblatts.

Bitte beachten Sie, dass die Ergebnisse der Studie in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden können, wobei Ihre Identität jedoch anonym bleibt.

Anhang: Probandeninformation Seite 3/4

Sie können jederzeit der Weiterverarbeitung Ihrer im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Daten widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen.

Versicherungsschutz

Für diese Studie wurde keine spezielle Versicherung für die Studienteilnehmer abgeschlossen. Die an der Studie beteiligten Mitarbeiter der Augenklinik am Wittenbergplatz sind durch die Betriebshaftpflichtversicherung der Augenklinik am Wittenbergplatz gegen Haftpflichtansprüche, welche aus ihrem schuldhaften Verhalten resultieren könnten, versichert.

Fragerecht

Sie haben das Recht, jederzeit Ihre Fragen an die Studienärztin über alle Angelegenheiten, welche die Studie betreffen, insbesondere auch über Risiken usw. zu richten. Zudem kann jede Frage auch an den ärztlichen Studienleiter gerichtet werden.

Name, Adresse, Telefonnummer der Studienärztin und des ärztlichen Leiters finden Sie am Anfang dieser Studieninformation.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Nur wenn Sie zustimmen, können Sie in die Studie einbezogen werden. Wenn Sie nicht teilnehmen möchten, haben Sie keine Nachteile zu befürchten. Sie haben das Recht, Ihre gegebene Einwilligung zur Studienteilnahme oder zur Weiterverarbeitung Ihrer Daten zu widerrufen und die Studienteilnahme zu beenden, ohne dass die medizinische Standardversorgung beeinträchtigt wird.

Aufwandsentschädigung

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Aufwandsentschädigung wird nicht erteilt.

Die Studieninformation verbleibt beim Studienteilnehmer.

Augenklinik am Wittenbergplatz, Kleiststr. 23-26, 10787 Berlin

Augenklinik am Wittenbergplatz

Leitende Ärzte: Prof. Dr. Carl Erb, Dr. Thomas Pahlitzsch

Information über die Studie

Telefon: +49 30-2114862
 Fax: +49 30-21477066
 E-Mail: erb.glaukom@gmail.com
 Internet: http://pifaa-berlin.de

Einwilligungserklärung

für die Teilnahme an der Studie „Überprüfung der Reproduzierbarkeit des Ocular Pressure Flow Analyzers“.

Hiermit erkläre ich

.....
 Vorname Name Geburtsdatum

Teilnehmercode (Pseudonym, wird von der Studienleitung eingetragen):,

dass ich durch Frau
 (*Name der Studienärztin*)

mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung und die Risiken der wissenschaftlichen Untersuchungen im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen mit der Studienärztin zu klären.

Ich bin damit einverstanden, dass mein behandelnder Augenarzt über die Teilnahme an dieser Studie informiert wird:

- ja
 nein

Mir ist bekannt, dass ich das Recht habe, meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückzuziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten und Proben widersprechen und ihre Vernichtung verlangen kann.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Studieninformation und der Einwilligungserklärung mit Versions-Datum vom 20.09.2015 erhalten.

Ich erkläre, dass ich freiwillig bereit bin, an der wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Anhang: Einwilligungserklärung Seite 1/2

Ich erkläre mich damit einverstanden,

- 1. dass meine für den Zweck der o.g. Studie nötigen personenbezogenen Daten durch den Studienarzt erhoben und pseudonymisiert aufgezeichnet und verarbeitet werden, auch auf elektronischen Datenträgern;**
- 2. dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden;**

Berlin, den

Unterschrift des/der Teilnehmers/in

Hiermit erkläre ich, den/die Teilnehmer/in am über Wesen, Bedeutung und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt, alle Fragen beantwortet und ihm/ihr eine Kopie der Studieninformation und der Einwilligungserklärung übergeben habe.

Berlin, den

.....
Name Unterschrift des aufklärenden Studienarztes

Anhang: Einwilligungserklärung Seite 2/2

Dokumentationsbogen der Studie „Überprüfung der Reproduzierbarkeit des Ocular Pressure Flow Analyzers“.

Datum

Teilnehmer

Geburtsdatum

1. Zustimmung und Unterschrift des Probanden

2. Ausfüllen des Anamnesebogens

3. Autorefraktometer

	sph	Cyl	A
RA			
LA			

4. Subjektive Refraktion

	sph	cyl	A	sc	Cc
RA					
LA					

5. Vordere Augnabschnitte

RA	
LA	

Anhang: Untersuchungsergebnis-Dokumentationsbogen Seite 1/2

6 Cup/DiscRatio

	CDR
RA	
LA	

7. Hintere Augenabschnitte

RA	
LA	

8. OCT

	RNFL	Macula		
<u>RA</u>				
<u>LA</u>				

9. unerwünschte Ereignisse

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Elke Mettchen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchungen zur Überprüfung der Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der Messergebnisse mit dem Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA)“ [engl.: „Repeatability and reproducibility of measurement results with the Ocular Pressure Blood Flow Analyzer (OPFA)“] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

17.09.2021

Elke Mettchen

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Erb, der mir die Möglichkeit eröffnete, wissenschaftlich auf meinem Lieblingsfachgebiet, der Augenheilkunde in seiner Klinik zu arbeiten und zu forschen.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. rer. nat. Wernecke für die wertvolle Unterstützung bei den statistischen Auswertungen.

Herrn Prof. Dr. W.-D. Ulrich und Frau Prof. Dr. Ch. Ulrich möchte ich für die Betreuung und konstruktive Zusammenarbeit danken, ohne die das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Frau Pia Gindorf, Diplom Optometristin, für die große Hilfe bei den umfang- und zahlreichen Untersuchungen mit dem OPFA-Gerät.

Bei allen Teilnehmern dieser Studie möchte ich mich für ihre Zeit und ihr Vertrauen bedanken. Das Interesse, das sie dem Forschungsvorhaben entgegengebracht haben, hat mich immer wieder darin bestärkt, dass diese Arbeit neben wissenschaftlichem Erkenntnisgewinn auch in der Praxis relevant sein wird.

Der größte Dank gebührt jedoch meinen Freunden und meiner Familie, ganz besonders meinem Ehemann Volker und meinen Kindern Arthur und Ida, die immer an mich geglaubt, mich inspiriert und mir immer wieder die Motivation gegeben haben, dieses Projekt zu Ende zu bringen.