

**Einfluss der Laserkoagulation  
bei diabetischer Retinopathie  
auf die Durchmesser retinaler Gefäße und  
deren Sauerstoffsättigung sowie  
die durch Flickerlicht induzierte Änderung  
dieser Parameter**

Dissertation

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

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

von Marie Seber

geboren am 31.10.1990 in Nordhausen

## Gutachter

1. PD Dr. med. habil. Regine Augsten, Jena
2. apl. Prof. Dr. med. Ulrich Alfons Müller, Jena
3. apl. Prof. Dr. med. Marcus Blum, Erfurt

Tag der öffentlichen Verteidigung: 25.05.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Symbolverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Diabetische Retinopathie .....	1
1.1.1 Definition des Diabetes mellitus .....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	2
1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild und Stadieneinteilung .....	3
1.1.4 Pathogenese .....	4
1.1.5 Therapie .....	8
1.2 Gefäßanalyse .....	9
1.2.1 Untersuchung der retinalen Sauerstoffsättigung .....	9
1.2.2 Untersuchung der retinalen Gefäßdurchmesser .....	12
<b>2 Ziele der Arbeit</b> .....	<b>14</b>
<b>3 Methodik</b> .....	<b>16</b>
3.1 Patienten .....	16
3.2 Untersuchungsmethoden .....	17
3.3 Statistische Methoden .....	21
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>
4.1 Ergebnisse vor Lasertherapie .....	23
4.1.1 Sauerstoffsättigung vor Lasertherapie .....	23
4.1.2 Gefäßdurchmesser vor Laser .....	24
4.2 Ergebnisse nach Lasertherapie .....	26

4.2.1	Sauerstoffsättigung nach Lasertherapie .....	26
4.2.2	Gefäßdurchmesser nach Lasertherapie.....	27
4.3	Ergebnisse Vergleich vor und nach Lasertherapie.....	29
4.3.1	Ergebnisse der Untersuchung der Sauerstoffsättigung.....	29
4.3.2	Ergebnisse der Untersuchung der Gefäßdurchmesser.....	31
4.4	Beziehung der Gefäßparameter zu weiteren Parametern.....	33
4.4.1	Abhängigkeit der Änderung der Flickerresponse durch Laserkoagulation von Parametern der Lasersitzung .....	33
4.4.2	Abhängigkeit der Änderung der Flickerresponse durch Laserkoagulation von physiologischen und diabetesspezifischen Parametern .....	35
4.4.3	Abhängigkeit der Änderung der Flickerresponse der Sauerstoffsättigung von der Änderung der Flickerresponse der Gefäßdurchmesser durch Laserkoagulation .....	36
4.4.4	Abhängigkeit der Änderung der Flickerresponse durch Laserkoagulation von der Flickerresponse vor Laser .....	38
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>40</b>
5.1	Gefäßparameter bei diabetischer Retinopathie und Makulopathie vor Lasertherapie .....	40
5.1.1	Sauerstoffsättigung vor Lasertherapie .....	40
5.1.2	Gefäßdurchmesser vor Lasertherapie .....	43
5.2	Gefäßparameter bei diabetischer Retinopathie und Makulopathie nach Laserkoagulation.....	44
5.2.1	Sauerstoffsättigung nach Laserkoagulation .....	44
5.2.2	Gefäßdurchmesser nach Laserkoagulation .....	45
5.3	Vergleich der Gefäßparameter vor und nach Laserkoagulation .....	45
5.3.1	Sauerstoffsättigung – Vergleich vor und nach Lasertherapie.....	45
5.3.2	Gefäßdurchmesser – Vergleich vor und nach Lasertherapie.....	47
5.3.3	Flickerlichtinduzierte Änderung der Gefäßparameter – Vergleich vor und nach Lasertherapie.....	48

5.4 Zusammenhang mit verschiedenen Einflussgrößen .....	49
5.5 Limitationen.....	52
<b>6 Schlussfolgerung.....</b>	<b>56</b>
<b>Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>58</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>65</b>
Darstellung weiterer Ergebnisse.....	65
Abbildungsverzeichnis.....	67
Tabellenverzeichnis.....	68
Danksagung .....	69
Ehrenwörtliche Erklärung.....	70

## Abkürzungsverzeichnis

AGEs	Advanced glycation end products
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
AV-Differenz	arteriovenöse Differenz
BMI	Body-Mass-Index
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
...Flicker	Messung unter Flickerlichtstimulation
Hb	Desoxyhämoglobin
HbA1c	Hämoglobin A1c
HbO <sub>2</sub>	Oxyhämoglobin
...Laser	Messung nach Laserkoagulation
NPDR	nichtproliferative diabetische Retinopathie
P25	25. Perzentile
P75	75. Perzentile
PD	Papillendurchmesser
PDR	proliferative diabetische Retinopathie
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SO <sub>2</sub> Art.	Sauerstoffsättigung in retinalen Arteriolen
SO <sub>2</sub> AV-Differenz	arteriovenöse Differenz der retinalen Sauerstoffsättigung
SO <sub>2</sub> Ven.	Sauerstoffsättigung in retinalen Venolen
...spontan	Messung ohne Flickerlichtstimulation
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ZAÄ	Zentralarterienäquivalent
ZVÄ	Zentralvenenäquivalent

## Symbolverzeichnis

$c$	Konzentration
$d$	Schichtdicke
$E$	Extinktion
$I_0$	Intensität des einfallenden Lichtes
$I_1$	Intensität des austretenden Lichtes
$I_{in}$	Intensität innerhalb des Gefäßes
$I_{out}$	Intensität außerhalb des Gefäßes
$OD$	optische Dichte
$ODR$	Quotient der optischen Dichten
$ODR_{a,100}$	Quotient der optischen Dichte einer retinalen Arteriole während 100 % Sauerstoffinhalation
$OS$	Sauerstoffsensitivität
$p$	p-Wert, Signifikanzwert
$r$	Korrelationskoeffizient
$VD$	Gefäßdurchmesser
$w$	Durchmesser des Stammgefäßes
$w_1$	Durchmesser des kleineren Gefäßastes eines Stammgefäßes
$w_2$	Durchmesser des größeren Gefäßastes eines Stammgefäßes
$\alpha$	Signifikanzniveau
$\eta$	Quotient der reflektierten Intensitäten bei 548 und 610 nm an einem idealen Weißreflektor
$\varepsilon$	molekularer Extinktionskoeffizient

## Zusammenfassung

Die diabetische Retinopathie geht mit Gefäßschäden und einer gestörten neurovaskulären Autoregulation der Durchblutung und Sauerstoffversorgung der Netzhaut einher. Die retinale Laserkoagulation als Therapie zeigt klinische Erfolge, wie das Verhindern einer Progression der Erkrankung. Der genaue pathophysiologische Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt. Um zu untersuchen, ob eine verbesserte neurovaskuläre Autoregulation der Netzhaut nach einer Laserkoagulation nachweisbar ist, wurden die Gefäßdurchmesser und die Sauerstoffsättigung der Netzhautgefäße ohne und mit Flickerlichtstimulation bei Patienten mit diabetischer Retinopathie und Makulopathie vor und nach einer Laserbehandlung gemessen. Es wurden 18 Patienten mit diabetischer Retinopathie ohne vorherige Laserbehandlung, darunter sieben Patienten mit zusätzlich diabetischem Makulaödem, untersucht. Die erste Messung fand direkt vor der ersten Sitzung der panretinalen, beziehungsweise im Falle der Makulopathiepatienten vor der fokalen Laserkoagulation statt. Die zweite Messung erfolgte im Median 21 Tage nach der ersten Lasersitzung. Mit dem Retinal Vessel Analyzer (Imedos) wurden mittels einer modifizierten Funduskamera Fotografien des Augenhintergrundes bei zwei verschiedenen Wellenlängen aufgenommen. Aus diesen Aufnahmen konnten aufgrund der unterschiedlichen Absorptionsspektren des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins die Sauerstoffsättigungen der peripapillären retinalen Gefäße bestimmt werden. In der Fundusfotografie wurden die Gefäßdurchmesser der peripapillären Arteriolen und Venolen bestimmt und daraus ein Zentralarterien- und ein Zentralvenenäquivalent berechnet. Die Bestimmung der Sauerstoffsättigung und Gefäßdurchmesser erfolgte im Ruhezustand und unter Flickerlichtbeleuchtung des Augenhintergrundes.

Vor einer Lasertherapie zeigte sich eine nur gering angestiegene venöse retinale Sauerstoffsättigung durch Flickerlichtstimulation beziehungsweise gering abfallende arteriovenöse Differenz. Es konnte vor Lasertherapie keine Vasodilatation durch Flickerlicht nachgewiesen werden. In einer Beobachtungszeit von 21 Tagen im Median nach Laserkoagulation konnte für die in Ruhe gemessenen Sättigungen und Gefäßdurchmesser der retinalen Gefäße sowie für die Flickerresponse dieser Parameter bei den untersuchten Diabetespatienten keine signifikante Änderung nachgewiesen werden. Korrelationen wurden zwischen der laserbedingten Änderung der Flicker-



response der untersuchten Gefäßparameter mit ihren Ausgangswerten vor Lasertherapie gefunden. Bei den untersuchten Patienten fand sich eine Abhängigkeit der laserbedingten Änderung der Flickerresponse der arteriovenösen Sauerstoffsättigungsdifferenz von dem Body-Mass-Index sowie von dem Intervall zwischen Lasertherapie und der zweiten Gefäßparametermessung.

Die Ergebnisse vor Lasertherapie sprechen für eine gestörte neurovaskuläre Kopplung und gestörte Blutflussregulation bei Diabetespatienten. Der fehlende Nachweis einer Änderung der Gefäßparameter nach erfolgter Lasertherapie könnte ein Hinweis darauf sein, dass die klinische Verbesserung nach retinaler Laserkoagulation nicht mit einer Änderung der retinalen intravasalen Sauerstoffsättigung, der Gefäßdurchmesser und deren Regulation durch neuronale Aktivität zusammenhängt. Es wurden hier jedoch lediglich anbehandelte Patienten nach der ersten Lasersitzung untersucht. Die Korrelationen zeigen mögliche Hinweise für eine zunehmende Flickerresponse und eventuelle Verbesserung der retinalen Autoregulation mit der Zeit nach Laser, für einen eventuellen Zusammenhang zwischen der lokalen autoregulatorischen Ausgangssituation und dem Ergebnis der retinalen vaskulären Autoregulation nach einer Laserkoagulation sowie für einen eventuellen Zusammenhang des Body-Mass-Index mit der retinalen Autoregulation nach erfolgter Lasertherapie. Aus den Korrelationen lassen sich jedoch keine eindeutigen Schlussfolgerungen ziehen.

In der vorliegenden Arbeit lässt sich die Frage, ob eine retinale Laserkoagulation bei diabetischer Retinopathie und Makulopathie zu einer verbesserten neurovaskulären Autoregulation führt, nicht abschließend beantworten. Während der Vergleich der Gefäßparameter unter Flickerlichtstimulation vor und nach Lasertherapie keinen signifikanten Hinweis dafür gibt, zeigen einige Korrelationen der Parameter wiederum Anhaltspunkte, die für eine verbesserte retinale Autoregulation sprechen könnten.

Weitere Studien zu dieser Fragestellung sind notwendig, um verlässliche Zusammenhänge zwischen den Gefäßparametern und einer Laserkoagulation nachzuweisen. In diesem Falle könnte die Bestimmung der retinalen Sauerstoffsättigung und Gefäßdurchmesser in Zukunft auch eine Rolle im klinischen Alltag bei der individuellen Indikation und der Beurteilung eines Therapieerfolges einer retinalen Lasertherapie bei diabetischer Retinopathie und Makulopathie spielen.

# 1 Einleitung

In den Jahren 1947 bis 1949 begann Gerhard Meyer-Schwickerath erstmalig, eine Lichtkoagulation an der Netzhaut mittels Sonnenlicht als experimentelle Therapie anzuwenden (Meyer-Schwickerath 1989). Es folgte die Weiterentwicklung zur retinalen Laserkoagulation, welche seit den 60er Jahren in der Augenheilkunde therapeutisch durchgeführt wird (Wolfensberger und Hamilton 2001). Trotz neuerer Therapien, wie der intravitrealen Injektion von Wachstumsfaktorinhibitoren, hat die panretinale Laserkoagulation einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung der diabetischen Retinopathie. Diese Komplikation eines Diabetes mellitus gehört zu den häufigsten Erblindungsursachen in Deutschland (Claessen et al. 2012).

## 1.1 Diabetische Retinopathie

### 1.1.1 Definition des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine heterogene Stoffwechselerkrankung, die über ihr bedeutsamstes Merkmal, die Hyperglykämie definiert ist. Diese wird durch einen Insulinmangel oder eine Insulinresistenz oder eine Kombination aus beidem hervorgerufen (Nauck et al. 2018). Es liegt eine gestörte Sekretion des Hormons Insulin oder eine verminderte Wirkung des Insulins vor, so dass dieses seine Aufgaben im anabolen Stoffwechsel, z.B. die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in die Zellen von Fett- und Muskelgewebe, nicht mehr wahrnehmen kann (Staiger und Schleicher 2011).

Die Klassifikation erfolgt anhand der Ätiologie in Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2, Schwangerschaftsdiabetes und andere spezifische Diabetesformen (Nauck et al. 2018). Der Typ-1-Diabetes ist durch eine autoimmune Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas gekennzeichnet, die einen absoluten Insulinmangel zur Folge hat. Beim Typ-2-Diabetes besteht vorwiegend eine Insulinresistenz neben einer gestörten Beta-Zellfunktion mit qualitativer und quantitativer Insulinsekretionsstörung (Staiger und Schleicher 2011).

Die Diagnose wird anhand der Messung von Glukose im venösen Plasma oder anhand des HbA1c-Wertes gestellt. Es gelten ein Gelegenheits-Plasmaglukosewert von  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) sowie ein Nüchtern-Plasmaglukosewert von  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) oder ein oraler Glukosetoleranztest mit einem Zweistundenwert von

$\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) als pathologisch (Nauck et al. 2018). Der HbA1c-Wert bezeichnet das glykierte Protein Hämoglobin A. Eine Glykierung ist eine nicht enzymatische Reaktion, die eine stabile, nicht reversible Verbindung zwischen Glukose und einem Protein, in diesem Fall dem Hämoglobinmolekül in den Erythrozyten, eingeht. Dies geschieht auch bei Gesunden unter physiologischen Bedingungen. Bei erhöhten Blutglukosewerten findet diese Glykierung vermehrt statt (Staiger und Schleicher 2011). Je nach Überlebenszeit der Erythrozyten gibt damit der HbA1c-Wert eine gute Aussage über die Hyperglykämie der letzten 8 bis 12 Wochen. Ein HbA1c-Wert  $\geq 6,5$  % ( $\geq 48$  mmol/mol Hb) gilt als Grenzwert für die Diagnose eines Diabetes mellitus (Nauck et al. 2018, Staiger und Schleicher 2011).

### **1.1.2 Epidemiologie**

Gefäßschäden durch Diabetes mellitus auf mikro- und makrovaskulärer Ebene sind für viele Folgeerkrankungen ursächlich. Die diabetische Retinopathie ist hierbei eine der häufigsten mikrovaskulären diabetischen Komplikation. Die Daten zur Prävalenz sind unterschiedlich. Untersuchungen in Deutschland zeigten eine Prävalenz der Retinopathie bei Typ-2-Diabetikern von 10 bis 14 % und bei Typ1-Diabetikern von rund 25 % (Heller et al. 2014).

Das häufige Auftreten dieser mikrovaskulären Komplikation mit Progressionstendenz bis hin zu schweren Schäden am Auge erklärt ein erhöhtes Erblindungsrisiko von Diabetikern gegenüber Menschen ohne Diabetes (Trautner et al. 1997). Die diabetische Retinopathie gehört neben der Makuladegeneration und dem Glaukom zu den häufigsten Erblindungsursachen in Deutschland (Claessen et al. 2012). Die Prävalenz der Erblindung ist laut Zahlen des Landschaftsverbandes Rheinland zwar insgesamt zurückgegangen, aber der Anteil der Erblindungen, der auf diabetische Retinopathie zurückzuführen ist, ist angestiegen auf 9,7 % (Finger et al. 2012). Das Erblindungsrisiko eines Diabetikers lässt sich anhand der Daten abschätzen: Einer von 5000 Diabetikern erblindet pro Jahr an diabetischen oder nicht-diabetischen Augenschäden (Bundesärztekammer et al. 2015, Claessen et al. 2012).

### **1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild und Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung erfolgt entsprechend der internationalen Diabetic Retinopathy Disease Scale anhand der Netzhautbeurteilung mittels Funduskopie in nicht-proliferative (NPDR) und proliferative (PDR) diabetische Retinopathie (Wilkinson et al. 2003). Erstere wird in milde, mäßige und schwere NPDR unterteilt. Die milde NPDR ist nur durch das Auftreten von Mikroaneurysmen gekennzeichnet. Die mäßige NPDR liegt vor, wenn zusätzlich perlschnurartige Venen in maximal einem Quadranten und intraretinale Hämorrhagien hinzukommen, wobei diese Pathologien weniger ausgeprägt sind als im nächsten Stadium und die Kriterien einer schweren NPDR noch nicht erfüllen dürfen. Die sogenannte 4-2-1-Regel besagt, dass mindestens eine der folgenden Kriterien erfüllt sein muss, um eine schwere NPDR zu diagnostizieren: mehr als 20 Mikroaneurysmen und intraretinale Hämorrhagien in allen 4 Quadranten der Netzhaut oder perlschnurartige Venen in mindestens 2 Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien in mindestens 1 Quadranten. Die PDR ist durch jede Art von Gefäßneubildungen, z.B. an der Papille oder an peripheren Netzhautgefäßen, charakterisiert. Diese Neovaskularisationen verursachen subhyaloideale und intravitreale Blutungen und penetrieren in den Glaskörper, wobei sie durch Proliferation von Gefäßbindegewebe und nachfolgende Traktion auch eine Netzhautablösung bedingen können (Bundesärztekammer et al. 2015, Wilkinson et al. 2003).

Die diabetische Makulopathie bezeichnet das Auftreten eines Netzhautödems im Bereich der Makula (Bundesärztekammer et al. 2015). Diese kann in jedem Stadium der NPDR oder PDR oder auch ohne das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie auftreten (Wilkinson et al. 2003). Die internationale Definition eines klinisch signifikanten Makulaödems wird von der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) übernommen. Dabei muss eines der folgenden drei Kriterien oder eine Kombination vorhanden sein: ein Netzhautödem, das bis in die Fovea centralis reicht oder ein Netzhautödem, eventuell mit harten Exsudaten, das bis 500 µm an das Zentrum heranreicht oder ein Netzhautödem mit der Größe mindestens einer Papillenfläche, das bis 1500 µm an das Zentrum heranreicht (Bundesärztekammer et al. 2015, ETDRS 1987). Für den Visusverlust diabetischer Patienten sind entweder die diabetische Makulopathie oder Glaskörperblutungen und Netzhautablösung als Folge proliferativer diabetischer Retinopathie verantwortlich.

#### **1.1.4 Pathogenese**

Die Klinik der diabetischen Retinopathie entwickelt sich aufgrund verschiedener struktureller und funktioneller Veränderungen der Gefäße. Die langjährige Erforschung der zugrundeliegenden Pathomechanismen zeigt jedoch, dass es begleitend oder schon vor dem Auftreten von Gefäßschäden zu neurodegenerativen Veränderungen der Netzhaut kommt. So sollte die diabetische Retinopathie genauer als neurovaskuläre Erkrankung anstatt als rein mikrovaskuläre bezeichnet werden (Abcouwer 2013, Mallmann und Canani 2019). Es wird der Begriff der funktionellen neurovaskulären Einheit der Retina verwendet. Zu dieser gehören Neurone (Ganglienzellen, Amakrine Zellen, Photorezeptorzellen), Gliazellen (Astrozyten, Müller-Zellen) und das spezialisierte Kapillarnetz (Endothelzellen, Perizyten). Beispiele für die physikalischen und biochemischen Verbindungen zwischen diesen Zellen sind zum einen die unterstützende Funktion, die Gliazellen für die Ernährung und Regeneration der Neurone und die Regulation der Neurotransmitter haben, und zum anderen der Aufbau der Blut-Retina-Schranke aus Perizyten und Gliazellen (Antonetti et al. 2012). Eine Flickerlichtstimulation der Netzhaut führt zum Beispiel zu Vasodilatation und erhöhter venöser Sauerstoffsättigung bei Gesunden und zeigt somit eine neurovaskuläre Kopplung zwischen einer erhöhten neuronalen Aktivität und Änderungen im Blutfluss (Hammer et al. 2011, Mandacka et al. 2009).

Die Pathogenese der diabetischen Retinopathie ist multifaktoriell und noch nicht detailliert geklärt. Während verschiedene biochemische Mechanismen auf die Hyperglykämie zurückzuführen sind (sogenannte Glukotoxizität), lässt sich bei anderen eine Assoziation nur vermuten. Außerdem ist das Verständnis des genauen Zusammenhangs zwischen einer Hyperglykämie, den sichtbaren Gefäßveränderungen und den neuronalen Schäden noch lückenhaft (Heng et al. 2013). Die Entstehung von Netzhautischämien wird als Folge von strukturellen und funktionellen Veränderungen der Mikrozirkulation verstanden (Cai und Boulton 2002, Linsenmeier und Zhang 2017).

## Vaskuläre Veränderungen

Es zeigt sich eine Verdickung der subendothelialen Basalmembran mit konsekutiver Verengung des Blutgefäßes. (Ashton 1974, Feher et al. 2018). Eine erhöhte Gefäßpermeabilität kommt durch eine Zerstörung der Blut-Retina-Schranke, zum Beispiel durch Verlust der Tight-Junctions zwischen den Endothelzellen zustande (Murakami et al. 2012, Navaratna et al. 2007, Abcouwer 2013). Durch Hyperglykämie wird der Platelet-Derived Growth Factor in seinem Signalweg inhibiert und es kommt zum Tod von Perizyten (Geraldles et al. 2009, Mallmann und Canani 2019). Der fortschreitende Verlust an Kapillarzellen führt zu azellulären Gefäßen, welche zu Shuntgefäßen werden können (Kador et al. 1995, Stefansson et al. 2018). Nicht-perfundierte Netzhautareale entstehen durch Gefäßobliteration, z.B. durch Invasion von Gliazellen (Feher et al. 2018). Neovaskularisationen entstehen bei einem Ungleichgewicht an pro-angiogenetischen Faktoren, wie Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), und anti-angiogenetischen Faktoren, wie Pigment Epithelium Derived Faktor (Adamis et al. 1994, Abcouwer 2013). Der Wachstumsfaktor VEGF spielt außerdem eine wichtige Rolle bei retinaler Inflammation und Gefäßpermeabilität (Wang et al. 2015). Bei diabetischer Retinopathie wird VEGF vermehrt durch Gliazellen produziert und weist damit auf eine veränderte Kommunikation zwischen Glia und Gefäßsystem hin (Bai et al. 2009, Wang et al. 2010, Mallmann und Canani 2019). Eine zunehmende Fibrosierung zeigt sich mit erhöhter Expression des Wachstumsfaktors Connective Tissue Growth Factor im Glaskörper nach VEGF-Inhibition und dem Rückgang von Neovaskularisationen (Kuiper et al. 2008, Abcouwer 2013).

## Neuronale Veränderungen

Von biochemischen Veränderungen, wie einem gestörten Stoffwechsel des Neurotransmitters Glutamat (Gowda et al. 2011), über den Verlust von Dendriten und synaptischer Aktivität (Gastinger et al. 2008, VanGuilder et al. 2008), bis hin zum Zelltod von Neuronen (wie Ganglienzellen und Amakrinen Zellen) zeigt sich eine neuronale Dysfunktion und Degeneration in der Retina (Barber et al. 1998, Simo et al. 2018). Die Aktivierung von Mikrogliazellen führt zu einer Entzündungsreaktion (Zeng et al. 2008, Abcouwer 2013, Jo et al. 2019).

## Entzündliche Veränderungen

Diese Aktivierung von Mikrogliazellen findet bereits in frühen Stadien der Retinopathie statt (Zeng et al. 2008). Diabetes führt nicht nur zu einer generalisierten systemischen Entzündungsreaktion, sondern auch zu der erhöhten Freisetzung von retinalen Entzündungsmediatoren. Diese sind zum Beispiel Tumornekrosefaktor-alpha, Interleukin-1- $\beta$ , Angiotensin II (Demircan et al. 2006, Wilkinson-Berka 2004, Mallmann und Canani 2019). Die Akkumulation von Entzündungsmediatoren sowie die Migration von Makrophagen könnte auf eine gestörte Blut-Retina-Schranke zurückgehen (Antonetti et al. 2012).

## Veränderungen der Durchblutung und Sauerstoffversorgung

Änderungen des retinalen Blutflusses können ein Hinweis auf eine gestörte Autoregulation bei Diabetes mellitus, zum Beispiel durch Schäden der Gefäßwände und Veränderungen der rheologischen Eigenschaften des Blutes, sein (Pournaras et al. 2008). Der Blutfluss ist abhängig vom Perfusionsdruck und dem Gefäßwiderstand, der sich aus dem Gefäßradius und der Strömungsgeschwindigkeit bestimmt (Jakab et al. 2010). Lokale Mechanismen der Retina zur Regulierung der Durchblutung sind die Bildung von Faktoren, die über die Perizyten und glatten Muskelzellen zur Eng- oder Weitstellung von Gefäßen führen: Endothelium-derived relaxing factors, zum Beispiel Stickstoffmonoxid, und Endothelium-derived contracting factors, zum Beispiel Endothelin-1 (Cai und Boulton 2002). Die Studienlage zur Veränderung der Durchblutung zeigt sich hier kontrovers, wobei in den verschiedenen Studien auch verschiedene Techniken zur Bestimmung des Blutflusses gewählt wurden und funktionelle Veränderungen auch von den spezifischen Pathologien abhängig sind (Pournaras et al. 2008, Luo et al. 2015). Bei Patienten mit nichtproliferativer diabetischer Retinopathie zeigte sich einerseits ein erhöhter Blutfluss (Grunwald et al. 1992, Fondi et al. 2017). Andere Studien fanden keine Erhöhung (Feke et al. 1994) oder eine Verminderung des retinalen Blutflusses (Srinivas et al. 2017). Auch bei proliferativer diabetischer Retinopathie konnte ein erhöhter Blutfluss (Patel et al. 1992, Nguyen et al. 2016), ein verminderter Blutfluss (Grunwald et al. 1993, Srinivas et al. 2017) oder keine Unterschiede im Blutfluss (Grunwald et al. 1986) im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen werden (Pournaras et al. 2008). Der Sauerstoffpartialdruck

der Netzhaut zeigte sich in Tierversuchen erniedrigt, was auf eine Hypoxie hinweist (Linsenmeier et al. 1998). Andere Tierversuche konnten jedoch keine Hypoxie im Vergleich zu Gesunden nachweisen (Stefansson et al. 1986). Die Untersuchung diabetischer Patienten bei Vitrektomie ergab einen erniedrigten vitrealen Sauerstoffpartialdruck im zentralen Bereich des Glaskörpers (Holekamp et al. 2006, Lange et al. 2011). Auch die Fähigkeit der Netzhaut auf äußere Einflüsse, wie Hypoxie (durch reduzierte Sauerstoffkonzentration in der Atemluft) oder Veränderungen des okulären Perfusionsdruckes, mit einer adäquaten Blutflussregulation zu reagieren, zeigt sich bei diabetischer Retinopathie vermindert (Pournaras et al. 2008, Fallon et al. 1987, Sinclair et al. 1982). Bei der Messung der retinalen venösen Sauerstoffsättigung bei diabetischer Retinopathie wurde eine Erhöhung im Vergleich zu Gesunden festgestellt (Hammer et al. 2009, Hardarson und Stefansson 2012). Es lässt sich bei Diabetikern eine Störung der neurovaskulären Kopplung vermuten, da sich eine verminderte vaskuläre Reaktion auf Flickerlichtstimulation (reduzierter Anstieg der venösen Sauerstoffsättigung unter Flickerlicht im Vergleich zu Gesunden) nachweisen ließ (Hammer et al. 2012).

#### Weitere biochemische Veränderungen

Die biochemischen Mechanismen, die auf der Hyperglykämie beruhen, setzen eine erhöhte Aufnahme von Glukose in die retinalen Zellen voraus. Ein Hinweis dafür ist die Vermehrung von Glukosetransportern GLUT1 an der inneren Blutnetzhautschanke durch VEGF (Cai und Boulton 2002, Sone et al. 2000, Calado et al. 2016). Die Glukose wird in den Zellen über alternative Stoffwechselwege abgebaut und verschiedene Metabolite liegen dann in erhöhter Konzentration vor. Diese Stoffwechselprodukte und auch inflammationsassoziierte regulatorische Proteine, zum Beispiel Angiotensin II, werden vermehrt gebildet und induzieren die Produktion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen (Staiger und Schleicher 2011).

Ein Seitenstoffwechselweg ist der Polyolweg, in dem Glukose unter anderem zu Sorbitol abgebaut wird, was zu einer osmotischen Dysbalance bis hin zum Verlust retinaler Zellen führt (Cai und Boulton 2002, Kador et al. 1995, Lim et al. 2001, Lorenzi 2007). Über den Hexosaminweg werden aus Glukose die Aminosucker Glucosamin und Galactosamin, die zur Glykosylierung von Proteinen führen, gebildet. Solche



Glykoproteine sind dann fehlreguliert (Staiger und Schleicher 2011). Die irreversiblen Folgeprodukte von glykierten Proteinen sind sogenannte Advanced glycation end products (AGEs), die in retinalen Zellen akkumulieren und zu Stoffwechselstörungen bis hin zum Zelltod führen (Stitt 2010). Oxidativer Stress durch vermehrte reaktive Sauerstoffspezies, die bei der Bildung von AGEs oder dem Polyolweg auftreten können, scheint bei diabetischer Retinopathie ebenfalls eine Rolle zu spielen (Al-Kharashi 2018, Cai und Boulton 2002). Das lokale Renin-Angiotensin-System der Netzhaut könnte bei Diabetes durch erhöhtes Angiotensin II ebenso die Blutflussregulation, das Wachstum glatter Gefäßmuskelzellen und die Neovaskularisation durch Interaktion mit VEGF beeinflussen (Wilkinson-Berka et al. 2001, Ola et al. 2017).

### **1.1.5 Therapie**

Systemische Risikofaktoren für die Entstehung und das Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie, zum Beispiel arterielle Hypertonie und chronische Hyperglykämie, sollen internistisch behandelt werden. Eine panretinale Laserkoagulation ist erst im Stadium der proliferativen diabetischen Retinopathie indiziert, wobei bei bestimmten Patienten mit Risikofaktoren, wie Schwangerschaft, ausgedehnten Regionen mit kapillären Verschlüssen, Katarakt mit zunehmend erschwertem Funduseinblick, eine Non-Adhärenz zu engmaschigen Kontrollen oder ein erhöhtes allgemeines Risikoprofil, eine panretinale Laserkoagulation bereits im Stadium der schweren nichtproliferativen Retinopathie sinnvoll sein kann. Im Stadium der PDR kann als Alternative zur Laserkoagulation bei ausgewählten Patienten eine intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren erwogen werden (Sun und Jampol 2019, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands 2019). Bei diabetischer Makulopathie mit klinisch signifikantem Makulaödem mit Beteiligung der Fovea centralis ist die intravitreale Medikamentengabe mit VEGF-Inhibitoren indiziert, wenn ein positiver Effekt auf die Sehschärfe zu erwarten ist. Bei klinisch signifikantem Makulaödem ohne Beteiligung der Fovea kann eine gezielte Laserkoagulation im Bereich von Mikroaneurysmen und Ödemzonen gitterförmig, eine sogenannte focal-grid Laserkoagulation, erfolgen. Nicht resorbierende Glaskörperblutungen und traktive Netzhautablösung sollen mit einer Vitrektomie behandelt werden. Bei nicht klinisch signifikantem Makulaödem und

milder, sowie mäßiger nichtproliferativer Retinopathie sind regelmäßige, engmaschigere ophthalmologische Kontrollen empfohlen (Bundesärztekammer et al. 2015).

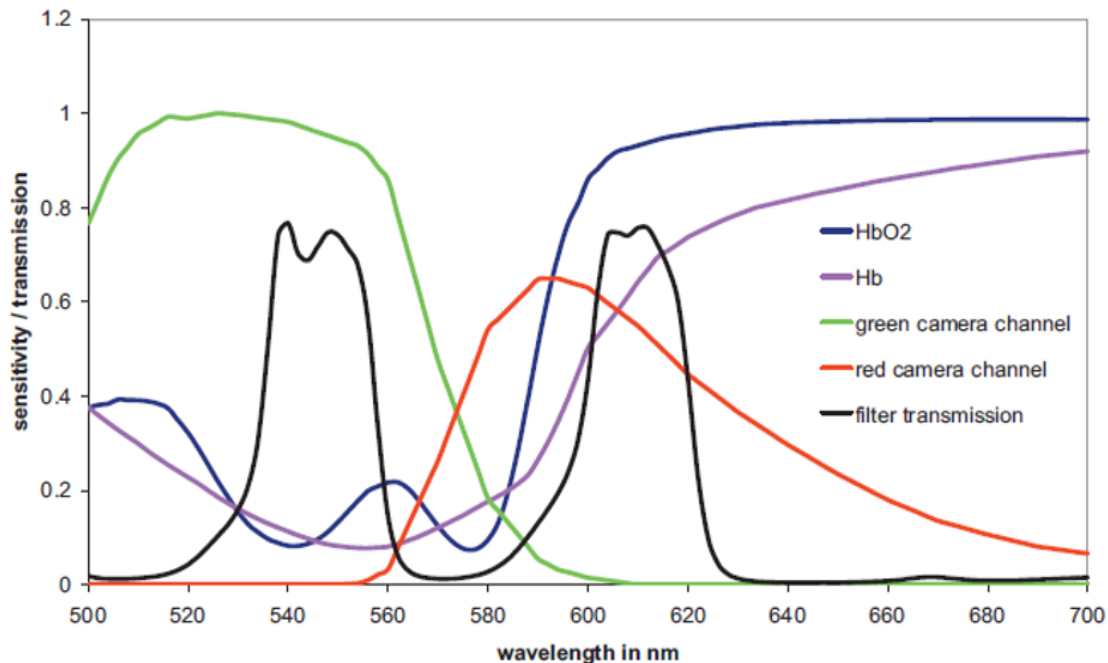
Die retinale Lasertherapie verringert das Risiko einer Progression der Erkrankung sowie einer schweren Sehverschlechterung und führt zur Rückbildung von Neovaskularisationen (Evans et al. 2014, Mohamed et al. 2011, ETDRS 1985, ETDRS 1991, DRS 1976, DRS 1981). Der genaue Mechanismus, der hier zugrunde liegt, ist noch nicht geklärt. Durch Laserkoagulation kommt es zur thermischen Zerstörung der retinalen Pigmentepithelzellen und der Fotorezeptoren. Eine Theorie, die sogenannte Sauerstofftheorie, besagt, dass durch die Elimination von metabolisch aktiven Fotorezeptoren der Sauerstoffverbrauch der äußeren Netzhaut reduziert wird. Die äußere Netzhaut wird durch die Gefäße der Aderhaut versorgt, während die innere Netzhaut durch die retinalen Gefäße versorgt wird. Die zerstörten Zellen werden durch Gliazellen ersetzt, die einen geringeren Sauerstoffverbrauch haben. Durch Sauerstoffdiffusion aus der Aderhaut in die innere Netzhaut kommt es zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung der inneren Retina. Die Verringerung der Hypoxie führt zu einer verminderten Bildung von Wachstumsfaktoren (Stefansson 2006, Linsenmeier und Zhang 2017).

## **1.2 Gefäßanalyse**

### **1.2.1 Untersuchung der retinalen Sauerstoffsättigung**

Zur nicht-invasiven Messung der Sauerstoffsättigung in retinalen Gefäßen können optische Methoden angewendet werden. Die Grundlage dafür bieten die unterschiedlichen Absorptionsspektren des Hämoglobins in oxygenierter ( $\text{HbO}_2$ ) und desoxygenierter (Hb) Form. Die retinale Oximetrie ermöglicht die Berechnung der Sauerstoffsättigung aus zwei monochromatischen digitalen Fundusfotografien, die bei unterschiedlichen Wellenlängen zur gleichen Zeit aufgenommen werden (Hammer et al. 2008, Hickham et al. 1963, Beach et al. 1999). Dabei werden die beiden Wellenlängen so gewählt, dass ein Bild bei einer isosbestischen Wellenlänge von  $548 \pm 10$  nm, also einem Punkt, an dem sich die Absorptionsspektren von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin nicht unterscheiden, aufgenommen wird. Das andere Bild wird bei einer Wellenlänge aufgenommen, bei der es einen großen Unterschied zwischen den Hämoglobinabsorptionsspektren gibt, bei

610 ± 10 nm. Die Abbildung 1 zeigt die unterschiedlichen Transmissionspektren des Oxyhämoglobins, des Desoxyhämoglobins sowie des verwendeten Transmissionsfilters, der die unterschiedlichen gewünschten Wellenlängen erzeugt. Die spektrale Empfindlichkeit der zwei Kanäle der Kamera ist ebenfalls abgebildet.



**Abbildung 1:** Transmissionspektren des desoxygenierten und oxygenierten Hämoglobins, des Filters und spektrale Empfindlichkeit der Kamerakanäle (aus Hammer et al. 2008)

Die Reflektion des Lichtes innerhalb und außerhalb der Gefäße wird in jedem Bild mittels Software gemessen. Basierend auf dem Konzept des Quotienten der optischen Dichte von Beach et al. kann die Sauerstoffsättigung berechnet werden (Beach et al. 1999). Die photometrischen Methoden beruhen auf dem Gesetz von Lambert-Beer, das die Abschwächung des Lichtes beim Durchgang durch ein Medium beschreibt:

$$E = \varepsilon \times c \times d = \log_{10} \frac{I_0}{I_1} \quad (1)$$

Die Extinktion  $E$  ergibt sich aus der Konzentration  $c$  und der Dicke der durchstrahlten Schicht  $d$ . Der molare Extinktionskoeffizient  $\varepsilon$  ist eine Stoffeigenschaft des Mediums. Die Extinktion  $E$  kann ebenfalls aus dem Verhältnis zwischen den Intensitäten des einfallenden Lichtes  $I_0$  und des austretenden Lichtes  $I_1$  mittels Definition über den Logarithmus berechnet werden (Wenisch 2009). Nach Beach et al. erfolgt die direkte

Berechnung der optischen Dichte  $OD$  des untersuchten Gefäßes bei der jeweiligen Wellenlänge anhand der Intensitäten innerhalb des Gefäßes  $I_{in}$  und außerhalb des Gefäßes  $I_{out}$ :

$$OD = \log_{10} \frac{I_{out}}{I_{in}} \quad (2)$$

Da Beach et al. für ihre Methode die isosbestische Wellenlänge 569 nm und die Wellenlänge 600 nm wählten, wird der Quotient der optischen Dichte  $ODR$  aus den Optischen Dichten jeweiligen Wellenlängen bestimmt:

$$ODR = \frac{OD_{600}}{OD_{569}} \quad (3)$$

Zum Ausgleich für pigmentierte und unpigmentierte Reflexion entwickelten Beach et al. in verschiedenen experimentellen Ansätzen noch weitere Konstanten ( $OS$  die Sauerstoffsensitivität und  $ODR_{a,100}$  den Quotienten der optischen Dichte einer retinalen Arteriole während 100 % Sauerstoffinhalation), die in die Berechnung der Sauerstoffsättigung  $SO_2$  eingehen:

$$SO_2 = 100\% - \frac{(ODR - ODR_{a,100})}{OS} \quad (4)$$

Hammer et al. verwendeten den gering modifizierten Berechnungsansatz von Beach et al. und fügten zur Kompensation weiterer Einflüsse den Gefäßdurchmessers  $VD$  und den Term  $(\log \frac{I_{out}^{610}}{I_{out}^{548}})$  für die Funduspigmentierung hinzu:

$$SO_2 = 100\% - \frac{(ODR - ODR_{a,100})}{OS} - (a - VD) \times b + \left( c - \log \frac{I_{out}^{610}}{I_{out}^{548}} \right) \times d \quad (5)$$

Experimentell wurden die Konstanten  $a, b, c, d$  ermittelt. In der Formel von Hammer et al. entspricht  $ODR$  dem korrigierten Quotienten der optischen Dichte nach folgender Gleichung:

$$ODR = \frac{\log \frac{I_{out}^{610}}{I_{in}^{610}}}{\log \frac{\eta I_{out}^{610}}{I_{in}^{548}}} \quad (6)$$

Die Intensitäten entsprechen den Messungen innerhalb des Gefäßes  $I_{in}$  und außerhalb des Gefäßes  $I_{out}$  im jeweiligen Bild gekennzeichneter Wellenlänge. An einem idealen Weißreflektor wurde  $\eta$  als Quotient der reflektierten Intensitäten bei 548 und 610 nm bestimmt (Hammer et al. 2008).

### 1.2.2 Untersuchung der retinalen Gefäßdurchmesser

Das Gefäßsystem der Netzhaut ist durch nicht-invasive Untersuchungen, wie Fundusfotografien, gut darstellbar. Abweichungen und Schwankungen der Gefäßdurchmesser, die Hinweise für makrovaskuläre und systemische Erkrankungen sein können, sind in Fotografien gut zu messen (Heitmar und Kalitzeos 2015).

Aufgrund der interindividuellen Variationen von Anzahl und Verzweigungsmuster der retinalen Gefäße eignen sich direkte Vergleiche von Messungen der Gefäßdurchmesser von retinalen Arteriolen und Venolen nicht (Parr und Spears 1974). Klinisch relevanter sind das aus den einzelnen individuellen Gefäßmessungen errechnete Zentralvenenäquivalent und das Zentralarterienäquivalent.

Parr und Spears entwickelten einen Ansatz zur Bestimmung des Durchmessers eines arteriellen Stammgefäßes aus den Durchmessern zweier Astgefäße:

$$W = (0,87 \times w_1^2 + 1,01 \times w_2^2 - 0,22 \times w_1 \times w_2 - 10,76)^{\frac{1}{2}} \quad (7)$$

Der Durchmesser des arteriellen Stammgefäßes  $w$  wird aus den Durchmessern seiner beiden Gefäßäste  $w_1$  (kleinerer Durchmesser) und  $w_2$  (größerer Durchmesser) berechnet. So werden die sich verzweigenden Gefäßäste sukzessive bis zum gemeinsamen alleinigen Stammgefäß, der retinalen Zentralarterie bestimmt (Parr und Spears 1974). Hubbard et al. führten diesen Ansatz weiter zur Bestimmung der venösen Kaliber und einem Zentralvenenäquivalent:

$$\text{Venolen } W = (0,72 \times w_1^2 + 0,91 \times w_2^2 + 450,05)^{\frac{1}{2}} \quad (8)$$

$w$  ist der Durchmesser des venösen Stammgefäßes. Die Durchmesser der beiden Gefäßäste  $w_1$  (kleinerer Durchmesser) und  $w_2$  (größerer Durchmesser) bilden wieder die Grundlage der Berechnung (Hubbard et al. 1999).

Knudtson et al überarbeiteten die Formeln von Parr und Hubbard und verwendeten nur die sechs größten Arteriolen und Venolen der Fundusfotografie.

Zur Bestimmung der Zentralarterien- und Zentralvenenäquivalente sind dann folgende Berechnungen möglich (Knutson et al. 2003):

$$\mathbf{Arteriolen } W = \mathbf{0,88} \times (w_1^2 + w_2^2)^{\frac{1}{2}} \quad (9)$$

$$\mathbf{Venolen } W = \mathbf{0,95} \times (w_1^2 + w_2^2)^{\frac{1}{2}} \quad (10)$$

## 2 Ziele der Arbeit

Die Therapie der diabetischen Retinopathie mittels retinaler Laserkoagulation wird seit vielen Jahren angewendet und zeigt klinische Erfolge, wie das Verhindern einer Progression der Retinopathie, Erhalt der Sehschärfe und Verhindern von visusbedrohenden Komplikationen (DRS 1976, DRS 1981, ETDRS 1985, ETDRS 1991, Evans et al. 2014, Mohamed et al. 2011). Doch der genaue Wirkmechanismus auf pathophysiologischer Ebene ist noch nicht geklärt. Es wird angenommen, dass es durch die Laserkoagulation und Zerstörung von Zellen der äußeren Netzhaut zu einem niedrigeren retinalen Sauerstoffverbrauch kommt. Eine vermehrte Sauerstoffversorgung auch der inneren Netzhaut durch die Aderhaut wird vermutet. So reicht die Sauerstoffversorgung nach einer Laserkoagulation trotz vaskulärer Defizite in Folge der diabetischen Retinopathie für die restliche intakte Netzhaut aus (Linsenmeier und Zhang 2017, Stefansson 2006). Autoregulatorisch erfolgt die Verengung der retinalen Gefäße mit konsekutiv angepasstem verringerten Blutfluss (Grunwald et al. 1989, Stefansson 2006, Wolbarsht und Landers 1980, Wolbarsht et al. 1981). Dies soll dem gestörten Blutfluss und der Hypoxie bei diabetischer Retinopathie entgegenwirken.

Studien haben bereits gezeigt, dass retinale Laserkoagulation bei Diabetikern mit einer Verminderung der retinalen Gefäßdurchmesser und einem Anstieg der venösen Sauerstoffsättigung bei gleichbleibender arteriovenöser Sättigungsdifferenz einhergeht (Jorgensen und Bek 2014). Diese Studie gibt Hinweise für einen verminderten Sauerstoffverbrauch nach Laserkoagulation, jedoch zeigte sich keine Verbesserung der Sauerstoffsättigung im Sinne der Angleichung an die Werte Gesunder (Jorgensen und Bek 2014, Stefansson et al. 2019).

Wie kann trotzdem eine klinische Verbesserung der Diabetespatienten nach retinaler Laserkoagulation erklärt werden? Eine mögliche Ursache liegt in einer verbesserten vaskulären Autoregulation unter neuronaler Aktivität im Rahmen der neurovaskulären Kopplung. Die Bestimmung der Sauerstoffsättigung und Durchmesser retinaler Gefäße unter Flickerlichtstimulation ermöglicht so einen Einblick in die funktionellen Veränderungen. Der Stoffwechsel der Netzhautzellen steigt unter Stimulation der Fotorezeptoren an und in der gesunden Retina wird autoregulatorisch die Blutversorgung dem gesteigerten Bedarf bei neuronaler Aktivität angepasst (Hammer et al. 2011, Bill und Sperber 1990). Bei Diabetikern wurde eine gestörte neurovaskuläre Kopplung nachgewiesen (Hammer et al. 2012).

Es stellt sich die Frage, ob eine verbesserte neurovaskuläre Autoregulation der Netzhaut nach einer Laserkoagulation nachweisbar ist. In diesem Sinne wird in dieser Arbeit die retinale vaskuläre Reaktion auf Flickerlichtstimulation untersucht. Um einen Zusammenhang zwischen Laserkoagulation und neurovaskulärer Autoregulation nachzuweisen, werden Gefäßdurchmesser und Sauerstoffsättigung der Netzhautgefäße bei Patienten mit diabetischer Retinopathie vor und nach einer Laserbehandlung gemessen. Daraus können Schlüsse über den Blutfluss und die Sauerstoffversorgung der Netzhaut vor und nach Laserkoagulation gezogen werden.



## **3 Methodik**

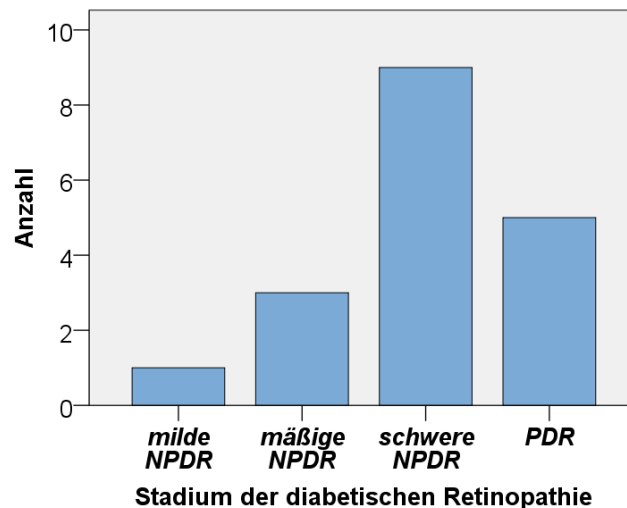
### **3.1 Patienten**

Das Patientenkollektiv wurde an der Augenklinik des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena rekrutiert. Eine positive Stellungnahme der Ethikkommission lag vor.

Es wurden Diabetespatienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes untersucht, bei denen die Indikation zur retinalen Laserkoagulation aufgrund einer diabetischen Retinopathie oder Makulopathie durch einen Augenarzt gestellt wurde. Nur Patienten ohne vorherige Laserbehandlung wurden eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren weitere ophthalmologische Erkrankungen wie z.B. Glaukom oder retinale Gefäßverschlüsse, deutliche Medientrübung z.B. durch fortgeschrittene Katarakt, und Zustand nach intravitrealer okulärer Medikamentengabe. Des Weiteren mussten Patienten ausgeschlossen werden, die nicht zu einem Folgetermin an einer zweiten Messung nach erfolgter Lasertherapie teilnehmen konnten.

Es wurden bei 36 Patienten zwischen Juli 2014 und April 2016 die Sauerstoffsättigung und der Durchmesser der Netzhautgefäße mit und ohne Flickerlichtstimulation gemessen. Aufgrund schlechter Bildqualität oder dem Eintreten von Ausschlusskriterien mussten 18 Patienten nachträglich ausgeschlossen werden, so dass letztendlich die Daten von 18 Patienten ausgewertet wurden. Es wurde pro Patient nur ein Auge untersucht (elf linke und sieben rechte Augen). Daten zu Alter, Größe, Gewicht und HbA1c-Wert wurden anamnestisch erfasst. Eine ophthalmologische Untersuchung sowie die Durchführung der retinalen Lasertherapie erfolgte durch einen Arzt der Augenklinik des Universitätsklinikums Jena. Das Alter betrug im Median 61,5 Jahre (25. Perzentile (P25) = 47,8 Jahre; 75. Perzentile (P75) = 75,0 Jahre). Unter den 18 Patienten (drei Frauen, 15 Männer) befanden sich vier Personen mit Diabetes Typ 1 und 14 Personen mit Diabetes Typ 2. Bei einem Patienten fehlte die Angabe des HbA1c-Wertes. Der Median der anderen 17 Patienten lag bei 7,5 % HbA1c (P25 = 6,8 %; P75 = 8,3 %). Der Median des Body-Mass-Index (BMI) betrug 28,1 (P25 = 23,4; P75 = 34,0).



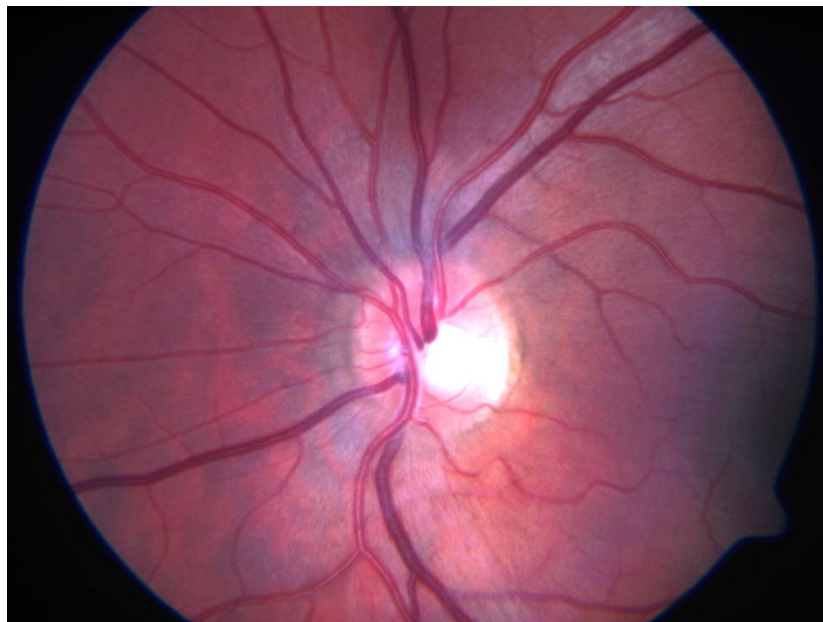
**Abbildung 2: Häufigkeit der diabetischen Retinopathiestadien im untersuchten Patientenkollektiv.** Milde, mäßige und schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie (NPDR) und proliferative diabetische Retinopathie (PDR).

Die Verteilung der verschiedenen Retinopathiestadien finden sich in Abbildung 2. Neun Patienten, somit 50 % der untersuchten Augen, wiesen eine schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie auf. Eine proliferative diabetische Retinopathie lag bei 27,8 % (fünf Patienten) vor. Drei Patienten (16,7 %) wurden als mäßige und ein Patient (5,6 %) als milde nichtproliferative diabetische Retinopathie eingestuft. Zusätzlich wurde bei 38,9 % (sieben Patienten) ein diabetisches Makulaödem diagnostiziert. Der Median der Anzahl der applizierten Laserherde betrug 515 Herde (P25 = 159; P75 = 713). Eine fokale Laserkoagulation, die bei diabetischem Makulaödem durchgeführt wurde, bestand aus weniger Laserherden (Median 159; P25 = 120; P75 = 160) als eine panretinale Laserkoagulation (Median 712; P25 = 527; P75 = 737). Die zweite Messung der retinalen Sauerstoffsättigung und retinalen Gefäßdurchmesser nach erfolgter Laserkoagulation fand zum nächsten Sprechstundentermin der Patienten statt (14 bis 56 Tage). Das Intervall betrug im Median 21 Tage zwischen Laserung und zweiter Messung (P25 = 14 Tage; P75 = 32 Tage).

### 3.2 Untersuchungsmethoden

Die Patienten wurden an der Universitätsaugenklinik Jena von einem Augenarzt untersucht und es wurde die Indikation zur retinalen Photokoagulation aufgrund diabetischer Retinopathie oder Makulopathie gestellt. Nach Auswahl der Patienten nach oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Aufklärung und schriftliche Einwilligung zur Teilnahme. Diagnosen und ophthalmologischer Befund

wurden aus der augenärztlichen Untersuchung übernommen. Nach ausführlicher Anamnese und Erweiterung der Pupillen mit Tropicamid-Augentropfen (Mydriaticum Stulln®, Pharma Stulln GmbH, Stulln, Deutschland) und Phenylephrin-Augentropfen (Neosynephrin-POS® 5 %, Ursapharm Arzneimittel GmbH, Saarbrücken) erfolgte die Messung der retinalen Sauerstoffsättigung sowie Gefäßdurchmesser. Die Untersuchung fand im abgedunkelten Zimmer mit angenehmem Raumklima und Abschirmung vor akustisch störenden Geräuschen statt. Die Patienten wurden in aufrechter und entspannter Position vor die Funduskamera des Retinal Vessel Analyzers (Imedos Systems UG, Jena, Deutschland) gesetzt. Dieser Vessel Analyzer besteht aus der modifizierten Funduskamera (FF450, modifiziert, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland), einer Digitalkamera (KY-F75, JVC Inc., Yokohama Japan) sowie dem Software Tool VesselMap2 (Imedos Systems UG, Jena, Deutschland). Die Abbildung 3 zeigt als Beispiel eine Fundusaufnahme eines gesunden Probanden mit dem Retinal Vessel Analyzer. Nach der ersten Messung der Gefäßparameter erfolgte die retinale Laserkoagulation (VISULAS® 532s Laser, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) durch einen Arzt der Augenklinik des Universitätsklinikums Jena. Die zweite Messung der Gefäßparameter erfolgte zum nächsten Sprechstundentermin.



**Abbildung 3: Fundusfotografie mit dem Retinal Vessel Analyzer.** Beispiel eines gesunden Probanden.

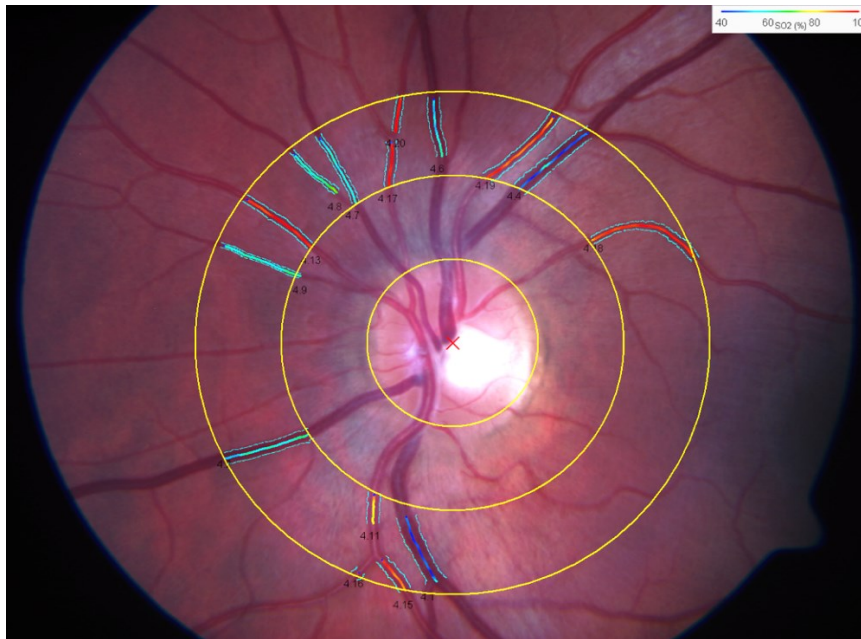
## Messung der Sauerstoffsättigung

Zur Messung der retinalen Sauerstoffsättigung wurden fünf Fundusfotografien im 30° Radius mit der Papilla nervi optici im Zentrum aufgenommen. Dabei wurde die Kameraposition so zentral gewählt, dass eine gleichmäßige Ausleuchtung des Fundus, mit optimalem Kontrast und Fokus auf den Gefäßen bestand (Imedos Systems UG Jena 2015). Aufgrund des dualen Bandpassfilters an der modifizierten Funduskamera wurden jeweils zwei Aufnahmen bei unterschiedlichen Wellenlängen gemacht (548 nm und 610 nm, Bandbreite 10 nm), die für die Berechnung der optischen Dichten und folglich der Sauerstoffsättigung notwendig sind, wie in Kapitel 1.2.1 ausgeführt wurde.

Anschließend folgte eine Beleuchtung des Auges mit Flickerlicht über das gesamte 30°-Feld. Dieses entstand durch Einbringen eines optoelektrischen Choppers, der die Beleuchtung der Funduskamera unterbricht und so eine rechteckigförmige flackernde Beleuchtung erzeugt (12,5 Hz, Hell-Dunkel-Kontrast  $\geq 25:1$ ) (Hammer et al. 2011). Nach 90 Sekunden andauernder Flickerlichtstimulation wurden unter weiter fortgeführter Flickerbeleuchtung weitere fünf Fundusfotografien angefertigt.

Die digitalen Aufnahmen wurden dann in der Software VesselMap bearbeitet. Es wurde ein Ring mit mehreren Zonen um die Papille gelegt. Dieser wurde manuell zentriert. Der Ring entspricht dem „ARIC grid“, dem Gitter, das in der Atherosclerosis Risk in Communities Study verwendet wurde. Der innerste Kreis entspricht einem durchschnittlichen Papillendurchmesser (PD). Der zweite Kreis befindet sich einen PD vom Zentrum des Rings entfernt. Der dritte Kreis entspricht einem Radius von 1,5 PD (ARIC Coordinating Center 1996). Die Messungen der Sauerstoffsättigung wurden nur in der sogenannten Zone B, zwischen dem mittleren und äußeren Ring durchgeführt.

In Abbildung 4 ist die Bestimmung der Sauerstoffsättigung in einer Fundusaufnahme eines gesunden Probanden mit der VesselMap Software dargestellt.



**Abbildung 4: Fundusfotografie mit dem Retinal Vessel Analyzer, VesselMap Software zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung.** Beispiel eines gesunden Probanden.

Bei den Diabetespatienten wurden die sechs größten Arteriolen und die sechs größten Venolen manuell in einer Fotografie ausgewählt, sodass die Software dieselben Gefäße in den anderen Aufnahmen identifizieren konnte. Das Verfolgen der Gefäße entlang ihres Verlaufes wurde von der Vesselmap Software automatisch durchgeführt, indem die Gefäßwände als photometrische Kanten definiert und erkannt wurden. Ebenso erfolgte die Berechnung der Sauerstoffsättigung automatisch. Mindestens sechs Pixel mussten innerhalb des Gefäßes liegen. Die Gefäße wurden in Abschnitte von drei bis zehn Pixeln Länge unterteilt. In jedem Abschnitt wurden alle Pixel innerhalb des Gefäßes und jeweils drei Pixel außerhalb des Gefäßes auf jeder Seite gemessen. Die Pixel der Gefäßwände wurden nicht einbezogen. Als Intensitäten wurden die Grauwerte der Pixel zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung nach der in Kapitel 1.2.1 beschriebenen Verfahren verwendet (Hammer et al. 2008, Imedos Systems UG Jena 2015).

Der Mittelwert der Sauerstoffsättigungen aus den fünf Aufnahmen ohne Flickerstimulation wurde gebildet und ergab die spontane arterielle und venöse Sauerstoffsättigung. Ebenso wurde die Sauerstoffsättigung unter Flickerstimulation bestimmt. Die arteriovenöse Differenz ohne (spontan) und mit Stimulation wurde aus den Werten errechnet.

## Messung der Gefäßdurchmesser

In den bereits für die Sauerstoffsättigungsmessung aufgenommenen Fundusfotografien wurden mithilfe der VesselMap Software die Gefäßdurchmesser bestimmt. Dafür erfolgte die manuelle Auswahl der sechs größten Arteriolen und sechs größten Venolen. Es wurden dieselben Gefäße wie bei der Messung der Sauerstoffsättigung ausgewählt. Die Berechnung der Zentralarterien- und Zentralvenenäquivalente erfolgte wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben aus den Messungen der Gefäßdurchmesser in den Fundusfotografien. Der Mittelwert aus den fünf Aufnahmen ohne Stimulation (spontan) wurde gebildet und ergab das Ergebnis des spontanen Zentralarterien- und Zentralvenenäquivalentes. In gleicher Weise wurden die Äquivalente der Zentralgefäße unter Flickerstimulation bestimmt.

### **3.3 Statistische Methoden**

Zur statistischen Datenanalyse der Untersuchungsergebnisse wurde das Programm IBM SPSS Statistics (Version 22, IBM Corporation, USA) verwendet. Als maximale Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  wurden 5 % festgelegt ( $\alpha = 5\%$ ). Folglich wurde bei der Auswertung der Signifikanztests ein p-Wert, der kleiner als  $\alpha$  war, als signifikant bezeichnet ( $p < 0,05$ ). Ein p-Wert kleiner als 0,01 wurde als hochsignifikant bezeichnet.

Es erfolgte der Kolmogorow-Smirnow-Test und der Shapiro-Wilk-Test zur Feststellung, ob eine Normalverteilung der erhobenen Daten vorlag oder nicht. Nach Auswertung dieser Signifikanztests konnte bei den Parametern nicht angenommen werden, dass sie normalverteilt sind. Deshalb wurden zur Analyse der Daten nicht-parametrische statistische Verfahren angewendet, wie der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (kurz Wilcoxon-Test) und der Rangkorrelationskoeffizient Spearmans Rho.

Zum Vergleich der Ergebnisse der retinalen Sauerstoffsättigung und der Gefäßdurchmesser vor und nach Laserkoagulation wurde mit dem Wilcoxon-Test die Verteilung der jeweiligen Stichproben in der Grundgesamtheit verglichen. Ob die Änderung der Gefäßparameter mit dem Retinopathiestadium, mit dem HbA1c-Wert, mit dem Alter, mit dem Abstand des Laserzeitpunktes zum zweiten Messzeitpunkt oder mit der Anzahl der applizierten Laserherde korreliert, wurde mittels Spearmans Rho zweiseitig berechnet.

Der Spearman's Rho Korrelationskoeffizient wurde auch für die Betrachtung der Beziehung zwischen der Änderung der Gefäßparameter durch Laserkoagulation und der initialen Flickerreaktion herangezogen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse vor Lasertherapie

#### 4.1.1 Sauerstoffsättigung vor Lasertherapie

Die Sauerstoffsättigung in retinalen Arteriolen (SO<sub>2</sub>Art.) und Venolen (SO<sub>2</sub>Ven.) sowie die arteriovenöse Differenz der Sättigung (SO<sub>2</sub>AV-Differenz) wurden mittels Wilcoxon-Test für Messungen ohne und mit Flickerlichtstimulation verglichen. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

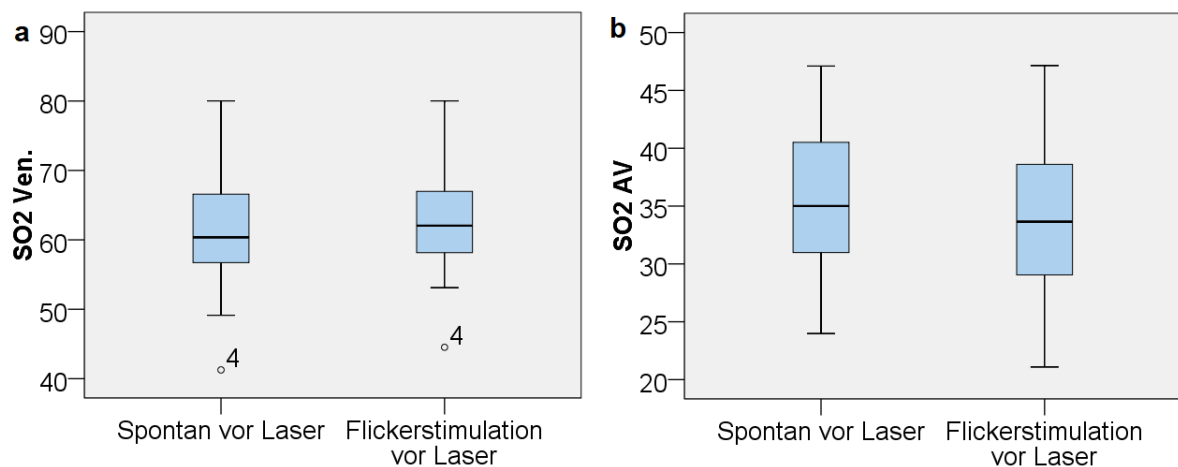
**Tabelle 1: Ergebnisse Sauerstoffsättigung vor Lasertherapie.** Deskriptive Statistik und Vergleich ohne (spontan) und mit Stimulation (Flicker) mittels Wilcoxon-Test (p-Wert, \*signifikant, \*\*hochsignifikant). Angaben der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) in Prozent: Arterielle (SO<sub>2</sub>Art.); Venöse (SO<sub>2</sub>Ven.); Arteriovenöse Differenz (SO<sub>2</sub>AV-Differenz) in Prozentpunkten; Änderung der Parameter durch Flickerstimulation (Flickerresponse) in Prozentpunkten.

	Median	Interquartilbereich	Minimum	Maximum	Signifikanz (p-Wert)
SO <sub>2</sub> Art.spontan	95,80	8,15	88,36	104,38	0,948
SO <sub>2</sub> Art.Flicker	95,40	6,74	89,78	104,46	
Flickerresponse SO <sub>2</sub> Art.	-0,10	2,29	-3,16	3,31	
SO <sub>2</sub> Ven.spontan	60,36	10,67	41,26	80,02	0,022*
SO <sub>2</sub> Ven.Flicker	62,05	10,15	44,52	80,01	
Flickerresponse SO <sub>2</sub> Ven.	1,64	3,91	-4,92	7,72	
SO <sub>2</sub> AV-Differenz <sub>spontan</sub>	35,01	9,76	23,98	47,11	0,005**
SO <sub>2</sub> AV-Differenz <sub>Flicker</sub>	33,66	10,28	21,09	47,15	
Flickerresponse SO <sub>2</sub> AV-Differenz	-1,86	2,27	-6,44	4,88	

Die flickerlichtinduzierte Änderung der Sauerstoffsättigung berechnet sich als Differenz aus der Sauerstoffsättigung unter Flickerlichtstimulation und der Sauerstoffsättigung ohne Stimulation (spontan) beim jeweiligen Patienten. Diese Änderung wird im Folgenden auch als Flickerresponse bezeichnet.



Die arterielle Sauerstoffsättigung bei Diabetikern ohne Lasertherapie zeigt keinen Unterschied durch eine Flickerlichtstimulation. Jedoch zeigt sich bei diesen Patienten eine signifikante Erhöhung der venösen Sauerstoffsättigung unter Flickerlicht im Vergleich zur Messung ohne Flickerlicht ( $p = 0,022$ ) sowie eine hochsignifikante Verkleinerung der arteriovenösen Differenz unter Flickerlicht im Vergleich zur Messung ohne Flickerlicht ( $p = 0,005$ ). Diese signifikanten Unterschiede sind als Boxplot in Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5: Boxplot zur Darstellung der Sauerstoffsättigung ohne (spontan) und mit Flickerstimulation vor Laserbehandlung. a** Venöse Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub> Ven.) in Prozent. **b** Arteriovenöse Differenz der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub> AV-Differenz) in Prozent.

#### 4.1.2 Gefäßdurchmesser vor Laser

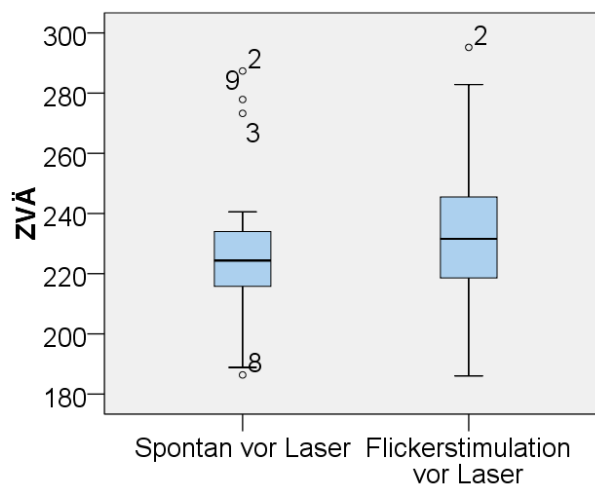
Die Ergebnisse der Gefäßdurchmesseruntersuchung bei diabetischer Retinopathie ohne Laserbehandlung werden in Tabelle 2 mit den Zentralarterienäquivalenten (ZAÄ) und Zentralvenenäquivalenten (ZVÄ) mit und ohne Flickerstimulation sowie mit den berechneten Änderungen unter Stimulation (Flickerresponse) aufgezeigt.

Die Flickerresponse ergibt sich wiederum als Differenz der Werte während und ohne Flickerstimulation. Der Wilcoxon-Test wurde zur Bestimmung der Signifikanz durchgeführt.

**Tabelle 2: Ergebnisse Gefäßdurchmesser vor Lasertherapie.** Deskriptive Statistik und Vergleich ohne (spontan) und mit Stimulation (Flicker) mittels Wilcoxon-Test (p-Werte, \*\*hochsignifikant). Gefäßdurchmesser in  $\mu\text{m}$ : Zentralarterienäquivalent (ZAÄ), Zentralvenenäquivalent (ZVÄ), Änderung der Parameter durch Flickerstimulation (Flickerresponse) in  $\mu\text{m}$ .

	Median	Interquartilbereich	Minimum	Maximum	Signifikanz (p-Wert)
ZAÄ <sub>spontan</sub>	181,78	21,74	143,88	210,99	0,811
ZAÄ <sub>Flicker</sub>	182,38	20,59	147,15	207,46	
Flickerresponse ZAÄ	0,60	6,95	-5,74	6,30	
ZVÄ <sub>spontan</sub>	224,38	20,19	186,36	287,34	0,0004**
ZVÄ <sub>Flicker</sub>	231,59	29,21	186,03	295,21	
Flickerresponse ZVÄ	4,94	6,01	-1,76	15,25	

Vor retinaler Laserkoagulation fand sich kein Unterschied des Zentralarterienäquivalentes. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine hochsignifikante Erhöhung des Äquivalentes der Zentralvene unter Stimulation mit Flickerlicht im Vergleich zur Messung ohne Stimulation ( $p = 0,0004$ ). Die Abbildung 6 veranschaulicht die Ergebnisse des Zentralvenenäquivalentes.



**Abbildung 6: Boxplot zur Darstellung des Zentralvenenäquivalentes ohne (spontan) und mit Flickerstimulation vor Laserbehandlung.** Zentralvenenäquivalent ZVÄ in  $\mu\text{m}$ .

## 4.2 Ergebnisse nach Lasertherapie

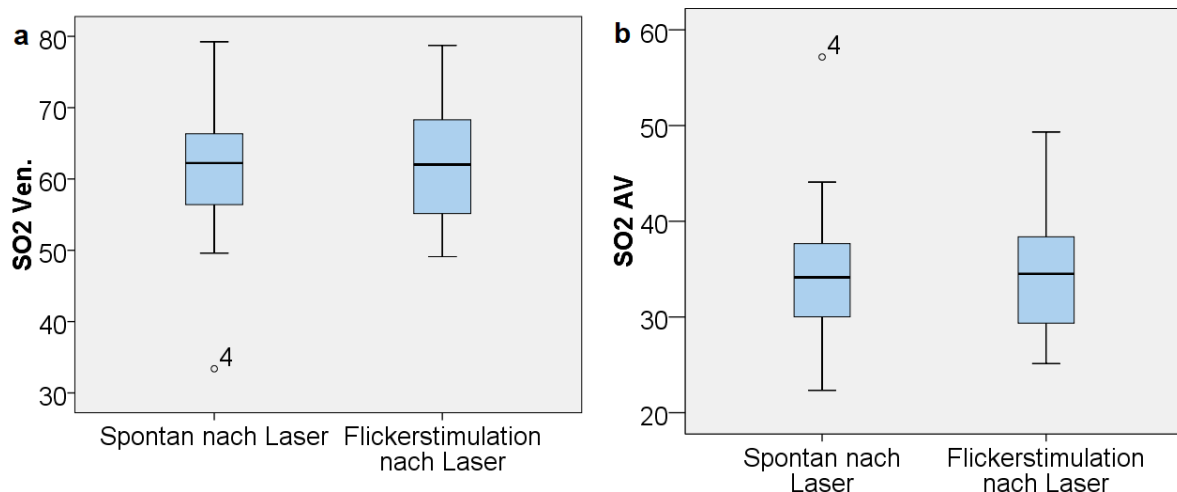
### 4.2.1 Sauerstoffsättigung nach Lasertherapie

Die spontane arterielle und venöse Sauerstoffsättigung in retinalen Gefäßen nach Laserkoagulation wurde gemessen. Die gleiche Messung erfolgte anschließend unter Flickerbeleuchtung. Die arteriovenöse Differenz sowie die Änderung der Parameter unter Flickerstimulation wurden jeweils berechnet. Der Wilcoxon-Test wurde als Signifikanztest angewendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 abgebildet.

**Tabelle 3: Ergebnisse Sauerstoffsättigung nach Lasertherapie.** Deskriptive Statistik und Vergleich ohne (spontan) und mit Stimulation (Flicker) mittels Wilcoxon-Test (p-Wert). Angaben der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) in Prozent: Arterielle (SO<sub>2</sub>Art.); Venöse (SO<sub>2</sub>Ven.); Arteriovenöse Differenz (SO<sub>2</sub>AV-Differenz) in Prozentpunkten; Änderung der Parameter durch Flickerstimulation (Flickerresponse) in Prozentpunkten.

	Median	Interquartilbereich	Minimum	Maximum	Signifikanz (p-Wert)
SO <sub>2</sub> Art.spontan Laser	94,57	8,60	87,23	105,32	0,286
SO <sub>2</sub> Art.Flicker Laser	95,13	7,02	88,37	104,69	
Flickerresponse SO <sub>2</sub> Art. Laser	0,22	1,26	-1,37	2,81	
SO <sub>2</sub> Ven.spontan Laser	62,23	10,50	33,39	79,24	0,542
SO <sub>2</sub> Ven.Flicker Laser	62,03	13,54	49,11	78,72	
Flickerresponse SO <sub>2</sub> Ven. Laser	-0,34	5,07	-6,06	15,73	
SO <sub>2</sub> AV-Differenz <sub>spontan</sub> Laser	34,14	8,98	22,34	57,16	0,811
SO <sub>2</sub> AV-Differenz <sub>Flicker</sub> Laser	34,52	9,90	25,14	49,32	
Flickerresponse SO <sub>2</sub> AV-Differenz Laser	-0,13	5,12	-13,40	5,22	

Nach erfolgter Laserkoagulation der Netzhaut konnten keine signifikanten Unterschiede der Sauerstoffsättigung unter Flickerlichtstimulation, weder arteriell, noch venös, noch der AV-Differenz, nachgewiesen werden. Zur Veranschaulichung der Werte ist ein Boxplot der spontanen venösen Sättigung und der spontanen arteriovenösen Differenz sowie diese Parameter während Flickerbeleuchtung in Abbildung 7 dargestellt.



**Abbildung 7: Boxplot zur Darstellung der Sauerstoffsättigung ohne (spontan) und mit Flickerstimulation nach Laserbehandlung. a** Venöse Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub> Ven.) in Prozent. **b** Arteriovenöse Differenz der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub> AV-Differenz) in Prozentpunkten.

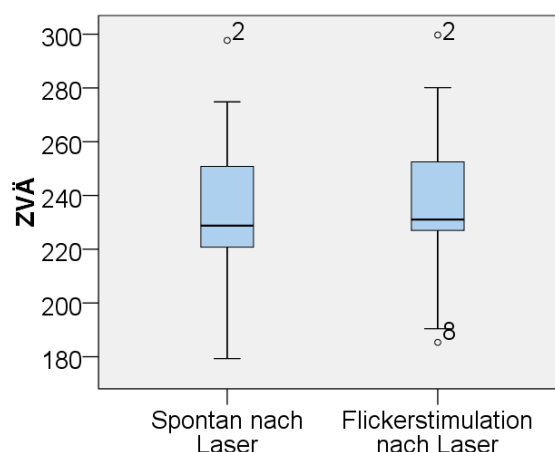
#### 4.2.2 Gefäßdurchmesser nach Lasertherapie

Die Messung der Gefäßdurchmesser erfolgte nach stattgehabter Laserkoagulation der Netzhaut. Die Zentralarterienäquivalente und Zentralvenenäquivalente ohne (spontan) und mit Flickerbeleuchtung, die Änderung der Äquivalente durch Flicker (Flicker-response), sowie die Signifikanztestung nach Wilcoxon zeigt die Tabelle 4.

**Tabelle 4: Ergebnisse Gefäßdurchmesser nach Lasertherapie.** Deskriptive Statistik und Vergleich ohne (spontan) und mit Stimulation (Flicker) mittels Wilcoxon-Test (p-Werte, \*\*hochsignifikant). Gefäßdurchmesser in  $\mu\text{m}$ : Zentralarterienäquivalent (ZAÄ), Zentralvenenäquivalent (ZVÄ), Änderung der Parameter durch Flickerstimulation (Flickerresponse) in  $\mu\text{m}$ .

	Median	Interquartilbereich	Minimum	Maximum	Signifikanz (p-Wert)
ZAÄ <sub>spontan</sub> Laser	184,08	19,51	140,89	207,87	0,811
ZAÄ <sub>Flicker</sub> Laser	181,46	16,31	146,74	206,96	
Flickerresponse ZAÄ Laser	-0,32	3,01	-7,43	6,01	
ZVÄ <sub>spontan</sub> Laser	228,79	33,10	179,29	297,68	0,002**
ZVÄ <sub>Flicker</sub> Laser	231,03	29,50	185,34	299,70	
Flickerresponse ZVÄ Laser	5,24	7,23	-3,26	11,59	

Auch nach Lasertherapie wurde kein signifikanter Unterschied der Zentralarterienäquivalente ohne und während Flickerstimulation gefunden. Jedoch zeigt sich auch bei gelaserten diabetischen Netzhäuten ein hochsignifikanter Anstieg des Zentralvenenäquivalentes durch Flickerlicht ( $p = 0,002$ ). Die Abbildung 8 stellt die Ergebnisse des Zentralvenenäquivalentes nach Laser dar.



**Abbildung 8: Boxplot zur Darstellung des Zentralvenenäquivalentes ohne (spontan) und mit Flickerstimulation nach Laserbehandlung.** Zentralvenenäquivalent ZVÄ in  $\mu\text{m}$ .

### 4.3 Ergebnisse Vergleich vor und nach Lasertherapie

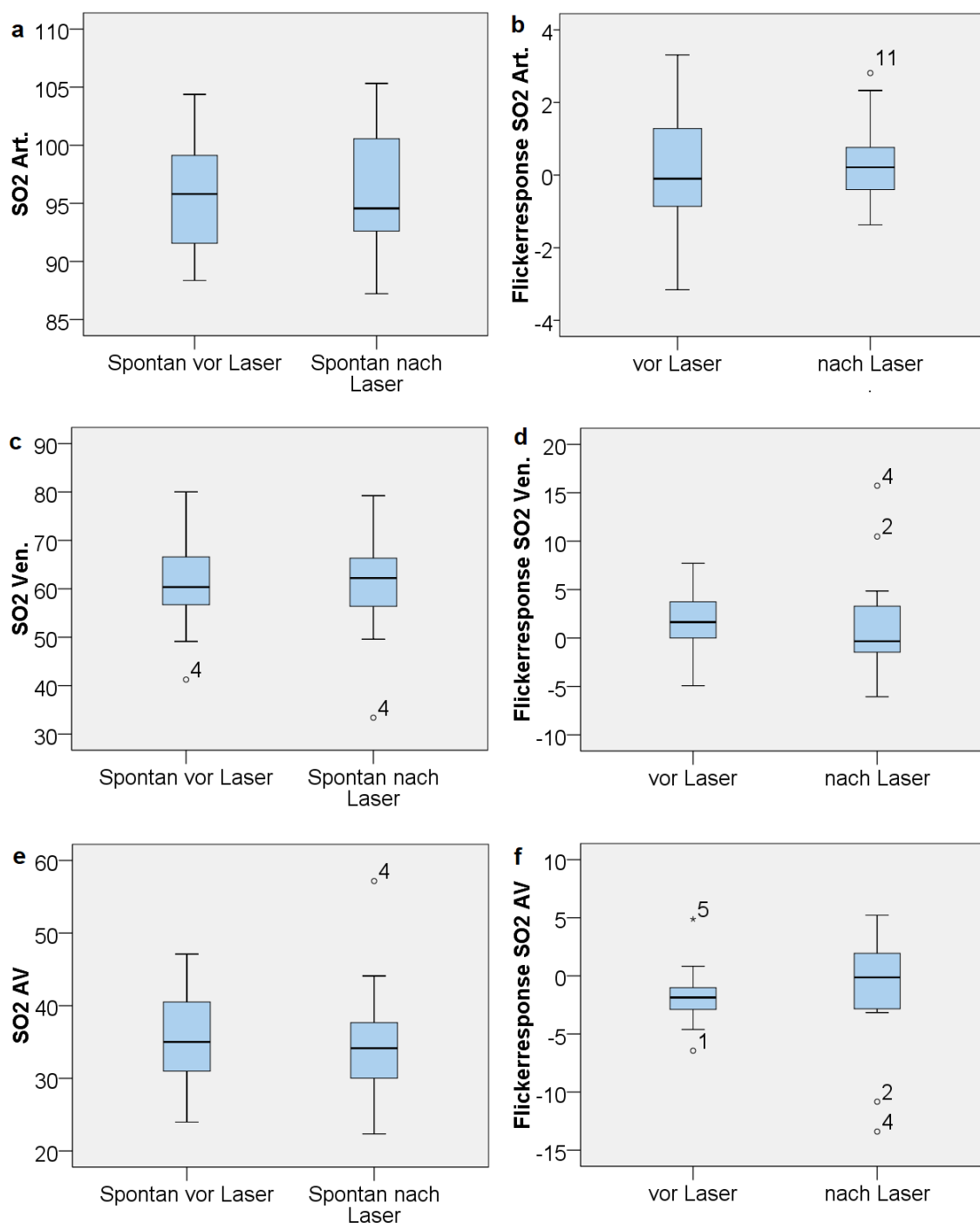
#### 4.3.1 Ergebnisse der Untersuchung der Sauerstoffsättigung

Zum Vergleich der Verteilung der Sauerstoffsättigungen vor und nach Laser wurde der Wilcoxon-Test angewendet. Die arterielle und venöse  $SO_2$  sowie die arteriovenöse Sättigungsdifferenz, jeweils spontan, unter Flickerlichtstimulation und die Änderung durch Flickerstimulation (Flickerresponse), wurden vor und nach Laser untersucht. Die Mediane und der p-Wert des Wilcoxon-Tests sind in Tabelle 5 aufgeführt.

**Tabelle 5: Statistischer Vergleich Sauerstoffsättigung vor und nach Lasertherapie.** Median und Interquartilbereich der Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ) in Prozent: Arterielle ( $SO_2$ Art.); Venöse ( $SO_2$ Ven.); Arteriovenöse Differenz ( $SO_2$ AV-Differenz) in Prozentpunkten; Änderung der Parameter durch Flickerstimulation (Flickerresponse  $SO_2$ ) in Prozentpunkten. Vergleich vor und nach Laser mittels Wilcoxon-Test (p-Wert).

	Vor Laser		Nach Laser		Signifikanz
	Median	Interquartilbereich	Median	Interquartilbereich	p-Wert
$SO_2$ Art.spontan	95,80	8,15	94,57	8,60	0,811
$SO_2$ Art.Flicker	95,40	6,74	95,13	7,02	0,459
Flickerresponse $SO_2$ Art.	-0,10	2,29	0,22	1,26	0,514
$SO_2$ Ven.spontan	60,36	10,67	62,23	10,50	0,913
$SO_2$ Ven.Flicker	62,05	10,15	62,03	13,54	0,616
Flickerresponse $SO_2$ Ven.	1,64	3,91	-0,34	5,07	0,647
$SO_2$ AV-Differenz <sub>spontan</sub>	35,01	9,76	34,14	8,98	0,528
$SO_2$ AV-Differenz <sub>Flicker</sub>	33,66	10,28	34,52	9,90	0,349
Flickerresponse $SO_2$ AV-Differenz	-1,86	2,27	-0,13	5,12	0,306

Es findet sich kein signifikanter Unterschied der untersuchten Parameter im Vergleich vor und nach einer retinalen Lasertherapie. Die spontane venöse Sauerstoffsättigung und spontane arteriovenöse Sättigungsdifferenz sowie die Flickerresponse dieser beiden Parameter werden als Boxplot in Abbildung 9 vor und nach Laser gezeigt.



**Abbildung 9: Boxplot zur Darstellung der Sauerstoffsättigung ohne Flickerstimulation (spontan) und die Flickerresponse vor und nach Laserbehandlung.**  
**a** spontane arterielle Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>Art.) in Prozent.  
**b** Flickerresponse der arteriellen Sauerstoffsättigung in Prozentpunkten.  
**c** spontane venöse Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>Ven.) in Prozent.  
**d** Flickerresponse der venösen Sauerstoffsättigung in Prozentpunkten.  
**e** arteriovenöse Differenz der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>AV-Differenz) in Prozentpunkten.  
**f** Flickerresponse der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung in Prozentpunkten.

### 4.3.2 Ergebnisse der Untersuchung der Gefäßdurchmesser

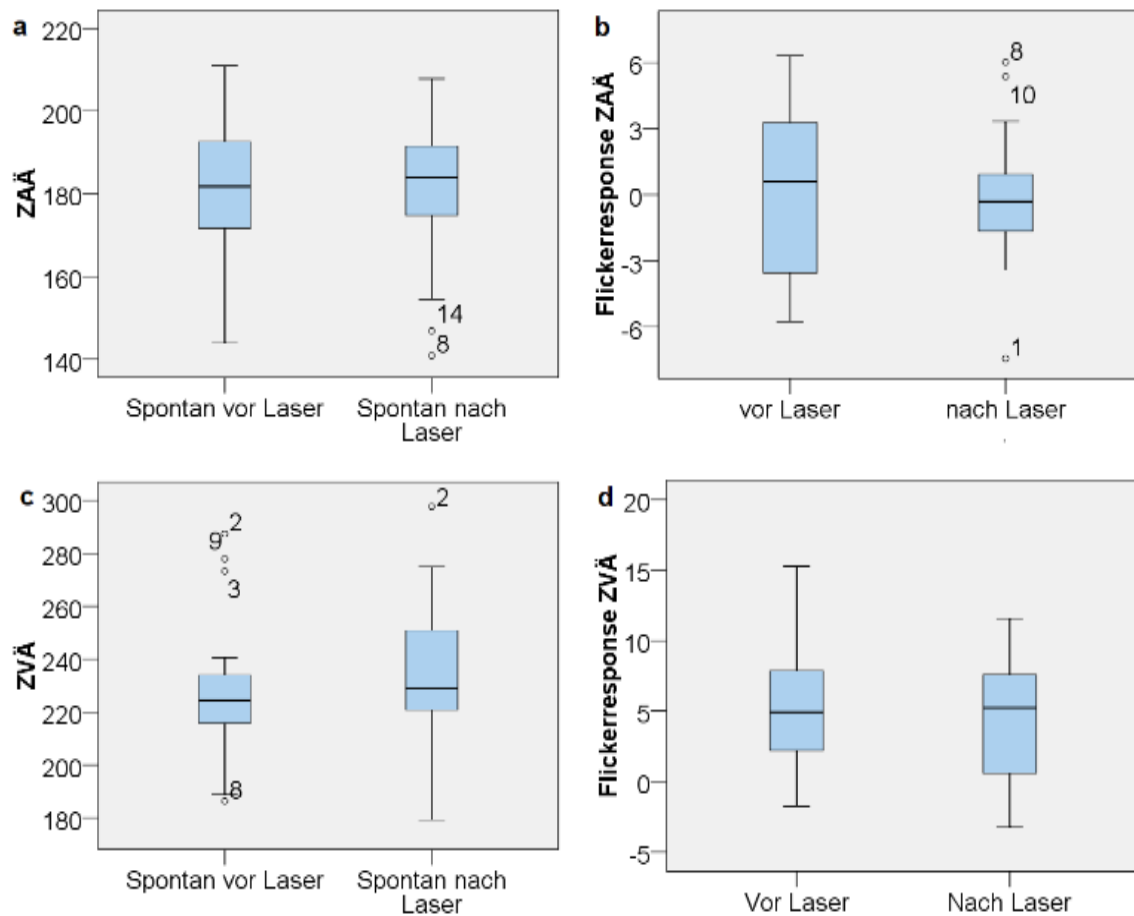
Die Zentralarterienäquivalente und Zentralvenenäquivalente ohne und unter Flickerlichtstimulation sowie die Änderung dieser Parameter unter Flickerlicht wurden vor und nach Laser durch den Wilcoxon-Test auf Unterschiede geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 sichtbar.

**Tabelle 6: Statistischer Vergleich Gefäßdurchmesser vor und nach Lasertherapie.** Median und Interquartilbereich der Gefäßdurchmesser in  $\mu\text{m}$ : Zentralarterienäquivalent (ZAÄ), Zentralvenenäquivalent (ZVÄ), Änderung der Parameter durch Flickerstimulation (Flickerresponse) in  $\mu\text{m}$ . Vergleich vor und nach Laser mittels Wilcoxon-Test (p-Wert).

	Vor Laser		Nach Laser		Signifikanz
	Median	Interquartilbereich	Median	Interquartilbereich	p-Wert
ZAÄ <sub>spontan</sub>	181,78	21,74	184,08	19,51	0,711
ZAÄ <sub>Flicker</sub>	182,38	20,59	181,46	16,31	0,112
FlickerresponseZAÄ	0,60	6,95	-0,32	3,01	0,744
ZVÄ <sub>spontan</sub>	224,38	20,19	228,79	33,10	0,780
ZVÄ <sub>Flicker</sub>	231,59	29,21	231,03	29,50	0,145
FlickerresponseZVÄ	4,94	6,01	5,24	7,23	0,744

Die Untersuchungen der Gefäßdurchmesser zeigen ebenfalls keine signifikante Änderung der Äquivalente der Zentralarterie und -vene (spontan, unter Stimulation oder Flickerresponse) vor und nach einer Laserkoagulation bei den Diabetespatienten. Die Darstellung der Ergebnisse spontan vor und nach Laser, ebenso wie der Flickerresponse, erfolgt in Abbildung 10.





**Abbildung 10:** Boxplot zur Darstellung des Zentralvenenäquivalentes und Zentralarterienäquivalentes ohne Flickerstimulation (spontan) und die Flickerresponse vor und nach Laserbehandlung. **a** spontanes Zentralarterienäquivalent (ZAÄ) in  $\mu\text{m}$ . **b** flickerlichtinduzierte Änderung (Flickerresponse) des Zentralarterienäquivalentes in  $\mu\text{m}$ . **c** spontanes Zentralvenenäquivalent (ZVÄ) in  $\mu\text{m}$ . **d** flickerlichtinduzierte Änderung (Flickerresponse) des Zentralvenenäquivalentes in  $\mu\text{m}$ .

#### 4.4 Beziehung der Gefäßparameter zu weiteren Parametern

Um einen Zusammenhang der Änderung der Sauerstoffsättigung und Gefäßdurchmesser durch retinale Laserkoagulation zu untersuchen, wurden Korrelationen zu anderen erfassten Parametern untersucht. Um den Einfluss der Lasertherapie vergleichen zu können, wurde die Änderung der Flickerresponse durch die Laserkoagulation wie in Formel (11 dargestellt als Differenz berechnet:

$$\Delta \text{Flickerresponse} = \text{Flickerresponse}_{\text{nach Laser}} - \text{Flickerresponse}_{\text{vor Laser}} \quad (11)$$

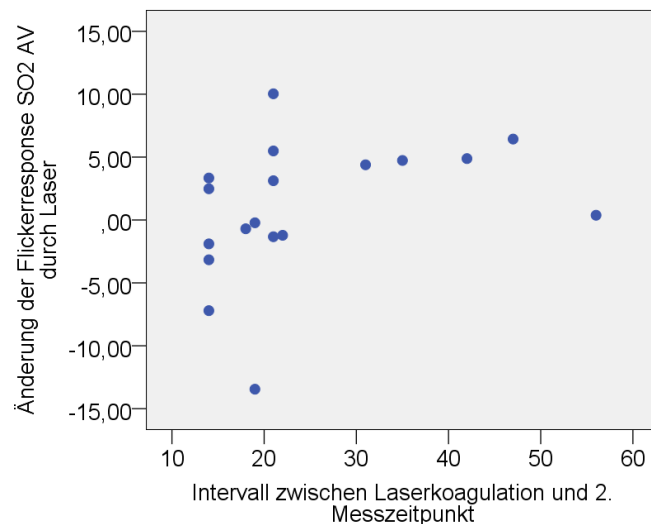
##### 4.4.1 Abhängigkeit der Änderung der Flickerresponse durch Laserkoagulation von Parametern der Lasersitzung

Der Zusammenhang zwischen der Änderung der Flickerresponse der venösen Sauerstoffsättigung, der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz, des Zentralarterienäquivalentes und des Zentralvenenäquivalentes mit der Anzahl der Laserherde und mit dem Intervall zur zweiten Messung wurde mittels Spearman-Korrelation untersucht. Das Intervall (in Tagen) steht für den Abstand zwischen Laserbehandlung und der Messung der Gefäßparameter, die die Werte „nach Laser“ ergab (entspricht zweiter Messung). Die Korrelationskoeffizienten und p-Werte sind in Tabelle 7 angegeben.

**Tabelle 7: Korrelation zwischen der Änderung der Flickerresponse durch Laserkoagulation und der Anzahl der Laserherde sowie dem Intervall zwischen Lasersitzung und Messung.** Angabe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (Korrelation) mit p-Wert (Signifikanz). Korreliert wurden die Änderungen der Flickerresponse durch Laserkoagulation der Parameter arterielle Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>Art.), venöse Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>Ven.), arteriovenöse Differenz der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>AV), Zentralarterienäquivalent (ZAÄ) und Zentralvenenäquivalent (ZVÄ) mit der Anzahl der Laserherde und mit dem Intervall zwischen der Lasersitzung und der 2. Messung (Messung nach Laser) der Gefäßparameter in Tagen.  
\*signifikant.

	Korrelation	Signifikanz
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Art.</b> durch Laser und Anzahl der Laserherde	0,205	0,413
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Art.</b> durch Laser und Intervall zwischen Lasersitzung und 2. Messung	0,197	0,433
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Ven.</b> durch Laser und Anzahl der Laserherde	0,150	0,553
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Ven.</b> durch Laser und Intervall zwischen Lasersitzung und 2. Messung	-0,324	0,189
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> AV</b> durch Laser und Anzahl der Laserherde	-0,172	0,494
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> AV</b> durch Laser und Intervall zwischen Lasersitzung und 2. Messung	0,554	0,017*
Änderung der Flickerresponse <b>ZAÄ</b> durch Laser und Intervall Anzahl der Laserherde	-0,192	0,445
Änderung der Flickerresponse <b>ZAÄ</b> durch Laser und Intervall zwischen Lasersitzung und 2. Messung	-0,147	0,561
Änderung der Flickerresponse <b>ZVÄ</b> durch Laser und Intervall Anzahl der Laserherde	0,057	0,823
Änderung der Flickerresponse <b>ZVÄ</b> durch Laser und Intervall zwischen Lasersitzung und 2. Messung	-0,294	0,237

Es zeigt sich eine signifikante Korrelation ( $r = 0,554$ ;  $p = 0,017$ ) zwischen der Änderung der Flickerresponse der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung durch Laser und dem Abstand zwischen der Laserbehandlung und dem Messzeitpunkt. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 11 in einem Streudiagramm veranschaulicht.



**Abbildung 11:** Streudiagramm: Zusammenhang zwischen der Änderung der Flickerresponse der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>AV) durch Laserkoagulation in Prozentpunkten und dem Intervall zwischen Lasersitzung und der Messung nach Laser in Tagen.

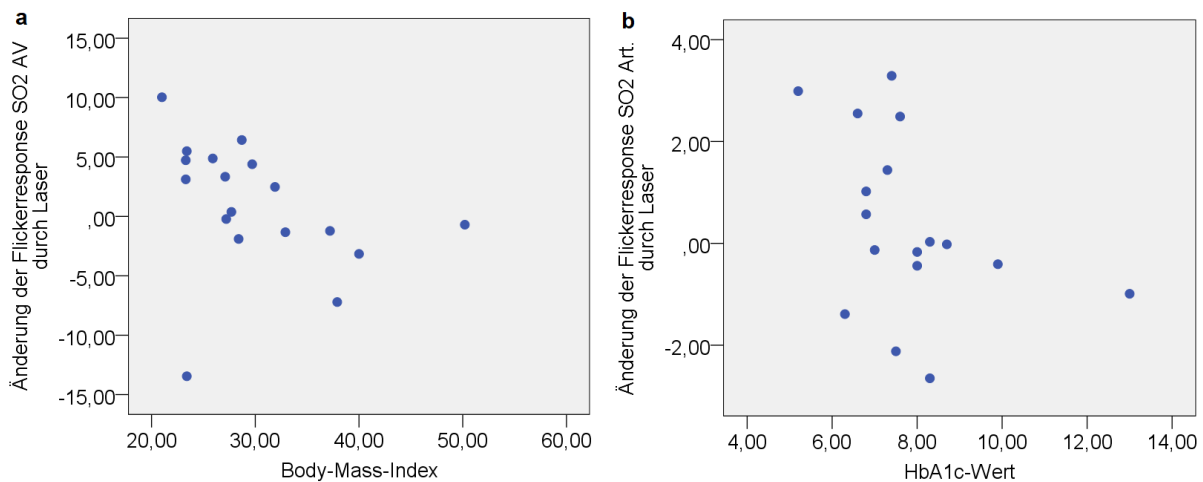
Für die anderen untersuchten Parameter konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

#### 4.4.2 Abhängigkeit der Änderung der Flickerresponse durch Laserkoagulation von physiologischen und diabetesspezifischen Parametern

Bei der Untersuchung des Parameters Body-Mass-Index konnten nur 17 Personen in die Analyse eingeschlossen werden, da bei einem Patienten diese Angabe fehlte. Für alle anderen Parameter wurden alle 18 Patienten eingeschlossen. Es wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman Rho zwischen den Änderungen der Flickerresponse durch Laserkoagulation und dem HbA1c-Wert, dem Retinopathiestadium, dem Alter der Patienten und dem BMI-Wert durchgeführt. Die Korrelationen sind im Anhang in Tabelle 10 und Tabelle 11 dargestellt. Dabei zeigte sich für die Änderung der Flickerresponse der arteriovenösen SO<sub>2</sub>-Differenz eine signifikante Korrelation zum BMI ( $r = -0,551$ ,  $p = 0,018$ ). Die Änderung der Flickerresponse der

arteriellen Sauerstoffsättigung zeigte eine Tendenz zu einer Korrelation mit dem HbA1c-Wert ( $r = -0,462$ ,  $p = 0,062$ ), die nicht statistisch signifikant war.

Die Streudiagramme in Abbildung 12 zeigen die Abhängigkeit der Änderung der Flickerresponse der  $SO_2$ -Differenz durch Laserkoagulation vom Body-Mass-Index sowie die Abhängigkeit der Änderung der Flickerresponse der arteriellen  $SO_2$  durch Laserkoagulation vom HbA1c-Wert.



**Abbildung 12:** Streudiagramm: Zusammenhang zwischen der Änderung der Flickerresponse durch Laserkoagulation und dem Body-Mass-Index, sowie dem HbA1c-Wert. **a** Änderung der Flickerresponse der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ AV) durch Laserkoagulation in Prozentpunkten und BMI in  $kg/m^2$ . **b** Änderung der Flickerresponse der arteriellen Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ Art.) durch Laserkoagulation in Prozentpunkten und HbA1c-Wert in Prozent.

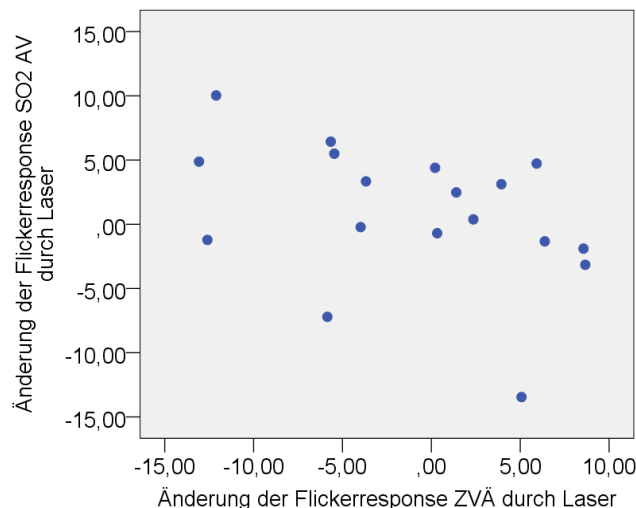
Für die anderen untersuchten physiologischen und diabetesspezifischen Parameter konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

#### 4.4.3 Abhängigkeit der Änderung der Flickerresponse der Sauerstoffsättigung von der Änderung der Flickerresponse der Gefäßdurchmesser durch Laserkoagulation

Die Korrelationsanalyse nach Spearman Rho wurde für die Änderung der Flickerresponse der Sauerstoffsättigung (venöse  $SO_2$  und arteriovenöse Differenz) in Beziehung zu den Änderungen der Gefäßdurchmesser (Zentralarterienäquivalent und Zentralvenenäquivalent) durch Laserbehandlung durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8: Korrelation zwischen der Änderung der Flickerresponse der Sauerstoffsättigung durch Laserkoagulation und der Änderung der Flickerresponse der Gefäßdurchmesser durch Laserkoagulation.** Angabe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (Korrelation) mit p-Wert (Signifikanz). Korreliert wurden die Änderungen der Flickerresponse durch Laserkoagulation jeweils der Sauerstoffsättigungen (venöse SO<sub>2</sub>Ven., arterielle SO<sub>2</sub>Art., arteriovenöse Differenz SO<sub>2</sub>AV) mit dem Gefäßdurchmesser (Zentralarterienäquivalent ZAÄ, Zentralvenenäquivalent ZVÄ). \*signifikant.

	Korrelation	Signifikanz
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Art.</b> durch Laser und Änderung der Flickerresponse <b>ZAÄ</b> durch Laser	0,036	0,887
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Art.</b> durch Laser und Änderung der Flickerresponse <b>ZVÄ</b> durch Laser	0,183	0,468
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Ven.</b> durch Laser und Änderung der Flickerresponse <b>ZAÄ</b> durch Laser	0,072	0,677
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Ven.</b> durch Laser und Änderung der Flickerresponse <b>ZVÄ</b> durch Laser	0,281	0,103
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> AV</b> durch Laser und Änderung der Flickerresponse <b>ZAÄ</b> durch Laser	-0,261	0,295
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> AV</b> durch Laser und Änderung der Flickerresponse <b>ZVÄ</b> durch Laser	-0,472	0,048*



**Abbildung 13: Streudiagramm: Zusammenhang zwischen der Änderung der Flickerresponse der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>AV) durch Laserkoagulation in Prozentpunkten und der Änderung der Flickerresponse des Zentralvenenäquivalentes (ZVÄ) durch Laserkoagulation in µm.**

Eine signifikante Korrelation zwischen der Änderung der Flickerresponse der AV-Differenz der SO<sub>2</sub> und der Änderung der Flickerresponse des ZVÄ, jeweils durch Laserkoagulation, konnte nachgewiesen werden ( $r = -0,472$ ,  $p = 0,048$ ). Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 13 als Streudiagramm abgebildet.

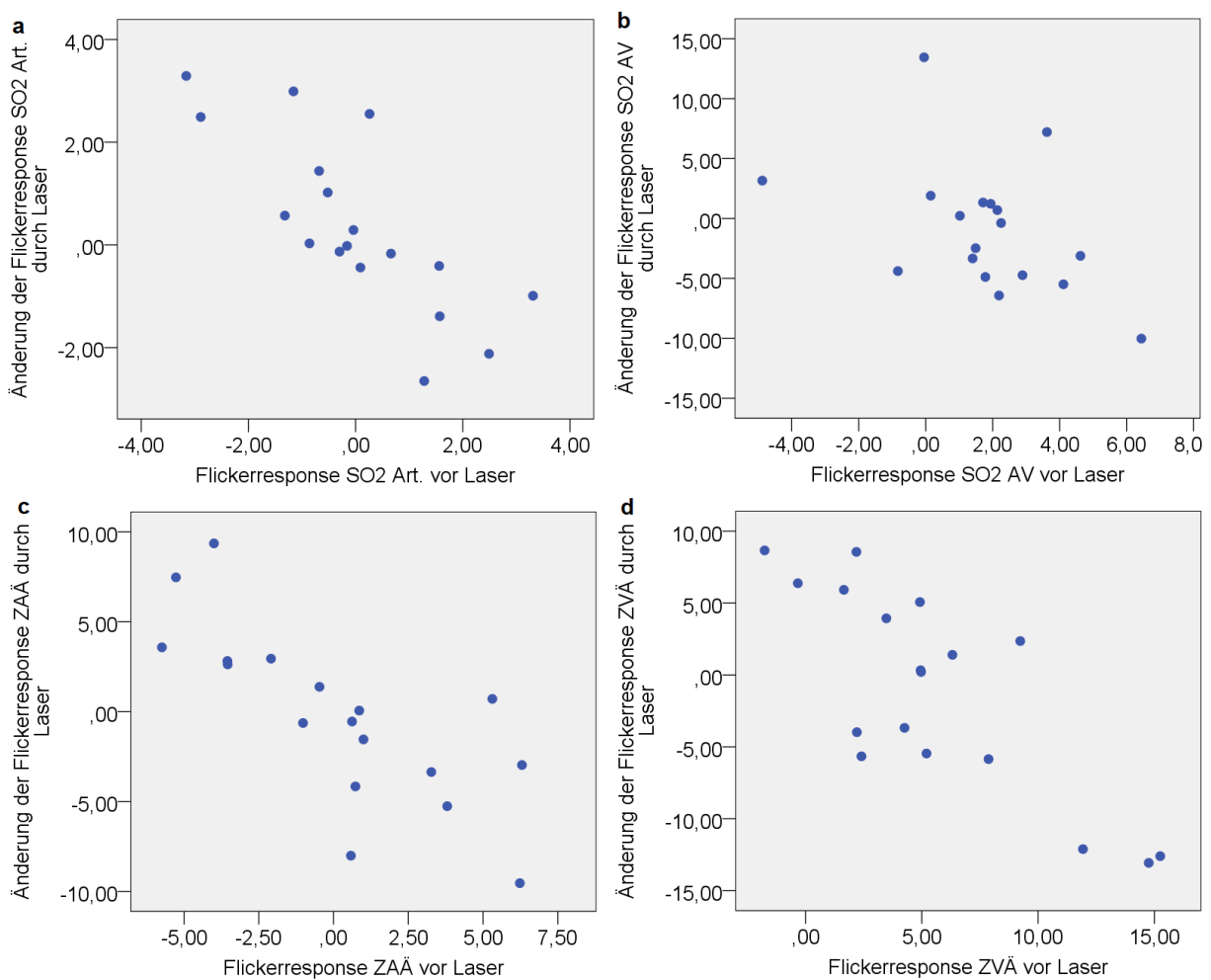
#### 4.4.4 Abhängigkeit der Änderung der Flickerresponse durch Laserkoagulation von der Flickerresponse vor Laser

Die Änderung der Flickerresponse durch Laserkoagulation wurde für die venöse Sauerstoffsättigung, für die AV-Differenz der Sättigung sowie für die Äquivalente der Zentralgefäße mit der jeweiligen Flickerresponse vor einer Laserbehandlung verglichen. Die Korrelationskoeffizienten nach Spearman wurden gebildet und sind in Tabelle 9 abgebildet.

**Tabelle 9: Korrelation zwischen der Änderung der Flickerresponse durch Laserkoagulation und der Flickerresponse vor Laser.** Angabe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (Korrelation) mit p-Wert (Signifikanz). Korreliert wurden die Änderungen der Flickerresponse durch Laserkoagulation der Parameter arterielle Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>Art.), venöse Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>Ven.), arteriovenöse Differenz der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>AV), Zentralarterienäquivalent (ZAÄ) und Zentralvenenäquivalent (ZVÄ) mit den Werten der Flickerresponse dieser Parameter vor Laserkoagulation. \*signifikant, \*\*hochsignifikant.

	Korrelation	Signifikanz
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Art.</b> durch Laser und Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Art.</b> vor Laser	-0,818	0,00003**
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Ven.</b> durch Laser und Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Ven.</b> vor Laser	-0,381	0,119
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> AV</b> durch Laser und Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> AV</b> vor Laser	-0,478	0,045*
Änderung der Flickerresponse <b>ZAÄ</b> durch Laser und Flickerresponse <b>ZAÄ</b> vor Laser	-0,781	0,0001**
Änderung der Flickerresponse <b>ZVÄ</b> durch Laser und Flickerresponse <b>ZVÄ</b> vor Laser	-0,752	0,0003**

Für die arterielle Sauerstoffsättigung, die AV-Differenz der Sauerstoffsättigung sowie für das Zentralarterien- und das Zentralvenenäquivalent konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Änderung der Flickerresponse dieser Parameter durch Laser mit dem Ausgangswert, also der Flickerresponse vor Laserbehandlung, gefunden werden. Die Änderung der Flickerresponse der venösen Sauerstoffsättigung zeigte keine statistisch signifikante Korrelation. Die vier signifikanten Zusammenhänge sind in Abbildung 14 als Streudiagramme veranschaulicht.



**Abbildung 14:** Streudiagramm: Zusammenhang zwischen der Änderung der Flickerresponse der Gefäßparameter durch Laserkoagulation und der Flickerresponse des jeweiligen Gefäßparameters vor Laserkoagulation. **a** der arteriellen Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>Art.) in Prozentpunkten. **b** der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>AV) in Prozentpunkten. **c** des Zentralarterienäquivalents (ZAÄ) in  $\mu\text{m}$ . **d** des Zentralvenenäquivalents (ZVÄ) in  $\mu\text{m}$ .



## 5 Diskussion

### 5.1 Gefäßparameter bei diabetischer Retinopathie und Makulopathie vor Lasertherapie

#### 5.1.1 Sauerstoffsättigung vor Lasertherapie

##### Arterielle Sauerstoffsättigung

Der in der hier vorliegenden Studie gemessene mittlere arterielle  $SO_2$ -Wert der Diabetespatienten ohne Laserbehandlung von  $96,05 \pm 4,97 \%$  liegt niedriger als viele in der Literatur angegebenen Werte für Patienten mit diabetischer Retinopathie. Die Sauerstoffsättigung in retinalen Arteriolen bei diabetischer Retinopathie wird in verschiedenen Untersuchungen als bereits hoher Sättigungswert beschrieben. In einer Gruppe von Patienten verschiedener Stadien ohne ophthalmologische Therapie lag sie bei  $101 \pm 5 \%$  signifikant höher als bei gesunden Probanden ( $93 \pm 4 \%$ ), in Subgruppen von Patienten mit unbehandeltem Makulaödem bei  $102 \pm 6 \%$  und Patienten mit präproliferativer und proliferativer Retinopathie bei  $100 \pm 5 \%$  (Hardarson und Stefansson 2012). In einer anderen Studie zeigte sich zwar keine statistische Signifikanz, aber ein Trend für eine ansteigende arterielle Sauerstoffsättigung mit zunehmendem Retinopathiestadium (milde NPDR  $98 \pm 7 \%$ , mäßige NPDR  $98 \pm 3 \%$ , schwere NPDR  $100 \pm 5 \%$ , PDR  $101 \pm 4 \%$  im Vergleich zu Gesunden ( $97 \pm 4 \%$ ) (Hammer et al. 2009). Somit liegen die in der vorliegenden Studie gemessenen arteriellen  $SO_2$ -Werte eher im Bereich der Werte von gesunden Probanden, wobei auch bei Gesunden größere Unterschiede zwischen verschiedenen Studien beobachten werden können (zwischen  $90 \pm 9 \%$  (Lasta et al. 2012) und  $99 \pm 3 \%$  (Hammer et al. 2011). Die mögliche Erklärung dafür, dass die arteriellen Sättigungswerte bei Gesunden niedriger als z.B. Werte einer Fingerpulsoxymetrie liegen, kann ein Austausch von Sauerstoff zwischen nah beieinander gelegenen Arterien und Venen sein. So ein Gegenstromprinzip kann zwischen Zentralarterie und Zentralvene oder auch zwischen größeren retinalen Arteriolen und Venolen stattfinden (Stefansson et al. 2019). Ein direkter Vergleich der absoluten Werte ist schwierig, wobei dieser eher bei den Arbeitsgruppen um Lasta et al. und Hammer et al. möglich ist, da der gleiche Retinal Vessel Analyzer (Imedos) wie er auch in dieser Studie verwendet wurde. Die Messungen von Hardarson und Stefansson erfolgten zwar ebenfalls mit einem Oximeter (Oxymap ehf., Reykjavik, Island) mit ähnlichem Prinzip, das aber zum Beispiel bei anderen Wellenlängen die Fundusaufnahmen durchführte

(Hardarson und Stefansson 2012). Deshalb sind die absoluten Zahlen von Hardarson und Stefansson mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie nicht vergleichbar.

Es zeigte sich keine signifikante Änderung der retinalen arteriellen  $SO_2$  unter Flickerlichtstimulation bei den Patienten vor der Laserbehandlung. Dies entspricht den Ergebnissen von Hammer et al., die bei Gesunden und auch Patienten mit nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie eine gleichbleibende arterielle Sättigung von  $97,6 \pm 3,9 \%$  ( $\pm 4,5 \%$ ) mit und auch ohne Flickerbeleuchtung festgestellt haben (Hammer et al. 2012). Dieser fehlende Anstieg der Sättigung kann bedeuten, dass es bei diabetischen Netzhautveränderungen tatsächlich keine Erhöhung der Oxygenierung im arteriellen Gefäßsystem gibt. Theoretisch ist durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf der Retina unter neuronaler Aktivität ein regulatorisch erhöhter Blutfluss mit erhöhtem Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) intravasal zu erwarten. Zu bedenken ist jedoch, dass die Sauerstoffbindungskurve bei Sättigungen nahe 100 % flach verläuft. Durch den aufgebauten Sauerstoffgradienten könnte die Sauerstoffdiffusion aus den Gefäßen in die Netzhaut erleichtert werden (Hammer et al. 2011, Stefansson et al. 2019). Das Argument, dass ein eventueller  $pO_2$ -Anstieg mit der Oximetrie nicht detektiert werden kann, weil die Sättigungswerte schon nahe an 100 % liegen (Hammer et al. 2011), ist mit den vorliegenden Daten nicht schlüssig vereinbar. Bei dem mittleren Wert von 96 % bestand noch ein Spielraum in Richtung 100 % Sättigung nach oben. Hier kann die Frage, ob der fehlende  $SO_2$ -Anstieg ein krankheitsspezifisches Merkmal der diabetischen Retinopathie ist, nicht ausreichend beantwortet werden, da auch in den bisher veröffentlichten Studien zu gesunden Probanden kein Anstieg der  $SO_2$  unter Flickerlichtstimulation nachgewiesen werden konnte.

#### Venöse Sauerstoffsättigung und arteriovenöse Differenz

In der hier vorliegenden Studie wurde eine mittlere venöse Sauerstoffsättigung von  $60,48 \pm 8,81 \%$  gemessen. Auch hier zeigte sich ein niedrigerer Wert als in der Literatur bei diabetischer Retinopathie beschrieben. Die venöse  $SO_2$  ergab in der Untersuchung von Hammer et al. ansteigende Werte mit dem Stadium der diabetischen Retinopathie von  $69 \pm 7 \%$  (milde NPDR) über  $70 \pm 5 \%$  (mäßige NPDR) und  $75 \pm 5 \%$  (schwere NPDR) bis zu  $75 \pm 8 \%$  (PDR), wobei die Unterschiede zu

Gesunden ( $69 \pm 7 \%$ ) für die letzten drei Stadien auch signifikant waren. Die Messungen bei Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie ohne Laserkoagulation ergaben eine venöse Sauerstoffsättigung von  $78 \pm 8 \%$  (Hammer et al. 2009). Für die Diabetiker verschiedener Stadien insgesamt wurde durch Hardarson et al. eine venöse  $SO_2$  von  $68 \pm 7 \%$  gefunden, die signifikant verschieden von der Sättigung gesunder ( $58 \pm 6 \%$ ) war. In der Subgruppe der Patienten mit Makulaödem wurde  $66 \pm 9 \%$  und in der Subgruppe mit präproliferativer und proliferativer Retinopathie  $67 \pm 8 \%$  Sättigung in den Venolen gefunden, wobei sich kein Anstieg mit dem Schweregrad der diabetischen Retinopathie nachweisen ließ (Hardarson und Stefansson 2012). Gründe für eine erhöhte venöse Sättigung bei diabetischer Retinopathie könnten in erweiterten Kapillaren, die das Blut als eine Art Shunt an nicht perfundierten Arealen vorbeiführen, oder an den verdickten kapillären Gefäßwänden oder an der höheren Affinität und somit festeren Bindung von glykosyliertem Hämoglobin liegen. All diese Veränderungen vereint, dass mehr Sauerstoff in den Gefäßen während der Passage der Kapillaren bleibt und somit im venösen System ankommen kann (Hardarson und Stefansson 2012). Die gemessene retinale venöse Sauerstoffsättigung in der hier vorliegenden Studie von  $60,48 \pm 8,81 \%$  liegt folglich eher in dem Sättigungsbereich, der bei gesunden Probanden bestätigt wurde (zum Beispiel  $47 \pm 12 \%$  (Lasta et al. 2012) oder  $60 \pm 5,7 \%$  (Hammer et al. 2011)).

Die Stimulation mit Flickerlicht erhöhte in der vorliegenden Studie bei unbehandelter diabetischer Retinopathie signifikant die venöse Sauerstoffsättigung. Auch die Verminderung der arteriovenösen Differenz unter Flickerlicht war signifikant und entsprach den in einer früheren Studie (Hammer et al. 2012) für Patienten mit diabetischer Retinopathie gemessenen Werte, die signifikant kleiner als die gesunder Kontrollen waren. Dies spricht für die Theorie einer bei Diabetikern eingeschränkten neurovaskulären Kopplung. Ein erhöhter Sauerstoffbedarf durch die neuronale Aktivität erhöht den retinalen Blutfluss mit dem Ziel einer besseren Sauerstoffversorgung der Netzhaut bei Diabetikern jedoch nicht adäquat im Vergleich zu Gesunden (Hammer et al. 2012). Palkovits et al. fanden ebenfalls einen Anstieg des retinalen Blutflusses und der retinalen Sauerstoffextraktion unter Flickerlicht (Palkovits et al. 2015). Trotz vermehrter Extraktion im Kapillargebiet verbleibt im postkapillären Kreislauf mehr Sauerstoff als in Ruhe. Dies könnte die Messergebnisse erklären. Das Ausmaß des venösen  $SO_2$ -Anstieges durch Flicker, also die Flickerresponse mit  $1,78 \pm 2,98 \%$  zeigt eine nur wenig angestiegene Sättigung und deutet auf eine nur

geringe neurovaskuläre Reaktion. Dies passt zu Ergebnissen von Hammer et al., die bei nichtproliferativer Retinopathie eine signifikante Verminderung der Flickerresponse ( $2,0 \pm 2,4 \%$ ) im Vergleich zu gesunden Netzhäuten ( $4,2 \pm 3,5 \%$ ) fanden (Hammer et al. 2012). Daraus lässt sich schließen, dass auch in der vorliegenden Patientenkohorte die neurovaskuläre Kopplung und die Blutflussregulation gestört sind, wie es bereits für Diabetiker in der Studie von Hammer et al. nachgewiesen wurde.

### **5.1.2 Gefäßdurchmesser vor Lasertherapie**

Zur Beurteilung der retinalen Sauerstoffversorgung ist neben der intravasalen Sauerstoffsättigung auch die Einschätzung des Blutflusses entscheidend. Der Blutfluss kann anhand der Gefäßdurchmesser geschätzt werden, da die Flussrate nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz neben der Viskosität, der Länge des Rohrabschnittes und der Druckdifferenz auch exponentiell (Exponent 4) vom Innenradius des Rohres abhängt (Hammer et al. 2012, Jakab et al. 2010).

In der vorliegenden Studie wurde bei den Diabetikern vor Laserbehandlung ein mittleres Zentralarterienäquivalent von  $180,35 \pm 18,26 \mu\text{m}$  gemessen, das keine signifikante Änderung unter Flickerlichtstimulation zeigte. Während in anderen Studien bei Gesunden eine signifikante arterielle Vasodilatation unter Flickerbeleuchtung nachgewiesen wurde (Bek et al. 2008, Hammer et al. 2012), war nur eine verminderte Vasodilatation der Arteriolen bei diabetischer Retinopathie (signifikant bei (Bek et al. 2008) oder keine nennenswerte Dilatation (Hammer et al. 2012) zu finden. Mandacka et al. fanden eine reduzierte Flickerresponse der arteriellen Gefäßdurchmesser sowie eine reduzierte Vasodilatation unter Flickerstimulation bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern mit verschiedenen Stadien der Retinopathie ebenso wie bei Diabetespatienten ohne diabetische Retinopathie im Vergleich zu Gesunden (Mandacka et al. 2007, Mandacka et al. 2009). Somit lassen sich die Ergebnisse gut mit der Literatur vereinbaren und stützen die These, dass bei diabetischer Retinopathie eine gestörte Regulation des Blutflusses vorliegt.

Eine venöse Vasodilatation unter Flickerstimulation zeigte sich in der vorliegenden Kohorte vor Laserbehandlung als signifikant. Dies spricht für einen Anstieg des Blutflusses durch die neuronale Aktivität bei Flickerlicht. Dass diese Reaktion bei Diabetikern gestört ist, zeigt sich in früheren Studien. Hammer et al. fanden bei

gesunden Probanden ebenfalls einen signifikanten Anstieg der venösen Gefäßdurchmesser unter Flickerstimulation. Eine in der gleichen Studie beobachtete venöse Vasodilatation durch Stimulation bei nichtproliferativer diabetischer Retinopathie zeigte hier einen Trend auf, war aber nicht statistisch signifikant (Hammer et al. 2012). Mandecka et al. fanden für Typ 1 und Typ 2 Diabetiker (mit und auch ohne diabetische Retinopathie) eine signifikant reduzierte Flickerresponse der venösen Gefäßdurchmesser unter Flickerbeleuchtung im Vergleich zu Gesunden (Mandecka et al. 2007, Mandecka et al. 2009).

Zusammenfassend stimmen die Gefäßparameter der Kohorte der 18 Patienten dieser Studie nicht genau mit den Erkenntnissen der Literatur überein. Während die spontanen Sättigungswerte eher denen von gesunden Probanden glichen, zeigte sich eine verminderte Flickerresponse der Sauerstoffsättigungen sowie der Gefäßdurchmesser, wie sie für Diabetiker beschrieben wurde. Das Vorliegen eines Bias in der Rekrutierung der Patienten ist nicht auszuschließen. Zu bedenken ist, dass die Patientenpopulation der bisherigen Studien oft nicht im Hinblick auf eine stattgefundene retinale Laserkoagulation unterschieden wurden, während hier in der ersten Messung nur Patienten ohne Lasertherapie untersucht wurden. Die eingeschränkte Flickerresponse stützt jedoch die Theorie der gestörten Autoregulation des retinalen Blutflusses bei Diabetes. Inwieweit diese Autoregulation durch eine Lasertherapie verändert werden kann, kann im Vergleich der Ergebnisse nach erfolgter Therapie geschlossen werden.

## **5.2 Gefäßparameter bei diabetischer Retinopathie und Makulopathie nach Laserkoagulation**

### **5.2.1 Sauerstoffsättigung nach Laserkoagulation**

Die Untersuchung der retinalen arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung nach erfolgter Lasertherapie ergaben hier wieder Werte, die niedriger liegen, als die in der Literatur beschriebenen Sättigungswerte für Diabetespatienten. Dies verhält sich ähnlich mit den Werten, die in Kapitel 5.1 beschrieben wurden. Nach Laserkoagulation konnte keine signifikante Änderung der Sättigungen durch Flickerlichtstimulation gefunden werden. Es zeigte sich lediglich ein leichter Anstieg der venösen Sättigung und ein leichter Abfall der AV-Differenz. Es kann jedoch aufgrund der fehlenden Signifikanz nicht aus den Daten zweifelsfrei geschlossen werden, inwieweit nach

Laserkoagulation eine Änderung des Blutflusses oder der Sauerstoffversorgung durch neurovaskuläre Mechanismen stattfindet.

### **5.2.2 Gefäßdurchmesser nach Laserkoagulation**

Für die Arteriolen zeigten die Messungen keine Dilatation unter Flickerlichtstimulation. Es fand sich eine leichte Abnahme des Zentralarterienäquivalentes, die aber nicht statistisch signifikant war. In den retinalen Venolen konnte nach erfolgter Lasertherapie eine Flickerresponse mit einer signifikanten Vasodilatation nachgewiesen werden. Es ist ein Hinweis darauf, dass es durch die neuronale Aktivierung ebenfalls zu einer Erhöhung des Blutflusses kommt um den höheren Sauerstoffbedarf der Netzhaut zu decken. Der fehlende Nachweis einer arteriellen Reaktion passt zu Untersuchungen von Hammer et al., die bei nichtproliferativer diabetischer Retinopathie keine Änderung der arteriellen Gefäßdurchmesser fanden (Hammer et al. 2012).

## **5.3 Vergleich der Gefäßparameter vor und nach Laserkoagulation**

In der vorliegenden Studie fanden sich nur kleine Änderungen der spontanen mittleren Sauerstoffsättigungen und der spontanen Gefäßdurchmesser vor und nach (Median 21 Tage) Lasertherapie, die nicht statistisch signifikant waren.

### **5.3.1 Sauerstoffsättigung – Vergleich vor und nach Lasertherapie**

#### Arterielle Sauerstoffsättigung

Ein Vergleich zur Literatur lässt sich mit der Studie von Jorgensen et al. ziehen, in der Patienten mit diabetischem Makulaödem und Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie vor, 15 Minuten nach und circa drei Monate nach einer Laserkoagulation untersucht wurden (Jorgensen und Bek 2014). Direkt nach Laserung fanden Jorgensen et al. keine Änderung in der arteriellen  $SO_2$ , jedoch konnte ein signifikanter Anstieg nach drei Monaten festgestellt werden (Jorgensen und Bek 2014). Eine Untersuchung von Torp et al. fand nach drei Monaten nach retinaler Laserkoagulation bei PDR jedoch keinen signifikanten Unterschied in der arteriellen  $SO_2$  im Vergleich zu vorher (Torp et al. 2018). Dazu passen die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie, in der sich auch keine signifikante Änderung der spontanen Sättigung der Arteriolen

vor und nach Laser zeigte. Es stellt sich die Frage, ob sich die Sauerstoffsättigung nach einer längeren Zeit als den im Median 21 Tagen in der hier untersuchten Kohorte verändert hätte. Die Vernarbungsreaktion nach Laserkoagulation zeigt sich jedoch schon ausgeprägt nach circa einer Woche in der Funduskopie. Dass nach dem kurzen Intervall noch keine Änderung der Sauerstoffsättigung gemessen werden konnte, kann entweder dafür sprechen, dass durch Laserkoagulation keine Änderung der Sauerstoffversorgung stattfindet, oder dass Änderungen erst nach einer längeren Heilungsphase auftreten. Die Theorie für den Wirkmechanismus der retinalen Laserkoagulation beruht auf der Zerstörung der Fotorezeptoren der äußeren Netzhaut, des retinalen Pigmentepithels und der Choriokapillaris. Die entstehenden Narben aus Gliagewebe haben einen niedrigeren Sauerstoffverbrauch als die funktionellen Zellen vor ihrer Zerstörung. Außerdem erleichtern die Narben als eine Art „Tunnel“ die Sauerstoffdiffusion von der äußeren in die innere Netzhaut. Eine bessere Sauerstoffversorgung der inneren Netzhaut durch die Aderhaut wird angenommen (Linsenmeier und Zhang 2017, Stefansson 2006).

#### Venöse Sauerstoffsättigung und arteriovenöse Differenz

Die venöse Sauerstoffsättigung zeigte mit ihrem mittleren Wert zwar einen leichten Anstieg, der aber nicht statistisch signifikant war (von  $60,48 \pm 8,81$  zu  $60,94 \pm 9,84$ ). Auch Jorgensen und Bek fanden eine Erhöhung der venösen  $SO_2$  direkt nach Laserung, jedoch einen Abfall der Sättigung nach drei Monaten bei Patienten mit PDR beziehungsweise ein Zurückkehren zum Ausgangswert vor Therapie bei Makulaödempatienten (Änderungen signifikant) (Jorgensen und Bek 2014). Passend dazu zeigte sich die AV-Differenz direkt nach Laserung nicht signifikant erniedrigt, kehrte jedoch nach drei Monaten wieder zu den Werten vor Laser zurück (Jorgensen und Bek 2014). Die Änderungen der venösen Sättigung hängen auch mit der Progression nach Lasertherapie zusammen, wie Torp et al belegen konnten: Die venöse retinale  $SO_2$  sank nach drei Monaten nach Laserkoagulation bei Patienten ohne Progression der PDR im Beobachtungszeitraum. Bei einer nachgewiesenen Progression der Retinopathie scheint die venöse  $SO_2$  eher erhöht zu sein (Torp et al. 2018). Werden die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie in dieser Hinsicht interpretiert, könnte eine Erhöhung der venösen  $SO_2$  bei der untersuchten Patientenkohorte eine mögliche Tendenz für eine eventuelle Progression im Verlauf nach Lasertherapie andeuten. Der klinische Verlauf

nach Lasertherapie wurde hier jedoch nicht untersucht und es lässt sich diesbezüglich keine Schlussfolgerung ziehen.

Die in der hier vorliegenden Kohorte untersuchte spontane arteriovenöse Differenz zeigte nur eine leichte Abnahme nach Laser (von  $35,57 \pm 6,15$  zu  $35,02 \pm 7,83$ ), die nicht statistisch signifikant war. Eine erhöhte venöse Sättigung bei gleichbleibender arterieller Sättigung und folglich sinkender AV-Differenz kann für eine verminderte Sauerstoffextraktion im Kapillargebiet sprechen und kann eine Folge der Laserkoagulation sein. Die zerstörten retinalen Zellen brauchen akut keinen Sauerstoff mehr für ihren Metabolismus, und der Sauerstoffbedarf der Netzhaut sinkt (Jorgensen und Bek 2014). Andererseits kann eine erhöhte venöse Sauerstoffsättigung ein Zeichen für eine ungenügende Sauerstoffabgabe aus den Gefäßen in die Netzhaut anzeigen, einhergehend mit einer Gewebshypoxie. Es könnte durch Zerstörung von retinalen Zellen mittels Laserkoagulation zu einer verbesserten Versorgungslage im verbleibenden Netzhautgewebe kommen, ohne dass sich die venöse Sauerstoffsättigung ändert. Ob durch längerfristige Regulationsmechanismen die spontane venöse Sättigung nach Lasertherapie gleichbleibt oder wieder sinkt, ist aktuell nicht genau zu beantworten. Hinweise für ein Absinken geben aber die Studien von Jorgensen und Bek und auch Hammer et al. Sie fanden bei Diabetespatienten mit PDR, die bereits gelasert waren, eine niedrigere venöse  $SO_2$  mit  $73 \pm 9 \%$ , als in Patienten mit PDR ohne Laserbehandlung ( $78 \pm 8 \%$ ). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (Hammer et al. 2009). Wenn sich solche Langzeitwerte wieder soweit erniedrigen, dass sie sich den venösen Sättigungswerten von Gesunden anpassen, könnte das ein Hinweis für eine „Normalisierung“ der retinalen Sauerstoffversorgung durch Lasertherapie geben.

### **5.3.2 Gefäßdurchmesser – Vergleich vor und nach Lasertherapie**

Zur Betrachtung von Veränderungen des retinalen Blutflusses durch Laserkoagulation sind die Gefäßdurchmesser interessant. Es konnten hier keine signifikanten Änderungen der spontanen Gefäßdurchmesser durch eine Laserkoagulation innerhalb eines Intervalls von im Median 21 Tagen nachgewiesen werden. Dies zeigt sich übereinstimmend mit den Ergebnissen von Jorgensen und Bek. Sie fanden direkt nach Lasertherapie keine Änderung, jedoch nach drei Monaten eine Vasokonstriktion (signifikant für die Venolen, nicht signifikant für die Arteriolen) (Jorgensen und Bek



2014). Eine andere Untersuchung fand bei Patienten mit schwerer NPDR oder PDR eine signifikante Vasokonstriktion bei Messungen im Durchschnitt 48 Tage nach Lasertherapie (Mendrinós et al. 2010).

Es kann folglich aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie kurzfristig nach einer retinalen Laserkoagulation nicht auf eine Änderung der Gefäßdurchmesser geschlossen werden. Eine Ursache dafür könnte auch ein gleichbleibender Blutfluss sein. Die Ergebnisse aus anderen Studien mit längerem Beobachtungszeitraum nach Lasertherapie geben einen Hinweis auf eine arterielle Vasokonstriktion. Dies kann ein Hinweis auf eine retinale Autoregulation sein. Durch einen sinkenden Sauerstoffbedarf der Netzhaut kann die Sauerstoffzufuhr über den Blutfluss retinaler Gefäße minimiert werden (Mendrinós et al. 2010).

### **5.3.3 Flickerlichtinduzierte Änderung der Gefäßparameter – Vergleich vor und nach Lasertherapie**

Um Rückschlüsse auf die neuroretinale Kopplung und Autoregulation der Retina nach Laserkoagulation zu ziehen, sind die Änderungen der Gefäßparameter unter Flickerlichtstimulation zu betrachten. Es zeigten sich in der vorliegenden Kohorte keine signifikanten Änderungen der Flickerresponse, weder der Sauerstoffsättigung, noch der Gefäßdurchmesser.

Die Flickerresponse der venösen Sauerstoffsättigung, der AV-Differenz der Sättigung, des Zentralarterien- und des Zentralvenenäquivalentes zeigten sich in ihren Medianen jeweils minimal kleiner nach einer Laserbehandlung als vorher. Auch wenn diese Änderungen nicht statistisch signifikant waren, könnten sie für eine insgesamt verminderte Flickerresponse und somit verminderte Autoregulation der Netzhaut durch neurovaskuläre Kopplung sprechen. Wenn so eine verschlechterte Autoregulation jedoch tatsächlich nach Lasertherapie in der Netzhaut vorliegen würde, würde eher eine Verschlechterung der Sauerstoffversorgung der retinalen Zellen mit anschließender Verschlechterung der diabetischen Retinopathie auftreten. Jedoch kommt es in der Realität nach erfolgter retinaler Laserkoagulation bei diabetischer Retinopathie und Makulopathie in der Mehrheit der Fälle zu einer Verbesserung beziehungsweise einem Stillstand der Retinopathie (Evans et al. 2014). Dass die p-Werte des Vergleichs der Zentralarterien- und Zentralvenenäquivalente in der hier

vorliegenden Studie jedoch unter Flickerstimulation deutlich kleiner sind als ohne Flickerstimulation, könnte vermuten lassen, dass sich eine Tendenz vielleicht bei Untersuchung nach mehreren panretinalen Lasersitzungen beziehungsweise nach Abschluss der vollständigen panretinalen Laserkoagulation hätte zeigen können.

Abschließend konnte aus den hier erfassten Ergebnissen bei einer Beobachtungszeit von im Median 21 Tagen nach retinaler Laserkoagulation keine Änderung der Sauerstoffsättigung, der Gefäßdurchmesser oder der Flickerresponse dieser Parameter bei diabetischer Retinopathie und Makulopathie nachgewiesen werden.

## **5.4 Zusammenhang mit verschiedenen Einflussgrößen**

### Intervall zwischen Lasertherapie und Messung der Gefäßparameter

In der vorliegenden Studie wurde eine signifikante mittlere positive Korrelation zwischen der Änderung der Flickerresponse der arteriovenösen Sättigungsdifferenz durch Laser und dem Intervall zwischen Lasertherapie und zweiter Gefäßmessung beobachtet (Abbildung 11). Das weist darauf hin, dass tatsächlich ein Zusammenhang der Flickerresponse nach einer Laserkoagulation mit dem zeitlichen Verlauf besteht und sich die Flickerresponse im Laufe der Zeit verändert. Der hier gefundene positive Zusammenhang spricht dafür, dass anfänglich noch eine geringere Flickerresponse nach Laser vorliegt, und diese im Verlauf dann zunimmt. Bezogen auf die vaskuläre Autoregulation der Netzhaut spräche das eher für eine Verbesserung mit der Zeit nach Lasertherapie. Die Aussagekraft ist jedoch aufgrund der kleinen Patientenzahl und vor allem der wenigen Patientendaten für Patienten mit längeren Intervallen eher gering. Um hier einen eventuellen Zusammenhang zu bestätigen, sind weitere Studien mit größeren Patientenkohorten und längerem Beobachtungszeitraum nach Lasertherapie sowie mehrmaligen Messungen der Gefäßparameter notwendig.

### Quantität der Laserherde

Zu der Anzahl der Laserherde konnte keine signifikante Korrelation mit der Änderung der Flickerresponse durch Laser nachgewiesen werden. Diese Fragestellung ist jedoch auch bedeutsam, da die Anzahl der Laserherde stark variieren kann. In dieser Studie wurden beispielsweise im Median 515 Herde appliziert. In den bereits

erwähnten anderen Studien waren es, auch aufgrund von mehreren Lasersitzungen, deutlich mehr Herde: durchschnittlich  $3118 \pm 882$  (Mendrinós et al. 2010) oder  $561 \pm 166$  Herde bei Makulopathie und  $2232 \pm 335$  Herde bei PDR (Jorgensen und Bek 2014). Andere Untersuchungen konnten auch keine Korrelation zwischen der Anzahl der Laserherde und dem arteriellen Gefäßdurchmesser feststellen (Mendrinós et al. 2010).

### Body-Mass-Index und HbA1c

Für den Body-Mass-Index und die Änderung der Flickerresponse der arteriovenösen Sättigungsdifferenz durch Lasertherapie zeigte sich eine signifikante Korrelation (Abbildung 12). Die negative mittlere Korrelation deutet daraufhin, dass mit zunehmendem BMI die Flickerresponse nach Laser abnimmt. Der BMI ist ein guter Prädiktor für den metabolischen Status eines Patienten. Patienten mit einem hohen BMI und somit eher schlechtem metabolischem Status zeigen nach einer retinalen Laserbehandlung einen Trend zu einer verringerten retinalen Autoregulation und neurovaskulären Kopplung. Dies könnte im Zusammenhang mit einer unzureichenden Sauerstoffextraktion und unzureichenden Sauerstoffversorgung der Netzhaut stehen. Eine eindeutige Schlussfolgerung lässt sich hier jedoch nicht ziehen. Ein anderer Marker der diabetischen Stoffwechsellage ist der HbA1c-Wert. Die Änderung der Flickerresponse der arteriellen Sauerstoffsättigung zeigte eine Tendenz zu einer negativen mittleren Korrelation mit dem HbA1c-Wert (Abbildung 12), die nicht statistisch signifikant war. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass ein höherer HbA1c mit einer verringerten retinalen Autoregulation und neurovaskulären Kopplung nach erfolgter Lasertherapie zusammenhängen könnte. Eine eindeutige Aussage lässt sich dazu aus den vorliegenden Daten nicht treffen. In anderen Untersuchungen wurde der HbA1c-Wert als unabhängiger Risikofaktor für die diabetische Retinopathie bestätigt (Bek et al. 2019).

### Retinopathiestadium und Alter

Es konnte in der vorliegenden Kohorte kein Zusammenhang der Änderung der Flickerresponse durch Lasertherapie zu dem Retinopathiestadium oder dem Alter der Patienten gezeigt werden (Tabelle 10 und Tabelle 11). Eine umfassendere

Untersuchung von Bek et al. konnte die venöse retinale Sauerstoffsättigung als unabhängigen Risikofaktor für die Schwere einer Retinopathie mit Proliferationen oder Makulaödem belegen. Auch die arterielle Sauerstoffsättigung zeigte sich als unabhängiger Risikofaktor für die Schwere der proliferativen Retinopathie (Bek et al. 2019). Jedoch wurde von Bek et al. nur die Sauerstoffsättigung und nicht die Flickerresponse untersucht und eine andere Stadieneinteilung sowie ein anderes Oximeter als in der vorliegenden Studie genutzt.

#### Änderung der Flickerresponse der Sauerstoffsättigung und der Gefäßdurchmesser

Ein signifikanter Zusammenhang konnte auch zwischen der Änderung der Flickerresponse der arteriovenösen  $SO_2$ -Differenz durch Laser und der Änderung der Flickerresponse des Zentralvenenäquivalentes gefunden werden (Abbildung 13). Es handelte sich um eine mittlere negative Korrelation. Wenn also eine größere Flickerresponse der Sättigungsdifferenz nach Laserkoagulation vorlag, fand sich eine kleinere Flickerresponse der venösen Gefäßdurchmesser. Dies zeigt einen Hinweis auf einen Zusammenhang der Gefäßdurchmesser und Sauerstoffsättigungen im Rahmen der Autoregulation unter Flickerstimulation, auch unter Einflussnahme einer Laserkoagulation.

#### Abhängigkeit der Änderung der Flickerresponse von ihrem Ausgangswert vor Laserkoagulation

Dass die Änderungen der Flickerresponsen der untersuchten Gefäßparameter durch eine Lasertherapie auch mit ihren Ausgangswerten, also den Flickerresponsen vor Laser zusammenhängen, zeigen die schwachen bis mittleren negativen Korrelationen für die AV-Differenz der  $SO_2$ , für das Zentralarterien- und das Zentralvenenäquivalent (Abbildung 14). Für die venöse Sauerstoffsättigung lässt sich ein ähnlicher Zusammenhang vermuten, konnte aber nicht als statistisch signifikant nachgewiesen werden (Tabelle 9). Insgesamt könnte dies darauf hinweisen, dass bei Patienten, bei denen vor Lasertherapie eine schlechtere retinale vaskuläre Autoregulation respektive schlechtere Flickerresponse vorlag, nach einer Laserkoagulation eine verbesserte Autoregulation (größere Flickerresponse) nachweisbar sein könnte. Es lässt sich aus den vorliegenden Daten keine endgültige Schlussfolgerung ziehen. Jedoch könnte es

hier einen Hinweis dafür geben, dass Patienten mit schlechterer retinaler metabolischer Ausgangslage eventuell mehr von der Lasertherapie profitieren, als Patienten mit initial besserer metabolischer und autoregulatorischer Situation. In diesem Zusammenhang kann es sinnvoll sein, bei größeren Studien die Patienten in verschiedene Gruppen nach ihrer initialen Flickerresponse einzuteilen, um eventuelle Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen. Ein Versuch der Einteilung nach diesen Gesichtspunkten in der vorliegenden Studie brachte aufgrund der geringen Patientenzahl keine aussagekräftigen statistischen Ergebnisse (nicht im Ergebnisteil dargestellt).

### Diabetes Typ

Untersuchungen mit größeren Studienpopulationen zeigten keinen signifikanten Unterschiede in der Messung der retinalen Sauerstoffsättigung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern (Jorgensen et al. 2014, Torp et al. 2018). Eine Unterteilung der 18 Patienten der hier vorliegenden Studie war aufgrund der geringen Teilnehmerzahl nicht sinnvoll. Eine Subgruppenanalyse, z.B. von Diabetes Typ-1 und Typ-2, hatte aus diesem Grund auch keine statistische Power.

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen durch die Korrelationen zum BMI und dem HbA1c ein Hinweis vermuten, dass eine schlechte systemische Stoffwechsellage auch nach Laserkoagulation mit einer schlechteren retinalen Autoregulation unter Stimulation zusammenhängen könnte. Im Gegensatz dazu scheinen Patienten mit einer schlechteren lokalen vaskulären regulatorischen Ausgangssituation der Netzhaut eventuell besser von einer Laserkoagulation hinsichtlich ihrer Fähigkeit der retinalen neurovaskulären Autoregulation zu profitieren.

## **5.5 Limitationen**

Neben den bereits genannten Einschränkungen dieser Studie sollten noch einige Aspekte kritisch hinterfragt werden.

## Studienpatienten

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in der Lasersprechstunde der Augenklinik des Universitätsklinikums Jena, in der Patienten nach Überweisung durch einen niedergelassenen Augenarzt behandelt wurden. Dies bedeutet auch, dass der Patientenpool, aus dem nach den genannten Ein- und Ausschlusskriterien die Patienten dieser Studie ausgewählt wurden, vorselektiert ist. Somit kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Beim Diabetes Typ 2 liegt nicht nur eine höhere Prävalenz im Alter vor. Es kommt noch hinzu, dass Folgekrankheiten wie die diabetische Retinopathie ebenfalls abhängig von Alter und Erkrankungsdauer sind (Bundesärztekammer et al. 2013). Dies führt zu Komorbiditäten mit altersabhängigen Augenerkrankungen, zum Beispiel Katarakt oder Glaukom. Diese Zusammenhänge können ebenfalls für einen Selektionsbias eine Rolle spielen. Auf der einen Seite sind strenge Ausschlusskriterien erheblich, um eine Beeinflussung von anderen Faktoren als der zu untersuchenden Erkrankung zu minimieren. Auf der anderen Seite erschwert dies auch die Rekrutierung von Studienpatienten. So ist in diesem Zuge auch die eher kleine Kohorte dieser Studie kritisch zu betrachten. Nicht nur für statistisch aussagekräftigere Schlussfolgerungen, sondern auch für eine Einteilung der Patienten in verschiedene Subgruppen ist eine größere Anzahl an Patienten in zukünftigen Untersuchungen zu diesen Themen zu empfehlen. In der vorliegenden Studie sind auch Einflüsse durch Unterschiede zwischen Diabetes Typ 1 und 2, zwischen schlecht und gut eingestelltem Blutzucker und zwischen langer und kürzerer Diabetesdauer nicht genauer betrachtet worden, obwohl diese auch einen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben könnten (Pournaras und Riva 2013). Eine weitere entscheidende Limitation der vorliegenden Studie ist die gemeinsame Betrachtung von Patienten nach fokaler Laserkoagulation bei Makulaödem und Patienten nach panretinaler Laserkoagulation bei diabetischer Retinopathie. Für die Untersuchung der unterschiedlichen Mechanismen einer diabetischen Retinopathie und eines diabetischen Makulaödems ist in größeren Studien die Unterscheidung dieser beiden Pathologien empfehlenswert. Um aussagekräftige kontrollierte Studien durchzuführen, müsste es eigentlich eine unbehandelte Beobachtungsgruppe an Patienten mit diabetischen Netzhautveränderungen geben (Torp et al. 2018). Da für die unter 1.1.5 genannten Kriterien die Laserkoagulation jedoch den Goldstandard in der Therapie darstellt, wäre es heutzutage ethisch nicht vertretbar, eine Kontrollgruppe

mit fortgeschrittener diabetischer Retinopathie oder Makulopathie unbehandelt zu beobachten.

### Messmethoden

In der vorliegenden Studie wurde nur das retinale Gefäßsystem untersucht. Die Sauerstoffversorgung der Netzhaut erfolgt jedoch nicht nur durch retinale Blutgefäße, sondern auch durch die Aderhaut. Dies betrifft vor allem die äußere Netzhaut mit den Fotorezeptorzellen und dem Pigmentepithel (Reiner et al. 2018). Da die Messungen der retinalen Sauerstoffsättigung und der Gefäßdurchmesser mit dem Retinal Vessel Analyzer auf den Fundusfotografien beruhen, ist die Qualität der Aufnahmen ausschlaggebend für die Ergebnisse. Getrübte optische Medien, zum Beispiel durch Katarakt oder Hornhauterkrankungen, sowie eine mangelnde Mitarbeit des Patienten können die Messqualität senken (Garhofer et al. 2010). Auch Intensität des verwendeten Blitzes für die Fundusfotografien hat einen Einfluss auf die Ergebnisse der retinalen Sauerstoffsättigungsmessungen (Heitmar und Cubbidge 2013). Zur Minimierung dieser Fehlerquellen wurde die Blitzenergie nur minimal variiert, um je nach Individuum eine ausreichend helle, den Anforderungen entsprechende Aufnahme zu erhalten. Patientenfälle mit mangelnder Bildqualität wurden ausgeschlossen. Die Messung der Sättigung könnte ebenfalls durch rheologische Faktoren, wie die unterschiedliche Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in verschiedenen Abschnitten und Verzweigungen der Gefäße, beeinflusst worden sein (Jeppesen und Bek 2019). Diese Faktoren wurden in der vorliegenden Studie nicht gemessen. Jedoch wurden für die Vergleiche vor und nach Laser nur Daten ein und desselben Patienten miteinander verglichen und es wurden immer dieselben Gefäßabschnitte ausgewählt. Somit sind solche Störfaktoren eher für die absoluten Werte, jedoch nicht für die intraindividuellen Vergleiche ausschlaggebend. Ein Einfluss der Lasernarben auf die Lichtreflektion in den Fundusaufnahmen und sekundär auf die Messung der Sauerstoffsättigung ist nicht auszuschließen. Jedoch wurden nur Reflektionen über den Gefäßen und wenige Pixel extravasal für die Berechnungen herangezogen, zudem noch in dem peripapillären Bereich, in dem sich vorrangig keine Laserherde befinden, so dass hier nicht von einem Störfaktor ausgegangen werden muss (Jorgensen und Bek 2014). Für eine bessere interindividuelle Vergleichbarkeit wäre ein gleich langes Intervall zwischen Lasertherapie und Messung sowie die

Durchführung durch ein und denselben Laserarzt und auch eine gleiche Anzahl an Laserherden für alle Patienten zu erwägen. Letzteres wäre jedoch ethisch problematisch, da je nach Schweregrad und Ausdehnung der Retinopathie eine individuelle Einzelfallentscheidung über die Applikation der Laserherde getroffen werden musste. In der vorliegenden Studie wurden die Lasersitzungen durch verschiedene Ärzte durchgeführt. Nicht nur wird für zukünftige Studien ein Untersuchungsprotokoll empfohlen, das mehrere Zeitpunkte für Messungen der Gefäßparameter nach Laser vorsieht. Ebenso ist es bedeutsam, den Verlauf nach mehreren Lasersitzungen, wie sie oft bei panretinaler Lasertherapie erforderlich sind, zu verfolgen. Die Messung nur nach der ersten Sitzung einer panretinalen Laserkoagulation ist eine entscheidende Limitation der vorliegenden Studie. Weitere Einflüsse auf die Gefäßdurchmesser oder Sauerstoffsättigungen, zum Beispiel durch Koffein-, Nikotin- und Alkoholkonsum oder die Applikation der sympathomimetischen pupillenerweiternden Augentropfen (Phenylephrin) sind möglich (Garhofer et al. 2010). Die Kombination aus Tropicamid- und Phenylephrin-Augentropfen wurde jedoch auch in anderen Studien zur Untersuchung der retinalen Gefäße verwendet (Lasta et al. 2012, Bek et al. 2019). Ein Störfaktor der Gefäßdurchmessermessungen könnte die Einnahme von antihypertensiven Medikamenten sein, obwohl in Studien dazu kein Zusammenhang nachweisbar war (Hammer et al. 2012, Wong et al. 2005). Durch die Betrachtung der Mittelwerte beziehungsweise Mediane aller gemessenen Gefäße konnten keine regionalen Unterschiede, zum Beispiel zwischen verschiedenen Quadranten, untersucht werden. Wenn eine Laserkoagulation jedoch nur in einer bestimmten Region, z.B. perimakulär, oder in einem Quadranten stattfindet, kann es sinnvoll sein die Messungen nicht nur global, sondern auch fokal durchzuführen, um Unterschiede durch Laser zu erkennen (Torp et al. 2018, Heitmar und Safeen 2012).



## 6 Schlussfolgerung

Die Messung der Sauerstoffsättigung und Durchmesser der retinalen Gefäße bei diabetischer Retinopathie gibt einen Einblick in die Durchblutung und Sauerstoffversorgung der erkrankten Netzhaut. Die Betrachtung dieser Parameter unter Flickerlichtstimulation lässt weiterhin Rückschlüsse auf die neurovaskuläre Autoregulation der Netzhautdurchblutung bei diabetischer Retinopathie ziehen. Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie und Makulopathie ohne ophthalmologische Behandlung zeigt sich eine gestörte neurovaskuläre Kopplung und gestörte Blutflussregulation. Dies lässt sich durch die nur gering angestiegene venöse retinale Sauerstoffsättigung durch Flickerlichtstimulation beziehungsweise gering abfallende arteriovenöse Differenz schlussfolgern. Auch eine fehlende Vasodilatation durch Flickerlicht zeigt bei den Patienten vor Lasertherapie eine gestörte Anpassung des Blutflusses auf neuronale Aktivität auf. Um die Frage nach dem Wirkmechanismus der retinalen Laserkoagulation bei diabetischer Retinopathie und Makulopathie im Zusammenhang mit dem Blutfluss und der Sauerstoffversorgung sowie der neurovaskulären Autoregulation der Netzhaut zu beantworten, wurden die Ergebnisse der Gefäßparameter vor und nach Lasertherapie verglichen. Für die gemessenen Sättigungen und Gefäßdurchmesser der retinalen Gefäße ohne Stimulation sowie für die Flickerresponse dieser Parameter kann bei den Diabetespatienten in einer Beobachtungszeit von 21 Tagen im Median nach Laserkoagulation keine signifikante Änderung nachgewiesen werden. Dies kann ein Hinweis auf eine fehlende Verbesserung der Sauerstoffversorgung und Blutflussregulation der Netzhaut nach Lasertherapie sein. Es lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die klinische Verbesserung nach retinaler Laserkoagulation nicht mit einer Änderung der retinalen intravasalen Sauerstoffsättigung, Gefäßdurchmesser und deren Regulation durch neuronale Aktivität zusammenhängt. Es wurden hier jedoch lediglich anbehandelte Patienten nach der ersten Lasersitzung untersucht.

Hinweise für einen Zusammenhang der Lasertherapie mit den Gefäßparametern der Netzhaut können sich jedoch durch einige signifikante Korrelationen vermuten lassen. Korrelationen zwischen der laserbedingten Änderung der Flickerresponse der untersuchten Gefäßparameter mit ihren Ausgangswerten, also der Flickerresponse vor Lasertherapie, könnten auf einen Zusammenhang zwischen der lokalen autoregulatorischen Ausgangssituation und dem Ergebnis der retinalen vaskulären

Autoregulation nach einer Laserkoagulation hindeuten. Die Korrelation zwischen der Änderung der Flickerresponse der arteriovenösen  $SO_2$ -Differenz durch Laser und dem Intervall zwischen Lasertherapie und zweiter Gefäßmessung gibt mögliche Hinweise für eine zunehmende Flickerresponse und eventuelle Verbesserung der retinalen Autoregulation mit der Zeit nach Laser. Die Korrelation der laserbedingten Änderung der Flickerresponse der arteriovenösen  $SO_2$ -Differenz mit dem Body-Mass-Index könnte ein Hinweis für einen Zusammenhang des BMI und metabolischen Status mit der retinalen Autoregulation und neurovaskulären Kopplung nach erfolgter Lasertherapie sein. Es lässt sich aus den vorliegenden Daten jedoch keine eindeutige Schlussfolgerung über den Einfluss der lokalen und systemischen Stoffwechsellage auf die Ergebnisse der retinalen vaskulären Autoregulation nach Lasertherapie ziehen.

Zusammenfassend lässt sich die Frage, ob eine retinale Laserkoagulation bei diabetischer Retinopathie und Makulopathie zu einer verbesserten neurovaskulären Autoregulation führt, nicht abschließend beantworten. Während der Vergleich der Gefäßparameter unter Flickerlichtstimulation vor und nach Lasertherapie in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Hinweis dafür gibt, zeigen einige Korrelationen der Parameter wiederum Anhaltspunkte, die für eine verbesserte retinale Autoregulation sprechen könnten.

Dieser Fragestellung sollte sich in weiteren Studien mit Betrachtung von Subgruppen, welche die Unterschiede der metabolischen Ausgangslage, der Retinopathiestadien oder der Lokalisation von Laserherden beachten, gewidmet werden. Wenn verlässliche Zusammenhänge zwischen den Gefäßparametern und Laserkoagulation bewiesen werden können, könnte die Bestimmung der retinalen Sauerstoffsättigung und Gefäßdurchmesser in Zukunft auch eine Rolle im klinischen Alltag bei der individuellen Indikation und der Beurteilung eines Therapieerfolges einer retinalen Lasertherapie bei diabetischer Retinopathie und Makulopathie spielen.

## Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abcouwer SF. 2013. Angiogenic Factors and Cytokines in Diabetic Retinopathy. *Journal of clinical & cellular immunology Suppl 1* (11).
- Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT. 1994. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *American journal of ophthalmology*, 118 (4):445-450.
- Al-Kharashi AS. 2018. Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy. *Saudi journal of ophthalmology*, 32 (4):318-323.
- Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. 2012. Diabetic retinopathy. *The New England journal of medicine*, 366 (13):1227-1239.
- ARIC Coordinating Center. 1996. Atherosclerosis Risk in Communities study protocol. Manual 14b. Retinal Reading Protocol. Visit 3. Version 1.0. Chapel Hill: ARIC Coordinating Center. Department of Biostatistics. University of North Carolina.
- Ashton N. 1974. Vascular basement membrane changes in diabetic retinopathy. Montgomery lecture, 1973. *The British journal of ophthalmology*, 58 (4):344-366.
- Bai Y, Ma JX, Guo J, Wang J, Zhu M, Chen Y, Le YZ. 2009. Muller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization. *The Journal of pathology*, 219 (4):446-454.
- Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. 1998. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *The Journal of clinical investigation*, 102 (4):783-791.
- Beach JM, Schwenger KJ, Srinivas S, Kim D, Tiedeman JS. 1999. Oximetry of retinal vessels by dual-wavelength imaging: calibration and influence of pigmentation. *Journal of applied physiology*, 86 (2):748-758.
- Bek T, Hajari J, Jeppesen P. 2008. Interaction between flicker-induced vasodilatation and pressure autoregulation in early retinopathy of type 2 diabetes. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*, 246 (5):763-769.
- Bek T, Stefansson E, Hardarson SH. 2019. Retinal oxygen saturation is an independent risk factor for the severity of diabetic retinopathy. *The British journal of ophthalmology*, 103 (8):1167-1172.
- Bill A, Sperber GO. 1990. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye*, 4 ( Pt 2):319-325.
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 12.11.2019. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/therapie>.
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2015. Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/netzhautkomplikationen>.
- Cai J, Boulton M. 2002. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye*, 16 (3):242-260.

- Calado SM, Alves LS, Simao S, Silva GA. 2016. GLUT1 activity contributes to the impairment of PEDF secretion by the RPE. *Molecular vision*, 22:761-770.
- Claessen H, Genz J, Bertram B, Trautner C, Giani G, Zollner I, Icks A. 2012. Evidence for a considerable decrease in total and cause-specific incidences of blindness in Germany. *European journal of epidemiology*, 27 (7):519-524.
- Demircan N, Safran BG, Soylu M, Ozcan AA, Sizmaz S. 2006. Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy. *Eye*, 20 (12):1366-1369.
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands 2019. Ergänzende Stellungnahme zur Therapie der proliferativen diabetischen Retinopathie [https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Erg%C3%A4nzende-Stellungnahme-zur-Therapie-der-proliferativen-diabetischen-Retinopathie\\_19\\_11.pdf](https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Erg%C3%A4nzende-Stellungnahme-zur-Therapie-der-proliferativen-diabetischen-Retinopathie_19_11.pdf).
- DRS, Diabetic Retinopathy Study Research Group. 1976. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *American journal of ophthalmology*, 81 (4):383-396.
- DRS, Diabetic Retinopathy Study Research Group. 1981. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology*, 88 (7):583-600.
- ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. 1985. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Archives of ophthalmology* 103 (12):1796-1806.
- ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. 1991. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology*, 98 (5 Suppl):766-785.
- ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group 1987. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. *Ophthalmology*, 94 (7):761-774.
- Evans JR, Michelessi M, Virgili G. 2014. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *The Cochrane database of systematic reviews*, (11):Cd011234.
- Fallon TJ, Maxwell DL, Kohner EM. 1987. Autoregulation of retinal blood flow in diabetic retinopathy measured by the blue-light entoptic technique. *Ophthalmology*, 94 (11):1410-1415.
- Feher J, Taurone S, Spoletini M, Biro Z, Varsanyi B, Scuderi G, Orlando MP, Turchetta R, Micera A, Artico M. 2018. Ultrastructure of neurovascular changes in human diabetic retinopathy. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 31:394632017748841.
- Feke GT, Buzney SM, Ogasawara H, Fujio N, Goger DG, Spack NP, Gabbay KH. 1994. Retinal circulatory abnormalities in type 1 diabetes. *Investigative ophthalmology & visual science*, 35 (7):2968-2975.
- Finger RP, Bertram B, Wolfram C, Holz FG. 2012. Blindness and visual impairment in Germany: a slight fall in prevalence. *Deutsches Arzteblatt international*, 109 (27-28):484-489.
- Fondi K, Wozniak PA, Howorka K, Bata AM, Aschinger GC, Popa-Cherecheanu A, Witkowska KJ, Hommer A, Schmidl D, Werkmeister RM, Garhofer G, Schmetterer L. 2017. Retinal oxygen extraction in individuals with type 1 diabetes with no or mild diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 60 (8):1534-1540.

- Garhofer G, Bek T, Boehm AG, Gherghel D, Grunwald J, Jeppesen P, Kergoat H, Kotliar K, Lanzl I, Lovasik JV, Nagel E, Vilser W, Orgul S, Schmetterer L. 2010. Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research. *Acta ophthalmologica*, (88):717-722.
- Gastinger MJ, Kunselman AR, Conboy EE, Bronson SK, Barber AJ. 2008. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cells of Ins2 Akita diabetic mice. *Investigative ophthalmology & visual science*, 49 (6):2635-2642.
- Geraldes P, Hiraoka-Yamamoto J, Matsumoto M, Clermont A, Leitges M, Marette A, Aiello LP, Kern TS, King GL. 2009. Activation of PKC-delta and SHP-1 by hyperglycemia causes vascular cell apoptosis and diabetic retinopathy. *Nature medicine*, 15 (11):1298-1306.
- Gowda K, Zinnanti WJ, LaNoue KF. 2011. The influence of diabetes on glutamate metabolism in retinas. *Journal of neurochemistry*, 117 (2):309-320.
- Grunwald JE, Brucker AJ, Petrig BL, Riva CE. 1989. Retinal blood flow regulation and the clinical response to panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 96 (10):1518-1522.
- Grunwald JE, Riva CE, Baine J, Brucker AJ. 1992. Total retinal volumetric blood flow rate in diabetic patients with poor glycemic control. *Investigative ophthalmology & visual science*, 33 (2):356-363.
- Grunwald JE, Brucker AJ, Grunwald SE, Riva CE. 1993. Retinal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. A laser Doppler velocimetry study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 34 (1):66-71.
- Grunwald JE, Riva CE, Sinclair SH, Brucker AJ, Petrig BL. 1986. Laser Doppler velocimetry study of retinal circulation in diabetes mellitus. *Archives of ophthalmology* 104 (7):991-996.
- Hammer M, Vilser W, Riemer T, Schweitzer D. 2008. Retinal vessel oximetry-calibration, compensation for vessel diameter and fundus pigmentation, and reproducibility. *Journal of biomedical optics*, 13 (5):054015.
- Hammer M, Vilser W, Riemer T, Liemt F, Jentsch S, Dawczynski J, Schweitzer D. 2011. Retinal venous oxygen saturation increases by flicker light stimulation. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52 (1):274-277.
- Hammer M, Heller T, Jentsch S, Dawczynski J, Schweitzer D, Peters S, Schmidtke KU, Muller UA. 2012. Retinal Vessel Oxygen Saturation under Flicker Light Stimulation in Patients with Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*, 53 (7):4063-4068.
- Hammer M, Vilser W, Riemer T, Mandecka A, Schweitzer D, Kuhn U, Dawczynski J, Liemt F, Strobel J. 2009. Diabetic patients with retinopathy show increased retinal venous oxygen saturation. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 247 (8):1025-1030.
- Hardarson SH, Stefansson E. 2012. Retinal oxygen saturation is altered in diabetic retinopathy. *The British journal of ophthalmology*, 96 (4):560-563.
- Heitmar R, Safeen S. 2012. Regional differences in oxygen saturation in retinal arterioles and venules. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 250 (10):1429-1434.
- Heitmar R, Cubbidge RP. 2013. The impact of flash intensity on retinal vessel oxygen saturation measurements using dual wavelength oximetry. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54 (4):2807-2811.
- Heitmar R, Kalitzeos AA. 2015. Reliability of retinal vessel calibre measurements using a retinal oximeter. *BMC ophthalmology*, 15:184.

- Heller T, Blum M, Spraul M, Wolf G, Muller UA. 2014. Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus: Prävalenzen in der Bundesrepublik Deutschland. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 139 (15):786-791.
- Heng LZ, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S, Hykin PG. 2013. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabetic Medicine*, 30 (6):640-650.
- Hickham JB, Frayser R, Ross JC. 1963. A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means. *Circulation*, 27:375-385.
- Holekamp NM, Shui YB, Beebe D. 2006. Lower intraocular oxygen tension in diabetic patients: possible contribution to decreased incidence of nuclear sclerotic cataract. *American journal of ophthalmology*, 141 (6):1027-1032.
- Hubbard LD, Brother RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J. 1999. Method for the evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the arteriosclerotic risk community study. *Ophthalmology*, 106 (12):2269-2280.
- Imedos Systems UG Jena. 2015. VesselMap 1 Software - Version 3.1x: Instruction for Use. Jena: Imedos System UG.
- Jakab M, Schmidt S, Sönnichsen A. 2010. Physiologie. In: Buchta M, Sönnichsen A, Hrsg. *Das Physikum Kompendium zum 1 Abschnitt der Ärztlichen Prüfung*. 2 Aufl. München: Elsevier Urban&Fischer, 281-444.
- Jeppesen SK, Bek T. 2019. The Retinal Oxygen Saturation Measured by Dual Wavelength Oximetry in Larger Retinal Vessels is Influenced by the Linear Velocity of the Blood. *Current Eye Research*, 44 (1):46-52.
- Jo DH, Yun JH, Cho CS, Kim JH, Kim JH. 2019. Interaction between microglia and retinal pigment epithelial cells determines the integrity of outer blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. *Glia*, 67 (2):321-331.
- Jorgensen C, Bek T. 2014. Increasing oxygen saturation in larger retinal vessels after photocoagulation for diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55 (8):5365-5369.
- Jorgensen CM, Hardarson SH, Bek T. 2014. The oxygen saturation in retinal vessels from diabetic patients depends on the severity and type of vision-threatening retinopathy. *Acta ophthalmologica*, 92 (1):34-39.
- Kador PF, Takahashi Y, Wyman M, Ferris F, 3rd. 1995. Diabeteslike proliferative retinal changes in galactose-fed dogs. *Archives of ophthalmology* 113 (3):352-354.
- Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BE. 2003. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Current eye research*, 27 (3):143-149.
- Kuiper EJ, Van Nieuwenhoven FA, de Smet MD, van Meurs JC, Tanck MW, Oliver N, Klaassen I, Van Noorden CJ, Goldschmeding R, Schlingemann RO. 2008. The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One, Public Library of Science*, 3 (7):e2675.
- Lange CAK, Stavarakas P, Luhmann UFO, de Silva DJ, Ali RR, Gregor ZJ, Bainbridge JWB. 2011. Intraocular oxygen distribution in advanced proliferative diabetic retinopathy. *American journal of ophthalmology*, 152 (3):406-412.e403.
- Lasta M, Palkovits S, Boltz A, Schmidl D, Kaya S, Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmetterer L. 2012. Reproducibility of retinal vessel oxygen saturation measurements in healthy young subjects. *Acta ophthalmologica*, 90 (8):e616-620.
- Lim SS, Jung SH, Ji J, Shin KH, Keum SR. 2001. Synthesis of flavonoids and their effects on aldose reductase and sorbitol accumulation in streptozotocin-

- induced diabetic rat tissues. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 53 (5):653-668.
- Linsenmeier RA, Zhang HF. 2017. Retinal oxygen: from animals to humans. *Progress in retinal and eye research*, 58:115-151.
- Linsenmeier RA, Braun RD, McRipley MA, Padnick LB, Ahmed J, Hatchell DL, McLeod DS, Luty GA. 1998. Retinal hypoxia in long-term diabetic cats. *Investigative ophthalmology & visual science*, 39 (9):1647-1657.
- Lorenzi M. 2007. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Experimental diabetes research*, 2007:61038.
- Luo X, Shen YM, Jiang MN, Lou XF, Shen Y. 2015. Ocular Blood Flow Autoregulation Mechanisms and Methods. *Journal of ophthalmology*, 2015:864871.
- Mallmann F, Canani LH. 2019. Intravitreal neurodegenerative and inflammatory mediators in proliferative diabetic retinopathy. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 82 (4):275-282.
- Mandecka A, Dawczynski J, Vilser W, Blum M, Muller N, Kloos C, Wolf G, Muller UA. 2009. Abnormal retinal autoregulation is detected by provoked stimulation with flicker light in well-controlled patients with type 1 diabetes without retinopathy. *Diabetes research and clinical practice*, 86 (1):51-55.
- Mandecka A, Dawczynski J, Blum M, Muller N, Kloos C, Wolf G, Vilser W, Hoyer H, Muller UA. 2007. Influence of flickering light on the retinal vessels in diabetic patients. *Diabetes Care*, 30 (12):3048-3052.
- Mendrinou E, Mangioris G, Papadopoulou DN, Dosso AA, Pournaras CJ. 2010. Retinal vessel analyzer measurements of the effect of panretinal photocoagulation on the retinal arteriolar diameter in diabetic retinopathy. *Retina*, 30 (4):555-561.
- Meyer-Schwickerath GR. 1989. The history of photocoagulation. *Australian and New Zealand journal of ophthalmology*, 17 (4):427-434.
- Mohamed QA, Ross A, Chu CJ. 2011. Diabetic retinopathy (treatment). *British medical journal clinical evidence*, 2011.
- Murakami T, Frey T, Lin C, Antonetti DA. 2012. Protein kinase c beta phosphorylates occludin regulating tight junction trafficking in vascular endothelial growth factor-induced permeability in vivo. *Diabetes*, 61 (6):1573-1583.
- Nauck M, Petersmann A, Müller-Wieland D, Schleicher E, Müller UA, Landgraf R, Freckmann G, Heinemann L. 2018. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 13 (S 02):90-96.
- Navaratna D, McGuire PG, Menicucci G, Das A. 2007. Proteolytic degradation of VE-cadherin alters the blood-retinal barrier in diabetes. *Diabetes*, 56 (9):2380-2387.
- Nguyen HT, van Duinkerken E, Verbraak FD, Polak BC, Ringens PJ, Diamant M, Moll AC. 2016. Retinal blood flow is increased in type 1 diabetes mellitus patients with advanced stages of retinopathy. *BMC endocrine disorders*, 16 (1):25.
- Ola MS, Alhomida AS, Ferrario CM, Ahmad S. 2017. Role of Tissue Renin-angiotensin System and the Chymase/angiotensin-( 1-12) Axis in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Current medicinal chemistry*, 24 (28):3104-3114.
- Palkovits S, Lasta M, Told R, Schmidl D, Werkmeister R, Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmetterer L. 2015. Relation of retinal blood flow and retinal oxygen extraction during stimulation with diffuse luminance flicker. *Scientific reports*, 5:18291.

- Parr JC, Spears GFS. 1974. General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *American journal of ophthalmology*, 77 (4):472-477.
- Patel V, Rassam S, Newsom R, Wiek J, Kohner E. 1992. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *British medical journal (Clinical research ed)*, 305 (6855):678-683.
- Pournaras CJ, Riva CE. 2013. Retinal blood flow evaluation. *Ophthalmologica*, 229 (2):61-74.
- Pournaras CJ, Rungger-Brandle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. 2008. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Progress in retinal and eye research*, 27 (3):284-330.
- Reiner A, Fitzgerald MEC, Del Mar N, Li C. 2018. Neural control of choroidal blood flow. *Progress in retinal and eye research*, 64:96-130.
- Simo R, Stitt AW, Gardner TW. 2018. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*, 61 (9):1902-1912.
- Sinclair SH, Grunwald JE, Riva CE, Braunstein SN, Nichols CW, Schwartz SS. 1982. Retinal vascular autoregulation in diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 89 (7):748-750.
- Sone H, Deo BK, Kumagai AK. 2000. Enhancement of glucose transport by vascular endothelial growth factor in retinal endothelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*, 41 (7):1876-1884.
- Srinivas S, Tan O, Nittala MG, Wu JL, Fawzi AA, Huang D, Sadda SR. 2017. Assessment of Retinal Blood Flow in Diabetic Retinopathy Using Doppler Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Retina*, 37 (11):2001-2007.
- Staiger H, Schleicher E. 2011. Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des Stoffwechsels. In: Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H, Hrsg. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6 Aufl. Stuttgart: Thieme, 2-50.
- Stefansson E. 2006. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Survey of ophthalmology*, 51 (4):364-380.
- Stefansson E, Hatchell DL, Fisher BL, Sutherland FS, Machemer R. 1986. Panretinal photocoagulation and retinal oxygenation in normal and diabetic cats. *American journal of ophthalmology*, 101 (6):657-664.
- Stefansson E, Chan YK, Bek T, Hardarson SH, Wong D, Wilson DI. 2018. Laws of physics help explain capillary non-perfusion in diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*, 32 (2):210-212.
- Stefansson E, Olafsdottir OB, Eliasdottir TS, Vehmeijer W, Einarsdottir AB, Bek T, Torp TL, Grauslund J, Eysteinnsson T, Karlsson RA, Van Keer K, Stalmans I, Vandewalle E, Todorova MG, Hammer M, Garhofer G, Schmetterer L, Sin M, Hardarson SH. 2019. Retinal oximetry: Metabolic imaging for diseases of the retina and brain. *Progress in retinal and eye research*, 70:1-22.
- Stitt AW. 2010. AGEs and diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51 (10):4867-4874.
- Sun JK, Jampol LM. 2019. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) and Its Contributions to the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic research* 62 (4):225-230.
- Torp TL, Kawasaki R, Wong TY, Peto T, Grauslund J. 2018. Changes in retinal venular oxygen saturation predict activity of proliferative diabetic retinopathy 3 months after panretinal photocoagulation. *The British journal of ophthalmology*, 102 (3):383-387.



- Trautner C, Icks A, Haastert B, Plum F, Berger M. 1997. Incidence of blindness in relation to diabetes. A population-based study. *Diabetes Care*, 20 (7):1147-1153.
- VanGuilder HD, Brucklacher RM, Patel K, Ellis RW, Freeman WM, Barber AJ. 2008. Diabetes downregulates presynaptic proteins and reduces basal synapsin I phosphorylation in rat retina. *The European journal of neuroscience*, 28 (1):1-11.
- Wang J, Xu X, Elliott MH, Zhu M, Le YZ. 2010. Muller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes*, 59 (9):2297-2305.
- Wang JJ, Zhu M, Le YZ. 2015. Functions of Muller cell-derived vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. *World journal of diabetes*, 6 (5):726-733.
- Wenisch T. 2009. *Kurzlehrbuch Physik Chemie Biologie*. München - Jena: Urban&Fischer/Elsevier.
- Wilkinson-Berka JL. 2004. Diabetes and retinal vascular disorders: role of the renin-angiotensin system. *Expert reviews in molecular medicine*, 6 (15):1-18.
- Wilkinson-Berka JL, Kelly DJ, Gilbert RE. 2001. The interaction between the renin-angiotensin system and vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of retinal neovascularization in diabetes. *Journal of vascular research*, 38 (6):527-535.
- Wilkinson CP, Ferris 3rd FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT. 2003. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110 (9):1677-1682.
- Wolbarsht ML, Landers MB, 3rd. 1980. The rationale of photocoagulation therapy for proliferative diabetic retinopathy: a review and a model. *Ophthalmic surgery*, 11 (4):235-245.
- Wolbarsht ML, Landers MB, 3rd, Stefansson E. 1981. Vasodilation and the etiology of diabetic retinopathy: a new model. *Ophthalmic surgery*, 12 (2):104-107.
- Wolfensberger TJ, Hamilton AM. 2001. Diabetic retinopathy--an historical review. *Seminars in ophthalmology*, 16 (1):2-7.
- Wong TY, Knudtson MD, Klein BE, Klein R, Hubbard LD. 2005. Medication use and retinal vessel diameters. *American journal of ophthalmology*, 139 (2):373-375.
- Zeng HY, Green WR, Tso MO. 2008. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Archives of ophthalmology*, 126 (2):227-232.

# Anhang

## Darstellung weiterer Ergebnisse

**Tabelle 10: Korrelation zwischen der Änderung der Flickerresponse SO<sub>2</sub> durch Laserkoagulation und dem HbA1c-Wert, dem Stadium der diabetischen Retinopathie, dem Alter der Patienten und dem Body-Mass-Index.** Angabe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (Korrelation) mit p-Wert (Signifikanz). Korreliert wurden die Änderungen der Flickerresponse durch Laserkoagulation der Parameter arterielle (SO<sub>2</sub>Art.) und venöse Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>Ven.) und arteriovenöse Differenz der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>AV) mit dem HbA1c-Wert, dem Stadium der diabetischen Retinopathie, dem Alter der Patienten und dem Body-Mass-Index (BMI). \*signifikant.

	Korrelation	Signifikanz
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Art.</b> durch Laser und HbA1c-Wert	-0,462	0,062
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Art.</b> durch Laser und Stadium der diabetischen Retinopathie	-0,039	0,877
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Art.</b> durch Laser und Alter der Patienten	0,386	0,114
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Art.</b> durch Laser und BMI	0,060	0,813
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Ven.</b> durch Laser und HbA1c-Wert	-0,145	0,579
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Ven.</b> durch Laser und Stadium der diabetischen Retinopathie	0,093	0,714
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Ven.</b> durch Laser und Alter der Patienten	0,205	0,415
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> Ven.</b> durch Laser und BMI	0,432	0,074
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> AV</b> durch Laser und HbA1c-Wert	0,004	0,989
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> AV</b> durch Laser und Stadium der diabetischen Retinopathie	-0,126	0,617
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> AV</b> durch Laser und Alter der Patienten	-0,281	0,258
Änderung der Flickerresponse <b>SO<sub>2</sub> AV</b> durch Laser und BMI	-0,551	0,018*

**Tabelle 11: Korrelation zwischen der Änderung der Flickerresponse Gefäßdurchmesser durch Laserkoagulation und dem HbA1c-Wert, dem Stadium der diabetischen Retinopathie, dem Alter der Patienten und dem Body-Mass-Index.** Angabe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (Korrelation) mit p-Wert (Signifikanz). Korreliert wurden die Änderungen der Flickerresponse durch Laserkoagulation der Parameter Zentralarterienäquivalent (ZAÄ) und Zentralvenenäquivalent (ZVÄ) mit dem HbA1c-Wert, dem Stadium der diabetischen Retinopathie, dem Alter der Patienten und dem Body-Mass-Index (BMI).

	Korrelation	Signifikanz
Änderung der Flickerresponse <b>ZAÄ</b> durch Laser und HbA1c-Wert	-0,221	0,394
Änderung der Flickerresponse <b>ZAÄ</b> durch Laser und Stadium der diabetischen Retinopathie	0,055	0,829
Änderung der Flickerresponse <b>ZAÄ</b> durch Laser und Alter der Patienten	0,021	0,935
Änderung der Flickerresponse <b>ZAÄ</b> durch Laser und BMI	0,263	0,291
Änderung der Flickerresponse <b>ZVÄ</b> durch Laser und HbA1c-Wert	0,000	1,000
Änderung der Flickerresponse <b>ZVÄ</b> durch Laser und Stadium der diabetischen Retinopathie	0,162	0,520
Änderung der Flickerresponse <b>ZVÄ</b> durch Laser und Alter der Patienten	0,079	0,757
Änderung der Flickerresponse <b>ZVÄ</b> durch Laser und BMI	0,092	0,717

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	Transmissionspektren des desoxygenierten und oxygenierten Hämoglobins, des Filters und spektrale Empfindlichkeit der Kamerakanäle (aus Hammer et al. 2008)	10
<b>Abb. 2:</b>	Häufigkeit der diabetischen Retinopathiestadien im untersuchten Patientenkollektiv	17
<b>Abb. 3:</b>	Fundusfotografie mit dem Retinal Vessel Analyzer	18
<b>Abb. 4:</b>	Fundusfotografie mit dem Retinal Vessel Analyzer, VesselMap Software zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung	20
<b>Abb. 5:</b>	Boxplot zur Darstellung der Sauerstoffsättigung ohne (spontan) und mit Flickerstimulation vor Laserbehandlung	24
<b>Abb. 6:</b>	Boxplot zur Darstellung des Zentralvenenäquivalentes ohne (spontan) und mit Flickerstimulation vor Laserbehandlung	25
<b>Abb. 7:</b>	Boxplot zur Darstellung der Sauerstoffsättigung ohne (spontan) und mit Flickerstimulation nach Laserbehandlung	27
<b>Abb. 8:</b>	Boxplot zur Darstellung des Zentralvenenäquivalentes ohne (spontan) und mit Flickerstimulation nach Laserbehandlung	28
<b>Abb. 9:</b>	Boxplot zur Darstellung der Sauerstoffsättigung ohne Flickerstimulation (spontan) und die Flickerresponse vor und nach Laserbehandlung	30
<b>Abb. 10:</b>	Boxplot zur Darstellung des Zentralvenenäquivalentes und Zentralarterienäquivalentes ohne Flickerstimulation (spontan) und die Flickerresponse vor und nach Laserbehandlung	32
<b>Abb. 11:</b>	Streudiagramm: Zusammenhang zwischen der Änderung der Flickerresponse der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung durch Laserkoagulation und dem Intervall zwischen Lasersitzung und der Messung nach Laser	35
<b>Abb. 12:</b>	Streudiagramm: Zusammenhang zwischen der Änderung der Flickerresponse durch Laserkoagulation und dem Body-Mass-Index, sowie dem HbA1c-Wert	36
<b>Abb. 13:</b>	Streudiagramm: Zusammenhang zwischen der Änderung der Flickerresponse der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffsättigung durch Laserkoagulation und der Änderung der Flickerresponse des Zentralvenenäquivalentes (ZVÄ) durch Laserkoagulation	37
<b>Abb. 14:</b>	Streudiagramm: Zusammenhang zwischen der Änderung der Flickerresponse der Gefäßparameter durch Laserkoagulation und der Flickerresponse des jeweiligen Gefäßparameters vor Laserkoagulation	39

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Ergebnisse Sauerstoffsättigung vor Lasertherapie	23
<b>Tabelle 2:</b>	Ergebnisse Gefäßdurchmesser vor Lasertherapie	25
<b>Tabelle 3:</b>	Ergebnisse Sauerstoffsättigung nach Lasertherapie	26
<b>Tabelle 4:</b>	Ergebnisse Gefäßdurchmesser nach Lasertherapie	28
<b>Tabelle 5:</b>	Statistischer Vergleich Sauerstoffsättigung vor und nach Lasertherapie	29
<b>Tabelle 6:</b>	Statistischer Vergleich Gefäßdurchmesser vor und nach Lasertherapie	31
<b>Tabelle 7:</b>	Korrelation zwischen der Änderung der Flickerresponse durch Laserkoagulation und der Anzahl der Laserherde sowie dem Intervall zwischen Lasersitzung und Messung	34
<b>Tabelle 8:</b>	Korrelation zwischen der Änderung der Flickerresponse der Sauerstoffsättigung durch Laserkoagulation und der Änderung der Flickerresponse der Gefäßdurchmesser durch Laserkoagulation	37
<b>Tabelle 9:</b>	Korrelation zwischen der Änderung der Flickerresponse durch Laserkoagulation und der Flickerresponse vor Laser	38
<b>Tabelle 10:</b>	Korrelation zwischen der Änderung der Flickerresponse $SO_2$ durch Laserkoagulation und dem HbA1c-Wert, dem Stadium der diabetischen Retinopathie, dem Alter der Patienten und dem Body-Mass-Index	65
<b>Tabelle 11:</b>	Korrelation zwischen der Änderung der Flickerresponse Gefäßdurchmesser durch Laserkoagulation und dem HbA1c-Wert, dem Stadium der diabetischen Retinopathie, dem Alter der Patienten und dem Body-Mass-Index	66

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Martin Hammer für die sehr gute Betreuung und die immerwährende Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Ich danke für die Bereitstellung des interessanten Themas, die stets offene Tür, die Hilfsbereitschaft, das Korrekturlesen der Dissertation und die konstruktive Kritik.

Besonders danke ich auch Frau PD Dr. med. habil. Regine Augsten für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Jena durchzuführen und für die Unterstützung und Ratschläge.

Bei allen Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe „Experimentelle Ophthalmologie“ bedanke ich mich für das freundliche Arbeitsklima, die hilfreichen Anregungen und die gute Zusammenarbeit.

Ich danke den Ärztinnen, Ärzten und dem Pflegepersonal der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Jena, die mich bei der Probandenrekrutierung unterstützten.

Außerdem bedanke ich mich bei allen freiwilligen Teilnehmerinnen und Teilnehmern dieser Studie.

Meinen Kolleginnen und Kollegen der Augenklinik Dr. Hoffmann in Braunschweig sowie meinen Freunden und Verwandten danke ich für die Zusprüche und Ermutigungen, ein offenes Ohr, die Geduld und die vielseitige Unterstützung mit Rat und Tat. Mein ausdrücklicher herzlicher Dank gilt meinen Eltern Kristiane und Horst Göbel für die uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung, meiner Freundin Stephanie Kellmann für den emotionalen Beistand und die Hilfe zu jeder Zeit und meiner Freundin Anja Gawlitza als motivierendes Vorbild und Stütze.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

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

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

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. rer. nat. Martin Hammer,

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

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

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

Braunschweig, 29. Januar 2020