

**Aus dem Katharinenhospital Stuttgart
Augenklinik**

**Einflüsse der normobaren Hypoxie auf die
elektroretinographisch erfasste Funktion retinaler
Zellen des Menschen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Breithaupt, Maurice Matthias

2017

„Einflüsse der normobaren Hypoxie auf die elektroretinographisch erfasste retinale Funktion des Menschen“

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Gekeler
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Heni

Tag der Disputation: 06.09.2017

Für
Annerose

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1 Elektroretinogramm (ERG).....	8
1.1.1 Photorezeptoren, Bipolarzellen und deren Potentiale im ERG	9
1.1.1.1 Skotopische Messreihe.....	9
1.1.1.2 Kombinierte Stäbchen-, Zapfenantwort und Oszillatorische Potentiale	11
1.1.1.3 Photopisches ERG	13
1.1.1.4 Das Blauzapfen-ERG	13
1.1.1.5 Weitere Potentiale	14
1.1.2 International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV).....	16
1.2 Normobare Hypoxie	17
1.2.1 Physikalische Grundlagen.....	17
1.2.2 Physiologische Auswirkungen von normobarer Hypoxie.....	19
1.2.3 Akute Höhenkrankheit	20
1.2.4 Auswirkungen der Hypoxie auf das retinale System	21
1.2.5 Hypoxie und ERG.....	23
1.2.6 Vorteile der normobaren Hypoxie.....	24
1.2.7 Zielsetzung	25
1.2.8 Fragestellung.....	26
2. Methoden	27
2.1 Probanden.....	27
2.1.1 Einschlusskriterien.....	27
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	27
2.1.3 Untersuchungsmethoden	28
2.1.3.1 Anamnese und kardiopulmonaler Status	28
2.1.3.2 EKG	29
2.1.3.3 Blutgasanalyse	29
2.1.3.4 O ₂ -Messung durch Pulsoxymetrie	30
2.1.4 Anlegen der Dawson-Trick-Litzkow-Elektroden (DTL)	30
2.1.5 Messapparaturen: Espion™ und ColorDome™	31
2.1.6 Beatmungsgerät	33
2.1.7 Beschwerdescore	34
2.2 Studienablauf	35
2.2.1 ERG-Messung unter Normoxie	35
2.2.2 ERG-Messung unter Hypoxie.....	36
2.3 ERG-Studienprotokoll.....	37
2.3.1 Objektive Testverfahren	37
2.3.2 Subjektive Testverfahren.....	38
2.3.2.1 Dunkeladaptierte Lichtempfindlichkeitsschwelle (FST)	38
2.3.2.2 Flimmerfusionsfrequenz (CFF).....	38
2.4 Statistik.....	39
3. Ergebnisse	41
3.1 Probanden.....	41
3.2 Dunkeladaptiertes Stäbchen-ERG	41
3.2.1 b-Wellenamplitude bei 0,01 cd.s/m ²	41
3.2.2 Skotopische Sensitivitätsfunktion	42
3.2.3 Skotopischer 9 Hz-Flicker (0,012 cd.s/m ²)	43
3.3 Kombiniertes Stäbchen-Zapfen ERG	44
3.3.1 a-Wellenamplitude bei 3 und 10 cd.s/m ²	44
3.3.2 b-Wellenamplitude bei 3 und 10 cd.s/m ²	45
3.3.3 Oszillatorische Potentiale der Intensitäten bei 3 und 10 cd.s/m ²	45
3.3.4 a-Wellen-Steigung der Intensitäten bei 3 und 10 cd.s/m ²	45

3.4	Lichtadaptiertes Zapfen-ERG.....	47
3.4.1	a-Wellenamplitude bei 1, 3 und 10 cd.s/m ²	47
3.4.2	b-Wellenamplitude bei 1, 3 und 10 cd.s/m ²	47
3.4.3	Oszillatorische Potentiale der Intensitäten bei 1, 3 und 10 cd.s/m ²	48
3.4.4	ERG-Flickerstimulation unter 5-, 15-, 31-, 45 Hz.....	49
3.4.5	Die lichtadaptierte On-/ Off Antwort.....	50
3.4.6	Das ERG der Blauzapfen.....	50
3.5	Subjektive ERG-Testverfahren.....	50
3.5.1	FST-Test.....	50
3.5.2	CFF-Test.....	51
3.6	Korrelationen des ERG mit Vitalparameter.....	51
3.7	Wellenamplituden.....	51
3.8	Nicht signifikante Korrelationen.....	51
4.	Diskussion	52
4.1	Probanden.....	52
4.2	b-Wellenamplitude der skotopischen und photopischen Messreihe.....	53
4.3	Die skotopische Sensitivitätsfunktion.....	54
4.4	a-Wellenamplitude/-steigung der skotopischen/photopischen Messreihe.....	54
4.5	Oszillatorische Potentiale.....	55
4.6	Die Flickerstimulation.....	56
4.6.1	Der skotopische 9Hz-Flicker.....	56
4.6.2	Die lichtadaptierte Flickerstimulation von 5 - 45 Hz.....	57
4.6.3	Die lichtadaptierte On-/ Off-Antwort.....	57
4.7	Die Blauzapfen.....	57
4.8	Subjektive Testverfahren.....	58
4.8.1	Dunkeladaptierte Lichtempfindlichkeitsschwelle (FST).....	58
4.8.2	Flimmerfusionsfrequenz (CFF).....	58
4.9	Korrelationen des ERG mit den Vitalparametern.....	59
4.10	Zusammenfassung.....	61
5.	Literaturverzeichnis	63
6.	Erklärungen zum Eigenanteil	73
7.	Veröffentlichungen	75
8.	Danksagung	76
9.	Appendix	77
9.1	Auswertungstabellen.....	77
9.1.1	Vergleich Hypoxie gegen Normoxie.....	77
9.1.2	Korrelationen.....	79
10.	Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

AMS:	Acute Mountain Sickness
AUC:	Area under the Curve
BE:	Base Excess [mmol/l]
cd:	Candela
CFF:	Flimmerfusionsfrequenz [cd.s/m ²]
CME:	Cystoid macular edema
dpt:	Dioptrie [1 m ⁻¹]
DTL-Elektrode:	Dawson-Trick-Litzkow-Elektrode
EKG:	Elektrokardiogramm
ERG:	Elektroretinogramm
EWG:	Medizinprodukterichtlinie vom 14. Juni 1993
FFT:	Fast Fourier Transform
F _I O ₂ :	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FST:	Full-field Stimulus Threshold [cd.s/m ²]
GCP:	Good Clinical Practice
hPa:	Hektopascal
Hz:	Hertz
ICH:	International Council for Harmonisation
IOP:	Intraokulärer Druck
ISCEV:	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
K:	Kelvin
kPa:	Kilopascal
LED:	Leuchtdiode
log:	Logarithmus
m:	Meter
mmol/l:	Millimol pro Liter
msec:	Millisekunde
nm:	Nanometer
NRS:	Numerische Rating Skala
OP:	Oszillatorisches Potential
paO ₂ :	arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg]
pCO ₂ :	Partialdruck von Kohlenstoffdioxid [mmHg]
pH:	negativ dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität
pH ₂ O:	Partialdruck von Wasserdampf [mmHg]
pO ₂ :	Sauerstoffpartialdruck [mmHg]
SaO ₂ :	arterielle Sauerstoffsättigung [%]
sO ₂ :	Sauerstoffsättigung [%]
STR:	Skotopische Schwellenantwort
ü.N.N:	über Normalnull
µl:	Mikroliter
°C:	Grad Celsius

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Originalauszug aus: „On the physical Action of Light“	8
Abbildung 2: Skotopische ERG-Kurven	11
Abbildung 3: Oszillatorische Potentiale der aufsteigenden b-Welle	12
Abbildung 4: Oszillatorische Potentiale	12
Abbildung 5: Schematischer Verlauf eines photopischen ERGs.....	14
Abbildung 6: Schematischer Aufbau der Retina.....	15
Abbildung 7: ERG-Potentiale und deren Generatorkorrelate	15
Abbildung 8: ERG-Antworten des Standard-Protokolls.....	16
Abbildung 9: Internationale Höhenformel	18
Abbildung 10: Dawson-Trick-Litzkow-Elektrode	31
Abbildung 11: Verschaltungsplan der ERG-Komponenten	32
Abbildung 12: ERG-Elektrodenanschluss	32
Abbildung 13: Die Beatmungseinheit	34
Abbildung 14: Studienablauf der Baselinemessung	35
Abbildung 15: Studienablauf der Hypoxiemessung.....	37
Abbildung 16: Ergebnisabbildungen der b-Wellenamplitude.....	42
Abbildung 17: Naka-Rushton-Funktion der b-Wellenamplitude	43
Abbildung 18: 9 Hz-Flicker	43
Abbildung 19: a-Wellenamplituden von 3 und 10 cd.s/m ² und -Slope	44
Abbildung 20: b-Wellenamplitude von 3 und 10 cd.s/m ²	46
Abbildung 21: a-Wellensteigung von 3 und 10 cd.s/m ²	46
Abbildung 22: OPs von 1, 3, 10 cd.s/m ²	48
Abbildung 23: Flickerstimulation unter Hypoxie/Normoxie	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung von Luft	17
Tabelle 2: Studienprotokoll.....	39
Tabelle 3: Auswertungstabelle: Vergleich Hypoxie/Normoxie.....	77
Tabelle 4: Auswertungstabelle: Korrelationen	79

1. Einleitung

1.1 Elektroretinogramm (ERG)

Erste Untersuchungen von elektrischen Potentialen der Netzhaut wurden 1873 durch Dewar und McKendrick beschrieben: *“It is evident that, in accordance with the principle of the transference of energy now universally accepted, the action of light on the retina must produce an equivalent result, which may be expressed, for example, as heat, chemical action, or electromotivepower”* [1].

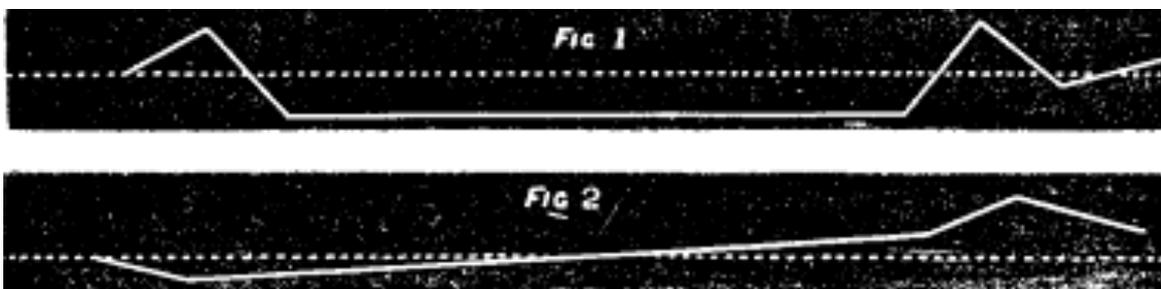


Abbildung 1: Originalauszug aus: „On the physical Action of Light“

Fig1/Fig2: Die gepunktete Linie zeigt ein stabiles Ausgangspotential im nicht belichteten Froschauge. Spannungsänderungen durch Lichtreize werden durch einen positiven Ausschlag aufgezeichnet (durchgehende Linie). Spannungsabfälle folgen dem gegenteiligen Prinzip [2]

Um die Netzhautfunktion beurteilen zu können, hat das ERG als technisches Hilfsmittel im klinischen und wissenschaftlichen Alltag einen festen Stellenwert. Die größte Rolle wird dem ERG in der Diagnostik und in der Verlaufskontrolle der hereditären Netzhautdegenerationen zugeschrieben. Die Photorezeptoren absorbieren Licht und setzen diesen als Reiz um, welcher dann über Transmitter durch weitere Zellverbände (Bipolar-, Amakrin- und Ganglienzellen) an das Gehirn weitergeleitet wird. Diese Reizweiterleitungen können als elektrische Potentiale mittels ERG erfasst und aufgezeichnet werden. Hierzu werden zur Stimulation der einzelnen Zellverbände definierte Lichtreize auf die Netzhaut appliziert, die Summe der Spannungsänderungen der stimulierten Netzhautzellen kann mit Hilfe von speziellen Bindehautelektroden gemessen werden.

Die Photorezeptoren des Menschen kann man in zwei Gruppen einteilen. Zum einen gibt es die Stäbchen, welche hauptsächlich für das Dunkelsehen verantwortlich sind. Das Potential der Stäbchen wird nach einer entsprechenden Dunkeladaptationszeit gemessen (skotopische Messung). Die Dunkeladaptationszeit setzt voraus, dass sich das Auge an absolute Dunkelheit gewöhnen muss, um so ein optimales Sensitivitätsspektrum der Stäbchen zu erhalten.

Hingegen kann die Antwort der Zapfen nur nach erfolgter Gewöhnung an definiertes Licht (30 cd/m^2 6500 Kelvin), die sogenannte Helladaptation (photopische Messung), gemessen werden. Der Zellverband der Zapfen ist also umgekehrt zu dem der Stäbchen bei Helligkeit sehr viel sensibler.

Um innerhalb eines Zellverbandes weitere Gruppen von Sinneszellen, wie z. B. die Rot- (570 nm), Grün- (535 nm), und Blauzapfen (430 nm) differenzieren zu können, muss die entsprechende Wellenlänge der Stimulation geändert und durch einen Lichtstimulator dem Probanden dargeboten werden (siehe Abbildung 11). Dies ist im Fall der Rot- und Grünzapfen mit herkömmlichen Methoden nicht möglich, da die spektrale Empfindlichkeit für diese Zellverbände sehr nahe aneinander liegen. Zusätzliche Möglichkeiten zur Differenzierung einzelner Netzhautzellverbände, können durch Einstellungsveränderungen der Hintergrundbeleuchtung, Stimulationsintensität und der Stimulationsdauer am Untersuchungsgerät eingestellt werden [3].

1.1.1 Photorezeptoren, Bipolarzellen und deren Potentiale im ERG

1.1.1.1 Skotopische Messreihe

Nach einer Dunkeladaptationszeit von 30 Minuten und einer initialen Applikation mit einer niedrigen Intensität kann eine skotopische Schwellenantwort (STR) gemessen werden [4, 5]. Dieser Schwellenwert wird durch Anteile der proximalen Retina ausgelöst [6, 7].

Ein erstes negatives Potential (negative Welle) entsteht durch die Hyperpolarisation, die von den Stäbchen-Außensegmenten generiert wird. Diese Welle nennt man a-Welle [8] und wird im ERG dann sichtbar, wenn eine

kombinierte Antwort von Stäbchen und Zapfen erfolgt. In Abbildung 2 ist zu erkennen, dass zunächst unter niedriger Lichtintensität eine a-Welle ausbleibt. Diese kann nur unter ansteigenden Intensitäten sichtbar gemacht werden. Wie in der Abbildung 2 zu erkennen senkt sich die a-Welle vor der b-Welle ab.

Die schnell ansteigende b-Welle (Innensegment der Retina) wird durch die ON-Bipolarzellen und indirekt durch die Müllerzellen ausgelöst [9, 10]. Eine schnelle repetitive Folge von Einzelblitzen unter konstanter Frequenz, die sogenannte Flickerstimulation, kann von den Stäbchen nicht aufgelöst werden. Unter normalen Untersuchungsbedingungen liegt die maximale auflösbare Frequenz für Stäbchen bei 15 Hertz (Hz) [11].

Die On-Bipolarzellen reagieren besonders auf Lichteinfall, wenn dieser direkt auf ein rezeptives Feld trifft. Ein rezeptives Feld ist dabei die Zuordnung von Ganglienzellen auf einen bestimmten Bereich der Retina. Diese reagieren dann präsynaptisch mit einer Ausschüttung von Neurotransmittern wie Glutamat und gewährleisten dadurch eine Erregungsweiterleitung. Fällt ein Lichtreiz in die Umgebung, also nicht auf das Zentrum eines rezeptiven Feldes, so ist die Aktion der Weiterleitung reduziert. Neben den On-Bipolarzellen gibt es auch die Off-Bipolarzellen, diese reagieren genau umgekehrt. Fällt Licht auf das Zentrum dieser Zellen, so reduziert sich deren Aktivität. Bei einem Lichtreiz in der Peripherie steigert sich die Aktivität der Off-Bipolarzellen. Dieses entgegengerichtete System erlaubt so eine sehr gute neuronale Weiterleitung durch diese selektive Potentialänderung [12].

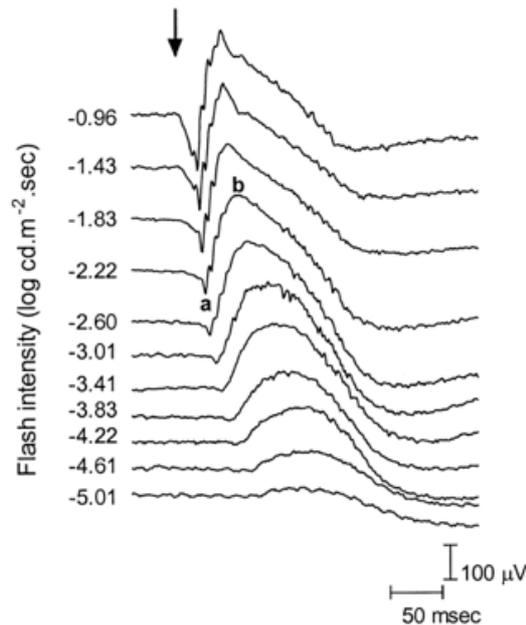


Abbildung 2: Skotopische ERG-Kurven

Achsen: y-Achse: Flash intensity in log-Einheiten, x-Achse: Zeitliche Auflösung in msec. Der Pfeil signalisiert die Lichtstimulation. Verdeutlicht sind ebenfalls die „a“- und „b“-Welle, Auszug aus Rufiange, 2002 [13].

1.1.1.2 Kombinierte Stäbchen-, Zapfenantwort und oszillatorische Potentiale

Durch eine Erhöhung der Lichtintensität auf ca. $-2.0 \log \text{cd.s/m}^2$ (Abbildung 2) erhält man im dunkeladaptierten Zustand eine kombinierte Stäbchen- und Zapfenantwort. Dies kann in der ERG-Kurve an einer verkürzten Gipfelzeit (implicit-time, siehe auch Abbildung 8) sowie an einer tiefen a-Welle erkannt werden. In Abbildung 3 erkennt man an der aufsteigenden b-Welle weiterhin die sogenannten oszillatorischen Potentiale (OP), [14]. Bei Frequenzen höher als 100 Hz können durch spezielle Filter, sogenannte Band-Pass-Filter (siehe dazu Abbildung 4), oszillatorische Potentiale extrahiert werden. Je nach Adaptationszustand können Stäbchen generierte oder Zapfen generierte OPs differenziert werden. Pharmakologische Studien zeigten, dass die OPs als elektrische Strömungen von Amakrin-, Ganglion- und Bipolarzellen gesehen werden könnten. Der exakte Herkunftsort der OPs bleibt Gegenstand des Forschungsinteresses [15-17]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass schon bei geringfügiger retinaler Ischämie des inneren Teils der Retina die OPs als diagnostisches Mittel wegweisend sind. Die OP-Aufzeichnungen dienen aus

diesem Grund auch als Mittel der Früherkennung für eine diabetische Retinopathie [18-20].

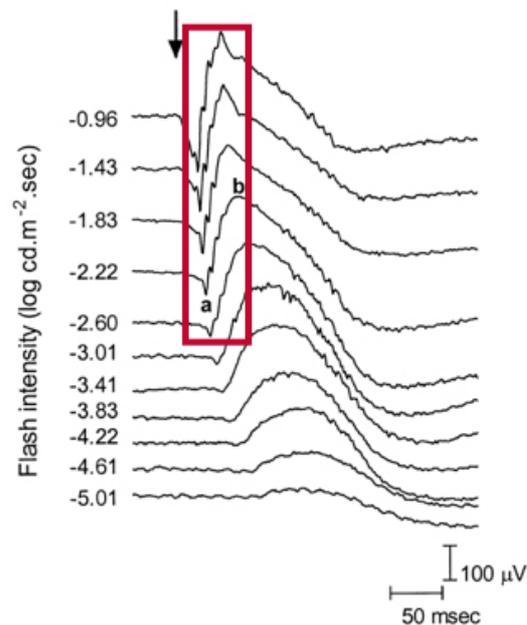


Abbildung 3: Oszillatorische Potentiale der aufsteigenden b-Welle

Achsen: y-Achse: Flash intensity in log-Einheiten, x-Achse: Zeitliche Auflösung in msec. Der Pfeil signalisiert die Lichtstimulation. Verdeutlicht sind ebenfalls die „a“- und „b“-Welle sowie die in rot markierten OPs, Auszug aus Rufiange, 2002 [13].

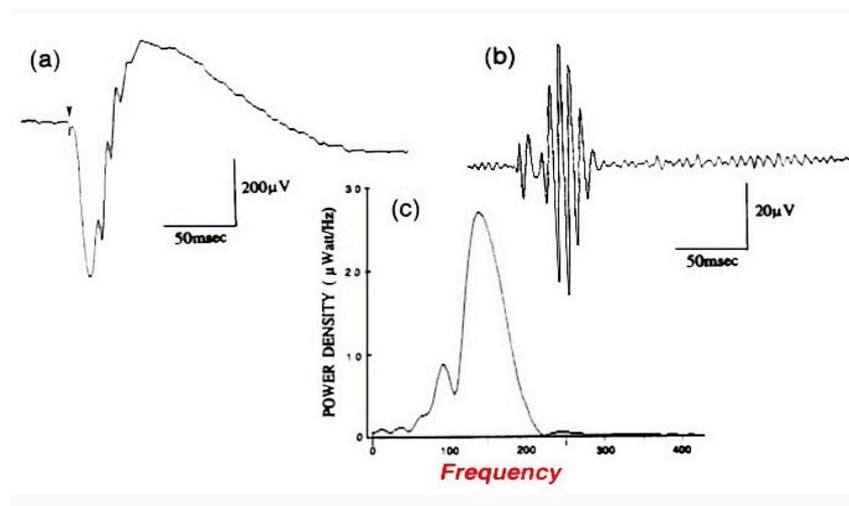


Abbildung 4: Oszillatorische Potentiale

(a) Gemessenes ERG-Potential eines Menschen durch einen Lichtreiz (signalisiert durch einen Pfeil nach unten). (b) Filterung des ERG-Potentials. (c) anschließende Isolierung dieses Signals per FFT (Fast Fourier Transform, [20]) zur Amplitudenbestimmung der oszillatorischen Potentiale. Achsen: x-Achse: Zeit in msec, y-Achse: Amplitudenmessung in μV , Auszug aus Webvision, the electroretinogram: ERG [21].

1.1.1.3 Photopisches ERG

Nach erfolgter Helladaptation der Retina für fünf Minuten, können die Zapfenantworten gemessen werden. Im Vergleich zu 120 Millionen Stäbchen gibt es lediglich sechs Millionen Zapfen. Dies hat zur Folge, dass eine isolierte b-Welle der Zapfen in der Amplitude kleiner ist als eine rein skotopische b-Welle. Die intensiven Lichtstimuli werden entweder als Einzelblitze oder als Flicker präsentiert. Zapfen sind im Gegensatz zu den Stäbchen in der Lage, Frequenzen bis 60 Hz aufzulösen [11]. Bei einem Standard-Flicker von 30 Hz und einer festgelegten Hintergrundbeleuchtung, kann man so eine Zapfenantwort im ERG isolieren. Die ERG-Ableitung der Zapfen zeigt ebenfalls eine a- und eine b-Welle.

1.1.1.4 Das Blauzapfen-ERG

Die Blauzapfen befinden sich hauptsächlich im Bereich der Fovea centralis, dem Ort des schärfsten Sehens. Im Zahlenverhältnis ist der Blauzapfen zu allen anderen Photorezeptoren mit nur ca. 9% vertreten [22]. Im ERG ergibt sich daraus eine geringe Amplitude von ca. 10-20 μV . Das Maximum der b-Welle der Blauzapfen wird bei ca. 50 ms erreicht. Im Vergleich zu den Antworten der Grün- und Rotzapfen wird die b-Wellenamplitude ca. 20 ms später gemessen. Unter Anwendung einer Standard-Einzelblitzmessung wird jedoch die ERG-Antwort von mittel- und langwelligen Zapfen dominiert. Aus diesem Grund sind die Blauzapfen in einer photopischen Standardmessung nicht erfassbar. Blauzapfen haben ihre maximale spektrale Sensitivität bei 430 nm. Grün- und Rotzapfen haben ihr maximales Spektrum bei 535 nm bzw. 570 nm. Es besteht also eine geringere spektrale Distanz von Grün- zu Rotzapfen, als von diesen zu dem Blauzapfensystem, sodass die Trennung der Grün- bzw. der Rotzapfen im ERG aufgrund der spektralen Ähnlichkeit nur über mathematische Berechnungen möglich ist, in der Praxis jedoch keine Anwendung findet.

1.1.1.5 Weitere Potentiale

Neben der a- und b-Welle gibt es ein weiteres Potential, die d-Welle. Das Potential der d-Welle erhält man auch nach einer kurzen Stimulation in der photopischen Messreihe. Diese fällt dann jedoch zeitlich in die b-Welle. Aufgrund der dominanten Antwort der b-Welle wird die d-Welle überlagert, weshalb sie auf diese Weise nicht dargestellt werden kann. Eine Möglichkeit die d-Welle, auch Off-Antwort, darzustellen ist eine zeitliche Entkopplung der d-Welle von der b-Welle. Dies kann durch eine relativ lang andauernde Lichtstimulation erreicht werden. Das heißt, dass das Stimulationslicht nach einem Lichtreiz von ca. 150 msec ausgeschaltet wird. So entsteht nach a- und b-Welle ein drittes Potential, die d-Welle. Generiert wird diese hauptsächlich durch hyperpolarisierende Bipolarzellen des Off-Pathways [23].

Als weiteres Potential ist die i-Welle zu nennen. Diese erscheint entweder nach längerer Stimulationszeit kurz nach der d-Welle im ERG, oder nach kurzer Stimulationszeit unmittelbar nach der photopischen b-Welle. Der Ursprung dieser Welle ist jedoch umstritten, weshalb sie momentan in klinischer Hinsicht einen geringen Stellenwert hat. Vermutlich ist die i-Welle eine gemischte Komponente der On- und Off-Antwort und enthält Potentiale der Ganglienzellschicht [24]. Ebenso verhält es sich mit der c-Welle. Diese kann nur generiert werden, wenn kaliumsensitive Bindehautelektroden zum Einsatz kommen. Generiert wird diese Antwort im Pigmentepithel [21], siehe dazu auch Abbildung 7. Unter Zuhilfenahme der c-Welle kann man die Reizgenerierung und Weiterleitung erfassen. Klinisch spielt aber auch diese ERG-Antwort eine untergeordnete Rolle.

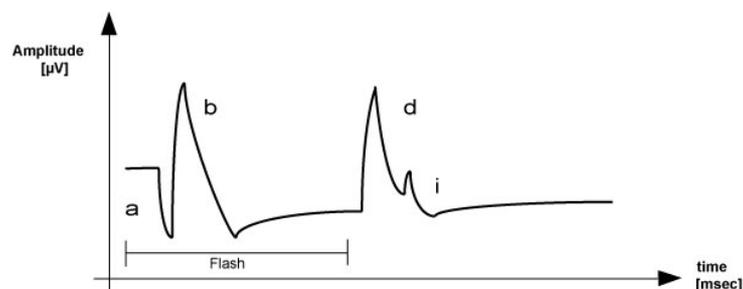


Abbildung 5: Schematischer Verlauf eines photopischen ERGs

Blitzdauer (Flash) von ca. 150 ms, Amplitude ca. 50 µV. Gekennzeichnet sind a-, b- sowie die d- und i-Welle in der „Off-Antwort“.

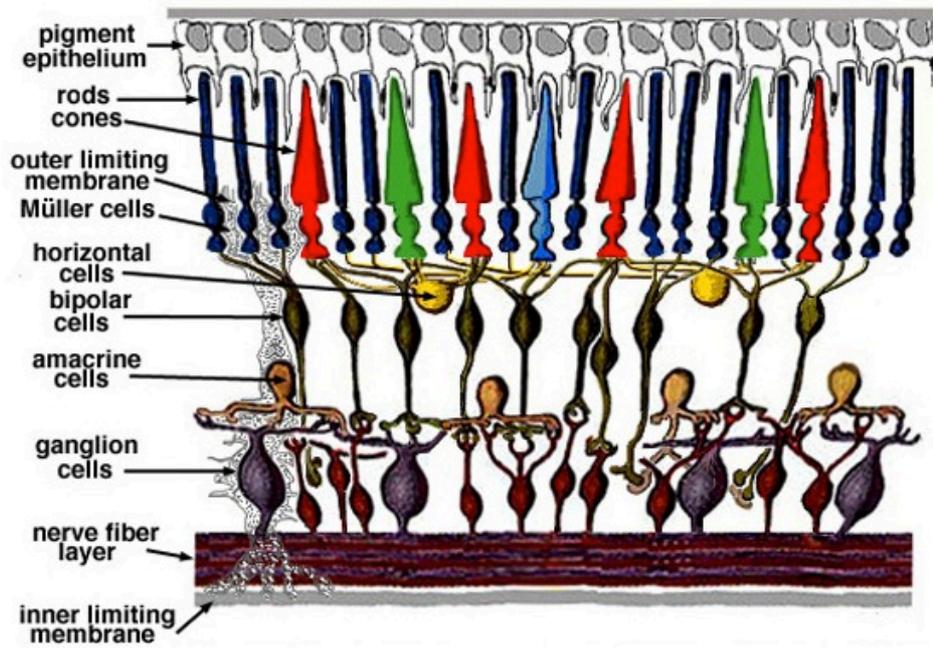


Abbildung 6: Schematischer Aufbau der Retina
 Auszug aus Webvision, *Simple Anatomy of the Retina* [25].

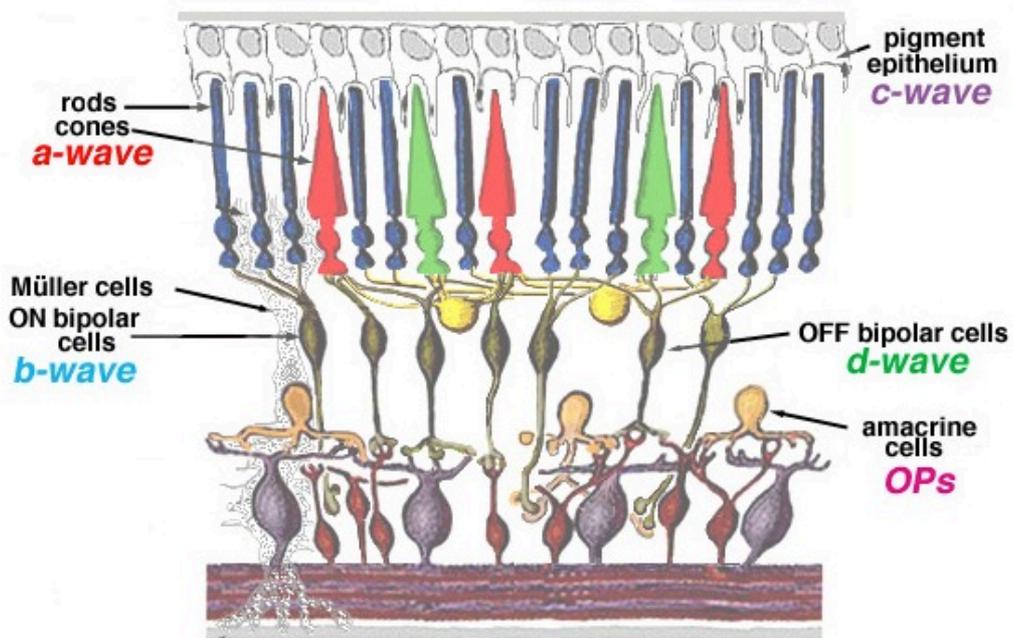


Abbildung 7: ERG-Potentiale und deren Generatorkorrelate
 Auszug aus Webvision, *The Electroretinogram and Electro-oculogram* [26].

1.1.2 International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)

Das ISCEV-Protokoll ist ein von der International Society for Clinical Electrophysiology of Vision eingeführtes Protokoll mit der Zielsetzung ERG-Messungen weltweit zu standardisieren. Dieser Standard beinhaltet seit dem Update von 2015 folgende sechs Stimulationsprotokolle, angegeben in $\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ [27].

- (1) Dunkeladaptierte Stäbchenstimulation $0,01 \text{ ERG}$
- (2) Dunkeladaptiertes $3,00 \text{ ERG}$
- (3) Dunkeladaptiertes $10,00 \text{ ERG}$
- (4) Dunkeladaptierte oszillatorische Potentiale
- (5) Lichtadaptiertes $3,00 \text{ ERG}$
- (6) Lichtadaptiertes 30 Hz Flicker-ERG

Weiterhin empfiehlt das Standardprotokoll die technische Umsetzung der ERG-Messung. Auch liefert das Standardprotokoll die Definition eines Standardblitzes mit $1,5$ bis $3,0 \text{ phot cd}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$.

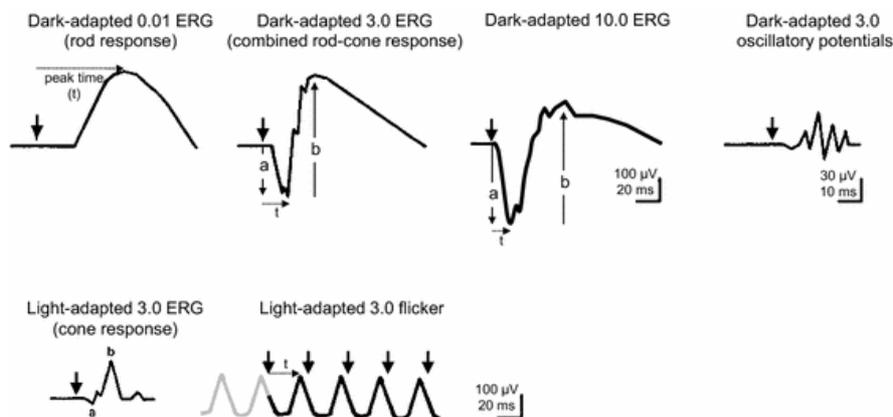


Abbildung 8: ERG-Antworten des Standard-Protokolls

Zu sehen ist eine Standard-ERG-Kurve nach erfolgter Dunkeladaptation unter $0,01 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$. „Peak time“ oder auch Implicit-Time ist die gemessene Zeit, die beginnend von der Stimulation bis zum Maximum der Amplitude gemessen wird. Die Pfeile (\blacktriangledown) zeigen die Lichtstimulation an (Bild oben links). Rechts daneben erkennt man eine kombinierte Antwort aus Stäbchen und Zapfen=combined rod-cone response. Zu erkennen sind ebenfalls die „a-“ und „b-Welle“ (Bilder oben Mitte). Ebenfalls abgebildet sind die OPs unter $3 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ (Bild oben rechts). Unten links sieht man nach erfolgter Lichtadaptation die „a-“ und „b-Welle“ unter $3 \text{ cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ sowie den lichtadaptierten Flicker, „t“ beschreibt die Zeit nach dem Lichtstimulus (Bild unten Mitte), [27].

1.2 Normobare Hypoxie

1.2.1 Physikalische Grundlagen

Der Begriff Hypoxie beschreibt die Sauerstoffunterversorgung im Blut und im Gewebe. Ausgangspunkt für diesen Mangelzustand an Sauerstoff ist die Verringerung des Sauerstoffpartialdruck (pO_2). Der Partialdruck beschreibt dabei den Anteil eines Gases innerhalb eines Gasgemisches. Die einzelnen Partialdrücke eines Gases addieren sich zu dem Gesamtdruck des Gasgemisches. Dieser Zusammenhang wurde bereits im Daltonschen Gesetz beschrieben [28].

Die Partialdrücke sind in der Umgebungsluft auf Meereshöhe und bei 37° C in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 1: Zusammensetzung von Luft

Zu sehen sind die jeweiligen Gase mit Volumenanteil [%] und Partialdruck [kPa, mmHg], von Luft bei 37° C und auf Meereshöhe.

Gas	Volumenanteil %	Partialdruck	
		kPa	mmHg
Luft	100,00	101,325	759,96
Stickstoff	78,090	79,12	539,45
Sauerstoff	20,950	21,23	159,21
Argon	0,93	0,94	7,04
Kohlenstoffdioxid	0,04	0,04	0,29

Den Zustand der normobaren Hypoxie erreicht man, indem der Luft, Sauerstoff, auch zum Beispiel durch Zugabe von Kohlenstoffdioxid oder Stickstoff, entzogen wird. Entsprechend erhöht sich dann der Partialdruck von dem hinzugegebenen Kohlenstoffdioxid bzw. Stickstoff. Der Luftdruck bleibt dabei konstant [29].

Eine weitere Form der Hypoxie ist die hypobare Hypoxie. Da mit zunehmender Höhe der Luftdruck geringer wird, verringert sich auch anteilig der Partialdruck von Sauerstoff [29].

Als eine Besonderheit ist auch der Zustand der hypobaren Normoxie erwähnenswert. Hier ist der barometrische Druck verringert, während der Sauerstoffanteil erhöht ist [30].

Da der Studienort Tübingen, entsprechend einen Höhenunterschied von ca. 340 Meter über Normalnull (ü.N.N) aufweist, ergibt sich daraus, berechnet über die internationale Höhenformel, bereits ein leicht geringerer Luftdruck von ca. 97 kPa (728 mmHg) [29].

$$p(h) = 1013,25 \left(1 - \frac{0,0065 \cdot h}{288,15} \right)^{5,255} \text{ hPa}$$

Abbildung 9: Internationale Höhenformel

Beschrieben ist diese unter einer internationalen Standardatmosphäre mit einer Temperatur von 15 °C = 288,15 K, einem Jahresmittel des Luftdrucks von 1013,25 hPa und einem Temperaturgradient von 0,65 K pro 100 m = 5,255. Beschriftung: h=Höhe, hPa=Hektopascal [29, 31].

In der Studie wurde eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration ($F_{I}O_2$) von 13,2 Vol % verabreicht. Dies entspricht einem simulierten Höhenunterschied von ca. 3800 m ü.N.N. (ca. 63 kPa). Da wie erwähnt Tübingen bereits auf einer Höhe von 340 m ü.N.N. liegt, muss man streng genommen den Höhenunterschied auf ca. 4340 m ü.N.N. addieren und bereits 1 Vol % des $F_{I}O_2$ abziehen.

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass unter physiologischen Bedingungen der Wasserdampfdruck (p_{H_2O}) mit steigender Höhe ebenfalls sinkt. Der p_{H_2O} ist ein Teil des Gesamtluftdrucks und stellt einen Grad der Sättigung der Luft mit Wasserdampf dar. Je kälter die Luft, desto weniger ist die Luft mit Wasserdampf gesättigt. In den Alveolen der Lunge wird die Atemluft auf 37°C aufgewärmt und mit 100% Wasserdampf gesättigt. Da die Höhe (barometrischer Druck) unter der normobaren Hypoxie letztlich konstant bleibt, verändert sich der Druck des Wasserdampfes nicht. Es sei darauf hingewiesen, dass dies Rechenmodelle zur Höhenbestimmung sind. Eine exakte

Höhenbestimmung durch einen verminderten $F_{I}O_2$ bleibt auch aufgrund der interindividuellen Variabilität und Temperaturschwankung eher ungenau.

1.2.2 Physiologische Auswirkungen von normobarer Hypoxie

Der menschliche Körper ist in der Lage einen reduzierten arteriellen Sauerstoffpartialdruck (paO_2) sehr gut auszugleichen.

Unter Hypoxieexposition atmet man durch den bereits erwähnten verringerten paO_2 einen geringeren Sauerstoffgehalt ein. Der Druck in den Alveolen der Lunge sinkt dadurch. Dies hat zur Folge, dass darunter der paO_2 sinkt und sich so die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) verringert. Die Sauerstoffversorgung eines Menschen hängt vom inspiratorischen pO_2 , dem alveolären pO_2 , der Gasaustauschfläche der Lunge und deren Durchblutung (SaO_2) ab [32]. Die Erythrozyten binden den Sauerstoff über Diffusionsvorgänge an den Lungenalveolen, über den Körperkreislauf wird der Sauerstoff, im Austausch von CO_2 , an alle Zellen abgegeben. Dieser Gasaustausch und damit auch die Sauerstoffreserven hängen von der Blutkapillardichte, der Gewebsdurchblutung, der Größe und der Anzahl der Mitochondrien sowie vom Myoglobingehalt und den oxydativen Enzymen ab.

Es gibt dabei kurz-, mittel-, und langfristige physiologische Mechanismen, welche gemeinsam unter Hypoxiebedingungen versuchen, ein Sauerstoffdefizit zu kompensieren. In der vorliegenden Arbeit wurde über eine relativ kurze Zeit mit einem hypoxischen Gasgemisch beatmet (siehe Kapitel 2.2.2), weshalb besonders auf die schnellmodulatorischen Veränderungen am Herz-Kreislaufsystem eingegangen wird.

Unter hypoxischen Bedingungen ist der pO_2 vermindert, dadurch wird kompensatorisch das Atemminutenvolumen gesteigert [33]. Innerhalb von Sekunden bis Minuten wird über dieses gesteigerte Atemminutenvolumen versucht, den Organismus ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen. Ab der Minute 20-30 erfolgt eine Reduktion der Hyperventilation für ungefähr fünf Minuten (Hypoxic Ventilatory Decline) [34, 35]. Anschließend steigt das Atemminutenvolumen erneut und hält sich ab diesem Zeitpunkt stabil. Für diesen Vorgang sind im menschlichen Körper zwei Messsysteme

verantwortlich. Diese Systeme sind in der Lage eine Hypoxie zu detektieren. Im Einzelnen sind dies die peripheren und die zentralen Chemorezeptoren. Die peripheren Chemorezeptoren sitzen direkt über der Bifurkation der Arteria carotis communis sowie auch wandständig an der Aorta, den sogenannten Glomera aortica [36]. Dieser ungefähr 10 mg schwere, sehr gut durchblutete Zellverband, ist ein ständiges Messinstrument zur Überprüfung des paO_2 und gibt im Falle eines zu niedrigen arteriellen Sauerstoffgehaltes diese Information an Zielorgane wie Hirn und Lunge weiter [37]. Die zentralen Chemorezeptoren liegen im Hirnstamm. Diese reagieren insbesondere auf Schwankungen des pCO_2 [38]. Wie genau diese Weiterleitung funktioniert, ist bislang noch nicht geklärt. So besitzen zum Beispiel die Glomuszellen membranständige Kaliumkanäle, welche im Falle einer Hypoxieexposition eine geringere Leitfähigkeit aufweisen und dadurch ein Membranpotential auslösen, worauf Calcium einströmt, welches wiederum die Ausschüttung von Neurotransmittern zur Folge haben könnte [39, 40].

Ebenfalls findet unter Hypoxie eine Adaptation des Herz-Kreislaufsystems statt. Dieses steht initial unter Stimulation des sympathischen Nervensystems. So folgt zunächst eine rasche Zunahme der Pulsfrequenz und des Herzzeitvolumens [41-43].

Erwähnenswert sind die physiologischen Unterschiede der einzelnen Hypoxieformen. Dabei sind die normobare, hypobare Hypoxie und die hypobare Normoxie zu differenzieren. 1996 beschreiben Roach und Kollegen ein Versuchsdesign, indem sie neun Männer für jeweils neun Stunden den obengenannten drei Bedingungen aussetzten. Der Lake Louise Score (siehe Kapitel 1.2.3) zeigte bei zwei von neun Personen unter normobarer Hypoxie eine akute Höhenkrankheit an. Unter den Bedingungen der hypobaren Hypoxie waren es bereits nach sechs Stunden fünf von neun Probanden, während unter hypobarer Normoxie keiner der Befragten Beschwerden angab [30, 44].

1.2.3 Akute Höhenkrankheit

Eine akute Höhenkrankheit (AMS=Acute Mountain Sickness) kann auch unter den Bedingungen der normobaren Hypoxie auftreten [30]. Die AMS kommt

hauptsächlich dann zum Tragen, wenn das regulative Gleichgewicht, zum Beispiel durch einen zu schnellen Aufstieg (schnelle barometrische Druckdifferenz) über 3000 m ohne Akklimatisation stattfindet [45-47]. Die Latenz hierfür liegt zwischen 6-48 Stunden nach Exposition und hat oft ihr Maximum am zweiten bis dritten Tag. Die Höhenkrankheit hat vielfältige Symptome wie Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Schwindel und periphere Ödeme [46, 48]. Kommt es nicht zu einem Abstieg in eine tiefere Zone oder zu einer Ruhephase, bzw. zu einer Erhöhung des pO_2 , können sich die genannten Symptome rasch verschlechtern. Es kann dann zu Erbrechen, zu sehr starken Kopfschmerzen, Ataxie und Apathie kommen. Im schlimmsten Fall entsteht ein Hirn- und/oder Lungenödem [46, 49]. Zur Bewertung der AMS gibt es verschiedene Selbstbeurteilungsbögen (siehe dazu auch Kapitel 2.1.7), wie z. B. den Lake Louise Score [50, 51]. Der Lake Louise Score befragt auf einer Zahlenskala von eins bis zehn, Symptome nach Schweregraden ab. Dabei beschreibt ein Score von eins die geringste und ein Score von zehn die stärkste Symptomausprägung. Es liegt nach der Definition dann eine AMS vor, wenn Kopfschmerzen [30] als Leitsymptom und ein weiteres Symptom, wie Übelkeit, Müdigkeit/Schwäche, Schwindel und Schlafstörungen genannt werden. Dabei muss eine Mindestpunktzahl von drei erreicht sein [50]. Ebenfalls spielt die Inzidenz der AMS eine entscheidende Rolle. Hauptkriterium für die Ausprägung der AMS ist ein zu schneller Aufstieg und die erreichte (simulierte) Gesamthöhe [46, 52]. Betreffen kann es alle Menschen; ob trainiert oder untrainiert, jung oder alt. Jedoch besteht anscheinend ein erhöhtes Risiko bei Jungen und gesunden Menschen [52, 53]. Unterschiede des Erkrankungsrisikos zwischen Männern und Frauen sind nicht beschrieben [46, 54]. Viele Studien beschreiben ein höheres AMS-Risiko unter der Exposition von hypobarer Hypoxie als unter normobarer Hypoxie [30, 55, 56].

1.2.4 Auswirkungen der Hypoxie auf das retinale System

Die physiologischen Zusammenhänge des Herz-Kreislaufsystems unter Hypoxie sind bestens erforscht. Es gibt zahlreiche Untersuchungen der hypobaren Hypoxie speziell auf das visuelle System. Bereits 1970 untersuchte

Regina Frayser die Retina unter hypobarer Hypoxie. In ihrer Studie konnten retinale Mikroblutungen festgestellt werden [57]. Weitere Untersuchungen lieferten McFadden und Kollegen. Auch sie konnten zeigen, dass sich bei Aufstiegen über 3000 m der retinale Blutfluss und die Gefäßzeichnung veränderten [58]. Beispielsweise wird in der Literatur von einem 30-jährigen Mann berichtet, welcher bei einem Aufenthalt auf 7000 m eine AMS bekam und danach auf Meereshöhe abgestiegen war. In der Anschlussuntersuchung zeigten sich intraretinale Blutungen in beiden Augen sowie ein Skotom im linken Auge [59].

Interessant ist auch das Ergebnis einer Studie von 64 Neugeborenen in den Bergen von Tibet, die ebenfalls retinale und makuläre Einblutungen zeigten [60]. Wohl scheint es jedoch für die Inzidenz der retinalen Veränderungen durch hypobare Hypoxie eine Rolle zu spielen, ob man in einem Hochplateau geboren wurde oder nicht. So beschreibt eine Studie aus Nepal (8167 m. ü.N.N.), dass bei fünf von insgesamt fünfzehn amerikanischen Bergsteigern retinale Veränderungen nachgewiesen werden konnten, während die Bergsteiger, welche in Nepal geboren wurden (Sherpas), ausnahmslos unversehrt blieben [61].

Die Antwort auf die Frage, wie sich eine diabetische Retinopathie im Hochgebirge äußert, ist ebenfalls noch nicht geklärt. So wird beispielsweise von einer 62-jährigen Frau berichtet, die sich einer panretinalen Laser-OP unterzogen hatte. Etwa 42 Stunden postoperativ sowie nach einem mehrstündigen Flug in einem gewöhnlichem Verkehrsflugzeug, zog sich diese ein akutes Makulaödem (CME=Cystoid macular edema) zu. Zu diskutieren bleibt, ob es tatsächlich mit dem Kabinenunterdruck im Flugzeug zusammenhängt oder ob es eine "natürliche" Folge ihrer diabetischen Retinopathie war [62].

So werden einerseits Veränderungen am visuellen System, wie z. B. das Auftreten eines Hornhautödems und Sehnervenkopfschwellung als Zeichen von erhöhtem Hirndruck durch Hypoxie diskutiert [63, 64]. Andererseits beschreiben Clarke und Kollegen mit ihren Ergebnissen normale intraokuläre Drücke (IOP), während eines Aufstiegs auf 6000 m Höhe [65]. Ein Ansatz, der für eine

Erhöhung des intraokulären Druckanstieges spricht, wäre die Theorie der kalten Umgebungstemperatur im Hochgebirge. Durch die von Kälte verengten episkleralen Venen könnte sich der IOP erhöht haben [66].

Ebenfalls zeigt die Hypoxie Auswirkungen auf die Linse. So konnte zum Beispiel in der Tibet Eye Study gezeigt werden, dass es eine ungewöhnlich hohe Prävalenz der senilen Katarakt in Duilong-Dequng County, China (4000 m) gibt [67]. Es wird dabei angenommen, dass es u. U. zu einer UV-bedingten Veränderung durch die Höhensonne in der Linse kommt, die so Ursache der senilen Katarakt sein könnte [68]. Eine weitere Studie bezüglich der Kataraktentstehung hält jedoch dabei an der Theorie des atmosphärischen Unterdruckes durch die hypobare Hypoxie fest [69].

Hingegen den zahlreichen Untersuchungen der hypobaren Hypoxie im alpinen Umfeld spielen sich die Studien der normobaren Hypoxie im Labor ab.

1.2.5 Hypoxie und ERG

Die menschliche Retina ist zusammenfassend ein hochspezialisiertes neuronales Gewebe, welches durch systemische Hypoxie homöostatisch beeinträchtigt wird [70]. Eine Arbeit von Brown und Kollegen aus dem Jahr 1957 beschreibt eine abnehmende b-Wellenamplitude unter normobarer Hypoxiebeatmung von 9% O₂ bei zwei gesunden menschlichen Probanden [71]. Die a-Wellenamplitude zeigte durch die normobare Hypoxie keine Beeinträchtigung bei der Messung. Ebenso kam die Arbeit von Tinjust et al. durch eine Ganzfeldstimulation zu diesem Ergebnis [72]. Sie untersuchten 18 menschliche Probanden, die für fünf Minuten ein Gasgemisch von 12% O₂ einatmeten. Dies würde einer berechneten Höhe, ausgehend von Meereshöhe, von ca. 4500 m entsprechen. Untersucht wurde ausschließlich das linke Auge. Auch sie verwendeten, genau wie in der vorliegenden Studie, Dawson-Trick-Litzkow-Elektroden (DTL-Elektroden).

Andererseits haben Studien an Katzenaugen belegt, dass unter systemischer Hypoxie mit Kohlenstoffdioxid bzw. Stickstoff die a- und b-Welle des ERGs in ihrer Amplitude niedriger als unter Normoxie waren. Es fand hier eine

Dunkeladaptationszeit von einer Stunde statt. Die Elektrode befand sich direkt im Glaskörper des rechten Auges [73, 74].

Eine weitere elektrophysiologische Studie, die unter simulierter hypobarer Hypoxie an menschlichen Augen stattfand, beschreibt lediglich eine verminderte ERG-Antwort der OPs. Untersucht wurden beide Augen an 14 männlichen Probanden mittels DTL-Elektrode nach 20-minütiger Dunkeladaptation. Als Referenzhöhe wurden von Jánaky et al. ca. 5500 m angegeben [75]. Eine pattern-ERG-Studie (pERG) zeigte, dass unter normobarer Hypoxie Beeinträchtigungen der Sehschärfe, des Bewegungs-, und Kontrastsehens sowie eine verminderte Farbwahrnehmung und Beeinträchtigungen im Gesichtsfeld auslösbar waren [76].

Einige der Veränderungen, wie z. B. die Sehnervenkopfschwellung, die durch Sauerstoffmangel hervorgerufen werden kann, sind aktuell Gegenstand der Forschung [63, 77]. Abschließend bleibt festzuhalten, dass die ERG-Ergebnisse unter Hypoxie sehr uneinheitlich sind. Es gibt hierzu bis heute noch keine Studie, die quantifizierbare Resultate liefern konnte. Die Ursachen der Veränderungen und der pathologische Wirkungsmechanismus unter normobarer und hypobarer Hypoxie bleiben also weitestgehend ungeklärt [78].

1.2.6 Vorteile der normobaren Hypoxie

Die Arbeit in einem Höhenlabor setzt voraus, dass man unter gleichbleibenden Bedingungen arbeitet. Daraus ergibt sich sogleich der eigentliche Nachteil. Der Luftdruck ist unter anderem abhängig von der Temperatur. Durch den Tagesgang und von jahreszeitlichen Schwankungen abhängig, verändert sich der Luft- und Wasserdampfdruck und damit die Laborbedingungen für eine konstant erwünschte hypobare Hypoxie. Messergebnisse könnten unter diesem Setting verfälscht werden. Unter experimentellen normobaren Hypoxiebedingungen erhält man die Möglichkeit, die Probanden einem konstanten Druck- und Sauerstoffverhältnis auszusetzen. Zudem ist die Applikation von normobarer Hypoxie für das Probandenkollektiv in Bezug auf eine AMS weniger risikoreich als die Exposition gegenüber hypobaren Hypoxie [30]. Weiterhin besteht im Vergleich zur hypobaren Hypoxie der Vorteil, dass

Probanden bei einem positiven Beschwerdescore nach Abziehen der Atemmaske sofort versorgt werden können. Ein Abstieg, bzw. ein Öffnen der Druckkammer muss demnach im Notfall nicht erfolgen.

1.2.7 Zielsetzung

Die Sauerstoffunterversorgung im menschlichen Gewebe spielt in der Medizin eine wesentliche Rolle. Das zu versorgende Gewebe und letztlich der ganze Organismus ist von Sauerstoff abhängig, da ohne Sauerstoff das zu versorgende Gewebe zugrunde geht. Auch das neuronale Gewebe des Auges ist nur optimal funktionsfähig, wenn es ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird. Viele Krankheiten am Auge führen zu einer Sauerstoffunterversorgung und damit zu einer lokalen Hypoxie, welche die Netzhaut und damit deren Funktion einschränkt. Als Beispiel sollen an dieser Stelle erneut die Retinitis Pigmentosa, das Glaukom und die diabetische Retinopathie, eine Langzeitfolge von Diabetes mellitus, stehen [18, 19, 79-84]. Zu diesen Krankheiten bzw. deren Folgen gibt es bereits zahlreiche Studien, welche eine Vulnerabilität an der Netzhaut belegen. Diese Studien sind jedoch oft uneinheitlich in der Durchführung, ein standardisiertes Vorgehen nach neuesten Erkenntnissen fehlt oft. Um einen maximalen Eindruck der Netzhautfunktion zu erhalten, war es für die vorliegende Arbeit wichtig, das Spektrum der Tests an der Netzhaut maximal auszuweiten. Ebenfalls von wissenschaftlichem Interesse war, neben den bereits in der Studienlage bekannten helladaptierten Testungen, auch die Vulnerabilität der Netzhautzellen durch ein dunkeladaptiertes ERG zu erfassen. Auch die Naka-Rushton-Funktion (siehe 2.4) bot hier einen wichtigen Sensitivitätsparameter und wurde als Parameter der skotopischen Netzhautfunktion ebenfalls in die vorliegende Arbeit einbezogen.

Durch das in der vorliegenden Studie verwendete ISCEV-Protokoll ist es ebenfalls möglich, Ergebnisse vergleichend zu interpretieren. Für das Studiendesign war es ergänzend wichtig, bereits etablierte Methoden, wie das Verwenden der DTL-Elektroden sowie das EspionTM- und ColorDomeTM-System zu nutzen. Ein weiterer wichtiger Bestandteil des Settings war die Nutzung des Hypoxiegenerators, der während der ERG-Messung dauerhaft und kontrolliert

hypoxisch beatmen konnte. So konnte auf eine selbthergestellte Luft/Gasmischung verzichtet werden.

Das ISCEV-Studienprotokoll wurde durch zahlreiche zusätzliche Protokollschritte erweitert, um so die Dynamik von Funktionseinschränkungen der Netzhautzellen durch normobare Hypoxie frühzeitig erkennen zu können.

Weiterhin wurden neben den objektiven Messverfahren auch neuroophthalmologische Testungen hinzugezogen, was eine noch differenziertere Ergebnisinterpretation zuließ.

1.2.8 Fragestellung

- Wie verändert sich die a- und b-Welle des ERGs während der photopischen und skotopischen Messreihe unter Hypoxie?
- Wie sind die OPs der ERG-Messung unter Hypoxie beeinflusst?
- Inwiefern können die abgeleiteten neuroophthalmologischen Tests die ERG-Messergebnisse unter Hypoxie unterstützen?
- Wie verändert sich die Reizweiterleitung der Bipolarzellen (On-Off-Pathway) unter normobarer Hypoxie
- Wie lassen sich die Messergebnisse hinsichtlich der Gesamtdatenlage vergleichend interpretieren? Welche neuen Erkenntnisse können gewonnen werden?

2. Methoden

2.1 Probanden

Es wurden insgesamt 15 gesunde Probanden rekrutiert, von denen zehn männlich und fünf weiblich waren. Die Teilnehmer waren zwischen 23 und 31 Jahre alt. Keiner der Teilnehmer befand sich unmittelbar vor der Studie auf einer Höhe über 1600 m ü.N.N., bzw. bis vier Wochen vor Studienbeginn in einem Flugzeug. Die Einwilligung erfolgte durch die Ethikkommission der medizinischen Universität Tübingen, Prüfplannummer: 029/2011BO1. Diese verfährt nach den ICH-/GCP- Richtlinien und der Deklaration von Helsinki.

2.1.1 Einschlusskriterien

1. Alter zwischen 18 und 31 Jahren
2. Allgemein guter Gesundheitszustand
3. Einwilligungsfähigkeit

2.1.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien wurden durch sportmedizinische und ophthalmologische Kriterien wie folgt festgelegt:

1. Probanden mit internistischen Erkrankungen, wie kardiale, renale und pulmonale Erkrankungen
2. Probanden mit peripheren Durchblutungsstörungen mit V.a. Karotisstenose und Koronarstenose
3. Schwere Allgemeinerkrankungen, die eine aktive Teilnahme unmöglich machen
4. Okuläre Erkrankungen, die einen Einfluss auf einen der untersuchten Parameter haben; Glaukom mit manifesten Gesichtsfeldausfällen, diabetische Retinopathie, Z. n. schwerer okulärer Verletzung, Netzhautablösung, Hornhautdystrophien, Z. n. venösem oder arteriellem

- Verschluss von retinalen Gefäßen, Trübung der optischen Medien, wie Cataracta und Glaskörperblutungen
5. Unverträglichkeit gegenüber Oxybuprocainhydrochlorid
 6. Unverträglichkeit eines Tropicamid- und/oder Phenylophrinhaltigen Mydriatikums
 7. Anamnestische Hinweise auf Veranlagung zur intraokularen Druckerhöhung
 8. Myopie größer – 6 Dioptrie (dpt)
 9. Cerebrales Anfallsleiden in der Anamnese
 10. Einnahme von Medikamenten/Substanzen, die die ERG-Untersuchung beeinflussen können, wie z. B. Vasodilatoren, die Papaverin enthalten und Psychopharmaka

Während der Studie neu aufgetretene Kontraindikationen führten zum Ausschluss aus der Studie. Diesbezüglich wurden Ein- und Ausschlusskriterien bei jedem Probanden voruntersucht sowie unmittelbar vor den Messungen erneut erfragt.

2.1.3 Untersuchungsmethoden

Zunächst erfolgte eine gründliche Anamnese hinsichtlich des Alters, der Vorerkrankungen und der Medikamenteneinnahme bzw. der Unverträglichkeit gegenüber der verwendeten Medikamente. Die anschließende körperliche Untersuchung erhob einen Status über die Funktion der kardiopulmonalen Organsysteme. Die allgemeine Anamnese beinhaltete: Augen-, System-, Stoffwechsel- und Nervenerkrankungen.

2.1.3.1 Anamnese und kardiopulmonaler Status

1. Akute Anamnese auf Infektzeichen, Schmerzen, Beschwerden und Atemnot
2. Medikamentenanamnese

3. Familienanamnese: kardiopulmonale Ereignisse bei Familienangehörigen und/oder Augenkrankheiten
4. Klinische Untersuchung: Inspektion der Zunge, Schleimhaut, Hautkolorit
5. Untersuchung des Herzens inklusive Auskultation und EKG, Untersuchung der Lunge, Erfassung von Blutdruck, Pulsfrequenz und Pulsoxymetrie sowie eine Blutgasanalyse

2.1.3.2 EKG

Nach Eintreffen der Probanden erhielten diese ein 12-Kanal-Ruhe-EKG. Dies galt dem Ausschluss möglicher koronarer Ischämien bzw. myokardialer Hypertrophie. Auch konnten so Schenkelblockbilder und Herzrhythmusstörungen durch die Befundung eines Sportmediziners ausgeschlossen werden. Die Ableitungen erfolgten dabei standardisiert nach Einthoven I, II und III, den unipolaren Ableitungen nach Goldberger aVR, aVL, aVF sowie den Brustwandableitungen nach Wilson, V1-V6.

Das Ruhe-EKG wurde bezüglich Herzrhythmus, insbesondere dem Vorliegen von Vorhofflimmern, Veränderungen der atrioventrikulären Überleitungszeit, intraventrikuläre Erregungsleitungsstörungen sowie einem Vorliegen von Kammerteilveränderungen befundet. Zur Ableitung des Ruhe-EKG wurde das Cardiovit AT-101 der Firma Schiller AG (Baar, Schweiz) verwendet.

2.1.3.3 Blutgasanalyse

Um die Probanden, insbesondere unter Hypoxie, besser überwachen zu können, wurde initial sowie während der Beatmungsphase, eine kapilläre Blutgasanalyse vorgenommen. Die Blutgasanalysen wurden in definierten Zeitabschnitten (siehe Abbildung 15) mit dem Premier 3000, Instrumentation Laboratory GmbH (Kirchheim, Deutschland) durchgeführt.

Dazu wurde jeweils aus dem Ohrläppchen über die dafür vorgesehene Glaskapillare 100 µl Blut entnommen. Grenzwerte zur Teilnahme an der Studie waren:

pH: 7,37 - 7,45

pCO₂: 32 - 43 mmHg

BE: 2 - 3 mmol/l

Bikarbonat: 21 - 26 mmol/l

2.1.3.4 O₂-Messung durch Pulsoxymetrie

Um einen weiteren Parameter zur Hypoxiekontrolle zu erhalten, wurden die Probanden permanent über einen Fingerclip pulsoxymetrisch mittels Überwachungsmonitor SC 6000 von Siemens (München, Deutschland), untersucht.

Zur Teilnahme zugelassen wurden Probanden mit einer pulsoxymetrischen Sättigung in Ruhe von > 95%.

2.1.4 Anlegen der Dawson-Trick-Litzkow-Elektroden (DTL)

Um eine maximale Ausleuchtung der Netzhaut gewährleisten zu können, war es wichtig, die Pupillen maximal weitzustellen. Damit konnte eine Pupillenreaktion suffizient vermieden werden. Diese maximale Weitung beider Pupillen wurde erreicht, indem jedem Probanden Mydriatikum Stulln® (Tropicamid 1%) getropft wurde. Dieser Vorgang erfolgte nach 20 Minuten erneut. Um eine Dunkeladaptation der Netzhaut zu erreichen, saßen die Probanden 30 Minuten in einem lichtdichten Raum [4, 5]. Aus diesem Grund mussten Bildschirme und andere lichtgebende Elemente (Leuchtdioden) von Blutgasanalysegerät, Pulsoxymeter und Hypoxiekompressor mit lichtdichtem Klebenband und Folie abgeklebt werden. Der Computermonitor des Espion™ - Systems verfügte über eine passgenaue, in der technischen Werkstatt der Augenklinik eigens konstruierte, verdunkelnde Haube.

Das Anlegen der DTL- Elektroden [85] fand dabei unter Rotlicht statt. Wie in Abbildung 10 zu sehen, handelt es sich bei den Elektroden um sehr feine, silberplattierte Nylon-Fäden, welche auf die Bindehäute aufgelegt wurden. Um das Fremdkörpergefühl der Bindehautelektroden zu minimieren, erhielt jeder Proband einen Tropfen Oberflächenanästhetikum, Novesine® 0,4%

(Oxybuprocain-HCl 4%), in jedes Auge. Befestigt wurden diese Bindehautelektroden an jeweils einem Metallbügel, welcher an der Schläfe mit einem Pflasterstreifen fixiert wurde. Die nasale Befestigung der Bindehautelektroden erfolgte, wie ebenfalls in Abbildung 10 zu sehen, mit Pflasterstreifen. Hergestellt wurden die DTL-Elektroden im eigenen elektrophysiologischen Labor der Augenklinik Tübingen. Um den Widerstand der drei Referenzelektroden zu minimieren, wurde die Haut an diesen Stellen mit einer Peelingpaste entfettet, für jede Goldcup-Referenzelektrode wurde ein Kontaktgel verwendet. Auch diese wurden mit Pflaster fixiert.

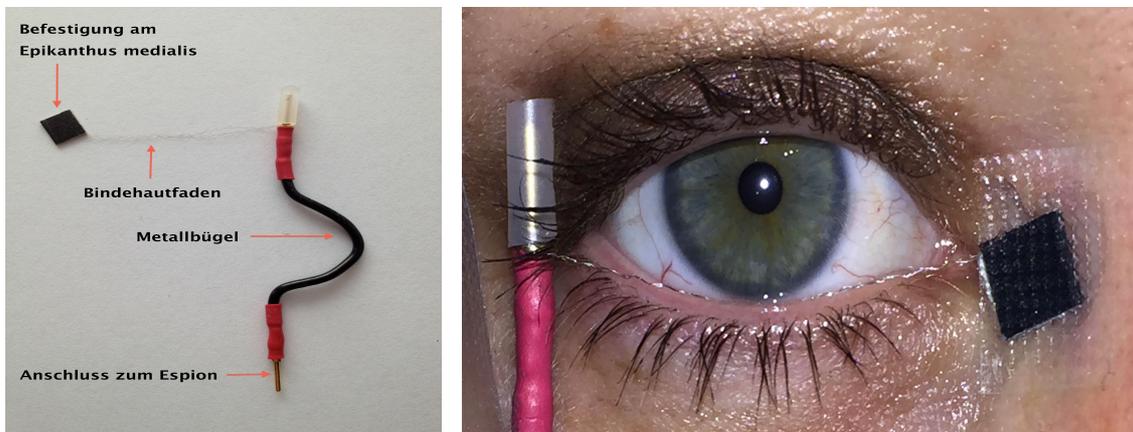


Abbildung 10: Dawson-Trick-Litzkow-Elektrode

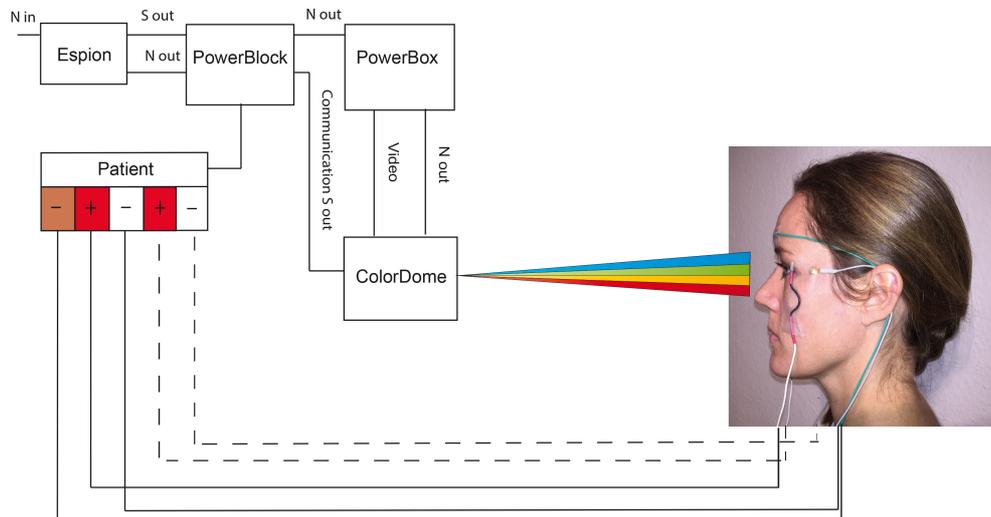
Links: DTL- Elektrode der Studie. Rechts zeigt die Anlage der Elektrode am Auge eines Probanden.

2.1.5 Messapparaturen: Espion™ und ColorDome™

Das Espion™-System von Diagnosys LLC (Cambridge, UK) besteht im Einzelnen aus einem PC mit der von Diagnosys entwickelten Programmsoftware Espion E²™, einem Verstärker und einem LED-Lichtstimulator.

Das Espion™-System wurde dabei nach den Richtlinien der Risikoklassifizierung der 93/42/EWG als ein Klasse II a medizinisches Gerät eingestuft. Die Lichtstimulation wurde durch den ColorDome™ LED Ganzfeld-Stimulator durchgeführt. Dieser Stimulator enthält 4 LED's, welche für die Lichtstimulation dienen. Diese können über die Espion E²-Software™ in ihrer

Lichtintensität, Dauer und Wellenlänge unterschiedlich für die Lichtstimulation dargeboten werden. Neben diesen 4 LED's enthält der Lichtstimulator einen Xenonblitz. Die Verschaltung der einzelnen Komponenten wird verdeutlicht durch die folgenden Abbildungen 11 und 12.



N in = Stromanschluss eingehend
 N out = Stromanschluss ausgehend
 S in = Signal eingehend
 S out = Signal ausgehend
 L out = Lichtstimulus ausgehend

Abbildung 11: Verschaltungsplan der ERG-Komponenten

In Anlehnung an Schatz [86] werden die einzelnen Komponenten des Espion™-Systems schematisch dargestellt. „Espion™“ = PC mit Espion E²-Software™, „Power Block“ = Verstärker, „PowerBox“ = Netzeinheit, „Patient“ = Anschluss der Probandenelektroden und Vorverstärker, ColorDome™ = Ganzfeld Lichtstimulation.



Abbildung 12: ERG-Elektrodenanschluss

Links: Elektrodenanschluss des ERG am Proband in Frontalansicht. Rechts: Seitansicht des ERG-Anschlusses an das Espion™. Die Goldcupoelektroden sind an Stirn und Schläfen angebracht (-). Die DTL-Elektroden sind mit Pflaster am Metallbügel fixiert (+).

2.1.6 Beatmungsgerät

Für die Ableitung des ERG unter normobarer Hypoxie wurde wie in Abbildung 13 (linkes Bild) zu erkennen, der Hypoxie Generator HYP 100, Hypoxico (New York, USA) verwendet. Dieser Kompressor entzieht der Umgebungsluft über eine Wechseldruckabsorptionsscheide ein an eine Höhe angepasstes Volumen. Durch den Kompressor wird die Umgebungsluft verdichtet und abwechselnd in Druckbehälter gepumpt, die der Luft über ein molekulares Siebematerial (Zeolithe) Wasserdampf, Stickstoff und Kohlendioxid entziehen. Durch Entladung der Druckbehälter gelangt das hypoxische Gasgemisch nach Anwärmung und erneuter Filterung in einen Sammelgastank. Aus diesem strömt das hypoxische Gasgemisch in ein Auslassventil, welches an ein Schlauchsystem angeschlossen ist. Dieses ist wiederum mit einem Sammelreservoir, dem sogenannten Dalton-Sack verbunden. Der Dalton-Sack ist ebenfalls über ein Schlauchsystem mit einer Atemmaske konnektiert, die passgenau und bequem auf Mund und Nase des Probanden sitzt und so ein geschlossenes System garantiert (Abbildung 13).

Für die Messung wurde ein permanenter Sauerstoffgehalt ($F_{I}O_2$) von 13,2 Vol % eingestellt. Dies entspricht einer O_2 -Abnahme zu N. N. von ca. 35 % und einer Höhe von ungefähr 3800 m ü. N. N. . Eine ständige Überprüfung des Sauerstoffgehaltes erfolgte mit dem Multiwarn System von Dräger (Lübeck, Deutschland).

Um die gemessenen Netzhautantworten vergleichbar und konstant unter den verschiedenen Bedingungen (Normoxie und Hypoxie) messen zu können, war es wichtig den Augenabstand zur Lichtquelle konstant zu halten. Dafür musste die Atemmaske für die Hypoxiemessung speziell zugeschnitten werden. So wurde der Kunststoffteil hinter dem Ausatemventil um zwei cm gekürzt. Dies garantierte eine konstante Blickrichtung während der Hypoxiephase.

Um weitere mögliche Messfehler zu vermeiden, wurde der Atemkompressor nicht nur unter Hypoxie-, sondern ebenfalls unter Normoxiemessung (Baselinemessung) eingeschaltet. So konnten auch sehr feine elektrische Interferenzen, bedingt durch den Kompressor, ausgeschaltet werden.

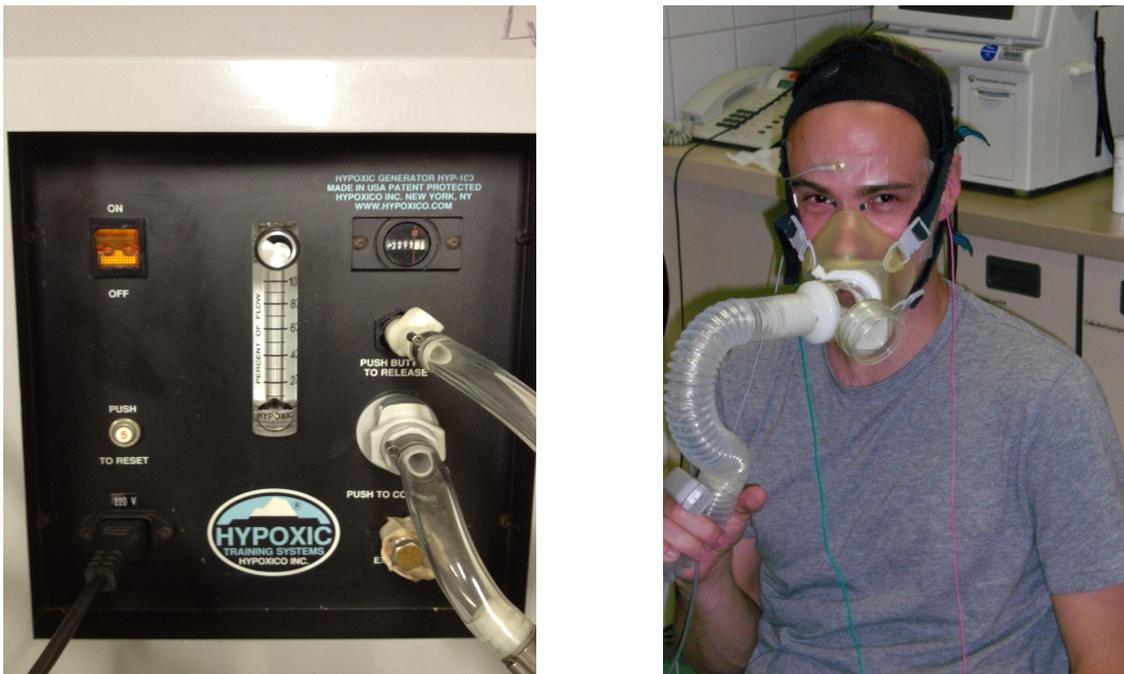


Abbildung 13: Die Beatmungseinheit

Links: Zu sehen ist der Hypoxie-Kompressor. Rechts: Angepasste Hypoxiemaske mit angeschlossenem Schlauchsystem und gekürztem Ausatemventil sowie die am Proband angebrachten DTL- und Goldcupelektroden.

2.1.7 Beschwerdescore

Aufgrund der kurzen Beatmungszeit (siehe 2.2.2) unter der Exposition von normobarer Hypoxie, zeigten sich vereinzelt Inhalte, wie z. B. das Kriterium des Schlafes im Lake Louise Score [50] als überflüssig, sodass sich die subjektiven Testparameter auf Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen einschränken ließen. Dazu wurden die Probanden in regelmäßigen Abständen aufgefordert, einen subjektiven Beschwerdestatus abzugeben (siehe 2.2.2) Dabei wurde eine Numerische Rating Skala (NRS null = keine Beschwerden, zehn = stärkste Beschwerden) vorgegeben. Ab einem positiven Beschwerdescore von drei wurde der Proband von der Studie ausgeschlossen.

2.2 Studienablauf

2.2.1 ERG-Messung unter Normoxie

Nach Erfüllung der Einschlusskriterien und der freiwilligen Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgte eine erste ERG-Messung an beiden Augen, die sogenannte Baselinemessung. Der Anschluss des ERGs erfolgte, wie bereits in Kapitel 2.1.4 beschrieben. Nach einer Dunkeladaptation und anschließender Vermessung der Pupillen wurden die Probanden aufgefordert, ihren Blick geradeaus auf eine rote Leuchtdiode im Ganzfeldstimulator zu richten. Die Pupillenweite musste dabei mindestens sieben Millimeter betragen. Über eine Kamera, die sich in dem Lichtstimulator befand, konnte die Fixation der Probandenaugen während der Messungen beobachtet werden. Die Probanden erhielten die Anweisung, während den Einzeluntersuchungen nicht zu blinzeln. Zwischen den Untersuchungen wurde der Proband aufgefordert, seine Augen zu schließen, bzw. zu blinzeln. Die Zeit der Blinzelpausen richtete sich dabei nach dem jeweiligen Untersuchungsprotokoll. In den Messpausen erhielten die Probanden Tränenersatzmittel, um die Befeuchtung der Bindehäute zu unterstützen. Der Ablauf der ERG-Untersuchung in Normoxie ist der Abbildung 14 zu entnehmen.

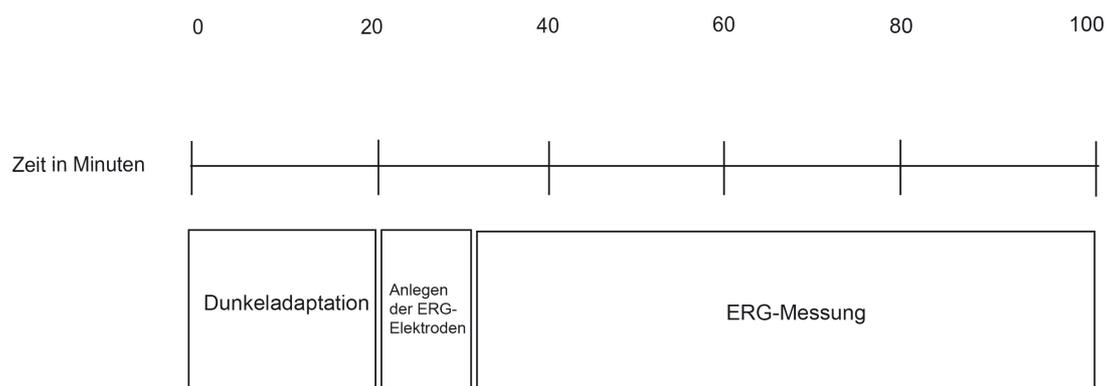


Abbildung 14: Studienablauf der Baselinemessung

Schematische Darstellung des Studienablaufs unter Normoxie in Minuten. Abkürzungen: ERG=Elektroretinogramm.

2.2.2 ERG-Messung unter Hypoxie

In einem Abstand von ca. einer Woche zur Erstuntersuchung erfolgte die Messung des ERG unter Hypoxie, ebenfalls an beiden Augen. Davor wurden Puls und Blutdruck der Probanden in sitzender Position gemessen. Es erfolgte anschließend die erste von drei kapillären Blutgasanalysen, um so die Ausgangswerte von pH, pCO₂, sO₂, paO₂ und dem Base Excess (BE) zu erhalten. Vor dem Anpassen der Hypoxiemaske wurden die Probanden an ein Pulsoxymeter angeschlossen. So konnte permanent die Sättigung sowie der Puls während der Hypoxiemessung über ein Monitor überwacht werden. Um während der ERG-Messung eine möglichst konstante Hypoxie zu erreichen, wurde jedem Proband vor dem Eintropfen des Mydriatikum Stulln®, die Hypoxiemaske aufgesetzt und angepasst. Aus den Resultaten der Arbeitsgruppe um Professor Niess konnte abgeleitet werden, dass die Probanden bereits nach 30 Minuten unter hypoxischer Beatmung (F_IO₂ 12,5 Vol %) eine konstante reduzierte Sauerstoffsättigung aufwiesen („Steady State“) [87]. Nach 20 Minuten der Dunkeladaptation wurde, wie bei der Baselinemessung entsprechend, das ERG unter Rotlicht angelegt. Alle 20 Minuten wurde ein Beschwerdestatus abgefragt, welcher die Symptome Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerz beinhaltete.

Die zweite Blutgasanalyse erfolgte in der Phase der fünfminütigen Helladaptation. Diese sah vor, das Auge an ein Mischlicht von 30 cd/m² 6500 Kelvin, zu adaptieren. Die letzte Blutgasanalyse erfolgte kurz nach Ende des Messprotokolls, ca. zur 100. Minute. Nach Absetzen der Atemmaske wurden die Probanden für weitere zehn Minuten pulsoxymetrisch gemessen und überwacht. Abbildung 15 zeigt den Verlauf unter Hypoxie.

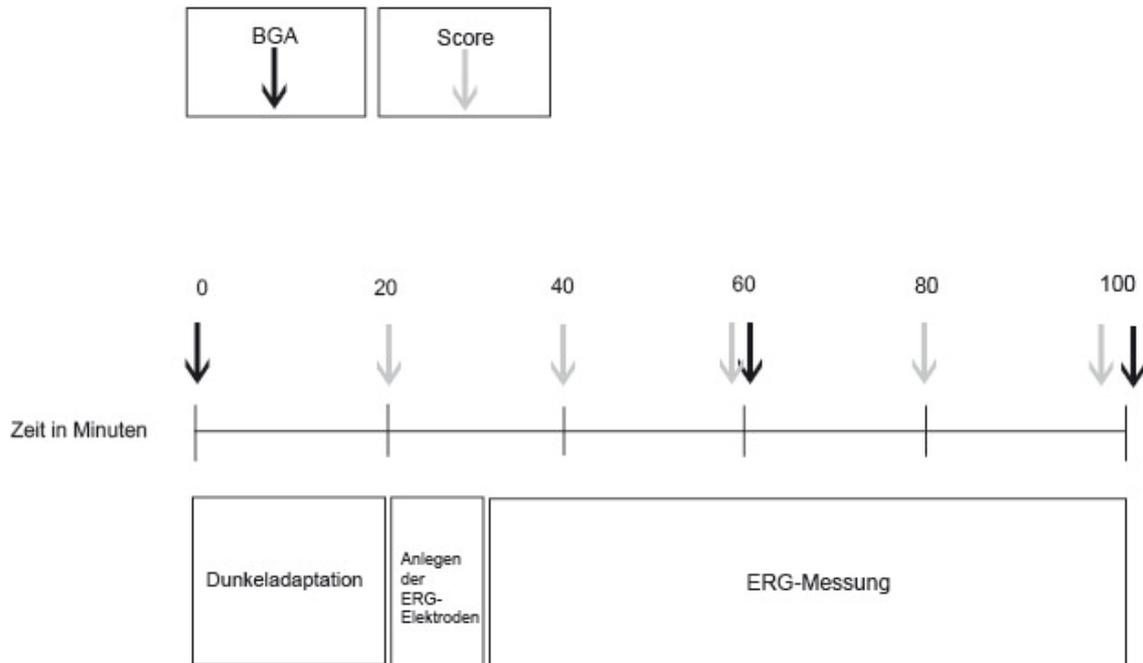


Abbildung 15: Studienablauf der Hypoxiemessung

Dargestellt ist der Studienablauf unter Hypoxie. Die BGA-Abnahme und die Zeitpunkte der Abfrage des Beschwerdescores (Score) sind mit Pfeilen markiert. Abkürzungen: ERG=Elektroretinogramm, $F_I O_2$ =Inspiratorischer Sauerstoffgehalt, O_2 =Sauerstoff.

2.3 ERG-Studienprotokoll

2.3.1 Objektive Testverfahren

Das Studienprotokoll umfasste eine skotopische und eine photopische Messreihe. Die einzelnen Protokolle des ColorDome™ Stimulator sind in Tabelle 2 aufgelistet. Insgesamt wurden 22 verschiedene Einstellungen mittels ERG aufgezeichnet. Die skotopische Messung erfolgte dabei bis zum Protokollschritt 12, ab Schritt 13 erfolgte nach Helladaptation die photopische Messreihe. Wesentlich wichtig für die Gestaltung des Protokolls war die repetitive Stimulation der Intensitäten. Dadurch konnten Artefakte, etwa durch Blinzeln oder Augenbewegungen der Probanden reduziert werden. Weiterhin erlaubte die Espion E²™ Software ein Übereinanderlegen der repetitiv gemessenen Kurven, sodass beispielsweise mehrere b-Wellen auf dem Messbildschirm in charakteristischer Form zu erkennen waren. Eine

Vortäuschung der Reizantworten durch Artefakte wurde so unwahrscheinlich. Weiterhin wurde als Standard das ISCEV-Protokoll [27] verwendet, siehe dazu 1.1.2. Eine Bandpassfilterung erfolgte durch die Espion Hardware für alle Protokolle von 0,3 bis 300 Hz. Für die Darstellung der OPs erfolgte eine Filterung von 75 bis 300 Hz.

2.3.2 Subjektive Testverfahren

2.3.2.1 Dunkeladaptierte Lichtempfindlichkeitsschwelle (FST)

Beim FST-Test werden blaue Lichtreize (470 nm) absteigend von einer sichtbaren bis zur nicht mehr wahrnehmbaren Intensität (-70/75 dB) über das ColorDome™ dargeboten. Diese wurden ausgewählt, um die dunkel-adaptierte Stäbchen-Lichtempfindlichkeitsschwelle zu testen und damit eine konstante Dunkeladaptation zu gewährleisten [88]. Der Proband ist dabei angehalten zu sagen, ob er einen Lichtreiz wahrnimmt oder nicht. Angekündigt werden die Lichtreize durch einen leisen Signalton über das ColorDome™. Sagt der Proband nach einem Ton nichts, wird die Messung fortgesetzt und diese Intensität im Laufe der weiteren Messung wiederholt. Der Proband antwortet nach jedem Signalton mit „ja“ (Intensität wahrgenommen) bzw. „nein“ (Intensität nicht wahrgenommen). Über eine Computertastatur werden die einzelnen Antworten („ja“/„nein“) durch den Untersucher eingegeben. Die entwickelte Programmsoftware Espion E²™ ermittelt dann daraus die Stäbchen-Lichtempfindlichkeitsschwelle.

2.3.2.2 Flimmerfusionsfrequenz (CFF)

Ein Flicker beschreibt die Folge von definierten Einzelblitzen. Für niedrige Flickerfrequenzen werden die Einzelblitze erkannt. Ab einer bestimmten Frequenz wird diese Blitzfrequenz als kontinuierliches Licht wahrgenommen. Diese Frequenz nennt man Flimmerfusionsfrequenz oder Critical Fusion Frequency (CFF), bzw. Flimmerverschmelzungsfrequenz (FVF). Die Probanden wurden aufgefordert diese Frequenz durch ansteigende Flimmerfrequenzen

individuell festzulegen. Beim skotopischen Sehen liegt diese Frequenz bei ca. 22-25 Hz [89]. In dieser Testreihe wurde die CFF am Ende des photopischen Protokolls gemessen.

Tabelle 2: Studienprotokoll

Zu sehen ist das Studien-Messprotokoll. Abk.: „Step“: Protokollschritt, „SI“: Stimulationsintensität, „ST“: Stimulationszeit, „Frequenz“: Stimulationsfrequenz, „BI“: Hintergrundintensität, „SC“: Stimulationsfarbe, „BC“: Hintergrundfarbe. Die Messungen des Standardprotokolls sind mit (*) hervorgehoben.

Step Nr.	SI [cd.s/m ²]	ST [ms]	Frequenz [Hz]	BI [cd/m ²]	SC [K]	BC [K]
1	0,0001	4,000	1,00	0	White-6500	-
2	0,0003	4,000	1,00	0	White-6500	-
3	0,0010	4,000	1,00	0	White-6500	-
4	0,0030	4,000	1,00	0	White-6500	-
5*	0,0100	4,000	1,00	0	White-6500	-
6	0,0300	4,000	1,00	0	White-6500	-
7	0,1000	4,000	1,00	0	White-6500	-
8	0,0300	0,012	9,00	0	Blue	White-6500
9	0,3000	4,000	1,00	0	White-6500	White-6500
10	1,0000	4,000	1,00	0	White-6500	White-6500
11*	3,0000	4,000	1,00	0	White-6500	White-6500
12*	10,0000	4,000	1,00	0	White-6500	White-6500
13	1,0000	4,000	1,00	30,00	White-6500	White-6500
14*	3,0000	4,000	1,00	30,00	White-6500	White-6500
15	10,0000	4,000	1,00	30,00	White-6500	White-6500
16	3,0000	4,000	5,00	30,00	White-6500	White-6500
17	3,0000	4,000	14,93	30,00	White-6500	White-6500
18*	3,0000	4,000	31,25	30,00	White-6500	White-6500
19	3,0000	4,000	45,45	30,00	White-6500	White-6500
20	0,3	4,000	1,00	500	Blue	Amber
21	0,5	4,000	1,00	500	Blue	Amber
22	250	250	1,00	30,00	White-6500	White-6500

2.4 Statistik

Die a- und b-Wellenamplituden und die zugehörigen Gipfelzeiten wurden nach dem ISCEV-Standardempfehlungen bestimmt [27]. Die dunkeladaptierten b-Wellenamplituden der Intensitätsspanne von 0,0001 – 0,1 cd.s/m² (sieben Ableitungen) wurden für die individuelle Anpassung der Stäbchen-Sensitivitätsfunktion verwendet. Daraus wurden die Maximalamplitude (V_{max}) und die Intensität mittels Naka-Rushton-Funktion extrahiert [91, 92]. Für die Quantifizierung der OPs wurde die Fläche berechnet, die die abgeleitete Kurve

mit der 0-Linie bildet, die Area Under the Curve (AUC). Die a-Wellensteigung wurde durch das Anpassen einer Geraden durch den ersten abfallenden Schenkel der a-Welle (a-Wellenslope) bestimmt [93]. Die photopischen On- und Off-Antworten wurden separat ausgewertet.

Die Daten der a- und b-Wellenamplituden des dunkeladaptierten Standardblitzes (nach ISCEV 3 cd.s/m²) wurden ebenso wie die Parameter der Oxygenierung (SpO₂, pO₂ und pCO₂) auf Normalverteilung getestet. Hierfür wurde der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt, der eine Normalverteilung der Daten bestätigte.

Unter Anwendung eines abhängigen t-Tests und einer Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ wurden die Ergebnisse der Hypoxiemessung mit der Baseline-Untersuchung verglichen. Alle Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung im Text beschrieben. In den Abbildungen wurden neben den Mittelwerten die 95%-Konfidenzintervalle dargestellt. Die Berechnung der Korrelation zwischen den Parametern der Oxygenierung (SpO₂, pO₂ und pCO₂) und den ERG-Ergebnissen wurde mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten bestimmt (Signifikanzschwelle $p < 0,05$).

Alle Analysen wurden mittels JMP[®] (SAS Institute) durchgeführt. Die ERG-Wellen wurden durch das Programm „Import“ extrahiert [94]. Import ist ein Programm, welches die ERG-Amplituden semiautomatisiert und graphisch kontrolliert exportiert. So konnte eine konstante Auswertung für alle Probanden garantiert werden.

3. Ergebnisse

3.1 Probanden

Insgesamt wurden 15 Probanden, davon fünf weibliche und zehn männliche, (Durchschnittsalter 25 ± 3 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Alle Messungen fanden an beiden Augen statt. Der Vergleich zwischen rechtem und linkem Auge ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (p 0,22-0,96). Um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden, wurde für die Auswertung ein Auge ausgewählt. Die Auswahl erfolgte nach den größeren Amplituden in der Baselinemessung.

Zwei männliche Probanden mussten aufgrund eines positiven Beschwerdescores von der Studie ausgeschlossen werden. Einer der Probanden war bereits beim Anlegen der Bindehautelektroden unter Normoxie synkopiert.

Der zweite Proband reagierte während der Hypoxiebeatmung, kurz nach der Dunkeladaptation, mit plötzlich auftretender Übelkeit und Erbrechen, sodass dieser ebenfalls aus der Studie ausscheiden musste.

3.2 Dunkeladaptiertes Stäbchen-ERG

Nach einer Dunkeladaptationszeit von insgesamt 30 Minuten konnte das Stäbchen-ERG abgeleitet werden. Unter sehr schwachen Lichtstimuli (0,0001 und 0,0003 cd.s/m^2) waren die Netzhautantworten teilweise artefaktisch deformiert. Aus diesem Grund konnte bei diesen sehr schwachen Lichtstimuli eine genaue Trennung zwischen Artefakt und Netzhautantwort nicht immer erfolgen. Durch repetitive Einzelmessungen sowie in der Intensität ansteigende Stimulationen konnte jedoch eine deutliche Abgrenzung ermittelt werden.

3.2.1 b-Wellenamplitude bei 0,01 cd.s/m^2

Die dunkeladaptierte Stäbchen b-Wellenamplitude zeigte als Teil des ISCEV-Standardprotokolls unter Hypoxie eine signifikante Reduktion im Vergleich zur

Baselinemessung (Baseline $427,99 \pm 146,77 \mu\text{V}$ und Hypoxie $324,98 \pm 117,86 \mu\text{V}$; $p = 0,016$).

Die b-Wellen Gipfelzeit bei $0,01 \text{ cd.s/m}^2$ zeigte dabei keine signifikante Unterschiede zwischen Normoxie und Hypoxie (Baseline $90,08 \pm 9,37 \text{ ms}$ und Hypoxie $95,23 \pm 14,77 \text{ ms}$; $p = 0,169$).

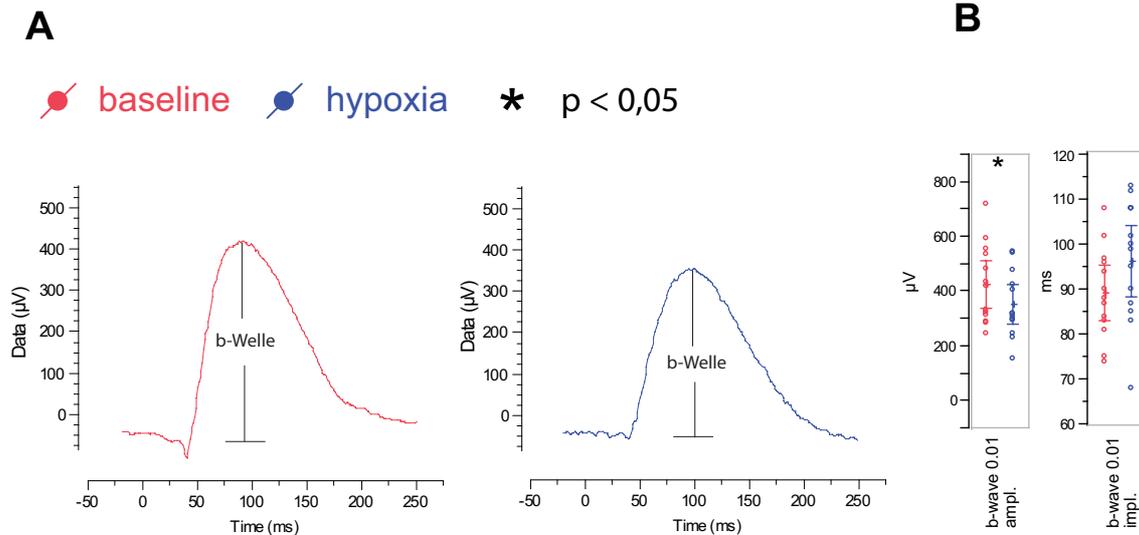


Abbildung 16: Ergebnisabbildungen der b-Wellenamplitude unter $0,01 \text{ cd.s/m}^2$

A: Zu sehen ist die b-Wellenamplitude unter $0,01 \text{ cd.s/m}^2$. Die y-Achsen beschreiben die Amplitudenhöhe in μV , die x-Achsen die Zeit in ms. B: Konfidenzintervalle der Mittelwerte für die b-Wellenamplitude und die b-Wellengipfelzeit unter $0,01 \text{ cd.s/m}^2$ abgebildet. Der Stern kennzeichnet signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) [116].

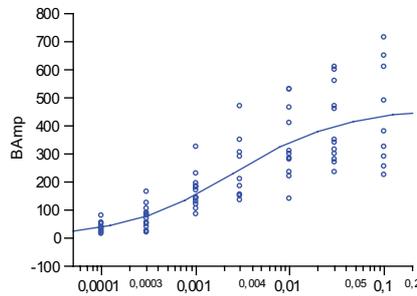
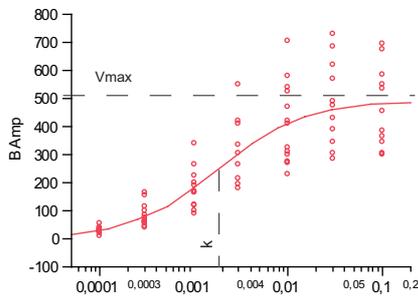
3.2.2 Skotopische Sensitivitätsfunktion

Die maximal gesättigte Amplitude (V_{max}) zeigte eine statistisch signifikante Abnahme zur Normoxie (Baseline $519,68 \pm 145,82 \mu\text{V}$ und Hypoxie $431,23 \pm 147,60 \mu\text{V}$; $p = 0,007$).

Kein signifikanter Unterschied konnte bei der Stimulusintensität für $\frac{1}{2} V_{\text{max}}$ (k) im Unterschied zur Hypoxiemessung gezeigt werden (Baseline $-2,70 \pm 0,19 \log [\text{cd.s/m}^2]$ und Hypoxie $-2,59 \pm 0,22 \log [\text{cd.s/m}^2]$; $p = 0,131$).

A

● baseline ● hypoxia * $p < 0,05$



B

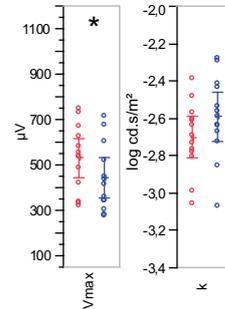


Abbildung 17: Naka-Rushton-Funktion der b-Wellenamplitude unter 0,0001-0,1 cd.s/m²

Links (rot) die Baselinemessung mit der Beschriftung für V_{max} und k sowie rechts (blau) die Messung unter Hypoxie. B: Konfidenzintervalle und Mittelwerte von V_{max} und k . Der Stern kennzeichnet signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) [116].

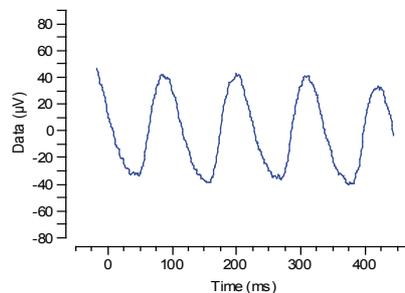
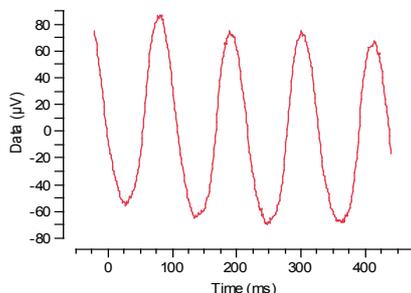
3.2.3 Skotopischer 9 Hz-Flicker

Hier konnte eine signifikante Reduktion in der Amplitude zwischen der Baselinemessung und der Hypoxiemessung festgestellt werden (Baseline $92,22 \pm 40,28 \mu V$ und Hypoxie $64,89 \pm 31,57 \mu V$; $p = 0,007$).

Die Analyse der Phase des 9 Hz-Flickers ergab keine signifikanten Unterschiede (Baseline $90,62 \pm 5,28 ms$ und Hypoxie $92,46 \pm 4,22 ms$; $p = 0,180$).

A

● baseline ● hypoxia * $p < 0,05$



B

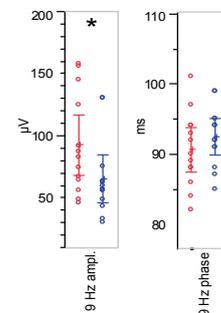


Abbildung 18: 9 Hz-Flicker

A: Abgebildet ist der 9 Hz-Flicker unter Baseline (rot) und unter Hypoxie (blau). B: Konfidenzintervalle und Mittelwerte des 9 Hz-Flickers sind der rechten Abbildung zu entnehmen. Der Stern kennzeichnet signifikante Unterschiede ($p < 0,05$).

3.3 Kombiniertes Stäbchen-Zapfen ERG

3.3.1 a-Wellenamplitude bei 3 und 10 cd.s/m²

Unter Hypoxie wurde eine signifikant geringere a-Wellenamplitude gemessen als unter Normoxie (3 cd.s/m²: Baseline $-318,38 \pm 61,41 \mu\text{V}$ und Hypoxie $-248,45 \pm 59,95 \mu\text{V}$; $p = 0,129$; 10 cd.s/m²: Baseline $-391,012 \pm 50,44 \mu\text{V}$ und Hypoxie $-97,20 \pm 64,392 \mu\text{V}$) [116].

Die ermittelte a-Wellengipfelzeit zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Normoxie und Hypoxie (3 cd.s/m²: Baseline $16,54 \pm 1,76 \text{ ms}$ und Hypoxie $16,15 \pm 0,55 \text{ ms}$; $p = 0,433$; 10 cd.s/m²: Baseline $13,85 \pm 0,800 \text{ ms}$ und Hypoxie $13,53 \pm 1,13 \text{ ms}$; $p = 0,337$) [116].

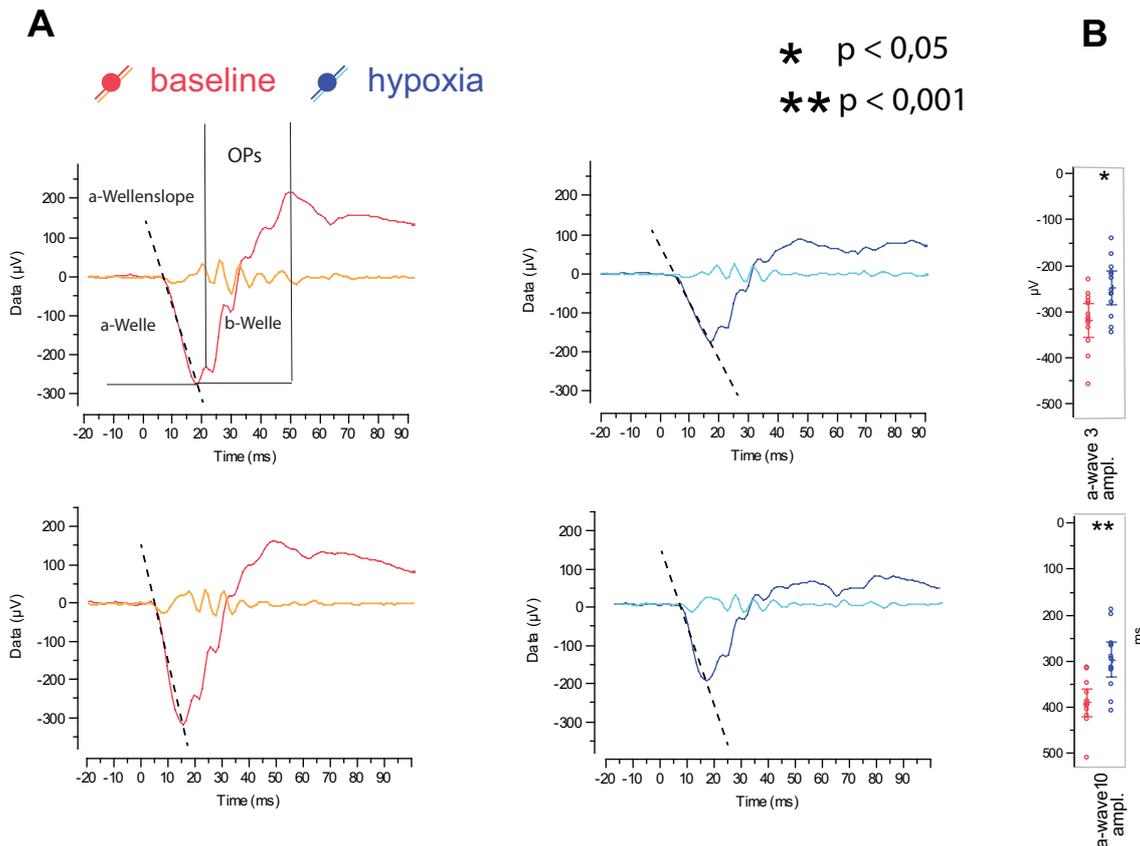


Abbildung 19: a-Wellenamplituden von 3 und 10 cd.s/m² und -Slope

A: Gezeigt sind hier die a-Wellenamplituden von 3 (oben) und 10 (unten) cd.s/m². Die rote/orangene Kurve stellt dabei die Baselinemessung dar, während die blaue/hellblaue Kurve die Messung unter Hypoxie darstellt. Die gestrichelte Linie zeigt die Steigung (Slope) der a-Welle an. a-Welle, b-Welle sowie die OPs sind ebenfalls markiert. Auf den y-Achsen sind jeweils die μV und auf den x-Achsen die Zeit in ms aufgetragen. B: Mittelwerte und Konfidenzintervalle mit den jeweiligen Intensitäten. Die Sterne kennzeichnen die signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$; $p < 0,001$) [116].

3.3.2 b-Wellenamplitude bei 3 und 10 cd.s/m²

Ebenfalls konnten für die b-Welle der Stimulationsintensitäten von 3 und 10 cd.s/m² signifikante Unterschiede zwischen Normoxie und Hypoxie gemessen werden (3 cd.s/m²: Baseline 626,38 ± 154,90 µV und Hypoxie 519,078 ± 165,60 µV; p = 0,001; 10 cd.s/m²: Baseline 654,91 ± 154,90 µV und Hypoxie 534,09 ± 158,09 µV; p = 0,022) [116].

Die b-Wellengipfelzeit von 3 und 10 cd.s/m² erbrachte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Baseline- und Hypoxiemessung (3 cd.s/m²: 50,77 ± 2,98 ms und Hypoxie 50,23 ± 3,56 ms; p = 0,499; 10 cd.s/m²: Baseline 49,62 ± 4,03 ms und Hypoxie 49,62 ± 4,03 ms; p = 1) [116].

3.3.3 Oszillatorische Potentiale der Intensitäten 3 und 10 cd.s/m²

Für die Intensität von 3 cd.s/m² konnte unter Hypoxie eine niedrigere AUC festgestellt werden, ohne dass statistische Signifikanz erreicht wurde (Baseline 621,65 ± 202,83 µV·ms und Hypoxie 519,87 ± 150,12 µV·ms; p = 0,126). Unter Anwendung der maximalen Stimulationsintensität von 10 cd.s/m² war dieser Unterschied signifikant (Baseline 770,96 ± 223,68 µV·ms und Hypoxie 617,03 ± 158,58 µV·ms; p = 0,041) [116].

3.3.4 a-Wellensteigung der Intensitäten 3 und 10 cd.s/m²

Für die a-Wellensteigung (a-Wellenslope) konnte ebenfalls für beide Intensitäten eine verringerte Steigung nachgewiesen werden (3 cd.s/m²: Baseline 33,59 ± 8,45 µV/ms und Hypoxie 26,74 ± 7,39 µV/ms; p = 0,046; 10 cd.s/m²: Baseline 51,57 ± 9,79 µV/ms und Hypoxie 41,12 ± 12,65 µV/ms; p = 0,022) [116].

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

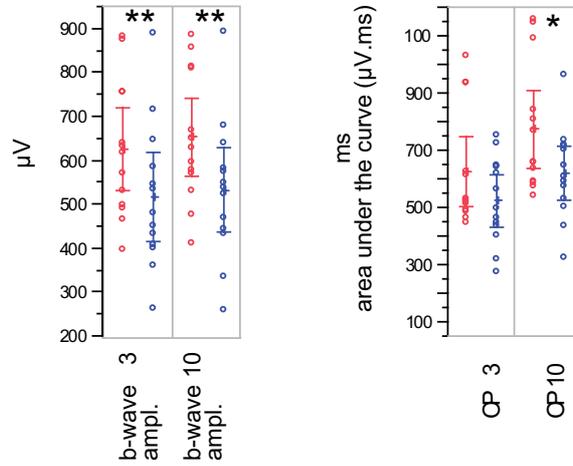


Abbildung 20: b-Wellenamplitude von 3 und 10 $cd.s/m^2$

Baselinemessung: rot, Hypoxiemessung: blau. Links: Gezeigt sind die Mittelwerte und Konfidenzintervalle in μV der b-Wellenamplitude von 3 und 10 $cd.s/m^2$. Rechts: Die oszillatorischen Potentiale der Intensitäten 3, 10 $cd.s/m^2$ werden als Mittelwerte und Konfidenzintervalle dargestellt. Die x-Achse zeigt die Area under the Curve (AUC) in $\mu V.ms$. Die Sterne kennzeichnen die signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$; $p < 0,001$) [116].

* $p < 0,05$

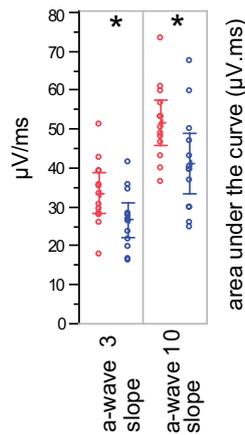


Abbildung 21: a-Wellensteigung von 3 und 10 $cd.s/m^2$

Baselinemessung: rot, Hypoxiemessung: blau. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Konfidenzintervalle der a-Wellensteigungen der Intensitäten 3 und 10 $\mu V/ms$. Die Sterne kennzeichnen die signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) [116].

3.4 Lichtadaptiertes Zapfen-ERG

3.4.1 a-Wellenamplitude bei 1, 3 und 10 cd.s/m²

Das helladaptierte Zapfen-ERG der Normoxie ergab im Vergleich zur Messung unter Hypoxie keine signifikanten Unterschiede in der a-Wellenamplitude (1 cd.s/m²: Baseline $-37,18 \pm 13,12 \mu\text{V}$ und Hypoxie $-29,97 \pm 11,40 \mu\text{V}$; $p = 0,088$; 3 cd.s/m²: Baseline $-54,60 \pm 19,55 \mu\text{V}$ und Hypoxie $-47,11 \pm 15,99 \mu\text{V}$; $p = 0,308$; 10 cd.s/m²: Baseline $-75,45 \pm 28,95 \mu\text{V}$ und Hypoxie $-67,45 \pm 15,97 \mu\text{V}$; $p = 0,330$) [116].

Die Gipfelzeit der lichtadaptierten a-Welle ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Baseline und Hypoxie (1 cd.s/m²: Baseline $16,46 \pm 0,52 \text{ ms}$ und Hypoxie $16,08 \pm 0,76 \text{ ms}$; $p = 0,096$; 3 cd.s/m²: Baseline $15,23 \pm 0,60 \text{ ms}$ und Hypoxie $14,92 \pm 0,76 \text{ ms}$; $p = 0,014$; 10 cd.s/m²: Baseline $14,38 \pm 0,51 \text{ ms}$ und Hypoxie $14,23 \pm 0,44 \text{ ms}$; $p = 0,337$) [116].

3.4.2 b-Wellenamplitude bei 1, 3 und 10 cd.s/m²

Hier zeigten sich statistisch signifikante Reduktionen der Amplitude zwischen der Baselinemessung und der Messung unter Hypoxie (1 cd.s/m²: Baseline $133,43 \pm 51,61 \mu\text{V}$ und Hypoxie $110,59 \pm 28,33 \mu\text{V}$; $p = 0,0288$; 3 cd.s/m²: Baseline $211,91 \pm 62,44 \mu\text{V}$ und Hypoxie $170,45 \pm 41,04 \mu\text{V}$; $p = 0,005$; 10 cd.s/m² Baseline: $193,23 \pm 45,46 \mu\text{V}$ und Hypoxie $150,97 \pm 50,34 \mu\text{V}$; $p < 0,001$) [116].

Die Gipfelzeiten der lichtadaptierten b-Welle ergaben keine signifikanten Ergebnisse zwischen Normoxie und Hypoxie (1 cd.s/m² Baseline: $26,92 \pm 1,12 \text{ ms}$ und Hypoxie $27,08 \pm 0,86 \text{ ms}$; $p = 0,549$; 3 cd.s/m²: Baseline $30,46 \pm 1,81 \text{ ms}$ und Hypoxie $30,85 \pm 1,77 \text{ ms}$; $p = 0,175$; 10 cd.s/m²: Baseline $34,77 \pm 0,83 \text{ ms}$ und Hypoxie $34,85 \pm 1,46 \text{ ms}$; $p = 0,776$) [116].

3.4.3 Oszillatorische Potentiale der Intensitäten 1, 3 und 10 cd.s/m²

Die OPs von 1 cd.s/m² zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Normoxie- und der Hypoxiemessung (Baseline 324,01 ± 111,48 µV·ms und Hypoxie 296,01 ± 65,32 µV·ms; p=0,276) [116].

Signifikante Reduktionen dagegen ergaben die Messungen unter 3 und 10 cd.s/m² (3 cd.s/m²: Baseline 504,25 ± 113,14 µV·ms und Hypoxie 411,99 ± 55,84 µV·ms; p = 0,004; 10 cd.s/m²: Baseline 496,52 ± 106,54 µV·ms und Hypoxie 401,79 ± 51,94 µV·ms; p = 0,003) [116].

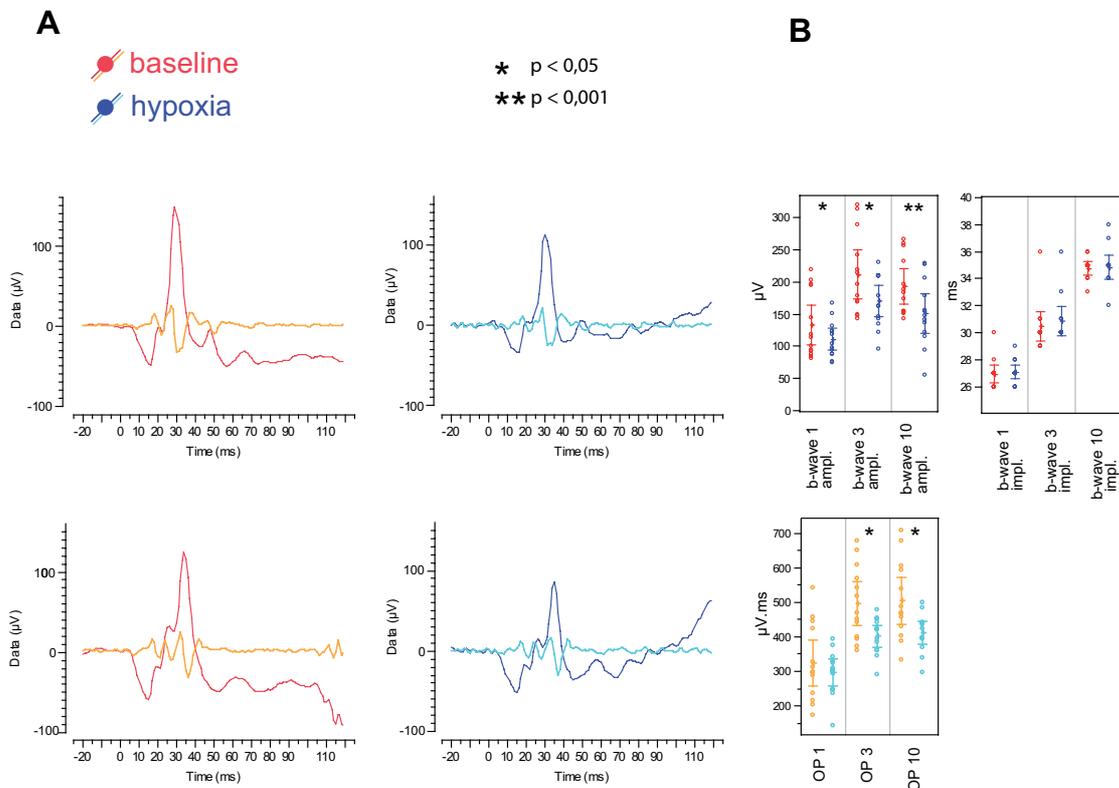


Abbildung 22: OPs von 1, 3, 10 cd.s/m²

A: Baselinemessung (rot und orange) im Vergleich zur Hypoxieexposition (dunkelblau und hellblau). Die y-Achse beschreibt die µV, die x-Achse die Zeit in ms. B: Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle von 1, 3, 10 cd.s/m² und die oszillatorischen Potentiale der Intensitäten 1, 3, 10 cd.s/m². Die Sterne kennzeichnen die signifikanten Unterschiede (p<0,05; p<0,001) [116].

3.4.4 ERG-Flickerstimulation unter 5, 15, 31, 45 Hz

Die Amplituden der einzelnen Stimulationsfrequenzen ergaben jeweils eine signifikante Reduktion zwischen Baseline und Hypoxiemessung (5 Hz: Baseline $225,17 \pm 67,02 \mu\text{V}$ und Hypoxie $182,19 \pm 33,42 \mu\text{V}$; $p = 0,025$; 15 Hz: Baseline $210,89 \pm 58,63 \mu\text{V}$ und Hypoxie $163,24 \pm 34,52 \mu\text{V}$; $p = 0,001$; 31 Hz: Baseline $138,03 \pm 41,57 \mu\text{V}$ und Hypoxie $117,97 \pm 25,80 \mu\text{V}$; $p = 0,021$; 45 Hz: Baseline $124,178 \pm 36,35 \mu\text{V}$ und Hypoxie $103,37 \pm 23,52 \mu\text{V}$; $p = 0,024$) [116].

Die gemessenen ERG-Phasen der Flickerstimulation von 5, 15, 31, 45 Hz ergaben keine signifikanten Unterschiede zur Messung unter Hypoxie (5 Hz: Baseline $30,15 \pm 1,91 \text{ ms}$ und Hypoxie $30,23 \pm 1,74 \text{ ms}$; $p = 0,025$; 15 Hz: Baseline $29,12 \pm 0,87 \text{ ms}$ und Hypoxie $29,73 \pm 1,84 \text{ ms}$; $p = 0,001$; 31 Hz: Baseline $26,35 \pm 2,07 \text{ ms}$ und Hypoxie $26,96 \pm 1,76 \text{ ms}$; $p = 0,021$; 45 Hz: Baseline $30,77 \pm 0,56 \text{ ms}$ und Hypoxie $30,77 \pm 0,75 \text{ ms}$; $p = 0,024$) [116].

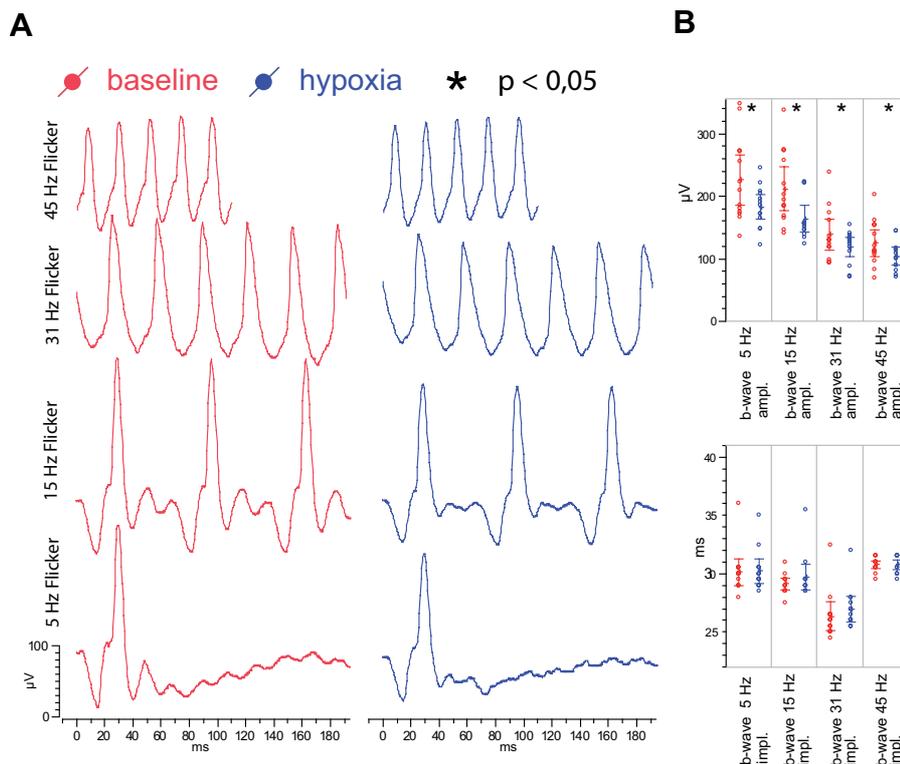


Abbildung 23: Flickerstimulation unter Hypoxie/Normoxie

A: Abgebildet sind die Flickerstimulationen unter Normoxie bzw. Hypoxie. Die y-Achse beschreibt die μV , die x-Achse die Zeit in ms. B: Mittelwerte der b-Wellenamplitude und die Gipfelzeiten der einzelnen Intensitäten und deren Mittelwerte sowie Konfidenzintervalle. Der Stern kennzeichnet den signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) [116].

3.4.5 Die lichtadaptierte On-/ Off Antwort

Bei der On-Antwort konnte eine signifikant niedrigere b-Wellenamplitude unter Hypoxie im Vergleich zur Normoxie festgestellt werden (Baseline $110,35 \pm 49,17 \mu\text{V}$ und Hypoxie $68,37 \pm 40,69 \mu\text{V}$; $p = 0,034$) [116].

Die Antwort der Off-Antwort konnte kein signifikantes Ergebnis zwischen Normoxie und Hypoxie hervorbringen (Baseline $76,93 \pm 35,60 \mu\text{V}$ und Hypoxie $57,34 \pm 25,69 \mu\text{V}$; $p = 0,152$) [116].

Die Gipfelzeiten der On- und Off-Antworten zeigten keine statistisch signifikant verlängerte Dauer im Vergleich zur Hypoxie (On-Antwort: Baseline $35,9 \pm 3,51 \text{ ms}$ und Hypoxie $34,6 \pm 3,44 \text{ ms}$; $p = 0,358$; Off-Antwort: Baseline $271,3 \pm 3,23 \text{ ms}$ und Hypoxie $271,2 \pm 2,86 \text{ ms}$; $p = 0,358$) [116].

Das Verhältnis zwischen der On- und Off-Antwort (On-Off Ratio) ergab bei der Hypoxiemessung keine signifikante Differenz im Vergleich zur Messung unter Normoxie (Baseline $1,58 \pm 0,76 \text{ ms}$ und Hypoxie $1,22 \pm 0,64 \text{ ms}$; $p = 0,262$) [116].

3.4.6 Das ERG der Blauzapfen

Die b-Wellenamplituden der Blauzapfen ergaben unter $0,3$ und $0,5 \text{ cd.s/m}^2$ keine signifikante Reduktion zwischen Hypoxie und Baseline (Baseline $21,48 \pm 11,84 \mu\text{V}$ und Hypoxie $18,66 \pm 10,76 \mu\text{V}$; $p = 0,361$) [116].

Die gemessenen Gipfelzeiten der Blauzapfen (Implicit time) ergaben ebenfalls keine signifikanten Verlängerungen (Baseline $37,36 \pm 4,95 \text{ ms}$ und Hypoxie $36,82 \pm 4,75 \text{ ms}$; $p = 0,361$) [116].

3.5 Subjektive ERG-Testverfahren

3.5.1 FST-Test

Bei dem FST-Test konnte für die dunkeladaptierte Lichtempfindlichkeitsschwelle ein signifikantes Ergebnis zur Messung unter

Hypoxie verzeichnet werden (Baseline $-47,76 \pm 5,12$ cd.s/m² und Hypoxie $-54,29 \pm 4,57$ cd.s/m²; $p = 0,0013$).

3.5.2 CFF-Test

Die Messung der maximalen auslösbaren Frequenz ergab im Mittel eine signifikante Erhöhung der CFF unter Hypoxie (Baseline $83,24 \pm 9,48$ Hz und Hypoxie $91,20 \pm 9,43$ Hz; $p = 0,040$).

3.6 Korrelationen des ERG mit Vitalparameter

Im Folgenden wird auf signifikante Korrelationen (r) des ERG mit den Vitalparametern eingegangen [116].

3.7 Wellenamplituden

Für die dunkeladaptierte b-Wellengipfelzeit bei 10 cd.s/m² und dem gemessenen SpO₂ zwischen der Baseline und der Hypoxiemessung ergab sich eine negative Korrelation ($r = -0,67$; $p = 0,013$) [116].

Für die lichtadaptierte b-Wellengipfelzeit der Blauzapfen ergab sich ebenfalls eine Korrelation ($r = 0,64$; $p = 0,045$).

Aufgrund der hohen intraindividuellen Unterschiede der Probanden bezüglich der Blauzapfen zeigt sich dieses Ergebnis nachträglich als nicht signifikant und konnte so nicht bewertet werden [116].

3.8 Nicht signifikante Korrelationen

Alle nicht signifikanten Korrelationen sind als Tabelle im Appendix (siehe Tabelle 4) aufgeführt.

4. Diskussion

Generell spielt die Hypoxie im Organismus des menschlichen Körpers und in der Medizin eine wichtige Rolle. Angefangen bei der Sauerstoffdistribution durch das Herz-Kreislaufsystem bis hin zum Zellmetabolismus, ist Sauerstoff für den Menschen unabdingbar. Eine Sauerstoffunterversorgung am Auge bleibt ebenfalls nicht folgenlos. So kommen beispielsweise hypoxische Effekte durch eine diabetische Retinopathie, eine altersabhängige Makuladegeneration oder eine vaskulären Verschlusskrankheit an der Netzhaut durch Leckagen der Gefäße, Blutungen, Netzhautödem und Gefäßneubildungen zum Ausdruck.

Intention dieser Arbeit ist, Veränderungen unter Hypoxie mittels des Ganzfeld-ERG zu messen, um so Vorgänge einer Sauerstoffunterversorgung am visuellen System besser verstehen zu lernen.

4.1 Probanden

In der vorliegenden Studie kam es bei zwei männlichen Probanden zu einem Studienausschluss. Einer der Probanden wurde ausgeschlossen, da dieser kurz nach Anlage der ERG-Elektroden für die Baselinemessung synkopierte. Vermutlich lag hier eine sehr selten vorkommende vasovagale Synkope als Reaktion auf die Bindehautelektroden vor. Die Synkope dauerte ca. 5 Sekunden an. Der Proband war anschließend sofort wieder bei Bewusstsein und zu allen Qualitäten orientiert. Die Vitalparameter waren unmittelbar nach der Synkope und Entfernen der Bindehautelektroden wieder im Normbereich.

Grund für den Ausschluss eines weiteren Probanden war eine plötzlich auftretende Übelkeit mit Erbrechen während der hypoxischen Beatmungsphase. Möglicher Auslöser könnte eine massive Hyperkapnie gewesen sein. Da der Proband bereits kurz vor der zweiten BGA-Messung ausschied, konnte mittels den Blutgasen eine Hyperkapnie nicht ausgeschlossen werden. Die initialen Blutgase sowie der physisch und psychische Zustand des Probanden vor Hypoxieexposition waren unauffällig. Eine AMS des Organismus durch ein $F_{I}O_2$ von 13,2% nach einer Beatmungszeit von 20 Minuten unter Hypoxie scheint eher unrealistisch. Eine massive CO_2 -

Rückatmung durch das Schlauchsystem kommt ebenfalls nicht in Frage. Die Mund-Nasenmaske verfügte über ein Ventilmechanismus, sodass die Ausatemluft direkt an die Umgebungsluft abgegeben werden konnte und eine massive Rückatmung des expiratorischen CO₂ nicht möglich scheint.

4.2 b-Wellenamplitude der skotopischen und photopischen Messreihe

Einige Studien, die die Auswirkungen der Hypoxie auf die Retina untersuchten, haben eine Abnahme der ERG b-Wellenamplitude gemessen [72, 95-98]. Zu unterscheiden ist ein Innen- und ein Außensegment der Retina. Das Außensegment wird über die Choroidea (Lamina chorio-capillaris) versorgt, während das Innensegment über die Arteria centralis retinae versorgt wird. Die Arteria centralis retinae versorgt dabei ca. 20-30 % der Netzhaut, während die Hauptversorgung der Retina durch die Choroidea mit ca. 65-85% erfolgt [99]. Da die Arteria centralis retinae ein relativ gesehen kleines Gefäß ist und das Innensegment der Netzhaut durchblutet, in dem darüber hinaus die höchsten synaptische Dichte der Retina vorhanden ist, erscheint dieser Teil der Netzhaut vulnerabler auf hypoxische Einflüsse [72, 75, 100]. Dies hat zur Folge, dass die Stäbchen b-Welle des ERG, die als Potential der Bipolar- und Müllerzellen als funktionelle Messung des Innensegments der Retina dient, unter Hypoxie abnimmt, während die a-Welle (Außensegment) gegen Hypoxie relativ resistent zu sein scheint [75, 98, 101]. Diese Erklärung untermauert ebenfalls die vorliegenden Ergebnisse für die skotopischen Messungen bei 0,01 sowie bei 3 und 10 cd.s/m² im kombinierten Stäbchen- und Zapfen ERG und bei 1, 3, 10 cd.s/m² in der photopischen Messreihe, bei denen nur eine Reduktion der b-Welle, jedoch nicht der a-Welle analysiert wurde.

Keine Signifikanz zeigten die Werte für die unter Hypoxie gemessenen b-Wellengipfelzeiten, die ebenfalls einen funktionellen Parameter der Bipolar- und Müllerzellen darstellen. Bei Vorliegen einer Netzhautdegeneration geht eine funktionelle Schädigung der Netzhautzellen mit einer Amplitudenreduktion und einer Verlängerung der Gipfelzeiten im ERG einher [80, 90, 102]. Hierbei ist ein kompletter Untergang im Sinne einer Apoptose retinaler Zellen, aber auch eine

Funktionsbeeinträchtigung der restlichen Zellen vorhanden. Die Amplitudenreduktion unter Hypoxie kann, wie in der vorliegenden Studie, auf eine Reduktion an antwortenden Zellen zurückgeführt werden. Die Zellen, die jedoch auf den Lichtreiz antworten, sind voll funktionstüchtig. Das heißt, dass die Reizverarbeitung nicht gestört ist, jedoch die Anzahl der an der Antwort beteiligten Zellen unter Hypoxie geringer ist. Daraus kann geschlossen werden, dass die Gipfelzeit bei reduzierter Amplitude nicht betroffen ist. Weiterhin festzuhalten bleibt die Tatsache, dass die systemische Hypoxie keine eigentliche Netzhautdegeneration im Sinne einer chronischen Augenkrankheit darstellt. Daher sind die Veränderungen unter Hypoxie von chronischen Augenkrankheiten mit retinalen Zelldegenerationen zu differenzieren.

4.3 Die skotopische Sensitivitätsfunktion

Die skotopische Sensitivitätsfunktion von 0,0001 bis 0,1 cd.s/m² (siehe Tabelle 2) zeigte, dass die Stäbchenmaximalantworten (V_{max}) unter Dunkeladaptation reduziert waren. Die Sensitivität (k) sowie die Gipfelzeiten der Stäbchen zeigten unter Hypoxiebedingungen keine Verringerung. Dieses Ergebnis lässt ebenfalls den Schluss zu, dass unter normobarer Hypoxie die neuronalen Zellverbände der Bipolar- und Müllerzellen eingeschränkt funktionieren. Die Sensitivität der antwortenden Zellen ist jedoch unter Hypoxie vergleichbar mit der Messung unter Normoxie.

4.4 a-Wellenamplitude/-steigung der skotopischen/photopischen Messreihe

Die gemessene a-Wellenamplitude (3 und 10 cd.s/m²) war unter Hypoxie signifikant erniedrigt. Dieses Ergebnis ist gegensätzlich der Annahme von diversen Studien. Diese vorangegangenen Studien zeigten, dass die Stäbchen-Außensegmente gegen Hypoxie unempfindlicher seien [72, 75, 98]. So beschreibt beispielsweise die Hypoxie-Studie von Tinjust et al. [72] eine reine Abnahme der b-Wellenamplitude am helladaptierten Auge unter Hypoxie. Unter Beatmung ihrer Probanden von 12% O₂ konnten sie keinerlei Abnahme der a-

Wellen verzeichnen. Dennoch räumen sie ein, dass Studien bereits gezeigt hätten, dass auch die retinalen Außensegmente sehr sensitiv auf Hypoxie reagieren können [103, 104].

Kang Derwent und Kollegen konnten unter Hypoxie eine geringe Abnahme der a-Wellenamplitude des Katzenauges unter einem paO_2 von 50 und 60 mmHg feststellen, kommen jedoch auch zu dem Schluss, dass die b-Wellenamplitude unter Hypoxie (paO_2 von 20-30 mmHg) deutlich signifikant geringer ausfällt als die a-Wellenamplitude [98]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten eine Abnahme der a-Wellenamplitude bei 3 und 10 cd.s/m^2 der kombinierten Stäbchen-Zapfenantwort. Eine mögliche Hypothese für die a-Wellenreduktion besteht darin, dass die Hyperpolarisation der Stäbchen-Außensegmente durch eine Beeinträchtigung der Na^+/K^+ -Pumpe zu Schwankungen in der a-Wellenamplitude führt. So kann am retinalen Pigmentepithel durch veränderte extrazelluläre Kaliumströme eine Verminderung der a-Wellenamplitude der kombinierten Stäbchen-Zapfenantwort unter Hypoxie die Erklärung sein [73, 105, 106]. Ein weiterer Grund für diese Ergebnisse könnte die relativ lang gewählte Hypoxiephase sein. Verglichen mit anderen Studien [72, 75, 107, 108] lag die Hypoxieexposition dieser Arbeit bei insgesamt ca. 100 Minuten, während in anderen Studien eine Hypoxiezeit von fünf bis fünfzehn Minuten vorgesehen war. Wichtig für das Setting der vorliegenden Studie war ein ausreichend stabiles hypoxisches Gleichgewicht („steady-state“), weshalb bereits vor der ERG-Messung eine Hypoxieexposition von ca. 30 Minuten vorgesehen war. Diese stabile hypoxische Sauerstoffsättigung wurde ebenfalls durch die Arbeit von Niess und Kollegen beschrieben [87].

Diese relativ lang gewählte Hypoxiephase kann ebenfalls dazu beigetragen haben, dass die a-Wellenamplitude sowie die a-Wellensteigung beeinträchtigt waren.

4.5 Oszillatorische Potentiale

Die OPs des kombinierten Stäbchen-Zapfen ERG zeigten bei einer maximalen Stimulationsintensität von 10 cd.s/m^2 eine signifikante Reduktion unter Hypoxie,

während die Messung der OPs des lichtadaptierten Zapfen-ERG bereits eine Signifikanz in der Abnahme der OPs bei 3 und 10 cd.s/m² aufzeigte. Vorhergehende Experimente erbrachten, dass die Herkunft der OPs der inneren plexiformen Schicht und v. a. der Amakrinzellen zugeschrieben werden [17, 109, 110]. Grund für die verminderte Amplitude der OPs waren am ehesten eine Funktionseinschränkung durch retinale Durchblutungsveränderungen (Hypoxie) der inneren plexiformen Schicht [17]. Diese sind ebenfalls bei diabetischer Retinopathie nachweislich verändert [84, 111]. Eine weitere Arbeit von Fallon et al. [112] konnte jedoch zeigen, dass unter Hypoxie der retinale Blutfluss zunimmt. Weiterhin wurde in einer Studie von Rassam und Kollegen beschrieben, dass die Netzhaut am temporalen Teil besser durchblutet ist [113]. Die Summenpotentiale der peripheren Netzhaut von der Zentralen im Ganzfeld-ERG zu differenzieren ist jedoch nicht möglich. Anscheinend kann jedoch eine Mehrdurchblutung der Retina, die durch den hypoxischen Einfluss getriggert ist, die Hypoxie nicht kompensieren. Diesen Schluss würden auch die vorliegenden Ergebnisse der verminderten OPs bei 3 und 10 cd.s/m² zulassen. Hinzukommend ist eine Erkrankung wie Diabetes mellitus ein langandauernder Prozess, welcher bei gesunden Probanden unter einer Hypoxieexposition von 70 Minuten nicht absolut identisch zu simulieren ist. So konnten die Regulationsmechanismen der Mehrdurchblutung unter Hypoxie, welche Fallon und Kollegen [112] beschrieben, in unserem Setting nicht nachgewiesen werden.

4.6 Die Flickerstimulation

4.6.1 Der skotopische 9 Hz-Flicker

Die Messungen des skotopischen 9 Hz-Flicker ergaben unter Hypoxie ebenfalls eine signifikante Abnahme der Amplitude bei einer Intensität von 0,0012 cd.s/m² unter Hypoxie. Dies kann als Bestätigung der herabgesetzten Maximalantwort der Müller- und Bipolarzellen unter normobarer Hypoxie gesehen werden.

4.6.2 Die lichtadaptierte Flickerstimulation von 5 - 45 Hz

Die Flickerstimulationen zeigten durchgehend reduzierte Amplituden unter Hypoxie, wobei die Phasen aller Flicker nicht signifikant reduziert waren. Dadurch konnte gezeigt werden, dass das System der rezeptiven Reizverarbeitung der Zapfen unter Hypoxie signifikant reduziert war. Die Frequenz der Flickerstimulation war dabei nicht ausschlaggebend.

4.6.3 Die lichtadaptierte On-/Off-Antwort

Die On-Antwort war im Gegensatz zur Off-Antwort unter Hypoxie signifikant reduziert. Wissenschaftlich lässt sich dieses Phänomen noch unzureichend erklären. Eine Möglichkeit könnten die unterschiedlichen Glutamatrezeptoren der On- und Off-Verschaltung sein. So übertragen die On-Bipolarzellen das Potential über einen metabotropic Glutamat Rezeptor (mGluR). Diese Reizweiterleitung benötigt eine G-Protein gekoppelte Verschaltung (Second Messenger), während die Off-Bipolarzellen ihr Potential über einen ionotropischen Glutamat Rezeptor (iGluR) übertragen und dazu keinen Second Messenger benötigen [114]. Dies führt zu funktionellen Unterschieden zwischen den On- und Off-Bipolarzellen, welche sich möglicherweise in einer unterschiedlichen Vulnerabilität gegenüber Hypoxie niederschlagen.

4.7 Die Blauzapfen

Für die Blauzapfen konnte keine Signifikanz unter Hypoxie verzeichnet werden. Als mögliche Ursache konnte festgestellt werden, dass die Messung der Blauzapfen von Proband zu Proband eine hohe interindividuelle Varianz aufzeigte.

Aufgrund dieser hohen Variabilität sollte man in weiteren Studien die Blauzapfenfunktionalität mit mehr Probanden untersuchen und mittels subjektiven Farbtests bestätigen.

4.8 Subjektive Testverfahren

4.8.1 Dunkeladaptierte Lichtempfindlichkeitsschwelle (FST)

Die dunkeladaptierte Lichtempfindlichkeitsschwelle war unter Hypoxie im Vergleich zur Baselinemessung signifikant herabgesetzt. Das bedeutet, dass Probanden unter Hypoxie Licht mit schwächerer Intensität besser erkannten als unter Normoxie. Dieses Ergebnis ist widersprüchlich zu dem Ergebnis der objektiv untersuchten Stäbchen-Funktion mittels ERG. Dort konnte eine signifikante Reduktion der Stäbchenfunktion gemessen werden. Eine mögliche Begründung könnte sein, dass die Probanden nach der Dunkeladaptation subjektiv entscheiden konnten, ob Sie ein „Licht“ sehen oder nicht. Womöglich stellt sich hier eine Art Lerneffekt ein, der die Probanden subjektiv dazu anhält, bei Wiederholung des Tests besser abzuschneiden. Dennoch konnten bisherige Studien zeigen, dass die Messung der Lichtempfindlichkeitsschwelle via FST als Parameter, z. B. bei der Verlaufskontrolle degenerativer Netzhauterkrankungen, eingesetzt werden kann [82, 115].

4.8.2 Flimmerfusionsfrequenz (CFF)

Dieses subjektive neuroophthalmologische Testverfahren bot die Möglichkeit die Netzhautfunktion anhand von Flickerreizen subjektiv zu untersuchen. Der Test ist dabei abhängig von der Vigilanz, also der „Wachheit und dem Auffassungsvermögen“ des Probanden [89]. Ebenfalls spielt die individuelle Topologie, also die räumliche Anordnung der Netzhautzellen, die Wellenlänge des auf die Netzhaut eintreffenden Lichts sowie der Adaptationszustand der Netzhaut eine Rolle. Verminderungen der CFF konnten seither bei der Entstehung der Frühphase, z. B. eines Glaukoms festgestellt werden [79, 81]. Auch konnte eine Reduzierung der CFF bei der anterioren ischämischen Optikusneuropathie (AION) festgestellt werden. Minimale Minderdurchblutungen in der arteriellen Endstrombahn des Sehnervenkopfes könnten hypothetisch diese Veränderungen erklären. Diese Vermutung müsste jedoch morphologisch anhand einer Fundusskopie bzw. Perimetrie gesichert

werden, zumal ein derartig ischämisches Geschehen (embolisches Ereignis) nicht Folge dieses Versuchsaufbaus sein dürfte. Ebenfalls fällt die Zuweisung dieses Test zu einem speziell funktionellen Korrelat schwer [89]. Die Ergebnisse des CFF deuten lediglich darauf hin, dass unter Hypoxie eine kurzzeitige Beeinträchtigung der Funktion des Netzhautgewebes stattgefunden haben könnte.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Erhöhung der Flimmerfusionsfrequenz unter Hypoxieeinfluss gemessen werden. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Probanden unter Hypoxie eine gesteigerte Aufmerksamkeit boten, weshalb es zu diesem Ergebnis kam. Weiterhin könnte auch hier ein möglicher Lerneffekt eine Rolle spielen, welcher ebenfalls zu der Erhöhung der CFF unter Hypoxie geführt haben könnte.

4.9 Korrelationen des ERG mit den Vitalparametern

Insgesamt wurden 126 Korrelationen durchgeführt (siehe 8.1.2). Es konnte dabei nur zwei signifikante Korrelationen ermittelt werden.

So konnte eine negative Korrelation der b-Wellengipfelzeit bei der dunkeladaptierten Antwort von 10 cd.s/m² mit dem SpO₂ festgestellt werden. Dieses Ergebnis lässt den Schluss zu, dass unter geringerer Sauerstoffsättigung die Netzhautfunktion reduziert ist. Auffällig war, dass die b-Wellengipfelzeit bei 10 cd.s/m² unter Hypoxie nicht signifikant verändert war im Vergleich zur Normoxie. Dies würde insgesamt bedeuten, dass die b-Wellengipfelzeit zwar ein Indikator für die Sauerstoffsättigung sein könnte, zum anderen jedoch unter Hypoxie keine signifikanten Veränderungen verzeichnen lässt. Aufgrund der Vielzahl an nicht signifikanten Korrelationen (124 von 126) müsste diese Hypothese durch weitere Studien validiert werden.

Die zweite signifikante Korrelation (positive Korrelation) zwischen SpO₂ und der b-Wellengipfelzeit der lichtadaptierten Blauzapfen ist aufgrund der methodischen Schwierigkeiten bei der Ableitung der Blauzapfenantwort mit hohen interindividuellen Unterschieden der Probanden schwer zu bewerten.

Dies würde bedeuten, dass eine verbesserte Blauzapfenfunktion mit einer schlechten SpO₂ Sättigung einhergeht, was insgesamt nicht erklärt werden kann. Auch diesbezüglich sollten weitere Studien mit einer höheren Probandenzahl Aufschluss geben.

4.10 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die Netzhautfunktion von 15 Probanden unter dem Einfluss von normobarer Hypoxie mittels eines erweiterten ISCEV-Standardprotokolls untersucht. Die Erweiterung beinhaltete neben einem helladaptierten ERG ebenfalls dunkeladaptierte ERG-Messungen. Zusätzlich konnten nicht nur Photorezeptoren, Bipolar- und Amakrinzellen abgeleitet werden, sondern vielmehr auch On-/Off-Potentiale, als Parameter der Phototransduktion, sowie ergänzend der a-Wellenslope. Darüberhinaus wurde das Protokoll um die Naka-Rushton-Funktion erweitert, um so als skotopische Sensitivitätsfunktion die gemessenen Ergebnisse zu untermauern. Letztlich wurde im helladaptierten ERG das Protokoll auf zahlreiche Frequenzen erweitert (5 - 45 Hz), um so eine photopische Flickerkinetik ableiten zu können. Neben dem erwähnten standardisierten ISCEV-Protokoll wurden ebenso modernste Gerätschaften wie das EspionTM und ColorDomeTM von Diagnosys und DTL-Elektroden verwendet. Über das ophthalmologische Setting hinaus konnte der Hypoxiegenerator sorgfältig ausgewählt werden. Dieser ist entgegen einem selbsthergestellten Gasgemisch durch ständige Luftflusskontrolle weniger fehleranfällig. Damit konnte eine stabile Phase der Hypoxie erzeugt werden.

Durch die vorliegende Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl die dunkeladaptierten als auch die helladaptierten ERG-Potentiale unter normobarer Hypoxie in ihrer Funktion beeinträchtigt waren. Dieses Ergebnis spricht für eine Dysfunktion der dunkeladaptierten (oder skotopischen) Bipolar- und Müllerzellen. Entgegen den bisherigen Beobachtungen konnte gezeigt werden, dass die äußere Retina unter normobarer Hypoxie vulnerabel reagiert. Interessanterweise zeigten sich die Potentiale der äußeren Retina (Photorezeptoren) unter lichtadaptierter Bedingung unverändert auf den Hypoxieeinfluss.

Als Hypothese kann festgehalten werden, dass unter Hypoxieeinfluss zunächst die b-Wellenamplitude der Stäbchen (Müller- und Bipolarzellen) und deren abgeleiteten oszillatorischen Potentiale (Amakrinzellen), gefolgt von der

Stäbchenphotorezeptorfunktion (a-Welle) und letztlich die Signalübertragung der Zapfen, beeinträchtigt waren.

5. Literaturverzeichnis

1. Dewar J, McKendrick JG: **On the Physiological Action of Light: No. I.** *Journal of anatomy and physiology* 1873, **7**(Pt 2):275-278.
2. Dewar J, JG MC: **On the Physiological Action of Light: No. II.** *Journal of anatomy and physiology* 1873, **7**(Pt 2):278-282.
3. Marmor MF, Zrenner E: **Standard for clinical electroretinography (1999 update).** **International Society for Clinical Electrophysiology of Vision.** *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 1998, **97**(2):143-156.
4. Cameron AM, Mahroo OA, Lamb TD: **Dark adaptation of human rod bipolar cells measured from the b-wave of the scotopic electroretinogram.** *The Journal of physiology* 2006, **575**(Pt 2):507-526.
5. Cameron AM, Miao L, Ruseckaite R, Pianta MJ, Lamb TD: **Dark adaptation recovery of human rod bipolar cell response kinetics estimated from scotopic b-wave measurements.** *The Journal of physiology* 2008, **586**(Pt 22):5419-5436.
6. Sieving PA, Frishman LJ, Steinberg RH: **Scotopic f response of proximal retina in cat.** *Journal of neurophysiology* 1986, **56**(4):1049-1061.
7. Sieving PA, Steinberg RH: **Contribution from proximal retina to intraretinal pattern ERG: the M-wave.** *Investigative ophthalmology & visual science* 1985, **26**(11):1642-1647.
8. Frishman LJ, Sieving PA, Steinberg RH: **Contributions to the electroretinogram of currents originating in proximal retina.** *Visual neuroscience* 1988, **1**(3):307-315.
9. Hood DC, Birch DG: **Beta wave of the scotopic (rod) electroretinogram as a measure of the activity of human on-bipolar cells.** *Journal of the Optical Society of America A, Optics, image science, and vision* 1996, **13**(3):623-633.
10. Miller RF, Dowling JE: **Intracellular responses of the Muller (glial) cells of mudpuppy retina: their relation to b-wave of the electroretinogram.** *Journal of neurophysiology* 1970, **33**(3):323-341.
11. Dodt E: **Cone electroretinography by flicker.** *Nature* 1951, **168**:738.
12. Baden T, Berens P, Bethge M, Euler T: **Spikes in mammalian bipolar cells support temporal layering of the inner retina.** *Current biology : CB* 2013, **23**(1):48-52.
13. Rufiange M, Dumont M, Lachapelle P: **Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase.** *Investigative ophthalmology & visual science* 2002, **43**(7):2491-2499.

14. Cobb WA, Morton HB: **A new component of the human electroretinogram.** *The Journal of physiology* 1954, **123**:36-37.
15. Wachtmeister L, Dowling JE: **The oscillatory potentials of the mudpuppy retina.** *Investigative ophthalmology & visual science* 1978, **17**(12):1176-1188.
16. Yonemura D, Kawasaki K: **New approaches to ophthalmic electrodiagnosis by retinal oscillatory potential, drug-induced responses from retinal pigment epithelium and cone potential.** *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 1979, **48**(1):163-222.
17. Heynen H, Wachtmeister L, van Norren D: **Origin of the oscillatory potentials in the primate retina.** *Vision research* 1985, **25**(10):1365-1373.
18. Simonsen SE: **The value of the oscillatory potential in selecting juvenile diabetics at risk of developing proliferative retinopathy.** *Acta ophthalmologica* 1980, **58**(6):865-878.
19. Bresnick GH, Palta M: **Oscillatory potential amplitudes. Relation to severity of diabetic retinopathy.** *Archives of ophthalmology* 1987, **105**(7):929-933.
20. Asi H, Perlman I: **Relationships between the electroretinogram a-wave, b-wave and oscillatory potentials and their application to clinical diagnosis.** *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 1992, **79**(2):125-139.
21. Perlman I: **The Electroretinogram: ERG.** *Webvision, The Organization of the Retina and Visual System* 2011.
22. Ahnelt PK, Kolb H, Pflug R: **Identification of a subtype of cone photoreceptor, likely to be blue sensitive, in the human retina.** *The Journal of comparative neurology* 1987, **255**(1):18-34.
23. Spekrijse H, van der Twell LH, Zuidema T: **Contrast evoked responses in man.** *Vision research* 1973, **13**(8):1577-1601.
24. Rosolen SG, Rigaudiere F, LeGargasson JF, Chalier C, Rufiange M, Racine J, Joly S, Lachapelle P: **Comparing the photopic ERG i-wave in different species.** *Veterinary ophthalmology* 2004, **7**(3):189-192.
25. Kolb H: **Simple Anatomy of the Retina; Simple organization of the retina.** *Webvision, The Organization of the Retina and Visual System* 2011.
26. Creel DJ: **The Electroretinogram and Electro-oculogram: Clinical Applications.** *Webvision, The Organization of the Retina and Visual System* 2011.

27. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. **ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update)**. *Doc Ophthalmol*. Feb 2015;130(1):1-12.
28. Richter D: **Mechanik der Gase**. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010 2010:30.
29. West JB, Schoene RB, Milledge JS: **The Atmosphere**. *High Altitude Medicine and Physiology* 2007, **4**:15-25.
30. Roach RC, Loepky JA, Icenogle MV: **Acute mountain sickness: increased severity during simulated altitude compared with normobaric hypoxia**. *J Appl Physiol* 1996, **81**(5):1908-1910.
31. Herrenberg W-uK: **Die internationale Höhenformel**. 2010.
32. West JB, Schoene RB, Milledge JS: **Pulmonary gas exchange**. *High Altitude Medicine and Physiology* 2007, **4**:67-84.
33. Rahn H, Otis AB: **Man's respiratory response during and after acclimatization to high altitude**. *The American journal of physiology* 1949, **157**(3):445-462.
34. Smith CA, Dempsey JA, Hornbein TF: **Control of breathing at high altitude**. *High Altitude, Lung Biology in Health and Disease* 2001, **161**, Marcel Dekker, New York:140-148.
35. Bascom DA, Clement ID, Cunningham DA, Painter R, Robbins PA: **Changes in peripheral chemoreflex sensitivity during sustained, isocapnic hypoxia**. *Respiration physiology* 1990, **82**(2):161-176.
36. West JB, Schoene RB, Milledge JS: **Ventilatory response to hypoxia and carbon dioxide**. *High Altitude Medicine and Physiology* 2007, **4**:51-55.
37. Lahiri S, Cherniack NS: **Cellular and molecular mechanisms of O₂ sensing with special reference to the carotic body**. *High Altitude, Lung Biology in Health and Disease* 2001, **161**, Marcel Dekker, New York:101-130.
38. Fatemian M, Nieuwenhuijs DJ, Teppema LJ, Meinesz S, van der Mey AG, Dahan A, Robbins PA: **The respiratory response to carbon dioxide in humans with unilateral and bilateral resections of the carotid bodies**. *The Journal of physiology* 2003, **549**(Pt 3):965-973.
39. Prabhakar NR, Peng YJ: **Peripheral chemoreceptors in health and disease**. *J Appl Physiol* 2004, **96**(1):359-366.
40. Prabhakar NR, Peng YJ, Jacono FJ, Kumar GK, Dick TE: **Cardiovascular alterations by chronic intermittent hypoxia: importance of carotid body chemoreflexes**. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2005, **32**(5-6):447-449.

41. Honig CR, Tenney SM: **Determinants of the circulatory response to hypoxia and hypercapnia.** *American heart journal* 1957, **53**(5):687-698.
42. Kontos HA, Levasseur JE, Richardson DW, Mauck HP, Jr., Patterson JL, Jr.: **Comparative circulatory responses to systemic hypoxia in man and in unanesthetized dog.** *J Appl Physiol* 1967, **23**(3):381-386.
43. Vogel JA, Harris CW: **Cardiopulmonary responses of resting man during early exposure to high altitude.** *J Appl Physiol* 1967, **22**(6):1124-1128.
44. Schommer K, Hammer M, Hotz L, Menold E, Bartsch P, Berger MM: **Exercise intensity typical of mountain climbing does not exacerbate acute mountain sickness in normobaric hypoxia.** *J Appl Physiol* 2012.
45. Roach RC, Hackett PH: **Frontiers of hypoxia research: acute mountain sickness.** *The Journal of experimental biology* 2001, **204**(Pt 18):3161-3170.
46. Ward MP, Milledge JS, West JB: *High altitude medicine and physiology* 2000, Arnold, London, **3**:41-42.
47. West JB, Schoene RB, Milledge JS: **Acute Mountain Sickness.** *High Altitude Medicine and Physiology* 2007, **4**:251-269.
48. Roach RC, Greene ER, Schoene RB, Hackett PH: **Arterial oxygen saturation for prediction of acute mountain sickness.** *Aviation, space, and environmental medicine* 1998, **69**(12):1182-1185.
49. Schneider M, Bernasch D, Weymann J, Holle R, Bartsch P: **Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate.** *Medicine and science in sports and exercise* 2002, **34**(12):1886-1891.
50. Roach RC, Baertsch P, Oelz O: **The Lake Louise acute mountain sickness scoring system; in: Sutton JR, Houston CS, Coates G.** *Hypoxia and molecular medicine* *Houston Burlington* 1993:272-274.
51. Sampson JB, Cymerman A, Burse RL, Maher JT, Rock PB: **Procedures for the measurement of acute mountain sickness.** *Aviation, space, and environmental medicine* 1983, **54**(12 Pt 1):1063-1073.
52. Hackett PH, Roach RC: **High-altitude illness.** *The New England journal of medicine* 2001, **345**(2):107-114.
53. Milledge JS, Beeley JM, Broome J, Luff N, Pelling M, Smith D: **Acute mountain sickness susceptibility, fitness and hypoxic ventilatory response.** *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 1991, **4**(8):1000-1003.
54. Hackett PH, Rennie D, Levine HD: **The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness.** *Lancet* 1976, **2**(7996):1149-1155.

55. Conkin J, Wessel JH, 3rd: **Critique of the equivalent air altitude model.** *Aviation, space, and environmental medicine* 2008, **79**(10):975-982.
56. Loeppky JA, Roach RC, Maes D, Hinghofer-Szalkay H, Roessler A, Gates L, Fletcher ER, Icenogle MV: **Role of hypobaria in fluid balance response to hypoxia.** *High altitude medicine & biology* 2005, **6**(1):60-71.
57. Frayser R, Houston CS, Bryan AC, Rennie ID, Gray G: **Retinal hemorrhage at high altitude.** *The New England journal of medicine* 1970, **282**(21):1183-1184.
58. McFadden DM, Houston CS, Sutton JR, Powles AC, Gray GW, Roberts RS: **High-altitude retinopathy.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1981, **245**(6):581-586.
59. Lang GE, Kuba GB: **High-altitude retinopathy.** *American journal of ophthalmology* 1997, **123**(3):418-420.
60. Zhang DQ, Qu Z: **[Fundus examination of newborns on Tibet plateau].** *[Zhonghua yan ke za zhi] Chinese journal of ophthalmology* 1989, **25**(4):200-202.
61. Rennie D, Morrissey J: **Retinal changes in Himalayan climbers.** *Archives of ophthalmology* 1975, **93**(6):395-400.
62. Daniele S, Daniele C: **Aggravation of laser-treated diabetic cystoid macular edema after prolonged flight: a case report.** *Aviation, space, and environmental medicine* 1995, **66**(5):440-442.
63. Sutherland AI, Morris DS, Owen CG, Bron AJ, Roach RC: **Optic nerve sheath diameter, intracranial pressure and acute mountain sickness on Mount Everest: a longitudinal cohort study.** *British journal of sports medicine* 2008, **42**(3):183-188.
64. Bosch MM, Barthelmes D, Merz TM, Truffer F, Knecht PB, Petrig B, Bloch KE, Hefti U, Schubiger G, Landau K: **Intraocular pressure during a very high altitude climb.** *Investigative ophthalmology & visual science* 2010, **51**(3):1609-1613.
65. Clarke C, Duff J: **Mountain sickness, retinal haemorrhages, and acclimatisation on Mount Everest in 1975.** *British medical journal* 1976, **2**(6034):495-497.
66. Ortiz GJ, Cook DJ, Yablonski ME, Masonson H, Harmon G: **Effect of cold air on aqueous humor dynamics in humans.** *Investigative ophthalmology & visual science* 1988, **29**(1):138-140.
67. Hu TS, Zhen Q, Sperduto RD, Zhao JL, Milton RC, Nakajima A: **Age-related cataract in the Tibet Eye Study.** *Archives of ophthalmology* 1989, **107**(5):666-669.

- 68.Harding JJ: **The untenability of the sunlight hypothesis of cataractogenesis.** *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 1994, **88**(3-4):345-349.
- 69.Fang HS, Chen HM: **Decompression and occurrence of cataract in enucleated eyes of experimental animals.** *Aviation, space, and environmental medicine* 1987, **58**(10):992-995.
- 70.Cao W, Govardovskii V, Li JD, Steinberg RH: **Systemic hypoxia dehydrates the space surrounding photoreceptors in the cat retina.** *Investigative ophthalmology & visual science* 1996, **37**(4):586-596.
- 71.Brown JL, Hill JH, Burke RE: **The effect of hypoxia on the human electroretinogram.** *American journal of ophthalmology* 1957, **44**(1):57-67.
- 72.Tinjust D, Kergoat H, Lovasik JV: **Neuroretinal function during mild systemic hypoxia.** *Aviation, space, and environmental medicine* 2002, **73**(12):1189-1194.
- 73.Linsenmeier RA, Mines AH, Steinberg RH: **Effects of hypoxia and hypercapnia on the light peak and electroretinogram of the cat.** *Investigative ophthalmology & visual science* 1983, **24**(1):37-46.
- 74.Linsenmeier RA, Padnick-Silver L: **Metabolic dependence of photoreceptors on the choroid in the normal and detached retina.** *Investigative ophthalmology & visual science* 2000, **41**(10):3117-3123.
- 75.Jánaky M, Grosz A, Toth E, Benedek K, Benedek G: **Hypobaric hypoxia reduces the amplitude of oscillatory potentials in the human ERG.** *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 2007, **114**(1):45-51.
- 76.Kuliński J: **An effect of the normobaric hypoxia on the human retinal ganglion cells.** *Polski Przegląd Medycyny Lotniczej* 2005(4).
- 77.Bosch MM, Barthelmes D, Merz TM, Bloch KE, Turk AJ, Hefti U, Sutter FK, Maggiorini M, Wirth MG, Schoch OD *et al*: **High incidence of optic disc swelling at very high altitudes.** *Archives of ophthalmology* 2008, **126**(5):644-650.
- 78.Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R: **Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment.** *Progress in cardiovascular diseases* 2010, **52**(6):467-484.
- 79.Atkin A, Bodis-Wollner I, Podos SM, Wolkstein M, Mylin L, Nitzberg S: **Flicker threshold and pattern VEP latency in ocular hypertension and glaucoma.** *Investigative ophthalmology & visual science* 1983, **24**(11):1524-1528.

- 80.Greenstein VC, Hood DC, Ritch R, Steinberger D, Carr RE: **S (blue) cone pathway vulnerability in retinitis pigmentosa, diabetes and glaucoma.** *Investigative ophthalmology & visual science* 1989, **30**(8):1732-1737.
- 81.Rota-Bartelink A: **The diagnostic value of automated flicker threshold perimetry.** *Current opinion in ophthalmology* 1999, **10**(2):135-139.
- 82.Messias K, Jagle H, Saran R, Ruppert AD, Siqueira R, Jorge R, Messias A: **Psychophysically determined full-field stimulus thresholds (FST) in retinitis pigmentosa: relationships with electroretinography and visual field outcomes.** *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 2013, **127**(2):123-129.
- 83.Tzekov R, Arden GB: **The electroretinogram in diabetic retinopathy.** *Survey of ophthalmology* 1999, **44**(1):53-60.
- 84.Tzekov RT, Locke KG, Hood DC, Birch DG: **Cone and rod ERG phototransduction parameters in retinitis pigmentosa.** *Investigative ophthalmology & visual science* 2003, **44**(9):3993-4000.
- 85.Dawson WW, Trick GL, Litzkow CA: **Improved electrode for electroretinography.** *Investigative ophthalmology & visual science* 1979, **18**(9):988-991.
- 86.Schatz A: **Die Nutzung elektroretinographischer Minimalsignale zur quantitativen Erfassung der Restfunktion bei fortgeschrittener erblicher Netzhautdegeneration.** <http://tobias-libuni-tuebingende/volltexte/2011/5391/> 2011.
- 87.Niess AM, Fehrenbach E, Lorenz I, Muller A, Northoff H, Dickhuth HH, Schneider EM: **Antioxidant intervention does not affect the response of plasma erythropoietin to short-term normobaric hypoxia in humans.** *J Appl Physiol* 2004, **96**(3):1231-1235; discussion 1196.
- 88.Klein M, Birch DG: **Psychophysical assessment of low visual function in patients with retinal degenerative diseases (RDDs) with the Diagnosys full-field stimulus threshold (D-FST).** *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 2009, **119**(3):217-224.
- 89.Baatz H, Raak P, de Ortueta D, Mirshahi A, Scharioth G: **[Practical significance of critical fusion frequency (CFF). Chronological resolution of the visual system in differential diagnosis].** *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2010, **107**(8):715-719.
- 90.Ng JS, Bearnse MA, Jr., Schneck ME, Barez S, Adams AJ: **Local diabetic retinopathy prediction by multifocal ERG delays over 3 years.** *Investigative ophthalmology & visual science* 2008, **49**(4):1622-1628.

- 91.Naka KI, Rushton WA: **S-potential and dark adaptation in fish.** *The Journal of physiology* 1968, **194**(1):259-269.
- 92.Severns ML, Johnson MA: **The care and fitting of Naka-Rushton functions to electroretinographic intensity-response data.** *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 1993, **85**(2):135-150.
- 93.Heckenlively JR, Arden GB: **Standard for Clinical Electroretinography.** *Practice of Clinical Electrophysiology of Vision* 2006:291-296.
- 94.Messias A, Jaegle H, Gekeler F, Zrenner E: **Software for the Evaluation of Electroretinograms.** *ISCEV-Meeting* 2008:Morgantown.
- 95.Kaye SB, Harding SP: **Early electroretinography in unilateral central retinal vein occlusion as a predictor of rubeosis iridis.** *Archives of ophthalmology* 1988, **106**(3):353-356.
- 96.Matsui Y, Katsumi O, Mehta MC, Hirose T: **Correlation of electroretinographic and fluorescein angiographic findings in unilateral central retinal vein obstruction.** *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 1994, **232**(8):449-457.
- 97.Shinoda K, Yamada K, Matsumoto CS, Kimoto K, Nakatsuka K: **Changes in retinal thickness are correlated with alterations of electroretinogram in eyes with central retinal artery occlusion.** *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2008, **246**(7):949-954.
- 98.Kang Derwent J, Linsenmeier RA: **Effects of hypoxemia on the a-and b-waves of the electroretinogram in the cat retina.** *Investigative ophthalmology & visual science* 2000, **41**(11):3634-3642.
- 99.Kolb H: **Simple Anatomy of the Retina; Blood supply to the retina.** *Webvision, The Organization of the Retina and Visual System* 2011.
- 100.Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA: **Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects.** *Archives of ophthalmology* 2003, **121**(4):547-557.
- 101.Cao W, Zaharia M, Drumheller A, Lafond G, Brunette JR, Jolicoeur FB: **Dextromethorphan attenuates the effects of ischemia on rabbit electroretinographic oscillatory potentials.** *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 1993, **84**(3):247-256.
- 102.Scholl HP, Besch D, Vonthein R, Weber BH, Apfelstedt-Sylla E: **Alterations of slow and fast rod ERG signals in patients with molecularly confirmed Stargardt disease type 1.** *Investigative ophthalmology & visual science* 2002, **43**(4):1248-1256.

- 103.Linsenmeier RA: **Electrophysiological consequences of retinal hypoxia.** *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 1990, **228**(2):143-150.
- 104.Brunette JR, Olivier P, Zaharia M, Blondeau P, Lafond G: **Rod-cone differences in response to retinal ischemia in rabbit.** *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 1986, **63**(4):359-365.
- 105.Linsenmeier RA, Braun RD: **Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxemia.** *The Journal of general physiology* 1992, **99**(2):177-197.
- 106.Linsenmeier RA, Steinberg RH: **Effects of hypoxia on potassium homeostasis and pigment epithelial cells in the cat retina.** *The Journal of general physiology* 1984, **84**(6):945-970.
- 107.Klemp K, Lund-Andersen H, Sander B, Larsen M: **The effect of acute hypoxia and hyperoxia on the slow multifocal electroretinogram in healthy subjects.** *Investigative ophthalmology & visual science* 2007, **48**(7):3405-3412.
- 108.Rimmer TJ, Smith MJ, Ogilvy AJ, McNally PG: **Effects of hypoxemia on the electroretinogram in diabetics.** *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 1995, **91**(4):311-321.
- 109.Wachtmeister L: **Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal.** *Progress in retinal and eye research* 1998, **17**(4):485-521.
- 110.Ogden TE: **The oscillatory waves of the primate electroretinogram.** *Vision research* 1973, **13**(6):1059-1074.
- 111.Li X, Sun X, Hu Y, Huang J, Zhang H: **Electroretinographic oscillatory potentials in diabetic retinopathy. An analysis in the domains of time and frequency.** *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 1992, **81**(2):173-179.
- 112.Fallon TJ, Maxwell D, Kohner EM: **Retinal vascular autoregulation in conditions of hyperoxia and hypoxia using the blue field entoptic phenomenon.** *Ophthalmology* 1985, **92**(5):701-705.
- 113.Rassam SM, Patel V, Chen HC, Kohner EM: **Regional retinal blood flow and vascular autoregulation.** *Eye (Lond)* 1996, **10** (Pt 3):331-337.
- 114.Vardi N, Matesic DF, Manning DR, Liebman PA, Sterling P: **Identification of a G-protein in depolarizing rod bipolar cells.** *Visual neuroscience* 1993, **10**(3):473-478.
- 115.Roman AJ, Cideciyan AV, Aleman TS, Jacobson SG: **Full-field stimulus testing (FST) to quantify visual perception in severely blind candidates for treatment trials.** *Physiological measurement* 2007, **28**(8):N51-56.

116.Schatz A, Breithaupt M, Hudemann J, Niess A, Messias A, Zrenner E Bartz Schmidt KU, Gekeler F, Willmann G: **Electroretinographic assessment of retinal function during acute exposure to normobaric hypoxia.** *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie.* Jan 2014;**252**(1):43-50.

6. Erklärungen zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde durch Prof. Dr. med. F. Gekeler, ärztlicher Direktor der Augenklinik, Katharinenhospital Stuttgart sowie durch Prof. Dr. med A. Niess, Department für Sportmedizin des Universitätsklinikums Tübingen und durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen 2011 genehmigt. Die Durchführung der Studie fand in den Räumlichkeiten des Department für Sportmedizin am Universitätsklinikum in Tübingen statt.

Das Studienthema entstand in eigenem Interesse in Anlehnung an die Tübinger Ophthalmologische Hypoxiestudie auf der Capanna Margherita (4554 m ü. N. N.), die dort unter wissenschaftlicher Leitung von Prof. Dr. med. F. Gekeler 2010 stattfand.

Das Studiendesign der vorliegenden Studie wurde eigenverantwortlich durchdacht und unter Rücksprache mit Prof. Dr. med. F. Gekeler und PD Dr. med. A. Schatz, Augenklinik, Katharinenhospital Stuttgart, rückgesprachen. Die Umsetzung der Studie beinhaltete ebenfalls die Organisation sowie den Transport und die fachgerechte Bedienung der ophthalmologischen und sportmedizinischen Messinstrumente, die zunächst unter Aufsicht durch fachkundiges Personal gezeigt, erlernt und dann eigenständig durchgeführt wurden. Ebenso erfolgte die Präparation des Studienraumes (Abdunkelung) selbstständig durch den Doktoranden.

Die ophthalmologische Erstuntersuchung und die Auskultation von Herz und Lunge der Probanden erfolgte 2011 unter Hilfestellung von PD Dr. med. A. Schatz. Die Studienteilnehmer wurden durch den Promovent selbst rekrutiert und eigenverantwortlich zu den Voruntersuchungen bzw. zu den Studienterminen einbestellt. Die Anlage des Ruhe-EKG sowie die Begutachtung des Ruhe-EKG erfolgte durch medizinisches Fachpersonal der sportmedizinischen Universitätsklinik Tübingen. Die allgemeine Anamnese, Blutdruckmessungen und Blutentnahmen vor und während der Studie, das Anbringen der Messinstrumente und das Überwachen der Probanden, wurden von dem Promovent selbstständig durchgeführt. Weiterhin war das Anlegen und die einwandfreie Herstellung der DTL-Elektroden, fester und eigenverantwortlicher Bestandteil des Studenten. Ebenfalls prüfte der

Doktorand die Vollständigkeit und die korrekte Dokumentation aller Daten. Das ERG-Messprotokoll wurde mit Hilfestellung durch PD Dr. med. A. Schatz entworfen. Ebenfalls erhielt der Doktorand Hilfestellung bei der statistischen und graphischen Auswertung der Studienergebnisse. Die Dissertationsschrift wurde selbstständig durch den Doktoranden erstellt. Auszüge der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits veröffentlicht, siehe dazu Punkt 7.

Montag, 23. Oktober 2017

Unterschrift:

Maurice Matthias Breithaupt

7. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht und sind in der vorliegenden Arbeit mit der Zitierung [116] gekennzeichnet.

Schatz A, Breithaupt M, Hudemann J, Niess A, Messias A, Zrenner E, Bartz Schmidt KU, Gekeler F, Willmann G: **Electroretinographic assessment of retinal function during acute exposure to normobaric hypoxia.** *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie.* Jan 2014;**252**(1):43-50.

8. Danksagung

Bedanken möchte ich mich herzlich für die Überlassung des Themas bei Herrn Prof. Dr. med. F. Gekeler. Sein Vertrauen in mich und seine geduldige Unterstützung waren eine Bereicherung für mich und für diese Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. A. Niess aus der sportmedizinischen Abteilung der Universität Tübingen für sein Engagement hinsichtlich seiner Betreuung und der Überlassung des Laborraumes sowie für die Bereitstellung seiner Studiengeräte bedanken. Auch er stand mir bei entscheidenden Fragen immer zur Seite. Ohne diese Unterstützung wäre mir die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein ganz besonderer Dank geht an Herr PD Dr. med. A. Schatz. Er war mir und damit dieser Dissertationsschrift immer ein treuer Begleiter. Er half mir über die oft schwierigen Momente dieser Dissertation hinweg. Gerne hat er sich Zeit für mich und meine Fragen genommen, dies oft auch sehr kurzfristig. Dafür möchte ich ihm von ganzem Herzen danken.

Danken möchte ich auch Herrn Jens Hudemann, MBA, B.A. Sportwiss., aus der sportmedizinischen Klinik der Universität Tübingen. Er war bei sportwissenschaftlichen Fragestellungen immer bereit mir weiterzuhelfen und konnte mich in schwierigen Zeiten aufbauen und motivieren.

Ein besonders großes Dankeschön gilt allen Probanden. Für sie waren die Messphasen oft sehr langwierig und anstrengend. Für ihre Geduld und ihre Ausdauer danke ich ihnen zutiefst.

Ein Dank gilt allen Freunden. Ohne eure Ermutigung, Geduld, Kritik, Liebe, Humor und Vertrauen wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.

Aus tiefstem Herzen bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, bei meinem Bruder Sascha, bei Philipp, Sepp sowie bei meiner Ehefrau Babette. Ihr habt mich aufgemuntert und motiviert. Danke für eure unendliche Geduld!

9. Appendix

9.1 Auswertungstabellen

Es folgen die Auswertungstabellen. (D) steht dabei für „dunkeladaptierte Messung“, während (L) äquivalent für „lichtadaptierte Messung“ steht. „HY“ steht für die Messung während Hypoxie.

9.1.1 Vergleich Hypoxie gegen Normoxie

Tabelle 3: Auswertungstabelle: Vergleich Hypoxie/Normoxie

Amplitude/Intensität [cd.s/m²]	Mittlere Differenz	p-Werte
a-Wellenamplitude 0,3	40,084	0,012
a-Wellenamplitude 1	49,519	0,035
a-Wellenamplitude 3	69,932	0,013
a-Wellenamplitude 10	93,817	0,001
b-Wellenamplitude 0,01	-103,007	0,016
b-Wellenamplitude 0,3	-86,758	0,000
b-Wellenamplitude 1	-111,161	0,002
b-Wellenamplitude 3	-107,306	0,001
b-Wellenamplitude 10	-120,821	0,000
a-Wellenamplitude (L) 1	7,203	0,088
a-Wellenamplitude (L) 3	7,488	0,308
a-Wellenamplitude (L) 10	8,003	0,330
b-Wellenamplitude (L) 1	-22,840	0,029
b-Wellenamplitude (L) 3	-41,457	0,005
b-Wellenamplitude (L) 10	-42,264	0,000
b-Wellenamplitude (D) 0,012 [9HZ]	-27,331	0,007
b-Wellenamplitude (L) 0,5 [5Hz]	-42,975	0,025
b-Wellenamplitude (L) 0,5 [15Hz]	-47,649	0,001
b-Wellenamplitude (L) 0,5 [31Hz]	-20,065	0,021
b-Wellenamplitude (L) 0,5 [45Hz]	-20,810	0,024
b-Wellenamplitude (L) ON-OFF	-41,985	0,034
b-Wellenamplitude (L) ON-OFF 2	-19,579	0,152
b-Wellenamplitude (L) S-cone	-2,828	0,361
Gipfelzeit/Intensität [cd.s/m²]	Mittlere Differenz	p-Werte
a-Wellengipfelzeit 0,3	0,000	1,000
a-Wellengipfelzeit 1	-0,923	0,178
a-Wellengipfelzeit 3	-0,385	0,433

a-Wellengipfelzeit 10	-0,308	0,337
b-Wellengipfelzeit 0,01	5,154	0,169
b-Wellengipfelzeit 0,3	6,538	0,034
b-Wellengipfelzeit 1	2,385	0,371
b-Wellengipfelzeit 3	-0,538	0,499
b-Wellengipfelzeit 10	0,000	1,000
a-Wellengipfelzeit (L) 1	-0,385	0,096
a-Wellengipfelzeit (L) 3	-0,308	0,104
a-Wellengipfelzeit (L) 10	-0,154	0,337
b-Wellengipfelzeit (L) 1	0,154	0,549
b-Wellengipfelzeit (L) 3	0,385	0,175
b-Wellengipfelzeit (L) 10	0,077	0,776
b-Wellengipfelzeit (D) 0,012 [9HZ]	1,846	0,180
b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [5Hz]	0,077	0,781
b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [15Hz]	0,615	0,136
b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [31Hz]	0,615	0,055
b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [45Hz]	0,000	1,000
b-Wellengipfelzeit (L) ON-OFF	-1,300	0,358
b-Wellengipfelzeit (L) ON-OFF 2	-0,100	0,726
b-Wellengipfelzeit (L) S-cone	-0,545	0,553

a-Wellenslope/Intensität [cd.s/m²]	Mittlere Differenz	p-Werte
a-Wellenslope 0,3	-1,601	0,042
a-Wellenslope 1	-2,477	0,191
a-Wellenslope 3	-6,843	0,046
a-Wellenslope 10	-10,447	0,022

k / Vmax	Mittlere Differenz	p-Werte
k	0,109	0,131
Vmax	-88,350	0,007

Oszillatorische Potentiale/Intensität [cd.s/m²]	Mittlere Differenz	p-Werte
Oszillatorische Potentiale 0,03	-17,820	0,624
Oszillatorische Potentiale 0,1	-54,655	0,294
Oszillatorische Potentiale 0,3	-92,011	0,028
Oszillatorische Potentiale 1	-85,262	0,126
Oszillatorische Potentiale 3	-101,782	0,126
Oszillatorische Potentiale 10	-153,927	0,041
Oszillatorische Potentiale (L) 1	-28,006	0,276
Oszillatorische Potentiale (L) 3	-92,264	0,004
Oszillatorische Potentiale (L) 10	-94,731	0,003

ON/OFF Ratio	Mittlere Differenz	p-Werte
ON/OFF Ratio	-0,354	0,262

9.1.2 Korrelationen

Tabelle 4: Auswertungstabelle: Korrelationen

Vitalparameter	a-/b-Welle [cd.s/m ²]	Korrelation [r]	Signifikanz [p]
PCO ₂	a-Wellenamplitude 3	0,23	0,449
PCO ₂	a-Wellenamplitude 10	0,057	0,852
PCO ₂	a-Wellengipfelzeit 3	-0,394	0,183
PCO ₂	a-Wellengipfelzeit 10	0,13	0,672
PCO ₂	a-Wellenslope 3	-0,076	0,805
PCO ₂	a-Wellenslope 10	-0,092	0,766
PCO ₂	a-Wellenamplitude (L) 3	-0,29	0,336
PCO ₂	a-Wellenamplitude (L) 10	-0,222	0,466
PCO ₂	a-Wellengipfelzeit (L) 3	0	1,000
PCO ₂	a-Wellengipfelzeit (L) 10	-0,087	0,778
PCO ₂	b-Wellenamplitude 0,01	-0,139	0,651
PCO ₂	b-Wellenamplitude 3	-0,173	0,571
PCO ₂	b-Wellenamplitude 10	0,177	0,564
PCO ₂	b-Wellengipfelzeit 0,01	-0,318	0,289
PCO ₂	b-Wellengipfelzeit 3	0,173	0,573
PCO ₂	b-Wellengipfelzeit 10	0,284	0,347
PCO ₂	b-Wellenamplitude (L) 3	-0,139	0,651
PCO ₂	b-Wellenamplitude (L) 10	0,112	0,715
PCO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 3	0	1,000
PCO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 10	0	1,000
Vitalparameter	Flicker [Hz]	Korrelation [r]	Signifikanz [p]
PCO ₂	b-Wellenamplitude 0,012 [9Hz]	-0,102	0,740
PCO ₂	b-Wellengipfelzeit 0,012 [9Hz]	0,34	0,256
PCO ₂	b-Wellenamplitude (L) 0,5 [5Hz]	-0,155	0,613
PCO ₂	b-Wellenamplitude (L) 0,5 [15Hz]	-0,186	0,543
PCO ₂	b-Wellenamplitude (L) 0,5 [31Hz]	-0,12	0,695
PCO ₂	b-Wellenamplitude (L) 0,5 [45Hz]	-0,319	0,289
PCO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [5Hz]	-0,173	0,573
PCO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [15Hz]	-0,243	0,424
PCO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [31Hz]	0,069	0,822
PCO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [45Hz]	0,045	0,885
Vitalparameter	ON-OFF	Korrelation [r]	Signifikanz [p]
PCO ₂	b-Wellenamplitude (L) ON-OFF	-0,19	0,600

„Einflüsse der normobaren Hypoxie auf die elektroretinographisch erfasste retinale Funktion des Menschen“

PCO ₂	b-Wellenamplitude (L) ON-OFF 2	0,082	0,822
PCO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) ON-OFF	-0,13	0,720
PCO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) ON-OFF 2	0,447	0,196
Vitalparameter	S-Cone	Korrelation [r]	Signifikanz [p]
PCO ₂	b-Wellenamplitude (L) S-Cone	-0,141	0,697
PCO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) S-Cone	-0,075	0,838
Vitalparameter	Vmax und k	Korrelation [r]	Signifikanz [p]
PCO ₂	Vmax	-0,267	0,377
PCO ₂	k	-0,059	0,848
Vitalparameter	OPs [cd.s/m²]	Korrelation [r]	Signifikanz [p]
PCO ₂	Oszillatorisches Potential 3	-0,266	0,380
PCO ₂	Oszillatorisches Potential 10	-0,177	0,562
PCO ₂	Oszillatorisches Potential (L) 3	0,132	0,667
PCO ₂	Oszillatorisches Potential (L) 10	-0,463	0,111
Vitalparameter	a-Welle [cd.s/m²]	Korrelation [r]	Signifikanz [p]
SO ₂	a-Wellenamplitude 3	-0,166	0,587
SO ₂	a-Wellenamplitude 10	-0,104	0,734
SO ₂	a-Wellengipfelzeit 3	-0,061	0,844
SO ₂	a-Wellengipfelzeit 10	0,063	0,839
SO ₂	a-Wellenslope 3	0,124	0,686
SO ₂	a-Wellenslope 10	-0,015	0,961
SO ₂	a-Wellenamplitude (L) 3	0,482	0,096
SO ₂	a-Wellenamplitude (L) 10	0,372	0,211
SO ₂	a-Wellengipfelzeit (L) 3	-0,34	0,256
SO ₂	a-Wellengipfelzeit (L) 10	-0,081	0,792
Vitalparameter	Flicker [Hz]	Korrelation [r]	Signifikanz [p]
SO ₂	b-Wellenamplitude 0,012 [9Hz]	0,037	0,905
SO ₂	b-Wellengipfelzeit 0,012 [9Hz]	-0,067	0,829
SO ₂	b-Wellenamplitude (L) 0,5 [5Hz]	-0,306	0,310
SO ₂	b-Wellenamplitude (L) 0,5 [15Hz]	-0,358	0,230
SO ₂	b-Wellenamplitude (L) 0,5 [31Hz]	-0,207	0,497
SO ₂	b-Wellenamplitude (L) 0,5 [45Hz]	-0,272	0,369
SO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [5Hz]	-0,286	0,343
SO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [15Hz]	-0,081	0,792

„Einflüsse der normobaren Hypoxie auf die elektroretinographisch erfasste retinale Funktion des Menschen“

SO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 0,5	[31Hz]	-0,329	0,272
SO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 0,5	[45Hz]	0,181	0,554

Vitalparameter ON-OFF **Korrelation [r]** **Signifikanz [p]**

SO ₂	b-Wellenamplitude (L) ON-OFF		-0,252	0,483
SO ₂	b-Wellenamplitude (L) ON-OFF 2		-0,33	0,352
SO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) ON-OFF		0,074	0,838
SO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) ON-OFF 2		-0,061	0,867

Vitalparameter S-Cone **Korrelation [r]** **Signifikanz [p]**

SO ₂	b-Wellenamplitude (L) S-Cone		0,3	0,400
SO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) S-Cone		0,479	0,162

Vitalparameter b-Welle [cd.s/m²] **Korrelation [r]** **Signifikanz [p]**

SO ₂	b-Wellenamplitude 0,01		0,174	0,569
SO ₂	b-Wellenamplitude 3		0,275	0,363
SO ₂	b-Wellenamplitude 10		0,004	0,989
SO ₂	b-Wellengipfelzeit 0,01		0,072	0,815
SO ₂	b-Wellengipfelzeit 3		0,221	0,469
SO ₂	b-Wellengipfelzeit 10		-0,446	0,127
SO ₂	b-Wellenamplitude (L) 3		-0,076	0,804
SO ₂	b-Wellenamplitude (L) 10		0,233	0,443
SO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 3		-0,299	0,322
SO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 10		0,275	0,363

Vitalparameter Vmax und k **Korrelation [r]** **Signifikanz [p]**

SO ₂	Vmax		0,473	0,103
SO ₂	k		-0,028	0,927

Vitalparameter OPs [cd.s/m²] **Korrelation [r]** **Signifikanz [p]**

SO ₂	Oszillatorsches Potential 3		0,274	0,364
SO ₂	Oszillatorsches Potential 10		0,145	0,637
SO ₂	Oszillatorsches Potential (L) 3		-0,294	0,329
SO ₂	Oszillatorsches Potential (L) 10		0,088	0,775

Vitalparameter	Flicker [Hz]	Korrelation [r]	Signifikanz [p]
SpO ₂	b-Wellenamplitude 0,012 [9Hz]	0,215	0,481
SpO ₂	b-Wellengipfelzeit 0,012 [9Hz]	-0,014	0,964
SpO ₂	b-Wellenamplitude (L) 0,5 [5Hz]	-0,245	0,420
SpO ₂	b-Wellenamplitude (L) 0,5 [15Hz]	-0,326	0,278
SpO ₂	b-Wellenamplitude (L) 0,5 [31Hz]	-0,055	0,858
SpO ₂	b-Wellenamplitude (L) 0,5 [45Hz]	-0,193	0,528
SpO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [5Hz]	-0,337	0,260
SpO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [15Hz]	-0,033	0,915
SpO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [31Hz]	-0,252	0,406
SpO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 0,5 [45Hz]	0,067	0,828

Vitalparameter	ON-OFF	Korrelation [r]	Signifikanz [p]
SpO ₂	b-Wellenamplitude (L) ON-OFF	-0,407	0,243
SpO ₂	b-Wellenamplitude (L) ON-OFF 2	-0,343	0,331
SpO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) ON-OFF	-0,227	0,528
SpO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) ON-OFF 2	-0,353	0,317

Vitalparameter	S-Cone	Korrelation [r]	Signifikanz [p]
SpO ₂	b-Wellenamplitude (L) S-Cone	0,381	0,278
SpO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) S-Cone	0,643	0,045

Vitalparameter	a-/b-Welle [cd.s/m ²]	Korrelation [r]	Signifikanz [p]
SpO ₂	a-Wellenamplitude 3	-0,284	0,347
SpO ₂	a-Wellenamplitude 10	-0,222	0,466
SpO ₂	a-Wellengipfelzeit 3	-0,154	0,616
SpO ₂	a-Wellengipfelzeit 10	-0,102	0,741
SpO ₂	a-Wellenslope 3	0,266	0,379
SpO ₂	a-Wellenslope 10	0,162	0,598
SpO ₂	a-Wellenamplitude (L) 3	0,241	0,428
SpO ₂	a-Wellenamplitude (L) 10	0,184	0,547
SpO ₂	a-Wellengipfelzeit (L) 3	-0,351	0,240
SpO ₂	a-Wellengipfelzeit (L) 10	-0,053	0,864
SpO ₂	b-Wellenamplitude 0,01	0,292	0,334
SpO ₂	b-Wellenamplitude 3	0,49	0,089
SpO ₂	b-Wellenamplitude 10	0,198	0,518
SpO ₂	b-Wellengipfelzeit 0,01	0,162	0,597
SpO ₂	b-Wellengipfelzeit 3	0,057	0,852
SpO ₂	b-Wellengipfelzeit 10	-0,668	0,013
SpO ₂	b-Wellenamplitude (L) 3	0,061	0,843

„Einflüsse der normobaren Hypoxie auf die elektroretinographisch erfasste retinale Funktion des Menschen“

SpO ₂	b-Wellenamplitude (L) 10	0,213	0,485
SpO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 3	-0,216	0,479
SpO ₂	b-Wellengipfelzeit (L) 10	0,233	0,443

Vitalparameter Vmax und K **Korrelation [r]** **Signifikanz [p]**

SpO ₂	Vmax	0,413	0,161
SpO ₂	k	-0,123	0,690

Vitalparameter OPs [cd.s/m²] **Korrelation [r]** **Signifikanz [p]**

SpO ₂	Oszillatorisches Potential 3	0,365	0,220
SpO ₂	Oszillatorisches Potential 10	0,217	0,476
SpO ₂	Oszillatorisches Potential (L) 3	-0,195	0,523
SpO ₂	Oszillatorisches Potential (L) 10	-0,069	0,824