Klin Monatsbl Augenheilkd 1998 ;212 :326-329

Le papillotement induit une vasodilatation rétinienne chez l'homme

Frank Formaz,[1] Charles E Riva,[1,2] Martial H Geiser,[1,3] Benno L Petrig,[1]
[1]Institut de Recherche en Ophtalmologie, Sion.
[2]Medical School of the University of Lausanne
[3]Ecole d'Ingénieurs du Valais, Sion.

Flicker induziert Erweiterung der Blutgefässe in der Netzhaut des Menschen

Hintergrund Frühere Studien bei der Katze haben schon gezeigt, dass eine intensive, Flickerbeleuchtung (FB) eine Erweiterung der Blutgefässe in der Netzhaut bewirkt. Das Ziel dieser Studie war herauszufinden, ob dieser Effect auch beim Menschen auftritt.
Material und Methoden Die Netzhaut von 9 gesunden Probanden wurde während einer Minute durch FB (10Hz, ˜30 Grad um die optische Achse) angestrahlt. Bildaufnahmen wurden vor und nach der Lichtstimulation gemacht. Dieser Vorgang wurde dreimal im Interval von drei Minuten wiederholt. Die Bildaufnahmen wurden danach auf Kodak CD ROM digitalisiert. Die Durchmesser der Blutgefässe wurden mit Hilfe des Programms NIH-Image und einem eigenen Algorithmus bestimmt.
Ergebnisse Der Durchmesser der Blutgefässe wird durch den Einfluss von FB eindeutig grösser: 4.2±2.2% (p < 0.014) (mean ± sd) für die Arterien und 2.7±1.7% (p < 0.0001) für die Venen. Nach FB sind die Arterien innerhalb von 6 Sekunden in den ursprünglichen Zustand zurückgekehrt.
Schlussfolgerungen FB steigert neuronale Netzhauttätigkeit. Die Vergrösserung der Blutgefässe zeigt, dass die Blutversorgung mit neuronaler Aktivität verbunden ist, wie dies schon in der Macula mit der Blaufeld Simulation Methode demonstriert worden ist.
Schlüsselwörter: Blutgefässe Durchmesser - Flicker - Neuronale Netzhautaktivität - Retina Blutfluss

Diffuse luminance flicker increases retinal vessel diameter in humans

Background Previous studies have demonstrated, in the cat, a vasodilatation of retinal vessels in response to neuronal activity induced by diffuse luminance flicker. The aim of this study was to determine whether a similar diameter variation is detectable in humans.
Materials and Methods The diameter of retinal arteries and veins was measured in 9 normal subjects by computer analysis of fundus pictures taken in monochromatic light under normal conditions of illumination and after 1 min of sinusoidally varying diffuse luminance flicker at 10 Hz.
Results The diameter immediately after flicker was significantly larger than the pre-stimulus diameter by 4.2 ± 2.2% (p < 0.014) (mean ± SD) for the retinal arteries and 2.7 ± 1.7% (p<0.001) for the retinal veins. Six seconds after cessation of the flicker, arterial diameter was not significantly different from that of pre-flicker value.
Conclusions. Diffuse luminance flicker induces an increase in retinal vessel diameter. This suggest that retinal blood flow is coupled with neuronal activity as previously evidenced by the blue field simulation technique in the macula.
Key Words: Retinal vessel diameter - flicker - neuronal activity - retinal blood flow.

Il y a plus de 100 ans, Roy et Sherrington (1) ont fait l'hypothèse que le métabolisme, l'activité neuronale et le flux sanguin étaient intimement liés. Cette hypothèse a depuis été largement démontrée en utilisant de nombreuses techniques mesurant le débit sanguin (2, 3, 4, 5). Il a aussi été démontré qu'un tel mécanisme opérait dans la tête du nerf optique (ONH) et la rétine chez le chat (6, 7), les primates (8, 9) et l'homme (10, 11, 12).

Comme le débit sanguin (RBF) dans un vaisseau rétinien est égal à $\pi D^2 V_{mean} / 4$, où D est le diamètre du vaisseau et V_{mean} la vitesse moyenne du sang, un changement relatif de diamètre a un effet deux fois plus important dans une mesure de RBF que V_{mean}. Cette situation nous montre bien l'importance d'une mesure précise du changement de diamètre lorsque l'on s'intéresse aux changements de flux provoqué par un stimulus externe. La technique actuelle ne nous permettant pas de mesurer le diamètre des artérioles, qui sont le principal site de résistance au débit sanguin, nous avons mesuré les vaisseaux rétiniens principaux. Ceux-ci, en plus de permettre la détection de variations de diamètre de moins de 3%, sont reconnus pour être sensibles à divers stimuli physiologiques.

La dilatation des vaisseaux rétiniens chez le chat, en réponse à un papillotement lumineux, ayant déjà été démontrées (11), nous avons émis l'hypothèse qu'un tel effet pourrait aussi exister chez l'homme. Si cette hypothèse venait à se confirmer, le papillotement fournirait un test physiologique très simple de la capacité de dilatation de la vasculature rétinienne dans diverses pathologies.

Matériels et méthodes

Sujets

Neuf sujets, 8 hommes et une femme âgés de 18 à 39 ans sans aucun problèmes oculaires, ont participé à cette étude. Leur correction visuelle s'échelonnait entre -5 et 1.5 dioptres. Leur pression oculaire moyenne a été mesurée avec un Tono-Pen (Mentor, USA) et s'échelonnait entre 11 et 14 mmHg. Chez chaque sujet, un seul œil a arbitrairement été choisi pour cette expérience, et celui-ci a été dilaté avec une goutte de Tropicamide 1%. Cette étude a été approuvée par le Comité d'Ethique de l'Université de Lausanne et a suivi les principes de la Déclaration d'Helsinki. Chaque sujet a accepté de participer librement à cette étude après une explication détaillée de sa nature et des conséquences possibles.

Mesure du diamètre des vaisseaux sanguins

Pour la mesure des diamètres, des photos du fond de l'œil en lumière monochromatique (540nm) sont prises sur un film noir/blanc KODAK TMAX 400, avec une caméra du fond de l'œil Kowa Genesis (Tokyo, Japan). Toutes les photos ont été synchronisées avec la fin de systole du cycle cardiaque, cycle obtenu à partir d'un plethysmographe auriculaire, puis, digitalisées sur des KODAK PhotoCD. Ces photographies sont ensuite lues, sous leur format 3072*2048 points, avec le logiciel NIH-Image 1.62 (13) et un algorithme dédié permettant la mesure du diamètre des vaisseaux sanguins.
Pour chaque sujet, une veine et une artère, situées dans la partie temporale de la rétine sont choisies. Sur le vaisseau, placé verticalement, une fenêtre de mesure correspondant à 40 lignes successives de 100 points chacune **(Fig. 1)** nous fournit une valeur moyenne du profil du vaisseau, que nous approximons par une fonction rectangulaire minimisant la surface entre le profil réel et celui du rectangle, par la méthode des moindres carrés.

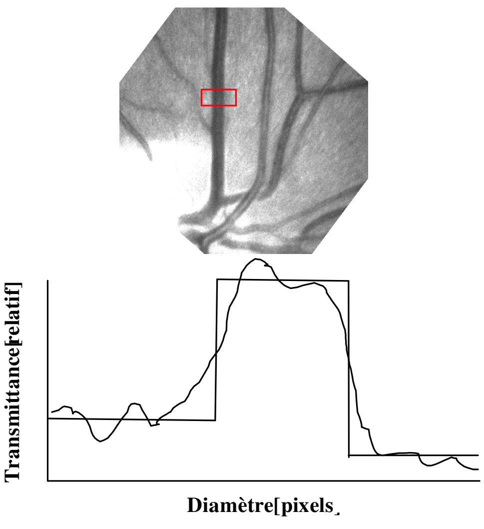

Fig. 1 Détermination du diamètre d'un vaisseau. Haut: emplacement de la mesure désigné par la fenêtre. Bas: le profil moyen obtenu est ensuite approximé par une fonction rectangulaire. Le diamètre est défini par la largeur du rectangle.

La largeur de ce rectangle est considérée comme le diamètre du vaisseau.

Stimulus de la rétine avec un papillotement

La papillotement que nous avons utilisé provient d'une une source (arc Xenon 75W) dont l'intensité lumineuse varie sinusoïdalement (10Hz) dans le temps, suivant la description de Rynders et Thibos (14). Cette lumière, après filtrage de l'infrarouge était guidée dans la caméra du fond de l'œil au moyen d'une fibre optique. La durée de la stimulation est d'une minute et l'intensité lumineuse est en dessous des limites définies par ANSI 136.3 pour l'œil (15).

Déroulement de l'expérience

Une séquence de trois photos, prises à 3 secondes d'intervalle, avant et juste après la stimulation est effectuée. Cette série est répétée 2 fois pour chaque sujet à 3 minutes d'intervalle. Le diamètre du vaisseau est ensuite calculé comme moyenne des trois séries, pour chaque photo de la séquence.

Analyse statistique

Les données ont été analysées avec un test ANOVA (SAS, mixed procédure) (16). Les résultats sont donnés comme valeur moyenne ± SD en % et sont considérés comme significatifs si le coefficient p est plus petit que 0.05.

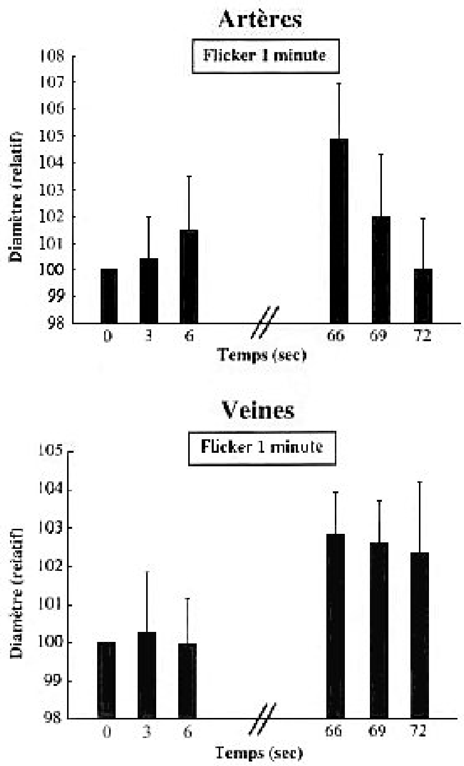

Fig. 2 Valeurs moyennes normalisées ± déviation standard du diamètre des artères et des veines pour tous les sujets de l'étude. Les six points horizontaux représentent les temps auxquels ont été prises les photos de la séquence.

Résultats

La **Fig 2** présente les moyennes des mesures de diamètre normalisées pour tous les sujets de l'étude. Avant la stimulation, les trois diamètres mesurés ne présentent pas de différence significative, que ce soit pour les artères ou les veines. Par contre, après le papillotement, les artères affichent clairement ($p<0.001$) une vasoconstriction qui ramène le diamètre au niveau de celui qu'elles avaient avant le papillotement. Lorsque l'on fait la moyenne des trois diamètres avant la stimulation, et que l'on compare cette valeur au premier diamètre après la stimulation, il devient évident que le papillotement provoque une dilatation significative du diamètre des vaisseaux rétiniens (paired t-test, $p < 0.03$). Cette augmentation se chiffre à $4.2 \pm 2.2\%$ pour les artères ($p < 0.014$) et $2.7 \pm 1.7\%$ pour les veines ($p < 0.0001$).

Discussion

Notre étude démontre clairement qu'un papillotement d'une plage étendue de lumière diffuse provoque une augmentation significative du diamètre des vaisseaux rétiniens. Des résultats similaires, bien que beaucoup plus importants (12), ont été obtenus sur le chat. Compte tenu des travaux déjà effectués sur le chat (12), les primates (8, 9) et l'homme (10, 11), cette augmentation du diamètre des vaisseaux reflète très probablement une augmentation du flux sanguin. Cela doit cependant être confirmé par la mesure de V_{mean} dans les mêmes conditions expérimentales.

Le retour du diamètre des artères à des valeurs similaires de celles précédant le papillotement se fait en 6 secondes environ. Cette valeur est plus rapide que celle du retour post-papillotement du flux sanguin dans la macula mesurée par la méthode de simulation du champ bleu (10). Par contre elle est quasi similaire à la durée de recouvrement de la vitesse des globules blancs. Un retour aussi rapide est caractéristique de la réponse de circulation cérébrale lors d'un stimulus visuel (3). L'absence de la décroissance du diamètre des veines en 6 secondes après le papillotement suggère que le volume veineux ne retrouve pas, au contraire des artères, sa valeur de pré-papillotement, ce qui pourrait être causé par la plus grande capacité des veines. Le mécanisme soulignant l'accroissement du flux sanguin causé par le papillotement a déjà été discuté (10). Nombre de travaux ont tenté de mettre en évidence la relation entre le tonus vasculaire et l'augmentation de l'activité neuronale. Bien que le rôle imputé à certaines substances dans la vasodilatation induite par l'augmentation de l'activité rétinienne, telles que K^+ (7), NO (17), pO_2, pH, pCO_2, hormones et d'autres (18) ait été étudié, les mécanismes couplant le flux sanguin et l'activité rétinienne restent à être élucidés.

Des investigations supplémentaires avec d'autres stimulations (sinus, rectangle, flashes) nous permettrons de déterminer quels paramètres (fréquence, couleur, intensité) provoquent les plus grands changements de diamètre des vaisseaux rétiniens.

En comparaison de la constriction des vaisseaux rétiniens provoqué par la respiration d'oxygène pur, l'augmentation du diamètre provoquée par le papillotement est faible. du point de vue de la vasomotricité, le papillotement est un test moins efficace que l'oxygène. Cependant, contrairement à l'oxygène qui test la constriction des vaisseaux, le papillotement fournit un test de la capacité des vaisseaux rétiniens à se dilater sans les inconvénients pour le patient provoqués par la respiration de dioxyde de carbone (CO_2).

La mesure du diamètre des vaisseaux rétiniens est aujourd'hui une procédure de routine dans la plupart des laboratoires ophtalmiques. De ce fait, cette méthode pourrait devenir un test clinique simple. Par exemple dans le glaucome, nous savons que les réponses des axones de gros diamètre aux hautes sont les premières altérées (19) et le papillotement, à différentes fréquences, pourrait révéler une absence de réponse. Toutefois, pour affirmer le potentiel de ce test de papillotement, des investigations supplémentaires doivent être entreprises.

Remerciements

Ce travail a été supporté par le Fond National Suisse pour la Recherche Scientifique #3200-043157.95 et la Loterie Romande, Lausanne.

Bibliographie

1. Sherrington CS and Roy CW. On the regulation of the blood supply of the brain. J Physiol (London) 1890; 11: 85-108
2. Dirnagl U, Lindauer U and Villringer A. Role of nitric oxide in the coupling of cerebral blood flow to neuronal activation in rats. Neurosci Lett 1993; 149: 43-46
3. Conrad B and Klingelhöfer J. Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli. Exp Brain Res 1989; 77: 437-441
4. Drevets WC, Burton H, Videen TO, Snyder AZ, Simpson JR, Raichle ME. Blood flow changes in human somatosensory cortex during anticipated stimulation. Nature 1995; 373: 249-252
5. Villringer A and Dirnagl U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. Cerebrovasc and Brain Metab Rev 1995; 7: 240-276
6. Riva CE, Harino S, Shonat RD and Petrig BL. Flicker evoked increase in optic nerve head blood flow in anesthetized cats. Neurosci Lett 1991; 128: 291-296
7. Buerk DG, Riva CE and Cranstoun SD. Frequency and luminance dependent blood flow and K^+Ion changes during flicker stimuli in cat optic nerve head. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36: 2216-2227
8. Kondo M, Wang L and Bill A. Vascular responses in retina and optic nerve to L-NAME, a nitric oxide blocker, and flickering light in monkeys. (Abstract) Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36 Suppl: 477
9. Kiryu J, Asrani S, Shahidi M, Mori M and Zeimer R. Local response of the primate retinal microcirculation to increased metabolic demand

induced by flicker. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36: 1240-1246

10. Scheiner AJ, Riva CE, Kazahaya K and Petrig BL. Effect of flicker on macular blood flow assessed by the blue field simulation technique. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35: 3436-3441
11. Riva CE, Mendel MJ and Petrig BL. Flicker-induced optic nerve blood flow change. In Ocular Blood Flow. Karger, Basel, Switzerland 1996 (Eds. Kaiser HJ, Flammer J and Hendrickson P); Glaucoma-Meeting 1995 :128-137
12. Riva CE and Petrig BL. The regulation of retinal and optic nerve blood flow: effect of diffuse luminance flicker determined by the laser Doppler and the blue field simulation techniques. In Les Séminaires ophtalmologiques d'Ipsen, Tome 6, Vision et adaptation, Editions scientifiques Elsevier, Paris. (Eds. Christen, Y., Doly, M., Droy-Lefaix, M.T.) 1995: 61-71
13. Rasband, W. NIH-Image 1.62b7. Internet: http://rsb.info.nimh.gov/nih-image or ftp://zippy.nimh.nih.gov/pub/nih-image, National Institute of Health 1997.
14. Rynders MC and Thibos LN. Single-channel sinusoidally modulated visual-signal generator with variable temporal contrast. J Opt Soc Am 1993; 10: 1642-1649
15. American National Standarts Institute 1976, New York; Safe use of lasers: Z-136.1-ANSI
16. The mixed procedure. In SAS technical report 1993. SAS/STAT software, release 6.07, SAS Institute Inc; 16: 289-366
17. Buerk DG, Riva CE and Cranstoun SD. Frequency and luminance-dependent blood flow and K^+ ion changes during flicker stimuli in cat optic nerve head. Invest OphtalmolVis Sci 1995; 36: 2216-2227
18. Lou HC, Edvinsson L and MacKenzie ET. The concept of coupling blood flow to brain function: revision required? Ann Neurol 1987; 22: 289-297
19. Holopigian K, Seiple W, Mayron C, Koty R and Lorenzo M. Electrophysiological and psychophysical flicker sensitivity in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31: 1863-1868