

Aus dem Medizinischen Zentrum für Augenheilkunde
Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. med. Kroll
Des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg

**Einfluß von Latanoprost auf okuläre Haemodynamik
und Kontrastsensitivität bei Gesunden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität-Marburg

vorgelegt von
Anja Maritha Neuser
aus Siegen
Marburg
2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität-Marburg
am: 06.10.2005 (Tag der Disputation).

Dekan: Prof. Dr. med. Maisch

Referent: Prof. Dr. med. Kroll

Korreferent: Prof. Dr. med. Voigt

2.Korreferent: Prof. Dr. med. Kaufmann

für meine Eltern
Gertrud und †Theo Neuser
und meine Schwester
Maike

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Allgemeines zum Glaukom	2
1.2	Glaukomtherapie mit Prostaglandin-F2 α -Derivaten	11
1.3	Ansatz und Zielrichtung	16
2.	Material und Methode	17
2.1	Studienkonzeption	17
2.1.1	Auswahlkriterien der Probanden	17
2.1.2	Versuchsplanung	18
2.1.3	Projektbedingte Handlungen am Patienten	23
2.1.4	Abbruchkriterien	24
2.1.5	Datenauswertung	24
2.2	Meßverfahren	25
2.2.1	Applanationstonometrie nach Goldmann	25
2.2.2	Kontrastsensitivität nach Pelli-Robson	28
2.2.2.1	Meßprinzip und Durchführung	28
2.2.2.2	Auswertung	31
2.2.3	Okulärer Blutfluß nach Langham (OBF)	34
2.2.3.1	Meßprinzip und Bedienungselemente	34
2.2.3.2	Physikalische Grundlagen	35
2.2.3.3	Durchführung der OBF-Messung	39
2.2.3.4	Meßparameter und Auswertung der Registrierkurven	40
2.2.3.5	Erläuterungen zur Bestimmung der okulären Blutflußparameter	42
2.2.4	Messung von Blutdruck und Puls	46

3.	Ergebnisse	47
3.1	Allgemeines	47
3.2	Alters-, Geschlechts-, und Augenverteilung	48
3.3	Intraokularer Druck	51
3.4	Kontrastsensitivität	57
3.5	Pulsvolumen	61
3.6	Pulsamplitude	65
3.7	Okulärer Blutfluß	69
3.8	Systemische Parameter	73
3.8.1	Puls	73
3.8.2	Systolischer Blutdruck	77
3.8.3	Diastolischer Blutdruck	81
4.	Diskussion	85
5.	Zusammenfassung	96
6.	Literaturverzeichnis	97
7.	Danksagung	114
8.	Anhang	115
	Tabelle 1 Test auf Normalverteilung	
	Tabelle 2 Rohdaten	

1.Einleitung

Das Glaukom (glaukos=grau-blau), ist ein Sammelbegriff für ätiologisch unterschiedliche Krankheiten, welcher bei gegebenem intraocularem Druck zu einer Schädigung des Sehnerven und damit zu Gesichtsfeldausfällen führt (127).

Es stellt heutzutage weltweit eine häufige Erblindungsursache dar. Die Kenntnis der Pathogenese gibt Aufschluß über die richtigen Therapieansätze.

Obwohl das Zusammenspiel der verschiedenen pathogenetischen Faktoren noch nicht explizit geklärt ist, scheint es jedoch als relativ gesichert, daß sowohl eine Augennendruckerhöhung, als auch die Beeinträchtigung der regulären Perfusion des Sehnerven, ursächlich für das primär chronische Offenwinkelglaukom, insbesondere aber für das Normaldruckglaukom zu sein scheint (45).

1.1 Theorien zur Pathogenese des Glaukoms

1.1.1 Mechanische Theorie zur Pathogenese des Glaukomschadens

Die mechanische Theorie geht davon aus, daß es durch einen erhöhten Augeninnendruck zu einer direkten Schädigung der Axone des Nervus opticus kommt. Daß die Lamina cribrosa als „Schwachstelle“ der Bulbuswand mit zunehmendem Augeninnendruck in Abhängigkeit vom Alter mehr oder weniger nachgibt, wurde schon seit 1858 (Müller) erwähnt. So kann es sowohl am derben Sklerarand der Papille, als auch innerhalb der Lamina cribrosa zu Abschervorgängen an Nerven kommen, wodurch sich die unterschiedlichen Schichten der Lamina cribrosa gegeneinander verschieben (71,78,87,88). Eine Blockade des axoplasmatischen Flusses durch kurzfristige Erhöhung des Augeninnendrucks wurde als erste morphologisch faßbare Veränderung beschrieben (75,76). Die durch Senkung des Augeninnendrucks langsamer fortschreitende Schädigung bzw. ein Schädigungsstopp, obwohl hierbei keine Sicherheit über rein mechanische Vorgänge gewährleistet ist, stellt ebenfalls einen Hinweis für den direkten Einfluß des Augeninnendrucks dar (30,47,73,125).

1.1.2 Kollagen-Theorie zur Pathogenese des Glaukomschadens

Da beim Normaldruckglaukom der Schädigungsmechanismus durch einen zu hohen Augeninnendruck nicht gegeben ist, wurde postuliert, daß beim Glaukom eine Veränderung der Kollagenstruktur besonders im Bereich der Lamina cribrosa und des Trabekelmaschenwerks zu einer vermehrten Empfindlichkeit dieser Gewebe führt (91). Der Nachweis hierfür steht jedoch noch aus.

1.1.3 Vaskulär-mechanische Theorie

Beim primär chronischen Offenwinkelglaukom werden die Kapillaren im Bereich der Papille und der Lamina cribrosa durch einen druckbedingten Schwund von Gliazellen nicht mehr ausreichend geschützt und gestützt. Die Folge ist, daß sie dem erhöhten Augeninnendruck nicht mehr standhalten können, und es in Folge zu Mikroinfarkten kommen kann (8).

1.1.4 Vaskuläre Theorie zur Pathogenese des Glaukomschadens

Die 1858 von Jäger aufgestellte Theorie zur Pathogenese des Glaukomschadens besagt, daß eine Störung der Perfusion des Sehnervenkopfes eine unmittelbare Ursache für die Entstehung des Glaukomschadens darstellt. Für das Normaldruckglaukom scheint diese Erklärung am plausibelsten, da hier der hohe intraokulare Druck als pathogenetischer Faktor ausscheidet.

Dagegen scheinen andere Patienten über viele Jahre hinweg einen erhöhten intraokularen Druck zu tolerieren, ohne Schäden am Sehnerv und Gesichtsfelddefekte davonzutragen (43,65,72,93,96,97). Nachfolgend wird nun aufgezeigt, daß der Zusammenhang zwischen Perfusionsstörungen am Auge und dem Auftreten von Glaukomschäden immer wahrscheinlicher werden. Zahlreiche Untersuchungen und Arbeiten auf diesem Gebiet verdeutlichen dieses .

Da systemische Faktoren eine nicht unwesentliche Ursache bei der Ätiologie des Glaukoms zu sein scheinen, wurden zahlreiche Untersuchungen mit dieser Zielsetzung durchgeführt.

Unter Berücksichtigung der Vielzahl pathophysiologischer Ursachen ist eine gezielte weiterführende Untersuchung des Patienten erforderlich, daher kann nur eine umfassende pathophysiologische Diagnostik, sowohl der Therapie als auch der Prävention okulärer Durchblutungsstörungen, als Grundlage dienen.

Als zusätzlicher Glaukom-Risikofaktor, müssen Allgemeinerkrankungen mit Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System und damit auch eine Beeinträchtigung der okulären Perfusion bei der Anamnese berücksichtigt werden. Es scheint ein Zusammenhang zwischen Auftreten von Migräne, Prinzmetal-Angina-pectoris, Raynaud-Symptomatik und dem Auftreten von kalten Händen o. Füßen trotz normaler Umgebungstemperatur und der Inzidenz, insbesondere eines Normaldruckglaukoms, von denen besonders weibliche Patienten betroffen sind, zu bestehen (39,49,84).

In Experimenten von Mahler, Saner, Würbel und Flammer zeigte sich beim lokalen Kältetest, (d.h. Kühlen einer Hand in 4°C kaltem Eiswasser), eine typische Flusstopreaktion in den Nagelfalzkapillaren bei 88% der Patienten mit Raynaud-Phänomen, bei 85 % der gesunden Vergleichspersonen jedoch nicht. Eine Stopreaktion trat ebenfalls bei 9 von 12 Patienten mit Prinzmetal-Angina pectoris auf, was sich signifikant von der Stophäufigkeit bei 2 von 12 gesunden Vergleichspersonen unterschied. Auch bei Patienten mit reversiblen und wahrscheinlich vasospastisch bedingten Sehstörungen, ergab sich bei 16 von 25 Patienten eine Stopreaktion bei gesunden Vergleichspersonen dagegen eine signifikant geringere Häufigkeit (70). Daß ein erhöhter Blutdruck der intraokularen Gefäße, resultierend aus einem erhöhten systemischen Blutdruck, als ein protektiver Faktor gegen Schäden die durch einen erhöhten Augeninnendruck entstehen, angesehen wird (Harrington 1959), macht deutlich, daß eine zu starke Senkung des systemischen Blutdrucks prädisponierend für die Entstehung eines Glaukomschadens sein kann.

Es konnte gezeigt werden, daß Patienten mit einem Normaldruckglaukom einen um etwa 10mmHg niedrigeren Blutdruck als ein vergleichbares Kollektiv Augengesunder aufweisen (35).Andererseits kann ein, z.B. durch einen persistierenden Hochdruck ausgelöster, erhöhter Gefäßwiderstand durch fokale Gefäßwandspasmen und Mikroinfarkte ebenso zur Entstehung eines Glaukomschadens beitragen (128).

Ebenso scheinen lokale Prozesse wie hypertensiv-arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Glaukomschadens zu spielen (20,82,98,15,121).

Es mehren sich also die Hinweise, daß vaskuläre Faktoren bei der Entstehung des Glaukoms eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen. Insbesondere spielen bei Patienten mit Normaldruckglaukom, neben den routinemäßig durchgeführten ophthalmologischen Untersuchungsverfahren, wie Augeninnendruck-Messung, Papillenbeurteilung, und Gesichtsfeldbestimmung internistische Untersuchungen, wie Dopplersonographie der hirnersorgenden Arterien, 24-Stunden-Blutdruckmessung, sowie CCT eine wesentliche Rolle (109).

Anhand des gepulsten Ultraschall-Dopplers ist die Beurteilung des Blutflusses in den Carotiden und in der A.ophthalmica möglich. Bei dieser Untersuchung zeigte sich, daß die Blutflußgeschwindigkeit in der A. ophthalmica bei Patienten mit primär chronischem Offenwinkelglaukom und bei Patienten mit Normaldruckglaukom signifikant niedriger ist als bei Normalpersonen, was ebenso zur Festigung der vaskulären Theorie beiträgt (72,97).

Die bestehende Hypothese, daß eine gestörte Autoregulation der Perfusion des Auges wesentlich an der Glaukomentstehung beteiligt ist, wird auch hier durch zahlreiche Untersuchungen zu verdeutlichen versucht.

Durch eine Regulation des Kreislaufs ist die Blutversorgung der einzelnen Organe auch in wechselnden Umgebungs-, und Belastungsbedingungen gewährleistet. Die Regulation erfolgt über die Gefäßweite, die durch lokale Einwirkungen sowie nervale und hormonale Signale beeinflusst wird. Das Gehirn, sowie die Coronarien unterliegen einer Autoregulation, wobei der Regelkreis hierbei im Organ selbst liegt.

Auch im Auge wurde eine Autoregulation der Perfusion im Bereich der Aderhaut (58), der Netzhaut und des Sehnerven nachgewiesen (43). Als wahrscheinlicher Angriffspunkt der Mechanismen der Autoregulation gilt der Bereich der präkapillären Arteriolen (104).

In einer vereinfachten Darstellung eines Regelkreises der Durchblutung des Auges, stellen prälaminiärer und laminiärer Nervus opticus die Regelgröße, der Blutdruck in der Arteria ophthalmica sowie der intraokulare Druck und damit der Perfusionsdruck, die Störgröße dar.

Ein Regelkreis kann allerdings nur in einem bestimmten Schwankungsbereich aufrechterhalten werden. Wird etwa in einem Bereich, indem eine Autoregulation möglich ist, der Perfusionsdruck unterschritten, so kann es zu strukturellen und funktionellen Schäden am Nervus opticus kommen.

Mit zunehmendem Alter kann es durch dauerhaft systemisch erhöhten Blutdruck, im Rahmen einer hypertensiven Krise, oder durch Arteriosklerose zu Gefäßendothelschäden kommen. Die Freisetzung gefäßdilatativer Substanzen kann dadurch gestört sein und durch vermehrte Freisetzung vasokonstriktorischer Substanzen, kann es zu Vasospasmen kommen, welche die Autoregulation stören (55,50,53,54).

Beim Normaldruckglaukom und primär chronischen Offenwinkelglaukom, bei denen eine primäre Autoregulationsstörung postuliert wird, wird hierdurch zusätzlich eine glaukomatöse Opticopathie begünstigt. Da die Volumenstromstärke der Parameter ist, der am ehesten die Durchblutung beschreiben könnte, werden experimentell und zum Teil auch klinisch verschiedene Methoden eingesetzt, um Parameter der Perfusion des Sehnerven bzw. des Auges zu ermitteln, welche Rückschlüsse auf die Volumenstromstärke erlauben.

So wie in unserer Studie, in der anhand des OBF-Gerätes, welches die Pulsamplitude gemessen und daraus die okuläre Volumenstromstärke abgeleitet hat.

Die von Gejier und Bill 1979 an Affenversuchen ermittelten Ergebnisse ließen die Autoren annehmen, daß im Sehnervenkopf eine schlechtere Autoregulation als in der Retina existiert (41).

Bei einer Untersuchung des retinalen Blutflusses, von Grunwald Riva, Stones Keates und Petring, ergab sich bei experimentell gesteigertem Augeninnendruck bei Glaukompatienten eine verschlechterte Autoregulation des retinalen Blutflusses. Bei einem glaukomatösen Auge kann, während Perioden mit erhöhtem Augeninnendruck, ein normaler Blutfluß nicht aufrechterhalten werden.

Die Grenze, somit die Höhe des intraokulären Druckes, an der eine Autoregulation noch gewährleistet war, erwies sich bei Glaukomaugen am geringsten. Zu hyperämischen Phasen nach intraokularer Druckerhöhung kam es, bei fast allen gesunden Augen, bei glaukomatösen Augen jedoch nur bei der Hälfte (48). Bei der Bestimmung des maximalen intraokulären Druckes, bei dem der Blutfluß durch die Autoregulation konstant gehalten werden kann, ergab sich, daß bei Glaukomaugen eine verminderte Kapazität der Autoregulation des retinalen Blutflusses im Maculabereich besteht (93).

Bei einer starken Erhöhung des Augeninnendruckes zeigte sich, daß der retinale und prälaminaire Blutfluß zum Erliegen kam, der anteriore laminaire Anteil wurde minderperfundierte und sowohl posteriorer laminaire als auch retrolaminaire Anteil wurden hyperperfundierte.

Die Feststellung, daß der Blutfluss ca. 1mm hinter der lamina cribrosa unabhängig vom intraokulären Druck zu sein scheint ergab, daß es sich bei gegebenen Perfusionsdrücken um eine Autoregulation handelt, welche jedoch nur bis zu einem Grenzwert von einem Perfusionsdruck von 30mmHg aufrecht erhalten werden kann. Denn aus einer weiteren Senkung des Perfusionsdruckes resultiert ein steiler Abfall des Blutflusses (41).

Weitere Untersuchungen, über die Auswirkungen eines erhöhten intraokulären Druckes auf die verschiedenen Sehnervenregionen ergaben folgende Ergebnisse:

Bei einer Perfusionsdruckerhöhung auf bis zu 30mmHg war der Blutfluß laminaire und retrolaminaire gleichbleibend, hingegen in der Retina und prälaminaire kam es zu kleinen Effekten. Wurde der Perfusionsdruck unter 30mmHg gesenkt, so ergab sich eine direkt proportionale Senkung des retinalen und prälaminairen Blutflusses und eine Steigerung des retrolaminairen Blutflusses (41).

Untersuchungen der Papillenregion an Glaukomaugen unterstützten ebenso die vaskuläre Theorie. Es existiert die Definition einer sogenannten Risikopapille, welche durch einen geringen Durchmesser, eine kleine oder fehlende Exkavation, eine vermehrte Anzahl von Gefäßaufzweigungen und eine Aufwerfung der Nervenfasern am Papillenrand gekennzeichnet ist, basierend auf der Hypothese, daß ein enger Skleralkanal der relativ mit Nervenfaserbündeln überfüllt ist, zu einer Ischämie des Sehnervenkopfes führt (15,13,14,18,16).

Desweiteren wurde darauf hingewiesen, daß hämatologische Veränderungen (33,51), Rauchen (27) und blutdrucksenkende Medikamente (27), zu okulären Durchblutungsstörungen und deren Folgen führen. Auch zeigten verschiedene histopathologische Studien, daß sowohl eine Reduktion von Zahl und Größe der Gefäße im peripapillären Bereich der Choroidea, als auch Papillenrandblutungen eine Aderhautsklerose und eine retinale Vasosklerose, als Zeichen einer verminderten Perfusion des hinteren Augenpols bei Glaukomaugen zu finden sind (29,37,52,62,57,43).

Auch die Methode der Beurteilung der Papillenblässe, welche als grober Anhalt für die Durchblutung der Papille gilt, wurde mittels Optic Nerve Head Analyzer durchgeführt (101,102).

Patienten mit primär chronischem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension wiesen signifikant höhere Blässewerte der Papille, also eine geringere Perfusion im Vergleich zu Gesunden auf. Die erhöhten Blässewerte der Papille galten als Risikofaktor für eine Verschlechterung des Gesichtsfeldes bei Glaukompatienten (100).

Die Video Fluoreszenzangiographie ist eine weitere Methode, die den Einfluß des intraokularen Drucks auf die Parameter des okulären Kreislauf deutlich macht (93). So konnten mit dieser Methode hochgradige Störungen der Perfusion von Aderhaut und Netzhaut häufig beim primär chronischen Offenwinkelglaukom vor allem aber beim Normaldruckglaukom nachgewiesen werden (95). Erstmals beschrieb Hayreh, eine Fluoreszenzreduktion der Papille bei Glaukompatienten, die durch eine Vaskularisationsreduktion ausgelöst wurde (106).

Der intraokulare Druck lag während der Untersuchungen im Normbereich und ließ so den Rückschluß auf eine evtl. vorliegende permanente Minderperfusion zu (56). Eine experimentelle intraokulare Druckerhöhung bei Affen führte zu Minderperfusion des choroidalen Gefäßsystems im Sehnervenkopf und in der peripapillären Region ,so Hayreh, der jedoch davon ausging ,daß die retinale Perfusion unbeeinflusst bleibt (106). Das Kollabieren der choroidalen Kapillaren vor den retinalen Kapillaren ,interpretierten Blumenthal, Best, Gitter und Galin als eine erhöhte Vulnerabilität (106).

In ihrer Fluoreszenzangiographiestudie 1988 beobachteten Richard, Hackelbusch, Schmidt und Schäfer, daß die choroidale Perfusion bei Glaukompatienten stärker vermindert ist als die retinale, sowie das vermehrte Auftreten von Gesichtsfelddefekten bei pathologischer Perfusion (95).

Bei aktuelleren Untersuchungen mittels der Video-Fluoreszenzangiographie zeigte sich, daß die Perfusionszeiten des okulären Kreislaufs mit zunehmendem Druck ansteigen (93).

So entstand eine neue Glaukomdefinition von Hayreh:

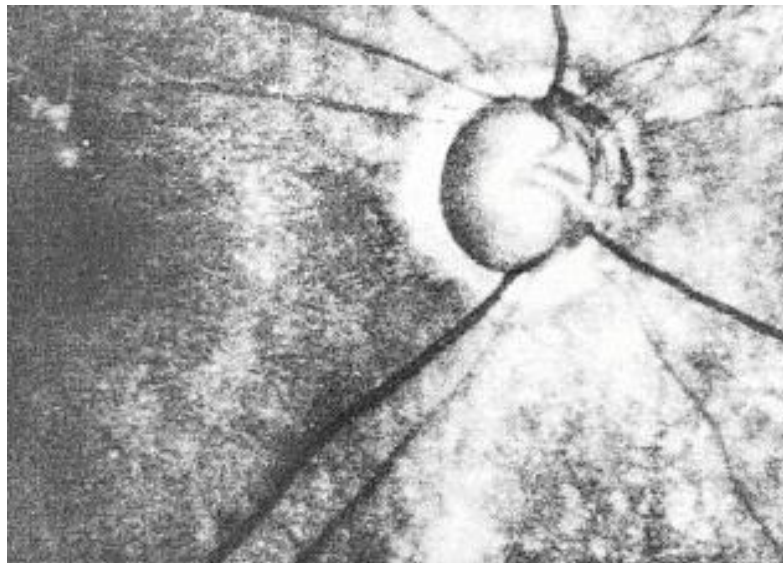
„Das Glaukom kann als eine Krankheit definiert werden, bei der die normale Balance zwischen intraokularem Druck und dem Blutdruck in den choroidalen Gefäßen, welche den Sehnervenkopf und die retrolaminäre Region des N. opticus versorgen, gestört ist, was zu einer vaskulären Insuffizienz der Papille und der retrolaminären Region des Sehnervenkopfes führt, und es so zu Gesichtsfelddefekten und pathologischen Veränderungen an Papille und N. opticus kommt (106 s.496).

Da laut Hayreh die verschiedenen Ciliararterien unterschiedliche Perfusionsdrucke aufweisen, werden einige Segmente stärker geschädigt, so daß altitudinale, vertikale oder hemianoptische Gesichtsfelddefekte resultieren.

Auch anhand des Scanning-Laser-Ophthalmoskops, mit welchem die Fundusgefäße durch Farbstoffinjektion sichtbar gemacht werden, ist eine Beurteilung der Perfusionszeiten, sowie der Anteil gefäßfreier Areale quantitativ möglich. Anhand dieser Untersuchungstechnik konnte gezeigt werden, daß es bei Glaukomaugen zu einer Strömungsverlangsamung im Vergleich zu Normalaugen kommt.

Die Blaufeldentoptometrie, bei der der Proband ein von einem Computer simuliertes Bild mit seinem entoptisch wahrgenommenen Bild der sich bewegenden Leukozyten über das nicht untersuchte Auge abgleicht, erlaubt eine Quantifizierung der Geschwindigkeit der Leukozyten in den paramaculären Netzhautkapillaren, und somit einen indirekten Hinweis auf die Perfusion.

Eine Messung der Sauerstoffgewebekonzentration d.h. der Sauerstoffsättigung im Bereich der Netzhaut sind neue Ansätze der Perfusionsbeurteilung (110).



**Abb.Nr. 1: 1,0 exkavierte Glaukompapille fotografiert mit dem
*Scanning-Laser-Ophthalmoskop in rotfreiem Licht.***

1.2 Glaukomtherapie mit Prostaglandin-F2 α -Derivaten

Euler entdeckte 1934 in Schweden die Prostaglandine, indem er aus der Samenflüssigkeit zwei Substanzen mit vasokonstriktorischer Wirkung und kontrahierender Wirkung auf die glatte Muskulatur isolierte und sie als Produkt der Prostata als Prostaglandine bezeichnete (18,5,21, 22).

Das etherlösliche Produkt wurde PG E und das phosphatpufferlösliche Produkt PG F genannt. Obwohl sich der Ursprungsort als falsch herausstellte, denn die beiden Eicosanoide werden in den Samengefäßen produziert, blieb die Bezeichnung Prostaglandine erhalten, und als Bezeichnung für eine kleine Stoffgruppe mit 20 identischen Kohlenstoffmolekülen verwendet. Man weiß heute, daß die Prostaglandine (Autacoide) nur eine kleine Gruppe der großen Familie der Eicosanoide darstellen und auf die unterschiedlichen Gewebe im Körper verschiedene Wirkungen erzielen. Daß Prostaglandine als Botenstoffe eines entzündlichen Prozesses am Auge beteiligt sind ist schon länger bekannt (46,107). Am Auge bewirken sie eine Vasodilatation der Bindehautgefäße, eine Hyperämie der Irisgefäße, eine Störung der Blut-Kammerwasser-Schranke und das daraus resultierende Auftreten hochmolekularen Eiweißes im Kammerwasser, sowie eine Reizmiosis. Eine rein durch ein Prostaglandin resultierende Entzündung ist jedoch nicht beobachtet worden, sondern lediglich die Freisetzung mehrerer Prostaglandine scheint eine Entzündung auszulösen.

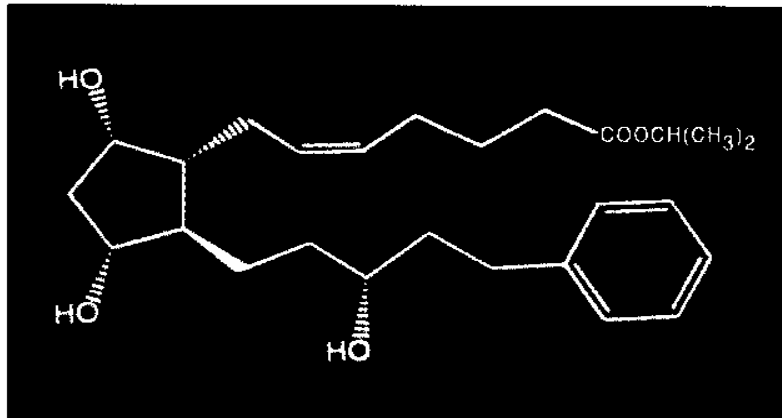


Abb. Nr. 2: Darstellung der Strukturformel von Latanoprost

Eine pharmakologische Klassifizierung der Prostaglandinsubtypen wurde durch mikrobiologische Untersuchungen möglich. Es resultierte die Unterscheidung der Subtypen D2, E2, F2V, I2 und Thromboxan A2. Die entsprechenden Rezeptoren wurden als DP, EP, FP, IP und TP bezeichnet. Es war desweiteren eine weitere Unterscheidung in vier Unterformen möglich EP1, EP2, EP3 und EP4 (6,108). Für den Ophthalmologen ist, durch die Anwendung dieser molekularbiologischen Daten, eine deutlich bessere Unterscheidung bezüglich inflammatorischer Reize und therapeutischem Nutzen der Prostaglandinderivate möglich (6,108). Durch Antikörpernachweis mittels in-situ Hybridisierung und Immunhistochemie an Primaten, wurde die mRNA des FP-Rezeptors in folgenden okulären Geweben nachgewiesen:

- Hornhautepithel
- pigmentiertes und nicht pigmentiertes Ziliarepithel
- Melanozyten und pigmentiertes Epithel der Iris
- Ganglienzellschicht und innere nukleäre Schicht der inneren Retina
- Photorezeptorschicht und äußere nukleäre Schicht der äußeren Retina
- Nervenfaserbündel des Nervus optikus
- Linsenepithel

Diese so erhaltenen Daten, konnten auch in menschlichen Augen bestätigt werden (81). Daraus resultiert der Einsatz selektiver FP-Agonisten insbesondere von Prostaglandin F2 α zur Drucksenkung am Auge. Die Prostaglandine beeinflussen am Auge die Kammerwassersekretion, die Faszilität des Trabekelwerks und den uveoskleralen Abfluß (28,38,80). Durch die Relaxierung der glatten Ziliarmuskelfasern und der Modifikation der interstitiellen Matrix erklärt sich die Verbesserung des uveoskleralen Abflusses durch Prostaglandin 2 α . Eine signifikante Reduktion und Reorganisation durch Prostaglandin F2 α und den FP-Rezeptoragonisten, von 17-Phenyl-PG, F2 α , Typ-4-Collagen und Laminin, ist durch immunhistochemische Untersuchungen an menschlichen Ziliarmuskelfasern nachgewiesen, wenngleich hierbei die Reduktion des Collagens der beiden Prostaglandine nur für Typ-1-Collagen nachzuweisen war. Die extrazellulären Matrixveränderungen, die durch Prostaglandine induziert waren, verhielten sich direkt proportional zur Dosis und Behandlungszeit, nach Absetzen der Prostaglandine waren diese Veränderungen auch reversibel. Damit wird deutlich, daß Prostaglandine zum einen die Basalmembranen glatter Ziliarmuskelfasern verändern können und zum anderen einen Einfluß auf die interstitielle extrazelluläre Matrix im Ziliarkörper haben (119). Ein augeninnendrucksenkender Effekt von Latanoprost tritt erst nach einigen Stunden ein, was auf eine ziliare Muskelrelaxation zu einem späteren Zeitpunkt deuten könnte. Dies ist aber nur hypothetisch zu begründen, da Prostaglandin 2 α , eine durch Pilocarpin hervorgerufene Ziliarmuskelkontraktion, zu antagonisieren vermag. An durchgeführten Studien konnte diese Theorie jedoch nicht bestätigt werden (28,36,4). Durch Austausch der Omegakette gegen einen aromatischen Ring wird das F2 α -Isopropylesteranaloga in Latanoprost umgewandelt. Diese Umwandlung dient lediglich der besseren Differenzierung zwischen den verschiedenen Prostaglandin-Rezeptorsubtypen besonders FP1- und FP2-Rezeptoren und hat keinen Einfluß auf die biologische Aktivität der Substanz.

Latanoprost(PhXA41) ist das 15-R-Isomer und weist eine zehnfach höhere drucksenkende Wirkung auf als das 15-S-Enantiomer (PhXA34) (7,113,114).

Natürlich vorkommende Prostaglandine stimulieren mehrere Prostanoidrezeptoren bei ihrer Freisetzung, je nach Konzentration lösen sie unterschiedliche pharmakologische Reaktionen aus. Latanoprost ist ein selektiver FP-Rezeptor-Agonist, welcher andere Prostanoidrezeptoren nur marginal stimuliert (108).

Eine okuläre Reizung durch Prostaglandin entsteht lediglich dadurch, daß Teile des Prostaglandins einen Effekt auf mehrere EP-Rezeptoren haben, da diese EP-Rezeptoren den größten Effekt im Bezug auf die okuläre Reizung einnehmen. Da Latanoprost eine Selektivität für Prostaglandin F₂α-Rezeptor und den Prostaglandin-E₂-Rezeptor aufweist, kommt es im Gegensatz zum natürlich vorkommenden Prostaglandin, nicht zu okulären Entzündungsreaktionen. Durch Studien an Chynomolgusaffen ergab sich, daß die hauptsächliche Wirkung von Latanoprost (Prostaglandin 2α) in der Verbesserung des uveoskleralen Abflusses besteht (23,38). Die im Tiermodell gefundenen Ergebnisse konnten in Glaukomaugen und okulär hypertensiven Augen von Patienten bestätigt werden (68,112,126).

In verschiedenen Studien wurde die Wirkung von Latanoprost auf den intraokularen Druck, Wirkungsdauer und Wirkungseintritt, Dosis-Wirkungs-Beziehung, Toleranzentwicklung und optimale Dosierung untersucht. Verschiedene Konzentrationen von 12,5 bis 350 µg/ml wurden auf die intraokulare drucksenkende Wirkung, sowie auf okuläre und systemische Nebenwirkungen untersucht. Eine Konzentration von 50-60 µg/ml, konnte dann im Bezug auf die intraokulare Drucksenkung, als klinisch relevant verifiziert werden (4,24,58,59,79). Bei einer Applikation einmal täglich zur Nacht, konnte eine maximale intraokulare Drucksenkung erreicht werden (79,31,3,90,32). In Skandinavien, den USA und in Großbritannien wurden Langzeitstudien mit Latanoprost, bei Patienten mit primär chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension durchgeführt. Die drei Studien aus Skandinavien, USA und GB konnten eine Augeninnendrucksenkung von 27-34 % des Ausgangsdruckes bei Latanoprost aufweisen, im Vergleich zu Timolol (0,5% 2 x täglich) was zu einer Augeninnendrucksenkung von nur 20-33% des Ausgangsdruckes führte.

Auch ein Wirkungsverlust über die Zeit (longterm drift) wie er z.B. bei Beta-Blockern auftritt, konnte nicht beobachtet werden (2,25,26,116). Eine intraokulare Drucksenkung mit Latanoprost konnte, außer bei okulärer Hypertension und primär chronischem Offenwinkelglaukom, auch beim Normaldruckglaukom verifiziert werden (63,99). Einen additiven, signifikanten, drucksenkenden Effekt konnte Latanoprost, sowohl in Kombination von Timolol 0,5% mit Latanoprost 50 μ g/ml, als auch in Kombination Latanoprost 60 μ g/ml 2 x täglich mit Pilocarpin 2% 3 x täglich, zeigen (31,36).

Von systemischen Nebenwirkungen nach lokaler Applikation von Latanoprost ist nicht auszugehen, da der Latanoprostspiegel im Plasma unter dem eigentlichen Prostaglandinspiegel liegt und die Substanz einem schnellen Metabolismus unterliegt. Sogar bei einer 10-fachen Überdosierung von Latanoprost i.v. bei Cynomolgusaffen konnten keine kardiovaskulären Veränderungen ausgelöst werden (108). Auch Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck blieben unter Latanoprosttherapie konstant (74). Der positive Aspekt, daß Latanoprost neben seiner augeninnendrucksenkenden Wirkung keine systemischen Nebenwirkungen erzeugt, ließ Latanoprost als Glaukommedikament zum Einsatz kommen. Allerdings gibt es kaum Hinweise darauf, daß Latanoprost eine positive Auswirkung auf die okuläre Zirkulation haben könnte, was sich für die Langzeittherapie von chronischen Glaukomformen äußerst positiv auswirken könnte. Im Tierexperiment an Cynomolgusaffen, wurde mittels radioaktiver Mikropartikel und radioaktiv markiertem Albumin, der Einfluß von Latanoprost auf die okuläre Mikrozirkulation untersucht. Durch lokale Applikation von 6 μ g Latanoprost kam es zu einer Verbesserung des Blutflusses in der anterioren Uvea (12). Auch bei Anwendung von Prostaglandin 2 α und dessen Isopropylester in Affen und Kaninchen resultierte ein verbesserter Blutfluß im anterioren Augensegment. An Menschen wurde der Einfluß von Latanoprost auf die okuläre Perfusion bislang nicht untersucht.

1.3 Ansatz und Zielrichtung

Antiglaukomatosa werden nach wie vor hauptsächlich anhand der augeninnendrucksenkenden Wirkung beurteilt. Seit einigen Jahren scheinen sich jedoch die Hinweise, daß neben einem erhöhten intraokularen Druck, auch hämodynamische Faktoren an der Pathogenese des glaukomatösen Sehnervenschadens und der daraus resultierenden Gesichtsfelddefekte beteiligt sind, zu bestätigen. Unter Berücksichtigung dieses Perfusionsaspektes, sollte ein antiglaukomatöses Medikament nicht allein bezüglich der drucksenkenden Wirkung, sondern auch bezüglich der Auswirkung auf die okuläre Zirkulation untersucht werden. Senkt eine Substanz z.B. den intraokularen Druck und gleichzeitig die Perfusion, so könnte sich ein Sehnervenschaden progressiv entwickeln. Ideal hingegen wäre ein Antiglaukomatosa mit einem positiven Einfluß auf die okuläre Perfusion. Auch konnte in letzter Zeit eine verminderte Kontrastsensitivität bei Glaukumpatienten aufgezeigt werden, daher sollten Antiglaukomatosa auch hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Kontrastsensitivität untersucht werden. Obwohl die augeninnendrucksenkende Wirkung von Latanoprost als hinreichend gesichert gilt, gibt es in der Literatur nur wenige Hinweise über die Auswirkung auf die okuläre Perfusion.

Ziel unserer Studie soll es daher sein, den Einfluß von Latanoprost sowohl auf die okuläre Perfusion als auch auf die Kontrastsensitivität zu untersuchen.

2. Material und Methode

2.1 Studienkonzeption

2.1.1 Auswahlkriterien der Probanden

Die Stichprobe umfaßte 30 freiwillige gesunde Probanden. Die Geschlechtsverteilung sowie die Alters- und Augenverteilung sind aus den Tabellen „Beschreibung der Stichprobe“ (s.3.2.) zu entnehmen.

Einschlußkriterien:

Junge gesunde Normalpersonen

Ausschlußkriterien:

1. Augenerkrankungen
2. systemische Erkrankungen
3. Schwangerschaft
4. systemische Medikation

2.1.2 Versuchsplanung

Durch ein Aufklärungsschreiben wurden die Probanden vom Ablauf der Studie und möglichen Risiken und Nebenwirkungen, welche auftreten könnten, informiert (s.2.1.3.). Zusätzlich bestand die Möglichkeit evtl. auftretende Fragen mit der anwesenden Ärztin zu klären. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Marburg genehmigt und folgte den Richtlinien der Deklaration von Helsinki (siehe Aufklärungsbogen Seite19).

Ablauf der Studie

Es handelte sich um eine sog. „Doppelblindstudie“, d.h. weder der Proband noch der Untersucher wußten ob es sich um Medikament oder Placebo handelt.

Die Apotheke des Universitätsklinikums lieferte hierfür 30 verblindete Tropffläschchen, welche dann per Zufallsauswahl an die Probanden ausgegeben wurden. 15 Probanden sollten Latanoprost für eine Woche einmal zur Nacht in ein Auge erhalten. Die Kontrollgruppe ebenso bestehend aus 15 Probanden, wurde auf gleiche Weise mit einer Placebomedikation behandelt. Kontrastsensitivität, Augeninnendruck, Puls, Blutdruck, und Augendurchblutung wurden initial (1t0), 120 Minuten (1t120) nach der jeweiligen Augentropfenapplikation, nach 7-tägiger Therapie (8t0) und wiederholt 120 Minuten (8t120) nach erneuter Tropfapplikation bestimmt (s. Studienprotokoll Seite 22).

Liebe Probandin, lieber Proband !

Wir bitten um Teilnahme an unserer Studie "Einfluß von Latanoprost auf okuläre Hämodynamik und Kontrastsensitivität."

Der grüne Star (Glaukom) betrifft ungefähr 1 von 200 Personen der Allgemeinbevölkerung nach dem Alter von 40 Jahren. Er ist verantwortlich für ungefähr 12% aller registrierten Fälle von Erblindung im UK und in den USA. Seit einigen Jahren mehren sich die Hinweise, daß neben einem erhöhten Augeninnendruck auch Durchblutungsstörungen im Auge ursächlich beim Glaukom beteiligt sind. Diese Krankheit führt über Jahre hinweg zu einer Sehnerven- und damit Gesichtsfeldschädigung bis hin zur Erblindung. Deswegen ist es wichtig, Augentropfen, die zur Behandlung des Glaukoms eingesetzt werden, nicht nur nach der augeninnendrucksenkenden Wirkung, sondern auch nach der Auswirkung auf die Augendurchblutung zu beurteilen. Desweiteren gibt es Untersuchungen, die bei Glaukompatienten eine verminderte Kontrastsensitivität aufweisen konnten. Aus diesem Grund möchten wir eine Studie durchführen, die den Einfluß von Latanoprost (Augentropfen die schon länger auf dem Markt sind) auf die Augendurchblutung und auf die Kontrastsensitivität untersuchen.

Wie ist der Ablauf der Studie?

Es handelt sich um eine sog. "Doppelblindstudie", d.h. weder Sie noch der Untersucher wissen vorher, was getropft wird. 15 freiwillige Personen sollen Latanoprost für eine Woche einmal zur Nacht in ein Auge erhalten. Die Kontrollgruppe ebenso bestehend aus 15 freiwilligen Personen, wird auf gleiche Weise mit der Placebomedikation behandelt. Kontrastsensitivität, Augeninnendruck, Blutdruck, und Augendurchblutung werden initial, 120 Minuten nach der jeweiligen Tropfapplikation, nach 7-tägiger Therapie und nach erneuter Tropfapplikation bestimmt.

Es wird also zu 4 Zeitpunkten gemessen, wobei eine Messung ca.10 Minuten beansprucht. Ihre Daten werden anonymisiert; d.h. keiner außerhalb der Klinik erfährt, daß Sie an der Studie teilgenommen haben, alle persönlichen Daten werden mit Ziffern versehen und nur unter diesen im PC gespeichert, die Referenzliste wird vernichtet.

Die Beteiligung an dieser Studie ist freiwillig. Sie können Ihre Zustimmung jederzeit und ohne Begründung zurückziehen.

Was sind die Risiken der Studie?

Alle Messungen sind schmerzlos und ungefährlich!

Bei den Probanden, die Plazebo tropfen besteht im Verlauf der ein-wöchigen Tropfapplikation das Risiko einer allergischen Reaktion auf die der Placebomedikation zugefügten Konservierungsstoffe. Bei den Probanden, die Latanoprost tropfen, besteht darüber hinaus das Risiko einer Allergieentwicklung auf den Inhaltsstoff. Latanoprost kann selten zu folgenden weiteren Nebenwirkungen am Auge führen: Zunahme des braunen Farbanteils der Iris kann die Augenfarbe langsam verändern.

Eine einseitige Behandlung kann eine bleibende unterschiedliche Färbung der Augen zur Folge haben (Die Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Irides beobachtet und wird durch einen erhöhten Melaniningehalt in den sog. stromalen Melanozyten der Iris verursacht. Die braune Färbung breitet sich typischerweise von innen nach außen der betroffenen Augen aus, es können aber auch die ganze Iris oder Teile davon brauner werden. Im Rahmen von klinischen Studien trat dieser Effekt während einer zwölfmonatigen Behandlung bei 16% aller Patienten auf. Das häufigste Auftreten, etwa 50% wurde bei Patienten mit grün-braunen und gelb braunen Irides festgestellt. Bei Patienten mit gleichmäßig blauen, grauen, grünen, oder braunen Augen wurde eine verstärkte Irisfärbung über eine Behandlungsdauer von 2 Jahren hinweg selten beobachtet. Die Veränderung der Irisfarbe erfolgt langsam und wird möglicherweise über mehrere Monate bis Jahre nicht wahrgenommen. Bisher war sie in klinischen Studien weder von anderen Symptomen noch von krankhaften Veränderungen begleitet. Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme der Verfärbung beobachtet; die Farbveränderung der Iris ist jedoch möglicherweise dauerhaft. Leberflecken oder Sommersprossen der Iris wurden durch die Behandlung nicht verändert. Zur Zeit liegen noch keine klinischen Erfahrungen zur Behandlung mit Latanoprost über eine Dauer von mehr als zwei Jahren vor. Im Rahmen klinischer Studien wurde bisher keine Farbansammlung in anderen Teilen des Auges beobachtet.

Die Auswirkungen einer fortgesetzten Behandlung mit Latanoprost nach Auftreten einer Irisverfärbung sind zur Zeit noch nicht bekannt). Bei ca. 13% der Patienten trat ein schwaches Fremdkörpergefühl auf. Bei Dauerbehandlung wurde bei ca. 10% der Patienten eine milde, bei 1% der Patienten eine mäßig ausgeprägte Rötung der Bindehaut beobachtet. Vorübergehende, in der Regel asymptotische, punktförmige oberflächliche Hornhaut-“Kratzer” wurden bei 8% der Patienten beobachtet.

Selten wurde das Auftreten von Makulaödemen während der Behandlung mit Latanoprost berichtet. Betroffen waren vor allem linsenlose Patienten, Patienten mit Vorderkammerlinsen oder Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten eines Makulaödems (z.B. diabetische Retinopathie oder Netzhautvenenthrombosen). Ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Latanoprost und dem Auftreten von ungeklärten Makulaödemen kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Überdosierung von Latanoprost können Augenreizungen und Bindehautreitungen auftreten. Bei Affen haben Dosen von 6g/Auge/Tag das vermehrte Auftreten von Rissen der Lider verursacht. Dieser vorübergehende Effekt trat bei Dosen über der klinischen Dosis auf und wurde beim Menschen nicht beobachtet.

Folgende Nebenwirkungen außerhalb des Auges sind möglich:

In seltenen Fällen trat während der Behandlung mit Latanoprost ein Hautausschlag unklarer Ursache auf. Sollte Latanoprost unbeabsichtigterweise verschluckt werden, können folgende Informationen von Nutzen sein: Eine Flasche enthält 125g Latanoprost.

Eine Dosis von 5,5-10g/kg verursachte Übelkeit, Bauchschmerzen, Schwindel, Müdigkeit Hitzegefühl und Schwitzen. Ansonsten sind keine systemischen Nebenwirkungen bekannt. (Angaben aus dem Beipackzettel).

Studienprotokoll

Einschlußkriterien : junge, gesunde Probanden

Ausschlußkriterien : Augenerkrankungen, systemische Erkrankungen,
Schwangerschaft, Medikamenteneinnahme

1T0

Kontrastsensitivität

Puls

systemischer Blutdruck

Augeninnendruck

OBf (Pulsamplituden, Pulsvolumen, pulsatiler okulärer Blutfluß)

1T120

Kontrastsensitivität

Puls

systemischer Blutdruck

Augeninnendruck

OBf (Pulsamplituden, Pulsvolumen, pulsatiler okulärer Blutfluß)

8T0

Kontrastsensitivität

Puls

systemischer Blutdruck

Augeninnendruck

OBf (Pulsamplitude, Pulsvolumen, pulsatiler okulärer Blutfluß)

8T120

Kontrastsensitivität

Puls

systemischer Blutdruck

Augeninnendruck

OBf (Pulsamplitude, Pulsvolumen, pulsatiler okulärer Blutfluß)

2.1.3 Projektbedingte Handlungen am Probanden

Aus dem Studienprotokoll ist zu entnehmen, daß bei allen freiwilligen Probanden zu 4 Zeitpunkten jeweils Kontrastsensitivität (Tafel nach Pelli-Robson), Puls, Blutdruck, Augeninnendruck und okulärer Blutfluß gemessen werden. Der Augeninnendruck wird applanationstonometrisch nach Goldmann mit vorheriger Tropfanästhesie bestimmt. Dies ist eine nicht invasive Methode; eine mögliche seltene Komplikation wäre eine allergische Reaktion auf das Lokalanästhetikum bzw. die Konservierungsstoffe. Auch bei der Blutflußmessung mittels OBF handelt es sich um eine nicht invasive Methode; auch hier wird eine vorherige Tropfanästhesie durchgeführt. Die Messung aller genannten Parameter beansprucht ca. 10 Minuten. Bei der Placebogruppe besteht im Verlauf der einwöchigen Tropfapplikation das Risiko einer allergischen Reaktion auf die der Placebomedikation zugesetzten Konservierungsstoffe. Bei der Latanoprostgruppe besteht darüber hinaus das Risiko einer Allergieentwicklung auf den Inhaltsstoff. Latanoprost kann selten zu folgenden weiteren okulären Nebenwirkungen führen: Eine Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris kann die Augenfarbe langsam verändern. Eine unilaterale Behandlung kann bleibende unterschiedliche Färbungen der Augen zur Folge haben. (Die Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Irides, d. h. blau - braunen, grau - braunen, oder grün – braunen Irides beobachtet und wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht.) Die braune Pigmentierung breitet sich typischerweise konzentrisch um die Pupille gegen die Peripherie der betroffenen Augen aus, es können aber auch die ganze Iris oder Teile davon brauner werden. Im Rahmen von klinischen Studien trat dieser Effekt während einer 12-monatigen Behandlung bei 16 % aller Patienten auf. Die höchste Inzidenz, etwa 50 % wurde bei Patienten mit grün-braunen Irides festgestellt. Bei Patienten mit homogenen blauen, grauen, grünen oder braunen Augen wurde eine verstärkte Irispigmentierung über eine Behandlungsdauer von 2 Jahren hinweg selten beobachtet.

Die Veränderung der Irisfarbe erfolgt langsam und wird möglicherweise über mehrere Monate bis Jahre nicht wahrgenommen. Bisher war sie in klinischen Studien weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet. Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme der Pigmentierung beobachtet; die Farbveränderung der Iris ist jedoch möglicherweise dauerhaft. Naevi oder Sommersprossen der Iris wurden durch die Behandlung nicht verändert. Zur Zeit liegen noch keine klinischen Erfahrungen zur Behandlung mit Latanoprost über eine Dauer von zwei Jahren vor. Im Rahmen klinischer Studien wurde bisher keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder in der Vorderkammer des Auges beobachtet.

2.1.4 Abbruchkriterien

Abbruchkriterien ergeben sich, sobald sowohl in der Placebogruppe als auch in der Latanoprostgruppe vorher genannte Nebenwirkungen auftreten. Weiterhin gilt als Abbruchkriterium eine von der Studie unabhängig aufgetretene Erkrankung eines Probanden. Selbstverständlich gilt als Abbruchkriterium, wenn der Proband seine Zustimmung zur Studie zurückzieht.

2.1.5 Datenauswertung

Nach Ablauf aller Untersuchungen erfolgte die Demaskierung der Prüfgruppen, eine beschreibende Statistik der oben genannten Meßparameter und die Auswertung mit dem SPSS-Programm der Version 7.5.2. anhand der zweifaktoriellen Varianzanalyse und mit dem T-Test für verbundene Stichproben. Alle bei dem Versuch erhobenen Daten wurden nach Datenschutzkriterien behandelt, d.h. alle Patientendaten wurden mit Ziffern versehen, bevor sie ausgewertet wurden. Auch das Geburtsdatum wurde als Alter gespeichert und es erfolgte keine Abspeicherung von Adresse, Arbeitgeber, etc. Nach Eingabe der Daten in den PC, erfolgte die Vernichtung der Referenzliste.

2.2 Meßverfahren

2.2.1 Applanationstonometrie nach Goldmann

Der intraokulare Druck wurde mittels Applanationstonometrie nach Goldmann ermittelt. Das Applanationstonometer, ein Modell der Firma Haag und Streit, wird an einer Spaltlampe der Firma Zeiss angebracht. Das Meßprinzip der Applanationstonometrie nach Goldmann basiert auf dem Lambert Fick'schen Gesetz, welches besagt, daß der Druck innerhalb einer trockenen dünnwandigen Kugel (P) der Kraft (F) entspricht, die nötig ist, um einen Teil dieser Kugeloberfläche abzuflachen, geteilt durch die Fläche dieses abgeflachten Areal (A).

$$P = F/A$$

Bei diesem Verfahren wird somit der intraokulare Druck dadurch bestimmt, daß sich der Druck der von innen auf die Kornea einwirkt (IOD), mit einem entsprechenden Gegendruck von außen auf die Kornea, was mit einer Abflachung derselben einhergeht, bestimmen läßt. Jedoch müssen hierbei sowohl die Eigensteifigkeit der Kornea, die sich zum Druck des Auges addiert, als auch die Kapillarkräfte der Tränenflüssigkeit, welche den Druck des Auges verringern, berücksichtigt werden. Diese beiden Kräfte heben sich jedoch bei einem abgeflachten Areal von 2,5-4 mm genau auf (Goldmann und Schmidt 1957-1961). Der Durchmesser des bei diesem Verfahren angewendeten Meßköpfchens wurde genau auf 3,06 mm festgelegt, da bei diesem Wert die benötigte Kraft multipliziert mit dem Faktor 10 dem Augeninnendruck in mmHg entspricht (77,34). Das Meßköpfchen wird an einem Schwenkarm fixiert, so ist es möglich, nach Applikation eines fluoreszierenden Loalanästhetikums (Thilorbin), das Meßköpfchen im Licht der Spaltlampe auf die Hornhautmitte des Patienten zu zentrieren.

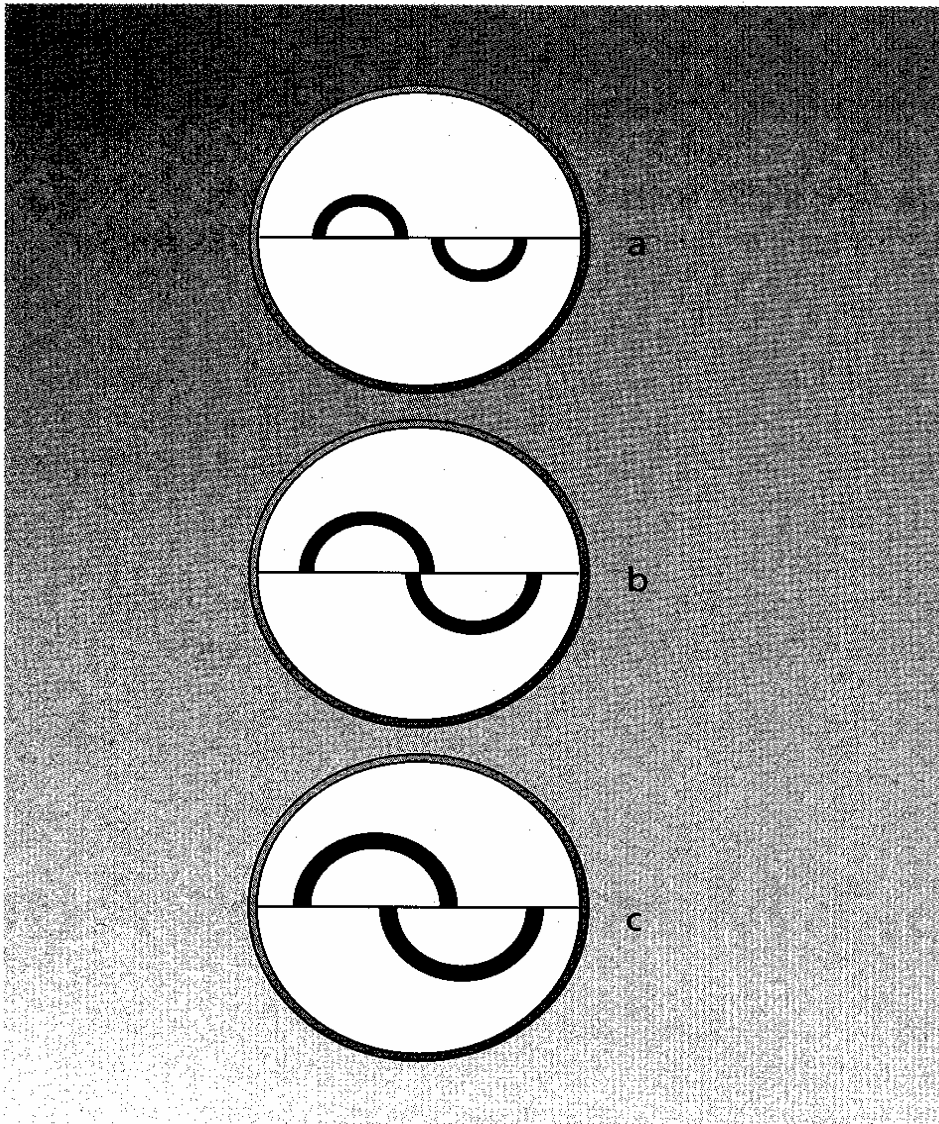
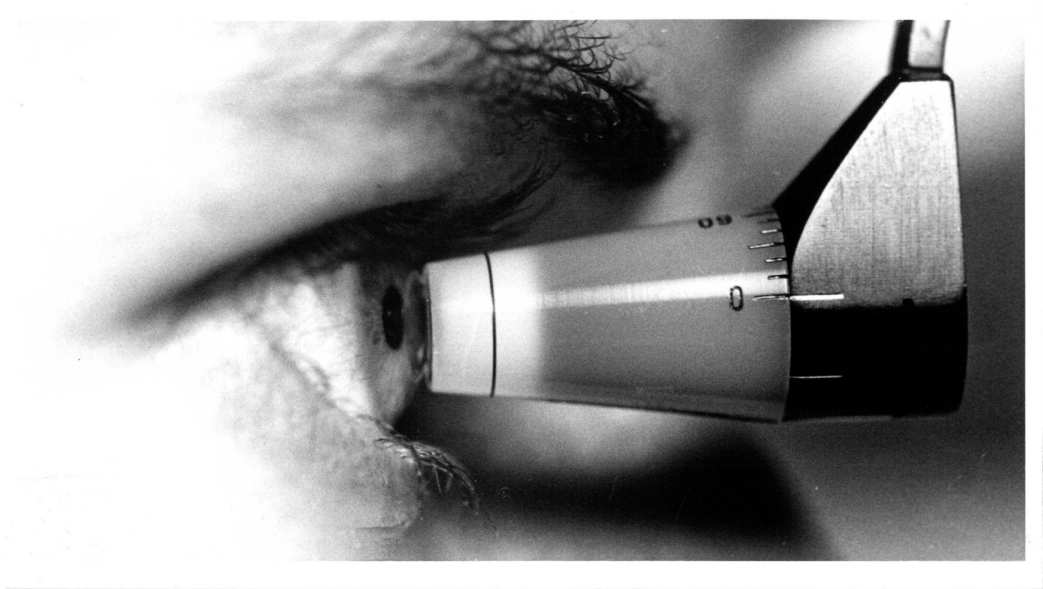


Abb.Nr.3: Darstellung der fluoreszierenden Ringe bei der Applanationstonometrie

Das Meßköpfchen besteht im wesentlichen aus einem Prisma, mit der optischen Funktion, 2 Hälften eines Objektes in gegenüberliegenden Positionen darzustellen. So stellt sich das abgeflachte Areal der Kornea, umgeben von einem fluoreszierenden Tränenfilmring, während der Betrachtung durch einen Kobaltblaufilter bei ganz eröffnetem Spalt als gelb leuchtendes „S“ dar. (siehe Abb. Nr. 3).



**.Abb.Nr.4: Darstellung des Applanationstonometerköpfchens beim
Meßvorgang .**

Der von außen aufgebrachte Druck entspricht dann dem intraokularen Druck, wenn sich die inneren Schenkel der beiden Halbringe berühren; erst dann ist die Kornea richtig abgeflacht. Der von außen aufgebrachte Druck kann durch Drehen an der Meßtrommel des Applanationstonometers entsprechend dosiert werden, bis sich das oben erwähnte Bild optisch darstellt, und schließlich an der Skala der Meßtrommel abzulesen ist. Durch die Druckpulsation kann die genaue Näherung der inneren Schenkel der Halbringe erschwert sein. Wenn die Gleitstrecken der beiden Halbringe einander entsprechen, kann der Druck abgelesen werden (77).

2.2.2 Kontrastsensitivität nach Pelli Robson

2.2.2.1 Meßprinzip und Durchführung

Die Ermittlung der Kontrastsensitivität erfolgt in der Anwendung der Pelli Robson Tafel. Dabei handelt es sich um eine von Herrn Dr. Dennis Pelli, Syracuse Universität, USA, und Herrn Dr. John Robson, Cambridge Universität, GB, entwickelte Tafel die eine Buchstabenfolge gleicher Größe aber unterschiedlicher Kontrastierung derselben aufweist. Der Proband wird dazu aufgefordert, diese Buchstabenfolge jeweils monokular von rechts nach links und von oben nach unten, wenn vorhanden mit Korrektur, zu lesen, bis sich Fehler ergeben. Die Bewertung der Kontrastsensitivität wird durch die Buchstaben mit der geringsten Kontrastierung, die korrekt gelesen werden konnten, angegeben. Hierbei sind gleiche Versuchsbedingungen wie Helligkeit und Abstand zur Tafel Voraussetzung. Der Buchstabenfolge bzw. Anordnung dreier benachbarter Buchstaben unterschiedlicher Kontraststärke, ist nach Pelli und Robson eine logarithmische Zahl zugeordnet (siehe Abb.5). Mit dem von Pelli und Robson ermittelten Schlüssel ist somit eine einfache Bestimmung der Kontrastsensitivität möglich (83).

0,05 OSN ZCN 0,02
0,35 SHO CHV 0,05
0,65 KDR ZKD 0,80
0,95 HCD SNO 1,10
1,25 OVS DRH 1,40
1,55 DSN HRK 1,70
1,85 DNZ NVH 2,00
2,15 RDH HKZ 2,30

Abb.Nr.5:Schlüssel zur Pelli-Robson Tafel zur Bestimmung der subjektiven Durchführung

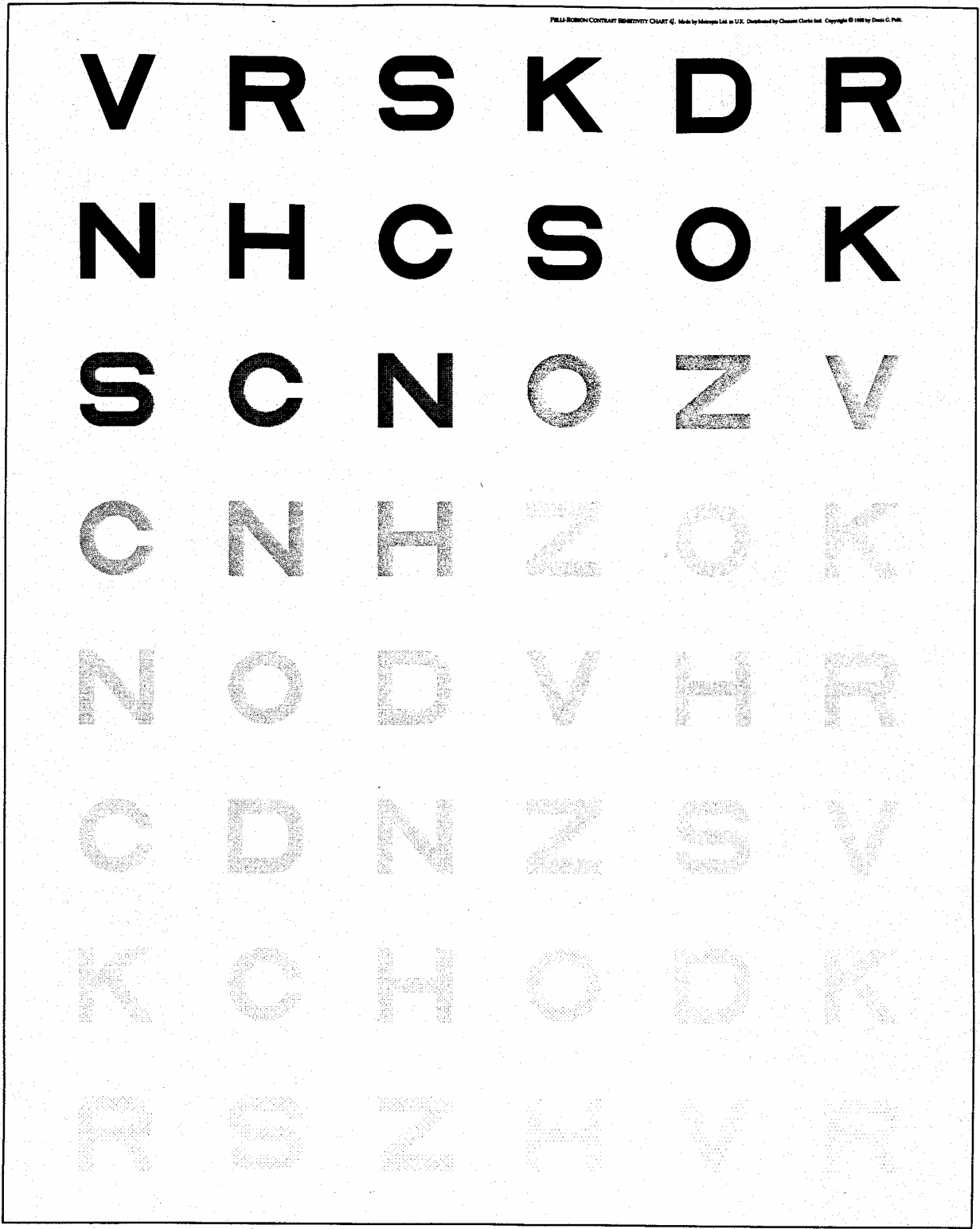


Abb. Nr.6:Darstellung der Pelli-Robson-Tafel mit abnehmender Kontrastierung

Die Tafel sollte so angebracht sein, daß die Tafelmitte in Augenhöhe liegt. Die Tafel sollte so einheitlich wie möglich beleuchtet sein, so daß die Leuchtdichte der weißen Bereiche ca. 85 cd /m² beträgt. Blendungen sollten möglichst ausgeschaltet werden d.h. der Proband darf weder Leuchten noch Spiegelungen jeglicher Art auf der Tafel sehen. Der Proband sollte mit ca 1m Abstand vor der Tafel sitzen. Wenn vorhanden, sollten die Probanden mit Fernkorrektur untersucht werden.

Der Proband sollte mit dem dunkelsten Buchstaben oben links auf der Tafel beginnen und von links nach rechts fortfahren und jeden Buchstaben einmal benennen.

Auf einem zur Verfügung stehenden Auswertbogen wird nachfolgend jeder richtig gesehene Buchstabe gekennzeichnet. Auch wenn der Proband glaubt, weitere Buchstaben nicht mehr zu erkennen, sollte er doch dazu angehalten werden weiter zu lesen. Die Bestimmung der Kontrastsensitivität ist dann beendet, wenn der Proband zwei der drei Buchstaben einer Dreiergruppe falsch angibt.

Der Proband sollte insgesamt drei mal getestet werden und zwar zunächst monokular, wobei das nicht zu prüfende Auge zugedeckt sein muß und anschließend binokular. (Die binokulare Kontrastsensitivität liegt normalerweise etwa 0,15 Log-Einheiten höher als die monokulare). Die Gesamtdauer der Messung sollte 8 Minuten nicht überschreiten.

2.2.2.2 Auswertung

Festgelegt wird die Kontrastsensitivität, indem die letzte Dreiergruppe, bei der zwei von drei Buchstaben richtig erkannt wurden, gekennzeichnet wird. Dem Auswertbogen ist dann die der entsprechenden Dreiergruppe zugeordnete Log-Kontrastsensitivität zu entnehmen. Das Ziel der Messung ist also die Bestimmung der Log-Kontrastsensitivität t des Probanden. Man nimmt an, daß die Wahrscheinlichkeit, daß der Proband die Buchstaben korrekt bezeichnet, bei einer Log-Kontrastsensitivität x liegt.

Dies wird in folgender Formel berücksichtigt:

$$P(x-t) = (1-e) W(x-t) + eg \quad (1)$$

$W(x-t)$ = Wahrscheinlichkeit, daß der Proband Buchstaben korrekt erkennt

Weibull Funktion (1951)

e = Wahrscheinlichkeit, daß der Proband ein Fehler macht

g = Ratewahrscheinlichkeit

Man setzt nun $g = 1 / N$

N = Anzahl der Buchstaben des Alphabets

$$W(x-t) = 1 - (1-g) \exp[-10^{\beta(x-t)}] \quad (2)$$

β = Kontrollparameter welcher Abweichungen der Weibullfunktion berücksichtigt.

Die Psychometrische Funktion ist sigmoidal mit einer t geringeren Asymptote g , a , β und einer größeren Asymptote $1-e$ wobei die geringere Asymptote der Ratewahrscheinlichkeit gleichzusetzen ist. Wenn man nun die Log-Kontrastsensitivität, den Gruppen auf der Tafel mit X_0 , X_1 , X_2 ,..... zuordnet so ist bzw ; die Log-Kontrastsensitivität der i -ten Gruppe

$$X_i = X_0 + i\delta$$

δ =Stufengröße

X_0 =Log-Kontrastsensitivität der nicht existierenden; nullten Gruppe

Diese Bestimmung kommt nur dann zur Anwendung, wenn der Proband nicht in der Lage ist die erste Gruppe der Tafel zu erkennen. Die Wahrscheinlichkeit die erste Gruppe erkennen zu können ist durch die Wahrscheinlichkeit bedingt, den letzten Buchstaben k von m Buchstaben zu erkennen.

$$P_{pass}(i) = \sum_{j=k}^m \binom{m}{j} P(x_i - t)^j [1 - P(x_i - t)]^{m-j} \quad (3)$$

für $i > 0$

$$\binom{j}{m}$$

sei der Binominalkoeffizient

$$\binom{j}{m} = \frac{m!}{j!(m-j)!} \quad (4)$$

Die Wahrscheinlichkeit die nicht existierende Nullgruppe zu absolvieren liegt bei 1.

$$P_{pass}(0) = 1 \quad (5)$$

Die Wahrscheinlichkeit P_i des Ereignisgrad X , wird durch das Produkt der Wahrscheinlichkeiten alle Gruppen zu erkennen auf eine einbezogene Gruppe i und die Wahrscheinlichkeit der Fehlergruppe $i+1$ bestimmt.

$$P_i = \left[1 - P_{pass}(i+1) \right] \prod_{j=0 \text{ zu } i} P_{pass}(j) \quad (6)$$

Die Hauptformel ist: (7)

$$\mu_t = \sum_{j=0 \text{ zu } \infty} x_j P_j$$

Die Varianz der Rechnung ist angegeben durch:

$$\sigma_t^2 = \sum_{i=0 \text{ zu } \infty} (x_i - \mu)^2 P_i \quad (8)$$

Die Formel 7 und 8 konvergieren leicht so, daß die Hauptrechnung und die Varianz leicht über eine Computerrechnung bestimmt werden können. Der gesamte Hauptfehler e und die Varianz s^2 sind durch die einzelnen Hauptfehler und Varianzen zu berechnen.

$$e_1 = \mu_{t_1} - t_1$$

$$e_2 = \mu - t_2$$

$$e = (e_1 + e_2) / 2$$

$$\sigma^2 = (\sigma_{t_1}^2 + \sigma_{t_2}^2) / 2 + (e_1 - e_2)^2 / 4$$

(10,11,19,40,63,120,42)

2.2.3 Okulärer Blutfluß nach Langham (OBF)

2.2.3.1 Meßprinzip und Bedienungselemente

Das OBF-System nach Langham ist ein objektives nicht invasives Verfahren, welches die Messung okulärer Blutflußparameter relativ schnell und sicher erlaubt. Für die Studie stand eine fahrbare Geräteeinheit der Firma OBF Labs Malmesbury (UK) zur Verfügung. Diese Geräteeinheit besteht aus einem OBF-Tonometer, einem Rechner und einem Drucker, welcher die Meßwerte graphisch darstellt. Am Tonometer ist ein zur Messung benötigtes Einmalkunststoffmeßköpfchen anzubringen. Das Tonometerköpfchen wird anschließend an der Halterung des Applanationstonometers an der Spaltlampe angebracht, so daß die OBF-Messung am ruhig sitzenden Probanden an der Spaltlampe durchgeführt werden kann. Auf diese Weise ist eine genaue Zentrierung des Tonometerköpfchens in der Mitte der Kornea möglich.

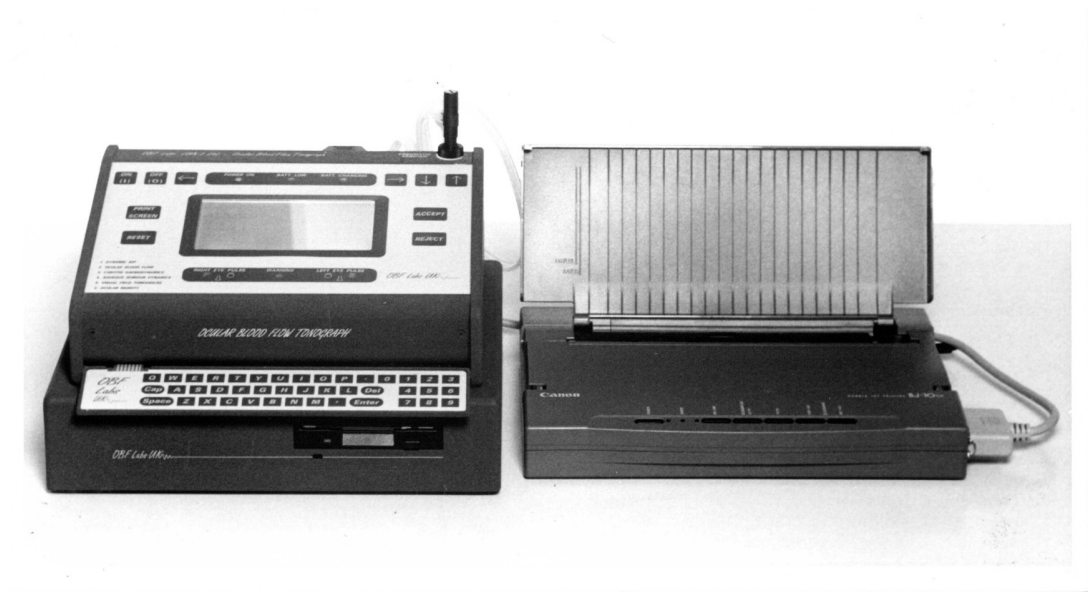


Abb. Nr .7: Darstellung der Geräteeinheit des OBF-Systems

2.2.3.2 Physikalische Grundlagen zur Bestimmung der Pulsamplitude (PA), des Pulsvolumens (PV) und des pulsatilen okulären Blutflusses (POBF)

In *Abb.Nr.8a* sind die wesentlichen Elemente des neu entwickelten pneumatischen Systems, welches aus zwei konzentrischen Zylindern besteht dargestellt. Vom inneren Zylinder strömt Luft konstanter Menge durch den äußeren Zylinder nach außen. Unter diesen Voraussetzungen sind sowohl der Druck in der Sonde, als auch der intraokulare Druck mit folgender Gleichung definiert:

$$2 R t / a^2 = (P1/P2) \ln \Psi + (1-\Psi)$$

R = Krümmungsradius der Kornea

t = Korneale Ablenkung der Kanalöffnung

a = Radius der Kanalöffnung

P1 = Druck in der Sonde (dynes/cm²)

P2 = Intraokularer Druck (dynes/cm²)

Ψ = Parameter der Druckverhältnis und Sondenmaße abfängt

$$\Psi = (c/a)^2 \text{ wenn } (P1/P2) < (c/a)^2$$

$$\Psi = (P1/P2) \text{ wenn } (c/a)^2 < (P1/P2) < (d/a)^2$$

$$\Psi = (d/a)^2 \text{ wenn } (P1/P2) > (d/a)^2$$

Für die meisten Tests gilt:

$$\Psi = (P1/P2)$$

Gleichung 1 ist nur dann gültig wenn die Korneakrümmungskräfte den erzeugten Druckkräften gleichzustellen sind, was in den meisten Fällen, nach Walker und Litowitz erörtert, auch zutrifft. Der Membrandruck **T**, welcher in Zusammenhang mit intraokularem Druck und Krümmungsradius der Kornea steht, wird eine Konstanz während der pneumotonographischen Messung vorausgesetzt.

$$\mathbf{T=RP^2/ 2}$$

Die korneale Ablenkung von einer Applanationskonfiguration der Sondenvorderseite, kann unter Berücksichtigung der entweichenden Luft, von folgenden veränderlichen Mechanismen beeinflußt werden:

$$\mathbf{t = (Q / 2\pi * a) * (P/2P1)}$$

Q=Luftstrom durch die Sonde (cm³/sec)
P=Dichte des Gases (g/ cm³)

Walker, Litowitz und Langham postulierten 1972, daß die einfache Membrantheorie sowohl für beide Gummimembransysteme als auch für das lebende Auge Gültigkeit erhält. Im schwebenden Berührungssystem hat die gleiche Grundgleichung Anwendung gefunden, welche voraussetzt, daß die Regulation für die strömungsabhängige Abweichung entwickelt wurde. Diese Abweichung gilt bei gleichmäßiger Strömung und der Formel von Bernoullis.

$$\mathbf{t+\delta = (Q/ 2\pi a) p/2P1}$$

δ = Jet-Sonden Ausgleich

Q = Luftstrom durch den Sensor

p = Dichte des Gases

P1 = Druck in der Sonde

Der Jet-Sonden-Ausgleich ist einbezogen, um die unterschiedlichen auf dem Markt erhältlichen Sondenmodelle zu berücksichtigen.

Im Strömungs-Berührungstonometer variiert die Strömung, hingegen bleibt in der klinischen Tonometrie die Strömung im Sensor konstant.

Somit sind die Funktionen des Strömungs-Berührungs-Tonometers gleichzusetzen mit einem unbeweglichen Pneumatiksensor ohne Strömung (103,17,66).

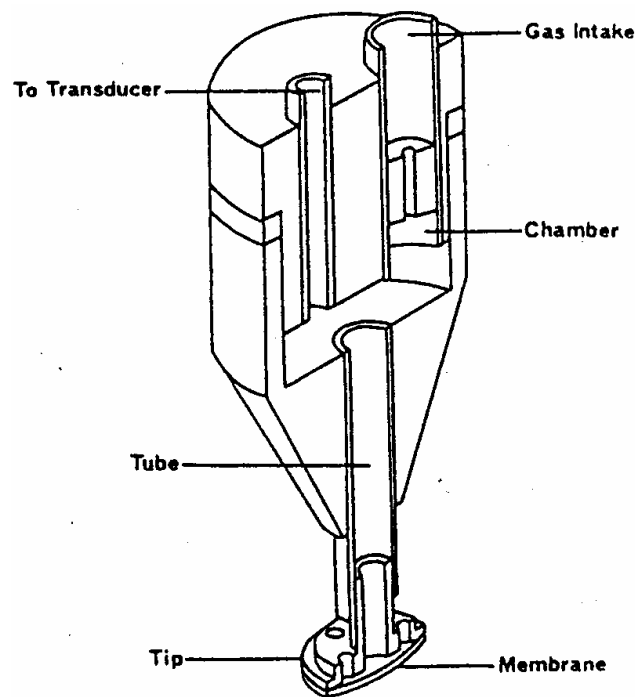


Abb.Nr. 8a Schematische Darstellung des Meßköpfchens



Abb. Nr. 8b: Darstellung des Kunststoffmeßköpfchens des OBF-Gerätes.

2.2.3.3 Durchführung der OBF-Messung

- Zunächst erfolgt die Eingabe der Patientendaten in das Menü des Gerätes.
- Nach Aufklärung über die Untersuchung wird der Patient zu ruhigem Sitzen aufgefordert, da das Tonometerköpfchen senkrecht auf die Mitte der Kornea zentriert werden muß.
- Applikation eines Lokalanästhetikums
- Zentrierung des Meßköpfchens des OBF-Gerätes, anhand der Halterungseinheit des Applanationstonometers nach Goldmann, etwa in einem Abstand von 1cm vor der Kornea.
- Nach Betätigung der Accept-Taste beginnt der Meßvorgang und das Tonometerköpfchen wird nun auf der Kornea aufgesetzt.
- Während des Meßvorgangs erfolgt eine kontinuierliche Messung des intraokularen Druckes, bis 5 okuläre Pulsamplituden d.h. Augeninnendruckschwankungen zwischen Systole und Diastole registriert sind.
- Das Ende der Messung wird vom OBF-Gerät durch ein akustisches Signal angezeigt, das Meßköpfchen wird nun von der Kornea entfernt.
- Mit Hilfe von Druck-Volumen-Beziehungen wird anschließend das Pulsvolumen und der sog. Pulsatile okuläre Blutfluß von den gemessenen Augeninnendruckschwankungen (=Pulsamplitude) abgeleitet und anschließend per Drucker graphisch dargestellt.

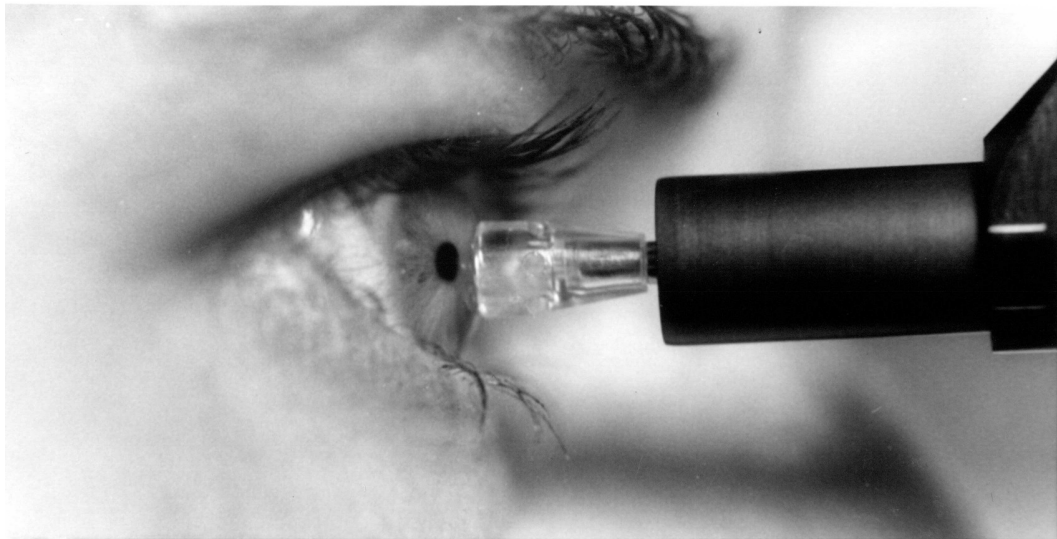


Abb. Nr. 9: Darstellung des OBF – Meßvorgangs

2.2.3.4 Meßparameter und Auswertung der Registrierkurven

Nach Abspeicherung aller Meßwerte auf einer Diskette können alle Blutflußparameter ausgedruckt werden. Es ist sowohl eine graphische Darstellung der intraokularen Druckschwankungen in Form einer Druckpulskurve (s.Abb.10a), als auch eine Auflistung der einzelnen registrierten Werte von 5 gemessenen Pulsen und deren Mittelwerten möglich (s.Abb.10b). Folgende Parameter können ermittelt werden:

1. Minimaler intraokularer Druck (mmHg)
2. Maximaler intraokularer Druck (mmHg)
3. Mittelwert der intraokularen Drucke (mmHg)
4. Pulsamplitude (mmHg)
5. Pulsvolumen (micro l)
6. Systolendauer (sec)
7. Diastolendauer (sec)
8. Pulsschläge (/min)
9. Pulsatiler okulärer Blutfluß (micro l /sec)

Intraocular Pressure Recording

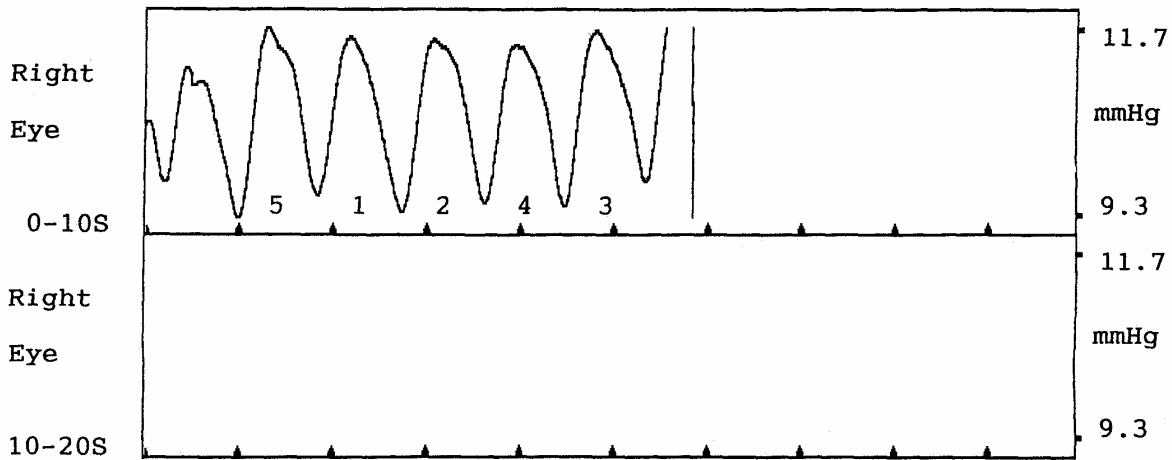


Abb. Nr. 10a: Graphische Darstellung der okulären Blutflußparameter

Right Eye	Pulse:	1	2	3	4	5	Average	
Minimum Intraocular Pressure	[mmHg]	9.6	9.4	9.5	9.5	9.3	9.5	
Maximum Intraocular Pressure	[mmHg]	11.6	11.6	11.7	11.6	11.7	11.6	
Average Intraocular Pressure	[mmHg]	10.6	10.5	10.6	10.5	10.5	10.6	
Pulse Amplitude	[mmHg]	2.0	2.2	2.2	2.0	2.4	2.2	
Pulse volume	[μ l]	6.0	6.6	6.6	6.1	7.2	6.5	
Systolic Time	[sec]	0.33	0.33	0.33	0.31	0.30	0.32	
Diastolic Time	[sec]	0.57	0.56	0.54	0.53	0.54	0.54	
Pulse Rate	[/min]	66	67	68	71	71	69	
Pulsatile Ocular Blood flow	[μ l/sec]	14.0	14.8	13.8	15.3	15.2	14.6	
OBF % Standard Deviation							4	
MNI : 2239	PEQ : 3.6	IDR : 37						

Abb. Nr. 10b: Tabellarische Darstellung der okulären Blutflußparameter

2.2.3.5 Erläuterungen zur Bestimmung des pulsatilen okulären Blutflusses und des okulären Pulsvolumens

Der okuläre Blutfluß ist eine Maßeinheit, welche den retinalen sowie den choroidalen Fluß beinhaltet und stellt somit einen sehr wichtigen Parameter dar. Der choroidale Anteil des okulären Blutflusses macht ca. 85%, der retinale Anteil ca. 15% des Gesamtblutflusses im Auge aus. Das okuläre Blutfluß-System macht sich wie auch einige andere Verfahren den Pulsdruck zu Nutze. Es stellt sich daher die Frage, ob es theoretisch möglich ist, den okulären Blutfluß von der okulären Pulswelle bzw. der intraokularen Druck-Veränderung pro Zeit abzuleiten. Die Ableitung des okulären Blutflusses vom okulären Puls basiert auf folgenden theoretischen Überlegungen:

1) Bei Nichtbeachtung der Auswirkungen durch die Transistormanipulation des Auges, kann man feststellen, daß der Einstrom gegenüber dem Ausstrom während einer Pulsschlagperiode gleich bleibt. Integriert auf eine ganze Periode folgt daraus:

$$\int_0^T f_i(t) dt = \int_0^T f_o(t) dt \quad \{\text{Formel 1}\}$$

$f_i(t)$ =Einstrom ($\mu\text{l} / \text{s}$)

$f_o(t)$ =Ausstrom ($\mu\text{l} / \text{s}$)

2) Der Zusammenhang der Veränderung des Volumens und des intraokularen Druckes ist über die bekannte logarithmische Gleichung von Friedenwald beschrieben. Schwankungen des intraokularen Druckes in einem Pulszyklus spiegeln sich in nur wenigen Millimetern Quecksilbersäule wieder, daher ist eine Gleichsetzung möglich und das Verhältnis in diesem kleinen Bereich als linear zu bezeichnen; daraus folgt:

$$(V_1 - V_2) = k (IOP_1 - IOP_2)$$

{Formel 2}

k = Funktion des Mittelwertes von IOP

(k wird festgelegt auf den Wert 1,3 wenn sich der intraokulare Druck im Bereich von 15-25 mmHg befindet) Durch eine Aufzeichnung ist eine Wiedergabe der Differenz zwischen Einstrom und Ausstrom jeder Zeit (t) möglich.

$$V(t) - V(0) = k (IOP(t) - IOP(0))$$

$$= \int_0^t (f_i(t') - f_o(t')) dt'$$

{Formel 3}

wenn $V(0)$ und $IOP(0)$ bei der Zeit Null liegen.

Im okulären Blutfluß-System basiert die Bestimmung des Blutflusses auf folgenden zwei entscheidenden Voraussetzungen:

3) Der pulsatile Anteil des Blutflusses liegt bei 0 bei einem Moment (t_m) der Pulsation. (es sollte kein Rückfluß stattfinden)

$$f_i(t) \geq 0 ; f_i(t_m) = 0$$

{Formel 4}

4) Der Ausstrom ist gleichmäßig bzw. nicht pulsierend

$$f_o(t) = f_o(\text{konstant})$$

{Formel 5}

Diesen Voraussetzungen zugrunde liegend ist es möglich, den pulsatilen okulären Blutfluß zu bestimmen. Das okuläre Blutfluß-System kalkuliert basierend auf der Amplitude der intraokularen Druckschwankungen und der Länge bestimmter Perioden des Pulszyklus, den okulären Blutfluß. Daher ist die Gewährleistung bestimmter Voraussetzungen und die exakte Bestimmung der Strömung wichtig.

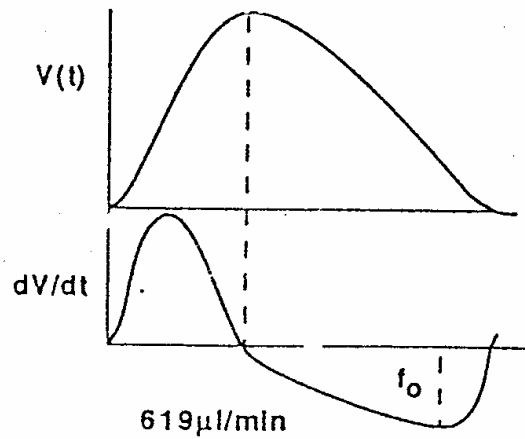


Abb.Nr. 10: Darstellung einer Pulswelle des okulären Gesamtvolumens (oben) und der aus oberer Kurve abgeleitete okuläre Blutausstrom (unten)

Die in der Abbildung 10 oben befindliche Kurve ist die einfache Darstellung der Pulswelle im Auge, d.h. eine Druckwelle, welche durch Multiplikation mit einer Konstanten (Formel 2) in eine Volumenwelle umgewandelt wird. In der Ableitung $V(t)$ wird der Fluß in Abhängigkeit der Zeit dargestellt. Das Minimum der Flußkurve befindet sich dort wo der Einstrom am geringsten bzw. gleich Null ist. An genau diesem Minimum $\times T$ der Periode befindet sich der Ausstrom, und ist, da dieser konstant ist, dem Schlagvolumen gleichzusetzen.

$$SV = T \cdot f_0$$

{ Formel 6 }

$$\text{Volumen pro Minute} = f_0 \cdot 60$$

Dies ist ein interessantes Ergebnis, denn nicht die Amplitude der Pulswelle bestimmt die Strömung, sondern das Maximum der Steigung der Kurve von $V(t)$. Die Strömung pro Periode kann ohne Berechnung nur durch Einzeichnen einer Linie, als Verlängerung des Maximums der Steigung der Kurve, bestimmt werden. (s. Abb.11). Das Abfangen mit $t=0$ und $t=T$ ergibt das Volumen pro Periode (66,103,1,92,17,67,115,105).

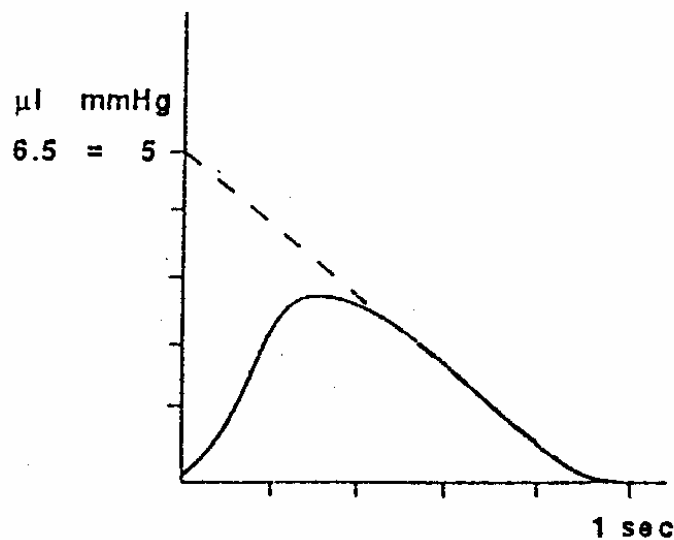


Abb.Nr. 11: Darstellung des Pulsschlagvolumens abgefangen mit $t = 0$ und $t = T$

2.2.4 Messung von Blutdruck und Puls

- Die indirekte Blutdruckmessung nach Riva-Rocci/Korotkow erfolgte mit einer um den Oberarm gelegten aufblasbaren Gummimanschette welche mit einem Manometer verbunden ist. Die Messung erfolgte in sitzender Position der Probanden.
- Durch manuelle Palpation der A. radialis wurden die Pulsschläge pro Minute bestimmt.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Mit Beendigung der Datenerhebung d.h. der Messung von Puls, Blutdruck, Kontrastsensitivität, Augeninnendruck und den OBF-Parametern bei 30 gesunden Probanden, 15 in der Experimentalgruppe und 15 in der Placebogruppe, wurden alle Ergebnisse statistisch ausgewertet. Bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden Balkendiagramme verwendet, deren unterschiedliche Schraffierungen den unterschiedlichen Meßzeitpunkten entsprechen. Jeder Graphik ist eine Tabelle übergeordnet aus der jeweils zur Placebogruppe und zur Experimentalgruppe Mittelwert, Median, Standardabweichung, Varianz, Minimum und Maximum, sowie 25% und 75% Quartil, zu entnehmen sind. Die entsprechenden Parameter wurden zu 4 unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen: **1t0** (Ausgangswert ohne Placebo- bzw. Latanoprostmedikation); **1t120** (120 Minuten nach Placebo-, bzw. Latanoprostmedikation); **8t0** (nach achttägiger Placebo-, bzw. Latanoprostmedikation); **8t120** (120 Minuten nach erneuter Applikation von Placebo bzw. Latanoprost). Für die einzelnen abhängigen Variablen ergibt sich ein zweifaktorielles varianzanalytisches Modell mit Meßwiederholungsfaktor. Damit können die Haupteffekte, zum einen Gruppe und Zeit und zum anderen die zu prüfende Wechselwirkung Zeit mal Versuchspersonengruppe statistisch auf Signifikanz überprüft werden. Bei einer signifikanten Wechselwirkung zwischen Gruppenfaktor und dem Meßwiederholungsfaktor Zeit würde die Differenz der beiden Gruppen über die Zeit variieren. Im Idealfall wäre einer Meßwertveränderung in der Experimentalgruppe feststellbar und keine Veränderung in der Placebogruppe. Diese Daten sind aus den Tabellen Test auf Innersubjekteffekte bzw. Zwischensubjekteffekte zu entnehmen. Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit dem SPSS-Programm Version 7.5.2.

3.2. Alters-, Geschlechts- und Augenverteilung

Die Alters-, Geschlechts-, und Augenverteilung ist aus der Tabelle *Beschreibung der Stichprobe* zu entnehmen. Es nahmen 13 Männer und 17 Frauen an der Studie teil, davon wurden per Zufallsauswahl 7 Männer der Placebogruppe und 6 Männer der Experimentalgruppe zugeteilt. Bei den Frauen wurden per Zufallsauswahl 8 der Placebogruppe und 9 der Experimentalgruppe zugeteilt. (siehe Tabelle 1). Das Gesamtdurchschnittsalter lag bei 26,20 Jahren, in der Placebogruppe lag das Durchschnittsalter bei 24,87 Jahren in der Experimentalgruppe bei 27,53 Jahren. In der Placebogruppe zeigte sich eine Altersverteilung von 22 bis 29 Jahren. In der Experimentalgruppe zeigte sich hingegen eine Altersverteilung von 23 bis 48 Jahren. Die Augenverteilung bei 30 gemessenen Augen liegt bei 20 rechten Augen und 10 linken Augen. Per Zufallsauswahl befanden sich in der Placebogruppe 12 rechte und 3 linke Augen und in der Experimentalgruppe 8 rechte und 7 linke Augen.

Tab. 1: Deskriptive Statistik der Altersverteilung

Häufigkeitstabelle Altersverteilung

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Placebo	Gültig	22	1	6,7	6,7	6,7
		23	3	20,0	20,0	26,7
		24	2	13,3	13,3	40,0
		25	5	33,3	33,3	73,3
		26	1	6,7	6,7	80,0
		27	2	13,3	13,3	93,3
		29	1	6,7	6,7	100,0
	Gesamt	15	100,0	100,0		
Gesamt			15	100,0		
Experimentalgruppe	Gültig	23	1	6,7	6,7	6,7
		24	3	20,0	20,0	26,7
		25	3	20,0	20,0	46,7
		26	3	20,0	20,0	66,7
		27	3	20,0	20,0	86,7
		36	1	6,7	6,7	93,3
		48	1	6,7	6,7	100,0
	Gesamt	15	100,0	100,0		
Gesamt			15	100,0		

Tab. 2: Deskriptive Statistik der Augenverteilung

Häufigkeitstabelle Augenverteilung

Gruppe			Häufigkeit	Prozent
Placebo	Gültig	rechts	12	80,0
		links	3	20,0
		Gesamt	15	100,0
	Gesamt			15
Experimentalgruppe	Gültig	rechts	8	53,3
		links	7	46,7
		Gesamt	15	100,0
	Gesamt			15

Tab. 3: Deskriptive Statistik der Geschlechtsverteilung

Häufigkeitstabelle Geschlechtsverteilung

Gruppe		Häufigkeit	Prozent	
Placebo	Gültig	männlich	7	46,7
		weiblich	8	53,3
		Gesamt	15	100,0
	Gesamt	15	100,0	
Experimentalgruppe	Gültig	männlich	6	40,0
		weiblich	9	60,0
		Gesamt	15	100,0
	Gesamt	15	100,0	

3.3 Intraokularer Druck

Der intraokulare Druck wurde zu den vier Meßzeitpunkten gemessen. Bei der ersten Messung ergab sich ein Mittelwert von 15,80 mmHg und ein Median von 16,00 mmHg in der Placebogruppe. In der Experimentalgruppe lag der Mittelwert der ersten Messung des intraokularen Druckes bei 14,60 mmHg, der Median bei 14,00mmHg. Bei der zweiten Messung, lag der Mittelwert der Placebogruppe bei 14,33 mmHg und der Median bei 14,00 mmHg, in der Experimentalgruppe lag der Mittelwert bei 13,80 mmHg und der Median bei 14,00 mmHg. In der dritten Messung lag der Mittelwert in der Placebogruppe bei 14,67 mmHg und der Median bei 14,00, in der Experimentalgruppe lag hier der Mittelwert mit 12,07 mmHg und der Median mit 12,00 deutlich niedriger. Der dritte Meßwert gibt Aufschluß über die Langzeitwirkung des Medikamentes. Zum vierten Meßzeitpunkt lag der Mittelwert in der Placebogruppe bei 13,93 mmHg und der Median bei 14,00 mmHg, in der Experimentalgruppe lag der Mittelwert mit 11,20 mmHg und dem Median von 12,00 mmHg wieder deutlich niedriger. Das Gesamtmaximum des intraokularen Druckes lag in der Placebogruppe bei 22 mmHg und in der Experimentalgruppe bei 20 mmHg. Das Gesamtminimum belief sich in derPlacebogruppe auf 9 mmHg und in der Experimentalgruppe auf 8 mmHg.

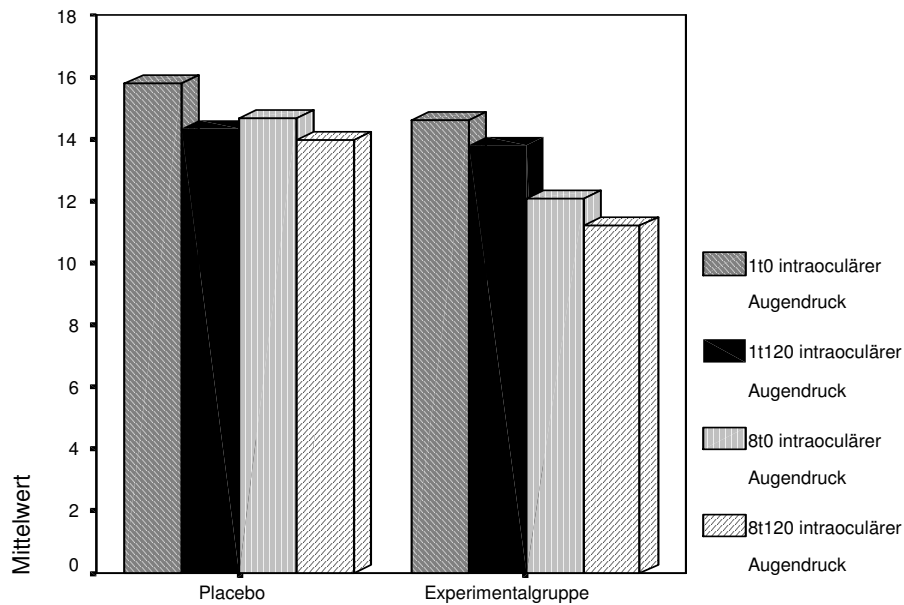


Diagramm 1: Balkendiagramm des intraokularen Druckes betrachtet, über vier Meßzeitpunkte getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe

Tab. 4: Deskriptive Daten des intraokularen Augendruckes

Deskriptive Statistik intraokularer Druck

Gruppe		N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Varianz	Min	Max	Quartile	
									25 %	75 %
Placebo	1t0	15	15,80	16,00	2,43	5,89	13	22	14	16
	1t120	15	14,33	14,00	2,82	7,95	10	19	12	17
	8t0	15	14,67	14,00	3,35	11,24	10	21	12	18
	8t120	15	13,93	14,00	2,89	8,35	9	19	12	16
Experimentalgruppe	1t0	15	14,60	14,00	2,72	7,40	10	20	13	16
	1t120	15	13,80	14,00	2,60	6,74	10	20	12	15
	8t0	15	12,07	12,00	2,52	6,35	9	20	10	13
	8t120	15	11,20	12,00	1,57	2,46	8	13	10	12

Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Versuchspersonengruppe und dem Meßwiederholungsfaktor Zeit, ergibt sich für den Faktor Zeit eine signifikante Änderung ($p=0,000$). Für den Faktor Versuchspersonengruppe ergibt sich ebenfalls eine signifikante Änderung ($p=0,037$). Für die in dieser Studie entscheidende Wechselwirkung zwischen Zeit x Versuchspersonengruppe ergibt sich eine Signifikanz von ($p=0,036$). Diese Wechselwirkung resultiert über die Veränderung der Mittelwertsdifferenzen über die Zeit. Diese sind bei **1t0** 1,2, bei **1t120** bei 0,53, bei **8t0** bei 2,6 und bei **8t120** bei 2,73. Damit ist eine signifikante intraokulare Druckminderung gegenüber der Kontrollgruppe über die Zeit nachzuweisen.

Tab. 5: Daten des intraokularen Druckes bei Testung der Innersubjekteffekte

Tests der Innersubjekteffekte

Maß: IOD

Quelle	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
ZEIT	112,200	3	37,400	12,86	,000	38,584	1,000
ZEIT * VPG	26,033	3	8,678	2,984	,036	8,953	,686
Fehler(ZEIT)	244,267	84	2,908				

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

Tab.6: Daten des intraokularen Druckes bei Testung der Zwischensubjekteffekte

Tests der Zwischensubjekteffekte

Maß: IOD

Transformierte Variable: Mittel

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
VPG	93,633	1	93,633	4,810	,037	4,810	,563
Fehler	545,067	*	19,467				

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

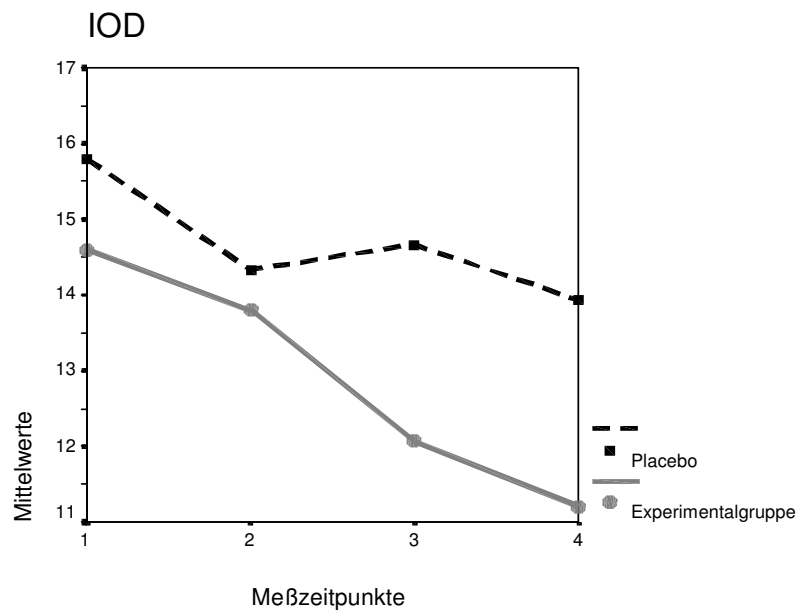


Diagramm 2: Liniendiagramm des intraokularen Druckes über vier Meßzeitpunkte betrachtet, getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe

Tab.7: Darstellung der Mittelwertdifferenzen beim intraokularen Druck

Zeit	Δ IOD
1to	1,2 mmHg
1t120	0,53 mmHg
8to	2,6 mmHg
8t120	2,73 mmHg

Aufgrund der signifikanten Wechselwirkung in der varianzanalytischen Auswertung wurde zusätzlich der T-Test für verbundene Stichproben gerechnet, um die Veränderung innerhalb der einzelnen Gruppen zwischen den verschiedenen Meßzeitpunkten auf Signifikanz zu prüfen. Da die vorliegenden Werte des intraokularen Druckes normalverteilt sind, ist der T-Test dem Wilcoxon-Test vorzuziehen, denn dieser verfügt über eine höhere Teststärke. Die Voraussetzung der Normalverteilung für den T-Test wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests geprüft. Bei dieser Prüfung ergibt sich in der **Placebogruppe** ein nicht signifikantes Ergebnis von 1t0 gegen 8t0 ($p=0,129$), ein signifikantes Ergebnis von 1t0 gegen 1t120 ($p=0,017$), ein nicht signifikantes von 8t0 gegen 8t120 von ($p=0,188$) und ein signifikantes Ergebnis von 1t0 gegen 8t120 ($p=0,043$). In der **Experimentalgruppe** zeigt sich ein signifikantes Ergebnis von 1t0 gegen 8t0 ($p=0,009$), ein nicht signifikantes Ergebnis von 1t0 gegen 1t120 ($p=0,183$), ein nicht signifikantes Ergebnis von 8t0 gegen 8t120 ($p=0,155$) und ein signifikantes Ergebnis von 1t0 gegen 8t120 ($p=0,000$).

Tab.8: Daten des intraokularen Druckes bei T-Test für gepaarte Stichproben

T-Test bei gepaarten Stichproben des intraokularen Augendruckes

Gruppe			Mittelwert	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Placebo	Paaren	1t0	15,80	15	2,43	,63
		1t120	14,33	15	2,82	,73
	Paaren	8t0	14,67	15	3,35	,87
		8t120	13,93	15	2,89	,75
	Paaren	1t0	15,80	15	2,43	,63
		8t0	14,67	15	3,35	,87
	Paaren	1t0	15,80	15	2,43	,63
		8t120	13,93	15	2,89	,75
Experimentalgruppe	Paaren	1t0	14,60	15	2,72	,70
		1t120	13,80	15	2,60	,67
	Paaren	8t0	12,07	15	2,52	,65
		8t120	11,20	15	1,57	,40
	Paaren	1t0	14,60	15	2,72	,70
		8t0	12,07	15	2,52	,65
	Paaren	1t0	14,60	15	2,72	,70
		8t120	11,20	15	1,57	,40

3.4 Kontrastsensitivität

Die Ergebnisse der Bestimmung der Kontrastsensitivität zu den vier Meßzeitpunkten sind aus den folgenden Tabellen zu entnehmen. Der Mittelwert der Kontrastsensitivität verändert sich in der Placebogruppe über die vier Meßzeitpunkte von 1,72 auf 1,76 und der Median bleibt bei 1,70 unverändert. In der Experimentalgruppe tritt eine Veränderung über die vier Meßzeitpunkte der Mittelwerte 1,74 auf 1,80 auf, wobei der Median auch hier bei 1,70 unverändert bleibt.

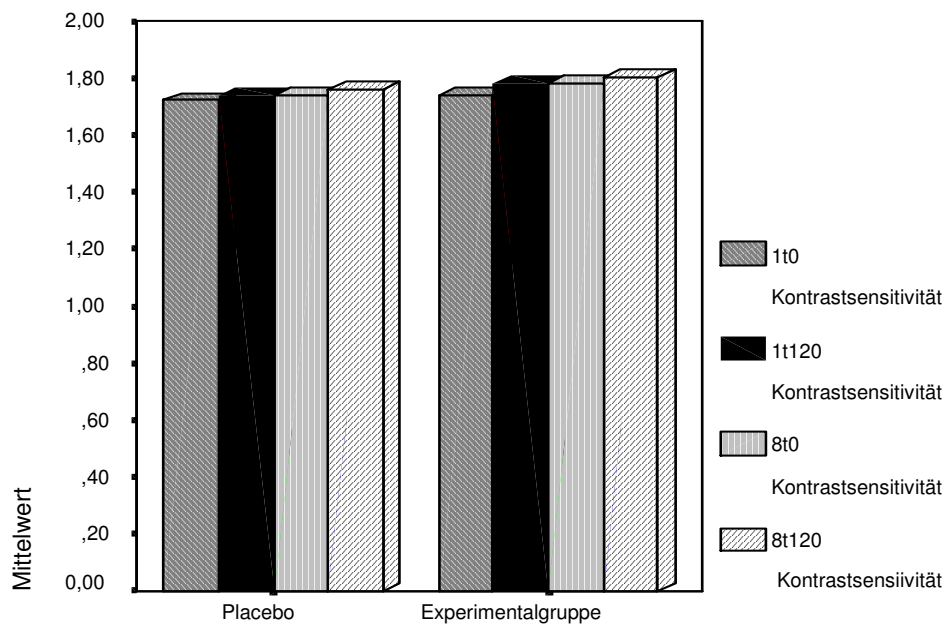


Diagramm 3: Balkendiagramm- Kontrastsensitivität über vier Meßzeitpunkte betrachtet, getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe

Tab. 9: Deskriptive Daten der Kontrastsensitivität

Deskriptive Statistik Kontrastsensitivität

Gruppe		N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Varianz	Min	Max	Quartile	
									25%	75%
Placebo	1t0	15	1,7200	1,7000	,1373	1,9E-02	1,40	2,00	1,70	1,70
	1t120	15	1,7400	1,7000	,1549	2,4E-02	1,40	2,00	1,70	1,70
	8t0	15	1,7400	1,7000	,1549	2,4E-02	1,40	2,00	1,70	1,70
	8t120	15	1,7600	1,7000	,1242	1,5E-02	1,70	2,00	1,70	1,70
Experimentalgruppe	1t0	15	1,7400	1,7000	,1920	3,7E-02	1,40	2,00	1,70	2,00
	1t120	15	1,7800	1,7000	,1781	3,2E-02	1,40	2,00	1,70	2,00
	8t0	15	1,7800	1,7000	,1373	1,9E-02	1,70	2,00	1,70	2,00
	8t120	15	1,8000	1,7000	,1464	2,1E-02	1,70	2,00	1,70	2,00

Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Versuchspersonengruppe und dem Meßwiederholungsfaktor Zeit ergibt sich für den Faktor Zeit keine signifikante Änderung ($p=0,183$). Für den Faktor Versuchspersonengruppe ergab sich ebenfalls keine signifikante Änderung ($p=0,491$). Für die in dieser Studie entscheidende Wechselwirkung zwischen Zeit und Versuchspersonengruppe ergibt sich keine Signifikanz ($p=0,593$).

Tab. 10: Daten der Kontrastsensitivität bei Testung der Innersubjekteffekte

Tests der Innersubjekteffekte

Maß: Kontrastsensitivität

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
ZEIT	3,825E-02	3	1,275E-02	1,889	,138	5,667	,473
ZEIT * VPG	2,250E-03	3	7,500E-04	,111	,953	,333	,069
Fehler(ZEIT)	,567	84	6,750E-03				

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

Tab. 11: Daten der Kontrastsensitivität bei Testung der Zwischensubjekteffekte

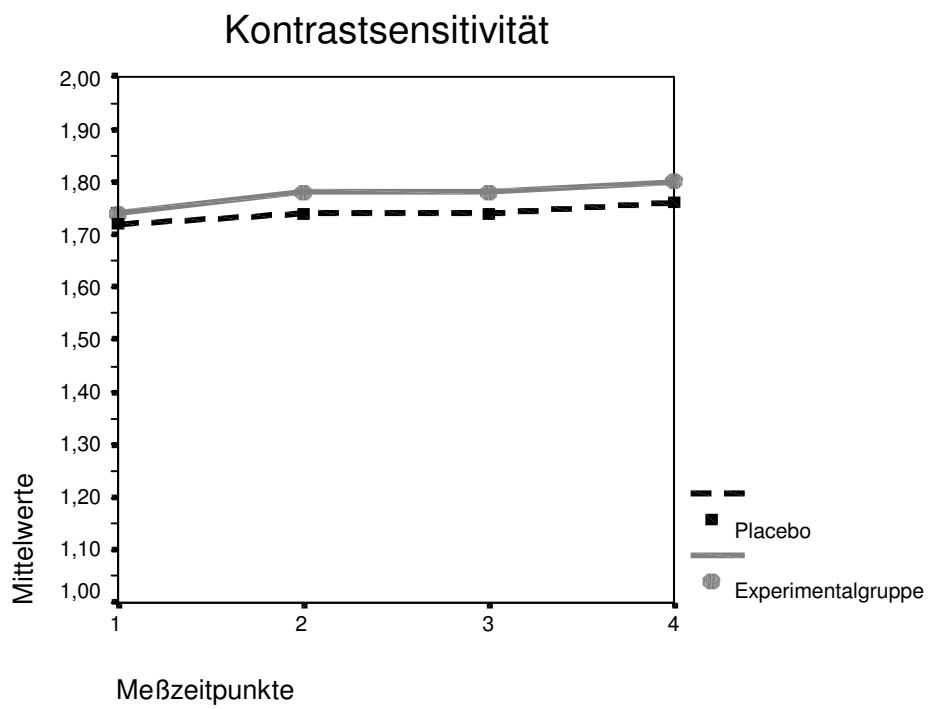
Tests der Zwischensubjekteffekte

Maß: KON

Transformierte Variable: Mittel

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
VPG	3,675E-02	1	3,675E-02	,488	,491	,488	,104
Fehler	2,109	28	7,532E-02				

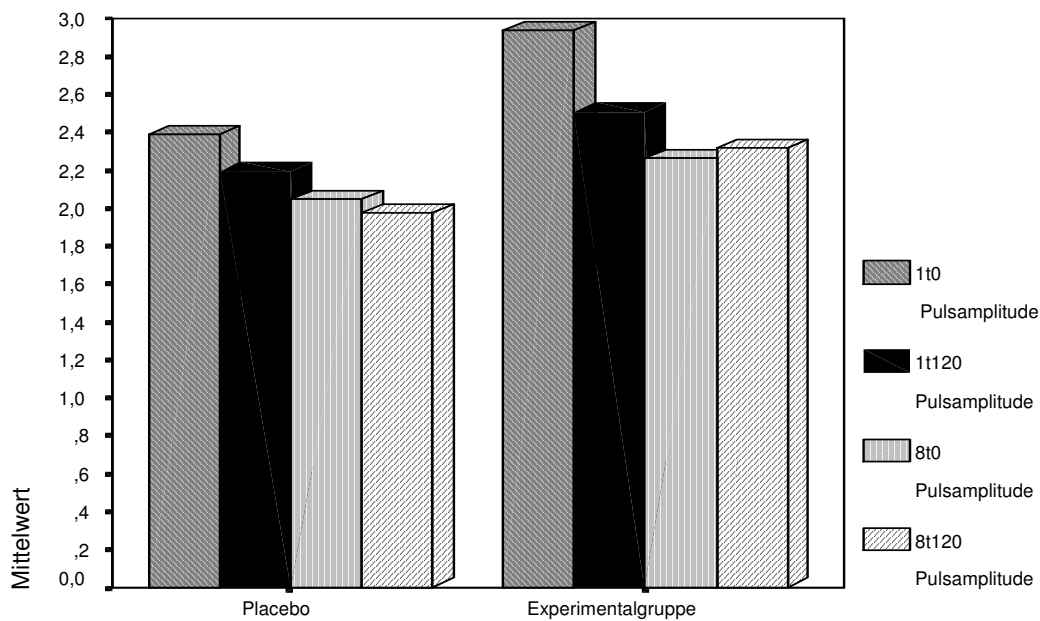
a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet



**Diagramm 4: Liniendiagramm der Kontrastsensitivität über vier Meßzeitpunkte
getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe**

3.5 Pulsamplitude

Der Mittelwert der ersten Messung der Pulsamplitude in der Placebogruppe liegt bei 2,39 mmHg und der Median bei 2,20 mmHg, bei der Experimentalgruppe liegt der Mittelwert bei 2,93 mmHg und der Median bei 2,70 mmHg. Die zweite Messung ergibt in der Placebogruppe einen Mittelwert von 2,19 mmHg und einen Median von 2,10 mmHg, in der Experimentalgruppe ergibt sich ein Mittelwert von 2,51 mmHg und ein Median von 2,60 mmHg. Die dritte Messung zeigt in der Placebogruppe einen Mittelwert von 2,05 mmHg und einen Median von 2,10 mmHg, in der Experimentalgruppe einen Mittelwert von 2,26 mmHg und einen Median von 2,10 mmHg. Die vierte Messung ergibt schließlich in der Placebogruppe einen Mittelwert von 1,97 mmHg und einen Median von 2,00 mmHg, in der Experimentalgruppe einen Mittelwert von 2,31 mmHg und einen Median von 2,10 mmHg. Das Gesamtmaximum in der Placebogruppe liegt bei 4,90 mmHg, in der Experimentalgruppe bei 5,00 mmHg. Das Gesamtminimum liegt in der Placebogruppe bei 0,80 mmHg in der Experimentalgruppe bei 0,70 mmHg.



**Diagramm 5: Balkendiagramm der Pulsamplitude über vier Meßzeitpunkte betrachtet
getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe**

Tab. 12: Deskriptive Daten der Pulsamplitude

Deskriptive Statistik der Pulsamplitude

Gruppe		N	Mittelwert	Median	Standard- abweich- ung	Varianz	Min	Max	Quartile	
									25%	75%
Placebo	1t0	15	2,3867	2,2000	,8425	,7098	1,50	4,90	1,80	2,80
	1t120	15	2,1933	2,1000	,7166	,5135	1,10	4,00	1,80	2,40
	8t0	15	2,0467	2,1000	,7444	,5541	,80	3,60	1,50	2,40
	8t120	15	1,9733	2,0000	,6419	,4121	1,00	3,10	1,40	2,40
Experimentalgruppe	1t0	15	2,9333	2,7000	,9147	,8367	1,80	4,80	2,10	3,30
	1t120	15	2,5067	2,6000	,9558	,9135	,70	5,00	1,90	3,00
	8t0	15	2,2600	2,1000	,7998	,6397	1,00	3,90	1,70	2,70
	8t120	15	2,3133	2,1000	,7482	,5598	1,20	3,90	1,80	2,70

Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Versuchspersonengruppe und dem Meßwiederholungsfaktor Zeit ergibt sich für den Faktor Zeit eine signifikante Änderung ($p=0,000$). Für den Faktor Versuchspersonengruppe ergibt sich keine signifikante Änderung ($p=0,186$). Für die in dieser Studie entscheidende Wechselwirkung zwischen Zeit und Versuchspersonengruppe ergibt sich ebenfalls keine Signifikanz ($p = 0,485$).

Tab. 13: Daten der Pulsamplitude bei Testung der Innersubjekteffekte

Tests der Innersubjekteffekte

Maß: Pulsamplitude

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
ZEIT	5,259	3	1,753	9,814	,000	29,442	,997
ZEIT * VPG	,441	3	,147	,822	,485	2,467	,221
Fehler(ZEIT)	15,005	84	,179				

^a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

Tab. 14: Daten der Pulsamplitude bei Testung der Zwischensubjekteffekte

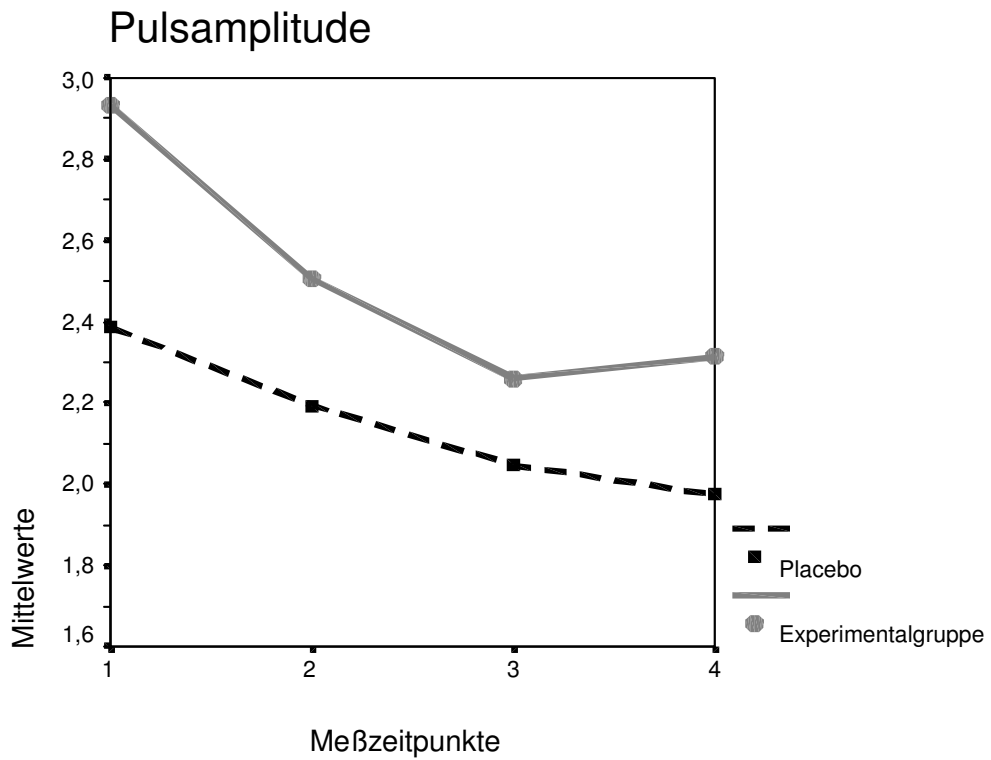
Tests der Zwischensubjekteffekte

Maß: Pulsamplitude

Transformierte Variable: Mittel

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
VPG	3,745	1	3,745	1,842	,186	1,842	,259
Fehler	56,944	28	2,034				

^a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet



**Diagramm 6: Liniendiagramm der Pulsamplitude über vier Meßzeitpunkte
getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe**

3.6 Pulsvolumen

Das Pulsvolumen weist in der Placebogruppe zum ersten Meßzeitpunkt einen Mittelwert von 5,22 µl und einen Median von 5,10 µl in der Placebogruppe auf in der Experimentalgruppe einen Mittelwert von 6,34 µl und einen Median von 6,00 µl, auf. Zum zweiten Meßzeitpunkt liegt der Mittelwert in der Placebogruppe bei 4,99 µl und der Median bei 4,50 µl, in der Experimentalgruppe ist der Mittelwert bei 6,07 µl und der Median bei 5,90µl. Beim dritten Meßzeitpunkt liegt der Mittelwert in der Placebogruppe bei 4,83 µl und der Median bei 4,30µl, in der Experimentalgruppe ist der Mittelwert bei 6,21µl und der Median bei 6,30 µl. Beim vierten Meßzeitpunkt befindet sich der Mittelwert des Pulsvolumens in der Placebogruppe bei 4,83 µl und der Median bei 4,60 µl, in der Experimentalgruppe liegt der Mittelwert bei 6,25 µl und der Median bei 6,00 µl. Das Gesamtmaximum liegt in der Placebogruppe 2,00 µl in der Experimentalgruppe bei ebenfalls 2,00 µl. Das Gesamtminimum liegt in der Placebogruppe bei 1,40 µl und in der Experimentalgruppe ebenfalls bei 1,40 µl.

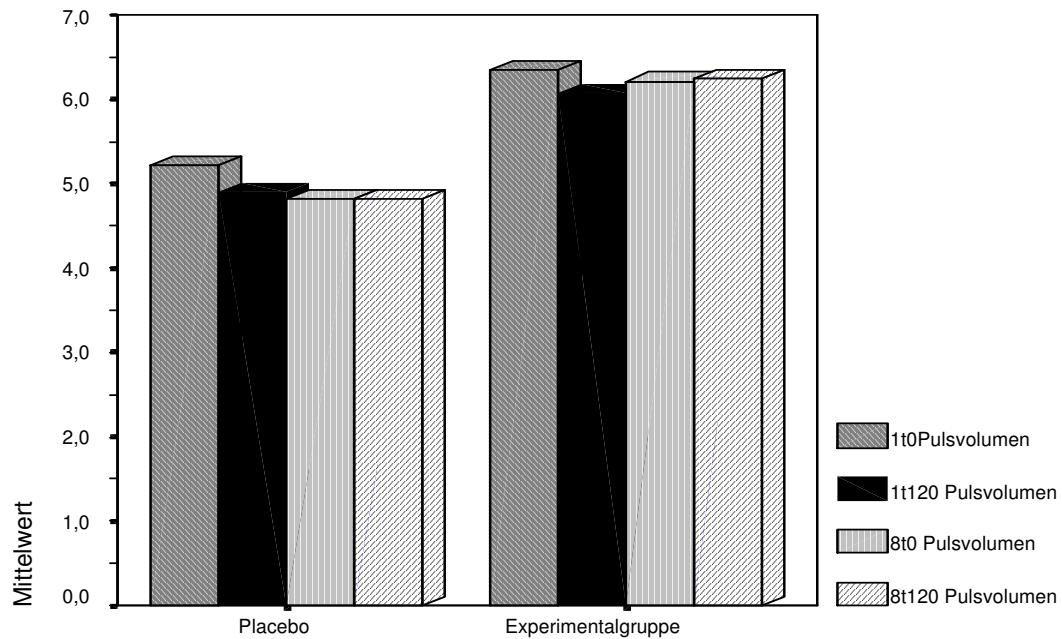


Diagramm 7: Balkendiagramm des Pulsvolumens über vier Messzeitpunkte betrachtet getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe

Tab. 15: Deskriptive Daten des Pulsvolumens
Deskriptive Statistik des Pulsvolumens

Gruppe		N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Varianz	Min	Max	Quartile	
									25%	75%
Placebo	1t0	15	5,2200	5,1000	1,9173	3,6760	2,00	9,70	3,90	5,70
	1t120	15	4,9000	4,5000	1,1433	1,3071	3,00	6,90	4,10	5,90
	8t0	15	4,8267	4,3000	2,2458	5,0435	2,10	9,00	3,50	5,10
	8t120	15	4,8267	4,6000	1,4523	2,1092	2,30	7,20	3,60	6,40
Experimentalgruppe	1t0	15	6,3400	6,0000	1,7912	3,2083	3,90	9,80	4,80	7,40
	1t120	15	6,0733	5,9000	2,1039	4,4264	1,90	11	4,80	7,00
	8t0	15	6,2133	6,3000	1,5422	2,3784	4,30	9,80	5,00	7,10
	8t120	15	6,2467	6,0000	1,6435	2,7012	3,90	10	5,00	7,60

Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Versuchspersonengruppe und dem Meßwiederholungsfaktor Zeit ergibt sich für den Faktor Zeit keine signifikante Änderung ($p=0,753$). Für den Faktor Versuchspersonengruppe ergibt sich eine signifikante Änderung ($p=0,023$). Für die in dieser Studie entscheidende Wechselwirkung zwischen Zeit und Versuchspersonengruppe ergibt sich keine Signifikanz ($p=0,945$).

Tab.16: Daten des Pulsvolumens bei Testung der Innersubjekteffekte

Tests der Innersubjekteffekte

Maß: Pulsvolumen

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
ZEIT	1,626	3	,542	,400	,753	1,201	,126
ZEIT * VPG	,509	3	,170	,125	,945	,376	,072
Fehler(ZEIT)	113,658	84	1,353				

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

Tab. 17: Daten des Pulsvolumens bei Testung der Zwischensubjektfaktoren

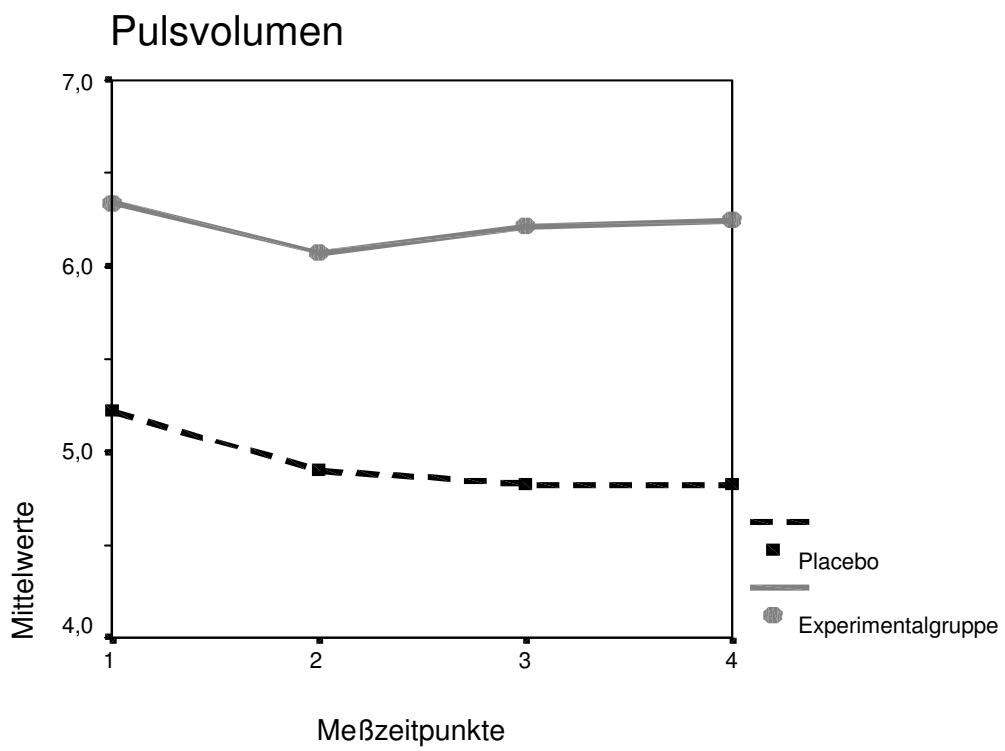
Tests der Zwischensubjekteffekte

Maß: Pulsvolumen

Transformierte Variable: Mittel

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
VPG	48,769	1	48,769	5,829	,023	5,829	,645
Fehler	234,245	28	8,366				

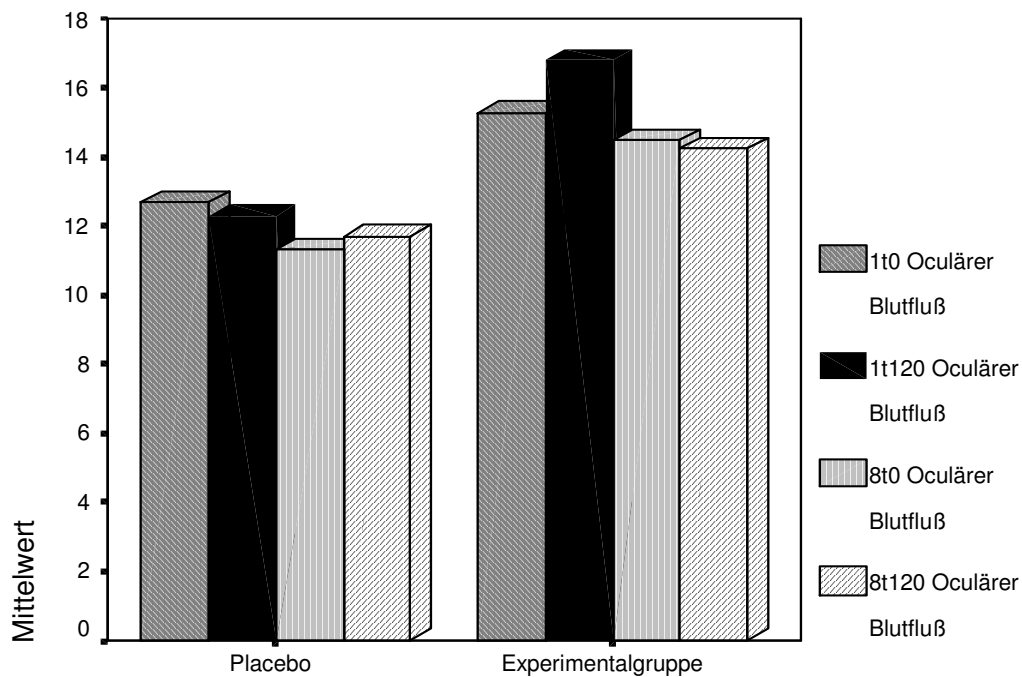
a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet



**Diagramm 8: Liniendiagramm des Pulsvolumens über vier Meßzeitpunkte
getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe**

3.7 Okulärer Blutfluß

Der okuläre Blutfluß, der sich aus den beiden vorher interpretierten Parametern ermitteln läßt, weist in der Placebogruppe in der ersten Messung einen Mittelwert von 12,67 $\mu\text{l/s}$ und einen Median von 11,80 $\mu\text{l/s}$, in der Experimentalgruppe einen Mittelwert von 15,26 $\mu\text{l/s}$ und einen Median von 13,50 $\mu\text{l/s}$ auf. Die zweite Messung ergibt in der Placebogruppe einen Mittelwert von 12,28 $\mu\text{l/s}$ und einen Median von 12,50 $\mu\text{l/s}$, in der Experimentalgruppe einen Mittelwert von 16,78 $\mu\text{l/s}$ und einen Median von 13,80 $\mu\text{l/s}$. Die dritte Messung zeigt in der Placebogruppe einen Mittelwert von 11,31 $\mu\text{l/s}$ und einen Median von 10,40 $\mu\text{l/s}$, in der Experimentalgruppe einen Mittelwert des okulären Blutflusses von 14,47 $\mu\text{l/s}$ und einen Median von 14,90 $\mu\text{l/s}$. In der vierten Messung ergibt sich in der Placebogruppe ein Mittelwert von 11,69 $\mu\text{l/s}$ und ein Median von 11,70 $\mu\text{l/s}$. Das Gesamtmaximum des Okulären Blutflusses liegt in der Placebogruppe bei 20,10 $\mu\text{l/s}$, in der Experimentalgruppe bei 36,60 $\mu\text{l/s}$. Das Gesamtminimum liegt in der Placebogruppe bei 7,90 $\mu\text{l/s}$ und in der Experimentalgruppe bei 6,10 $\mu\text{l/s}$.



Versuchspersonengruppe

Diagramm 9: Balkendiagramm des okulären Blutflusses über vier Meßzeitpunkte betrachtet getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe

Tab. 18: Deskriptive Daten des okulären Blutflusses

Deskriptive Statistik des okulären Blutflusses

Gruppe		N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Varianz	Min	Max	Quartile	
									25%	75%
Placebo	1t0	15	12,6667	11,8000	3,2071	10,2852	7,90	20,1	10,9	13,6
	1t120	15	12,2800	12,5000	2,2240	4,9460	8,60	16,5	10,3	13,9
	8t0	15	11,3133	10,4000	2,9125	8,4827	8,00	18,1	9,40	11,8
	8t120	15	11,6933	11,7000	2,6421	6,9807	8,60	18,2	9,20	13,3
Experimentalgruppe	1t0	15	15,2600	13,5000	4,3587	18,9983	11	23,6	12,1	17,4
	1t120	15	16,7800	13,8000	7,5576	57,1174	6,10	36,6	12,1	22,9
	8t0	15	14,4733	14,9000	2,8499	8,1221	10	19,7	12,0	16,2
	8t120	15	14,2200	13,6000	4,1722	17,4074	9,20	27,1	12,0	16,2

Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Versuchspersonengruppe und dem Meßwiederholungsfaktor Zeit ergibt sich für den Faktor Zeit keine signifikante Änderung ($p=0,136$). Für den Faktor Versuchspersonengruppe ergibt sich eine signifikante Änderung ($p=0,007$). Für die in dieser Studie entscheidende Wechselwirkung zwischen Zeit und Versuchspersonengruppe ergibt sich keine Signifikanz ($p=0,601$).

Tab. 19: Daten des okulären Blutflusses bei Testung der Innersubjekteffekte

Tests der Innersubjekteffekte

Maß: Okulärer Blutfluß

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
ZEIT	57,281	3	19,094	1,899	,136	5,696	,475
ZEIT * VPG	18,847	3	6,282	,625	,601	1,874	,175
Fehler(ZEIT)	844,680	84	10,056				

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

Tab. 20: Daten des okulären Blutflusses bei Testung der Zwischensubjekteffekte

Tests der Zwischensubjekteffekte

Maß: Okulärer Blutfluß

Transformierte Variable: Mittel

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
306,241	306,241	1	306,241	8,506	,007	8,506	,804
Fehler	1008,078	28	36,003				

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

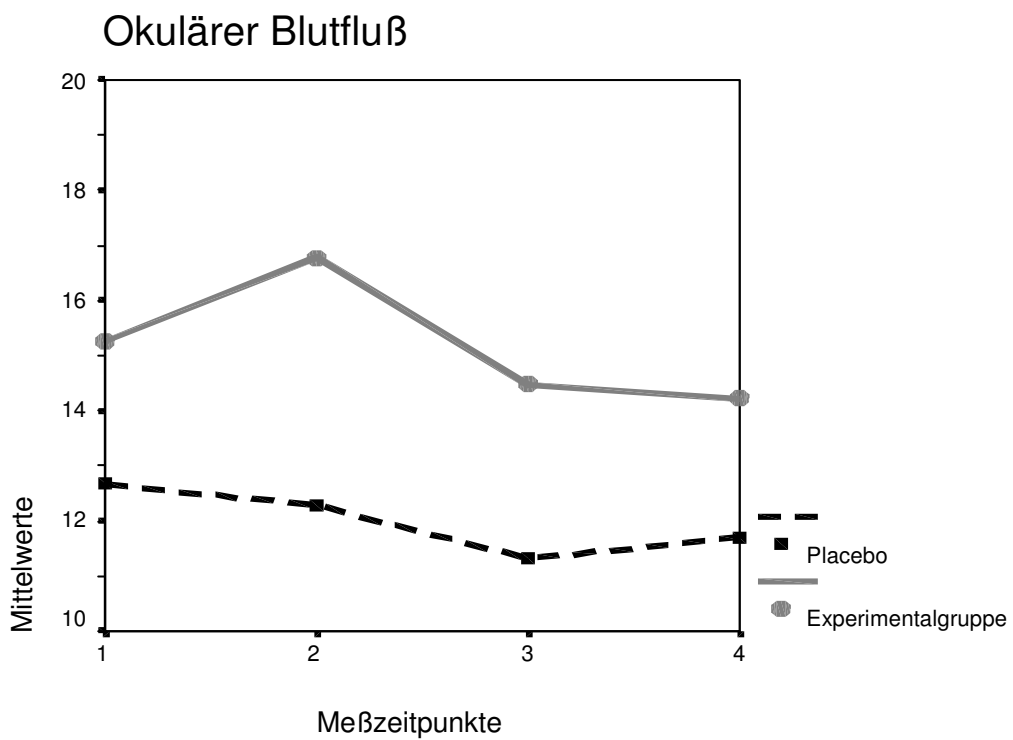


Diagramm 10: Liniendiagramm des okulären Blutflusses über vier Meßzeitpunkte betrachtet, getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe

3.8 Systemische Parameter

3.8.1 Puls

Der Mittelwert des Pulses in der Placebogruppe liegt in der ersten Messung bei 70,87 Schläge/min der Median bei 72,00 Schläge/min der über den gesamten Meßzeitraum konstant bleibt, in der Experimentalgruppe liegt der Mittelwert bei 72,40 Schläge/min und der Median bei 72,00 Schläge/min. In der zweiten Messung ergibt sich in der Placebogruppe ein Mittelwert von 69,87 Schläge/min und in der Experimentalgruppe ein Mittelwert von 73,00 Schläge/min und ein Median von 72,00 Schläge/min. Die dritte Messung ergibt in der Placebogruppe einen Mittelwert von 71,80 Schläge/min, in der Experimentalgruppe einen Mittelwert von 70,33 und einen Median von 69,00 Schläge/min. In der vierten Messung liegt der Mittelwert der Placebogruppe bei 72,27 Schläge/min in der Experimentalgruppe liegt der Mittelwert bei 70,73 Schläge/min und der Median bei 66,00 Schläge/min. Das Gesamtmaximum liegt in der Placebogruppe bei 104 Schläge/min und in der Experimentalgruppe bei 96 Schläge/min. Das Gesamtminimum liegt in der Placebogruppe bei 53 Schläge/min und in der Experimentalgruppe bei 54 Schläge/min.

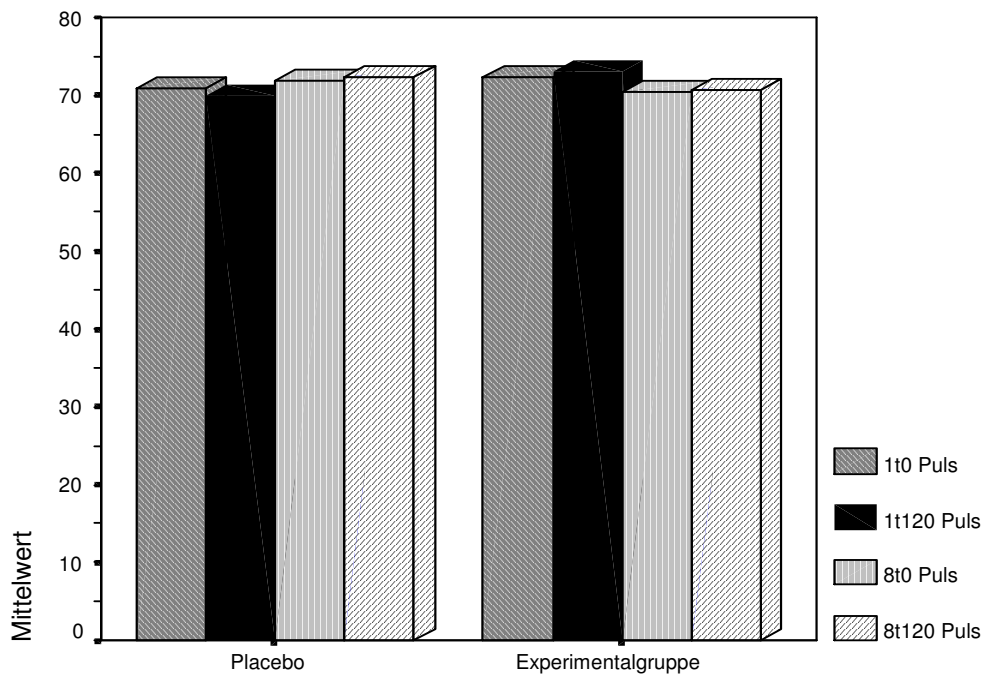


Diagramm 11: Balkendiagramm des Pulses über vier Meßzeitpunkte betrachtet getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe

Tab. 21: Deskriptive Daten des Pulses

Deskriptive Statistik Puls

Gruppe		N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Varianz	Min	Max	Quartile	
									25%	75%
Placebo	1t0	15	70,87	72,00	9,78	95,55	53	96	66,00	76,00
	1t120	15	69,87	72,00	6,42	41,27	60	80	66,00	73,00
	8t0	15	71,80	72,00	11,05	122,17	53	90	66,00	84,00
	8t120	15	72,27	72,00	12,89	166,07	59	104	60,00	75,00
Experimentalgruppe	1t0	15	72,40	72,00	7,22	52,11	60	88	66,00	76,00
	1t120	15	73,00	72,00	7,79	60,71	60	90	72,00	78,00
	8t0	15	70,33	69,00	6,65	44,24	60	88	66,00	72,00
	8t120	15	70,73	66,00	11,88	141,07	54	96	61,00	78,00

Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Versuchspersonengruppe und dem Meßwiederholungsfaktor ergibt sich für den Faktor Zeit keine signifikante Änderung ($p=0,992$). Für den Faktor Versuchspersonengruppe ergibt sich ebenfalls keine signifikante Änderung ($p=0,875$). Für die in dieser Studie entscheidenden Wechselwirkungen zwischen Zeit und Versuchspersonengruppe ergibt sich keine Signifikanz ($p=0,517$).

Tab. 22: Daten des Pulses bei Testung der Innersubjekteffekte

Tests der Innersubjekteffekte

Maß: PULS

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
ZEIT	5,292	3	1,764	,034	,992	,101	,056
ZEIT * VPG	119,825	3	39,942	,765	,517	2,296	,208
Fehler(ZEIT)	4384,633	84	52,198				

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

Tab. 23: Daten des Pulses bei Testung der Zwischensubjekteffekte

Tests der Zwischensubjekteffekte

Maß: PULS

Transformierte Variable: Mittel

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
VPG	5,208	1	5,208	,025	,875	,025	,053
Fehler	5740,033	28	205,001				

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

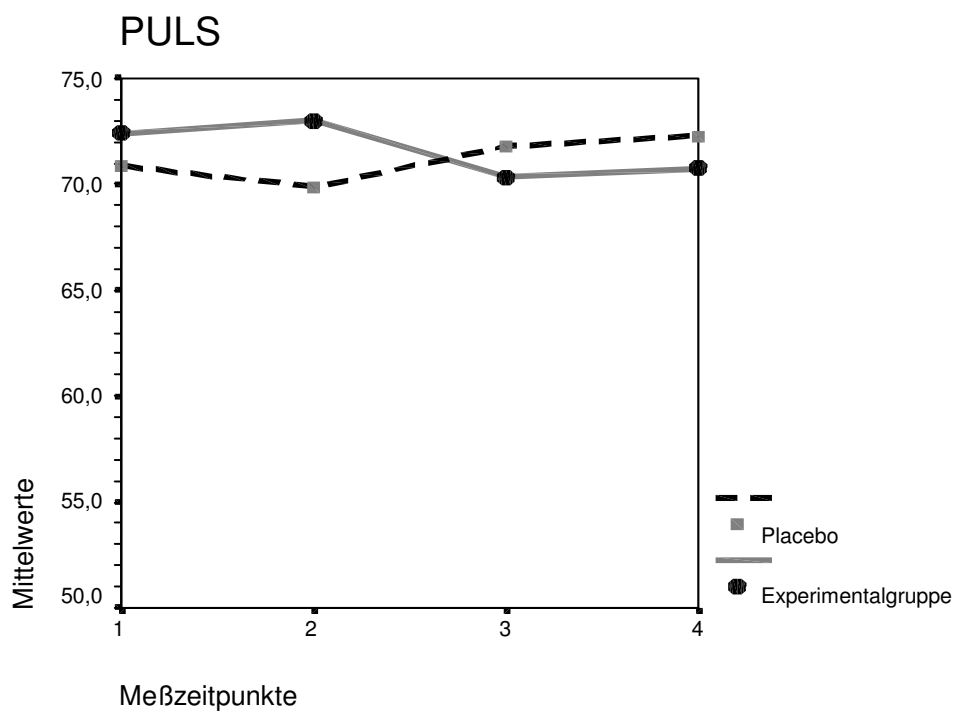


Diagramm 12: Liniendiagramm Pulses über vier Meßzeitpunkte betrachtet, getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe

3.8.2 Systolischer Blutdruck

Die Mittelwertschwankungen der Systole liegen über den gesamten Meßzeitraum betrachtet in der Placebogruppe in einem Bereich zwischen 113,67 mmHg und 119,33 mmHg, in der Experimentalgruppe in einem Bereich zwischen 114,33 mmHg und 120,67 mmHg. Der Median liegt in der Placebogruppe über den gesamten Meßbereich betrachtet, in einem Bereich zwischen 110,00 mmHg und 120,00 mmHg, in der Experimentalgruppe ebenso zwischen 110,00 mmHg und 120,00 mmHg. Das Gesamtmaximum liegt in der Placebogruppe bei 150 mmHg und in der Experimentalgruppe bei 140 mmHg. Das Gesamtminimum liegt in der Placebogruppe bei 90 mmHg und in der Experimentalgruppe bei 100 mmHg.

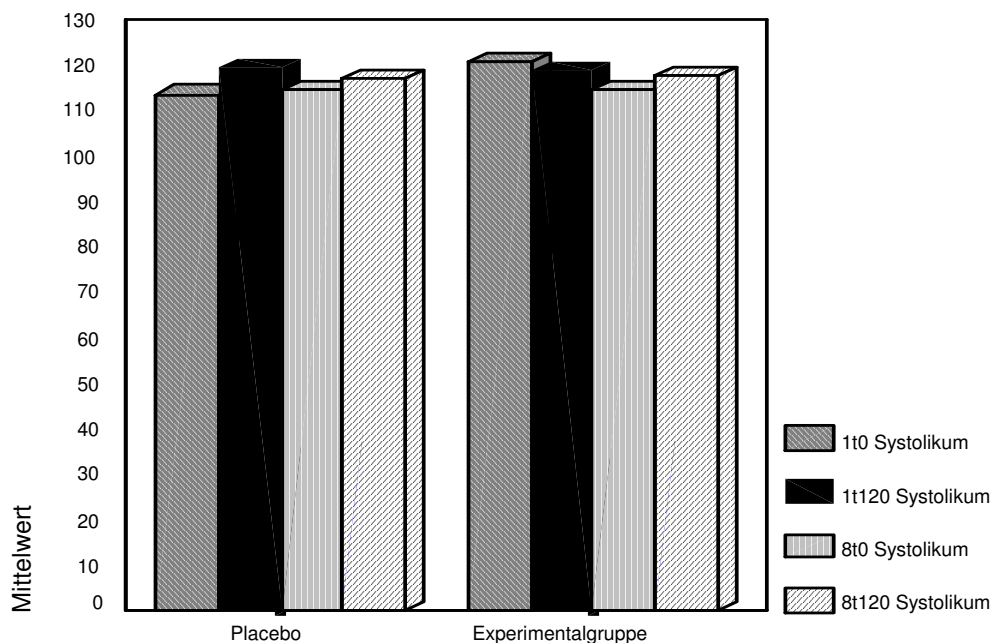


Diagramm 13 : Balkendiagramm des Systolischen Blutdrucks über vier Meßzeitpunkte betrachtet, getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe

Tab. 24: Deskriptive Daten des systolischen Blutdrucks
Deskriptive Statistik Systolischer Blutdruck

Gruppe		N	Mittelwert	Median	Standart- abweich- ung	Varianz	Min	Max	Quartile	
									25%	75%
Placebo	1t0	15	113,67	110,00	12,88	165,95	90	150	110	115
	1t120	15	119,33	120,00	15,45	238,81	90	150	110	130
	8t0	15	114,67	120,00	10,60	112,38	90	130	110	120
	8t120	15	117,00	110,00	8,82	77,86	110	135	110	120
Experimentalgruppe	1t0	15	120,67	120,00	11,63	135,24	100	140	110	130
	1t120	15	119,00	120,00	9,67	93,57	110	135	110	130
	8t0	15	114,33	110,00	10,83	117,38	100	140	110	120
	8t120	15	117,67	110,00	12,94	167,38	100	140	110	130

Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Versuchspersonengruppe und dem Meßwiederholungsfaktor Zeit ergibt sich für den Faktor Zeit keine signifikante Änderung ($p=0,187$). Für den Faktor Versuchspersonengruppe ergibt sich ebenfalls keine signifikante Änderung ($p=0,613$). Für die in dieser Studie entscheidende Wechselwirkung zwischen Zeit und Versuchspersonengruppe ergibt sich keine Signifikanz($p=0,254$).

Tab.25: Daten des systolischen Blutdrucks bei Testung der Innersubjekteffekte

Tests der Innersubjekteffekte

Maß: Systolischer Blutdruck

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
ZEIT	332,292	3	110,764	1,6	,187	4,913	,416
ZEIT * VPG	280,625	3	93,542	1,4	,254	4,149	,355
Fehler(ZEIT)	5680,833	84	67,629				

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

Tab. 26: Daten des systolischen Blutdruckes bei Testung der Zwischensubjekteffekte

Tests der Zwischensubjekteffekte

Maß: Systolischer Blutdruck

Transformierte Variable: Mittel

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
VPG	91,875	1	91,875	,261	,613	,261	,078
Fehler	9839,167	28	351,399				

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

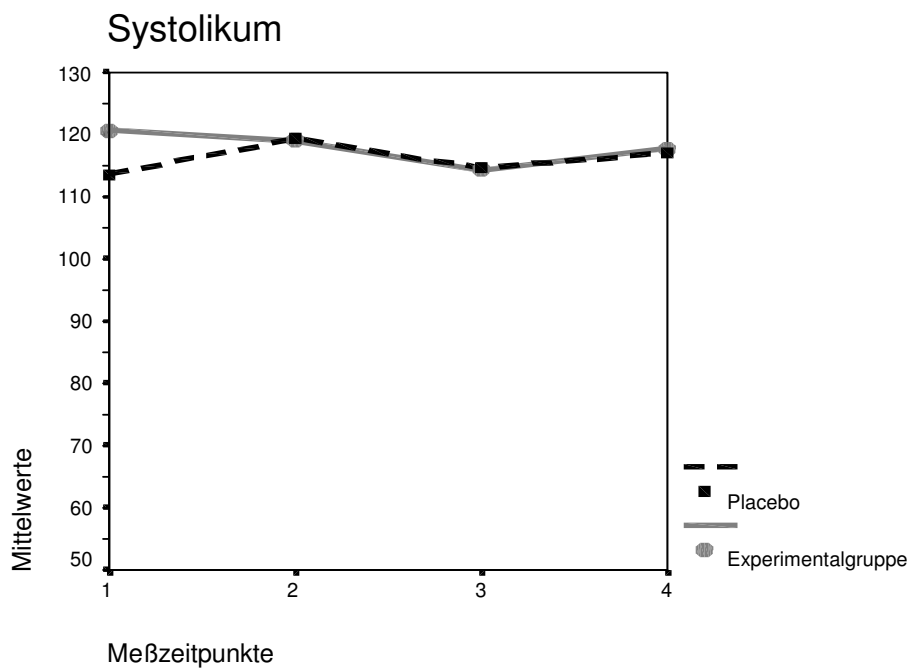


Diagramm 14: Liniendiagramm des systolischen Blutdrucks über vier Meßzeitpunkte betrachtet, getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe

3.8.3 Diastolischer Blutdruck

Die Mittelwertschwankungen der Diastole liegen über den gesamten Meßzeitraum betrachtet in der Placebogruppe zwischen 69,67 mmHg und 74,00 mmHg, in der Experimentalgruppe zwischen 72,67 mmHg und 74,00 mmHg. Der Median liegt über den gesamten Meßzeitraum betrachtet in der Placebogruppe konstant bei 70,00 mmHg, in der Experimentalgruppe zwischen 70,00 mmHg und 75,00 mmHg. Das Gesamtmaximum liegt in der Placebogruppe bei 90 mmHg und in der Experimentalgruppe bei 95 mmHg. Das Gesamtminimum liegt in der Placebogruppe bei 60 mmHg und in der Experimentalgruppe ebenfalls bei 60 mmHg.

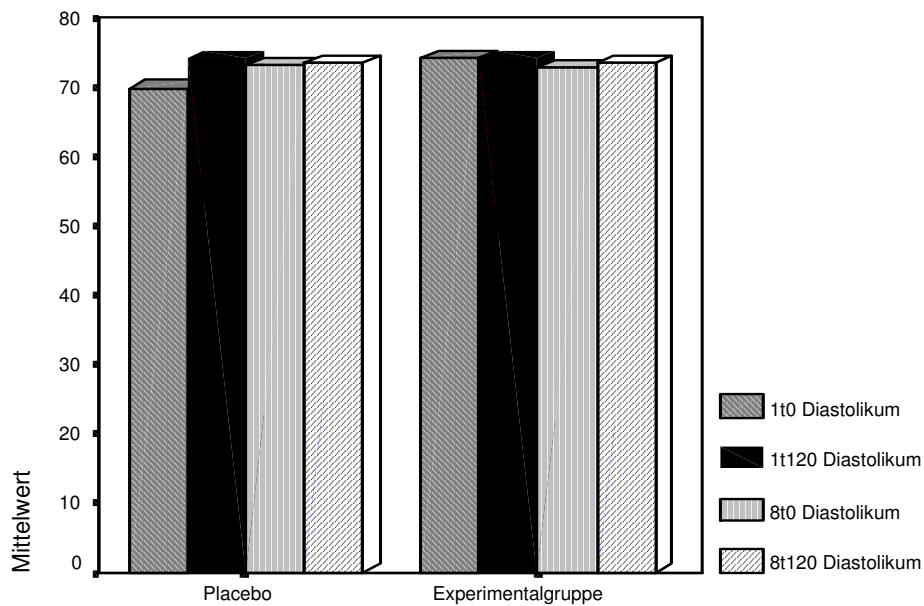


Diagramm 15 : Balkendiagramm des diastolischen Blutdruckes über vier Meßzeitpunkte betrachtet, getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe

Tab. 27: Deskriptive Daten des diastolischen Blutdruckes

Deskriptive Statistik Diastolikum

Gruppe		N	Mittelwert	Median	Standard-abweich-ung	Varianz	Min	Max	Quartile	
									25 %	75 %
Placebo	1t0	15	69,67	70,00	7,19	51,67	60	90	65	70
	1t120	15	74,00	75,00	6,32	40,00	60	80	70	80
	8t0	15	73,00	70,00	6,49	42,14	60	80	70	80
	8t120	15	73,33	70,00	4,88	23,81	70	80	70	80
Experimentalgruppe	1t0	15	74,00	70,00	8,70	75,71	65	90	70	80
	1t120	15	74,00	70,00	7,84	61,43	65	95	70	80
	8t0	15	72,67	70,00	8,42	70,95	60	90	65	80
	8t120	15	73,33	75,00	6,45	41,67	65	80	65	80

Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Versuchspersonengruppe und dem Meßwiederholungsfaktor Zeit ergab sich für den Faktor Zeit keine signifikante Änderung ($p=0,542$). Für den Faktor Versuchspersonengruppe ergibt sich ebenfalls keine signifikante Änderung ($p=0,588$). Für die in dieser Studie entscheidende Wechselwirkung zwischen Zeit und Versuchspersonengruppe ergibt keine Signifikanz ($p=0,365$).

Tab. 28: Daten des diastolischen Blutdruckes bei Testung der Innersubjekteffekte

Tests der Innersubjekteffekte

Maß: Diastolischer Blutdruck

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
ZEIT	75,000	3	25,000	,721	,542	2,162	,197
ZEIT * VPG	111,667	3	37,222	1,073	,365	3,220	,281
Fehler(ZEIT)	2913,333	84	34,683				

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

Tab. 29: Daten des diastolischen Blutdruckes bei Testung der Zwischensubjekteffekte

Tests der Zwischensubjekteffekte

Maß: Diastolischer Blutdruck

Transformierte Variable: Mittel

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Nichtzentralitäts-Parameter	Beobachtete Schärfe ^a
VPG	30,000	1	30,000	,301	,588	,301	,083
Fehler	2790,000	28	99,643				

a. Unter Verwendung von Alpha = ,05 berechnet

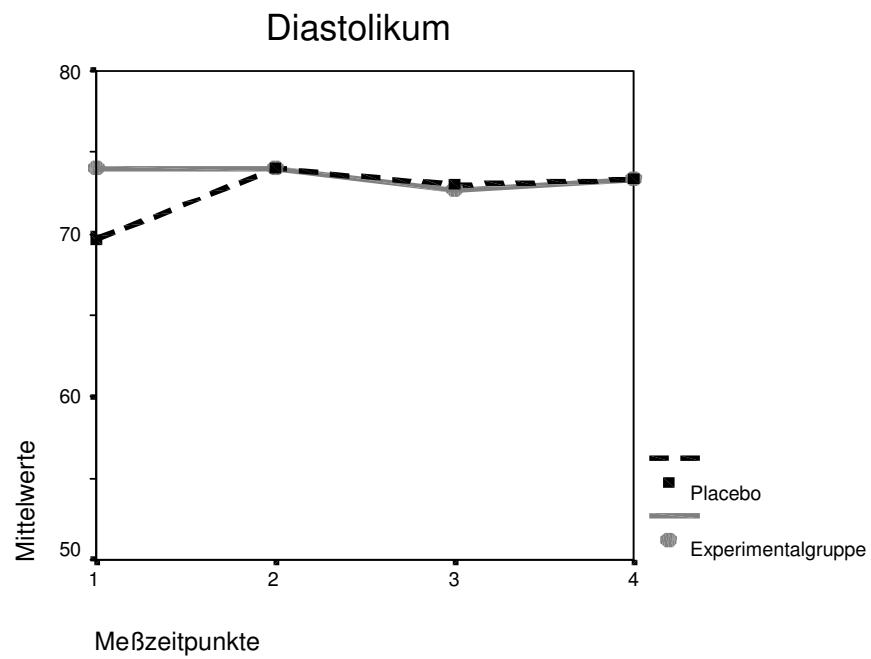


Diagramm 16: Liniendiagramm des diastolischen Blutdruckes über vier Meßzeitpunkte betrachtet, getrennt in Placebo- und Experimentalgruppe

4.Diskussion

Seit einigen Jahren mehren sich die Hinweise, daß neben einem erhöhtem Augeninnendruck auch hämodynamische Faktoren an der Pathogenese des glaukomatösen Sehnerven-, und Gesichtsfeldschadens beteiligt sind. Es sei dahingestellt, ob es sich bei den Perfusionsstörungen um einen primären oder sekundären Pathomechanismus des Glaukomschadens handelt, sicherlich ist es jedoch sinnvoll, hinsichtlich der vaskulären Theorie, ein antiglaukomatöses Medikament nicht nur nach seiner augeninnendrucksenkenden Wirkung, sondern auch hinsichtlich seiner Wirkung auf die Perfusion zu untersuchen. Da Latanoprost eine neue Generation der Glaukomtherapeutika darstellt, welche den uveoskleralen Abfluß im Auge verbessern, ist eine Erforschung der Wirkung dieses Medikamentes hinsichtlich der Perfusion des Auges von besonderer Wichtigkeit. Da außerdem bei Glaukompatienten eine verminderte Kontrastsensitivität festgestellt wurde, ist es wichtig zu erörtern, wie sich Latanoprost auf die Kontrastsensitivität auswirkt. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie sowohl die Kurzzeitwirkung als auch die Langzeitwirkung von Latanoprost hinsichtlich der Auswirkung auf die Perfusion und auf die Kontrastsensitivität getestet. Auf erwähnten vaskulären, und mechanischen Theorien basierenden Erkenntnissen wäre es sehr sinnvoll, wenn ein Glaukommedikament neben drucksenkenden Eigenschaften, auch perfusionssteigernde Eigenschaften aufweist, was sich eventuell positiv auf die Kontrastsensitivität auswirken könnte. Daher wurden in unserer Studie neben Augeninnendruck und systemischen Parametern (Puls, Blutdruck) auch Perfusionsparameter und Kontrastsensitivität getestet.

Zunächst ist eine kritische Betrachtung möglicher Fehlerquellen in der Methodik und im Versuchsablauf zur Beurteilung der erhaltenen Meßwerte notwendig. Eine exakte Perfusionsmessung ist im engeren Sinne nur durch Mikrosphärenversuche möglich, wobei eine derartige Versuchsanordnung in der Praxis schwer durchzuführen ist und den ethischen Richtlinien lediglich schwer gerecht werden könnte.

”Die Microsphären-Methode zur Bestimmung des Blutflusses, ist im Bezug auf die unterschiedlichen Anteile des Nervus opticus nicht ideal, jedoch existiert zur Zeit keine bessere Alternative” (41). So stellen Perfusionmessungen anhand der Fluoreszenzangiographie, Scanning-Laser-Ophthalmoskopie, Blaufeldentoptometrie, Doppler-Sonographie, Sauerstoffsättigungsmessung im Netzhautbereich, und auch die OBF-Messung Verfahren dar, die nur indirekt Rückschlüsse auf die okuläre Perfusion zulassen.

Mit dem OBF-Gerät der Firma Labs UK steht uns eine nicht invasive, mit einem geringen Zeitaufwand durchzuführende und eine gut reproduzierbare Methode zur Verfügung. Das OBF- Gerät der Firma LABS UK ist neu entwickelt und befähigt den okulären Blutfluß präzise zu bestimmen. Zu kritisieren wäre hier jedoch, daß dieses Verfahren lediglich exakte Meßwerte liefert, wenn sich der Augeninnendruck in einem Bereich von 15-25 mmHg befindet. Der sogenannte Tonographieeffekt beschreibt, daß bei wiederholter Messung falsch niedrige Werte resultieren. Dieser ist lediglich durch routinierte Anwendung des OBF-Gerätes und einer guten Compliance des Patienten gering zu halten. Der Volumenanstieg im Auge geht mit einer Druckveränderung im selbigen einher. Diese physiologische Gegebenheit ermöglicht den Einsatz des Pneumatotonographen, der den systolischen Einstrom und den diastolischen Ausstrom im Auge mißt, und wie schon gezeigt, von der Pulsamplitude das Pulsvolumen ableitet. Mit diesem Gerät ist es möglich, mehrere tausend Male pro Sekunde, den intraokularen Druck digital zu bestimmen. Damit wird deutlich, daß eine Volumenänderung mit einer Druckänderung im menschlichen Auge einhergeht, und gibt den okulären Blutfluß direkt wieder. Diese fundamentalen Gegebenheiten die zur Glaukomentstehung nicht unwesentlich beitragen, konnten bisher mit keiner geeigneten Methode bestimmt werden. Anhand dieser Theorien wird es möglich, zum einen Patienten mit Verdacht auf Glaukom nicht nur hinsichtlich des erhöhten intraokularen Druckes zu beurteilen, sondern mit Hilfe der OBF-Messung zu erörtern, ob der Blufuß im Auge evtl. vermindert ist. Diese vaskuläre Theorie kann somit explizit erörtert und belegt werden.

Zur Bestimmung der okulären Pulsamplitude und des okulären Pulsvolumens wurde das Ocular Blood Flow System nach Langham (OBF) angewandt, welches schon seit einigen Jahren im klinischen und wissenschaftlichen Einsatz ist. Das Prinzip des OBF's, ist wie schon erwähnt, ein Pneumotonograph, welcher auf der Mitte der Cornea aufgesetzt wird und so eine nahezu kontinuierliche Messung des intraokularen Druckes erlaubt. Die Augeninnendruckschwankungen zwischen Systole und Diastole ergeben die okuläre Pulsamplitude, die als Maß für das einströmende Blut ins Auge angesehen werden kann. Mit Hilfe von Druck-Volumen-Beziehungen wird schließlich der sog. pulsatile okuläre Blutfluß von den gemessenen Augeninnendruckschwankungen abgeleitet. Da das OBF-System ein nicht invasives Verfahren ist, kann man mit dieser Methode ohne größeren Aufwand intraokulare Blutflußparameter bestimmen. Allerdings ist zu kritisieren, daß man hiermit nur annäherungsweise exakte und der Realität entsprechende Meßwerte erhält. Das bedeutet, daß die OBF-Meßwerte nur limitiert mit den realen intraokularen Gegebenheiten übereinstimmen. Es existiert jedoch ein Verfahren das beim Menschen noch nicht zur Anwendung gekommen ist, welches die intraokularen Blutflußparameter im Auge exakt wiedergeben kann. Es handelt sich hier um die Methode der Injektion von radioaktiven Mikrosphären, deren radioaktive Eigenschaften dann intraokular bestimmt werden und einen genauen Meßwert liefern, der den Rückschluß auf den okulären Blutfluß ermöglicht. Somit kann man das OBF-System nur als eine annähernde Meßmethode okulärer Blutflußparameter betrachten.

Das OBF-System nach Langham ist somit ein ideales nicht invasives Verfahren zur Erkennung okulärer Durchblutungsstörungen. Der Tonographieeffekt bei mehrmaligen Meßversuchen kann falsch niedrige Werte ergeben. Desweiteren sind keine Störvariablen zu beachten, da das Meßgerät nur bei optimalem Sitz des Meßköpfchens und einer geringen Standardabweichung die Meßung als gültig bezeichnet. Da das OBF-Gerät eine voll automatische Meßung durchführt, scheiden Geräteparameter und methodische Faktoren als mögliche Fehlerquellen aus.

Bei der Messung der Kontrastsensitivität sind zahlreiche Fehlerquellen zu kritisieren:

Schon bei Anbringung der Tafel mußte darauf geachtet werden, daß sich diese bei der durchzuführenden Messung in Augenhöhe zu befinden hat. Aufgrund der unterschiedlichen Größe der einzelnen Probanden war schon eine unterschiedliche Voraussetzung vorhanden. Es müßte möglich sein die Tafel in der Höhe zu variieren, so daß sie dem jeweiligen Probanden in der Höhereinstellung optimal anzupassen wäre. Die einheitliche Beleuchtung der Tafel erfolgte dadurch, daß der Raum eine Tageslicht unabhängige Beleuchtung erhielt die den Leuchtstärkekriterien der Tafel gerecht wurden. Auch mögliche Blendungseffekte wurden durch optimale Lokalisation der Tafel zur Leuchtquelle ausgeschaltet. Der Abstand des Probanden von einem Meter zur Tafel wurde durch eine Markierung sichergestellt. Zu kritisieren wäre jedoch die Zeit die jedem Proband zur Identifikation der Pelli-Robson-Letter-Chart eingeräumt wurde, denn es wurde nicht vereinheitlicht wieviel Zeit jeder Proband benötigte, um an die Grenze seiner individuellen Kontrastsensitivität zu gelangen. Es waren individuelle zeitliche Schwankungen zu erkennen, allerdings wurden die vorgeschriebenen 8 Minuten nicht überschritten. Eine mögliche Fehlerquelle stellt ferner die Art der Augenabdeckung bei monokularer Testung dar, denn diese erfolgte durch den Probanden selbst dadurch traten durch zu festes Drücken auf den Augapfel Irritationen auf. Eine Standardisierung z.B. durch Anbringung einer dafür vorgesehenen Augenabdeckung könnte diese Fehlerquelle ausschließen. Ansonsten ist die Kontrastsensitivität durch die Anwendung der Pelli-Robson-Tafel einfach zu bestimmen.

Die allgemeine Struktur der Studiendurchführung die im 10 Minuten Abstand für jeden Probanden organisiert wurde, war nicht immer gegeben, da sich durch Meßverzögerungen verspätete Meßungen nicht vermeiden ließen. Der zeitliche Rahmen müßte für jeden Probanden, um derartige Zeitfehler zu unterbinden, großzügiger organisiert werden.

Einflüsse durch besondere individuelle Kreislaufsituationen oder auch durch Klimafaktoren, Kaffeegenuß, Rauchgewohnheiten und Sport sind ebenfalls nicht berücksichtigt worden und könnten ebenfalls zu wesentlichen Meßunterschieden beitragen.

Die Gruppe der Probanden war, bis auf eine Probandin deren Alter von 48 Jahren über dem der Grundgesamtheit lag, einheitlich. Bei dieser Probandin ist die Wahrscheinlichkeit für eine Glaukomerkrankung bzw. systemische oder okuläre Perfusionsstörungen als höher einzuschätzen als bei der Grundgesamtheit und ein Einfluß auf die Ergebnisse ist nicht auszuschließen, der sich jedoch da es sich lediglich um eine Probandin der gesamten Gruppe handelt, nicht wesentlich auswirkt.

Der Stichprobenumfang ist als zu klein zu kritisieren, da mit einer größeren Anzahl von Probanden die Möglichkeit bestünde Veränderungen signifikant zu ersehen. Je größer der Stichprobenumfang gestaltet ist, desto repräsentativer gestaltet sich das Ergebnis. Die Studiendauer ist als zu kurz zu kritisieren, denn auch eine längere Studiendauer liefert repräsentativere Ergebnisse und Aussagen über einen möglichen Wirkungsverlust des Medikamentes. Eine Studie beispielsweise über die Dauer von 6 Monaten, wäre hinsichtlich des Wirkungsprofils aussagekräftiger, jedoch hinsichtlich der Nebenwirkung insbesondere der Irispigmentation ethisch schwer zu vertreten, da es sich um gesunde junge Probanden handelt und der Pathomechanismus der Irispigmentation noch nicht vollständig geklärt zu sein scheint.

Auch ist es sehr schwer nachzuvollziehen, ob die jeweiligen Probanden, die mit der Aufforderung einmal zur Nacht Latanoprost zu tropfen ein Latanoprostfläschchen ausgehändigt bekommen haben, diesen Anweisungen tatsächlich Folge geleistet haben. Im Gegensatz zu anderen Glaukommedikamenten stellt Latanoprost ein Glaukommedikament dar, welches nur einmal täglich appliziert werden muß, was die Compliance der Patienten erheblich fördert und einen äußerst positiven Aspekt für ein Glaukomtherapeutikum darstellt.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß Latanoprost den Augeninnendruck bei gesunden jungen Probanden signifikant senkt, die Kontrastsensitivität keine signifikante Änderung aufweist und auch keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Perfusionsänderung zu verzeichnen sind. Die systemischen Parameter Puls, diastolischer und systolischer Blutdruck zeigen ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse.

Da bei der Pathogenese des Glaukoms neben rein mechanischen (Druck) auch vaskuläre Faktoren eine wesentliche Rolle spielen, wird seit einigen Jahren die Möglichkeit einer medikamentösen Verbesserung der okulären Perfusionsverhältnisse bei Glaukompatienten diskutiert. Die Perfusion der Papillenregion unterliegt einer Autoregulation, die bei Glaukompatienten primär beeinträchtigt ist. Hinsichtlich des Einflusses der Glaukomtherapeutika auf die okuläre Perfusion, existieren viele Studien die zu unterschiedlichsten Ergebnissen geführt haben.

Es existiert ein breites Spektrum, hier nur einige Beispiele:

Nach Timololgabe wurde eine Abnahme des pulsatilen choroidalen Blutflusses, der ca. 80% des gesamten Blutflusses ausmacht, bei Gesunden und bei Glaukompatienten (124,85), sowie eine signifikant negative Beeinflussung beinahe sämtlicher Netzhautkreislaufzeiten und eine Verschlechterung der Mikrozirkulation im Bereich der Macula bei Gesunden beobachtet (94). Nach Levobunololgabe wurde mit der Methode der Laser-Doppler-Flowmetry nach Riva bei gesunden Probanden keine signifikante Änderung des Blutflusses am Nervus opticus beobachtet, es zeigte sich hingegen ein signifikant senkender Einfluß sowohl auf den diastolischen Blutdruck, als auch auf die Herzfrequenz (61). In Studien mit Ca-Antagonisten, z.B. Nimopidine, zeigte sich eine positive Auswirkung auf die Kontrastsensitivität jedoch keine Auswirkung auf die okuläre Durchblutung gemessen mit der Laser-Doppler-Flowmetry nach Riva (86). Studien mit Dorzolamid, einem topischen Carboanhydrasehemmer, zeigten, daß dieses Medikament sowohl den intraokularen Druck, als auch die Perfusionsverhältnisse am Sehnervenkopf, durch Erhöhung des Kohlendioxidgehaltes in Retina und Papille verbessert, und damit Verbesserung des Gesichtsfeldes und der Kontrastsensitivität einhergehen (60).

Auch Studien mit Betaxolol zeigten, daß dieses Medikament hinsichtlich der augeninnendrucksenkenden Wirkung und der Perfusionssteigerung wirksam ist.

Da basierend auf der vaskulären Theorie, die Äthiologie des Glaukoms nicht unwesentlich durch Perfusionsstörungen bzw. Autoregulationsstörungen beeinflusst wird, sollte ein Glaukommedikament neben der drucksenkenden Wirkung auch hinsichtlich der Auswirkung auf die Perfusion beurteilt werden.

Ein Glaukommedikament, welches zum einen den Augeninnendruck signifikant senkt, zum anderen aber die Perfusion signifikant vermindert, kann nach bestehender vaskulärer Theorie nicht als optimales Glaukommedikament eingestuft werden. Optimal wäre sowohl eine drucksenkende Wirkung basierend auf der schon erwähnten mechanischen Theorie, als auch eine perfusionssteigernde Wirkung basierend auf der schon erwähnten vaskulären Theorie.

Die augeninnendrucksenkende Wirkung von Latanoprost wurde anhand mehrerer Studien aufgezeigt (2,3,4,5,7,9,12,22,23,24,26,28,31,32,36,38,58,68, 80,81,108, 112, 113,114,116,117,118,119), jedoch existieren in der Literatur nur wenige Hinweise auf die Auswirkung von Latanoprost auf die okuläre Perfusion(126,127). Dieser Aspekt wurde an zahlreichen oben aufgeführten Studien mit Glaukomtherapeutika wie z.B. Timolol, Betaxolol, Levobunolol, Dorzolamid und Nimodipin untersucht.

In unserer durchgeführten Studie zeigten sich hinsichtlich der Perfusion keine signifikanten Änderungen. Allerdings kann bei Augengesunden wie in unserer Studie, nicht von einer gestörten Autoregulation ausgegangen werden, so daß weitere Studien an Glaukompatienten nötig sind, um Erkenntnisse hinsichtlich der Wirkung von Latanoprost auf die Perfusion des Auges bei defekter Autoregulation aufzuzeigen. Zahlreiche Studien anderer Glaukommedikamente, die sich bei Gesunden als perfusionsmindernd erwiesen, erwiesen sich bei Glaukompatienten jedoch ebenfalls als perfusionsmindernd. Ob sich dieser Aspekt bei Latanoprost ebenfalls bestätigt, können nur weitere Studien an Glaukompatienten zeigen.

Die Wirkungsmechanismen von Latanoprost wurden durch einige Studien belegt: Die augeninnendrucksenkende Wirkung der bisher bekannten Antiglaukomatosa beruht häufig auf einer Reduktion der Kammerwasserproduktion bzw. einer Verbesserung des Kammerwasserabflusses über das Trabekelwerk.

Der augeninnendrucksenkende Wirkungsmechanismus von Latanoprost hingegen, erfolgt über eine Erhöhung des uveoskleralen Abflusses. Wie in einem Tierexperiment (111) gezeigt, wurde der uveosklerale Abfluß um das 3-3,5-fache über die natürlichen Kapazität hinaus durch Latanoprost gesteigert. Im Tierversuch wurde ferner deutlich, daß Latanoprost den trabekulären Abfluß vermindert und dieser zum uveoskleralen Abfluß umgeleitet wird (38).

Untersuchungen an Zellkulturen menschlicher Ziliarmuskelzellen (118) belegen, daß durch Latanoprost die Bindegewebszellen des Ziliarkörpers zur Kollagenasebildung angeregt werden, was die Auflösung der kollagenen Bindegewebsfibrillen möglicherweise erklärt.

Die Herkunft lytischer Enzyme im Bereich des Ziliarkörpers ist nicht bekannt jedoch weiß man, daß Makrophagen in der Lage sind Kollagenasen zu sezernieren und das Prostaglandine die Kollagenaseproduktion der Makrophagen regulieren (111).

Weitere Studien zeigen, daß Latanoprost die Transkription des Kollagenase- Gens, in Abhängigkeit der Dosis, in Zellkulturen von Ziliarmuskelzellen erhöht. Nach lokaler Applikation von Latanoprost, ist der durch die Kollagenaseproteine vermittelte erhöhte Abbau der Ziliarmuskel-Zwischenzellsubstanz, möglicherweise wesentlich an der Erhöhung des uveoskleralen Abflusses beteiligt (128). Die Wirkung von Latanoprost auf die okuläre Durchblutung war die Fragestellung unserer Studie, denn vaskuläre Risikofaktoren können, wie schon erwähnt, bei der Entwicklung glaukomatöser Schäden eine Rolle spielen. Daher wird der Einsatz von vasokonstriktorisch wirkenden Antiglaukomatosa lediglich nach Ausschluß vaskulärer Risikofaktoren empfohlen. Die Wirkung von PGE₂ und PGI sind als vasodilatatorisch bekannt, Latanoprost und Thromboxan sind abhängig vom Gefäßgebiet als potent vasokonstriktorisch bekannt.

Beim Menschen ist Latanoprost ein potenter Vasokonstriktor im Bereich der Lungenarterien und Venen. Über eine spezifische Wirkung von Latanoprost auf die okuläre Gefäßdynamik beim Menschen existieren bislang noch keine signifikanten Ergebnisse. Entsprechende Studien wären zur Erkenntnis der Wirkung von Latanoprost hinsichtlich der Gefäßdynamik notwendig, denn eine okuläre vasokonstriktorische Wirkung würde einen zusätzlichen Risikofaktor zur Glaukomerkrankung darstellen und die tatsächliche therapeutische Wirkung von Latanoprost in Frage stellen (44). Da in unserer Studie keine signifikante Änderung hinsichtlich der Perfusion zu verzeichnen ist, sind weitere Studien hinsichtlich dieser Fragestellung vor allem bei Glaukompatienten notwendig.

An Nebenwirkungen sind folgende zu verzeichnen: In einer Untersuchung an Kaninchen wurde festgestellt, daß Latanoprost eine UVB-induzierte Kataraktenwicklung deutlich verstärkt (9), daher ist bei der Verwendung von Latanoprost in der Glaukomtherapie durch weitere Studien über den genauen Wirkungsmechanismus der Prostaglandine über Nutzen und Risiko aufzuklären.

An systemischen Nebenwirkungen wurden Infektionen des oberen Respirationstraktes (ca.4%), Muskel-, Gelenk-, Rücken-, Brustschmerzen sowie allergische Hautreaktionen (1-2%), beschrieben (Gebrauchsinformation USA). Die lokale Verträglichkeit von Latanoprost ist als gut zu bezeichnen, dennoch traten im Vergleich zu Timolol vermehrt Epithelerosionen auf (117). Desweiteren traten an Nebenwirkungen bei 6-15% der Patienten einer 6-monatigen Studie, verschwommens Sehen, Brennen, Stechen, Jucken, konjuntivale Hyperämie, Fremdkörpergefühl, Keratitis punctata sowie Irispigmentierung auf (Gebrauchsinformation USA/Schweden). Der Einsatz von Prostaglandinderivaten ist hinsichtlich ihrer nachgewiesenen kanzerogenen Wirkung ebenso in Frage zu stellen. Die Tatsache, daß Prostaglandine zu einer starken Erhöhung der DNA-, RNA-, und Proteinsynthese in Karzinomzellen führen, könnte einen Hinweis darstellen, daß Prostaglandine durch Stimulierung der DNA-,RNA-,und Proteinsynthese in Karzinomzellen als Tumor-Promotoren wirken (69).

Als wichtigste lokale Nebenwirkung ist die verstärkte Irispigmentation zu erwähnen. In der Literatur wird die relative Auftretenswahrscheinlichkeit mit 10-20% beziffert, wobei diese Zahlen offensichtlich mit der Dauer der klinischen Studien zunehmen, da die Dunkelfärbung der Iris erst nach mehreren Wochen bis Monaten auftritt. Einige Autoren sehen lediglich ein kosmetisches Problem darin, während andere der Meinung sind Latanoprost erst nach Aufklärung der Ursache dieser Veränderung für die breite Anwendung zuzulassen. Eine explizite Aufklärung über diese Nebenwirkung wie auch in unserer Studie, sollte daher bei Anwendung stets erfolgen.

Da eine verstärkte Irispigmentation als Nebenwirkung lediglich bei längerer Anwendung auftritt, ist die kurze Dauer unserer Studie nur bedingt zu kritisieren, auch wenn es sich um gesunde junge Probanden handelte, hierbei sind Nutzen und Risiko abzuwägen !

Hinsichtlich dieses Aspektes traten in unserer Studie keine Irispigmentationen auf. Die Applikation von Latanoprost bei einer Dauer von 8 Tagen ist als unbedenklich hinsichtlich dieses Aspektes anzusehen.

Wenngleich aktuelle Studien, im Bezug auf die vermehrte Irispigmentation unter Latanoprostapplikation zeigen, daß es sich lediglich um eine Vermehrung der Melanozyten, nicht aber um eine vermehrte Zellproliferation handelt (69).

In der von uns durchgeführten Studie traten erfreulicherweise keine systemischen Nebenwirkungen und an lokalen Nebenwirkungen lediglich Juckreiz und Fremdkörpergefühl bei 3 Probanden auf.

Allerdings sind auch die als äußerst positiv einzustufenden Aspekte nicht außer acht zu lassen: Latanoprost zeigt gegenüber den oben aufgeführten Glaukomtherapeutika eine deutlich effektivere Drucksenkung und ist neben dem geringen Auftreten von lokalen sowie systemischen Nebenwirkungen, als optimal hinsichtlich der Anwendung einzustufen. Da Latanoprost lediglich einmal täglich verabreicht werden muß, kann die Compliance gegenüber den oben aufgeführten Medikamenten als äußerst gut eingeschätzt werden.

Die gezeigten Ergebnisse bestätigen die okuläre Drucksenkung von Latanoprost und zeigen desweiteren, daß Latanoprost keine signifikanten Wirkungen auf Perfusion, Kontrastsensitivität und die systemischen Parameter Puls und Blutdruck aufweist. Die Wirkung von Latanoprost auf die Perfusion bei Glaukompatienten, die eine gestörte Autoregulation aufweisen, bedarf der weiteren Aufklärung durch die Durchführung ähnlicher Studien an Glaukompatienten. Optimierung der Studiendurchführung durch einen vergrößerten Stichprobenumfang, eine längere Studiendauer, eine zeitliche Ausweitung der individuellen Untersuchung, sowie eine Standardisierung speziell bei Testung der Kontrastsensitivität, sind für weitere Studien erforderlich. Eine mögliche Perfusionssteigerung durch Latanoprost bei Glaukompatienten würde, basierend auf der vaskulären Theorie zur Entstehung des Glaukomschadens, einen erwünschten und äußerst positiven Effekt eines Glaukommedikamentes, neben seiner drucksenkenden Eigenschaft, bedeuten.

5. Zusammenfassung

Einfluß von Latanoprost auf okuläre Hämodynamik und Kontrastsensitivität bei Gesunden:

Neben einem erhöhten intraokularen Druck wird eine Perfusionsminderung des Sehnervenkopfes als pathogenetischer Faktor des Glaukomschadens postuliert. Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Einfluß von Latanoprost auf die okuläre Hämodynamik zu untersuchen.

Methode: In einer prospektiven, doppelt maskierten Studie, applizierten 15 Probanden Latanoprost AT, und 15 Probanden Placebo AT, 1x täglich zur Nacht für 8 Tage. Intraokularer Druck, Puls, Blutdruck, okuläre Pulsamplituden und Pulsvolumina und pulsatiler okulärer Blutfluß (OBF Labs UK) wurden initial (1t0), 120 min nach Tropfapplikation (1 t 120), nach 7 tägiger Therapie (8 t0) und 120 min nach erneuter Tropfapplikation (8 t 120) gemessen.

Die okulären Blutflußparameter wurden mit dem Ocular Blood Flow System (OBF Labs UK) bestimmt. Die Kontrastsensitivitätsbestimmung erfolgte mit der Pelli-Robson-Tafel. Die statistische Auswertung wurde mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse und dem T-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Ergebnisse: In der Latanoprost-Gruppe sank der intraokulare Druck signifikant ($p < 0,036$) zwischen beiden Gruppen über die Zeit. Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte eine Normalverteilung. Die Meßwerte des intraokularen Druckes in der Latanoprostgruppe sanken von 14,6mmHg auf 13,8/12,1/11,2,mmHg (1T0/1T120/8T0/8T120).

Der T-Test zeigte eine signifikante Drucksenkung im Vergleich von 1T0 zu 1T120 von ($p=0.09$) und im Vergleich von 1T0 zu 8T120 von ($p=0.00$). Die Parameter systolischer Blutdruck ($p=0.254$), diastolischer Blutdruck ($p=0.365$), Puls ($p=0.517$), Kontrastsensitivität ($p=0.593$), Pulsamplitude ($p=0.485$), Pulsvolumen ($p=0.945$) und pulsatiler okulärer Blutfluß, ($p=0,601$), zeigten keine statistischen signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen über die Zeit.

Schlußfolgerung: Während einer 8-tägigen Therapie mit Latanoprost kam es zu einem signifikanten Abfall des Augeninnendrucks bei gesunden Probanden. Okuläre Perfusionsparameter, systemische Parameter und Kontrastsensitivität zeigten keine signifikanten Unterschiede. Dies könnte auf eine intakte Autoregulation bei gesunden Probanden zurückzuführen sein. Daher sind weitere Studien an Glaukompatienten erforderlich.

6. Literaturverzeichnis

1. Aaslid R.

Transcranial Doppler Sonography.

Wien ,New York: Springer-Verlag (1987) 53-54

2. Alm A., Stjernschantz J.

The Skandinavian Latanoprost Study Group; Effects on intraocular pressure and side effects of 0,005% latanoprost once daily ,evening or morning.A comparism with timolol.

Ophthalmology 1995; 102:1743-52

3. Alm A., Widengard I., Kjellgren D., Söderström M., Friström B. , Heijl A., Stjernschantz J.

Latanoprost administered once daily caused a mainaines reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitanly with timolol.

Br J Ophthalmol 1995; 1: 12-16

4. Alm A., Villumsen J., Törnquist P., Mandahl A., Airaksinen J., TuulonenA., Marsk A., Resul G., Stjernschantz J.

Intraocular pressure-reducing effect of PhXA41 in patients with increased eye pressure.

Ophthalmology 1993; 9: 1312-17

5. Alm A , Villumsen J.

Effekts of topically applied PGF 2 α and ist isopropyl-ester on normal and glaucomatous eyes. In: Bito, L. Z., J Stjernschantz(eds)

The ocular effects of prostaglandins and other eicosanoids.

New York: A.R. Liss, 1989: 447-58

6. Alm A.

The potential of prostaglandin derivates in glaucoma therapy.

Curr Opin Ophthalmol 1993; 4 (II): 44-50

7. Alm A. , Villumsen J.

PhXA34 , a new potent ocular hypotensive drug.

Arch Ophthalmol 1991; 109: 1564-68

8. Anderson D.R.

Transactions of the New orleans Academy of ophthalmology .

C.V. Mosby Co, St.Louis 1975

9. Andley U. A., et al.

The role of Prostaglandins E2 and F2 α in ultraviolet -radiation-induced cortical cataracts in vivo.

Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 37: 8

10. Arden G.B, Jacobsen J.J.

A simple grating test for contrast sensitivity :preliminary results indicate value in screening for glaucoma

Invest Ophthalmol Vis Sci 1978;17: 23-32

11. Atkin A., Bodis-Wollner I., Wolkenstein M., Moos A., Podos S. M.

Abnormalities of central contrast sensitivity in glaucoma

Am J Ophthalmol 1979;88: 205-11

12. Basu S, Sjöquist B., Stjernschantz J., Resul B.

Corneal permeability to and ocular metabolism of phenyl substituted prostaglandinesters in vitro.Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acid,

Br J Ophthalmol 1994; 50: 161-68

13. Beck R.W., Savino P.J., Repka M.X., SchatzN.J., .SergottR.C.

Optic disc structure in anterior ischemic optic neuropathy

Ophthalmology 1984; 91: 1334-37

14. Beck R.W., ServaisG.E., HayrehS.S.

Anterior ischemic optic neuropathy Cup- to- disc ratio and its role in pathogenesis of glaucoma

Ophthalmology 1987; 94: 1503-8

15. Beri M., Klugman M.R., Kohler J.A., Hayreh S.S.

Anterior ischemic optic neuropathy VII: Incidence of bilaterality and various influencing factors *Ophthalmology* 1987; 94: 1020-28

16. Burde R.M.

Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 759-64

17. Bill A.

Quantitative determination of the uveal blood flow in rabbits *Acta Physiol Scand* : 1962; 55:101

18. Bito L.Z., Camras C.B., Gum G.G., Resul B.

The ocular hypotensive effects and side effects of prostaglandins on the eyes of experimental animals. In: *The ocular effects of prostaglandins and other eicosanoids* A.R. Liss, New York 1989; :349-68

19. Breton M., Wilson T., Wilson R., Spaeth G., Krupin T.

Temporal contrast sensitivity loss in primary open-angle glaucoma and glaucoma suspect *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 2931-41

20. Brunner R., et al.

Risikofaktoren und organische Veränderungen bei Patienten mit arteriellen und venösen retinalen Durchblutungsstörungen. *Fortschr Ophthalmol* 1985; 82: 618

21. Camras C. B., Podos S.M.

The role of endogenous prostaglandins in clinically used and investigational glaucoma therapy. In: *The ocular effects of prostaglandins and other eicosanoids* A.R. Liss, New York 1989; 459-75

22. Camras C.B., Siebold E.C., Lustgarten J.S., Serle J.B., Frisch S.C., Podos S. M., Bito L.Z. Reduction of IOP by prostaglandin F2-1-isopropyl-ester topically applied in glaucoma therapy. *Ophthalmology* 1989; 96: 1329-37

23. Camras C.C., Bito L.Z.

Reduction of intraocular pressure in normal and glaucomatous primate (aotus trivigatus) eyes by topically applied prostaglandin F2 α .

Curr Eye Res 1981; 1: 205-9

24. Camras C.B., Schumer R.A., Marsk A., Lustgarten J.S., Serle J.B., Stjernschantz

J., Bito L.Z., Podos S.M., Intra-ocular pressure reduction with PhXA 34, a new prostaglandin analogue, in patients with ocular hypertension. Arch Ophthalmol 1992;

110: 1733-83

25. Camaras C.B., Alm A., Watson P.

Glaucoma treatment for 1 year with latanoprost, a prostaglandin analog in the USA, Skandinavia and UK. Annual Meeting Atlanta 1995; 89

American Academy of Ophthalmology, 1995

26. Camaras C.B.

The rest of the USA Latanoprost Study Group: Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma -six-month, masked

U.S.A. multicenter trial.

Ophthalmology 1996; 103: 138-47

27. Connolly S.E., K.B. Gordon, J.C. Horton

Salvage of vision after hypotension-induced ischemic optic neuropathy

Am J Ophthalmol 1993; 117: 235-42

28. Crawford K., Kaufmann P.L.,

Pilocarpine antagonizes PG-F2 α -induced ocular hypotension:

Evidence for enhancement of uveoscleral outflow by PG-F2 α

Arch Ophthalmol 1987; 105: 1112-26

29. Cristini G.

Common pathological basis of the nervous ocular symptoms in chronic glaucoma.

Br J Ophthalmol 1951; 35: 11-20

30. De Jong N., E.L. Greve, P.F.J. Hoyng, H.C. Geijssen

Results of a filtering procedure in low tension glaucoma

Int Ophthalmol 1989; 13: 131-39

31. Diestelhorst M., Krieglstein G.K., Lusky M., Nagasubramanian S.

Clinical Dose - Regimen studies with Latanoprost ,a new ocular hypotensive PG-F2 α Analogue.

Surv Ophthalmol 1997; 41: 77-81

32. *Diestelhorst M., Roters S., Krieglstein G.K.*

The effect of latanoprost 0,005% once daily versus 0,0015% twice daily on intraocular pressure and aqueous humor protein concentration in glaucoma patients.A randomized, double masked comparison with timolol 0,5%

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997; 135: 20-26

33. *Dodson P.M., J.Westwick, G.Marks, V.V. Kakkar, D.L.Galton*

Beta thromboglobulin and platelet factor 4 levels in retinal vein occlusion

Brit J Ophthalmol 1983; 67: 143-46

34. *Draeger J.*

Tonometrie, In: Meyer Schwickenrath,Ullerich: Diagnostik und Therapie des primären Glaukoms.

Enke Stuttgart 1976: 44-67

35. *Drance S.M., Sweeny V. P., Morgan R. W.,Feldman F.*

Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma

Arch Ophthalmol 1973; 89: 143-46

36. *Friström B., Nilsson S.E.G.*

Interaction of PhXA41,a new prostaglandin analogue, with pilocarpine

Arch ophthalmol 1993; 111: 662-65

37. *Francois J., Neetens A.*

Vascularity of the eye and the optic nerve head in glaucoma

Arch Ophthalmol 1964; 71: 219

38. *Gabelt T.B.A., Kaufmann P.L.*

Prostaglandin 2 α increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey

Exp Eye Res 1989; 49: 389-402

39. Gasser P. , Flammer J.

Blood-cell velocity in the nail fold capillaries of patients with normal tension and high tension glaucoma.

Am J Ophthalmol 1991; 111: 585-88

40. Gary S., Rubin Ph.D., Ingrid A., Adamsons M.D., MPH; Walter J.,

Stark M.D. Comparison of acuity, contrast sensitivity, and disability glare before and after cataract surgery

Arch Ophthalmol 1993; 111: 56-61

41. Geijer C., Bill A.

Effects of raised IOP on retinal , prelaminar , laminar and retrolaminar optic nerve blood flow in monkeys.

Invest Ophthalmol Vis Sci 1979; 18: 1030-42

42. Ginsburg A.P.

Next generation contrast sensitivity testing In: Rosenthal

B. , Cole R.(ed) : Functional assesment of low vision, St Louis

Mosby year book Inc. 1996: 77-88

43. Geijssen H.C.

Studies on normal pressure glaucoma

Kugler Publications , New York 1991

44. Goodman and Gilman's

Basis of therapeutics .

Pergamon Press New York 1990; 11: 605

45. Gorin G.

Pathophysiology of Acquired Cupping .

In:Henkind P.:Clinical Glaukoma Volume1, Marcel Dekker ,

INC,New York ,Basel 1977: 99-109

46. Green K., Paterson C.A., Siddiqui A.

Ocular blood Flow after experimental alkali burns and prostaglandin administration.

Arch Ophthalmol 1985; 103: 569-71

- 47.** Greve E.L., Dake C.L., Klaver J.H.J., Mutsaerts E.M.G.
Ten year prospective follow-up of a glaucoma operation
Int Ophthalmol 1985, 8: 139-46
- 48.** Grunwald J.E., Riva C.E., Stone R.A., Keates E.U., Petring B.L.
Retinal autoregulation in open- angle glaucoma
Ophthalmology 1984; 92: 1690-94
- 49.** Guthauser U., Flammer J., Mahler F.
The relationship between digital and ocular vasospasm.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1989; 226: 224 -26
- 50.** Häfliger I.O., Flammer J., Luscher T.F.
Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery
Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33: 2340-43
- 51.** Hansen L.L.
Behandlungsmöglichkeiten bei retinalen Venenverschlüssen
Ophthalmologie 1994; 91: 131-45
- 52.** Hayreh S.S.
In vivo choroidal circulation and its watershed zones
Eye 1990; 4: 273-89
- 53.** Hayreh S.S., G.E.Servais, P.S. Viridi
Fundus lesions in malignant hypertension
V.Hypertensive optic neuropathy
Ophthalmology 1986; 93: 74-87
- 54.** Hayreh S.S. , G.E.Servais, P.S.Viridi
Fundus lesions in malignant hypertension
VI.Hypertensive choroidopathy .
Ophthalmology 1986; 93: 1383-400
- 55.** Hayreh S.S.
Progress in the understanding of the vascular etiology of glaucoma
Current opinion in
Ophthalmology 1994; 5 II: 26-35

56. Hayreh S.S.

Optic disk changes in glaucoma

Br J Ophthalmol 1972; 56: 175-85

57. Hendrickx K.H., van den Enden A., Rasker M. T., Hoyng P.F.

Cumulative incidence of patients with disc hemorrhages in glaucoma and the effect of therapy

Ophthalmology 1994; 101: 1165-72

58. Hotehama Y., Mishima H.K.

Clinical efficacy of PhXA34 and PhXA 41, two novel prostaglandin F_{2α} - isopropylester analogues for glaucoma treatment

Jpn J Ophthalmol 1993; 37: 259-69

59. Hotehama Y., Mishima H.K., Kiazawa Y., Masuda K.

Ocular hypotensive effect of PhXA41 in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma.

Jpn J Ophthalmol 1993; 37: 270-74

60. Ihrke E., Kellermann S. und Svoboda K.H.

Eine Therapie mit Dorzolamid führt bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom häufig zu einer Verbesserung der visuellen Situation

Augenspiegel 9/97, Sonderdruck

61. Jonas J.

Biomorphometrie des nervus opticus

Enke Stuttgart 1989: 37-44

62. Kjellgren D., Douglas G., Mikelberg F.S., Drance S.M., Alm A.

The short time effect of latanoprost on the intraocular pressure in normal pressure glaucoma

Acta ophthalmol Scand 1995; 7: 233-36

63. Korth M., Horn F., Storck B., Jonas J.B.

Spatial and spatiotemporal contrast sensitivity of normal and glaucoma eyes Graefes

Arch Clin Exp Ophthalmol 1989; 227 428-35

64. Kuba G.B.: Pillunat L.E., Baumert S., Klemm M., Richard G.

Effect of levobunolol on optic nerve head blood flow

Invest Ophthalmol Vis Sci March 15 1997 Vol.38 No.4.

65. Langham M.E., R.Farrell, T.Krakau, D.Silver

Okularer pulsatiler Blutfluß drucksenkende Medikamente und unterschiedliche Lichtempfindlichkeit beim Glaukom In: Glaucoma update IV Krieglstein G.K. (Ed). Springer, Berlin -Heidelberg 1991:123-143

66. Langham M. and To'mey K.

A clinical procedure for measuring the ocular pulse

Exp Eye Res (1978; 27: 17

67. Langham M. E.,

Ocular blood flow and visual loss in glaucomatous eyes. In: Krieglstein K.G. (ed) Glaucoma update III Springer-Verlag, Berlin 1987

68. Lütjen- Decroll E. , Tamm E.

Morphological study of the anterior segment of cynomolgus monkey eyes following treatment with prostaglandin F₂α

Exp Eye Res 1988; 47: 761-69

69. Lupulescu A.

Review :Prostaglandins ,their inhibitions and cancer Protstaglandins and essential fatty acids Ophthalmology 1996; 54 (2): 83-94

70. Mahler F., Saner H., Würbel H., Flammer J.

Local cooling test for clinical cappilaroscopy in Raynauds`phenomen, unstable angina, and vasospastic visual disorders

Vasa (Switzerland) 1989;18 (3): 201-4

71. Maumenee, A.E.

Causes of optic nerve damage in glaucoma.

Ophtalmology 1983; 90: 741-52

72. *Michelson G., Gründler A.E.P.*

Primary open angle glaucoma is associated with decreased ophthalmic artery flow velocity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 1286

73. *Migdal C., Hitchings R.A.*

Control of chronic simple glaucoma with primary medical, surgical and laser treatment. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986; 105: 653-56

74. *Mishima H.K., Mauda K., Kitazawa Y., et al.*

A comparison of latanoprost and timolol in primary open angle glaucoma and ocular hypertension a 12 week study
Arch Ophthalmol 1996; 114: 929-32

75. *Minckler D.S.* Correlations between anatomic features and axonal transport in primate optic nerve head

Trans Am Ophthalmol Soc 1987, 84: 429-52

76. *Minckler D.S.*

Histology of the optic nerve damage in ocular hypertension and early glaucoma (summary)

Surv Ophthalmol (Suppl.) 1989; 33: 401-402

77. *Moses R.A.*

Tonometry, In: Cairns J.E. : *Glaucoma Vol. 1*
Grune and Stratton 1986: 79-99

78. *Müller H.*

Anatomische Beiträge zur Ophthalmologie: Über Nervenveränderungen an der Eintrittsstelle des Sehnerven.

Arch Ophthalmol 1858; 4

79. *Nagasubramaniam S., Sheth G.P., Hitchings R.A., Stjerschantz J.*

Intraocular pressurereducing effect of PhXA41 in ocular hypertension
Ophthalmology 1993; 9: 1305-11

- 80.** Nilsson S. F. E., Samuelsson M., Bill A., Stjernschantz J.
Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin-F2 α -1-isopropylester in the cynomolgus monkey
Exp Eye Res 1989; 48: 707-16
- 81.** Ocklind A., Lake S., Wentzel P., Krook K., et al.
Localisation of the prostaglandin F2 α in the monkeys eye
Invest Ophthalmol Vis Sci 36 1995; 35: (Suppl.A) 2765
- 82.** Paton A., Rubinstein K., Smith V.H.
Arterial insufficiency in retinal vein occlusion
Trans Ophthalmol Soc UK 1964; 94: 559
- 83.** Pelli D.G., Robson J.K., Wilkins A.J.
The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity
Clin Vis Sci Vol 2 1988; 3: 187-99
- 84.** Phelps C.D., Corbett J.J. Migraine and low tension glaucoma :A case control study
Invest Ophthalmol Vis Sci 1985; 26: 1105-8
- 85.** Pillunat L.E., Stodtmeister R., Willmanns I., Metzner D.
Einfluß von Betarezeptorenblockern auf die Drucktoleranz des Sehnervenkopfes
Fortschr Ophthalmol 1988; 85: 231- 34
- 86.** Pillunat L.E., Kuba G.B., Harris A.
In: (M.G. Bucci(Ed)) Glaucoma :Decision making in Therapy Springer 1996:
- 87.** Quigley H.A., Addicks E.M., Green W.R., Maumenee A.E.
Optic nerve damage in human glaucoma II.The site of injury and susceptibility to damage.
Arch Ophthalmol 1981; 99: 635-49
- 88.** Quigley H.A., Hohman R.M., Addicks E.M., Massof R.W., Green W.R.
Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma
Am J Ophthalmol 1983; 95: 673-91

89. *Quigley H.A., Addicks E.M.*

Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage

Arch Ophthalmol 1981; 99: 137-43

90. *Racz P., Ruzsonyi M.R., Nagy Z.T., Bito L.Z.*

Maintained intraocular pressure reduction with once-a-day application of a new prostaglandin F_{2α} analogue (PhXA 41). An in-hospital placebo-controlled study Arch Ophthalmol 1993; 111: 657-61

91. *Rehnberg, M., Ammitzball T., Tengroth B.*

Collagen distribution in the lamina cribrosa and the trabecular meshwork of the human eye Br J Ophthalmol 1987; 71: 886-92

92. *Rickenbach K., Werner H.*

Scheinbarer Abflussdruck, Tension und Druck in Kammerwasservenen Ophthalmology 1950; 120: 22

93. *Richard G., Schmidt K.U.* Fluoreszenzangiographische und videoangiographische Befunde bei verschiedenen Glaukomformen In: Das Glaukom Pillunat L.E., R.Stodtmeister, Springer New York 1993: 161-80

94. *Richard G., Weber J.*

Der Einfluß von Betablockern Timolol und Pindolol auf die retinale Hämodynamik eine videoangiographische Studie klin Monatsbl Augenheilkd 1987; 190: 34-39

95. *Richard G., Hackelbusch R., Schmidt K.U., Schäfer M.*

Untersuchungen zur Hämodynamik des Auges bei Glaukoma chronicum simplex und Low Tension Glaukom eine videoangiographische Studie Fortschr Ophthalmol 1988; 85: 369-72

96. *Riva C.E., Petrig B.*

Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in the retinal capillaries J Ophthalmol Soc Am 1980; 70: 1234-38

97. *Rojanapongpun P., Drance S.M., Morrison B.J.*

Ophthalmic artery flow velocity in glaucomatous and normal subjects

Br J Ophthalmol 1993;77: 25-29

98. *Rubinstein K., Jones E.B.*

Retinal vein occlusion long term prospects

Brit J Ophthalmol 1976; 60: 148-50

99. *Rulo A.H., Greve E.L., Hoyng P.F.J.*

The ocular hypotensive effect of latanoprost in normal pressure glaucoma patients

Invest Ophthalmol Vis Sci 36 (1995; 36: (Suppl) A3421

100. *Siebert M., Gramer E., Serguhn S.*

Hoher mittlerer Blässewert der Papille. Ein Risikofaktor für die Gesichtsfeldverschlechterungen bei Glaukom und okulärer Hypertension. Eine Pilotstudie mit dem optic nerve head analyzer (ONHA)

Ophthalmologe (zu Publikation angenommen).

101. *Siebert M., Gramer E., Leydecker W.* Papillenparameter bei Gesunden-quantifiziert mit dem Optic Nerve Head Analyzer.

Klin Monatsbl Augenheilkd 1988; 192: 302-10

102. *Siebert M., Gramer E., Leydecker W.:* Die Reproduzierbarkeit der

Papillenmeßwerte bei der Untersuchung mit dem optic nerve head analyzer. Spektrum

Augenheilkd 1988; 2/4: 167-76

103. *Silver D., Farrell R., Langham M., O'Brian V., Schilder P.*

Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure

Acta Ophthalmol Suppl (Copenh.) 1989; 191: 25

104. *Silbernagl S., Despopulus A.*

Taschenatlas der Physiologie.

Thieme Stuttgart 1991: 176-81

105. *Silver D.M., Farrell R.A., Langham M. E., O'Brien V., Schilder P.*

Estimation of ocular blood flow from intraocular pressure.

Acta Ophthalmol 1989; 67: 25-29

106. Spaeth G.L.

Fluorescein angiography: its contributions towards understanding the mechanisms of visual field loss in glaucoma Transactions

Am soc ophthalmol 1975; Vol. LXXIII: 491-553

107. Stjernschantz J., Nilsson S.F.E., Astin M.

Vasodynamic and angiogenic effects of eicosanoids in the eye

In : Bito L.Z. , Stjernschantz J.(ed)

The ocular effects of prostaglandins and other eicosanoids .

New York : A. R. Liss 1989: 155-70

108. Stjernschantz J., Selen G., Sjöquist B., Resul B.

Preclinical pharmacology of latanoprost a phenylsubstituted PG-F2 α -analogue. In: Samuelsson B. et al. (ed). Advances in prostaglandin ,thromboxane and leukotriene research,

New York . Raven Press Ltd , 1995; 23: 513-608

109. Stürmer J. , Meier-Gibbons F.

The diagnosis of normal- tension glaucoma Current opinion In :

Ophthalmology 1994; 5(II): 64-68

110. Schweitzer D., Hammer M., Kraft J.

Messung der Sauerstoffgesättigung aus verrauschten Signalen Vortrag beim

5.Workshop zur „Regulation und Quantifizierung der okulären Perfusion „,

Ulm 27-29. Januar 1995

111. Tamm E., Ritting M., Lütchen Decroll E.

Elektronenmikroskopische und immunhistochemische Untersuchungen zur augeninnendrucksenkenden Wirkung von Prostaglandin F2 α .

Fortschr Ophthalmol 1990:87

112. Toris C.B., Camras C.B., Yablonski M.E.

Effects of PhXA41 a new prostaglandin F2 α analog, on aqueous humor dynamics in human eyes

Ophthalmology 1993; 100: 1297-304

113. *Villumsen J., Alm A.,*

Prostaglandin F₂α-isopropylester eye drops ;effects in normal human eyes

Br J Ophthalmol 1989; 73: 419-26

114. *Villumsen J., Alm A.*

PhXA34-a prostaglandin F₂α analogue.Effect on intraocular pressure in patients with ocular hypertension.

Br J Ophthalmol 1992; 76: 214-17

115. *Walker R. E., Langham M. E.*

Pneumatic applanation tonometer studies III.Analysis of floating tip sensor

Exp Eye Res 1972; 13: 4

116. *Watson P., Stjerschantz J.*

The Latanoprost Study Group in United Kingdom: A six month randomized ,double masked study comparing latanoprost to timolol in open angle glaucoma and ocular hypertension Ophthalmology 1994; 103: 126-37

117. *Watson P., et al*

A six month randomized double masked study comparing Latanoprost with Timolol on open angle glaucoma and ocular hypertension.

Ophthalmology 1996; 103: 1

118. *Weinreb R.N., et al.*

Prostaglandin F₂α treatment of human ciliary smooth muscle cells in vitro elevates transcription of collagenase gene.

ARVO Sarasofa May 1995 (34 Supplement)

119. *Weinreb R.N. , Kim D.M. , Lindsey J. D.*

Propagation of ciliary smooth muscle cells in vitro and effects of prostaglandin F₂α on calcium efflux.

Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33: 2679-86

120. *Williamson T.H., Strong N.P., Sparrow J., Aggarwal R.K.,Harrad R.* Contrast sensitivity and glare in cataract using the Pelli -Robson chart

Brit J Ophthalmol 1992; 76: 719-72

- 121.** Wilson L.A., Warlow C. P., Ross-Russell R. W.
Cardiovascular disease in patients with retinal arterial occlusion
Lancet 1979; 1: 292
- 122.** Wolf S., Arend O., Sponsel W.E., Schulte K., Cantor L.B., Reim M.
Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorrheology in
chronic open angle glaucoma
Ophthalmology 1993; 100: 1561-566
- 123.** Yanoff M., Fine B.S.
Retina In: Biomedical foundations of ophthalmology
Lippincott Company Philadelphia 1987: 257-63
- 124.** Yoshika A., Feke G.T., Ogasawara H., Goger D.G., Murray D.L., McMeel
J.W. Effect of Timolol on human retinal choroidal and optic nerve head circulation
Ophthalmic Res 1991; 23: 162-70
- 125.** Zeimer R.C., Wilnesky T., Gieser D.K., Viana M.A.G.
Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss
Ophthalmology 1991; 98: 64-69
- 126.** Ziai N., Dolan W.J., Dacere R.D., Brubaker R.F.,
The effects on aqueous dynamics of PhXA41 a new prostaglandin F_{2α}-analogue, after
topical application in normal and ocular hypertensive human eyes
Arch Ophthalmol 1993; 11: 1351-58
- 127.** Zink Ch.
Psychyrembel klinisches Wörterbuch 256 Auflage
Walter de Gruyter, Berlin New York 1989: 598
- 128.** Zulauf M., Flammer J. Correlation of spatial contrast sensitivity and visual fields
in glaucoma
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993; 231: 146-50

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. P. Kroll als geschäftsführenden Direktor der Augenklinik der Philipps-Universität-Marburg für die Möglichkeit der Studiendurchführung in seinem Hause.

Frau Dr. med. G. B. Kuba für die Überlassung des Themas, die Unterstützung der praktischen Durchführung und die vorbildliche Betreuung bei allen auftretenden Fragen und Problemen und den wesentlichen Beitrag zum Gelingen der Arbeit.

Frau Dr. med. P. Austermann und Frau Dr.med. M. Kurnatowski-Billion, ebenfalls für die Unterstützung der praktischen Durchführung der Studie.

Herrn Roland Schmidt für die Unterstützung zur Gestaltung der schriftlichen Ausführung mit Photomaterial.

Allen Abteilungsmitgliedern der Sehschule für die freundliche Aufnahme und das entgegengebrachte Verständnis.

Einem guten Freund für die geduldige und freundliche Unterstützung bei statistischen Fragen und Problemen.

Allen Probanden die freiwillig an dieser Studie teilgenommen und zum Gelingen der Untersuchungen wesentlich beigetragen haben.

8.Anhang

Tab.1: Test auf Normalverteilung des intraokularen Augendruckes

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

Versuchspersonen- gruppe	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest			
	140 intraoculärer Augendruck	14120 intraoculärer Augendruck	840 intraoculärer Augendruck	84120 intraoculärer Augendruck
Placebo	N	15	15	15
	Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert 15,80	14,33	14,67
		Standardabweichung 2,43	2,82	3,35
	Extremste Differenzen	Absolut ,267	,148	,127
		Positiv ,267	,148	,127
		Negativ ,162	,107	,111
	Kolmogorov-Smirnov-Z	1,035	,575	,492
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,235	,895	,969
Experimentalgruppe	N	15	15	15
	Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert 14,60	13,80	12,07
		Standardabweichung 2,72	2,60	2,52
	Extremste Differenzen	Absolut ,163	,203	,289
		Positiv ,122	,203	,289
		Negativ ,163	,112	,156
	Kolmogorov-Smirnov-Z	,632	,785	1,119
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,819	,569	,163

a. Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

b. Aus den Daten berechnet.