

**Aus der Klinik für Augenheilkunde des Fachbereichs Medizin der Philipps-
Universität Marburg in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen
und Marburg GmbH,
Standort Marburg**

**Direktor: Prof. Dr. W. Secundo
Abteilung für Ophthalmopathologie
Leiterin: Prof. Dr. I. Stempel**

**Vergleichende Untersuchungen zur circadianen Rhythmik des intraokularen
Druckes (IOD) im Tagestensioprofil (TTP) und den Veränderungen der
Druckwerte im Provokationstest „Wasserbelastungstest“ (WBT) bei
Patienten mit verschiedenen Glaukomformen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

**Dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von**

**Judith Störzer
aus Coesfeld**

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin
Der Philipps-Universität Marburg am 30.04.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. I. Stempel

Korreferent: Prof. Dr. R. Stoll

**Für meine Mutter
und
in Gedenken an meinen verstorbenen Vater**

1.	Einleitung	6
2.	Das Glaukom	9
2.1.	Definition	9
2.2.	Glaukomformen und pathogenetische Mechanismen	9
2.2.1.	Das Offenwinkelglaukom (OWG)	12
2.2.1.1.	Definition	12
2.2.1.2.	Epidemiologie	15
2.2.2.	Das Pigmentdispersionsglaukom	15
2.2.3.	Das Pseudoexfoliationsglaukom	16
2.3.	Anatomie	16
2.3.1.	Entwicklung des Auges	16
2.3.2.	Der Kammerwinkel (Angulus iridocorneale)	17
2.3.3.	Blutversorgung	19
2.4.	Physiologie und Pathophysiologie	22
2.5.	Symptomatik	29
2.6.	Diagnostik	30
2.7.	Therapie der Glaukomerkrankungen	36
2.7.1.	Medikamentöse Therapie	37
2.7.2.	Laserbehandlung	38
2.7.3.	Chirurgische Therapie	39
2.7.4.	Entspannungsmethoden	41
2.8.	Prognose und Prophylaxe	41
3.	Fragestellungen	43
3.1.	Hypothesen	43
4.	Material und Methode	45
4.1.	Datenerhebung	45
4.2.	Der Wasserbelastungstest (WBT)	46
4.3.	Das Tagestensioprofil (TTP)	47
4.4.	Progression der Gesichtsfeldausfälle und Druckwerte im TTP und WBT	47
4.5.	Apparative Messverfahren der Studie	48
4.6.	Datenauswertung	48
4.6.1.	Statistik	49

5.	Ergebnisse	50
5.1.	Vergleich der maximalen Druckwerte im WBT und TTP	51
5.2.	Vergleich der minimalen Druckwerte im WBT und TTP	52
5.3.	Vergleich des Druckanstiegs im WBT und TTP	54
5.4.	Vergleich der maximalen Druckwerte des TTP und WBT unterteilt nach den vier Glaukomformen der Studie	55
5.5.	Beziehung zwischen den maximalen Druckwerten im WBT und TTP und einer Gesichtsfeldprogression.....	56
6.	Diskussion.....	58
6.1.	Diskussion von Material und Methode	58
6.1.1.	Diskussion des Tagestensioprofils und seiner Bedeutung.....	58
6.1.2.	Diskussion des Wasserbelastungstests.....	60
6.1.2.1.	Einführung des Wasserbelastungstests.....	60
6.1.2.2.	Der Wasserbelastungstest im Laufe der Jahre	61
6.1.2.3.	Der Wasserbelastungstest in der heutigen Zeit	65
6.1.3.	Diskussion des WBT im Vergleich mit dem TTP	67
6.2.	Diskussion der Ergebnisse.....	72
6.2.1.	Der maximale Druckwert.....	74
6.2.2.	Der minimale Druckwert/Leerwert.....	77
6.2.3.	Der Druckanstieg	78
6.2.4.	Unterschiede zwischen den Glaukomformen im TTP und WBT	79
6.2.5.	Der WTB und die Progression von Gesichtsfelddefekten	80
7.	Zusammenfassung.....	82
8.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	84
8.1.	Abbildungsverzeichnis	84
8.2.	Tabellenverzeichnis	84
9.	Literaturverzeichnis	85
10.	Verzeichnis der akademischen Lehrer	100
11.	Danksagung.....	101

1. Einleitung

Weltweit zählt das Glaukom mit ca. 6,5 Millionen Erblindungen pro Jahr zu den häufigsten Erblindungsursachen (Grehn, F., 2005). Insgesamt leiden zurzeit geschätzte 67 Millionen Menschen an einem primären Glaukom (Grüb, M., Rohrbach, J. M., 2006). Im Vordergrund dieses multifaktoriellen Krankheitsbildes steht eine Schädigung des Sehnerven (Optikusneuropathie) mit nachfolgenden Gesichtsfelddefekten (Grehn, F., 2005).

Das Glaukom ist eine chronische Erkrankung mit einer großen Zeitspanne von Beginn der Erkrankung bis zur Reduzierung visueller Funktionen von nicht selten 30 Jahren (Krieglstein, G. K., 2006). Es ist eine Erkrankung ohne unmittelbare Heilungschancen, die in der Regel eine Dauertherapie erfordert. Durch die schleichende Progression der Erkrankung und der langen Erhaltung der zentralen Sehschärfe werden fast keine Symptome vom Patienten wahrgenommen, bis eine merkliche Verschlechterung der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes auftritt (Pfeiffer, N., Krieglstein, G. K., 2002). Aus diesem Grund ist der Forderung nach vermehrten Routineuntersuchungen mit starker Überwachung des intraokularen Drucks (IOD) dringend nachzukommen (Quigley, H. A., Jampel, H. D., 2003). Auch regelmäßige Verlaufskontrollen der diagnostizierten Glaukome sind von entscheidender Bedeutung. Sie dienen der Überwachung des Krankheitsverlaufes und der Therapie, damit ein frühzeitiges Eingreifen eine weitere Progression verhindern kann (Leske, M. C., Heijl, A., et al., 2003).

Das bedeutet u. a. für die Gemeinschaft der Versicherten eine große sozioökonomische Belastung. Der finanzielle Aufwand entsteht im Wesentlichen durch die Therapiekosten (geschätzte 400.000 Millionen Euro) und das Sehbehinderten- bzw. Blindengeld (geschätzte 150 Millionen Euro). Für die jährlichen Kosten der Glaukomdiagnostik gibt es ebenfalls nur einen Schätzwert

von 64 Millionen Euro, wobei zusätzliche Kosten für weiterführende Untersuchungen wie halbjährliche Gesichtsfeldkontrollen, Tagestensioprofile, Pachymetrie oder Papillenfotographie hierin nicht berücksichtigt sind (Grüb, M., Rohrbach, J. M., 2006). Ökonomische Überlegungen sollten deshalb im praxisnahen Alltag an Bedeutung gewinnen und Einzug in ärztliches Denken und Handeln finden (Grüb, M., Rohrbach, J. M., 2006).

In der Glaukomdiagnostik ist der IOD ein wichtiger Parameter. Dieser unterliegt physiologischerweise einer circadianen Rhythmik, so dass die Messwerte des IOD im 24-Stunden-Verlauf unterschiedlich sind. Diese Rhythmik ist bei vielen Patienten mit Glaukom gestört (Flammer, J., 2001) und deshalb interindividuell und intraindividuell variabel. Das erfordert im Zusammenhang mit einer kompetenten Diagnostik und Therapie, dass bei einigen Patienten IOD-Messungen im 24-Stunden-Verlauf vorgenommen werden müssen. Dieses so genannte Tagestensioprofil (TTP) wird an Augenkliniken unter stationären Bedingungen durchgeführt, damit auch die Nachtwerte des IOD gemessen werden können. Die Beurteilung der Maximalwerte und der Druckschwankungen im Tagestensioprofil sind für die Prognose des Glaukoms und den Therapieverlauf von entscheidender Bedeutung (Sacca, S. C., Rolando, M., et al., 1998). Insgesamt betrachtet stellt das TTP jedoch u. a. auf Grund des stationären Aufenthaltes ein sehr zeit- und kostenintensives Verfahren dar. Dieser Faktor sowie der Tatbestand, dass nicht jeder Arzt Zugang zu einem TTP hat, fordern die dringende Suche nach einer Alternative.

Eine alternative Untersuchungsmethode eröffnet sich durch den so genannten Wasserbelastungstest (WBT). Dieser wurde bereits 1928 vom Bonner Assistenzarzt Dr. Karl Schmidt in die Augenheilkunde eingeführt. Zur Durchführung müssen die Patienten innerhalb von zwanzig Minuten einen Liter Wasser trinken. Im Anschluss wird in regelmäßigen Abschnitten der IOD gemessen. Die Wasserzufuhr provoziert bei Glaukopatienten einen erhöhten Anstieg des IOD. Welche genauen Mechanismen diesen Anstieg auslösen, ist bis heute unbekannt. Es wird vermutet, dass die hervorgerufenen Maximalwerte des IOD und der

Druckanstieg den maximalen Druckwerten im TTP und dessen Schwankungen entsprechen. Dem Behandler wird somit eine gute Orientierung über das Druckniveau des Patienten geliefert (Malerbi, F. K., Hatanaka, M., et al., 2005).

Der Wasserbelastungstest wird in der Augenklinik Marburg neben weiteren Diagnosemaßnahmen in der Glaukomsprechstunde seit Jahrzehnten eingesetzt. Da der WBT im Laufe der Jahre jedoch sehr kontrovers diskutiert wurde, hat sich diese Arbeit zur Aufgabe gemacht den WBT im Vergleich zum TTP neu zu untersuchen. Der Wasserbelastungstest ist ein schnelles und kosteneinsparendes Verfahren. Die größten Vorteile sind die einfache Anwendung in jeder Praxis und die geringen Nebenwirkungen für den Patienten.

2. Das Glaukom

2.1. Definition

Die Definition dieses lang bekannten Krankheitsbildes unterliegt einem stetigen Wandel. Eine Anpassung an den aktuellen Wissensstand der Glaukomforschung ist deshalb kontinuierlich erforderlich (Hitzl, W., et al., 2006).

Bis 1998 wurde das Glaukom als eine chronische Erkrankung mit einem erhöhten Augeninnendruck als pathogenetischen Faktor für die Optikusschädigung definiert (Lang, G. K., 2005).

Heute dagegen sieht man das Glaukom als ein multifaktorielles Erkrankungsbild (Gugler, A., 2000) mit kompliziert vernetzten Schädigungsmechanismen an (Krieglstein, G. K., 2003).

In der Definition der European Glaucoma Society (2008) wird das Glaukom als eine progressive Optikusneuropathie mit typischer Schädigung des Sehnervs bzw. retinalem Ganglienzellverlust und korrespondierenden Gesichtsfeldschäden beschrieben.

Man geht heute von verschiedenen Risikofaktoren aus, die entweder unabhängig oder in Kombination eine glaukomatöse Optikusatrophie bewirken können (Gugler, A., 2000). Hierzu gehören vor allem die mechanische Beanspruchung durch einen erhöhten intraokulären Druck (IOD) und vaskuläre Faktoren. Aber auch ein höheres Lebensalter, eine familiäre Vorgeschichte, afrikanische Rassenzugehörigkeit und genetische Faktoren spielen eine wichtige Rolle (Whitson, J. T., 2002).

2.2. Glaukomformen und pathogenetische Mechanismen

Die heute allgemein gebräuchliche Klassifikation unterscheidet primäre und sekundäre Glaukome. Primäre Glaukome haben ein spontanes Vorkommen,

sekundäre Glaukome dagegen sind Folge von anderen Augenerkrankungen oder von Allgemeinerkrankungen.

Glaukomform	Häufigkeit	Ablussbehinderung
Primär:		
* Offenwinkel	90% der Glaukome	Ablagerungen hyalinen Materials im Trabekelwerk
* Winkelblock	Ca. 5%	Verlegung oder Verklebung des Kammerwinkels
Sekundär:	Ca.5%	
* Neovaskularisation		Durch neugebildete Gefäße und eine fibrovaskuläre Membran
* Pigmentdispersion		Ablagerungen von Pigment im Trabekelwerk
* Pseudoexfoliation		Ablagerung von fein-fibrillärem Material im Kammerwinkel
* Steroidglaukom		Kortison-induzierte Ansammlung von Mukopolysacchariden im Trabekelwerk
* entzündlich bedingt		Ödem oder Ablagerungen von Entzündungsproteinen
* Trauma		Zerreißung oder Narbenbildung
Sonderform:		
Kindliches Glaukom	1%	Nicht voll ausdifferenzierte Kammerwinkelstrukturen

Tab.1: Glaukomformen

(Lang, G. K., 2005; Grehn, F., 2005)

Das kindliche Glaukom kann sowohl primär, durch eine anlagebedingte okuläre Fehlbildung des Trabekelwerks, als auch sekundär bei allgemeinen Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen entstehen (Grehn, F., 2005).

Beim Winkelblockglaukom unterscheidet man eine akute Form (Glaukomanfall) von einer chronischen. Beim Glaukomanfall kommt es zu einer Verlegung des Kammerwinkels durch die Irisbasis (Winkelblock) bei anlagebedingtem engem Kammerwinkel (Grehn, F., 2005). Es ist die einzige Glaukomart, die sich durch ein unmittelbares Auftreten von Symptomen bemerkbar macht: Druckwerte über 50 mmHg, neuralgieforme Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, meist eine starke Herabsetzung des Sehvermögens. Der Glaukomanfall ist eine Notfallsituation und erfordert ein sofortiges Handeln (Küchle, H. J., Busse, J., 1998).

Bei dem chronischen Winkelblockglaukom kommt es zu Abflussbehinderungen infolge von Verklebungen oder Verwachsungen des Kammerwinkels (Goniosynechien) mit wechselnden Augeninnendruckerhöhungen (Grehn, F., 2005) oder einer zu dick gewordenen Linse.

Bei den sekundären Glaukomen liegt die Ursache für die Steigerung des Augeninnendruckes in der Regel in einer Behinderung des Kammerwasserabflusses (Grehn, F., 2005). Diese Glaukomformen entwickeln sich durch andere Augenerkrankungen oder Faktoren wie Entzündungen, Trauma, Blutungen, Tumore, Medikamente, physikalische oder chemische Einflüsse (Lang, G. K., 2005).

Im folgenden Abschnitt wird zunächst detailliert auf das Offenwinkelglaukom eingegangen, weil es die häufigste Variante der Glaukomformen stellt. In unserer Studie hatten 77% der Patienten ein Offenwinkelglaukom, davon 55% ein primäres Offenwinkelglaukom und 24% ein Normaldruckglaukom. Die übrigen Patienten waren erkrankt an einem Pigmentdispersionsglaukom (12%) oder einem Pseudoexfoliationsglaukom (4%). Eine kurze Beschreibung folgt auch zu diesen Formen.

2.2.1. Das Offenwinkelglaukom (OWG)

2.2.1.1. Definition

Das Offenwinkelglaukom (OWG) ist gekennzeichnet durch einen offenen Kammerwinkel. Die Erkrankung beginnt im mittleren bis späten Lebensalter (ab 40 Jahren steigende Inzidenz) und zeigt einen schleichenden Verlauf mit progressiver Verschlechterung (Lang, G. K., 2005). Das Offenwinkelglaukom hat zwei verschiedene Entitäten: Das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) und das Normaldruckglaukom (NDG).

Beim primären Offenwinkelglaukom liegt ein erhöhter Abflusswiderstand im Trabekelwerk des Kammerwinkels vor. Die genauen Ursachen des POWG sind jedoch noch nicht bekannt (Lang, G. K., 2005).

Das primäre Offenwinkelglaukom ist im Frühstadium asymptomatisch (Krieglstein, G. K., 2006). In vielen Fällen kann die Diagnose erst gestellt werden, wenn der Sehnerv signifikant geschädigt ist und Gesichtsfeldverluste auftreten (Whitson, J. T., 2003). Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer langsamen Drucksteigerung, die durch ambulante Einzelmessungen häufig nicht festgestellt werden kann (Küchle, H. J., Busse H., 1998).

Obwohl die Höhe des IOD nicht mehr allein ausschlaggebend ist für die Diagnostik und Therapie des POWGs, gilt er weiterhin als wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung und das Fortschreiten der Erkrankung. Die Senkung des IOD ist eine wichtige Komponente für den Gesichtsfelderhalt (Whitson, J. T., 2002) und bietet die beste Therapiemöglichkeit (Wiederholt, M.; Stumpff, F., 2000). Andere Therapiekonzepte sind deutlich weniger gut untersucht (Stempel, I., 2006). Wichtig für den Patienten ist dabei der so genannte Zieldruck. Er ist ein durch die Behandlung zu erzielender Druckwert, bei dem keine Verschlechterung des Visus oder des Gesichtsfeldes eintritt. Dieser ist interindividuell verschieden und liegt bei NDG's deutlich niedriger als bei POWG's. Der Zieldruck hängt somit ab von der Glaukomart und bereits vorhandenen Gesichtsfeldausfällen.

Druckunabhängige Faktoren sollten weiterhin bei der Diagnosefindung und auch

bei der späteren Therapie immer mitbedacht werden. Sie beeinflussen die Pathogenese des Glaukoms oft wechselseitig mit dem IOD (Le, A., et al, 2003; Gerste, R., 2004) und ihr Einfluss auf die Erkrankung steigt mit dem Alter an (Kriegelstein, G. K., 2006). Hier sind vor allem vaskuläre Fehlregulationen zu nennen. Über eine inadäquate nutritive Versorgung kann es zu einer Schädigung des neuronalen Gewebes kommen (Bernd, A. S., Pillunat, L. E., et al, 2001). Als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Glaukoms sind bekannt:

- anlagebedingt:
eine flache Vorderkammer, ein stark hyperopes oder myopes Auge, ein enger Schlemmscher Kanal und eine dicke Iriswurzel
- altersabhängig:
ein hohes Alter, vergrößertes Linsenvolumen, verminderte Bulbuswandelastizität, Gefäßsklerose, Abflussbehinderung durch Pigment - oder Pseudoexfoliations-material, Sklerose des Trabekelwerks
- familiäre Veranlagung
- Begleiterkrankungen:
Diabetes, Hypertonus, Stoffwechselerkrankungen, Gefäß- und Herz-Kreislaufferkrankungen, vasospastisches Syndrom
- soziale Einflüsse:
Sozialstatus, sozialer Stress, dunkle Hautfarbe
- Refraktionsanomalien:
Myopie, Hyperopie
(Strempel, I., 2006).

Das Normaldruckglaukom (NDG) ist die zweite Form der Offenwinkelglaukome. Hierbei entsteht ein neuronaler Schaden, obwohl die Augeninnendruckwerte unter 21 mmHg liegen. Als Grund wird eine erhöhte Sensibilität der Optikusfasern vermutet, so dass eine Optikusschädigung schon bei physiologischem intraokularem Druck stattfindet (Grehn, F., 2005). Ursächlich für diese erhöhte Sensibilität werden vaskuläre, neurodegenerative und genetische Faktoren diskutiert. Der vaskuläre Faktor umfasst wiederkehrende Ischämien bedingt durch Dysregulationen der okulären Perfusion und arteriosklerotisch veränderte retinale

Gefäße, die eine Schädigung des N. opticus bewirken. Dieser Effekt ist bei NDG-Patienten stärker ausgeprägt als bei POWG-Patienten. Die neurodegenerative Theorie geht davon aus, dass das NDG Folge einer generalisierten Endothelzellfunktion ist. Weitere Risikofaktoren sind dabei die arterielle Hypertension, kardiovaskuläre Erkrankungen, Hyperhomocysteinämie, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, vaskuläre Dysfunktion und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Der genetische Ansatz basiert auf der Vermutung, dass bestimmte Gene für die Entwicklung eines Glaukoms prädisponieren, indem sie bei der Ganglienzelle zu einer verringerten Widerstandskraft gegenüber Zellstress führen. Es wird angenommen, dass alle drei Mechanismen zusammen wirken und zum Untergang der retinalen Ganglienzelle führen (Baleanu, D., Michelson, G., 2005). Patienten mit NDG leiden häufig unter einem vasospastischen Syndrom, einer anlagebedingten erhöhten Antwort auf bestimmte Reize wie Kälte oder emotionalem Stress (Flammer, J., et al, 1996; Flammer, J., Pache, M., 2001). Weitere Symptome sind u. a. niedriger Blutdruck, in einigen Fällen Migräne (Flammer, J., 2001), Tinnitus und das Raynaud Syndrom. Die Inzidenz dieser Glaukomvariante steigt im Zusammenhang mit der zunehmenden Alterskaskade immer weiter an (Baleanu, D., Michelson, G., 2005) und sollte deshalb besondere Aufmerksamkeit erfahren.

Eine Sonderformen des Offenwinkelglaukoms ist die okuläre Hypertension (OHT), bei der noch keine Sehnervenschädigung, jedoch ein erhöhter Augeninnendruck vorliegt. Nach der Ocular Hypertension Treatment Studie beträgt die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Glaukoms in Augen mit unbehandelter OHT nach 5 Jahren 9,5%. Die Wahrscheinlichkeit steigt, je höher die intraokularen Druckwerte liegen, je jünger der Patient ist und je deutlicher die Familienanamnese auf ein Glaukom hindeuten (Lang, G. K., 2005).

2.2.1.2. Epidemiologie

Das Glaukom mit offenem Kammerwinkel ist mit 90% die am häufigsten auftretende Form bei Erwachsenen (Lang, G. K., 2005). Die Inzidenz liegt bei den 41- bis 50-jährigen bei 1%, bei den Patienten zwischen 51 und 60 Jahren bei 4,1%, bei den 61- bis 70-jährigen um 6,2% und steigt bei den 71- bis 80-jährigen auf 13,3% an (Sommer, A., 2003; Le, A., et al, 2003). Das Glaukom ist eine Erkrankung, auf die in Routineuntersuchungen verstärkt geachtet werden muss, da ca. 50% der Erkrankungen in der Bevölkerung unentdeckt sind. Bei über 17% der Patienten mit neu diagnostiziertem Glaukom befindet sich ein Auge bereits im Spätstadium und in 6,4% der Fälle wird die Erkrankung erst festgestellt, nachdem ein Auge bereits erblindet ist (Pfeiffer, N., Krieglstein, G. K., et al, 2002). Das Problem liegt in einer Unwissenheit der Bevölkerung, denn nur 1% sind über die Erkrankung informiert (Krieglstein, G. K., 2006). Die demographische Entwicklung wird zu einem überdurchschnittlichen Anstieg der Glaukomerkrankung in den nächsten Jahrzehnten führen (Krieglstein, G. K., Burk, R., 2006). Im Jahre 2020 sollen bereits 79,6 Millionen Menschen an einem Glaukom erkrankt sein, davon 74% an einem PCOWG (Quigley, H.A., Broman, A. T., 2006). Statistische Berechnungen von vor 10 Jahren ergaben, dass Glaukopatienten durchschnittlich 12,8 Jahre ihres Lebens an dieser Erkrankung leiden (Quigley, H.A., Vitale, S., 1997).

2.2.2. Das Pigmentdispersionsglaukom

Das Pigmentdispersionsglaukom gehört zu den sekundären Glaukomen. Man nimmt an, dass eine nach hinten gebogene Irisbasis auf den Zonulafasern reibt und dadurch Pigment des Pigmentblattes freisetzt. Mit dem Kammerwasser wird das Pigment in das Trabekelwerk transportiert und verstopft das Maschenwerk. Gonioskopisch werden sie als schwarzes Band im Kammerwinkel sichtbar. Die Rarefizierung des Irispigmentblattes kann man im rückfallenden Licht gut sehen

(sogenanntes Kirchenfensterphänomen). Das Pigmentdispersionsglaukom kommt bevorzugt bei jungen Männern mit Myopie vor (Grehn, F., 2005).

2.2.3. Das Pseudoexfoliationsglaukom

Das Pseudoexfoliationsglaukom ist eine Sonderform des Sekundärglaukoms. Hierbei lagert sich feinfibrilläres Material auf der Linse und im Kammerwinkel ab und verstopft die Abflusswege des Kammerwassers. Gebildet wird das feinfibrilläre Material im Auginneren besonders vom Ziliarkörper. Dies führt zu hohen Augennendruckwerten, die häufig sehr stark schwanken (Grehn, F., 2005). Das feinfibrilläre Material wird bei diesen Patienten auch im Herzen und in der Aorta vorgefunden, was einen Hinweis auf eine Systemerkrankung liefert. Statistisch signifikant erhöht sind bei diesen Patienten die Homocysteinwerte im Blut, was zu einer toxischen Schädigung der Gefäßwand u.a. im Auge führen kann.

Das Pseudoexfoliationsglaukom und das Pigmentglaukom können auch in Kombination auftreten.

2.3. Anatomie

2.3.1. Entwicklung des Auges

Das Auge entwickelt sich aus Geweben verschiedenen Ursprungs:

Die Retina, die beiden Muskeln der Iris und der Nervus opticus entwickeln sich aus dem Neuroektoderm. Ektodermaler Genese sind das Hornhautepithel und die Linse. Mesenchymale Bestandteile des Auges sind die mittlere Augenhaut, alle Anteile der äußeren Augenhaut mit Ausnahme des Hornhautepithels, sowie der Glaskörper (Schiebler, H., Schmidt, W., Zilles, K., 2003).

2.3.2. Der Kammerwinkel (Angulus iridocorneale)

Der Kammerwinkel entwickelt sich im Laufe der Organogenese aus dem kranialen Neuralrohr. Das Trabekelmaschenwerk ist ektodermaler Herkunft (Kriegelstein, G. K., Kirchof, B., 1992). Entwicklungsgeschichtlich ist die Netzhaut ein Teil des Diencephalons (Alvarado, J. A., et al. 2003).

Einen Überblick über das Auge liefert Abb. 1:

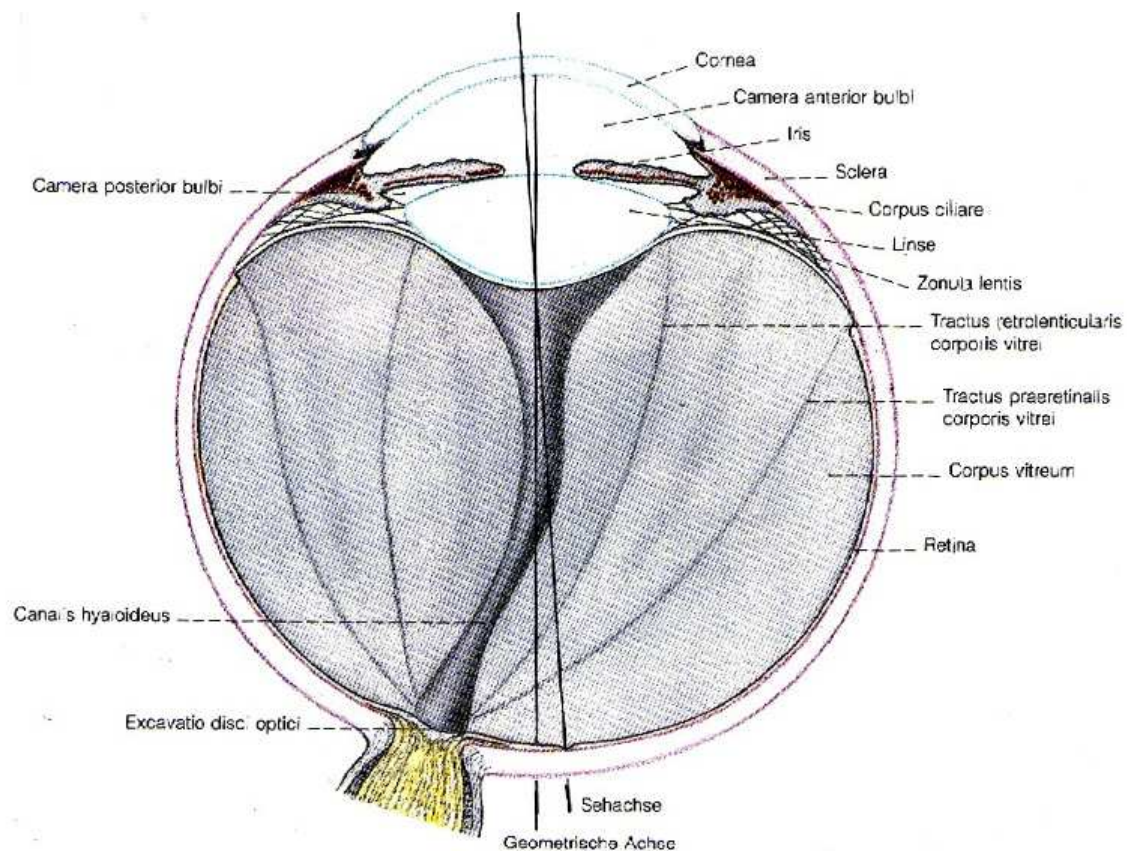


Abb. 1: Überblick über das Auge

Der Kammerwinkel wird begrenzt vom Ende der Decement-Membran und der Iriswurzel. Er ist im Bereich des Sulcus sclerae schwammartig aufgelockert und besteht aus dem Reticulum trabeculare, einem in Lamellen angeordneten Balkenwerk (Bennighof, A., Drenkhahn, D., Zenker, W., 2001). Dieses leitet das Kammerwasser in den Schlemm'schen Kanal ab. Man unterscheidet beim Trabekelwerk drei verschiedene Schichten: Innen, in Kontakt zur Vorderkammer

gelegen, liegt die Pars uvealis. Sie entsteht aus einer Verbindung von Iris- und Ciliarkörpergewebe und bietet dem Kammerwasser nur schwachen Widerstand, weil die Interzellularräume sehr weit geformt sind (Llobet, A., 2003). Die folgende Pars corneosclerale besteht aus Korneaendothel und Descemet-Membran (Benninghof, A., Drenkhahn, D., Zenker, W., 2001). Sie ist im Vergleich zur Pars uvealis höher organisiert, hat engere Interzellularspalten und ist dadurch mitverantwortlich für den Kammerwasserwiderstand. Die dritte Schicht liegt dem Schlemm'schen Kanal an und wird als Pars juxtacanalicularis bezeichnet. Ihre Zellen sind eingebettet in eine sehr dichte extrazelluläre Matrix und sind hauptverantwortlich für den Widerstand, den das Trabekelwerk dem Kammerwasser entgegenbringt.

Die letzte Barriere des Kammerwassers sind die Endothelzellen des Schlemm'schen Kanals (Llobet, A., et al, 2003). Sie bilden eine geschlossene Lage einschichtiger schlanker Zellen. Das Kammerwasser wird über intrazelluläre Kanälchensysteme, die sich den dynamischen Abflussverhältnissen anpassen können, weitergeleitet. Dieser als „konventionell“ bezeichnete Abflussweg ist druckabhängig (Lütjen-Drecoll, E., Kruse, F. E., 2007). Das Kammerwasser wird letztendlich über Bildung von Vakuolen in den Schlemm'schen Kanal abgegeben, um dann über Sammelgefäße („collector channels“) in die episkleralen Venen und damit in das Blutgefäßsystem zurückzugelangen.

Die Trabekellamellen enthalten ein dreidimensionales Netz aus elastischen Fasern, an denen die elastischen Sehnen des Ziliarmuskels ansetzen. Über diesen Ansatz kann die Weite des Schlemm'schen Kanals und die Form des elastischen Netzes verändert werden. Damit hat der Ziliarmuskel Einfluss auf die Fazilität des Kammerwasserabflusses (Lütjen-Drecoll, E., Kruse, F. E., 2007; Rohen, J.W., et al, 1981). Eine Übersicht über die Kammerwinkelregion zeigt Abb. 2:

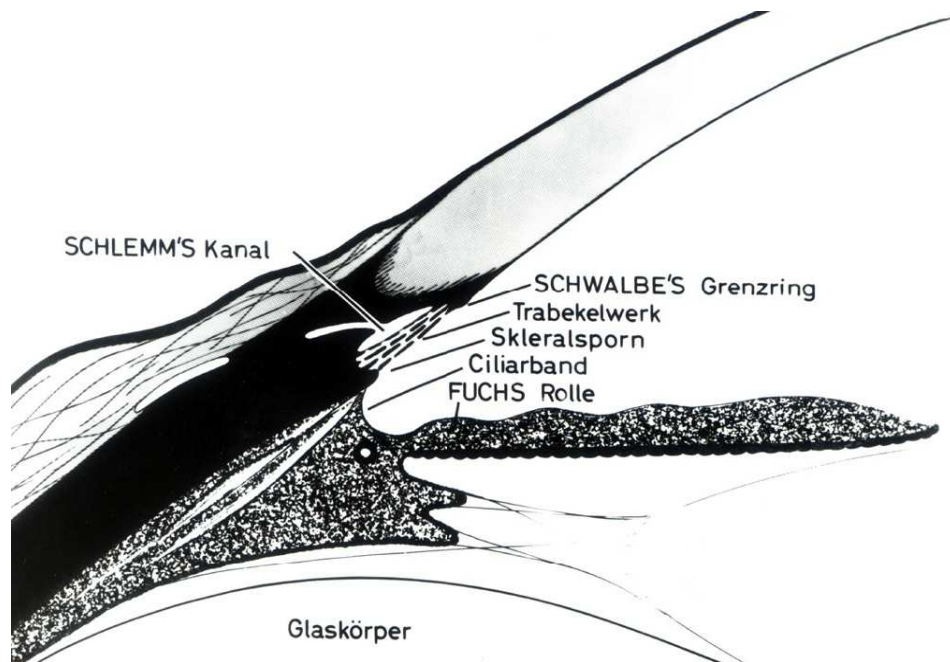


Abb. 2: Übersicht über die Kammerwinkelregion

2.3.3. Blutversorgung

Die Blutversorgung der Netzhaut (Retina) erfolgt über zwei verschiedene Gefäßsysteme, die aus der A. ophthalmica entspringen:

1. über die A. centralis retinae. Diese versorgt die inneren Schichten der Netzhaut, von den Nervenfasern und Ganglienzellen bis einschließlich der inneren Körnerschicht.
2. über die Aa. ciliares posteriores longae und breves. Diese bilden hauptsächlich den Aderhautkreislauf. In der Choroidea verästeln sich die kurzen Arterien und versorgen die Choriokapillares, die der Ernährung der äußeren Netzhautschichten dienen. Die zwei langen Arterien ziehen weitestgehend ungeteilt nach vorne, um sich an der Versorgung der Iris und des Ziliarkörpers zu beteiligen (Grehn, F., 2005).

Das Gefäßsystem der inneren Netzhautschichten, die A. centralis retinae, unterliegt einer Autoregulation. Sie hält beim gesunden Auge die retinale

Durchblutung auch bei ständig wechselndem Perfusionsdruck über weite Bereiche konstant und ist unabhängig von der autonomen Innervation (Grehn, F., 2000). Die Steuerung erfolgt über die Perizyten, die kontraktilen Einheiten der Gefäße. Die wichtigsten Mediatoren, die direkt in die Endstrecke der Gefäße eingreifen und den Gefäßdurchmesser über die Perizyten verändern, sind unter anderem CO_2 , O_2 , der pH-Wert (Deris, I., 2004), Stickoxid und Endothelin-1 (European glaucoma society, 2008) (Näheres zur Autoregulation siehe Physiologie).

Dagegen wird das System des Aderhautkreislaufes durch eine vegetative Innervation reguliert. Die sympathische Innervation erfolgt über das obere cervicale Ganglion und erreicht das Auge mit den Blutgefäßen. Parasympathische Fasern erreichen das Auge über die Fasern des N. oculomotorius, des N. facialis und des N. trigeminus (Koss, M. C., 1999).

Die retinalen Gefäße tragen zum okulären Blutfluss nur ca. 5% bei. Die Fließgeschwindigkeit des Blutes ist hier sehr langsam (25mm/s), der Sauerstoffaustausch dafür sehr hoch. Die Situation in den choroidalen Gefäßen, die ein dichtes Kapillarnetz ausbilden, sieht dagegen anders aus. Hier fließen 85% des totalen Blutflusses des Auges, mit einer hohen Fließgeschwindigkeit, aber einem geringen Sauerstoffaustausch. Diese Anordnung ermöglicht einen gleichbleibend hohen Sauerstoffgradienten, der die ungewöhnlich große Diffusionsstrecke zwischen Gefäß- und retinalem Funktionsgewebe kompensiert (Greenwood, J., Penfold, P. C., 2000).

Eine Übersicht über die Blutversorgung zeigt Abb. 3:

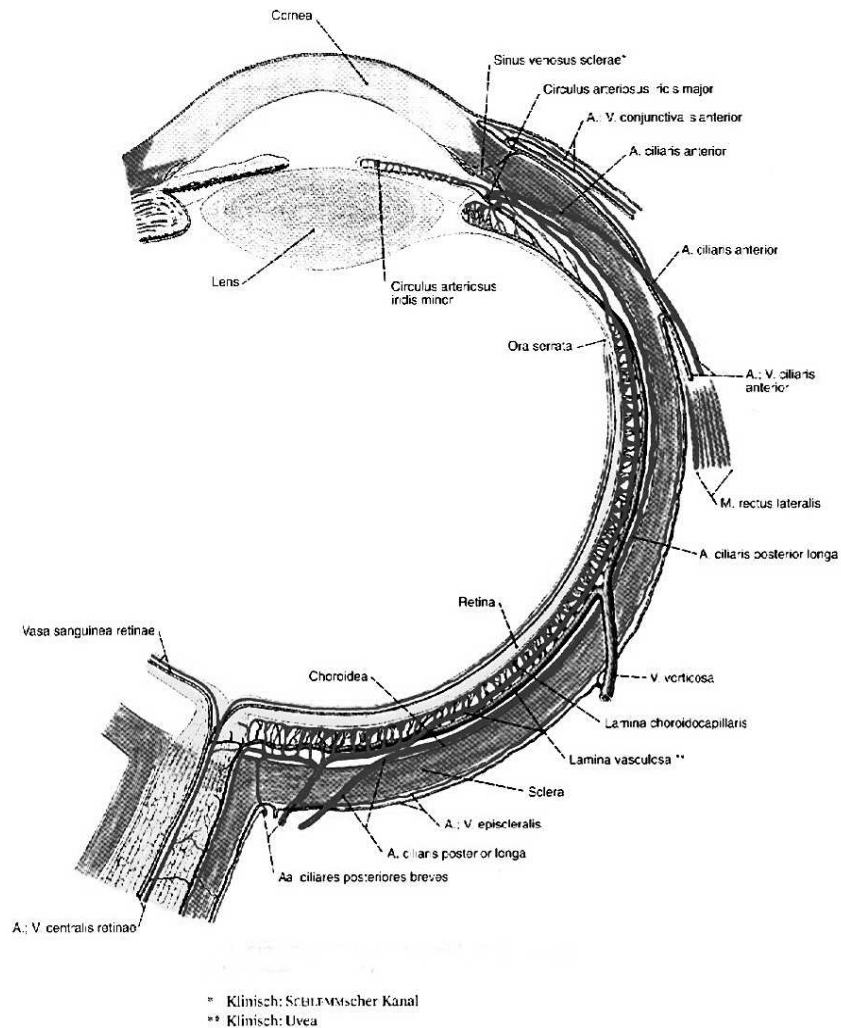


Abb. 3.: Blutversorgung des Auges

Die Blutversorgung des Ziliarkörpers, dessen Fortsätze für die Kammerwasserproduktion verantwortlich sind, stammt aus dem arteriellen Stromkreis der Iris. Diese wird versorgt durch die Aa. ciliares posteriores longae und über Anastomosen der vorderen Ziliararterie (Kiel, J.W., Reitsamer, H. A., 2006).

2.4. Physiologie und Pathophysiologie

Die Vorderkammer und Hinterkammer des Auges sind gefüllt mit Kammerwasser, einer Flüssigkeit mit ionischer Zusammensetzung, die dem Blutplasma sehr ähnlich ist. Das Kammerwasser erfüllt zwei Hauptfunktionen:

- a) es übernimmt Ernährungsfunktion für die avaskulären Strukturen des Auges wie Cornea und Linse.
- b) es hält den intraokulären Druck aufrecht (Llobet, A., 2003) und führt damit zu einer glatten Vorwölbung der Hornhaut, einem gleichbleibenden Abstand zwischen Hornhaut, Linse und Retina und einer gleichen Ausrichtung der Photorezeptoren und des Pigmentepithels auf einer faltenlosen Bruchschen Membran (Lang, G. K., 2005).

Das Kammerwasser wird hauptsächlich in der Pars plicata der Ziliarfortsätze gebildet (Lütjen-Drecoll, E., Kruse, F. E., 2007). In diesem Augenabschnitt wird es aus dem arteriellen Blut filtriert und aktiv in die Hinterkammer sekretiert (Llobet, A., 2003). Die sezernierte Kammerwassermenge wird bestimmt durch die aktive, ionenpumpengetriebene Sekretion. Vor allem die Natrium-Kalium-ATPase und die Carboanhydrase sind an den aktiven Ionenpumpen beteiligt. Einen weiteren Einfluss auf die Menge der Kammerwasserproduktion hat der Perfusionsdruck der Gefäße (Lütjen-Drecoll, E., Kruse, F. E., 2007). Eine Abnahme des hydrostatischen Kapillardrucks führt zu einer Verminderung der Filtrationsrate ins Gewebe und umgekehrt (Klinke, R., Silbernagel, S., 1996).

Das Kammerwasser umspült die Linse und fließt aus der Hinterkammer durch die Pupille in die Vorderkammer. Hier zirkuliert das Kammerwasser, da es an der gut durchbluteten Iris erwärmt wird und dann an der Hornhauintrückfläche herabströmt und sich dabei abkühlt. Der Abfluss erfolgt zu 85% durch das Trabekelwerk in den Schlemm'schen Kanal und weiter über kleine Sammelkanälchen zu den episkleralen Venen (konventioneller, druckabhängiger Abfluss). Die restlichen 15% fließen über das uveosklere Gefäßsystem in den allgemeinen venösen Kreislauf (Lang, G. K., 2005).

Siehe Abbildung 4 und 5:

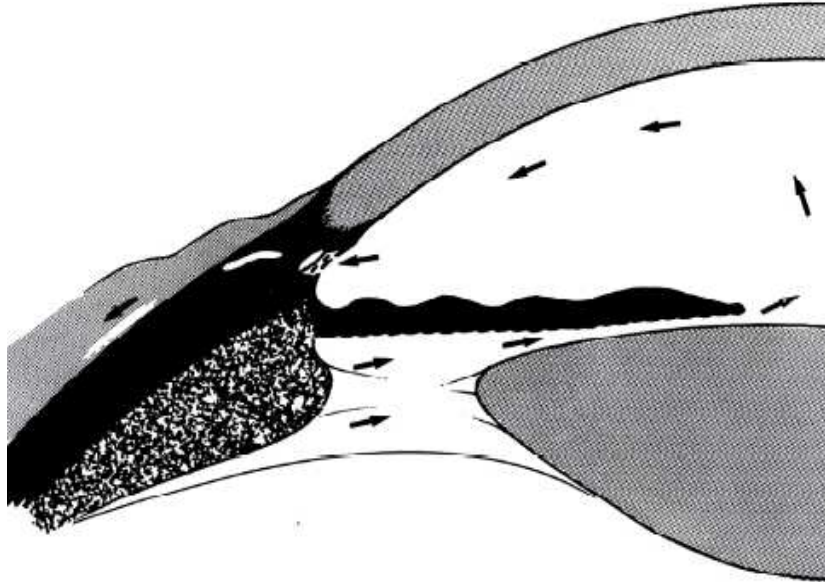


Abb. 4: Zirkulation des Kammerwassers

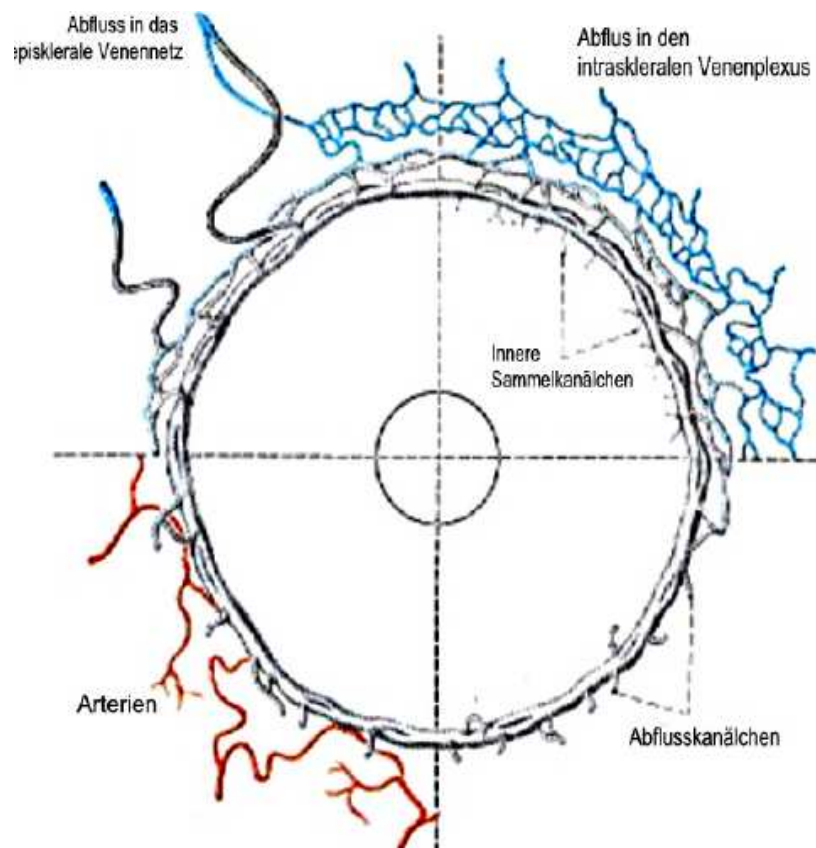


Abb. 5: Schema des Schlemm'schen Kanals und dessen Abflüsse

Der konventionelle Abfluss wird geregelt über die Ziliarmuskulatur des Ziliarkörpers (wie im Abschnitt Anatomie beschrieben) und über die kontraktile Eigenschaften der Trabekelwerkzellen. Diese sorgen für die Feineinstellung des Kammerwasserabflusses (Kriegelstein, G. K., Langham, M.E., 1995; Wiederholt, M., Stumpf, F., et al., 2000).

Eine weitere jedoch längerfristige Möglichkeit zur Kammerwasserregulation besteht über den Auf- und Abbau extrazellulärer Matrix (EZM) durch die Trabekelwerkzellen. Der Auf- und Abbau wird durch Stimulation bzw. Inhibition von Matrixmetalloproteinasen (MMP) kontrolliert (Lütjen-Drecoll, E., Kruse, F. E., 2007).

Das Trabekelwerk stellt somit einen physiologischen Widerstand für den Kammerwasserabfluss dar und beeinflusst wesentlich die Druckverhältnisse im Auginneren (Alvarado, J. A., et al., 2003).

Die fortwährende Neubildung und der ständige Abtransport des Kammerwassers sind entscheidend für die Höhe des intraokulären Drucks. Pro Minute werden 1-2% des Kammerwassers ersetzt. Die durchschnittliche Kammerwasserproduktion beträgt 2-6 µl/min. (Küchle, J.H., Busse, H., 1998).

Der physiologische Augeninnendruck liegt bei 15,5 mmHg +/- 2,75 mmHg gemessen anhand eines Tonometers. Die Normalwerte liegen zwischen 10 und 21 mmHg (Grehn, F., 2005). Im Tagesverlauf kommt es zu rhythmischen Schwankungen des intraokulären Drucks (IOD) mit einer Schwankungsbreite von 4-6 mmHg. Der höchste IOD wird meist in den frühen Morgenstunden erreicht (Lang, G. K., 2005). Die Ursache liegt größtenteils in einer gesteigerten Kammerwasserproduktion am Morgen, die gegen Nachmittag abnimmt und im Schlaf ihr Minimum erreicht (Gerste, R. D., 1998).

Mit zunehmendem Lebensalter kommt es häufig zu einer Erhöhung des Abflusswiderstandes, indem die Lamellen des Trabekelwerks durch Ablagerungen von Chondroitinsulfat und Proteoglykanen verdicken (Lütjen-Drecoll, E., 2000; Welge-Lüssen, U., et al., 2000). Weitere altersbedingte Vorgänge sind eine Verminderung der Trabekelwerkzellen, der Umbau der extrazellulären Matrix in

der juxtakanalikulären Region und eine Verminderung der Kontraktionsbewegung des Ziliarmuskels. Diese altersbedingten Veränderungen sind im verstärkten Maß bei glaukomatösen Augen gefunden worden (Llobet, A., 2003).

Beim Glaukom führt der erhöhte Abflusswiderstand des Trabekelwerks zu einer reduzierten Abflussrate des Kammerwassers. Die Folge ist ein Anstieg des gesamten Augeninnendruckniveaus. Weiterhin kann es durch den Verlust der dynamischen Kompensationsfähigkeit des Trabekelmaschenwerks zu einer Zunahme der Innendruckschwankungen kommen (Raber, T., 2005).

Ob der erhöhte IOD in erster Linie mechanisch zu glaukomatösen Veränderungen führt oder reaktiv, indem er die Perfusion einschränkt und damit die Degeneration der retinalen Ganglienzellen induziert, ist noch nicht geklärt (Le, A., Mukesh, B.N., et al, 2003). Es ist aber anzunehmen, dass es sich um eine Kombination dieser Schädigungsfaktoren handelt.

Mikrozirkulationsstörungen bzw. Störungen der Autoregulation stellen neben dem IOD in der Glaukompathogenese einen weiteren wichtigen Risikofaktor da. Viele Studien konnten beweisen, dass der Augeninnendruck allein nicht ausreicht, um das Krankheitsbild einer glaukomatösen Gesichtsfeldprogression zu erklären (Flammer, J., Orgül, S., 1998; Schmidt; K.G., Pillunat, L.E., 2004).

Bei Glaukompatienten ist der okulare Blutfluss im gesamten Auge im Mittel reduziert, vor allem im Bereich der Choroidea, des Sehnervenkopfes und in der peripapillären Region. Eine konstante Reduktion des okularen Blutflusses, wie sie bei Atherosklerose auftritt, zeigt aber nur eine schwache Korrelation zur glaukomatösen Optikusneuropathie. Im Gegensatz dazu stehen starke Schwankungen des Blutflusses, wie sie im Rahmen einer vaskulären Dysregulation auftreten. Sie korrelieren im hohem Maße mit glaukomatösen Optikusveränderungen und sind charakteristisch für Störungen der Autoregulation (Gerste, R., 2004; Grieshaber, M. C., Flammer, J., 2005). Die vaskuläre Dysregulation beruht auf einer veränderten Empfindlichkeit gegenüber dem physiologischen Vasokonstriktor Endothelin-1 (Deris, I., 2005). Endothelin-1 wird als einer der stärksten endogenen Vasokonstriktoren betrachtet und spielt als lokales Hormon eine zentrale Rolle bei der Regulation des örtlichen Blutflusses

(Flammer, J., 1996; Grieshaber, M. C., Flammer, J., 2005). Gebildet wird das Hormon im vaskulären Endothel (Grieshaber, M. C., Flammer, J., 2005). Ein erhöhter Plasmaspiegel an Endothelin-1 sowie eine erhöhte Sensitivität gegenüber diesem Hormon findet sich bei der Majorität der Patienten mit einem Normaldruckglaukom. (Strempel, I., 2006).

Als Antagonisten des Endothelins wirken Magnesium- und Calciumantagonisten (Flammer, J., 1996) und können therapeutisch eingesetzt werden, um den endothelinbedingten Vasospasmus zu reduzieren.

Ein weiterer Faktor, der die okuläre Perfusion negativ beeinflusst, ist ein niedriger systemischer Blutdruck (Flammer, J., 2001; Gerste, R., 2005). Unter physiologischen Bedingungen kann die verminderte Durchblutung durch die Autoregulation ausgeglichen werden, aber nicht, wenn diese gestört ist. Am Sehnervenkopf kann es vor allem in den nächtlichen Stunden gegenüber dem Tagesdurchschnitt zu bedenklich starken Abfällen (dips) von 20% oder mehr kommen (Erb, C., 2005).

Die Störung der Autoregulation hat somit zur Folge, dass das Auge empfindlicher auf Augendruckanstiege und Blutdruckabfälle reagiert.

Durch die Minderperfusion kann der Bedarf an Sauerstoff und Nährstoffen häufig nicht aufrechterhalten werden (Flammer, J., 2001; Deris, I., 2006). Die inadäquate Versorgung der Retina führt zu einem Untergang der Ganglienzellen durch Verarmung an trophischen Faktoren (Schmidt, K.-G., Pillunat, L. E., Osborne, N.N., 2004).

Bei Energiemangelzuständen kommt es in der Retina zu erhöhten Glutamatwerten. Diese entstehen durch das sogenannte Reperfusionssphänomen. Nach einer Ischämie kommt es in der Reperfusionphase zu erhöhten Werten an Sauerstoffradikalen. Diese freien Radikale schädigen die Nervenzellen, indem sie die Wiederaufnahme von Glutamat hemmen. Die Aminosäure Glutamat fungiert als ein Neurotransmitter im synaptischen Spalt der Ganglienzellen in der Retina (Flammer, J., 2001; Flammer, J., 2002). Ein Aktivierungssignal der Ganglienzelle wird durch Beseitigung überschüssigen Glutamats aus dem synaptischen Spalt

beendet. Wird eine effektive Deaktivierung des Glutamats verhindert, kommt es zu einem Konzentrationsanstieg des Glutamats im synaptischen Spalt. Hohe Glutamatkonzentrationen aktivieren verschiedene Zellrezeptoren, die einen starken Einstrom von Kalzium in die Zellen induzieren (Kaushik, S.; Pandav, S. S., 2003). Eine erhöhte Kalziumkonzentration führt sowohl zu einem Anstieg von NO (Stickstoffmonoxid), als auch von HO_2^- (Superoxidradikalanion), die in Kombination zu toxischem ONOO^- (Peroxinitrid) werden, welches bei genügend hoher Konzentration die Apoptose der Zelle einleitet (Flammer, J., 2001; Gugler, A., 2000).

Bei Glaukumpatienten hat man erhöhte intraokulare Glutamatwerte gefunden in Konzentrationen, die neurotoxisch wirken. Die Schädigung einzelner Ganglienzellen setzt weiteres Glutamat frei, welches zu einer sekundären Degeneration der Nervenzellen führt und ein Fortschreiten der Gesichtsfeldausfälle trotz Drucksenkung erklärt (Marcic, T. S., et al 2003; Kaushik, S., Pandav, S. S., 2003; Gugler, A., 2000; Schmidt, K.-G., Pillunat, L. E., 2004).

Weitere Mechanismen, die zu einem Absterben der retinalen Ganglienzelle führen können, sind:

1. ein gestörter Neutrophintransport und
2. eine hohe Konzentration an freien Radikalen.
3. Gendefekte

Wichtig für das Wachstum und das Bestehen der Nervenzellen ist ein retrograder axoplasmatischer Transport von Neutrophinen, die den zellulären Metabolismus regulieren. Besonders wichtig ist hier der brain-derived neurotrophin factors (BDNF), der ein wichtiges Überlebenssignal liefert und das Apoptoseprogramm der Ganglienzelle verhindert (Kaushik, S., Pandav, S. S., Ram, J., 2003; Gugler, A., 2000). Wird der axonplasmatische Fluss gestoppt z. B. durch einen erhöhten IOP, der die Axone der retinalen Ganglienzellen im Bereich der Lamina cribrosa komprimieren, kommt es zu einem Absterben der Nervenzelle (Gugler, A., 2000).

Freie Radikale entstehen nicht nur durch die Aktivierung von Glutamatrezeptoren, sondern sind Nebenprodukte bei normalen oxidativen Mechanismen, vor allem in der Retina. Werden sie nicht inaktiviert, wirken sie schädlich auf die meisten makromolekularen Strukturen.

Ebenfalls dürften genetische Defekte in der Glaukopathophysiologie eine Rolle spielen. Es wurde bei ca. 4% der Patienten mit PCOWG eine Mutation auf dem Gen, das die Kodierung für das TIGR (trabecular meshwork-inducible glucocorticoid response)-Protein besitzt, festgestellt. Diese Patienten sind nicht empfänglich für eine drucksenkende Therapie und es kommt zu weiteren Schäden im Gesichtsfeld (Whitson, J. T., 2002; Colomb, E., et al, 2001). Das mutierte TIGR-Protein, heute auch Myocilin (MYOC) genannt, wird von den Trabekelzellen vermehrt produziert und führt zu einem erhöhten Abflusswiderstand. Eine Induktion der Genexpression wird durch Glukocorticoide vermutet, die bekanntlich eine IOD-Erhöhung bewirken. Myocilin wird auch im Sehnervenkopf exprimiert und trägt dort neben der IOD-Erhöhung zur Schädigung des Sehnervs bei (Colomb, E., et al, 2001).

Alle schädigenden Prozesse im Auge führen am Ende zu einem neuronalen Zelltod in der Retina. Die primäre Schädigung der Neurone durch Ischämie, Hypoxie, Druck etc. führt zu sekundären Veränderungen im extrazellulären Milieu: Veränderungen der Ionenkonzentration, erhöhte Konzentration von freien Radikalen, Ausschüttung von Neurotransmittern und Wachstumsfaktoren und Veränderungen im Immunsystem. Es kommt zu einer selbst zerstörenden Kaskade mit Untergang der benachbarten Ganglienzellen, der sogenannten sekundären Degeneration. Dies erklärt ein Fortschreiten der Erkrankung trotz ausreichender IOD-Senkung.

Die neue Strategie in der Glaukomtherapie liegt deshalb in einer Prävention des Absterbens von Nervenzellen (Neuroprotektion) (Kaushik, S., Pandav, S. S., Ram, J., 2003) durch Unterdrückung der am Zelltod beteiligten Pathomechanismen und Förderung von zelleigenen Überlebensmechanismen der retinalen Ganglienzelle. Ein weiterer wichtiger Aspekt für den Pathomechanismus des Glaukoms und insbesondere für unsere Arbeit ist der Einfluss, den die Hirnnerven und das Diencephalon auf die Druck- und Durchblutungssituation des Auges nehmen. Die Stimulation des Hypothalamus, der Teil des Diencephalons ist, sowie die Stimulation der Corpora amygdaloidea, die ein Teil des limbischen Systems sind und Verbindungen zum Hypothalamus haben, lassen den Druck durch Aktivierung

innersekretorischer Drüsentätigkeit ansteigen. Das Diencephalon ist Regulationsstelle für den IOD, gleichzeitig aber auch Schaltzentrale für emotionale Reaktionen, was erklärt, dass Stress, Emotionen und IOD-Anstieg verbunden sind (Erb, C., Flammer, J., 1998; Roth, G.1997). Die Regulation des IOD erfolgt auf neuro-humoralem Weg und ist beim Glaukom vermutlich gestört (Stremmel, I., 2006).

Anhand dieser Ausführungen kann man die Komplexität der Physiologie und Pathophysiologie des Auges insbesondere im Hinblick auf das Glaukom erkennen, wobei noch immer viele Fragen offen sind und der wissenschaftlichen Erforschung bedürfen.

2.5. Symptomatik

Ein wesentliches Problem der glaukomatösen Erkrankung ist das jahrelange Fehlen von subjektiven Symptomen. Die einzige Ausnahme stellt der Glaukomanfall durch eine Verlegung des Kammerwinkels dar, wie bereits im Abschnitt „Glaukomformen und Ursachen“ beschrieben.

In der Regel wird der Patient häufig erst im Spätstadium der Erkrankung aufmerksam, wenn starke Gesichtsfeldverluste auftreten und ein erheblicher Teil (>30%) der Nervenfasern zugrunde gegangen ist (Lang, G. K., 2005). Als Ursache wird der Erhaltung der zentralen Sehschärfe bis in das Spätstadium angeführt, da die ersten Schäden zumeist das parazentrale Gesichtsfeld betreffen. Auch bei fortgeschrittenen Stadien kann es sein, dass der Patient den Ausfall nicht bemerkt, wenn z. B. ein Auge weniger geschädigt ist (Grehn, F., 2005).

Nur eine geringe Anzahl von Patienten entwickeln eine unspezifische Symptomatik zu der Kopfschmerzen, Augenbrennen, Augenrötung oder verschwommenes und verschleiertes Sehen zählen (Lang, G. K., 2005).

Eine frühe Diagnose ist für Glaukopatienten entscheidend, da die Prognose im Frühstadium um vieles besser ist als im Spätstadium (Lang, G. K., 2005). Wird das Glaukom nicht oder nicht rechtzeitig behandelt, kann die Erkrankung bis zur

Erblindung führen.

Daher ist eine möglichst breitflächige und regelmäßige Untersuchung der Bevölkerung zur Aufdeckung dieser Erkrankung, die keine Früh- oder Warnsymptome zeigt, notwendig und wünschenswert (Krieglstein, G. K., Michelson, G., 2006).

2.6. Diagnostik

1. Tonometrie

Eine Messung des intraokularen Drucks in mmHg (Tonometrie) ist mit Hilfe von Tonometern möglich und kann auf verschiedene Arten erfolgen:

1. Impressionstonometrie nach Schiötz: Die Eindrückbarkeit der Hornhaut wird am liegenden Patienten mit einem Tonometerstift geprüft. Diese Methode wird heute nicht mehr benutzt, da sie viele Fehlermöglichkeiten bietet. So z.B. bei myopen Augen, bei denen die Sklerarigidität erniedrigt ist und dadurch fälschlicher Weise niedrigere IOD-Werte gemessen werden.
2. Applanationstonometrie: Bei dieser Methode wird die Kraft gemessen, die notwendig ist, um ein planes Messkörperchen soweit mit der Hornhaut in Kontakt zu bringen, dass eine Fläche von $3,06 \text{ mm}^2$ applaniert wird. Der Anpressdruck korreliert mit dem Innendruck und kann an der Messschraube in mmHg abgelesen werden. Der Goldstandard ist heute die Applanationstonometrie nach Goldmann (Krieglstein, K.G., 2006), die an der Spaltlampe am sitzenden Patienten durchgeführt wird. Das Auge ist dabei oberflächlich betäubt.

Für Messungen am liegenden Patienten wurde ein lageunabhängiges Handapplanationstonometer entwickelt.

Die Variabilität der Sklerarigidität scheidet bei der Goldmann Tonometrie als Fehlerquelle aus. Jedoch wurde lange der Einfluss der Hornhautmittendicke auf

die Messergebnisse unterschätzt. Pro 10µm Abweichung vom Mittelwert (550µm) wird der IOD um +/- 0,5 mmHg falsch gemessen (Gerste, R., 2004). Augeninnendruckmessungen müssen aus diesem Grund mit einer Pachymetrie (Ultraschallmessung der Hornhautdicke) kombiniert und entsprechend korrigiert werden.

3. Luftstoß-Nonkontakt-Tonometrie: Hierbei wird ein 3-ms- Luftstoß gegen die Kornea gerichtet, der eine Hornhautverformung herbeiführt. Diese wird auf dem Tonometer registriert und der Innendruck aufgrund dieser Deformation kalkuliert. Das Luftstoß-Nonkontakt-Tonometer hat den Vorteil einer berührungsfreien IOD-Messung. Nachteilig ist bei dieser Methode, dass sie nur einen Richtwert für den IOD liefert (Krieglstein, G. K., 2006).
4. Selbsttonometrie: Diese Methode bietet dem Patienten die Möglichkeit, den IOD eigenständig zu Hause zu messen. Hierbei setzt der Patient das Gerät an die Stirn, ein Tonometerköpfchen fährt auf die Hornhaut und misst den Druck. Diese Methode ist zurzeit noch relativ ungenau (Grehn, F., 2005, Lang G. K., 2005)
5. Konturtonometrie: Hierbei handelt es sich um einen konkaven Drucksensor, der die Hornhaut berührt ohne aber eine Formveränderung der Hornhaut herbeizuführen. Der Drucksensor enthält ein Piezoelement, das kontinuierlich die okuläre Pulskurve misst, aus der der Mitteldruck des IOD und die okuläre Pulsamplitude errechnet wird. Die Messungen finden unabhängig von der Hornhautdicke und dem Hydrationszustand der Hornhaut statt und zeigen eine gute Korrelation zur Goldmann-Tonometrie (Lautebach, S., 2003).

Bei der Durchführung einer Tonometrie muss bedacht werden, dass eine gelegentliche Messung des Augeninnendrucks keineswegs alle IODs erfasst und somit weitere Untersuchungen zur Diagnosesicherung erforderlich sind. Der Grund sind die tageszeitliche Schwankungen des IOD, die Messungen zu unterschiedlichen Tageszeiten fordern (Gerste, R., 2003). Sinnvoll ist die Erstellung einer Tagesdruckkurve, um Tagesdruckschwankungen und –spitzen zu erfassen und um die therapeutische Effizienz der Medikation im Tagesprofil

bewerten und gegebenenfalls modifizieren zu können (Krieglstein, G. K., Burk, R., 2006). Auch mit der Selbsttonometrie kann ein Tagesdruckprofil unter normalen Lebens- und Umweltbedingungen erstellt werden (Lang, G. K., 2005).

Eine genaue Beschreibung zur Erstellung eines Tagesdruckprofils erfolgt im Abschnitt „Material und Methode“.

2. Gonioskopie

Eine Untersuchung des Kammerwinkels erfolgt durch die Gonioskopie. Auf die anästhesierte Hornhaut wird eine Gonioskopielinse aufgesetzt, die über einen Spiegel die Betrachtung des Kammerwinkels ermöglicht. Dies ist eine entscheidende Untersuchung für die Klassifizierung der jeweils vorliegenden Glaukomform, weil sie die Feststellung eines offenen, geschlossenen oder eingengten Kammerwinkels erlaubt (Lang, G. K., 2005). Weiterhin lassen sich eine Pigmentierung des Trabekelwerks, Verklebungen des Kammerwinkels oder Gefäßneubildungen erkennen (Grehn, F., 2005).

3. Die Ophthalmoskopie

Die Ophthalmoskopie dient generell der Beurteilung des hinteren Augenabschnitts und speziell beim Glaukom zur Beurteilung der Papille. Physiologisch weist diese eine zentrale Einkerbung auf, ist normalerweise randscharf begrenzt und vital gefärbt. Ein erhöhter Augeninnendruck verändert die Papille und kann zu einer vergrößerten und/oder asymmetrischen bzw. hochovalen Exkavation, zum Abknicken der Gefäße am Papillenrand oder zu einer reduzierten Nervenfaserverzeichnung führen (Grehn, F., 2005).

Fortschreitende Papillenveränderungen sind stark verknüpft mit zunehmenden Gesichtsfeldausfällen (Lang, G. K., 2005). Jedoch beginnt zunächst eine glaukomatöse Exkavation bevor es zu einer Einschränkung des Gesichtsfeldes kommt. Daher ist durch die Ophthalmoskopie eine Frühdiagnose des Glaukoms möglich (Grehn, F., 2005).

4. Perimetrie

Bei der Gesichtsfelduntersuchung (Perimetrie) wird das Wahrnehmungsfeld des Auges bei unbewegtem, monokularem Geradeausblick untersucht, indem auftauchende Lichtpunkte vom Patienten erkannt werden müssen.

Wie bereits erwähnt, wird beim Glaukom das parazentrale Gesichtsfeld zuerst geschädigt (bogenförmige Skotome) und das Zentrum lange ausgespart (Grehn, F., 2005). Folgende Arten der Perimetrie gibt es:

1. Kinetische Perimetrie: Halbkugelperimetrie nach Goldmann. Hierbei werden bewegte Lichtmarken von peripher in die Halbkugel geführt. Die erste Wahrnehmung des Reizes entspricht der Gesichtsfeldgrenze. Weicht diese vom Normalverlauf ab oder wird der Reiz bei weiterer Bewegung zur Mitte hin nicht mehr gesehen, handelt es sich um die Grenze des Gesichtsfeldausfalles (Skotom) (Klinke, R., Silbernagel, S., 2005). Die Halbkugelperimetrie wird nur noch selten angewendet.
2. Statische Perimetrie: Hier wird die Intensitätsschwelle für unbewegte, definierte Reize im Gesichtsfeld bestimmt (Klinke, R., Silbernagel, S., 2005). Von der Markula in Richtung Peripherie nimmt die Helligkeitsschwelle ab (Lang, G. K., 2005). Bei der Detektion der frühen glaukomatösen Gesichtsfeldausfälle ist die statische Computerperimetrie allen kinetischen Methoden überlegen.
3. Eine Methode, die einen Glaukomschaden noch früher erkennt als diese Weiß-Weiß-Perimetrie, ist die Blau-Gelb-Perimetrie. Sie nutzt aus, dass kurzwellige Lichtreize den beginnenden Gesichtsfeldausfall früher erkennen als weiße Punkte. Sie ist jedoch nur sinnvoll bei jungen Patienten ohne jegliche Linsentrübung und ist zu einem hohen Prozentsatz bei Patienten mit POWG fehlerhaft (Grehn, F., 2005/2006).
4. Ein in der Glaukomdetektion vergleichbares Verfahren ist die Frequenz-Dopplungs-Technik (FDT). Sie ist eine sehr patientenfreundliche Screening-Perimetrie, da die Untersuchungsdauer kürzer ist. Diese Methode besitzt ebenfalls eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität, was die Aufdeckung erster Gesichtsfeldausfälle betrifft und wird eine starke Alternative zur konventionellen automatischen Perimetrie werden (Kriegelstein, G. K., Dieterlein, Th. 2006).

5. Laser-Scanning-Tomographie

Eine weitere Möglichkeit die Papille zu untersuchen, bietet die Ende der 80er-Jahre entwickelte Laser-Scanning-Tomographie. Diese Methode erlaubt eine 3-dimensionale Vermessung der Papillentopographie mit guter Reproduzierbarkeit und Genauigkeit. Einen festen Platz in der heutigen Glaukomdiagnostik hat der Heidelberg-Retina-Tomograph (HRT) eingenommen, der eine Untersuchung in kürzester Zeit erlaubt und eine glaukomatöse Schädigung schon vor weiteren Gesichtsfeldausfällen nachweisen kann. Diese Untersuchungsmethode dient hauptsächlich der Verlaufskontrolle.

6. Polarimetrie

Eine Polarisationsänderung des von der Nervenfaserschicht zurückfallenden Lichts macht sich die Polarimetrie (GDx) zunutze. Bewertet werden die Nervenfaserdicke bzw. ein Nervenfaserausfall. Spezielle Geräte können auf diese Weise die Nervenfaserschicht dokumentieren (Grehn, F., 2005).

7. Belastungsproben

Zur weiteren Glaukomdiagnostik gehören die Belastungsproben: Belastungen führen bei intakten Regulationsmechanismen zu keiner oder nur geringer Druckerhöhung, bei Glaukomdisposition, beginnendem oder manifesten Glaukom jedoch oft zu stärkeren Anstiegen des Augeninnendrucks. Folgende Belastungstests finden sich in der Glaukomdiagnostik:

1. Der Wasserbelastungstest: Der Patient trinkt einen Liter Wasser innerhalb von 20 Minuten und wartet dann weitere 20 Minuten. Folgend werden im Abstand von 20 Minuten drei Messungen des IOD durchgeführt. Weitere Erklärungen folgen im Abschnitt „Material und Methode“.
2. Der Koffeintest: Bei dem der Patient eine Tasse Kaffee oder 0,2g Koffein trinkt.
3. Der Dunkelversuch: Der Patient erhält einen Augenverband oder muss sich eine Stunde in der Dunkelheit aufhalten.

4. Die Pilocarpin-Probe: Eintropfen von zwei Tropfen einer 1% Pilocarpinlösung zum Zeitpunkt des Druckmaximums. Messungen erfolgen nach 30 und 60 Minuten. Ein Druckabfall von 4mmHg und mehr ist glaukomverdächtig, da das glaukomekrankte Auge Pilocarpin-sensibel ist.
5. Der Mydriatikumversuch: bei dem eine Weitstellung der Pupille induziert wird. (Küchle, H. J., Busse, H., 1998)

Belastungsproben wie Nr. 1-4 sollen Druckspitzen hervorrufen, um einen Glaukomverdacht verifizieren oder eine Therapieeffizienz überprüfen oder verbessern zu können. Auch das Ausmaß der individuellen Schwankungsbreite (Fluktuation) kann hierdurch festgestellt werden. Wobei die Tests Nr. 2-4 heute nicht mehr im klinischen Alltag angewendet werden.

8. Durchblutungsmessungen

Vaskuläre Risikofaktoren sind in der Glaukomforschung, vor allem beim Normaldruckglaukom, in den Vordergrund gerückt. Daher wäre eine Analyse der intrakularen Perfusion (Blutvolumen/Gewebevolumen/Zeit) des Auges für die Zukunft wünschenswert. Bisher lassen sich nur Einzelparameter quantifizieren wie Pulsatilität, Fließgeschwindigkeit, Gefäßweite, Kapillarität etc.. Die Durchblutung ist jedoch insgesamt nur multimodal abschätzbar und die prognostische Bedeutung einzelner Durchblutungsparameter konnte bislang nicht ausreichend gesichert werden (Krieglstein, G. K., 2006).

Die Methode der Farb-Doppler-Sonographie erlaubt jedoch eine Untersuchung der retrobulbären Gefäße und kann zum Ausschluss einer okulären Ischämie unerlässlich sein (Krieglstein, G. K., Dieterlein, Th., Grehn, F., 2006).

Weiterhin stehen folgende Methoden zur Verfügung:

1. Laser-Doppler-Flowmeter (LDF)
2. Ocular-Blood-Flowsystem (OBF)
3. Retinal Vessel Analyzer/Dynamic retinal Analyser (Deris, I., 2004).

Zur Vervollständigung der zur Perfusionsdiagnostik eingesetzten Geräte müssen hier noch die Ocular-Oszillo-Dynamographie nach Ulrich, die Farbduplexsonographie und Scanning-Laser-Fluoreszenzangiographie erwähnt werden.

9. Genanalyse

Auch die Genanalyse kann in Zukunft zu einem guten Hilfsmittel in der Glaukomdiagnostik werden, da schon jetzt für das jugendliche, das adulte und das konnatale Offenwinkelglaukom mehrere verschiedene Genorte und Mutationen entdeckt worden sind (Rautenstrauß, K. M., Rautenstrauß, B., 1997).

Abschließend kann man folgendes sagen: Trotz vieler neuer, computergesteuerter Verfahren bilden weiterhin die Druckmessung, die Papillenbeurteilung und die Perimetrie die drei wichtigsten Säulen der Basisdiagnostik zur Sicherung des Glaukoms.

2.7. Therapie der Glaukomerkrankungen

Das wesentliche Ziel der Glaukomtherapie liegt nach Aussage der European Glaucoma Society (2008) in der Erhaltung der visuellen Funktionen, abgestimmt auf die individuelle Situation des Patienten und mit möglichst geringen oder keinen Nebenwirkungen. Die Behandlung muss die Lebenserwartung des Patienten berücksichtigen, sollte nicht zu einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens führen, und die Behandlungskosten müssen in einem akzeptablen Rahmen liegen. In der Glaukomtherapie bleibt die Reduktion des Augeninnendrucks das primäre Ziel (Resch, H., Garhöfer, G., 2006).

Die Early Manifest Glaucoma Trial-Studie belegte, dass eine Augendrucksenkung in den Frühstadien des chronischen Glaukoms das Progressionsrisiko reduziert. Mit jedem mmHg, um den der IOD gesenkt wird, sinkt die Gefahr einer Verschlechterung um 10%.

3 Methoden zur Augeninnendrucksenkung stehen uns heute zur Verfügung:

1. Medikamentöse Therapie
2. Laserbehandlung
3. Operationen
4. Entspannungsmethoden

Vor Behandlungsbeginn sollte für jeden Patienten individuell der Druckbereich definiert werden, der eine Progression des Glaukomschadens voraussichtlich verhindert. Die Obergrenze dieses Druckbereichs nennt man „Zieldruck“ und er ist abhängig vom:

1. Art des Glaukoms
2. Ausmaß des bereits vorhandenen Glaukomschadens
3. Augeninnendruck zum Zeitpunkt der Diagnose
4. Vorliegen von Risikofaktoren
5. Lebensalter und der individuellen Lebenserwartung
(Grehn, F., 2005).

Für die Gesichtsfelderhaltung erweist sich neben der Drucksenkung eine Verbesserung der Sehnervendurchblutung als essentiell. Neuroprotektion und Neuroregeneration sind therapeutische Ansatzpunkte, die bisher nur durch experimentelle Studien an Ratten erprobt wurden. Sie sind jedoch neben der Genterapie hoffnungsvolle Zukunftsperspektiven (Thygesen, J., 1998; Baleanu, D., Michelson, G., 2005).

2.7.1. Medikamentöse Therapie

Bei derzeit 90% der frisch diagnostizierten Glaukome ist die erste Wahl eine medikamentöse Therapie in Form von Augentropfen (Wahl, J., Pfeiffer, N., 2006). Die Vorteile einer medikamentösen Therapie liegen in der breiten Palette der

Therapiemöglichkeiten und in der schnellen Anpassung der Behandlungskonzepte an individuelle Veränderungen. Nachteilig ist dagegen die Notwendigkeit des regelmäßigen Tropfens, die mit einer Einbuße der Lebensqualität verbunden ist. Die Effizienz der medikamentösen Therapie ist deshalb stark abhängig von der Compliance des Patienten. Außerdem können lokale und allgemeine Nebenwirkungen auftreten (Wetzel, C., 2004).

Grundlegende Mechanismen in der medikamentösen Glaukomtherapie sind:

1. Hemmung der Kammerwasserproduktion
2. Erhöhung des trabekulären Abflusses
3. Erhöhung des uveoskleralen Abflusses

Eine Hemmung der Kammerproduktion wird erreicht durch Sympathomimetika, Sympatholytika und Carboanhydrasehemmer. Eine Verbesserung des Kammerwasserabflusses ermöglichen Parasympathomimetika, Prostaglandinanaloga und Sympathomimetika (Lang, G. K., 2005).

2.7.2. Laserbehandlung

Eine Laserbehandlung kommt zum Einsatz, wenn eine Medikation nicht gut vertragen wird oder ausreicht, eine operative Lösung aber noch nicht notwendig ist.

- a) Bei der Lasertrabekuloplastik werden durch thermische Einwirkung eines Argonlasers kleine Löcher in das Trabekelwerk „geschossen“, die eine Verbesserung des Kammerwasserabflusses herbeiführen. Die Drucksenkung liegt bei 5-8 mmHg. Die Wirkdauer ist häufig auf wenige Monate beschränkt.
- b) Die Zyklphotokoagulation ist eine weitere Therapiemöglichkeit, wenn eine Operation nicht indiziert ist bzw. diese erfolglos verlief. Sie führt zu einer Verödung des sezernierenden Ziliarepithels und vermindert dadurch die Kammerwasserproduktion.

- c) Die YAG-Iridotomie wird durchgeführt bei einem zu engem Kammerwinkel und Glaukomanfall. Durch sie wird ein Durchfluss zwischen der hinteren und der vorderen Augenkammer für das Kammerwasser geschaffen, indem ein Loch in die Iris gelasert wird.

2.7.3. Chirurgische Therapie

Operativ behandelt werden müssen Patienten, bei denen

1. eine medikamentöse Therapie ausgereizt ist
2. die Erkrankung sich in einem Spätstadium befindet
3. der Zieldruck nur operativ erreichbar ist
4. eine Intoleranz von Medikamenten besteht wegen Konservierungsmittelallergie und
5. eine Progression erkennbar ist trotz scheinbarer Druckkontrolle
6. Mangelnde Compliance
(Wetzel, C., 2004).

Zu den operativen Therapieformen gehören:

1. die filtrierende Operation
Das Kammerwasser wird durch eine Skleraöffnung von der Vorderkammer vorbei am Trabekelwerk unter die Bindehaut abgeleitet. Hier bildet sich ein dünnwandiges Filterkissen aus, das Zeichen für einen ausreichenden Abfluss ist. Filtrierende Operationen sind die Goniotrepanation und die Trabekulektomie. Die antiproliferative Substanz Mitomycin C hemmt postoperativ die Wundheilung und hält die Filtrationswege offen.
2. Zyklodestruktive Eingriffe
Hierbei werden Teile des Ziliarkörpers so behandelt, dass eine Atrophie erreicht wird und die Kammerwasserproduktion sinkt.

- Kryokoagulation (Kältebehandlung)
- Diathermie (Hitzebehandlung)
- Photokoagulation (YAG oder Diodenlaser)
(Lang, G. K., 2005)

3. Iridektomie

Eröffnung der Iris. Indiziert bei Winkelblock, häufig bei akutem Glaukomanfall.

4. Trabekulotomie

Eröffnung des Trabekelwerks mit einer Tabekelsonde
(Küchle, H. J., Busse, H., 1998)

5. Trabekelaspilation

Mit einem Saug- und Spülsystem wird abgelagertes Material bei PEX- und Pigmentdispersionsglaukomen abgezogen.

6. Retinektomie

Nicht eröffnende Eingriffe:

7. Viskokanalostomie

Der Schlemm'sche kanal wird durch hochvisköse Hyaluronsäure aufgeweitet, um dem Kammerwasser wieder einen natürlichen Abflussweg zu schaffen
(Grehn, F., 2005).

8. Externe Trabekelrezektion (ETE)

Ähnlicher wie die Trabekelrezektion, jedoch wird die vordere Augenkammer nicht eröffnet

Bei der chirurgischen Therapie können intraoperativ als auch postoperativ viele Komplikationen (z. B. eine erhöhte Kataraktogenität, eine Hypotonie des Auges, eine Aderhautamoie, bis hin zur Endophthalmitis) auftreten. Weiterhin besteht die

Gefahr eines nicht dauerhaften Profits der Operation. 50% der Patienten benötigen langfristig eine zusätzliche IOD-senkende Medikation.

Der Erhalt des Gesichtsfeldes ist nach den Ergebnissen der Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) bei einer „aggressiven Augeninnendrucksenkung“ mit medikamentöser und operativer Therapie gleich wahrscheinlich.

2.7.4. Entspannungsmethoden

Neuen Forschungsergebnissen weisen auf eine vegetativen und neuro-humoralen Kontrolle des Augeninnendruckes hin. Bei einem Glaukom wird angenommen, dass diese Regulation zwischen Hirn und Auge besonders in Stresssituationen gestört ist.

Weiterhin werden bei Glaukompatienten erhöhte Glutamatkonzentrationen im Blut gemessen. Dieses Phänomen tritt auch bei anderen Patienten unter Stress auf.

Strepel und Mitarbeiter fanden heraus, dass Entspannungsmethoden auf den Hirnstoffwechsel und auf das Immunsystem wirken. Sie haben damit einen neuroprotektiven Effekt auf das Auge. Zudem führen die Entspannungsmethoden zu einer besseren Durchblutungssituation des Auges durch Reduzierung des Gefäß zusammenziehenden Stoffes Endothelin (Strepel, I. et al, 2006).

2.8. Prognose und Prophylaxe

Die Prognose der Glaukomerkrankung ist abhängig vom Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose, von der Therapieeffizienz, der Patienten-Compliance, von der Behandlung der begleitenden Grunderkrankungen und dem Lebensalter. Die Prognose reicht von einer Nicht-Progradienz der Gesichtsfeldausfälle bis zum Stadium der Erblindung.

Um eine Frühdiagnose zu ermöglichen, ist eine Vorsorgeuntersuchung einmal pro Jahr ab dem 40. Lebensjahr als sinnvoll anzusehen.

Wegen des circadianen Rhythmus des IOD sollten bei Glaukomverdacht mehrmalige Untersuchungen an verschiedenen Tagen und Uhrzeiten (Tagestensioprofil) mit umfangreicher Diagnostik erfolgen, da eine einmalige ambulante Untersuchung zu einem falsch negativen Ergebnis führen kann.

Eine Prophylaxe der Glaukomerkrankung gibt es zurzeit noch nicht.

Nach einer Glaukomdiagnose ist der Schlüssel zur erfolgreichen langfristigen medikamentösen Therapie die Patientenaufklärung. Diese sollte eine umfassende Erläuterung des Krankheitsbildes und der individuellen aktuellen Situation, sowie Besprechung der Therapieformen und deren Alternativen beinhalten (Kriegelstein, G. K., Burk, R., Dietlein, Th., 2006). Das größte Problem der Glaukomtherapie ist, dass der Erfolg oder Misserfolg erst Jahre später an Papille und Gesichtsfeld erkennbar sind (Thieme, H., 2006). Schätzungsweise sind 10% des visuellen Verlustes beim Glaukom durch Non-Compliance des Patienten bedingt (Kriegelstein, G. K., 2006). Diese Erkenntnis macht regelmäßige Kontrollen des Druckniveaus und der Druckschwankungen zur Überprüfung des Therapieerfolges unerlässlich.

Anhand des umfangreichen zweiten Kapitels unserer Arbeit wird deutlich wie komplex die Erkrankung „Glaukom“ mit ihren Diagnose- und Therapieverfahren ist und wie dringend in einigen Bereichen weiterer Forschungsbedarf besteht.

Unsere Arbeit soll dazu beitragen, die seit langem diskutierte und häufig als veraltet angesehene Untersuchungsmethode „Wasserbelastungstest“ neu zu beleuchten und nachfolgende Fragen zu klären.

3. Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Aspekte untersucht:

1. Entsprechen die im Wasserbelastungstest (WBT) gemessenen maximalen intraokularen Drücke (IODs) denen im Tagestensioprofil (TTP) und kann der Wasserbelastungstest als alternative Untersuchungsmethode zum Tagestensioprofil eingesetzt werden?
2. Liefert der WBT die gleichen Werte im Druckanstieg wie das TTP und kann der Druckanstieg deshalb im WBT schneller und häufiger überprüft werden als im TTP?
3. Unterscheiden sich die Ergebnisse bezogen auf die unterschiedlichen Glaukomformen?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen den Werten des TTP und WBT und einer Gesichtsfeldprogression?

3.1. Hypothesen

Aus den Fragestellungen lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

1. Die maximalen Druckwerte des Wasserbelastungstest sind gleich den maximalen Druckwerten des Tagestensioprofils ($\text{WBT Druck}_{\text{MAX}} - \text{TTP Druck}_{\text{MAX}} = 0$).
2. Die Druckanstiege im WBT sind gleich der Druckanstiege im Tagestensioprofil ($\text{WBT Druckanst.} - \text{TTP Druckanst.} = 0$)

3. Die maximalen Druckwerte und Druckanstiege im TTP und WBT unterscheiden sich nach den unterschiedlichen Glaukomformen.
4. Die Maximalwerte und Druckanstiege in beiden Testverfahren beeinflussen eine Gesichtsfeldprogression.

4. Material und Methode

4.1. Datenerhebung

Im Rahmen einer retrospektiven Studie sind die Daten von 44 Patienten erfasst und ausgewertet worden. Die Patienten wurden stichprobenartig randomisiert ausgewählt aus einem Patientenpool, der zwischen Juni 2005 und Januar 2007 zur Glaukomsprechstunde in der Augenklinik der Universität Marburg erschienen war.

In den Patientenlisten der Poliklinik werden die Patientendaten der Glaukomsprechstunde mit einer PID-Nummer aufgeführt. Jede Patientenakte kann anhand dieser Nummer im Archiv gezielt gefunden werden. 526 Akten wurden gesichtet und 44 Patienten, die den Auswahlkriterien entsprachen, konnten ausgesucht werden.

Als Einschlusskriterien galten die Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden „Wasserbelastungstest“ und „Tagestensioprofil“, deren Durchführung nicht länger als ein Jahr auseinander liegen durfte. Eine Änderung der medikamentösen Therapie oder eine Operation zur Behandlung des Glaukoms zwischen den beiden Verfahren führten zum Ausschluss aus der Untersuchungsgruppe. Der WBT wurde im Rahmen der Glaukomsprechstunde durchgeführt und die Messdaten immer vom selben Arzt ermittelt. Die Messungen im Tagestensioprofil dagegen unterlagen in diesem Fall einer größeren Variabilität, da sie jeweils vom diensthabenden Arzt der Station erfolgten.

Ausgewertet wurden das rechte und linke Auge eines jeden Patienten. In 4 Fällen entsprach nur ein Auge den Auswahlkriterien, so dass schließlich ein Datenmaterial von 84 Augen vorlag.

Vor Beginn der Auswertung wurden die tonometrisch erhobenen Daten nach den Pachymetrie-Ergebnissen des jeweiligen Patienten korrigiert. Dafür wurde die Dresdner Korrekturtabelle verwendet:

Dresdner Korrekturtabelle									
HH-Dicke (µm)	475	500	525	550	575	600	625	650	675
Korrektur (mmHg)	3	2	1	0	-1	-2	-3	-4	-5
Formel $IOD = (-0,0423 \times HHD) + 23,28$									

Tab. 2: Dresdner Korrekturtabelle

Die Diagnose Glaukom lag bei den 84 untersuchten Augen bereits vor. 46 von 84 Augen waren unter der Diagnose primäres Offenwinkelglaukom (POWG) geführt, 24 Augen unter der Diagnose Normaldruckglaukom (NDG), 10 Augen unter Pigmentdispersionsglaukom und bei 4 Augen lautete die Diagnose Pseudoexfoliationsglaukom (PEX-Glaukom).

Zur Auswertung wurden jeweils die niedrigsten und höchsten IOD-Werte herangezogen. Das Patientenkollektiv setzt sich aus 19 Männern mit einem Durchschnittsalter von 62,8 Jahren und 25 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 70,1 Jahren zusammen.

4.2. Der Wasserbelastungstest (WBT)

Der Wasserbelastungstest wird in der Augenklinik Marburg im Rahmen der Glaukomsprechstunde, die montags und dienstags zwischen 8 und 14 Uhr stattfindet, seit Jahrzehnten angewandt. Er dient als eine zusätzliche Untersuchungsmethode zur Diagnosefindung und Therapiekontrolle neben Gesichtsfelduntersuchungen, HRT-Kontrollen, und Visusbestimmungen. Der Test wird ambulant in den Räumen der Poliklinik durchgeführt. Eine Anwendung findet der Test bei den Glaukomarten, die einen offenen Kammerwinkel aufweisen, wie das Offenwinkelglaukom, das Normaldruckglaukom, das Pigmentdispersionsglaukom und das Pseudoexfoliationsglaukom.

Der Ablauf des Tests beginnt im Laufe des Morgens mit einer so genannten Leermessung, eine tonometrische Bestimmung des IOD ohne vorherige

Wasseraufnahme. Der Patient hat daraufhin 20 Minuten Zeit einen Liter Wasser zu trinken. Nach weiteren 20 Minuten erfolgt die erste Druckmessung, nach weiteren 20 Minuten die zweite Tonometrie und nach weiteren 20 Minuten eine dritte Messung. Die letzte Messung kann ausgelassen werden, wenn der IOD in der zweiten Messung schon auf den Ausgangswert (Leermessung) zurückgefallen ist. Die Messdaten werden im Untersuchungsbogen der Glaukomsprechstunde des jeweiligen Patienten notiert und nach maximalen Druckwert und Druckanstieg ausgewertet.

4.3. Das Tagestensioprofil (TTP)

Das Tagestensioprofil dient dazu, das intraokulare Druckniveau und Druckschwankungen über 24 Stunden zu analysieren. Es wird sowohl bei Patienten durchgeführt, bei denen ein Glaukomverdacht besteht, als auch bei Patienten mit manifestem Glaukom. Dieses Testverfahren wird eingesetzt, wenn Verschlechterungen im HRT oder Gesichtsfeld auftreten, besonders wenn die gemessenen IOD's der Glaukomsprechstunde gut erscheinen.

Nach der stationären Aufnahme am Morgen erfolgen Druckmessungen um 10, 13, 16, 20, 24 und 7 Uhr. Die tonometrischen Messungen werden vom diensthabenden Arzt der Station mit einem Standard-Goldmann-Appanationstonometer durchgeführt.

4.4. Progression der Gesichtsfeldausfälle und Druckwerte im TTP und WBT

Das Datenmaterial wurde für diese Untersuchung unterteilt in Augen, die eine Verschlechterung der Gesichtsfeld(GF)-Befunde aufwiesen und Augen, die stabile Gesichtsfeldwerte zeigten.

Da die Glaukompatienten zu vierteljährlichen bzw. halbjährlichen Kontrollunter-

suchungen erscheinen, lagen die letzten GF-Untersuchungen zwischen 3-6 Monate zurück. Hatte sich der MD-Wert in diesem Zeitraum verschlechtert, wurde von einer Progression der Gesichtsfeldausfälle ausgegangen. Lag ein beginnender Gesichtsfelddefekt vor, kam es zu einer Einteilung in die Gruppe der Augen mit einer Verschlechterung der Gesichtsfeldausfälle. Konnte während der Kontrolluntersuchung kein Gesichtsfelddefekt am Auge festgestellt werden, zählte es zur Gruppe mit den stabilen Gesichtsfeldwerten.

Nach der Einteilung der Augen in die beiden Gruppen, wurde überprüft, ob sich bei den Augen mit GF-Progression andere Druckwerte im WBT und TTP zeigen als bei der Gruppe ohne Progression der Gesichtsfeldausfälle.

4.5. Apparative Messverfahren der Studie

Die Messung des Augeninnendrucks erfolgte nach dem Prinzip der Applanationstonometrie nach Goldmann an einer Spaltlampe der Firma Haag-Streit, Bern. Die Geräte sind standardisiert und kalibriert.

Bei der Applanationstonometrie wurden zur Oberflächenanästhesie der Cornea folgende Augentropfen verwendet:

Thilorbin[®] von der Firma Alcon oder Novesine[®] 0,4% von Ciba Vision in Verbindung mit Fluorescein 0,5 % aus der Klinikumsapotheke der Phillips-Universität Marburg.

Für die Bestimmung der Gesichtsfelder verwendete man die Computer-Perimetrie der Firma Humphrey Instruments, einer Division der Carl Zeiss Inc..

4.6. Datenauswertung

Jedes untersuchte Auge ist nach dem maximalen Druckwert und dem Druckanstieg (Differenz zwischen maximalen Druckwert und dem Leerwert im WBT bzw. dem Minimalwert im TTP) in beiden Testverfahren ausgewertet worden.

4.6.1. Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel® 2003 und SPSS® 12.0 für Windows®.

Die beiden Untersuchungsmethoden TTP und WBT wurden nach Absprache mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Phillips-Universität Marburg durch einen Äquivalenztest miteinander verglichen. Das 95%-Konfidenzintervalls (gepaarter Stichproben) wurde mit Hilfe von SPSS® errechnet. Der vorgegebene Äquivalenzbereich liegt zwischen $\pm 2\text{mmHg}$.

Durch einen ANOVA wurden die Druckwerte im TTP und WBT auf Unterschiede zwischen den vier Glaukomarten überprüft. Ein ANCOVA diente zur Untersuchung der Beziehung zwischen den Druckwerten im TTP und WBT und einer Gesichtsfeldprogression.

Die Graphiken wurden in den beiden oben genannten Programmen erstellt.

5. Ergebnisse

Für diese Studie wurden 44 Patienten ausgewählt. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 25 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 70,1 Jahren und 19 Männern mit einem durchschnittlichen Alter von 62,8 Jahren zusammen. Insgesamt lag das Durchschnittsalter bei $67 \pm 13,1$ Jahren.

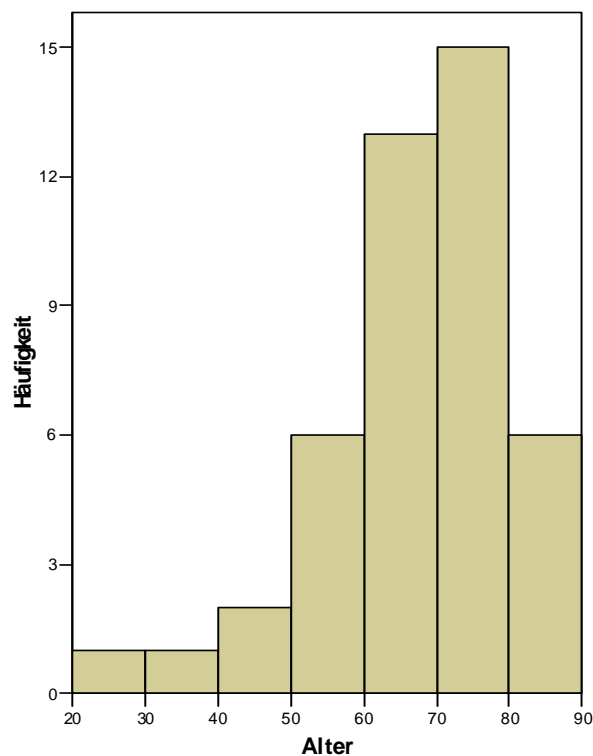


Abb. 6: Altersverteilung

Die Patienten der Studie weisen unterschiedliche Formen des Glaukoms auf.

Der Hauptteil der Patienten leidet mit 55% an einem primären Offenwinkelglaukom. 28% der Patienten sind an der Sonderform des Offenwinkelglaukoms erkrankt, dem Normaldruckglaukom.

Bei 12% der Patienten hatte man ein Pigmentdispersionsglaukom (Pigmentdis.) und bei 5% ein Pseudoexfoliationsglaukom (PEX) diagnostiziert.

Insgesamt sind 84 Augen, 44 rechte und 40 linke, untersucht worden.

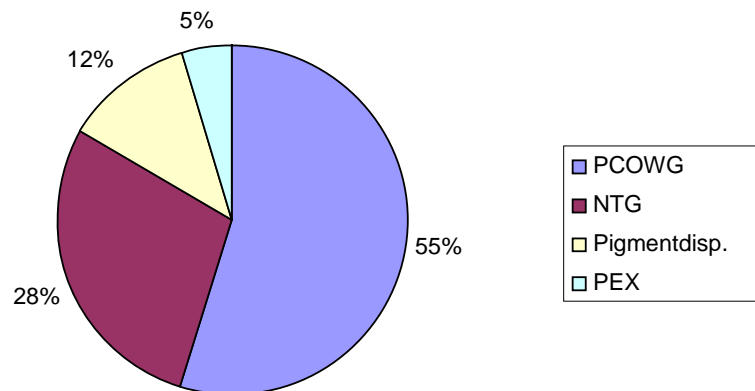


Abb. 7: Verteilung der Glaukomformen

5.1. Vergleich der maximalen Druckwerte im WBT und TTP

Im TTP liegen die Mittelwerte des maximalen intraokularen Drucks bei $17,4 \pm 3,9$ mmHg und im WBT bei $19,5 \pm 3,9$ mmHg (N=84).

Zwischen den maximalen Druckwerten der beiden Testverfahren besteht ein positiver signifikanter Zusammenhang ($R= 0,607$; $p< 0,001$) wie Abbildung 8 zeigt.

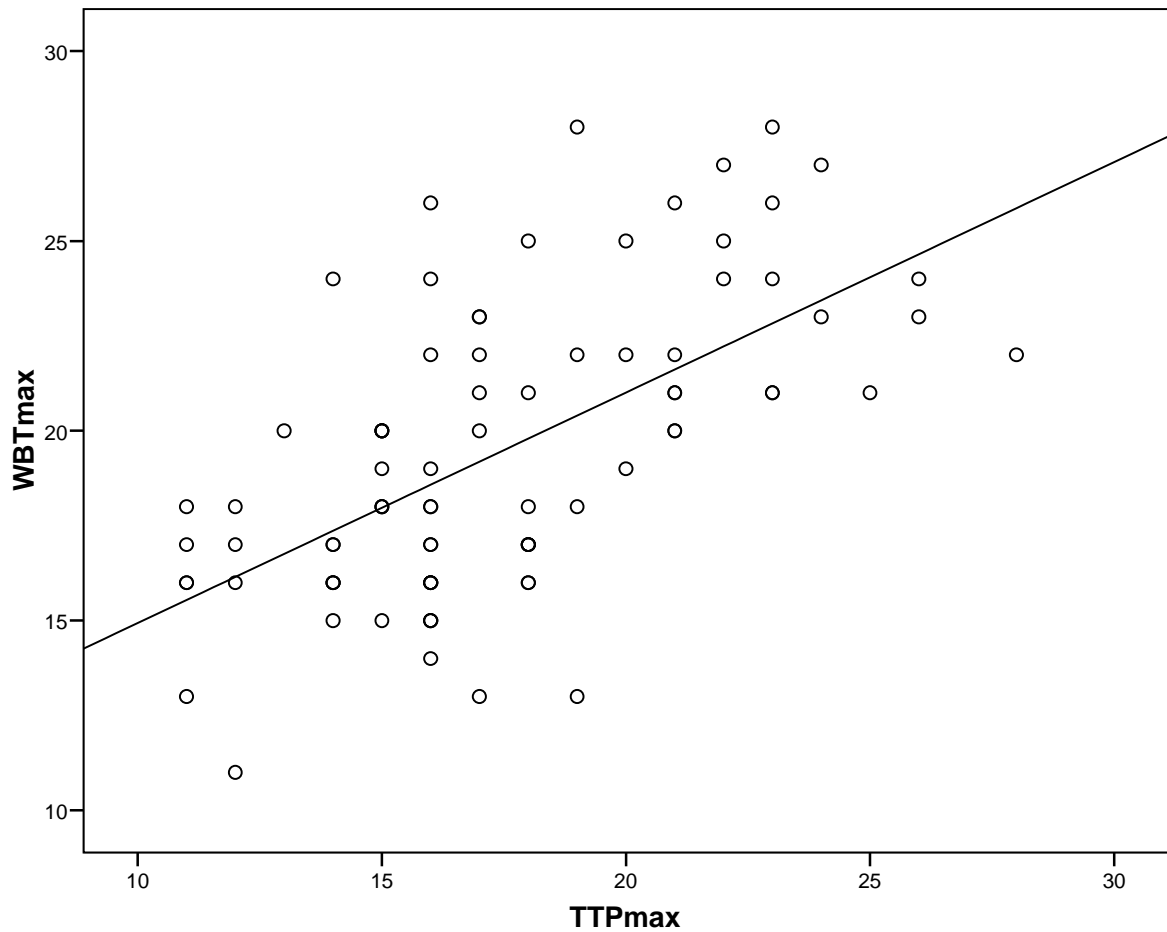


Abb. 8: Signifikanter Zusammenhang zwischen TTPmax und WBTmax.

Der Mittelwert der Differenz ($WBT_{MAX} - TTP_{MAX}$) der maximalen Druckwerte beträgt 2,0 mmHg.

Das 95%-Konfidenzintervall (gepaarte Stichprobe) der Differenz der Mittelwerte des maximalen Drucks liegt im Bereich zwischen 1,27 und 2,76 mmHg und liegt damit oberhalb der Grenze des vorgegebenen Äquivalenzbereichs (± 2 mmHg).

5.2. Vergleich der minimalen Druckwerte im WBT und TTP

Der Minimalwert des IOD im TTP liegt bei $11,6 \text{ mmHg} \pm 3,1 \text{ mmHg}$ (N=81). Im WBT fällt der Mittelwert des IOD-Leerwertes mit $15,0 \text{ mmHg} \pm 3,4 \text{ mmHg}$ (N=81)

höher aus. Diese Unterschiede zwischen den Mittelwerten sind signifikant (t-Test für gepaarte Stichproben, $T = -10,618$, $p < 0,001$). Es gibt somit einen positiven, signifikanten Zusammenhang zwischen den Mittelwerten der beiden Testverfahren ($R = 0,615$, $p < 0,001$).

Das 95%-Konfidenzintervall (gepaarte Stichprobe) der Differenz der Mittelwerte des minimalen Drucks liegt im Bereich zwischen 2,74 und 4,00 mmHg und damit nicht im vorgegebenen Äquivalenzbereich.

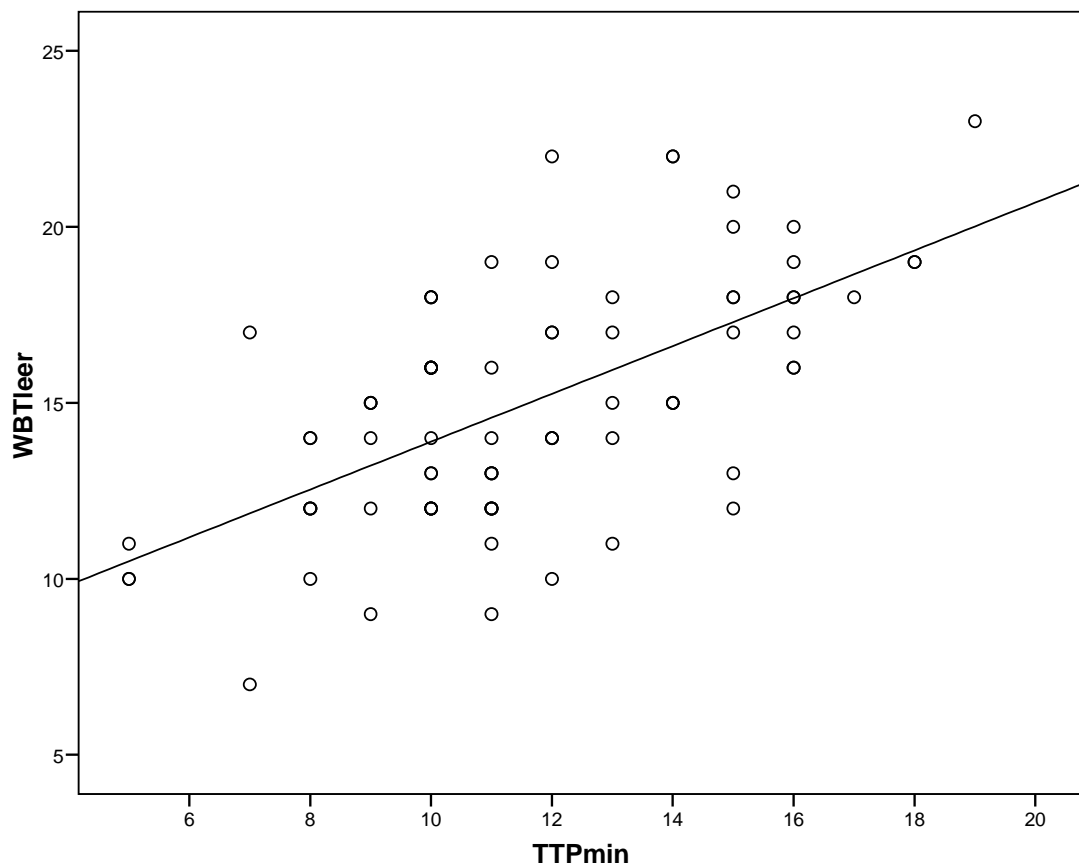


Abb. 9: Signifikanter Zusammenhang zwischen minimalem IOD im TTP und Leerwert im WBT

Im Mittel liegt die Differenz der Minimalwerte des TTP und der Leerwerte des WBT bei 3,4 mmHg.

5.3. Vergleich des Druckanstiegs im WBT und TTP

Der IOD-Anstieg ist im WBT durchschnittlich kleiner als im TTP ($4,5 \pm 2,7$ mmHg vs. $5,7 \pm 2,6$ mmHg, $N=81$).

Der Zusammenhang zwischen den Werten des Druckanstieges im WBT und TTP ist jedoch nicht signifikant ($R=0,131$, $p=0,245$), wie die nachfolgende Graphik verdeutlicht.

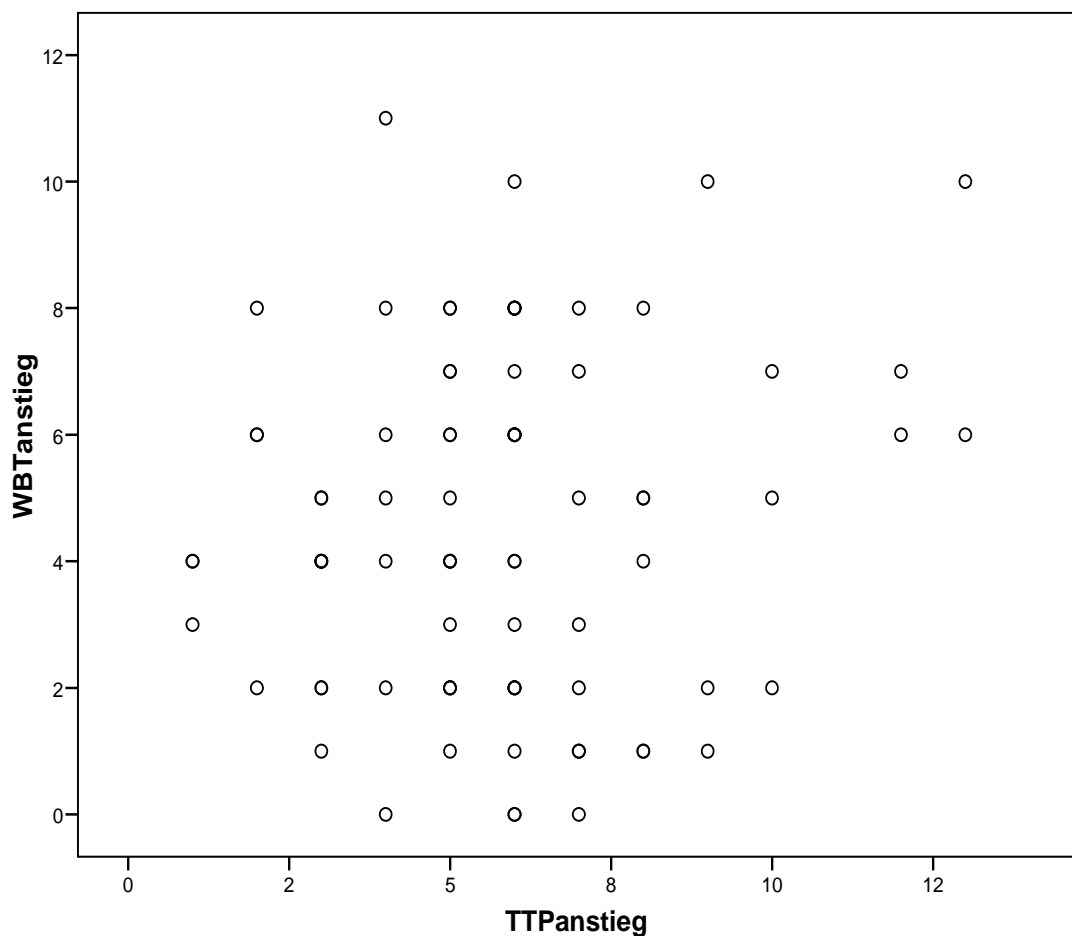


Abb. 10: Zusammenhang zwischen dem Druckanstieg im TTP und WBT

Das 95%-Konfidenzintervall (gepaarte Stichprobe) der Differenz des Anstiegs der Druckwerte ($WBT_{Anstieg} - TTP_{Anstieg}$) liegt zwischen 0,45 und 1,99 mmHg und damit im vorgegebenen Äquivalenzbereich von ± 2 mmHg.

	WBT*	Std.Dev*	TTP*	Std.Dev*	Äquivalenz	R
Maximalwerte	19,5	± 3,87	17,4	± 3,87	Nachweisbar	0,607
Minimalwerte/ Leerwerte	15,0	± 3,4	11,6	± 3,08	Nicht nachweisbar	0,615
Anstieg	4,5	± 2,72	5,8	± 2,59	Nachweisbar	0,131

*Angaben in mmHg

Tab. 3: Werte des maximalen und minimalen Drucks und Druckanstieg TTP/WBT

5.4. Vergleich der maximalen Druckwerte des TTP und WBT unterteilt nach den vier Glaukomformen der Studie

Der maximale Druckwert und der Druckanstieg im TTP unterscheiden sich signifikant zwischen den einzelnen Glaukomformen (ANOVA, N=84, F=4,8, p<0,01).

Dagegen gibt es keine signifikanten Unterschiede bei den maximalen Druckwerten (N=84, F=2,7, P=0,05) zwischen den Glaukomformen im WBT.

Die Mittelwerte des maximalen Drucks der einzelnen Glaukomarten im TTP und WBT sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Glaukomform	TTPmax*	WBTmax*	Differenz*
PCOWG	18,2 ± 3,4	20,1 ± 3,4	1,9
NTG	14,9 ± 3,0	17,6 ± 1,7	2,7
Pigmentdisp.	18,8 ± 4,5	19,3 ± 5,3	0,3
PEX	18,0 ± 6,9	22,0 ± 1,6	4,0

* Angaben in mmHg

Tab. 4.: Mittelwerte und Standardabweichung der verschiedenen Glaukomformen.

Der TTP erfasst somit Unterschiede in den vier verschiedenen Glaukomformen sowohl beim maximalen Druckwert als auch beim Druckanstieg. Somit muss die aufgestellte Hypothese für den TTP beibehalten und für den WBT verworfen werden.

5.5. Beziehung zwischen den maximalen Druckwerten im WBT und TTP und einer Gesichtsfeldprogression

Der Einfluss der maximalen Druckwerte auf eine Gesichtsfeldprogression wurde mit Hilfe einer ANCOVA (Kovariable: Leerwerte bzw. minimale Druckwerte, N=58) untersucht. Dieser Einfluss ist für den TTP nicht signifikant (TTP max $p=0,74$, $F=0,109$) und für den WBT signifikant (WBT max $p=0,034$, $4,707$). Damit wurde kein Zusammenhang zwischen den Druckwerten im TTP und einer Gesichtsfeldprogression nachgewiesen und die aufgestellte Hypothese muss für dieses Untersuchungsverfahren verworfen werden. Das Gegenteil gilt für den WBT.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die maximalen Druckwerte und Druckanstiege mit und ohne Gesichtsfeldprogression sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

	Ohne GF-Progression*	Mit GF- Progression*
TTPmax	17,6 ± 4,6	18,0 ± 3,3
WBTmax	19,1 ± 3,9	20,3 ± 3,7

*Angaben in mmHg

Tab. 5: Maximale Druckwerte des TTP und WBT in Bezug auf eine GF-Progression

Die Maximalwerte des WBT haben wir eingeteilt nach Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom (N= 34) und Patienten mit einem Normaldruckglaukom (N=16) und erneut mit einer ANCOVA berechnet. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Glaukomform	Ohne GF-Progression*	Mit GF-Progression*	Unterschied*
POWG (WBTmax)	19,8 ± 4,4	21,8 ± 3,9	2,0
NTG (WBTmax)	16,5 ± 0,8	18,1 ± 1,8	1,6

*Angaben in mmHg

Tab. 6: Maximale Druckwerte des WBT unterteilt nach Offenwinkelglaukomen und Normaldruckglaukomen in Bezug auf eine GF-Progression.

6. Diskussion

6.1. Diskussion von Material und Methode

6.1.1. Diskussion des Tagestensioprofils

Das Glaukom ist eine multifaktorielle Erkrankung. Dennoch wird der IOD als wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Optikusneuropathie angesehen. Aus diesem Grund ist die Reduktion des IOD ein elementares Therapieverfahren (Hughes, E., 2003; The Advanced Glaucoma Intervention Study, 2000).

Gewöhnlich erfolgt die IOD-Beurteilung in der klinischen Praxis aus Zeit- und Kostengründen mittels einer einzigen IOD-Messung (Konstas, A. G. P., 2005). Ambulante Einzelmessungen des IOD erlauben jedoch keine Aussage über die circadianen Schwankungen des IOD. Eine Korrelation zwischen einer IOD-Einzelmessung und dem eigentlichen IOD-Maximalwert des Patienten bzw. einem 24-Stunden-Profil ist deshalb nur gering (Konstas, A. G. P., 2005). Diese vereinzelt Druckmessungen zeigen nicht die erforderliche Sensitivität, um Patienten mit hohen IOD-Werten außerhalb der Sprechzeiten zu identifizieren (Mosaed, S., Liu, J. H. K., Weinreb, R. N., 2005).

Der IOD ist sehr variabel. Er ist abhängig von psychophysischen, internistischen und hormonellen Faktoren. Des Weiteren kann er beeinflusst werden von kurzfristigen Änderungen der Blutosmolarität durch eine Flüssigkeitszufuhr (Wilenski, J., 2004) oder Änderungen des Perfusionsdrucks der Gefäße im Auge (Mosaed, S., Liu, J. H. K., Weinreb, R. N., 2005).

Hughes konnte in einer Studie zeigen, dass der IOD im Tagestensioprofil im Durchschnitt um 4,9 mmHg höher liegt als der ambulant gemessene Höchstwert. In 51,7% der Fälle trat der maximale IOD außerhalb der normalen Praxiszeiten auf. In seinen Untersuchungen entschied man sich nach Feststellung der Höchstwerte und Fluktuationen im TTP bei 79,3% der Fälle für eine andere Therapie als nach ambulanter Messung vorgesehen (Hughes, E., et al, 2003; Wilenski, J., 2004).

Drance befasste sich als erster intensiv mit dem Tagestensioprofil bei

Glaukompatienten und konnte beweisen, dass die Tagesdruckschwankungen bei Patienten mit Glaukom zwei bis dreimal höher liegen als bei gesunden Menschen. Auch er betonte schon, dass Einzelmessungen nicht zwingend repräsentativ sind für die gesamten Tageswerte. Seine Studienergebnisse zeigten, dass bei einem Drittel der Patienten der Maximalwert nur bei 24-Stunden-Messungen festgestellt werden kann (Drance, S. M., 1963).

Diese Untersuchungen unterstreichen die Wichtigkeit eines Tagestensioprofils in der Glaukomdiagnostik und -therapie und können eine Erklärung liefern für Patienten mit progressiven Gesichtsfeldausfällen trotz normal erscheinender IOD-Werte nach ambulanten Einzelmessungen. Bei Patienten mit unklarer Verschlechterung des Gesichtsfeldes und ambulant gemessenen Druckwerten von unter 21mmHg sollte immer ein 24-Stunden-Profil erstellt (Baleanu, D., Michelson, G., 2005; Erb, C., 2007) und die allgemeininternistische Situation (Blutdruck etc.) mitbeurteilt werden.

In Bezug auf die medikamentöse Behandlung kann ein Tagestensioprofil Hilfestellung leisten, um die tatsächliche Wirksamkeit aller therapeutischen Optionen zu überprüfen. Bei Einsatz einer neuen Medikation ermöglicht das TTP die Bestimmung der optimalen Dosierung, um den gewünschten Zieldruck zu erhalten (Konstas, A. G. P., 2005; Wax, M. B., 2002). Der behandelnde Arzt muss sicher sein, dass die medikamentöse IOD-Reduktion suffizient über 24-Stunden besteht. Der Maximalwert sollte nicht mehr als 30% über dem Durchschnittswert des TTP liegen (Anderson, D. R./ Pillunat, L., 2003). Weiterhin kann das TTP zur Effizienzprüfung einer Operation oder als Entscheidungshilfe zwischen medikamentöser und chirurgischer Therapie dienen.

Aus diesen Gründen ist der Schlüssel zur erfolgreichen Behandlung des Glaukoms eine korrekte Einstellung des intraokularen Drucks über 24-Stunden.

Wie bereits im Abschnitt „Physiologie und Pathophysiologie“ erwähnt, spielt nicht nur der Tageshöchstwert des IOD eine entscheidende Rolle bei der Glaukomerkrankung, sondern auch Tagesdruckschwankungen können die Gesichtsfeldprogression stark beeinflussen und gelten als eigener Risikofaktor für die Erkrankung (Asrani, S., Zeimer, R., 2000). Der sogenannte Reperfusionsschaden ist die gefährliche Folge von Druckschwankungen und

legitimiert ein Tagestensioprofil, auch wenn es zeit- und kostenintensiv ist.

Trotz der hohen Bedeutung des TTP für die Diagnose und Therapie eines Glaukoms, ist die Durchführung in der Praxisroutine mit Problemen verbunden (Malerbi, F. K., et al., 2005). Für den niedergelassenen Arzt besteht in der Praxis keine Möglichkeit, den Tageshöchstwert zu ermitteln oder Druckschwankungen zu überprüfen. Die erforderliche stationäre Aufnahme über 24-Stunden verursacht aber enorme Kosten und muss deshalb auf Einzelfälle beschränkt bleiben.

Nur sehr wenige Augenärzte in der freien Praxis ermöglichen ihren Glaukompatienten Mehrfachmessungen im Tagesverlauf. Die wichtigen Nachtmessungen sind ambulant nicht durchführbar.

6.1.2. Diskussion des Wasserbelastungstests

In den folgenden Abschnitten werden die Arbeiten einiger Autoren beschrieben, die sich ausführlich mit dem Wasserbelastungstest befasst haben. Es wird aufgezeigt, wie der WBT als Diagnosemittel entdeckt wurde. Weiterhin soll an dieser Stelle ein kurzer Überblick über diverse Untersuchungen und verschiedene Ansichten zum Wasserbelastungstest gegeben werden, die im Laufe der Jahre entstanden sind und damit eine Basis für weiterführende Diskussionen liefern.

6.1.2.1. Einführung des Wasserbelastungstests

Bereits 1928 führte der Bonner Assistenzarzt Dr. Karl Schmidt den Wasserbelastungstest als diagnostisches Mittel in die Augenheilkunde ein (Spaeth, G.L., 1967; Makabe, R., 1970). Er ging davon aus, dass beim Glaukom eine krankhafte Veränderung der Gefäße des Auges und insbesondere der Kapillaren vorliege und suchte einen Test, durch den eine Prüfung des Flüssigkeitsaustausches über die Kapillaren möglich wäre. Eine derartige Methode

fand er im „Trinkversuch“ von Siebeck und Marx. Sie untersuchten nach Wasseraufnahme die Schwankungen der Hämoglobinwerte und den Ablauf der Diurese zur Überprüfung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe. Der Test galt als eine Funktionsprüfung des Kapillarendothels. Die Probanden erhielten 1 Liter Wasser zu trinken. Alle 15 Minuten wurde der Hämoglobingehalt des Blutes und halbstündlich die Menge und das spezifische Gewicht des Urins bestimmt.

Schmidt verglich die Werte von Siebeck und Marx mit seinen Daten der 16 Patienten mit Offenwinkelglaukom (Schmidt, K., 1928). Bei 15 seiner 16 Glaukompatienten zeigten sich ähnliche pathologische Veränderungen im Ablauf der Blutverdünnung und der Diurese, wie auch Marx sie bei Kapillarendothelstörungen vorgefunden hatte. Schmidt vermutete, dass das Glaukom Ausdruck dieser Kapillarstörung am Auge war. 1929 dehnte er seine Beobachtungen über den Wassertrinktest auf das Verhalten des Augeninnendruckes aus. Er konnte beweisen, dass bei Menschen ohne Glaukom der Augeninnendruck während des Trinkversuchs keine wesentlichen Veränderungen zeigte. Bei Patienten mit Glaukomdiagnose dagegen stellte sich ein deutlicher, vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks über die Norm ein, der sich auch bei 24-Stunden-Messungen nicht finden ließ. Schmidt schrieb diese Druckanstiege einer Dysfunktion des Gefäßapparates im glaukomatösen Auge zu. Er verneinte, dass die parallel einhergehende Plasmavermehrung Ursache für die Augendrucksteigerung sein könnte (Schmidt, K., 1929).

6.1.2.2 Der Wasserbelastungstest im Laufe der Jahre

Der Wasserbelastungstest ist nach Schmidts Einführung in die Augenheilkunde zunächst zu einem populären Hilfsmittel in der Glaukomdiagnostik geworden, obwohl man sich über die induzierten Abläufe am Auge nie allgemein einig war. Die Mechanismen des Wasserbelastungstests sind im Laufe der Jahre in zahlreiche Studien erforscht worden. Auch die Durchführung und Interpretation des Tests wurden umfassend diskutiert. Man versuchte den WBT zu standardisieren,

dennoch wurde die Aussagekraft des Tests von vielen Autoren immer wieder bezweifelt. Verstärkte Kritiken an dieser Diagnosemethode kamen in den 60iger und 70iger Jahren auf und er verschwand aus dem alltäglichen Gebrauch, da viele negative Testergebnisse seine Unbrauchbarkeit scheinbar bewiesen.

Als einer der ersten Kritiker des WBT bezweifelte der Heidelberger Assistenzarzt Dr. Erich LOBECK Schmidts Schlussfolgerung der Kapillarendothelstörung beim Glaukom. Er machte 1930 deutlich, dass auch das Gewebe des Auges den physikalischen Gesetzen der Osmose unterworfen ist. In Schmidts Überlegungen waren diese seiner Ansicht nach nicht ausreichend bedacht.

Die grundlegenden Untersuchungen zu den osmotischen Vorgängen am Auge führte Hertel 1913 durch. Er wies nach, dass durch Einbringen von hypotonischer Kristalloidlösung in die Blutbahn Körpergewebe bzw. die Gewebe des Auges Flüssigkeit aus dem Blut ansaugen. Das normale Auge kann eine Volumenvermehrung durch vermehrten Abtransport über die physiologischen Abflusswege des Auges kompensieren. Beim glaukomatösen Auge vermutete Lobeck dagegen eine Verlegung oder Verstopfung der Abflusswege, die bei Volumenzufuhr zu einer messbaren Augendrucksteigerung führt (Lobeck, E., 1930).

Schmidt entgegnete seinen Kritikern, dass die physikalischen Gesetze der Osmose nicht ohne weiteres auf die menschlichen Organe übertragen werden dürfen (Lobeck, E., 1930). Seiner Meinung nach liefen am Gefäßendothel viel kompliziertere Vorgänge ab als Lobeck sie vermutete. Die Flüssigkeitsaufnahme bildete für ihn nur den Anstoß zur Auslösung komplizierter Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe. Eine kausale Therapie für die druckerhöhenden Endothelstörungen konnte Schmidt jedoch nicht finden (Schmidt, K., 1928). Schmidt und Lobeck waren sich jedoch einig, dass es eine eingreifende, zentral bedingte Regulation des Wasserhaushaltes im Körper geben muss (Lobeck, E., 1930).

MEVES konnte 1941 Schmidts Ergebnisse bestätigen, indem er bei Glaukompatienten den Flüssigkeitsgehalt des Körpers durch eine kombinierte Gabe von Pituglandol und Wasser beeinflusste und die dabei auftretenden IOD-

Schwankungen aufzeichnete. Pituglandol, ein Hypophysenhinterlappenhormon, führt zu einer Hemmung der Diurese und erzeugt eine Ausscheidung von Salzen. Beide Vorgänge senken den osmotischen Druck im Blut. Die Ergebnisse zeigten einen Zusammenhang zwischen Wasseranreicherung unter Pituglandolwirkung und IOD-Anstieg. Der Effekt war durch Pituglandol jedoch verstärkt. Diese Druckänderungen konnte Meves nur bei glaukomatösen Augen nachweisen. Er vermutete, dass das normale Auge die Wasserverschiebungen durch intakte Abflusswege auszugleichen vermag (Meves, H., 1941).

DE ROETTH konnte diese Annahme 1954 durch Anwendung der Tonographie zur Messung der Abflussrate des Kammerwassers verifizieren. Seinen Untersuchungen zufolge, erhöhte sich die Kammerwasserproduktion im normalen und glaukomatösen Auge durch die Wasserzufuhr. Ein Druckanstieg erfolgte jedoch nur im erkrankten Auge, da die Abflussrate sich nicht, wie im gesunden Auge, erhöhen konnte (DeRoetth, A., 1954).

GALIN und AIZAWA stellten 1961 fest, dass eine Ingestion von einem Liter Wasser zu einer Blutverdünnung von 8 milliosmol bei einem durchschnittlichen Erwachsenen führt. Es kommt zu einem Druckanstieg im Auge bis zu 6mmHg. Die auslösenden Faktoren der Drucksteigerung waren ihrer Meinung nach auch die geänderte Blutosmolalität und der erhöhte Kammerwasserabflusswiderstand. Sie konnten beweisen, dass der Druck umso höher ausfällt, je stärker die Blutosmolalität absinkt (Galín, M., Aizawa, F., 1961).

SPAETH, ein starker Kritiker des Wasserbelastungstests, stellte 1967 in einem Versuch fest, dass bei 20% seiner Patienten der erhöhte Augeninnendruck vor der gesteigerten Blutosmolalität auftritt. Dadurch stand für ihn fest, dass es noch andere auslösende Faktoren geben musste, die den erhöhten Augendruck bedingen. Weiterhin hielt er es für unmöglich, für jede einzelne Person einen genauen Zeitpunkt vorherzusagen, an dem der höchste IOD nach Wasseraufnahme erreicht wird. Die Chance ihn zu verpassen, sei somit groß und mache den Test ungenau. Er empfiehlt den IOD alle 15 min. zu messen, da bei höherer Frequenz, die Kornea gereizt würde.

Spaeth postulierte die gegebene Wassermenge auf das Körpergewicht abzustimmen und die Patienten vor Versuchsbeginn fasten zu lassen, damit die

Voraussetzungen für den Test abgestimmt sind (Spaeth, G. L., 1967).

MAKABE, ein wesentlicher Befürworter des Wasserbelastungstests, befasste sich 1970 in mehreren Studien mit den Glaukomprovokationstests. Er fand heraus, dass deren Nützlichkeit zur Glaukomdiagnostik sich deutlich verbesserte, wenn man den erreichten Maximalwert und den erfolgten Druckanstieg gleichzeitig berücksichtige. Jedoch weist Makabe daraufhin, dass Provokationstests auch bei Wiederholungen an ein und derselben Person unterschiedlich ausfallen können. Auch er glaubte an Unterschiede in Resorption und Ausscheidung, die je nach körperlichem Zustand verschieden sein können. Der Mittelwert läge jedoch nach seinen Berechnungen auch auf einem statistisch hohen Niveau (Makabe, R., 1970).

LEYDECKER sieht Provokationsmethoden als Testmethoden, die nicht gezielt auf einzelne Teilfunktionen einwirken, sondern zur gleichen Zeit mehrere Faktoren beeinflussen. Solange hierüber Unkenntnis bestehe, müsse man die Zuverlässigkeit des Tests immer wieder erproben. Leydecker ist deshalb der Meinung, dass hier die Tagesdruckkurve und die Gesichtsfelduntersuchung bessere Aussagen liefern.

Leydecker sieht die Ursache für die abweichenden Meinungen über die Zuverlässigkeit des Wasserbelastungstests in der Willkür, mit der die Grenze zwischen gesunden und pathologischen Druckwerten gezogen wird (Leydecker, W., 1973).

DIESTELHORST und KRIEGLSTEIN untersuchten 1994 den Zusammenhang zwischen dem Wasserbelastungstest und der Dynamik des Kammerwassers durch Verwendung von Fluorescein an gesunden Probanden. Die Wasserzufuhr führte zu einer Blockierung der Kammerwasserproduktion und einem Rückfluss des Kammerwassers aus dem trabekulären Maschenwerk bedingt durch einen erhöhten episkleralen Venendruck. Als Resultat dieser Zusammenhänge zeigte sich eine erhöhte Fluorescein-Konzentration in der Vorderkammer des Auges (Diestelhorst, M., Krieglstein, G. K., 1994). Damit wurde de Roethths Vermutung, dass die Wasserzufuhr zu einer erhöhten Kammerwasserproduktion führt, widerlegt.

1999 versuchten BRUCCULERI und seine Mitarbeiter ein weiteres Mal

herauszufinden, ob ein veränderter osmotischer Gradient zwischen Blut und Augengewebe, eine Veränderung der Ultrafiltration oder eine veränderte Funktion der Ionenpumpen für den IOD-Anstiegs im Wasserbelastungstest verantwortlich sind. Sie konnten keinen Zusammenhang nachweisen und stellten die Vermutung an, dass die Ursache des IOD-Anstieg allein vom Kammerwasserabfluss abhängig ist. Auslösender Faktor könnte dann ein erhöhter episkleraler Venendruck sein (Bruculeri, M., Hammel, T., 1999).

6.1.2.3 Der Wasserbelastungstest in der heutigen Zeit

Der Wasserbelastungstest, wie auch alle anderen Provokationstests (Koffeintest, Dunkelversuch, Mydriaticumversuch, etc.), wurde in den letzten Jahrzehnten aus dem funktionellen Diagnostikspektrum herausgenommen, da man der Meinung war, aus seinen Resultaten keine sicheren diagnostischen als auch prognostischen Hinweise ableiten zu können (Krieglstein, G. K., Burk, R., 2006). Demnach galt der Wasserbelastungstest bis vor Kurzem noch als obsolet, jedoch schreibt man ihm neuerdings wieder eine größere Bedeutung zu (Krieglstein, G. K., Hommer, A. B., 2006). Die neue Popularisierung kommt aus den lateinamerikanischen Staaten sowie aus Australien und Neuseeland und bringt den Wasserbelastungstest zu neuer wissenschaftlicher Diskussion (Krieglstein, G. K., Grehn, F., 2006).

2002 setzten MEDEIROS und Mitarbeiter den WBT und das TTP ein, um intraokulare Druckunterschiede bei medikamentös oder chirurgisch therapierten Glaukompatienten zu untersuchen. Beide Untersuchungsmethoden zeigten höhere Druckwerte für die medikamentös behandelte Untersuchungsgruppe. Medeiros und Mitarbeiter bezeichneten den WBT als ein nützliches Hilfsmittel zur Auswertung von IOP-Fluktuationen und maximalen Druckwerten (Medeiros, F. A., et al, 2002).

VETRUGO und seine Mitarbeiter setzten den Wasserbelastungstest 2004 als indirektes Messverfahren ein, um die Höhe des Abflusswiderstandes nach Einnahme verschiedener Medikamente zu vergleichen. Es zeigte sich, dass einige

Medikamente besseren Einfluss auf den Kammerwasserabfluss haben als andere. Unter Stresssituationen, wie dem Wasserbelastungstest, garantieren diese einen stabileren IOD als Medikamente, die die Kammerwasserproduktion vermindern (Vetrugo, M., 2005).

SUSANNA Jr. und seine Mitarbeiter führten 2005/2006 Untersuchungen durch, ob erhöhte Werte im WBT Hinweise über eine Progression von Gesichtsfeldverlusten liefern können. Sie bewiesen, dass der durchschnittliche Maximalwert und Druckanstieg bei Patienten mit Gesichtsfeldprogression signifikant höher liegt als bei Glaukompatienten ohne eine Progression (Susanna, R. Jr., et al., 2005; Susanna, R., et al, 2006).

KUMAR und seine Mitarbeiter veröffentlichten 2008 eine Pilotstudie zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen den Druckwerten im WBT und TTP. Sie fanden eine starke Korrelation zwischen den maximalen IODs beider Testverfahren. Die Werte des Druckanstiegs zeigten im Vergleich keinen signifikanten Unterschied und die Korrelation zwischen den beiden Tests war nur gering. Leider fanden nur Tagesmessungen zwischen 8 und 17 Uhr für das TTP statt (Kumar, R. S., de Guzman, M. H. P., 2008).

FAN und MC GHEE sprechen in ihrem Artikel über eine Renaissance des WBT, der neue Popularität erlangt trotz modernster Technologie. Sie plädieren anhand dieses Beispiels, dass veraltete Methoden auch in der neuen Zeit nicht außer Acht gelassen werden sollten (Fan, J. C., McGhee, C. N. J., 2008).

DANESH-MEYER titulierte ihren Artikel über den WBT und seine neue Popularität mit „Der Wasserbelastungstest: Die Eleganz der Einfachheit“ und drückt damit die neue Einstellung zum WBT aus (Danesh-Meyer, H. V., 2008).

An der Augenklinik der Phillips-Universität Marburg wird der Wasserbelastungstest im Rahmen der Glaukomsprechstunde seit Jahrzehnten angewandt. In Kombination mit Gesichtsfelduntersuchungen, HRT-Kontrollen und Visusbestimmungen wird der Provokationstest vor allem zur Therapiekontrolle eingesetzt.

6.1.3. Vergleich des WBT mit dem TTP

Schon 1964 wurde die Beziehung zwischen dem Wasserbelastungstest und dem Tagestensioprofil von David Miller überprüft. Miller untersuchte 22 Augen mit POWG oder OHT. Die Patienten wurden für 4 bis 13 Tage stationär aufgenommen und der Augeninnendruck wurde jeden Tag um 8, 12, 16, 20, 24 und 4 Uhr mit dem Schiotz Tonometer von unterschiedlichem Personal der Klinik gemessen. Die gleichen Patienten unterzog man einem Wasserbelastungstest mit folgendem Ablauf: Die Patienten tranken auf nüchternem Magen einen Liter Wasser und der Augeninnendruck wurde eine Stunde lang im Zehnminutentakt gemessen. Für beide Tests wurden die Maximalwerte festgehalten. Die Medikation, wenn eine verordnet war, blieb wie auch in unserer Studie bei beiden Versuchen gleich. Patienten bei denen ein Medikamentenwechsel zwischen den Tests erfolgt war, schieden aus. Die Ergebnisse zeigten eine hohe Korrelation zwischen den Maximalwerten der beiden Testverfahren. Zehn der untersuchten Augen lagen innerhalb der ersten Standardabweichung, neun innerhalb der zweiten und drei Augen innerhalb der dritten.

Für Miller bestand das größte Problem dieser Untersuchung in der Bestimmung des wirklichen Höchstwertes im 24-Stunden-Profil, das er im Gegensatz zu unseren Untersuchungen an mehreren auf einander folgenden Tagen durchführte. Er sah die Gründe in Variationen bei den angewandten Tonometern, in der Sklerarigidität und in Variationen bei den Messungen durch unterschiedliches Personal. Diese Einflussfaktoren sind auch für unsere eigene Studie zu diskutieren. In unsere Untersuchung wurden die Messungen des TTP grundsätzlich von verschiedenen Ärzten durchgeführt. Dagegen erfolgten die Messungen im WBT immer vom gleichen Arzt der Glaukomsprechstunde. Da jeder Arzt unterschiedliche Messerfahrungen und -fähigkeiten besitzt, muss daher hier von einer gewissen Ungenauigkeit der Ergebnisse ausgegangen werden, was die Messergebnisse im TTP untereinander und in Bezug auf die Ergebnisse im WBT betrifft.

Weiterhin räumte Miller ein, dass der Tageshöchstwert des Augeninnendruckes möglicherweise immer zwischen den Messungen lag und somit nicht erfasst

werden konnte. Deshalb sollten Überlegungen getroffen werden, ob es sinnvoll ist, die Messabstände im TTP von zwei Stunden auf eine zu reduzieren und weitere Nachtmessungen zwischen 24 und 6 Uhr einzuführen. Die Wahrscheinlichkeit, den wirklichen IOD zu erfassen, steigt in diesem Fall, bringt jedoch personelle Schwierigkeiten und weitere Unannehmlichkeiten für den Patienten mit sich.

Ein weiteres Problem, das Miller erkannte, entsteht, wenn der WBT zufällig in zeitlicher Nähe zum Tageshöchstwert durchgeführt wird: Es kommt zu kleineren Druckanstiegen beim Wasserbelastungstest. Diese können beim Glaukumpatienten zu negativen Ergebnissen und einer falscher Diagnose führen. Diese Ergebnisse könnten auch in dieser Studie eine Rolle gespielt haben.

Die Studie von Miller ist in dem Sinne fehlerhaft, da er für die Druckmessungen beim Wasserbelastungstest die Applanationstonometrie und beim Tagestensioprofil den Schiotz-Tonometer anwendete. Die Werte sind damit nicht vergleichbar, weil das Schiotz-Tonometer allgemein als ungenauer gilt als das Applanationstonometer. Weiterhin erfordert es zur Messung eine liegende Position des Patienten, beim Goldmann-Tonometer dagegen sitzt der Patient an einer Spaltlampe. In mehreren Studien konnte bewiesen werden, dass die Position des Körpers unterschiedlichen Effekte auf den IOD haben kann, besonders bei Glaukumpatienten (Anderson, D. R., Grant, W. M., 1973; Krieglstein, G. K., Langham, M. E., 1975).

2001 verglichen Susanna und seine Mitarbeiter den Wasserbelastungstest mit einem modifizierten Tagestensioprofil (Messungen von 8-17 Uhr). Die Untersuchung wurde an 97 Offenwinkelglaukumpatienten unter Medikation und 19 Kontrollpersonen durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation bei den Glaukumpatienten ($p < 0,0001$) und bei der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$) zwischen den Maximalwerten im WBT und TTP. In 56% der PCOWG-Patienten lag die Differenz zwischen den beiden Tests in einem Rahmen von 2 mmHg. In 40% der Fälle lag der WBT um mehr als 2 mmHg höher, umgekehrt nur in 4% der Fälle (Susanna, R., Medeiros, F.A., 2001). In Susannas Studie fehlen die wichtigen Nachtmessungen im Druckprofil und machen einen Vergleich mit dem WBT ungenau. Dennoch zeigt sich auch in dieser Studie, dass die maximalen

Druckwerte des WBT höher liegen als im TTP und zwar im Durchschnitt um 2 mmHg als in unserer Studie.

Malerbi und seine Mitarbeiter führten 2005 eine retrospektive Studie durch, bei der 65 PCOWG-Patienten mit kontrolliertem IOD einem modifizierten Tagestensioprofil und anschließend einem Wasserbelastungstest unterzogen wurden. Das Studienziel war auch hier, eine Alternativmethode zum aufwendigen Tagestensioprofil zu finden. Ihre Ergebnisse weisen ebenfalls höhere Maximalwerte beim WBT als beim modifizierten Tagestensioprofil auf. Für die Autoren lagen die Gründe in den verpassten Messungen in liegender Position um 6 Uhr, was auch für unsere Studie zu bedenken ist. Entscheidend ist aber insgesamt, dass auch hier die Messungen zwischen 17 und 7 Uhr fehlen.

Malerbi sieht im Wasserbelastungstest ein nützliches Werkzeug, das IOD-Höchstwerte und Druckschwankungen aufzudecken vermag. Er glaubt, dass die Werte des WBT gut mit den 24-Stunden-Messungen korrelieren. Zudem betont er die einfache und nebenwirkungsfreie Durchführbarkeit, da nur der natürliche und physiologische Vorgang des Wassertrinkens als Untersuchungsmethode eingesetzt wird (Malerbi, F. K., et al., 2005).

Diese Einstellung zum WBT wird auch in der Augenklinik Marburg vertreten, weshalb er in der Glaukomsprechstunde regelmäßig angewendet wird.

Kumar und seine Mitarbeiter verfassten 2008 eine Pilotstudie zur Aufklärung, ob der maximale IOD des WBT mit dem eines TTP vergleichbar ist. Leider führten auch sie nur Messungen von 8 bis 17 Uhr für das TTP durch. Des Weiteren erfolgte der WBT am Nachmittag und nicht wie bei uns am Vormittag. Ein wichtiger Aspekt den Kumar jedoch in seiner Studie berücksichtigte, war die Abstimmung des Wasseranteils beim WBT auf das Körpergewicht des Patienten. Er folgte dabei einer Empfehlung von Spaeth und verabreichte seinen Patienten 10 ml Wasser pro kg Körpergewicht. Es zeigte sich, dass diese Wassermenge ausreicht, um den maximal IOD zu provozieren. Für die Patienten bedeutet das mehr Komfort, da eventuell kleinere Mengen an Wasser getrunken werden müssen.

Kumars Werte bestätigen unsere Ergebnisse. Auch er stellte fest, dass die

maximalen Druckwerte in beiden Testverfahren eine starke Korrelation aufweisen, wobei auch hier die Druckwerte im WBT leicht höher liegen. Dagegen konnte keine Korrelation bei den Werten des Druckanstiegs gefunden werden, was sich auch bei unserer Studie zeigte (Kumar, R. S., de Guzman, M. H. P., et al, 2008)

Weitere Probleme beim Vergleich der beiden Testmethoden (TTP und WBT) werden in den folgenden Absätzen dargestellt.

Zum einen handelt es sich dabei um das unterschiedliche Wirkungsprofil von Medikamenten.

Vetrugo und Susanna fanden heraus, dass einige Medikamente wie die Prostaglandine Latanoprost, Bimatoprost und Travoprost einen besseren Einfluss auf den Kammerwasserabfluss haben und deshalb unter Stresssituationen wie dem Wasserbelastungstest einen stabileren IOD garantieren, als Medikamente die die Kammerwasserproduktion vermindern (Susanna, R., Medeiros, F. A., et al., 2004; Vetrugo, M., Sisto, D., et al., 2005). Die Medikation der Patienten beeinflusst insofern die Ergebnisse im WBT.

Diese Abhängigkeit zeigt auch das TTP, weil jedes Medikament ein unterschiedliches pharmakokinetisches Profil über 24 Stunden aufweist. Als Beispiel sei genannt, dass Latanoprost nachts wirksamer den Druck senkt als Timolol und tagsüber eine bessere Wirkung zeigt als Dorzolamid (Bottoli, et al., 2001).

Die 44 Patienten unserer Studie erhielten 37 verschiedene Kombinationen von Medikamenten, weshalb hier ein Unsicherheitsfaktor für diesen Vergleich gesehen werden muss, wenn auch beide Untersuchungsmethoden an jedem Patienten unter gleicher Medikation durchgeführt wurden. Auch Medeiros und seine Mitarbeiter stellten bei einem Vergleich medikamentös behandelter versus chirurgisch therapierter Glaukompatienten fest, dass einige Medikamentenkombinationen effektiver Druckschwankungen reduzieren als andere. Er führte seine Tests sowohl mit einem TTP als auch mit einem WBT durch (Medeiros, F. A., Pinheiro, A., 2002).

Weitere Einflussfaktoren die den Wasserhaushalt des Patienten und damit den WBT betreffen, liegen

- im Alter,
- in einer eventuellen Grunderkrankung des Patienten,
- im vasospastischen Syndrom mit gestörtem Wasserhaushalt,
- in den Unterschieden der Wasserabsorption über den Magen und
- in einer nicht an das Körpergewicht angepassten Flüssigkeitsaufnahme und dem Auslassen einer Fastenphase vor Beginn des WBT.

Im Alter kommt es zu Veränderungen im Wasserhaushalt wie Lobeck bereits 1929 und Armaly 1970 feststellten. Die Ergebnisse des WBT sind somit vom Alter abhängig. Dasselbe trifft auf mögliche Grunderkrankungen der Patienten zu, die Änderungen des Wasserhaushalts verursachen können. Bei Patienten mit Glaukom, vaskulärer Dysregulation („vasospastisches Syndrom“) und Hypotonie liegt oft eine Rückresorptionsstörung von NaCl vor, die zu hypotoner Kreislaufregulation führt. Es wird vermutet, dass das osmotische Druckgefälle bei diesen Patienten Anteil am Glaukomprozess hat.

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor ist der von Galin und Aizawa erwähnte komplexe Prozess der Wasserabsorption im Magen. Kronfeld war 1957 der Meinung, dass die Wasserabsorption durch den Magen und die Menge an endogenem antidiuretischen Hormon im Blut ganz entscheidende Einflussfaktoren sind. Sie erzeugten erhebliche Variationen im Grad der Hydrämie und damit im Anstieg des IOD (Kronfeld, P. C., 1957). Galin und Aizawa waren der gegenteiligen Überzeugung, nämlich dass der Absorptionsprozess eine gewisse Variable darstelle, im Allgemeinen aber relativ konstant sei (Galin, M., Aizawa, F., 1961)

Trotz dieser nicht kontrollierbaren Einflussfaktoren sollten bei jedem Patienten die gleichen Grundvoraussetzungen geschaffen werden. Hierzu sollte in Zukunft auch bei uns die Wassermenge an das Körpergewicht anpasst werden. Kumar erzielte gute Ergebnisse mit 10ml/Kg. Schon Spaeth postulierte, dass diese Wassermenge bei den meisten seiner Patienten einen signifikanten Druckanstieg erzeugt, jedoch nicht unnötig belastet. Weiterhin sprach sich Spaeth für eine Fastenphase vor

Testbeginn aus (Spaeth, G. L., 1967). Schon Schmidt unterzog seine Patienten einer Vorperiode, um einen angepassten Wasserhaushalt bei jedem Patienten zu bekommen. Diese Forderung ist dagegen schwierig zu realisieren, wenn der WBT als eine schnelle Untersuchungsmethode eingesetzt werden soll ohne lange Vorbereitungszeit. In der Augenklinik Marburg wird erst während der Untersuchung entschieden, ob die Durchführung des WBT angebracht ist. Des Weiteren konnte die Notwendigkeit des Fastens bisher nicht bewiesen werden, wie auch Roth in seiner Studie 1974 feststellte (Roth, J.A., 1974). Weinstein geht 1950 sogar von negativen Einflüssen auf den Testverlauf aus. Er glaubt, dass Fasten Stress bei den sekretierenden Zellen des Hypothalamus auslöst. Es kommt zu einer vermehrten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons, folglich zu einer erhöhten Wasserretention nach Wasseraufnahme und damit zu einem verstärkt erhöhten IOD-Anstieg (Weinstein, P., 1950).

Weitere Untersuchungen müssen folgen, um zu diesem Diskussionspunkt eine eindeutigere Aussage treffen zu können. Ein gewisser Unsicherheitsfaktor wird jedoch immer bei der Durchführung des WBT bestehen bleiben, da bei jedem Menschen Unterschiede in der Resorption und Ausscheidung von Flüssigkeit (Makabe, R., 1970) und in der hormonellen Regulation des Wasserhaushaltes vorliegen.

6.2. Diskussion der Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Patienten unserer Studie lag bei 67 Jahren. Das Erkrankungsrisiko steigt ab dem 40. Lebensjahr an und erreicht seinen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Lang, G. K., 2006). Bei den Frauen zeigten sich etwas höhere Werte als bei den Männern aufgrund der längeren Lebenserwartung von Frauen.

Der Hauptteil unserer Patienten litt an einem primären Offenwinkelglaukom (POWG). Zusammen mit den Patienten, bei denen ein Normaldruckglaukom (NDG) diagnostiziert wurde, machte die Patientengruppe der Offenwinkelglaukome (OWG) einen Anteil von 83% in unserer Studie aus. Nach Angaben der Literatur wird in 90% der Fälle ein OWG diagnostiziert und in 5% der Fälle ein Sekundärglaukom (Lang, G. K., 2005, Grehn, F., 2005). Die Sekundärglaukome (Pseudoexfoliationsglaukom und Pigmentdispersionsglaukom) sind in unserer Studie anteilig zu 17% vertreten. Der Grund für den größeren Prozentanteil der Sekundärglaukome am Patientenkollektiv könnte die etwas zu klein gewählte Stichprobengröße unserer Studie sein.

6.2.1. Der maximale Druckwert

Der Vergleich der Mittelwerte des maximalen IODs im Wasserbelastungstest mit denen des Tagesstensioprofils ergibt, dass die Durchschnittswerte im WBT höher liegen als im TTP. Diese Feststellung machten bereits viele der oben genannten Autoren u. a. Medeiros und Malerbi (Medeiros, F. A., Susanna, R., Jr.; Malerbi, F. K., et al, 2005) .

Die Werte in beiden Testverfahren zeigen eine positive Korrelation zueinander. Damit besteht ein gleichsinniger Zusammenhang zwischen den maximalen Druckwerten im TTP und WBT. Wird ein hoher maximaler Druckwert im TTP ermittelt, wird bei der Durchführung eines WBT der Druckwert ähnlich hoch ausfallen.

Die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls liegt mit 2,76 mmHg etwas über dem vorgegebenen Äquivalenzbereich. Aus diesem Grund kann nicht von einer Äquivalenz der Maximalwerte Im TTP und WBT gesprochen werden. Der Mittelwert der Differenz liegt jedoch mit 2 mmHg in einem Bereich von normalen Messfehlergrößen, die allein bei den Messungen durch zwei unterschiedliche Prüfer entstanden sein können. Nach statistischen Maßstäben muss die aufgestellte Hypothese, dass der maximale Druckwert im TTP dem maximalen Druckwert im WBT entspricht, verworfen werden. Klinisch gesehen sind 2 mmHg Unterschied jedoch tolerierbar und auch Medeiros und Susanna werteten diese durchschnittliche Differenz als positives Ergebnis (Medeiros, F. A., Susanna R., Jr., 2002).

Drei weitere Gründe können für die etwas höhern Druckwerte beim WBT im Vergleich zum TTP verantwortlich sein:

1. Der höchste 24-Sunden-Wert des Augeninnendrucks liegt zwischen den Messungen im Tagesprofil und wird nicht erfasst. Dadurch fallen die Maximalwerte kleiner aus, als sie eigentlich sind. Schon Miller erkannte 1964 dieses Problem, als er den WBT mit dem TTP in einer Studie verglich (Miller, D., 1964).

2. Es fanden keine zusätzlichen Augeninnendruckmessungen in den frühen Morgenstunden zwischen 24 und 7 Uhr statt. In einer Studie von Liu zeigten gesunde Probanden und Patienten mit Glaukom ihren höchsten IOD in der Nacht während des Schlafes. Blondeau und Mitarbeiter diskutierten als mögliche Ursache für eine nächtliche Erhöhung des IOD die Steigerung des episkleralen Venendrucks verursacht durch hydrostatische Veränderungen beim liegenden Körper. Auch die Reduzierung der Kammerwasserproduktion in der Nacht, wie sie von Brubaker 1991 beschrieben wurde, schafft keinen Ausgleich zu dieser Erhöhung, insbesondere bei älteren Patienten (Liu, J. H. K., Kripke, D. F., Twa, M. D., et al., 1999; Blondeau P., Tetrault, J.-P., 2001; Brubaker, R. F., 1991). Da in der Augenklinik Marburg bisher die Nachtmessungen in sitzender Position am Goldmann-Tonometer erfolgen, müssen die 24-Uhr-Messungen mit Vorsicht ausgewertet werden. Auch weitere Nachtmessungen zwischen 24 und 7 Uhr in dieser Durchführungsweise können zu falschen Druckwerten führen, da der Patient nachts für die Tonometrie aufgeweckt werden muss. Dieser Vorgang des Aufwachens als auch die notwendige Beleuchtung für die Druckmessung können Veränderungen psychischer, emotionaler und systemischer Art mit sich bringen, die möglicherweise verfälschte Messwerte verursachen (Liu, J. H., Kripke, D. F., et al., 1999). Aus diesem Grund wäre es sinnvoll, zukünftig Nachtmessungen in liegender Position ohne starke Störung der Nachtruhe des Patienten zwischen 24 und 6 Uhr durchzuführen.
3. Die Hospitalisation hat einen positiven Effekt auf den Augeninnendruck und damit Auswirkungen auf die Ergebnisse des TTP. Bei Patienten mit Medikation führt man die niedrigeren Druckwerte auf eine bessere Compliance während des stationären Aufenthalts zurück. Jedoch konnten Haufschild und Flammer in einer Studie 2006 darstellen, dass auch Patienten ohne Medikation geringere Druckwerte stationär aufweisen als in der ambulanten Messung. Somit sind weitere Einflussfaktoren während des stationären Aufenthaltes zu bedenken wie Stressreduktion und Veränderungen der sympathischen Aktivität (Haufschild, T., Orgül, S.,

Flammer, J., 2006; Kashiwagi, K., Kohno, K., Tsukahara, 2003).

Auch Makabe fiel dieser Unterschied zwischen den Maximalwerten im WBT und TTP schon 1970 auf. Er konnte zeigen, dass eine Senkung des IOD bei stationärer Aufnahme bei glaukomatösen Augen wesentlich stärker eintritt als bei Normalaugen. Er erklärte diese Abhängigkeit der Drucksenkung durch eine emotionale Beruhigung, die zu einer Verminderung der Kammerwasserproduktion führe. Er kontrollierte die Druckwerte jedoch an drei aufeinander folgenden Tagen, so dass die Entspannungsphase für die Patienten viel länger ausfiel als in unserer Studie (Makabe, R., 1970).

Im Rahmen unserer Untersuchung befanden sich 71 von den 84 untersuchten Augen während der Tests unter medikamentöser Therapie. Es kann angenommen werden, dass die Compliance der Patienten unter stationären Bedingungen durch den kontrollierten Tagesrhythmus verbessert ist und niedrigere Druckwerte hervorruft. Des Weiteren spielt, wie oben erwähnt, der veränderte Tagesablauf eine Rolle. Der Patient ist für 24 Stunden von seinen alltäglichen Aufgaben entbunden und erfährt eine körperliche und psychische Entspannung. Ein erhöhter Sympathikustonus ist reduziert und die Ausschüttung der Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin, sowie der Steroidhormone und Endothelin wird verringert. Es wird vermutet, dass dies zu einer Reduzierung der Kammerwasserproduktion führt. Eine zusätzliche Verbesserung des Kammerwasserabflusses kommt durch die Entspannung des M. ciliaris zustande, der den Abfluss über das Trabekelwerk positiv beeinflussen kann (Strempel, I., 2006).

Der Effekt der Hospitalisation sollte daher bei der Auswertung eines TTP immer in Betracht gezogen werden (Kashiwagi, K., Kohno, K., Tsukahara, 2003).

6.2.2. Der minimale Druckwert/Leerwert

Im Vergleich der Leerwerte des WBT mit den minimalen Druckwerten des TTP zeigen sich höhere Durchschnittswerte beim WBT. Die Druckwerte korrelieren positiv miteinander. Eine Äquivalenz zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden lässt sich jedoch nicht nachweisen, da das errechnete 95%-Konfidenzintervall weit außerhalb des vorgegeben Äquivalenzbereichs liegt. Insgesamt muss daraus geschlossen werden, dass der Leerwert des WBT nicht vergleichbar ist mit dem Minimalwert des TTP. Folgender Grund kann dafür verantwortlich sein:

Die Leerwerte liegen durchschnittlich in höheren Druckbereichen, weil dieser abhängig ist vom Zeitpunkt der Durchführung. Schon Miller bemerkte, dass zu hohe Leerwerte festgestellt werden, wenn die Messungen im WBT in zeitlicher Nähe zum maximalen Tagesdruckwert erfolgen (Miller, D., 1964). David und Zangwill fanden bei der Auswertung von 690 Tagestensioprofilen heraus, dass 65% ihrer Patienten den maximale Druckwert zwischen den frühen Morgenstunden und 12 Uhr erreichen (David, R., Zangwill, L., 1991). Unsere Leerwertmessungen finden während der Glaukomsprechstunde zwischen 8 und 14 Uhr statt und damit in einem Zeitraum, in dem vielen Patienten eher einen höheren IOD aufweisen. Dadurch fallen die Leerwertmessungen tendenziell höher aus als im TTP die Minimalwerte. Diese Abweichungen werden deutlich durch das errechnete Konfidenzintervall. Sie liegen in einem Rahmen, den man auch nicht durch unterschiedliche Messpersonen erklären kann. Zusätzlich kann auch hier eine Stresskomponente eine Rolle spielen. Die ambulante Durchführung des WBT kann zu einer Stressreaktion bei den Patienten führen und erhöhte Leerwerte hervorrufen.

Daraus folgt die Konsequenz, dass auch der Druckanstieg für die beiden Testverfahren nicht vergleichbar ist, wie im Abschnitt 6.2.3 deutlich wird.

6.2.3. Der Druckanstieg

Die Werte für den Druckanstieg fallen im TTP durchschnittlich höher aus als im WBT. Die Werte der beiden Untersuchungsmethoden liegen im vorgegeben Äquivalenzbereich, korrelieren jedoch nicht miteinander.

Die nicht korrelierenden Druckanstiegswerte können begründet sein in den unterschiedlichen Faktoren, die die Maximalwerte und die Minimalwerte des IOD beeinflussen. Die maximalen und minimalen Druckwerte im TTP werden nach unserer Auffassung beeinflusst von der Hospitalisation bzw. Stress auslösenden/senkenden Faktoren, verpassten Druckwerte zwischen den 24-Stunden-Messungen und nicht durchgeführten Nachtmessungen. Dagegen sind die Messungen der Leerwerte des WBT abhängig vom Zeitpunkt der Druckbestimmung bzw. der zeitlicher Nähe zum maximalen Druckwert/ minimalen Druckwert. Die Werte sind somit nicht vergleichbar. Auch in der Pilotstudie von Kumar zeigten die Werte des Druckanstiegs keine Korrelation. Er sah den Grund in seiner kleinen Stichprobengröße von 25 Patienten, wobei auch hier beide Augen mit in die Auswertung lossen (Kumar, R. S., de Guzman, M. H. P., 2008). Weitere Untersuchungen sollten deshalb mit einer größeren Studiengruppe folgen.

Wie wichtig dennoch die kombinierte Begutachtung des Maximalwertes des IOD und des Druckanstiegs für die Diagnose ist, stellte Makabe schon 1970 fest. Ein Glaukom kann mit 69%iger Wahrscheinlichkeit diagnostiziert werden, wenn der maximale Druckwert in Kombination mit dem Druckanstieg ausgewertet wird (Makabe, R., 1970). Durch die Ermittlung des Druckanstiegs können die täglichen Druckschwankungen eingeschätzt werden. Ihre Kenntnis spielt eine wichtige Rolle für die Prävention von Gesichtsfeldprogressionen als auch für die Einstellung des Patienten auf einen Zieldruck (Advanced glaucoma intervention study, 2000).

6.2.4. Unterschiede zwischen den Glaukomformen im TTP und WBT

Signifikante Unterschiede zwischen den vier Glaukomformen der Studie und den Druckwerten der beiden Testverfahren ließen sich beim TTP finden.

Die niedrigsten Mittelwerte des IOD traten beim NDG und die höchsten beim Pigmentdispersionsglaukom auf.

Bei Betrachtung des Wertes der PEX-Glaukome muss jedoch das geringe Datenmaterial von vier Augen bedacht werden, was die Aussagekraft minimiert. Ansonsten liegen die vier Glaukomformen in den vermuteten Druckbereichen: Die Normaldruckglaukome weisen die niedrigsten Druckwerte auf wie im Abschnitt 2.2.1.1. beschrieben. Das Pigmentdispersionsglaukom zählt mit dem PEX-Glaukom zu den sekundären Glaukomen und zeigt durchschnittlich höhere Druckwerte als das POWG. Diese Feststellung machten bereits Altintas und Yuksel 2004.

Zwischen den Werten des WBT und den verschiedenen Glaukomformen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dennoch fällt auch hier der durchschnittliche Maximalwert des IOD beim NDG am niedrigsten und bei den PEX-Glaukomen am höchsten aus. Zudem ist besonders auffällig, dass gerade beim NDG wesentlich höhere Druckwerte durch den WBT ermittelt werden als durch das TTP. Zusätzlich weisen diese Werte beim WBT eine wesentlich kleinere Standardabweichung auf als die ermittelten Druckwerte des TTP.

Eine Erklärung findet sich in den Untersuchungen von Schmidt 1928. Dieser ging davon aus, dass das Glaukom Ausdruck einer Dysfunktion des Gefäßapparates am Auge war. Er setzte den Wasserbelastungstest ein, um gerade diese Endothelstörungen zu untersuchen. Seiner Ansicht nach liefen am Auge weit kompliziertere Vorgänge ab als die einfachen physikalischen Gesetze der Osmose, wie sie Lobeck vermutete (Schmidt, K., 1928). Diese Annahme hat sich nach unseren modernen Erkenntnissen vor allem für das NDG bestätigt. Das NDG wird heute als Folge einer generalisierten Endotheliopathie angesehen (Baleanu, D., Michelson, G., 2005). Damit ist gerade der WBT sinnvoll zur Untersuchung von NDG-Patienten und darf in einer umfassenden Glaukomdiagnostik nicht fehlen.

Weitere Studien sollten deshalb den Zusammenhang zwischen den maximalen Druckwerten im WBT und den verschiedenen Glaukomformen besonders des NDG weiter verfolgen und das Signifikanzniveau auch hier mit einer größeren Stichprobengröße überprüfen.

6.2.5. Der Wasserbelastungstest und die Progression von Gesichtsfelddefekten

Susanna Jr. und seine Mitarbeiter untersuchten 2005 und 2006 den Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des Wasserbelastungstests und glaukomatösen Augen mit und ohne Gesichtsfeldprogressionen. Sie fanden heraus, dass der maximale Druckwert und der Druckanstieg im WBT bei Patienten mit fortschreitenden Gesichtsfelddefekten signifikant höher ausfallen als bei nicht vorliegender Progression. Die mittlere Differenz lag bei 1,9 mmHg (Susanna R., Jr., et al., 2005). Das bedeutet, dass höhere Werte im WBT mit größeren Gesichtsfeldausfällen einhergehen.

Das Ergebnis von Susanna Jr. wurde innerhalb dieser Studie mit den erhobenen Daten überprüft. Auch bei uns konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden zwischen den IOD-Werten im WBT von Augen mit und ohne Progression des Gesichtsfeldes. Die mittlere Differenz zwischen den WBT-Wert mit und ohne Progression liegt bei 1,2 mmHg. Also ungefähr ein Drittel niedriger als bei Susanna Jr. und Mitarbeiter. In den Studien von Susanna wurden jedoch nur Patienten mit einem POWG untersucht. Bei uns flossen die Werte der PEX- und Pigmentdispersionsglaukome mit in die Berechnung ein.

Aus diesem Grund selektierten wir die Daten nach primären Glaukomen und teilten sie zusätzlich ein nach Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom und Normaldruckglaukom. Hierbei fallen die Unterschiede der Druckwerte mit und ohne Progression mit 1,6 mmHg (NDG) und 2,0 mmHg (POWG) höher aus und liegen in einem Druckbereich, den auch Susanna und Mitarbeiter (1,9 mmHg, OWG) ermittelten.

Im Gegensatz zu Susanna Jr. und seinen Mitarbeitern überprüften wir auch die Höchstwerte des TTP auf einen Zusammenhang mit Gesichtsfeldausfällen: Dabei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den maximalen Druckwerten und einer Gesichtsfeldprogression nachgewiesen werden.

Dem WBT kann aus diesem Grund eine höhere Sensitivität der Testmethode zugeschrieben werden als dem TTP und auch hier zeigt sich, dass der WBT sehr dienlich zur Diagnostik von Normaldruckglaukomen sein kann.

Insgesamt erweist sich anhand unserer Daten, dass der WBT im klinischen Alltag bei der Untersuchung von Glaukompatienten als brauchbares zusätzliches Diagnostikum im Rahmen einer umfassenden Glaukomdiagnostik.

Zu bedenken ist, dass auch das Tagestensioprofil verschiedenen Variablen unterliegt, die zu falschen bzw. veränderten Ergebnissen führen. Die Rechtfertigung einer stationären Behandlung zur Ermittlung eines TTP muss aus diesem Grund kritisch hinterfragt werden (Mietz, H., 2007).

Der WBT sollte deshalb im Kontext mit seinen Vor- und Nachteilen als alternative, ökonomische Untersuchungsmethode zum TTP gesehen werden.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten eine Korrelation zwischen den maximalen Werten des WBT und TTP beweisen. Die Daten des Druckanstiegs dagegen sollten mit einer größeren Stichprobe überprüft werden, wobei der Unterschied zwischen dem Leerwert und dem Minimalwert des TTP eine wichtige Rolle spielt und einen Vergleich grundlegend erschwert. Nützlich erscheint der WBT weiterhin zur Diagnostik von NDGs. Er zeigt bei dieser Glaukomart eine höhere Testsensitivität als das TTP.

Der WBT sollte deshalb wieder Einzug erhalten als eine schnelle Diagnosemethode mit geringem Aufwand für Behandler und Patient und größerer Sicherheit als die regulären Einmalmessungen des IOD im Praxisalltag. Weitere Studien sollten folgen, in denen geklärt wird, wie man die genannten Einflussfaktoren auf den WBT minimieren kann.

7. Zusammenfassung

Ein wichtiges Verfahren in der Glaukomdiagnostik ist die Bestimmung des intraokularen Druckes (IOD). Dieser unterliegt einer circadianen Rhythmik, welche bei vielen Glaukompatienten gestört ist. Es wird vermutet, dass der maximale IOD und der Druckanstieg wichtig sind für das Fortschreiten der Erkrankung. Eine kompetente Diagnostik und Therapie erfordert deshalb in bestimmten Fällen die Erstellung eines Tagestensioprofils (TTP) über 24-Stunden. Um auch die nächtlichen Druckwerte erfassen zu können, erfolgt das TTP unter stationären Bedingungen, was die Untersuchungsmethode sehr aufwendig und kostenintensiv macht. Aus diesem Grund haben wir die Einsetzbarkeit und prognostische Bedeutung des Wasserbelastungstests als alternative Methode untersucht. Bei diesem Testverfahren wird durch das Trinken einer bestimmten Wassermenge eine erhöhte Drucksteigerung bei Glaukompatienten hervorgerufen. Es wurde von uns die Hypothese aufgestellt, dass die Durchführung des Wasserbelastungstests die gleichen maximalen Tagesdruckwerte und Druckschwankungen liefert wie das TTP. Dafür werteten wir retrospektiv 84 Augen von 44 Patienten aus, die innerhalb der Glaukomsprechstunde an der Augenklinik Marburg untersucht wurden.

Die ausgewerteten Daten lassen folgende Schlussfolgerung zu: Die maximalen Druckwerte des Wasserbelastungstests fallen in unserer Studie im Durchschnitt höher aus als beim TTP, zeigen aber eine positive Korrelation zueinander. Im Durchschnitt fällt der WBT 2 mmHg höher aus, was klinisch gesehen schon durch zwei unterschiedliche Prüfer verursacht sein kann. Ein weiterer Grund für die Differenz der Messwerte in beiden Verfahren kann u. a. in der Hospitalisation der Patienten beim TTP gesucht werden. Bedingt durch den stationären Aufenthalt werden niedrigere Maximalwerte hervorgerufen, als sie im Alltag tatsächlich bestehen. Weitere Auslöser könnten verpasste Nachtmessungen und zu große Messabstände am Tage sein. Ob diese Faktoren die Hauptursache sind oder ob es noch weitere Gründe für die niedrigeren Druckwerte im TTP gibt, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Ähnliches gilt für den Druckanstieg. Hier konnte keine Korrelation für die Werte beider Testverfahren ermittelt werden, was u. a. an der Größe unseres Patientenkollektivs liegen kann.

Weiterhin zeigte sich in unserer Studie, dass gerade der WBT effektiv zur Überprüfung von Normaldruckglaukomen eingesetzt werden kann. Diese Patienten weisen häufig normale Druckwerte während der Glaukomsprechstunde auf trotz fortschreitender Gesichtsfeldprogressionen. Die schnelle Durchführung eines WBT kann hier für Aufklärung sorgen, da durch den WBT meist deutlich höhere Druckwerte festgestellt werden können als beim TTP. Eine Erklärung könnte sein, dass das NDG Teil einer generalisierten Endotheliopathie ist. Bereits in einer früheren Studie wurde diskutiert, dass der erhöhte Augeninnendruck nach Durchführung des WBT Ursache einer Endothelstörung ist. Weitere Studien zu diesem Thema sollten folgen, da gerade diese Glaukomvariante im Zusammenhang mit der zunehmenden Alterskaskade ansteigt.

In Anbetracht der enormen Kostenexplosion im Gesundheitswesen sollte der WBT als kostengünstiges Testverfahren mit hohem Aussagewert wieder einen wichtigen Platz in der Glaukomdiagnostik einnehmen. TTP's dürfen aus diesem Grund nur für komplizierte Einzelfälle vorbehalten sein und auch hier ist immer eine kombinierte Durchführung eines TTP und WBT ratsam.

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Überblick über das Auge	S. 17
Abb. 2: Übersicht über die Kammerwinkelregion	S. 19
Abb. 3: Blutversorgung des Auges	S. 21
Abb. 4: Zirkulation des Kammerwassers	S. 23
Abb. 5: Schema des Schlemm'schen Kanals und dessen Abflüsse	S. 23
Abb. 6: Altersverteilung	S. 50
Abb. 7: Verteilung der Glaukomformen	S. 51
Abb. 8: Signifikanter Zusammenhang zwischen TTPmax und WBTmax	S. 52
Abb. 9: Signifikanter Zusammenhang zwischen minimalem IOD im TTP und dem Leerwert im WBT	S. 53
Abb.10: Zusammenhang zwischen dem Druckanstieg im TTP und WBT	S. 54

8.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Glaukomformen	S. 10
Tab. 2: Dresdner Korrekturtabelle	S. 46
Tab. 3: Werte des max. und minimalen Drucks und Druckanstieg im WBT/TTP	S. 55
Tab. 4: Mittelwerte und Standardabweichung der verschiedenen Glaukomformen	S. 55
Tab. 5: Maximale Druckwerte des TTP und WBT in Bezug auf eine Gesichtsfeldprogression	S. 56
Tab. 6: Maximale Druckwerte des WBT unterteilt nach OWG und NTG in Bezug auf eine Gesichtsfeldprogression	S. 57

9. Literaturverzeichnis

ALVARADO, J.A., BETANZOS, A., FRANSE-CARMAN, L., CHEN, J., GONZALEZ-MARISCAL, L.: Endothelin of Schlemm's Canal and Trabecular meshwork: Distinct Molecular, Functional and Anatomic Features, Am. J. Cell Physiol., 2003 Nov., 12

ALTINTAS, O., YUKSEL, N., KARABAS, V.L., QAGLAR, Y.: Diurnal intraocular pressure variation in pseudoexfoliation syndrom, Eur. J. Ophthalmol. 2004 Nov.-Dec.; 14(6): 495-500

ANDERSON, D.R., GRAHAM, S., PILLUNAT, L.: Normal-Tension Glaucoma, Journal of glaucoma, 12: 164-166, 2003

ANDERSON, D.R., GRANT, W.M.: The influence of position on intraocular pressure, Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 1973; 12: 204-212

ARENDRT, O.: Philosophie moderner Glaukomtherapie: Druck senken, Perfusion unterstützen, in Glaukom-aktuell 01/2003

ASRANI, S., ZEIMER, R., WILENSKI, J., GIESER, D., VITALE, S., LINDENMUTH, K.: Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma, J. Glaucoma, 2000; 9(2): 134-42

BALEANU, D., MICHELSON, G.: Diagnostik und Therapie des Normaldruckglaukoms, Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2005; 222: 760-771, Georg Thieme Verlag

BENNINGHOF, A., DRENKHAHN, D., ZENKER, W.: Anatomie, Bd.2, Urban & Fischer Verlag, 2001

BERND, A.S., PILLUNAT, L.E., BÖHM, A.G., SCHMIDT, K.G., RICHARD, G.:
Okuläre Hämodynamik und Gesichtsfeld beim Glaukom unter Dorzolamid-
Therapie, *Ophthalmologie* 2001, 98: 451-455

BLONDEAU, P., TETRAULT, J.-P., PAPAMARKAKIS, C.: Diurnal variation of
episcleral venous pressure in healthy patients: A pilot study, *Journal of Glaucoma*
10: 18-24, 2001

BOTTOLI, A., ROSSETTI, L., RANDAZZO, A., et al.: Nyctohemeral variations of
intraocular pressure in three groups of Caucasian individuals: healthy young,
healthy aging population and glaucoma patients, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*;
42(4): 5823, 2001

BRUBAKER, R.F.: Flow of aqueous humor in humans: the Friedenwald lecture;
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1991; 32: 3145-3166

BRUCCULERI, M., HAMMEL, T., HARRIS, A., MALINOVISKY, V., MARTIN, B.:
Regulation of intraocular pressure after water drinking, *Journal of Glaucoma* 8:111-
116, 1999

COLOMB, E., NGUYEN, T.D., BECHETOILLE, A., DASCOTTE, J.-C., VALTOT, F.,
BREZIN, A.P., BERKANI, M., COPIN, B., GOMEZ, L., POLANZKY, J.R.,
GARCHON, H.-J.: Association of single nucleotide polymorphism in the TIGR/
MYOCILLIN gene promoter with severity of primary open-angle glaucoma, *Clin.*
Genet. 2001; 60: 220-225

DANESH-MEYER, H.V.: The water-drinking test: the elegance of simplicity, *Clin.*
and Exp. Ophthalmology 2008; 36: 301-303

DAVID, R., ZANGWILL, L., BRISCOE, D., DAGAN, M., YAGEV, R., YASSUR,
Y.: Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves, *British*
Journal of Ophthalmology, 1992, 76, 280-283

DERIS, I.: Glaukom im Wandel-Zwei Seiten des Glaukoms, Der Augenspiegel, S.73-78 (7-8/1999)

DERIS, I.: Dorzolamid verbessert die Sauerstoff-Versorgung des Sehnerven, Ophthalmologische Nachrichten Extra, zu den 3. Glaukومتagen im Kloster Seeon, S.2-4 (10/2002)

DERIS, I.: Regulation und Quantifizierung der okulären Perfusion, der Augenarzt, Sonderveröffentlichung, Feb. 2004

DERIS, I.: 8. Aachener Glaukومتosymposium 2005, Ophthalmologische Nachrichten, Sonderveröffentlichung, Jan. 2006

DeROETTH Jr., A.: Effect of change in osmotic pressure of blood on aqueous humor dynamics, Arch. of Ophthalmology (52), 1954

DICHTL, A.: Der Lokus des Glaukومتs, Z. prakt. Augenheilk. 17, S.358, Kadenverlag (1996)

DIESTELHORST, M., KRIEGLSTEIN, G.M.: The effect of water-drinking test on aqueous humor dynamics in healthy volunteers, Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 232: 145-147, 1994

DRANCE, S.M.: Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma, Archives of Ophthalmology, Vol. 70, 1963

ERB, C.: Early Manifest Glaucoma Trial- Update 2004, Ophthalmologie, March 2005; 102(3): 219-21

ERB, C.: Glaukومتbehandlung - ambulant oder stationär? Pro stationär, Der Augenspiegel, 32, 07-08.2007

ERB, C., THIEL, H.J., FLAMMER, J.: The physiology of glaucoma patient, Curr. Opt. in Ophthalmol. 1998; 9; II: 65-70

EUROPEAN GLAUCOMA SOCIETY (EGS): Guidelines for the treatment of glaucoma, 3rd ed, 2008

FAN, J.C., MCGHEE, C.N.J.: Publication and citation in ophthalmology: glaucoma and the water-provocation test- writing out the old and ring in the new, Clin. and Exp. Ophthalmology 2008; 36: 304-305

FLAMMER, J: To what extent are vascular factors involved in the pathogenesis of glaucoma? In "Ocular blood flow", Kaiser H.J., Flammer, J., Hendrickson, P.H., Basel: Karger, 1996; S.12-39

FLAMMER, J., HAEFLINGER, I.O., ORGÜL, S., RESINK, T.: Vascular dysregulation: A principal risk factor for glaucomatous damage? , Journal of Glaucoma 8: 212-219, 1999

FLAMMER, J., ORGÜL, S.: Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma, Progress in Retinal Eye Research 17; 267-289, 1998

FLAMMER, J., PACHE, M., RESINK, T.: Vasospasm, its role in the pathogenesis of disease with particular reference to the eye, Progress in Retinal and Eye Research Vol. 20 (3): 319-349, 2001

FLAMMER, J.: Die glaukomatöse Optikusneuropathie: Ein Reperfusionsschaden, Klin. Monatsbl., Augenheilkd. 2001; 218: 290-291

GALIN, M.A., AIZAWA, F., MCLEAN, J.M.: Evaluation of the water provocative test, American Journal of Ophthalmology (51), S.451-456, 1961

GALIN, M.A., AIZAWA, F., BARAS, I.: Studies on the mechanisms of the water drinking test, American Journal of Ophthalmology (51), S. 601-605, 1961

GERSTE, R.D.: Nicht der Druck allein: Risikofaktoren des Glaukoms, Glaukom-aktuell, ad manum medici 1/2004

GERSTE, R.D.: Das Glaukom- Nicht nur eine Frage des hohen Augeninnendrucks, Dt. Ärzteblatt 1998 (11) ; 95: B 486-487,

GREENWOOD, J., PENFOLD, P.C.: Evidence for the Intrinsic Innervation of Retinal Vessels: Anatomical Substrate of Autoregulation in the Retina?, in G. Brunstock & A.M. Sillito, "Nervous Control of the eyes, Serie: The Autonomic Nerv System Vol.13, Harwood academic publisher, S.155-172 (2000)

GREHN, F.: "Augenheilkunde", Springer Verlag, 29. Auflage, 2006

GRIESHABER, M.C., FLAMMER, J.: Blood flow in Glaucoma, Curr. Opin. Ophthalmol. 2005, April; 16(2): 79-83

GRÜB, M., ROHRBACH, J.M.: Zur sozioökonomischen Bedeutung des Glaukoms, Klin. Monatsblätter Augenheilkd., 223:793-795, 2006

GUGLER, A.: Apoptose und Glaukom, Z. prakt. Augenheilkd. 21:257-263 (2000)

HAUFSCHILD, T., ORGÜL, S., FLAMMER, J.: Effect of hospitalization on intraocular pressure in patients with high tension and normal tension glaucoma, American Journal of Ophthalmology, Vol.142 (1): 179-181, 2006

HERTEL, E.: Klinische Untersuchungen über die Abhängigkeit des Augendrucks von der Blutbeschaffenheit, Knapp Archiv f. Augenheilkd. 98 (1928)

HITZL, W., HORNYKEWYCZ, G., GRABNER, G., REITSAMER, H.A.: Über den Zusammenhang zwischen Lebensalter und Prävalenz sowie Inzidenz des primären Offenwinkelglaukoms in der „Salzburg-Moorfields-Collaborative-Glaukoma“-Studie, Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2007; 224:115-119

HUGHES, E., SPRY, P., DIAMOND, J.: 24-Hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: A retrospective Review, Journal of glaucoma, Vol.12 (3), 232-236, 2003

KASHIWAGI, K., KYOKO, K., TSUKAHARA, S.: Effect of hospitalization on intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma, Ophthalmologica 2003; 217: 284-287

KAUSHIK, S., PANDAV, S.S., RAM, J.: Neuroprotection in glaucoma, J. Postgrad. Med. 2003; 49: 90-5

KIEL, J.W., REITSAMER, H.A.: Relationship between ciliary blood flow and aqueous production: Does it play a role in glaucoma therapy?, J. Glaucoma , Vol.15, No.2, 2006

KLINKE, R., SILBERNAGEL, S.: Lehrbuch der Physiologie, 1996
Kapitel Sehsystem, S.686-711, E.Eysel
Kapitel Das Kreislaufsystem S.142-183, P.Gaehtgens

KONSTAS, A.G.P.: Der Wert einer guten IOD-Einstellung über 24 Stunden, in: Highlight Bericht über Datenpräsentationen beim World Glaucoma Congress 2005, Chibret Sonderveröffentlichung 2005

KONSTAS, A.G.P.: TOPOUZIS, F., LELIOPOULOU, O., PAPPAS, T., GEORGIADIS, N., JENKINS, J., STEWART, W.C.: 24-hour intraocular pressure control with maximum therapy compared with surgery in patients with advanced open angle glaucoma, Ophthalmology 2006; 113: 761-765

KOSS, M.C.: Functional role of nitric oxide in regulation of ocular blood flow, Eur. J. Pharmacol. 34: 161-174, 1999

KRIEGLSTEIN, G.K.: Die „großen Therapiestudien“ zum Glaukom, Ophthalmologe 2003; 100: 484-491

KRIEGLSTEIN, G.K., BURK, R., DIETLEIN, TH., FUNK, J., GREHN, F., HOMMER, A.B., MICHELSON, G.: Glaukom 2006 „Eine Konsensus-Konferenz“, Springer Medizin Verlag

KRIEGLSTEIN, G.K., KIRCHHOF, B.: Die dysgenetischen Glaukome, Z. prakt. Augenheilkd.13: 498-499 (1992), Kaden Verlag

KRIEGLSTEIN, G.K., LANGHAM, M.E.: Influence of body position on the intraocular pressure of normal and glaucomatous eyes, Ophthalmologica 1975; 171: 132-145

KRONFELD, P.C.: Provocative tests in glaucoma II, in Glaucoma-A symposium by Steward Duke-Elder, Blackwell scientific publications Oxford

KÜCHLE, H.J., BUSSE, H., KÜCHLE, M.: „Taschenbuch der Augenheilkunde“, Hans Huber Verlag, 4.Auflage, 1998

KUMAR, R.S., de GUZMAN, M.H.P., ONG, P.Y., GOLDBERG, I.: Does peak intraocular pressure measured by water drinking test reflect peak circadian levels? A pilot study, Clin. and Exp. Ophthalmology 2008; 36: 312-315

LANG, G.K.: „Augenheilkunde: Verstehen-Lernen-Anwenden“, Thieme Verlag, 3. Auflage, 2006

LAUTERBACH, S.: Tonometrie und Pachymetrie , 50 Jahre Goldmann, was nun?, Mitteilungen für Augenärzte der Universitätsklinik Freiburg, 3-2006

LE, A., MUKESH, B.N., MCCARTY, C.A., TAYLOR, H.R.: Risk Factors associated with the incidence of Open-Angle Glaucoma: The Visual Impairment Project, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Sept.2003, Vol.44, No.9

LESKE, M.C., HEIJL, A., HUSSEIN, M., BRENGTSSON, B., HYMAN, L., KOMAROFF, E.: Faktoren für das Fortschreiten eines Glaukoms und Wirkungen einer Behandlung – „Early Manifest Glaucoma Trial“, Search on Glaucoma 2003, Band 11, Nr.2

LIU, J.H., KRIPKE, D.F., TWA, M.D., et al.: Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.; 40: 2912-2917, 1999

LOBECK, E.: Trinkversuch und Glaukomproblem, Graefe Archiv f. Ophthalmologie 123 (1930), S.728-752

LO CASIO, G.P: Water-provocative tests of selected patients, American Journal of Ophthalmometry and physiological optics, Vol.56, NO.10, 655-675, 1979

LÜTJEN-DRECOLL, E., KRUSE, F.E.: Primäres Offenwinkelglaukom, Ophthalmologie 2007, 104: 167-179

LÜTJEN-DRECOLL, E.: Importance of trabecular meshwork changes in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma, J. Glaucoma, Dec. 2000; 9(6): 417-8

LLOBET, A., GASULL, X., GUAL, A.: Understanding meshwork physiology: A key to the control of intraocular pressure?, News Physiol. Sci. 18: 205-209, 2003

MAHLER, F., SANER, H., WÜRBEL, H., FLAMMER, J.: Local cooling test for clinical capillaroscopy in Raynaud's phenomenon, unstable angina, and vasospastic visual disorders. Z.Gefäßkrankheiten 1989; 18: 201-204

MARCIC, T.S., BELYEA, D.A., KATZ, B.: Neuroprotection in glaucoma: a model for neuroprotection in optic neuropathies, *Curr. Opin. Ophthalmol.*, Dec. 2003; 14(6): 353-356

MAKABE, R.: Praktische Bedeutung der Glaukomprovokationstests, *Graefes Arch. klin. exp. Ophthalmol.* 180, 193-203, 1970

MAKABE, R.: Über die verbesserte Auswertung des Glaukomprovokationstests, *Graefes Arch. klin. exp. Ophthalmol.* 180, 204-210, 1970

MAKABE, R.: Vergleich der Provokationstest miteinander, *Graefes Arch. klin. exp. Ophthalmol.* 180, 211-216, 1970

MAKABE, R.: Vergleich der Provokationstests und Tonographie in der Glaukomdiagnostik, *Graefes Arch. klin. exp. Ophthalmol.* 180, 279-288, 1970

MALERBI, F.K., HATANAKA, M., VESSANI, R.M., SUSANNA R. Jr.: Intraocular pressure variability in patients who reached target intraocular pressure, *Br. J. Ophthalmol.*, 89: 540-542, 2005

MEDEIROS, F.A., PINHEIRO, A., MOURA, F.C., LEAL, B.C., SUSANNA, R. JR.: Intraocular Pressure Fluctuations in Medical versus Surgically Treated Glaucomatous Patients, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, Vol.18, No. 6, 2002

MEVES, H.: Das Verhalten des Augeninnendruckes nach Wasseranreicherung des Körpers durch Pituglandol, *Graefe Archiv f. Augenheilkd.* 142, 1941

MIETZ, H.: Glaukombehandlung – ambulant oder stationär? –Pro ambulant, *Der Augenspiegel* 32, 07.-08.2007

MOSAED, S., LIU, J.H.K., WEINREB, R.N.: Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients, *Am. J. Ophthalmol*; Vol, 139, No.2: 320-324

PILLUNAT, L.E., BOEHM, A.G., KOLLER, A.U., KATZ, B., SCHICKETANZ, C., KLEMM, M., RICHARD, G.: Regional distribution of optic nerve head blood flow, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1999 Jun.; 237 (6): 484-8

PILLUNAT, L.E., BOHM, A.G., BERND, A.S., KOLLER, A.U., MULLER, M.F.: Papillary hemodynamics in patients with normal pressure glaucoma and hemorrhage of the optic papilla circumference, *Ophthalmologe*, 2001 May; 98 (5): 446-50

PFEIFFER, N., KRIEGLSTEIN, G.K., WELLEK, S.: Knowledge about Glaucoma in the Unselected Population: A German Survey, *Journal of Glaucoma* 11: 458-463, 2002

QUIGLEY, H.A., VITALE, S.: Models of Open-Angle Glaucoma Prevalence and Incidence in the United States, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997; 38: 83-93

QUIGLEY, H.A.: Current and future approaches to glaucoma screening, *Journal of glaucoma*, Vol. 7, 210-219, 1998

QUIGLEY, H.A., JAMPEL, H.D.: How are glaucoma patients identified?, *Journal of glaucoma*, Vol.12 (6), 451-455, 2003

QUIGLEY, H.A., BROMAN, A.T.: The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020, *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90: 262-267

RABER, T.: Einfluss der Prostaglandine auf die Dynamik des Kammerwassers und des Augendruckes, *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 2005; 222: 802-806

RAUTENSTRAUß, K.M., RAUTENSTRAUß, B.: Genetische Grundlagen der Glaukome, Dt. Ärzteblatt 1997; 94(45): S. A-2996 bis A-3000

RESCH, H., GARHOFER, G.: Topical Drug Therapie in Glaucoma, Wien Med. Wochenschr. (2006) 156/17-18: 501-507

RIESBACHER, M.C., FLAMMER, J.: Blood flow in glaucoma, Curr. Opin. Ophthalmol. 16:79-83, 2005

ROHEN, J.W., FUTA, R., LÜTJEN-DRECOLL, E.: The fine structure of the cribriform meshwork in normal and glaucomatous eyes as seen in tangential sections, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Vol. 21, No 4, 574-585, 1981

ROTH, G.: Das Gehirn und seine Wirklichkeit - Kognitive Neurobiologie und ihre philosophischen Konsequenzen, Frankfurt, Suhrkamp (1997)

ROTH, J.A.: Inadequate diagnostic value of the water-drinking test, Brit. J. Ophthalmol. Vol.58, S.55, 1974

RUDNICKA, A.R., MT-ISA, S., OWEN, C.G., COOK, D.G., ASHBY, D.: Variation in Primary Open-Angle Prevalance by Age, Gender, and Race: A Bayesian Meta-Analysis, Invest. Ophthalm. Vis. Sci., Oct. 2006, Vol. 47, No. 10

SACCA, S.C., ROLANDO, M., MARLETTA, A., MACRI, A., CERQUETI, P., CIURLO, G.: Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects, Ophthalmologica 212: 115-119, 1998

SACHSENWEGER, M: Augenheilkunde, Duale Reihe, Thieme Verlag, 2.Auflage, 2002

SCHMIDT, K.: Untersuchungen über Kapillarendothel-Störungen bei Glaukoma simplex, Knapp Archiv f. Augenheilkd. 98 (1928), S. 569-580

SCHMIDT, K.: Trinkversuch und Glaukomproblem, Graefes Arch. f. Augenheilkd.100/101, 1928, S.102-109

SCHMIDT, K.: Klinische und experimentelle Studien über lokale und allgemeine Gefäßstörungen beim Glaukoma simplex, Knapp Archiv f. Augenheilkd 100/101 (1929), S.190-222

SCHMIDT, K.-G., PILLUNAT, L.E., OSBORNE, N.N.: Ischämie und Hypoxie, Ophthalmologie 2004, 101:1071-1075 SCHWENN, O.,: Glaukomdiagnostik, Augenheilkunde: A.J. Augustin, Kapitel 36, S.1035-1038

SCHEUERLE, A.F., SCHMIDT, E., KRUSE, F.E., ROHRSCHEIDER, K.: Diagnostik und Verlaufskontrolle beim Glaukom mit dem Heidelberg Retina Tomograph, Ophthalmologie 2003, 100: 5-12

SEIDEL, E, .: Zur Methodik der klinischen Glaukomforschung, Knapp Archiv f. Augenheilkd. 1927, S.15-21

SOMMER, A.: Epidemiology, ethnicity, race and risc, Arch. Ophthalmol. 2003 Aug.; 121(8): 1087-92

SPAETH, G.L.: The water drinking test, Arch Ophthal, Vol 77, 1967, S.50-57

STREMPEL, I.: Keine Angst vor grünem Star- Ein Buch für Patienten: Ursachen-Hintergründe-Begleittherapie, KVC Verlag, 2.Auflage, 2006

STREMPEL, I.: Das andere Augenbuch: Seele und Sehen – ein Leitfaden für Betroffene, KVC Verlag, Sept. 2004

SUSANNA, R. Jr., MEDEIROS, F.A., VESSANI, R.M.: Correlation between intraocular pressure peaks in the diurnal tension curve and the water-drinking test (ARVO Abstract), Inves. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42, 4: S558 (abstract no 2995)

SUSANNA, R., Jr., MEDEIROS, F.A., VESSANI, R.M., GIAMPANI, J. Jr., BORGES, A.S., JORDAO, M.L.S: Intraocular Pressure Fluctuation in Response to the Water-Drinking Provocative Test in Patients Using Latanoprost Versus Unoprostone, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, Vol. 20, No.5, 2004

SUSANNA, R., Jr., VESSANI, R.M., SAKATA, L., ZACARIAS, L.C., HATANAKA, M.: The relation between intraocular pressure peak in the water drinking test and visual field progression in glaucoma, Br. J. Ophthalmol. 2005; 89: 1298-1301

SUSANNA, R., Jr., HATANAKA, M., VESSANI, R.M., PINHEIRO, A., MORITA, C.: Correlation of Asymmetric Glaucomatous Visual Field Damage and Water-Drinking Test Reponse, Invest. Ophthalmol. & Visual Science, Feb. 2006, Vol. 47, No. 2

THIEME, H.: Medikamentöse Glaukomtherapie, Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2006; 223:R73-R83

THYGESEN, J.: Spezifische Behandlung kausaler Glaukomformen, Chibret Sonderveröffentlichung zu Closed International Glaucoma Symposium: Pathogenesis and Risk Factors of Glaucoma (9/1998)

VETRUGO, M., SISTO, D., TRABUCCO, T., BALDUCCI, F., NOCI, N.D., SBORGIA, C.: Water-Drinking Test in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma While Treated with Different Topical Medications, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, Vol. 21, No. 3, 2005

WAHL, J., PFEIFFER, N.: Aktuelle medikamentöse Glaukomtherapie, Der Augenspiegel, 06/2003

WAX, M.B., CAMRAS, C.B., FISCELLA, R.G., GIRKIN, C., SINGH, K., WEINREB, R.N.: Emerging perspectives in glaucoma: Optimizing 24-hour control of intraocular pressure, Am. J. Ophthalmol., Vol.133, No.6, S1-S6

WEINSTEIN, P.: Evaluation of recent provocative tests for preglaucoma, Amer. J. Ophthalmol. (33/2), 1950

WELGE-LUSSEN, U., MAY, C.A., LÜTJEN-DRECOLL, E.: Induction of the tissue transglutaminase in the trabecular meshwork by TGF-beta and TGF-beta2, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000 Jul; 41(8): 2229-38

WETZEL, C., 2004: Aspekte der modernen Glaukomtherapie, ZPA 25 (Suppl.5): 1-4 (2004)

WETZEL, C., 2004: Moderne Glaukomtherapie, ZPA 25 (Suppl.4):1-4 (2004)

WIEDERHOLT, M., THIEME, H., STUMPF, F.: The regulation of trabecular meshwork and ciliary muscle contractility, Progress in Retinal and Eye Research, Vol.19, NO.3, 271-295, 2000

WHITSON, J.T.: Travoprost-a new prostaglandin analogue for the treatment of glaucoma, Expert. Opin. Pharmacother. 2002; 3(7): 1-13

WIEDERHOLT, M.: Neue Erkenntnisse zur Flüssigkeitsbewegung im Auge, Chibret Sonderveröffentlichung 2004

WILENSKY, J.T.: Diurnal variations in intraocular pressure, Tr. Am. Ophth. Soc., Vol.89, 1991

WILENSKY, J.T.: The role of diurnal pressure measurements in the management of open angle glaucoma, Curr. Opin. Ophthalmol., Vol.15(2), 2004

ZEIMER, R.C., WILENSKY, J.T., GIESER, D.K., et al.: Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss, *Ophthalmology* 1991; 98: 64-9

10. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer während meines Studiums an der Philipps-Universität in Marburg waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Adamkiewicz, Aumüller, Austermann, Barth, Cetin, Coca, Czubayco, Dibbets, Feuser, Flores de Jacoby, Folz, Gente, Glörfeld, Gudermann, Hasilik, Holzheidt, Höffken, Käuser, Koolmann, Lehmann, Lill, Löffler, Lotzmann, Mandrek, Mengel, Mittag, Neumüller, Pieper, Radsack, Rogausch, Seitz, Sonntag, Steininger, Stiletto, Stachniss, Stelzel, Stempel, Stoll, Umstadt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann

11. Danksagung

Meinen besonderen Dank gilt Frau Prof. Dr. med. I. Stempel für die Überlassung des Themas, das Interesse, das sie dieser Arbeit entgegenbrachte und die bei der Ausführung erwiesene Unterstützung.

Sie hat mir auf diese Weise gezeigt, wie wissenschaftlich gearbeitet wird und hat mich stets zu kritischem Denken angeregt.

Herrn Dr. P. Eschstruth möchte ich danken, für seine beratende Funktion bei der Durchführung und Erstellung der Arbeit. Vielen Dank für die Geduld und den Einsatz.

Einen weiteren Dank möchte ich aussprechen an Oliver Kienberg und Nina Timmesfeld für die Beratung bezüglich der statistischen Auswertung.

