

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Direktor: Prof. Dr. med. Gisbert Richard

**Die Wirkung von Antiglaukomatosa  
auf die okuläre Perfusion bei Patienten mit  
Normaldruckglaukom - gemessen mit farbkodierter  
Dopplersonographie und dem OBF nach Langham**

D i s s e r t a t i o n  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt von

Juliane Reuss  
aus Illingen

**Hamburg 2004**

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereiches  
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der / die Vorsitzende/r:

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in:

**Mit großem Dank meinen Eltern**

<b>0. Abkürzungen</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Arbeitshypothese und Fragestellung</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
2.1 Vorbemerkung .....	5
2.2 Hintergrund .....	5
2.3 Historischer Überblick .....	7
2.4 Definition des Glaukoms .....	9
2.5 Formen des primär chronischen Offenwinkelglaukoms .....	11
2.5.1 Das Hochdruckglaukom (HDG) .....	11
2.5.2 Das Normaldruckglaukom (NDG) .....	11
2.6 Symptomatik und Diagnostik .....	12
2.7 Therapeutische Grundlagen .....	14
2.7.1 Regulation des Augeninnendrucks .....	14
2.7.2 Okuläre Hämodynamik .....	15
2.8 Hypothesen und Fragestellungen der Arbeit.....	18
<b>3 Patienten und Methoden</b> .....	<b>19</b>
3.1 Patientenauswahl.....	19
3.2 Klinische Untersuchungen .....	24
3.2.1 Beurteilung der Papille.....	24
3.2.2 Beurteilung des Kammerwinkels.....	24
3.2.3 Subjektive Visusbestimmung .....	25
3.2.4 Perimetrie .....	25
3.2.5 Messung des Augeninnendruckes.....	25
3.2.6 Farb-Dopplersonographie .....	27
3.2.7 Okulärer Blutfluss nach Langham (LOBF).....	30
3.3 Statistische Auswertung.....	32
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>33</b>
4.1 Dorzolamid- Gruppe.....	33
4.2 Brinzolamid-Gruppe .....	34
4.3 Latanoprost-Gruppe.....	35
4.4 Bimatoprost-Gruppe.....	36
4.5 Kontrollgruppe .....	37
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>38</b>

5.1	Einfluss der lokalen antiglaukomatösen Therapie auf den Augeninnendruck.....	38
5.2	Einfluss der lokalen antiglaukomatösen Therapie auf die okuläre Perfusion .....	39
5.2.1	Auswirkungen der Karboanhydrasehemmer auf die okuläre Hämodynamik .....	39
5.2.2	Auswirkungen der Prostaglandinanaloga auf die okuläre Hämodynamik .....	43
5.3	Limitierung der Studie .....	47
5.4	Schlussfolgerung .....	49
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>Anhang: Tabellen .....</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>67</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>68</b>
<b>11</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>69</b>
<b>12</b>	<b>Veröffentlichung.....</b>	<b>70</b>

## 0. Abkürzungen

A	Arterie
ACPB	Arteria ciliaris posterior brevis
ACPL	Arteria ciliaris posterior longa
ACR	Arteria centralis retinae
AO	Arteria ophthalmica
EDV	enddiastolische Flussgeschwindigkeit (enddiastolic velocity)
HDG	Hochdruckglaukom
IOD	Intraokularer Druck
Konf	95% Konfidenzintervall
LA	linkes Auge
LOBF	Okulärer Blutfluss nach Langham
MD	Mittlere Defekttiefe
MHz	Megahertz
MW	Mittelwert
n	Anzahl der untersuchten Augen
NDG	Normaldruckglaukom
p	Signifikanz
pcOWG	primär chronisches Offenwinkelglaukom
PI	Pulsatilitätsindex (pusatility index)
PRF	Pulswiederholungsfrequenz (pulse repetition frequency)
PSV	systolische Spitzenflussgeschwindigkeit (peak systolic velocity)
RA	rechtes Auge
RI	Widerstandsindex (resistance index)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (standard error of means)
TAMn	berechnete mittlere Flussgeschwindigkeit (time average mean)
TAMx	Maximum der berechneten Flussgeschwindigkeit (time average maximum)

# 1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Glaukom ist eine der häufigsten Erblindungsursachen des Menschen [94]. Das primär chronische Offenwinkelglaukom (pcOWG) ist in Europa mit ca. 90% die häufigste Glaukomform [105].

Die Ätiologie des primär chronischen Offenwinkelglaukoms ist immer noch nicht abschließend geklärt und wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Neben einem erhöhten Augeninnendruck, der mit der Einführung der Applanationstonometrie durch Goldmann im Jahre 1965 zu einer zuverlässig bestimmbaren Messgröße wurde [33,34], konnten verschiedene experimentelle Studien und klinische Untersuchungen eine Störung der Hämodynamik als wichtigen Faktor in der Entstehung und Progredienz des Glaukomschadens identifizieren [11,22,23,91,93].

Trotz dieser Erkenntnisse ist das primäre Ziel in der gegenwärtigen konservativen Glaukomtherapie noch immer die Senkung des erhöhten Augeninnendruckes.

Hierzu stehen verschiedene Substanzklassen mit jeweils unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung: Karboanhydrase-Hemmer und Prostaglandin-artig wirkende Substanzen haben sich in der Glaukomtherapie durch eine sehr effiziente Augeninnendrucksenkung bewährt. Die Hämodynamik spielt als Therapieparameter nur eine untergeordnete Rolle, was neben messtechnischen Problemen vor allem auf die fehlenden therapeutischen Optionen zurückgeführt werden muss. Über die Auswirkung dieser standardmäßig verwendeten Lokalthérapeutika auf die Hämodynamik ist wenig bekannt.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Effekte von verschiedenen Antiglaukomatosa auf die okuläre Hämodynamik untersucht werden. Verwendet wurden jeweils zwei Vertreter der Gruppe der Prostaglandinähnlich wirkenden Substanzen und zwei aus der Gruppe der lokal anzuwendenden Karboanhydrasehemmer.

Die okuläre Durchblutungssituation wurde mittels der farbkodierten Dopplersonographie (CDI) und der Messung des okulären Blutflusses mit der Methode nach Langham (LOBF) prospektiv untersucht.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Vorbemerkung**

Unter dem Überbegriff des Glaukoms werden in der Augenheilkunde verschiedene Erkrankungen subsumiert, die mit einer Erhöhung des Augeninnendrucks einhergehen oder bei denen dies zumindest vermutet wird. Zu unterscheiden sind chronische und akute Glaukome. Akute Glaukome sind meistens auf einen engen Kammerwinkel als anatomische Besonderheit zurückzuführen und werden daher als Engwinkelglaukome bezeichnet. Bei den chronischen Glaukomen ist der Kammerwinkel weit, so dass man von Offenwinkelglaukomen spricht. Es sind primäre und sekundäre Formen zu unterscheiden. Während bei den Sekundärglaukomen die Ursache in der Regel bekannt ist, z.B. in Form einer Entzündung des Auginneren oder eines vorangegangenen Traumas, ist die Ursache der primär chronischen Offenwinkelglaukome nicht abschließend geklärt.

Gegenstand der hier vorgestellten Untersuchungen sind ausschließlich primär chronische Offenwinkelglaukome. Aus diesem Grunde bezieht sich im Folgenden der Begriff „Glaukom“ ausschließlich auf diese spezielle, aber häufigste Subgruppe und wird, wenn nicht ausdrücklich anders vermerkt, entsprechend synonym verwendet.

### **2.2 Hintergrund**

Das Glaukom ist eine der häufigsten Erblindungsursachen des Menschen [94]. Die Prävalenz der Glaukomerkrankungen bei Menschen jenseits des 40. Lebensjahres wird in Europa und den USA auf 0,5 – 2 % geschätzt [18]. Man geht davon aus, dass weltweit 66,8 Millionen Menschen vom Glaukom betroffen sind – etwa 10% dieser Menschen, also 6,8 Millionen, werden beidseits erblinden, weil ihre Erkrankung nicht rechtzeitig entdeckt wird [18].

Das primär chronische Offenwinkelglaukom (pcOWG) ist in Europa mit ca. 90% die häufigste Glaukomform [105].

Die Ätiologie des primär chronischen Offenwinkelglaukoms ist immer noch nicht abschließend geklärt und wird seit Jahren kontrovers diskutiert.

Schon seit der Entdeckung des Glaukomschadens in der Mitte des 19. Jahrhunderts geht man davon aus, dass neben einem erhöhten Augeninnendruck (mechanische Theorie) [69] auch eine gestörte Mikrozirkulation (vaskuläre Theorie) [110] für das Glaukom verantwortlich ist. Die vaskuläre Theorie geht davon aus, dass es durch eine reduzierte Blutversorgung im Bereich des Sehnervenkopfes zu einer Schädigung des neuroretinalen Gewebes kommt [110,24].

Die Durchblutungssituation des Auges war und ist nur schwer erfaßbar und entzog sich somit der Beurteilung. Der Augeninnendruck hingegen ist seit der Einführung des Applanationstonometers durch Goldmann (1965) sehr zuverlässig zu messen [33,34].

Die Bestimmung eines allgemeinen Grenzwertes für den Augeninnendruck, ab dem sich ein Glaukomschaden entwickelt, ist nicht möglich. Einerseits gibt es Patienten, die trotz eines über einen längeren Zeitraum bestehenden erhöhten Augeninnendruckes keine glaukotypischen Schädigungen des Sehnerven aufweisen [94]. Andererseits entwickeln einige Menschen trotz eines normalen, nicht erhöhten intraokularen Druckes, also unter dem Grenzwert für den Augeninnendruck nach Krieglstein von 21mmHg [94], glaukotypische Veränderungen im Bereich des Sehnervenkopfes. Diese Glaukomform wird als Normaldruckglaukom (NDG) bezeichnet [94,75,80,64,49,91,99]. Diese Tatsache muss an andere pathogenetisch relevante Faktoren des Glaukoms denken lassen, die neben dem erhöhten intraokularen Druck für die Entstehung des Sehnervenschadens verantwortlich sind. Dadurch erlebte die vaskuläre Theorie für die Entstehung des Glaukomschadens eine Renaissance.

Verschiedene experimentelle Studien und klinische Untersuchungen konnten eine Störung der Hämodynamik als einen wesentlichen Faktor in der Entstehung und Progression des Glaukoms identifizieren [11,22,23,91,93].

Butt und Mitarbeiter konnten in Untersuchungen mit der farbkodierten Dopplersonographie eine deutlich reduzierte Perfusion in der A. ophthalmica (AO) und der A. centralis retinae (ACR) bei Normaldruckglaukompatienten nachweisen [12].

Kaiser et al. maßen auch bei Patienten mit primär chronischen Offenwinkelglaukomen reduzierte Flussgeschwindigkeiten in den besagten

Gefäßen [46]. Galassi et al. fanden bei Offenwinkelglaukomen einen erhöhten Widerstandsindex in den hinteren Ziliargefäßen und erhöhte Widerstandswerte in der A. centralis retinae (ACR) [25]. In einer Untersuchung, die Harris und Mitarbeiter durchführten, konnten sie deutlich reduzierte enddiastolische Flussgeschwindigkeiten und einen erhöhten Widerstandsindex in der A. ophthalmica (AO) erheben [39].

Von der Arbeitsgruppe um Prof. Michelson aus Erlangen konnte gezeigt werden, dass bei Augen mit Normaldruckglaukom eine glaukomatös bedingte Abnahme der visuellen Funktion mit der Abnahme der retinalen Mikrozirkulation korreliert.

Als mögliche Ursache dieser Minderperfusion bei Glaukomen wird ein Ungleichgewicht von lokalen Mediatoren diskutiert [68].

Trotz dieser Erkenntnisse ist das primäre Ziel in der gegenwärtigen Glaukomtherapie noch immer die Senkung des erhöhten Augeninnendruckes. Die Hämodynamik spielt als Therapieparameter nur eine untergeordnete Rolle, was neben messtechnischen Problemen vor allem auf die fehlenden therapeutischen Optionen zurückgeführt werden muss.

### ***2.3 Historischer Überblick***

Seit Mitte des 19. Jahrhunderts existieren zwei Theorien zur Pathogenese der glaukomatös bedingten Optikusatrophie: eine mechanische und eine vaskuläre Theorie [69,108,109,110].

Von Graefe (1857) und der Anatom Heinrich Müller (1858) begründeten die mechanische Theorie und postulierten als Ursache des Absterbens der Neurone eine direkte Kompression durch einen erhöhten Augeninnendruck [108,109,69]. Im gleichen Jahr vermutete von Jaeger Abnormalitäten des Gefäßsystems als Ursache des Nervenfaserschwundes und stellte damit erstmalig die vaskuläre Theorie der Glaukomentstehung auf [110]. Die mechanische Theorie fand jedoch mehr Anerkennung, bis LaGrange und Beauvieux 1925 die Gefäßtheorie aktualisierten [50]. Sie postulierten, dass die glaukomatöse Optikusatrophie sekundär nach Ischämie auftritt – entweder bedingt durch einen zu hohen intraokularen Druck oder aber – unabhängig vom Augeninnendruck - infolge eines vaskulären Defektes.

Mit Einführung der Applanationstonometrie 1965 durch den Berner Augenarzt Hans Goldmann (1899-1991) wurde der Augeninnendruck zu einer gut messbaren Größe [33,34]. Dieser messtechnische Vorsprung ist den vaskulären Ursachen des Glaukoms bislang versagt geblieben. So trug Goldmanns Entwicklung der Applanationstonometrie maßgeblich dazu bei, dass die vaskuläre Theorie der Glaukomentstehung in den Hintergrund rückte und der mechanischen Theorie der Glaukomentstehung und –progression, insbesondere auch in Hinblick auf die Entwicklung neuer Therapien, mehr Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

Die zunehmende Zahl von Patienten, die trotz effektiver medikamentöser oder chirurgischer Augeninnendrucksenkung progressive glaukomatöse Veränderungen zeigt, hat die vaskuläre Theorie der Glaukomentstehung wiederbelebt. Unterstützt wird dies durch technische Neuerungen, die eine Messung oder zumindest eine Abschätzung der okulären Perfusion ermöglichen: In den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde von Langham die okuläre Pulsamplitude als Maß der okulären Durchblutungssituation eingeführt [50,52,95]. In den 80er Jahren erreichten die Fluoreszenzangiographie [82,85,107] und die Laser-Doppler-Flowmetry eine weite Verbreitung [66,67,81,86,88]. Ende der 1980er und Anfang der 1990er hielt die Farb-Dopplersonographie Einzug in die wissenschaftliche Augenheilkunde [1,14,55,56,7,49,115].

Durch diese methodischen Entwicklungen konnten in den letzten Jahren viele Indizien gesammelt werden, die die Richtigkeit der vaskulären Theorie der Glaukomentstehung, ggf. auch in Kombination mit der mechanischen Theorie als integratives Modell der Pathogenese des Glaukoms, bestätigen [11,10,24,80,93].

## **2.4 Definition des Glaukoms**

Das Glaukom ist als eine progressive Optikusneuropathie mit korrespondierendem Funktionsverlust, also Gesichtsfeldeinschränkungen, definiert [77]. Die Definition des Glaukoms über einen erhöhten Augeninnendruck ist überholt, da sich gezeigt hat, dass die glaukomatöse Sehnervenschädigung nicht zwangsläufig mit einem erhöhten Augeninnendruck einhergeht [11,80]. Im Baltimore Eye Survey, einer breit angelegten amerikanischen Screeningstudie, konnten nur die Hälfte der Glaukome als Folge eines erhöhten Augeninnendruckes diagnostiziert werden [96]. Der glaukomatöse Sehnervenschaden ist also nicht zwangsläufig mit einem erhöhten Augeninnendruck assoziiert, vielmehr ist von einer multifaktoriellen Genese der Optikusneuropathie auszugehen [64,80,91].

Glaukompatienten weisen Ausfälle im peripheren und in fortgeschrittenen Stadien auch im zentralen Gesichtsfeld auf [94]. Das morphologische Korrelat ist ein Verlust von Nervenfasern im Bereich des Sehnervenkopfes, welcher funduskopisch als Papillenexkavation imponiert. Wesentliches diagnostisches Kriterium für ein Glaukom ist die Progredienz der funktionellen und morphologischen Veränderungen, also der Gesichtsfeldausfälle und der Papillenexkavation.

Gegenstand dieser Arbeit ist die Gruppe der primären und chronischen Glaukome mit offenem Kammerwinkel. Andere Glaukomformen, wie das Engwinkelglaukom oder Sekundärglaukome, deren Ursache meist bekannt und in vielen Fällen auch kausal behandelbar ist, bleiben unberücksichtigt.

Die primär chronischen Offenwinkelglaukome lassen sich untergliedern in Hochdruckglaukome und Normaldruckglaukome. Bei letzteren sind glaukomatöse Veränderungen zu beobachten, obwohl der Augeninnendruck im eigentlich physiologischen Bereich von unter 21 mmHg liegt [16]. Hochdruckglaukompatienten zeigen Progredienz nur bei erhöhtem Augeninnendruck von über 21mmHg. Die Erkrankung kommt zum Stillstand, wenn der Augeninnendruck in den Normbereich gesenkt wird. Ein Sonderfall ist in diesem Zusammenhang die Okuläre Hypertension (OHT), bei der der

intraokulare Druck zwar erhöht ist, jedoch keine funktionellen oder morphologischen Defekte nachweisbar sind [35]. Das Risiko, ein Glaukom zu entwickeln, ist bei Patienten mit okulärer Hypertension deutlich erhöht [35,96].

## **2.5 Formen des primär chronischen Offenwinkelglaukoms**

Das primär chronische Offenwinkelglaukom ist in Europa mit ca. 90% die häufigste Glaukomform [105]. Es tritt familiär gehäuft auf [94,101] und ist typischerweise asymptomatisch, da das zentrale Gesichtsfeld erst bei weit fortgeschrittenen Stadien betroffen ist.

Man unterscheidet beim primär chronischen Offenwinkelglaukom das Hochdruckglaukoms (HDG) und das Normaldruckglaukom (NDG).

### **2.5.1 Das Hochdruckglaukom (HDG)**

Pathogenetisch handelt es sich bei dem Hochdruckglaukom um eine relative Obstruktion des Kammerabflusses im Schlemmschen Kanal und im Trabekelwerk [75,94]. Definitionsgemäß treten glaukomatöse Veränderungen bei betroffenen Patienten nur auf, wenn der Augeninnendruck über 21mmHg liegt [94]. Wird der Augendruck therapeutisch entsprechend gesenkt, so kommt die Erkrankung zum Stillstand.

### **2.5.2 Das Normaldruckglaukom (NDG)**

Eine Sonderform des primär chronischen Offenwinkelglaukoms ist das Normaldruckglaukom. Schon vor mehr als 100 Jahren berichtete von Graefe von Patienten, bei denen trotz eines gleichmäßig normalen Augeninnendruckes glaukomatöse Veränderungen nachzuweisen waren [108,109].

Neuere Studien mit großen Patientenkollektiven, wie der Baltimore Eye Survey berichten, dass rund 50% der Glaukopatienten an einem Normaldruckglaukom leiden [96], andere Studien sprechen von bis zu einem Drittel [44].

Als Ursache des sogenannten Normaldruckglaukoms wird eine druckunabhängig reduzierte Perfusion des Sehnervenkopfes durch eine Störung der Autoregulation der okulären Durchblutung angenommen [11,16,17,91,93]. Durchblutungsstörungen konnten bei Patienten mit Normaldruckglaukom auch an anderen Körperregionen nachgewiesen werden: Verschiedene klinische Studien konnten eine erhöhte Migräneinzidenz [76,106],

stumme Myokardischämien [45,112], Tinnitus, ein vermehrtes Auftreten von Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen [32] sowie eine erhöhte Gefäßaktivität der Akren auf thermische Reize [21,28] als Zeichen einer vaskulären Fehlregulation bei Normaldruckglaukom-Patienten feststellen.

Die papilläre Durchblutungsstörung konnte in verschiedenen klinisch-experimentellen Studien nachgewiesen werden: Butt et al. konnten bei Normaldruckglaukompatienten dopplersonographisch eine deutlich reduzierte Perfusion in der A. ophthalmica (AO) und der A. centralis retinae (ACR) nachweisen [12,15]. Kürzlich wurden Studien veröffentlicht, die bei Patienten mit Normaldruckglaukom eine reduzierte Blutflussgeschwindigkeit in der kurzen hinteren Ziliararterie (ACPB) zeigten [17,49].

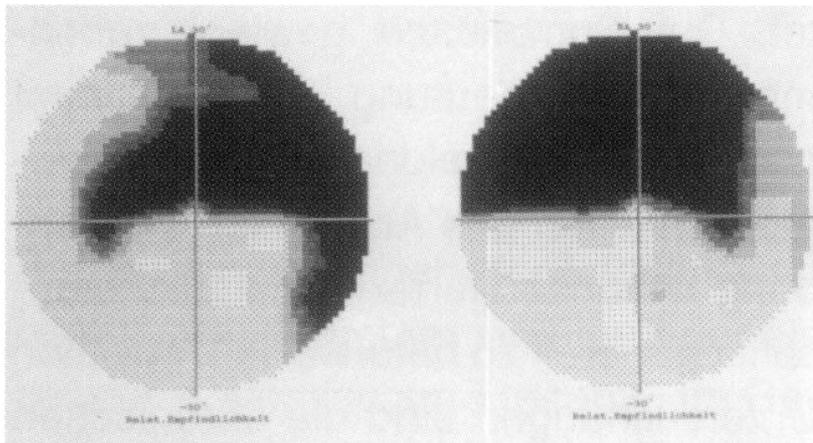
## **2.6 Symptomatik und Diagnostik**

Die Beurteilung der Papille und der peripapillären Nervenfaserschicht spielt in der Glaukomfrühd Diagnose eine wichtige Rolle. Klinisch kommt es zu einer Zunahme der Papillenexkavation, verbunden mit einer Abblassung der Papille [94].

Die Ausdünnung des neuroretinalen Randsaumes erfolgt beim Glaukom charakteristischerweise zunächst am oberen und unteren Pol der Papille, so dass es zu einer Vergrößerung der vertikalen C/D-Ratio kommt. Die Cup-Disc-Ratio beschreibt das horizontale und vertikale Verhältnis der Exkavationsfläche zur Gesamtfläche der Papille. Die Exkavation entsteht durch Schwund der Sehnervenfasern (Axone der retinalen Ganglienzellen) [84,83,111]. Gleichzeitig wird die Lamina cribrosa, die Durchtrittsstelle der Nervenfasern durch die Sklera, nach hinten durchgewölbt. Im Endstadium der Erkrankung ist die C/D-Ratio der Papille 1,0. Sie ist dabei porzellanblass und atrophisch.

Weitere wichtige Parameter zur Beurteilung glaukomatöser Frühveränderungen sind neben der C/D-Ratio die neuroretinale Nervenfaserverzeichnung und Papillenrandblutungen. Papillenrandblutungen sind flammenförmige radiäre Blutungen im Bereich des neuroretinalen Randsaumes. Im Bereich dieser Blutungen entstehen Kerben im neuroretinalen Randsaum, die mit Gesichtsfelddefekten einhergehen. Papillenrandblutungen sind ein Zeichen für das Fortschreiten des glaukomatösen Sehnervenschadens [19,20].

Bedingt durch die Atrophie retinaler Sehnervenfasern können zunächst ein oder mehrere parazentrale Skotome im Verlauf der Nervenfasern des Gesichtsfeldes auftreten. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Vergrößerung des blinden Fleckes aufgrund der Empfindlichkeitsherabsetzung der peripapillären Netzhaut. Konfluiert das Parazentralskotom mit dem blinden Fleck, so entstehen die sogenannten Bogenskotome oder Bjerrum-Skotome. Sie gehen vom blinden Fleck aus und entsprechen dem bogenförmigen Verlauf der retinalen Nervenfasern. Später kann es zu nasalen Gesichtsfeldeinbrüchen, dem sog. Rönne-Sprung kommen [94]. Im Spätstadium der Erkrankung entwickelt sich so ein komplettes, doppeltes Bogenskotom, welches sich zu den peripheren Gesichtsfeldgrenzen hin ausdehnt. Schließlich kommt es zu einer zentralen Gesichtsfeldinsel und einem temporalen Halbmond. Da die Gesichtsfeldausfälle nicht plötzlich, sondern schleichend entstehen, werden sie vom Patienten meist erst bemerkt, wenn das zentrale Gesichtsfeld betroffen ist.



**Abbildung 1:**

**Computerperimetrischer Befund eines fortgeschrittenen Gesichtsfeldausfalles bei primär chronischem Offenwinkelglaukom.**

Die dunklen Areale zeigen nasale Gesichtsfeldausfälle mit doppeltem Bogenskotom unter Einbeziehung des blinden Fleckes (Rönne Sprung) und Ausdehnung zu den peripheren Gesichtsfeldgrenzen

## 2.7 Therapeutische Grundlagen

### 2.7.1 Regulation des Augeninnendrucks

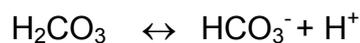
Der Augeninnendruck hängt im Wesentlichen von folgenden zwei Faktoren ab: dem Ausmaß der Kammerwassersekretion zum einen und dem Abflusswiderstand für das Kammerwasser zum anderen [94].

Er dient der Aufrechterhaltung der physikalischen Stabilität sowie der nutritiven Versorgung von Hornhautendothel, Linse, Glaskörper und Trabekelmaschenwerk [94]. Es wird in einem zirkadianen Rhythmus in den Epithelzellen des Ziliarkörpers gebildet und in die hintere Augenkammer sezerniert. Die Sekretionsmenge an Kammerwasser wird in Mikroliter pro Minute angegeben ( $\mu\text{l}/\text{min}$ ). Normalerweise werden ca.  $2\mu\text{l}/\text{min}$  Kammerwasser gebildet. Von der hinteren Augenkammer fließt es zwischen Linse und Iris durch die Pupille in die vordere Augenkammer. Von der vorderen Augenkammer fließt der Hauptteil des Kammerwassers in den Kammerwinkel, wo es durch das Trabekelwerk „filtriert“ wird und über den Schlemmschen-Kanal in den intra- und episkleralen Venenplexus abgeleitet wird. Etwa 10 - 20% des Kammerwassers fließen über uveosklerale Abflusswege ab [103]. Prostaglandine sollen den uveoskleralen Abfluss erhöhen und werden daher seit einiger Zeit in der Glaukombehandlung eingesetzt [103,102,104].

Das Hauptenzym der Kammerwasserproduktion ist neben der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-ase die Karboanhydrase [75,58,60,61]. Die Isoenzyme Karboanhydrase II und IV konnten histochemisch in der Zellmembran und im Zytoplasma der Epithelzellen der Ziliarfortsätze, in der Kornea, Iris und Retina nachgewiesen werden [47].

Sie katalysiert die Bildung von Kohlensäure aus Kohlendioxid und Wasser.

Kohlensäure dissoziiert in Hydrogencarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) und Wasserstoffionen ( $\text{H}^+$ ).



Die Karboanhydrase katalysiert die Reaktion von  $\text{HCO}_3^-$  und seinem korrespondierenden Kation  $\text{Na}^+$  und steigert so den Transport von Wasser in das Kammerwasser. Die Karboanhydraseinhibitoren bewirken eine effektive Senkung des Augeninnendruckes durch Blockade der Karboanhydraseisoenzyme II und IV [13].

Die pharmakologische Hemmung der Karboanhydrase durch Karboanhydraseinhibitoren ist eine wichtige Säule der antiglaukomatösen Therapie. Die Kammerwasserproduktion und der Kammerwasserabfluss unterliegen darüber hinaus den Einflüssen des vegetativen Nervensystems, wodurch eine pharmakologische Beeinflussung der Kammerwasserdynamik mit Beta-Blockern oder Sympathomimetika möglich ist.

Neben den dargestellten medikamentösen Verfahren kann auch auf chirurgischem Wege eine Senkung des Augeninnendruckes erreicht werden, z.B. durch Verödung von Teilen des Ziliarkörperepithels oder durch Schaffung künstlicher Abflusswege für das Kammerwasser. Auf diese Therapiemöglichkeiten sei hier nur aus Gründen der Vollständigkeit hingewiesen, denn die Darstellung der chirurgischen Verfahren zur Senkung des Augeninnendruckes ist nicht Gegenstand dieser Arbeit, da die hier beschriebene Studie sich ausschließlich mit konservativen Therapieverfahren beschäftigt.

### **2.7.2 Okuläre Hämodynamik**

Der Sehnervenkopf kann willkürlich in folgende vier Abschnitte von anterior nach posterior eingeteilt werden [40,42]:

1. Oberflächliche Nervenfaserschicht
2. Prälaminaire Papillenregion
3. Lamina cribrosa
4. Retrolaminarer Abschnitt

Entsprechend dieser vier Schichten des Sehnervenkopfes kann man auch die Gefäßversorgung klassifizieren.

Die Blutversorgung des Auges erfolgt im Wesentlichen über die A. ophthalmica, dem ersten Ast der A. carotis interna, die durch das Foramen opticum in die Orbita gelangt [73,57]. Sie gibt die A. centralis retinae ab, die ca. 10 – 15 mm hinter dem Bulbus in den N. opticus eintritt und so in das Innere des Auges gelangt. Durch die Arteriolen der A. centralis retinae werden vor allem die oberflächlichen Nervenfaserschichten versorgt. Vor dem Eintritt in das Auge verlassen 15 – 20 kurze hintere Ziliararterien die A. ophthalmica und bilden ein

dichtes Kapillarnetz in der Chorioidea, den sog. Zinn-Hallerschen-Gefäßkranz [40,72]. Dieser ist hauptsächlich für die Blutversorgung der Papille verantwortlich [42]. Eine mediale und eine laterale lange hintere Ziliararterie durchdringen die Sklera und versorgen die vorderen Bulbusabschnitte.

Es gibt Hinweise darauf, dass der Blutfluss des neuroretinalen Gewebes autoreguliert ist [29,78,113,114]. Ziel der Autoregulation ist es, in einem Organ oder Gewebe bei einer Änderung des systemischen Perfusionsdruckes, einen konstanten Blutfluss zu gewährleisten.

In zahlreichen klinischen und experimentellen Studien wurde in den letzten Jahren über eine Autoregulation der Blutversorgung des Sehnervenkopfes berichtet [29,41,80,78,113,97]. Ein gesundes Auge ist in der Lage, innerhalb eines bestimmten Bereiches trotz Änderungen des Augeninnendruckes und des systemischen Blutdruckes einen konstanten Blutfluss durch Vasodilatation und Vasokonstriktion aufrechtzuerhalten [78]. Beim Glaukom wird eine Störung dieser Autoregulation als Ursache der beobachteten Schädigung diskutiert [11,10].

Im Gegensatz zur Kammerwasserdynamik ist die okuläre Durchblutung einer pharmakologischen Beeinflussung nur schwer zugänglich. Es gibt verschiedene systemische Ansätze, um die okuläre Hämodynamik positiv zu beeinflussen, die in Tabelle 1 dargestellt sind. Diesen Ansätzen ist gemeinsam, dass sie entweder nur eine zweifelhafte Wirksamkeit besitzen (z.B. Magnesium-Supplementation) oder ein Nebenwirkungsprofil aufweisen, welches möglicherweise nicht in Relation zum erwarteten Nutzen steht oder mit internistischen Therapiezielen kollidiert (z.B. Kalzium-Antagonisten). Aus diesem Grunde sind lokale Maßnahmen zur Durchblutungsförderung in den Mittelpunkt des Interesses gerückt.

**Tabelle 1:****Pharmakologische Ansätze zur Verbesserung der okulären Hämodynamik**

Präparat	Wirkungsweise	Studienlage
Magnesium	Endogene Vasodilatation und physiologischer Kalziumantagonist, Prostacyclinfreisetzung, Thrombozytenaggregationshemmung	Wirksamkeit nicht bewiesen
Naftidrofuryl	Vasodilatation, periphere Durchblutungssteigerung, Thrombozytenaggregationshemmung	Gesichtsfeldverbesserung (Levene) [54], jedoch erhebliche systemische Nebenwirkungen, Angina pectoris-Anfälle etc.
Kalziumantagonisten	Hemmung des zellulären Kalziumeinstromes, Vasodilatation	Systemische Nebenwirkungen, Hypotonie
Kochsalzzufuhr		Wirkung auf okuläre Hämodynamik fraglich
Ausdauertraining	Senkung des Ruhepulses, Erhöhung der Auswurfraction des Herzens	Wirkung auf okuläre Hämodynamik fraglich

## **2.8 Hypothesen und Fragestellungen der Arbeit**

In den vorangegangenen Abschnitten wurde dargestellt, dass Störungen der okulären Hämodynamik ein wichtiger Co-Faktor in der Pathogenese des Glaukoms sind [11,10,92,93]. Gleichzeitig ist die Durchblutung des Auges therapeutischen Eingriffen gegenüber nur schwer zugänglich.

Während bislang das primäre Therapieziel die Senkung des Augeninnendruckes war, muss der okulären Durchblutungssituation ein größerer Stellenwert eingeräumt werden. Eine optimale antiglaukomatöse Therapie sollte sowohl den Augeninnendruck senken als auch die Durchblutung am Sehnervenkopf verbessern. Mindestens wäre für ein antiglaukomatöses Präparat zu fordern, dass es die Durchblutung des Sehnervens nicht nachteilig beeinflusst.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Wirkungen vier gängiger Präparate zur Glaukomtherapie auf die okuläre Hämodynamik untersucht werden. Verwendet wurden Dorzolamid und Brinzolamid aus der Gruppe der lokal anzuwendenden Karboanhydrasehemmer, sowie die Prostaglandin-Analoga Bimatoprost und Latanoprost.

## **3 Patienten und Methoden**

### ***3.1 Patientenauswahl***

Mit Genehmigung der örtlichen Ethikkommission wurden in diese prospektive Studie im Zeitraum von Dezember 2001 bis November 2003 insgesamt 58 Patienten im Alter zwischen 35 und 88 Jahren eingeschlossen.

Bei Patienten, die sich ambulant oder stationär zur Glaukomdiagnostik in der Universitätsaugenklinik Hamburg-Eppendorf vorstellten, wurde prospektiv vor und während der Therapie mit Dorzolamid-, Brinzolamid-, Latanoprost- oder Bimatoprost-Augentropfen sowie in einer Kontrollgruppe die Durchblutungssituation des Auges mittels Farbdoppler-Sonographie (CDI) und der Methode nach Langham (LOBF) bestimmt. Zwischen der ersten Untersuchung (ohne Therapie) und der zweiten Untersuchung lagen drei bis fünf Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer durch progrediente funktionelle und morphologische Befunde gesicherten Diagnose eines primär chronischen Offenwinkelglaukoms. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung durfte mindestens 2 Wochen keine lokale oder systemische antiglaukomatöse Therapie angewendet worden sein. Ausschlusskriterien für Patienten waren bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen, dekompensierter Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, neurologische Erkrankungen oder Migräne. Patienten, deren allgemeine oder lokale Medikation sich zwischen den beiden Untersuchungen verändert hatte, wurden nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Voroperierte Augen wurden nicht in die Studie einbezogen. Die Durchführung der Studie erfolgte unter Berücksichtigung der Richtlinien der zuständigen und genehmigenden Ethikkommission.

Die folgende Tabelle stellt die Charakteristika der Patienten aus den einzelnen Therapiegruppen dar.

## Karboanhydraseinhibitoren Dorzolamid und Brinzolamid

**Tabelle 2:**

**Stammdaten der Patienten der Dorzolamid- und der Brinzolamid-Gruppe**

	Dorzolamid (n = 14)	Brinzolamid (n = 15)
Mittleres Alter	61 Jahre	64 Jahre
Minimum	41 Jahre	39 Jahre
Maximum	87 Jahre	79 Jahre
Patienten (gesamt)	14	15
Männer	3	4
Frauen	11	11
Ophthalmologische Befunde		
Cup/Disc-Ratio		
C/D horizontal (RA)	0,73 ± 0,05	0,74 ± 0,04
C/D vertikal (RA)	0,72 ± 0,05	0,71 ± 0,04
Kammerwinkel Shaffer (RA)	3,63 ± 0,17	3,54 ± 0,2
Perimetrie		
Mittlere Defekttiefe (RA)	- 3,22 ± 1,4	- 2,76 ± 0,83
Visus (cc)	0,95 ± 0,09	0,98 ± 0,04
IOD vor Therapie (RA)	16,8 ± 1,6 mmHg	14,9 ± 0,7 mmHg

## Prostaglandinanaloga Bimatoprost und Latanoprost

**Tabelle 3:**

**Stammdaten der Patienten der Bimatoprost- und der Latanoprost-Gruppe**

	Bimatoprost (n = 10 )	Latanoprost (n = 11)
Mittleres Alter	62 Jahre	63 Jahre
Minimum	47 Jahre	42 Jahre
Maximum	77 Jahre	74 Jahre
Patienten (gesamt)	10	11
Männer	1	7
Frauen	9	4
Ophthalmologische Befunde		
Cup/Disc-Ratio		
C/D horizontal (RA)	0,8 ± 0,06	0,73 ± 0,07
C/D vertikal (RA)	0,83 ± 0,06	0,73 ± 0,07
Kammerwinkel Shaffer (RA)	2,7 ± 0,5	3,54 ± 0,22
Perimetrie		
Mittlere Defekttiefe (RA)	-9,13 ± 3,0	-5,42 ± 2,8
Visus (cc)	0,9 ± 0,16	0,97 ± 0,05
IOD vor Therapie (RA)	16,1 ± 2,6 mmHg	15,2 ± 1,3 mmHg

## Kontrollgruppe

**Tabelle 4:**

### **Stammdaten der Patienten der Kontrollgruppe**

	Kontrollgruppe (n = 8)
Mittleres Alter	58 Jahre
Minimum	35 Jahre
Maximum	74 Jahre
Patienten (gesamt)	8
Männer	2
Frauen	6
Ophthalmologische Befunde	
Cup/Disc-Ratio	
C/D horizontal (RA)	0,64 ± 0,08
C/D vertikal (RA)	0,64 ± 0,09
Kammerwinkel Shaffer (RA)	3,63 ± 0,19
Perimetrie	
Mittlere Defekttiefe (RA)	- 1,26 ± 1,23
Visus (cc)	0,94 ± 0,06
IOD vor Therapie (RA)	15,1 ± 1,0 mmHg

## **Charakteristika der untersuchten Antiglaukomatosa**

### **Dorzolamid**

Trusopt® Augentropfen, MSD-Chibret, München, Deutschland.

Trusopt enthält 22,26 mg Dorzolamid-Hydrochlorid pro ml Lösung (= 20 mg Dorzolamid).

Weitere Bestandteile: Benzalkoniumchlorid, Hydroxyethylcellulose, D-Mannitol, Natriumcitrat 2H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Wasser.

### **Brinzolamid**

Azopt® Augentropfensuspension, Alcon Pharma GmbH, Freiburg, Deutschland.

Azopt enthält 10 mg Brinzolamid pro ml Augentropfensuspension.

Weitere Bestandteile: Benzalkoniumchlorid, Carbomer 974P, Mannitol, Tyloxapol, Dinatriumedetat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser.

### **Bimatoprost**

Lumigan® Augentropfen, Pharm Allergan GmbH, Ettlingen, Deutschland.

Lumigan® enthält 0,3mg/ml Bimatoprost.

Weitere Bestandteile: Benzalkoniumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat, Citronensäure, Salzsäure oder Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser.

### **Latanoprost**

Xalatan® Augentropfen enthalten 50µl/ml Latanoprost, Pharmacia Pfizer, Karlsruhe, Deutschland

Weitere Bestandteile: Benzalkoniumchlorid 0,2 mg, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogenphosphat, Wasser.

## **3.2 Klinische Untersuchungen**

Vor Beginn der Untersuchungen wurde ein allgemeiner ophthalmologischer Status erhoben. Dieser beinhaltete:

- Beurteilung der Papille und des Augenhintergrundes
- Beurteilung des Kammerwinkels mittels Gonioskopie
- Subjektive Visus- und Refraktionsbestimmung
- Tonometrie mit dem Applanationstonometer nach Goldmann
- Prüfung des Gesichtsfeldes mittels automatischer 30-2- Perimetrie

### **3.2.1 Beurteilung der Papille**

Die klinischen Untersuchungen wurden entsprechend der gängigen Praxis in der Augenheilkunde durchgeführt.

Die Beurteilung der Papille erfolgte mit dem Goldmann-Kontaktglas.

Die Größe der Papillenexkavation wurde als Cup/Disc – Ratio beschrieben.

### **3.2.2 Beurteilung des Kammerwinkels**

Der Kammerwinkel kann an der Spaltlampe wegen der totalen Reflexion des Beobachtungsstrahlenganges an der Hornhaut (Überschreiten des kritischen Winkels von ca.  $46^\circ$ ; vom optisch dichteren in dünneres Medium) nicht direkt beurteilt werden.

Die Untersuchung des Kammerwinkels mittels indirekter Gonioskopie erfolgte durch ein aufgesetztes Gonioskopieprisma mit einem um  $62^\circ$  geneigten und 12 mm hohen Spiegel. Die Untersuchung wird an der Spaltlampe radiär und „indirekt“ durchgeführt, so können die gegenüberliegenden  $180^\circ$  des Kammerwinkels beurteilt werden.

Die Weite des Kammerwinkels wurde anhand der noch einsehbaren Strukturen nach der Einteilung nach Shaffer klassifiziert.

**Tabelle 4: Einteilung der Kammerwinkelöffnung nach Shaffer**

Klassifikation	Winkel zwischen Trabekelwerk und Irisoberfläche
Grad 0	0°, Winkel verschlossen
Grad 1	0 – 10°
Grad 2	10 – 20°
Grad 3	20 – 35°
Grad 4	35 – 45°

### **3.2.3 Subjektive Visusbestimmung**

Die Sehschärfe wurde mit Zahlenreihen bestimmt.

### **3.2.4 Perimetrie**

Die klinische Prüfung des Gesichtsfeldes erfolgte durch die automatisierte Schwellenwert - Perimetrie. Zum Einsatz kam der Humphrey - Fieldanalyser. Es wurde der 30-2-Schwellentest im Weiß-Weiß-Modus durchgeführt. Bei allen Patienten wurde dem zu untersuchenden Auge ein entsprechendes Korrekturglas vorgesetzt. Ein kleiner, 200 ms langer Lichtreiz wird an 76 Punkten des zentralen 30° - Gesichtsfeldes dem Patienten vor einem gedimmten Hintergrund ( $10\text{cd/m}^2$ ) dargeboten. Die Fixationskontrolle des Patienten erfolgt automatisch durch regelmäßige Prüfung des blinden Fleckes.

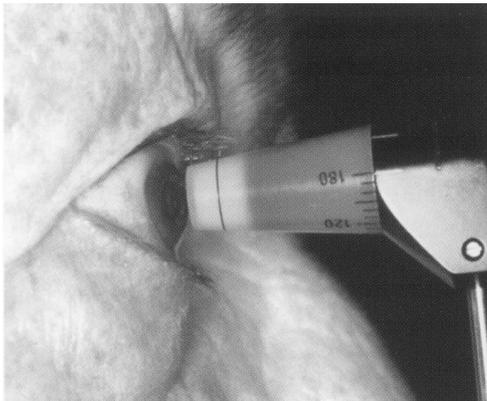
### **3.2.5 Messung des Augeninnendruckes**

Der Augeninnendruck wurde applanationstonometrisch mit einem Haag-Streit- Applanationstonometer nach Goldmann gemessen [34]. Das Standardverfahren zur Augeninnendruckmessung ist die sog. Applanationstonometrie nach Goldmann, benannt nach dem Berner Augenarzt Hans Goldmann (1899-1991) [34].

Das Goldmann-Tonometer ist an der Spaltlampe angebracht und deshalb nur am sitzenden Patienten anwendbar.

Nach Lokalanästhesie wird der Tränenfilm mit Na - Fluoreszein angefärbt, um die vom Prismensystem geteilten Halbringe als hellgrüne Hälften sichtbar zu machen. Das zylindrische Messköpfchen wird auf die apikale Hornhaut aufgesetzt, kobaltblaues Licht der Spaltlampe beleuchtet die apikale Hornhaut und das Applanationsköpfchen. Zwei Prismen innerhalb des Applanationsköpfchens teilen die kreisförmige Applanationsfläche der Kornea in zwei Halbringe. Die Fluoreszinhalfkreise wurden durch das Bildteilungsprisma betrachtet und die Andruckspannung des Applanationsköpfchens so weit erhöht, bis sich die inneren Halbkreisflächen gerade berührten.

Bei einer Applanationsfläche von 3,06 mm Durchmesser ( $7,35 \text{ mm}^2$ ) entspricht der zur Applanation notwendige Druck am menschlichen Auge dem Augeninnendruck in mm Hg. Eine auf die Hornhautmitte ausgeübte Kraft von 1 Pond (1954 Goldmann) entspricht dabei einem Augendruck von 10 mmHg. Der Wert des intraokularen Druckes kann direkt an der Tonometerskala der Messtrommel abgelesen werden.



**Abbildung 2:**  
**Applanationstonometrie nach Goldmann**

Da der Augeninnendruck zirkadianen Schwankungen [94] unterliegt, wurde für alle Patienten willkürlich der 16.00-Uhr-Wert des Augeninnendruckes zugrunde gelegt. Zusätzlich wurde der Augeninnendruck jeweils vor jeder dopplersonographischen Untersuchung bestimmt.

### 3.2.6 Farb-Dopplersonographie

Die Farb-Dopplersonographie (engl. colour doppler imaging, CDI) kombiniert grau abgestufte Gewebebilder mittels B-Scan (Brightness-Scan, konventioneller Ultraschall) mit der farbigen Darstellung des Blutflusses basierend auf der Aufzeichnung der Doppler-Frequenzen und Messungen der Blutgeschwindigkeit.

Die Sonographie macht sich den piezoelektrischen Effekt zunutze. Die piezoelektrischen Kristalle befinden sich im Schallkopf und erzeugen, wenn sie mit einer entsprechenden Hochfrequenz zu mechanischen, gleichfrequenten Schwingungen angeregt werden, Schallwellen. Der Schallkopf wirkt nicht nur als Schallsender, sondern gleichzeitig auch als Schallempfänger für die reflektierten Wellen. Die Stärke der Reflektion ist abhängig von der Dichte des Gewebes. Die Zeitdifferenz zwischen dem ausgesandten Impuls und dem empfangenen Echo ist der Tiefenlage der reflektierten Schicht proportional. Die Echoimpulse werden in elektrische Impulse umgewandelt, verstärkt und auf dem Bildschirm als grau abgestuftes Gewebebild dargestellt. Dabei ist der erzeugte Lichtpunkt umso heller, je stärker das Echo ist.

Bei der Farbdoppler-Sonographie sendet ein piezoelektrisches Kristall kontinuierlich Ultraschallwellen von konstanter Frequenz aus. Der vom Schallkopf ausgesendete gepulste Impuls wird an bewegten Erythrozyten reflektiert, in Bezug auf seine Phasen- und Frequenzverschiebung untersucht und in Abhängigkeit seiner Laufzeit (Lokalisation) als farbkodiertes Bewegungsmuster im B-Bild gezeigt und in Abhängigkeit seiner Phasen- und Frequenzverschiebung als farbkodiertes Bewegungsmuster dargestellt [89]. Auf dem Bildschirm erscheint ein grau abgestuftes anatomisches Bild der Orbita, während gleichzeitig die Blutflussareale als Farbpixel dargestellt werden.

Im Dopplermodus können Flussgeschwindigkeiten in den retrobulbären Gefäßen gemessen werden.

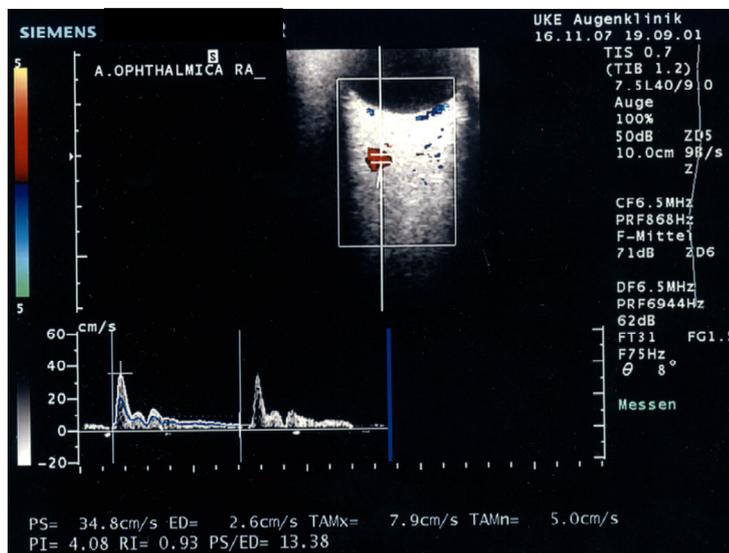
In der vorliegenden Studie kam für die farbdopplersonographischen Untersuchung der retrobulbären Gefäße ein Sonoline Elegra Advanced System (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einem linearen phased-array-Ultraschall-Applikator, Typ 7.5L40 (Siemens, Erlangen, Deutschland) zum Einsatz. Die Ultraschallfrequenz lag bei bis zu 7.5 MHz. Die Sendeenergie wird auf 3%

reduziert. Der Schallkopf wird zur Untersuchung ohne Druck auf den Bulbus auszuüben auf das geschlossene Augenlid des aufrecht sitzenden Patienten aufgesetzt. Die Hand des Untersuchers wird dabei auf der Stirn des Patienten aufgestützt. Die akustische Kopplung zwischen dem Gewebe und dem Schallkopf wurde durch ein in der Augenheilkunde gängiges carbomerhaltiges Augengel (Vidiscic ®, Dr. Mann Pharma, Hamburg, Deutschland) hergestellt, da die sonst üblichen Ultraschallkontaktgele aufgrund ihres basischen Charakters die Konjunktiven reizen können. Die Untersuchung eines Auges dauert etwa 5 bis 10 Minuten. Untersuchungen zur Qualitätssicherung haben ergeben, dass die Messwerte unabhängig von den beiden Untersuchern und gut reproduzierbar sind [63].

Zunächst wurden die Papille und der N. opticus aufgesucht, dann erfolgte die Identifizierung der folgenden Gefäße: A. centralis retinae (ACR), Aa. ciliares posteriores longae (ACPL) und breves (ACPB) sowie A. ophthalmica (AO). Die Flüsse in der A. centralis retinae wurden etwa in der Mitte ihres Verlaufes im Sehnerven gemessen, während die A. ciliaris posterior longa (ACPL) und die A. ciliaris posterior brevis (ACPB) möglichst knapp vor deren Eintritt in die Sklera aufgesucht wurden. Die Flussgeschwindigkeiten in der A. ophthalmica (AO) wurden kurz hinter deren Kreuzung mit dem Sehnerven bestimmt. Da die Messwerte entscheidend vom Beschallungswinkel abhängig sind, wurden alle Gefäße entsprechend ihrer Verlaufsrichtung winkelnormiert gemessen, wobei Winkel bis zu 60° akzeptiert wurden. Die Verstärkung und der Offset wurden individuell für jede Untersuchung angepasst, so dass das Hintergrundrauschen verschwand. Die Einstellungen wurden während einer Untersuchung konstant gehalten. Die Pulswiederholungsfrequenz (engl. Pulse repetition frequency – PRF) wurden bis an die Schwelle zum Aliasing minimiert (typische Werte waren 5208 Hz für die AO, 1994 Hz für die ACR und 2500 Hz für die ACPB und ACPL). Die Größe des Messvolumens war in allen Untersuchungen konstant bei 1,5 mm.

Die für jedes Gefäß einzeln aufgezeichneten Dopplersignale wurden gespeichert und von der fortlaufenden Aufzeichnung der Flussgeschwindigkeiten über die Zeit wurden die maximale systolische Flussgeschwindigkeit (engl. peak systolic velocity – PSV) und die enddiastolische Flussgeschwindigkeit (engl. enddiastolic velocity – EDV) ausgewertet. Die PSV ist definiert als die höchste gemessene

Blutflussgeschwindigkeit während der Systole, die EDV ist definiert als die am Ende des Herzzyklus gemessene Blutflussgeschwindigkeit. Das Maximum der durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit (engl. time average maximum velocity, TAMx), deren Mittelwert (engl. time average mean velocity – TAMn), der Pulsatilitätsindex (engl. pulsatility index, PI) und der Widerstandsindex (engl. resistive index – RI) werden berechnet. Der Pulsatilitätsindex errechnet sich über die Formel nach Gosling:  $PI = [(PSV-EDV) / TAMx]$ , der Widerstandsindex errechnet sich über die Formel nach Pourcelot:  $RI = (PSV - EDV) / PSV$ .



**Abbildung 3:**  
**Ausschnitt einer farbdopplersonographischen Untersuchung der**  
**A. ophthalmica eines gesunden Patienten**

### 3.2.7 Okulärer Blutfluss nach Langham (LOBF)

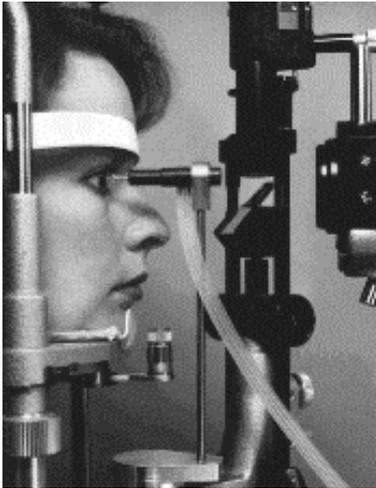
Langham und To`Mey konnten zeigen, dass Volumenänderungen im Bulbus zu Änderungen des Augeninnendruckes führen [51].

Bei dem Langham Ocular Blood Flow System (kommerziell Paradigm Medical, Dicon Diagnostics, Blood Flow Analyzer) handelt es sich um ein modifiziertes, hochsensitives Pneumotonometer, das die pulsabhängigen Schwankungen des Augeninnendruckes aufzeichnet. Die pulsatile Komponente des okulären Blutflusses beschreibt den Anteil des Blutvolumens, der während der Systole das Auge versorgt; während der Diastole erfolgt eine konstante Blutversorgung, welche etwa zwei Drittel des okulären Blutflusses ausmacht [52]. Diese Schwankungen kommen durch den schnellen Blutfluss in der Systole und den langsamen Blutfluss in der Diastole des Herzkreislaufzyklus zustande und stellen die pulsatile Komponente des okulären Blutflusses dar.

Die Membran des Sensortips wird zur Untersuchung für einige Sekunden auf die anaesthesierte Kornea aufgesetzt. Anschließend wird der Augeninnendruck für einige Sekunden kontinuierlich mit einer Akquisitionsfrequenz von 200 Hz aufgezeichnet. Von der Amplitude der pulssynchronen Oszillationen des IOD kann über einen früher beschriebenen Algorithmus ein Schätzwert für den okulären Blutfluss errechnet werden [51]. Der okuläre Blutfluss wird ausschließlich an sitzenden Patienten bestimmt.

Da der Anteil der Aderhaut ca. 85% der Perfusion ausmacht [4], sind die Volumenschwankungen in erster Linie choroidalen Ursprungs. Der pulsierende okuläre Blutfluss wird in Mikrolitern pro Minute ( $\mu\text{l}/\text{min}$ ) angegeben.

Die Durchschnittswerte für Gesunde liegen bei 778  $\mu\text{l}/\text{min}$  für Männer und 922  $\mu\text{l}/\text{min}$  für Frauen. OBF-Werte unter 507  $\mu\text{l}/\text{min}$  für Männer und 572  $\mu\text{l}/\text{min}$  für Frauen werden als zu niedrig angesehen.



**Abbildung 4:**  
**Messung des Okulären Blutflusses nach der Methode von Langham**  
**(LOBF)**

### **3.3 Statistische Auswertung**

Die Daten wurden über eine selbst entwickelte Datenbank auf Basis von Microsoft Access® („Hamburger Glaukomregister“) erfasst. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel® und SPSS 10.0. Da bei der Untersuchung gepaarter Organe aus statistischen Gründen nur eines der beiden Organe berücksichtigt werden sollte, wurde jeweils pro Patient nur ein Auge – jeweils das rechte – statistisch ausgewertet.

Alle Daten sind, sofern nicht ausdrücklich anders vermerkt, als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Test-Variablen waren die systolische und end-diastolische Flussgeschwindigkeit in der kurzen hinteren Ziliararterie (ACPB). Die Wahl dieses Gefäßes begründet sich darin, dass die hinteren kurzen Ziliararterien die Hauptquelle der Versorgung des Sehnervenkopfes darstellen. Vorangegangene Studien konnten bei Patienten mit Normaldruckglaukom eine signifikante Reduktion der Flussgeschwindigkeiten im Bereich der kurzen hinteren Ziliararterien (ACPB) nachweisen [90].

Alle übrigen Parameter außer EDV und PSV in der ACPB werden statistisch deskriptiv behandelt. Die Mittelwerte der Test-Variablen wurden mit dem Student-t-Test für gepaarte Stichproben miteinander verbunden. Die Varianzgleichheit zwischen den Messwerten der ersten und zweiten Untersuchung wurde durch den Levene-Test geprüft. In allen dargestellten Ergebnissen bestand Varianz-Gleichheit zwischen erster und zweiter Untersuchung.  $P < 0.05$  wurde als signifikant angesehen.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Dorzolamid- Gruppe**

#### **Intraokularer Druck**

Vor Beginn der Therapie mit Dorzolamid lag der Augeninnendruck im Mittel bei  $16,8 \pm 1,6$  mmHg. Unter der Therapie sank er auf  $14,8 \pm 0,9$  mmHg (n=14).

#### **Farb-Doppler-Sonographie (CDI)**

In den Farbdoppler-Untersuchungen zeigte sich unter Dorzolamid-Therapie eine signifikante Erhöhung der diasystolischen Flussgeschwindigkeiten in der A. ciliaris posterior brevis (ACPB). Tendenziell ist in allen untersuchten retrobulbären Gefäßen zu allen Phasen des Herzzyklus eine Zunahme der Flussgeschwindigkeit zu messen. Die Untersuchungen der vorliegenden Studie ergaben in der A. ophthalmica, in der A. centralis retinae und in der A. ciliaris posterior brevis niedrigere Widerstandsindices, ausgedrückt durch den Resistance Index (RI), als vor Therapie mit Dorzolamid.

Eine detaillierte Übersicht der Ergebnisse der farbdopplersonographischen Untersuchung unter Dorzolamid-Therapie zeigt Tabelle I im Anhang.

#### **Okuläre Blutflussmessung nach Langham (LOBF)**

Die LOBF-Messungen ergaben im Mittel einen okulären Blutfluss von  $892 \pm 100 \mu\text{l}/\text{min}$  vor Therapie und  $977 \pm 150 \mu\text{l}/\text{min}$  unter der Therapie mit Dorzolamid (n= 14).

## **4.2 Brinzolamid-Gruppe**

### **Intraokularer Druck**

Vor Beginn der Therapie mit Brinzolamid lag der Augeninnendruck im Mittel bei  $14,9 \pm 0,7$  mmHg. Unter der Therapie sank er auf  $12,9 \pm 1,0$  mmHg (n=14).

### **Farb-Doppler-Sonographie (CDI)**

Die systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeiten waren vor und nach Behandlung mit Brinzolamid 2% Augentropfen in der kurzen hinteren Ziliararterie (ACPB) nicht signifikant unterschiedlich. Tendenziell zeigte sich in der kurzen hinteren Ziliararterie, in der A. centralis retinae und in der A. ophthalmica in allen Phasen des Herzzyklus eine Verlangsamung der gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten.

Die Ergebnisse im Einzelnen sind in Tabelle II des Anhangs dargestellt.

### **Okuläre Blutflussmessung nach Langham (LOBF)**

Die LOBF-Messungen ergaben im Mittel einen okulären Blutfluss von  $1202 \pm 152$   $\mu$ l/min vor Therapie und  $1295 \pm 187$   $\mu$ l/min unter der Therapie mit Brinzolamid (n= 11).

### **4.3 Latanoprost-Gruppe**

#### **Intraokularer Druck**

Der Augeninnendruck sank unter Latanoprost-Therapie von  $15,2 \pm 1,3$  mmHg auf  $14,0 \pm 2,4$  mmHg (n=11).

#### **Farb-Doppler-Sonographie (CDI)**

Latanoprost 0,005% beeinflusste die gemessenen Flussgeschwindigkeiten nicht signifikant. Es zeigte sich eine tendenzielle Zunahme der retrobulbären Flussgeschwindigkeiten sowohl in der systolischen als auch in der diastolischen Phase des Herzzyklus in der A. ophthalmica, in der A. ciliaris posteriores brevis und in der A. centralis retinae. Auch die von den eigentlichen Messgrößen abgeleiteten berechneten Parameter, also die mittlere Flussgeschwindigkeit (TAMn), sowie deren Maximum (TAMx), und die Indizes für den Gefäßwiderstand (RI) und die Pulsatilität (PI) änderten sich nicht signifikant. Eine detaillierte Übersicht der Messergebnisse zeigt Tabelle III im Anhang.

#### **Okuläre Blutflussmessung nach Langham (LOBF)**

Die LOBF-Messungen ergaben im Mittel einen okulären Blutfluss von  $876 \pm 80$   $\mu$ l/min vor Therapie und  $1018 \pm 121$   $\mu$ l/min unter der Therapie mit Latanoprost (n= 10).

## **4.4 Bimatoprost-Gruppe**

### **Intraokularer Druck**

Vor Beginn der Therapie mit Bimatoprost lag der Augeninnendruck im Mittel bei  $16,1 \pm 2,6$  mmHg; unter der Therapie sank er auf  $13,4 \pm 1,0$  mmHg (n=10).

### **Farb-Doppler-Sonographie (CDI)**

Die systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeiten waren vor und nach Behandlung mit Bimatoprost nicht signifikant unterschiedlich, obwohl sich tendenziell eine Beschleunigung des Blutflusses in allen untersuchten Gefäßen zeigte. Auch die von den eigentlichen Messgrößen abgeleiteten, berechneten Parameter, also die mittlere Flussgeschwindigkeit (TAMn) sowie deren Maximum (TAMx) und die Indizes für den Gefäßwiderstand (RI) und die Pulsatilität wurden nicht signifikant beeinflusst.

Eine detaillierte Übersicht der Messergebnisse zeigt Tabelle IV des Anhangs.

### **Okuläre Blutflussmessung nach Langham (LOBF)**

Die LOBF-Messungen ergaben im Mittel einen okulären Blutfluss von  $1043 \pm 189$   $\mu$ l/min vor Therapie und  $1343 \pm 268$   $\mu$ l/min unter der Therapie mit Bimatoprost (n= 10).

## **4.5 Kontrollgruppe**

In die Kontrollgruppe wurden insgesamt 8 Patienten eingeschlossen, deren antiglaukomatöse Monotherapie zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung identisch war.

### **Intraokularer Druck**

In der Kontrollgruppe änderte sich der mittlere Augeninnendruck von  $13.2 \pm 1.7$  mmHg bei der ersten Untersuchung auf  $12.5 \pm 1.9$  mmHg bei der zweiten Untersuchung nach drei bis fünf Wochen.

### **Farb-Doppler-Sonographie (CDI)**

In der Kontrollgruppe verhielten sich alle gemessenen Parameter zwischen der ersten und zweiten Untersuchung konstant.

Eine detaillierte Übersicht zeigt Tabelle V.

### **Okulärer Blutfluss nach Langham (OBF)**

In der Kontrollgruppe ergaben die LOBF-Messungen im Mittel einen okulären Blutfluss von  $750 \pm 91$   $\mu\text{l}/\text{min}$  zum ersten Untersuchungstermin und  $1198 \pm 348$   $\mu\text{l}/\text{min}$  zum zweiten Untersuchungstermin ( $n= 3$ ). Bei den übrigen Patienten war eine Messung zum zweiten Untersuchungstermin nicht möglich.

## **5 Diskussion**

### ***5.1 Einfluss der lokalen antiglaukomatösen Therapie auf den Augeninnendruck***

Die untersuchten Substanzen Dorzolamid, Brinzolamid, Bimatoprost und Latanoprost bewirkten eine effektive Senkung des Augeninnendruckes. Dies spricht für eine gute Compliance des jeweils untersuchten Patientenkollektivs.

Die Augeninnendruck-senkende Wirkung der Karboanhydrasehemmer liegt in der vorliegenden Studie für Dorzolamid bei 11,5% und für Brinzolamid bei 11,4%. Die Größenordnung der drucksenkenden Wirkung ist jeweils etwas geringer als in der Literatur (bis zu 22,9% für Dorzolamid [98] und bis zu 16% für Brinzolamid [87]) angegeben.

Auch die beobachtete Augeninnendrucksenkung durch Bimatoprost und Latanoprost liegt in dem untersuchten Patientenkollektiv der vorliegenden Studie mit rund 15% deutlich unter den in der Literatur angegebenen Werten von bis zu 35% [12,74].

Allerdings sind frühere Untersuchungen hauptsächlich bei Patienten mit Hochdruckglaukom durchgeführt worden, so dass der Ausgangsdruck vor Therapie in den Patientengruppen deutlich über 20 mmHg lag. In der vorliegenden Studie war der mittlere Ausgangsdruck wesentlich niedriger, da ausschließlich Patienten mit Normaldruckglaukom eingeschlossen wurden. Das niedrigere Ausgangsniveau des Augeninnendruckes könnte für den vergleichsweise geringen drucksenkenden Effekt von Dorzolamid, Brinzolamid, Latanoprost und Bimatoprost in der vorliegenden Studie verantwortlich sein.

## **5.2 Einfluss der lokalen antiglaukomatösen Therapie auf die okuläre Perfusion**

### **5.2.1 Auswirkungen der Karboanhydrasehemmer auf die okuläre Hämodynamik**

#### **Dorzolamid**

In den Farbdoppler-Untersuchungen zeigte sich unter Dorzolamid-Therapie eine signifikante Beschleunigung der diastolischen Flussgeschwindigkeiten in der A. ciliaris posterior brevis (ACPB). Tendenziell war in allen untersuchten retrobulbären Gefäßen zu jeder Zeit des Herzzyklus eine Zunahme der Flussgeschwindigkeit zu messen. Unsere Untersuchungen ergaben in der A. ophthalmica, in der A. centralis retinae und in der A. ciliaris posterior brevis niedrigere Widerstandswerte, ausgedrückt durch den Widerstandsindex (RI), als vor der Therapie mit Dorzolamid.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten auf positive hämodynamische Eigenschaften von Dorzolamid hindeuten. Zahlreiche Studien haben sich mit dem Einfluss von Dorzolamid auf die okuläre Hämodynamik beschäftigt [6,9,8,26,37,79]. Die Ergebnisse dieser Studien sind insgesamt uneinheitlich, was möglicherweise auch Folge methodischer Unterschiede ist. Es ist problematisch, die Ergebnisse verschiedener Methoden miteinander zu vergleichen, da unter Umständen unterschiedliche Parameter erfasst wurden. Die Laser Doppler Flowmetrie (LDF) zum Beispiel misst die kapilläre Perfusion. Die Messungen mit dem OBF nach Langham (LOBF) basieren auf der Registrierung der pulssynchronen Oszillationen des intraokularen Druckes. Von deren Amplitude wird über einen früher in der Literatur beschriebenen Algorithmus ein Schätzwert für den okulären Blutfluss berechnet [51]. Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass keine Korrelationen zwischen diesen beiden Messmethoden bestehen [115]. Insofern wäre es vorstellbar, dass ein Effekt mit einer Methode nachweisbar ist, mit einer anderen nicht. Unabhängig von den Meßmethoden gibt es aber auch widersprüchliche Ergebnisse von Studien, die mit derselben Methode Perfusionmessungen durchgeführt haben. Avunduk et al. konnten mittels Farbdopplersonographie zeigen, dass Dorzolamid die Flussgeschwindigkeiten

in den choroidalen Gefäßen erhöht – was in Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit steht [6]. Bergstrand et al. nutzten ebenfalls die Dopplersonographie, fanden aber keine veränderten Blutflussgeschwindigkeiten [8]. Die Gründe für diese Unterschiede sind nicht geklärt. Möglicherweise bestehen zwischen den verschiedenen Gruppen unterschiedliche Untersuchungsstandards. Diese können das Ergebnis einer dopplersonographischen Messung nachhaltig beeinflussen.

Trotz dieser Differenzen zeigt die Mehrzahl der publizierten Arbeiten, dass Dorzolamid eher zu einem Anstieg hämodynamischer Parameter führt [6,9,26,36,92], was im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie steht.

Bernd et al. [9] konnten in ihren Untersuchungen eine signifikante Verringerung der Relativskotome nach topischer Dorzolamid-Gabe nachweisen. Da eine neuroprotektive Wirkung von Dorzolamid-Augentropfen nicht beschrieben wurde, könnte die Verbesserung der visuellen Funktion auf eine hämodynamische Normalisierung zurückzuführen sein. Hier könnte sich ein funktionelles Korrelat der angestiegenen retrobulbären Flussgeschwindigkeiten unter Dorzolamid-Therapie zeigen.

### **Brinzolamid**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen dar, dass Brinzolamid keine Auswirkungen auf die okuläre Hämodynamik hat. Dies konnte sowohl durch die Messung der Flussgeschwindigkeiten in retrobulbären Gefäßen als auch durch die Abschätzung des okulären Blutflusses mit der Methode nach Langham (LOBF) gezeigt werden.

Tendenziell zeigt sich eher eine Abnahme der gemessenen Flussgeschwindigkeiten. Bei 9 von 15 Patienten zeigte sich bei der zweiten farbdopplersonographischen Untersuchung im Vergleich zur ersten Untersuchung eine Reduktion der systolischen Spitzenflussgeschwindigkeit (PSV) sowohl in der A. ciliaris posterior brevis (ACPB) als auch in der A. ophthalmica (AO). Ebenso konnte bei 9 der 15 untersuchten Patienten auch eine reduzierte enddiastolische Flussgeschwindigkeit (EDV) in der A. ophthalmica gemessen werden, bei 6 der 15 untersuchten Patienten zeigte sich eine Reduktion der enddiastolischen Flussgeschwindigkeit (EDV) auch in der A.

ciliaris posterior brevis (ACPB). Diese Beobachtungen sind statistisch nicht signifikant. Dennoch muss festgehalten werden, dass eine Therapie mit Brinzolamid bei der Mehrheit der Patienten zu einer Verschlechterung der Durchblutungssituation führte. Dies sollte bei der Entscheidung für eine Therapie mit dem Präparat durch die behandelnden Ärzte in Betracht gezogen werden.

Ein Literaturvergleich hinsichtlich der hämodynamischen Wirkung von Brinzolamid ist schwierig, da Vorarbeiten rar sind. Sampaolesi und Mitarbeiter konnten im Jahr 2001 mit der Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF) zeigen, dass die Durchblutung des Sehnervenkopfes durch Brinzolamid nicht beeinflusst wird [88]. Auch wenn die Aussage seiner Arbeit sich mit den Ergebnissen der Untersuchungen dieser Studie deckt, so ist ein direkter Vergleich aufgrund der methodischen Differenzen schwierig. Zudem untersucht die vorliegende Arbeit hämodynamische Effekte auch im Bereich der Aderhaut, während Sampaolesi im Wesentlichen die retinale Zirkulation untersuchte.

### **Vergleich Dorzolamid - Brinzolamid**

Es ist bemerkenswert, dass beide in der Arbeit getesteten Karboanhydrase-Hemmer unterschiedliche Effekte auf die okuläre Hämodynamik zu haben scheinen, also Dorzolamid zu einer Beschleunigung des retrobulbären Blutflusses führt, während Brinzolamid diesen Effekt offensichtlich nicht hat. Folglich wird die Frage aufgeworfen, welche Mechanismen für die Verbesserung der okulären Durchblutungssituation durch Dorzolamid verantwortlich sind und warum Brinzolamid diese Wirkung nicht hat. Die Hemmung der Karboanhydrase, ebenso wie die Senkung des intraokularen Druckes, scheiden als Mechanismen aus, denn diese beiden Eigenschaften sind Dorzolamid und Brinzolamid gemeinsam. Eine durch Dorzolamid induzierte Vasodilatation der choroidalen Gefäße, erkennbar an einem abnehmenden Pulsatilitätsindex (PI), könnte für die Zunahme der gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten verantwortlich sein. Möglicherweise spielt der unterschiedliche pH-Wert beider Pharmaka in diesem Zusammenhang eine Rolle. Da Dorzolamid im Vergleich zu Brinzolamid einen wesentlich niedrigeren pH-Wert aufweist, könnte diese Tatsache für eine  $H^+$ -Ionen-induzierte

Vasodilatation sprechen und für eine entsprechende Steigerung des Blutflussgeschwindigkeit unter Dorzolamid-Therapie verantwortlich sein, die durch eine Brinzolamid-Therapie nicht erfolgt. Es werden weitere Studien erforderlich sein, idealerweise in einem in-vitro-Modell, um die Wirkmechanismen einzugrenzen.

## 5.2.2 Auswirkungen der Prostaglandinanaloga auf die okuläre Hämodynamik

### Bimatoprost

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Bimatoprost keine signifikanten hämodynamischen Effekte aufzuweisen scheint.

Weder die Messung der Flussgeschwindigkeiten in den retrobulbären Gefäßen mit der farbkodierten Dopplersonographie (CDI) noch die Abschätzung des okulären Blutflusses mit der Methode nach Langham konnten signifikante Veränderungen der Parameter belegen.

Bezüglich der hämodynamischen Effekte von Bimatoprost ist ein Literaturvergleich schwierig, da Vorarbeiten spärlich sind.

Kürzlich konnte *in-vitro* an isolierten Ziliararterien des Schweins gezeigt werden, dass Bimatoprost den Gefäßtonus erhöht [3]. Die von Allemann und Kollegen in dem *in-vitro*-Modell gemessenen veränderten Blutflussgeschwindigkeiten konnten in unseren Messungen mit dem farbkodierten Dopplersonographie (CDI) und dem Langham OBF am Menschen nicht nachvollzogen werden.

Abgesehen von den Unterschieden zwischen den Spezies ist das Gleichgewicht zwischen neuronalen, endothelialen und myogenen Einflüssen auf den vaskulären Tonus in einem solchen *in-vitro*-Modell verschoben. Der chemische Ursprung von Latanoprost ist das Prostaglandin  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , welches den Arterientonus erhöht.[47,58,70]. Bimatoprost ist ein Derivat von Prostanid  $\text{F}_{2\alpha}$ , welches durch enzymatische Prozesse aus  $\text{PGF}_{2\alpha}$  hervorgeht. Prostanid  $\text{F}_{2\alpha}$  soll ein ähnliches Wirkprofil aufweisen wie  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , hat jedoch eine geringere Rezeptoraffinität [62]. Wie die Vasokonstriktion die okuläre Perfusion beeinflusst, hängt vom Angriffsort ab: Eine Konstriktion der präkapillären Sphinkteren hat einen reduzierten Blutfluss zur Folge. Andererseits bedingt eine moderate Konstriktion des gesamten arteriellen Systems einen erhöhten Perfusionsdruck. Ausgehend von dieser theoretischen Betrachtungsweise der Prostaglandinwirkungen kann der okuläre Blutfluss in positiver oder negativer Weise beeinflusst werden oder aber beide Effekte neutralisieren sich.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen können nicht belegen, dass die von Allemann und Mitarbeitern beschriebene Vasoaktivität von Bimatoprost *in-vivo* bzw. beim Menschen tatsächlich bedeutsam ist.

### **Latanoprost**

Weder die Messungen mit der farbkodierten Dopplersonographie (CDI) noch die Messungen des LOBF konnten relevante Einflüsse von Latanoprost auf die hämodynamische Situation bei Patienten mit primär chronischem Offenwinkelglaukom zeigen. Für Latanoprost gibt es einige Arbeiten, die sich mit den hämodynamischen Auswirkungen von Latanoprost beschäftigen. Einige dieser Arbeiten konnten positive Effekte von Latanoprost auf die okuläre Perfusion zeigen: Für Latanoprost wurde 2001 an gesunden, freiwilligen Probanden gezeigt, dass einige Stunden nach Applikation des Latanoprost-Tropfens die Blutflussgeschwindigkeit ansteigt [100]. Georgopoulos et al. [31] konnten in einer prospektiven Studie bei Patienten mit primär chronischem Offenwinkelglaukom nach einer einwöchigen Therapie mit Latanoprost einen signifikanten Anstieg des pulsatilen Blutflusses, der okulären Pulsamplitude und des okulären Pulsvolumens zeigen - ohne einen wesentlichen Einfluss auf Blutdruck und Herzfrequenz nachweisen zu können.

Zu einem ähnlichen Ergebnis wie Georgopoulos kam auch die von McKibbin et al. in England durchgeführte Latanoprost-Studie an Patienten mit Normaldruckglaukom [65]. Allen diesen Studien ist jedoch gemeinsam, dass Akut- und Kurzzeiteffekte, von weniger als einer Stunde bis maximal eine Woche nach Applikation, betrachtet wurden. In Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen konnten ausgedehnte Follow-up-Studien keine mittel- oder langfristigen Effekte von Latanoprost auf die okuläre Hämodynamik finden [5,38,100].

Eine mögliche Erklärung der Unterschiede zwischen Langzeit- und Kurzzeiteffekten könnte in der akuten Reduktion des Augeninnendruckes liegen, welcher einen erhöhten okulären Perfusionsdruck zur Folge hat und somit zu einer Beschleunigung des okulären Blutflusses führen könnte. Bei dem Vergleich der Ergebnis dieser Studie mit früheren Untersuchungen muss berücksichtigt werden, dass dort die hämodynamische Situation bei Patienten mit einem Hochdruckglaukom untersucht wurde, während in die vorliegenden

Studie ausschließlich Patienten mit Normaldruckglaukom eingeschlossen wurden. Aufgrund des vergleichsweise niedrigeren Ausgangswertes des mittleren Augeninnendruckes ist die absolute Augeninnendrucksenkung im Vergleich zum okularen Perfusionsdruck bei Patienten mit Normaldruckglaukom vergleichsweise gering.

Wie oben bei Dorzolamid bereits diskutiert, ist zudem auch hier der Vergleich dieser Arbeit mit anderen Studien schwierig, da unterschiedliche Messmethoden zum Einsatz kommen.

### **Vergleich Bimatoprost – Latanoprost**

Die vorliegende Arbeit zeigt, neben einer effizienten Senkung des Augeninnendruckes auch bei Patienten mit Normaldruckglaukom, dass beide Prostaglandin-artig wirkenden Substanzen, Latanoprost und Bimatoprost, sich in Hinblick auf die Hämodynamik am Auge neutral verhalten: Weder in der Messung des okulären Blutflusses nach Langham noch in der Farbdopplersonographie konnten signifikante Veränderungen der Perfusion gemessen werden. Tendenziell zeigten sich in der Farbdopplersonographie jedoch beschleunigte systolische wie diastolische Blutflussgeschwindigkeiten in allen untersuchten Gefäßen im Vergleich mit der Kontrollgruppe.

Interessant ist auch der Vergleich mit dem dritten derzeit verfügbaren Prostaglandin-artig wirkenden Antiglaukomatikum: Travoprost zeigt *in-vitro* an Ziliararterien des Schweines im Gegensatz zu Bimatoprost [3] keine Beeinflussung des Tonus der Ziliargefäße [2]. Dies könnte darauf hinweisen, dass sich auch verschiedene Prostaglandin-artig wirkende Augentropfen in Bezug auf die okuläre Hämodynamik unterschiedlich verhalten. Hier sind weitere Studien notwendig, um mögliche Unterschiede in der hämodynamischen Wirkung verschiedener Präparate verlässlich zu differenzieren.

### **5.2.3 Kontrollgruppe**

In die Kontrollgruppe wurden insgesamt 8 Patienten eingeschlossen, deren Therapie zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung identisch war. Die Messungen der Kontrollgruppe demonstrieren, dass die CDI - Messungen mit einem Abstand von drei bis fünf Wochen bei unveränderter Therapie stabile Messwerte liefern. In den Messwerten der ACPL fallen Abweichungen zwischen den Werten der Therapiegruppen und der Kontrollgruppe auf. Diese Abweichungen sollten aber aufgrund der nicht vergleichbaren Voraussetzungen von Therapie- und Kontrollgruppe nicht interpretiert werden.

### **5.3 Limitierung der Studie**

Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ist dadurch begrenzt, dass es sich nicht um eine randomisierte, vergleichende Therapiestudie handelt, sondern um den Vergleich mehrerer getrennter Therapiegruppen. Seitens der das Glaukom definierenden Parameter, also Gesichtsfeldausfälle und Papillenexkavation, sowie dem Ausgangsaugeninnendruck bestehen zwischen den vier Gruppen keine Differenzen. Unabhängig davon zeigt die vorliegende Arbeit aber deutlich, dass die hämodynamischen Effekte von verschiedenen Augentropfen, sogar innerhalb einer Substanzgruppe, unterschiedlich sind. Die zugrunde liegenden Mechanismen können durch diese Studie nicht geklärt werden. Bezüglich der Substanzen Dorzolamid und Brinzolamid, die beide den Augendruck über die Inhibierung der Karboanhydrase senken, kann zum jetzigen Zeitpunkt lediglich gefolgert werden, dass der hämodynamische Effekt davon unabhängig sein muss.

Weiterhin muss einschränkend angemerkt werden, dass beide in der Arbeit verwendeten Methoden, die Messung des okulären Blutflusses nach Langham und die farbkodierte Dopplersonographie, die okuläre Durchblutung nur abschätzen, nicht aber das tatsächliche Blut-Zeit-Volumen des Auges bestimmen können. Hierzu steht bislang kein Verfahren zur Verfügung.

Zwischen erster und zweiter Untersuchung mit der Methode nach Langham (LOBF) zeigt sich in den Messwerten in allen Gruppen einschließlich der Kontrollgruppe eine positive Tendenz. Nach neueren Beobachtungen der Arbeitsgruppe muss die Aussagekraft dieser Methode in Frage gestellt werden. Die Methode von Langham ist in weniger als 10% der Fälle in der Lage eine Durchblutungsstörung verlässlich zu identifizieren (persönliche Mitteilung von Anne Wiermann, Maren Klemm und Oliver Zeitz über bislang unveröffentlichte Daten). Die Ergebnisse dieser Arbeit, in der auch in der Kontrollgruppe im Zeitverlauf eine Veränderung des Messwertes nach Langham eintritt, bestätigen die Berechtigung der Zweifel an der Verlässlichkeit der Methode.

Auch Farbdopplersonographie stand darüber hinaus lange im Verdacht, nicht reproduzierbar zu messen. In den vergangenen zehn Jahren konnte die Technik jedoch verfeinert werden, so dass heute Geräte zur Verfügung stehen, die eine verlässliche Messung der Flussgeschwindigkeiten auch in kleinen choroidalen Gefäßen *in-vivo* und *in-vitro* erlauben [7,49,55,56]. In Einklang mit

diesen Daten ist eine Studie von Matthiesen et al., die die Messungen der farbkodierten Dopplersonographie als hochreproduzierbar und bei ausreichendem Standardisierungsgrad des Untersuchungsablaufes auch als weitgehend untersucherunabhängig einstufen konnte [63].

Eine weiteres Problem bei der Interpretation der Daten ist der Umstand, dass eine Beschleunigung des Blutflusses nicht unbedingt mit einer verbesserten Perfusion gleichgesetzt werden kann. Es sind weitere methodische und physiologische Untersuchungen notwendig, um zu prüfen, ob diese bislang in der Literatur weit verbreitete Annahme auf die Situation am Auge tatsächlich Anwendung finden kann.

## **5.4 Schlussfolgerung**

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass alle untersuchten Medikamente effektiv den Augeninnendruck senken. In Bezug auf die okuläre Hämodynamik zeigt sich in dem untersuchten Patientenkollektiv, dass der Karboanhydraseinhibitor Dorzolamid sich tendenziell positiv auf die hämodynamische Situation auswirkt. Im Gegensatz dazu verhält sich ein anderer Karboanhydraseinhibitor, Brinzolamid, hämodynamisch neutral. Ebenso haben die beiden untersuchten Prostaglandinanaloga Latanoprost und Bimatoprost keinen signifikanten Einfluss auf die Hämodynamik des Auges. Inwieweit diese Beobachtung klinische Relevanz erlangen wird und inwieweit sie Therapieentscheidungen beeinflussen sollte, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht gesagt werden. Da keines der getesteten Präparate eine Verschlechterung der okulären Hämodynamik bewirkt, kann man sagen, dass alle Präparate auch prinzipiell für die Therapie des Normaldruckglaukoms geeignet sind, da die Mindestforderung nach hämodynamischer Neutralität erfüllt ist.

Die Untersuchung von Mechanismen zur Beeinflussung der okulären Hämodynamik sollte Gegenstand künftiger *in-vitro*-Studien sein. Die prognostische Bedeutung von pharmakologischen Eingriffen in die okuläre Hämodynamik bleibt zunächst unklar und sollte in künftigen längerfristig angelegten, randomisierten und kontrollierten Therapiestudien untersucht werden.

## 6 Zusammenfassung

**Einleitung:** Störungen der Hämodynamik spielen in der Pathophysiologie des Glaukoms eine entscheidende Rolle. Neben einem erhöhten Augeninnendruck wird eine gestörte Perfusion als wichtiger Faktor in der Entstehung und Progredienz des Glaukomschadens diskutiert. Über die Auswirkung von standardmäßig verwendeten Lokalthérapeutika auf die Hämodynamik ist wenig bekannt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Effekte dieser Medikamente auf die okuläre Perfusion zu untersuchen.

**Methodik:** Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurden insgesamt n=58 Augen von n=58 Patienten mit gesichertem NDG untersucht. Die okuläre Durchblutungssituation wurde vor und unter einer drei- bis fünfwöchigen Therapie mit Dorzolamid (n= 14), Brinzolamid (n=15), Latanoprost (n= 11) und Bimatoprost (n= 10) sowie in einer Kontrollgruppe (n=8) mittels Farbdopplersonographie (CDI) und der Messung des okulären Blutflusses nach Langham (LOBF) prospektiv untersucht. Der Augeninnendruck wurde applanationstonometrisch nach Goldmann gemessen.

**Ergebnisse:** Alle untersuchten Medikamente senken den IOD effektiv. Unter Dorzolamid-Therapie zeigte sich eine signifikante Erhöhung der diastolischen Flussgeschwindigkeiten in der ACPB. Durch eine Therapie mit Brinzolamid wurden die systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeiten in der ACPB nicht signifikant beeinflusst. Tendenziell zeigte sich in allen untersuchten Gefäßen eher eine Reduktion der Flussgeschwindigkeiten und der abgeleiteten Indizes. Unter Therapie mit den Prostaglandinanaloga Latanoprost und Bimatoprost änderten sich die gemessenen systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeiten in der ACPB nicht signifikant. Tendenziell zeigte sich jedoch eine Zunahme der Flussgeschwindigkeiten unter Prostaglandinanaloga-Therapie. Die LOBF-Messungen wurden von keinem der untersuchten Medikamente signifikant beeinflusst.

**Diskussion:** Außer Dorzolamid verhalten sich alle übrigen untersuchten Präparate nach den vorliegenden Daten hämodynamisch neutral. Bemerkenswert ist der Unterschied zwischen Dorzolamid und Brinzolamid, die, obwohl sie beide Inhibitoren der Karboanhydrase sind, sich im Hinblick auf die okuläre Hämodynamik gegenläufig verhalten. Grundsätzlich erfüllen alle untersuchten Präparate die Mindestanforderung an ein Medikament zur Behandlung des Normaldruckglaukoms: die hämodynamische Neutralität. Künftige experimentelle *in-vitro*-Studien werden notwendig sein, um Mechanismen zur Beeinflussung der okulären Hämodynamik zu untersuchen.

## 7 Anhang: Tabellen

Abkürzungen:

AO – A. ophthalmica,

ACR – A. centralis retinae,

ACPB – A. ciliaris posterior brevis,

ACPL – A. ciliaris posterior longa,

PSV – peak systolic velocity,

EDV – enddiastolic velocity,

TAMx - Maximum der mittleren Geschwindigkeit,

TAMn – berechnete mittlere Flussgeschwindigkeit,

RI – Widerstandsindex,

PI – Pulsatilitätsindex.

Zwischen den einzelnen Untersuchungen lag jeweils ein Zeitraum von drei bis fünf Wochen.

**Tabelle I: Dorzolamid**

		PSV (cms <sup>-1</sup> )	EDV (cms <sup>-1</sup> )	TAMx (cms <sup>-1</sup> )	TAMn (cms <sup>-1</sup> )	RI	PI
<b>AO (n=14)</b>	vor Therapie	29.4 ± 1.1	3.3 ± 0.4	9.9 ± 0.6	5.7 ± 0.4	0.89 ± 0,01	2.79 ± 0.22
	unter Therapie	36.7 ± 3.1	4.6 ± 0.6	13.3 ± 1.2	7.5 ± 0.7	0.87 ± 0,01	2.53 ± 0.19
<b>ACPB (n=14)</b>	vor Therapie	8.4 ± 0.7	1.9 ± 0.2	3.7 ± 0.3	1.8 ± 0.1	0.76 ± 0,02	1.78 ± 0.09
	unter Therapie	11.3 ± 1.1*	2.3 ± 0.1	4.8 ± 0.4*	2.4 ± 0.2*	0.77 ± 0.02	1.80 ± 0.11
<b>ACPL (n=14)</b>	vor Therapie	11.6 ± 0.8	2.1 ± 0.3	4.6 ± 0.5	2.2 ± 0.2	0.74 ± 0.06	1.81 ± 0.19
	unter Therapie	17.1 ± 1.4	3.1 ± 0.4	7.7 ± 0.8	3.7 ± 0.4	0.81 ± 0.02	1.90 ± 0.13
<b>ACR (n=14)</b>	vor Therapie	7.4 ± 0.7	1.5 ± 0.1	3.0 ± 0.3	1.6 ± 0.1	0.79 ± 0.02	1.95 ± 0.15
	unter Therapie	8.3 ± 0.7	1.8 ± 0.1	3.6 ± 0.4	1.9 ± 0.2	0.77 ± 0.02	1.94 ± 0.21

Deskriptive Statistik der farbdopplersonographischen Messungen vor und während einer Therapie mit Dorzolamid-Augentropfen. Dorzolamid erhöht tendenziell die Flussgeschwindigkeiten in allen gemessenen Gefäßen. Eine erhöhte Flussgeschwindigkeit ist sowohl in der systolischen als auch in der diastolischen Phase des Herzzyklus nachweisbar. Die Sterne kennzeichnen eine signifikante Veränderung der Messungen in der ACPB vor und drei bis fünf Wochen nach der Dorzolamid-Applikation.

**Tabelle II: Brinzolamid**

		PSV (cms <sup>-1</sup> )	EDV (cms <sup>-1</sup> )	TAMx (cms <sup>-1</sup> )	TAMn (cms <sup>-1</sup> )	RI	PI
<b>AO (n=15)</b>	vor Therapie	33.4 ± 2.4	4.5 ± 1.1	12.3 ± 1.4	6.9 ± 0.7	0.87 ± 0.03	2.61 ± 0.28
	unter Therapie	29.4 ± 2.4	4.1 ± 0.9	10.7 ± 1.0	6.0 ± 0.6	0.86 ± 0.02	2.51 ± 0.22
<b>ACPB (n=15)</b>	vor Therapie	9.9 ± 1.2	2.1 ± 0.3	4.5 ± 0.6	2.1 ± 0.2	0.76 ± 0.03	1.73 ± 0.14
	unter Therapie	8.9 ± 1.2	2.3 ± 0.3	4.4 ± 0.6	2.0 ± 0.2	0.72 ± 0.02	1.51 ± 0.09
<b>ACPL (n=15)</b>	vor Therapie	13.4 ± 1.8	2.4 ± 0.3	5.8 ± 0.7	2.7 ± 0.3	0.79 ± 0.02	1.9 ± 0.13
	unter Therapie	12.8 ± 1.4	2.8 ± 0.4	6.1 ± 0.7	2.9 ± 0.4	0.74 ± 0.03	1.6 ± 0.13
<b>ACR (n=15)</b>	vor Therapie	9.7 ± 0.8	1.7 ± 0.0	3.7 ± 0.3	1.9 ± 0.1	0.81 ± 0.02	2.1 ± 0.1
	unter Therapie	9.3 ± 0.7	1.7 ± 0.2	4.0 ± 0.3	2.1 ± 0.1	0.82 ± 0.02	2.0 ± 0.2

Deskriptive Statistik der farbdopplersonographischen Messungen vor und während einer Therapie mit Brinzolamid-Augentropfen. Zwischen den Untersuchungen vor und unter der Therapie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Tendenziell zeigt sich eine Reduzierung der gemessenen Flussgeschwindigkeiten.

**Tabelle III: Latanoprost**

		PSV (cms <sup>-1</sup> )	EDV (cms <sup>-1</sup> )	TAMx (cms <sup>-1</sup> )	TAMn (cms <sup>-1</sup> )	RI	PI
<b>AO (n=11)</b>	vor Therapie	31.7 ± 3.1	4.6 ± 0.9	11.1 ± 1.5	6.2 ± 0.8	0.87 ± 0.02	2.59 ± 0.14
	unter Therapie	39.0 ± 10.1	6.2 ± 1.2	15.4 ± 4.2	8.2 ± 2.0	0.83 ± 0.01	2.14 ± 0.09*
<b>ACPB (n=11)</b>	vor Therapie	8.6 ± 1.8	1.8 ± 0.2	3.7 ± 0.8	1.8 ± 0.3	0.74 ± 0.03	1.75 ± 0.13
	unter Therapie	9.5 ± 1.1	2.5 ± 0.4	4.5 ± 0.6	2.2 ± 0.2	0.73 ± 0.03	1.60 ± 0.11
<b>ACPL (n=9)</b>	vor Therapie	13.1 ± 1.5	2.5 ± 0.3	5.5 ± 0.7	2.7 ± 0.4	0.80 ± 0.02	1.96 ± 0.13
	unter Therapie	13.0 ± 1.9	2.5 ± 0.4	5.4 ± 0.7	2.6 ± 0.3	0.78 ± 0.04	1.90 ± 0.21
<b>ACR (n=11)</b>	vor Therapie	7.6 ± 0.6	1.5 ± 0.1	3.1 ± 0.3	1.7 ± 0.2	0.78 ± 0.01	2.0 ± 0.1
	unter Therapie	8.4 ± 0.9	1.7 ± 0.1	3.5 ± 0.4	1.9 ± 0.2	0.78 ± 0.02	2.0 ± 0.1

Deskriptive Statistik der farbdopplersonographischen Messungen vor und während einer Therapie mit Latanoprost-Augentropfen. Zwischen den Untersuchungen vor und unter der Therapie ergaben sich in der ACPB keine signifikanten Unterschiede. Es zeigte sich jedoch eine tendenzielle Beschleunigung des Blutflusses in allen untersuchten Gefäßen, ausser in der ACPL.

**Tabelle IV: Bimatoprost**

		PSV (cms <sup>-1</sup> )	EDV (cms <sup>-1</sup> )	TAMx (cms <sup>-1</sup> )	TAMn (cms <sup>-1</sup> )	RI	PI
<b>AO (n=10)</b>	vor Therapie	31.6 ± 3.5	3.5 ± 0.9	10.8 ± 1.6	6.0 ± 1.0	0.88 ± 0.02	2.76 ± 0.2
	unter Therapie	38.5 ± 4.8	4.2 ± 0.7	13.5 ± 1.5	7.4 ± 0.8	0.87 ± 0.03	2.53 ± 0.21
<b>ACPB (n=10)</b>	vor Therapie	8.0 ± 1.1	1.9 ± 0.0	3.6 ± 0.4	1.8 ± 0.2	0.71 ± 0.03	1.61 ± 0.15
	unter Therapie	10.1 ± 1.2	2.8 ± 0.4	4.7 ± 0.6	2.2 ± 0.3	0.75 ± 0.01	1.66 ± 0.05
<b>ACPL (n=10)</b>	vor Therapie	14.8 ± 3.0	3.0 ± 0.7	6.6 ± 1.7	3.1 ± 0.8	0.78 ± 0.03	1.90 ± 0.17
	unter Therapie	16.8 ± 2.2	3.0 ± 0.3	7.3 ± 1.0	3.4 ± 0.5	0.80 ± 0.02	1.90 ± 0.12
<b>ACR (n=10)</b>	vor Therapie	7.9 ± 0.9	1.4 ± 0.2	3.0 ± 0.4	1.7 ± 0.2	0.79 ± 0.04	2.2 ± 0.33
	unter Therapie	8.1 ± 0.5	1.7 ± 0.1	3.4 ± 0.2	1.8 ± 0.0	0.79 ± 0.02	1.9 ± 0.01

Deskriptive Statistik der farbdopplersonographischen Messungen vor und während einer Therapie mit Bimatoprost-Augentropfen. Zwischen den Untersuchungen vor und unter der Therapie ergaben sich in der ACPB keine signifikanten Unterschiede. In allen untersuchten Gefäßen zeigt sich tendenziell eine Beschleunigung des Blutflusses.

**Tabelle V: Kontrollgruppe**

		PSV (cms <sup>-1</sup> )	EDV (cms <sup>-1</sup> )	TAMx (cms <sup>-1</sup> )	TAMn (cms <sup>-1</sup> )	RI	PI
<b>AO (n=8)</b>	<b>1.Untersuchung</b>	<b>29.3 ± 2.6</b>	<b>3.7 ± 0.6</b>	<b>10.1 ± 1.2</b>	<b>5.8 ± 0.8</b>	<b>0.87 ± 0.02</b>	<b>2.57 ± 0.29</b>
	<b>2.Untersuchung</b>	<b>30.6 ± 3.2</b>	<b>5.4 ± 1.0</b>	<b>10.7 ± 1.5</b>	<b>6.9 ± 1.1</b>	<b>0.83 ± 0,02</b>	<b>2.08 ± 0.20</b>
<b>ACPB (n=8)</b>	<b>1.Untersuchung</b>	<b>10.8 ± 1.6</b>	<b>2.6 ± 0.5</b>	<b>4.4 ± 1.0</b>	<b>2.2 ± 0.5</b>	<b>0.75 ± 0.02</b>	<b>1.76 ± 0.17</b>
	<b>2.Untersuchung</b>	<b>10.1 ± 2.4</b>	<b>2.5 ± 0.6</b>	<b>4.3 ± 1.1</b>	<b>2.3 ± 0,6</b>	<b>0.75 ± 0.02</b>	<b>1.55 ± 0.09</b>
<b>ACPL (n=8)</b>	<b>1.Untersuchung</b>	<b>18.0 ± 3.8</b>	<b>3.1 ± 0.8</b>	<b>7.2 ± 2.1</b>	<b>3.5 ± 0.9</b>	<b>0.82 ± 0.04</b>	<b>2.01 ± 0.21</b>
	<b>2.Untersuchung</b>	<b>18.0 ± 4.0</b>	<b>3.6 ± 0.9</b>	<b>9.3 ± 2.8</b>	<b>3.7 ± 1.0</b>	<b>0.77 ± 0.01</b>	<b>1.69 ± 0.12</b>
<b>ACR (n=8)</b>	<b>1.Untersuchung</b>	<b>8.2 ± 1.5</b>	<b>1.8 ± 0.4</b>	<b>3.6 ± 0.8</b>	<b>1.9 ± 0.4</b>	<b>0.76 ± 0.03</b>	<b>1.93 ± 0.19</b>
	<b>2.Untersuchung</b>	<b>7.5 ± 0.9</b>	<b>1.4 ± 0.1</b>	<b>2.8 ± 0.3</b>	<b>1.7 ± 0.2</b>	<b>0.80 ± 0.03</b>	<b>2.14 ± 0.21</b>

Deskriptive Statistik der farbdopplersonographischen Messungen zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung in der Kontrollgruppe. Zwischen den Untersuchungen vor und unter der Therapie ergaben sich in der ACPB keine signifikanten Unterschiede in den gemessenen Flussgeschwindigkeiten.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Aburn NS, Sergott RC (1993) Orbital Color Doppler Imaging. *Eye* 7 (5) 639-47
2. Allemann R, Flammer J, Haefliger IO (2003) Absence of vasoactive properties of travoprost in isolated porcine ciliary arteries. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 220(3):152-5
3. Allemann R, Flammer J, Haefliger IO (2003) Vasoactive properties of bimatoprost in isolated porcine ciliary arteries. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 220(3): 161-4
4. Alm A (1987) Physiologie der okulären Durchblutung. In: Stodtmeister R, Christ T, Pillunat LE, Ulrich WD (Hrsg) *Okuläre Durchblutungsstörungen*. Enke, Stuttgart, 9-17
5. Arend O, Harris O, Wolter P, Remky A (2003) Evaluation of retinal hemodynamics and retinal function after application of dorzolamide, timolol and latanoprost in newly diagnosed open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 81:474-9
6. Avunduk AM, Sari A, Akyol N, Ozturk O, Kapicioglu Z, Erdol H, Imamglu HI (2001) The one-month effects of topical betaxolol, dorzolamide and apraclonidine on ocular blood flow velocities in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 215(5): 361-5
7. Baxter GM, Williamson TH (1995) Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility, and observer variation. *J Ultrasound Med* 14(2):91-96
8. Bergstrand IC, Heijl A, Harris A (2002) Dorzolamide and ocular blood flow in previously untreated glaucoma patients: a controlled double-masked study. *Acta Ophthalmol Scand* 80(2):176-82
9. Bernd AS, Pillunat LE, Böhm AG, Schmidt KG, Richard G (2001) Okuläre Hämodynamik und Gesichtsfeld beim Glaukom unter Dorzolamid-Therapie. *Ophthalmologe* 98:451-455

10. Boehm AG, Pillunat LE (2000) Die regionale Verteilung des Blutflusses im Sehnerven In: Schmidt KG, Pillunat LE (Hrsg) Fortbildung Glaukom Band 3. Enke, Stuttgart, New York, S 39-47
11. Boehm AG, Pillunat LE, Koeller U, Katz B, Schicketanz C, Klemm M, Richard G (1999) Regional distribution of optic nerve head blood flow. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237(6): 484-88
12. Brandt JD, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM, Bimatoprost Study Group (2001) Comparison of once- or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP: a 3-month-clinical trial. *Ophthalmology* 108(6):1023-31; discussion 1032
13. Brechue WF (1994) Topical carbonic anhydrase inhibitors: physico-chemical properties and aqueous humor dynamics. *Rom Chem Quart Rev* 2:301-311
14. Butt Z, McKillop G, O'Brien C, Allan P, Aspinall P (1995) Measurement of ocular blood flow velocity using colour doppler imaging in low tension glaucoma. *Eye* 9:29-33
15. Butt Z, O'Brien C, McKillop G, Aspinall P, Allan P (1997) Color Doppler Imaging in Untreated High- and Normal Pressure Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38(3) :690-96
16. Carter CJ, Brooks DE, Doyle DL, Drance SM (1990) Investigations into a vascular etiology for low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 97(7):838-9
17. Chung HS, Harris A, Kagemann L, Martin B (1999) Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 83:466-469
18. Coleman AL (1999) Glaucoma. *Lancet* 354:1803-10
19. Drance SM (1989) Disc hemorrhages in the glaucomas. *Surv Ophthalmol* 33: 331-337
20. Drance SM, Begg ID (1970) Sector hemorrhage: a probable acute ischemic disc change. *Can J Ophthalmol* 5:137-141
21. Drance SM, Douglas GR, Wijsman K, Schulzer M, Britton RJ (1988) Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 105:35-39
22. Flammer J (2000) Okuläre Perfusion: Ist der Glaukomschaden ein Reperfusionsschaden? In: Erb C, Krieglstein K, eds. *Glaukom – Fragen zur Praxis*. Köln: Agamede; 102-25

23. Flammer J, Haeflinger IO, Orgül S, Resink TJ (1999) Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage ? J of Glaucoma 8:212-219
24. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefansson E (2002) The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog Retin Eye Res 21(4):359-93
25. Galassi F, Nuzzaci G, Sodi A, Casi P, Vielmo A (1992) Color Doppler imaging in evaluation of optic nerve supply in normal and glaucomatous subjects. Int Ophthalmol 16 (4-5):273-276
26. Galassi F, Sodi A, Renieri G, Ucci F, Pieri B, Harris A, Siesky B (2002) Effects of timolol and dorzolamide on retrobulbar hemodynamics in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. Ophthalmologica 216(2):123-128
27. Gandolfi SA, Cimino L (2003) Effect of bimatoprost on patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to latanoprost. Ophthalmology 110(3):609-14
28. Gasser P, Flammer J (1991) Blood-cell velocity in the nailfold capillaries of patients with normal-tension and high-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 111:585-588
29. Gejer C, Bill A (1979) Effects of raised intraocular pressure on retinal, prelaminar, laminar and retrolaminar optic nerve blood flow in monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci 18:1030-1042
30. Geyer O, Man O, weintraub M, Silver DM (2001) Acute effect of latanoprost on pulsatile ocular blood flow in normal eyes. Am J Ophthalmol 131:198-202
31. Georgopoulos GT, Diestelhorst M, Fisher R, Ruokonen P, Krieglstein GK (2002) The short-term effect of latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow. Acta Ophthalmol Scand 80(1):54-8
32. Goldberg I, Hollows FC, Kass MA, Becker B (1981) Systemic factors in patients with low-tension glaucoma. Br J Ophthalmol 65:56
33. Goldmann H (1972) Open-angle glaucoma. Br J Ophthalmol 56(3):242-48
34. Goldmann H, Schmidt T (1965) On applanation tonography. Ophthalmologica 150(1):65-75

35. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2<sup>nd</sup>, Wilson MR, Kass MA (2002) The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120(6):714-20; discussion 829-30
36. Harris A, Arend O, Chung HS, Kagemann L, Cantor L, Martin B (2000) A comparative study of betaxolol and dorzolamide on the ocular circulation in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology* 107:430-434
37. Harris A, Jonescu-Cuyppers CP, Kagemann L, Nowacki EA, Garzozzi H, Cole C, Martin B (2001) Effect of dorzolamide timolol combination versus timolol 0,5% on ocular bloodflow in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 128(3):292-296
38. Harris A, Migliardi R, Rechtman E, Cole CN, Yee AB, Garzozzi HJ (2003) Comparative analysis of the effects of dorzolamide and latanoprost on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol* 13:24-31
39. Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ (1994) Color Doppler Analysis of Ocular Vessel Blood Velocity in Normal Tension Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 118: 642-649
40. Hayreh SS (1974) Anatomy and physiology of the optic nerve head. *Trans Am Acad Ophthal Otol* 78:240
41. Hayreh SS (1997) Factors Influencing Blood Flow in the Optic Nerve Head. *J Glaucoma* 6:412-425
42. Hayreh SS Structure and blood supply of the optic nerve. In Heilman K, Richardson KT (eds) *Glaucoma. Conceptions of a disease*, Thieme, Stuttgart: 78 – 96, 1978
43. Hitchings R (1991) The ocular pulse. *Br J Ophthalmol* 75:65
44. Hitchings RA (1992) Low tension glaucoma – its place in modern glaucoma practice. *Br J Ophthalmol* 76:494-496
45. Kaiser HJ, Flammer J, Burckhardt D (1993) Silent myocardial ischemia in glaucoma patients. *Ophthalmology* 207:6
46. Kaiser HJ, Schoetzau A, Stümpfig D, Flammer J (1997) Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophth* 123:320–327

47. Kaley G, Hintze TH, Panzenbeck M, Messina EJ (1985) Role of prostaglandins in microcirculatory function. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 13:27-35
48. Kaur IP, Smitha R, Aggarwal D, Kapil M (2002) Acetazolamide: future perspective in topical glaucoma therapeutics. *Int J Pharm* 248(1-2):1-14
49. Klingmuller V, Schmidt KG, von Ruckmann A, Koch B and Stein A (2000) Doppler sonography of the short posterior ciliary artery in patients with primary open angle glaucoma. *Ultraschall Med* 21:32-37
50. LaGrange F, Beauvieux J (1925) Anatomie de l'excavation glaucomateuse. *Arch Ophthalmol (Paris)* 42 :129
51. Langham ME and To'Mey KF (1978) A clinical procedure for the measurements of the ocular pulse-pressure relationship and the ophthalmic arterial pressure. *Exp Eye Res* 27:17-25
52. Langham ME, Farrell RA, O'Brien V et al (1989) Non-invasive measurement of pulsatile blood flow in human eye. In: Lambrou GN, Greve EL, *Ocular blood flow in glaucoma*. Berkley: Kugler&Ghedini, p.93-99
53. Langham ME, Farrell RA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P (1989) Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol Suppl* 191; 67:9-13
54. Levene RZ (1980) Low tension glaucoma: a critical review and new material. *Surv Ophthalmol* 24:621
55. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB (1991) Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and Normal Vascular Anatomy. *Arch Ophthalmol* 109(4):527-31
56. Lieb WE, Flaharty PM, Sergott RC, Medlock RD, Brown GC, Bosley T, Savino PJ (1991) Color Doppler imaging provides accurate assessments of orbital blood flow in occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology* 98(4):548-552
57. Lippert H (1996) *Lehrbuch der Anatomie*, 4. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
58. Maigaard S, Forman A, Andersson KE (1985) Different responses to prostaglandin F<sub>2</sub> alpha and E<sub>2</sub> in human extra- and intramyometrial arteries. *Prostaglandins* 30:599-607

59. Maren TH (1967) Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition. *Physiol Rev* 47:595- 597
60. Maren TH (1987) Carbonic anhydrase: general perspectives and advances in glaucoma research. *Drug Dev Res* 10:255-276
61. Maren TH, Jankowaka L, Sanyal G, Edelhauser HF (1983) The transcorneal permeability of sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors and their effects on aqueous humor secretion. *Exp Eye Res* 36:457-48
62. Matias I, Chen J, Petrocellis LD (2004) Prostaglandin-Ethanolamides (Prostamides): In Vitro Pharmacology and Metabolism. *J Pharmacol Exp Ther*
63. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M (2004) Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye* 18(4): 400-5
64. Maumenee AE (1983) Causes of optic nerve damage in glaucoma. Robert N. Shaffer lecture. *Ophthalmology* 90(7):741-52
65. McKibbin M, Menage MJ (1999) The effect of once daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Eye* 13(1):31-34
66. Michelson G, Groh M, Langhans M, Schmauß B (1995): Zweidimensionale Kartierung der retinalen und papillären Mikrozirkulation mittels Scanning-Laser-Doppler-Flowmetrie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 207:180-190
67. Michelson G, Schmauss B, Langhans MJ, Harazny J, Groh MJ (1996) Principle, validity, and reliability of Scanning Laser Doppler Flowmetry. *J Glaucoma* 5(2): 99-105
68. Morgan JE (2000) Optic nerve head structure in glaucoma: astrocytes as mediators of axonal damage. *Eye* 14(3B): 437-44
69. Müller H (1858) Anatomische Beiträge zur Ophthalmologie: Ueber Nerven-Veraenderungen an der Eintrittsstelle des Sehnerven. *Arch Ophthalmol* 4:1.
70. Nakayama K, Osol G, Halpern W (1989) Different contractile responses of pressurized porcine coronary resistance-sized and conductance coronary arteries to acetylcholine, histamine and prostaglandin F2 alpha. *Blood vessels* 26:235-45.

71. Nicolela MT, Buckley AR, Walman BE, Drance SM (1996) A comparative study of the effects of timolol and latanoprost on blood flow velocity of the retrobulbar vessels. *Am J Ophthalmol* 122:784-789
72. Olver JM, Spalton DJ, McCartney AC (1994) Quantitative morphology of human retrolaminar optic nerve vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:3858-3866
73. Orgül S, Cioffi GA (1996) Embryology, anatomy, and histology of the optic nerve vasculature. *J Glaucoma* 5:285-294
74. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP, XLT Study Group (2003) A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol* 135(5):688-703
75. Pfeiffer N. *Glaukom. Grundlagen – Diagnostik – Therapie – Compliance.* Thieme Stuttgart, New York
76. Phelbs CD, Corbett JJ (1985) Migraine and low-tension glaucoma: a case control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:1105–1108
77. Pillunat LE (2002) Grundlagen und Prinzipien der medikamentösen Glaukomtherapie. In Kampik A, Grehn F. (Hrsg) *Augenärztliche Therapie.* Thieme, Stuttgart, New York, S.378
78. Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, Joos KM, Feuer WJ (1997) Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Exp Eye Res.* 64:737-744
79. Pillunat LE, Bohm AG, Koller AU, Schmidt KG, Klemm M, Richard G (1999) Effect of topical dorzolamide on optic nerve head flow. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237(6):495-500
80. Pillunat LE, Stodtmeister R, Marquardt R, Mattern A (1989) Ocular perfusion pressures in different types of glaucoma. *Int Ophthalmol* 13(1-2):37-42
81. Piltz-Seymour JR (1999) Laser Doppler flowmetry of the optic nerve head in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 43(1):191-8
82. Preussner PR, Richard G, Darrelmann O, Weber J, Kreissig I (1983) Quantitative measurement of retinal blood flow in human beings by application of digital image-processing methods to television fluorescein angiograms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 221(3):110-12

83. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE (1981) Optic nerve damage in human glaucoma.II. The site of injury and susceptibility to damage. Arch Ophthalmol 99:635
84. Quigley HA, Green WR (1979) The histology of human glaucoma cupping and optic nerve damage:clinicopathologic correlation in 21 eyes. Ophthalmology 86:1803
85. Richard GW (1985) Differentiation of retinal circulation times by videoangiography. Ophthalmologica 191 (3):161-3
86. Riva CE, Harino S, Petrig BL, Shonat RD (1992) Laser Doppler flowmetry in the optic nerve. Exp Eye Res. 55:499-506
87. Sall K, the Brinzolamide Primary Therapy Study Group (2000) The efficacy and safety of Brinzolamide 1% Ophthalmic Suspension (Azopt®) as a primary therapy in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. Surv Ophthalmol 44(2):155-62
88. Sampaolesi J, Tosi J, Darchuk V, Ucha RA, Marengo J, Sampaolesi R (2001) Antglaucomatous drugs effects on optic nerve head flow: design, baseline and preliminary report. Int Ophthalmol 23 (4-6):359-367
89. Satomura SH (1959) Study of flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics. Journal of Acoustic Society Japan 15:151-158
90. Schmidt KG, Klingmüller V, von Rückmann A, Koch B (2000) Retrobulbäre und chorioidale Hämodynamik bei Hochdruck- und Normaldruckglaukom. In: Schmidt KG, Pillunat LE (Hrsg) Fortbildung Glaukom, Band 3. Enke, Stuttgart, 103-113.
91. Schmidt KG, Ruckmann AV, Mittag TW, Hessemer V, Pillunat LE (1997) Reduced ocular pulse amplitude in low tension glaucoma is independent of vasospasm. Eye 11:485-8
92. Schmidt KG, von Ruckmann A, Pillunat LE (1998) Topical carbonic anhydrase increases ocular pulse amplitude in high tension primary open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 82(7):758-62
93. Schumann J, Orgül S, Gugleta K, Dubler B, Flammer J (2000) Interocular difference in progression of glaucoma correlates with interocular differences in retrobulbar circulation. Am J Ophthalmol 129(6):728-33
94. Shields MB, Krieglstein GK (1993). Glaukom. Grundlagen, Differentialdiagnose, Therapie. Springer-Verlag, Berlin.

95. Silver DM, Farrell RA, Langham ME, O'Brien V, Schilder P (1989) Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. *Acta Ophthalmologica Suppl* 191:25-29
96. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, Singh K (1991) Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 109 (8):1090-5
97. Sossi N, Anderson DR (1983) Effect of elevated intraocular pressure on blood flow; occurrence in cat optic nerve head studied iodoantipyrine I 125. *Arch Ophthalmol* 101:98-101
98. Strahlmann ER, Tipping R, Vogel R, International Dorzolamide Study Group (1995) A double-masked, randomised 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt®), timolol and betaxolol. *Arch Ophthalmol* 133:1009-16
99. Sugar HS (1979) Low tension glaucoma. A practical approach. *Ann Ophthalmol* 11:1155
100. Tamaki Y, Nagahara M, Araie M, Tomita K, Sandoh S, Tomidokoro A (2001) Topical latanoprost and optic nerve head and retinal circulation in humans. *J Ocul Pharmacol Ther* 17 (5): 403-11
101. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC (1994) Family history and risk of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 112(1):69-73
102. Toris CB, Camras CB (1997) Prostaglandins: a new class of aqueous outflow agents. In: Singh K, Zimmermann T (eds) *Ophthalmology Clinics of North America*, WB Saunders CO, Philadelphia 335-355
103. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME (1993) Effects of PhXA41, a new prostaglandin F<sub>2α</sub> analog on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology* 100:1297-1304
104. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME, Brubaker RF (1997) Effects of exogenous prostaglandins on aqueous humor dynamics and blood-aqueous barrier function. *Surv Ophthalmol* 41(2):69-75
105. Tucker JB (1993) Screening for open-angle glaucoma. *Am Fam Physician* 48(1):75-80

106. Usui T, Iwata K, Shirakashi M, Abe H (1991) Prevalence of migraine in low-tension glaucoma and primary-open angle glaucoma in Japanese. *Br J Ophthalmol* 75:224-226
107. Vilser W, Schweitzer D, Konigsdorffer E, Jutte A (1981) Principal possibilities and limitations of fluorescent angiographic procedures for the measurement of the flow-physical magnitudes of the retinal circulatory system (author's transl.) *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 217(3): 199-211
108. von Graefe A (1857) Ueber die Iridektomie bei Glaukom. Und über den glaukomatösen Proceß. *Von Graefe's Arch Ophthalmol* 3:456
109. von Graefe A (1892) Ueber die glaukomatoese der Natur der Amaurose mit Sehnervenexkavation und ueber die Klassifikation der Glaukome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 8:27-297
110. von Jaeger, E (1858) Ueber Glaucom und seine Heilung durch Iridectomy. *Z Ges der Aerzte zu Wien* 14:465,484
111. Vrabee F (1976) Glaucomatous cupping of the human optic disk. A neuro-histologic study. *Graefe's Arch Ophthalmol* 198:223
112. Waldmann E, Gasser P, Dubler B, Huber C, Flammer J (1996) Silent myocardial ischemia in glaucoma and cataract patients. *Graefes's Arch Clin Exp Ophthalmol* 234:595
113. Weinstein JM, Duckrow RB, Beard D, Brennan RW (1983) Regional optic nerve blood flow and its autoregulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24 :1559-1565
114. Weinstein JM, Funsch D, Page RB, Brennan RW (1982) Optic nerve blood flow and its autoregulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 23:640-645
115. Zeitz O, Matthiesen ET, Richard G, Klemm M (2002) Estimation of choroid perfusion by Color Doppler Imaging vs. other methods. *Ultrasound in Med & Biol* 28 (8): 1023-1027

## 9 Danksagung

Frau PD Dr. med. Maren Klemm danke ich sehr herzlich für die Überlassung des interessanten Themas. Ihre kontinuierliche Betreuung und ihre wertvollen konstruktiven Anregungen waren mir eine große Hilfe.

Herzlich danken möchte ich Herrn Dr. med. Oliver Zeitz für seine exzellente Betreuung über den gesamten Zeitraum der Arbeit. Unverzichtbar war seine Hilfe v.a. in organisatorischen und technischen Belangen in der Zeit der Untersuchungen, aber auch in der folgenden Zeit der Auswertung und der Diskussion der Arbeit.

Herrn Dr. med. Eike Matthiessen und Anne Wiermann danke ich für ihre Hilfe und die Unterstützung während dieser Studie.

Frau Birgit Bischoff und Frau Fatima Igagic danke ich für die wertvollen Hilfestellungen beim Erlernen der Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. med. Gisbert Richard danke ich für die freundliche Unterstützung, diese Arbeit in seiner Klinik durchführen zu können.

Meinen Eltern Bärbel und Thomas Reuss danke ich sehr für ihre Unterstützung, ohne die nicht nur diese Arbeit, sondern auch das Studium der Medizin wohl kaum möglich gewesen wären.

## 10 Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name	Reuss, Juliane
Anschrift	Oertzweg 31 22307 Hamburg
geboren	19.11.1977 in Illingen
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch

### Schule

1988 – 1997	Geschwister-Scholl-Gymnasium in Lebach,
1997	Abitur mit der Abschlussnote 1,4

### Studium

seit 10/1997	Studium der Humanmedizin
10/97 – 09/00	Studium der Humanmedizin an der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg
seit 10/2000	Studium an der Universitätsklinik Hamburg – Eppendorf
08/1999	Physikum, Homburg/ Saar
03/2001	Erstes Staatsexamen, Hamburg
03/2003	Zweites Staatsexamen, Hamburg
05/2004	voraussichtlich Drittes Staatsexamen, Hamburg

## 11 Erklärung

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 20. April 2004

Juliane Reuss

## 12 Veröffentlichung

Die Inhalte der vorliegenden Arbeit wurden in den nachfolgend aufgeführten Arbeiten veröffentlicht:

Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Berlin, September 2002:

Reuss J., Zeitz O., Matthiesen E.T., Richard G., Klemm M.

Die Wirkung von Brinzolamid (Azopt®) und Dorzolamid (Trusopt®) auf die okuläre Perfusion – gemessen mittels farbkodierter Dopplersonographie (CDI).

Klemm M, Zeitz O, Matthiesen ET, Reuss J, Richard G:

Abschätzung der okulären Perfusion: Ein praxisorientierter Vergleich aktueller Methoden, Klinische Monatsblätter der Augenheilkunde 2003, 220:257-261

Klemm M, Zeitz O, Matthiesen ET, Reuss J, Richard G:

Therapie des Normaldruckglaukoms: Hämodynamische Effekte von Brinzolamid am Auge, Klinische Monatsblätter der Augenheilkunde 2003;220:330-333.