

Bedeutung zirkulatorischer retinaler Ergebnisse
zur Differenzierung des Normaldruckglaukoms vom
primären Offenwinkelglaukom

Julia Mahlke

Bedeutung zirkulatorischer retinaler Ergebnisse
zur Differenzierung des Normaldruckglaukoms vom
primären Offenwinkelglaukom

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Zahnmedizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Julia Mahlke
aus Bochum

Berichter: Herr Professor Dr. med. O. Arend
Herr Universitätsprofessor Dr. med. P. Walter

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 07. 2004

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|----|
| 1 | Einleitung und Zielsetzung | 1 |
| 2 | Grundlagen | |
| 2.1 | Glaukom..... | 2 |
| 2.2 | Pathogenese..... | 3 |
| 2.3 | Untersuchungsmethoden..... | 4 |
| 2.4 | Risikofaktoren..... | 6 |
| 2.5 | Gefäßversorgung des Sehnervenkopfes..... | 7 |
| 2.6 | Scanning Laser Ophthalmoskopie..... | 8 |
| 2.7 | Fluoreszenz und Fluoreszein-Angiographie..... | 9 |
| 2.8 | Perimetrie..... | 10 |
| 3 | Material und Methoden | |
| 3.1 | Patientenkollektiv..... | 11 |
| 3.2 | Methoden..... | 15 |
| 3.2.1 | Gesichtsfelduntersuchung..... | 15 |
| 3.2.2 | Analyse der rotfreien Bilder..... | 15 |
| 3.2.3 | Fluoreszein-Angiographie..... | 16 |
| 3.2.4 | Dilutionskurven..... | 16 |
| 3.2.4.1 | Arteriovenöse Passagezeit..... | 17 |
| 3.2.4.2 | Steigung der Dilutionskurven..... | 18 |
| 3.2.4.3 | Fluoreszein-Füllungszeit..... | 19 |
| 3.2.5 | Gefäßdurchmesser..... | 20 |
| 3.2.6 | Statistik..... | 21 |
| 4 | Ergebnisse | |
| 4.1 | Klinische Daten..... | 22 |
| 4.2 | Morphologische Daten..... | 23 |
| 4.3 | Gesichtsfelduntersuchung..... | 26 |
| 4.4 | Arteriovenöse Passagezeit..... | 26 |
| 4.5 | Steigung der Dilutionskurven..... | 28 |
| 4.6 | Fluoreszein-Füllungszeit..... | 30 |
| 4.7 | Primäres Offenwinkel- (POWG) und Normaldruckglaukom (NDG)..... | 33 |
| 4.8 | Korrelationen..... | 34 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 5 | Diskussion | |
| 5.1 | Einleitung..... | 39 |
| 5.2 | Diskussion der Ergebnisse..... | 39 |
| 5.2.1 | Klinische Daten..... | 39 |
| 5.2.2 | Morphologische Daten..... | 40 |
| 5.2.3 | Gesichtsfelduntersuchung..... | 41 |
| 5.2.4 | Arteriovenöse Passagezeit..... | 41 |
| 5.2.5 | Steigung der Dilutionskurven und Fluoreszein-Füllungszeit..... | 42 |
| 5.2.6 | Primäres Offenwinkel- (POWG) und Normaldruckglaukom (NDG)..... | 44 |
| 5.3 | Diskussion der Methoden..... | 45 |
| 6 | Zusammenfassung | 47 |
| 7 | Literatur | 48 |
| 8 | Danksagung | 57 |
| 9 | Lebenslauf | 59 |

1 Einleitung und Zielsetzung

Untersuchungen zur Pathogenese der glaukomatösen Optikusneuropathie lassen sich nach mechanischen und vaskulären Erklärungsansätzen einteilen. Bei der mechanischen Theorie wird der Nervenfasernuntergang auf einen erhöhten Augeninnendruck zurückgeführt. Die vaskuläre Theorie sieht als Ursache Perfusionsänderungen und eine verringerte Perfusion des Sehnerven. Der Blutfluss in retinalen, choroidalen oder retrobulbären Gefäßen ist verändert. Die Minderperfusion entsteht primär oder sekundär als Folge des hohen Augeninnendrucks [12, 24, 27, 43, 73, 80].

Zusätzlich lassen sich bei der Glaukomerkrankung systemische Risikofaktoren wie Alter, Hypertonie, Arteriosklerose u.a. feststellen [30, 32, 37, 50, 65, 100]. Diese Tatsache unterstützt eher den vaskulären Erklärungsansatz.

Die glaukomatöse Optikusneuropathie lässt sich nach morphologischen und funktionellen Gesichtspunkten, aber auch nach dem Augeninnendruck einteilen. Letzterer ist schwierig zu erfassen, da jede Messung lediglich eine Situationsdarstellung ist. Tagesrhythmische Schwankungen werden besser mit einem Augendruckprofil erfasst, dessen Durchführbarkeit allerdings Grenzen setzt.

Allgemein wird das Normaldruckglaukom eher vaskulären und das primäre Offenwinkelglaukom eher mechanischen Ursachen zugeschrieben. Da die glaukomatöse Optikusneuropathie eine sehr komplexe Erkrankung ist, bedarf es einer äußerst präzisen Untersuchung der Pathogenese.

Die Untersuchungsmethode dieser Studie ist die Video-Fluoreszein-Angiographie. Mit Hilfe des Scanning Laser Ophthalmoskops und injiziertem Natrium-Fluoreszein ist es möglich, die Durchblutungssituation an Sehnervenkopf, Retina und Choroidea darzustellen. Durch die zeitliche und örtliche Auflösung der Fluoreszein-Angiographie können morphologische und dynamische Parameter ausgewertet werden. Verglichen werden die drei Diagnosegruppen primäres Offenwinkelglaukom (POWG), Normaldruckglaukom (NDG) und Normalprobanden bezüglich der funktionellen, morphologischen und hämodynamischen Ergebnisse.

2 Grundlagen

2.1 Glaukom

Der Begriff Glaukom beinhaltet eine Reihe von ätiologisch verschiedenen Krankheiten, die allesamt zu einer chronisch progressiven Atrophie des Sehnerven, der glaukomatösen Optikusneuropathie, führen. Wesentliches pathologisches Merkmal ist ein erhöhter Augeninnendruck. Dieser hat neben anderen Risikofaktoren den Nervenfasernuntergang zur Folge. Charakteristisch ist das exkavierte Erscheinungsbild des Sehnerven.

Die Erkrankung führt schließlich vom progredienten Verlust des Gesichtsfeldes bis zur irreversiblen Blindheit.

Weltweit litten im Jahr 2000 bis zu 70 Millionen Menschen an Glaukomen, bei bis zu 10% davon mit beidseitiger Blindheit. Obwohl es die zweithäufigste Erblindungsursache auf der Welt ist, wissen in den entwickelten Ländern nur etwa die Hälfte der Erkrankten von der Ursache Glaukom. In den Entwicklungsländern liegt diese Zahl noch deutlich niedriger [78].

Zur Einteilung der Krankheitsbilder, die unter dem Begriff Glaukom zusammengefasst werden, stehen mehrere Klassifikationen zur Verfügung.

Es wird zwischen primären und sekundären Glaukomen unterschieden. Beim primären Glaukom liegt im Gegensatz zum sekundären Glaukom keine erkennbare Ursache für die Erkrankung vor.

Der gestörte Kammerwasserabfluss ist entscheidend für die Pathogenese des Glaukoms und geschieht größtenteils über den Kammerwinkel. Anhand der Konfiguration des Kammerwinkels unterscheiden wir Offenwinkelglaukome mit offenem Kammerwinkel von Engwinkelglaukomen, bei denen der Kammerwinkel durch die Irisbasis verschlossen ist. Zusätzlich gibt es kongenitale Formen mit Entwicklungsanomalien der Vorderkammer, die bereits beim Säugling bzw. Kleinkind diagnostiziert werden. Das primäre juvenile Glaukom manifestiert sich in der zweiten bis dritten Lebensdekade.

Das primäre Offenwinkelglaukom entwickelt sich meist langsam. Mit der Augeninnendrucksteigerung kommt es zur glaukomatösen Papillenexkavation und typischen Gesichtsfelddefekten ohne pathologische Veränderungen des Kammerwinkels. Das primäre Engwinkelglaukom bezeichnet man im akuten Stadium als Glaukomanfall, bei dem es bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren zum plötzlichen

Kammerwinkerverschluss kommt. Nach und zwischen solchen Anfällen spricht man von einem chronischen Engwinkelglaukom.

Zu den sekundären Glaukomformen gehören Neovaskularisationsglaukome, Glaukome durch Entzündung, Verletzung oder Entwicklungsstörungen und Glaukome durch pathologische Substanzablagerungen im Kammerwinkel (Pigmentglaukom, Pseudoexfoliationsglaukom, Kortisonglaukom).

Betrachtet man die gemessenen Augeninnendruckwerte, so lassen sich zusätzlich das Normaldruckglaukom und die okuläre Hypertension abgrenzen.

Das Normaldruckglaukom ist ein Glaukom ohne Hochdruck, das heißt es finden sich glaukomtypische Schäden wie Papillenexkavation und Gesichtsfelddefekte bei Druckwerten, die immer unter 21 mmHg liegen.

Bei der okulären Hypertension liegt ein erhöhter Augeninnendruck ($> 21\text{mmHg}$) ohne Gesichtsfeldausfälle oder Papillenschädigung vor. Diese Drucksteigerung ist als glaukomverdächtig einzustufen, es werden regelmäßige Untersuchungen auf Glaukomzeichen notwendig.

Abzugrenzen von der glaukomatösen Optikusneuropathie mit einer Vergrößerung der Exkavation sind Patienten mit physiologisch großen Exkavationen, „glaucoma like disc“ (Glaukom-ähnliche Papille) [94, 99].

Bei Glaukopatienten kommt es durch den Untergang von retinalen Nervenfasern zu charakteristischen Gesichtsfeldausfällen, die in der Gesichtsfelduntersuchung erkannt werden.

2.2 Pathogenese

Zur Pathogenese des primären Offenwinkel- und Normaldruckglaukoms (POWG, NDG) gibt es vaskuläre und mechanische Erklärungsansätze [12, 24, 27, 43, 80].

Insbesondere oberer und unterer Pol des Sehnervenkopfes sind vom Nervenfasernuntergang betroffen [74]. Der erhöhte intraokulare Druck bedingt Einschränkungen des anterograden und retrograden axonalen Transports auf der Ebene von Lamina cribrosa und Sehnervenkopf [17, 61, 75, 79, 82, 105]. Morphologische Veränderungen der Axone lassen sich histologisch im Bereich der Lamina cribrosa nachweisen [75, 105]. Hier finden sich bei Glaukom eine Ausdünnung der Bindegewebssepten und eine vergrößerte Porenstruktur

[73]. Die Extrazellulärmatrix der Lamina cribrosa weist einen geringeren Elastinanteil, eine Verdickung der Basalmembran und eine Vermehrung von Kollagen I, III und IV auf [47, 77].

Da die Lamina cribrosa den schwächsten Teil der Sklera darstellt, reagiert sie am empfindlichsten auf intraokulare Drucksteigerungen. Es kommt durch Zunahme der Wandspannung zu Struktur- und Lageveränderungen [15]. Aufgrund dessen ist eine mechanische Schädigung der Axone denkbar. Der neuronale Untergang kann dann eine sekundäre Verringerung der Kapillarisation bewirken [1, 73, 76, 80]. Histologisch ist diese Rarifizierung und Strukturveränderung der Kapillaren bei der glaukomatösen Optikusneuropathie nachgewiesen [16, 76].

Ob die Minderung der Durchblutung die Ursache für den Nervenfasernuntergang ist oder eine sekundäre Veränderung, ist unbekannt.

In neueren Untersuchungen fand man ein konstantes Verhältnis zwischen Kapillarverlust und neuronalem Untergang und deutet dies als Indiz für eine sekundäre Kapillarverringerng [76, 77].

Bei induzierter okulärer Hypertension und induziertem chronischen Glaukom zeigten Untersuchungen eine Störung der Perfusion der Netzhaut, der Choroidea und des Sehnerven. Im Gegensatz zur Choroidea, die keine autoregulatorischen Mechanismen aufwies, konnten Netzhaut und Sehnerv die Durchblutung anfänglich aufrechterhalten [2, 10, 11, 85, 89].

2.3 Untersuchungsmethoden

Zur Untersuchung der Durchblutung des Auges bei Glaukom in vivo kommen verschiedene Methoden in Frage.

Entoptische Phänomene dienen der Messung der Kapillargeschwindigkeiten. Man erkannte hier eine Verlangsamung des Kapillarflusses bei Glaukompatienten [8]. Die Autoregulation scheint bei der glaukomatösen Optikusneuropathie gestört, so dass Drucksteigerungen zur Verringerung der Kapillargeschwindigkeiten der Makula führen [33].

Der pulsatile okuläre Blutfluss misst die pulsatile Komponente der Augendurchblutung, welche vornehmlich von der Choroidea erzeugt wird. Er ist bei Patienten mit primärem Offenwinkel- und Normaldruckglaukom herabgesetzt [28].

Mit Hilfe der Okulo-Oszillodynamographie wird der Blutdruck der Arteria centralis retinae und der Ziliararterien gemessen. Man fand einen erniedrigten systolischen Druck der ziliaren Gefäße bei Patienten mit NDG im Gegensatz zu den Normalprobanden und den Patienten mit POWG [67].

Die Laser Doppler Technik ist eine nicht-invasive Methode zur Messung der Durchblutung. Sie nutzt die Frequenzverschiebung von elektromagnetischen Wellen durch sich bewegende Grenzflächen aus. Bei Patienten mit NDG und POWG wurden anhand der Laser Doppler Flowmetrie reduzierte Kapillargeschwindigkeiten des Sehnerven und der peripapillären Retina festgestellt [13, 34, 37, 54]. Bei Patienten mit okulärer Hypertension gibt es Untersuchungsergebnisse sowohl mit reduzierter, als auch mit kompensatorisch erhöhter Kapillargeschwindigkeit [54]. Der reduzierte Kapillarfluss findet sich am temporalen oberen und unteren neuroretinalen Randsaum, nicht aber nasal und horizontal-temporal.

Die Farbduplexsonographie erfasst die Blutflussgeschwindigkeit in den retrobulbären Gefäßen. Hier zeigte sich bei Glaukompatienten eine reduzierte maximale systolische und enddiastolische Geschwindigkeit und ein erhöhter peripherer Widerstand für die Arteria ophthalmica, die Arteria centralis retinae und die kurzen hinteren Ziliargefäße.

Zur Untersuchung der Perfusionsveränderungen des Sehnervenkopfes und der Retina in Bezug auf Morphologie und Hämodynamik kann die Video-Fluoreszein-Angiographie angewendet werden. Durch zeitliche und örtliche Auflösung der Scanning Laser Ophthalmoskopie wird die Darstellung von Kapillaren und die Erfassung von retinalen dynamischen Parametern ermöglicht [39, 40]. Die Fluoreszein-Angiographie brachte wichtige Ergebnisse zum Verständnis der Pathogenese des Glaukoms. Am Sehnervenkopf wurden Hypoperfusionsareale sowie eine vermehrte Leckage von Fluoreszein im Spätbild beschrieben [7, 26, 59, 68, 69, 92, 102]. Die Hypoperfusionsareale oder Füllungsdefekte gehen mit Gesichtsfeldverlusten und morphologischen Schäden einher. Bei der Untersuchung der Choroidea (Fluoreszein, Indozyanin-Grün) zeigten sich, besonders bei Patienten mit Normaldruckglaukom, hypofluoreszente Zonen und verlängerte Kreislaufzeiten der peripapillären Region. Bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom waren die retinalen Kreislaufzeiten verlängert. Die arteriovenöse-

Passagezeit war sowohl bei POWG als auch bei NDG erhöht, und zwar beim NDG korrespondierend zu Asymmetrien des Gesichtsfeldschadens [3, 5, 6, 21, 31, 86, 92, 95].

Als pathogenetische Faktoren werden diese Perfusionsstörungen und autoregulatorische Störungen des Blutflusses des Sehnerven angesehen [33, 67, 103].

2.4 Risikofaktoren

Für die Entwicklung und Progression der glaukomatösen Optikusneuropathie macht man verschiedene Risikofaktoren verantwortlich.

Entscheidende Rollen spielen Alter und Augeninnendruck. Die schwarze Rasse zeigt ein größeres Risiko für die Erkrankung am Glaukom, trotz unwesentlicher Unterschiede des Augeninnendrucks im Bezug zur weißen Rasse. Außerdem ist eine familiäre Häufung festzustellen. Weitere Risikofaktoren sind: Myopie, Diabetes mellitus, vaskuläre Veränderungen (arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen), vasospastische Syndrome (Raynaud Symptomatik, Migräne, kalte Extremitäten) und Hypotension. Glaukompatienten zeigen eine erhöhte Viskosität und Hyperaggregabilität von roten Blutkörperchen.

Beim Normaldruckglaukom ist eine erhöhte Menge von Endothelin-1 im Blut erkannt worden, welches als potenter Vasokonstriktor zur lokalen Regulation des Sehnerven eine Rolle spielt.

Beim primären Offenwinkelglaukom finden sich häufig retinale Venenverschlüsse.

Papillenrandblutungen sind als Risikofaktor für Gesichtsfeldschäden zu werten und deuten auf eine ungünstige Prognose hin [30, 32, 37, 50, 65, 100].

Bei Betrachtung der Morphologie des Sehnerven bei Glaukom geben die Veränderungen Aufschluss über die Entwicklung der Erkrankung. Neben Veränderungen des neuroretinalen Randsaumes können peripapilläre Atrophie und Kaliberveränderungen der peripapillären Arteriolen beobachtet werden [49, 81].

2. 5 Gefäßversorgung des Sehnervenkopfes

Am Sehnervenkopf unterscheidet man vier anatomische Regionen, und zwar die oberflächliche Nervenfaserschicht, die prälaminiäre, die laminiäre und die retrolaminiäre Region. Während in der oberflächlichen Schicht vornehmlich Neurone liegen, zeichnet sich die prälaminiäre Region durch eine Zunahme an Astrozyten aus. Darauf folgen die laminiäre Region im Bereich der Lamina cribrosa der Sklera und die retrolaminiäre Region [39]. Mit dieser Einteilung kann die Gefäßversorgung erläutert werden.

Arteriolen der Arteria centralis retinae versorgen die oberflächliche Nervenfaserschicht, sie anastomosieren mit Gefäßen der prälaminiären Region und stehen mit peripapillären retinalen Kapillaren in Verbindung. Eine zilioretinale Arterie kann sich hier aus ziliaren Gefäßen formieren.

Die kurzen hinteren Ziliararterien aus der Arteria ophthalmica versorgen die prälaminiäre und laminiäre Region. Sie bilden meist den intraskleralen Zinn-Hallerschen Gefäßkranz im Bereich der Lamina cribrosa, ein zirkulärer arterieller Anastomosering. Aus der Arteria ophthalmica entspringen 1 bis 5 hintere Ziliararterien, welche sich in bis zu 20 kurze und 2 lange hintere Ziliararterien aufteilen. Äste des Zinn-Hallerschen Gefäßkranzes erreichen die peripapilläre Choroidea und den Sehnerv, und zwar im Bereich der prälaminiären und laminiären Region. Über die Bedeutung von direkten Gefäßen der peripapillären Choroidea an der Sehnervenversorgung bestehen gegensätzliche Meinungen [14, 44]. Die retrolaminiäre Region lässt sich in ein zentripetales und zentrifugales Versorgungssystem aufteilen. Dabei besteht der zentripetale Anteil aus pialen Gefäßen des Zinn-Hallerschen Gefäßkranzes oder aus kurzen hinteren Ziliararterien und der peripapillären Choroidea. Eine andere Möglichkeit sind piale Gefäße aus der Arteria centralis retinae und anderen orbitalen Gefäßen. Äste der Arteria centralis retinae bilden das zentrifugale System.

Zwischen Sehnerv und peripapillärer Region und zwischen den Versorgungsgebieten der kurzen hinteren Ziliararterien (vertikal orientiert) werden Wasserscheiden zwischen endarteriellen Versorgungsgebieten vermutet. Diese sind mögliche Ursachen für eine Minderperfusion des Sehnerven [14, 44, 46, 66].

Eine Blut-Hirnschranke ist wahrscheinlich für den Sehnerv nicht vollständig ausgeprägt, Defekte werden für die prälaminiäre Region des Sehnerven und für die Grenzregion im Bereich des Elsching Ringes (Grenzregion aus Bindegewebe zwischen Choroidea und Sehnerv) oder des Zwischengewebes Kuhnt (Grenzregion zwischen Retina und Sehnerv) angegeben [9, 88, 101].

Die Autoregulation der Gefäße erhält die Mikrozirkulation aufrecht. Sobald der intramurale Druck ansteigt, wird der Tonus der glatten Muskulatur durch einen myogenen Mechanismus erhöht. Durch metabolische Autoregulation wird der Gefäßtonus an lokale metabolische Bedürfnisse angepasst. Neurogene Mechanismen des autonomen Nervensystems und humorale Faktoren regulieren die Perfusion. Vasoaktive Substanzen beeinflussen über Vasodilatation und Vasokonstriktion Perfusion, Permeabilität und Homöostase. Im Gegensatz zur ausgeprägten Autoregulation der Retina konnte diese an der Choroidea nicht nachgewiesen werden. Die Sehnervenversorgung wird ebenfalls über autoregulative Mechanismen aufrechterhalten [36, 38].

2.6 Scanning Laser Ophthalmoskopie

Mit Hilfe der Scanning Laser Ophthalmoskopie lässt sich der Augenhintergrund darstellen. Über Laser mit verschiedenen Wellenlängen (Argon-Laser 488nm, Helium-Neon-Laser 633nm, Infrarot-Laser 780-830nm) wird der Augenhintergrund abgetastet. Die schnelle horizontale Abtastung durch den Laser erfolgt mit einem rotierenden Polygonspiegel, die langsamere vertikale Abtastung mit einem Galvanometerspiegel. Durch die selektive Illumination des Scanning-Verfahrens wird eine Erhöhung des Kontrastes bei geringerer Lichtleistung auf der Retina erreicht. Die Lichtleistung des Argon-Lasers beträgt ca. 300 μ W pro cm^2 . Zur selektiven Detektion des illuminierten Areals dient die konfokale Optik. Reflektionen außerhalb des Fokus und Streulicht werden minimiert, gleichzeitig wird der Kontrast gesteigert. Durch die Abnahme der Tiefenschärfe ist es möglich, verschiedene Schichten selektiv darzustellen. Die Spotgröße bei der Laserabtastung beträgt 8-15 μ m, die Eindringtiefe des Argon-Lasers (488nm) liegt bei etwa 30 μ m. Mit einer Bildfrequenz von 50Hz (512x512 Pixel) wird der Augenhintergrund mit Hilfe von Videotechnik in Echtzeit dargestellt. Dabei liegt die Bildgröße wahlweise bei 20° oder 40° (diagonal) [71, 106].

2.7 Fluoreszenz und Fluoreszein-Angiographie

Nach Energiegewinnung durch kurzwelliges Licht zeigen bestimmte Stoffe die Eigenschaft, diese Energie in Form von längerwelligem Licht wieder abzugeben. Wird ein solcher Stoff durch kurzwelliges Licht angeregt, so werden seine Elektronen auf ein höheres Energieniveau gehoben. Beim Zurückfallen dieser Elektronen auf ihr ursprüngliches Niveau wird Energie frei. Dies geschieht in Form von längerwelligem Licht, definiert als Lumineszenz.

Erfolgt die Emission nach einer längeren Latenz, so spricht man von Phosphoreszenz, wird das Licht schnell innerhalb von 10 Nanosekunden emittiert, so ist dies die Fluoreszenz.

Die fluoreszierenden Substanzen haben jeweils spezifische Wellenlängen, die sich aus der Differenz von Absorptions- und Emissionsmaximum ergeben [18].

Mit Hilfe der Fluoreszein-Angiographie können die Netzhautgefäße dargestellt werden. Die fluoreszierende Substanz ist Natrium-Fluoreszein mit einem Absorptionsmaximum bei 490nm Wellenlänge und einem Emissionsmaximum bei 530nm. Beim konfokalen Scanning Laser Ophthalmoskop wird das Fluoreszein von einem Argonlaser angeregt, der eine Wellenlänge von 488nm hat. Bei der Angiographie wird ein Sperrfilter eingesetzt, um das emittierte Licht möglichst selektiv zu detektieren [18].

Natrium-Fluoreszein wird in den Gefäßen transportiert, dabei ist es teilweise an Serumproteine gebunden, größtenteils Albumin. Es kann durch fenestrierte Endothelien penetrieren. Wegen der Blut-Retinaschranke ist eine Leckage des Fluoreszeins aus den retinalen Gefäßen nicht möglich. Dagegen ist die Blut-Hirnschranke am Sehnerven nicht vollständig ausgeprägt, so dass es hier zur physiologischen Extravasation kommen kann.

Bei der Untersuchung sind vor allem die Gefäße der Retina sichtbar, da die Wellenlängen des Lichtes im Bereich der Absorption und Emission für Natrium-Fluoreszein vom Pigmentepithel absorbiert werden. Die Gefäße der Choroidea kommen kaum zur Darstellung.

Die Fluoreszein-Angiographie macht es möglich, morphologische Parameter der Gefäße der Retina und des Sehnerven quantitativ zu erfassen. Durch die Videoaufzeichnung und –auswertung lassen sich zusätzlich dynamische Parameter untersuchen. Der Blutfluss lässt sich wegen der hohen Auflösung von den Arterien über die Kapillaren bis hin zu den Venen verfolgen. Solche Kreislaufzeiten sind Grundlage der Beurteilung der retinalen Hämodynamik. Als arteriovenöse Passagezeit gilt die kürzeste Zeit vom Anfluten des Fluoreszeins in der Arterie bis zum ersten Erscheinen in der Vene.

2.8 Perimetrie

Eine der Basisuntersuchungen der Augenheilkunde ist die Gesichtsfelduntersuchung, genannt Perimetrie. Wir unterscheiden die statische und die kinetische Perimetrie. Erstere misst in einer Halbkugel, in der Leuchtpunkte unterschiedlicher Lokalisation und Leuchtstärke gezeigt werden, die Lichtunterschiedsempfindlichkeit in Bezug zur Hintergrundhelligkeit. Die Leuchtstärke hat die Einheit Candela (cd/m^2), ein Aptosilb (asb) entspricht $0,3183\text{cd}/\text{m}^2$. Als Definition der retinalen Empfindlichkeit gilt das Verhältnis der noch gesehenen minimalen Intensität zur maximal möglichen Reizintensität. Die Lichtunterschiedsempfindlichkeit E hat die Einheit Dezibel und stellt das Verhältnis der maximalen Reizintensität L_{max} zur noch gesehenen Reizintensität L_{min} dar ($E=10\log L_{\text{max}}/L_{\text{min}}$).

Im Goldmann Standard beträgt die Hintergrundhelligkeit der Perimetriehalbkugel $10\text{cd}/\text{m}^2$, die Standardgröße des Leuchtpunktes ist 4mm^2 in 30 cm Abstand (entsprechend $0,46^\circ$, Goldmann III).

Bei der Schwellenwertperimetrie wird in definierten Schritten die Schwelle der Empfindlichkeit ermittelt. Jeder Messort der Retina wird einzeln untersucht. Grundlagen sind alterskorrigierte Normwerte bzw. Empfindlichkeiten der Umgebung.

Absolute Skotome bedeuten die fehlende Wahrnehmung des maximalen Stimulus. Die Lichtunterschiedsempfindlichkeit beträgt 0 dB , was jedoch nicht als Fehlen jeglicher Perzeption am korrespondierenden Netzhautort interpretiert werden darf.

Die statistischen Gesichtsfeldparameter (MD, PSD, SF und CPSD) werden zur Gesichtsfeldinterpretation verwendet. Mean Deviation (MD) ist ein Maß für den mittleren Defekt über alle Messorte, die Pattern Standard Deviation (PSD) beschreibt die Homogenität des Gesichtsfeldes. Die Short Term Fluctuation (SF) misst Schwankungen der Empfindlichkeit an einzelnen Messorten, die im Verlauf der Untersuchung mehrfach getestet werden, die Corrected Pattern Standard Deviation (CPSD) ist die PSD, welche um die SF korrigiert wurde.

Im Glaucoma Hemifield Test (GHT) werden 5 Zonen des oberen und unteren Gesichtsfeldes getestet, um Asymmetrien zu erkennen, welche bei Glaukom typisch sind.

Um die Verlässlichkeit der Messung zu testen, werden auch falsch positive, falsch negative Antworten und Fixationsverluste (im Bereich des blinden Flecks) untersucht [57].

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Diese Studie wertet die Daten von 149 Patienten aus, die sich nach Diagnosen in drei Untergruppen aufteilen: Primäres Offenwinkelglaukom POWG, n= 47; Normaldruckglaukom NDG, n=47; Normalprobanden, n=55. Die Zuordnung zur jeweiligen Diagnosegruppe erfolgte nach folgenden Kriterien: Papillenveränderungen, Nervenfaserbündeldefekte und Gesichtsfeldbefunde bei mehrfachen Augendruckkontrollen.

Zur Gruppe des POWG zählen Patienten mit mehrfach gemessenen Tensiowerten über 21mmHg und vorhandenen glaukomatösen Gesichtsfelddefekten.

Im Gegensatz dazu zeigt die Gruppe des NDG glaukomatöse Gesichtsfelddefekte mit zugleich normotonen Tensiowerten unter 21mmHg

Die Normalprobanden zeigten bei den Augenuntersuchungen keine Anzeichen einer Erkrankung. Augendruck, Kontrastempfindlichkeit und Nervenfasering mit dem Scanning Laser Ophthalmoskop waren unauffällig. Der Sehnervenkopf zeigte keine glaukomatösen Veränderungen. In der Weiss/Weiss-Perimetrie fanden sich keine glaukomatösen Gesichtsfelddefekte.

Ein Ausschluss aus der Studie erfolgte bei Gesichtsfelddefekten ohne glaukomatöse Ursache, bei Anzeichen einer diabetischen Retinopathie, bei Refraktionsfehlern größer +oder-6dpt (sphärisches Äquivalent) und bei Veränderungen durch sekundäre Augendrucksteigerung wie Trauma, entzündliche Veränderungen usw. Bei der Gonioskopie wurde ein offener Kammerwinkel ohne pathologische Strukturen festgestellt. Die positive Familienanamnese bezüglich einer Glaukomerkrankung war bei keiner der Diagnosegruppen signifikant erhöht.

Der Nikotinabusus zeigte keine signifikanten Unterschiede. In allen drei Gruppen war die Zahl der Nichtraucher höher.

Bluthochdruck gaben im Durchschnitt je ein Drittel der Probanden der Gruppen POWG (31,9%) und NDG (32,0%) an. Die Werte der Normalprobanden lagen signifikant niedriger (7,27%).

Bezüglich der systemischen Medikation zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Normalprobanden und den beiden anderen Diagnosegruppen. Als eingenommene

Medikamente wurden Antihypertonika, Antirheumatika, Analgetika, Antiasthmatica, Elektrolyte, Schilddrüsenmedikamente und Hormonpräparate angegeben. Beim POWG erhielten 31,9% keine systemische Medikation, 25,5% Antihyperthonia, 12,8% Analgetika, 6,4% Antiasthmatica, 8,5% Vitamine, 10,4% Schilddrüsenmedikamente und 4,2% Hormonpräparate. Bei der Gruppe NDG nahmen 25,0% keine Medikamente, 42,9% Antihyperthonia, 14,3% Analgetika, 3,6% Vitamine, 7,1% Schilddrüsenmedikamente und 7,1% Hormonpräparate. Von den Normalprobanden gaben 50,9% an, keine Medikamente einzunehmen, 0% nahmen Antihyperthonia, 7,3% Analgetika, 3,6% Antisthmatica, 5,4% Vitamine, 7,3% Schilddrüsenmedikamente und 25,5% Hormonpräparate.

Die Anwendung von Augentropfen unterschied sich ebenfalls signifikant zwischen den Diagnosegruppen. Beim primären Offenwinkelglaukom verwendeten 34,0% ein einzelnes Präparat (Adrenalin, Alphagan, Arteoptic, Azopt, Cosopt, Dispatim, β -Blocker, Timolol, Timoptol, Trusopt, Xalatan), 27,7% eine Kombination aus zwei (Alphagan/Timolol, Cosopt/Xalatan, Depiphrine/Trusopt, β -Blocker/Trusopt, Timolol/Xalatan, Timoptol/Trusopt, Trusopt/Xalatan) und 17,0% eine Kombination aus drei Augentropfen (Alphagan/Timolol/Xalatan). Patienten mit Normaldruckglaukom verwendeten zu 17,0% ein Präparat (Azopt, β -Blocker, Trusopt, Xalatan) und zu 14,9% eine Kombination aus zwei Präparaten (Betaxolol/Trusopt, Timolol/Trusopt, Timolol/Xalatan, Trusopt/Betoptima). Normalprobanden wendeten keine Augentropfen an.

Vor der Fluoreszein-Angiographie wurden bei jedem Probanden der aktuelle Augeninnendruck, systolischer und diastolischer Blutdruck und der Puls gemessen. Diese Werte dienten zur Berechnung des mittleren arteriellen Drucks ($=$ diastolischer Druck $+$ $\frac{1}{2} \times$ (systolischer Druck $-$ diastolischer Druck)) und des Perfusionsdruckes ($= \frac{2}{3} \times$ mittlerer arterieller Druck $-$ Augeninnendruck) [42]. Die Fluoreszein-Angiographie erfolgte bei jedem Patienten am rechten oder linken Auge.

Als höchster Augeninnendruck wird der höchste je beim Patienten gemessene Druck angegeben.

Folgende Tabellen stellen die klinischen und demographischen Daten der vier Patientengruppen dar.

Tabelle 1: Klinische und demographische Daten der Studienpatienten der Gruppen primäres Offenwinkelglaukom (POWG), Normaldruckglaukom (NDG) und Normalprobanden, Angabe Mittelwert \pm Standardabweichung, Signifikanz nach Anova Varianz-Analyse und Kontingenztafeln.

| | POWG | NDG | Normalprobanden | Signifikanz |
|---|------------------|------------------|------------------------|--------------------|
| Anzahl (n) | 47 | 47 | 55 | |
| Geschlecht | m=32, w=15 | m=13, w=34 | m=23, w=32 | p<0,0001 (1) |
| Visus logMAR | 0,15 \pm 0,2 | 0,09 \pm 0,1 | 0,02 \pm 0,1 | p=0,0008 |
| Alter (Jahre) | 60,1 \pm 12,2 | 60,5 \pm 12,2 | 36,9 \pm 15,6 | p<0,0001 |
| Wirkstoffe (n) | 1,4 \pm 1,0 | 0,5 \pm 0,7 | 0,0 \pm 0,2 | p<0,0001 |
| Sphärisches Äquivalent (dpt) | -0,4 \pm 2,9 | -0,5 \pm 2,4 | -1,0 \pm 2,0 | p=0,5142 |
| Aktueller Augeninnendruck (mmHg) | 18,8 \pm 4,7 | 15,3 \pm 3,0 | 14,0 \pm 2,8 | p<0,0001 |
| Höchster Augeninnendruck (mmHg) | 27,1 \pm 6,3 | 19,0 \pm 2,0 | 15,6 \pm 3,1 | p<0,0001 |
| Blutdruck systolisch (mmHg) | 141,0 \pm 15,2 | 132,6 \pm 18,6 | 122,8 \pm 14,8 | p<0,0001 |
| Blutdruck diastolisch (mmHg) | 81,9 \pm 10,9 | 78,2 \pm 11,8 | 73,5 \pm 9,3 | p=0,0009 |
| Mittlerer arterieller Blutdruck | 101,4 \pm 10,5 | 96,2 \pm 13,1 | 89,8 \pm 9,6 | p<0,0001 |
| Puls (Schläge/min) | 71,5 \pm 10,8 | 76,5 \pm 12,6 | 69,3 \pm 11,0 | p=0,0100 |
| Perfusionsdruck (mmHg) | 48,2 \pm 8,8 | 48,2 \pm 8,8 | 45,4 \pm 6,3 | p=0,1502 |

m= männlich, w= weiblich, MAR= minimal arc of resolution

Kontingenztafel (1)

Tabelle 2: Größe der Exkavation als Cup-to-disc-Ratio und Gesichtsfeldstandardparameter der Weiß/Weiß-Perimetrie der drei Diagnosegruppen, Angabe Mittelwert \pm Standardabweichung, Signifikanz nach Anova Varianz-Analyse und Kontingenztafeln.

| | POWG | NDG | Normalprobanden | Signifikanz |
|---------------------------------------|-----------------|----------------|------------------------|--------------------|
| Cup-to-disc-Ratio (horizontal) | 0,7 \pm 0,1 | 0,8 \pm 0,1 | 0,4 \pm 0,3 | p<0,0001 |
| Cup-to-disc-Ratio (vertikal) | 0,7 \pm 0,2 | 0,8 \pm 0,1 | 0,4 \pm 0,3 | p<0,0001 |
| MD | -10,2 \pm 9,2 | -7,8 \pm 6,6 | -1,0 \pm 1,0 | p<0,0001 |
| PSD | 7,2 \pm 4,0 | 7,7 \pm 4,3 | 1,8 \pm 0,4 | p<0,0001 |

MD= Mean Deviation, PSD= Pattern Standard Deviation

3.2 Methoden

Bei allen Patienten wurde eine ausführliche ophthalmologische Untersuchung inklusive einer Video-Fluoreszein-Angiographie mit dem Scanning Laser Ophthalmoskop durchgeführt. In dieser Arbeit werden die Daten der Fluoreszein-Angiographie (arteriovenöse Passagezeit, Steigung der Dilutionskurven, Fluoreszein-Füllungszeit, Gefäßdurchmesser der temporalen oberen und unteren Arteriolen/Venolen, horizontale und vertikale Cup-to-disc-Ratio) ausgewertet.

3.2.1 Gesichtsfelduntersuchung

Die Gesichtsfelduntersuchung wurde als automatische statische Perimetrie im Standardfeld 24-2 mit einem Humphrey Field Analyzer (Model 750, Humphrey-Zeiss, San Leandro, California) durchgeführt. Die Auswertung erfolgte anhand der Standardparameter Mean Deviation (MD) und Pattern Standard Deviation (PSD).

3.2.2 Analyse der rotfreien Bilder

Das rotfreie Bild des Sehnerven (Argon Laser, 488nm, Scanning Laser Ophthalmoskop, Rodenstock, Ottobrunn, Deutschland) diente zur Beurteilung der Exkavation. Diese wurde als horizontale und vertikale Cup-to-disc-Ratio aus Argonblau-Bildern (488nm) bestimmt. Bei dieser Wellenlänge ist die Grenze zwischen der Exkavation und des neuroretinalen Randsaumes, bedingt durch die hohe Absorption des Hämoglobins besonders deutlich.

3.2.3 Fluoreszein- Angiographie

Bei jedem Patienten der Studie wurde eine Fluoreszein-Angiographie mit dem Scanning Laser Ophthalmoskop (Rodenstock, Ottobrunn, Deutschland) durchgeführt [71, 106, 107]. Die Injektion von 2,5 ml der 10%igen Fluoreszein-Natrium- Lösung mit nachfolgendem 5ml Bolus physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) erfolgte über eine Venenverweilkanüle in der rechten Ellenbeuge. Gleichzeitig dazu wurde eine Zeitschaltuhr gestartet. Nach der Darstellung des Anflutens des Fluoreszeins in der Arteriole und anschließend in der Venole, wurde zur Untersuchung der Kapillaren ein- bis zweimal ein weiterer Bolus Fluoreszein (2,5ml, 10%) injiziert. Durch Änderung der Fokussierung können die Kapillaren des neuroretinalen Randsaums des Sehnervenkopfes bis zum Exkavationsgrund dargestellt werden. Die Angiographie wurde auf U-matic-Bändern (Sony Cooperation) aufgenommen (Videocassette recorder U-matic VO 9800P, Sony Cooperation). Nach der Digitalisierung der Bilder folgte die Analyse mit Hilfe digitaler Bildauswertung (Matrox Inspector 2.1, Matrox Graphics, Quebec, Canada).

3.2.4 Dilutionskurven

Dilutionskurven dienen der Bestimmung der dynamischen Parameter der Fluoreszein-Angiographie [56, 104, 107]. Die analogen Bilder der Fluoreszein-Angiographie (U-matic-Bänder) wurden mit einer Frequenz von 12 Hertz digitalisiert. An jedem Bild wurde jeweils am gleichen Messort auf den retinalen Arteriolen und Venolen ein mittlerer Grauwert gemessen (Matrox Inspector 2.1, Matrox Graphics, Quebec, Canada). Diese Messorte lagen einen halben bis einen Papillendurchmesser vom Papillenrand entfernt, die runden Messfenster entsprachen in ihrer Größe dem jeweiligen Gefäßdurchmesser. Ergebnis der Messung waren die willkürlichen Einheiten (WE) der mittleren Grauwerte der oberen bzw. unteren retinalen temporalen Arteriolen mit korrespondierenden Venolen (Maximum 250 WE). Zur Erstellung der Dilutionskurve wurden diese Werte in einem Graphen auf der Abszisse gegen die Zeit auf der Ordinate eingetragen (Abbildung 1). Als Ergebnis erhielt man vier Dilutionskurven, anhand derer sich folgende dynamische Parameter bestimmen ließen: arteriovenöse Passagezeit, Steigung der Dilutionskurven und Fluoreszein-Füllungszeit.

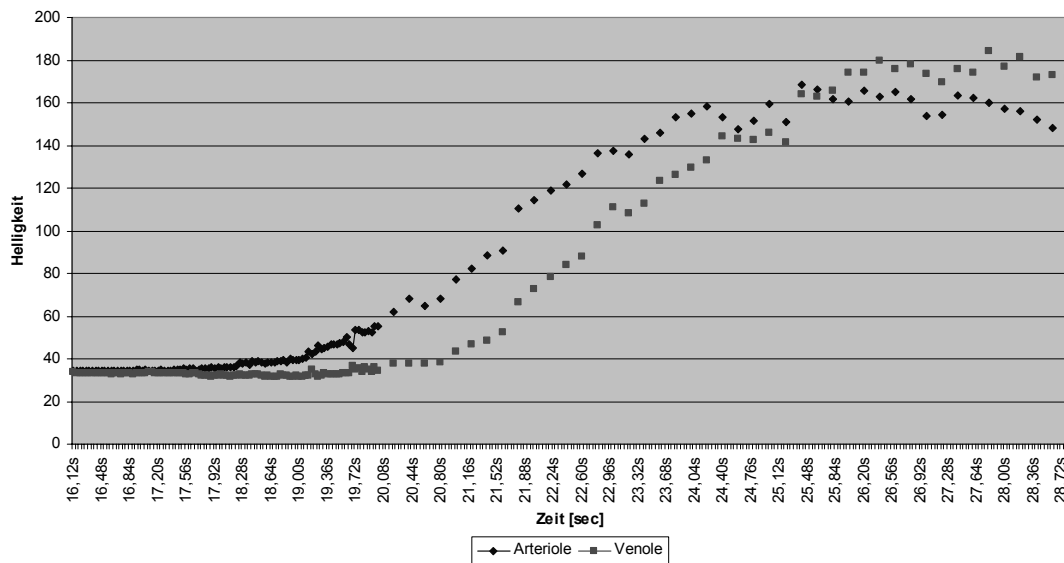


Abb.1: Anhand der digitalisierten Video-Fluoreszein-Angiographie wird die Helligkeit der Gefäße im Verlauf des Ein- und Ausstroms des Fluoreszeins gemessen. Die Größe der Messfenster entspricht dem jeweiligen Durchmesser der Arteriolen und Venolen. Die Dilutionskurve entspricht der Helligkeitsänderung über die Zeit (t). Die Zeitmessung beginnt mit der Injektion des Fluoreszein-Bolus, $t = 0s$.

3.2.4.1 Arteriovenöse Passagezeit

Als arteriovenöse Passagezeit (AVP) bezeichnet man den Zeitintervall zwischen dem ersten Einstrom von Fluoreszein in die retinale temporale obere bzw. untere Arteriole und dem Auftreten von Fluoreszein in der korrespondierenden retinalen Venole. Sie entspricht somit der Zeit der kürzesten Passage von Arteriole über das retinale Kapillarnetz jenes Segmentes zur Venole [3, 5, 6, 27, 55, 92, 95, 106, 107]. Anhand der Dilutionskurven wurde die arteriovenöse Passagezeit graphisch bestimmt (Abbildung 2), die Auswertung erfolgte maskiert. Die Werte der temporal oberen bzw. unteren Gefäße wurden zu einem Mittelwert zusammengefasst.

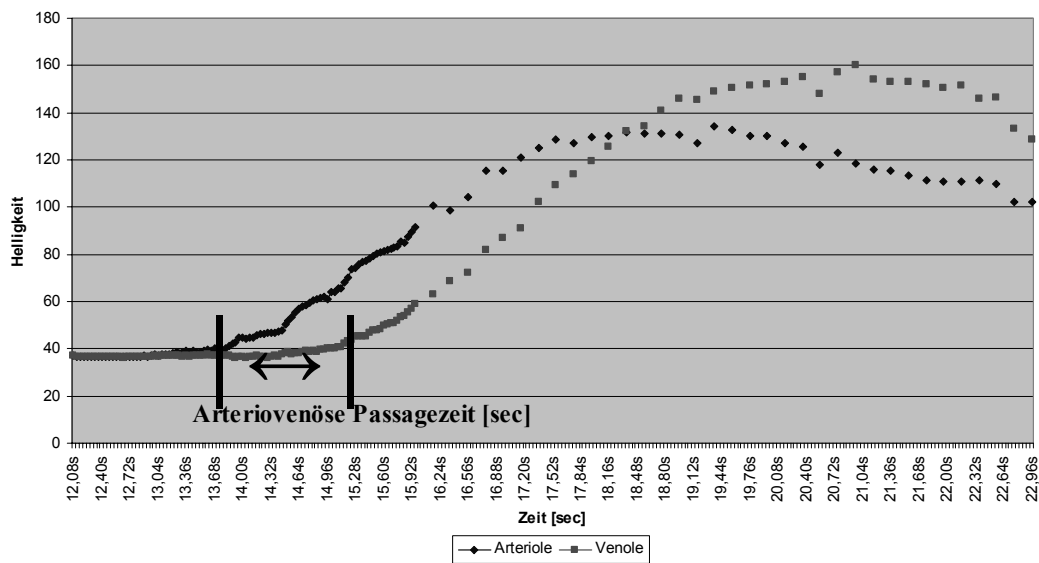


Abb. 2: Bestimmung der arteriovenösen Passagezeit (AVP) aus der Dilutionskurve. Als AVP gilt die Zeit zwischen dem Fluoreszeineinstrom in die Arteriolen und dem Erscheinen in der korrespondierenden Venole. Markiert sind die Zeiten des ersten Anstiegs der beiden Kurven.

3.2.4.2 Steigung der Dilutionskurven

Zur Abschätzung der Fließgeschwindigkeit des Blutes anhand der Fließgeschwindigkeit des Fluoreszeins wurden die Steigungen der Dilutionskurven der Arteriolen und Venolen und die Fluoreszein-Füllungs-Zeit bestimmt [27, 92, 95]. Die Auswertung wurde auf den 25% bis 75%igen Anteil der Ordinate (Grauwertskala) der Gesamtkurve zwischen minimaler und maximaler Helligkeit beschränkt, um Artefakte des Ein- und Ausstroms des Fluoreszeins zu minimieren. Aus diesem Dilutionskurvenabschnitt wurden die Steigung nach der Formel $y = mx + t$ und das Bestimmtheitsmaß (R^2) errechnet (Microsoft Excel Version 7.0, Microsoft Cooperation) (Abbildung 3). Als Qualitätsparameter gibt das Bestimmtheitsmaß R^2 die Streuung der Werte um die Steigungsgerade an. Die Steigung korreliert mit dem Blutfluss und stellt ein relatives Maß dar. Leider ist die Steigung von verschiedensten Einflussfaktoren (z.B. Elastizität der Gefäße, Blutdruck) abhängig.

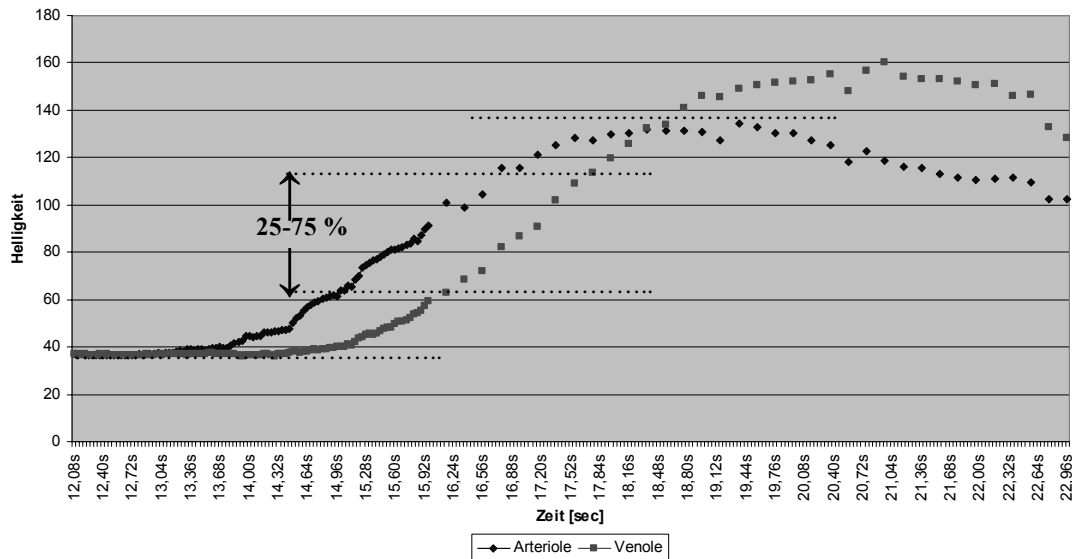


Abb. 3: Zur Bestimmung der Steigung der Dilutionskurven wurde der jeweils 25-75 %ige Anteil der Kurve genutzt, um Artefakte des Fluoreszein-Einstroms zu vermeiden.

3.2.4.3 Fluoreszein-Füllungszeit

Die Fluoreszein-Füllungszeit (FFT) ist die Zeit auf der Abszisse des Diagramms, die dem 25% bis 75%igen Abschnitt der Helligkeit (Ordinate) entspricht (Abbildung 4) [27, 31, 92, 95]. Bei Standardisierung des Maximums der Dilutionskurven der einzelnen Fluoreszein-Angiographien ist die Fluoreszein-Füllungs-Zeit proportional zur Steigung der Funktion. Bei der FFT haben die optischen Eigenschaften der Angiographie (Helligkeit und Qualität) sowie des untersuchten Auges (Trübungen der brechenden Medien) keinen Einfluss auf den Zahlenwert. Die Steigung dagegen ist von den optischen Angiographieeigenschaften beeinflusst, da lediglich die Helligkeit in willkürlichen Einheiten pro Zeit gemessen wird. Die Fluoreszein-Füllungszeit wurde jeweils für die Arteriole und die Venole bestimmt. Aus allen Werten für die oberen und unteren temporalen Gefäße wurden die Mittelwerte für das jeweilige Auge berechnet.

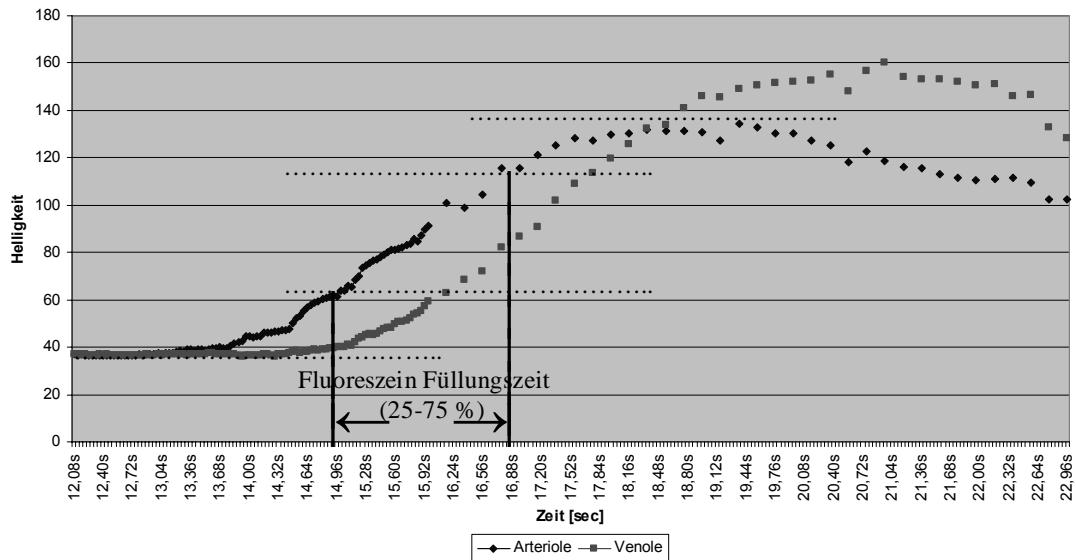


Abb. 4: Die Fluoreszein- Füllungszeit (FFT) entspricht dem Zeitintervall des 25-75 %igen Anteils der Dilutionskurve. Sie beschreibt als relativer Parameter den Blutfluss im jeweiligen Gefäß.

3.2.5 Gefäßdurchmesser

Die Gefäßdurchmesser der retinalen temporalen oberen bzw. unteren Arteriolen und Venolen wurden mit Hilfe der „half height of maximum height“-Methode densitometrisch bestimmt [19]. Die Berechnung erfolgte am Messort der Helligkeit der Dilutionskurve, das heißt einen halben bis einen Papillendurchmesser vom Papillenrand entfernt. Durch die Erstellung eines Grauwertprofils senkrecht zum Gefäßverlauf über das Gefäß, ließ sich der Durchmesser bestimmen. Aus fünf Messungen an jedem Messort wurde der Mittelwert gebildet und als Gefäßdurchmesser angenommen (Abbildung 5).

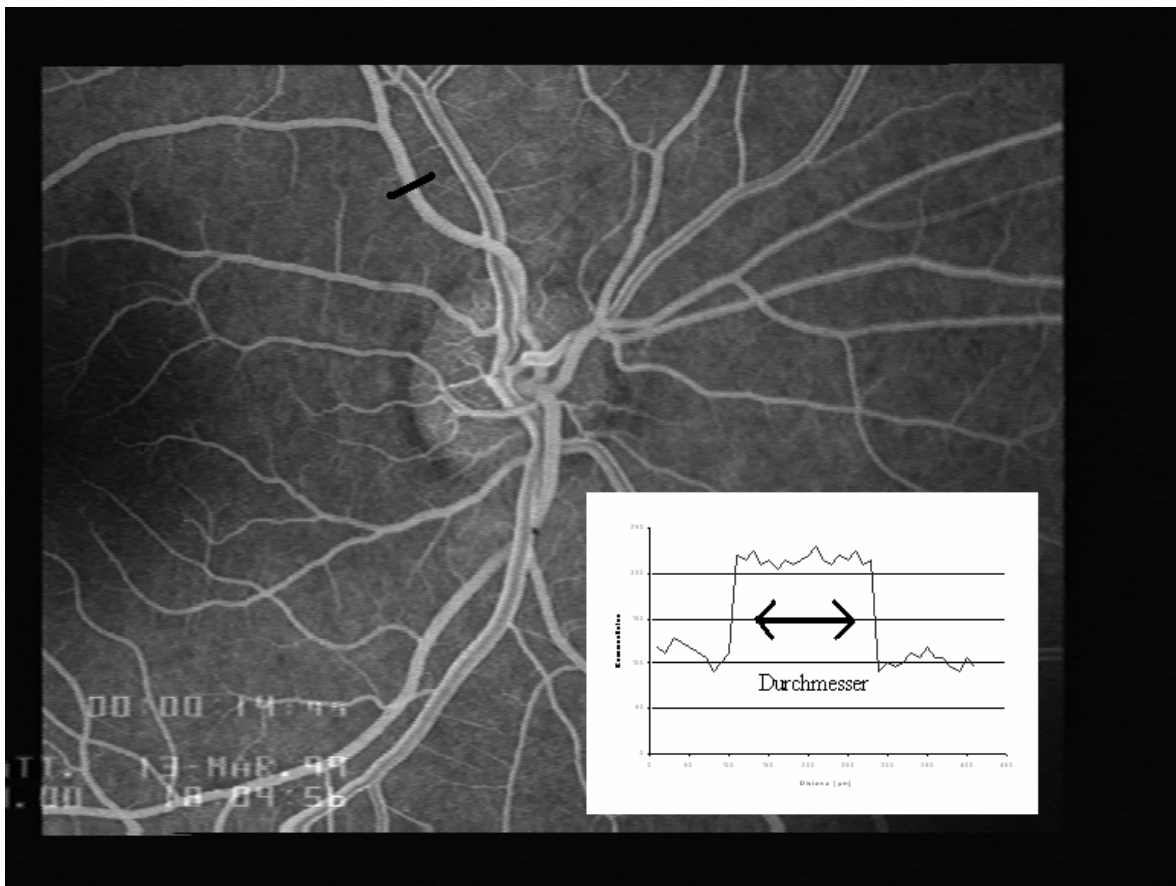


Abb. 5: Zur Bestimmung der Gefäßdurchmesser wird am Ort des Helligkeitsmessfensters der Dilutionskurve ein Grauwertprofil senkrecht zum Gefäßverlauf erstellt und der durchschnittliche Durchmesser aus jeweils fünf Messungen berechnet (half height of maximum height- Methode nach Delori [19]).

3.2.6 Statistik

Die statistische Untersuchung von Korrelationen erfolgte nach Fisher's r to z-Test. Die drei Gruppen (primäres Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und Normalprobanden) wurden anhand der Varianzanalyse verglichen. Um speziell die Unterschiede zwischen POWG und NDG aufzudecken, wurden Untergruppen mit ANOVA analysiert. P-Werte unter 0,05 gelten bei allen Korrelationen und Gruppenvergleichen als statistisch signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Daten

Die klinischen Daten der Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und der Normalprobanden sind in den Tabellen 1 und 2 unter 3.1 Patientenkollektiv dargestellt.

Die drei Untergruppen unterscheiden sich signifikant im Alter, in der Geschlechtsverteilung, im Visus, im Puls, im aktuellen und höchsten Augeninnendruck, in den Gesichtsfeldparametern MD und PSD, im systolischen und diastolischen Blutdruck, in der Größe der Exkavation (cup-to-disc-Ratio horizontal und vertikal) und im mittleren arteriellen Blutdruck MAD.

Die Normalprobanden waren signifikant jünger als die Patienten mit Glaukom (POWG und NDG). Der Unterschied zwischen POWG und NDG war nicht signifikant.

Bezüglich des Geschlechts waren in der Gruppe POWG mehr männliche und in den Gruppen NDG und Normalprobanden mehr weibliche Probanden.

Glaukompatienten hatten einen signifikant schlechteren Visus als die Normalprobanden. Bei der Refraktion als sphärisches Äquivalent fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Diagnosegruppen.

Der aktuelle Augendruck der Patienten mit POWG lag signifikant höher als bei NDG-Patienten und Normalprobanden. Im Vergleich zwischen der Gruppe NDG zu den Normalprobanden ergab sich zwar für erstere der höhere Wert, allerdings war der Unterschied nicht signifikant.

Bezüglich des höchsten je gemessenen Augendruckes wurde bei der Gruppe POWG der höchste Wert gemessen. Er unterschied sich signifikant von den NDG-Patienten und den Normalprobanden. Der Druckwert der Normalprobanden war zudem signifikant niedriger als bei der Gruppe NDG.

Der systolische Blutdruck war bei Normalprobanden signifikant niedriger als bei Patienten der beiden anderen untersuchten Gruppen. Er war außerdem bei Patienten mit POWG signifikant höher als bei Patienten mit NDG [52].

Beim diastolischen Blutdruck lagen die Unterschiede ebenfalls zwischen den Normalprobanden und den beiden anderen Gruppen. Zwischen POWG und NDG war die Druckdifferenz jedoch nicht wie beim systolischen Blutdruck signifikant.

Beim mittleren arteriellen Blutdruck lagen die Verhältnisse ebenso wie beim systolischen Blutdruck. Die Normalprobanden zeigten signifikant niedrigere Werte als die anderen Gruppen und zusätzlich unterschieden sich noch POWG und NDG signifikant.

Die Pulsschlagzahl war bei Patienten mit NDG am höchsten und unterschied sich signifikant von den Gruppen POWG und Normalprobanden[52].

Bezüglich des Perfusionsdruckes unterschieden sich die drei Gruppen nicht signifikant.

4.2 Morphologische Daten

Die Werte der Cup-to-disc-Ratio waren beim Glaukom (POWG und NDG) signifikant höher als bei den Normalprobanden, sowohl bei der horizontalen als auch bei der vertikalen Messung. Beim POWG fanden sich niedrigere Werte als beim NDG, allerdings war der Unterschied nur bei der horizontalen Messung signifikant.

Unter den drei Gruppen fand sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Durchmessers der Arteriolen. Bei den Glaukompatienten war der Durchmesser der Arteriole gegenüber den Normalprobanden signifikant vergrößert, beim Durchmesser der Venole fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abbildung 6, 7).

Tabelle 3: Größe der Exkavation als Cup-to-disc-Ratio und Durchmesser der arteriellen und venösen temporalen Netzhautgefäße in den einzelnen Gruppen (primäres Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und Normalprobanden), Mittelwert \pm Standardabweichung

| | POWG | NDG | Normalprobanden | Signifikanz (1) |
|--|------------------|------------------|------------------------|------------------------|
| Cup-to-disc-Ratio (horizontal) | 0,7 \pm 0,1 | 0,8 \pm 0,1 | 0,4 \pm 0,3 | p<0,0001 |
| Cup-to-disc-Ratio (vertikal) | 0,7 \pm 0,2 | 0,8 \pm 0,1 | 0,4 \pm 0,3 | p<0,0001 |
| Durchmesser Arteriole (μm) | 90,5 \pm 11,8 | 93,3 \pm 14,1 | 100,6 \pm 12,6 | p=0,0004 |
| Durchmesser Venole (μm) | 136,7 \pm 19,0 | 146,2 \pm 71,4 | 138,4 \pm 16,2 | p=0,5193 |

(1) Anova Varianzanalyse

Tabelle 4: Einzelsignifikanzen der drei Diagnosegruppen

| | POWG Normal | POWG-NDG | Normal-NDG |
|---|--------------------|-----------------|-------------------|
| Cup-to-disc-Ratio (horizontal) (1) | p<0,0001 | p=0,0497 | p<0,0001 |
| Cup-to-disc-Ratio (vertikal) (1) | p<0,0001 | n.s. | p<0,0001 |
| Durchmesser Arteriole (1) | p=0,0002 | n.s. | p=0,0052 |
| Durchmesser Venole (1) | n.s. | n.s. | n.s. |

(1) Anova Varianzanalyse

n.s.= nicht signifikant

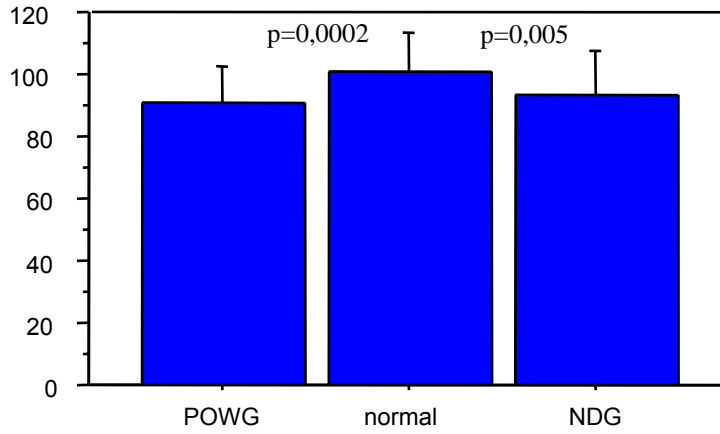


Abb. 6: Durchmesser der Arteriole der drei untersuchten Gruppen

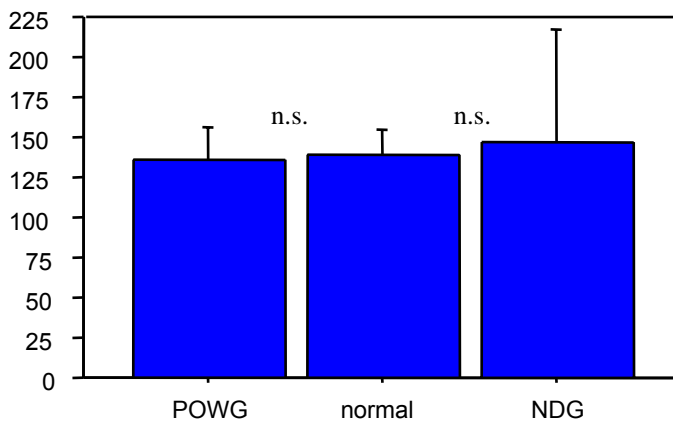


Abb. 7: Durchmesser der Venole der drei untersuchten Gruppen

4.3 Gesichtsfelduntersuchung

Die Gesichtsfeldparameter Mean Deviation (MD) und Pattern Standard Deviation (PSD) unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen. Bei beiden Standardparametern wiesen Glaukomenten signifikante Unterschiede zu den Normalprobanden auf. Zwischen POWG und NDG lag kein signifikanter Unterschied [48, 111].

Tabelle 5: Gesichtsfeldstandardparameter der Weiß/Weiß-Perimetrie in den einzelnen Gruppen, Mittelwert \pm Standardabweichung

| | POWG | NDG | Normal- probanden | Signifikanz (1) |
|-----------------|-----------------|----------------|------------------------------|------------------------|
| MD (dB) | -10,2 \pm 9,2 | -7,7 \pm 6,6 | -1,0 \pm 1,0 | p<0,0001 |
| PSD (dB) | 7,2 \pm 4,0 | 7,7 \pm 4,3 | 1,8 \pm 0,4 | p<0,0001 |

(1) Anova Varianzanalyse

4.4 Arteriovenöse Passagezeit

Aus den Fluoreszein-Angiographien der untersuchten Patienten wurden Dilutionskurven erstellt, aus denen die arteriovenöse Passagezeit (AVP) graphisch bestimmt werden kann. Die AVP wurde getrennt für die oberen und unteren Arteriolen und Venolen ausgewertet und anschließend daraus der Mittelwert gebildet.

Glaukomenten (POWG und NDG) hatten eine signifikant verlängerte arteriovenöse-Passagezeit im Vergleich zu den Normalprobanden. Zwischen POWG und NDG fand sich kein signifikanter Unterschied (Abbildung 8).

Tabelle 6: Die arteriovenösen Passagezeiten der drei Einzelgruppen,Mittelwert \pm Standardabweichung

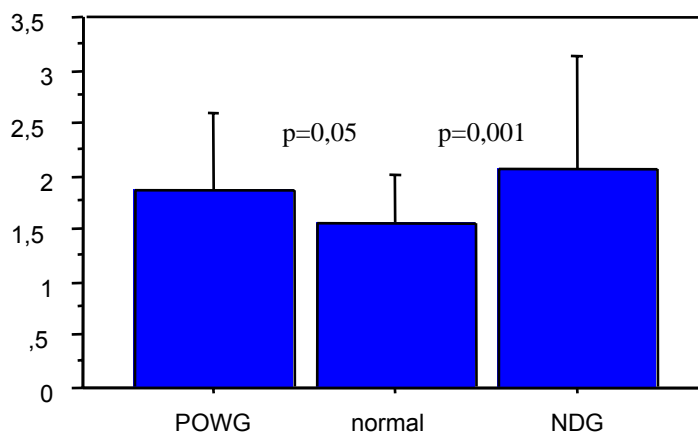
| | POWG | NDG | Normal-probanden | Signifikanz (1) |
|-----------------------|---------------|---------------|-------------------------|------------------------|
| AVP Mittelwert | 1,9 \pm 0,7 | 2,1 \pm 1,0 | 1,6 \pm 0,5 | p=0,0049 |

(1) Anova Varianzanalyse

Tabelle 7: Einzelsignifikanzen der drei Diagnosegruppen

| | POWG- Normal | POWG- NDG | Normal- NDG |
|------------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|
| AVP- Mittelwert (1) | p=0,0479 | n.s. | p=0,0013 |

(1) Anova Varianzanalyse

**Abb. 8:** Mittelwert der arteriovenösen-Passagezeit der drei untersuchten Gruppen

4.5 Steigung der Dilutionskurven

Beim Vergleich der Steigungswerte der Dilutionskurven fand man die höchsten Werte in der Gruppe der Normalprobanden. Glaukumpatienten zeigten geringere Steigungswerte, der Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Lediglich der Steigungswert der Venole brachte signifikant höhere Werte für die Gruppe der Normalprobanden im Vergleich zur Gruppe POWG (Abbildung 9, 10).

Das Bestimmtheitsmaß R^2 zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen.

Tabelle 8: Steigungswerte und Bestimmtheitsmaße R^2 der Dilutionskurven von Arteriole und Venole der drei Patientengruppen, Mittelwert \pm Standardabweichung

| | POWG | NDG | Normal-probanden | Signifikanz (1) |
|--|-----------------|-----------------|-------------------------|----------------------------|
| Steigung Arteriole | 22,3 \pm 22,0 | 23,1 \pm 18,9 | 27,7 \pm 19,6 | p=0,3544 |
| Steigung Venole | 23,6 \pm 14,0 | 28,1 \pm 19,4 | 36,8 \pm 22,9 | p=0,0052 |
| Bestimmtheitsmaß R^2 Arteriole | 0,95 \pm 0,06 | 0,94 \pm 0,08 | 0,94 \pm 0,10 | p=0,9396 |
| Bestimmtheitsmaß R^2 Venole | 0,97 \pm 0,04 | 0,96 \pm 0,04 | 0,97 \pm 0,07 | p=0,8175 |

(1) Anova Varianzanalyse

Tabelle 9: Einzelsignifikanzen der Steigungswerte von Arteriole und Venole der drei Diagnosegruppen

| | POWG- Normal | POWG- NDG | Normal- NDG |
|------------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|
| Steigung Arteriole (1) | n.s. | n.s. | n.s. |
| Steigung Venole (1) | p=0,0016 | n.s. | n.s. |

(1) Anova-Varianzanalyse

n.s.: nicht signifikant

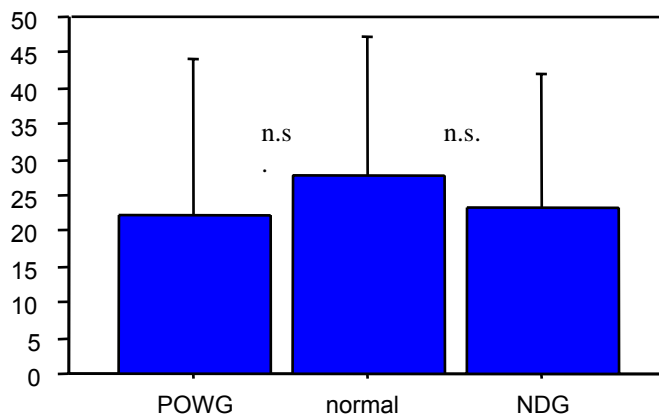


Abb. 9: Steigung der Arteriole der Dilutionskurven der drei untersuchten Gruppen

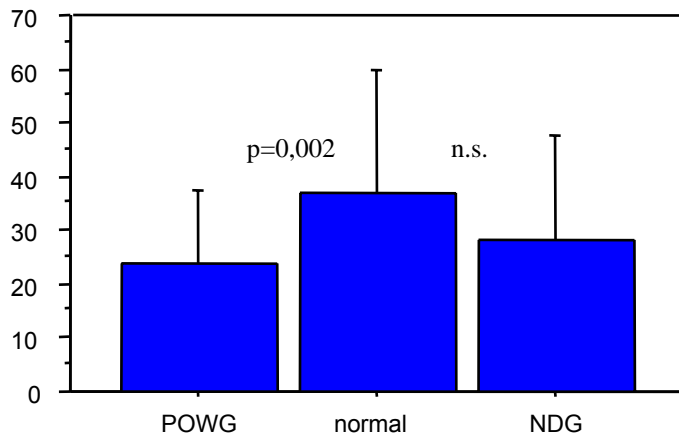


Abb. 10: Steigung der Venole der Dilutionskurven der drei untersuchten Gruppen

4.6 Fluoreszein-Füllungszeit

Die Fluoreszein-Füllungszeit der Arteriole zeigte für Glaukompatienten signifikant höhere Werte als für die Normalprobanden, wobei zwischen POWG und NDG kein signifikanter Unterschied bestand.

Die Füllungszeit der Venole zeigte ähnliche Verhältnisse wie die der Arteriole, ein signifikanter Unterschied ließ sich jedoch lediglich zwischen POWG-Patienten und Normlaprobanden feststellen (Abbildung 11, 12).

Tabelle 10: Fluoreszein-Füllungszeiten von Arteriole und Venole in Sekunden,
Mittelwert \pm Standardabweichung

| | POWG | NDG | Normalprobanden | Signifikanz (1) |
|---|-----------------|-----------------|------------------------|----------------------------|
| Fluoreszein-Füllungszeit Arteriole (s) | 3,31 \pm 1,31 | 3,28 \pm 1,28 | 2,7 \pm 1,04 | p=0,0253 |
| Fluoreszein-Füllungszeit Venole (s) | 3,47 \pm 1,05 | 3,23 \pm 1,0 | 2,84 \pm 1,04 | p=0,0134 |

(1) Anova Varianzanalyse

Tabelle 11: Einzelsignifikanzen der Fluoreszein-Füllungszeit von Arteriole und Venole
der drei Diagnosegruppen

| | POWG- Normal | POWG- NDG | Normal- NDG |
|---|-------------------------|----------------------|------------------------|
| Fluoreszein- Füllungszeit Arteriole (1) | p=0,0143 | n.s. | p=0,0419 |
| Fluoreszein- Füllungszeit Venole (1) | p=0,0039 | n.s. | n.s. |

(1) Anova Varianzanalyse

n.s.= nicht signifikant

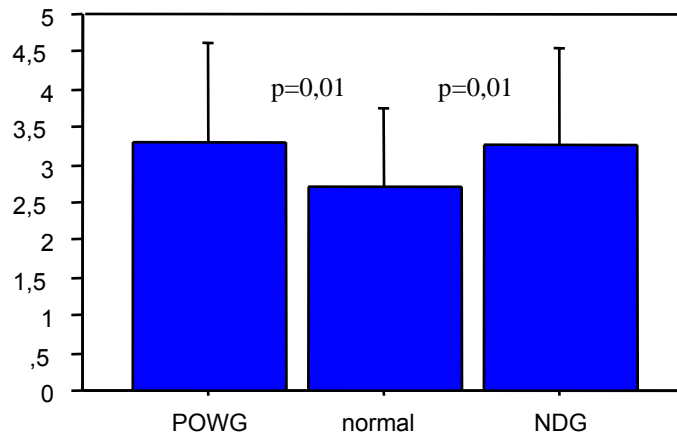


Abb. 11: Fluoreszein-Füllungszeit der Arteriole der drei untersuchten Gruppen

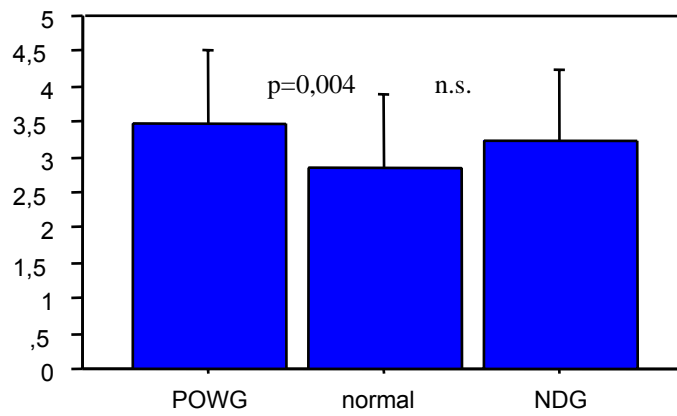


Abb. 12: Fluoreszein-Füllungszeit der Venole der drei untersuchten Gruppen

4.7 Primäres Offenwinkel- (POWG) und Normaldruckglaukom (NDG)

Der direkte Vergleich zwischen primärem Offenwinkel- und Normaldruckglaukom zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, des Visus, der Gesichtsfeldparameter, der Refraktion, des Perfusionsdruckes, der arteriovenösen Passagezeit, des Durchmessers, der Steigung, des Bestimmtheitsmaßes R^2 und der Fluoreszein-Füllungszeit der Arteriolen und Venolen.

Die arteriovenöse Passagezeit gibt die Dauer zwischen dem Einstrom des Fluoreszeins in die Arteriole und dem Erreichen der korrespondierenden Venole an. Sie entspricht somit der kürzesten Passage des Blutes durch das retinale Kapillarbett und gilt als Parameter für die retinale Durchblutung. Die in dieser Studie bestimmten Werte unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Glaukompatienten mit primärem Offenwinkel- und Normaldruckglaukom.

Die Steigung der Dilutionskurven und die Fluoreszein-Füllungszeit gelten als Maß für den Fluss bzw. die Fließgeschwindigkeit des Blutes. Im Gegensatz zum Steigungswert, der als relatives Maß für den Blutfluss interpretiert wird, ist die Fluoreszein-Füllungszeit ein von brechenden Medien und der Aufnahmequalität unabhängiger Zeitwert, der für die interindividuelle Vergleichbarkeit besser geeignet ist. Bei beiden Werten finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Glaukomformen POWG und NDG.

Aktueller und höchster Augeninnendruck waren beim POWG signifikant größer als beim NDG.

NDG-Patienten hatten einen signifikant höheren Puls als POWG-Patienten.

Die Cup-to-disc-Rationes waren beim NDG größer als beim POWG, allerdings nur in der horizontalen Messung signifikant.

Die systolische und diastolische Blutdruckmessung ergab beim POWG die höheren Werte, der Unterschied beim systolischen Wert war signifikant. Der mittlere arterielle Blutdruck war ebenfalls beim POWG signifikant größer als beim NDG.

4.8 Korrelationen

Der Arterioldurchmesser korrelierte signifikant mit der Steigung der Arteriole, der Venole und mit der arteriellen und der venösen Fluoreszein-Füllungszeit. Keine Korrelation bestand zwischen dem Arterioldurchmesser und dem Mittelwert der arteriovenösen Passagezeit.

Der Venoldurchmesser korrelierte signifikant mit dem Mittelwert der arteriovenösen Passagezeit, nicht aber mit der Steigung der Arteriole und Venole und der arteriellen und venösen Fluoreszein-Füllungszeit (Tabelle 12).

Zwischen dem Alter der Patienten und der arteriovenösen Passagezeit bestand keine Korrelation. Das Patientenalter korrelierte signifikant mit der arteriellen und venösen Steigung und den arteriellen und venösen Fluoreszein-Füllungszeiten (Tabelle 13).

Eine statistisch signifikante Korrelation bestand zwischen der arteriellen Steigung und der arteriellen und venösen Fluoreszein-Füllungszeit. Bei der Steigung der Vene war die Korrelation zur arteriellen und zur venösen Fluoreszein-Füllungszeit ebenfalls signifikant (Tabelle 14).

Die Abbildungen 13 –18 stellen signifikante Korrelationen graphisch dar.

Tabelle 12: Korrelationen der Durchmesser von Arteriole und Venole, Signifikanz (p-Werte), Korrelationskoeffizient r

| | Durchmesser Arteriole | | Durchmesser Venole | |
|---------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | p-Werte | Korrelationskoeffizient | p-Werte | Korrelationskoeffizient |
| Steigung Arteriole | p=0,005 | 0,254 | n.s. | |
| Steigung Venole | p<0,0001 | 0,371 | n.s. | |
| FFT Arteriole | p=0,0024 | -0,273 | n.s. | |
| FFT Venole | p=0,0014 | -0,286 | n.s. | |
| AVP Mittelwert | n.s. | | p=0,0095 | 0,235 |

n.s.= nicht signifikant

FFT= Fluoreszein-Füllungszeit

AVP= arteriovenöse Passagezeit

Tabelle 13: Korrelationen des Patientenalters, Signifikanz (p-Werte), Korrelationskoeffizient r

| | Alter | |
|---------------------------|--------------|-------------------------|
| | p-Werte | Korrelationskoeffizient |
| AVP Mittelwert | n.s. | |
| Steigung Arteriole | 0,0015 | -0,283 |
| Steigung Venole | 0,0005 | -0,308 |
| FFT Arteriole | 0,0024 | 0,270 |
| FFT Venole | 0,0027 | 0,267 |

AVP= arteriovenöse Passagezeit

FFT= Fluoreszein-Füllungszeit

Tabelle 14: Korrelationen der arteriellen und venösen Steigung der Dilutionskurven, Signifikanz (p-Werte) und Korrelationskoeffizient r

| | Steigung Arteriole | | Steigung Venole | |
|----------------------|--------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|
| | p-Werte | Korrelationskoeffizient | p-Werte | Korrelationskoeffizient |
| FFT Arteriole | p<0,0001 | -0,585 | p<0,0001 | -0,565 |
| FFT Venole | p<0,0001 | -0,475 | p<0,0001 | -0,711 |

FFT= Fluoreszein-Füllungszeit

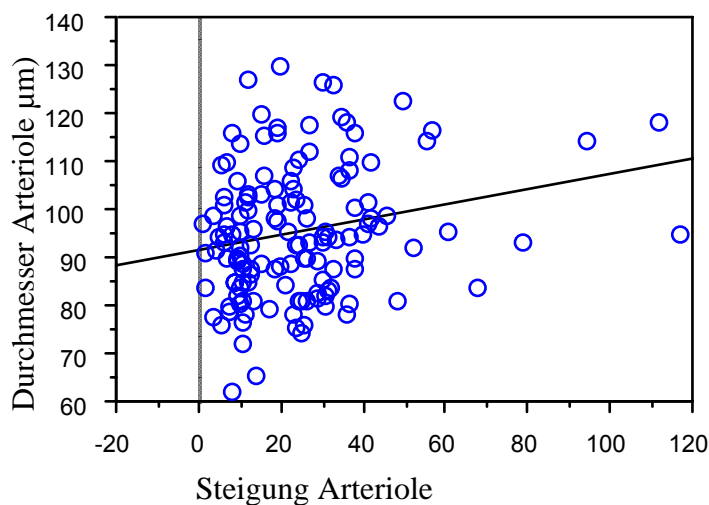


Abb. 13: Darstellung der signifikanten Korrelation zwischen dem Durchmesser der Arteriole und der Steigung der Arteriole ($r = 0,25$)

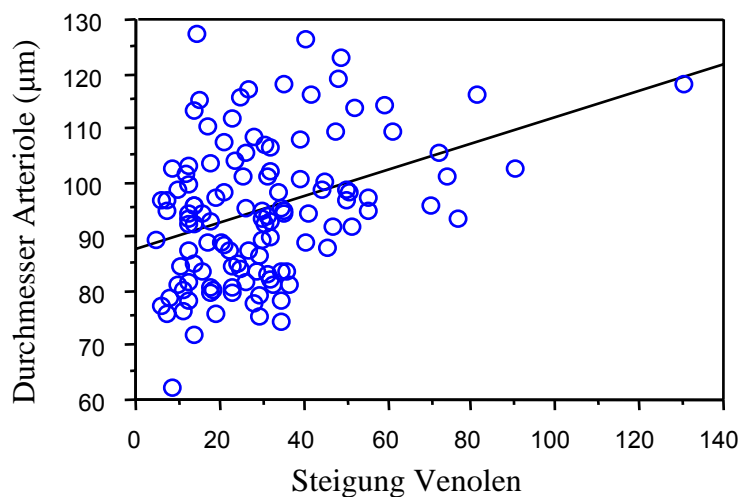


Abb. 14: Darstellung der signifikanten Korrelation zwischen dem Durchmesser der Arteriole und der Steigung der Venole ($r = 0,37$)

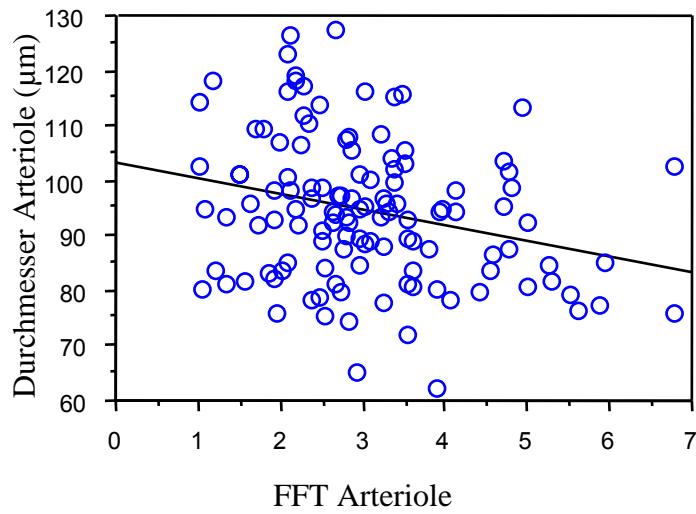


Abb. 15: Darstellung der signifikanten Korrelation zwischen dem Durchmesser der Arteriole und der arteriellen Fluoreszein-Füllungszeit (FFT) ($r = -0,27$)

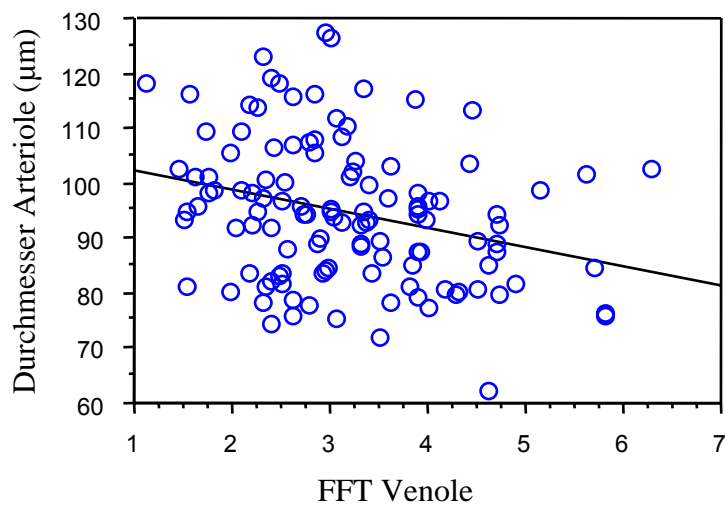


Abb. 16: Darstellung der signifikanten Korrelation zwischen dem Durchmesser der Arteriole und der venösen Fluoreszein-Füllungszeit (FFT) ($r = -0,29$)

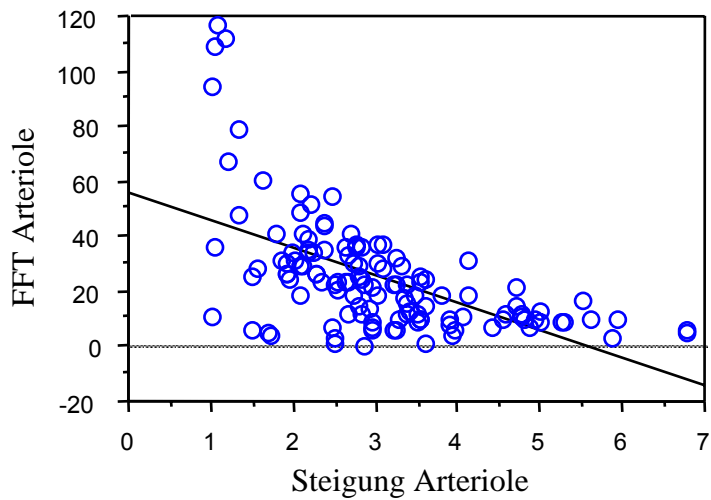


Abb. 17: Darstellung der signifikanten Korrelation zwischen der arteriellen Fluoreszeinfüllungszeit (FFT) und der Steigung der Arteriole ($r = -0,59$)

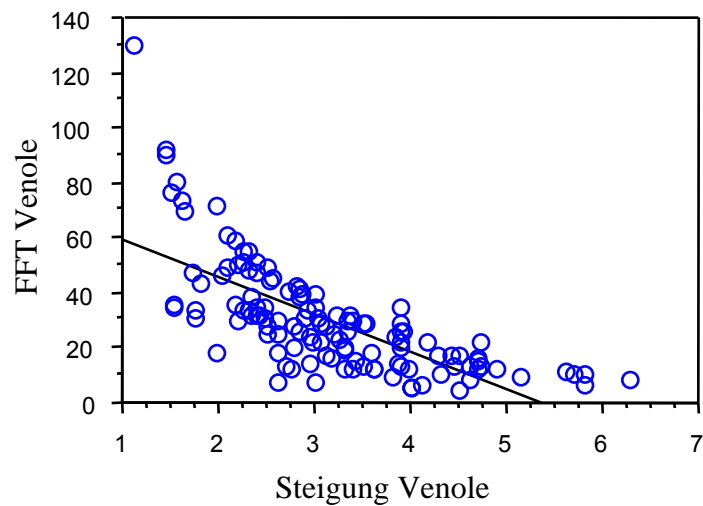


Abb. 18: Darstellung der signifikanten Korrelation zwischen der venösen Fluoreszeinfüllungszeit (FFT) und der Steigung der Venole ($r = -0,71$)

5 Diskussion

5.1 Einleitung

Bei der glaukomatösen Optikusneuropathie finden wir eine veränderte Durchblutungssituation an Sehnervenkopf, Retina und Choroidea. Es ist jedoch unklar, welche Rolle diese Veränderung in der Entwicklung der Glaukomerkrankung spielt.

Erklärungsansätze der Pathogenese lassen sich in vaskuläre und mechanische Theorien unterteilen [23, 109]. Umstritten bleibt, ob vaskuläre Schäden primär entstehen, oder ob es nach mechanischer Schädigung zu einer sekundären Verringerung der Durchblutung kommt.

In dieser Studie wurden mit Hilfe der Video-Fluoreszein-Angiographie verschiedene Parameter des Blutflusses erhoben und ausgewertet. Da die Blutflussmessung am Auge nicht direkt möglich ist, kann für Untersuchungen die indirekte Methode genutzt werden.

Das Patientenkollektiv bestand aus drei Diagnosegruppen: Probanden mit primärem Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und Normalprobanden. Zur Auswertung kamen die jeweiligen Blutflussparameter der Fluoreszein-Angiographie und morphologische und klinische Daten. Besonderes Augenmerk lag auf dem Vergleich zwischen Primärem Offenwinkelglaukom (POWG) und Normaldruckglaukom (NDG).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Klinische Daten

In dieser Studie waren Glaukompatienten signifikant älter als die Normalprobanden. Zwischen POWG- und NDG-Patienten lag kein signifikanter Altersunterschied vor.

In der Literatur finden wir diese Ergebnisse bestätigt [48, 93, 111].

Die Steigung der Dilutionskurven und die Fluoreszein-Füllungszeit der untersuchten Patientengruppen korrelierten signifikant mit dem Alter.

Diese Tatsache stimmt mit Untersuchungen überein, die besagen, dass mit zunehmendem Alter und längerer Erkrankungsdauer die durch die glaukomatöse Optikusneuropathie hervorgerufenen Schäden stärker werden.

Der Perfusionsdruck zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Somit werden die dynamischen Parameter der Fluoreszein-Angiographie unter den Gruppen vergleichbar.

Bezüglich der systemischen Medikation (siehe 3.1 Patientenkollektiv) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen POWG und NDG. Auch die Risikofaktoren (Blutdruck, Nikotin, Familienanamnese) für eine Glaukomerkrankung unterschieden sich bei diesen Gruppen nicht signifikant. Studien belegen, daß der Blutfluss vom Blutdruck abhängig ist [27]. Rauchen fördert die Erhöhung des intraokularen Drucks [6], welcher als Hauptrisikofaktor der glaukomatösen Optikusneuropathie anzusehen ist [12, 27] und die Durchblutung beeinflusst.

Systemische Medikation und Risikofaktoren scheinen bei dieser Arbeit somit keinen wesentlichen Einfluß auf morphologische und dynamische Veränderungen bei Glaukom zu haben.

5.2.2 Morphologische Daten

In dieser Studie wurden die Durchmesser der peripapillären Netzhautgefäße und die Größe der Papille als horizontale und vertikale Cup-to-Disc Rationes ausgewertet und zwischen den drei Diagnosegruppen verglichen. Der Arterioldurchmesser zeigte bei Glaukompatienten signifikant kleinere Werte [58]. In der Literatur wird dies als sekundärer Effekt der Erkrankung interpretiert. Beim Venolendurchmesser ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ausmachen. Geringere Gefäßdurchmesser bewirken neben anderen Faktoren eine Durchblutungsminderung.

Die Cup-to-disc Rationes waren bei Glaukompatienten signifikant vergrößert. Im Vergleich zwischen POWG und NDG waren die Werte beim NDG größer, bei der horizontalen Messung ist der Unterschied sogar signifikant.

In der Literatur deuten neuere Studien zunehmend auf morphologische Ähnlichkeiten zwischen POWG und NDG hin [48, 111].

5.2.3 Gesichtsfelduntersuchung

Glaukompatienten zeigten anhand der Gesichtsfeldparameter Mean Deviation (MD) und Pattern Standard Deviation (PSD) den größeren Gesichtsfeldschaden. Der Unterschied zur Gruppe der Normalprobanden war signifikant. Kein signifikanter Unterschied war jedoch zwischen POWG und NDG festzustellen. Auch andere Studienergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen primärem Offenwinkel- und Normaldruckglaukom bezüglich der Gesichtsfeldparameter MD und PSD [48, 111].

Bezüglich des funktionellen Glaukomschadens sind POWG und NDG somit strukturgleich. Die Patienten befinden sich in einem vergleichbaren Stadium der Glaukomerkrankung. Studien haben gezeigt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Blutflussminderung und Gesichtsfeldverlust besteht [25, 63, 96].

5.2.4 Arteriovenöse Passagezeit

Die arteriovenöse Passagezeit ist die Zeit zwischen dem ersten Anfluss des Fluoreszeins in der Arteriole und in der entsprechenden Venole, das heißt, sie spiegelt die kürzeste Zirkulationszeit über das Kapillarbett wider [106]. Der Mittelwert der arteriovenösen Passagezeit (AVP) wurde aus den jeweiligen Messwerten der temporal oberen und unteren Gefäße berechnet.

In dieser Studie zeigt der Mittelwert der arteriovenösen Passagezeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen POWG und NDG. Im Vergleich dieser Gruppen zu den Normalprobanden ist die AVP signifikant verlängert.

Bereits in anderen Studien wurde für Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom eine verlängerte AVP festgestellt [20, 25, 108, 109]. Bei Patienten mit Normaldruckglaukom liegen sowohl Studienergebnisse mit verlängerter arteriovenöser Passagezeit [4, 109] als auch mit unveränderten Passagezeiten im Vergleich zu Normalprobanden vor [20].

Bei asymmetrischem Gesichtsfeldschaden ist beim NDG die arteriovenöse Passagezeit für das Gesichtsfeld mit größerem Schaden verlängert [107, 109, 112].

Eine Verringerung der AVP bedeutet eine Blutflussminderung im Bereich der Mikrozirkulation und steht somit im Zusammenhang mit einem funktionellen Glaukomschaden. Diese Blutflußminderung führt zu zunehmendem Gesichtsfeldverlust

und unterstützt somit die vaskuläre Theorie der Pathogenese [109]. Der Blutfluss ist abhängig vom Blutdruck, der vaskulären Resistenz und der Blutviskosität [27, 91]. Bei der Blutflussregulation spielen metabolische, myogene, neurogene, humorale und endotheliale Mechanismen eine Rolle [27]. Studien zeigten Korrelationen zwischen reduziertem Blutdruck und verringertem Blutfluss [96].

Ursachen für eine verlängerte arteriovenöse Passagezeit können in einem schlechten venösen Abfluss durch die Lamina cribrosa, in einer erschwerten Passage des Kapillarnetzes durch eine Verringerung der Kapillardichte und in einem verlangsamten Anstrom des Blutes in den Arteriolen liegen.

In dieser Studie fanden sich beim Venulendurchmesser keine signifikanten Unterschiede unter den drei Diagnosegruppen. Die Arteriulendurchmesser waren bei Glaukompatienten signifikant verringert. Mittlere arterielle Durchblutung, systolischer und diastolischer Blutdruck waren bei Normalprobanden signifikant niedriger als bei Glaukompatienten, der Perfusionsdruck zeigte keine signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse sprechen für eine verschlechterte Mikrozirkulation durch Verringerung der Kapillardichte als Ursache für die verlängerte arteriovenöse Passagezeit.

5.2.5 Steigung der Dilutionskurven und Fluoreszein-Füllungszeit

Die Steigung der Dilutionskurven ist ein klinischer Parameter für den Blutfluss (siehe Kapitel 3.2.4.2).

Glaukompatienten zeigten im Vergleich zu den Normalprobanden deutlich geringere Steigungswerte der Dilutionskurven [25, 51, 70, 109]. Signifikant geringer war jedoch nur der venöse Steigungswert der POWG-Patienten im Vergleich zu den Normalprobanden.

Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien überein, die besagen, dass die Blutfließgeschwindigkeit der Glaukompatienten im Vergleich zu den Normalprobanden reduziert ist [25, 51, 54, 64, 108]. Zwischen den Gruppen POWG und NDG fand sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied in der Steigung der Dilutionskurven. Dies wird von anderen Autoren bestätigt [54, 64, 110].

Ob die Verringerung der Blutfließgeschwindigkeit Ursache oder Konsequenz der Erkrankung ist, ist noch unklar [54]. Sie steht in jedem Fall im Zusammenhang mit zunehmendem Gesichtsfeldverlust [25, 96], zunehmenden Füllungsdefekten und einer

Verringerung der Kapillarzahl [63] und unterstützt somit die vaskuläre Theorie der Pathogenese [109].

Die Steigungswerte von Arteriole und Venole korrelierten signifikant mit dem Durchmesser der Arteriole, dem Alter der Patienten und den arteriellen und venösen Fluoreszein-Füllungszeiten.

Bei der Auswertung der Steigungswerte der Dilutionskurven muss die interindividuelle Vergleichbarkeit beachtet werden.

Zum einen sind die erhaltenen Werte abhängig von der Qualität und Einstellung der Video-Fluoreszein-Angiographie und von den Eigenschaften des untersuchten Auges. Das Bestimmtheitsmaß R^2 gibt für die Steigung die Streuung der Werte an und dient so als Qualitätsparameter. Zwischen den vier untersuchten Gruppen finden sich keine signifikanten Unterschiede dieses Bestimmtheitsmaßes.

Zum anderen liegt die Eindringtiefe des Argonlasers bei 30 μm und lässt nicht die Erfassung der gesamten Blutsäule zu. Da lediglich der laminare Randstrom und Teile des zentralen Stroms zur Auswertung kommen, müsste dieser zur optimalen Vergleichbarkeit bei jedem Patienten eine identische Breite aufweisen. Diese Unabhängigkeit des laminaren Randstromes vom Gefäßdurchmesser wurde von verschiedenen Autoren beschrieben, seine effektive Breite bleibt umstritten [42, 72, 90].

Die Fluoreszein-Füllungszeit ist ein relativer Parameter der Blutflussgeschwindigkeit (siehe Kapitel 3.2.4.2). Da die Fluoreszein-Füllungszeit lediglich den Zeitwert des 25-75%igen Anstiegs der Dilutionskurve darstellt, ist sie weitgehend unabhängig von der Durchführung und der Qualität der Fluoreszein-Angiographie und scheint somit für die interindividuelle Vergleichbarkeit besser geeignet.

Bei der Fluoreszein-Füllungszeit erhielten Glaukompokatienten signifikant höhere Werte als die Gruppe der Normalprobanden [25, 51, 54, 64, 70, 108, 109].

Auch in der Literatur wird angegeben, dass die Blutflussgeschwindigkeit der Glaukompokatienten im Vergleich zu den Normalprobanden reduziert ist [25, 51, 54, 64, 108]. Für die Fluoreszein-Füllungszeit fand sich zwischen den Gruppen POWG und NDG in dieser Studie kein signifikanter Unterschied. Dies findet man bei anderen Autoren bestätigt [54, 64, 97].

Die arteriellen und venösen Fluoreszein-Füllungszeiten korrelierten signifikant mit dem Alter der Patienten, dem Durchmesser der Arteriolen und der Steigung der Dilutionskurven.

Mit Hilfe der Steigungswerte der Dilutionskurven und der Fluoreszein-Füllungszeit kann die Fließgeschwindigkeit des Blutes beurteilt werden. Da bei Glaukompatienten geringere Steigungswerte und längere Fluoreszein-Füllungszeiten bei kleineren arteriellen Gefäßdurchmessern festgestellt wurden, ist von einer Minderung der Durchblutung auszugehen [54]. Die Versorgungssituation der Nervenfasern ist verschlechtert. Vaskuläre Unregelmäßigkeiten sind Ursache oder Folge von Nervenzellschäden [108]. Bei Störung der Zirkulation und erhöhtem Augeninnendruck ist die Autoregulation beeinträchtigt [86]. Eine fehlende Autoregulation ist günstig für die Progression der Erkrankung [108]. Es kommt zu Ischämien des Sehnervenkopfes, die mit einem Gesichtsfeldverlust einhergehen [39]. Diese vaskuläre Theorie der Pathogenese der glaukomatösen Optikusneuropathie wird eher dem Normaldruckglaukom zugeschrieben [5, 84, 110].

5.2.6 Primäres Offenwinkel-(POWG) und Normaldruckglaukom (NDG)

Der spezielle Vergleich der Studienergebnisse des primären Offenwinkel- und Normaldruckglaukoms macht Ähnlichkeiten zwischen beiden Glaukomformen deutlich [35, 48, 51, 53, 64, 83, 84, 111].

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, des Visus, der Gesichtsfeldparameter MD und PSD, der Refraktion, des Perfusionsdruckes, der arteriovenösen Passagezeit, der Durchmesser der Gefäße, der Steigung der Dilutionskurven, des Bestimmtheitsmaßes R^2 und der Fluoreszein-Füllungszeit [48, 51, 64, 84, 111].

Obwohl der Augeninnendruck bei Patienten mit POWG im Vergleich zum NDG signifikant größer ist, ist die Durchblutungsverschlechterung bei beiden Glaukomformen gleich [64].

Eine weitere detaillierte Untersuchung der Durchblutungssituation bei Glaukom scheint sinnvoll.

In der Literatur finden wir andererseits, dass beim NDG die Minderung der Sehnervendurchblutung stärker mit dem Gesichtsfeldverlust korreliert als beim POWG [112], auch wenn zwischen POWG und NDG keine Unterschiede bezüglich der Blutflussparameter und der Gesichtsfelddefekte bestehen. Außerdem besteht beim NDG eine Beziehung zwischen Gesichtsfeldverlust und der vaskulären Resistenz [110].

Bei der Untersuchung der Sehnervenatrophie beim POWG und NDG wurden verschiedene Atrophieformen festgestellt [29]. Dieses Ergebnis weist eher auf eine unterschiedliche Pathogenese der beiden Glaukomformen hin.

Ein weiterer Unterschied zwischen POWG und NDG wird in der Literatur beim Vergleich der nächtlichen Blutdrucksenkung diskutiert. Zwar sind die Senkungen bei Glaukopatienten insgesamt größer als bei den Normalprobanden, jedoch ist das Ausmaß der Senkung beim NDG stärker als beim POWG [62]. Diese nächtliche Hypotension spielt eine Rolle in der Entwicklung der glaukomatösen Optikusneuropathie [45].

Auch die verringerte Erythrozytenaggregation wird stärker mit dem NDG als mit dem POWG assoziiert [60].

Bezüglich der Pathogenese der glaukomatösen Optikusneuropathie werden dem primären Offenwinkelglaukom eher mechanische Ursachen und dem Normaldruckglaukom eher vaskuläre Ursachen zugeschrieben [5, 12, 24, 27, 35, 43, 80].

Die Ergebnisse dieser Studie weisen jedoch darauf hin, dass vaskuläre Faktoren sowohl beim NDG als auch beim POWG eine Rolle spielen.

Unser Wissen über die Pathogenese der glaukomatösen Optikusneuropathie bleibt trotz der zahlreichen aus klinischen Untersuchungen hervorgehenden Daten eingeschränkt. Die Bedeutung der vaskulären Faktoren, insbesondere für die Progression der glaukomatösen Optikusneuropathie muss durch prospektive Studien untersucht werden.

5.3 Diskussion der Methoden

Die in dieser Studie angewandte Video-Fluoreszein-Angiographie mit dem Scanning Laser Ophthalmoskop ist eine objektive Methode zur Untersuchung der Blutflussparameter [27, 41, 106]. Mit Hilfe der Angiographie sind hämodynamische Messungen möglich, zusätzlich kann die Morphologie des Sehnervenkopfes (Gefäßdurchmesser, Kapillardichte) beurteilt werden [40]. Neben Studienzwecken bietet die Video-Fluoreszein-Angiographie die Möglichkeit zur Routineuntersuchung von retinaler Hämodynamik. Einschränkungen bestehen in der Qualität der Aufnahme und der Frequenz des Videorecorders [106].

Entscheidend für die Studien ist die Kenntnis der physiologischen Variabilität, wobei die Unterschiede sowohl intra- als auch interindividuell liegen [107].

In Kapitel 3.2.4 wird die Methode zur Erstellung der Dilutionskurve beschrieben. Die Dilutionskurve ist abhängig von der Dauer der Injektion, von der individuellen vaskulären Situation, vom arteriellen und venösen Blutdruck, vom Herzauswurf und von der Resistenz der Lungenvenen [106].

Vor der Angiographie wurden bei jedem Patienten der aktuelle Augeninnendruck, der systolische und diastolische Blutdruck und der Puls gemessen (siehe Kapitel 3.2). Diese Werte können zum Zeitpunkt der Untersuchung durch emotionalen Stress beeinflusst sein [27], zudem unterliegen sie tagesrhythmischen Schwankungen. Da die Übergänge zwischen normalem und erhöhtem intraokularem Druck fließend sind, ist somit auch bei manchen Fällen eine klare Trennung in Gruppen schwierig [27].

Die Gefäßdurchmesser wurden mit Hilfe der Densitometrie bestimmt (siehe Kapitel 3.2.5). Zur Einschätzung der Gefäßgröße ist sie objektiver und zeigt weniger Variabilitäten als andere Methoden [39].

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 149 Fluoreszein-Angiographien ausgewertet und zwischen drei Diagnosegruppen (POWG, NDG, Normalprobanden) verglichen. Besonderes Interesse galt der Betrachtung der Glaukompatienten, um Unterschiede bzw. Ähnlichkeiten zwischen primärem Offenwinkel- und Normaldruckglaukom herauszustellen.

Mit dem Ziel, die Entstehung und Entwicklung der glaukomatösen Optikusneuropathie genauer zu untersuchen, wurden klinische und morphologische Daten, Parameter der Gesichtsfelduntersuchung und die Daten der Fluoreszein-Angiographie (arteriovenöse Passagezeit, Steigung der Dilutionskurven und Fluoreszein-Füllungszeit) ausgewertet.

Zur Pathogenese der Glaukomerkrankung gibt es in der Literatur mechanische und vaskuläre Erklärungsansätze.

Nach der vaskulären Theorie liegen Perfusionsänderungen und eine Minderperfusion des Sehnerven vor. Ob diese primär entstehen oder sekundäre Folge einer Augeninnendruckerhöhung sind, bleibt umstritten.

Allgemein wird das primäre Offenwinkelglaukom eher mechanischen Theorien und das Normaldruckglaukom eher vaskulären Theorien zugeordnet.

In dieser Studie wurde die retinale Zirkulation mit Hilfe der arteriovenösen Passagezeit beurteilt. Sie war bei Glaukompatienten signifikant verlängert. Zwischen POWG und NDG lag kein signifikanter Unterschied.

Zur Beurteilung des relativen Blutflusses und der Blutfließgeschwindigkeit dienten die Steigung der Dilutionskurven und die Fluoreszein-Füllungszeit. Letztere gilt als helligkeits- und qualitätsunabhängiger Wert und ist für die interindividuelle Vergleichbarkeit besser geeignet. Glaukompatienten zeigten verringerte Steigungswerte und verlängerte Fluoreszein-Füllungszeiten als die Gruppe der Normalprobanden. Zwischen POWG und NDG fanden sich auch hier keine signifikanten Unterschiede.

Obwohl Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom im Vergleich zu Patienten mit Normaldruckglaukom einen signifikant erhöhten Augeninnendruck aufwiesen, war die Durchblutungsverschlechterung bei beiden Gruppen gleich.

Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass vaskuläre Ursachen sowohl beim Normaldruck- als auch beim Offenwinkelglaukom eine Rolle spielen.

Die Beurteilung der retinalen Zirkulation ist somit bei der Untersuchung der glaukomatösen Optikusneuropathie von Bedeutung.

7 Literatur

1. **Anderson DR:** Glaucoma: The Damage Caused by Pressure, XLVI Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 485-495
2. **Archer DB, Ernest JT, Krill AE:** Retinal, Choroideal and Papillary Circulation under Conditions of Induced Ocular Hypertension. *Am J Ophthalmol* 1972; 73 (6): 834-845
3. **Arend O, Remky A, Harris A:** Retinal Hemodynamics in Normal Tension Glaucoma. In: *Current Concepts on Ocular Blood Flow in Glaucoma*, edited by LE Pillunat, A Harris, DR Anderson and EL Greve, Kugler Publications The Hague, The Netherlands 1999; pp. 245-249
4. **Arend O, Remky A, Plange N, Martin BJ, Harris A:** Capillary density and retinal diameter measurements and their impact on altered retinal circulation in glaucoma: a digital fluorescein angiographic study. *Br J Ophthalmol* 2002; 86 (4); 429-433
5. **Arend O, Remky A, Redbrake C, Arend S, Wenzel M, Harris A:** Retinale Hämodynamik bei Patienten mit Normaldruckglaukom. *Ophthalmologe* 1999; 96: 24-29
6. **Arend O, Remky A, Cantor LB, Harris A:** Altitudinal visual field asymmetry is coupled with altered retinal circulation in patients with normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1008-1012
7. **Ashworth B, Rosen E:** Fluorescence of the Optic Disc in the Late Phase. *Annals Ophthalmol* 1970; 1: 444-451
8. **Baurmann H, Fink H, Cornelius P:** Entoptische Zirkulationsmessungen an den Augen Glaukomkranker. *Klin Monatsbl Augenheilk* 1974; 165: 477-482
9. **Bill A, Törnquist P, Alm A:** Permeability of the intraocular blood vessels. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1980; 100: 322-336
10. **Blumenthal M, Gitter KA, Best M, Galin MA:** Fluorescein Angiography During Induced Ocular Hypertension in Man. *Am J Ophthalmol* 1970; 69 (1): 39-43
11. **Blumenthal M, Best M, Galin A, Gitter KA:** Ocular Circulation: Analysis of the Effect of Induced Ocular Hypertension on Retinal and Choroidal Blood Flow in Man: *Am J Ophthalmol* 1971; 71 (4): 819-825
12. **Chung HS, Harris A, Evans DW, Kagemann L, Garzosi HJ, Martin B:** Vascular Aspects in the Pathophysiology of Glaucomatous Optic Neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1999; 43: S43-S50
13. **Chung HS, Harris A, Kagemann L, Martin B:** Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 466-469

14. **Cioffi GA, van Buskirk EM:** Microvasculature of the Anterior Optic Nerve. *Surv Ophthalmol* 1994; 38: S107-S117
15. **Coleman AL, Quigley HA, Vitale S, Dunkelberger G:** Displacement of the Optic Nerve Head by Acute Changes in Intraocular Pressure in Monkey Eyes. *Ophthalmology* 1991; 98: 35-40
16. **Cristini G:** Common Pathological Basis of the Nervous Ocular Symptoms in Chronic Glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1951; 35: 11-20
17. **Dandona L, Hendrickson A, Quigley HA:** Selective Effects of Experimental Glaucoma on Axonal Transport by Retinal Ganglion Cells to the Dorsal Lateral Geniculate Nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 1593-1599
18. **Delori FC:** Excitation and emission spectrum of fluorescein dye in the human ocular fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1975; 14: 487-492
19. **Delori FC, Fitch KA, Fekete GT, Deupree DM, Weiter JJ:** Evaluation of micrometric and microdensitometric methods for measuring the width of retinal vessel images on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226: 393-399
20. **Duijm HF, Berg TJ, Greve EL:** Central and peripheral arteriovenous passage times of the retina in glaucoma. *Exp Eye Res* 1999; 69 (2): 145-153
21. **Duijm HF, Berg TJ, Greve EL:** A comparison of retinal and choroidal hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997; 123 (5): 644-656
22. **Duijm HF, Rulo AHF, Astin M, Mäepea O, Berg TJ, Greve EL:** Study on Choroidal Blood Flow by Comparison of SLO Fluorescein Angiography and Microspheres. *Exp Eye Res* 1996; 63: 693-704
23. **Eid TE, Spaeth GL, Moster MR, Augsburger JJ:** Quantitative differences between the optic nerve head and peripapillary retina in low-tension and high-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997; 124 (6): 805-813
24. **Fechtner RD, Weinreb RN:** Mechanisms of Optic Nerve Damage in Primary Open Angle Glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 39: 23-42
25. **Findl O, Rainer G, Dallinger S, Dorner G, Polak K, Kiss B, Georgopoulos M, Vass C, Schmetterer L:** Assessment of optic disk blood flow in patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000; 130 (5): 589-596
26. **Fishbein SL, Schwartz B:** Optic Disc in Glaucoma, Topography and Extent of Fluorescein Filling Defects. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1975-1979
27. **Flammer J, Orgül S:** Optic Nerve Blood-Flow Abnormalities in Glaucoma. *Prog Ret Eye Res* 1998; 17(2): 267-289

28. **Fontana L, Poinosawmy D, Bunce CV, O'Brian C, Hitchings RA:** Pulsatile ocular blood flow investigation in asymmetric normal tension glaucoma and normal subjects. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 731-736
29. **Funaki S, Shirakashi M, Abe H:** Parapapillary choroiretinal atrophy and parapapillary avascular area in glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997; 101: 598-604
30. **Garcia-Salinas P, Trope GE, Glynn M:** Blood viscosity in ocular hypertension. *Can J Ophthalmol* 1988; 23 (7): 305-307
31. **Geijssen HC, Greve EL:** Low Tension Glaucoma, Correlation between fluorescein angiographic findings and progression. in: *Ocular Blood Flow in Glaucoma*, edited by GN Lambrou, EL Greve, Kugler & Ghedini Publications Amsterdam, Berkeley, Milano 1989; pp.225-260
32. **Gramer E, Tausch M:** The risk profile of the glaucomatous patient. *Curr Opin Ophthalmol* 1995; 6: 78-88
33. **Grunwald JE, Riva CE, Stone RA, Keates EU, Petrig BL:** Retinal Autoregulation in Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology* 1984; 91 (12): 1690-1694
34. **Grunwald JE, Piltz J, Hariprasad SM, DuPont J:** Optic Nerve and Choroideal Circulation in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39 (12): 2329-2336
35. **Gutteridge IF:** Normal tension glaucoma: diagnostic features and comparisons with primary open angle glaucoma. *Clin Exp Optom* 2000; 83 (3): 161-172
36. **Haeflinger IO, Anderson DR:** Blood Flow Regulation in the Optic Nerve Head. in: *The Glaucomas*, second edition, edited by R Ritch, MB Shields, T Krupin, Mosby St. Louis 1994; pp.189-197
37. **Hamard P, Hamard H, Dufaux J, Quesnot S:** Optic Nerve Head Blood Flow using a laser Doppler velocimeter and hemorheology in primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 449-453
38. **Harris A, Martin BJ, Shoemaker JA:** Regulation of Retinal Blood Flow During Blood Gas Perturbation. *J Glaucoma* 1994; 3: S82-S90
39. **Harris A, Kagemann L, Cioffi GA:** Assessment of Human Ocular Hemodynamics. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 509-533
40. **Harris A, Arend O, Remky A:** Methodische Übersicht der verschiedenen Technologien zur Quantifizierung der okulären Hämodynamik. In: *Fortbildung Glaukom, Band 2, Differentialdiagnose, Therapie, Perspektiven*, edited by LE Pillunat, AG Böhm, K-G Schmidt, G Richard, Enke Verlag Stuttgart 1999; pp.47-62
41. **Harris A, Chung HS, Ciulla TA, Kagemann L:** Progress in Measurement of Ocular Blood Flow and Relevance to Our Understanding of Glaucoma an Age-Related Macular Degeneration. *Prog Ret Eye Res* 1999; 18(5): 669-687

42. **Haynes RH:** Physical basis of the dependence of blood viscosity on tube radius. *Am J Physiol* 1960; 198: 1903-1200
43. **Hayreh SS:** The 1994 Von Sallmann Lecture: The Optic Nerve Head Circulation in Health and Disease. *Exp Eye Res* 1995; 61: 259-272
44. **Hayreh SS:** Blood Supply of the Optic Nerve Head. *Ophthalmologica* 1996; 210: 285-295
45. **Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmermann MB:** Role of Nocturnal Arterial Hypotension in Optic Nerve Head Ischemic Disorders. *Ophthalmologica* 1999; 213: 76-96
46. **Henkind P, Levitzky M:**Angioarchitecture of the optic nerve, I. The Papilla. *Am J Ophthalmol* 1969; 68: 979-986
47. **Hernandez MR, Andrzejewska WM, Neufeld AH:** Changes in the Extracellular Matrix of the Human Optic Nerve Head in Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 180-188
48. **Horikoshi N, Osako M, Tamura Y, Okano T, Usui M:** Comparison of detectability of visual field abnormality by frequency doubling technology in primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2001; 45 (5): 503-509
49. **Jonas JB, Budde WM:** Diagnosis and Pathogenesis of Glaucomatous Optic Neuropathy: Morphological Aspects. *Prog Ret Eye Res* 2000; 19 (1): 1-40
50. **Kaiser HJ, Flammer J, Burckhardt D:** Silent Myocardial Ischemia in Glaucoma Patients. *Ophthalmologica* 1993; 207: 6-8
51. **Karczewicz D, Modrzejewska M, Kuprjanowicz L:** Retinal nerve fiber layer analysis and evaluation of eye blood flow in patients with glaucoma. *Klein Oczna* 2002; 104 (3-4) : 207-210
52. **Kashiwagi K, Hosaka O, Kashiwagi F, Taguchi K, Mochizuki J, Ishii H, Ijiri H, Tamura K, Tsukahara S:** Systemic circulatory parameters. Comparison between patients with normal tension glaucoma and normal subjects using ambulatory monitoring. *Jpn J Ophthalmol* 2001; 45 (4): 388-396
53. **Kerr J, Nelson P, O'Brian C:** A Comparison of Ocular Blood Flow in Untreated Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Am J Ophthalmol* 1998; 126 (1): 42-51
54. **Khan JC, Hughes EH, Tom BD, Diamond JP:** Pulsatile ocular blood flow: the effect of the Valsalva manoeuvre in open angle and normal tension glaucoma: a case report and prospective study. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1089-1092

55. **Koyama T, Matsuo N, Shimizu K, Mihara M, Tsuchida Y, Wolf S, Reim M:** Retinal circulation times n quantitative fluorescein angiography. *Graefes Arch Ophthalmol* 1990; 228: 442-446
56. **Laatikainen L:** Fluorescein Angiographic Studies of the Peripapillary and Perilimbal Regions in Simple, Capsular and Low-Tension Glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1971; Supplementum 111: 7-83
57. **Lachenmayr BJ, Vivell PMO:** Statistical Manipulation of Visual Field Data. In : *Perimetry and its Clinical Correlations*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1993; pp.12-18
58. **Lee SB, Uhm KB, Hong C:** Retinal vessel diameter in normal and primary open angle glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 1998; 12 (1): 51-59
59. **Loebl M, Schwartz B:** Fluorescein Angiographic Defects in Ocular Hypertension. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1980-1984
60. **Matsumoto M, Matsubishi H, Nakazawa M:** Normal Tension Glaucoma and Primary Open Angle Glaucoma Associated with Increased Platelet Aggregation. *Tohoku J Exp Med* 2001; 193: 293-299
61. **Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW:** Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16 (5): 426-441
62. **Muzyka M, Nizankowska MH, Kozirowska M, Zajac-Pytrus H:** Nocturnal arterial hypotension in patients with POAG and NTG. *Klinika Oczna* 1997;99: 109-114
63. **Nagata A, Mishima H, Choshi K, Shimada S, Furumoto Y:** Fluorescein fundus angiography of optic nerve head in primary open angle glaucoma and low tension glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1992; 96 (11): 1423-1428
64. **Nizonkawska MH, Jamrozy-Witkowska A, Asejczyk M:** Evaluation analysis of blood flow of peripapillary area in glaucoma patients using scanning laser Doppler flowmetry. *Klein Oczna* 2002; 104 (3-4) : 201-206
65. **Ong K, Farinelli A, Billson F, Houang M, Stern M:** Comparative Study of Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Low-tension Glaucoma and Control Subjects. *Ophthalmology* 1995; 102: 1632-1638
66. **Orgül S, Gugleta K, Flammer J:** Physiology of Perfusion as It Relates to the Optic Nerve Head. *Surv Ophthalmol* 1999; 43: S17-S26
67. **Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I, Christ T:** Autoregulation of ocular blood flow during changes in intraocular pressure. *Graefe's Arch Ophthalmol* 1985; 223: 219-223

68. **Plange N, Arend O, Harris A, Wenzel M, Remky A:** Klinische Relevanz von papillären Ischämien in Fluoreszein- Angiographien bei Normaldruckglaukom (Abstract). *Ophthalmologe* 1998, 95 (Supplement 1): S26
69. **Plange N, Remky A, Arend O:** Papilläre Füllungsdefekte in Fluoreszein-Angiographien bei Glaukom – Eine retrospektive klinische Studie. *Klin Monatsbl Augenheilk* 2001; accepted for Publication
70. **Plange N, Remky A, Arend O:** Colour Doppler imaging and Fluorescein filling defects of the optic disc in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2003, 87 (6): 731-736
71. **Plesch A, Klingbeil U, Rapp W, Schrödl C:** Scanning Ophthalmic Imaging. in: *Scanning Laser Ophthalmoscopy and Tomography*. Edited by JE Nasemann, ROW Burk, Quintessenz Verlag München 1990; pp.23-33
72. **Pries AR, Secomb TW, Gaetgens P:** Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature. *Card Res* 1996; 32: 654-667
73. **Quigley HA, Addicks EM:** Regional Differences in the Structure of the Lamina Cibrosa and Their Relation to Glaucomatous Optic Nerve Damage. *Arch Ophthalmol* 1981; 99:137-143
74. **Quigley HA, Addicks EM, Green R:** Optic Nerve Damage in Glaucoma, III.Quantitative Correlation of Nerve Fiber Loss and Visual Field Defect in Glaucoma, Ischemic Neuropathy, Papilledema, and Toxic Neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 135-146
75. **Quigley HA, Addicks EM, Green R, Maumenee AE:** Optic Nerve Damage in Glaucoma, II. The Site of Injury and Susceptibility to Damage. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 635-649
76. **Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Green WR:** Blood Vessels of the Glaucomatous Optic Disc in Experimental Primate and Human Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25: 918-931
77. **Quigley HA, Brown A, Dorman-Pease ME:** Alterations in elastin of the optic nerve head in human and experimental glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 552-557
78. **Quigley HA:** Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 389-393
79. **Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, Mitchell RS:** Retrograde Axonal Transport of BDNF in Retinal Ganglion Cells Is Blocked by Acute IOP Elevation in Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3460-3466
80. **Quigley HA:** Neuronal Death in Glaucoma. *Prog Ret Eye Res* 1998; 18(1): 39-57

81. **Rader J, Feuer WJ, Anderson DR:** Peripapillary Vasoconstriction in the Glaucomas and the Anterior Ischemic Optic Neuropathies. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 72-80
82. **Radius RL, Anderson DR:** Rapid Axonal Transport in Primate Optic Nerve – Distribution of Pressure-Induced Interruption. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 650-654
83. **Ravalico G, Pastori G, Toffoli G, Croce M:** Visual and Blood Flow Responses in Low-Tension Glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 38: S 173-S176
84. **Riccadonna M, Covi G, Pancera P, Presciuttini B, Babighian S, Perfetti S, Bonomi L, Lechi A:** Autonomic System Activity and 24-Hour Blood Pressure Variations in Subjects with Normal- and High-Tension Glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2003; 12: 156-163
85. **Richard G:** Beeinflussung der retinalen Hämodynamik durch Änderung des Augeninnendruckes: eine videoangiographische Studie. *Ophthalmologica* 1985; 190: 199-204
86. **Richard G, Hackelbusch R, Schmidt KU, Schäfer M:** Untersuchung zur Hämodynamik des Auges bei Glaucoma chronicum simplex und low tension Glaucom – eine videoangiographische Studie. *Fortschr Ophthalmol* 1988; 85: 369-372
87. **Sacca SC, Rolando M, Marletta A, Macri A, Cerqueti P, Ciurlo G:** Fluctuations of Intraocular Pressure during the Day in Open-Angle Glaucoma, Normal-Tension Glaucoma and Normal Subjects. *Ophthalmologica* 1998; 212: 115-119
88. **Schlingemann RO, Hofmann P, Andersson L, Troost D, van der Gaag R:** Vascular Expression of Endothelial Antigen PAL-E Indicates Absence of Blood-Ocular Barriers in the Normal Eye. *Ophthalmic Res* 1997; 29: 130-138
89. **Schlingemann RO, Hofmann P, Vrensen GFJM, Blaauwgeers HGT:** Increased Expression of Endothelial Antigen PAL-E in human diabetic retinopathy correlates with microvascular leakage. *Diabetologica* 1999; 42: 596-602
90. **Schmid-Schönbein H:** 88 Hemorheology. in: *Comprehensive Human Physiology*, Volume 2, edited by R Greger, U Windhorst, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1996; pp.1747-1792
91. **Schulte K, Wolf S, Arend O, Harris A, Henle C, Reim M:** Retinal hemodynamics during increased intraocular pressure. *Ger J Ophthalmol* 1996; 5: 1-5
92. **Schwartz B:** Fluorescein Angiography: Its contribution to evaluation of the optic disc and the retinal circulation. in : *Ocular Blood Flow in Glaucoma*, edited by GN Lambrou, EL Greve, Kugler & Ghedini Publications Amsterdam, Berkeley, Milano 1989; pp.243-254
93. **Schwartz B, Rieser JC, Fishbein SL:** Fluorescein Angiographic Defects of the Optic Disc in Glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995; 95: 1961-1974

94. **Schwartz B, Tomita G, Takamoto T:** Glaucoma-like Discs with subsequent Increased Ocular Pressures. *Ophthalmology* 1991; 98: 41-49
95. **Spaeth GL:** Fluorescein Angiography: Its contributions towards Understanding the Mechanisms of Visual Field Loss in Glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1975; 73: 491-533
96. **Sugiyama T, Schwartz B, Takamoto T, Azuma I:** Evaluation of the circulation in the retina, peripapillary choroid and optic disk in normal-tension glaucoma. *Ophthalmic Res* 2000; 32(2-3): 79-86
97. **Tanaka Y:** Color-Fluorescein Relationship in Glaucomatous Optic Nerve Damage. *Jpn J Ophthalmol* 1995; 39: 180-186
98. **Teesalu P, Airaksinen J, Tuulonen A:** Blue-on-Yellow Visual Field and Retinal Nerve Fiber Layer in Ocular Hypertension and Glaucoma. *Ophthalmology* 1998; 98: 1579-1587
99. **Tomita G, Takamoto T, Schwartz B:** Glaucomalike Discs Without Increased Intraocular Pressure or Visual Field Loss. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 496-504
100. **Trope GE, Garcia-Salinas P, Glynn M:** Blood viscosity in primary open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1987; 22 (4): 202-204
101. **Tso MOM, Shih C, McLean IW:** Is There a Blood-Brain Barrier at the Optic Nerve Head? *Arch Ophthalmol* 1975; 93: 815-825
102. **Tsukahara S:** Hyperpermeable Disc Capillaries in Glaucoma. *Adv Ophthalmol* 1978; 35: 65-72
103. **Ulrich C, Helm W, Ulrich A, Barth T, Ulrich WD:** Störung der peripapillären Mikrozirkulation bei Glaukompatienten. *Ophthalmologie* 1993; 90: 45-50
104. **Van Heuven WAJ, Malik AB, Schaffer CA, Cohen D, Mehu M:** Retinal Blood Flow Derived From Dye Dilution Curves. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 297-301
105. **Vrabec F:** Glaucomatous Cupping of the Human Optic Disc, A Neuro-Histologic Study. *Graefe's Arch Ophthalmol* 1976; 198: 223-234
106. **Wolf S, Jung F, Kiesewetter H, Körber N, Reim M:** Video fluorescein angiography: method and clinical application. *Graefe's Arch Ophthalmol* 1989; 227: 145-151
107. **Wolf S, Arend O, Reim M:** Measurement of Retinal Hemodynamics with Scanning Laser Ophthalmoscopy: Reference Values and Variation. *Surv Ophthalmol* 1994; 38: S95-S100
108. **Wolf S, Arend O, Sponsel WE, Schulte K, Cantor LB, Reim M:** Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorheology in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 1561-1566

109. **Xu G, Zhu H, Wang Z, et Al:** Analysis of blood flow in ophthalmic arteries in patients with middle and late stages of glaucoma with Doppler sonography. *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih* 1998; 34 (1): 37-38
110. **Yamazaki Y, Hayamizu F:** Comparison of flow velocity of ophthalmic artery between primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 732-734
111. **Yang JG, Park KH:** A comparison of optic nerve head topography in primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma in Korean. *Korean J Ophthalmol* 1997; 11 (2): 79-83
112. **Yaoeda K, Shirakashi M, Fukushima A, Funaki S, Funaki H, Abe H, Tanabe N:** Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003; 81: 253-259

8 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. O. Arend für die Überlassung des Themas, sowie für die freundliche Unterstützung und die hilfreiche Korrektur der Promotionsarbeit.

Als Betreuer dieser Arbeit danke ich Herrn Dr. med. N. Plange. Er wies mich in die Technik zur Durchführung der Untersuchungen dieser Studie ein, war stets zur Beantwortung von Fragen bereit und stand mir mit Ratschlägen zur Seite.

Herrn Prof. Dr. P. Walter gilt mein Dank für die freundliche Übernahme der Berichterstellung.

Meinen Eltern danke ich für die redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben

| | |
|---------------|---|
| Name | Mahlke |
| Vorname | Julia |
| Geburtsdatum | 13.12.1977 |
| Geburtsort | Bochum |
| Anschrift | Falterweg 16 44799 Bochum |
| Familienstand | ledig |
| Nationalität | deutsch |
| Eltern | Dr. med. Wolfgang Mahlke, Internist Sieglinde Mahlke, geb. Berke, Lehrerin |
| Geschwister | Dr. med. Claudia Mahlke, Assistenzärztin Anja Mahlke, Lehrerin |

Ausbildung

| | |
|-----------------|---|
| 1984–1988 | Grundschule Markstraße in Bochum |
| 1988–1997 | Schiller-Gymnasium in Bochum |
| 02.06.1997 | Allgemeine Hochschulreife einschließlich Latinum |
| WS 1997/98 | Studium der Zahnmedizin an der RheinischWestfälischenTechnischen Hochschule (RWTH) Aachen |
| 08.09.1998 | Naturwissenschaftliche Vorprüfung |
| 05.04.2000 | Zahnärztliche Vorprüfung |
| 29.11.2002 | Staatsexamen |
| Seit 01.03.2003 | Assistenz Zahnärztin in der Gemeinschaftspraxis Dr. Barabassy, Dr. Schmitz & Partner in Frechen-Bachem |