

Augenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München,
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lon.) Chr.-P. Lohmann)

**Retrospektive Untersuchung perennialer Einflussfaktoren auf den
Augeninnendruck therapierter Glaukompatienten**

Carolin Annelie Menzel

Vollständiger Abdruck von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl.Prof. Dr. I. Lanzl

2. Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Deppe

Die Dissertation wurde am 11.12.2009 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 21.07.2010 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 HINTERGRUND UND FRAGESTELLUNG	1
1.1. DAS GLAUKOM	1
1.1.1. Definition	1
1.1.2. Pathogenese	1
1.1.2.1. Vererbung als Entstehungsursache	1
1.1.2.2. Andere Erkrankungen, die die Entstehung beeinflussen	1
1.1.2.3. Risikofaktor Myopie	3
1.1.3. Erscheinungsformen und ihre Ursachen	3
1.1.3.1. Primäre Glaukomerkrankungen	3
1.1.3.2. Sekundäre Glaukomerkrankungen	3
1.1.4. Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung	3
1.2. DER AUGENINNENDRUCK – Normalwert und Abweichungen	4
1.3. EINFLUSSVARIABLEN FÜR DEN AUGENINNENDRUCK	5
1.3.1. Tageszeit	5
1.3.2. Jahreszeit	5
1.3.3. Alter und Geschlecht	7
1.3.4. Blutdruck	8
1.3.5. Medikation	8
1.3.6. Anderen Therapieformen	9
1.3.6.1. Laserbehandlung	9
1.3.6.2. Chirurgische Therapie	10
1.4. ANDERE JAHRESRHYTHMEN IM KÖRPER	10
1.5. EINE MONOZENTRISCHE STUDIE	11
2 PATIENTEN UND METHODE	12
2.1. DIE AUGENINNENDRUCKMESSUNG/ TONOMETRIE	12
2.2. DATENERHEBUNG	12
2.2.1. Untersuchungszeitraum	12
2.2.2. Patientenzahl	13

2.3. PATIENTENAUSWAHL	13
2.3.1. Patienten mit Glaukomerkrankungen	13
2.3.2. Erhebung der Messdaten mindestens ein Jahr nach Operationen und Laserbehandlungen	13
2.3.3. Datenaufnahme drei Monate nach Medikament-Wechsel	13
2.4. AUSSCHLUSSKRITERIEN	14
2.5. UNTERSUCHUNGSPARAMETER DER PATIENTEN	14
2.5.1. Lebensalter	14
2.5.2. Diagnose	14
2.5.2.1. Okuläre Hypertension	14
2.5.2.2. Chronisches Offenwinkelglaukom	15
2.5.2.3. Pseudoexfoliationsglaukom	15
2.5.2.4. Pigmentdispersionsglaukom	15
2.5.2.5. Juveniles Glaukom	15
2.5.2.6. Niederdruckglaukom	15
2.5.3. Geschlecht	16
2.5.4. Medikamentengabe	16
2.5.4.1. Alphamimetikum	16
2.5.4.2. Betablocker	16
2.5.4.3. Carboanhydrasehemmer	16
2.5.4.4. Prostaglandinanaloga	17
2.5.5. Kataraktoperation	17
2.6. STATISTISCHE AUFBEREITUNG	17
2.6.1. Exemplarisches Beispiel der Excel Tabelle	17
2.6.2. Statistikprogramm SPSS	18
3 ERGEBNISSE	19
3.1. ALLGEMEINE ERGEBNISSE DER JAHRESZEITLICHEN SCHWANKUNGEN	19
3.2. ABHÄNGIGKEIT DER PARAMETER	22
3.2.1. Einfluss des Lebensalters	22
3.2.2. Diagnose	23
3.2.3. Zusammenhang zwischen Augeninnendruck und Geschlecht	29

3.2.4. Medikamenteneinnahme	30
3.3. EINFLUSS EINER KATARAKTOPERATION	32
4 DISKUSSION	33
5 ZUSAMMENFASSUNG, ABSTRACT	37
LITERATURVERZEICHNIS	39
ANHANG	
Danksagung	
Lebenslauf	
Eidesstattliche Erklärung	

1 Hintergrund und Fragestellung

1.1 Das Glaukom

1.1.1 Definition

Der Begriff Glaukom steht für eine Anzahl ätiologisch verschiedenartiger Krankheiten, die eine chronisch progressive Schädigung des Sehnervenkopfes, der Papille, gemeinsam haben. Langfristig kommt es durch die Veränderung der Nervenfaserschicht zu den charakteristischen Gesichtsfelddefekten und zu einer Sehverschlechterung. Als wichtigster Risikofaktor der Schädigung wird ein individuell zu hoher Augeninnendruck angesehen [3, 49]

1.1.2 Pathogenese

1.1.2.1 Vererbung als Entstehungsursache

Erstmals beobachtete Graefe im Jahr 1869 eine familiäre Häufung von Glaukomerkrankungen [57]. Seitdem wurden zahlreiche Studien über die Erbllichkeit des Glaukoms durchgeführt: Im Durchschnitt hatten die Geschwister und Nachkommen von Glaukopatienten ein wesentlich erhöhtes Risiko ebenfalls an Glaukom zu erkranken [9, 57].

Des Weiteren wurde erkannt, dass für das Glaukom erkrankungsrelevante Einflussgrößen ebenfalls erblich sind. Bei Patienten mit einer erhöhten Cup-/Disk-Ratio des Sehnervs und einem erhöhten Augeninnendruck wurden bei engen Verwandten wesentlich höhere Werte gemessen als bei Probanden, die keinen Glaukomfall im engen Familienkreis haben [9, 57].

1.1.2.2 Andere Erkrankungen, die die Entstehung beeinflussen

In mehreren Studien wurde der eindeutige Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und einem primären Offenwinkelglaukom nachgewiesen [17, 48]. Zu einer

zunehmenden Krankheitshäufung kommt es ab einem systolischen Perfusionsdruck (systolischer Blutdruck minus Augeninnendruck) über 120 mmHg [17]. Der intraokulare Druck steigt durch den erhöhten Druck der Ziliararterien und die Ultrafiltration des Kammerwassers [36]. Bei antihypertensiver medikamentöser Therapie mit starken plötzlichen Blutdruckabfällen, kann das Absinken des Blutdruckes durch eine Ischämie Gesichtsfeldausfälle hervorrufen [14, 17]. Auch arterielle Hypotonie kann die Glaukomprogredienz begünstigen [14, 17].

Shiose gibt in seiner Studie Fettleibigkeit als einen der primären Einflussfaktoren auf den Anstieg des Augeninnendruckes an [46-48]. Dass der intraokulare Druck und der Bodymassindex (BMI) miteinander korrelieren, geben auch Mori et al. in ihrer in Japan durchgeführten Studie an [36]. Es werden verschiedene Mechanismen angegeben, wie Adipositas auf den Augeninnendruck wirkt: Direkt wirken der erhöhte episklerale Venendruck, die Zunahme des intraorbitalen Fettgewebes und der erhöhte Abfluss des Kammerwassers. Ein indirekter Effekt auf den intraokularen Druck ist die erhöhte Blutviskosität durch die Zunahme der roten Blutkörperchen, des Hämoglobins und des Hämatokrits [36, 48]. Des Weiteren ist Adipositas ein großer Risikofaktor, an Diabetes mellitus und an Hypertonie zu erkranken; Krankheiten, die ebenfalls Einfluss auf den Augeninnendruck nehmen [36].

Eine von Armstrong et al. durchgeführte Studie zeigt, dass die Häufigkeit sowohl von primären als auch von sekundären Glaukomerkrankungen bei Diabetespatienten nennenswert zugenommen hat. Im Großteil der Fälle wurde die Diabeteserkrankung vor dem Glaukom diagnostiziert [2]. Auch Williams et al. und Qureshi geben für Patienten mit chronischer Hyperglykämie bei Diabetes eine Erhöhung des Augeninnendruckes an [43, 56]. Durch die Minderdurchblutung bei Diabetes mellitus kommt es zu einer Neovaskularisation, die einen Anstieg des Augeninnendruckes zur Folge hat. Im Gegensatz dazu führt eine akute Hyperglykämie zu einem Abfall des Augeninnendruckes [38].

1.1.2.3 Risikofaktor Myopie

Das kurzsichtige Auge ist in einem verstärkten Maß druckempfindlich. Das bedeutet, dass Kurzsichtige gegenüber Normal- und Weitsichtigen bei gleichem Augeninnendruck mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen Glaukomschaden entwickeln [18]. Abdalla et al. geben für den myopen Patienten einen merklich höheren Augeninnendruck an. Des Weiteren beschreiben sie, dass unter Patienten, die an einem Offenwinkelglaukom leiden, wesentlich mehr Myope als Emmetrope sind [1].

1.1.3 Erscheinungsformen und ihre Ursachen

1.1.3.1 Primäre Glaukomerkrankungen

Primäre Glaukome treten spontan auf und werden je nach Zustand des Kammerwinkels in weitere Glaukomformen unterteilt. Ein Offenwinkelglaukom liegt vor, wenn der Kammerwinkel offen ist. Von einem Winkelblockglaukom spricht man, wenn der Kammerwasserabfluss blockiert ist.

1.1.3.2 Sekundäre Glaukomerkrankungen

Ein sekundäres Glaukom ist eine Augeninnendruckerhöhung infolge einer anderen Augenerkrankung oder einer Systemerkrankung. Beispiele hierfür sind Infektionen, Tumore und Verletzungen. Auch hier erfolgt eine weitere Unterteilung aufgrund des Zustands des Kammerwinkels.

1.1.4 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung

Das Glaukom ist die häufigste irreversible Erblindungsursache weltweit. In den Industrieländern ist das Glaukom die dritthäufigste, in den Entwicklungsländern sogar die zweithäufigste Erblindungsursache [23].

Die weltweite Prävalenz wurde für das Jahr 2000 von Quigley auf annähernd 66,8 Millionen Menschen geschätzt. Etwa 6,7 Millionen Menschen leiden an einer beidseitigen Erblindung aufgrund des Glaukoms [39].

In den Industrienationen leidet etwa 1% der Bevölkerung an einem manifesten Glaukom mit einer Optikusneuropathie [23, 44].

In Westeuropa entstehen durch die Folgen einer Glaukomerkrankung jährlich höhere Kosten als durch die Behandlung des Glaukoms selbst [23, 44]. Laut einer Studie von Lindblom et al. wird durch Medikamente der höchste Anteil an den Gesamtkosten der Therapie des Glaukoms verursacht. Damit ist die medikamentöse Therapie teurer als ein chirurgischer Eingriff [33].

Da die Glaukomerkrankung erst in einem relativ späten Stadium Symptome zeigt, bleibt sie lange unerkannt. Die Krankheit schreitet lange Zeit mit schleichender Progredienz voran. Eine Studie von Quigley et al. hat ergeben, dass die meisten Glaukomerkrankungen bei Routineuntersuchungen oder Verlaufskontrollen anderer Augenkrankheiten diagnostiziert wurden [40].

1.2 Der Augeninnendruck – Normalwert und Abweichungen

Der normale Augeninnendruck in unseren Breitengraden beträgt beim Gesunden 15,5 +/- 5,5 mmHg (+ 2mmHg Standardabweichung), das heißt der Normwert liegt zwischen 10 und 21 mmHg. In Japan liegt der mittlere IOD bei 11,6 mmHg, auf Barbados bei 18,1 [49].

Der Augeninnendruck wird vom Kammerwasserfluss aufgebaut und durch den Abflusswiderstand im Trabekelwerk geregelt. Das Ziliarepithel bildet zirka 2 µl Kammerwasser pro Minute.

Die Erhöhung des Augeninnendruckes bei Glaukom entsteht hauptsächlich durch eine Dysfunktion des Kammerwasserabflusses im Trabekelwerk oder im uveoskleralen Abflussweg; und meist nicht über eine Steigung der Kammerwasserproduktion. Ursachen für den Druckanstieg sind häufig pathologische Veränderungen des Trabekelmaschenwerks. Der hierdurch erhöhte Augeninnendruck ruft langfristig die für das Glaukom typische Vergrößerung der

Papillenexkavation und Verschmälerung des neuroretinalen Randsaums hervor. An der glaukomatösen Optikusatrophie sind sowohl mechanische Faktoren als auch die Minderdurchblutung beteiligt [23, 44, 49].

1.3 Einflußvariablen für den Augeninnendruck

1.3.1 Tageszeit

Dass der Augeninnendruck (IOD) tageszeitabhängigen Schwankungen unterliegt ist bereits seit 1904 bekannt [34]. Ebenso bekannt ist, dass diese Schwankungen bei Glaukompatienten deutlich stärker ausfallen, als bei Gesunden [13, 15, 29, 32]. Der physiologische Mechanismus, der diese Schwankungen verursacht, ist nicht eindeutig erforscht. Bekannt ist, dass er von vielen systemischen und lokalen Faktoren beeinflusst wird [7, 29, 32]. In bisherigen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die Werte der Patienten in der Regel früh morgens höher sind als abends [4, 5, 13, 29, 32, 47, 58]. Der tiefste IOD-Wert wird von den meisten Autoren für den Nachmittag angegeben [13, 15, 29, 32, 58]. Bei Gesunden wurden Tagesschwankungen von bis zu 5 mmHg beobachtet [15], bei Glaukompatienten betrug die Intraokularschwankung bis zu 10 mmHg [10, 55]. 1963 veröffentlichte Drance eine Studie, in der er Tagesdruckschwankungen bei 124 Patienten mit einem chronischen Offenwinkelglaukom untersuchte. Der mittlere gemessene IOD-Wert lag bei 16,9 mmHg, der mittlere tägliche Höchstwert betrug 22,5 mmHg. Die tägliche Abweichung betrug im Mittel 6,5 – 8,5 mmHg [13].

1.3.2 Jahreszeit

Auch jahreszeitliche (perenniale) Schwankungen wurden untersucht, und die Ergebnisse zeigen, dass bei der großen Mehrheit der untersuchten Patienten der IOD im Sommer 1-5 mmHg niedriger ist als im Winter [5, 7, 20, 42, 43, 47]. Das Ausmaß der Veränderung des IOD variiert allerdings zwischen den internationalen Studien [41]. Blumenthal et al. geben in ihrer Studie, die in Israel an 63 Patienten mit chronischem Offenwinkelglaukom durchgeführt wurde, einen durchschnittlichen

Augeninnendruck von 15,7 mmHg in den Sommermonaten und 18 mmHg im Winter an [7]. Die von Bengtsson in Schweden durchgeführte Studie an 1644 Patienten zeigt, dass der intraokulare Druck im Sommer um 1 mmHg vom Mittelwert nach unten abweicht [5]. Für China geben Qureshi et al. einen um 1-3 mmHg statistisch signifikant niedrigeren Augeninnendruck für die Sommermonate Juli und August im Vergleich zu den Wintermonaten Januar und Februar an [42]. In einer weiteren Studie veröffentlichen Qureshi et al. die Ergebnisse einer Auswertung von 91 männlichen pakistanischen Patienten. Auch hier waren die jahreszeitlichen Unterschiede signifikant mit um 2,9 mmHg niedrigeren Werten in den Sommermonaten im Vergleich zum Winter [43]. Eine auf Sizilien durchgeführte Auswertung von 1062 Patienten führte zu dem Ergebnis, dass die gemessenen IOD-Werte im Sommer (14,7mmHg) statistisch signifikant niedriger waren als die im Winter gemessenen Werte (15,4 mmHg) [20]. Shiose gibt für die japanische Bevölkerung einen signifikanten Unterschied des Augeninnendruckes zwischen Sommer- und Wintermonaten an. Der intraokulare Druck ist im Sommer 1,5 mmHg niedriger als im Winter [47].

Ein Grund für die Unterschiede im Ausmaß der Schwankungen kann darin liegen, dass der Augeninnendruck von vielen Faktoren beeinflusst wird. Einige dieser Faktoren wirken auf den IOD über eine kurze Zeit, wie zum Beispiel die Flüssigkeitsaufnahme [8], Schwankungen des systolischen Blutdruckes [26] und körperliche Anstrengung [41, 43]. Andere wiederum zeigen ihre Auswirkungen über einen längeren Zeitraum. Hierzu zählt beispielsweise die Glukokortikoidproduktion der Nebennierenrinde, die nachweislich auf den IOD wirkt. Die Steroidrezeptoren im Trabekelnetzwerk haben einen entscheidenden Anteil bei der Regelung des trabekulären Abflusswiderstandes. Hier könnte möglicherweise einer der Hauptfaktoren für die jahreszeitlichen Schwankungen des Augeninnendruckes liegen [52].

Auch die tageszeitlichen Unterschiede nehmen Einfluss auf die Ergebnisse der saisonalen Schwankungen [42].

Gerloff betrachtet meteorologische Veränderungen, vor allem Kaltfronten, als den verantwortlichen Faktor für die saisonalen Schwankungen [19]. Im Gegensatz dazu haben Hillmann et al. mit ihren Analysen festgestellt, dass es keine Verbindung zwischen einem akuten Glaukomanfall und der Lufttemperatur oder dem Luftdruck

gibt; sehr wohl existiert jedoch ein direkter Zusammenhang zwischen einem akuten Glaukom und der täglichen Sonnenscheindauer [25]. Auch Qureshi et al. vermuten den Grund für die täglichen und jahreszeitlichen Schwankungen des IOD in der Menge der Lichteinwirkung [43]. In einer weiteren Studie erwägen Qureshi et al. einen engen Zusammenhang zwischen der Hormonproduktion der Epiphyse und dem intraokularen Druck. In den lichtreichen Sommermonaten werden weniger Hormone ausgeschüttet als im Winter, worin der Grund für die Abnahme des Augeninnendruckes liegen könnte [42].

1.3.3 Alter und Geschlecht

Unterschiedliche Angaben werden über den Einfluss von Alter und Geschlecht gemacht. So kommt Bengtsson 1971 in seiner Studie zum Schluss, dass Geschlecht, Alter, Jahreszeit und Tageszeit Einfluss auf den Verlauf des Augendruckes nehmen [5]. Der Anstieg des IOD mit dem Alter gibt Bengtsson als eine Begleiterscheinung des Anstiegs des systemischen Blutdruckes an [5].

Eine Studie von Shiose hat ergeben, dass bei Europäern und Amerikanern der intraokulare Druck ab dem 40. Lebensjahr ansteigt, bei Frauen merklich mehr als bei Männern. Ab dem 70. Lebensjahr vermerkt er bei der westlichen Population einen Abfall des Augeninnendruckes, vor allem bei Männern. Für die japanische Bevölkerung gibt er einen Abfall des Augeninnendruckes nach dem 40. Lebensjahr an [47].

David et al. konnten in ihrer Auswertung von 690 Tagesdruckkurven keine Verbindung zwischen dem Augeninnendruck und dem Geschlecht oder dem Alter feststellen [10].

Durch die zunehmende Altersentwicklung in Deutschland ist es für den behandelnden Arzt von besonderem Interesse für die Behandlung und die Therapie, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Augeninnendruck der Patienten gibt [17].

1.3.4 Blutdruck

In mehreren experimentellen Untersuchungen wurde die Bedeutung des allgemeinen Blutdruckes für den IOD nachgewiesen [26, 29, 43, 47, 48]. So schildern Starling und Henderson 1904 die Abnahme des Augeninnendruckes nach einseitiger Carotisligatur [24].

Zu ähnlichen Ergebnissen führten die Untersuchungen von Wessely; er beschreibt einen gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen Augen- und Blutdruck, die sich in synchron verlaufenden Schwankungen zueinander verhalten [54]. Der Augeninnendruck folgt demnach Änderungen des Blutdruckes in der Arteria carotis [26].

Köllner erfasste bei der Auswertung seiner Messungen von Glaukompatienten mehrere Fälle von plötzlich auftretender Blutdrucksteigerung mit gleichzeitiger Erhöhung des intraokularen Druckes. Er beschreibt mit dem Abfallen des Blutdruckes auch das Absinken des Augeninnendruckes [30].

Auch Duke-Elder's beobachteten mit ihren Untersuchungen an Hundeköpfen, dass sich Blutdruck und Intraokulardruck gleichsinnig verhalten [16].

Dobree gibt in seiner Studie an, dass es einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Augeninnendruck und dem Druck der episkleralen Gefäße gibt. Er hat festgestellt, dass einer Erhöhung des Augeninnendruckes der Anstieg des Episklervalvenendruckes vorangeht. Eine Vasodilatation führt nach Dobree zu einer Abnahme des intraokularen Druckes [11].

1.3.5 Medikation

Dem behandelnden Arzt steht eine Vielzahl von Medikamenten zur Glaukomtherapie zur Verfügung. Durch eine genaue Anamnese wird zunächst die Medikamentenauswahl für eine Monotherapie getroffen. Wird die gewünschte Senkung des Augeninnendruckes nicht erreicht, kann auf eine Kombinationstherapie umgestiegen werden. In der heutigen Zeit ist es möglich, die medikamentöse Anpassung patientenindividuell zu bestimmen.

Die neueste Substanzklasse sind die Prostaglandinanaloga, die den Augeninnendruck um bis zu 30% und mehr senken [53].

David et al. kamen bei der Auswertung von 690 Tagesdruckkurven zu dem Ergebnis, dass Patienten, die mit einem Betablocker behandelt wurden, durchschnittlich geringere Schwankungen des intraokularen Druckes aufwiesen als Patienten, die mit einem anderen Medikamententyp zur Augeninnendrucksenkung behandelt wurden [10].

Stewarts Auswertungen ergaben, dass Betablocker im Jahr 1999 das am häufigsten verschriebene Arzneimittel als Monotherapie bei Glaukomerkrankungen waren [51]. Einig sind sich die Autoren darüber, dass Betablocker den intraokularen Druck signifikant senken und das Gesichtsfeld verbessern [35, 51, 59].

1.3.6 Andere Therapieformen

1.3.6.1 Laserbehandlung

Die Lasertrabekuloplastik beschreibt die Behandlung des Trabekelmaschenwerkes mit dem Laser. Durch die thermische Erwärmung, die durch den Laser erreicht wird, kommt es zu einer Verbesserung des Kammerwasserabflusses.

Gračner et al. haben in ihrer langfristigen Nachbeobachtung der Lasertrabekuloplastik 90 Augen untersucht, die an einem primären Offenwinkelglaukom erkrankt waren [21]. Nach zwölf Monaten betrug die Augeninnendrucksenkung im Durchschnitt 5,4mmHg und nach 24 Monaten 5,8mmHg. Nach 72 Monaten betrug die mittlere Drucksenkung immer noch 5,4mmHg. Nach der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse entspricht die zwölfmonatige Erfolgsquote 94% und die 24-monatigen Erfolgsquote 85%. Die 72-monatige Erfolgsquote betrug lediglich noch 59%. Best et al. haben in einer weiteren Studie einen ähnlichen Erfolg mittels selektiver Lasertrabekuloplastik veröffentlicht. Nach dreimonatiger Nachbeobachtung betrug die durchschnittliche Senkung des intraokularen Druckes 15%, was 3,4 mmHg entspricht. Nach 12 Monaten betrug sie 12,9% [6].

Die Studien von Gračner et al. und Best et al. zeigen sehr deutlich, dass die Laserbehandlung eine wirksame und sichere Methode zur Augeninnendrucksenkung ist [6, 21].

1.3.6.2 Chirurgische Therapie

Bei der Trabekulektomie kommt es zu einem verbesserten Abfluss des Kammerwassers durch neue Abflusswege unter der Bindehaut. Das Kammerwasser wird dann von Lymphgefäßen und Venen aufgenommen und abtransportiert. In einer Studie von Khalili et al. wurden 700 Patienten nachuntersucht, die mit einer konventionellen Trabekulektomie versorgt worden waren. 38,8% der Patienten hatten postoperativ einen IOD unter 22 mmHg [27]. Die Langzeitnachbeobachtung von Nouri-Mahdavi et al. ergab nach 3 Jahren eine Erfolgsquote von 48%, nach 5 Jahren eine Erfolgsquote von 40%. Nach 3 Jahren war bei 81% der Patienten keine weitere Schädigung des Sehnervs aufgetreten [37]. Auch die retrospektive Auswertung von Stalmans et al. ergab sehr gute Langzeitergebnisse für die Trabekulektomie mit einem stabilen Augeninnendruck und einem geringen Risiko für postoperative Komplikationen [50]. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Trabekulektomie eine sehr effektive Behandlung zur Senkung des intraokularen Druckes ist.

1.4 Andere Jahresrhythmen im Körper

Die jahreszeitlichen Schwankungen des IOD sind nur ein Teil von Jahresrhythmen, die im Körper beschrieben werden. Zum Beispiel zeigt der systolische Blutdruck jahreszeitliche Schwankungen mit höheren Werten im Sommer und niedrigeren Werten im Winter. Die Druckunterschiede in den unterschiedlichen Jahreszeiten betragen bis zu 10 mmHg [31, 45, 47]. Des Weiteren sind Herzfrequenz und metabolische Stoffwechselaktivität im Sommer höher als im Winter. Bluthämoglobin, Hämatokrit, Plasmaproteine und Blutchlorid zeigen signifikante jahreszeitliche Abhängigkeiten mit höheren Werten im Sommer. [28]. Kleitmann beschreibt weiterhin, dass die Körpertemperatur und die Beweglichkeit im Sommer und im Herbst höher sind als im Winter und im Frühjahr. Für den pH-Wert des Blutes gibt er ebenfalls höhere Werte für den Sommer als für den Winter an [28].

Auch ist bekannt, dass die Nebennierenrinde im Frühjahr und Sommer ihre Syntheseaktivität für Hormone erhöht. Besonders die gesteigerte Ausschüttung von Glukocortikoiden ist für den Augeninnendruck von bedeutender Relevanz [52]. Douglas und Rawles beobachteten mit ihren Untersuchungen die Sterberate auf der

Nord- und auf der Südhalbkugel. Sie stellten fest, dass die Sterberate auf der Nordhalbkugel im Winter höher ist als im Sommer. Auf der Südhalbkugel konnten sie eine Umkehrung der Jahresdynamik beobachten [12].

1.5 Eine monozentrische Studie

Das Wissen um die Schwankungen des Augeninnendruckes ist für den praktizierenden Arzt von entscheidender Bedeutung für die Diagnose, Behandlung und auch für die Prognose der Glaukomerkrankung [58]. Vor allem durch die zunehmende Altersentwicklung wird die Behandlung chronischer Erkrankungen in den nächsten Jahren umfangreicher sein [17].

Ziel dieser retrospektiven statistischen Auswertung ist es herauszufinden, ob es eine jahreszeitliche Abhängigkeit von Augeninnendruckschwankungen in unseren Breitengraden gibt, da hierzu für Mitteleuropäer noch keine relevanten Daten und Ergebnisse existieren.

2 Patienten und Methoden

2.1 Die Augeninnendruckmessung / Tonometrie

Das Standardverfahren in der Augenheilkunde ist die so genannte Goldmann-
Applanationstonometrie, benannt nach dem Berner Augenarzt Hans Goldmann
(1899-1991), der diese Methode entwickelt hat. Dieses Verfahren hat die höchste
Messgenauigkeit und wird deshalb routinemäßig angewendet. Bei der
Applanationstonometrie wird die Kraft gemessen, die erforderlich ist, um ein planes
Messkörperchen soweit mit der Hornhaut in Kontakt zu bringen, dass eine Fläche
von zirka 3 mm Durchmesser abgeplattet wird. Dann entspricht der Anpressdruck
dem intraokularen Druck.

2.2 Datenerhebung

Grundlage der Untersuchung bilden die Patientenunterlagen der Glaukomabteilung
des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München. In der Regel
stellen sich die Patienten alle drei Monate zur Kontrolle in der Abteilung vor.
Üblicherweise wurden die Messungen in den Vormittagsstunden (8:00 Uhr bis 11:00
Uhr) durchgeführt. Die Patienten werden medikamentös oder operativ behandelt,
falls dies notwendig erscheint.

2.2.1 Untersuchungszeitraum

Untersucht wird der Behandlungszeitraum von 1994 bis 2006. Die Beobachtungen
beruhen auf einzelnen Teilkollektiven. Es handelt sich um keine reinen Verlaufsdaten
im Sinne einer Kohortenstudie.

2.2.2 Patientenzahl

In den zwölf Jahren des Untersuchungszeitraumes konnten kontinuierliche Daten von 172 Patienten mit unterschiedlicher Beobachtungsdauer ausgewertet werden. Davon waren 106 Patienten weiblichen (62%) und 66 männlichen (38%) Geschlechts. Insgesamt ergaben sich über den Untersuchungszeitraum verteilt 6950 Werte.

2.3 Patientenauswahl

2.3.1 Patienten mit Glaukomerkrankungen

Für die Datenerhebung waren lediglich Patienten zugelassen, die an keiner Glaukomerkrankung oder an einer primären Glaukomerkrankung leiden. Von den sekundären Glaukomformen sind das Pigmentdispersionsglaukom und das Pseudoexfoliationsglaukom für die Auswertung zugelassen.

2.3.2 Erhebung der Daten nach mindestens einem Jahr nach Operationen und Laserbehandlung

Um eine mögliche kurzzeitige Augeninnendrucksenkung nach einer Operation oder Laserbehandlung auszuschließen, wurden die Daten von Patienten, die sich einer solchen Behandlung unterzogen haben, erst ein Jahr nach dieser in die Auswertung aufgenommen.

2.3.3 Datenaufnahme drei Monate nach Medikament-Wechsel

Nach einem Medikamenten-Wechsel wurden die Augeninnendruck-Werte erst nach drei Monaten für die Auswertung berücksichtigt, um sicherzustellen, dass es in der vorliegenden Studie zu keinen Schwankungen aufgrund von einer neuen Medikation kommt.

2.4 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Sekundärglaukom wie Neovaskulationsglaukom, Uveitisches Glaukom und posttraumatische Glaukome. Nach einer Operation oder Laser-Behandlung wurden die Daten erst ein Jahr später für die statistische Auswertung relevant. Bei einem Medikamentenwechsel wurden die Daten erst drei Monate nach Therapieänderung verwendet. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die unter einer bestimmten Medikation stehen. Hierzu gehören systemische Karboanhydrasehemmer und Steroid-Augentropfen.

2.5 Untersuchungsparameter der Patienten

2.5.1 Alter

Um die in der Literatur unterschiedlichen Angaben über den Einfluss des Alters zu prüfen, wurde auch das Geburtsdatum der Patienten in der Excel-Tabelle festgehalten. Das Alter wurde zum ersten Zeitpunkt der Messung im Nachhinein berechnet.

2.5.2 Diagnose

Folgende Diagnosen wurden bei der Datenerhebung unterschieden

2.5.2.1 Okuläre Hypertension

Bei okulärer Hypertension liegt der intraokulare Druck oberhalb der statistischen Norm. Es liegen jedoch weder eine Papillenschädigung noch eine Gesichtsfeldeinschränkung vor.

2.5.2.2 Chronisches Offenwinkelglaukom

Man spricht von einem chronischen Offenwinkelglaukom, wenn der Augeninnendruck gesteigert ist und eine Papillenschädigung mit Gesichtsfeldausfällen vorliegt. Entstehungsursache ist die Ablagerung von hyaliner Plaque im Trabekelmaschenwerk.

2.5.2.3 Pseudoexfoliationsglaukom

Bei einem Pseudoexfoliationsglaukom kommt es infolge von Ablagerungen feinfibrillären Materiales im Kammerwinkel und auf der Linse zu einer Verstopfung des Kammerwasserabflusses.

2.5.2.4 Pigmentdispersionsglaukom

Ursache für die Verstopfung im Trabekelmaschenwerk bei einem Pigmentdispersionsglaukom sind die Pigmente, die von der Iris freigesetzt werden, und von den Trabekelzellen phagozytiert werden.

2.5.2.5 Glaucom chronicum congestivum

Bei einem Glaucom chronicum congestivum sind die Vorderkammer flacher und der Kammerwinkel sehr eng, wodurch es zu einer Engstelle im Trabekelwerk und als Folge davon zu einer Abflussstörung des Kammerwassers kommt.

2.5.2.6 Niederdruckglaukom

Das Niederdruckglaukom ist eine Nebenform des primären Offenwinkelglaukoms, Die Augeninnendruckwerte liegen im statistischen Normbereich, der Kammerwinkel

ist geöffnet. Ursache für die Sehnervschädigung ist eine Durchblutungsstörung am Sehnerv.

2.5.3 Geschlecht

Auch über den Einfluss des Geschlechts auf den Augeninnendruck werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht. Darum ist auch dies ein zu prüfender Parameter.

2.5.4 Medikamentengabe

Die Medikation wurde in verschiedene Untergruppen unterteilt.

2.5.4.1 Alphamimetikum

Alphamimetika wirken über eine Drosselung der Produktion des Kammerwassers aus dem Ziliarkörper.

2.5.4.2 Betablocker

Betarezeptorblocker wirken weitestgehend über eine Verminderung der Kammerwasserproduktion.

2.5.4.3 Carboanhydrasehemmer

Carboanhydrasehemmer senken den Augeninnendruck über eine Reduktion der Kammerwasserproduktion.

2.5.4.4 Prostaglandinanaloga

Prostaglandine führen zu einer Gefäßerweiterung des uveoskleralen Abflusses, wodurch der Abfluss des Kammerwassers gesteigert wird.

2.5.5 Kataraktoperation

Ein weiterer Untersuchungsparameter der Patienten war, ob die Patienten sich einer Kataraktoperation unterzogen hatten. Da aus einigen Patientenakten dieser Parameter nicht hervor ging, gibt es hier drei Untergruppen: phak, pseudophak (Zustand nach Kataraktoperation) und unbekannt.

2.6 Statistische Aufbereitung

2.6.1 Exemplarisches Beispiel der Excel Tabelle

ID	Auge	Geburtsdatum	Diagnose RA	Geschlecht	Jahr	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Medikamente RA	Cat- Op
			Diagnose LA			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Medikamente LA	

Jeder Patient hat eine Identifizierungsnummer (ID) erhalten. Mit dem Geburtsdatum wurde im Nachhinein das Alter errechnet.

Die Abkürzungen LA und RA stehen für linkes, beziehungsweise rechtes Auge. Für jedes Auge wurde Diagnose und Medikation individuell aufgenommen.

1-12 sind die Monate Januar bis Dezember, in der die Messung gemacht wurde. War ein Patient in einem Monat öfter als ein Mal zur Augeninnendruck-Messung im Klinikum Rechts der Isar, wurde ein Medianwert erhoben.

2.6.2 Statistikprogramm SPSS

Die Daten wurden in Microsoft Excel erfasst und codiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programmpaket SPSS für Windows (Version 15.0, SPSS GmbH, München). Im Rahmen deskriptiver Analysen wurden über den longitudinalen Studienverlauf Mittelwerte für die Augendruckmessungen berechnet und in Fehlerbalkendiagrammen (95% Konfidenzintervalle) dargestellt. Um Zusammenhänge zwischen Patientenalter und Augendruck zu untersuchen, wurde ferner eine lineare Regressionsanalyse vorgenommen. Die statistische Auswertung erfolgte zu einem Signifikanzniveau von 5%.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse der jahreszeitlichen Schwankungen

In den Ergebnissen vorliegender Studie zeigen sich geringfügige jahreszeitliche Schwankungen, die in Abb.1 dargestellt sind. Die höchsten Messwerte wurden zum Jahresende in den Monaten November, Dezember verzeichnet. Die vergleichsweise niedrigsten Werte wurden in den Monaten April bis Juni gemessen. Eine systematische Entwicklung der Augendruckwerte über das Jahr lässt sich nicht erkennen. Entsprechend konnten auch keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt werden ($p=0.21$). Der Jahresmittelwert des intraokulären Druckes beträgt 16,45 mmHg (Tab.1). Die höchsten mittleren monatlichen Abweichungen zum Jahresdurchschnitt betragen jedoch lediglich 0,25 mmHg (Tab.1).

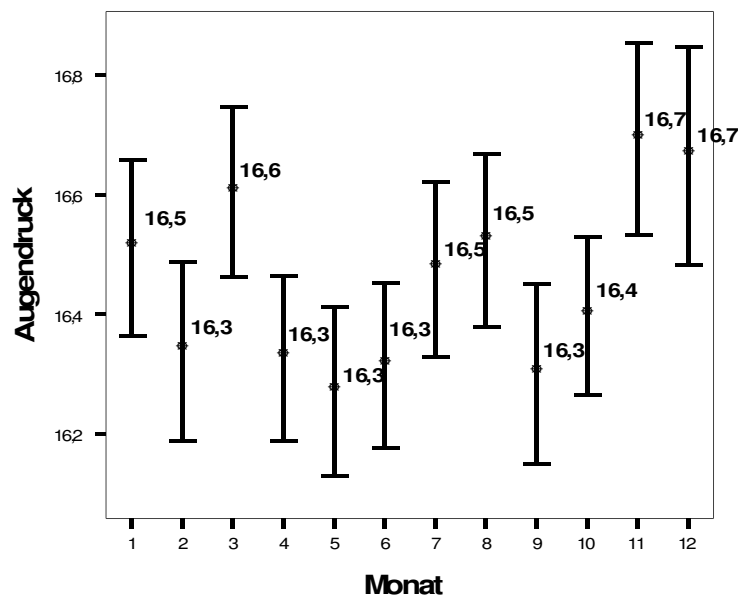


Abb.1 Jahreszeitlicher Verlauf des Augeninnendruckes

Monat	Mittelwert	N	Standardabweichung
1	16,51	574	3,046
2	16,34	577	3,105
3	16,60	670	3,193
4	16,33	626	3,004
5	16,27	566	2,907
6	16,31	578	2,892
7	16,48	580	3,028
8	16,52	559	2,951
9	16,30	585	3,137
10	16,40	629	2,896
11	16,69	537	3,221
12	16,67	469	3,389
Insgesamt	16,45	6950	3,063

Tab. 1 Mittelwert, Häufigkeitsverteilung und Standardabweichung der einzelnen Monate

In Tabelle 1 sind für die Monate Januar bis Dezember (1-12) die Mittelwerte des intraokularen Druckes, die Häufigkeitsverteilung N und die Standardabweichung dargestellt. Die Häufigkeitsverteilung zeigt, dass in den einzelnen Monaten zwischen 469 und 670 Messergebnisse ermittelt wurden. Insgesamt wurden 6950 Werte statistisch ausgewertet (Tab.1).

Um eine eventuelle Abhängigkeit der jahreszeitlichen Schwankung von der vorliegenden Diagnose zu untersuchen, wurden in Abbildung 2 die Augeninnendruckwerte in den Diagnosegruppen dargestellt. Zur besseren Übersicht wurden jeweils 3 Monate zusammengefasst.

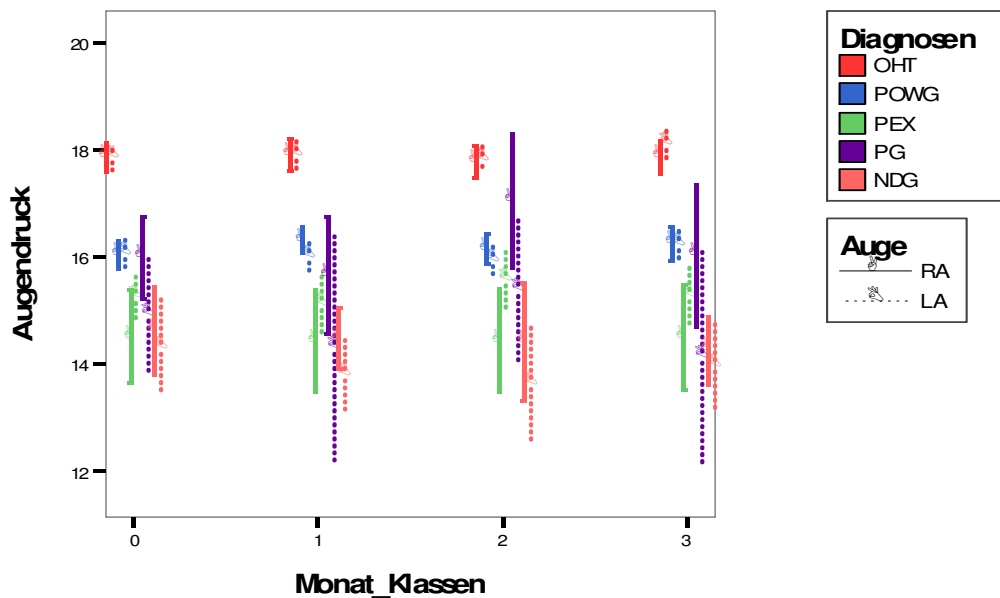


Abb.2 Jahreszeitlicher Verlauf des Augeninnendruckes mit Unterteilung der Diagnosen und Unterscheidung zwischen linkem und rechtem Auge

0 = Frühjahr (März, April, Mai)

1 = Sommer (Juni, Juli, August)

2 = Herbst (September, Oktober, November)

3 = Winter (Dezember, Januar, Februar)

Über die verschiedenen Jahreszeiten sind auch hier Schwankungen erkennbar, welche jedoch aufgrund ihres geringen Ausmaßes nicht als signifikant befunden werden konnten.

Es ist deutlich sichtbar, dass unter den hier verglichenen Diagnosen die okuläre Hypertension (OHT) einen höheren Augeninnendruck aufweist als die anderen Glaukomformen. Im Gesamtmodell mit allen relevanten Einflussgrößen hat sich gezeigt, dass der intraokulare Druck bei Patienten mit OHT durchschnittlich um 1,72 mmHg höher ist als bei Patienten, die nicht unter OHT leiden ($p < 0.001$). Signifikant ist ebenfalls, dass Patienten mit Pseudoexfoliationsglaukom (PEX) nach diesem Gesamtmodell einen um durchschnittlich 1,14 mmHg niedrigeren Augeninnendruck haben ($p < 0.001$).

Im Vergleich von Patienten mit und ohne Niederdruckglaukomerkrankung (NDG) zeigte sich, dass Patienten mit NDG einen um 2,10 mmHg signifikant niedrigeren Augeninnendruck aufwiesen als Patienten ohne NDG.

Bezüglich des primären Offenwinkelglaukom (POWG) sowie für das Pigmentdispersionsglaukom (PG) konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

3.2 Abhängigkeit der Parameter

3.2.1 Einfluss des Lebensalters

Mit steigendem Lebensalter konnte ein geringer, aber statistisch signifikanter Abfall des Augeninnendruckes festgestellt werden (Abb. 3). Die Abnahme des Augeninnendruckes je fortgeschrittenem Lebensjahr beträgt dabei im Mittel 0.05mmHg (Korrelationskoeffizient $r=0.203$, $p<0.001$, Abb. 3). Aus der Verteilung geht hervor, dass die meisten Werte zwischen dem 60. und dem 80. Lebensjahr erhoben wurden. Das mittlere Alter der Patienten betrug 65 Jahre, der jüngste Patient war 21 Jahre, der älteste 86 Jahre alt.

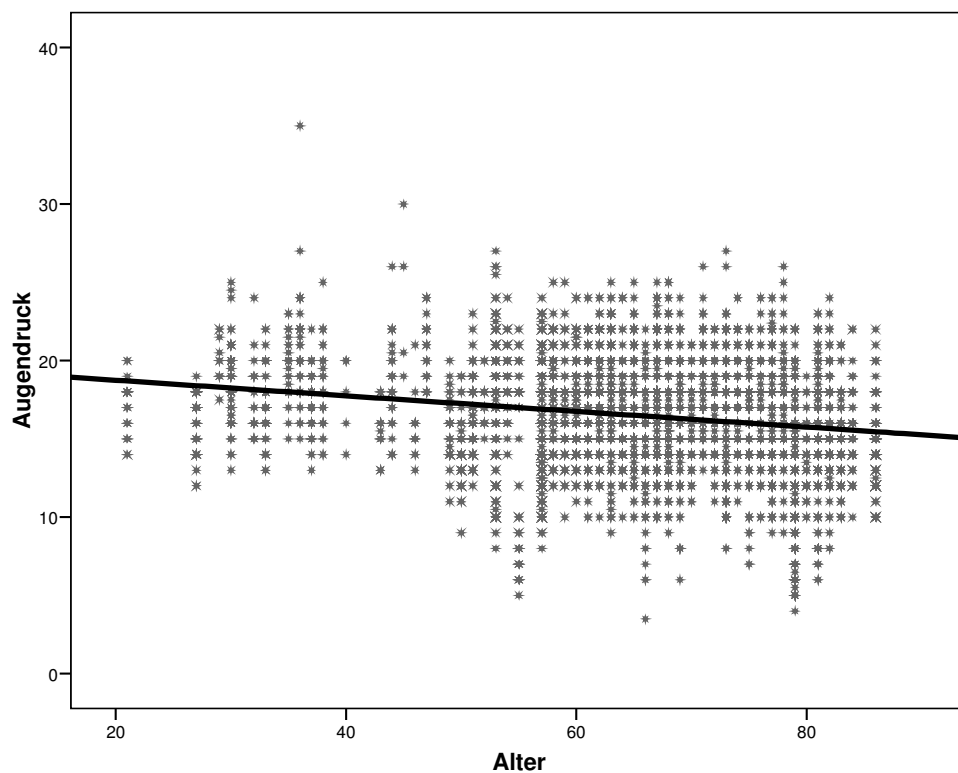


Abb. 3 Einfluss des Alters auf den Augeninnendruck

3.2.2 Diagnose

Parameter	Schätzung feste Effekte	Signifikanz		
<i>immer im Modell</i>	<i>MW (Min-Max)</i>	<i>MW (Min-Max)</i>		
Konstanter Term	18,556 (16,96 - 19,81)	0,000		
Alter	-0,031 (-0,05 - 0,01)	0,035 (0 – 0,14)		
Monat	-0,002 (-0,04 – 0,01)	0,086 (0 – 0,17)		
			Konfidenzintervall 95%	
<i>sequentielle Analyse*</i> :	Schätzung feste Effekte	Signifikanz	Obergrenze	Untergrenze
[Diagnose0] 0 vs. 1	-1,627	,000	-1,969	-1,285
[Diagnose1] 0 vs. 1	0,054	,740	-0,265	0,373
[Diagnose2] 0 vs. 1	1,230	,000	0,874	1,586
[Diagnose5] 0 vs. 1	2,207	,000	1,609	2,805
[Leer] 0 vs. 1	1,028	,000	0,721	1,336
[Med1] 0 vs. 1	0,012	,925	-0,245	0,270
[Med2] 0 vs. 1	0,152	,324	-0,150	0,455
[Med4] 0 vs. 1	-0,095	,468	-0,352	0,162
[CatOp] 1 vs. 2	0,697	,000	0,360	1,034

Tab. 2 Gesamtmodell mit allen signifikanten Einflussgrößen

Ergebnisse lineare Regression mit gemischten Effekten

Abhängige Variable: Augendruck

Zufällige Effekte: Auge, Jahr, Geschlecht

Feste Effekte: Alter, Monat zzgl. der nachstehend aufgeführten Variablen

[Diagnose0] 0 vs. 1: Patienten ohne Okulärer Hypertension vs. Patienten mit Okulärer Hypertension

[Diagnose1] 0 vs. 1: Patienten ohne chron. Offenwinkelglaukom vs. Patienten mit chron. Offenwinkelglaukom

[Diagnose2] 0 vs. 1: Patienten ohne Pseudoexfoliationsglaukom vs. Patienten mit Pseudoexfoliationsglaukom

[Diagnose5] 0 vs. 1: Patienten ohne Niederdruckglaukom vs. Patienten mit Niederdruckglaukom

[Leer] 0 vs. 1: Patienten, die medikamentös behandelt werden vs. Patienten, ohne Medikamente

[Med1] 0 vs. 1: Patienten ohne Betablocker vs. Patienten mit Betablocker

[Med2] 0 vs. 1: Patienten ohne Alphamimetikum vs. Patienten mit Alphamimetikum

[Med4] 0 vs. 1: Patienten ohne Prostaglandinanaloga vs. Patienten mit Prostaglandinanaloga

[CatOp] 1 vs. 2: Patienten ohne Kataraktoperation vs. Patienten mit Kataraktoperation

* die nachfolgenden Parameter wurden stets einzeln dem Modell übergeben, Adjustierung erfolgte dabei jeweils für Alter und Monat, d.h. diese Größen waren stets im Modell mit eingeschlossen, die mittleren Alters- und Monats-Effekte über alle berechneten Modelle sind im oberen Tabellenbereich unter Angabe der Min.- und Max.-Werte angegeben.

Im Gesamtmodell mit allen signifikanten Einflussgrößen sind die Ergebnisse einer linearen Regression mit gemischten Effekten dargestellt (Tab.2). Abhängige Variable ist in allen Auswertungen der Augeninnendruck, zufällige Effekte sind das Auge, das Jahr und das Geschlecht. Feste Effekte sind immer das Alter, der Monat und die nachstehend aufgeführte Variable (Diagnose, Medikation, Kataraktoperation).

Parameter	Schätzung feste Effekte	Signifikanz		
<i>immer im Modell</i>	<i>MW (Min-Max)</i>	<i>MW (Min-Max)</i>		
Konstanter Term	18,106 (16,96 - 19,12)	0,000		
Alter	-0,024 (-0,05 - 0,01)	0,048 (0 -0,14)		
Monat	-0,006 (-0,04 - 0,01)	0,072 (0 -0,13)		
			Konfidenzintervall 95%	
<i>sequentielle Analyse*</i> :	Schätzung feste Effekte	Signifikanz	Obergrenze	Untergrenze
[Diagnose0] 0 vs. 1	-1,720	,000	-1,927	-1,514
[Diagnose2] 0 vs. 1	1,136	,000	0,834	1,438
[Diagnose5] 0 vs. 1	2,101	,000	1,590	2,613
[Leer] 0 vs. 1	1,048	,000	0,846	1,249
[CatOp] 1 vs. 2	0,663	,000	0,349	0,976

Tab. 3 Abschlussmodell (Gesamtmodell mit allen signifikanten Einflussgrößen nach Rückwärtsrechnung)

- [Diagnose0] 0 vs. 1: Patienten ohne Okulärer Hypertension vs. Patienten mit Okulärer Hypertension
- [Diagnose2] 0 vs. 1: Patienten ohne Pseudoexfoliationsglaukom vs. Patienten mit Pseudoexfoliationsglaukom
- [Diagnose5] 0 vs. 1: Patienten ohne Niederdruckglaukom vs. Patienten mit Niederdruckglaukom
- [Leer] 0 vs. 1: Patienten, die medikamentös behandelt werden vs. Patienten, ohne Medikamente
- [CatOp] 1 vs. 2: Patienten ohne Kataraktoperation vs. Patienten mit Kataraktoperation

Im Abschlussmodell (Tab. 3) sind alle signifikanten Einflussgrößen dargestellt, die nach einer Rückwärtsrechnung im Gesamtmodell signifikante Einflussparameter geblieben sind. Abhängige Variable ist wie im Gesamtmodell der Augeninnendruck, zufällige Effekte sind das Auge, das Jahr und das Geschlecht. Feste Effekte sind immer das Alter, der Monat und die nachstehend aufgeführte Variable (Diagnose, Medikation, Kataraktoperation). Für diese signifikanten Einflussgrößen sind nachfolgend Abbildungen dargestellt.

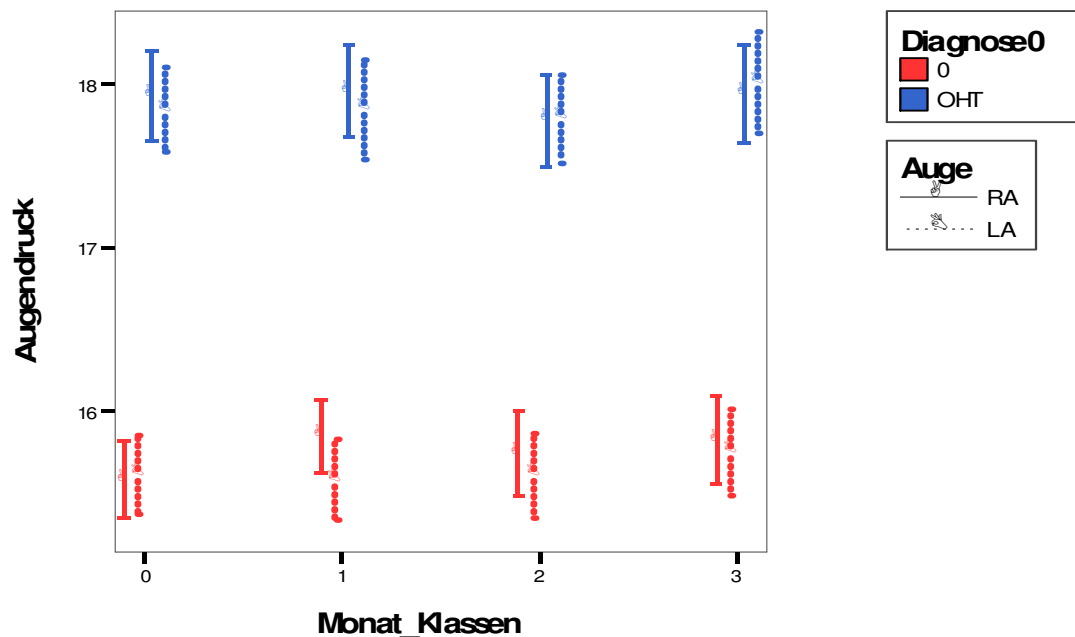


Abb. 4 Vergleich zwischen Patienten, die an Okulärer Hypertension (OHT) erkrankt sind und Patienten die nicht an OHT, aber möglicherweise an einer anderen Glaukomform erkrankt sind

In Abbildung 4 sehen wir die Gegenüberstellung von Patienten, die an Okulärer Hypertension erkrankt sind, und Patienten mit keiner oder einer anderen Glaukomerkrankung. Insgesamt leiden 71 der 172 untersuchten Patienten an OHT. Im Gesamtmodell haben die Patienten mit Okulärer Hypertension einen um 1,720 mmHg einen signifikant höheren Augeninnendruck als Patienten ohne OHT ($p < 0.001$). Auch hier sind die jahreszeitlichen Schwankungen zu erkennen mit den höchsten Werten in den Monaten Dezember bis Februar.

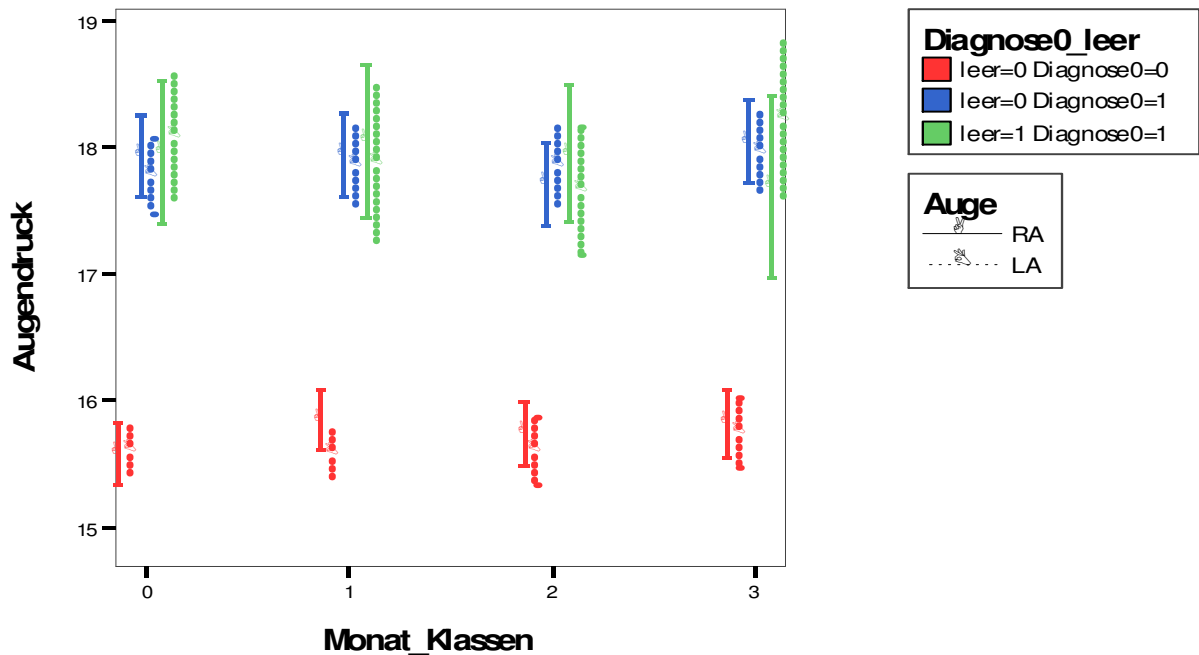


Abb. 5 Vergleich zwischen Patienten, die nicht an OHT leiden und medikamentös behandelt werden (rot), Patienten, die an OHT erkrankt sind und ein Medikament einnehmen (blau), und Patienten, die unter OHT leiden und nicht medikamentös behandelt werden (grün).

Um den Einfluss von Okulärer Hypertension (OHT) und einer Medikation auf den intraokularen Druck zu prüfen, haben wir diese in Abbildung 5 gegenübergestellt. Dabei ist deutlich zu erkennen, dass Patienten, die nicht an OHT, aber gegebenenfalls an einer anderen Glaukomform erkrankt sind und medikamentös behandelt werden, einen signifikant niedrigeren Augeninnendruck haben als Patienten, die unter OHT leiden und entweder kein Medikament nehmen oder medikamentös behandelt werden ($p < 0.001$).

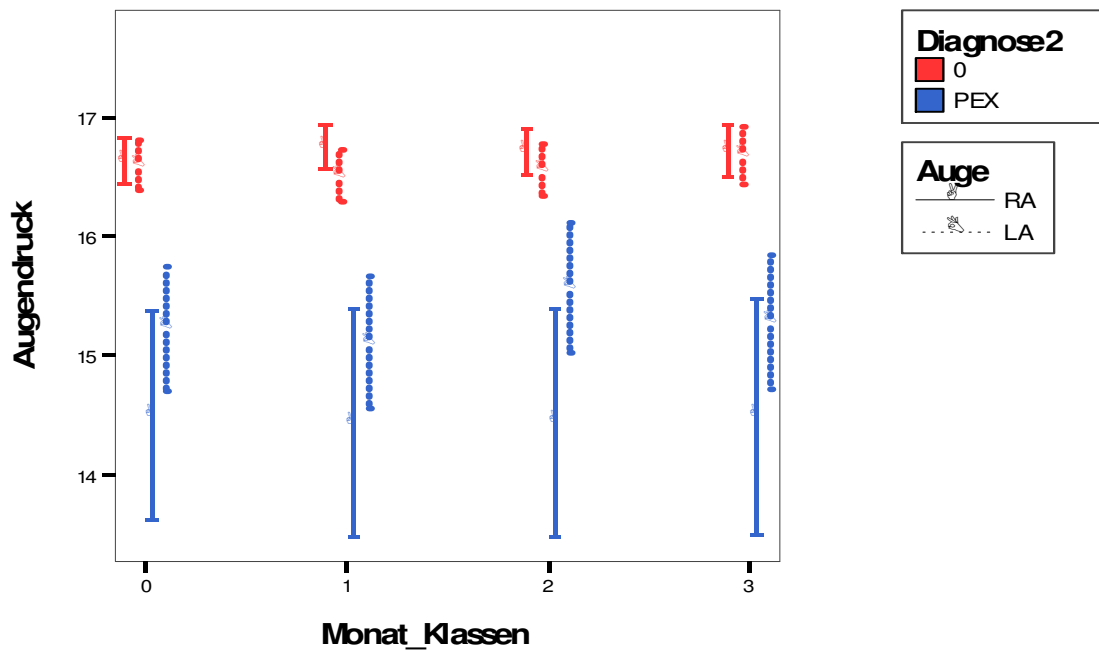


Abb. 6 Vergleich zwischen Patienten, die unter einem Pseudoexfoliationsglaukom (PEX) leiden und Patienten, die nicht an PEX erkrankt sind

Im Gesamtmodell mit allen relevanten Einflussgrößen hat sich gezeigt, dass der intraokulare Druck bei Patienten mit Pseudoexfoliationsglaukom (PEX) einen um durchschnittlich 1,14 mmHg niedrigeren Augeninnendruck haben ($p < 0.001$), als Patienten, die nicht unter PEX leiden (Abb. 6). Insgesamt waren 26 der 172 untersuchten Patienten von einer PEX-Erkrankung betroffen.

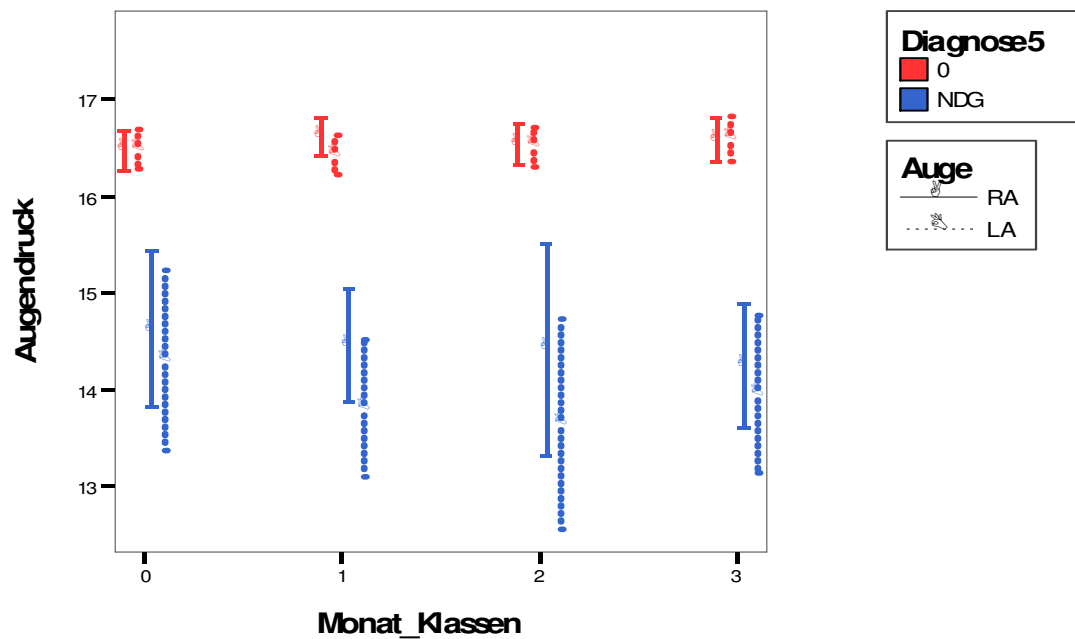


Abb. 7 Vergleich zwischen Patienten, die an einem Niederdruckglaukom (NDG) erkrankt sind, im Vergleich zu Patienten, die nicht unter NDG leiden

In Abbildung 7 wird deutlich sichtbar, dass Patienten, die an einem Niederdruckglaukom (NDG) erkrankt sind, einen um 2,102 mmHg signifikant niedrigeren Augeninnendruck haben als Patienten, die nicht unter NDG leiden ($p < 0.001$). Mit nur sieben Patienten mit einem NDG ist hier die Fallzahl sehr gering.

3.2.3 Zusammenhang zwischen Augeninnendruck und Geschlecht

Zwischen Männern und Frauen konnten lediglich geringfügige Unterschiede bezüglich des Augeninnendruckes festgestellt werden. Der durchschnittliche intraokuläre Druck bei Frauen betrug 16,41 mmHg und bei Männern 16,50 mmHg (Abb. 8). Von den in die Statistik eingegangenen Werten stammen 62,2 % von weiblichen und nur 37,8 % von männlichen Patienten.

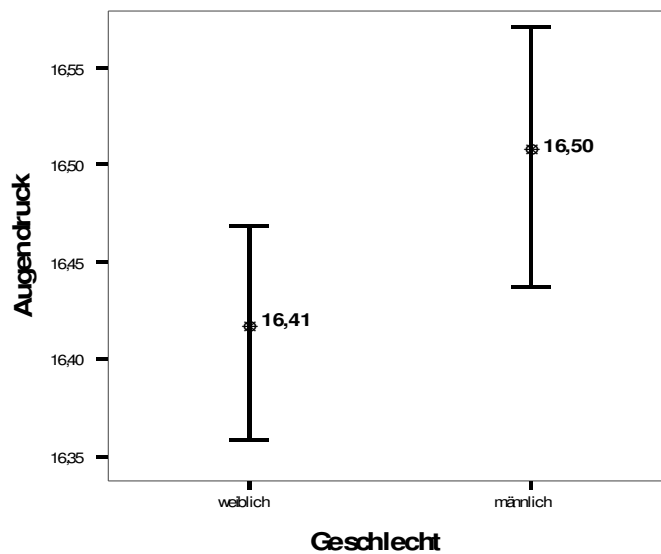


Abb.8 Zusammenhang zwischen Augendruck und Geschlecht

3.2.4 Medikamenteneinnahme

Im Gesamtmodell mit allen relevanten Einflussgrößen hat sich gezeigt, dass der intraokulare Druck bei Patienten, die keine Medikamente bekommen haben, um durchschnittlich 1,048 mmHg niedriger ist ($p < 0.001$), als Patienten, die medikamentös behandelt werden (Abb. 9).

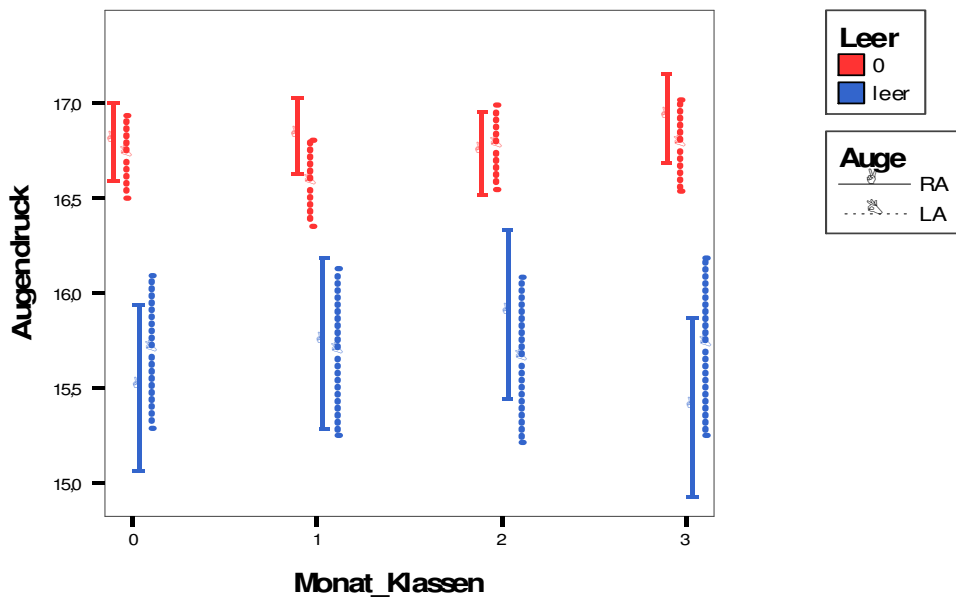


Abb. 9 Vergleich von Patienten, die medikamentös behandelt werden und Patienten, die keine Medikamente einnehmen

Um einen Vergleich zwischen der Wirkung der unterschiedlichen Substanzgruppen zu sehen, wurden in Abbildung 10 alle Patienten, die an einem chronischen Offenwinkelglaukom (COWG) erkrankt sind, in der Medikation gegenübergestellt. Hierbei geht hervor, dass Patienten, die unter COWG leiden und nicht medikamentös behandelt werden, einen signifikant niedrigeren intraokularen Druck haben als Patienten, die ein Medikament einnehmen. Zwischen den unterschiedlichen Substanzgruppen Betablocker, Alphamimetikum, Carboanhydrasehemmer und Prostaglandinanaloga konnten keine signifikanten Unterschiede in der Wirkung auf den Augeninnendruck festgestellt werden.

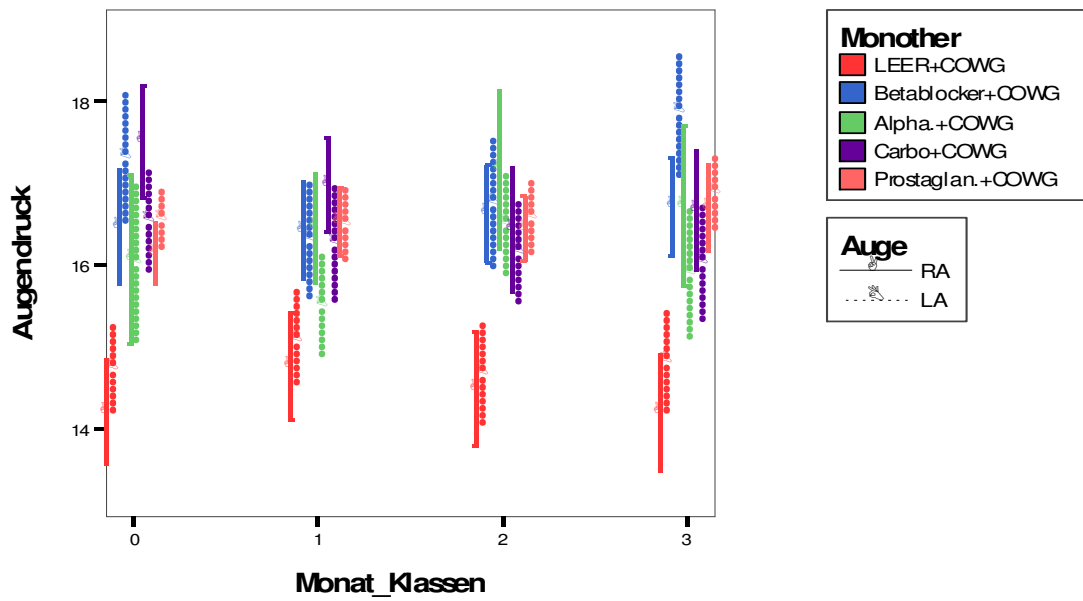


Abb. 10 Vergleich von Patienten, die an einem chronischen Offenwinkelglaukom (COWG) erkrankt sind und mit unterschiedlicher oder keiner Medikation behandelt werden

3.3 Einfluss einer Kataraktoperation

In Abbildung 11 wird der Einfluss einer Kataraktoperation auf den Augeninnendruck deutlich gemacht. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, haben Patienten, die sich einer Operation unterzogen haben, einen um 0,663 mmHg ($p < 0.001$) signifikant niedrigeren Augeninnendruck als Patienten, die nicht am Auge operiert sind.

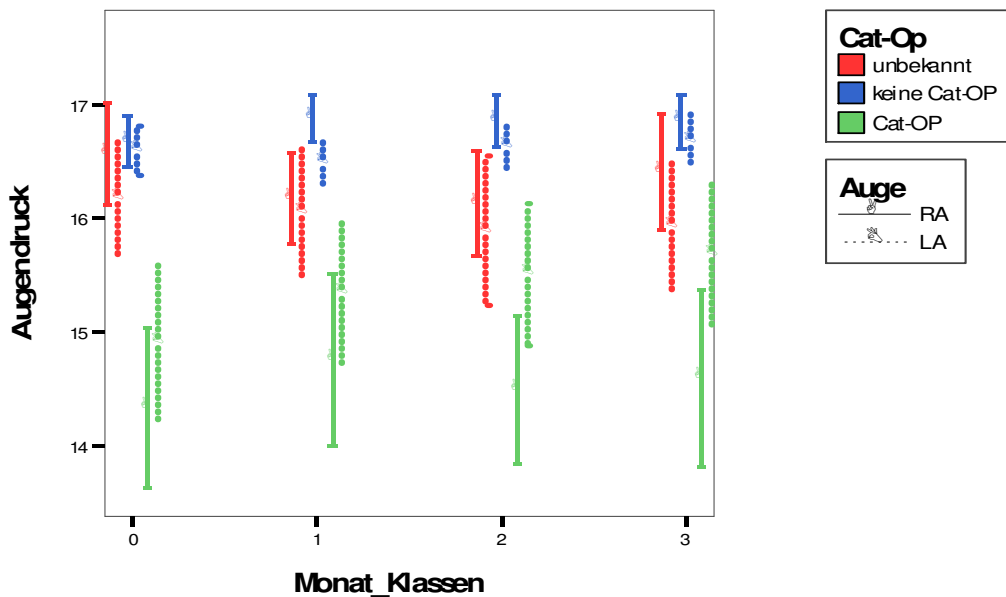


Abb. 11 Gegenüberstellung von Patienten, die sich einer Kataraktoperation unterzogen haben, Patienten, die nicht operiert sind und Patienten, bei denen es unbekannt ist, ob sie sich einer Operation unterzogen haben

4 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven, monozentrischen Studie wurden die Augeninnendruckwerte von 172 Patienten über einen Untersuchungszeitraum von zwölf Jahren systematisiert und mit dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet. Mit den Ergebnissen dieser Studie konnten die bisher berichteten jahreszeitlichen Schwankungen des IOD nicht bestätigt werden [5, 7, 20, 42, 43]. Die leichte Erhöhung des Augeninnendruckes in den Wintermonaten steht zwar in Übereinstimmung mit den Ergebnissen vorangegangener Studien, jedoch sind die Abweichungen in der vorliegenden Studie nicht signifikant. Die Höhe der Schwankungen in den Winter- und Sommermonaten variiert zwischen den internationalen Studien. Ein Grund für die geringen Abweichungen der Augeninnendruckwerte in den Ergebnissen unserer Studie kann darin liegen, dass der Großteil der Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, medikamentös behandelt war. Von den über den gesamten Zeitraum ermittelten Messergebnissen wurden 31% mit Betablockern, ebenfalls 31% mit Prostaglandinagonisten, 24% mit Carboanhydrasehemmern und 13% mit Alphamimetika behandelt. Auch eine Therapie mit mehreren Medikamenten gleichzeitig war möglich. Dies hat möglicherweise eine geringere Schwankungsbreite und eine Kaschierung der jahreszeitlichen Einflussparameter zur Folge. Allerdings waren die in den oben genannten internationalen Studien untersuchten Patienten ebenfalls therapiert. Im Vergleich der einzelnen Substanzgruppen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamenten in ihrer Wirkung auf den intraokularen Druck festgemacht werden.

Ein weiterer Grund für unser Ergebnis könnte darin liegen, dass der Einfluss der tageszeitlichen Schwankungen, die das Untersuchungsergebnis erwiesenermaßen beeinflussen [22], hier nicht berücksichtigt werden konnten. Allerdings wurden die in der vorliegenden Studie ausgewerteten Daten jeweils in den Vormittagsstunden erhoben. In den dazu durchgeführten Studien sinkt der intraokulare Druck im Laufe des Vormittags, nachdem ein Höchstwert morgens beim Erwachen erreicht wurde [5, 10].

Ähnliches gilt auch für die Wasseraufnahme und den Wasserhaushalt, der ebenfalls einen Einfluss auf den Augeninnendruck hat [8].

Auch der Zusammenhang zwischen dem Augeninnendruck und dem systolischen Blutdruck kann eine zusätzliche Rolle spielen, die bei der Datenanalyse berücksichtigt werden sollte [26]. Da hierzu keine Patientendaten zur Verfügung standen, konnte diese Confoundervariable nicht berücksichtigt werden.

Des Weiteren muss festgehalten werden, dass in der vorliegenden Studie keine individuellen Verlaufsdaten im Sinne einer Kohortenstudie zur Verfügung standen. Die Abschätzung zeitlicher Entwicklungen erfolgte auf Basis konsekutiver Teilkollektive. Da zu jedem Zeitpunkt unterschiedliche Patientendaten eingegangen sind, kann eine vermeintliche Veränderung des intraokulären Druckes über die Zeit möglicherweise nur auf der Änderung des Kollektives beruhen.

Auch Bar-Ilan, der eine Augeninnendruckstudie an Kaninchen vorgenommen hat, konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem IOD im Sommer und im Winter nachweisen [4]. David et al. fanden in der oben erwähnten Studie ebenfalls keine Korrelation zwischen dem Augeninnendruck und den unterschiedlichen Jahreszeiten [10]. Sie fanden des Weiteren keinen Zusammenhang zwischen dem intraokulären Druck und dem Geschlecht, dem Alter und der Diagnose [10]. Die bisher vorliegenden Studien über jahreszeitliche Schwankungen des IOD wurden nicht an einer mitteleuropäischen Bevölkerung durchgeführt. Möglicherweise findet sich ein Unterschied in der Lebensweise und der Umwelteinflüsse der unterschiedlichen Populationen. Der moderne Lebensstil führt dazu, dass Mitteleuropäer einen großen Teil ihrer Lebenszeit in Innenräumen verbringen. Die von uns untersuchte Population stammt aus einem urbanen Umfeld. Möglicherweise ist sie den Schwankungen auslösenden Umwelteinflüssen nicht mehr so stark unterworfen, wie z.B. die asiatische Bevölkerung in Pakistan, an der eine signifikantere Senkung des intraokulären Druckes im Sommer festgestellt werden konnte.

Unterschiedliche Angaben werden in der Literatur über den Einfluss des Geschlechtes auf den Augeninnendruck gemacht. Bei den vorliegenden Auswertungen konnten keine klinisch relevanten Unterschiede des IOD zwischen Männern und Frauen festgestellt werden. Einige Autoren konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Augeninnendruck und dem Geschlecht feststellen [10, 20, 22, 42, 43], beziehungsweise nur so geringe Abweichungen, dass die Autoren diese für nebensächliche Parameter erklären [20]. Andere geben für Frauen höhere Werte als für Männer an [5, 48]. Einig sind sich die Autoren darüber, dass das

Geschlecht nicht zu den primären Einflussfaktoren des intraokularen Druckes gehört [5, 48].

Eine Vielzahl von Studien mit kaukasischen Populationen geben an, dass der mittlere IOD mit dem Alter bei beiden Geschlechtern ansteigt [5, 20, 42, 43]. Im Gegensatz dazu zeigen japanische Studien, dass der durchschnittliche IOD bei ihren Patienten mit dem Alter bei beiden Geschlechtern fällt; jedoch stärker bei Männern [47, 48]. In den in unserer Studie ermittelten Ergebnissen kommt es mit steigendem Lebensalter zu einer Senkung des intraokularen Druckes. Ein Grund für die ermittelten Daten könnte sein, dass ältere Patienten möglicherweise aggressiver therapiert werden. Die Häufung der ermittelten Werte zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr würde diese Annahme bestätigen. Auch erfolgt häufiger eine Kataraktextraktion in dieser Altersgruppe, die zumindest temporär den IOD ebenfalls senken kann. In unserer Studie bestand bei 10% der erhobenen Daten eine operative Kataraktentfernung. Die chirurgische Entfernung führt in unseren Ergebnissen zu einem um durchschnittlich 0,663 mmHg niedrigeren intraokularen Druck.

David et al. konnten in ihrer Studie keine Verbindung zwischen dem Alter und dem Augeninnendruck finden [10]. In Korrelationsanalysen konnte ein schwacher signifikanter Abfall des IOD mit steigendem Lebensalter gezeigt werden.

Die Ergebnisse vorliegender Studie hinsichtlich geringer jahreszeitlicher Schwankungen könnten möglicherweise im Wandel der Lebensweise und der Ernährung der Bevölkerung in den letzten Jahrzehnten liegen.

Shiose und Mori et al. geben in ihren Studien Fettleibigkeit als einen primären Einflussfaktor auf den IOD an. Nach einer Studie der International Association of Obesity (IASO) leiden in Deutschland drei Viertel der Männer und mehr als die Hälfte der Frauen an Übergewicht. Hier könnte ein weiterer Grund für die geringen jahreszeitlichen Abweichungen in der vorliegenden Studie liegen. Durch die Tatsache, dass Adipositas in jüngster Vergangenheit zu einem zentralen Thema in unserer Bevölkerung geworden ist, wäre es denkbar, dass andere Einflussparameter, wie zum Beispiel die Jahreszeit, in den Hintergrund gestellt werden [36, 46].

Adipositas ist auch häufig mit einem sitzenden Lebensstil vergesellschaftet, der sich hauptsächlich in Innenräumen abspielt. Möglicherweise werden die jahreszeitlichen Schwankungen vom ‚modernen Menschen‘ nicht mehr so stark empfunden.

Gründe und Einflussfaktoren, die den physiologischen Mechanismus der Augeninnendruckschwankungen auslösen, sind bis heute nicht eindeutig geklärt, zu wenig erforscht und lassen ein weites Feld für weitere wissenschaftliche Studien offen.

5 Zusammenfassung, Abstract

Hintergrund:

Über die jahreszeitlichen Schwankungen des intraokularen Druckes (IOD) gibt es Vermutungen und Studien, die verschiedene Einflussparameter identifiziert haben. Für die kaukasische Population existiert eine solche Untersuchung bisher nicht.

Patienten und Methoden:

Über einen Zeitraum von zwölf Jahren wurden die Daten von 172 Glaukompatienten der Glaukomambulanz der TU München im Klinikum Rechts der Isar retrospektiv statistisch ausgewertet. Der Großteil der Patienten wurde medikamentös zur Senkung des IOD therapiert.

Ergebnisse:

Es zeigten sich geringe jahreszeitliche Schwankungen, wobei die lichtarmen Monate etwas höhere Messwerte aufwiesen als die lichtreichen Monate. Im Gegensatz zur Literatur konnten in unserer Untersuchung jedoch keine statistisch signifikanten jahreszeitlichen Schwankungen des Intraokulardruckes gefunden werden.

Schlussfolgerung:

Der Augeninnendruck ist keine konstante Größe und wird von vielen Faktoren in unterschiedlichem Maße beeinflusst. Über die Tagesdruckschwankungen hinausgehende Lebensrhythmen scheinen in unserer Zivilisation nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf den Augeninnendruck von Glaukompatienten zu haben, die medikamentös zu dessen Einstellung behandelt werden.

Background:

Some studies in the literature claim a significant seasonal variation of the intraocular pressure (IOP), due to the influence of different factors. The aim of our study was to examine perennial influences on intraocular pressure in the caucasian population.

Patients and methods:

Over a period of 12 years the data of 172 glaucoma subjects of the outpatient glaucoma clinic of the Technical University Munich were retrospectively evaluated. Most patients were medically treated to abate the IOP.

Results:

Slight seasonal variations could be found with the months with low sunlight activity demonstrating higher measurements than the months with high sunlight activity. The

statistical significance of seasonal variation, which has been shown in other studies, could not be confirmed in this study.

Conclusion:

The seasonal variation of the intraocular pressure was not statistically significant in our population. A reason for this finding could be that the patients were using glaucoma medication.

Keywords: glaucoma, intraocular pressure, influencing factors, seasonal variation, diurnal variation

Interessenkonflikt: Es besteht kein Interessenskonflikt. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellungen der Inhalte produktneutral.

Literaturverzeichnis

1. Abdalla MI, Hamdi M. Applanation ocular tension in myopia and emmetropia. *Br J Ophthalmol.* 1970; 54(2):122-125.
2. Armstrong JR, Daily RK, Dobson HL, Girard LJ. The incidence of glaucoma in diabetes mellitus. A comparison with the incidence of glaucoma in the general population. *Am J Ophthalmol.* 1960; 50:55-63.
3. Augustin A. *Augenheilkunde.* 3. Ausgabe ed. Berlin: Springer Verlag; 2007.
4. Bar-Ilan A. Diurnal and seasonal variations in intraocular pressure in the rabbit. *Exp Eye Res.* 1984; 39(2):175-181.
5. Bengtsson B. Some factors affecting the distribution of intraocular pressures in a population. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1972; 50(1):33-46.
6. Best UP, Domack H, Schmidt V. [Long-term results after selective laser trabeculoplasty -- a clinical study on 269 eyes]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2005; 222(4):326-331.
7. Blumenthal M, Blumenthal R, Peritz E, Best M. Seasonal variation in intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 1970; 69(4):608-610.
8. Buckingham T, Young R. The rise and fall of intra-ocular pressure: the influence of physiological factors. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1986; 6(1):95-99.
9. Chang TC, Congdon NG, Wojciechowski R, Munoz B, Gilbert D, Chen P, Friedman DS, West SK. Determinants and heritability of intraocular pressure and cup-to-disc ratio in a defined older population. *Ophthalmology.* 2005; 112(7):1186-1191.
10. David R, Zangwill L, Briscoe D, Dagan M, Yagev R, Yassur Y. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol.* 1992; 76(5):280-283.

11. Dobree JH. Vascular changes that occur during the phasic variations of tension in chronic glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1953; 37(5):293-300.
12. Douglas S, Rawles J. Latitude-related changes in the amplitude of annual mortality rhythm. The biological equator in man. *Chronobiol Int*. 1999; 16(2):199-212.
13. Drance SM. Diurnal Variation of Intraocular Pressure in Treated Glaucoma. Significance in Patients with Chronic Simple Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1963; 70:302-311.
14. Drance SM, Sweeney VP, Morgan RW, Feldman F. Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1973; 89(6):457-465.
15. Duke-Elder S. The phasic variations in the ocular tension in primary glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1952; 35(1):1-21.
16. Duke-Elder WS, Duke-Elder PM. Some Physico-Chemical Factors Influencing the Intraocular Pressure. Experiments on the "Perfused" Eye. *Br J Ophthalmol*. 1929; 13(8):385-400.
17. Erb C, Weisser B. Bedeutung der arteriellen Hypertonie für Augenerkrankungen. *Dtsch Med Wocheschr*. 2004; 129:2486-2490.
18. Flammer J. *Glaukom*. 2. Auflage ed. Bern: Verlag Hans Huber; 2001.
19. Gerloff W. [Effects of weather on eye diseases.]. *Klin Monatsblätter Augenheilkd Augenarztl Fortbild*. 1954; 125(1):61-71.
20. Giuffre G, Giammanco R, Dardanoni G, Ponte F. Prevalence of glaucoma and distribution of intraocular pressure in a population. The Casteldaccia Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995; 73(3):222-225.
21. Gračner T, Falez M, Gračner B, Pahor D. [Long-term follow-up of selective laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2006; 223(9):743-747.

22. Graham P, Hollowes FC. Sources of variation in tonometry. *Trans Ophthal Soc. UK.* 1964; 84:597-613.
23. Grehn F. *Augenheilkunde.* Berlin: Springer Verlag; 2003.
24. Henderson EE, Starling EH. The influence of changes in the intraocular circulation on the intraocular pressure. *J Physiol.* 1904; 31(5):305-319.
25. Hillman JS, Turner JD. Association between acute glaucoma and the weather and sunspot activity. *Br J Ophthalmol.* 1977; 61(8):512-516.
26. Hollwich F. Augendruck und Blutdruck beim Glaukom. *Münch med Wschr.* 1974; 116:1813-1819.
27. Khalili MA, Diestelhorst M, Krieglstein GK. [Long-term follow-up of 700 trabeculectomies]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2000; 217(1):1-8; discussion 9.
28. Kleitman N. Biological rhythms and cycles. *Physiol Rev.* 1949; 29(1):1-30.
29. Köllner H. Über die regelmässigen täglichen Schwankungen des Augendruckes und ihre Ursache. *Arch Augenheilkd.* 1916; 81:120-142.
30. Köllner H. Über den Augendruck beim Glaucoma simplex und seine Beziehungen zum Kreislauf. *Arch Augenheilkd.* 1918; 83:135.
31. Kristal-Boneh E, Harari G, Green MS, Ribak J. Seasonal changes in ambulatory blood pressure in employees under different indoor temperatures. *Occup Environ Med.* 1995; 52(11):715-721.
32. Langley D, Swanljung H. Ocular tension in glaucoma simplex. *Br J Ophthalmol.* 1951; 35(8):445-458.
33. Lindblom B, Nordmann JP, Sellem E, Chen E, Gold R, Polland W, Williamson W, Buchholz P, Walt JG, Groleau D, Curry A, Evans SJ. A multicentre, retrospective study of resource utilization and costs associated with glaucoma management in France and Sweden. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006; 84(1):74-83.

34. Maslenikow Z. Über Tagesschwankungen des intraokularen Druckes beim Glaukom. *Z Augenheilkd.* 1904; 11:564.
35. Messmer C, Flammer J, Stumpfig D. Influence of betaxolol and timolol on the visual fields of patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1991; 112(6):678-681.
36. Mori K, Ando F, Nomura H, Sato Y, Shimokata H. Relationship between intraocular pressure and obesity in Japan. *Int J Epidemiol.* 2000; 29(4):661-666.
37. Nouri-Mahdavi K, Brigatti L, Weitzman M, Caprioli J. Outcomes of trabeculectomy for primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1995; 102(12):1760-1769.
38. Poinosawmy D, Winder AF. Ocular effects of acute hyperglycaemia. *Br J Ophthalmol.* 1984; 68(8):585-589.
39. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol.* 1996; 80(5):389-393.
40. Quigley HA, Jampel HD. How are glaucoma patients identified? *J Glaucoma.* 2003; 12(6):451-455.
41. Qureshi IA. The effects of mild, moderate, and severe exercise on intraocular pressure in glaucoma patients. *Jpn J Physiol.* 1995; 45(4):561-569.
42. Qureshi IA, Xi XR, Lu HJ, Wu XD, Huang YB, Shiarkar E. Effect of seasons upon intraocular pressure in healthy population of China. *Korean J Ophthalmol.* 1996; 10(1):29-33.
43. Qureshi IA, Xiao RX, Yang BH, Zhang J, Xiang DW, Hui JL. Seasonal and diurnal variations of ocular pressure in ocular hypertensive subjects in Pakistan. *Singapore Med J.* 1999; 40(5):345-348.
44. Reuter P. *Lexikon Diagnose & Therapie*: Springer; 2006:497- 509.
45. Rosenthal T. Seasonal variations in blood pressure. *Am J Geriatr Cardiol.* 2004; 13(5):267-272.

46. Shiose Y. The aging effect on intraocular pressure in an apparently normal population. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102(6):883-887.
47. Shiose Y. Intraocular pressure: new perspectives. *Surv Ophthalmol.* 1990; 34(6):413-435.
48. Shiose Y, Kawase Y. A new approach to stratified normal intraocular pressure in a general population. *Am J Ophthalmol.* 1986; 101(6):714-721.
49. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. *Atlas der klinischen Ophthalmologie*: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2005.
50. Stalmans I, Gillis A, Lafaut AS, Zeyen T. Safe trabeculectomy technique: long term outcome. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(1):44-47.
51. Stewart WC. Perspectives in the medical treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 1999; 10(2):99-108.
52. Stokes J, Noble J, Brett L, Phillips C, Seckl JR, O'Brien C, Andrew R. Distribution of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human and rat ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(7):1629-1638.
53. Thieme H. Medikamentöse Glaukomtherapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2006; 223:R73-R83.
54. Wessely K. Die Beziehung zwischen Augendruck und allgemeinem Kreislauf. *Arch Augenheilkd.* 1918; 83:99-118.
55. Wilensky JT. Diurnal variations in intraocular pressure. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1991; 89:757-790.
56. Williams BI, Peart WS, Letley E. Abnormal intraocular pressure control in systemic hypertension and diabetic mellitus. *Br J Ophthalmol.* 1980; 64(11):845-851.

57. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116(12):1640-1645.
58. Zeimer RC. Circadian variations in intraocular pressure. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. *The Glaucomas*. St Louis: CV Mosby; 1989:319-335.
59. Zimmerman TJ. Topical ophthalmic beta blockers: a comparative review. *J Ocul Pharmacol*. 1993; 9(4):373-384.

Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an Frau Professor Dr. Ines Lanzl für die Überlassung des Themas, die ausgezeichnete Unterstützung und Betreuung während der gesamten Zeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Tibor Schuster vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, der mich in statistischen Angelegenheiten ausgezeichnet beraten und unterstützt hat.

Mein Dank geht weiterhin an alle Personen, die diese Promotion möglich gemacht haben: dem Vorsitzenden Professor Dr. D. Neumeier und Professor Dr. Dr. H. Deppe für die Übernahme des Koreferates

Meinen Eltern danke ich für die Hilfe und die moralische Unterstützung in allen Lebenslagen. Ohne sie und ihre Großzügigkeit in jeder Hinsicht wäre der Weg zu dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Sie waren immer mit viel Liebe, Geduld, und Zeit für mich da.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Carolin Annelie Menzel
Geburtsdatum	11.01.1984
Geburtsort	München
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

`90 bis `94	Besuch der Montessori Grundschule Starnberg
`94 bis `00	Schülerin am Gymnasium Starnberg
`00	Auslandsaufenthalt in einem englischen Internat: Kelly College
`01 bis `03	Schülerin am Landschulheim Kempfenhausen
Mai `03	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

April `04 – Juli `04	Studium der Mineralogie an der Universität zu Köln
Okt. `04 – Nov. `09	Studium der Zahnmedizin an der Universität Würzburg
	März `06: naturwissenschaftliche Vorprüfung
	März `07: zahnärztliche Vorprüfung
	Juli – Nov. `09: zahnärztliche Prüfung

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung angegebener Quellen und Hilfsmittel verfasst habe.

Weiterhin versichere ich, dass die Dissertation bisher nicht in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat und ich bisher keine akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht habe.