

Aus dem
Department für Augenheilkunde Tübingen
Forschungsinstitut für Augenheilkunde

**Der Einfluss von intrinsisch photosensitiven retinalen
Ganglienzellen auf den Augendruck bei Patienten mit
okulärer Hypertension**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Groß, Julia Marie

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Wilhelm

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Voykov

Tag der Disputation: 21.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung	4
1.1 Augeninnendruck	4
1.2 Okuläre Hypertension.....	7
1.2.1 Risiko Übergang in ein Glaukom	7
1.2.2 Therapeutisches Management bei OHT	8
1.3 Intrinsisch photosensitive retinale Ganglienzellen	12
1.3.1 Anatomie der ipRGCs	14
1.3.2 Projektionen der ipRGCs.....	17
1.3.3 Physiologie der ipRGCs	18
1.4 Zielsetzung der Arbeit	20
2 Probanden und Methoden.....	21
2.1 Studienpopulation.....	21
2.1.1 Einschlusskriterien	21
2.1.2 Ausschluss- und Abbruchkriterien	22
2.2 Studienbeschreibung.....	22
2.3 Methoden	24
2.3.1 Goldmann-Appplanationstonometrie	24
2.3.1.1 Theoretische Grundlage und Funktionsprinzip	24
2.3.1.2 Untersuchungsablauf	25
2.3.1.3 Fehlerquellen.....	26
2.3.2 LED-Brillen	28
2.3.3 Farbreizpupillographie.....	28
2.4 Statistische Auswertung	30
3 Ergebnisse	31
3.1 Ergebnisse der Patienten mit okulärer Hypertension	31

3.2	Ergebnisse der Kontrollgruppe aus einer vorherigen Studie	33
3.3	Normalverteilung und Homoskedastizität	36
3.4	Vergleich der Ergebnisse der beiden Gruppen.....	37
3.4.1	Veränderung des IOD in Abhängigkeit von der Zeit	37
3.4.2	Veränderung des IOD in Abhängigkeit von der Beleuchtungsstärke.....	41
3.5	Farbreizpupillographie.....	43
4	Diskussion.....	45
4.1	Interpretation der Ergebnisse	45
4.2	Melatonin und Augeninnendruck.....	48
4.3	Temperatur und Augeninnendruck.....	51
4.4	Limitationen der Studie.....	52
5	Zusammenfassung.....	54
6	Literaturverzeichnis	56
7	Abbildungsverzeichnis.....	69
8	Tabellenverzeichnis	70
9	Erklärung zum Eigenanteil	71
	Danksagung	72

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASTRAL	A adjustable spectacles for s timulating the r etina with l ight
AUC	area under the curve
IOD	intraokulärer Druck
ipRGC	intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cell, Synonym: Melanopsin Ganglion Cell (MRGC)
KQM	Kleinste Quadrate Mittel. Verfahren zur Ausgleichsrechnung
LED	light-emitting diode
OHT	okuläre Hypertension
PIPR	Post Illumination Pupil Response
SCN	Nucleus suprachiasmaticus

1 Einleitung

Das Glaukom ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung, welche eine der häufigsten Erblindungsursachen darstellt. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu. Es handelt sich um eine Erkrankung des Nervus opticus, bei der es zu einem Schaden der Nervenfaserschicht kommt und sich so eine pathognomonische Exkavation des Sehnervenkopfes bildet. Ein wesentlicher Risikofaktor ist der Augeninnendruck, welcher gleichzeitig den bisher einzigen Therapieansatz zur Verhinderung oder Verlangsamung der Optikusatrophie darstellt.

1.1 Augeninnendruck

Im Mittel liegt der intraokulare Druck (IOD) beim Gesunden bei $15,5 \pm 2,75$ mmHg (Mittelwert \pm Standardabweichung) (Gobel, Rufer et al. 2011, Grehn 2012). Als normal wird ein Wert innerhalb der zweifachen Standardabweichung angesehen, das bedeutet ein Augeninnendruck zwischen 10 und 21 mmHg (Grehn 2012, DOG 2015). In diesem Bereich sorgt der Druck für die Stabilität des Bulbus und die Aufrechterhaltung der physiologischen Position von Linse, Cornea und Retina, sowie die gleichmäßige Ausrichtung der Photorezeptoren (Lang 2014).

Der Augeninnendruck ist abhängig von der Menge des Kammerwassers, dessen Produktion und Abfluss durch fein regulierte Mechanismen einem Gleichgewicht unterliegen. Das Kammerwasser wird kontinuierlich vom nicht-pigmentierten Epithel des Ziliarkörpers produziert (Fine and Zimmerman 1963). Dabei werden etwa 80% durch aktiven Ionentransport (Cole 1977) sezerniert. Die restlichen 20% werden durch Diffusion und Ultrafiltration bei einem zwischen Ziliarzotten und Augenhinterkammer bestehenden osmotischen und hydrostatischen Gradienten freigesetzt (Berggren 1964, Cole 1977, Raviola and Raviola 1978). Das Kammerwasser wird in die Hinterkammer sezerniert und fließt von da aus stoßweise zwischen Iris und Linse durch die Pupille in die Vorderkammer (Gobel, Rufer et al. 2011, Lang 2014). Dort zirkuliert das Kammerwasser in einem

natürlichen Aufstrom entlang der Linse, an der eine höhere Temperatur herrscht, und einem Abstrom entlang der Hornhaut, an der die Temperatur geringer ist (Gobel, Rufer et al. 2011).

Für den Abfluss des Kammerwassers gibt es zwei Wege. Der Großteil fließt über das Trabekelmaschenwerk in den Schlemm-Kanal. Über intrasklerale Sammelkanäle gelangt es nach episkleral, um dann über die vordere Ziliarvene und Venen der äußeren Augenmuskeln abtransportiert zu werden (Worthen 1972, Tenner, Jaeger et al. 1974, Lang 2014). Der zweite Weg, dem ein geringerer Anteil des Kammerwassers folgt, ist der uveosklerale Abfluss (Bill and Phillips 1971). Dabei läuft es über die Iriswurzel, das uveale Trabekelwerk und den vorderen Anteil des Ziliarmuskels in den suprachoroidealen Raum, durch die Sklera und mündet dort in venöse Gefäße (Bill and Phillips 1971).

Die Vorderkammer fasst etwa ein Volumen von 250 μl Kammerwasser (Maus and Brubaker 1999, To, Kong et al. 2002). Der durchschnittliche Kammerwasserfluss beträgt $2,4 \pm 0,6 \mu\text{l}/\text{min}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung), also etwa 1 – 1,5 % des Volumens (Goel, Picciani et al. 2010). Innerhalb etwas mehr als 60 Minuten ergibt sich so ein Austausch des kompletten Kammerwassers.

Neben der Aufrechterhaltung des Augeninnendrucks sind weitere Aufgaben des Kammerwassers die Ernährung von Hornhaut, Linse und Glaskörper und Stabilisierung der optisch wirksamen Elemente des Auges in der optischen Achse (Gobel, Rufer et al. 2011). Das Kammerwasser enthält verglichen mit Plasma etwa 200-mal weniger Protein, dafür aber 20-mal mehr Ascorbinsäure (Gobel, Rufer et al. 2011). Das Vitamin-C schützt die Bestandteile des vorderen Augenabschnitts vor oxidativem Stress (Gobel, Rufer et al. 2011).

Der Augeninnendruck, beziehungsweise das Zusammenspiel von Kammerwasserproduktion und -abfluss, folgt einer zirkadianen Rhythmik. 1951 zeigte Goldmann (Goldmann 1951), dass im Durchschnitt $2,2 \pm 0,4 \mu\text{l}$ Kammerwasser (Mittelwert \pm Standardabweichung) pro Minute sezerniert werden. Eine andere Studie (Ericson 1958) zeigte 1958 durch eine Beobachtung über 24 Stunden, dass die Sekretion im Schlaf abnimmt. 1984 wurde eine

ausführliche Studie zur Untersuchung der Dynamik des Kammerwassers beim Menschen durchgeführt (Reiss, Lee et al. 1984). Es zeigte sich, dass der Kammerwasserfluss nachts beim Schlafen mit 1,6 $\mu\text{l}/\text{min}$ deutlich geringer war als tagsüber im Wachzustand mit 3,1 $\mu\text{l}/\text{min}$. Doch auch ohne Schlaf zeigte sich im Vergleich zwischen Nacht und Tag eine Reduktion der Flussrate mit 2,3 $\mu\text{l}/\text{min}$. Die nächste Erkenntnis war, dass 5-Hydroxytryptophan je nach Tageszeit unterschiedlich vom Ziliarkörper verarbeitet wird (Gobel, Rufer et al. 2011). Während tagsüber aus 5-Hydroxytryptophan Serotonin entsteht, das zu einer Zunahme der Kammerwasserproduktion führt, wird nachts Melatonin gebildet, welches die Produktion, aber auch den Abfluss des Kammerwassers hemmt. Mehrere Studien ergaben, dass der Augeninnendruck beim Gesunden während der Nacht oder in den frühen Morgenstunden, genauer zwischen 00.00 und 04.00 Uhr, den höchsten Wert erreicht (Frampton, Da Rin et al. 1987, Brown, Morris et al. 1988, Liu, Kripke et al. 1998). Zusätzlich wurde gezeigt, dass eine liegende Position verglichen mit einer sitzenden Position den IOD noch erhöht (Liu, Kripke et al. 1998). Man weiß heutzutage, dass sich im Trabekelmaschenwerk kontraktile Elemente befinden, die den Kammerwasserabfluss zusätzlich regulieren (Gobel, Rufer et al. 2011).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dieses System aus Kammerwasserproduktion und -abfluss unter engmaschiger zentraler Kontrolle stehen muss. Hierfür sprechen die nachzuweisenden, wenn auch geringen zirkadianen Druckschwankungen, die im Mittel 5 mmHg betragen (Drance 1960, Gobel, Rufer et al. 2011), und die nur geringe Seitendifferenz des Druckes zwischen beiden Augen von 3 bis 5 mmHg (Davanger 1965, David, Zangwill et al. 1992).

Gerät das Zusammenspiel von Kammerwasserproduktion und -abfluss aus dem Gleichgewicht, kann dies schwere Folgen haben. Ist der Druck dauerhaft zu hoch führt dies zu Minderperfusion und glaukomatösen Veränderungen der Papille (Lang 2014). Ist der Druck zu niedrig, besteht die Gefahr einer Aderhautablösung und einer Phtisis Bulbi (Lang 2014). Letzteres kommt aber sehr viel seltener vor als ein zu hoher Augeninnendruck.

1.2 Okuläre Hypertension

Wird wiederholt ein Augeninnendruck über 21 mmHg bei einem Patienten gemessen, ohne dass ein Schaden des Sehnervs besteht, wird dies als okuläre Hypertension bezeichnet (DOG 2015). In Deutschland wird die Zahl der Patienten, die einen erhöhten Augeninnendruck aufweisen, auf ca. 3–5 Mio. geschätzt (Hoffmann and Lamparter 2016). Bis vor einigen Jahren wurden erhöhte Augeninnendruckwerte noch mit der Erkrankung des Glaukoms gleichgesetzt und jeder davon Betroffene bekam eine drucksenkende Therapie. Mittlerweile ist bekannt, dass die okuläre Hypertension per se noch keinen Krankheitswert besitzt und auch nicht in allen Fällen therapiert werden muss. Jedoch gilt sie als Risikofaktor für die Entwicklung eines Glaukoms und etwa 10% der okulären Hypertensionen konvertieren in 5 Jahren in ein primär chronisches Offenwinkelglaukom (Kass, Heuer et al. 2002).

1.2.1 Risiko Übergang in ein Glaukom

Das Glaukom ist eine Erkrankung des Auges, die zu einer progredienten Schädigung des Sehnervs führt. Bei den primären Formen zu unterscheiden sind das Normaldruckglaukom, das mit einem physiologischen Augeninnendruck einhergeht, und das primär chronische Offenwinkelglaukom, bei dem die Werte des intraokulären Drucks mit ≥ 21 mmHg den physiologischen Bereich übersteigen. Beiden Formen gemein sind die vergrößerte Exkavation der Sehnervenpapille und im weiteren Verlauf die fortschreitenden Gesichtsfeldausfälle in charakteristischer Bogenform.

Im Jahr 2020 sind schätzungsweise weltweit etwa 80 Millionen Menschen am Glaukom mit Einschränkungen des Gesichtsfeldes erkrankt und etwa 11,2 Millionen sind daran erblindet (Quigley and Broman 2006, DOG 2015). Damit stellt das Glaukom die zweithäufigste Ursache für Erblindung weltweit dar. Die Inzidenz für ein Glaukom steigt mit dem Lebensalter. Bedeutend ist, dass sich die Erblindung durch ein Glaukom im Gegensatz zur Erblindung durch eine Katarakt nicht rückgängig machen lässt. Etwa 2-4% der über 65-Jährigen in

Deutschland sind vom Glaukom betroffen und es kommen jährlich etwa 1000 Neuerblindungen hinzu (DOG 2015).

Durch drucksenkende Therapie kann das Glaukom in seinem Fortschreiten verlangsamt werden, eine Heilungsmöglichkeit besteht derzeit jedoch nicht.

Doch was sind die Risikofaktoren zum Übergang einer okulären Hypertension in ein Glaukom? Auf diese Frage sind zwei große Studien in den 2000er Jahren eingegangen, die „European Glaucoma Prevention Study“ und die „Ocular Hypertension Treatment Study“. Beide zeigten, dass ein höheres Alter, ein erhöhter Augeninnendruck und eine geringe zentrale Hornhautdicke ein erhöhtes Risiko für eine Konversion in ein Glaukom bergen (Gordon, Beiser et al. 2002, European Glaucoma Prevention Study, Miglior et al. 2007, Coleman and Miglior 2008).

Auch die „Malmö Ocular Hypertension Study“ bestätigte, dass vor allem ein erhöhter IOD, sowie das höhere Alter bei der Entwicklung eines Glaukoms eine große Rolle spielen (Bengtsson and Heijl 2005).

1.2.2 Therapeutisches Management bei OHT

Liegt ein erhöhter Augeninnendruck bei einem Patienten vor, stehen engmaschige jährliche ophthalmologische Kontrollen im Vordergrund, um eine mögliche Konversion in ein Glaukom frühzeitig zu diagnostizieren. Diese beinhalten die Messung des Intraokular drucks, die Funduskopie in Mydriasis, sowie die optische Kohärenztomographie (OCT) und die Perimetrie (Hoffmann and Lamparter 2016).

In der „Ocular Hypertension Treatment Study“ zeigte sich, dass eine Behandlung mit topischer augendrucksenkender Medikation den Übergang einer okulären Hypertension zu einem Glaukom verzögern bzw. diesem vorbeugen kann. Sie senkt das Risiko in 5 Jahren zu erkranken von 9,5 auf 4,4% (Kass, Heuer et al. 2002). Außerdem bestätigte die European Glaucoma Prevention Study, dass eine Senkung des Augeninnendrucks um einen mmHg einer Risikoreduktion von 10% entspricht (DOG 2015). Eine weitere Studie namens „The Advanced

Glaucoma Intervention Study“ (AGIS) unterstützt die These, dass ein niedriger Augendruck protektiv auf das Gesichtsfeld wirkt (Paul C. VanVeldhuisen 2000).

Da die okuläre Hypertension keine Krankheit per se ist und die festgelegten Normwerte für den Augeninnendruck zwischen 10 und 21 mmHg nur der statistischen Norm entsprechen, muss nicht jeder Wert über 21 mmHg als pathologisch eingestuft werden und zu einer Dauertherapie führen. Es bleibt die Frage, bei welchen Patienten eine drucksenkende Therapie sinnvoll und nötig ist. Der Fokus liegt hierbei auf den zusätzlichen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Glaukoms, zu denen neben dem erhöhten Augeninnendruck eine auffällige Papillenexkavation, eine dünne zentrale Hornhautdicke ($<500\mu\text{m}$), höheres Lebensalter (> 70 Jahre), eine Myopie > -5 dpt, eine positive Familienanamnese für Glaukom, ein niedriger Blutdruck, schwarze Hautfarbe und der Nachweis von Pseudoexfoliation der Linse oder einer Pigmentdispersion zählen (Grehn 2012). Hat der Patient ein Konversionsrisiko $> 13\%$ ist eine prophylaktische Therapie sinnvoll, um die Konversionsrate von 40% in 7,5 Jahren auf 28% zu reduzieren (Kass, Gordon et al. 2010). Druckwerte > 25 mmHg sollten jedoch ungeachtet der restlichen Risikofaktoren routinemäßig therapiert werden (Lang 2014).

Das Therapieziel ist in erster Linie die Senkung des Augeninnendrucks auf einen individuell für den Patienten festgelegten Zieldruck. Therapeutisch gibt es zwei Ansätze, den Augeninnendruck zu verringern: Medikamentös oder operativ. Für die lokale medikamentöse Drucksenkung stehen derzeit Parasympathomimetika, α_2 -Agonisten, β -Rezeptoren-Blocker, Prostaglandinderivate oder Karboanhydrasehemmer zur Verfügung. Ihre Wirkung entfalten sie über drei Prinzipien: Sie hemmen die Kammerwasserproduktion, erhöhen den trabekulären Abfluss oder erhöhen den uveoskleralen Abfluss. Auch systemische Medikamente wie Karboanhydrasehemmer und Osmotika kommen zum Einsatz und senken den Augendruck, indem sie die Kammerwasserproduktion vermindern oder einen osmotischen Gradienten erzeugen, der dem Glaskörper Flüssigkeit entzieht. Diese werden aufgrund der systemischen Nebenwirkungen jedoch in der Regel als kurzfristige Zusatztherapie, nicht als Dauertherapie angewendet (Lang 2014). Angestrebt wird eine Monotherapie. Bleibt unter dieser die gewünschte Drucksenkung aus, wechselt man zuerst zu einer anderen

Monotherapie, bevor mit einer Kombinationstherapie begonnen wird. Für den Patienten bedeutet der Beginn der Dauertherapie mit regelmäßiger Anwendung der Augentropfen eine Umstellung und Anpassung im Alltag. Sollte eine Therapie mit zwei Wirkstoffen nicht abzuwenden sein, empfiehlt sich die Anwendung eines Kombinationspräparates, da dies förderlich für die Compliance ist. Nicht außer Acht zu lassen sind auch die Nebenwirkungen der lokal angewandten Substanzen, wie Blutdrucksenkung, Mundtrockenheit, Bradykardie, Bronchospasmus, konjunktivale Hyperämie und das zystoide Makulaödem. Der Wirkstoff Pilocarpin führt außerdem zu einer Miosis mit Verschlechterung der Nahakkommodation und vorübergehender Einschränkung des peripheren Gesichtsfeldes, weshalb er zur längerfristigen Augendrucksenkung kaum noch zur Anwendung kommt.

Wirkt die medikamentöse Therapie nicht ausreichend, wird sie vom Patienten nicht vertragen oder ist sie für den Patienten nicht anwendbar, ist eine operative Therapie empfohlen. Bei der Laser-Trabekuloplastik werden Laserherde mit einem Argon-Laser oder einem 532-nm-Neodymium-YAG-Laser in das Trabekelwerk gesetzt, um so den Abfluss des Kammerwassers zu verbessern. Dieses Vorgehen ist jedoch nur effektiv, wenn der Kammerwinkel offen ist. Zu den filtrierenden Eingriffen zählen die Goniotripanation und die Trabekulektomie, bei denen ein zusätzlicher Kammerwasserablauf von der Vorderkammer unter die Bindehaut durch eine Öffnung in der Sklera geschaffen wird. Hinzu kommen zyklodestruktive Eingriffe, bei denen durch die Sklera hindurch Teile der Pars plicata des Ziliarkörpers zerstört werden und so die Kammerwasserproduktion eingeschränkt wird. Bei der Zyklodestruktion wird dies mit einer Gefriersonde erreicht. Bei der Zyklodiathermie kommt eine Diathermienadel zum Einsatz. Neuere Entwicklungen sind die Zyklodestruktion unter Verwendung eines YAG-Lasers und die Zyklodestruktion, bei der die Atrophieherde durch Hochfrequenzultraschall gesetzt werden. Weitere neue Therapiemodalitäten sind die minimalinvasiven Stenting-Verfahren wie zum Beispiel das XEN-Implantat oder der i-Stent. Hierbei wird durch einen kleinen Schlauch ein Abfluss des Kammerwassers geschaffen, indem die Vorderkammer mit dem subskleralen Raum oder dem Schlemmkanal verbunden wird. Besteht

eine Behinderung des Kammerwasserabflusses aufgrund einer vergrößerten Linse bei einer fortschreitenden Katarakt, kann ebenfalls eine Katarakt-Operation drucksenkend wirken (Lang 2014).

Tabelle 1: Medikamentöse Augendrucksenker und ihre Wirkmechanismen (modifiziert aus Grehn (2012))

Lokale Augentropfen	Parasympathomimetika	Carbacol Pilocarpin	↑ trabekulärer Abfluss
	Prostaglandinderivate	Bimatoprost	↑ trabekulärer Abfluss
		Latanoprost	↑ uveoskleraler Abfluss
		Tafluprost	
		Travoprost	
α ₂ -Agonisten	Clonidin Brimonidin Apraclonidin	↑ trabekulärer Abfluss ↑ uveoskleraler Abfluss ↓ Kammerwasserproduktion ↓ ZNS-Stimulation mit zentraler IOD-Senkung ↓ episkleraler Venendruck	
β-Rezeptoren-Blocker	Timolol Carteolol Betaxolol Metipranolol Levobunolol	↓ Kammerwasserproduktion	
	Karboanhydrasehemmer	Brinzolamid Dorzolamid	↓ Kammerwasserproduktion
Systemische Medikation		Acetazolamid	
	Osmotika	Mannit	↓ intraokuläres Volumen

Da es bislang nicht gelang, alle Glaukompatienten erfolgreich vor schwerem Sehverlust zu schützen, lohnt es sich, weitere Eingriffsmöglichkeiten ausfindig zu machen. Auf der Suche nach den Mechanismen der Augeninnendruckregulation soll in dieser Arbeit der Fokus auf die ipRGCs gerichtet werden.

1.3 Intrinsisch photosensitive retinale Ganglienzellen

Die klassischen Photorezeptoren, Stäbchen und Zapfen, die für die Phototransduktion verantwortlich sind, sind gut erforscht und klassifiziert. Jedoch wurde in den letzten Jahren eine neue Klasse von lichtempfindlichen Zellen entdeckt, die weder zu den Stäbchen noch zu den Zapfen gezählt wird. Dabei handelt es sich um intrinsisch photosensitive retinale Ganglienzellen (engl. intrinsic photosensitive retinal ganglion cells, Abkürzung ipRGCs). Diese enthalten das Photopigment Melanopsin (Provencio, Rodriguez et al. 2000), das zur Photosensitivität dieser Zellen führt (Bailes and Lucas 2010). Das Melanopsin befindet sich sowohl im Perikaryon als auch in den Dendriten und im Axon der Zellen, weshalb sie auch als melanopsinhaltige retinale Ganglienzellen (engl. melanopsin retinal ganglion cells, Abkürzung mRGCs) bezeichnet werden (Berson, Dunn et al. 2002, Hattar, Liao et al. 2002). Die Aufgabe der ipRGCs besteht in der unbewussten, nicht-bildformenden photorezeptiven Wahrnehmung der Umgebungshelligkeit (Provencio, Rollag et al. 2002, Dacey, Liao et al. 2005, Bailes and Lucas 2010), um eine Vielzahl von physiologischen Reaktionen wie die Synchronisierung der zirkadianen Rhythmik, den Pupillenlichtreflex, die Schlafneigung, die Hemmung der Bewegungsaktivität und die Melatoninproduktion in der Zirbeldrüse zu steuern (Bailes and Lucas 2010). Hierfür wird der Begriff des Photoentrainment verwendet, welcher die Beeinflussung von Säugetieren durch Licht zur Anpassung an den täglichen Sonnenzyklus beschreibt (Freedman, Lucas et al. 1999). Zusätzlich wird angenommen, dass dieses System die Körpertemperatur, die Stimmung und Aspekte der Erregung und Konzentration beim Menschen steuert (Bailes and Lucas 2010).

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts erkannte man, dass Fische, Vögel, Amphibien und Reptilien unterschiedliche Rezeptoren für die Wahrnehmung des Sehens und die Steuerung der zirkadianen Rhythmik besitzen (Bailes and Lucas 2010). So erwähnte Karl von Frisch 1911 in seiner Arbeit zur Kontrolle der Hautpigmentation bei Elritzen erstmals extraokuläre Photorezeptoren (Frisch 1911). Bei weiteren Nicht-Säugetieren ohne Augen zeigte sich das Persistieren der physiologischen Anpassung an Licht (Groos 1982), wie der zirkadiane

Rhythmus und ihre saisonale Anpassung der Reproduktion, sodass die Suche nach extraokulären Photorezeptoren weiter angeregt wurde. Es fanden sich verschiedene Photopigmente wie das Pinopsin, das Parapinopsin und das Melanopsin in der Zirbeldrüse, der Iris oder in dermalen Melanophoren von Vögeln, Amphibien, Reptilien und Fischen (Tamotsu and Morita 1986, Kawamura and Yokoyama 1996, Kawamura and Yokoyama 1997, Provencio, Jiang et al. 1998, Yoshikawa, Okano et al. 1998, Blackshaw and Snyder 1999).

Die Annahme, dass auch der Mensch gesonderte Rezeptoren für visuelle und nicht-visuelle Lichtwahrnehmung haben muss, wurde durch eine Studie bestärkt, welche darlegte, dass manche Menschen, die psychophysisch blind sind, die Fähigkeit der lichtabhängigen Regulierung der Serummelatoninkonzentration behalten (Czeisler, Shanahan et al. 1995). Die Photorezeptoren, die für die nicht-bildformenden Mechanismen zuständig sind, sind bei Säugetieren jedoch intraokulär angesiedelt (Nelson and Zucker 1981) und wurden erstmals bei nachtaktiven Nagetieren nachgewiesen (Dacey, Liao et al. 2005). Freedman und Lucas et al. zeigten 1999 an genetisch veränderten Mäusen, denen nachweislich Stäbchen- und Zapfenphotorezeptoren fehlten, dass das zirkadiane Photoentrainment und ein Pupillenlichtreflex (Lucas, Douglas et al. 2001) ungedämpft bestehen bleiben (Freedman, Lucas et al. 1999, Lucas, Freedman et al. 1999). Im Gegensatz dazu waren alle Reaktionen des Photoentrainments nach Entfernung der Augen aufgehoben. Auch eine Untersuchung mittels RT-PCR von 26 humanen anatomischen Geweben ergab eine Melanopsin-Expression nur in den Augen (Provencio, Rodriguez et al. 2000).

Es folgte die genauere Erforschung der neuen Photorezeptoren, sodass 2002 diese erstmals als intrinsisch photosensitive retinale Ganglienzellen beschrieben wurden (Berson, Dunn et al. 2002, Hattar, Liao et al. 2002). Über den Tractus retinohypothalamicus projizieren diese Zellen in den Nucleus suprachiasmaticus (SCN), den zirkadianen Schrittmacher (Hattar, Liao et al. 2002). Das Photopigment, welches sie exprimieren, ist das Melanopsin (Provencio, Rollag et al. 2002), ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor aus der Opsinfamilie, welcher erstmals in den dermalen Melanophoren des Krallenfroschs entdeckt wurde (Provencio, Jiang et al. 1998). Das menschliche Melanopsin-Gen unterscheidet

sich von den anderen menschlichen Opsin-Genen in der Anzahl seiner Exons, zehn im Gegensatz zu vier bis sieben Exons, und seiner Lage auf Chromosom 10q22 (Provencio, Rodriguez et al. 2000). Außerdem besteht ein signifikanter Unterschied verglichen mit der Genstruktur von Stäbchen- und Zapfen-Opisin von Wirbeltieren in den Intronpositionen (Provencio, Rodriguez et al. 2000). Jedoch ist am auffälligsten, dass das Melanopsin eine höhere Sequenzhomologie mit den Opsinen der Wirbellosen als mit denen der Wirbeltiere teilt (Provencio, Rodriguez et al. 2000). Es wird angenommen, dass auch der Vorgang der Photopigmentregeneration des Melanopsins dem der Opsine von Wirbellosen ähnelt (Provencio, Rodriguez et al. 2000). Diese behalten ihr Retinal, nachdem es aus der 11-cis zu All-trans-Konfiguration photoisomerisiert wurde. Durch Licht einer anderen Wellenlänge wird es wieder zu 11-cis-Retinal regeneriert. Somit ist keine Nähe zu auxiliärem, chromophorregenerierendem Gewebe, wie z.B. dem retinalen Pigmentepithel, nötig. Durch das Melanopsin sind die Ganglienzellen intrinsisch photosensitiv und können ohne synaptischen Einfluss von Stäbchen- und Zapfen-Photorezeptoren auf Lichtreize reagieren (Berson, Dunn et al. 2002). Allerdings haben Stäbchen und Zapfen einen zusätzlichen Einfluss auf ipRGCs (Gooley, Lu et al. 2001), was man durch die Untersuchung von Mäusen mit entferntem Melanopsin-Gen darstellen konnte. Bei Melanopsin-Knockout-Mäusen konnte zwar eine Lichtreaktion in Form eines zirkadianen Photoentrainments und eines Pupillenreflexes dargestellt werden, jedoch mit einer Veränderung in der Reiz-Reaktions-Beziehung (Panda, Sato et al. 2002, Lucas, Hattar et al. 2003). Kam eine zusätzliche Ausschaltung von Stäbchen und Zapfen hinzu, so hatten die Mäuse keine nicht-visuellen Lichtreaktionen (Hattar, Lucas et al. 2003, Panda, Provencio et al. 2003).

1.3.1 Anatomie der ipRGCs

Während das Sehen eine feine Anordnung der Photorezeptoren für eine genaue räumliche Auflösung benötigt, erfordert die lichtabhängige Regulierung die Wahrnehmung einer Veränderung in der Bestrahlungsstärke. Dafür wäre eine

feine räumliche Auflösung nicht nur unnötig, sondern sogar verwirrend (Provencio, Rollag et al. 2002).

Die ipRGCs machen nur circa 0,2% aller retinalen Ganglienzellen beim Menschen und beim Rhesusaffen aus (Dacey, Liao et al. 2005). Geht man davon aus, dass der Mensch insgesamt ungefähr 1,5 Millionen Ganglienzellen (Dacey, Liao et al. 2005) besitzt, ergibt das 3000 ipRGCs, die sich in der menschlichen Netzhaut befinden. Diese sind gleichmäßig über die gesamte Netzhaut mit Aussparung der Fovea verteilt (Hattar, Liao et al. 2002, Dacey, Liao et al. 2005, Hattar, Kumar et al. 2006). Sie zeichnen sich durch eine spärliche dendritische Arborisierung aus, welche jedoch breite photorezeptive Felder bildet, die das Licht von allen Seiten einfangen (Provencio, Rollag et al. 2002, Bailes and Lucas 2010). Werden nur die Dendriten, nicht aber das Soma beleuchtet, ruft das durchweg eine Lichtreaktion hervor, was dafürspricht, dass Melanopsin in den Dendriten angesiedelt ist (Berson, Dunn et al. 2002, Provencio, Rollag et al. 2002). Das dendritische Feld hat insgesamt einen Durchmesser von $497 \mu\text{m} \pm 115 \mu\text{m}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) (Berson, Dunn et al. 2002).

Die ipRGCs sind kleine Neuronen mit einem mittleren Durchmesser von $12,8 \mu\text{m} \pm 2,2 \mu\text{m}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) (Moore, Speh et al. 1995). Sie liegen im Stratum nucleare internum (= innere Körnerzellschicht) und im Stratum ganglionare (= Ganglienzellschicht) (Dacey, Liao et al. 2005). Bei Primaten ist der größere Anteil im Stratum nucleare internum zwischen den amakrinen Zellen angesiedelt (Provencio, Rodriguez et al. 2000). Ihre Dendriten ragen in die äußerste und die innerste Lamelle des Stratum plexiforme internum (= innere plexiforme Schicht) (Provencio, Rollag et al. 2002, Dacey, Liao et al. 2005). Dieses Stratum ist durch die Stratifizierung von Bipolarzellen in zwei Sublaminae unterteilt. Die Sublamina A liegt außen, das heißt näher an Stäbchen- und Zapfen-Photorezeptoren. Hier erhalten die Ganglienzellen synaptischen Input von den OFF-Bipolarzellen, die durch eine Abnahme der Beleuchtungsstärke aktiviert werden. Die Sublamina B ist näher an der Ganglienzellschicht lokalisiert. Hier liegen die synaptischen Verbindungen von Ganglienzellen und ON-Bipolarzellen, die durch Zunahme der

Beleuchtungsstärke aktiviert werden (Hoshi, Liu et al. 2009). Die meisten Dendriten der ipRGCs scheinen in der Sublamina A zu enden (Berson, Dunn et al. 2002).

Bei Nagetieren zeigte sich, dass die ipRGCs keine einheitliche Gruppe bilden, sondern in die Subtypen M1, M2, M3, M4 und M5 eingeteilt werden können (Bailes and Lucas 2010, Berson, Castrucci et al. 2010, Schmidt, Alam et al. 2014, Sonoda, Okabe et al. 2020). Diese unterscheiden sich vor allem in ihrer dendritischen Stratifizierung. Während die Dendriten der M1-ipRGCs in die Sublamina A und Dendriten der M2-ipRGCs in die Sublamina B ziehen, finden sich die Dendriten der M3-ipRGCs in beiden Schichten (Hattar, Kumar et al. 2006, Viney, Balint et al. 2007, Baver, Pickard et al. 2008). Entgegen der Annahme, dass die M1-ipRGCs nur OFF-Signale aus der Sublamina A erhalten sollten, wurden auch bei diesen starke ON-Signale nachgewiesen (Dacey, Liao et al. 2005, Dumitrescu, Pucci et al. 2009). Dieses Phänomen wurde mit der Erforschung einer Klasse von On-Bipolarzellen erklärt, die Synapsen mit ipRGC-Dendriten in der Sublamina A bilden (Hoshi, Liu et al. 2009).

Während die anderen Subtypen eine Rolle beim nicht-bildformenden Sehen spielen, scheinen die Subtypen M4 und M5 einen Anteil am bildformenden Sehen zu haben (Sonoda, Okabe et al. 2020).

Weitere Unterschiede der M-Subtypen sind ein größeres Soma und ein größeres dendritisches Feld der M2-Zellen (Schmidt and Kofuji 2009). Außerdem wird eine höhere Expression von Melanopsin in den M1-Zellen angenommen (Hattar, Kumar et al. 2006).

Inwiefern die unterschiedlichen Subtypen der ipRGCs von Primaten, die in die innerste oder äußerste Lamina der inneren plexiformen Schicht stratifizieren, mit den M-Subtypen der Nagetiere korrelieren, ist derzeit noch nicht erforscht (Bailes and Lucas 2010).

IpRGCs scheinen intraretinale Gap Junctions aufzuweisen, mit denen sie ebenfalls Einfluss auf das visuelle System nehmen können (Barnard, Hattar et al. 2006). So wurde ein zirkadianer Rhythmus der Zapfenfunktion nachgewiesen, der bei Melanopsin-Knockout-Mäusen abgeschwächt ist. IpRGCs formen in der

Ganglienzellschicht einen Plexus mit amakrinen Zellen, die Dopamin produzieren, welches wiederum eine Modifikation der Netzhautfunktionen bewirken kann (Zhang, Wong et al. 2008, Bailes and Lucas 2010).

1.3.2 Projektionen der ipRGCs

Um den Beweis zu erbringen, dass die ipRGCs für die Synchronisation der inneren Uhr mit der Umgebungsbeleuchtung verantwortlich sind, wurde nach den Orten ihrer Projektion im Hirn geforscht. Es fiel auf, dass Lokalisation und Morphologie der Ganglienzellen Zellen ähneln, welche in den suprachiasmatischen Kern des Hypothalamus projizieren (Moore, Speh et al. 1995, Provencio, Rodriguez et al. 2000, Provencio, Rollag et al. 2002).

In der Arbeit von Moore et al. (Moore, Speh et al. 1995) wurde der transneuronal Transport anhand des Bartha-Stammes des Schweineherpesvirus (PRV-Bartha) am Modell der Ratte dargestellt. Das Virus wurde in das Auge der Ratte injiziert, von Ganglienzellen aufgenommen, in den Hypothalamus transportiert und im suprachiasmatischen Kern freigesetzt. Die so identifizierten Ganglienzellen entsprachen Ganglienzellen von Typ III und Typ W.

Provencio et al. (Provencio, Cooper et al. 1998) zeigten anhand des PRV-Bartha, dass sich infizierte Neurone nicht nur im Hypothalamus, sondern auch im lateralen Genikulatumkern der Maus fanden.

Den Beweis, dass es die Melanopsin-exprimierenden Ganglienzellen sind, die über den retinohypothalamischen Trakt (RHT) in den suprachiasmatischen Kern projizieren, erbrachte eine weitere Studie (Gooley, Lu et al. 2001). Hierfür wurde FluoroGold (FG) als neuronaler Tracer im Maus-Modell eingesetzt. Es wurde in den SCN injiziert und retrograd zu den Ganglienzellen transportiert. Dort markierte es weit verbreitete Zellen des Typs III und W. Die meisten der so markierten retinalen Ganglienzellen exprimierten Melanopsin und umgekehrt zeigte sich, dass die meisten melanopsinhaltigen Zellen auch auf den SCN projizieren.

Eine genauere Beschreibung der Hirnareale, die von Informationen aus dem retinohypothalamischen Trakt gespeist werden, lieferten Hattar et al. (Hattar, Kumar et al. 2006). Durch ein Tau-LacZ-Transgen, das in den Melanopsin-Locus eingeschleust wurde, exprimierten ipRGCs von Mäusen das Marker-Protein beta-Galaktosidase anstatt Melanopsin. Durch Histochemie und Immunfluoreszenz konnten nun die durch beta-Galaktosidase markierten Hirnareale dargestellt werden. Es zeigte sich eine intensive Innervation des Nucleus suprachiasmaticus beidseits. Auch der Nucleus paraventricularis wurde markiert. Dieser ist für die Produktion von Oxytozin, antidiuretischem Hormon und Corticotropin-Releasing-Hormon zuständig und reguliert Wärmehaushalt, Kreislauf und Nahrungsaufnahme. Auch der Nucleus supraopticus, der ebenfalls die Produktion von Oxytozin und antidiuretischem Hormon reguliert, zeigte eine Markierung. Axone der ipRGCs wurden auch im Nucleus praeopticus lateralis nachgewiesen, der für die Steuerung der zirkadianen Rhythmik und des Schlafs zuständig ist. So zeigte sich das somatische Korrelat für den Verdacht, dass ipRGCs Einfluss auf die Gesamtphysiologie, die neuroendokrine Achse und den Licht-gesteuerten Schlafrythmus haben. Außerdem zeigte Hattar, dass auch der Nucleus pretectalis olivaris, der am Pupillenreflex beteiligt ist, und das Intergeniculate leaflet, das einen Teil des Corpus geniculatum laterale darstellt und in den SCN projiziert, durch die beta-Galaktosidase markiert wurden.

Beim Primaten wurde mit Hilfe von retrograden Tracern ebenfalls erfolgreich der ipRGC-Input im Corpus geniculatum laterale dargestellt (Dacey, Liao et al. 2005). Dieses ist ein Teil der Sehbahn und leitet Informationen an den primären visuellen Cortex weiter.

1.3.3 Physiologie der ipRGCs

Während Stäbchen und Zapfen als Antwort auf einen Lichtreiz hyperpolarisieren, führt der Lichtreiz bei einer ipRGC zur Depolarisation, die wiederum ein Aktionspotential auslöst, das ins Gehirn fortgeleitet wird (Berson, Dunn et al. 2002, Dacey, Liao et al. 2005).

Die Spitzendepolarisation der ipRGCs liegt im Blaubereich um 480 nm (Yoshimura and Ebihara 1996, Lucas, Douglas et al. 2001, Berson, Dunn et al. 2002, Dacey, Liao et al. 2005, Gamlin, McDougal et al. 2007). Die Absorptionsmaxima der visuellen Photorezeptoren des Menschen unterscheiden sich hiervon. Das Rhodopsin der Stäbchen hat ein Maximum bei 498 nm (Bowmaker and Dartnall 1980). Die Zapfen sind in drei Klassen unterteilt. L-Zapfen (long wavelength receptor) besitzen ein L-Iodopsin mit einem Maximum bei 563 nm, M-Zapfen (medium wavelength receptor) ein M-Iodopsin mit einem Maximum bei 534 nm und S-Zapfen ein S-Iodopsin mit einem Maximum bei 420 nm (Bowmaker and Dartnall 1980).

Berson und Dunn zeigten 2002 (Berson, Dunn et al. 2002), dass die Reaktionskinetik der ipRGCs viel träger ist als für andere Ganglienzellen typisch. Das Erreichen des Reaktionsmaximums kann mehrere Sekunden dauern. Ihre photischen Eigenschaften in Empfindlichkeit, Kinetik und spektraler Abstimmung gleichen denen des zirkadianen Photoentrainments. Es zeigte sich, dass die Zellen eine tonische Depolarisation aufweisen und auf kurze Stimuli oder geringe Veränderungen der Beleuchtungsstärke schlecht reagieren. Eine andere Studie zeigte, dass das Signal der ipRGCs am stärksten von der über einen längeren Zeitraum akkumulierten retinalen Beleuchtungsstärke abhängt und dass die intrinsische Photosensitivität der ipRGCs unempfindlicher ist als die der visuellen Photorezeptoren (Dacey, Liao et al. 2005). Die Zeit bis zum Erreichen des Reaktionsmaximums dauerte bei ipRGCs etwa zwanzigmal länger als bei Stäbchen und etwa hundertmal länger als bei Zapfen (Raport, Lem et al. 1994, Nikonov, Kholodenko et al. 2006). Aufgrund einer niedrigeren Pigmentdichte haben die ipRGCs eine geringere Lichtempfindlichkeit als Zapfen. Dafür ist jedoch die Phototransduktion sehr effizient, sodass der resultierende Membranstrom aus einem Photon höher ist als bei Stäbchen (Nikonov, Kholodenko et al. 2006).

Transgene Mäuse, denen sowohl Stäbchen als auch Zapfen fehlten, wiesen einen Pupillenreflex auf, der jedoch mit einer um 300 ms längeren Latenzzeit auslöste als beim Wildtyp (Lucas, Douglas et al. 2001).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Das komplexe Aufgabenfeld der ipRGCs scheint in seiner Gänze noch nicht erforscht. Neben den bekannten nicht-bildformenden Aufgaben, wie dem Pupillenlichtreflex oder der Anpassung des Schlaf-Wach-Rhythmus eines Lebewesens an seine Umgebungsbeleuchtung, scheinen die Zellen Einfluss auf noch weitaus mehr physiologische Abläufe zu nehmen.

Auch Schwankungen des Augeninnendrucks folgen einer zirkadianen Rhythmik und erreichen nachts bei Dunkelheit ihr Maximum. So entstand die Hypothese, dass auch die Steuerung des IOD dem Einfluss der neu entdeckten Zellen unterliegt und diese bei Anregung durch gesteigerte Beleuchtungsstärke den Druck senken.

Mit Hilfe von hellem blauem Licht, welches eine Wellenlänge von 480 nm besitzt und so dem Absorptionsmaximum des Melanopsins entspricht, regten wir die ipRGCs an, um zu messen, ob sich daraufhin der Augeninnendruck ändert.

2 Probanden und Methoden

2.1 Studienpopulation

In die prospektive Studie wurden 36 Probanden eingeschlossen, welche in zwei Gruppen unterteilt wurden. Gruppe I besteht aus Patienten mit dem Krankheitsbild der okulären Hypertension und umfasst $n = 17$, davon 7 Frauen und 10 Männer. Das mittlere Alter beträgt 50 Jahre und die Spannweite 46 Jahre. Gruppe II bildet die Kontrollgruppe mit unauffälliger Augenanamnese. Diese wurde in einer vorangehenden Arbeit der Pupil Research Group der Universitäts-Augenklinik Tübingen unabhängig von der Dissertation untersucht. Sie umfasst $n = 19$, davon 9 Frauen und 10 Männer. Das mittlere Alter beträgt 25 Jahre, die Spannweite 9 Jahre.

Die Probanden wurden aus den Patienten und Beschäftigten der Universitäts-Augenklinik Tübingen, sowie aus den Studierenden der Universität Tübingen rekrutiert.

2.1.1 Einschlusskriterien

Das Alter der Studienteilnehmer musste zum Zeitpunkt der Messung zwischen 18 und 65 Jahren liegen. Alle Probanden mussten zu einer Einverständniserklärung psychisch und physisch eigenständig in der Lage sein.

Eine normale Pupillenreaktion, eine unauffällige Augenvorgeschichte und normale Untersuchungsbefunde des vorderen Augenabschnitts und des Augenhintergrundes waren Voraussetzung für die Studienteilnahme als Proband. Weder der bestkorrigierte Visus des rechten noch des linken Auges durfte unter 0,8 liegen.

Bei den Probanden der Patientengruppe durfte auf augenärztlichem Gebiet nur eine okuläre Hypertension bestehen. Das Vorliegen einer okulären Hypertension wurde belegt durch einen Augeninnendruck in der Vorgeschichte des Patienten

größer als 21 mmHg bei mindestens zwei Messungen mittels Applanationstonometrie nach Goldmann. Zum Ausschluss von Gesichtsfelddefekten wurde ein aktueller Perimetriebefund herangezogen.

2.1.2 Ausschluss- und Abbruchkriterien

Zu den Ausschlusskriterien gehört eine durch Trübung von Hornhaut oder Linse bedingte Minderung der Sehschärfe auf unter 0,8. Eine Brillenstärke oder Kontaktlinsenstärke größer als 3 Dioptrien durfte nicht bestehen. Außerdem führten das Vorliegen eines ausgeprägten Astigmatismus, entzündlicher Augenerkrankungen, Augenoperationen zur Drucksenkung oder Augenverletzungen in der Vorgeschichte zum Ausschluss von der Studie. Auch das Krankheitsbild eines Diabetes mellitus oder die Einnahme von systemischen Medikamenten mit Einfluss auf den Augeninnendruck galt als Ausschlusskriterium.

Drucksenkende Augentropfen zur Behandlung der okulären Hypertension waren von den Ausschlusskriterien ausgenommen.

Zu den Abbruchkriterien zählten das Neuauftreten von Ausschlusskriterien während der Studie, eine starke Reizung oder Entzündung der Augen während der Untersuchungen oder das Zurückziehen der freiwilligen Teilnahme an der Studie durch den Probanden.

2.2 Studienbeschreibung

Nachdem die Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Tübingen vorlag, wurde mit der Probandenrekrutierung begonnen. Alle Probanden wurden vorerst telefonisch und schriftlich über die Studie aufgeklärt, bevor sie ihre schriftliche Einverständniserklärung abgaben. Während einer Voruntersuchung wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, eine Untersuchung mit der Spaltlampe durchgeführt und der Visus getestet, um die Probanden gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufzunehmen.

Die Patienten mit okulärer Hypertension nahmen in Kleingruppen à fünf Personen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen an den Messungen teil. Am ersten Tag betrug die Beleuchtungsstärke 100 Lux, am zweiten Tag 1 Lux. Die Kontrollgruppe war ebenfalls in Gruppen à 5 Personen eingeteilt worden, es war an drei aufeinanderfolgenden Tagen gemessen worden. Die Beleuchtungsstärke hatte 100 Lux, 1 Lux und 10 Lux betragen, die Reihenfolge ist variiert worden.

Am Tag des Versuches begann die Messung um 8 Uhr morgens. Es wurde eine initiale Augendruckmessung mit der Tonometrie nach Goldmann am Probanden durchgeführt. Darauffolgend bekam dieser die LED-Brille aufgesetzt und angepasst und das blaue Licht (465 nm) wurde mit der entsprechenden Intensität eingeschaltet. Der Proband wurde aufgefordert geradeaus zu sehen. Nach dieser Einstellung wurde das Raumlicht ausgeschaltet, sodass sich im komplett abgedunkelten Messraum keine Lichtquelle außer der LED-Brillen mehr befand. Nach 30 und 60 Minuten erfolgten weitere Tonometrien, dann wurde die LED-Brille abgesetzt und ausgeschaltet. Nach 120 Minuten wurde eine weitere Augendruckmessung durchgeführt und nach 180 Minuten folgte dann die abschließende Tonometrie.

Im Anschluss an die Messung wurde eine Nachbesprechung mit den Probanden und bei den Patienten mit okulärer Hypertension zusätzlich eine Farbreiz-Pupillographie durchgeführt.



Abbildung 1: Zeitstrahl zum Ablauf eines Messtages. Initial werden ipRGCs 60 min mit blauem Licht (480 nm) beleuchtet, danach folgt eine 120 min andauernde Dunkelphase. IOP-Messungen erfolgen an Minute 0, 30, 60, 120 und 180.

2.3 Methoden

2.3.1 Goldmann-Appplanationstonometrie

2.3.1.1 Theoretische Grundlage und Funktionsprinzip

Die Appplanationstonometrie nach Goldmann ist nach aktuellem Stand des Wissens und der Technik der Goldstandard zur ambulanten Messung des intraokulären Druckes (Rosentreter, Neuburger et al. 2011).

Die von Hans Goldmann 1955 erstmals beschriebene Technik beruht auf der Forschung von Maklakoff und dem Imbert-Fickschen-Gesetz (Goldmann and Schmidt 1957, Rosentreter, Neuburger et al. 2011). Nach diesem Gesetz entspricht die Kraft F , die die Appplanation bewirkt, dem Produkt aus dem in einer flüssigkeitsgefüllten Kugel bestehenden Druck P und einer applanierten Fläche A :

$$F=P \times A$$

Allerdings ist diese Formel nicht ohne weiteres auf das menschliche Auge anwendbar, da die Bedingungen, dass eine perfekte Kugelform vorliegt, dass die Membran unendlich dünn ist und keine Eigensteifigkeit besitzt und dass es während der Messung keine Oberflächenspannung und keine Volumenverschiebung gibt, nicht erfüllt sind. Goldmann erweiterte in seinen Studien das Imbert-Ficksche Gesetz um die Variablen Rigidität B der Hornhaut und Kapillarkräfte S , die durch den Tränenfilm entstehen (Rosentreter, Neuburger et al. 2011):

$$F=P \times A+(B-S)$$

Durch Untersuchungen von Leichenaugen mit physiologischer Hornhaut erwiesen Goldmann und Schmidt (Goldmann and Schmidt 1957), dass bei einem Durchmesser zwischen 3 mm und 3,5 mm der Applanationsfläche die intraokuläre Drucksteigerung durch die Abplattung zu vernachlässigen ist, sich die Kapillarkraft und die Kraft der Eigensteifigkeit gegenseitig aufheben und dass die Federkraft von 0,1 g bei dieser Fläche gerade einem Druck von 1 mmHg entspricht.

Dementsprechend sind auch moderne Tonometer aufgebaut. Der Messkörper besitzt einen Durchmesser von 3,06 mm, was zu einer Applanationsfläche von 7,354 mm² führt (© HAAG-STREIT AG 2018). Er ist über einen Fühlerarm mit dem Kontrollgewicht und dem Drehknopf der Messtrommel verbunden. Über diesen Drehknopf lässt sich die Kraft justieren, mit der die Hornhaut abgeflacht wird. Die Messung wird mit blauem Licht durchgeführt, welches von einem Kobalt-Filter generiert wird und das zuvor getropfte Fluoreszin im Tränenfilm aktiviert, sodass es neongelb leuchtet (Stamper 2011). Durch ein Doppelprisma innerhalb des Messkörpers wird der Tränenfilm bei der Applanation durch Verdrängung nach außen in zwei leuchtende Menisken aufgeteilt. Ziel ist es, den Drehknopf so feinzustimmen, dass sich gerade die inneren Ränder der beiden Menisken berühren. Ist dieser Punkt erreicht, lässt sich der Druck am Drehknopf als für die Applanation nötige Kraft in p (Pond. Veraltete, nicht SI-konforme Maßeinheit der Kraft. 1 Kilopond entspricht 9,80665 Newton) multipliziert mit 10 ablesen.

2.3.1.2 Untersuchungsablauf

Die Messung des intraokulären Drucks mit der Goldmann-Applanationstonometrie wird an der Spaltlampe am sitzenden Patienten durchgeführt. In die Augen wird ein Lokalanästhetikum zur Unterdrückung des Cornealreflexes und Fluorescein zur Anfärbung des Tränenfilms gegeben. Der Patient wird gebeten während der Messung geradeaus zu sehen, das Blinzeln zu vermeiden und normal weiterzuatmen. Durch Verschieben der Spaltlampe wird der Messkörper zentral auf der Cornea aufgesetzt. Der Untersucher erblickt nun durch das Mikroskop die zwei neongelben Halbkreise und bringt diese durch den Drehknopf in Berührung, um anschließend an diesem Punkt den entsprechenden Druck abzulesen.

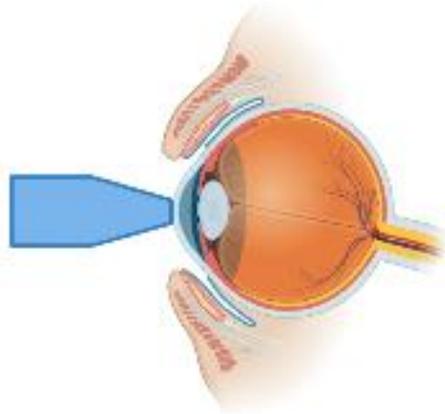


Abbildung 2: Applanationstonometrie nach Goldmann. Durch die Abflachung der Hornhaut durch das Tonometerköpfchen kann der Augeninnendruck an der Spaltlampe bestimmt werden.

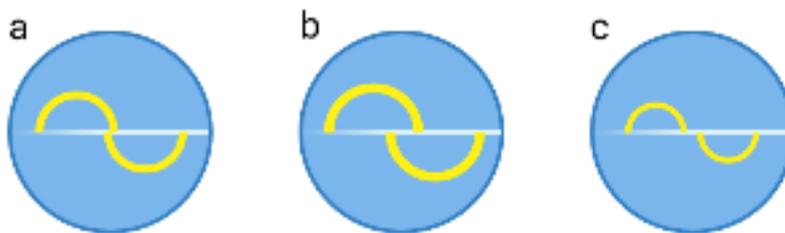


Abbildung 3: Fluorescein-Ringe, wie sie bei der Applanationstonometrie nach Goldmann durch die Spaltlampe zu sehen sind. a) zeigt die Fluorescein-Ringe in optimaler Stellung zueinander. Hier entspricht der am Drehknopf abgelesene Druck dem Augeninnendruck. b) zeigt sich überlappende Ringe. Der Augeninnendruck ist in diesem Fall niedriger als am Drehknopf eingestellt. c) zeigt voneinander entfernte Ringe. In diesem Fall ist der Augeninnendruck höher als am Drehknopf eingestellt.

2.3.1.3 Fehlerquellen

Das Messen des intraokulären Drucks (IOD) mit der Applanationstonometrie nach Goldmann unterliegt Ablesefehlern und interindividuellen Schwankungen zwischen zwei Untersuchern. So kann einerseits das Berührmoment der gelben Menisken bei Beobachtung durch die Spaltlampe verschieden festgelegt werden, beispielsweise durch unscharfe Meniskenränder oder das Pulsieren der Halbkreise durch den Einfluss des Herzschlags. Andererseits kann auch eine unterschiedliche Interpretation beim Ablesen des Drehknopfes stattfinden, da hier die Druckwerte in Schritten von 2 mmHg aufgeführt sind (Thorburn 1978). Phelps zeigte in einer Studie, dass bei der Messung von 420 Augen durch zwei

Untersucher in 30 % der Fälle ein Unterschied von 3 mmHg oder mehr bestand (Phelps and Phelps 1976).

Auch die Menge des applizierten Farbstoffes Fluorescein kann die Messwerte beeinflussen. Ist zu viel Farbstoff im Tränenfilm enthalten, erscheinen die Menisken breiter und es wird ein zu hoher Druck gemessen. Bei zu wenig oder fehlendem Fluorescein werden um 2-4 mmHg niedrigere Druckwerte gemessen (Rosentreter, Neuburger et al. 2011) (Whitacre and Stein 1993).

Ebenfalls zu einem falsch niedrigen Ergebnis von 2-4 mmHg führen wiederholte Messungen über Minuten oder eine protrahierte Messung länger als 30 Sekunden (Wilke 1972).

Bei einem regulären kornealen Astigmatismus ist die Tonometer-Hornhaut-Kontaktfläche nicht kreis- sondern ellipsenförmig, was dazu führt, dass der Durchmesser in verschiedenen Meridianen unterschiedlich groß ist. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, können mehrere Messungen im 0°- und 90°-Meridian durchgeführt werden, indem man den Tonometerkopf mit den darin enthaltenen Prismen dreht (Rask and Behndig 2006).

Liegt ein irregulärer kornealer Astigmatismus vor, ist die Vorhersage der Tonometer-Hornhaut-Kontaktfläche nicht möglich, was dazu führt, dass die Messungen mit der Applanationstonometrie nach Goldmann zu nicht verlässlichen und reproduzierbaren Werten führen (Kaufman, Wind et al. 1970).

Kommt es durch den erhöhten Augeninnendruck zu einem Ödem des Hornhautepithels, kann der Druck um bis zu 30 mmHg unterschätzt werden (Kaufman 1972). Das Vorliegen eines fehlenden oder stark beschädigten Hornhautepithels im Falle einer Erosio oder einer Totalabrasio führt zu einer Fehlverteilung des Fluoresceins. Dadurch bilden sich keine gelben Menisken aus und die Messung ist nicht adäquat durchführbar.

Die Korrelation zwischen zentraler Hornhautdicke und dem intraokulären Druck war bereits Gegenstand mehrerer Untersuchungen. Im Mittel beträgt die zentrale Hornhautdicke des gesunden menschlichen Auges 540 µm (Doughty and Zaman 2000), kann jedoch insbesondere nach photorefraktiver Chirurgie drastisch niedrigere Werte annehmen. Die Studien stellten hierzu fest, dass eine Erhöhung

der zentralen Hornhautdicke um 10 μm zu einem Anstieg des IOD um 0,1 bis 0,8 mmHg führt (Broman, Congdon et al. 2007).

2.3.2 LED-Brillen

Die fünf LED-Brillen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. rer. nat. Krunoslav Stingl eigens für die Studie angefertigt. Die „Adjustable spectacles for stimulating the retina with light“, kurz ASTRAL, bestehen aus einem Brillengestell aus Kunststoff an dem zwei blaue LEDs in einem Beleuchtungswinkel von 60° angebracht sind. Diese LEDs haben ein Maximum bei 465 nm und ihr Abstand voneinander kann über Stellschrauben justiert werden, sodass sie dem individuellen Pupillenabstand der Patienten angepasst werden können. Über ein Kabel sind die LEDs mit einem Akkumulator verbunden, von dem sie mit Strom versorgt werden. An diesem Akkumulator befinden sich ein Regler mit drei Stufen für die Einstellung der Beleuchtungsstärke mit 1 Lux, 10 Lux und 100 Lux, und ein Ein- und Ausschalter.

2.3.3 Farbreizpupillographie

Für die Untersuchung des Pupillenreflexes, der durch die Projektion in den Nucleus pretectalis olivaris ebenfalls durch die ipRGCs hervorgerufen wird (Lucas, Douglas et al. 2001), wurden die Patienten mit okulärer Hypertension (Gruppe I) anschließend an den ersten oder zweiten Messtag einer Farbreizpupillographie unterzogen.

Dabei wird unter mesopischen Lichtverhältnissen ein Auge einem vier Sekunden anhaltenden Farbreiz mit einer Beleuchtungsstärke von 28 Lux ausgesetzt. Zuerst wird mit einem roten Farbreiz mit einer Wellenlänge von 605 nm gemessen und anschließend mit einem blauen Reiz mit einer Wellenlänge von 420 nm. Währenddessen wird mit einer Infrarotkamera der konsensuelle Pupillenlichtreflex am anderen Auge aufgezeichnet. Die Aufzeichnung beginnt fünf Sekunden vor dem Farbreiz und endet nach insgesamt 16 Sekunden. In dieser Zeit wird der Patient angehalten nach Möglichkeit nicht zu blinzeln oder

die Augen zu bewegen. Für jeden Farbreiz, blau und rot, wurden jeweils vier gute Messungen mit möglichst wenigen Artefakten gesichert.

Zur Untersuchung der Melanopsin Aktivität wurde die Post Illumination Pupil Response (PIPR) nach dem blauen Farbreiz (420 nm) ausgewertet. Von 17 Probanden mussten zwei Messungen aufgrund starker Artefakte von der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden.

Die PIPR entspricht in unserem Fall der area under the curve (AUC).

Der relative Pupillendurchmesser ergibt sich aus der Baseline, dem durchschnittlichen Pupillendurchmesser in den fünf Sekunden vor dem Stimulus, und dem absoluten Pupillendurchmesser zu einem bestimmten Zeitpunkt.

$$\text{relativer Pupillendurchmesser} = \left(1 - \frac{\text{absoluter Pupillendurchmesser}}{\text{Baseline}} \right) \times 100$$

Die AUC zwischen den Zeitpunkten $t=16s$ und $t=11s$ wird angenähert, indem in diesem Intervall die Summe der relativen Pupillendurchmesser durch 250 geteilt wird, weil die zeitliche Auflösung von 4 ms 250 Bildern pro Sekunde entspricht (Kelbsch, Maeda et al. 2016).

$$\sum_{t=11}^{t=16} \text{relative Amplitude} \times \frac{1}{250} = AUC_{11-16s}$$

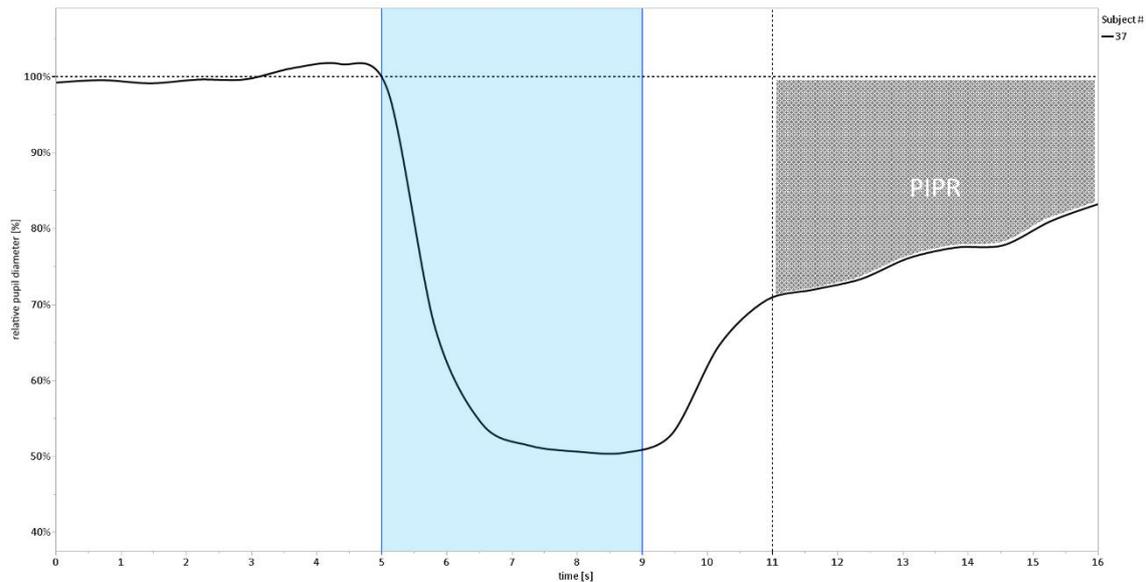


Abbildung 4: Pupillographie eines Patienten mit OHT aus Gruppe I. X = Zeit in s, Y = der relative Pupillendurchmesser in Prozent. Der blaue Stimulus mit einer Wellenlänge von 420 nm dauert 4 s an. Die 5 Sekunden vor dem Stimulus entsprechen der Baseline. Die PIPR ist die Fläche zwischen Baseline und Kurve im Intervall von 11 s bis 16 s und entspricht hier der Area under the baseline minus der Area under the curve (AUC).

2.4 Statistische Auswertung

Zum Erstellen einer Datenbank mit den Messwerten wurde Microsoft Excel genutzt. Die statistische Auswertung und die Erstellung der Grafiken wurde mit der Statistiksoftware JMP (JMP, Version 15.2.0, SAS Intitute Inc., Cary, NC, USA, 1989-2021) umgesetzt. Das Konfidenzintervall wurde auf 95% und das Signifikanzniveau auf 5% festgelegt.

Um die Fehleranfälligkeit von multiplen Testen zu umgehen, passten wir ein Linear Mixed Effects Model an mit dem „Augendruck“ als abhängige Variable, „Zeit“ und „Beleuchtungsstärke“ als festen Effekten und „Versuchsperson“ als zufälligem Effekt.

In der statistischen Auswertung betrachteten wir die Messergebnisse zum Zeitpunkt 0 min und 120 min. Diese Festlegung erfolgte aufgrund des kompletten Austauschs des Vorderkammerwassers nach etwas mehr als 60 min und einer addierten Latenzzeit.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Patienten mit okulärer Hypertension

Die Gruppe der Patienten mit okulärer Hypertension umfasst $n = 17$, davon 7 Frauen und 10 Männer. Das mittlere Alter beträgt 50 Jahre und die Spannweite 46 Jahre.

In den Tabellen 2 und 3 sind die Ergebnisse der 17 Versuchspersonen von Tag 1 mit einer Beleuchtungsstärke von 100 Lux und Tag 2 mit einer Beleuchtungsstärke von 1 Lux aufgelistet. Es wurde der Mittelwert aus den vier Messungen, je zwei Messungen pro Auge, zu einem Zeitpunkt x min in mmHg angegeben.

Zum Vergleich der Ergebnisse betrachten wir die Messwerte nach 120 min. Wir gehen davon aus, dass der Kammerwasserumsatz 60 min beträgt und berücksichtigen eine gewisse Latenz.

Im linear mixed effects model wurden die kleinsten Quadrate Mittel (KQM) der Druckwerte aller 17 Probanden zu einem Zeitpunkt x min errechnet (Tabelle 4). An Tag 1 bei Beleuchtung mit einer Beleuchtungsstärke von 100 Lux kam es zu einer Senkung des Augeninnendrucks um 1,838 mmHg nach 120 Minuten, von 19,147 mmHg auf 17,309 mmHg. An Tag 2 kam es unter Einfluss einer Beleuchtungsstärke von 1 Lux ebenfalls zu einer Druckabnahme nach 120 min. Diesmal um 0,75 mmHg, von 18,706 mmHg auf 17,956 mmHg.

Tabelle 2: Augendruck Gruppe I/OHT bei 100 Lux. Dargestellt als Mittelwerte in mmHg der vier Messungen zu einem Zeitpunkt x in min. VP = Versuchsperson.

VP	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
20	23	23,5	20,5	20,25	19,25
21	15	15,25	14,75	16,25	17
22	24,25	26,5	22	24,5	22
23	23	21	21,5	19,25	16,25
24	21	19,5	19,75	15,25	18,5
25	19,25	14,25	13,75	16,25	16,25

27	21,25	18	16,75	17,75	18,25
28	16,25	14,75	13,5	11	13,5
29	19	17,5	15,5	13,75	16,75
30	18,25	17,5	15,75	18,5	19
32	16,5	19,5	19,25	16,5	17,5
33	21,75	18	15,75	16	16,5
35	18,75	15	15,25	18,5	17,5
37	18,75	15	15	18	17,25
39	19,5	18,5	17,25	20	21,25
40	16,25	19	20,5	18,5	19,25
41	13,75	13,75	14	14	13,5

Tabelle 3: Augendruck Gruppe I/OHT bei 1 Lux. Dargestellt als Mittelwerte in mmHg der vier Messungen zu einem Zeitpunkt x in min. VP = Versuchsperson.

VP	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
20	22,25	22,25	20,25	19,5	19,75
21	13,5	17	16,5	19	17
22	22,75	21,5	21,75	23,5	23,5
23	20,5	20,5	21,5	20,25	21,75
24	19	16	18,5	16,5	17,25
25	20,25	15,75	16	16,25	19
27	22,5	20,5	18	21,25	20,25
28	12,75	12	13	13,75	13,25
29	17	15,75	15,5	13,5	15,75
30	19,5	20,25	19,5	20,5	20,5
32	18,5	18,25	15,75	18	17,25
33	16	15	18	14,75	16,25
35	18	17,75	19,25	21	20
37	22,5	19	19,75	17,5	18,75
39	19	19,75	19,25	21	23
40	19	19	18	16	19
41	15	12	12	13	13

Tabelle 4: KQM von Gruppe I/OHT in Abhängigkeit von Zeit und Beleuchtungsstärke. KQM in mmHg. Zeit in min. Beleuchtungsstärke in Lux. Der Standardfehler beträgt 0,606 mmHg. BS = Beleuchtungsstärke.

BS	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
1 Lux	18,706	17,779	17,794	17,956	18,544
100 Lux	19,147	18,029	17,103	17,309	17,618

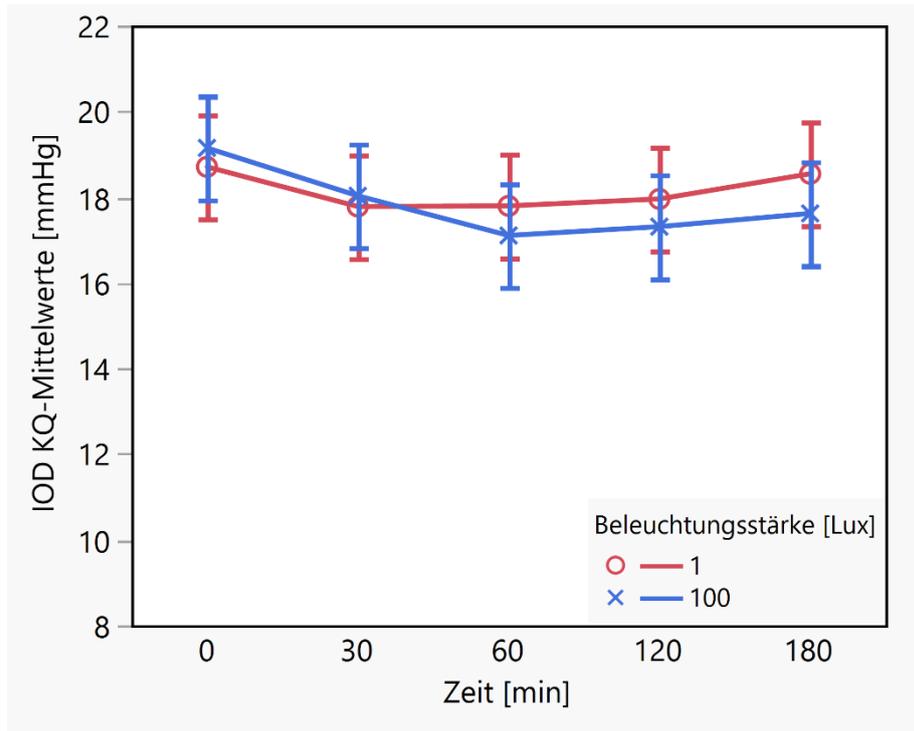


Abbildung 5: KQM von Gruppe I/OHT in Abhängigkeit von Zeit und Beleuchtungsstärke. KQM in mmHg. Zeit in min. Beleuchtungsstärke in Lux. Rot: quadratische Mittel bei 1 Lux. Blau: Quadratische Mittel bei 100 Lux. Die Whiskers zeigen die Konfidenzintervalle der quadratischen Mittel.

3.2 Ergebnisse der Kontrollgruppe aus einer vorherigen Studie

Die Kontrollgruppe umfasst $n = 19$ Augengesunde, davon 9 Frauen und 10 Männer. Das mittlere Alter beträgt 25 Jahre und die Spannweite 9 Jahre. Die Kontrollgruppe wurde in einer vorangegangenen Studie untersucht.

In den Tabellen 5 und 6 sind die Ergebnisse der 19 Versuchspersonen von Tag 1 mit einer Beleuchtungsstärke von 100 Lux und Tag 2 mit einer Beleuchtungsstärke von 1 Lux aufgelistet. Es wurde der Mittelwert aus den vier Messungen, je zwei Messungen pro Auge, zu einem Zeitpunkt x min in mmHg angegeben.

Um eine Aussage über die Senkung des Augeninnendrucks in dieser Kontrollgruppe treffen zu können, wurden im linear mixed effects model die KQM der Druckwerte aller 19 Probanden zu einem Zeitpunkt x min errechnet (Tabelle 7). An Tag 1 bei Beleuchtung mit einer Beleuchtungsstärke von 100 Lux kam es

zu einer Senkung des Augeninnendrucks um 1,316 mmHg nach 120 Minuten, von 12,671 mmHg auf 11,355 mmHg. An Tag 2 kam es unter Einfluss einer Beleuchtungsstärke von 1 Lux zu einer leichten Druckzunahme um 0,592 mmHg nach 120 Minuten, von 12,355 mmHg auf 12,947 mmHg.

Tabelle 5: Augendruck Gruppe II/Augengesunde bei 100 Lux. Dargestellt als Mittelwerte in mmHg der vier Messungen zu einem Zeitpunkt x in min. VP = Versuchsperson.

VP	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
01	13	13,5	11,25	8,25	7,25
02	14	14,25	12,25	13,25	12,5
03	11	12,75	10	8,5	9,25
04	11,5	12,5	11,25	9,5	9,75
05	13	10,5	10	11,75	11
06	12,75	11,5	10,5	11,5	11,25
07	9,75	9,75	9	10,75	9,5
08	10,75	10,5	10	10,25	10,5
09	12,25	11,25	9,25	8,5	9,5
10	10,25	10,25	9	10,75	10
11	10,75	12,5	13	12	11,25
12	13,5	15	14	10	13
13	13,75	14,5	13	12,5	12,25
14	12	13,5	11,75	11,5	11
15	14,5	13,5	12,75	11,75	12,5
16	13,75	14	13,25	14	14,75
17	15,5	15,25	14,25	13,5	13,5
18	13	14,25	14	13	12,75
19	15,75	15	15,5	14,5	16

Tabelle 6: Augendruck Gruppe II/Augengesunde bei 1 Lux. Dargestellt als Mittelwerte in mmHg der vier Messungen zu einem Zeitpunkt x in min. VP = Versuchsperson.

VP	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
01	9,5	8	10,25	10	10,5
02	13,25	13,25	13,75	12,75	13,5
03	13	13,5	12,25	11,25	10,25
04	11	11,75	11,25	12	10,75
05	12	9,25	10	11	10,5
06	14,5	14,25	14,5	15,25	15
07	9,25	9,5	9,25	10,5	11
08	9,75	11,25	11	11,25	11,25
09	10	10,75	10,5	9,75	10,5
10	9,75	10	9,5	11	10

11	12,25	14	13,25	13,75	13,5
12	14	14,25	14,75	15,25	14,75
13	15,5	16,75	16,25	16,5	15,5
14	12	12,5	12,25	14	12,5
15	15	14,25	13,5	14,5	14,75
16	14	15	15	15	15
17	13	14	15	15	15
18	12	13	14	13	13
19	15	15	15	15	14

Tabelle 7: KQM von Gruppe II/Augengesunde in Abhängigkeit von Zeit und Beleuchtungsstärke. KQM in mmHg. Zeit in min. Beleuchtungsstärke in Lux. Der Standardfehler beträgt 0,573 mmHg. BS = Beleuchtungsstärke.

BS	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
1 Lux	12,355	12,605	12,671	12,947	12,645
100 Lux	12,671	12,855	11,789	11,355	11,447

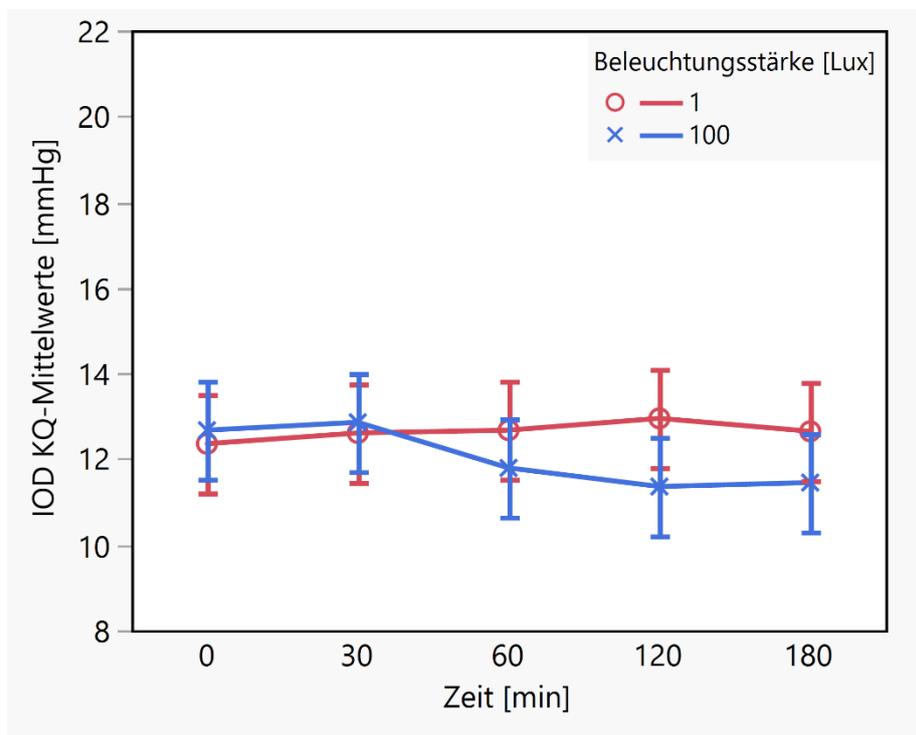


Abbildung 6: KQM von Gruppe II/Augengesunde in Abhängigkeit von Zeit und Beleuchtungsstärke. KQM in mmHg. Zeit in min. Beleuchtungsstärke in Lux. Rot: quadratische Mittel bei 1 Lux. Blau: Quadratische Mittel bei 100 Lux. Die Whiskers zeigen die Konfidenzintervalle der quadratischen Mittel.

3.3 Normalverteilung und Homoskedastizität

Für die Varianzanalyse der Daten wurde ein Linear mixed effects model erstellt. Dieses Modell hat den Vorteil, dass durch die Anpassung einer individuellen Baseline für jeden Probanden, zufällige und patientenabhängige Effekte herausgerechnet werden. So können die festen Effekte wie Zeit, Beleuchtungsstärke und Gruppe ohne individuelle Störeffekte betrachtet werden.

Voraussetzung für die Durchführung der Signifikanztests ist eine Varianzhomogenität der Störterme, auch Homoskedastizität genannt, sowie eine Normalverteilung der Residuen (= Abweichungen der gemessenen Werte von den im Modell vorhergesagten).

Die Überprüfung auf Normalverteilung der Residuen ergab im Shapiro-Wilk-Test $p = 0,17$. Somit kann die Nullhypothese, dass es sich um eine Normalverteilung handelt, angenommen werden.

Die Analyse auf Homoskedastizität wurde durchgeführt. Der O'Brien-Test ergab $p = 0,49$, der Brown-Forsythe-Test ergab $p = 0,77$ und der Levene-Test ergab $p = 0,64$. Auch der zweiseitige F-Test ergab mit $p = 0,56$ keine Signifikanz. Die Nullhypothese, dass eine Varianzhomogenität vorliegt, konnte somit angenommen werden.

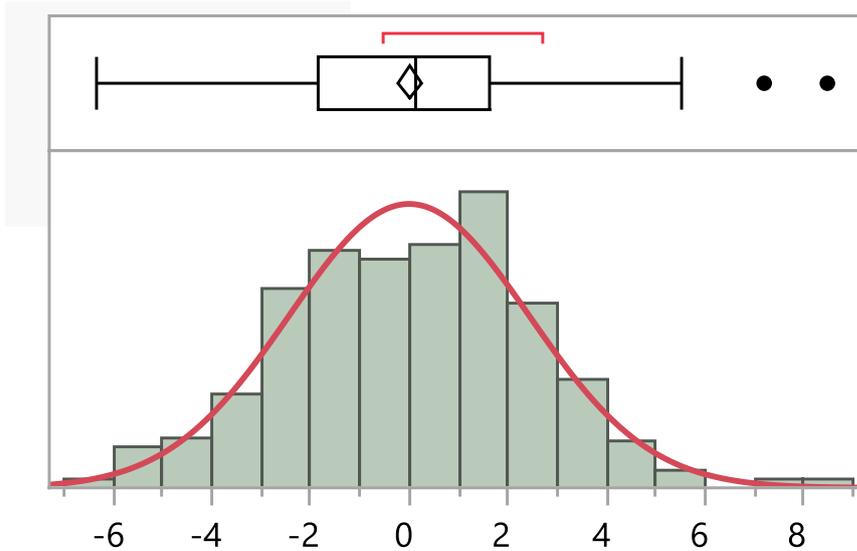


Abbildung 7: Die Normalverteilung der Residuen. Dargestellt als Balkendiagramm und Boxplot mit Punkten als Ausreißer. Eine Normalverteilung ist in Rot eingezeichnet.

3.4 Vergleich der Ergebnisse der beiden Gruppen

3.4.1 Veränderung des IOD in Abhängigkeit von der Zeit

Um zu erörtern, ob die Beleuchtung der Augen mit blauem Licht und somit die angenommene Reizung der ipRGCs zu einer signifikanten Abnahme des Augeninnendrucks führt, wird das linear mixed effects model für eine Varianzanalyse herangezogen. Betrachtet werden die Werte zu den Zeitpunkten 0 min und 120 min in der jeweiligen Gruppe, separat für jede der beiden Beleuchtungsstärke.

Bei einer Beleuchtungsstärke von 1 Lux ergab sich für die Gruppe der Patienten mit OHT ein Kleinste-Quadrate-Mittelwert nach 0 min von 18,71 mmHg und nach 120 min von 17,96 mmHg. Eine Varianzanalyse dieser Werte ergibt $p = 0,1019$. Somit ist die Abnahme des IOD in der Gruppe der Patienten mit OHT nach 120 min bei einer Beleuchtungsstärke von 1 Lux nicht signifikant.

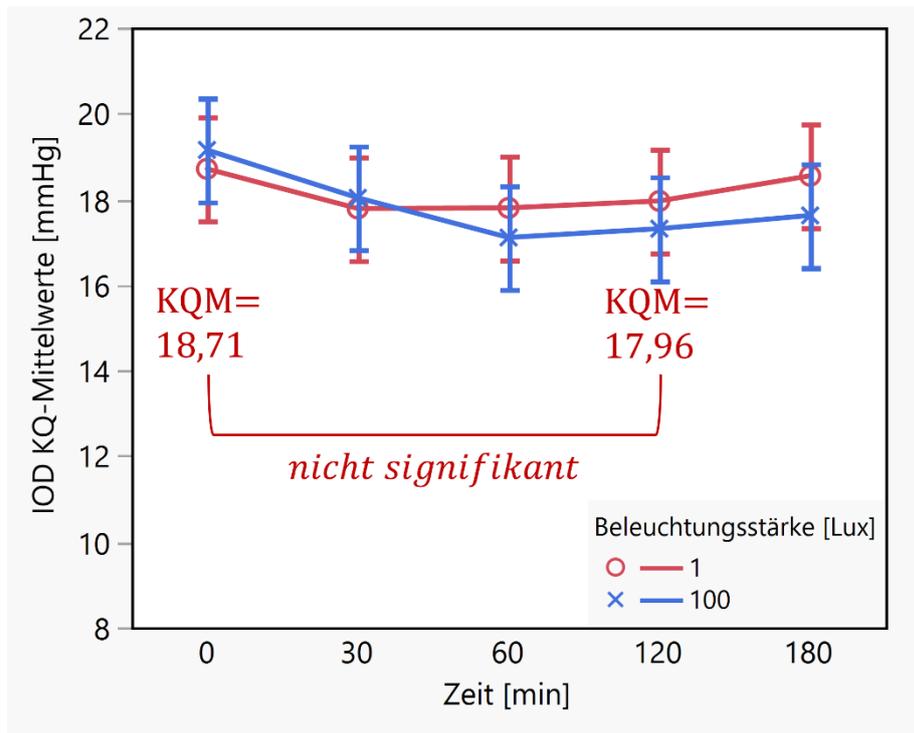


Abbildung 8: Gruppe I/OHT, Varianzanalyse des IOD nach 0 und 120 min bei 1 Lux. $F\left(\frac{1}{306}\right) = 2,6914$; $p = 0,1019$; Std.-Fehler = 0,46. Rot: KQM bei 1 Lux. Blau: KQM bei 100 Lux. Die Whiskers zeigen die Konfidenzintervalle der KQM.

Für die Kontrollgruppe der Augengesunden ergab sich bei einer Beleuchtungsstärke von 1 Lux nach 0 min ein Kleinste-Quadrate-Mittelwert von 12,36 mmHg und nach 120 min von 12,95 mmHg. Die Varianzanalyse ergab entsprechend $p = 0,1719$. Auch bei der Kontrollgruppe besteht somit kein signifikanter Druckabfall nach 120 min bei 1 Lux.

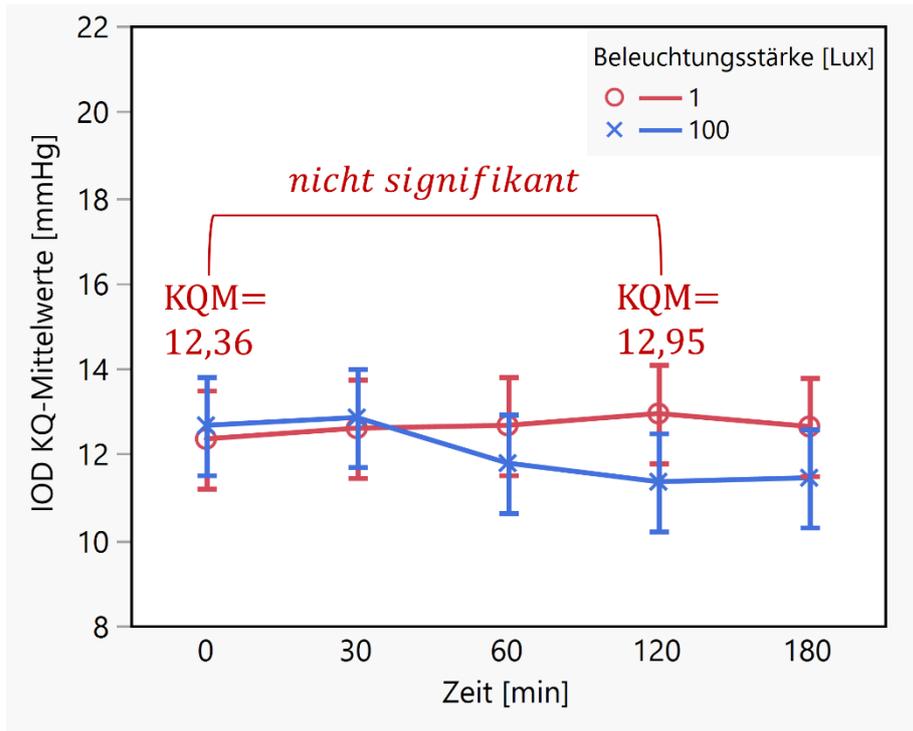


Abbildung 9: Gruppe II/Augengesunde, Varianzanalyse des IOD nach 0 und 120 min bei 1 Lux. $F\left(\frac{1}{306}\right) = 1,8748$; $p = 0,1719$; Std.-Fehler = 0,43. Rot: KQM bei 1 Lux. Blau: KQM bei 100 Lux. Die Whiskers zeigen die Konfidenzintervalle der KQM.

Bei einer Beleuchtungsstärke von 100 Lux ergeben sich für die Gruppe der Patienten mit OHT die KQM 19,15 mmHg zu Beginn der Messung und 17,31 mmHg nach 120 min. Die Varianzanalyse ergibt $p = 0,0001$. Somit ergibt sich hierfür eine signifikante Drucksenkung von im Mittel 1,84 mmHg nach 120 min.

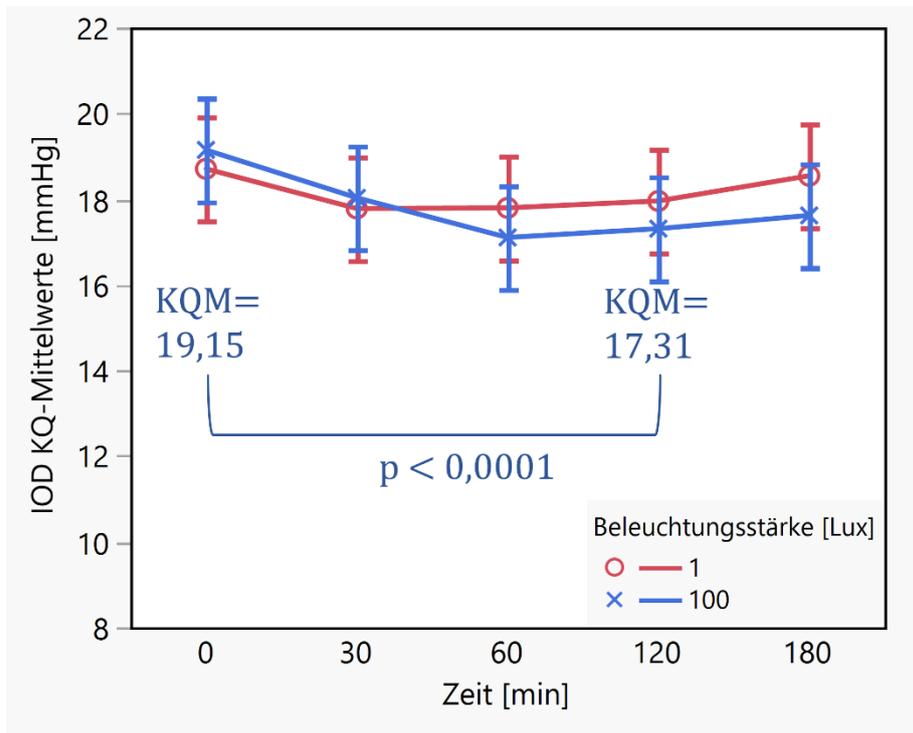


Abbildung 10: Gruppe I/OHT, Varianzanalyse des IOD nach 0 und 120 min bei 100 Lux. $F\left(\frac{1}{306}\right) = 16,1682$; $p < 0,0001$; Std.-Fehler = 0,46. Rot: KQM bei 1 Lux. Blau: KQM bei 100 Lux. Die Whiskers zeigen die Konfidenzintervalle der KQM.

Der KQM der Kontrollgruppe liegt bei einer Beleuchtungsstärke von 100 Lux zu Beginn bei 12,67 mmHg und sinkt nach 120 min auf 11,36 mmHg ab. Hierfür ergab die Varianzanalyse $p < 0,0025$. Somit ist auch hier die Abnahme des IOD nach 120 min signifikant.

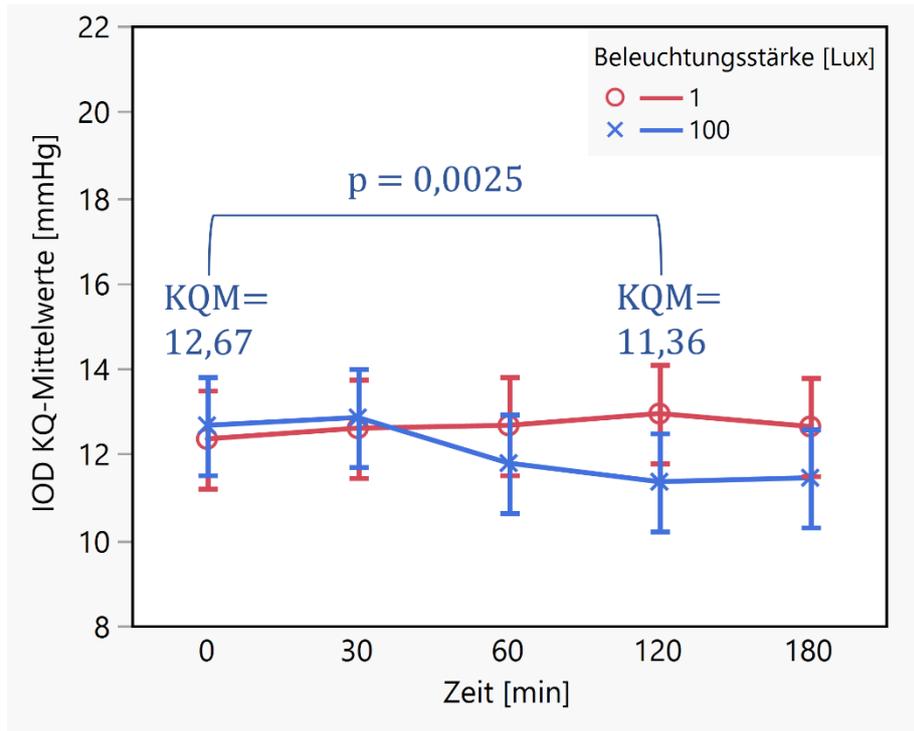


Abbildung 11: Gruppe II/Augengesunde, Varianzanalyse des IOD nach 0 und 120 min bei 100 Lux. $F\left(\frac{1}{306}\right) = 9,2584$; $p = 0,0025$; Std.-Fehler = 0,43. Rot: KQM bei 1 Lux. Blau: KQM bei 100 Lux. Die Whiskers zeigen die Konfidenzintervalle der KQM.

3.4.2 Veränderung des IOD in Abhängigkeit von der Beleuchtungsstärke

Um den Einfluss der Beleuchtungsstärke auf die Senkung des Augeninnendrucks darzustellen, wird ebenfalls eine Varianzanalyse im linear mixed effects model durchgeführt. Dabei werden die Kleinste-Quadrate-Mittelwerte in einer Gruppe nach 120 min bei 1 Lux und bei 100 Lux betrachtet.

Bei der Gruppe der Patienten mit OHT ergab sich nach 120 min bei 1 Lux ein KQM von 17,96 mmHg und bei 100 Lux ein KQM von 17,31 mmHg. Die Varianzanalyse dieser beiden Werte ergibt $p = 0,1580$. Somit ist in der OHT-Gruppe nach 120 min bei einer Beleuchtungsstärke von 100 Lux verglichen mit 1 Lux die Abnahme des IOD nicht signifikant.

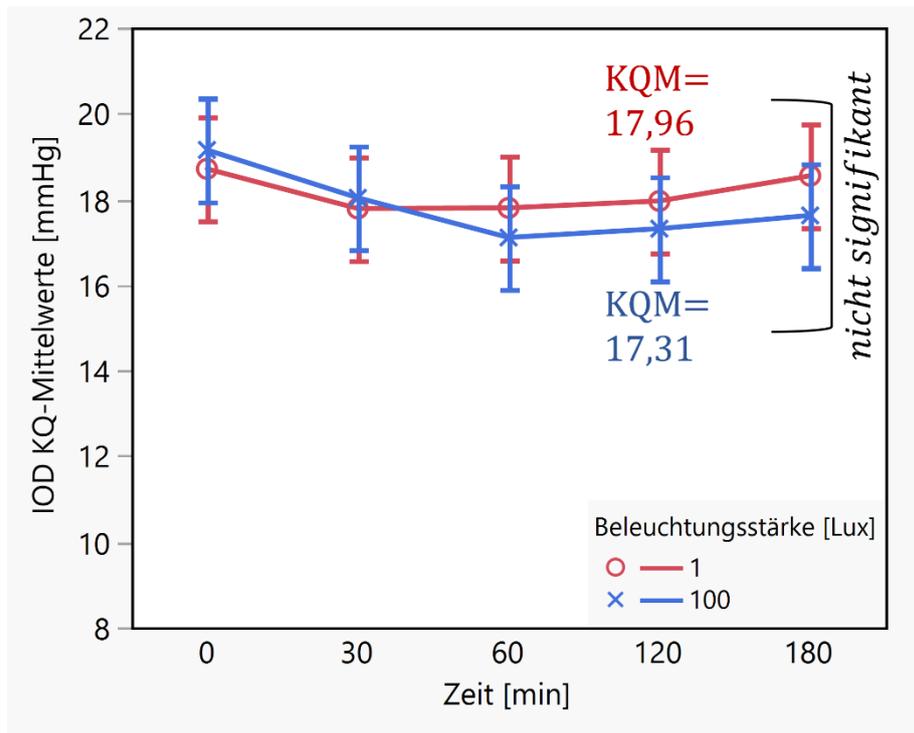


Abbildung 12: Gruppe I/OHT, Varianzanalyse des IOD bei 1 und 100 Lux nach 120 min. $F\left(\frac{1}{306}\right) = 2,0033$; $p = 0,1580$; Std.-Fehler = 0,46. Rot: KQM bei 1 Lux. Blau: KQM bei 100 Lux. Die Whiskers zeigen die Konfidenzintervalle der KQM.

In gleicher Herangehensweise wurden die Werte der Kontrollgruppe mit Augengesunden betrachtet. Hier ergab sich nach 120 min bei 1 Lux ein KQM von 12,95 mmHg und bei 100 Lux ein KQM von 11,36 mmHg. Die Varianzanalyse für diese beiden Werte ergibt $p = 0,0003$. Somit ist in der Kontrollgruppe nach 120 min bei einer Beleuchtungsstärke von 100 Lux verglichen mit 1 Lux die Abnahme des IOD signifikant.

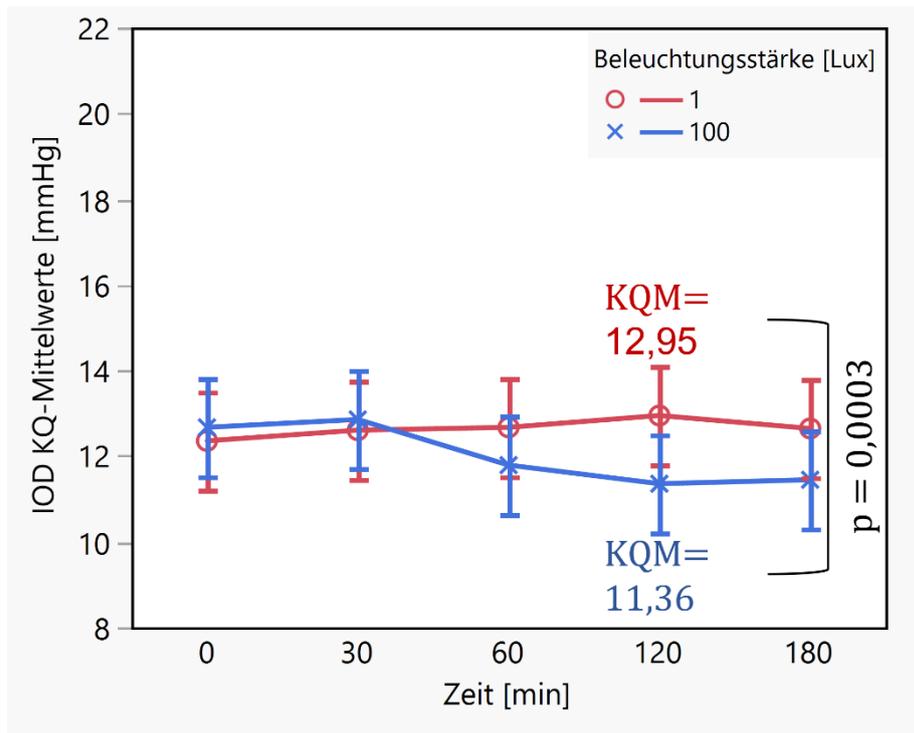


Abbildung 13: Gruppe II/Augengesunde, Varianzanalyse des IOD bei 1 und 100 Lux nach 120 min. $F\left(\frac{1}{306}\right) = 13,5553$; $p = 0,0003$; Std.-Fehler = 0,43. Rot: KQM bei 1 Lux. Blau: KQM bei 100 Lux. Die Whiskers zeigen die Konfidenzintervalle der KQM.

3.5 Farbreizpupillographie

Zur weiteren Untersuchung der Melanopsin Aktivität wurde mit den Patienten der Gruppe I eine Farbreizpupillographie durchgeführt und die PIPR, die der AUC entspricht, nach dem blauen Farbreiz (420 nm) ausgewertet.

Die Gruppe der ausgewerteten Patienten mit okulärer Hypertension umfasst $n = 15$.

Die Untersuchung der AUC-Werte auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test ergab $p = 0,97$. Somit kann die Nullhypothese, dass es sich um eine Normalverteilung handelt, angenommen werden.

Für die Gruppe der Probanden mit okulärer Hypertension ergibt sich ein Mittelwert von 64,23 mit einer Standardabweichung von 42,27. In der Literatur findet sich für eine Gruppe aus 16 augengesunden Probanden hierfür ein Mittelwert von 115,20 und eine Standardabweichung von 33,88 (Kelbsch, Maeda

et al. 2016). Vergleicht man diese beiden Gruppen miteinander zeigt sich ein signifikanter Unterschied der PIPR bei $p = 0,0009$.

4 Diskussion

IpRGCs spielen durch die Helligkeitsdetektion eine Rolle in vielen verschiedenen physiologischen Abläufen. Dabei steuern sie unter anderem den Pupillenlichtreflex und den zirkadianen Rhythmus. Sie werden durch blaues Licht im Bereich von 480 nm angeregt. Da auch der Augeninnendruck einer zirkadianen Rhythmik folgt, stellten wir die Hypothese auf, dass auch er dem Einfluss durch die ipRGCs unterliegt und sich durch blaues Licht beeinflussen lässt.

Ziel dieser Arbeit war es demnach, eine Beeinflussung des Augeninnendrucks durch Anregung der ipRGCs mit hellem blauem Licht nachzuweisen und näher zu untersuchen. Dabei stellten wir uns drei Fragen: In welche Richtung ändert sich der Augeninnendruck? Ist diese Änderung signifikant? Und macht die Beleuchtungsstärke einen Unterschied in der Augendruckänderung?

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Sowohl die Augengesunden als auch die Gruppe der Patienten mit OHT, wiesen nach 120 min bei einer Beleuchtungsstärke von 100 Lux eine signifikante Reduktion des Augeninnendrucks auf.

Während nach Beleuchtung der Augen mit 1 Lux die Augengesunden (Gruppe II) eher eine leichte Zunahme des Augeninnendrucks nach 120 min zeigten, wiesen die Patienten der Gruppe I mit okulärer Hypertension zu diesem Zeitpunkt eine leichte Verringerung des Augeninnendrucks auf.

Um einzuschätzen, ob die Reduktion des Augeninnendrucks von der Intensität des Lichts abhängt, wurden die Ergebnisse der jeweiligen Gruppen bei 1 Lux und 100 Lux zum Zeitpunkt 120 min verglichen.

So zeigte sich für die Ergebnisse der Gruppe I/OHT kein signifikanter Unterschied des Augeninnendrucks nach 120 min zwischen den Beleuchtungsstärken von 1 Lux und 100 Lux. Bei der Vergleichsgruppe der Augengesunden (Gruppe II)

ergab sich hingegen, dass eine höhere Beleuchtungsstärke zu einer signifikant größeren Abnahme des Augeninnendrucks führt.

Für den Effekt des sinkenden Augeninnendrucks als Folge auf die Beleuchtung mit blauem Licht machen wir die Melanopsinwirkung der ipRGCs verantwortlich. Für diese Hypothese spricht das Absorptionsmaximum von Melanopsin bei ca. 480 nm (Yoshimura and Ebihara 1996, Lucas, Douglas et al. 2001, Berson, Dunn et al. 2002, Dacey, Liao et al. 2005, Gamlin, McDougal et al. 2007) sowie die Projektion der ipRGCs auf den SCN und die damit verbundene Beeinflussung einer Vielzahl von physiologischen Funktionen (Gooley, Lu et al. 2001).

Auffällig bei der Auswertung der Ergebnisse war die unterschiedliche Reaktion des Augeninnendrucks auf die Beleuchtungsstärke von 1 Lux. Während hierfür bei Gruppe II/Augengesunde über die Zeit ein leichter Anstieg des Drucks zu verzeichnen war, nahm der Druck bei Gruppe I/OHT bereits ab, wenn auch nicht signifikant. Dieser Effekt führte zu den unterschiedlichen Ergebnissen bei der Betrachtung des IOD in Abhängigkeit von der Beleuchtungsstärke, wobei Gruppe II/ Augengesunde ein signifikantes Ergebnis aufwies und Gruppe I/OHT nicht.

Eine mögliche Erklärung für die Druckabnahme der Gruppe I/OHT auf 1 Lux wäre eine Auslösung der Melanopsinantwort durch eine Integration der Beleuchtung über die Zeit auch bei niedriger Beleuchtungsstärke. Bei dieser Überlegung stellt sich jedoch die Frage, warum Gruppe II/Augengesunde dann nicht ebenfalls diese Aufsummierung der Beleuchtung über die Zeit und damit eine Augeninnendruckabnahme zeigte. Gegebenenfalls könnte dieser Umstand mit der erhöhten Ausgangslage der IOP-Werte bei Gruppe I/OHT zusammenhängen.

Geht man von einer Dysregulation des Augeninnendrucks bei okulärer Hypertension aus, wäre es ebenfalls denkbar, dass die Messung bei einer Beleuchtungsstärke mit 1 Lux einer Leermessung, also dem Spontanverlauf des Tagesdruckprofils entspricht und die Unterschiede so zustande kamen.

Eine weitere Hypothese wäre eine gesteigerte Sensitivität der ipRGCs bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck. Gleich mehrere Studien untersuchten die Funktion der ipRGCs anhand der Messung der Pupillenantwort nach Beleuchtung (Post-Illumination Pupil Response, PIPR) mit hellem blauem Licht.

Bei Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom zeigte sich eine eingeschränkte Pupillenantwort, was für einen Untergang der ipRGCs spricht (Feigl, Mattes et al. 2011, Gracitelli, Duque-Chica et al. 2015, Rukmini, Milea et al. 2015). Die Abnahme der ipRGC-Funktion korreliert dabei mit dem Ausmaß des Glaukom-Stadiums (Feigl, Mattes et al. 2011). Interessant ist, dass Patienten mit einem Normaldruckglaukom ebenfalls eine Schädigung der ipRGCs aufweisen (Ahmadi, Lund-Andersen et al. 2020). Patienten mit einer OHT hingegen zeigen bei Kelbsch, Maeda et al. (2016) keine Einschränkung der PIPR (Kelbsch, Maeda et al. 2016). Eine Zunahme der Sensitivität der ipRGCs hätte sich bei Kelbsch und Maeda et al durch eine verstärkte Pupillenantwort zeigen können, was jedoch nicht festgestellt wurde. Einen Widerspruch zu den Ergebnissen von Kelbsch, Maeda et al. (2016) ergeben auch unsere PIPR-Messungen, da sie eine signifikante Einschränkung der Pupillenreaktion bei unserer Gruppe I/OHT zeigen. Allerdings stützt sich die Berechnung auf eine externe Patientengruppe aus Kelbsch, Maeda et al (2016). Eine weitere mögliche Ursache für diese widersprüchlichen Ergebnisse ist, dass sich die Gruppe der Probanden mit okulärer Hypertension zwangsläufige aus Augengesunden und Glaukumpatienten zusammensetzte, und dieser Anteil variieren kann.

In einigen vorangegangenen Studien wurde die Resistenz der ipRGCs gegenüber eines erhöhten Augeninnendrucks gezielt untersucht. Es zeigte sich eine höhere Resistenz der ipRGCs verglichen mit konventionellen retinalen Ganglienzellen gegenüber erhöhtem Druck (Li, Chen et al. 2006, Matynia 2013). Sogar nach einer Axotomie am Mausmodell wiesen die ipRGCs ein längeres Überleben auf (Robinson and Madison 2004). Der Mechanismus, der hinter der erhöhten Resistenz stehen soll, wurde ebenfalls untersucht. Li et al. beschrieben in diesem Rahmen 2008 den PI3K/Akt-Signalweg bei ipRGCs (Li, Yau et al. 2008). 2012 wurde diese Annahme jedoch in einer anderen Studie widerlegt (DeParis, Caprara et al. 2012).

Alles in allem weist die aktuelle Studienlage auf eine höhere Resistenz der ipRGCs gegenüber dem erhöhten Augeninnendruck hin. Dementsprechend zeigen unsere Ergebnisse auch keine Verminderung der Melanopsinantwort bei Gruppe I/OHT verglichen mit Gruppe II/Augengesunde. Einen Anhaltspunkt für

die gesteigerte Reaktion der Gruppe I/OHT auf 1 Lux lässt sich in der Literatur derzeit nicht finden. Um mehr Klarheit über das Verhalten der ipRGCs zu erlangen ist eine Untersuchung von Glaukumpatienten mit unserer Methode von Nöten. Interessant ist, ob diese Patientengruppe dem Muster der OHT-Gruppe folgt und sich ein Augeninnendruckabfall bereits bei einer Beleuchtung mit 1 Lux einstellt, oder ob womöglich durch den in der Literatur beschriebenen Schaden der ipRGCs keine signifikante Augendrucksenkung induzierbar ist.

Aus unseren Ergebnissen der Farbreizpupillographie konnte aufgrund fehlender Vergleichsdaten kein Schluss auf die ipRGC-Funktion von Patienten mit okulärer Hypertension gezogen werden. Wie bereits beschrieben ergab die Studie von Kelbsch, Maeda et al. (2016), in der zur Untersuchung der Melanopsinfunktion ebenfalls eine Farbreizpupillographie und die PIPR herangezogen wurde, keinen signifikanten Unterschied der Ergebnisse von Patienten mit okulärer Hypertension und Augengesunden. Eine mögliche Erklärung für die fehlende Korrelation zwischen IOD-Reduktion durch blaues Licht und PIPR wäre, dass die Pupillenreaktion bei der Farbreizpupillographie nicht durch die von uns betrachteten ipRGCs ausgelöst wurde oder dass es nicht die ipRGCs sind, die die Senkung des Augeninnendrucks in unserer Studie veranlasst haben. Ebenfalls denkbar wäre eine Differenzierung in den Untergruppen der ipRGCs, sodass eine Untergruppe für die Pupillenreaktion verantwortlich ist und eine andere den Augeninnendruck beeinflusst.

Sinnvoll wäre eine weitere Betrachtung der Farbreizpupillographie mit einer größeren Zahl n von Patienten mit okulärer Hypertension und weiteren Gruppen mit möglichem Schaden der ipRGCs wie Glaukumpatienten.

4.2 Melatonin und Augeninnendruck

Unsere Resultate zeigen sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit OHT eine signifikante Reduktion des Augeninnendrucks auf eine Beleuchtung mit hellem blauem Licht mit 100 Lux. Für diesen Effekt machen wir die Melanopsinwirkung der ipRGCs verantwortlich.

Die Studie von Lledo und Alkozi 2019 veröffentlichte Studie widerspricht jedoch dieser Annahme. In besagter Studie wurden Druck und Melatoningehalt im Kammerwasser von Hasen gemessen, die zuvor in einer Umgebung mit Gelbfilter gehalten wurden. Dieser Gelbfilter sorgt für eine Filterung des blauen Lichts im kurzwelligen Bereich von 480 nm. Der Augeninnendruck sank bei diesen Hasen signifikant, während der Melatoningehalt im Kammerwasser stieg (Lledo, Alkozi et al. 2019). Der Einsatz von Melatonin-Antagonisten wirkte dem positiven Ergebnis entgegen. Diese Studie lässt also den Schluss zu, dass eine Hemmung der ipRGCs durch Ausfiltern des blauen Lichts mit einer Wellenlänge von 480 nm zu einer Druckreduktion führt. Geht man umgekehrt davon aus, dass eine Melanopsinstimulation hemmend auf die Melatoninsekretion wirkt (Prayag, Najjar et al. 2019), kann dieser Mechanismus in unserer Studie nicht zu dem beobachteten Effekt der Drucksenkung geführt haben. Diese Annahme wäre konträr zu unseren Resultaten.

Die Wirkung des Melatonins auf den Augeninnendruck ist auch an Menschen erforscht worden. Es gibt einige Studien, die belegen, dass sowohl bei Gesunden als auch bei an Glaukom Erkrankten, Melatonin eine drucksenkende Wirkung besitzt (Samples, Krause et al. 1988, Alkozi, Navarro et al. 2020). Sogar der entsprechende Rezeptor, der MT3-Rezeptor, der auf den Augeninnendruck wirken soll, wurde aufgefunden und untersucht (Pintor, Martin et al. 2001, Serle, Wang et al. 2004). Während Melatonin-Agonisten an diesem Rezeptor eine Drucksenkung bewirken, verursachen Antagonisten das Gegenteil (Pintor, Pelaez et al. 2003).

Es lassen sich jedoch auch Widersprüche in der Melatonin-Theorie finden. Eine klare Aussage zu den Tagesdruckschwankungen im Auge ist schwer zu finden. Einige Studien belegen ein Maximum des IOP in der Nacht zwischen 00.00 Uhr und 04.00 Uhr (Frampton, Da Rin et al. 1987, Brown, Morris et al. 1988, Aptel, Weinreb et al. 2016), was gegensätzlich zu dem nachts höheren Melatoninspiegel steht. Allerdings spielt bei der Druckerhöhung ebenfalls die liegende Körperposition eine Rolle (Liu, Kripke et al. 1998). In der Studie von Frampton et al. wurde außerdem eine deutliche Steigerung des Augeninnendrucks nach Erwachen zwischen 06.00 Uhr und 08.00 Uhr

festgestellt, was wiederum einen Anhaltspunkt für die nachlassende Wirkung des Melatonins sein könnte.

Es ist wahrscheinlich, dass Melatonin positive Effekte auf den Augeninnendruck und durch antioxidative Wirkung auch auf die Retina hat, so die Annahme bei Gesunden (Agorastos and Huber 2011). Unklar ist jedoch, wie sich die IOP-Dynamik bei Glaukompatienten verhält. 2018 zeigte eine Studie, dass Glaukompatienten ein erhöhtes Serummelatonin aufweisen (Ma, Shen et al. 2018). Ob dieser Zustand eine Reaktion auf den überhöhten Augeninnendruck bei weniger sensiblen MT3-Rezeptoren oder eine Fehlfunktion der ipRGCs darstellt, ist offen.

Während nachgewiesen ist, dass Melatonin nachts aus 5-Hydroxytryptophan gebildet wird und die Kammerwasserproduktion hemmt, so ist auch nachgewiesen, dass es ebenfalls den Abfluss des Kammerwassers hemmt (Gobel, Rufer et al. 2011). Es hat demnach zwei sich gegenseitig aufhebende Wirkungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die drucksenkenden Eigenschaften des Melatonins gut untersucht und nachgewiesen sind, dieser Aspekt jedoch im Gegensatz zu unseren Resultaten steht.

Gegebenenfalls ist es auch nicht hemmende Wirkung des aktivierten Melanopsins auf die Melatoninproduktion, welche die signifikante IOP-Reduktion in unserer Studie verursacht hat. Eine Studie 1980 legte nahe, dass eine Veränderung des Melatoninspiegels im Blut erst ab einer Beleuchtung mit einer Intensität von 1500 Lux eintritt (Lewy, Wehr et al. 1980). Kurze Zeit später wurde dies jedoch widerlegt und eine Melatoninsenkung schon ab 300 Lux festgestellt (Bojkowski, Aldhous et al. 1987). Im gleichen Zuge zeigte sich bei einer Beleuchtungsintensität von 1 Lux keine Veränderung des Melatoninspiegels, was wiederum zu unseren Ergebnissen der Gruppe I/Augengesunde passen würde. Diese zeigten auf 100 Lux eine IOP-Reduktion, auf 1 Lux jedoch keinerlei Reaktion.

4.3 Temperatur und Augeninnendruck

Sucht man nach einem anderen Mechanismus, abgesehen vom Melatonin, der unsere Resultate der Augeninnendrucksenkung durch blaues Licht erklären könnte, so muss man auf die vielfältigen nicht bildformenden Funktionen der ipRGCs eingehen.

Die Studie von Rupp et al. 2019 beschreibt anschaulich den Einfluss der ipRGCs auf die Körpertemperatur bei Mäusen (Rupp, Ren et al. 2019). Ohne diese entsprechenden Zellen sind die Tiere nicht mehr in der Lage, den natürlichen zirkadianen Rhythmus der Körpertemperatur einzuhalten.

In weiteren Studien wurde ebenfalls der Einfluss von blauem Licht, beziehungsweise den ipRGCs, auf die zirkadiane Rhythmik der Temperatur auch bei Menschen untersucht. Während nachts der Melatoninspiegel steigt, sinkt die Körperkerntemperatur (Cagnacci, Elliott et al. 1992, Leproult, Van Onderbergen et al. 2005). Umgekehrt führt blaues Licht im kurzwelligen Bereich zu einer Unterdrückung der Melatoninproduktion und somit zu einer Steigerung der Körperkerntemperatur (Cajochen, Munch et al. 2005).

Dass auch der Augeninnendruck durch Temperaturunterschiede verändert werden kann, ließ eine Studie 2015 vermuten. Dabei wurde ein geringerer Augeninnendruck als der Ausgangswert nach einem Bad in warmem Wasser gemessen (Findikoglu, Cetin et al. 2015). 2019 folgte eine Studie, die durch Infrarotstrahlung drucksenkenden Einfluss auf den IOP nahm (Dimitrova, Gjorgjioska et al. 2019). Auch hier wurde Wärme als Erklärung für die Resultate herangezogen. Bekannt ist außerdem, dass auch die Jahreszeiten einen Einfluss auf den Augeninnendruck haben (Blumenthal, Blumenthal et al. 1970, Kuze, Ayaki et al. 2020). So ist der IOP im Winter bei Kälte höher als im Sommer.

Es wäre also durchaus denkbar, dass die thermoregulatorischen Mechanismen der ipRGCs eine Rolle bei der Senkung des Augeninnendrucks spielen und sich unsere Resultate auf diese Weise erklären lassen.

4.4 Limitationen der Studie

Die Ergebnisse unserer Studie lassen die Annahme zu, dass helles blaues Licht eine senkende Wirkung auf den Augeninnendruck hat. Dies gilt sowohl für Augengesunde als auch für Menschen mit okulärer Hypertension. Wir schreiben diese Reaktion auf blaues Licht den ipRGCs zu, die bei den untersuchten Patientengruppen intakt sein sollten. Was die Studie jedoch limitiert ist der Fakt, dass es keine Kontrolle gibt mit Probanden, bei denen die ipRGCs nachweislich Schaden genommen haben. Hierfür würde sich die Gruppe der Glaukumpatienten anbieten, da bei diesen Patienten die ipRGC-Funktion eingeschränkt zu sein scheint (Kelbsch, Maeda et al. 2016), ebenso wie Probanden mit einer Optikusneuropathie durch einen Tumor oder Trauma. In unserem Versuchsaufbau würden wir erwarten, dass die Probanden mit dysfunktionalen ipRGCs keine adäquate Antwort auf die Stimulation mit hellem blauem Licht zeigen oder bei geringer Schwere des Krankheitsbildes dem Muster der OHT-Patienten folgen und bereits auf eine Lichtstärke von 1 Lux eine Augeninnendrucksenkung aufweisen. Würden die Probanden mit eingeschränkter ipRGC-Funktion sich ebenso verhalten wie die Gruppe der OHT-Patienten und der Augengesunden, so müsste die Theorie der ipRGC-vermittelten Drucksenkung überdacht werden.

Eine Erweiterung unserer Studie auf Glaukumpatienten kann in jedem Fall sinnvoll und aufschlussreich sein. Dabei könnte sich eine Aufteilung in Glaukumpatienten mit und ohne Gesichtsfelddefekte lohnen, um das Ausmaß der Erkrankung zu differenzieren. Hierbei müsste man die Einschlusskriterien aufweiten, da es kaum möglich sein wird, eine ausreichende Anzahl Glaukumpatienten ohne drucksenkende Intervention oder Medikation zu finden. Man könnte sich z.B. auf Patienten mit einer Monotherapie mit Prostaglandinderivaten beschränken oder gelaserte und operierte Patienten zulassen. In diesem Zusammenhang wäre auch die Betrachtung einer Gruppe mit Normaldruckglaukom gegebenenfalls aufschlussreich. Die Untersuchung von Probanden mit bekanntem Glaukom war im Rahmen unserer Studie geplant, konnte jedoch aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht realisiert werden.

Weiterhin ist die Studienlage zu den molekularen Mechanismen der ipRGCs derzeit noch limitiert und im Falle unserer Studie lassen sich keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Physiologie hinter unseren Ergebnissen ziehen. Während sich einige Arbeiten zum Mechanismus der Melatoninsuppression durch ipRGC-Stimulation finden lassen, gibt es ebenfalls Anhaltspunkte, die eine Regulation des Dopamins durch ipRGCs nahelegen (Pickard and Sollars 2012, Dkhissi-Benyahya, Coutanson et al. 2013). Diese Zellen regulieren den zirkadianen Rhythmus und nehmen unter anderem Einfluss auf die Stimmung, die Körpertemperatur, den Blutdruck und Augeninnendruck und den Schlafrhythmus. Damit bieten sie einen Anhaltspunkt zur Forschung und gegebenenfalls Therapie für verschiedenste Krankheitsbilder wie in unserem Fall der okulären Hypertension und des Glaukoms, aber auch der Depression und Schlafstörung. Eine genauere Betrachtung der molekularen Mechanismen und physiologischen Abläufe anhand von experimentellen Studien, scheint sich hier also zu lohnen.

5 Zusammenfassung

Das Glaukom ist weltweit eine der häufigsten Erblindungsursachen und die okuläre Hypertension (OHT) trägt ein erhöhtes Risiko für einen Übergang in ein Glaukom. Zur Behandlung kommen drucksenkende Medikamente und Augenoperationen zum Einsatz, da die Kontrolle des erhöhten Augeninnendrucks den einzigen therapeutischen Ansatzpunkt liefert. Die vor nicht allzu langer Zeit neu beschriebenen intrinsisch photosensitiven Ganglienzellen (ipRGCs), die aufgrund des Photopigments Melanopsin intrinsisch photosensitiv sind und ein Maximum der spektralen Empfindlichkeit bei 480 nm haben, stehen unter dem Verdacht, neben dem zirkadianen Entrainment auch den Augeninnendruck zu beeinflussen. Somit könnten diese Zellen eine Rolle in der Therapie des erhöhten Augeninnendrucks einnehmen.

Ziel dieser Studie war es, eine Änderung des Augeninnendrucks durch Stimulation der ipRGCs nachzuweisen und die Reaktionen auf den Stimulus zwischen OHT-Patienten und Augengesunden zu vergleichen.

In die prospektive Studie wurden 36 Probanden, unterteilt in zwei Gruppen, eingeschlossen. Gruppe I bildeten 17 Patienten mit okulärer Hypertension (IOD > 21 mmHg). Gruppe II wurde in einer vorangegangenen Studie untersucht und umfasste 19 augengesunde Probanden. Die Augen der Probanden wurden in abgedunkelter Umgebung für 60 Minuten mit hellem blauem Licht (480 nm) beleuchtet. Währenddessen und in den anschließenden 120 Minuten wurde der Augeninnendruck mittels Applanationstonometrie nach Goldmann gemessen. Die Untersuchung wurde mit verschiedenen Beleuchtungsstärken an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, mit 100 Lux und mit 1 Lux.

Es zeigte sich für beide Gruppen eine signifikante Abnahme des IOD (Varianzanalyse im linear mixed effects model, Signifikanzniveau = 5%) nach 120 min bei einer Intensität von 100 Lux (Gruppe I/OHT: $p < 0,0001$; Gruppe II/Augengesunde: $p = 0,0025$). Bei einer Intensität von 1 Lux verhielten sich die

Gruppen ebenfalls gleich und zeigten keine signifikante Drucksenkung nach 120 min (Gruppe I/OHT: $p = 0,1019$; Gruppe II/Augengesunde: $p = 0,1719$).

Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass helles blaues Licht mit einer Wellenlänge von 480 nm einen senkenden Einfluss auf den Augeninnendruck hat. Dabei verhalten sich Augengesunde und OHT-Patienten mit der Beleuchtungsstärke von 100 Lux nahezu gleich. Bei der niedrigen Beleuchtungsstärke von 1 Lux kam es nur bei den OHT-Patienten zur Drucksenkung. Diese Wirkung schreiben wir den drucksenkenden Eigenschaften der melanopsinhaltigen ipRGCs zu.

Damit bieten die ipRGCs einen vielversprechenden Angriffspunkt zur Untersuchung der Regulation des Augeninnendrucks und der Pathogenese häufiger Augenerkrankungen wie dem Glaukom oder seiner Vorstufe, der OHT. Um der Physiologie hinter diesen molekularen Mechanismen auf die Spur zu kommen, bedarf es einer Ausweitung unserer Studie auf Patienten mit Glaukom und weiterer experimenteller Studien zu den ipRGCs.

6 Literaturverzeichnis

1. © HAAG-STREIT AG, K., Switzerland (2018). GEBRAUCHSANWEISUNG Applanations-Tonometer AT 900® / AT 870 24. Edition / 2018 – 04 / HS-Doc. no. 1500.7006000.04240. K. © HAAG-STREIT AG, Switzerland, © HAAG-STREIT AG, 3098 Koeniz, Switzerland.
2. Agorastos, A. and C. G. Huber (2011). "The role of melatonin in glaucoma: implications concerning pathophysiological relevance and therapeutic potential." J Pineal Res 50(1): 1-7.
3. Ahmadi, H., H. Lund-Andersen, M. Kolko, D. Bach-Holm, M. Alberti and S. Ba-Ali (2020). "Melanopsin-mediated pupillary light reflex and sleep quality in patients with normal tension glaucoma." Acta Ophthalmol 98(1): 65-73.
4. Alkozi, H. A., G. Navarro, R. Franco and J. Pintor (2020). "Melatonin and the control of intraocular pressure." Prog Retin Eye Res 75: 100798.
5. Aptel, F., R. N. Weinreb, C. Chiquet and K. Mansouri (2016). "24-h monitoring devices and nyctohemeral rhythms of intraocular pressure." Prog Retin Eye Res 55: 108-148.
6. Bailes, H. J. and R. J. Lucas (2010). "Melanopsin and inner retinal photoreception." Cell Mol Life Sci 67(1): 99-111.
7. Barnard, A. R., S. Hattar, M. W. Hankins and R. J. Lucas (2006). "Melanopsin regulates visual processing in the mouse retina." Curr Biol 16(4): 389-395.
8. Baver, S. B., G. E. Pickard, P. J. Sollars and G. E. Pickard (2008). "Two types of melanopsin retinal ganglion cell differentially innervate the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the olivary pretectal nucleus." Eur J Neurosci 27(7): 1763-1770.

9. Bengtsson, B. and A. Heijl (2005). "A long-term prospective study of risk factors for glaucomatous visual field loss in patients with ocular hypertension." J Glaucoma 14(2): 135-138.
10. Berggren, L. (1964). "Direct Observation of Secretory Pumping in Vitro of the Rabbit Eye Ciliary Processes. Influence of Ion Milieu and Carbonic Anhydrase Inhibition." Invest Ophthalmol 3: 266-272.
11. Berson, D. M., A. M. Castrucci and I. Provencio (2010). "Morphology and mosaics of melanopsin-expressing retinal ganglion cell types in mice." J Comp Neurol 518(13): 2405-2422.
12. Berson, D. M., F. A. Dunn and M. Takao (2002). "Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock." Science 295(5557): 1070-1073.
13. Bill, A. and C. I. Phillips (1971). "Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes." Exp Eye Res 12(3): 275-281.
14. Blackshaw, S. and S. H. Snyder (1999). "Encephalopsin: a novel mammalian extraretinal opsin discretely localized in the brain." J Neurosci 19(10): 3681-3690.
15. Blumenthal, M., R. Blumenthal, E. Peritz and M. Best (1970). "Seasonal variation in intraocular pressure." Am J Ophthalmol 69(4): 608-610.
16. Bojkowski, C. J., M. E. Aldhous, J. English, C. Franey, A. L. Poulton, D. J. Skene and J. Arendt (1987). "Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulphatoxymelatonin by bright and dim light in man." Horm Metab Res 19(9): 437-440.
17. Bowmaker, J. K. and H. J. Dartnall (1980). "Visual pigments of rods and cones in a human retina." J Physiol 298: 501-511.
18. Broman, A. T., N. G. Congdon, K. Bandeen-Roche and H. A. Quigley (2007). "Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure." J Glaucoma 16(7): 581-588.

19. Brown, B., P. Morris, C. Muller, A. Brady and P. G. Swann (1988). "Fluctuations in intra-ocular pressure with sleep: I. Time course of IOP increase after the onset of sleep." Ophthalmic Physiol Opt 8(3): 246-248.
20. Cagnacci, A., J. A. Elliott and S. S. Yen (1992). "Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans." J Clin Endocrinol Metab 75(2): 447-452.
21. Cajochen, C., M. Munch, S. Kobiacka, K. Krauchi, R. Steiner, P. Oelhafen, S. Orgul and A. Wirz-Justice (2005). "High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light." J Clin Endocrinol Metab 90(3): 1311-1316.
22. Cole, D. F. (1977). "Secretion of the aqueous humour." Exp Eye Res 25 Suppl: 161-176.
23. Coleman, A. L. and S. Miglior (2008). "Risk factors for glaucoma onset and progression." Surv Ophthalmol 53 Suppl1: S3-10.
24. Czeisler, C. A., T. L. Shanahan, E. B. Klerman, H. Martens, D. J. Brotman, J. S. Emens, T. Klein and J. F. Rizzo, 3rd (1995). "Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light." N Engl J Med 332(1): 6-11.
25. Dacey, D. M., H. W. Liao, B. B. Peterson, F. R. Robinson, V. C. Smith, J. Pokorny, K. W. Yau and P. D. Gamlin (2005). "Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN." Nature 433(7027): 749-754.
26. Davanger, M. (1965). "The Difference in Ocular Pressure in the Two Eyes of the Same Person: In Individuals with Healthy Eyes and in Patients with Glaucoma Simplex." Acta Ophthalmol (Copenh) 43: 299-313.
27. David, R., L. Zangwill, D. Briscoe, M. Dagan, R. Yagev and Y. Yassur (1992). "Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves." Br J Ophthalmol 76(5): 280-283.

28. DeParis, S., C. Caprara and C. Grimm (2012). "Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells are resistant to N-methyl-D-aspartic acid excitotoxicity." Mol Vis 18: 2814-2827.
29. Dimitrova, G., A. Gjorgjioska, T. Ilievska, E. Grkova-Mishkovska, A. Ljubic, M. Purelku, D. Andonovski and S. Stojcev (2019). "The effect of infra-red light on intraocular pressure." Arq Bras Oftalmol 82(1): 85-86.
30. Dkhissi-Benyahya, O., C. Coutanson, K. Knoblauch, H. Lahouaoui, V. Leviel, C. Rey, M. Bennis and H. M. Cooper (2013). "The absence of melanopsin alters retinal clock function and dopamine regulation by light." Cell Mol Life Sci 70(18): 3435-3447.
31. DOG, D. O. G. (2015). Stellungnahme der DOG zur Glaukomfrüherkennung.
32. Doughty, M. J. and M. L. Zaman (2000). "Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach." Surv Ophthalmol 44(5): 367-408.
33. Drance, S. M. (1960). "The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes." Arch Ophthalmol 64: 494-501.
34. Dumitrescu, O. N., F. G. Pucci, K. Y. Wong and D. M. Berson (2009). "Ectopic retinal ON bipolar cell synapses in the OFF inner plexiform layer: contacts with dopaminergic amacrine cells and melanopsin ganglion cells." J Comp Neurol 517(2): 226-244.
35. Ericson, L. A. (1958). "Twenty-four hourly variations of the aqueous flow; examinations with perilimbal suction cup." Acta Ophthalmol Suppl 37(Suppl 50): 1-95.
36. European Glaucoma Prevention Study, G., S. Miglior, N. Pfeiffer, V. Torri, T. Zeyen, J. Cunha-Vaz and I. Adamsons (2007). "Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study." Ophthalmology 114(1): 3-9.

37. Feigl, B., D. Mattes, R. Thomas and A. J. Zele (2011). "Intrinsically photosensitive (melanopsin) retinal ganglion cell function in glaucoma." Invest Ophthalmol Vis Sci 52(7): 4362-4367.
38. Findikoglu, G., E. N. Cetin, A. Sarsan, H. Senol, C. Yildirim and F. Ardic (2015). "Arterial and intraocular pressure changes after a single-session hot-water immersion." Undersea Hyperb Med 42(1): 65-73.
39. Fine, B. S. and L. E. Zimmerman (1963). "Light and Electron Microscopic Observations on the Ciliary Epithelium in Man and Rhesus Monkey : With Particular Reference to the Base of the Vitreous Body." Investigative Ophthalmology & Visual Science 2(2): 105-137.
40. Frampton, P., D. Da Rin and B. Brown (1987). "Diurnal variation of intraocular pressure and the overriding effects of sleep." Am J Optom Physiol Opt 64(1): 54-61.
41. Freedman, M. S., R. J. Lucas, B. Soni, M. von Schantz, M. Munoz, Z. David-Gray and R. Foster (1999). "Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors." Science 284(5413): 502-504.
42. Frisch, K. v. (1911). "Beiträge zur Physiologie der Pigmentzellen in der Fischhaut." Pflügers Arch 138: 319–387.
43. Gamlin, P. D., D. H. McDougal, J. Pokorny, V. C. Smith, K. W. Yau and D. M. Dacey (2007). "Human and macaque pupil responses driven by melanopsin-containing retinal ganglion cells." Vision Res 47(7): 946-954.
44. Gobel, K., F. Rufer and C. Erb (2011). "[Physiology of aqueous humor formation, diurnal fluctuation of intraocular pressure and its significance for glaucoma]." Klin Monbl Augenheilkd 228(2): 104-108.
45. Goel, M., R. G. Picciani, R. K. Lee and S. K. Bhattacharya (2010). "Aqueous humor dynamics: a review." Open Ophthalmol J 4: 52-59.
46. Goldmann, H. (1951). "[Out-flow pressure, minute volume and resistance of the anterior chamber flow in man]." Doc Ophthalmol 5-6: 278-356.

47. Goldmann, H. and T. Schmidt (1957). "[Applanation tonometry]." Ophthalmologica 134(4): 221-242.
48. Gooley, J. J., J. Lu, T. C. Chou, T. E. Scammell and C. B. Saper (2001). "Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract." Nat Neurosci 4(12): 1165.
49. Gordon, M. O., J. A. Beiser, J. D. Brandt, D. K. Heuer, E. J. Higginbotham, C. A. Johnson, J. L. Keltner, J. P. Miller, R. K. Parrish, 2nd, M. R. Wilson and M. A. Kass (2002). "The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma." Arch Ophthalmol 120(6): 714-720; discussion 829-730.
50. Gracitelli, C. P., G. L. Duque-Chica, M. Roizenblatt, A. L. Moura, B. V. Nagy, G. Ragot de Melo, P. D. Borba, S. H. Teixeira, S. Tufik, D. F. Ventura and A. Paranhos, Jr. (2015). "Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell activity is associated with decreased sleep quality in patients with glaucoma." Ophthalmology 122(6): 1139-1148.
51. Grehn, F. (2012). Augenheilkunde, Springer Verlag.
52. Groos, G. (1982). "The comparative physiology of extraocular photoreception." Experientia 38(9): 989-991.
53. Hattar, S., M. Kumar, A. Park, P. Tong, J. Tung, K. W. Yau and D. M. Berson (2006). "Central projections of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in the mouse." J Comp Neurol 497(3): 326-349.
54. Hattar, S., H. W. Liao, M. Takao, D. M. Berson and K. W. Yau (2002). "Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity." Science 295(5557): 1065-1070.
55. Hattar, S., R. J. Lucas, N. Mrosovsky, S. Thompson, R. H. Douglas, M. W. Hankins, J. Lem, M. Biel, F. Hofmann, R. G. Foster and K. W. Yau (2003). "Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice." Nature 424(6944): 76-81.
56. Hoffmann, E. M. and J. Lamparter (2016). "[Differentiation of ocular hypertension]." Ophthalmologie 113(8): 715-728.

57. Hoshi, H., W. L. Liu, S. C. Massey and S. L. Mills (2009). "ON inputs to the OFF layer: bipolar cells that break the stratification rules of the retina." J Neurosci 29(28): 8875-8883.
58. Kass, M. A., M. O. Gordon, F. Gao, D. K. Heuer, E. J. Higginbotham, C. A. Johnson, J. K. Keltner, J. P. Miller, R. K. Parrish, M. R. Wilson and G. Ocular Hypertension Treatment Study (2010). "Delaying treatment of ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study." Arch Ophthalmol 128(3): 276-287.
59. Kass, M. A., D. K. Heuer, E. J. Higginbotham, C. A. Johnson, J. L. Keltner, J. P. Miller, R. K. Parrish, 2nd, M. R. Wilson and M. O. Gordon (2002). "The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma." Arch Ophthalmol 120(6): 701-713; discussion 829-730.
60. Kaufman, H. E. (1972). "Pressure Measurement: Which Tonometer?" Investigative Ophthalmology & Visual Science 11: 80-85.
61. Kaufman, H. E., C. A. Wind and S. R. Waltman (1970). "Validity of Mackay-Marg electronic applanation tonometer in patients with scarred irregular corneas." Am J Ophthalmol 69(6): 1003-1007.
62. Kawamura, S. and S. Yokoyama (1996). "Molecular characterization of the pigeon P-opsin gene." Gene 182(1-2): 213-214.
63. Kawamura, S. and S. Yokoyama (1997). "Expression of visual and nonvisual opsins in American chameleon." Vision Res 37(14): 1867-1871.
64. Kelbsch, C., F. Maeda, T. Strasser, G. Blumenstock, B. Wilhelm, H. Wilhelm and T. Peters (2016). "Pupillary responses driven by ipRGCs and classical photoreceptors are impaired in glaucoma." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 254(7): 1361-1370.
65. Kuze, M., M. Ayaki, K. Yuki, M. Kawashima, M. Uchino, K. Tsubota and K. Negishi (2020). "Seasonal variation of intra-ocular pressure in glaucoma with and without dry eye." Sci Rep 10(1): 13949.

66. Lang, G. K. (2014). Augenheilkunde.
67. Leproult, R., A. Van Onderbergen, M. L'Hermite-Baleriaux, E. Van Cauter and G. Copinschi (2005). "Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men." Clin Endocrinol (Oxf) 63(3): 298-304.
68. Lewy, A. J., T. A. Wehr, F. K. Goodwin, D. A. Newsome and S. P. Markey (1980). "Light suppresses melatonin secretion in humans." Science 210(4475): 1267-1269.
69. Li, R. S., B. Y. Chen, D. K. Tay, H. H. Chan, M. L. Pu and K. F. So (2006). "Melanopsin-expressing retinal ganglion cells are more injury-resistant in a chronic ocular hypertension model." Invest Ophthalmol Vis Sci 47(7): 2951-2958.
70. Li, S. Y., S. Y. Yau, B. Y. Chen, D. K. Tay, V. W. Lee, M. L. Pu, H. H. Chan and K. F. So (2008). "Enhanced survival of melanopsin-expressing retinal ganglion cells after injury is associated with the PI3 K/Akt pathway." Cell Mol Neurobiol 28(8): 1095-1107.
71. Liu, J. H., D. F. Kripke, R. E. Hoffman, M. D. Twa, R. T. Loving, K. M. Rex, N. Gupta and R. N. Weinreb (1998). "Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults." Invest Ophthalmol Vis Sci 39(13): 2707-2712.
72. Lledo, V. E., H. A. Alkozi and J. Pintor (2019). "Yellow Filter Effect on Melatonin Secretion in the Eye: Role in IOP Regulation." Curr Eye Res 44(6): 614-618.
73. Lucas, R. J., R. H. Douglas and R. G. Foster (2001). "Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice." Nat Neurosci 4(6): 621-626.
74. Lucas, R. J., M. S. Freedman, M. Munoz, J. M. Garcia-Fernandez and R. G. Foster (1999). "Regulation of the mammalian pineal by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors." Science 284(5413): 505-507.

75. Lucas, R. J., S. Hattar, M. Takao, D. M. Berson, R. G. Foster and K. W. Yau (2003). "Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice." Science 299(5604): 245-247.
76. Ma, X. P., M. Y. Shen, G. L. Shen, Q. R. Qi and X. H. Sun (2018). "Melatonin concentrations in serum of primary glaucoma patients." Int J Ophthalmol 11(8): 1337-1341.
77. Matynia, A. (2013). "Blurring the boundaries of vision: novel functions of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells." J Exp Neurosci 7: 43-50.
78. Maus, T. L. and R. F. Brubaker (1999). "Measurement of aqueous humor flow by fluorophotometry in the presence of a dilated pupil." Invest Ophthalmol Vis Sci 40(2): 542-546.
79. Moore, R. Y., J. C. Speh and J. P. Card (1995). "The retinohypothalamic tract originates from a distinct subset of retinal ganglion cells." J Comp Neurol 352(3): 351-366.
80. Nelson, R. J. and I. Zucker (1981). "Photoperiodic control of reproduction in olfactory-bulbectomized rats." Neuroendocrinology 32(5): 266-271.
81. Nikonov, S. S., R. Kholodenko, J. Lem and E. N. Pugh, Jr. (2006). "Physiological features of the S- and M-cone photoreceptors of wild-type mice from single-cell recordings." J Gen Physiol 127(4): 359-374.
82. Panda, S., I. Provencio, D. C. Tu, S. S. Pires, M. D. Rollag, A. M. Castrucci, M. T. Pletcher, T. K. Sato, T. Wiltshire, M. Andahazy, S. A. Kay, R. N. Van Gelder and J. B. Hogenesch (2003). "Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice." Science 301(5632): 525-527.
83. Panda, S., T. K. Sato, A. M. Castrucci, M. D. Rollag, W. J. DeGrip, J. B. Hogenesch, I. Provencio and S. A. Kay (2002). "Melanopsin (Opn4) requirement for normal light-induced circadian phase shifting." Science 298(5601): 2213-2216.
84. Paul C. VanVeldhuisen, F. E., Douglas E. Gaasterland, Kenneth Sullivan, AGIS Investigators (2000). "The Advanced Glaucoma Intervention Study

- (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators." Am J Ophthalmol 130(4): 429-440.
85. Phelps, C. D. and G. K. Phelps (1976). "Measurement of intraocular pressure: a study of its reproducibility." Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 198(1): 39-43.
86. Pickard, G. E. and P. J. Sollars (2012). "Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells." Rev Physiol Biochem Pharmacol 162: 59-90.
87. Pintor, J., L. Martin, T. Pelaez, C. H. Hoyle and A. Peral (2001). "Involvement of melatonin MT(3) receptors in the regulation of intraocular pressure in rabbits." Eur J Pharmacol 416(3): 251-254.
88. Pintor, J., T. Pelaez, C. H. Hoyle and A. Peral (2003). "Ocular hypotensive effects of melatonin receptor agonists in the rabbit: further evidence for an MT3 receptor." Br J Pharmacol 138(5): 831-836.
89. Prayag, A. S., R. P. Najjar and C. Gronfier (2019). "Melatonin suppression is exquisitely sensitive to light and primarily driven by melanopsin in humans." J Pineal Res 66(4): e12562.
90. Provencio, I., H. M. Cooper and R. G. Foster (1998). "Retinal projections in mice with inherited retinal degeneration: implications for circadian photoentrainment." J Comp Neurol 395(4): 417-439.
91. Provencio, I., G. Jiang, W. J. De Grip, W. P. Hayes and M. D. Rollag (1998). "Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye." Proc Natl Acad Sci U S A 95(1): 340-345.
92. Provencio, I., I. R. Rodriguez, G. Jiang, W. P. Hayes, E. F. Moreira and M. D. Rollag (2000). "A novel human opsin in the inner retina." J Neurosci 20(2): 600-605.
93. Provencio, I., M. D. Rollag and A. M. Castrucci (2002). "Photoreceptive net in the mammalian retina. This mesh of cells may explain how some blind mice can still tell day from night." Nature 415(6871): 493.

94. Quigley, H. A. and A. T. Broman (2006). "The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020." Br J Ophthalmol 90(3): 262-267.
95. Raport, C. J., J. Lem, C. Makino, C. K. Chen, C. L. Fitch, A. Hobson, D. Baylor, M. I. Simon and J. B. Hurley (1994). "Downregulation of cGMP phosphodiesterase induced by expression of GTPase-deficient cone transducin in mouse rod photoreceptors." Invest Ophthalmol Vis Sci 35(7): 2932-2947.
96. Rask, G. and A. Behndig (2006). "Effects of corneal thickness, curvature, astigmatism and direction of gaze on Goldmann applanation tonometry readings." Ophthalmic Res 38(1): 49-55.
97. Raviola, G. and E. Raviola (1978). "Intercellular junctions in the ciliary epithelium." Invest Ophthalmol Vis Sci 17(10): 958-981.
98. Reiss, G. R., D. A. Lee, J. E. Topper and R. F. Brubaker (1984). "Aqueous humor flow during sleep." Invest Ophthalmol Vis Sci 25(6): 776-778.
99. Robinson, G. A. and R. D. Madison (2004). "Axotomized mouse retinal ganglion cells containing melanopsin show enhanced survival, but not enhanced axon regrowth into a peripheral nerve graft." Vision Res 44(23): 2667-2674.
100. Rosentreter, A., M. Neuburger, J. F. Jordan, A. M. Schild and T. S. Dietlein (2011). "[Factors influencing applanation tonometry - a practical approach]." Klin Monbl Augenheilkd 228(2): 109-113.
101. Rukmini, A. V., D. Milea, M. Baskaran, A. C. How, S. A. Perera, T. Aung and J. J. Gooley (2015). "Pupillary Responses to High-Irradiance Blue Light Correlate with Glaucoma Severity." Ophthalmology 122(9): 1777-1785.
102. Rupp, A. C., M. Ren, C. M. Altimus, D. C. Fernandez, M. Richardson, F. Turek, S. Hattar and T. M. Schmidt (2019). "Distinct ipRGC subpopulations mediate light's acute and circadian effects on body temperature and sleep." Elife 8.

103. Samples, J. R., G. Krause and A. J. Lewy (1988). "Effect of melatonin on intraocular pressure." Curr Eye Res 7(7): 649-653.
104. Schmidt, T. M., N. M. Alam, S. Chen, P. Kofuji, W. Li, G. T. Prusky and S. Hattar (2014). "A role for melanopsin in alpha retinal ganglion cells and contrast detection." Neuron 82(4): 781-788.
105. Schmidt, T. M. and P. Kofuji (2009). "Functional and morphological differences among intrinsically photosensitive retinal ganglion cells." J Neurosci 29(2): 476-482.
106. Serle, J. B., R. F. Wang, W. M. Peterson, R. Plourde and B. R. Yerxa (2004). "Effect of 5-MCA-NAT, a putative melatonin MT3 receptor agonist, on intraocular pressure in glaucomatous monkey eyes." J Glaucoma 13(5): 385-388.
107. Sonoda, T., Y. Okabe and T. M. Schmidt (2020). "Overlapping morphological and functional properties between M4 and M5 intrinsically photosensitive retinal ganglion cells." J Comp Neurol 528(6): 1028-1040.
108. Stamper, R. L. (2011). "A history of intraocular pressure and its measurement." Optom Vis Sci 88(1): E16-28.
109. Tamotsu, S. and Y. Morita (1986). "Photoreception in pineal organs of larval and adult lampreys, *Lampetra japonica*." J Comp Physiol A 159(1): 1-5.
110. Tenner, A., W. Jaeger and W. Koch (1974). "[Demonstration of aqueous veins through injection of fluorescein into the anterior chamber in rabbits (author's transl)]." Klin Monbl Augenheilkd 164(5): 628-632.
111. Thorburn, W. (1978). "The accuracy of clinical applanation tonometry." Acta Ophthalmol (Copenh) 56(1): 1-5.
112. To, C. H., C. W. Kong, C. Y. Chan, M. Shahidullah and C. W. Do (2002). "The mechanism of aqueous humour formation." Clin Exp Optom 85(6): 335-349.

113. Viney, T. J., K. Balint, D. Hillier, S. Siegert, Z. Boldogkoi, L. W. Enquist, M. Meister, C. L. Cepko and B. Roska (2007). "Local retinal circuits of melanopsin-containing ganglion cells identified by transsynaptic viral tracing." Curr Biol 17(11): 981-988.
114. Whitacre, M. M. and R. Stein (1993). "Sources of error with use of Goldmann-type tonometers." Surv Ophthalmol 38(1): 1-30.
115. Wilke, K. (1972). "Effects of repeated tonometry: genuine and sham measurements." Acta Ophthalmol (Copenh) 50(4): 574-582.
116. Worthen, D. M. (1972). "Scanning electron microscopic study of the interior of Schlemm's canal in the human eye." Am J Ophthalmol 74(1): 35-40.
117. Yoshikawa, T., T. Okano, T. Oishi and Y. Fukada (1998). "A deep brain photoreceptive molecule in the toad hypothalamus." FEBS Lett 424(1-2): 69-72.
118. Yoshimura, T. and S. Ebihara (1996). "Spectral sensitivity of photoreceptors mediating phase-shifts of circadian rhythms in retinally degenerate CBA/J (rd/rd) and normal CBA/N (+/+)mice." J Comp Physiol A 178(6): 797-802.
119. Zhang, D. Q., K. Y. Wong, P. J. Sollars, D. M. Berson, G. E. Pickard and D. G. McMahon (2008). "Intraretinal signaling by ganglion cell photoreceptors to dopaminergic amacrine neurons." Proc Natl Acad Sci U S A 105(37): 14181-14186.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitstrahl zum Ablauf eines Messtages	23
Abbildung 2: Applanationstonometrie nach Goldmann.....	26
Abbildung 3: Fluorescein-Ringe, wie sie bei der Applanationstonometrie nach Goldmann durch die Spaltlampe zu sehen sind	26
Abbildung 4: Pupillographie eines Patienten mit OHT aus Gruppe I	30
Abbildung 5: KQM von Gruppe I/OHT in Abhängigkeit von Zeit und Beleuchtungsstärke	33
Abbildung 6: KQM von Gruppe II/Augengesunde in Abhängigkeit von Zeit und Beleuchtungsstärke.....	35
Abbildung 7: Die Normalverteilung der Residuen.....	37
Abbildung 8: Gruppe I/OHT, Varianzanalyse des IOD nach 0 und 120 min bei 1 Lux	38
Abbildung 9: Gruppe II/Augengesunde, Varianzanalyse des IOD nach 0 und 120 min bei 1 Lux	39
Abbildung 10: Gruppe I/OHT, Varianzanalyse des IOD nach 0 und 120 min bei 100 Lux	40
Abbildung 11: Gruppe II/Augengesunde, Varianzanalyse des IOD nach 0 und 120 min bei 100 Lux	41
Abbildung 12: Gruppe I/OHT, Varianzanalyse des IOD bei 1 und 100 Lux nach 120 min	42
Abbildung 13: Gruppe II/Augengesunde, Varianzanalyse des IOD bei 1 und 100 Lux nach 120 min	43

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Medikamentöse Augendrucksenker und ihre Wirkmechanismen (modifiziert aus Grehn (2012)).....	11
Tabelle 2: Augendruck Gruppe I/OHT bei 100 Lux.....	31
Tabelle 3: Augendruck Gruppe I/OHT bei 1 Lux.....	32
Tabelle 4: KQM von Gruppe I/OHT in Abhängigkeit von Zeit und Beleuchtungsstärke.....	32
Tabelle 5: Augendruck Gruppe II/Augengesunde bei 100 Lux	34
Tabelle 6: Augendruck Gruppe II/Augengesunde bei 1 Lux	34
Tabelle 7: KQM von Gruppe II/Augengesunde in Abhängigkeit von Zeit und Beleuchtungsstärke.....	35

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Augenklinik Tübingen unter Aufsicht von Professor Helmut Wilhelm durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Professor Helmut Wilhelm in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe für Pupillenforschung.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch Dr. med. Paul Richter von mir eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Dr. sc. hum. Torsten Straßer und Dr. med. Paul Richter durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Dresden, den 24.10.2022

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Professor Helmut Wilhelm für das Überlassen dieses Themas, die inhaltliche Unterstützung und die ausgezeichnete Betreuung bedanken.

Ich möchte mich bei Herrn Dr. med. Paul Richter für seine ausgezeichnete Einarbeitung und die fachlichen Diskussionen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit maßgeblich geholfen haben.

Für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten möchte ich mich bei Dr. sc. hum. Torsten Straßer bedanken.

Mein besonderer Dank gilt der gesamten Arbeitsgruppe Pupillenforschung unter der Leitung von Frau Professor Bärbel Wilhelm. Durch die herzliche Art, die gute Atmosphäre und den regen Austausch brachte mir die gemeinschaftliche Arbeit immer viel Freude.