

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Medizinischen Fakultät
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Stefan Clemens

Über die Selbstmedikation mit Lokalanästhetika durch Glaukompatienten bei der Teletonometrie

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Zahnmedizin
(Dr. med. dent.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2007

vorgelegt von: Schöffner, Grit
geboren am: 27.01.1977
in: Greifswald

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Frank Tost, Greifswald

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans Gert Struck, Halle/Saale

Tag der Disputation: 26.06.2007

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Das Glaukom.....	1
1.2 Tonometrie und Selbsttonometrie.....	1
1.2.1 Prinzip des Ocuton S.....	4
1.3 Oberflächenanästhesie am Auge.....	5
1.4 Aufgabenstellung.....	8
2 Literaturübersicht	10
2.1 Lokalanästhetika.....	10
2.1.1 Wirkungen am Auge.....	13
2.1.2 Nebenwirkungen.....	16
2.1.2.1 Lokale Nebenwirkungen am Auge.....	16
2.1.2.2 Systemische Nebenwirkungen.....	19
2.1.3 Lokalanästhetika bei der Tonometrie.....	20
2.1.3.1 Lokalanästhetika bei der Selbsttonometrie.....	21
2.2 Evaluation von subjektiven Empfindungen mit der Visuellen Analog Skala..._	22
3 Material und Methode	24
3.1 Klinische Studie.....	24
3.1.1 Probandenrekrutierung.....	26
3.1.1.1 Einschlusskriterien.....	26
3.1.1.2 Ausschlusskriterien.....	26
3.1.1.3 Probandenzahl.....	27
3.1.1.4 Gruppeneinteilung.....	27
3.1.2 Herstellerinformation zur Studienmedikation.....	28
3.1.3 Studienablauf.....	30
3.1.4 Patientenbefragung.....	31
3.1.4.1 Standardisierter Fragebogen.....	31

3.1.4.2	<i>Symptomerhebung mit der Visuellen Analog-Skala</i>	34
3.2	Statistische Auswertung	34
4	Ergebnisse	36
4.1	Beschreibung und graphische Darstellung der Ergebnisse	36
4.1.1	Verträglichkeit	37
4.1.2	Reizzustand der Augenoberfläche direkt nach Tropfung	39
4.1.3	Reizzustand eine Stunde nach Tropfung	41
4.1.4	Tränenfluss	43
4.1.5	Druckgefühl	45
4.1.6	Brennen	47
4.1.7	Fremdkörpergefühl	49
4.1.8	Schleimbildung	51
4.1.9	Juckreiz	53
4.1.10	Schmerzen	55
4.2	Zusammenfassende Beschreibung und graphische Darstellung der Ergebnisse	57
5	Diskussion	59
6	Zusammenfassung	66
7	Literaturverzeichnis	68

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
d.h.	das heißt
IOD	Intraokularer Druck
MV	Mecklenburg-Vorpommern
pK _a	Aziditätskonstante (negativer dekadischer Logarithmus)
Tab.	Tabelle
V _K	Verteilungskoeffizient
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung und Aufgabenstellung

1.1 Das Glaukom

Das Glaukom stellt eine der häufigsten Erblindungsursachen in den westlichen Ländern dar. Allein in Deutschland leben bereits 800.000 nachweislich Erkrankte. Die Dunkelziffer wird auf etwa 1.000.000 geschätzt, da die Krankheit anfänglich keine Symptome zeigt und schleichend verläuft. Weltweit stellt das Glaukom die zweithäufigste Erblindungsursache dar (Grüb und Rohrbach 2006). Obwohl das Zusammenspiel der verschiedenen pathogenetischen Faktoren noch nicht explizit geklärt ist, scheint es jedoch als relativ gesichert, dass eine Erhöhung des Augeninnendruckes und die resultierende Beeinträchtigung der regulären Perfusion des Sehnerven sowie die mechanisch verursachte Degeneration der Nervenfasern als Hauptursachen für das Glaukom im Vordergrund stehen (Lenzen-Schulte 2006, Neuser 2005). Des Weiteren werden das Lebensalter, der Blutdruck, starke Kurzsichtigkeit, genetische Faktoren und die Rassenangehörigkeit mit einer Glaukomerkrankung in Verbindung gebracht. Es werden spätestens ab dem 40. Lebensjahr regelmäßige augenärztliche Kontrolluntersuchungen gefordert, da die Häufigkeit der über 40-jährigen Erkrankten zwei Prozent beträgt. Wird die Krankheit nicht diagnostiziert und behandelt, kommt es zur langsam fortschreitenden und irreparablen Schädigung des Sehnerven und der Netzhaut. Daraus resultieren ein entsprechender Gesichtsfelddefekt und die allmähliche Erblindung. Die Erblindungsgefahr lässt sich nur dann abwenden, wenn der Krankheitsprozess mit geeigneten diagnostischen Maßnahmen überwacht und therapeutisch zum Stillstand gebracht wird.

1.2 Tonometrie und Selbsttonometrie

Bei der Diagnostik und vor allem bei der Behandlung der Glaukomerkrankung ist die Tonometrie, d.h. die Bestimmung des intraokularen Drucks (IOD), ein bedeutender Bestandteil. Auch bei Gesunden kann der individuell physiologische IOD, bei dem es nicht zu einer Schädigung des Sehnervens kommt, vom statistisch normalen Augeninnendruck abweichen. Ein gesicherter Zusammenhang besteht dennoch zwischen erhöhtem IOD und Entstehung oder Progredienz eines Glaukoms (Asrani et al. 2000, Wilensky et al. 1993, Leydhecker 1991). Im Tagesverlauf unterliegt der IOD physiologischen Schwan-

kungen (Draeger et al. 1993, Leydhecker 1991). Bei Glaukompatienten finden sich jedoch deutlich ausgeprägte pathologische Amplituden, die einen Risikofaktor für ein Glaukom darstellen (Hughes et al. 2003, Asrani et al. 2000, Wilensky 1993 und 1991, Posner 1965) und dessen Fortschreiten begünstigen (Landers et al. 2002, Palmberg 2001, Becker 2000). Eine Druckspitze ist bei Glaukomekrankten ab Mitternacht charakteristisch (Wilensky 1991). Des Weiteren liegt das Druckniveau aus hydrostatischen Gründen in den frühen Morgenstunden höher als im Laufe des Tages (Asrani et al. 2000, Draeger 1998), so dass die in größeren zeitlichen Abständen erfolgende Kontrollmessung in der Augenarztpraxis zumeist keinen aussagekräftigen Wert liefert und das höchste Drucklevel gar nicht erfasst wird.

Eine Reihe von 24-Stunden-Messungen (Barkana et al. 2006, Wozniak et al. 2006, Liu et al. 2003) zeigen, dass sich die Amplituden von Augeninnendruck und Blutdruck gegenseitig verhalten. Diese Erfassung von Blutdruck und Intraokulardruck im zeitlichen Zusammenhang ist von besonderem Interesse, da aus diesen Parametern die Bestimmung des okularen Perfusionsdruckes (OPD) ermöglicht wird (Jürgens et al. 2006). Dieser "Durchströmungsdruck" des Auges lässt eine Aussage über die Durchblutungssituation des Sehnervs und vermutlich auch über die Prognose des Erkrankungsverlaufes zu. Gerade der nächtliche Anstieg des IOD und Abfall des Blutdruckes führt zu einem geringeren okularen Perfusionsdruck und begünstigt so eine Progression der Erkrankung (Wozniak et al. 2006, Liu et al. 2003). Korrelierend mit der Nachtdruckspitze um 24 Uhr findet sich hier der niedrigste mittlere okulare Perfusionsdruck bei den Glaukompatienten (Wozniak et al. 2006). Ebenso entscheidend für die Aussagekraft der Messwerte ist die Messposition der Patienten bei der Tonometrie. Die nächtlichen und am Morgen, direkt nach dem Aufwachen, erfolgenden Messungen sollen im Liegen durchgeführt werden, da sonst die gerade in diesem Zeitraum auftretenden Druckspitzen, die für das Fortschreiten des glaukomatösen Schadens von beachtlicher Bedeutung sind, verfälscht und damit nicht erfasst werden. Diese zeigen nämlich erst den vollen Umfang des erhöhten Augeninnendrucks. (Wozniak et al. 2006, Mosaed et al. 2005).

Die kontinuierliche Messung des IOD, so wie auch die regelmäßig erfolgende Kontrolle der Blutdruckwerte von Hypertonikern, ist für ein Monitoring des Krankheitsverlaufes unabdingbar (Barkana et al. 2006, Wozniak et al. 2006, Liu et al. 2003). Eine ungenügende Druckkontrolle könnte ein Grund dafür sein, dass trotz ausreichender medikamen-

töser Behandlung und scheinbar ausreichender Drucksenkung viele Patienten dennoch erblinden (Baumgarten 2003). Das Ziel sollte es sein, den IOD der Patienten mit Hilfe von Langzeit-Druckkurven auf ein individuelles Niveau zu senken, bei dem eine Progression verhindert wird. (Lämmer et al. 2004).

Die Gewinnung von Tagesprofilen des individuellen IOD ist in der ambulanten augenärztlichen Praxis durch verschiedene Faktoren limitiert. Es ist nicht möglich, nächtliche Werte zu erfassen, bis zur frühesten Messung vergeht einige Zeit durch das Aufstehen und die Anfahrt zur Praxis. Der Zeitrahmen zur Gewinnung eines Tagesprofils wird durch berufliche Tätigkeit etc. eingeschränkt und die Druckkontrolle ist für den Augenarzt bei bettlägerigen oder entfernt wohnenden Patienten mit erheblichem organisatorischem Aufwand verbunden (Vogt 2004, Draeger 1990). Die Analyse der Tagesdruckschwankungen während eines Klinikaufenthaltes wird von vielen Patienten wegen zeitlicher Probleme abgelehnt. Auch aus sozial-ökonomischer Sicht ist ein stationärer Aufenthalt ausschließlich für den Zweck der Erhebung eines Augendruckprofils häufig nicht begründbar (Vogt 2004). Hinzu kommt, dass sich die Messwerte des Augendruckes im Krankenhaus durch die Veränderung der normalen Aktivitäten des Patienten auf unklare Art und Weise beeinflusst werden (Wilensky 1991).

Die so genannte Selbsttonometrie ist eine mögliche Alternative, Tagesprofile des IOD unter häuslichen Bedingungen unter Vermeidung der genannten Probleme zu erstellen (Draeger und Ruokonen 2005, Baumgarten 2003, Kothy et al. 2001, Draeger 1998). Das Prinzip der Überwachung des eigenen Krankheitsverlaufes wird wie oben bereits erwähnt bei der Blutzucker- oder Blutdruck-Selbstmessung durch den Patienten seit mehr als 25 Jahren weltweit mit dem Erfolg der besseren Compliance und Therapie der Erkrankung umgesetzt (Franz 2005, Draeger 1990). Mit der Entwicklung des Selbsttonometers „Ocuton S“ steht seit 1991 ein System in Deutschland zur Verfügung, dessen Messgenauigkeit und Anwendbarkeit durch verschiedene Autoren belegt sind (Lämmer 2004, Sacu et al. 2004, Baumgarten 2003, Kothy et al. 2001, Michelson et al. 2000, Draeger et al. 1991).

1.2.1 Prinzip des „Ocuton S“

Das 1991 eingeführte Selbsttonometer „Ocuton S“ arbeitet nach dem von einer Arbeitsgruppe um Professor Draeger entwickelten Verfahren zur automatischen Selbsttonometrie.

Es handelt sich um ein Verfahren, welches auf der nichtinvasiven Applanationstonometrie nach Goldmann, d.h. der methodischen Grundlage für die klinische Tonometrie, beruht (Draeger 1989). Sie stützt sich auf die Annahme, dass die Wölbung der Hornhaut allein vom IOD hervorgerufen wird und der für die Abplattung der Hornhaut notwendige Druck gemäß dem Imbert-Fickschen Gesetz dem Druck im Auge entspricht.

Die Messung der Applanationsfläche erfolgt opto-elektronisch. Das Applanationskörperchen zur Abplattung der Hornhaut, welches in Form eines mehrflächigen Prismas gestaltet ist, wird mit der applanierenden Fläche in einen Prismenstrahlengang einbezogen. Ein zum Messsystem zugehöriger Lichtemitter sendet Licht aus, das durch das Messprisma applanationsabhängig zu einem lichtempfindlichen Messwandler zurückgesendet wird.

Die Geometrie des Messprismas ist so gestaltet, dass ohne Kontakt mit Hornhaut oder Tränenflüssigkeit an der Applanationsfläche Totalreflexion stattfindet und praktisch das gesamte emittierte Licht zum Sensor zurückgesendet wird. An der Kontaktfläche zwischen Messprisma und Hornhaut kann keine Totalreflexion mehr stattfinden, wenn das Messprisma auf die Hornhaut aufsetzt. Der reflektierte Anteil des Lichtes reduziert sich immer proportional zur applanierten Fläche.

Während des elektronisch gesteuerten Vorschubes des Messprismas wird über die opto-elektronische Messung der Kontaktfläche die zur Applanation einer definierten Kreisfläche von 3,06 mm Durchmesser benötigte Kraft bestimmt.

Das Selbsttonometer „Ocuton S“ ist in Deutschland als Heil- und Hilfsmittel zugelassen und im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig.

Abbildung 1 zeigt die Anwendung des Gerätes zur Augeninnendruckmessung. Die Positionierung erfolgt mittels einer am oberen Teil des Tonometers befindlichen Stirnstütze und einer zentriert wahrnehmbaren grünen Fixierleuchte, die im Messprisma blinkt. Durch Bedienen des Schalters auf dem Gehäuse wird der Messvorgang ausgelöst. Die Fixiermarke muss während des Messvorgangs ständig zentriert sichtbar sein, da sonst das

mittige Aufsetzen des Messprismas auf den Hornhautscheitel nicht gewährleistet ist (Vogt 2004). Zur Messung wird automatisch ein Stempel auf das Auge gefahren und applaniert die Kornea, bis die geforderte und optisch gemessene Applanation erreicht ist. Zu diesem Zeitpunkt wird mit einem integrierten Sensor die zur Applanation benötigte Kraft gemessen und der Messstempel zurückgefahren. Der berechnete Augeninnendruck wird angezeigt (Drescher 2000). Nach der Messung wird das Gerät zur Desinfektion des Prismas durch UV-Licht und zum Aufladen des Akkus in einem dazu gehörigen Koffer aufbewahrt. Diese Box verfügt über Anschlüsse, über welche die Daten aus dem „Ocuton S“ via Internetverbindung übertragen werden können.



Abb. 1 Handhabung des Selbsttonometers „Ocuton S“ (links), Aufbewahrung im Koffer zur Desinfektion und elektrischen Ladung (rechts).

1.3 Oberflächenanästhesie am Auge

Der Begriff Oberflächenanästhesie bezeichnet das Aufbringen eines Lokalanästhetikums auf die Haut oder auf Schleimhäute.

Die Einführung der Oberflächenanästhesie am Auge gelang dem Wiener Augenarzt Carl Coller im Jahre 1884 durch die Anwendung des Benzoessäureesters Kokain. Er stellte bei Versuchen an Fröschen und Meerschweinchen fest, dass das in destilliertem Wasser gelöste und in den Konjunktivalsack eingebrachte Koka-Pulver eine Reaktionslosigkeit bei Berührungen des Auges hervorrief. Nach einem Selbstversuch mit diesem Oberflächenanästhetikum am Auge wurden erfolgreiche Kataraktoperationen durchgeführt.

Aufgrund der anfänglich zahlreichen Intoxikationserscheinungen bei der Verwendung des Kokains, begann man nach anderen lokalanästhetisch wirksamen Substanzen zu suchen. Die Aufklärung der Strukturformel des Kokains am Ende des 19. Jahrhunderts und die Erforschung der Struktur-Wirkungsbeziehung der Lokalanästhetika verhalfen Einhorn 1904 zur Synthetisierung des Procains (Biscopping und Bachmann-Mennenga 2000), welches bis zum Aufkommen des Lidocains, welches vier mal so stark und zweimal so lange wie das Procain wirkt, das meist verwendete Lokalanästhetikum war.

Die wesentlichen Eigenschaften, die ein Lokalanästhetikum aufweisen muss, wurden im Jahre 1938 durch Schaumann zusammengefasst (Loy 2003):

1. Das Mittel muss im Verhältnis zu seiner örtlich betäubenden Wirkung weniger toxisch als Cocain sein.
2. Das Mittel darf keine oder nur geringfügige Gewebeschädigungen verursachen.
3. Das Mittel muss wasserlöslich sein. Seine Lösungen dürfen nicht stark sauer oder alkalisch reagieren und sollten sich auf einfache Weise sterilisieren lassen.
4. Das Mittel muss mit Adrenalin kombinierbar sein.

Im Laufe der Zeit verbesserten sich die Pharmakokinetik der Stoffe so, dass sich der Wirkungseintritt und auch die Wirkdauer der Lokalanästhetika den Erfordernissen anpassten. In der Augenheilkunde wurde die Verwendung des Kokains zur Oberflächen- bzw. Tropfanästhesie nahezu durch den Einsatz synthetischer Lokalanästhetika wie Tetracain und Proparacain (Proxymetacain) ersetzt.

Mit der Einführung der Applanationstonometer und dem für die Messung erforderlichen Oberflächenkontakt hat das Bedürfnis nach rasch wirkenden und nebenwirkungsarmen Lokalanästhetika zugenommen. War die Oberflächenanästhesie früher im wesentlichen für die Tonometrie und die Entfernung von Fremdkörpern oder Wundfäden von Bedeutung, ist sie heute für eine ganze Reihe diagnostischer Maßnahmen unerlässlich: die Verbreitung von Kontaktgläsern zur Fundus- oder Kammerwinkeluntersuchung, die Gonioskopie oder die Ultraschallechographie wären ohne schnell eintretende und angenehm wirkende Oberflächenanästhesie nicht denkbar (Draeger 1980).

Bei der Anwendung in der Ophthalmologie werden die Lokalanästhetika in ausreichenden Kontrollabständen tropfenweise appliziert, bis eine für den jeweils geplanten Eingriff

ausreichende Anästhesie erreicht ist bzw. solange die Behandlung andauert. Das Eintropfen in den Bindehautsack wird in Abbildung 2 dargestellt.



Abb. 2 Applikation des Lokalanästhetikums.

Bisher wurde kein Lokalanästhetikum gefunden, welches bei der Oberflächenanästhesie das Auge nicht beeinträchtigt. In Studien wurden Unterschiede zwischen einzelnen Lokalanästhetika hinsichtlich der Missempfindungen des Patienten bei der Anwendung am Auge untersucht (Birchall und Kumar 2001, Yeung et al. 2000, Shafi und Koay 1998, Lawrenson et al. 1998). Eine Reihe von Studien beschreiben mögliche Beeinträchtigungen der Kornea nach einmaliger Anwendung. Bei dauerhafter Applikation kann es zu Defekten des Hornhautepithels kommen. Das morphologische Bild zeigt dann Desquamationen des Korneaepithels, die Abnahme der Mikrovilli oder gar Ulzerationen mit verzögerter Heilung auch nach Absetzen des Lokalanästhetikums (Liu et al. 1993, Dass et al. 1988, Matsumoto et al. 1981, Brewitt et al. 1980). Dabei wird die lokalanästhetisch wirksame Substanz Proparacain verträglicher als Tetracain oder Amethocain eingestuft. Nach Bartfield et al. (1994) ist Proparacain nicht nur im Hinblick auf die geringere Schmerzhaftigkeit während der Verabreichung, sondern auch auf die Anästhesiedauer dem Tetracain vorzuziehen. Brancaccio (1993) berichtete über einen Fall der periorbitalen Kontaktdermatitis in Zusammenhang mit Proparacain, betonte aber gleichzeitig das seltene Auftreten von allergischen Reaktionen auf dieses in der Augenheilkunde sehr häufig eingesetzte Lokalanästhetikum. Es sind im Verhältnis zur Anwendungsfrequenz dieser Substanz wenige Ereignisse von Kontaktdermatitiden beschrieben worden (Danaker et al. 2001, Riddell et al. 2000, Liesegang und Perniciaro 1999, Bandmann et al.

1974, Lorenzetti 1969, March und Greenwood 1968). In drei weiteren Studien wurde gezeigt, dass bei niedriger dosiertem Proparacain eine ausreichende Anästhesie eintrat und zusätzlich toxische Effekte auf das Korneaepithel ausblieben (Shahinian et al. 1997, Maurice und Singh 1985, Jauregui et al. 1980).

An der Universitäts-Augenklinik in Greifswald wurde im Jahre 2004 eine Verträglichkeitsstudie zu Proparakain-POS[®] 0,5% Augentropfen durchgeführt, deren Aufgabenstellung der Nachweis der vergleichbaren lokalen Verträglichkeit von Proparacain gegenüber einem Placebo war. Dabei konnten anhand der zytomorphologischen Verlaufsbeobachtung keine zytotoxischen Veränderungen am humanen Bindehautepithel bei lichtmikroskopischer Beurteilung festgestellt werden (Klinischer Abschlussbericht 2005).

1.4 Aufgabenstellung

Bei der Selbsttonometrie mit dem „Ocuton S“ ist die Betäubung der Augen eine Voraussetzung für eine fehlerfreie Messung, da bei einer Berührung der unbetäubten Hornhaut mit ihrer dichten sensiblen Innervation durch das Messprisma bei vielen Patienten unwillkürlich der Lidschlussreflex ausgelöst wird. Um dies zu vermeiden, werden rasch und kurz wirksame Oberflächenanästhetika eingesetzt. Die Selbsttonometrie muss in häuslicher Umgebung selbständig ohne ärztliche Mithilfe und Kontrolle durch den Patienten durchführbar sein. Vor jeder Messung erfolgt die örtliche Betäubung des Auges mit ein bis zwei Tropfen eines topischen Betäubungsmittels.

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist über die Selbstmedikation mit Lokalanästhetika im Rahmen der selbständigen Augeninnendruckmessung bislang kein Erfahrungsbericht publiziert worden. Das Lokalanästhetikum Proparakain-POS[®] 0,5% Augentropfen ist bereits seit vielen Jahren im Handel, ohne dass relevante Probleme hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit bekannt geworden sind. In der vorliegenden Arbeit soll geprüft werden, ob die Selbstmedikation mit dem synthetischen Präparat bei der Selbsttonometrie von den Patienten über eine längere Zeitdauer toleriert wird und ohne Komplikationen durchgeführt werden kann. Dafür wurde von Glaukompatienten, die ein halbes Jahr lang im Rahmen einer prospektiven Studie die Selbsttonometrie unter Anwendung von Proparakain-POS[®] 0,5% Augentropfen durchführten, anhand eines stan-

standardisierten Fragebogens die subjektive lokale Verträglichkeit des topischen Betäubungsmittels beurteilt. Auf der Grundlage dieser prospektiven Studie soll weiterhin eine Einschätzung des mitunter vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen und von Krankenkassen selbst immer wieder proklamierten Gefahrenpotentials von Lokalanästhetika bei Selbstapplikation durch Glaukumpatienten gegeben werden.

2 Literaturübersicht

2.1 Lokalanästhetika

Schon Loefgren und Lundquist (1948) erkannten, dass viele lokalanästhetisch wirksame Verbindungen ein ähnliches Bauprinzip aufweisen. Dieses ist durch ein hydrophiles Ende, welches fast immer durch eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe dargestellt wird, eine Zwischengruppe, die eine Ester- oder eine Amidgruppe sein kann, und einen lipophilen Teil, meist ein aromatischer Rest, gekennzeichnet. Die Zwischenkette bestimmt nicht nur die Zuordnung zu den Estern oder den Amiden, sondern auch den Abbau des Lokalanästhetikums im Plasma. Mit der Gesamtstruktur stehen ferner der Abbauort, die Abbaurrate, die auftretenden Metaboliten, die systemische Toxizität und die Nebenwirkungen in engem Zusammenhang (Niesel et al. 2004).

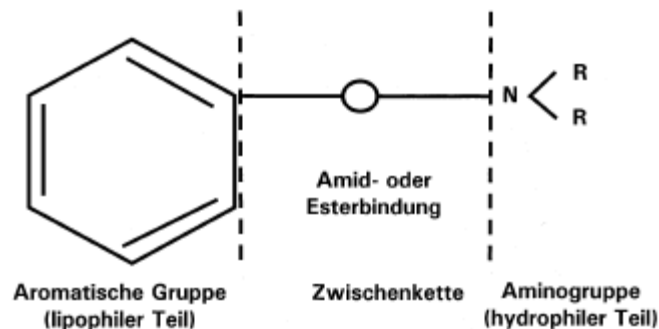


Abb. 3 Schema des prinzipiellen Aufbaus eines Lokalanästhetikums (Biscopig und Bachmann-Mennenga 2000).

Die Lokalanästhetika sind schwache Basen, deren pK_a -Wert zwischen 7,0 und 9,0 liegt (Tetzlaff 2000). Die Relation von geladener Form und freier Base hängt vom pH-Wert der Lösung und dem pK_a -Wert des jeweiligen Lokalanästhetikums ab. Nach der Henderson-Hasselbach-Gleichung liegt ein Gleichgewicht zwischen der geladenen Form (Säure) und der nicht ungeladenen Form (Base) vor, wenn der pK_a -Wert der Substanz und der pH-Wert des Milieus gleich sind:

$$pK_a = pH - \log \left(\frac{\text{Base}}{\text{Säure}} \right)$$

Demzufolge würde bei hohem pH-Wert die ungeladene Form und bei niedrigem die deprotonierte Form überwiegen. Aufgrund des unterschiedlichen Wirk- und Applikationsortes der Lokalanästhetika, spielen das Verhältnis zwischen ihrer geladenen und ungeladenen Form eine bedeutende Rolle für die Wirksamkeit. Nur ein ungeladenes Molekül ist in der Lage, die lipophilen Barrieren der Nervenzellmembran zu durchdringen. Im Inneren der Nervenzelle verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten der geladenen Form, da der pH-Wert hier niedriger als in der Zellumgebung ist. Erst in dieser geladenen Form kann die Substanz wirken. Ein erhöhter pH-Wert des äußeren Milieus würde die Wirksamkeit eines Lokalanästhetikums folglich begünstigen. Im sauren pH-Wert des Gewebes (wie z.B. bei Entzündungen) liegt die überwiegende Zahl der Moleküle in dissoziierter Form vor, die nicht zum Wirkort diffundieren kann. Dadurch wird die Wirksamkeit herabgesetzt (Niesel et al. 2004).

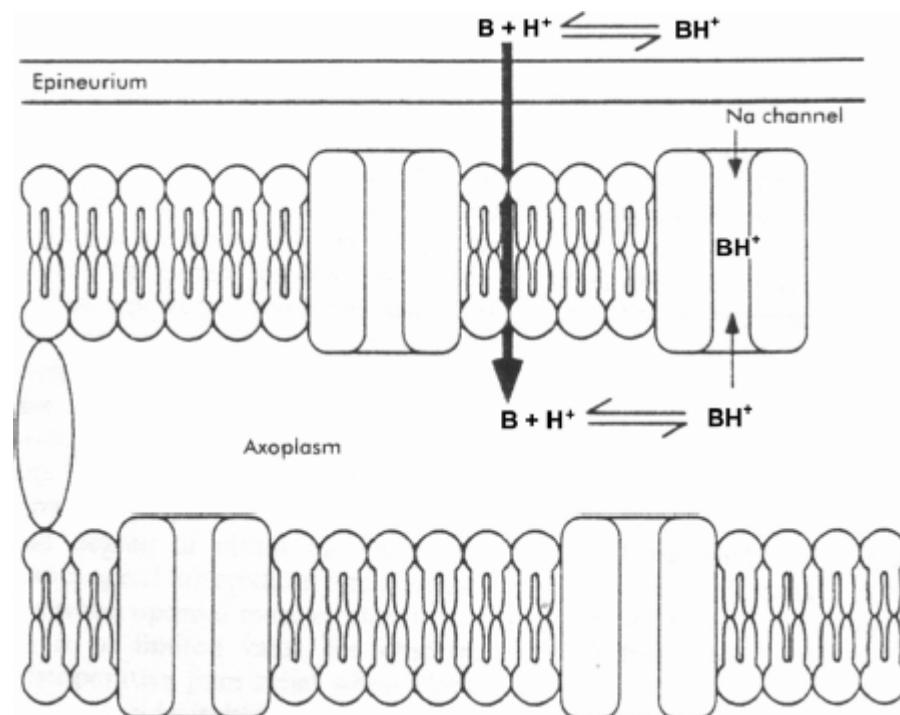


Abb. 4 Diffusionsweg der basischen Form des Lokalanästhetikums durch die Nervenmembran zum Wirkort (Covino 1993).

Da der physiologische pH-Wert weitgehend konstant ist, bestimmt der pK_a -Wert des Lokalanästhetikums die Relation der lokalen Konzentration der geladenen und ungeladenen

Base (Niesel et al. 2004). Ein zu niedriger pKa-Wert erleichtert zwar die Penetration der Zellmembran, erschwert aber die Ionisierung zum Kation. Bei zu hohem pKa-Wert ist die Penetration dagegen erschwert. Je näher der pKa-Wert dem pH-Wert des umgebenden Gewebes, desto eher ist der Eintritt der Wirkung zu erwarten (Covino 1981).

Weiteren Einfluss auf die Wirksamkeit der Lokalanästhetika hat die Plasmaproteinbindung, die durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird. Eine hohe Plasmaproteinbindung wird mit einer hohen lokalanästhetischen Wirkung gleichgesetzt (Niesel 2004). Zwischen der frei im Plasma verfügbaren Substanz und der an den Bindungsstellen der Plasmaproteine gebundenen Wirksubstanz stellt sich ein dynamisches Gleichgewicht ein. Da nur der freie ungebundene Anteil gewebepermeierend ist, spielt die Plasmaproteinbindung für die Toxizität eine große Rolle. Veränderungen im Plasmaproteinprofil wirken sich also auch auf die Toxizität von Lokalanästhetika aus. Die Proteinbindung wird auch durch eine Änderung der Temperatur beeinflusst. Dies wird mit einer Erhöhung des pKa-Wertes bei sinkender Temperatur erklärt (Tetzlaff 2000). Bei einer Temperaturerhöhung kommt es zu einer Abnahme der Plasmaproteinbindung, d.h. der freie Anteil der Substanz steigt. Mit zunehmendem pH-Wert des umgebenden Milieus steigt die Plasmaproteinbindungsrate (Butterworth und Strichartz 1990). Procain, das nur einen geringen Effekt als Oberflächenanästhetikum besitzt, ist nur zu 5,8 % an Eiweiße gebunden (Biscopig und Bachmann-Mennenga 2000). Tetracain, welches gut zur Oberflächenanästhesie geeignet ist, liegt dagegen zu 95 % gebunden vor (Büch und Rummel 1996).

Der Verteilungskoeffizient (V_k) in der wässrigen Gewebephase und den lipoidreichen Membranen als Maß für die Lipophilie eines Stoffes erlaubt Aussagen zu seiner Potenz, d.h. der Wirkungsstärke eines Lokalanästhetikums, sowie seiner kornealen Permeation und ist direkt proportional zu seiner Lipidlöslichkeit (Tetzlaff 2000, Covino 1981). Ein direkter Zusammenhang besteht also zwischen dem V_k und der lokalanästhetischen Wirksamkeit. Allerdings soll ein zu hoher Grad an Lipophilie auch zu einer Anreicherung der Substanz in Lipidmembranen führen. Der Wirkort sowie das Wirkmaximum werden bei lipophileren Molekülen nicht erreicht und die Wirksamkeit ist herabgesetzt bzw. aufgehoben. Diese Erscheinung wird als Cut-off-Effekt bezeichnet (Büchi und Perlia 1967). Zu einem Cut-off-Effekt kommt es nach Biscopig und Bachmann-Mennenga (2000) auch bei einer Verlängerung der Alkylkette am aromatischen Ring oder an der Aminogruppe des hydrophilen Anteils der Molekülstruktur, da die Lipidlöslichkeit steigt,

während die Wasserlöslichkeit unterschritten wird. Neben der Umkehr der Wirkungszunahme hat die gesteigerte Lipophilie eine erhöhte Wirkdauer sowie höhere Toxizität zur Folge. Eine verminderte Wasserlöslichkeit setzt den raschen Abtransport der Substanz über den Blutstrom herab. Sobald der Stoff aber in den Systemkreislauf aufgenommen wurde, diffundiert er rasch in gut durchblutete Gewebe, wie Myokard und ZNS (Niesel 2004).

Des Weiteren spielt für die Dauer der Wirkung die Größe der Moleküle eine bestimmende Rolle. Kleine Moleküle lösen sich von den Rezeptoren am Na^+ -Kanal offensichtlich schneller als große, was zu einer kürzeren Wirkdauer führt (Butterworth und Strichartz 1990, Catterall und Mackie 1996).

Somit muss eine pharmakologische Substanz, um lokalanästhetisch wirksam zu werden, bestimmte physikochemische Eigenschaften aufweisen, welche optimale Bedingungen für Verteilung, Resorption und Elimination schaffen.

2.1.1 Wirkungen am Auge

Die Wirkung eines Lokalanästhetikums wird nach topischer Instillation am Auge zum Teil durch die Drainage in das Tränenkanal-System, die Proteinbindung im Tränenfilm, den Wirkstoffmetabolismus durch Enzyme in der Tränenflüssigkeit sowie durch die Verdünnung infolge der Tränensekretion abgeschwächt. Der transkorneale und transepitheliale Diffusionsweg wird durch den Konzentrationsgradienten des Wirkstoffes bestimmt (Moroi und Richter 1996). Nach der Vermischung mit dem präkornealen Tränenfilm diffundiert das lokale Betäubungsmittel in das Korneaepithel und reichert sich in den Membranen der sensiblen Nervenendigungen der Hornhaut an (Matsumoto 1981, Draeger 1980). Ein Teil wird anschließend wieder in den Tränenfilm zurück transportiert bzw. gelangt in das korneale Bindegewebe (Matsumoto 1981). Nach transkornealer Resorption akkumuliert die Substanz im Kammerwasser, von wo aus sie auch in die systemische Zirkulation übergeht (Moroi und Richter 1996).

Der Wirkmechanismus der Lokalanästhetika besteht in der Aufhebung der Erregbarkeit und des Leitungsvermögens der schmerzvermittelnden sensiblen Nervenfasern der Kornea. Diese Wirkung auf die sensorischen Nervenendigungen ist nicht spezifisch, wird

jedoch von der Dicke der Nervenfasern und dem Vorhandensein von Myelinscheiden beeinträchtigt. Es ist bekannt, dass die Nervenäste mit ihrem Eintritt in die verschiedenen Schichten der Hornhaut ihre Markscheiden und kurz vor ihrem Ende die sie umgebende Schwann'sche Hülle verlieren. Hier liegen sie als nackte Faser im umgebenden Gewebe (Hogan 1971). Aus der Wirkungsweise der Lokalanästhetika folgt die Ausschaltung der Schmerzempfindung ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins. Dieser Vorgang ist vollständig reversibel und örtlich begrenzt. Ab einer minimal inhibierenden Konzentration des Lokalanästhetikums C_{mac} (Covino 1980), wird der Schwellenwert zur Depolarisation der Nervenmembran nicht mehr überschritten.

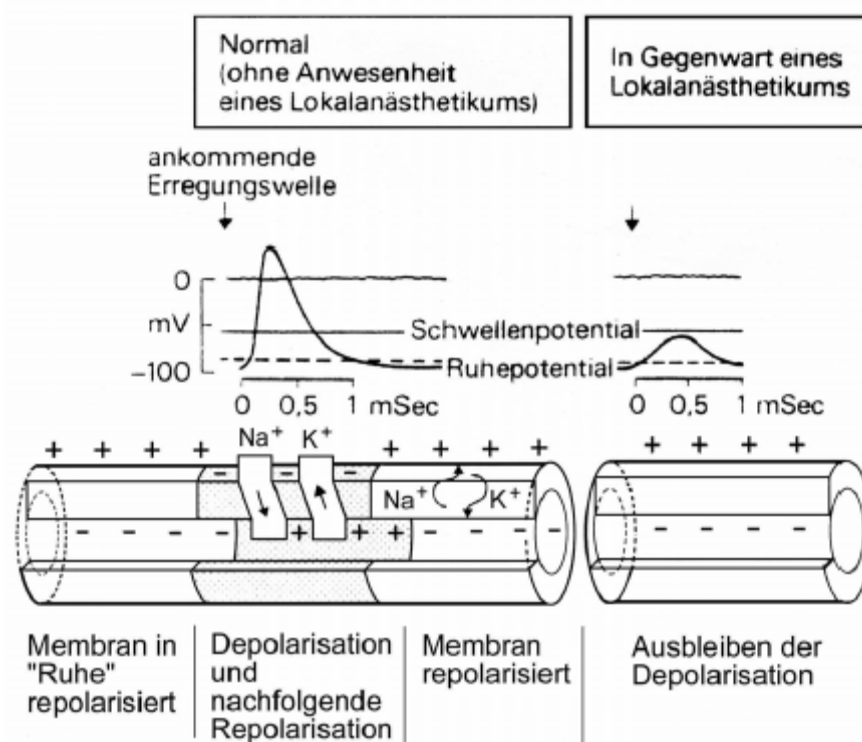


Abb. 5 Schematische Darstellung des Erregungsvorganges an der Nervenmembran vor und nach Einwirkung von Lokalanästhetika (Büch und Rummel 1996).

Wie in Abbildung 5 dargestellt, wird auf diese Weise eine Fortleitung von Aktionspotentialen blockiert. Auf molekularer Ebene ist hierfür die Blockade von spannungsabhängigen Na^+ -Kanälen durch die geladene Form des Lokalanästhetikums verantwortlich. Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, dissoziiert der durch die Nervenmembran diffundierte Basen-

anteil an der Membraninnenseite aufgrund des niedrigeren pH-Wertes. Die entstandene geladene kationische Form der tertiären Aminogruppe, in der der Stickstoff vierbindig ist, wird für den molekularen Wirkmechanismus verantwortlich gemacht (Draeger et al. 1980). Strichartz (1985) stellte fest, dass die Wirkung der Lokalanästhesie zunahm, wenn beim Patienten bzw. Versuchstier eine Hyponatriämie vorlag. Dies ließ ihn darauf schließen, dass Na^+ -Ionen und Lokalanästhetikum um die gleichen Bindungsstellen am Natriumkanal konkurrieren. Weiterhin ist nach Hille (1992) die Erregungsleitungsunterbrechung wesentlich vom Membranzustand und der Stimulationsfrequenz abhängig. Die Funktion der Na^+ -Kanäle wird von den stromabhängigen Übergängen zwischen ihren drei möglichen verschiedenen Zustandsformen reguliert. Innerhalb weniger hundertstel Mikrosekunden öffnen sich die zuvor geschlossenen, im Ruhezustand vorliegenden Kanäle bei der Depolarisation der Membran, was einen Einwärtsstrom von Na^+ -Ionen bedeutet, und befinden sich nach wenigen Millisekunden in einem inaktiven Zustand. In diesem Zustand ist die Zelle refraktär. Die Kanäle sind in der Zeit bis zur Wiederherstellung des Ruhezustandes durch den repolarisierenden Ausstrom von K^+ -Ionen nicht erregbar (Li et al. 1999). Im Zusammenhang mit der Stimulationsfrequenz kann zwischen einem tonischen und einem phasischen Block (= used dependent block) unterschieden werden. Der tonische Block ist definiert als Abfall des Ionen-Stromes während einer einzelnen Depolarisation. Beim phasischen Block kommt es zu einer zusätzlichen Abnahme des Stromflusses während wiederholter Depolarisationen. Der phasische Block ist umso ausgeprägter, je mehr Lokalanästhetikum protoniert vorliegt und je höher die Frequenz aufeinanderfolgender Depolarisationen ist. Die Affinität des Lokalanästhetikums zum Na^+ -Kanal ist im Ruhezustand zehnfach bis einhundertmal geringer als im offenen bzw. inaktivierten Zustand des Kanals (Li et al. 1999). An einem aktivierten Nerv liegen proportional die Kanäle häufiger in offener Form vor, wodurch die Lokalanästhetikamoleküle direkt durch den Kanal zum Rezeptor gelangen. Die Interaktion mit dem Rezeptor ist also nicht nur von der Membraninnenseite aus möglich, sondern auch durch den geöffneten Kanal, wodurch der „used dependent block“ erklärbar wird (Niesel 2004, Butterworth und Strichartz 1990, Strichartz und Wang 1986).

Die Applikation von Lösungen mit unphysiologischen pH-Werten übt einen starken Sekretionsreiz auf die Tränendrüse aus. So auch die in saurer Lösung vorliegenden Lokalanästhetika. Ihr Stabilitätsoptimum liegt außerhalb der reizfrei vertragenen Toleranzspan-

ne (Draeger 1980). Aufgrund der erhöhten Tränensekretion und ihrer wässrigen Zubereitungsform werden saure Lokalanästhetika schneller durch den Tränenfilm verdünnt und ausgewaschen. Dies reduziert wiederum die Kontaktzeit und die lokale Verfügbarkeit des Lokalanästhetikums und damit die analgetische Potenz. Bei der Tropfanästhesie werden die Wirkdauer und die Wirkstärke des Lokalanästhetikums sowohl durch die Kontaktzeit des Wirkstoffes mit der Hornhaut und der Bindehaut, als auch durch die Konzentration des Wirkstoffes bestimmt (Zink 2003).

Je lipophiler ein Lokalanästhetikum, desto leichter werden lipidreiche Barrieren wie Hornhautepithel und Endothel von unpolaren Gruppen, die in undissozierter Form vorliegen, durchdrungen. Der lipophile Anteil ermöglicht es den Molekülen ebenfalls, die Nervenzellmembran zu penetrieren und bestimmt damit die Potenz der Substanz (Dullenkopf und Borgeat 2003). Wasserreiche Strukturen dagegen, wie das Hornhautstroma, sind durchlässiger für polare dissoziierte Gruppen (Draeger 1980). Durch den Aufbau der Kornea aus je einer Epithel-, Stroma- und Endothelschicht, ist sie mit einer trilamellären „Fett-Wasser-Fett“-Struktur vergleichbar. Die transkorneale Wirkstoffpenetration kann am besten als ein Prozess differentieller Löslichkeit aufgefasst werden. Ein Stoff mit sowohl hydro- als auch lipophilen Eigenschaften hat die besten Voraussetzungen für eine transkorneale Diffusion. Dabei verhält sich die Penetration eines Wirkstoffes in das Auge annähernd proportional zur Konzentration im Tränenfilm (Moroi und Richter 1996).

2.1.2 Nebenwirkungen

Die Tropfanästhesie umgeht die Risiken, die z.B. bei einer Injektionsanästhesie auftreten können, hat jedoch auch unerwünschte Nebeneffekte. Diese können systemischer Natur sein oder zu lokalen Komplikationen führen.

2.1.2.1 Lokale Nebenwirkungen am Auge

Mögliche lokale Nebenwirkungen am Auge nach lokaler Anwendung von Ophthalmika sind eine Folge von Überempfindlichkeitsreaktionen oder toxischen Wirkungen auf die Kornea. Es sind Fälle von allergischen Reaktionen und von Beeinträchtigungen der Kornea durch die in der Ophthalmologie eingesetzten Lokalanästhetika bekannt. In verschie-

denen Studien wird die Epitheltoxizität der Lokalanästhetika beschrieben (Rocha 1995, Grant und Acosta 1994, Durham et al. 1992, Rosenwasser 1989, Brewitt et al. 1980). Bei Versuchen mit Kaninchenhornhäuten *in vitro* wurde die Integrität der Plasmamembran anhand der Leckage zytosolischer Laktatdehydrogenase (LDH) untersucht. Zusätzlich wurden Veränderungen der Zellmorphologie sowie die Aktivität mitochondrialer Dehydrogenasen (MDH) analysiert. Im LDH-Leakage-Test bzw. im MDH-Test war Tetracain etwa vier mal toxischer als Proparacain. In äquimolarer Dosierung war Kokain *in vitro* weniger toxisch als Tetracain und Proparacain. Kokain muss jedoch bei geringerer analgetischer Wirksamkeit höher dosiert werden als Tetracain und Proparacain. Unter dieser höheren Dosis ist Kokain jedoch toxischer hinsichtlich des Endothelzellverlustes (Grant und Acosta 1994). Tetracain und Proparacain zeigten *in vivo* die gleiche analgetische Wirksamkeit.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an tierischer Hornhaut belegten eine Schädigung der Zellmembran der Epithelzellen, Verlust der Mikrovilli, Depots ausgefallenen Lokalanästhetikums auf der Hornhautoberfläche, Schädigungen des Zytoskeletts und Desquamation oberflächlicher Epithelzellen (Dass et al. 1988, Brewitt et al. 1980). Die elektronenmikroskopischen Beobachtungen der epitheltoxischen Reaktionen in den genannten Studien wurden unter *In-vitro*-Bedingungen an Zellkulturen des Korneaepithels von Ratten gemacht, welche einem hoch dosierten Lokalanästhetikum mindestens 24 Stunden ausgesetzt waren.

In der Literatur wurden kasuistische Berichte von Lokalanästhetikamissbrauch nach Augenoperationen oder oberflächlichen Hornhautschädigungen beschrieben (Kim et al. 1997, Varga et al. 1997, Rocha et al. 1995). Die unkontrollierte Anwendung von topischen Betäubungsmitteln am Auge endet in einem *Circulus vitiosus*. Da die Wundheilung verzögert ist, werden die Schmerzen nicht weniger und folglich nimmt der Gebrauch von Betäubungsmitteln zu. Besonderes Augenmerk ist also auf die sparsame Anwendung von Oberflächenanästhetika z.B. bei Vorliegen einer *Erosio corneae* zu legen. In solchen Erkrankungssituationen besteht die Gefahr des intensiven Gebrauches eines örtlichen Betäubungsmittels sowie die damit verbundene Epithelschädigung und die dann um ein Vielfaches verlängerte Regenerationsdauer desselben.

Die für gewöhnlich in Augentropfen enthaltenen Konservierungstoffe, insbesondere Benzalkoniumchlorid, können eine Keratitis punctata superficialis oder eine toxische, ulzerierende Keratitis hervorrufen. Andere okuläre Reaktionen, wie Blepharokonjunktivitis, Konjunktivitis oder periokuläre Dermatitis sind ebenfalls bekannt (Moroi und Richter 1996). Berichte über echte allergische Reaktionen sind allerdings sehr selten (Covino 1981).

Direkt nach dem Eintropfen eines Lokalanästhetikums, wie z.B. Tetracain, in den Bindehautsack wird häufig ein initiales Brennen oder Stechen beschrieben, welches meist durch Schließen des Auges gemildert wird. Proparacain soll diese Symptome in einem erträglicheren Maße verursachen, da der pH-Wert der gebräuchlichen Konzentrationen höher als der von Tetracain liegt (Bartfield et al. 1994). Die Anwendung erfolgt teilweise sogar gänzlich schmerzfrei (Dukes 1996).

Lokale Nebenwirkung	Lokalanästhetikum	Literaturquelle
Abnahme der Mikrovilli, Vergrößerung des Interzellularabstandes, Sichtbarkeit des Zellkerns	Proparacain Oxybuprocain	Brewitt et al. 1980
Alteration des Zytoskeletts	Proparacain	Dass et al.1988
Verlust von Endothelzellen	Tetracain	Rosenwasser 1989
persistierende epitheliale Defekte, ringförmiges Infiltrat der Kornea, massive Schmerzen	Tetracain	Rosenwasser et al. 1990
Verringerung der Zelladhäsion	Proparacain	Herse und Siu 1992
periokuläre Dermatitis, Konjunktivitis	Proparacain	Brancaccio et al. 1993
Schmerzen, Keratitis punctata, Schäden an Zellmembran und Zytoskelett	Tetracain Proparacain	Grant und Acosta 1994

Fortsetzung auf Seite 19

Schmerzen bei der Applikation	Tetracain Proparacain	Bartfield et al. 1994 Shafi und Koay 1998
verzögerte Wundheilung, epitheliales Stroma-Ödem, Schäden der Descemet-Membran, ringförmiges Infiltrat der Kornea	Tetracain Proparacain	Rocha 1995
Auflockerung der Zelladhäsion und damit erhöhte Epithelpermeabilität	keine Angabe	Dukes 1996
Keratitis punctata	Tetrodotoxin Proparacain	Schwartz et al. 1998
verzögerte Wundheilung, ringförmiges Korneainfiltrat	Tetracain Proparacain Bupivacain	Liu et al. 1993 Kim et al. 1997 Varga et al. 1997 Moreira et al. 1999
Keratitis punctata, epitheliale Desquamationen	Benoxinat Proparacain	Yeung et al. 2000
Dermatitis der Fingerspitzen, periokulare ekzematöse Dermatitis	Proparacain Tetracain	Dannaker et al. 2001

Tab. 1 Übersicht über die Nebenwirkungen häufig angewandter Lokalanästhetika.

2.1.2.2 Systemische Nebenwirkungen

Alle ophthalmologischen Medikationen können in die systemische Zirkulation übertreten, so dass unerwünschte systemische Nebenwirkungen möglich sind (Moroi und Richter 1996). Die Toxizität eines Lokalanästhetikums hängt von mehreren Faktoren ab. Je schlechter wasserlöslich es ist, desto langsamer ist seine Resorption und desto geringer die Toxizität. Im Allgemeinen steigen mit der Potenz auch die Nebenwirkungen der Lokalanästhetika. Sinkt der Serumeiweißspiegel, so steigt die Toxizität. Mit zunehmender Azidose und Hyperkapnie nimmt die Toxizität des Lokalanästhetikums ebenfalls zu. Gleiches geschieht bei Abnahme des Blutflusses durch die Leber, da diese zu einer Verringerung der Biotransformation des Lokalanästhetikums führt. Männliche Patienten sind

davon häufiger betroffen als weibliche, weil sie zum einen Lokalanästhetika schlechter metabolisieren können und zum anderen die Inzidenz von Lebererkrankungen bei Männern höher ist (Catterall und Mackie 1996, Tetzlaff 2000).

Häufig werden den Lokalanästhetika zur regionalen Injektionsanästhesie Adrenalin, Noradrenalin oder Vasopressin und deren Derivate zugesetzt, um systemische Nebenwirkungen herabzusetzen, da so die Aufnahme des Lokalanästhetikums in den Blutkreislauf verzögert wird (Covino 1993). Schwindel, Kopfschmerzen, Konvulsionen bis hin zu Streckkrämpfen, Hypoxie oder Cyanose sind hier die führenden Symptome einer Vergiftung. Meist ist die Ursache eines Sauerstoffmangels eine ausgelöste Methämoglobinämie. Weitere Nebenwirkungen, die sich am ZNS manifestieren, können Hirnnervenausfälle, Benommenheit, Tinnitus, Beklemmung, Angst und unkontrollierte Muskelaktivitäten sein. Das Herz reagiert auf Lokalanästhetika mit einer Abschwächung der Herzkraft, mit Reizleitungsstörungen und ventrikulärer Arrhythmie, bis hin zum Herzstillstand. Weiterhin kann es zu einer Methämoglobinämie kommen. Fälle von maligner Hyperthermie sind nach Applikation von Lokalanästhetika ebenfalls beschrieben worden. Sie gehen mit Muskelzuckungen, Rigidity, Hyperventilation und Tachykardie einher. In wenigen Fällen kommt es zu einer Depression des Immunsystems (Dukes 1996, Tetzlaff 2000).

Wie bei vielen anderen Stoffen ist eine Sensibilisierung des Patienten gegen die Lokalanästhetika selbst oder auch deren Zusatzstoffe möglich. Die Moleküle des Lokalanästhetikums reagieren als Haptene, d.h. sie selbst sind zu klein, um direkt allergische Reaktionen hervorzurufen, können aber nach Bindung an die Eiweiße des Blutes immunogen wirksam werden. Eine anaphylaktoide Reaktion ist schon nach der ersten Applikation möglich, da die Lokalanästhetika als Histaminliberatoren direkt zur Degranulation der Mastzellen führen können. Eine Hypersensitivität entwickelt sich erst nach mehrmaligem Kontakt mit dem Lokalanästhetikum und ist fast ausschließlich bei Lokalanästhetika vom Ester-Typ zu finden (typisch: para-Gruppen-Allergie gegenüber Procain). Ebenso sind Kontaktallergien nicht auszuschließen (Catterall und Mackie 1996, Tetzlaff 2000).

2.1.3 Lokalanästhetika bei der Tonometrie

Die lokale Applikation der Lokalanästhetika führt zu einer Analgesie der Hornhaut und Bindehaut. Das Berührungs- und Druckempfinden am Auge sowie die Bulbusmotilität

bleiben erhalten, da das Ganglion ciliare im Konus der äußeren Augenmuskeln nicht erreicht wird. Die Betäubung der Hornhaut erfolgt mit einem Tropfen eines ophthalmologischen Lokalanästhetikums, welcher in den Bindehautsack appliziert wird. Der Wirkstoff verteilt sich über den Tränenfilm auf der Augenoberfläche. Zur Durchführung der Applanationstonometrie nach Goldmann wird die Hornhautoberfläche anschließend mit Fluoreszein gefärbt. Diese Fluoreszenzfärbung erlaubt die Sichtbarkeit zweier Tränenmenisken im blauen Licht der Spaltlampe, die applinationsabhängig bei der korrekten Applanation der Hornhaut von $7,35 \text{ mm}^2$ ineinander übergehen (Vogt 2004). Alternativ zur aufeinander folgenden Anwendung der Tropfen können Fertigrezepturen, die Lokalanästhetikum und Fluoreszein in einer Lösung enthalten, eingesetzt werden. Als unangenehme Begleiterscheinung der Anwendung werden von den Patienten oft ein brennendes, stechendes Gefühl, sowie ein verstärkter Tränenfluss angegeben (Shafi und Koay 1998).

In Tabelle 2 werden die derzeit in der Augenheilkunde verwendeten, in Form von Augentropfen erhältlichen, Lokalanästhetika aufgelistet. Nach Catterall und Mackie (1996) sind die am häufigsten eingesetzten Verbindungen Proparacain und Tetracain.

Wirkstoff	Handelsname
Proxymetacainhydrochlorid (2-Diethylaminoethyl 3-amino-4-propoxybenzoat)	Proparakain-POS [®] 0,5% AT
Tetracainhydrochlorid (2-Dimethylaminoethyl 4-butylaminobenzoat)	Ophthocain [®] -N AT
Oxybuprocain-Hydrochlorid (2-Diethylaminoethyl 4-amino-3-butoxybenzoat)	Conjuncain [®] EDO [®] AT
	Novesine [®] 0,4% AT

Tab. 2 Übersicht der zur Tropfanästhesie anwendbaren Lokalanästhetika (Rote-Liste[®] 2006).

2.1.3.1 Lokalanästhetika bei der Selbsttonometrie

Zur Tropfanästhesie wird häufig, wie auch in dieser Studie, Proparacain in 0,5%-iger Lösung in der Zubereitungsform Augentropfen eingesetzt. Nach Angaben des Herstellers des Selbsttonometers „Ocuton S“ sollte vor Beginn der Messungen auch bei der

Selbsttonometrie in jedes Auge ein Tropfen des lokalen Betäubungsmittels gegeben werden (Internetseite der Firma EPSa <http://www.epsa.de>).

Der Wirkstoff Proxymetacain-Hydrochlorid ist ein p-Aminobenzoessäure-Ester (siehe auch Kapitel 3.1.3) und besitzt die in Abbildung 6 dargestellte Strukturformel.

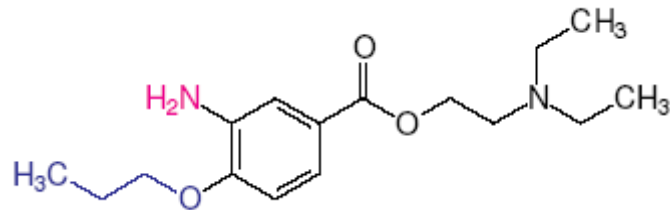


Abb. 6 Strukturformel von Proparacain.

Proparacain wird von Patienten in Hinblick auf negative Begleitsymptome wie Brennen und Stechen besser toleriert, als andere Lokalanästhetika (Birchall und Kumar 2001, Shafi und Koay 1998, Lawrenson et al. 1998, Dukes 1996). Neben der Eigenschaft der geringen Irritativität besitzt Proparacain den zusätzlichen Vorteil einer nur geringen antigenen Ähnlichkeit mit anderen Benzoat-Lokalanästhetika. Deshalb ist es gelegentlich auch bei Personen mit einer bestehenden Allergie gegen Aminoester-Lokalanästhetika einsetzbar (Catteral und Mackie 1996).

Der Zusatz von Fluoreszein ist bei der Selbsttonometrie nicht notwendig, da ein Messprisma benutzt wird, durch welches das ausgesendete Licht entsprechend der applizierten Fläche auf der Hornhaut zurückgeworfen wird (Vogt 2004).

Weitere Informationen zum Lokalanästhetikum Proparacain-POS[®] 0,5% Augentropfen sind dem Kapitel 3.1.3 zu entnehmen.

2.2 Evaluation von subjektiven Empfindungen mit der Visuellen Analog Skala

Die Visuelle Analog Skala (VAS) wurde erstmals Anfang dieses Jahrhunderts angewendet. Sie besteht aus einer Linie von 100 Millimetern Länge. Eine derartige Skala wurde in den Sechziger Jahren durch Aitken zur Untersuchung von Stimmungsschwankungen

von Flugzeugpiloten in die Medizin eingeführt (Takeuchi et al. 1999). Heute ist die VAS ein weit verbreitetes Instrument zur Erfassung der subjektiven Schmerzintensität und anderer Missempfindungen. Bei der Anwendung der VAS wird der Patient gebeten, den subjektiven Grad seiner Beschwerden auf der Skala einzuordnen.

Zur statistischen Auswertung der VAS gibt es widersprüchliche Aussagen, ob sie als Ordinalskala anzusehen ist oder ob sie eher als Intervallskala betrachtet werden soll und parametrische Methoden Anwendung finden können. Die Anwendung parametrischer Tests wird jedoch vom Vorhandensein einer Normalverteilung abhängig gemacht (Meyer 1990, Manta et al. 1993).

Die nicht lineare Skala, d.h. die reine Vorgabe von zwei Extremen ohne Abstufung in Form einer durchgezogenen Linie zwischen beiden Extremen, wird auf einer Skala mit metrischen Werten abgelesen. Sie erstreckt sich von 0, was „keine Empfindung“ bedeutet, bis 100, welche die „stärkste, jemals ertragene Empfindung“ bedeutet (Zink 2003). Der Messwert kann mit der VAS auf 1/100 genau angegeben werden.

3 Material und Methoden

3.1 Klinische Studie

Im Dezember 2004 wurde an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald mit der Durchführung einer wissenschaftlichen Studie unter dem Titel „Simultane telemedizinische Erfassung des Augeninnendruckes und des Blutdruckes bei Glaukompatienten sowie Diabetikern in Mecklenburg-Vorpommern“ begonnen.

Die Universitäts-Augenklinik Greifswald beteiligte sich dabei mit Hilfe der „Telemetrie“ (Übertragung in großer Entfernung durchgeführter Messungen an den Ort der Beobachtung und Auswertung) an einem innovativen Telemedizin-Projekt zur Verlaufsbeobachtung der Augeninnendruckwerte von insgesamt 153 Patienten. Dieses Konzept soll einen wichtigen Beitrag zur funktionellen Gesundheitsversorgung, gerade in den dünn besiedelten Gebieten Mecklenburg-Vorpommerns, in denen die Patienten weite Wege zum Arzt zurücklegen müssen, leisten. Die organisatorischen Aufgaben der Kommunikation, Koordination und Kooperation zwischen Patient, Arzt und Versorgungseinheiten können so gemeinsam leichter bewältigt werden.

Von großem Interesse ist neben der Glaukomerkrankung die Tatsache, dass nach der HYDRA-Studie („Hypertension and Diabetes Risk Screening and Awareness Study“), die über Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus in der allgemeinärztlichen Versorgung in Mecklenburg-Vorpommern 2001 informiert, jeder zweite allgemeinärztliche Patient an arterieller Hypertonie und jeder fünfte an Diabetes mellitus leidet. Das Problem ist laut Prof. Josef Flammer, Glaukomexperte der Baseler Universitäts-Augenklinik, „ein krankes Auge in einem kranken Körper“. Ein Fünftel der Diabetespatienten leidet an Augenveränderungen, häufig in Kombination mit Bluthochdruck, Blutfetterhöhung und Übergewicht. Etwa 20 Prozent der Diabetiker erkranken am Glaukom. Die bei diabetischer Stoffwechsellage chronisch progrediente Mikroangiopathie zeigt sich nicht nur in den Nieren, sondern gerade häufig auch an den Augengefäßen.

Ein wichtiger Vorteil der Studie „Teletonometrie - MV“ besteht aus ärztlicher Sicht in der Möglichkeit der nahezu simultanen Messung der Prüfparameter Augeninnendruck, Blutdruck und Blutzucker. Besonderes Augenmerk gilt der Korrelation zwischen Augenin-

nendruck- und Blutdruckentwicklung. Die über Internet, Telefonnetz oder Funknetz an das Kontrollzentrum in der Augenklinik fernelektronisch übertragenen Messdaten werden mit Datum und Uhrzeit unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen gespeichert. Sie können sowohl vom Patienten als auch durch die Augenärzte der Universitäts-Augenklinik sowie sechs am Projekt teilnehmende niedergelassene Augenärzte via Internet eingesehen werden. Dadurch wird die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Hausarzt bzw. Internist, Augenarzt und den diabetologischen und augenärztlichen Kompetenzzentren der Universität gefördert.

In der Abbildung 7 sind die dabei zur Anwendung kommenden Geräte abgebildet.

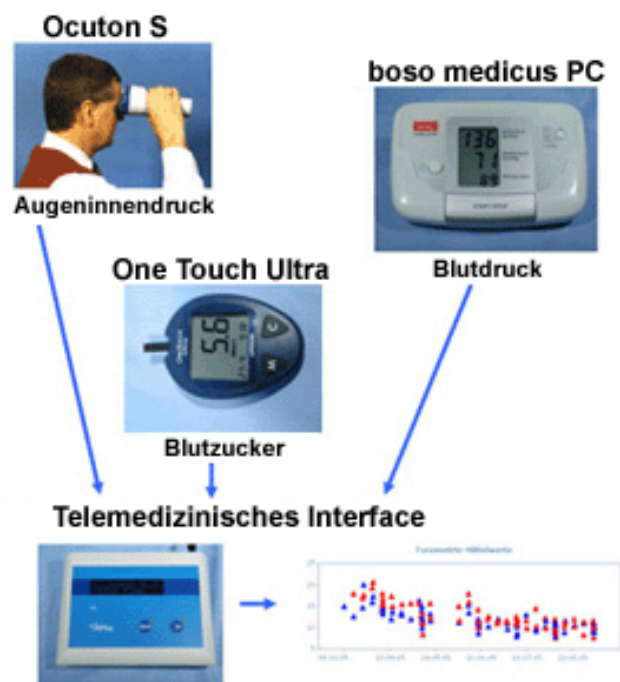


Abb. 7 Schema der Gerätevernetzung und Datenübertragung (<http://www.teleaugendienst.de>) im Versorgungsforschungsprojekt „Teletonometrie – MV“.

Das Telemedizinprojekt sollte der zu untersuchenden Patientengruppe mit den drei genannten Erkrankungen eine verbesserte, über den bisherigen medizinischen Standard hinausgehende medizinische Überwachung ermöglichen. Mit Hilfe der Tagesdruckprofile

zu allen Tages- und Nachtzeiten in der häuslichen Umgebung der Glaukumpatienten unter Verwendung des Lokalanästhetikums Proparacain-POS[®] 0,5% Augentropfen und des Selbsttonometers „Ocuton S“ wurde die ambulante Bestimmung des okularen Perfusionsdruckes aus Augeninnendruck und Blutdruck durchgeführt. Die Langzeiterfassung der Messkurven ermöglichte eine für jeden Patienten individuelle Therapieanpassung und aktive Beteiligung der Patienten an der Behandlung ihrer Krankheit. Gleichzeitig konnten Daten über die subjektive lokale Verträglichkeit bzw. klinisch relevante Nebenerscheinungen des örtlichen Betäubungsmittels erhoben werden.

3.1.1 Probandenrekrutierung

3.1.1.1 Einschlusskriterien

Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, mussten folgende Anforderungen erfüllen:

- Alter \geq 18 Jahre
- bekannte oder neu entdeckte Glaukomerkrankung, Diabetes mellitus und/oder Bluthochdruck, mit oder ohne Retinopathie

3.1.1.2 Ausschlusskriterien

Nachstehende Kriterien wurden geprüft und führten gegebenenfalls zum Ausschluss der Probanden:

- extreme Sehschwäche bzw. Erblindung
- Blepharospasmus
- Erkrankung des vorderen Augenabschnittes (z.B. Blepharitis, Conjunctivitis, rezidivierende Erosio Corneae, Keratitis, Uveitis)
- Intraokulare Entzündung des Auges in den vergangenen sechs Monaten
- allergisch bedingte Entzündung am vorderen Augenabschnitt
- Glaukomanfall / akute Druckdekompensation
- Sprachverständigungsschwierigkeiten

- eingeschränkte Compliance für den Umgang mit den Messgeräten nach Einweisung

3.1.1.3 Probandenanzahl

Insgesamt 153 Glaukomapatienten, die im Zeitraum der Rekrutierung von Dezember 2004 bis September 2005 zusammen kamen, erwiesen sich aufgrund der telefonischen Erstein-schätzung als geeignet zur Studienteilnahme. Aus verschiedenen Gründen, wie z.B. dem Abbruch der Messungen aus Krankheitsgründen oder wegen zu weiter Anfahrtswege zu den klinischen Untersuchungen, schieden davon bis zum Ende der Studie 26 Probanden aus.

3.1.1.4 Gruppeneinteilung

Im Anschluss an die Probandenrekrutierung erfolgte die Einteilung der Patienten entsprechend einer festgelegten Randomisierungsliste in die Gruppen A und B. Wie in Ab-bildung 8 dargestellt, war es vorgesehen, die Teilnehmer der Gruppe A die Messungen von IOD, Blutdruck und gegebenenfalls Blutzucker während des ersten halben Jahres des einjährigen Projektes durchführen zu lassen. Den Probanden in Gruppe B wurden die Messgeräte in der zweiten Hälfte der Studienzeit übergeben. Die Gruppe C setzte sich aus Studieninteressenten, die zu späteren Zeitpunkten mit dem Studienzentrum in Ver-bindung traten, zusammen. Diese Patienten nahmen sofort an der Studie teil und wurden für ein halbes Jahr mit dem Gerätesystem ausgestattet.

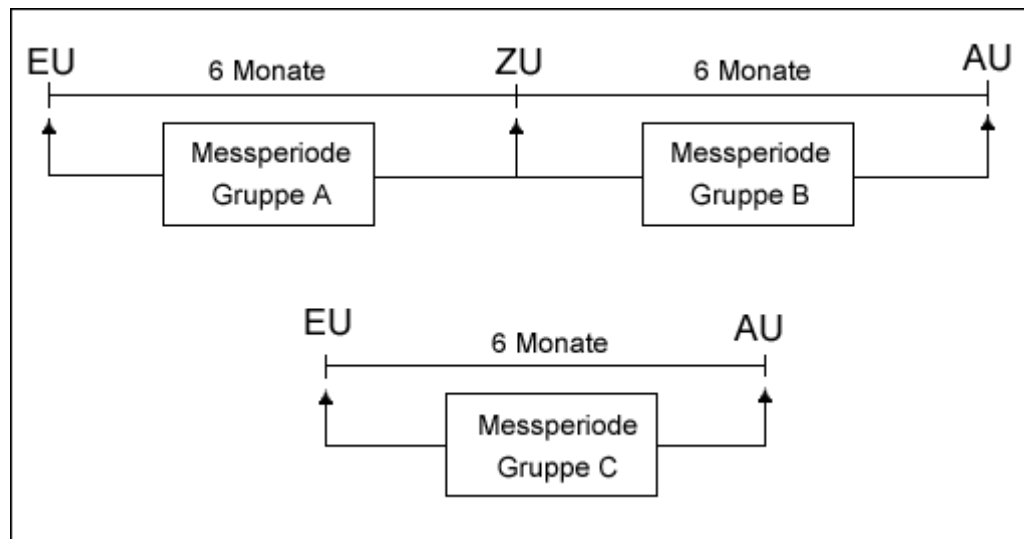


Abb. 8 Schematische Darstellung der Gruppeneinteilung und des Studienablaufes. **EU** Erstuntersuchung, **ZU** Zwischenuntersuchung, **AU** Abschlussuntersuchung.

3.1.2 Herstellerinformation zur Studienmedikation

Folgende Informationen sind der Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften) der Ursapharm Arzneimittel GmbH für das Produkt Proparakain-POS[®] 0,5% Augentropfen mit dem Stand von August 2005 entnommen.

„Proparakain-POS[®] 0,5% Augentropfen, ist indiziert zur Oberflächenanästhesie am Auge, z.B. bei der Tonometrie, der Entfernung oberflächlicher Fremdkörper und Wundfäden oder während chirurgischer Eingriffe.“

„Proparakain-POS[®] 0,5% enthält den arzneilich wirksamen Bestandteil Proxymetacainhydrochlorid, sowie die Hilfsstoffe Benzalkoniumchlorid (Konservierungsmittel), Natriumchlorid, Natriumedetat, Natriumdisulfit und Wasser für Injektionszwecke.“

„Proxymetacainhydrochlorid ist ein rasch und kurz wirksames und daher gut steuerbares Oberflächenanästhetikum vom Estertyp. Die Anästhesie setzt nach ca. 10-15 Sekunden ein und dauert etwa 15 Minuten. Aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit vermag es durch das Hornhautepithel des Auges bis zu den sensiblen Nervenendigungen vorzudringen. Durch reversible Blockierung der Na⁺-Kanäle wird die Depolarisierungsfähigkeit neuronaler Membranen durch Verdrängung von Acetylcholin vom Rezeptorprotein unter-

drückt. Diese Membranstabilisierung beruht wahrscheinlich auf einer erhöhten Zahl an positiven Ladungen in der Axonmembran der Nervenzelle durch das Lokalanästhetikum.’

„Proxymetacain eignet sich besonders für die Anwendung in der Ophthalmologie, da - im Gegensatz zu anderen Lokalanästhetika - keine unerwünschten Begleiterscheinungen wie Augeninnendruckerhöhung, Mydriasis oder Zykloplegie auftreten. Die von anderen Lokalanästhetika abweichende chemische Struktur bedingt, dass allergische Reaktionen, die z. B. von Tetracain bekannt sind, nicht unbedingt auch bei Anwendung von Proxymetacain auftreten.’

„Aufgrund der ausschließlich topischen Verwendung am Auge liegen keine pharmakologischen Daten nach systemischer Applikation vor.’

„Bei Applikation von 2 Tropfen einer 0,5%igen Lösung (entspricht einer Dosis von 1,33 mg) in jeden Konjunktivalsack beider Augen und einer angenommenen vollständigen Resorption des Wirkstoffes beträgt die Plasmakonzentration $< 0,5$ mg/l.’

„Die Wirkdauer von Lokalanästhetika allgemein wird nur zu einem geringen Teil durch die Metabolisierung am Wirkort, in großem Umfang jedoch durch den Abtransport aus den Geweben und die Diffusion in die Blutbahn bestimmt.’

„Im Blut werden Lokalanästhetika vom Estertyp, wie z.B. Proxymetacain, durch die Cholinesterase des Plasmas gespalten. Die Spaltprodukte sind lokalanästhetisch unwirksam und in den entstehenden Konzentrationen untoxisch.’

„Die verwendeten Hilfsstoffe entsprechen den Arzneibuchmonographien und werden seit Jahrzehnten in zahlreichen Ophthalmika eingesetzt, ohne dass wesentliche Probleme der Verträglichkeit bekannt geworden sind.’

„Als Nebenwirkungen sind bislang lediglich in Einzelfällen allergische Reaktionen auf den Wirkstoff bzw. die übrigen Bestandteile bekannt geworden. Unkontrollierter Dauergebrauch kann zu bleibenden Hornhautschäden führen. Deshalb ist die anzuwendende Dosis auf maximal 7 Applikationen für eine Lokalanästhesie beschränkt. Außerdem ist Proparacain-POS[®] 0,5% verschreibungspflichtig und sollte nur durch einen Arzt angewandt werden, es sei denn, dass Proparacain-POS[®] 0,5% im Rahmen der Selbsttonometrie nach ausführlicher Aufklärung durch den verordnenden Arzt durch den Patienten selbst angewandt wird.’

Das Arzneimittel wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu Zwecken der Selbsttonometrie zugelassen.

3.1.3 Studienablauf

Nachdem sich die Teilnehmer einer standardisierten allgemeinmedizinischen und ophthalmologischen Anamnese unterzogen hatten und die randomisierte Gruppeneinteilung erfolgt war, wurden sie ausführlich in die Anwendung des Selbsttonometers „Ocuton S“, der Blutdruck- und Blutzuckermessgeräte sowie die vorherige Verabreichung des örtlichen Betäubungsmittels eingewiesen. Dabei wurden die Patienten ebenfalls über Risiken und Nebenwirkungen des topischen Anästhetikums informiert. Anschließend wurden die technischen Fragen zur Datenübermittlung und Integration in den Tagesablauf zu Hause bzw. am Arbeitsplatz, gegebenenfalls in der häuslichen Umgebung der Probanden, geklärt. Die Messungen wurden täglich nach dem Aufwachen und an einem festgelegten Tag pro Woche mehrmals durchgeführt. Diese Daten erhielt die Klinik verschlüsselt per Datenübertragung über das Internet.

Die Überwachung der Werte oblag den ärztlichen Studienmitarbeitern, welche bei Besonderheiten in der Messreihe außerplanmäßige Untersuchungstermine mit den Glaukompatienten vereinbarte.

In der Regel erfolgten insgesamt drei klinische Untersuchungen, die Erst-, Zwischen- und Abschlussuntersuchung, die im halbjährlichen Abstand voneinander stattfanden. Diese umfassten die Aktualisierung der anamnestischen Daten und die Beurteilung und Dokumentation des Zustandes der Augenabschnitte ebenso wie der Sehfunktion. Weiterhin wurden individuelle Therapieempfehlungen gegeben.

Unabhängig von der Studie nahmen die Probanden weiterhin die regelmäßigen Routinekontrollen bei ihrem Hausaugenarzt wahr.

3.1.4 Patientenbefragung

3.1.4.1 *Standardisierter Fragebogen*

Anschließend an die Abschlussuntersuchung füllten die Studienteilnehmer einen standardisierten Fragebogen zur Auswertung der Handhabung der telemedizinischen Selbstmessung und der Verträglichkeit des Lokalanästhetikums aus.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 100 Fragebögen ausgegeben. Davon erwiesen sich 83 Exemplare als auswertbar. Die übrigen Fragebögen wurden unvollständig ausgefüllt oder von den Patienten einbehalten.

Die Probanden beurteilten die allgemeine Verträglichkeit des topischen Betäubungsmittels anhand einer Graduierung von „sehr gut“ bis „schlecht“ sowie den Reizzustand der Augenoberfläche, d.h. eine konjunktivale Rötung, in einer Rangfolge von „keinem“ Reizzustand bis hin zu „sehr starkem“ Reizzustand (siehe Abbildung 9a), indem sie ein Kreuz in das entsprechende Kästchen eintrugen.

Zusätzlich erfolgte eine subjektive Einschätzung der lokalen Einzelsymptome Tränenfluss, Druckgefühl, Brennen, Fremdkörpergefühl, Schleimbildung, Juckreiz und Schmerzen nach der Tropfung des Präparates anhand einer Visuellen Analog Skala.

3. Zur Anwendung des lokalen Betäubungsmittels

3.1. Verträglichkeit

sehr gut	gut	gerade verträglich	schlecht verträglich	

3.2. Reizzustand der Augenoberfläche

3.2.1. direkt nach Verwendung

3.2.2. eine Stunde nach der Messung

keine	gering	mäßig	ausgeprägt	sehr stark

Abb. 9a Standardisierter Patientenfragebogen zur Beurteilung der Verträglichkeit des Lokalanästhetikums.

Subjektive Beschwerden
Beurteilung durch den Probanden

Tränenfluss

KEIN TRÄNENFLUSS

0

10

STARKER TRÄNENFLUSS

Druckgefühl

KEIN DRUCKGEFÜHL

0

10

STARKES DRUCKGEFÜHL

Brennen

KEIN BRENNEN

0

10

STARKES BRENNEN

Fremdkörpergefühl

KEIN FK-GEFÜHL

0

10

STARKES FK-GEFÜHL

Schleimbildung

KEINE SCHLEIMBILDUNG

0

10

STARKE SCHLEIMBILDUNG

Juckreiz

KEIN JUCKREIZ

0

10

STARKER JUCKREIZ

Schmerzen

KEINE SCHMERZEN

0

10

STARKE SCHMERZEN

Abb. 9b Standardisierter Patientenfragebogen zur Beurteilung der Verträglichkeit des Lokalanästhetikums.

3.1.4.2 Symptomerhebung mit der Visuellen Analog Skala

Ein Bestandteil der Patientenfragebögen (siehe Abbildung 9b) war die Beurteilung der subjektiven Empfindungen bzw. einer Beeinträchtigung bei der Anwendung von Proparacain-POS[®] 0,5% Augentropfen anhand der Visuellen Analog Skala (VAS). Geprüft wurden die subjektiven Symptome Tränenfluss, Druckgefühl, Brennen, Fremdkörpergefühl, Schleimbildung, Juckreiz und Schmerzen. Der Patient konnte zwischen keiner Empfindung bzw. keiner Beeinträchtigung (Intensität 0) und einem stärksten Missempfinden bzw. stärkster Beeinträchtigung (Intensität 10) auf der Skala unterscheiden.

Dafür markierten die Probanden auf der Linie zwischen 0 und 10 die Position, die ihrer subjektiven Einschätzung entsprach. Die Messung der Strecke von 0 bis zur Markierung wurde mittels einer metrischen Skala mit einer Länge von 100 Millimetern durchgeführt. Der Abstand in Millimeter zwischen „keiner Beeinträchtigung“ und der Markierung des Patienten wird als Intensität des subjektiven Symptoms interpretiert.

3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der durch die Fragebögen gewonnenen und computergestützt erfassten Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 11.0 Student Version (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden die üblichen Standardmethoden der deskriptiven Statistik angewendet.

Der erste Teil des Fragebogens (siehe Abbildung 8a) erlaubt die Aufstellung einer einfachen Rangfolge. Für dessen Auswertung wurden ordinale Zahlen vergeben. Als statistische Kennwerte können für ordinalskalierte Daten der Median sowie der Modalwert berechnet werden. Zudem werden die absoluten und prozentualen Häufigkeiten angegeben. Die ermittelten Zahlenwerte stehen sich in einem Histogramm graphisch veranschaulicht gegenüber.

Die VAS (siehe Abbildung 9b) wird hier als Intervallskala behandelt. Auf diesem Skalenniveau werden bei den vorliegenden nicht normal verteilten Werten der Median als Mittelwert mit den 25- und 75-Prozent-Perzentilen (unteres und oberes Quartil) als Streuungsmaß sowie Minimum und Maximum ausgewertet. Die graphische Darstellung erfolgt mittels Boxplots, denen der Bereich, in welchem 50 Prozent der Messwerte liegen

(Interquartilsbereich), zu entnehmen ist. Die weiterreichenden Linien markieren die Variabilität der Daten. Werte, die mehr als das 1,5fache des Quartilsabstandes von der Boxbegrenzung entfernt liegen, werden als Extremwerte gekennzeichnet. SPSS markiert im Boxplot extreme Werte durch einen Kreis, wenn sie zwischen dem 1,5fachen und dem dreifachen des Interquartilsabstandes von der Box entfernt liegen, und durch einen Stern, wenn sie mehr als das dreifache des Interquartilsabstandes von der Box entfernt sind.

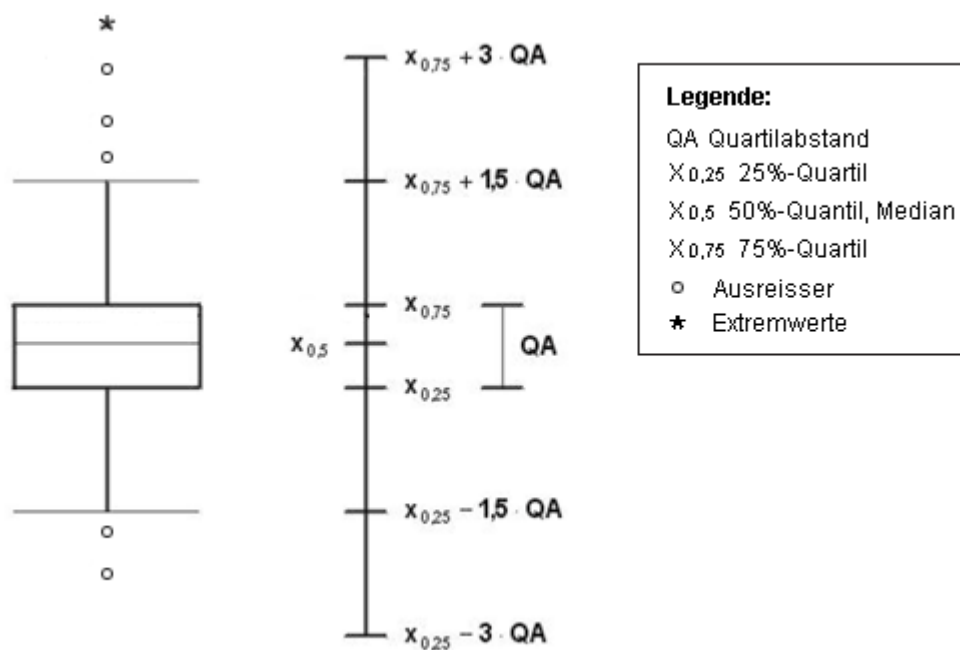


Abb. 10 Schematische Darstellung eines Boxplotes (<http://www.quantlet.de>).

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung und graphische Darstellung der Ergebnisse

Im Zusammenhang mit der Bestimmung des intraokularen Druckes im Kontaktverfahren zur Augenoberfläche ist die Applikation von lokalen Betäubungsmitteln gewöhnlicherweise notwendig. Um Aussagen über die lokale subjektive Verträglichkeit des topischen Anästhetikums „Proparacain-POS[®] 0,5% Augentropfen“ gewinnen zu können, wurden Glaukumpatienten zu ihrer subjektiven Einschätzung befragt. Auf den folgenden Seiten sollen die Ergebnisse dieser Untersuchung dargestellt und erläutert werden.

4.1.1 Verträglichkeit

Die Abbildung 11 zeigt die Beurteilung der Verträglichkeit von Proparakain-POS[®] 0,5% Augentropfen. Von den insgesamt 83 Probanden urteilten 19 mit „sehr gut“, 50 vertrugen das Präparat „gut“, 18 stuften das Präparat als „gerade verträglich“ ein und 4 gaben eine „schlechte“ Verträglichkeit an. Für die Verträglichkeitsstufen wurden Rangzahlen von 1 bis 4 vergeben. Innerhalb dieser Datenmenge liegt der Median bei 2 und die am häufigsten vergebene Rangzahl ist ebenfalls die 2.

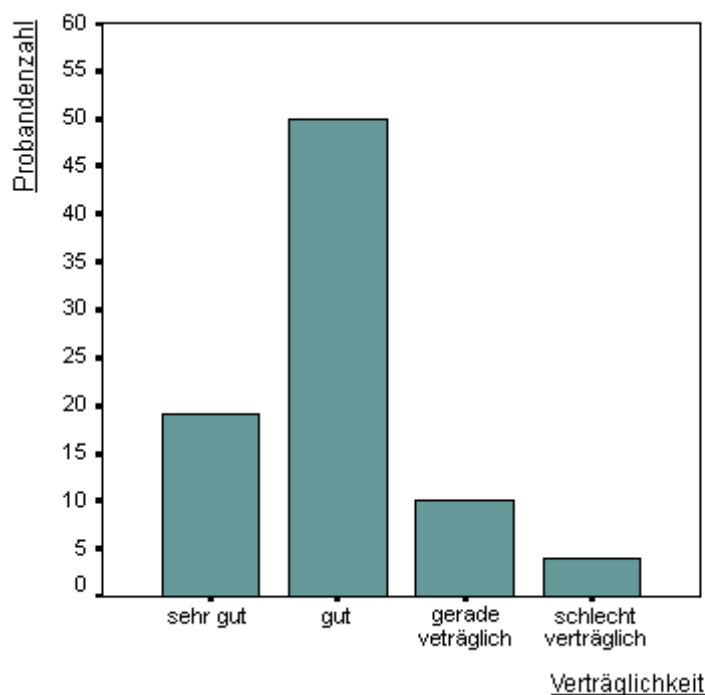


Abb. 11 Histogramm zur lokalen subjektiven Verträglichkeit von Proparakain-POS[®] 0,5% Augentropfen.

Median (Rang 1 – 4)	2	
Modus (Rang 1 – 4)	2	
	Häufigkeiten absolut	Häufigkeiten prozentual (%)
sehr gut (1)	19	22,9
gut (2)	50	60,2
gerade ver- träglich (3)	10	12
schlecht ver- träglich (4)	4	4,8

Tab. 3 Median, Modus und Häufigkeiten bei der Verträglichkeitsbewertung.

4.1.2 Reizzustand der Augenoberfläche direkt nach Tropfung

45,8 Prozent der Studienteilnehmer gaben an, dass ihre Augenoberfläche unmittelbar nach Anwendung des Lokalanästhetikums keinen Reizzustand in Form einer vermehrten Rötung aufwies. Immerhin 36,1 Prozent der 83 Patienten bemerkten eine geringe Reaktion. Im Bereich der Rangzahl 2 für den geringen Reizzustand liegt auch der Median. Weiterhin war der Reizzustand für 9,6 Prozent der Probanden mäßig. In 6 Prozent der Fälle nahm die Reizung ein ausgeprägtes Maß an und in 2,4 Prozent wurde eine sehr starke Reaktion bzw. Rötung auf das Lokalanästhetikum bemerkt.

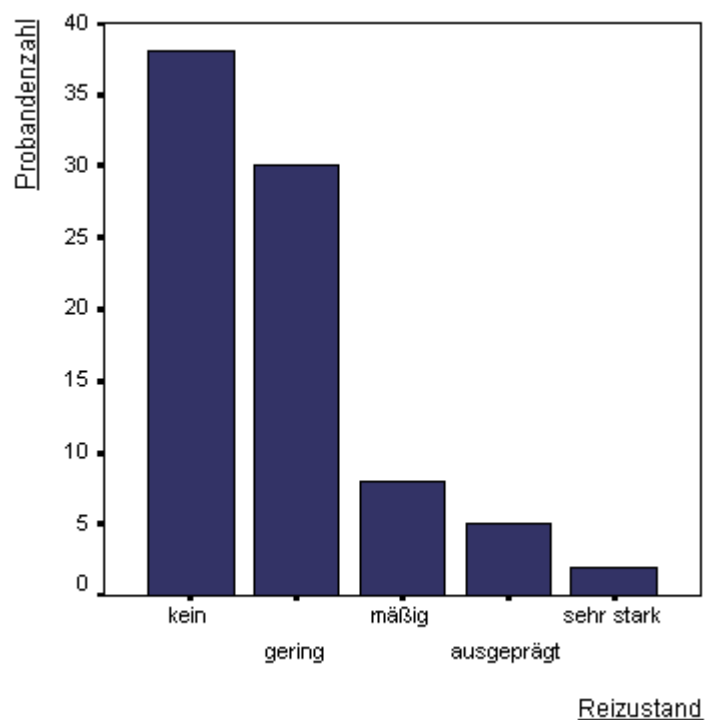


Abb. 12 Histogramm zum Reizzustand (Rötung) der konjunktivalen Augenoberfläche direkt nach Applikation von Proparacain-POS® 0,5% Augentropfen.

Median (Rang 1 – 5)	2	
Modus (Rang 1 – 5)	1	
	Häufigkeiten absolut	Häufigkeiten prozentual (%)
kein (1)	38	45,8
gering (2)	30	36,1
mäßig (3)	8	9,6
ausgeprägt (4)	5	6,0
sehr stark (5)	2	2,4

Tab. 4 Median, Modus und Häufigkeiten bei der Bewertung der vermehrten Injektion der konjunktivalen Gefäße direkt nach Tropfung.

4.1.3 Reizzustand eine Stunde nach Tropfung

Bei der Bewertung des Reizzustandes der Augenoberfläche nach einer Stunde liegen Median und Modus im Rangniveau 1, d.h. im Bereich von „kein“ Reizzustand. Von den 83 Befragten bemerkten 78,3% keine konjunktivale Rötung mehr. Einen geringen Reizzustand gaben 15,7 Prozent an. Für 3,6 Prozent hatte dieser ein mäßiges Ausmaß. Nach Angaben von 2,4 Prozent traten ausgeprägte Erscheinungen auf. Keiner der Probanden hatte nach einer Stunde noch unter einem „sehr stark“ geröteten Auge zu leiden.

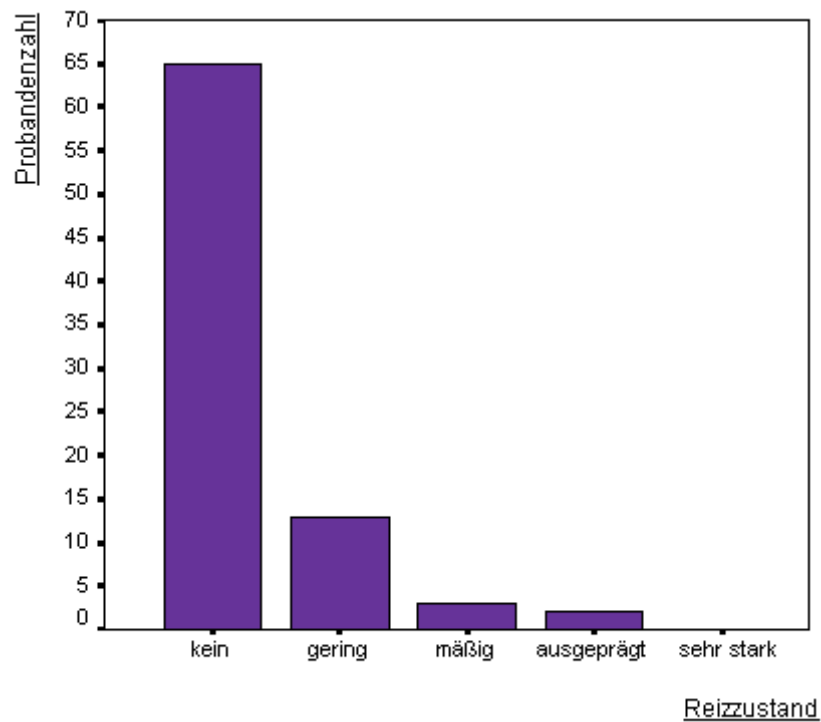


Abb. 13: Histogramm zum Reizzustand (Rötung) eine Stunde nach Verwendung von Proparacain-POS® 0,5% Augentropfen.

Median (Rang 1 – 5)	1	
Modus (Rang 1 – 5)	1	
	Häufigkeiten absolut	Häufigkeiten prozentual (%)
kein (1)	65	78,3
gering (2)	13	15,7
mäßig (3)	3	3,6
ausgeprägt (4)	2	2,4
sehr stark (5)	0	0

Tab. 5 Median, Modus und Häufigkeiten bei der Bewertung der konjunktivalen Rötung eine Stunde nach Tropfung.

4.1.4 Tränenfluss

Die subjektive Einstufung des Symptoms Tränenfluss auf der VAS ergab als geringsten Wert 0. Als maximaler Wert wurde 96 auf der Skala angegeben. Dieser Wert und andere werden im Boxplot als Ausreisser deklariert, da sie wie oben erwähnt, mehr als das 1,5-fache des Interquartilabstandes vom Median entfernt sind. Der Median liegt hier auf der 12. Das untere Quartil (Q₂₅) ist mit dem Wert 0, das obere Quartil (Q₇₅) mit 32 belegt.

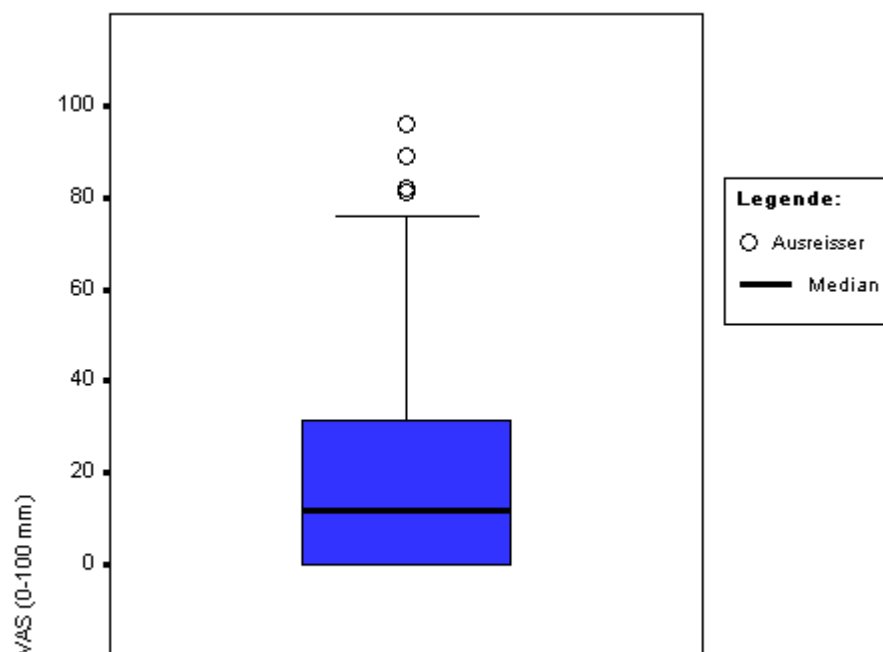


Abb. 14 Graphische Darstellung der Beurteilung des subjektiven Symptoms Tränenfluss im Boxplot.

Total	83
Minimum	0
Maximum	96
Median	12
Q ₂₅	0
Q ₇₅	32

Tab. 6 Statistische Lagemaße bei der Bewertung des Tränenflusses.

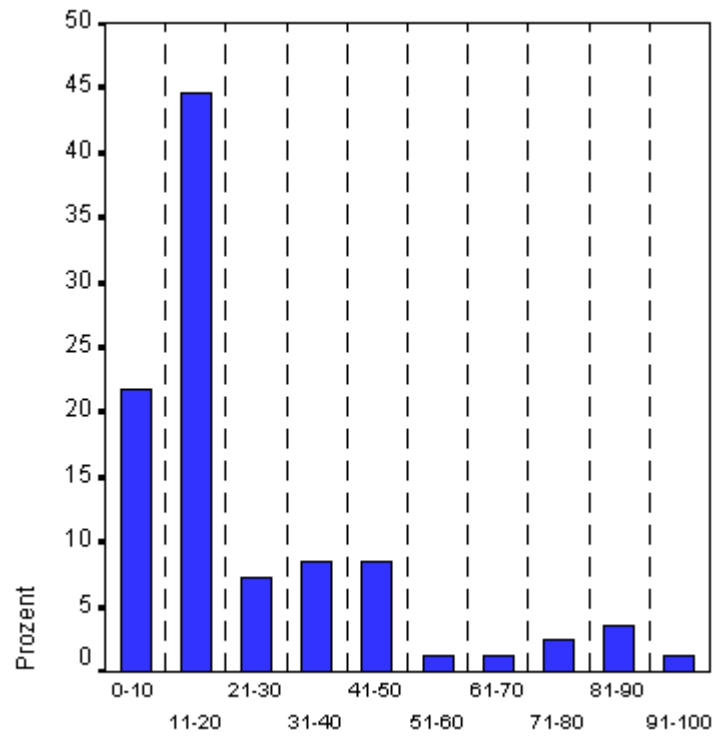


Abb. 15 Prozentzahl der Bewertungen für das subjektive Symptom Tränenfluss pro Dekade auf der VAS.

4.1.5 Druckgefühl

Der kleinste Wert, mit dem das Druckgefühl auf der VAS eingestuft wurde, ist 0. Als stärkster Wert wurde 70 angegeben. Unter den 83 Messwerten liegt der Median auf der 8. Das 25. Percentil beträgt 0 und das 75. Percentil beträgt 19.

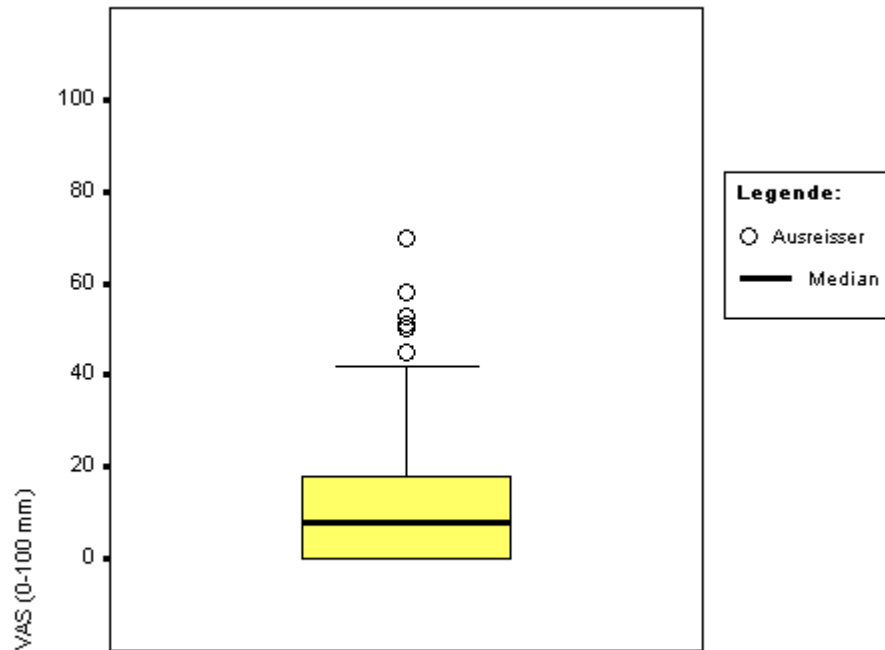


Abb. 16 Graphische Darstellung der Beurteilung des subjektiven Symptoms Druckgefühl im Boxplot.

Total	83
Minimum	0
Maximum	70
Median	8
Q ₂₅	0
Q ₇₅	19

Tab. 7 Statistische Lagemaße bei der Bewertung des Druckgefühls.

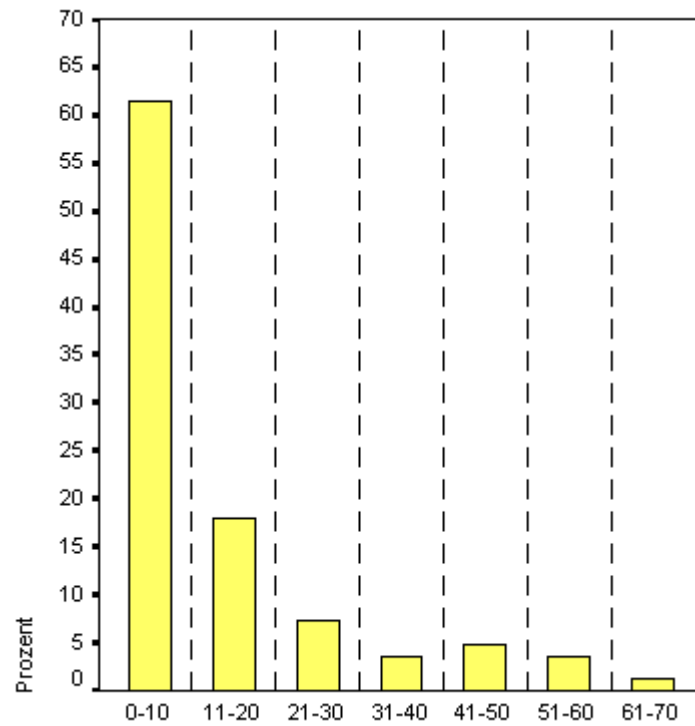


Abb. 17 Prozentzahl der Bewertungen für das subjektive Symptom Druckgefühl pro Dekade auf der VAS.

4.1.6 Brennen

Bei der Beurteilung der Stärke des subjektiven Symptoms „Brennen“ nach der Anwendung des Lokalanästhetikums liegt das Minimum der Werte bei 0 und als maximaler Wert wurde 92 auf der Skala abgetragen. Der Median beträgt 17. Das darunter liegende erste Quartil nimmt die Zahl 0 an, das oberhalb liegende Quartil liegt auf dem Messwert 41.

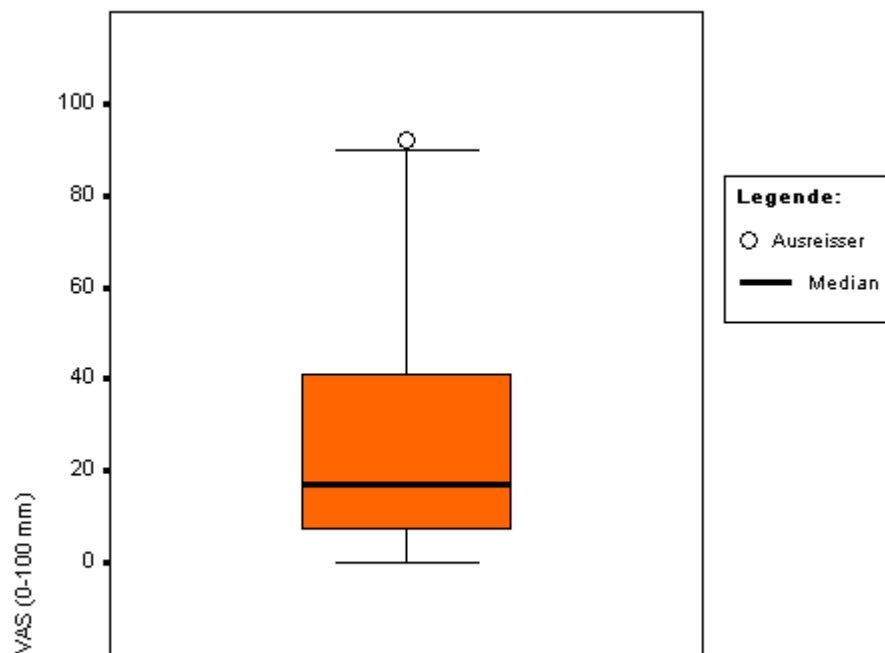


Abb. 18 Graphische Darstellung der Beurteilung des subjektiven Symptoms Brennen im Boxplot.

Total	83
Minimum	0
Maximum	92
Median	17
Q ₂₅	0
Q ₇₅	41

Tab. 8 Statistische Lagemaße bei der Bewertung des Brennens.

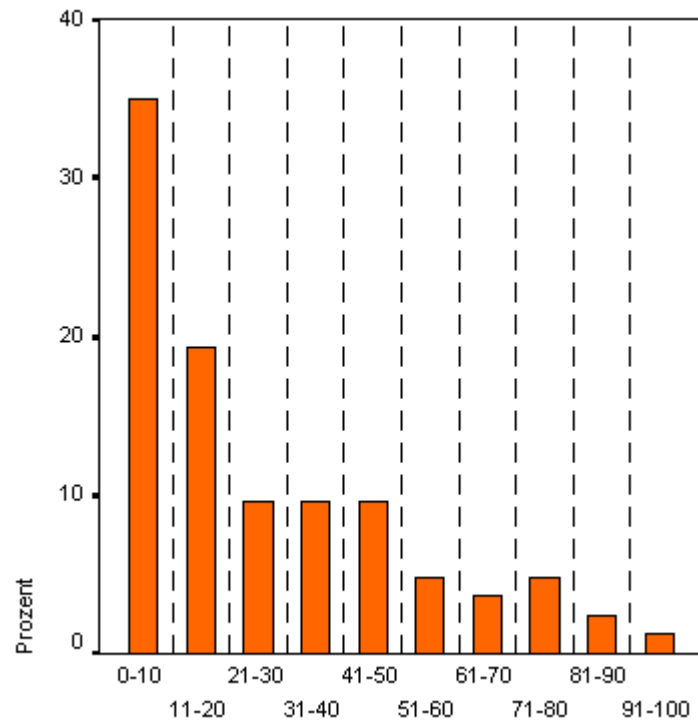


Abb. 19 Prozentzahl der Bewertungen für das subjektive Symptom Brennen pro Dekade auf der VAS.

4.1.7 Fremdkörpergefühl

Die Stärke des Fremdkörpergefühls nach Anwendung des Lokalanästhetikums wurde mit 0 (Minimum) bis 91 (Maximum) beschrieben. Im Median liegt hier die 7. Das 25. Perzentil ist ebenfalls 0. Das 75. Perzentil belegt die 17.

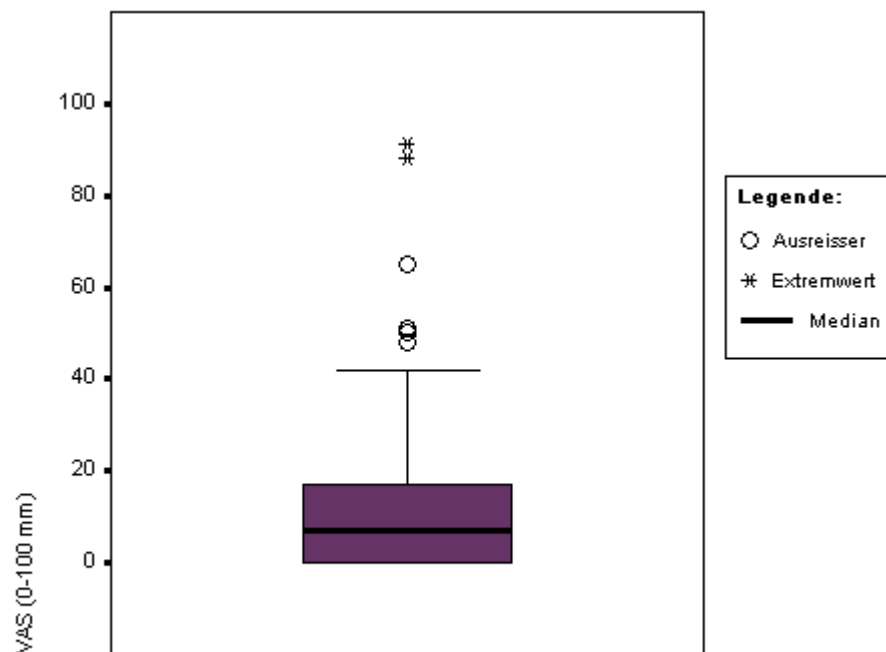


Abb. 20 Graphische Darstellung der Beurteilung des subjektiven Symptoms Fremdkörpergefühl im Boxplot.

Total	83
Minimum	0
Maximum	92
Median	17
Q ₂₅	0
Q ₇₅	41

Tab. 9 Statistische Lagemaße bei der Bewertung des Fremdkörpergefühls.

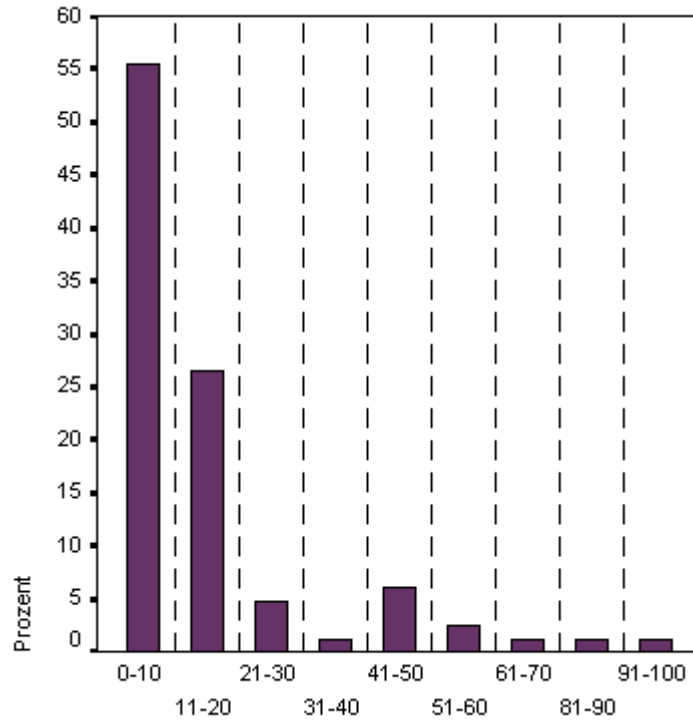


Abb. 21 Prozentzahl der Bewertungen für das subjektive Symptom Fremdkörpergefühl pro Dekade auf der VAS.

4.1.8 Schleimbildung

Anhand der VAS wurde das Auftreten bzw. Ausmaß einer Schleimbildung am geringsten mit 0 und maximal mit 52 bewertet. Den Median stellt die 2 dar. Das untere Quartil (Q25) ist mit dem Wert 0, das obere Quartil (Q75) mit 11 belegt.

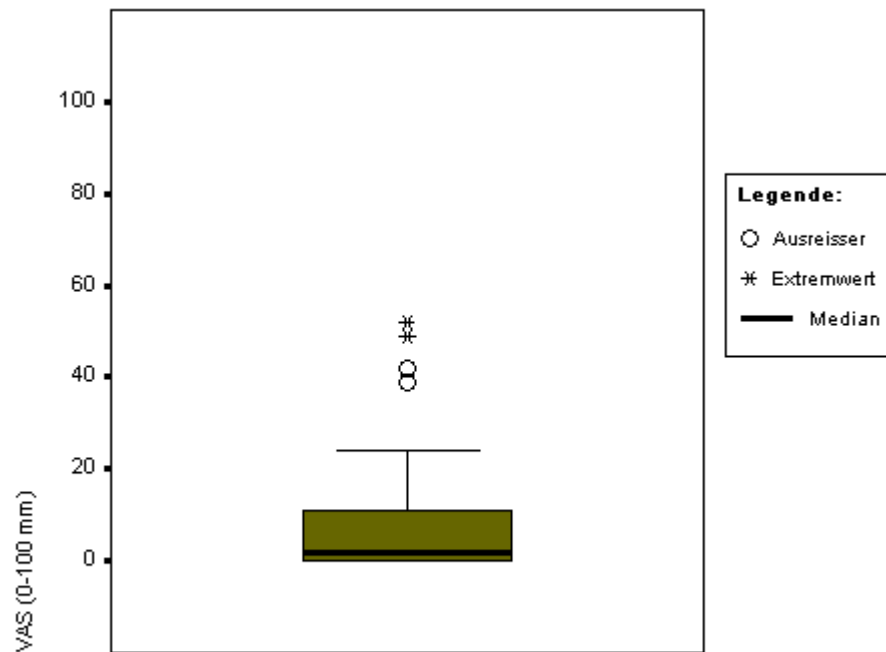


Abb. 22 Graphische Darstellung der Beurteilung des subjektiven Symptoms Schleimbildung im Boxplot.

Total	83
Minimum	0
Maximum	52
Median	2
Q ₂₅	0
Q ₇₅	11

Tab. 10 Statistische Lagemaße bei der Bewertung der Schleimbildung.

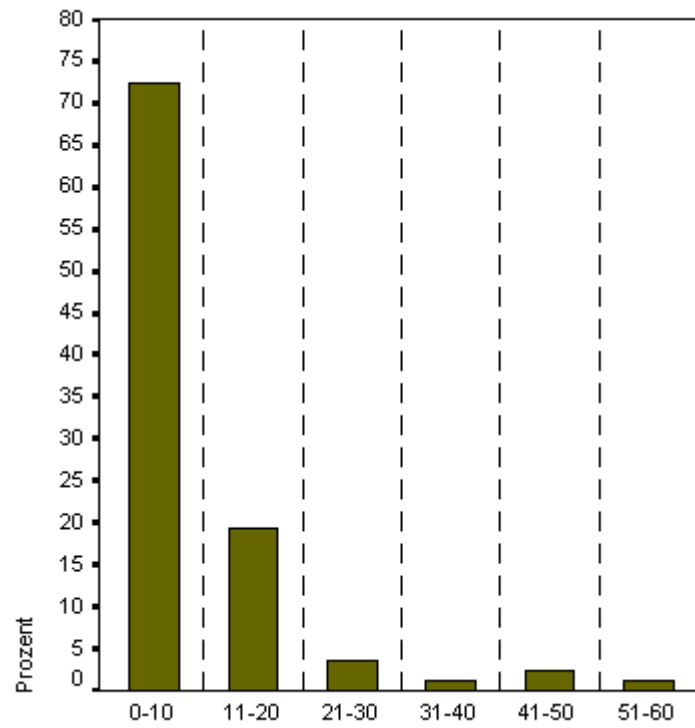


Abb. 23 Prozentzahl der Bewertungen für das subjektive Symptom Schleimbildung pro Dekade auf der VAS.

4.1.9 Juckreiz

Der Minimalwert der Einstufung des Juckreizes auf der VAS ist 0. Der stärkste Wert, der von den 83 Studienteilnehmern angegeben wurde, ist die 94. Unter den gesamten Messwerten liegt der Median auf der 6. Das darunter liegende erste Quartil nimmt die Zahl 0 an, das oberhalb liegende Quartil liegt auf dem Messwert 18.

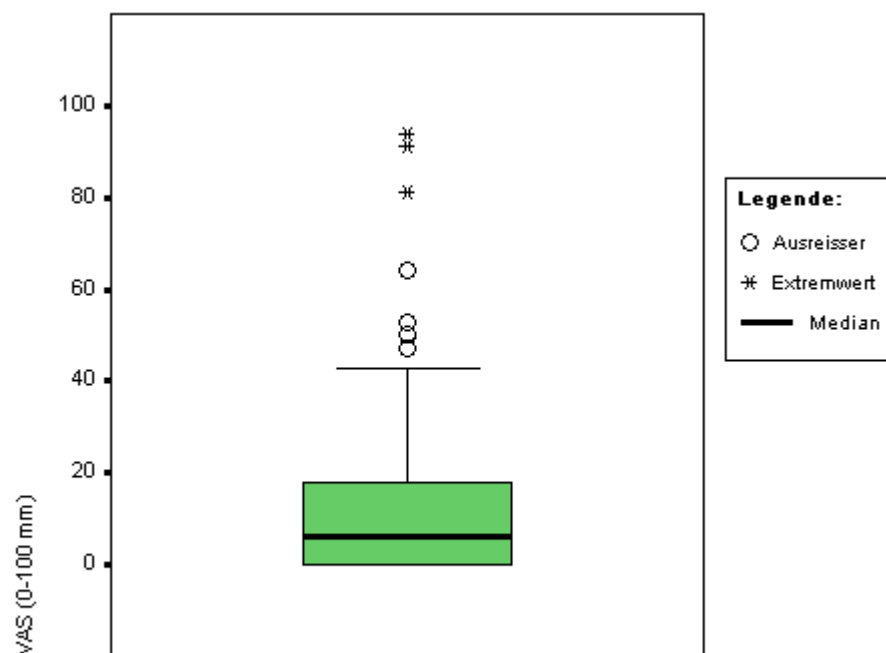


Abb. 24 Graphische Darstellung der Beurteilung des subjektiven Symptoms Juckreiz im Boxplot.

Total	83
Minimum	0
Maximum	94
Median	6
Q ₂₅	0
Q ₇₅	18

Tab. 11 Statistische Lagemaße bei der Bewertung des Juckreizes.

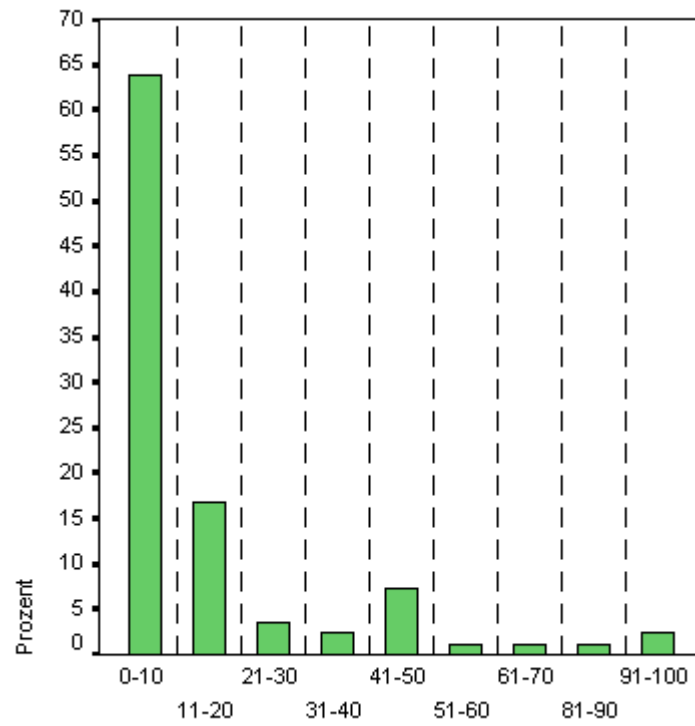


Abb. 25 Prozentzahl der Bewertungen für das subjektive Symptom Juckreiz pro Dekade auf der VAS.

4.1.10 Schmerzen

Die subjektive Beurteilung der Schmerzen nach Anwendung des Präparates reichte von 0 bis zum Maximalwert 73. In der Reihe der Zahlenwerte liegt der Median auf der 4. Auf dem ersten Quartil befindet sich die 0 und dem zweiten Quartil entspricht die 13.

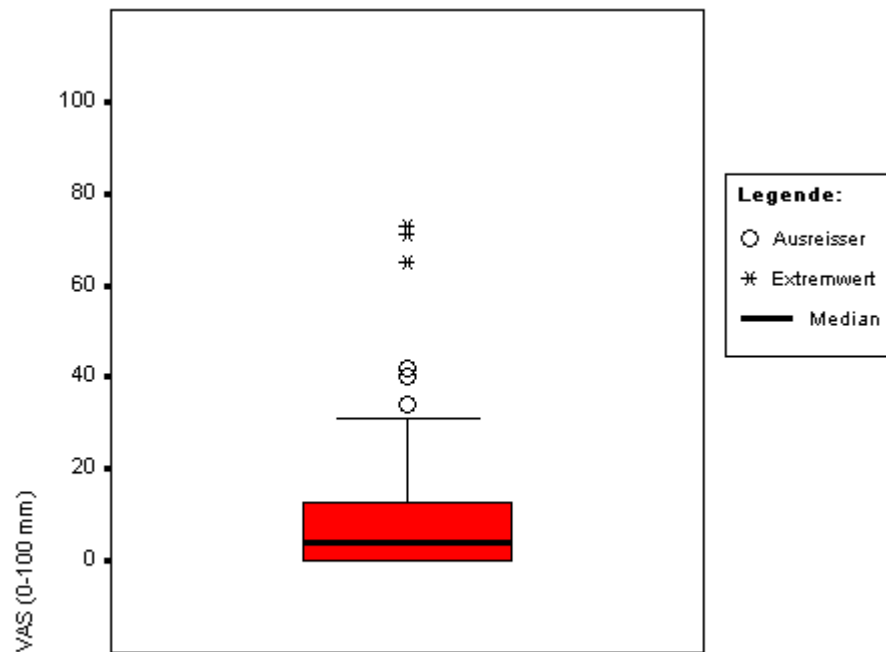


Abb. 26 Graphische Darstellung der Beurteilung des subjektiven Symptoms Schmerzen im Boxplot.

Total	83
Minimum	0
Maximum	73
Median	4
Q ₂₅	0
Q ₇₅	13

Tab. 12 Statistische Lagemaße bei der Bewertung der Schmerzen.

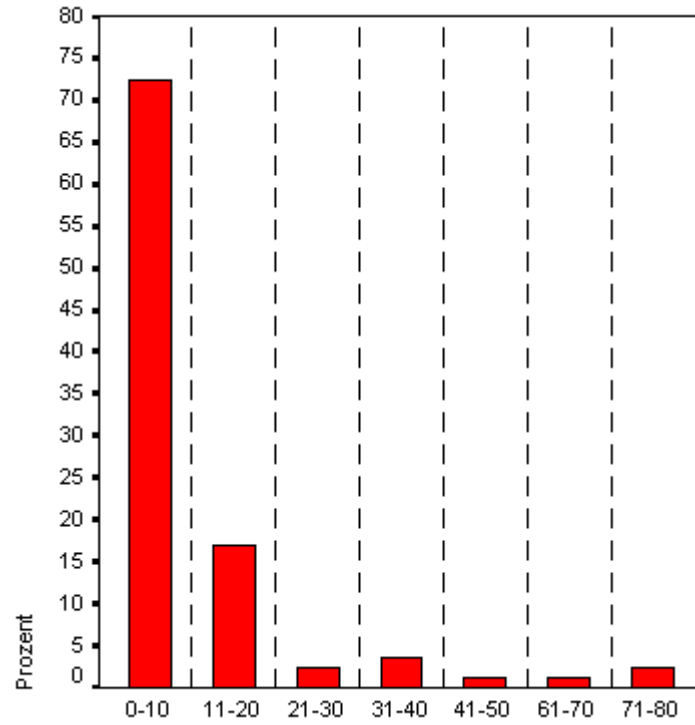


Abb. 27 Prozentzahl der Bewertungen für das subjektive Symptom Schmerzen pro Dekade auf der VAS.

4.2 Zusammenfassende Beschreibung und graphische Darstellung der Ergebnisse

Im Rahmen einer prospektiven Studie zur regelmäßigen und selbständigen Augeninnendruckmessung wurde ein standardisierter Fragebogen zur Bewertung der lokalen subjektiven Symptome bei der Tropfanästhesie an 100 Teilnehmer ausgegeben. In der vorliegenden Untersuchung konnten 17 dieser Fragebögen wegen fehlerhafter Angaben oder Einbehaltens durch die Probanden nicht ausgewertet werden.

Die Ergebnisse belegen, dass die lokale Betäubung am Auge von allen Glaukumpatienten selbst ohne schwerwiegende Begleiterscheinungen durchführbar war. Bezüglich der subjektiven lokalen Symptome gaben die Studienteilnehmer nach Anwendung von Proparacain-POS® 0,5% Augentropfen teils keine oder mäßige, in Einzelfällen auch ausgeprägte Reaktionen an. Bei keinem der Patienten führten die subjektiven Symptome zu einem Abbruch der Applikation des Lokalanästhetikums bzw. der Messung oder zu einer schlechten Gesamtbewertung der Verträglichkeit durch die Studienteilnehmer. Die subjektiven lokalen Beschwerden traten in der Regel nur kurzzeitig auf und waren schnell reversibel.

Mehr als ein Dreiviertel der befragten Patienten stufte die allgemeine Verträglichkeit der Studienmedikation als „gut“ bzw. auch als „sehr gut“ ein. Dabei überwiegt die „gute“ Verträglichkeit des Präparates. Bei der Frage nach dem allgemeinen Reizzustand der Augenoberfläche unmittelbar bzw. eine Stunde nach der Tropfung empfand fast die Hälfte aller Befragten „keinen“ Reizzustand. Etwa jeder zehnte Teilnehmer berichtete über eine „mäßige“ Reizung der Augenoberfläche, die nach der Applikation durch das Lokalanästhetikums ausgelöst wurde. Nach Ablauf einer Stunde hatten weniger als ein Viertel noch unter einem gerötetem Auge zu leiden.

Bei der Bewertung der in Abbildung 28 graphisch dargestellten Symptome stehen „Brennen“ und „Tränenfluss“ im Vordergrund. Die Mehrheit der Bewertungen bewegt sich insgesamt in der unteren Hälfte der Skala zwischen keiner und stärkster Beeinträchtigung (abgelesen auf einer metrischen Skala von 0 bis 100 mm). 75 Prozent der Messwerte für das Symptom „Brennen“ befinden sich auf dieser Skala im Bereich zwischen 0 und 41. Am geringsten ausgeprägt ist die Schleimbildung. Dreiviertel der Angaben zur Ausprägung dieses Symptoms liegen zwischen 0 und 11. Die übrigen Begleiterscheinungen

Juckreiz, Druck- und Fremdkörpergefühl wurden nach Angaben der Studienteilnehmer in ihrer Ausprägung ähnlich intensiv empfunden.

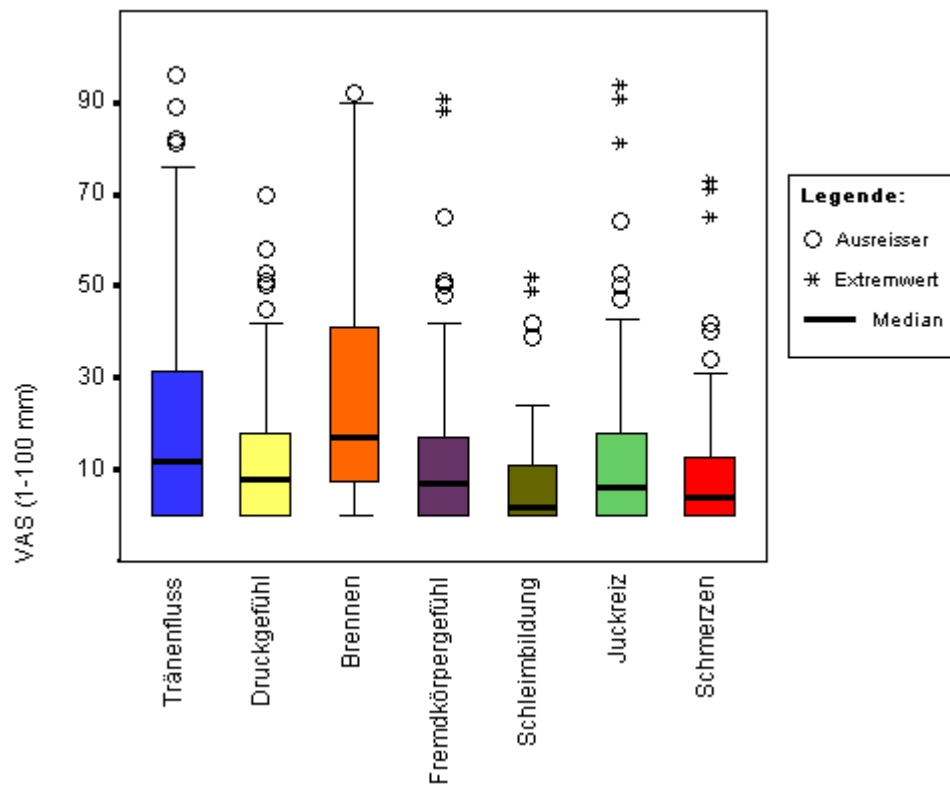


Abb. 28 Graphisch dargestellter Vergleich der Bewertung der subjektiven Symptome.

5 Diskussion

Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit war, wie die Beurteilung der lokalen Verträglichkeit des Lokalanästhetikums Proparacain-POS[®] 0,5% Augentropfen bei der Selbsttonometrie durch die Teilnehmer einer Telemedizinstudie an der Universitäts-Augenklinik in Greifswald subjektiv beurteilt wird. Es sollten Rückschlüsse auf das Gefahrenpotential gewonnen werden und mögliche Nebenwirkungen durch die Selbstmedikation mit einem Lokalanästhetikum eingeschätzt werden.

Das betäubend wirkende Präparat Proparacain-POS[®] 0,5% Augentropfen gehört seit 1978 zum Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten in der Augenheilkunde (Fachinformation der Ursapharm Arzneimittel GmbH). Mit der Erprobung und Durchführung der Selbstmessung des Augeninnendrucks - der Selbsttonometrie -, die in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen hat, ist auch das Anwendungsgebiet für lokale Oberflächenanästhetika um eine Indikation reicher geworden. Bislang hat jedoch nur ein topisches Anästhetikum vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte nach eigenem Kenntnisstand eine spezielle Zulassung für die Anwendung bei der Selbsttonometrie erhalten.

Für eine häufige Überwachung des intraokularen Druckes und des Blutdruckes bei Glaukompatienten spricht nicht nur der bedeutende medizinische Aspekt der Bestimmung des okularen Perfusionsdruckes, welcher prognostische Aussagen zum Krankheitsverlauf zulässt. Es ist ebenso notwendig, das Verständnis und Verantwortungsbewusstsein der Patienten für ihre Erkrankung zu fördern, um unter anderem eine höhere Therapieeffizienz zu erreichen. Darüber hinaus soll durch die Selbsttonometrie wie bei den Hypertonikern und Diabetespatienten, die regelmäßig Blutdruck- bzw. Blutzuckerkontrollen durchführen, die Compliance der Betroffenen verbessert werden (Franz 2005, Draeger und Groenhoff 1990). Auf den Trend einer deutlichen Zunahme der Eigenverantwortung eines Patienten für seine Gesundheit weist die Studie "Healthcare in 2020: a vision of the future" des Unternehmens „Health Consumer Powerhouse“ hin (Spielberg 2006). Nach einer Befragung von europäischen Patientenorganisationen wird davon ausgegangen, dass Erkrankte in den kommenden Jahren stärker in Entscheidungen über ihre Gesundheit mit einbezogen werden möchten und sich eigenverantwortlich an Maßnahmen für ihr gesundheitliches Wohlbefinden beteiligen würden.

Indessen wird die bei der Selbsttonometrie notwendige Selbstmedikationen mit Lokalanästhetika durch Krankenkassen und den Medizinischen Dienst der Krankenkassen immer noch kritisch angesehen. Die Geräteausstattung mit einem Selbsttonometer wird durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen mitunter mit der Begründung abgelehnt, dass die Lokalanästhesie das Patientenauge schädigen könnte. In einem Auszug aus einem Gutachten aus dem Jahr 2005, welches bezüglich eines Kostenübernahmeantrages seitens eines Patienten an dessen Krankenkasse angefertigt wurde, heisst es: ‚Ein für die Messung mit dem Selbsttonometer erforderliches Lokalanästhetikum gehört nicht in die Hand eines Patienten. Die Abgabe eines Lokalanästhetikums wird als kontraindiziert anzusehen sein, da bei Hornhautverletzungen Folgen für das Auge entstehen können. Diese Verletzungen werden durch die Anästhesie nicht bemerkt.‘ Da eine immer größer werdende Anzahl von Glaukompatienten die Selbsttonometrie durchführen soll, ist jedoch eine sachliche Argumentation aller Akteure im Gesundheitswesen Voraussetzung für eine Anpassung der Indikationsliste, die für den klinisch tätigen Augenarzt von großer Bedeutung ist.

Es wurden deshalb 100 Teilnehmer einer prospektiven Studie zur regelmäßigen und selbständigen Augeninnendruckmessung mittels eines standardisierten Fragebogens zur Bewertung der lokalen subjektiven Symptome bei der Tropfanästhesie befragt. 83 Fragebögen konnten in die vorliegende Arbeit mit einbezogen und ausgewertet werden.

Zur Selbstmedikation mit einem Lokalanästhetikum für eine erfolgreiche Augeninnendruckmessung über einen längeren Zeitraum ist bei der Literaturrecherche keine prospektive Studie gefunden worden. In den wenigen Publikationen der jüngeren Zeit, welche sich unter anderem mit der qualitativen Untersuchung von subjektiven Beschwerden, die durch Lokalanästhetika bei der Applikation am Auge verursacht werden, beschäftigten, wurden unterschiedliche Präparate miteinander verglichen. Literatur zu dieser Fragestellung aus den Fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts sind zum vergleichenden Diskurs wenig geeignet, da den damaligen Untersuchern erst später eingeführte wissenschaftlich standardisierte bzw. reproduzierbare Methoden noch nicht zur Verfügung standen (Lawrenson et al. 1998).

Die Auswertung der Daten über die subjektive Bewertung der Lokalanästhesie aus dieser Telemedizinstudie spricht generell für eine gute lokale Verträglichkeit von Proparacain-

POS[®] 0,5% Augentropfen. Die Beurteilung der subjektiven Einzelsymptome anhand der VAS ließ insgesamt auf keinerlei schwerwiegende Begleiterscheinungen schließen. Durchschnittlich markierte mehr als ein Drittel der Probanden ihre subjektive Empfindung in der unteren Hälfte der Skala, d.h. im Bereich von 0 bis 50. Untersuchungsergebnisse aus der Literatur bestätigen dieses Ergebnis. Lawrenson et al. (1998) stellten bei einer vergleichenden Untersuchung der lokalen Verträglichkeit von Proparacain, Oxybuprocain und Amethocain fest, dass Proparacain besser von den Patienten toleriert wird, als die beiden anderen Lokalanästhetika. Auf einer 10-Punkte-Skala des Missempfindens lag die subjektive Bewertung für Proparacain bei der Zahl 3. Angesichts der lokalen Verträglichkeit, die in der vorliegenden Arbeit durchschnittlich als gut eingeschätzt wurde, sind die Ergebnisse miteinander vergleichbar.

Shafi und Koay untersuchten 1998 in einer maskierten Doppelblind-Studie mittels Rangskala und Visueller Analog Skala neben der subjektiven Schmerzdauer die Intensität des Schmerzes bei der Applikation von Proparacain und Amethocain. Beide Methoden ergaben die bessere Bewertung von Proparacain. 75 Prozent der Probanden berichteten über eine schmerzfreie Applikation. 81 Prozent stuften die empfundenen Schmerzen auf der VAS zwischen 0 und 10 ein. In einer Studie von Jauregui et al. (1980) bemerkten 80 Prozent der Studienteilnehmer gar keine oder eine leichte schmerzhaftige Reaktion auf die lokale Betäubung mit Proparacain. Das subjektive Symptom Schmerzen wurde in vorliegender Arbeit von 73 Prozent mit Werten zwischen 0 und 10 ebenfalls als gar nicht bzw. gering ausgeprägt bewertet. Außerdem beobachteten Jauregui et al. die konjunktivale Rötung an Patienten, bei denen Proparacain appliziert wurde. Entgegen den Ergebnissen dieser Telemedizinstudie, die unterschiedlich ausgeprägte Reizungserscheinungen bei allen Studienteilnehmern zeigen, berichtet Jauregui et al. nur über 5,3 Prozent von Probanden, die unter einer vermehrten Rötung der Konjunktiva litten. Allerdings wurde diese Nebenerscheinung nicht wie in der vorliegenden Untersuchung von den Patienten selbst subjektiv beurteilt.

Birchall und Kumar (2001) belegten in einer maskierten Doppelblind-Studie die Überlegenheit von Proparacain gegenüber Lignocain bezüglich der Ausprägung und der Dauer der subjektiven Beschwerden nach der Applikation. Sie konnten Außerdem eine Erleichterung und schnellere Durchführung der Tonometrie durch die gute Verträglichkeit von Proparacain zeigen. Auf einer VAS lag der Grad des Missempfindens im Median bei 10.

In vorliegender Arbeit beträgt der Median für das subjektive Symptom Schmerz 4. Der Median für das Einzelsymptom Brennen liegt auf der 17. Anhand der Gegenüberstellung dieser statistischen Maßzahlen für die subjektiven Symptome lassen sich auch hier vergleichbare Ergebnisse feststellen.

In einem Vergleich der Wirkung von Proparacain und Benoxinat am Auge durch Yeung et al. (2000) wurde unter anderem festgestellt, dass die Applikation des Letzteren von knapp der Hälfte des Studienkollektivs als unangenehmer und von nur einem Drittel als vergleichbar mit der Anwendung von Proparacain empfunden wird. Diese Aussage unterstreicht, dass Proparacain ein gut verträgliches Lokalanästhetikum ist.

Im Rahmen der oben bereits erwähnten zytomorphologischen Studie zur lokalen Verträglichkeit von Proparacain-POS[®] 0,5% Augentropfen an der Greifswalder Universitäts-Augenklinik im Jahre 2004 wurde der Nachweis der vergleichbaren Verträglichkeit des Wirkstoffes Proparacain (Proxymetacainhydrochlorid) gegenüber einem Placebo erbracht. Die zytomorphologischen Ergebnisse ließen lichtmikroskopisch keinen unterschiedlichen Einfluss von Proparacain-POS[®] 0,5% Augentropfen im Vergleich zur geprüften wirkstofffreien Lösung auf die konjunktivale Epitheloberfläche des menschlichen Auges erkennen. Aus klinischen Untersuchungen ist bekannt, dass die Impressionszytologie Mikroveränderungen an einzelnen Epithelzellen oder Zellverbänden bereits nachweisen kann, wenn sie der spaltlampenbiomikroskopischen Beurteilung des Augenarztes noch entgehen (Klinischer Abschlussbericht 2005). Zytotoxische Effekte des Wirkstoffes Proxymetacainhydrochlorid konnten innerhalb der damaligen Studie lichtmikroskopisch nicht beobachtet werden. Allerdings ist bekannt, dass sich irreversible elektronenmikroskopisch sichtbare Schäden am Hornhautepithel der Kornea manifestieren (Brewitt 1978). Die zytomorphologische Studie untersuchte auch die Bewertung der subjektiven Symptome. Die Beurteilung der lokalen Verträglichkeit wurde von der deutlich kleineren Anzahl von 17 Probanden mittels einer VAS abgegeben. Die Gegenüberstellung der statistischen Auswertungen zeigt eine nahezu identische Wertung. Wie auch in der vorliegenden Untersuchung wurde die subjektive Empfindung „Brennen“ am häufigsten hervorgehoben.

Die zytomorphologische Studie zur lokalen Verträglichkeit von Proparacain sowie auch die vorliegende Arbeit entsprechen damit in ihren objektiv messbaren Ergebnissen auch

den zahlreichen klinischen Einzelfallbeobachtungen über eine relativ gute lokale Verträglichkeit von Proparacain. So fanden z.B. Birchall und Kumar (2001), Yeung et al. (2000) oder Shafi und Koay (1998), dass Proparacain von Patienten hinsichtlich der subjektiven Verträglichkeit besser als andere Lokalanästhetika bewertet wird, da es z.B. ein vergleichsweise weniger brennendes Gefühl bei der Instillation hervorruft. Eine Reduzierung der Beschwerden während der Verwendung eines topischen Betäubungsmittels in den Bindehautsack wäre laut einer Studie von Brady et al. (1994) durch Verdünnung von Proparacain mit Kochsalzlösung möglich. Die Reduzierung der Konzentration von 0,5-%igem Proparacain auf eine 0,03%ige Lösung und das Eintropfen eines Tropfens dieser Verdünnungsstufe eine Minute vor Einbringen eines Tropfens der 0,5 %igen Ausgangskonzentration vermag das Einträufeln noch erträglicher zu machen bzw. unangenehmen Begleitsymptomen vollkommen zu beseitigen.

Trotz vieler positiver Untersuchungsergebnisse, die eine gute Oberflächenverträglichkeit belegen, darf die Gefahr einer Schädigung des Korneaepithels durch lokale Betäubungsmittel jedoch nicht bagatellisiert werden. Die Beeinträchtigungen der Kornea wurden von anderen Autoren auf verschiedene Art und Weise untersucht. Eine Studie (Nam et al. 2006) beschreibt die Dickenzunahme der Kornea nach Kontakt mit Lokalanästhetika, wobei Hornhautschäden von Herse und Siu (1992) auch von der Anzahl der applizierten Tropfen abhängig gemacht wird. Elektronenmikroskopische Untersuchungen und Spaltlampenmikroskopie zeigten bei wiederholter Applikation Desquamationen des Korneaepithels, Abnahme der Mikrovilli, Veränderungen des Zytoskeletts oder eine verzögerte Heilung bei Korneaverletzungen (Liu et al. 1993, Dass et al. 1988).

Die Aufklärung des Patienten über die Folgen einer nicht indikationsgerechten und dosierten Anwendung muss in Hinblick auf mögliche Folgeschäden für das Auge gesichert sein. Mit dieser Vorgabe kann die Selbstmedikation von Proparacain-POS® 0,5% als vorbereitende Maßnahme zur Durchführung der Selbsttonometrie durch den Patienten befürwortet werden.

Die Kontrolle der bestimmungsgemäßen Verwendung lokaler Betäubungsmittel sollte maßgeblich dem untersuchenden Augenarzt obliegen. Es ist davon auszugehen, dass trotz der Augendruckkontrollen durch den Glaukompatienten selbst regelmäßige Kontrolltermine beim Augenarzt wahrgenommen werden. In der klinischen Studie, die dieser Arbeit

zugrunde liegt, wurden alle Patienten zusätzlich zu ihren Untersuchungsterminen beim niedergelassenen Augenarzt und halbjährlich im Studienzentrum in der Universitäts-Augenklinik ophthalmologisch untersucht. Alle Studienteilnehmer wurden sorgfältig in die Anwendung des Lokalanästhetikums eingewiesen. Sie wurden über Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz vor einer unbemerkten mechanischen Schädigung der Hornhaut, z.B. beim Wischen über das Auge bei aufgehobener Sensibilität, aufgeklärt. Bei keinem der Probanden gab es bei der klinischen Erst-, Zwischen- oder Abschlussuntersuchung objektive Anzeichen einer geschädigten Augenoberfläche bzw. den Verdacht auf missbräuchliche Anwendung. In einem Erfahrungsbericht des technischen Mitarbeiters des Telemedizin-Projektes heisst es, dass die Patienten durch den sparsamen Verbrauch der Studienmedikation teilweise sogar Packungen zurückgaben. In keinem Fall wurde Betäubungsmittel nachgefordert. Bei der Anwendung gingen alle Probanden vorsichtig und akkurat vor. Dies lässt auf einen gewissenhaften Umgang mit dem Lokalanästhetikum schließen.

In der Literatur sind Fälle einer missbräuchlichen Anwendung von Lokalanästhetika bei vorherigem Trauma nach Operation oder Verletzung beschrieben worden (Kim et al. 1997, Varga et al. 1997, Rocha et al. 1995). Die Patienten litten unter nicht heilenden epithelialen Defekten, Hornhautentzündungen oder Ulzerationen, begleitet von massiven Schmerzen. Bei dem Versuch, diese Beschwerden mit einem Lokalanästhetikum zu lindern, tritt anfänglich eine Besserung ein. Die Schmerzen setzen aber immer wieder erneut ein, so dass die Betäubungsmittel ständig wiederholt angewendet werden. Unangenehme lokale Begleiterscheinungen, die bei der Applikation am Auge auftreten können, werden wegen der bereits bestehenden Schmerzen gar nicht bemerkt.

Um die Gefahr von Keratopathien und Wundheilungsstörungen zu verhindern, werden vom Augenarzt grundsätzlich keine Lokalanästhetika bei oberflächlichen Schädigungen des Auges verschrieben. In seltenen Fällen werden sie in Größenordnungen von ein oder zwei Ophtiolen, die nur wenige Tropfen enthalten, verordnet. Eventuelle Diebstähle von oberflächenbetäubenden Medikamenten im Untersuchungszimmer kommen vor (Rosenwasser 1990), sind aber Ausnahmen. Wahrscheinlich ist deshalb, wie Ardjomand (2002) betont, die Schädigung des Auges durch die missbräuchliche Anwendung von Lokalanästhetika ein seltenes Krankheitsbild.

Es liegen also bei der oberflächlichen Betäubung des verletzten Auges und der Anwendung von Lokalanästhetika im Rahmen der Selbsttonometrie vollkommen unterschiedliche Ausgangssituationen vor. Bei Verletzungen neigt der Patient zur wiederholten Anwendung des Lokalanästhetikums, um so schnell wie möglich Schmerzfreiheit zu erlangen. Allerdings behindert er dadurch gleichzeitig die Wundheilung. Der Glaukoma-patient hingegen verwendet das Lokalanästhetikum zwangsläufig um die Augendruckmessung korrekt durchführen zu können. Die Medikation wird dabei initial nicht als angenehm empfunden, wie auch die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen. Für den Glaukomekranken besteht demzufolge keine Motivation, das Lokalanästhetikum häufiger, als in Zusammenhang mit der Messung des Augeninnendruckes notwendig, einzusetzen.

Damit wird die Annahme bestätigt, dass die Gefahr der missbräuchlichen Anwendung auf Grund der häufig auftretenden, meist leicht ausgeprägten lokalen Begleiterscheinungen wie Brennen oder Tränenfluss, in der klinischen Praxis als unbedeutend angesehen werden kann. Insgesamt ist die häusliche Medikation mit einem Lokalanästhetikum im Rahmen der Selbsttonometrie ohne klinisch relevante Komplikationen durchführbar.

6 Zusammenfassung

In der Diagnostik und Therapie des Glaukoms gewinnt die Selbsttonometrie, d.h. die eigenständige Messung des Augeninnendruckes mit Hilfe eines automatischen Tonometers durch den Glaukompatienten selbst an Bedeutung. Die kontinuierliche, praxis- und ambulanzenunabhängige Messung sowie Erstellung von 24-Stunden-Profilen des intraokularen Druckes machen die Entdeckung von Spitzendruckwerten möglich. Weiterhin können anhand der Druckkurven prognostische Aussagen hinsichtlich des Krankheitsverlaufes getroffen werden. Um die Augenoberfläche für den Messvorgang mit dem Selbsttonometer unempfindlich zu machen, ist die Applikation eines Tropfens lokalen Betäubungsmittels in den Bindehautsack des zu messenden Auges notwendig.

Es ist bekannt, dass bei der Anwendung von Lokalanästhetika am Auge zum Teil unangenehme lokale Begleitsymptome, wie z.B. Brennen oder Juckreiz, auftreten können. Über die epitheltoxische Wirkung von topischen Betäubungsmitteln bei unkontrolliertem und nicht indikationsgerechtem Gebrauch nach vorangegangenen Augenverletzungen wurde berichtet. In der vorliegenden Arbeit soll sowohl die Verträglichkeit der Lokalanästhesie als auch die mögliche Gefahr einer unkontrollierten Daueranwendung im Rahmen der Selbsttonometrie evaluiert werden.

An der Greifswalder Universitäts-Augenklinik waren Glaukomekrankte für ein Jahr in eine prospektive Studie zur regelmäßigen Selbsttonometrie involviert. Für die vorliegende Arbeit wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens Angaben von 83 Patienten über die subjektive lokale Verträglichkeit eines Lokalanästhetikums und die Ausprägung der subjektiven Einzelsymptome Tränenfluss, Druckgefühl, Brennen, Fremdkörpergefühl, Schleimbildung, Juckreiz und Schmerzen erhoben. Die Beurteilung der Verträglichkeit und des Reizzustandes am Auge erfolgte anhand einer mehrstufigen Rangskala von „sehr gut“ bis „schlecht“ bzw. „kein“ bis „sehr stark“. Die subjektiven Einzelsymptome wurden von den Probanden auf einer Visuellen Analog Skala bewertet.

Die Auswertung der Ergebnisse ergab, dass die Selbstmedikation mit Lokalanästhetika von den Patienten durchschnittlich als gut verträglich empfunden wird. Die Applikation erfolgte ohne wesentliche lokale Begleit- bzw. Reizungserscheinungen. Direkt nach der Tropfung litt etwa die Hälfte der Probanden unter geröteten Augen. Der Reizzustand ließ bei mehr als Dreiviertel der Patienten innerhalb einer Stunde nach. 91,5 Prozent der be-

fragten Glaukumpatienten beurteilten die Einzelsymptome auf der Visuellen Analog Skala im Bereich von keiner bis mittlerer Intensität. Am schwerwiegendsten kamen laut subjektiver Bewertung die Symptome „Brennen“ mit einem Maximalwert von 94 sowie „Tränenfluss“ mit 96 zur Ausprägung. Die Schleimbildung hatte das geringste Ausmaß. Zu fast Dreiviertel lag die Beurteilung dieses Symptoms auf der VAS zwischen 0 und 11. Die weiteren Begleiterscheinungen Juckreiz, Druck- und Fremdkörpergefühl unterschieden sich in der subjektiven Beurteilung kaum.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Selbstmedikation mit Lokalanästhetika im Rahmen der Selbsttonometrie bei ungeschädigter Augenoberfläche ohne Einschränkungen durchgeführt werden kann. Die Anwendung durch den Glaukumpatienten setzt allerdings voraus, dass Routinekontrollen beim Augenarzt im Umfang der Empfehlungen durch die Fachgesellschaften wahrgenommen werden. Da die Betäubung des unverletzten Auges kurzzeitig mit leichten bis mäßigen lokalen Reizungen an der Konjunktiva einhergeht, ist die Gefahr des Missbrauchs von lokalen Betäubungsmitteln wie beispielsweise bei der Daueranwendung infolge manifester Augenoberflächenverletzungen nicht gegeben. In jedem Fall sollte die Aufklärung über die bestimmungsgemäße Anwendung der Lokalanästhetika von ärztlicher Seite dokumentiert werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Ardjomand N, Faschinger C, Haller-Schober EM: Nekrotisierende ulzerierende Keratopathie nach Lokalanästhetikamissbrauch. Ein klinisch-pathologischer Fallbericht. *Ophthalmologe*. 2002; 99 (11): 872-875
2. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K: Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000; 9 (2): 134-142
3. Bandmann HJ, Breit R, Mutzeck E: Allergic contact dermatitis from proxymetacaine. *Contact Derm Newsletter*. 1974; 14: 451
4. Barkana Y, Anis S, Liebmann J: Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124 (6): 793-797
5. Bartfield JM, Holmes TJ, Raccio-Robak N: A comparison of proparacaine and tetracaine eye anesthetics. *Am Emerg Med*. 1994; 1 (4): 364-367
6. Baumgarten D: Selbstkontrolle durch den Patienten. *Der Augenspiegel*. 2003; 10: 26-29
7. Becker B.: Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000; 9 (6): 487-488
8. Birchall W, Kumar V: A comparative study of proxymetacaine-fluorescein and lignocaine-fluorescein use during applanation tonometry. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85: 477-479
9. Biscopig J, Bachmann-Mennenga MB: Vom Ester zum Isomer. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2000; 35 (5): 285-292
10. Brady MD, Hustead RR, Robinson RH, Becker KE Jr: Dilution of proparacaine in balanced salt solution reduces pain of anesthetic instillation in the eye. *Reg Anesth*. 1994 May-Jun; 19 (3): 196-198
11. Brancaccio RR, Milburn PB, Silvi E: Iatrogenic contact dermatitis to proparacaine: an ophthalmic topical anesthetic. *Cutis*. 1993; 52: 296-298

12. Brewitt H, Bonatz E, Honegger H: Morphological change of the corneal epithelium after application of topical anaesthetic ointments. *Ophthalmologica*. 1980, 180 (4): 198-206
13. Büch HP, Rummel W: Lokalanästhetika - Lokalanästhesie. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Hrsg.: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford 1996; 7. Auflage: 227-233
14. Büchi J, Perlia X: Beziehung zwischen den physikalisch - chemischen Eigenschaften, der chemischen Reaktivität und der lokalanästhetischen Wirkung bei einigen Procain-Homologen. *Arzneim Forsch / Drug Res*. 1967; 17: 1012-1021
15. Butterworth JF, Strichartz GR: Molecular mechanisms of local anesthesia: A review *Anesthesiol*. 1990; 72: 711-734
16. Catterall W A, Mackie K: Local anesthetics. In: Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. Hrsg.: Goodman L, Gilman A, Mac Millan New York 1996; 9. Auflage: 331-355
17. Covino BG: Local anesthetic agents for peripheral nerve blocks. *Anaesthesist*. 1980; 29: 33-37
18. Covino BG: Physiology and pharmacology of local anesthetic agents. *Anesthesia progress*. 1981; 28 (4): 98-104
19. Covino BG: Pharmacology of local anesthetic agents. *Principles practice anesthesiol*. 1993; 2: 1235-1257
20. Dannaker CJ, Maibach HI, Austin E: Allergic contact dermatitis to proparacaine with subsequent cross-sensitization to tetracaine from ophthalmic preparations. *Am J Contact Dermat*. 2001; 12 (3): 177-179
21. Dass BA, Soong HK, Lee B: Effects of proparacaine on actin cytoskeleton of corneal epithelium. *J Ocul Pharmacol*. 1988; 4 (3): 187-194
22. Draeger J: Zur Wirkung von Oberflächenanästhetika am Auge. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1980; 177: 780-788
23. Draeger J: Fortschritte bei der Früherkennung und Verlaufskontrolle des Glaukoms. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1989; 195: 330-333

24. Draeger J, Groenhoff S: Selbsttonometrie – Technische Möglichkeiten und klinische Bedeutung. *Fortschr Ophthalmol.* 1990; 87: 688-691
25. Draeger J, Schwartz R, Deutsch C, Groenhoff S: Klinische und experimentelle Ergebnisse mit einem neuen voll-automatischen Selbsttonometer. *Fortschritte der Ophthalmologie.* 1991; 88: 304-307
26. Drager J: Messprinzipien der Tonometrie von der Zeit Albrecht von Grefes bis zur D2-Mission und Selbsttonometrie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1993; 202: 2-7
27. Draeger J: Intraocular pressure self-monitoring in glaucoma patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1998; 213 (1): aA9
28. Draeger J, Ruokonen PC: Klinische Vergleichsmessungen des Selbst-Tonometers Ocuton S mit der Applanationstonometrie nach Goldmann. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2005; 222: S7
29. Drescher J: Bestimmung des Intraoculardrucks aus dem Schwingungsverhalten des Humanauges. Dissertation, 2000, Elektrotechnik, Universität Fridericiana Karlsruhe
30. Dukes MNG: Local anaesthetics. In: *Meyler's side effects of drugs.* Hrsg.: Dukes MNG, Elsevier Science NewYork 1996, 13. Auflage: 285-297
31. Dullenkopf A, Borgeat A: Lokalanästhetika – Unterschiede und Gemeinsamkeiten der „-caine“. *Anaesthesist.* 2003; 52: 329-340
32. Durham RA, Sawyer DC, Keller WF, Wheeler CA: Topical ocular anesthetics in ocular irritancy testing: a review. *Lab Anim Sci.* 1992; 42: 535–541
33. Franz IW: Echter Hochdruck oder Manschetten vor dem Arzt? *MMW-Fortschr Med.* 2005; 147: 673-676
34. Grant RL, Acosta D: Comparative toxicity of tetracaine, proparacaine and cocaine evaluated with primary cultures of rabbit corneal epithelial cells. *Exp Eye Res.* 1994; 58: 469-478
35. Grüb M, Rohrbach JM: Zur sozioökonomischen Bedeutung des Glaukoms. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2006; 223: 793–795
36. Herse P, Siu A: Short-term effects of proparacaine on human corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1992 Dec; 70 (6): 740-744

37. Hille B: Local anesthetics: Hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. *J Gen Physiol.* 1977; 69: 497–515
38. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell J: *Histology of the human eye. An atlas and text-book.* Saunders, Philadelphia-London-Toronto 1971: 492-498
39. Hughes E, Spry P, Diamond J: 24-Hour Monitoring of Intraocular Pressure in Glaucoma Management: A Retrospective Review. *Journal of Glaucoma.* 2003; 12 (3): 232-236
40. Jauregui MJ, Sanders TJ, Polse KA: Anesthetic effects from low concentrations of proparacaine and benoxinate. *J Am Optom Assoc.* 1980 Jan; 51 (1): 37–41
41. Jürgens C, Antal S, Heydenreich F, Sell C, Tost F: Elektronische Patientenakte zum telemedizinischen Monitoring von Augeninnendruck, Blutdruck und Blutzucker Teletonometrie in Mecklenburg-Vorpommern. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2006; 223: 757-764
42. Kim JY, Choi YS, Lee JH: Keratitis from corneal anesthetic abuse after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 1997; 23 (3): 447-449
43. Klinischer Abschlussbericht der Untersuchung zur Verträglichkeit von Proparacain-POS[®] 0,5% Augentropfen aus der Universitäts-Augenklinik Greifswald, 2005
44. Kothy P, Vargha P, Hollo G: Ocuton-S self tonometry vs. Goldmann tonometry; a diurnal comparison study. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001; 79 (3): 294
45. Lämmer R, Groh MEM, Michelson G: Telematisch assistierte Selbsttonometrie. *Ophthalmologie.* 2004; 101: 813-818
46. Landers J, Goldberg I, Graham SL: Analysis of risk factors that may be associated with progression from ocular hypertension to primary open angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2002; 30 (4): 242-247
47. Lawrenson JG, Edgar DF, Tanna GK: Comparison of the tolerability and efficacy of unit-dose, preservative-free topical ocular anaesthetics. *Ophthal Physiol Opt.* 1998; 18: 393-400
48. Lenzen-Schulte, M: *Glaukom. Wenn hoher Druck den Sehnerven schädigt. Patienteninformation der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V..* Stand: August 2006: 1

49. Leydhecker, W: Die Glaukome in der Praxis: Ein Leitfad. Springer New York 1991; 5. Auflage: 2-10
50. Li HL, Galue A, Meadows L, Ragsdale DS: A molecular basis for the different local anesthetic affinities of resting versus open and inactivated states of the sodium channel. *Molecular pharmacology*. 1999; 55: 134-141
51. Liesegang CJ, Perniciario C: Fingertip dermatitis in an ophthalmologist caused by proparacaine. *Am J Ophthalmol*. 1999; 127 (2): 240-241
52. Liu JC, Steinemann TL, McDonald MB, Thompson HD, Beuermann RW: Topical bupivacaine and Proparacaine: A comparison of toxicity, onset of action and duration of action. *Cornea*. 1993; 12 (3): 228-232
53. Liu JHK, Zhang X, Kripke DF: Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 1586–1590
54. Loefgren N, Lundquist B: Studies on local anaesthetics. *Svenska Kem. Todskr*. 1948; 58: 206
55. Loy S: Tierexperimentelle Untersuchungen zur lokalanästhetischen Wirkung sowie Abklärung der Toxizität von einigen neuen Morpholin- und Diethanolaminderivaten aus der Gruppe der Fomocaine. Inauguraldissertation, 2003, Friedrich-Schiller-Universität Jena
56. Lorenzetti OJ: Proparacaine contact dermatitis. *Arch Dermatol*. 1969; 100 (4): 489
57. Manta S, Thisted R, Foss J, Ellis JE, Roizen MF: A proposal to use confidence intervals for Visual Analog Scale data for pain measurement to determine clinical significance. *Anesthesia and Analgesia*. 1993; 19: 1041-1047
58. March C, Greenwood MA: Allergic contact dermatitis to proparacaine. *Arch Ophthalmol*. 1968; 79 (2): 159-160
59. Matsumoto S, Hayashi K, Tsuchisaka H: Pharmacokinetics of surface anesthetics in the human cornea. *Jpn J Ophthalmol*. 1981; 25: 335-340
60. Maurice DM, Singh T: The absence of corneal toxicity with low-level topical anesthesia. *Am J Ophthalmol*. 1985; 99 (6): 691-696

61. Meyer RM: Ordinal data are not interval data. *Anesthesia and Analgesia*. 1990; 70: 569–570
62. Michelson GJ, Striebel W, Prihoda W, Schmidt V: Telemedicine in the control of intra-ocular pressure. *Telemed Telecare*. 2000; 6 Suppl 1: S126-128
63. Moreira LB, Kasetsuwan N, Sanchez D, Shah SS: Toxicity of topical anesthetic agents to human keratocytes in vivo. *J Cataract Refract Surg*. 1999; 25 (7): 975-980
64. Moroi SE, Richter PR: Ophthalmologie. In: Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. Hrsg.: Goodman L, Gilman A; Mac Millan New York 1996; 9. Auflage: 1651-1654
65. Mosaed S, Liu JH, Weinreb RN: Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139 (2): 320-324
66. Nam SM, Lee HK, Kim EK, Seo KY: Comparison of corneal thickness after the instillation of topical anesthetics: proparacaine versus oxybuprocaine. *Cornea*. 2006 Jan; 25 (1): 51-54
67. Neuser AM: Einfluß von Latanoprost auf okuläre Haemodynamik und Kontrastsensitivitaet bei Gesunden. Inauguraldissertation, 2005, Augenheilkunde, Phillips-Universität Marburg
68. Niesel HC, Graf BM: Pharmakologie der Lokalanästhetika. In: Regionalanästhesie, Lokalanästhesie, Regionale Schmerztherapie. Hrsg.: Niesel HC, van Aken H; Thieme Stuttgart 2004: 34-105
69. Palmberg P: Risk factors for glaucoma progression: Where does intraocular pressure fit in? *Arch Ophthalmol*. 2001; 119 (6): 897-898
70. Posner A.: Home Use of the Applanometer as an Aid in the Management of Glaucoma. *Ear Nose Throat Monthly*. 1965; 44: 64-66
71. Ridell CE, Reed J, Shaw S, Duvall-Young J: Allergic contact fingertip dermatitis secondary to proxymetacaine in an ophthalmologist. *Eye*. 2000; 14 (6): 907-908
72. Rocha G, Brunette I, Le Francois M: Severe toxic keratopathy secondary to topical anesthetic abuse. *Can J Ophtalmol*. 1995; 30: 198–202

73. Rosenwasser GO: Complications of topical ocular anesthetics. *Int Ophthalmol Clin.* 1989; 29 (3): 153-158
74. Rosenwasser GO, Holland S, Pflugfelder SC, Lugo M: Topical anesthetic abuse. *Ophthalmology.* 1990; 97 (8): 967-972
75. Rote Liste® 2006 Online. <http://www.rote-liste.de/Online>
76. Sacu S, Vass C, Schemper M, Rainer G: Self-tonometry with the Ocuton S: evaluation of accuracy in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004; 82: 405-409
77. Schwartz DM, Fields HL, Duncan KG, Duncan JL, Jones MR: Experimental study of tetrodotoxin, a long-acting topical anesthetic. *Am J Ophthalmol.* 1998; 125 (4): 481-487
78. Shafi T, Koay P: Randomised prospective masked study comparing patient comfort following the instillation of topical proxymetacaine and amethocaine. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82: 1285-1287
79. Shahinian L Jr, Jain S, Jager RD, Lin DT, Sanislo SS, Miller JF: Dilute topical proparacaine for pain relief after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology.* 1997; 104 (8): 1327-1332
80. Spielberg P: Befragung des Health Consumer Powerhouse - Gesundheit im Jahr 2020. *Zahnärztliche Mitteilungen.* 2006; 13: 88-89
81. Strichartz G: Interaction of local anesthetic with neuronal sodium channels. *Effects Anesth.* 1985: 39-52
82. Strichartz G, Wang GK: The kinetic basis for phasic local anesthetic blockade of neuronal sodium channels. *Mol Cell Mech Anesth.* 1986; 3: 217-226
83. Takeuchi H, Matsuo S, Higami S, Tanaka Y, Ikoma H: The Effects of Nasal Massage of the Yingxiang Acupuncture Point on Nasal Airway Resistance and Sensation of Nasal Airflow in Patients with Nasal Congestion Associated with Perennial Nasal Allergy Yonago. *Acta medica.* 1999; 42:167-170
84. Tetzlaff JE: Clinical pharmacology of local anaesthetics. Hrsg.: Tetzlaff J. E., Butterworth- Heinemann, Boston. 2000: 217-233
85. Ursapharm Arzneimittel GmbH&Co.KG: Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften) zu Proparacain- POS® 0,5% Augentropfen, August 2005

86. Varga JH, Rubinfeld RS, Wolf TC, Stutzman RD, Peele KA, Clifford WS, Madigan W: Topical anesthetic abuse ring keratitis: report of four cases. *Cornea*. 1997; 16 (4): 424-429
87. Vogt R: Anwendbarkeit der Selbsttonometrie unter ambulanten Bedingungen zur Gewinnung von Tagesprofilen des intraokularen Druckes. Inauguraldissertation, 2004, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
88. Wilensky JT: Diurnal variations in intraocular pressure. *Trans Am Ophthal Soc*. 1991; 89: 757-790
89. Wilensky JT: Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. *Ophthalmology*. 1993; 100: 940-944
90. Wozniak K, Koeller AU, Spörl E, Böhm G: Intraocular pressure measurement during the day and night for glaucoma patients and normal controls using Goldmann and Perkins applanation tonometry. *Der Ophthalmologe*. 2006; 103 (12): 1027-1031
91. Yeung KK, Kageyama JY, Carnevali T: A comparison of Fluoracaine and Fluorox on Corneal epithelial cell desquamation after Goldmann Applanation Tonometry. *Optometry* 2000; 71 (1): 49-54.
92. Zink T: Extrakapsuläre Kataraktextraktion unter Tropfanästhesie mit Tetracain (1%): Tropfen - Gel. Inauguraldissertation, 2003, Augenheilkunde, Ludwig-Maximilians-Universität München

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Tost für die Überlassung des Promotionsthemas, die angenehme Zusammenarbeit und gute Unterstützung, sowie die zahlreichen Anregungen bei der schriftlichen Verfassung dieser Arbeit bedanken.

Ebenso möchte ich der Projekt-Koordinatorin Frau Ahrends-Giebel und der ärztlichen Mitarbeiterin Frau Antal, die jederzeit ein offenes Ohr für Fragen und Probleme hatten, aufrichtig danken.

An Herrn Dr. rer. nat. Bernd Jäger vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik richte ich ebenfalls meinen Dank für die Klärung offener Fragen zur statistischen Auswertung.

Den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Telemedizin an der Augenklinik Herrn Dr. Jürgens, Herrn Dipl. Phys. Grossjohann und Herrn Denz danke ich ebenso für ihre Hilfsbereitschaft.

Ein herzlicher Dank gilt auch meinem Freund Thomas, meinen Eltern und Schwestern für die Motivation und den moralischen Beistand.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

20.07.2007

Grit Schöffner

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Schäffner, Grit
Geburtsdatum/-ort	27.01.1977/ Greifswald
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

09/1983 - 08/1991	Martin-Andersen-Nexö-Schule Greifswald
09/1991 - 08/1995	Gottfried-Herder-Gymnasium Greifswald Abschluss: Abitur

Berufsausbildung

09/1995 - 07/1998	Medizinische Dokumentation Berufliche Schule am Klinikum Greifswald Abschluss: Staatlich geprüfte Medizini- sche Dokumentarin
-------------------	---

Berufliche Tätigkeit

08/1998 - 08/1999	Medizinische Dokumentarin Abteilung Controlling, Verwaltung des Klinikums Greifswald
09/1999 - 09/2001	Angestellte für Internet- Programmierung und -design tourisline GmbH, Stralsund

Studium

10/2001 - 10/2006	Zahnmedizin Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
-------------------	---

Berufliche Tätigkeit

seit 01/2007	Vorbereitungsassistentin Zahnarztpraxis Dr. Wohlberg Scheeßel
20.07.2007	Grit Schäffner