

Aus dem Bereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Die Auswirkungen von Dapiprazol auf verkehrsophthalmologisch relevante Parameter

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2013

vorgelegt von Marc Daro
geb. am: 15.01.1972 in Luxemburg

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung/Abstract	S. 5
	Summary	S. 6
2.	Einleitung	S. 7
	2.1. Zielsetzung	S. 7
	2.2. Zusammensetzung des Medikaments	S. 8
	2.3. Pharmakokinetik	S. 8
	2.3.1. Anatomie und Physiologie des menschlichen Auges	S. 8
	2.3.1.1. Anatomie	S. 8
	2.3.1.2. Physiologie des menschlichen Auges	S. 15
	2.3.1.3. Mydriatisch wirksame Pharmakologika	S. 19
	2.3.1.4. Pharmakokinetik von Dapiprazol	S. 20
	2.3.2. Visuelle Anforderungen im Straßenverkehr	S. 21
	2.3.2.1. Einzelqualitäten des Sehvermögens	S. 22
	2.3.2.2. Führerscheinanforderungen	S. 24
3.	Material und Methoden	S. 30
	3.1. Studiendesign	S. 30
	3.2. Untersuchungsmethoden	S. 31
	3.2.1. Subjektive Parameter	S. 31
	3.2.2. Objektive Untersuchungsparameter	S. 37
	3.2.3. Untersuchungs- und Medikationsablauf	S. 38
4.	Ergebnisse	S. 40
	4.1. Fernvisusentwicklung	S. 41
	4.2. Nahvisusentwicklung	S. 43
	4.3. Pupillenweite	S. 47
	4.4. Stereosehen	S. 51
	4.5. Akkommodationsbreite	S. 52
	4.6. Kontrastempfindlichkeit	S. 56
	4.7. Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen	S. 64

5.	Diskussion	S. 68
5.1.	Die Augenhintergrunduntersuchung	S. 68
5.2.	Tagessehschärfe	S. 69
5.3.	Visusentwicklung nach Dapiprazolinstillation versus Placebo	S. 70
5.4.	Entwicklung der Pupillenweite nach Dapiprazolinstillation versus Placebo	S. 71
5.5.	Entwicklung des Kontrastsehens bei Tag und bei Nacht mit und ohne Blendung nach Dapiprazolapplikation versus Placebo	S. 72
5.6.	Entwicklung der Akkommodationsbreite nach Dapiprazolgabe versus Placebo	S. 74
5.7.	Entwicklung von Stereosehen nach Dapiprazolgabe versus Placebo	S. 75
5.8.	Nebenwirkungen nach Dapiprazolapplikation versus Placebo	S. 75
5.9.	Fragebogen zum subjektiven Empfinden der Probanden nach Dapiprazol- respektive Corneregelgabe	S. 76
6.	Schlussfolgerungen	S. 77
7.	Literaturverzeichnis	S. 79
8.	Danksagung	S. 83

1. ZUSAMMENFASSUNG

Dapiprazol (Remydrial®), ein Alpha-Rezeptorblocker, wird nach augenärztlichen Untersuchungen zur Antagonisierung der pharmakologisch induzierten Mydriasis eingesetzt. Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, in welchem Umfang und Zeitraum sich verkehrsophthalmologisch relevante Parameter nach diagnostischer Mydriasis und anschließender Dapiprazolantagonisierung normalisieren.

➤ **Patienten und Methode:** In einer prospektiven Studie wurden 80 augengesunde und akkommodationsfähige Probanden (Mittelwert: 33,78 Jahre: max. 43 Jahre, min. 19 Jahre), deren Pupillen zunächst mit Tropicamid und Phenylephrin maximal dilatiert wurden, randomisiert zwei Gruppen (n=40) zugeordnet: 1. Gruppe: Mydriasisantagonisierung mit Dapiprazol. 2. Gruppe: Placebogabe (Corneregeltropfen). Im Rahmen der Kontrollen vor, unmittelbar nach Erreichen der maximalen Pupillenweite (30 Minuten nach Weittropfen), sowie 30, 60 und 120 Minuten nach Mydriasisantagonisierung wurden folgende Parameter verglichen: Nahvisus, Kontrastsehen bei Tag und bei Nacht, mit und ohne Blendung, Akkommodationsbreite, Pupillendurchmesser. Die Prüfung von bestkorrigiertem Fernvisus und Stereosehen erfolgte am Untersuchungsbeginn sowie 120 Minuten nach Mydriasisantagonisierung.

➤ **Ergebnisse:** Hinsichtlich der Mydriasis zeigt der Vergleich zwischen der Dapiprazol-Gruppe und der Corneregel-Gruppe, bereits 30 Minuten nach Dapiprazolgabe eine engere Pupille für die Wirkstoffgruppe (Pupillendurchmesser: 7,07 mm versus 8,75 mm). Die Ergebnisse von Nahvisus (0,61 versus 0,36), Kontrastsehen bei Tag ohne Blendung (74,80 versus 47,14) bzw. mit Blendung (57,57 versus 29,52) sowie Kontrastsehen bei Nacht ohne (74,49 versus 44,76) bzw. mit Blendung (59,67 versus 29,75) zeigten 30 Minuten nach Verum- beziehungsweise Placebogabe bereits signifikante Unterschiede zwischen Wirkstoff- und Kontrollgruppe. Die 120 Minuten nach Wirkstoffgabe gemessenen Werte von bestkorrigiertem Fernvisus (1,17 versus 1,03) zeigten einen signifikanten Unterschied, wohingegen die Werte von Stereosehen (78 versus 75,75) nach 120 Minuten nicht signifikant verschieden waren.

➤ **Schlussfolgerung:** In der vorliegenden Studie konnte die bereits aus früheren Arbeiten bekannte rasche Wirksamkeit von Dapiprazol auf die Pupillenweite bestätigt werden. In unserer Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass durch die Antagonisierung der zuvor pharmakologisch induzierten Mydriasis mittels Tropicamid und Phenylephrin die für die Fahrtüchtigkeit relevanten visuellen Einzelqualitäten Visus und Kontrastwahrnehmung deutlich früher normalisiert werden. Ein für die Anforderungen im Straßenverkehr ausreichendes Sehvermögen wird signifikant schneller als in der Kontrollgruppe wiederhergestellt. Somit eignet sich Dapiprazol zur Verkürzung mydriasis- bedingter Arbeits- und Fahrausfallszeiten.

Summary

Dapiprazolehydrochloride (Remydrial®), an alpha-adrenergic blocking agent, is currently available for reversal of diagnostic mydriasis. The purpose of the present study was to quantify the accelerated normalization of pupil diameter and to assess its effect on major parameters mandatory for sufficient traffic-related visual function.

➤ **Patients and methods:** 80 healthy persons (mean: 33,78 years, max. 43 years, min. 19 years) were enrolled in a prospective and randomized study. After maximal pupil dilatation (Tropicamid and phenylephrine eye drops) forty persons were randomly assigned either to dapiprazole (group 1, verum) or to placebo solution (group 2). Pupil size, best corrected distant visual acuity, near vision, contrast sensitivity by day and by night with and without glare, Stereopsis and degree of accommodation range were evaluated.

➤ **Results:** Pupil diameter was significantly smaller in the Dapiprazol group than in the placebo group (7,07 mm versus 8,75 mm) already 30 minutes after antagonizing maximal dilatation. The findings of near vision (0,61 versus 0,36), and contrast-sensitivity by day without glare (74,80 versus 47,14), with glare (57,57 versus 29,52) and contrast-sensitivity by night without glare (74,49 versus 44,76) and with glare (59,67 versus 29,75) revealed significant differences between dapiprazol and placebo group.

Regarding distant visual acuity (1,17 versus 1,03), significant changes were noted 120 minutes after antagonizing maximal mydriasis between dapiprazole and control group. Stereopsis parameters (78 versus 75,75) did not show significant differences between the two groups.

➤ **Conclusions:** The findings of dapiprazole's rapid response to pupil dilatation support results of earlier studies of dapiprazole being an effective antagonist to tropicamid and phenylephrine. Moreover the study revealed that normalization of traffic-related visual functions could be reached significantly earlier by reversing the diagnostic mydriasis with dapiprazole.

2. EINLEITUNG

2.1. Zielsetzung

Zur Augenhintergrundbeurteilung bei einer augenärztlichen Untersuchung muss am Auge eine Pupillenweitstellung medikamentös induziert werden durch Instillation einer Augentropfen-Kombination des parasympatholytisch wirksamen Wirkstoffs Tropicamid, welcher den Musculus sphincter pupillae de-innerviert, mit dem Wirkstoff Phenylephrin, welcher sympatomimetisch wirksam ist und zur Kontraktion des Musculus dilatator pupillae führt. Nach Abschluss dieser augenärztlichen Untersuchung, welche oft ambulant durchgeführt wird, darf der Patient bis zur Rückbildung der Mydriasis nicht selbst Auto fahren.

Diese Arbeit möchte anhand von verkehrsophthalmologisch relevanten Parametern festlegen, ob oder ob nicht der antagonisierende Wirkstoff Dapiprazol geeignet ist, die Verkehrstüchtigkeit nach diagnostischer Mydriasis signifikant schneller wieder herzustellen. Als verkehrsophthalmologisch relevante Parameter gelten Fernvisus, Nahvisus, Pupillenweite, Akkommodationsbreite, Dämmerungssehen und Stereosehen.

2.2. Zusammensetzung des Medikaments

Dapiprazol, 3-[2-[4-(2-methylphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo-[4,3-alpyridine HCl, zählt ursprünglich zur Gruppe der niedrig potenten Neuroleptika mit sedierender Wirkung nach oraler Verabreichung, mit α 1-selektiver Aktivität. In relativ hohen Dosen besitzt Dapiprazol außerdem eine antihistaminerge und eine antiserotoninerge Wirkung.¹

Der Wirkstoff Dapiprazol wird unter dem Handelsnamen Remydrial® in Plastikflaschen mit 10 ml Inhalt vermarktet von der Firma Dr. Robert Winzer Pharma GmbH Berlin.²

Die topische Anwendung von Remydrial in der Ophthalmologie dient zur Rückbildung einer arzneimittelinduzierten Pupillenerweiterung speziell hervorgerufen durch Mydriatika wie Phenylephrin und Tropicamid. Bisläng wurde noch nicht abschließend geklärt, ob Dapiprazol tatsächlich zu einer signifikanten Reduktion der Mydriasis im Vergleich zum Spontanablauf führt.

2.3. Pharmakokinetik

2.3.1. Anatomie und Physiologie des menschlichen Auges

2.3.1.1. Anatomie

Der dioptrische Apparat des Auges, bestehend aus Hornhaut, Linse und Glaskörper, wirft ein verkleinertes, umgekehrtes Bild auf die Netzhaut. Zur Lichtbrechung tragen sowohl Hornhaut als auch Linse bei. Die Gesamtbrechkraft des normalen Auges beträgt 58.6 Dioptrien.

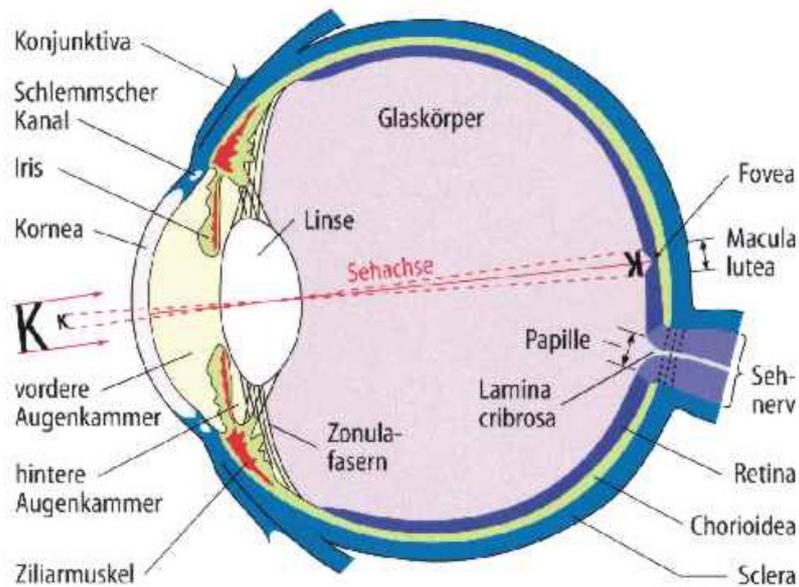
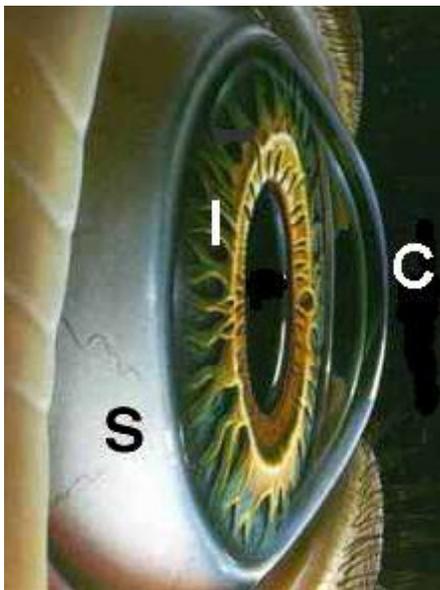


Abbildung 1: Das menschliche Auge

Quelle: Schmidt + Thews (1997) Physiologie des Menschen. Springer-Verlag, Berlin

- **Die Hornhaut**, Cornea, ist das optische Fenster des Auges, deren spezielle Anordnung ihrer Kollagenfasern zur völligen Gewebetransparenz führt und so das Sehen erst ermöglicht. Mit 43 dpt hat die Hornhaut den stärksten Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges.³



S: Sklera, C: Cornea, I: Iris

Abbildung 2: Die Hornhaut

Quelle: Lit. 3)

Die drei Hauptaufgaben der Hornhaut sind einerseits die Durchsichtigkeit, um den Lichtstrahlen unbehinderten Eingang in das Auge und zu den optisch brechenden und weiterverarbeitenden Strukturen zu gewährleisten. Die zweite Aufgabe besteht in der Generierung der notwendigen Brechkraft, um zusammen mit der Augenlinse das Bild der Außenwelt scharf auf die Netzhaut abzubilden. Die dritte Funktion ist die Stabilisierung der Form: sie ist durchgehender Bestandteil der äußeren schützenden und Formgebenden Hülle des Augapfels. Der übrige, weiße und undurchsichtige Anteil heißt Lederhaut. (Sklera, siehe Abbildung 2).

➤ **Die Linse** ist ein Teil des optischen Apparates des Auges. Aufgrund ihrer Elastizität und ihrer muskulären und fasergebundenen Aufhängung kann sie ihre Wölbung und somit ihre Brechkraft verändern, sodass Gegenstände in Nähe und Ferne auf der Netzhaut scharf abgebildet werden. Die Linse besteht aus einem durchsichtigen, elastischen Gewebe, das an einem Kranz von Zonulafasern direkt hinter der Iris aufgehängt ist. Der ringförmige Ziliarmuskel kann die Form der Linse und damit ihre Brennweite verändern.⁴

Bei einem auf Fernsicht eingestellten Auge ist der Ziliarmuskel entspannt, auch Fernakkommodation genannt. Die Zonulafasern ziehen die Linse auseinander und geben ihr eine relativ flache Form. Wenn mit dieser Ferneinstellung ein Gegenstand in geringer Entfernung betrachtet wird erscheint er unscharf, denn die Lichtstrahlen, die von dem Gegenstand ausgehen, werden auf einem Brennpunkt hinter der Netzhaut fokussiert.

Zur Nahakkommodation kontrahiert sich der Ziliarmuskel. Dadurch werden die elastischen Kräfte, die über die Zonulafasern auf die Linse wirken, zum Teil kompensiert und die Linse kann sich abrunden. Die Brennweite wird reduziert und das Bild wird auf die Netzhaut fokussiert.

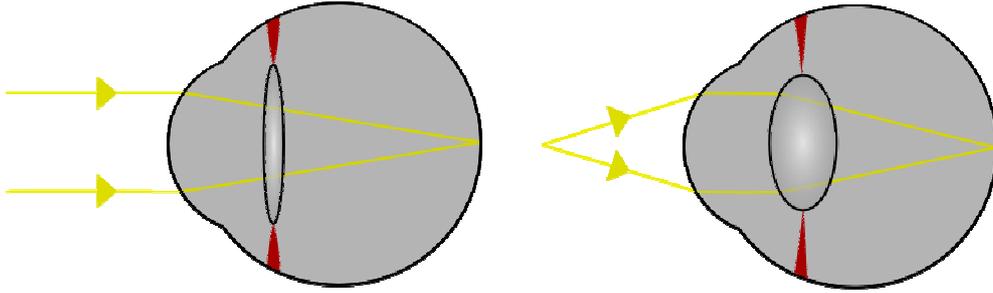


Abbildung 3: Fern- und Nahakkommodation

Quelle: Lit. 3)

➤ **Die Pupille** ist eine natürliche Öffnung in der Iris des Auges, durch die das Licht in das Innere des Auges einfallen kann.⁵ Das Auge steuert durch Verkleinern der Pupille, Miosis, oder Vergrößern der Pupille, Mydriasis, mit Hilfe des Musculus sphincter pupillae und des Musculus dilatator pupillae den Lichteinfall auf die Netzhaut.

Die Pupillenweite und -form wird je nach Lichteinfall über zwei glatte Muskeln in der Iris eingestellt. Der Musculus sphincter pupillae hat die Funktion eines Schließmuskels und verengt die Pupille, der Musculus dilatator pupillae hingegen erweitert die Pupille. Dieser Anpassungsvorgang, auch Adaptation genannt, wird reflektorisch geregelt. Eine hohe Intensität des Lichteinfalls wird über den Sehnerv, den Nervus opticus, an das Gehirn weitergeleitet und im Edinger-Westphal-Kern über den Nervus oculomotorius eine Pupillenverengung ausgelöst. Bei niedrigem Lichteinfall wird die Pupille durch den sympathisch innervierten Musculus dilatator pupillae weitgestellt.⁶



Abbildung 4: Die Pupille

Quelle: Lit. 3)

➤ **Die Netzhaut**, Retina, ist ein geschichtetes Gewebe, bei dem Schichten von Zellkörpern, nukleare Schichten, von solchen die nur aus Nervenfasern bestehen, plexiforme Schichten, zu unterscheiden sind. Die Photorezeptoren sind zur hinteren Augenwand hin orientiert und vom Pigmentepithel überdeckt. Die Photorezeptoren sind Lichtsinneszellen und wandeln Lichtsignale in elektrische Signale um. Das Signal der Photorezeptoren wird an die mittlere Schicht von Netzhautzellen weitergegeben. Diese Schicht besteht aus unterschiedlichen Sorten von Bipolarzellen und zudem Horizontal- und Amakrinzellen, die für laterale Verschaltungen der Netzhautzellen sorgen.

Das vorverarbeitete Signal gelangt aus den Bipolarzellen zu den Ganglienzellen. Die Netzhaut ist somit invers angeordnet: das Licht durchquert zunächst alle Netzhautschichten, um von den Photorezeptoren aufgenommen zu werden und durchquert auf dem Weg zu den Ganglienzellen erneut die Netzhaut. Sie generieren das Ausgangssignal, das über den Sehnerv, die Axone der Ganglienzellen, zur weiteren Verarbeitung ins Gehirn geschickt wird.⁷

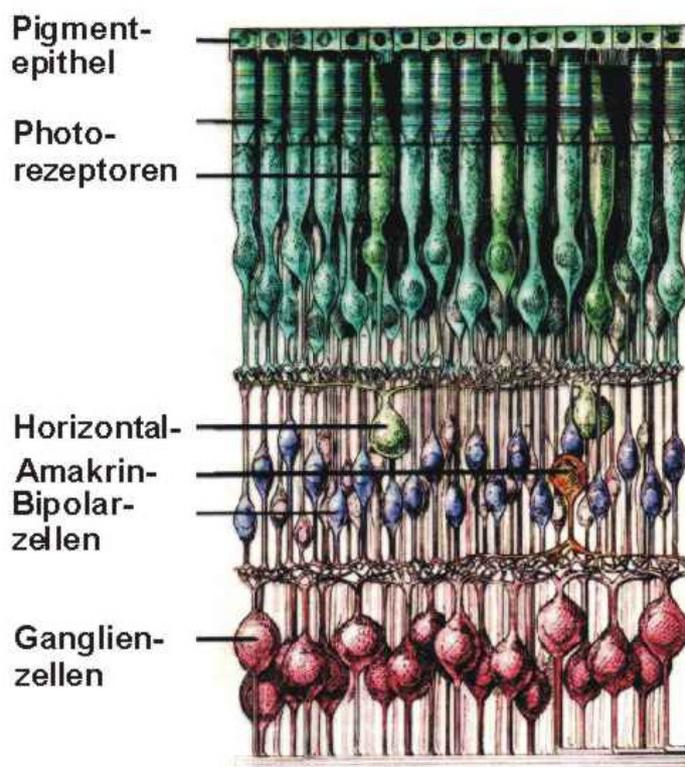


Abbildung 5: Die Netzhaut

Quelle: Lit. 7)

➤ **Stäbchen und Zapfen:** Die Netzhaut verfügt über zwei Arten von lichtempfindlichen Zellen: Stäbchen und Zapfen.

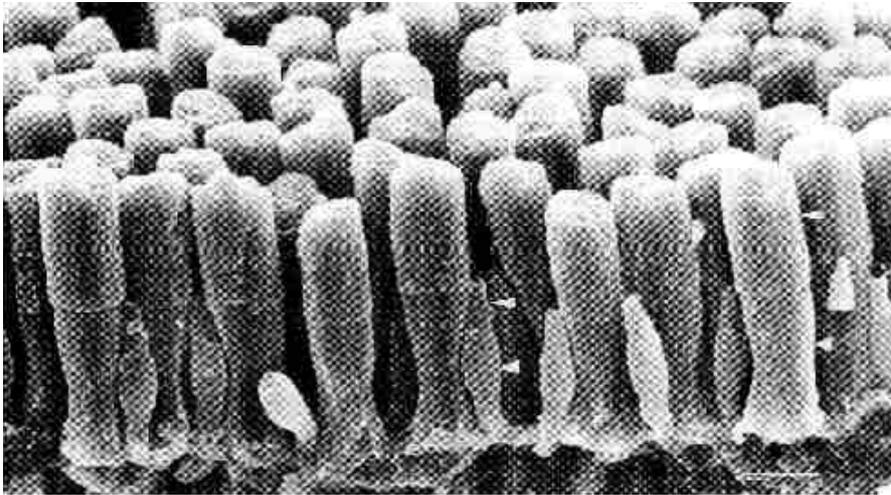


Abbildung 6: Stäbchen und Zapfen

Quelle: Lit. 8)

Die 110 – 125 Millionen **Stäbchen** vermitteln das mesopische oder Dämmerungssehen sowie das skotopische oder Nachtsehen. Sie sind etwa 500-mal lichtempfindlicher als die Zapfen und enthalten das Photopigment Rhodopsin.⁴

Stäbchen sind für die Detektion sehr geringer Lichtintensitäten (Dämmerungssehen) optimiert. Durch ihren großen Querschnitt, ihren hohen Rhodopsingehalt und ihre hochverstärkende Signaltransduktion können Stäbchen elektrische Reaktionen auf Lichtintensitäten von nur wenigen Photonen pro Sekunde produzieren. Bei der Dunkeladaptation sind nur die Stäbchen der Netzhaut aktiv, der Empfindlichkeitsbereich der Zapfen ist unterschritten.

Die Dunkeladaptation kommt durch eine rasche Steigerung der Lichtempfindlichkeit der Netzhaut zustande. Nach den ersten 5 Minuten der Zapfenadaptation durch Regeneration des durch Belichtung zerfallenen Sehpigments wird die Adaptationskurve zunächst flacher, zeigt dann aber einen Knick, weil nun die Stäbchen nicht mehr gehemmt sind und für die weitere Dunkelanpassung sorgen, indem sie ihr Rhodopsin, das bei Belichtung der Stäbchen zerfällt, regenerieren.⁴

Schon das Auftreffen von 500 Photonen pro Sekunde führt zur Sättigung der Stäbchen. Bei hellem Tageslicht sind alle Stäbchen in Sättigung und können nicht zur Bildgebung beitragen.⁸

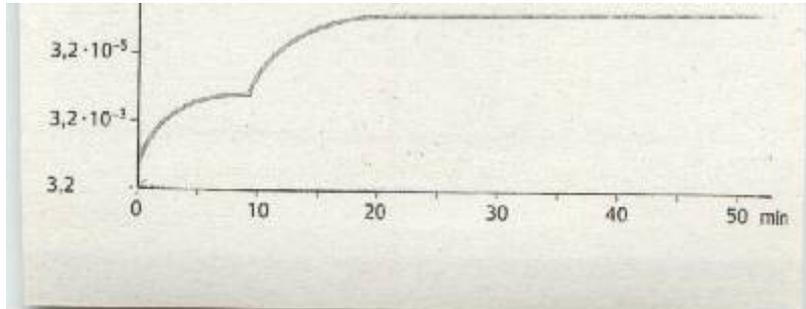


Abbildung 7: Dunkeladaptationskurve mit Kohlrausch - Knick

Quelle: Lit. 3)

Die wesentlich lichtunempfindlicheren 6-7 Millionen **Zapfen**-Photorezeptoren sind für das photopische oder Tagessehen sowie das Auflösungsvermögen und das Farbsehen (blau, grün, rot) zuständig.⁴ Sie brauchen etwa eine 30-fach höhere Lichtintensität als die Stäbchen, um zu reagieren. Zapfen reagieren bis zu etwa 1 Million Photonen pro Sekunde, was blendend hellem Tageslicht entspricht. Die hoch spezialisierte Netzhautmitte mit ihrem zentralen grubenförmig eingesenkten, gefäßfreien Bezirk, der Foveola, enthält nur dicht gepackte Zapfen und erreicht hierdurch ein besonders hohes Auflösungsvermögen. Jeder foveale Zapfen ist mit einer bipolaren Zelle und einer Ganglienzelle verschaltet, um die höchstmögliche Sehschärfe zu erreichen, während in der Netzhautperipherie viele Rezeptoren auf eine Ganglienzelle konvergieren. Deshalb ist das visuelle Auflösungsvermögen, das heißt die Sehschärfe, in der Netzhautmitte wesentlich besser als in der Netzhautperipherie.⁴

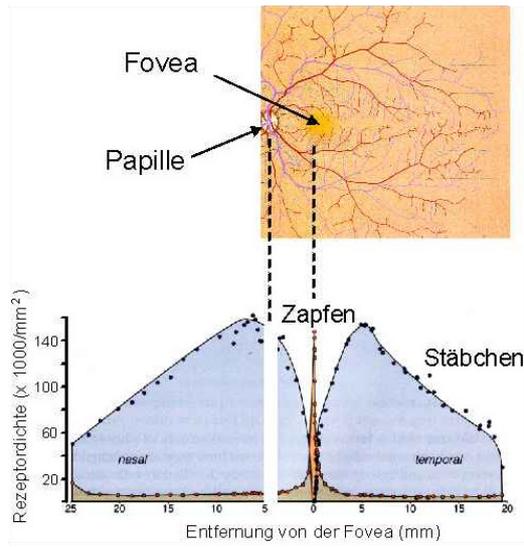


Abbildung 8: Die Fovea

Quelle: Lit. 4)

2.3.1.2. Physiologie des menschlichen Auges

Die Akkommodation, der Visus, die Dämmerungssehschärfe und die Anpassungsfähigkeit des Pupillendurchmessers sind wesentliche Parameter, die eine detailreiche visuelle Auflösung mitbestimmen.

➤ **Die Akkommodation** ist eine dynamische Anpassung der Brechkraft der Augenlinse. Sie führt dazu, dass ein Objekt, das sich in einer beliebigen Entfernung zwischen dem individuell unterschiedlichen optischen Nah- und Fernpunkt befindet, scharf auf der Netzhautebene abgebildet wird. Der Nahpunkt gibt hierfür die kürzeste und der Fernpunkt die weiteste Distanz zum Auge an, in der die Akkommodation möglich ist. Die Vorgänge beim Wechsel von Fern- und Naheinstellung werden als Nahakkommodation bezeichnet, diejenigen bei Änderung von Nah- auf Ferneinstellung als Fernakkommodation.³

Im engeren Sinne wird unter Akkommodation aber nur die Nahanpassung verstanden. Nicht alle Mechanismen und Steuerungsprozesse sind bislang vollständig geklärt. Die Fähigkeit zur Nahakkommodation geht mit zunehmendem Lebensalter allmählich verloren (Presbyopie).

Die Akkommodation stellt einen höheren Regelkreis dar, der bedingt auch willentlich beeinflusst werden kann. Um die Brechkraft zu variieren, verändert sich die Form der elastischen Linse. Die heute größtenteils akzeptierte und im Wesentlichen experimentelle Theorie ist die so genannte Helmholtzsche Theorie (1855 Hermann Helmholtz: über die Akkommodation des Auges). Sie geht bei der Akkommodation von einer Linsenverformung aus. Die Akkommodation wird durch den Ziliarmuskel gesteuert, an dem die Augenlinse durch die Zonulafasern aufgehängt ist. Die elastische Augenlinse wird bei Fernblick durch den Zug der Zonulafasern an der Linsenkapsel in eine Ellipsenform ausgespannt. Der Zug auf die Fasern wird dabei durch den entspannten Ziliarmuskel erzeugt.⁵ Bei Nahakkommodation wird der Ziliarmuskel angespannt, der Durchmesser des Muskels verkleinert sich. Dadurch werden die Zonulafasern entlastet und der Strahlenkörper konzentrisch verengt. Die Linse verformt sich dabei durch die elastischen Kräfte der Linsenkapsel in ihre kugelförmigere Ruheform, was eine Zunahme der Brechkraft verursacht. Die Veränderung des Krümmungsradius der Linse nennt man auch äußere Akkommodation. Es sind zudem Mechanismen bekannt, die zu einer Umschichtung der Mikrostrukturen und einer Formveränderung der Linsenfasern im Linseninneren führen, und die ebenfalls akkommodationswirksam sind. Diese Vorgänge nennt man innere Akkommodation.⁶

➤ **Die Akkommodationsbreite:** Die maximal mögliche Brechkraftänderung wird als Akkommodationsbreite oder auch als Akkommodationsamplitude bezeichnet. Bei Kleinkindern beträgt sie im Mittel ca. 14 Dioptrien. Bezogen auf die Gesamtbrechkraft des Auges von etwa 58,8 Dioptrien entspricht dies einer Variation von rund 25%. Im hohen Alter fällt die Akkommodationsbreite auf Werte unter 0,5 Dioptrien bzw. 1% ab. Dadurch vergrößert sich der geringste Abstand, indem Gegenstände ohne Nahkorrektur noch scharf gesehen werden können von ca. 7 cm auf 150 cm. Ursache für die Verringerung der Akkommodationsbreite im Alter ist ein fortschreitender altersbedingter Elastizitätsverlust der Linsenkapsel bzw. eine Linsenverdickung durch lebenslanges Wachstum der Linsenepithelzellen. Die Bestimmung der Akkommodationsbreite (AB) erfolgt mit der Formel: $AB = 1/\text{Nahpunkt (in Meter)}$.⁹

➤ **Der Visus** wird benutzt zur Beurteilung der zentralen (fovealen) Auflösungsfähigkeit. Bei guten Lichtverhältnissen kann ein normales oder optimal korrigiertes Auge zwei Punkte eben noch als getrennt erkennen. Man unterscheidet Minimum separabile und Noniussehstärke.

Als Minimum separabile bezeichnet man den kleinsten Abstand oder den Sehwinkel zwischen zwei Punkten, der erforderlich ist, damit diese noch für das Auge getrennt wahrnehmbar sind. Er ist das Maß für das Auflösungsvermögen der Netzhaut, das in der Fovea centralis ca. 1 Bogenminute (1/60 Winkelgrad) beträgt: man kann zwei Punkte noch getrennt wahrnehmen, die einen Abstandswinkel von einer Bogenminute haben.

Als Noniussehstärke, Vernier acuity, bezeichnet man die Fähigkeit zu unterscheiden, ob zwei gleichgerichtete gerade Linien etwas gegeneinander verschoben sind. Sie ist normalerweise etwa 3-10mal besser ausgeprägt als das Minimum separabile.⁴

➤ **Das Dämmerungssehen** wird definiert als Sehen im Leuchtdichtebereich von 3,0 Candela/m² (cd/m²) bis 0,01 cd/m² zwischen Tagessen und Nachtsehen. Das Dämmerungssehen ist ein gemeinsames Stäbchensehen und Zapfensehen in der Form, dass mit nachlassender Leuchtdichte die Zapfen immer mehr versagen und die Stäbchen an Bedeutung gewinnen. Entsprechend reduzieren sich die Sehstärke und die Farbwahrnehmung in Abhängigkeit von der verbliebenen Zapfenfunktion.

Das Dämmerungssehen umfasst den gesamten Bereich der beleuchteten Strasse von 1,0 cd/m² bis 2,0 cd/m², die Fahrbahn unmittelbar vor einem Kraftfahrzeug 0,3 cd/m² bis 1,0 cd/m², 50 Meter vor dem Kraftfahrzeug 0,01 cd/m² bis 0,05 cd/m², bei Vollmond 0,3 cd/m², bei Halbmond 0,03 cd/m².

Im nächtlichen Straßenverkehr befinden sich also alle Sehaufgaben im Bereich des Dämmerungssehens, deshalb schränken gesundheitliche Beeinträchtigungen des Dämmerungssehens die Fähigkeit, am Straßenverkehr sicher teilnehmen zu können, stark ein. Die Untersuchungen erfolgen mit einem Nyktometer, damit sind Sofortadaptation und Blendungsempfindlichkeit als Prüfgrößen bestimmbar.⁴

Unter Sofortadaptation versteht man die rasche Regenerierung des Rhodopsins der Stäbchen, das heißt innerhalb von 5 Minuten, bei der Dunkeladaptation.³

➤ **Die Dämmerungssehschärfe:** Die Stäbchen der Netzhaut sind für die Detektierung sehr geringer Lichtintensitäten optimiert. Durch ihren großen Querschnitt, ihren hohen Rhodopsingehalt und ihre hoch verstärkende Signaltransduktion können Stäbchen elektrische Reaktionen auf Lichtintensitäten von nur wenigen Photonen pro Sekunde produzieren.⁴

Die Beurteilung des Dämmerungssehvermögens gewinnt mit zunehmendem Alter des Prüflings an Bedeutung. Aufgrund unterschiedlich rasch fortschreitender Medientrübungen, insbesondere der Linse, sowie Altersmiose bei Abnahme der mesenzephalen Hemmung und der sympathischen diencephalen Aktivität, nimmt das Dämmerungssehen eher ab als die Tagessehschärfe. Dies gilt insbesondere unter Blendlichteinwirkung.³

Anders als bei der Tagessehschärfe kommt es bei der Bestimmung des Dämmerungssehens weniger auf das Auflösungsvermögen des Auges an, sondern vielmehr auf das Erkennen schwacher Kontraste bei vorgegebenem Adaptationsniveau. Dies trifft auch für die Blendsituation zu. Bei der Blendung kommt es zu einer Störung des Adaptationszustandes im Sehfeld bei hoher Leuchtdichtendifferenz, zum Beispiel in der Dunkelheit durch das Scheinwerferlicht entgegenkommender Fahrzeuge oder bei intensiver Sonnenbestrahlung mit Reflexion.³

Daraus wird ersichtlich, dass die quantitative und reproduzierbare Bestimmung des Dämmerungssehvermögens und der Blendempfindlichkeit schon von den physiologischen und lichttechnischen Voraussetzungen her ein sehr komplexer Messvorgang ist.

Bei Dunkelheit vergrößert sich bei jedem die Augenpupille, was sich bei vorhandener Nachtmyopie (ca 25% der Bevölkerung) wie eine tagsüber nicht vorhandene Kurzsichtigkeit auswirken und das Dämmerungssehvermögen beträchtlich herabsetzen kann.

Dies muss nicht nur bei Nacht der Fall sein, sondern tritt auch bei starkem Nebel, bei Regen oder Schneetreiben auf, also immer dann, wenn das Augenpaar keine Möglichkeit hat, ein geeignetes Objekt zu fixieren. Das lässt sich dadurch erklären, dass die Ziliarmuskeln sowohl sympathisch als auch parasympathisch innerviert sind.

Die Akkommodationsruhelage wäre demnach ein Gleichgewichtszustand zwischen parasympathischer und sympathischer Innervation, die nicht notwendigerweise gerade im Fernpunkt liegt. Bei 14 % der Bevölkerung besteht eine Nachtmyopie von etwa -0,5 dpt und bei weiteren 11 % sogar eine Nachtmyopie von mehr als -0,5 dpt bis maximal - 2 dpt. Vielen Betroffenen ist diese Einbusse nicht bewusst.¹⁰

➤ **Die Mydriasis** ist der Begriff für die ein- oder beidseitige Erweiterung der Pupille. Physiologisch und normal ist eine beidseitige Mydriasis bei Dunkelheit und beim Blick in die Ferne. Darüber hinaus kann die Mydriasis auch pharmakologisch herbeigeführt werden zur Diagnostik in der Ophthalmologie.¹¹ Pathophysiologisch liegt der Mydriasis eine De-Innervierung des parasympathisch innervierten Musculus sphincter pupillae, des ihn versorgenden Nerven, Nervus oculomotorius, oder eine Kontraktion des sympathisch innervierten Musculus dilatator pupillae zugrunde. Das Gegenteil der Mydriasis ist die Verengung der Pupille, auch Miosis genannt.⁶

2.3.1.3. Mydriatisch wirksame Pharmakologika

➤ **Muscarinrezeptor-Antagonisten, Parasympatholytika¹¹:**

<i>Name:</i>	<i>Dosierung:</i>	<i>ungefähre Wirkdauer:</i>
Atropin:	0,5 - 1%ige Lösung (Augentropfen)	7-10 Tage
Scopolamin	0,1 - 0,3%ige Lösung (Augentropfen)	3-7 Tage
Homatropin	1%ige Lösung (Augentropfen)	1-3 Tage
Tropicamid	0,5%ige Lösung (Augentropfen)	wenige Stunden

Die Verabreichung von Mydriatika bei einer Glaukomerkrankung oder gar akutem Glaukomanfall hingegen kann kontraindiziert sein.¹³ In der Regel wird aus den oben genannten Gründen bei der diagnostischen Mydriasis des Erwachsenen entweder Tropicamid oder eine Kombination aus Tropicamid und Phenylephrin verwendet.

Das klinische Interesse an α -Adrenorezeptoren am Auge wurde verstärkt durch die Entwicklung von α 1-Rezeptorenblockern zur Antagonisierung einer pharmakologisch induzierten Mydriasis und der blockadebedingten Akkommodationsstörungen.¹⁴

Dapiprazol, ein α 1-Rezeptorenblocker durch kompetitive Hemmung am α 1-Rezeptor, wird nach augenärztlichen Untersuchungen zur Antagonisierung einer pharmakologisch induzierten Mydriasis eingesetzt. Verglichen mit Thymoxamine 0,1%, einem weiteren α 1-Rezeptorenblocker und Pilocarpin 2%, ein Parasympatomimetikum, zeigt Dapiprazol eine bessere Antagonisierung einer medikamentös induzierten Mydriasis ohne Wirkung auf den Augeninnendruck, die Sehschärfe (Myopisierung durch starke Miotika) oder die Herzfrequenz.¹⁵ Nach Weittropfen mittels Tropicamid 0,5% Augentropfen führt die Instillation von Dapiprazol 0,5% Augentropfen zu einer signifikanten Zunahme der Akkommodationsbreite, unabhängig von der Pupillenweite, sowie zu einer signifikanten Abnahme der Pupillenweite. Diese Ergebnisse werden nicht signifikant durch die Irisfarbe beeinflusst.^{16, 19}

2.3.2. Visuelle Anforderungen im Straßenverkehr

Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, in welchem Umfang und Zeitraum sich verkehrsophthalmologisch relevante Parameter nach den Richtlinien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) nach diagnostischer Mydriasis und anschließender Antagonisierung mittels Dapiprazol normalisieren.

2.3.2.1. Einzelqualitäten des Sehvermögens

Unter Sehvermögen versteht man die „Gesamtheit der Sehfunktionen des Auges“, also neben der Tagessehschärfe in der Ferne und Nähe auch Sehfunktionen wie Gesichtsfeld, Farbsehen, Dämmerungsehschärfe, Blendempfindlichkeit und Motilität sowie Stereosehen.

Im Rahmen einer Fahreignungsprüfung werden an das Sehvermögen eines Kraftfahrers genau definierte Anforderungen gestellt.²⁰

➤ **Die Tagessehschärfe** ist die wichtigste Sehfunktion zur sicheren Fortbewegung im Straßenverkehr. Zur Visusprüfung dienen subjektive und objektive Verfahren. Die subjektive Sehschärfeprüfung muss nach den ISO-Normen 8596/8597 bzw. Teil 3 DIN 58220 durchgeführt werden. Als Normsehzeichen gilt der Landoltring in logarithmischer Stufung in den acht zulässigen Stellungen der Ringöffnung, nämlich in gerader und schräger Richtung. Als gleichwertige Sehzeichen können nur Optotypen benutzt werden, die nach ISO 8597 an das Normsehzeichen angeschlossen wurden.

➤ **Als Dämmerungssehen, mesopischer Bereich,** bezeichnet man den Bereich zwischen photopischem und skotopischem Sehen. Er umfasst Umgebungshelligkeiten von etwa 32 bis 0,0032 Candela pro Quadratmeter (cd/m^2).⁴ Die visuelle Wahrnehmung beim Dämmerungssehen ist schlechter als beim Tagesehen, vor allem steigt die Schwelle des wahrnehmbaren Kontrastes. Im Kraftverkehr tritt dieser Helligkeitsbereich in der Dämmerung und nachts im Scheinwerferkegel eines Kraftfahrzeuges auf. Das mesopische Kontrastsehen gehört zu den kritischen Sehleistungen des Kraftfahrers. Die Methoden zur Bestimmung des mesopischen Kontrastsehens mit und ohne Blendung sind ursprünglich entwickelt worden, um die Sehleistungen zu überprüfen, die der Kraftfahrer beim nächtlichen Fahren erbringen muss. Die Messung des mesopischen Kontrastsehens ist eine komplexe Bestimmung der Sehschärfe und der Kontrastempfindlichkeit, wobei nur der Kontrast variiert wird. Die gefundene Kontrastschwelle wird als Dämmerungsehschärfe bezeichnet. Die Prüfung kann ferner unter zusätzlicher Blendung durchgeführt werden, wobei die Blendung entsprechend der Situation im Straßenverkehr von links kommt.

Von den erhältlichen Geräten zur Bestimmung der Dämmerungssehschärfe und Blendempfindlichkeit erfüllen das Kontrastometer (BKG Medizin-Technik GmbH), Mesotest II (Oculus) und das Nyktometer 500 (Rodenstock) die Qualitäts- und Gütekriterien zu funktionellen und elektrophysiologischen Untersuchungen der DOG.²⁰

➤ **Das Gesichtsfeld** ist definitionsgemäß die Summe aller visuellen Sinneseindrücke, die von einer Person bei unbewegtem Auge wahrgenommen werden können. Der überwiegende Teil des für den Fahrer relevanten Verkehrsgeschehens spielt sich im zentralen Bereich innerhalb von 25 bis 30 Grad Abstand vom Gesichtsfeldzentrum ab. Der Fahrer benötigt darüber hinaus die peripheren Gesichtsfeldbereiche im horizontalen Meridian bis an die Grenzen des Gesichtsfeldes.

Zur Überprüfung des Gesichtsfeldes dürfen nur gleichmäßig ausgeleuchtete und geeichte Prüfgeräte verwendet werden, die eine Untersuchung des gesamten Gesichtsfeldes unter standardisierten Bedingungen ermöglichen. Dies ist in der Regel bei Verwendung von Halbkugel- oder Kuppelperimeter mit homogener, definierter Hintergrundleuchtdichte, meist mit 10 cd/m² gegeben. Das am weitesten verbreitete Instrument dieser Art ist das Projektionsperimeter nach Goldmann.³

➤ **Querdisparates Tiefensehen**, Stereopsis, stellt die höchstentwickelte Binokularsehfunktion dar. Es ermöglicht das korrekte visuelle Erkennen der räumlichen Staffelung von Objekten und gewährleistet somit Handlungssicherheit in der räumlichen Tiefe. Intaktes querdisparates Tiefensehen hilft dem Kraftfahrer bei der Abschätzung von Entfernungen im Nahbereich.

Stereosehen wird geprüft mittels geeigneten Testtafeln z.B. Random-Dot-Test, die Stereosehen mit zufallverteilten Punktemustern prüfen. Weitere Tests für die Prüfung des Stereosehens sind u. a. der Titmus-Test (Ringe dienen hierbei als Testsehzeichen wobei eine Trennung beider Augen durch Polarisationsfilter erfolgt) und der TNO-Test (bei diesem Test dienen Zufallpunktemuster als Sehzeichen wobei die Trennung beider Augen mittels Rot/Grün-Brille räumlich wahrnehmbare Figuren erkennen lassen.⁵

➤ **Das Farbsehen** liefert dem Fahrer wertvolle Zusatzinformationen in vielen Verkehrssituationen. Farbe hat Signalwirkung und verbessert unter geeigneten Umständen die Erkennbarkeit von relevanten Objekten im Verkehrsgeschehen erheblich.

Der Farbsinngestörte kann die Information, die der Farbtüchtige wahrnimmt, nur zum Teil oder gar nicht nutzen, obwohl beachtet werden muss, dass für den Farbsinngestörten unterschiedliche Farbkontraste in unterschiedlichen Helligkeitskontrasten erscheinen. Dadurch kann in gewissem Umfang das Defizit des fehlenden Farbwahrnehmungsvermögens kompensiert werden.³

Die Prüfung des Farbsehens wird mit geeigneten Pigmenttafelsystemen, Ishihara-Tafeln, oder mit Farbtestscheiben durchgeführt. Die Pigmenttafel sind so gestaltet, dass neben Rot-Grün-Störungen auch Blau-Gelb-Störungen detektiert werden können. Die Untersuchung sollte stets mit zwei verschiedenen Systemen durchgeführt werden.³

2.3.2.2. Führerscheinanforderungen²⁰

Obgleich die folgenden Ausführungen nicht Bestandteil der Arbeit sind, werden die Anforderungen kurz aufgeführt, um darzustellen, welchen visuellen Parametern seitens des Gesetzes besondere Wertung beigemessen wird und welche durch Mydriatika zur Fahruntauglichkeit beitragen.

Die unterschiedlichen Fahrklassen werden gemäss der Verordnung über die Zulassung von Personen zum Strassenverkehr (2011), Fahrerlaubnisverordnung, Bundesgesetzblatt, wie folgt definiert:

BE 	Fahrzeugkombination, die aus einem Zugfahrzeug der Klasse B und einem Anhänger oder Sattelanhänger bestehen, sofern die zulässige Gesamtmasse des Anhängers oder Sattelanhängers 3.500 kg nicht übersteigt. (Wohnwagengespann)	18 17
C1 	Kraftfahrzeuge 3.500 kg bis 7.500 kg, mit Anhänger bis 750 kg. Höchstens 8 Sitzplätze außer Fahrersitz.	18
C1E, BE, D1E 	Fahrzeugkombinationen der Klasse C1 mit Anhänger oder Sattelanhänger über 750 kg; als Kombination nicht über 12.000 kg zulässigem Gesamtgewicht. Fahrzeugkombinationen der Klasse B mit Anhänger oder Sattelanhänger über 3.500 kg; als Kombination nicht über 12.000 kg zulässigem Gesamtgewicht.	18
C, C1 	Kraftfahrzeuge über 3.500 kg mit Anhänger bis 750 kg. Höchstens 8 Sitzplätze außer Fahrersitz.	21 18 nach erfolgter Grundqualifikation
D1 	Busse mit mehr als 8 Fahrgastplätzen und höchstens 16 Fahrgastplätzen, außer Fahrersitz, sowie Anhänger bis 750 kg. Fahrzeuglänge nicht mehr als 8 m.	21
D1E, BE, C1E 	Fahrzeugkombination Bus nach Klasse D1 mit Anhänger über 750 kg	21
D, D1 	Busse mit mehr als 8 Fahrgastplätzen außer Fahrersitz, sowie Anhänger bis 750 kg.	24 21 nach erfolgter Grundqualifikation
DE, D1E, BE, C1E 	Fahrzeuge Klasse D mit Anhänger über 750 kg.	24 21 nach erfolgter Grundqualifikation
T, L 	Selbstfahrende Arbeitsmaschinen bis 40 km/h, auch mit Anhänger. Land- oder forstwirtschaftliche Zugmaschinen bis (40) 60 km/h, auch mit Anhänger.	16 (16) 18

Tabelle aus Fahrerlaubnis-Verordnung (FeV) ab 07.01.2011: Euro-Führerscheinklassen.

Quelle: Lit. 20)

Bei Führerscheinbewerbern sollte der Augenarzt immer darauf drängen, eine vollständige augenärztliche Untersuchung durchzuführen, da offenkundig durch die ausschließliche Prüfung der Tagesschärfe keine auch nur annähernd sichere Beurteilung des gesamten verkehrstechnisch relevanten Sehvermögens erfolgen kann.

Zur Gesamtheit der Sehfunktionen des Auges gehören neben der Tagessehschärfe auch noch Dämmerungsehschärfe, Gesichtsfeld, Farbsehen, Blendempfindlichkeit, Motilität sowie Stereosehen. Hinzu kommen der Zustand der brechenden Medien, der Augenhintergrund und gegebenenfalls spezielle Funktionsprüfungen. Bedauerlicherweise besteht keine Verpflichtung für Führerscheinanwärter der Klassen A1 - C1, die komplette Diagnostik durchzuführen - ein Tageslicht-Visus beim Optiker reicht aus.

Der Sehtest ist bestanden, wenn bei Beidäugigkeit die zentrale Tagessehschärfe des besseren Auges oder beidäugig mit oder ohne Sehhilfe mindestens 0,5/0,2 beträgt für die Fahrklassen A, A1, B, BE, M, L, oder T. Ein nicht bestandener Sehtest kann mit geeigneter Sehhilfe wiederholt werden. Bei funktioneller Einäugigkeit, d.h. einer Minderung der Sehschärfe eines Auges unter 0,2, gilt eine Mindestanforderung der Sehschärfe von 0,7 für die oben erwähnten Klassen.

Die Gesichtsfeldprüfung sollte primär mit der manuell-kinetischen Methode nach Goldmann erfolgen. Um eine ausreichende Prüfung des Gesichtsfeldes zu erzielen, müssen mindestens drei Isopteren geprüft werden. Für die äußerste Isoptere wird die Prüfmarke Goldmann III/4 benutzt. Die übrigen verwendeten Prüfmarken müssen in ihrem Reizwert so gewählt und abgestuft werden, dass die wichtigen zentralen Gesichtsfeldbereiche, also insbesondere das Gesichtsfeld innerhalb 30 Grad Abstand vom Zentrum, mit ausreichender Genauigkeit erfasst werden. Die beiden äußeren Isopteren sollen durch Bestimmung von mindestens zwölf Punkten, die innere durch Bestimmung von mindestens acht Punkten ermittelt werden.³

Die Fahrerlaubnis-Verordnung (FeV) fordert für die Fahrerlaubnisklassen A, A1, B, BE, M, L, und T ein „beidäugiges Gesichtsfeld von mindestens 120 Grad, einäugig ein normales Gesichtsfeld auf einem Auge.

Für die Fahrerlaubnisklassen C, C1, CE, C1E, D, DE, D1E und die Fahrerlaubnis zur Fahrgastbeförderung wird ein Gesichtsfeld beidäugig von 70 Grad nach links und rechts, vertikal mindestens 40 Grad nach unten gefordert.

Weil jetzt nur die Außengrenzen des Gesichtsfeldes festgelegt werden, fordert die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft für die Fahrerlaubnisklassen A, A1, B, BE, M, L und T ein normales Gesichtsfeld eines Auges oder ein gleichwertiges binokulares Gesichtsfeld, d.h. das binokulare Gesichtsfeld muss wenigstens die Ausdehnung eines normalen monokularen Gesichtsfeldes aufweisen. Für die Fahrklassen C1, CE, C1E, D, D1, DE, D1E und die Fahrerlaubnis zur Fahrgastbeförderung wird ein normales Gesichtsfeld für jedes Auge oder wenigstens ein normales binokulares Gesichtsfeld gefordert. Besonders zu bewerten ist der zentrale Gesichtsfeldbereich bis 30 Grad und der horizontale periphere Bereich, da hier die mit Abstand wichtigsten Informationen für den Kraftfahrer erfasst werden müssen. Geringfügige Einschränkungen in der äußeren Peripherie oben und unten müssen demgegenüber nicht so streng bewertet werden.

Die neue FeV, die im Jahre 2011 eingeführt wurde (letzte Änderung: 26.06.2012) und eine EU- Richtlinie ist, enthält keine Vorschriften über die Untersuchung der Dämmerungssehschärfe und Blendempfindlichkeit. Die DOG hingegen empfiehlt für die Fahrerlaubnisklassen A, A1, B, BE, M, L, und T die Anerkennung zur Nachtfahreignung, wenn ein Landoltring mit einer Lückenbreite von 10 Bogenminuten bei einer Grundleuchtdichte von $0,032 \text{ cd/m}^2$ des Umfeldes ohne Blendung sowie $0,1 \text{ cd/m}^2$ mit Blendung bei Kontrast 1:5 erkannt wird. Für die Fahrklassen C, C1, CE, C1E, D, D1, DE, D1E und die Erlaubnis zur Fahrgastbeförderung wird bei einem Umfeld von $0,032 \text{ cd/m}^2$ ohne Blendung respektive $0,1 \text{ cd/m}^2$ mit Blendung das Erkennen eines anerkannten Sehzeichens bei Kontrast 1: 2,7 verlangt.

Die DOG stellt an das Stereosehen nur Anforderungen bei der Fahrerlaubnisklasse B mit Personenbeförderung sowie bei Erstbewerbern für Schwerlastkraftwagen: hiernach sind nur binokular sehende Fahrer, deren Sehschärfe mindestens 0,8/0,5 beträgt, geeignet.

Eine Farbsinnstörung ist für die Fahrerlaubnisklassen A, A1, B, BE, M, L, und T kein Ausschlussgrund. Der Betroffene ist aber auf die möglichen Gefahrensituationen im Straßenverkehr hinzuweisen. Für die Klassen C, C1, CE, C1E muss zwar der Anomalquotient mittels Anomaloskop bestimmt werden, jedoch genügt es, den Betroffenen über die mögliche Gefährdung im Straßenverkehr aufzuklären.²⁰

Laut Empfehlungen der DOG sind Protanopie und Protanomalie mit einem Anomalquotienten unter 0,5 nicht vereinbar mit dem Erwerb eines Führerschein Klasse D, D1, DE, D1E und der Erlaubnis zur Fahrgastbeförderung.

In der Anlage 6 zu den Paragraphen 12, 48 Absatz 4 und 5 FeV wird die maximal zulässige Brillenglasstärke für die Klassen C, C1 C1E, D D1, D1E und die Fahrerlaubnis zur Fahrgastbeförderung begrenzt. Die Sehschärfe darf ohne Korrektur an keinem Auge weniger als 0,05 betragen, die Korrektur mit Gläsern ist zulässig bis maximal +/- 8,0 Dioptrien. Bei den Klassen A, A1 B, BE, M, L und T ist keine Begrenzung der Glasstärke vorgeschrieben.

Nach den Empfehlungen der DOG für die Klassen C, C1, C1E, D, D1, DE, D1E und der Fahrerlaubnis zur Fahrgastbeförderung darf bei hyperoper Brillenkorrektur die Brechkraft + 8 Dioptrien im stärker brechenden Hauptschnitt nicht überschreiten.

Für die Klassen A, A1, B, BE, M, L und T wird die Brillenglasstärke stärkenmäßig nicht begrenzt. Wird eine korrigierende Brille benötigt, so müssen die korrigierenden Gläser so beschaffen sein, dass insbesondere bei Gläsern mit positiver Brechkraft keine absoluten Ringskotome bei manuell-kinetischer Untersuchung mit Prüfmarke III/4 nach Goldmann auftreten.

Pathologische Veränderungen der brechenden Medien (Hornhaut, Iris, Linse und Glaskörper sowie Pupillenweite und Pupillenreaktion) sowie der Netzhaut sind nur insofern relevant, in wie weit sie die geprüfte Sehfunktionen beeinflussen. In der FeV sind hierfür keine spezifischen morphologischen Anforderungen erhalten.

Am Ende der Untersuchungsreihe wurde den Probanden ein Fragebogen (siehe Seite 39) zum Ausfüllen vorgelegt mit Fragen zur eigenen Person, über mögliche Nebenwirkungen der angewandten Augentropfen sowie über die subjektiv empfundene Fähigkeit zum eigenständigen Führen oder Fahren eines Autos.

3.2. Untersuchungsmethoden

Untersucht werden subjektive und objektive Parameter jeweils als Ausgangswert vor Mydriasis, nach erlangter Mydriasis (30a) sowie 30, 60 und 120 Minuten nach Dapiprazol-Instillation.

3.2.1. Subjektive Untersuchungsparameter

Zu den subjektiven Parametern zählen Fernvisus, Nahvisus sowie das Kontrastsehen, die Akkommodation sowie die Akkommodationsbreite und das Stereosehen.

➤ Die Prüfung des **Fernvisus** erfolgte mittels des Optec Vision Tester 6500P. (Hersteller: Stereo Optical Company Inc. Chicago, USA). Hierbei handelt es sich um ein elektronisches Untersuchungsgerät (so genanntes Einblickgerät, siehe Abbildung 9) zur Bestimmung von Fernvisus, Nahvisus, Stereosehen, des Kontrastsehens und der Blendempfindlichkeit. Angewendet wurde eine verkleinerte EDTRS (Early-Treatment Diabetic Retinopathy Study) - Tafel zur Visusprüfung sowie eine verkleinerte F.A.C.T (Functional Acuity Contrast Test) - Tafel zur Messung der Kontrastempfindlichkeit.²²

Das Gerät besitzt zwei für den Kopf anschmiegsame, lichtdichte Einblickmuscheln. Dadurch wird die Einhaltung der Beleuchtungsbedingungen garantiert und für die Prüfung kann in einem nur mäßig abgedunkelten Raum gearbeitet werden. Die Muscheln sind so groß, dass auch Brillenträger bei der Untersuchung ihre Brille tragen können. Die Geräte erlauben eine monokulare und binokulare Prüfung.



Abbildung 9: Der Optec Vision-Tester 6500P

Quelle: Lit. 22)

Bei der Prüfung des Fernvisus gilt eine Visusstufe gemäß DIN 58220 dann als erkannt, wenn von fünf angebotenen Zahlenoptotypen drei richtig erkannt werden. Die Prüfung wird solange fortgesetzt, bis der Prüfling mehr als 40% falsche Antworten in einer Visusstufe gemacht hat. Das Nachfragen bei falschen Antworten, das Wiederholen von Reihen und die direkte Bestätigung richtiger oder falscher Antworten während der Prüfung sind nicht zulässig, um die Sehschärfe nicht fälschlicherweise zu gut zu bewerten.³

Der Ablauf der Untersuchung wurde folgendermaßen festgelegt: mit Korrektur wird das zu untersuchende Auge getestet. Auf eine korrekte Kopfhaltung wurde ebenfalls geachtet, da Kopfwinkelhaltungen über 10 Grad nicht erlaubt sind. Die Bestimmung des Fernvisus erfolgte mittels EDTRS-Tafel, indem die Testtafel durch ein Okular im Einblickgerät in virtuellen 5 Metern Entfernung abgebildet wurde. Der erreichte Sehschärfewert wurde nur als Dezimalzahl notiert.

➤ Die Prüfung des bestkorrigierten **Nahvisus**⁵ erfolgte ebenfalls mittels des Optec Vision-Testers 6500P. Es mussten von je fünf angebotenen Optotypen drei richtig erkannt werden, um eine Visusstufe zu erreichen.

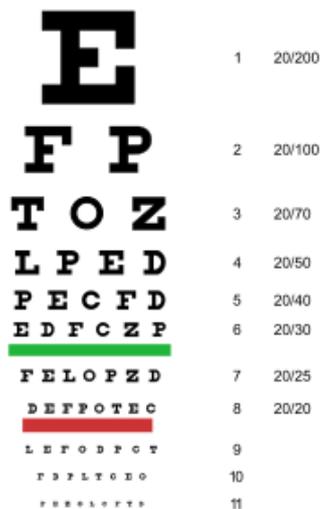


Abbildung 10: Optec Vision 6500 EDTRS-Tafel

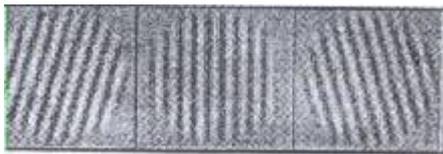
Quelle: Lit. 22)

➤ Die Untersuchung des **Kontrastsehens** erfolgte ebenfalls mittels des Optec Vision-Tester 6500P²², in dem eine verkleinerte F.A.C.T.-Tafel zur Messung der Kontrastempfindlichkeit zur Verfügung steht.

Die Testtafel im Einblickgerät wird durch ein Okular ins Unendliche abgebildet. Die Prüfung des Kontrastsehens erfolgte unter photopischen (85 cd/m^3) und mesopischen (3 cd/m^3) Bedingungen, jeweils mit und ohne Blendung. Brillen- und Kontaktlinsenträger wurden mit ihrer Korrektur geprüft, wobei die Brillengläser vor der Prüfung sorgfältig gereinigt werden mussten, da jede Verunreinigung das Ergebnis verschlechtern konnte. Bei Wiederholungsmessungen musste darauf geachtet werden dass der Proband die Reihenfolge nicht auswendig gelernt hatte. Den Probanden wurden Sinus-Gitter (Abbildung 11) mit 5 verschiedenen Ortsfrequenzen (1,5; 3; 6; 12; 18 Perioden/Grad) (Abszisse in Abbildung 12), in 9 Kontraststufen pro Ortsfrequenz und in 3 Orientierungen (senkrecht, nach links oder nach rechts geneigt) dargeboten. Die Ortsfrequenz gibt den Abstand zwischen zwei Leuchtdichten-Maxima der Sinuskurve an. Die Kontrastempfindlichkeit, als Kehrwert des Schwellenkontrastes im Michelson-Maß zeigt an, bis zu welcher Ortsfrequenz die verschiedenen Leuchtdichten noch als unterschiedliche erkannt werden können.

Durch die Kehrwertbildung ist der Zahlenwert der Kontrastempfindlichkeit umso größer, je besser die Sehleistung ist. Laut DOG-Empfehlung definierte das kontrastärmste in ununterbrochener Reihenfolge richtig benannte Sehzeichen die Kontrastempfindlichkeit in jeder Reihe.

Auf der Ordinate erscheinen die Werte der Kontrastempfindlichkeit, die durch den reziproken Wert der Kontrastschwelle ausgedrückt werden. Bedingt durch die logarithmische Einteilung wurden die Messwerte erst de-logarithmiert, bevor die Mittelwerte errechnet und die Graphiken erstellt wurden. Je niedriger der Kontrast ist, der notwendig ist, um ein Gitter aufzulösen, desto höher ist die Kontrastempfindlichkeit. Sie kann als Kehrwert des Kontrastes definiert werden. Die Fläche zwischen den gestrichelten Linien beim Tagsehen kennzeichnet den Referenzbereich, in dem sich die Kontrastempfindlichkeit von 90 Prozent der Normalbevölkerung darstellt.



schräg nach rechts / senkrecht / schräg nach links

Abbildung 11: Optec Vision Tester Sinusgitter zur Prüfung der Kontrastsensitivität

Quelle: Lit. 22)

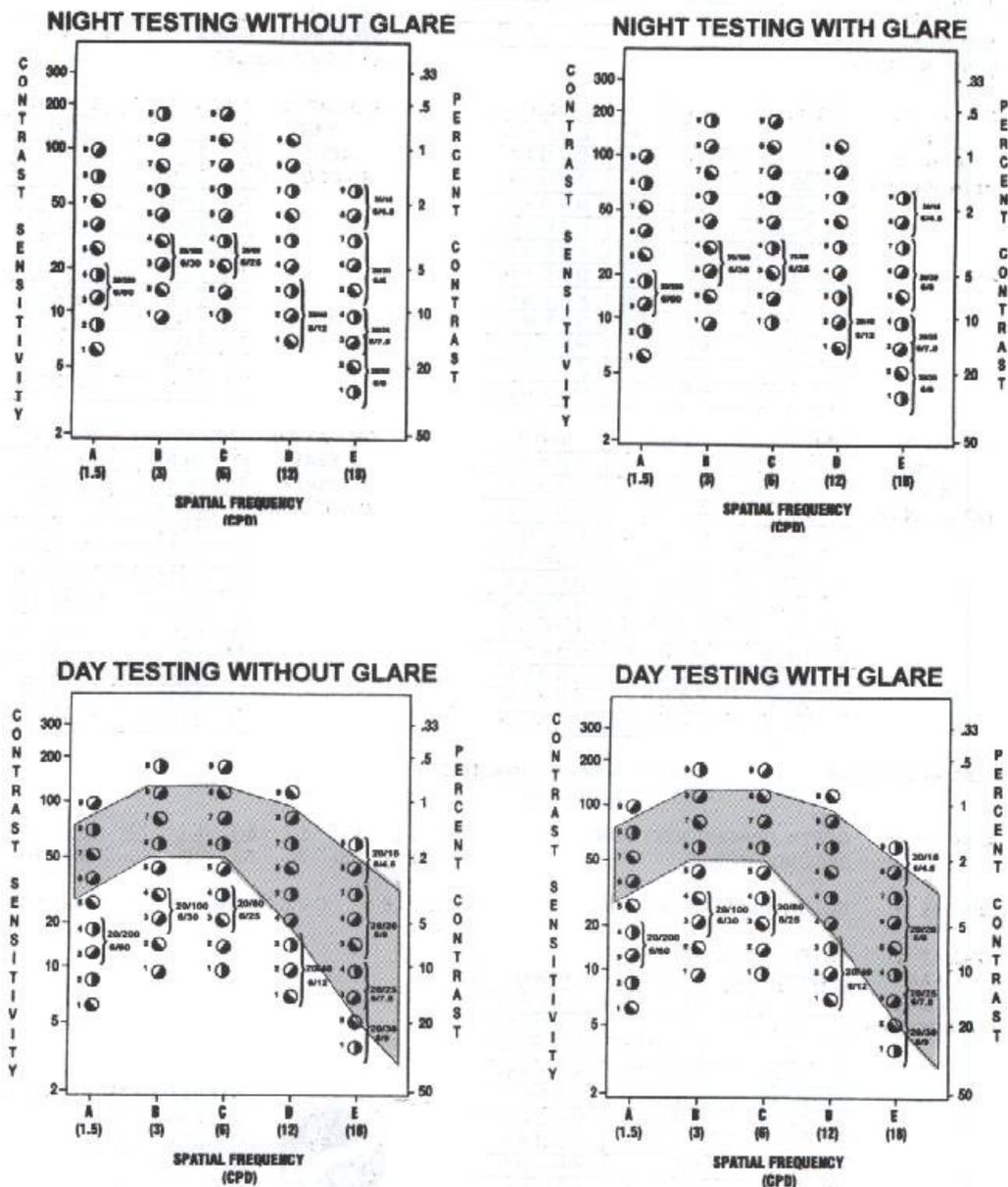


Abbildung 12: Optec Vision 6500 Kontrastsensitivitäts-Diagramme mit Normalverteilung (grau unterlegt)

Quelle: Lit. 22)

➤ Die Messung der **Akkommodation** erfolgte mittels Akkommodometer (oder Optometer), ein 1 Meter langer Stab mit einem mobilen Aufsatz mit verschiedenen Objekten und Texten. Die Enden der V-Gabel wurden je unterhalb beider Augen auf dem unteren Orbitarand aufgesetzt und der Proband musste das auf dem mobilen Aufsatz des Optometers abgebildete Objekt mit den Augen fixieren.

Nach Heranführen des mobilen Teils des Optometers an die Augen gab der Proband den Zeitpunkt an, wo er das fixierte Objekt nicht mehr scharf erkennen konnte. So war es möglich, mittels einfacher kleiner Fixierobjekte den *Akkommodationsnahpunkt* zu bestimmen. Anhand des Akkommodationsnahpunktes ließ sich dann die Akkommodationsbreite errechnen.



Abbildung 13: In der Studie verwendetes Akkommodometer

- Als **Akkommodationsbreite**⁹ bezeichnet man die maximale Steigerung der Brechkraft, die das Auge durch Nahakkommodation hervorrufen kann. Akkommodationsbreite = $1/N - 1/F$ (in Dioptrien), N ist der Nahpunkt und F ist der Fernpunkt, gemessen in Meter. Da beim Gesunden der Fernpunkt im Unendlichen liegt, kann die Formel reduziert werden, soweit keine Fehlsichtigkeit vorliegt: Akkommodationsbreite = $1/N$.
- Die Prüfung des Stereosehens, Stereopsis, erfolgte auch mit Hilfe des Optec Vision Tester 6500P. Beim angewandten Titmus-Test dienten Zylinder als Testsehzeichen, wobei eine Trennung beider Augen durch Polarisationsfilter erfolgte. Jeweils einer der vier Zylinder in jedem Quadrat schien “nach vorne” zu kommen und dieser mußte vom Probanden erkannt werden. Mit jedem Quadrat wurde der Bildunterschied kleiner.

3.2.2. Objektive Untersuchungsparameter

Zu den objektiven Untersuchungsparametern zählt die Pupillenweite. Normalerweise ist der Durchmesser der Pupillen von der einfallenden Lichtmenge abhängig, ähnlich wie die Blende in einer Photokamera. Hierdurch werden eine zu hohe Lichteinstrahlung auf die Netzhaut verhindert und störende Randstrahlen eliminiert. Beide Pupillen haben bei einem gesunden Menschen einen physiologischen Durchmesser zwischen 1,5 und 8,0 Millimeter. Gleichwohl sind Differenzen im Durchmesser von bis zu einem Millimeter möglich, ohne dass hierfür ein pathologischer Hintergrund bestünde. Den Zustand unterschiedlich weiter Pupillen nennt man Anisokorie, den gleichen Pupillendurchmesser beider Augen Isokorie.

➤ Die Bestimmung der **Pupillenweite** erfolgte mittels Colvard Pupillometer, nach 5 Minuten Anpassung an eine gleich bleibende Lichtintensität des Untersuchungsraumes (4 cd/m^2). Nachdem das Pupillometer auf das zu untersuchende Auge aufgesetzt wurde, wurde der Proband aufgefordert ein Objekt am Ende des Raumes zu fokussieren, um die reflektorische Nahmiosis auszuschalten. Mit Hilfe von Infrarot-Lichtsensoren wurde die Pupille der Testperson erfasst und der Pupillendurchmesser konnte dann vom Untersucher, welcher durch die gegenüberliegende Öffnung des Gerätes blickte, auf einer vorhandenen Skala abgelesen werden.



Abbildung 14: Colvard Pupillometer

Quelle: Gebrauchsanweisung Colvard Pupillometer

3.2.3. Untersuchung- und Medikationsablauf

Zu Beginn wurde bei beiden randomisiert zusammengestellten und verblindeten Gruppen die Bestimmung der Ausgangsmesswerte durchgeführt. Hierzu wurden nach dem Zufallsprinzip am rechten respektive am linken Auge oder binokular (Stereosehen, Akkommodationsbreite) folgende Parameter bestimmt: Fernvisus, Nahvisus, Akkommodationsbreite, Pupillenweite, Stereosehen und Kontrastsehen.

Nach Erfassung dieser Ausgangsdaten, zum Zeitpunkt 0, wurden den Probanden beider Gruppen, zum Erlangen einer medikamentös induzierten Mydriasis, in den Bindehautsack des per Zufallsprinzip ausgewählten Auges jeweils zwei Tropfen von Phenylephrin 50mg/ml und Tropicamid 5mg/ml Augentropfen instilliert. Um eine mögliche wirkstoffbedingte Beeinflussung der Sehkraft des zweiten Auges durch die, wenn auch geringe systemische Wirkung der applizierten Augentropfen, auszuschalten, wurde das zweite Auge von der Untersuchung ausgeschlossen. Das Optec Vision 6500 P Gerät bot die Möglichkeit der Prüfung nur des linken oder des rechten Auges, wobei nach Voreinstellung vom Untersucher, das nicht geprüfte Auge beim Einblicken ins Gerät ausgeblendet wurde.

Nach 30 Minuten Wirkzeit der Mydriatika (30a) wurden die Parameter Nahvisus, Akkommodationsbreite, Pupillenweite, Stereosehen und Kontrastsehen bei beiden Gruppen erneut bestimmt. Bei der Dapiprazol-Gruppe wurden anschließend in den Bindehautsack des vorher weitgetropften Auges jeweils 2 Tropfen des α -Antagonisten Dapiprazol 0,5% und nach 1 Minute nochmalige Instillation von 2 Tropfen Dapiprazol 0,5%, zur Antagonisierung der Mydriasis, instilliert. Bei der Placebo-Gruppe wurden 2 Tropfen Corneregel Lösung sowie ebenfalls nach 1 Minute nochmals 2 Tropfen Corneregel Lösung in den Bindehautsack des jeweiligen Auges eingetropfelt. Die Instillation der Augentropfen erfolgte randomisiert durch eine vorher eingewiesene Arzthelferin, wobei der Untersucher nicht erfuhr, welcher der beiden Wirkstoffe bei den einzelnen Probanden angewendet wurde.

In den Zeitabständen 30, 60 Minuten nach Verabreichung von Dapiprazol 0,5% respektive von Corneregel wurden die ausgewählten Parameter Nahvisus, Akkommodationsbreite, Pupillenweite und Kontrastsehen bei beiden Gruppen erhoben.

Im Zeitabstand 120 Minuten nach Antagonisierung der Mydriasis Bestimmung aller Parameter bei beiden Gruppen: Pupillenweite, Nahvisus, Fernvisus, Stereosehen, Akkommodationsbreite und Kontrastsehen

Am Ende der Untersuchungsreihe wurde den Probanden folgender Fragebogen ausgehändigt mit Fragen zur eigenen Person, sowie über mögliche Nebenwirkungen respektive Missempfindungen nach Applikation der Augentropfen, sowie über die subjektiv empfundene Fähigkeit zum Fahren eines Autos.

<u>Fragebogen der Probanden zum Messzeitpunkt 120'</u>				Gruppe: _____			
				Nummer: _____			
1) <i>Geschlecht:</i>	O weiblich		O männlich				
2) <i>Geburtsjahr:</i>	_____						
3) <i>Irisfarbe:</i>	O hell		O dunkel				
4) <i>Hautfarbe:</i>	O hell		O dunkel				
5) <i>Brillenträger:</i>	O ja		O nein				
6) <i>Subjektiv empfundene Nebenwirkungen 120 Minuten nach Anwendung der Tropfen:</i>							
<u>Rechtes Auge:</u>	ja	nein	weiß nicht	<u>Linkes Auge:</u>	ja	nein	weiß nicht
Brennen:	O	O	O	Brennen:	O	O	O
Schmerzen:	O	O	O	Schmerzen:	O	O	O
Rötung:	O	O	O	Rötung:	O	O	O
7) <i>Allgemeinbefinden nach der Anwendung der Tropfen:</i>							
	ja	nein	weiß nicht				
Unwohlsein:	O	O	O				
Schwindel:	O	O	O				
Übelkeit:	O	O	O				
Kopfschmerzen:	O	O	O				
Keine Beschwerden:	O	O	O				
8) <i>Subjektiver Seheindruck am Ende der Testreihe</i>					ja	nein	weiß nicht
Sehen Sie nach der Untersuchung genau so gut in der Ferne wie vorher?					O	O	O
Sehen Sie nach der Untersuchung schlechter in der Ferne wie vorher?					O	O	O
Sehen Sie nach der Untersuchung genau so gut in der Nähe wie vorher?					O	O	O
Sehen Sie nach der Untersuchung schlechter in der Nähe wie vorher?					O	O	O
Würden Sie sofort nach der Untersuchung Auto fahren?					O	O	O

4. ERGEBNISSE

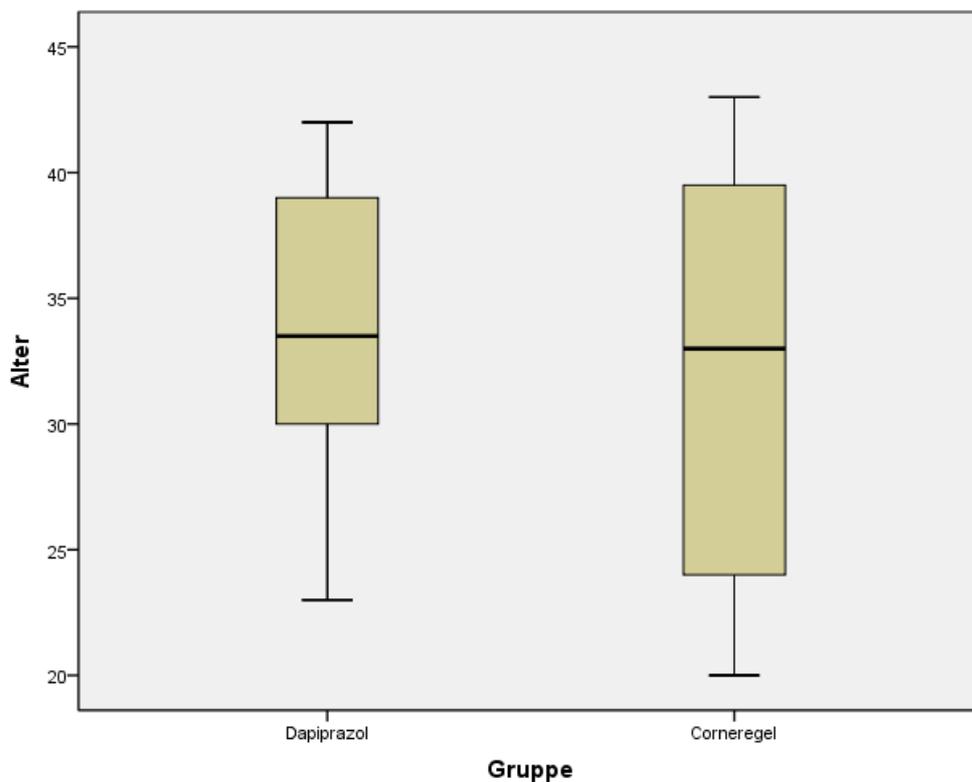
Die untersuchten Probanden waren zwischen 19 und 43 Jahren alt. Die Aufteilung in beide Gruppen erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Hinsichtlich des Alters bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Mittelwert: 33,78 Jahre bei der Dapiprazolgruppe und 32,13 Jahre bei der Corneregelgruppe). (Tabelle 1 und Graphik 1).

Bei beiden Gruppen bestand Gleichverteilung bezüglich der Geschlechter.

(22 männliche und 18 weibliche Probanden in der Dapiprazolgruppe gegenüber 21 männlichen und 19 weiblichen Probanden in der Corneregelgruppe).

Dapiprazol	Mittelwert	33,78
	Standardabweichung	5,512
Corneregel	Mittelwert	32,13
	Standardabweichung	7,657

Tabelle 1 : Mittelwert und Standardabweichung beim Alter der Probanden bei der Dapiprazol- und der Corneregelgruppe



Graphik 1: Alter, (in Jahren), der Probanden bei der Dapiprazol- und der Corneregelgruppe.

Bei der Dapiprazol-Gruppe waren 7% der Probanden Brillenträger, wobei 23% der Probanden bei der Corneregel-Gruppe Brillenträger waren (Tabelle 2). Dieser Unterschied ist bei randomisierter Einteilung zufallsbedingt. Da die Messungen unter bestkorrigiertem Nah- und Fernvisus durchgeführt wurden, hatte dies keinerlei Einfluss auf die Messergebnisse.

Gruppe	Brillenträger	Häufigkeit	Prozent
Dapiprazol	nein	33	82,50%
	ja	7	17,50%
Corneregel	nein	17	42,50%
	ja	23	57,50%

Tabelle 2: Brillenträger bei der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe.

4.1. Fernvisusentwicklung

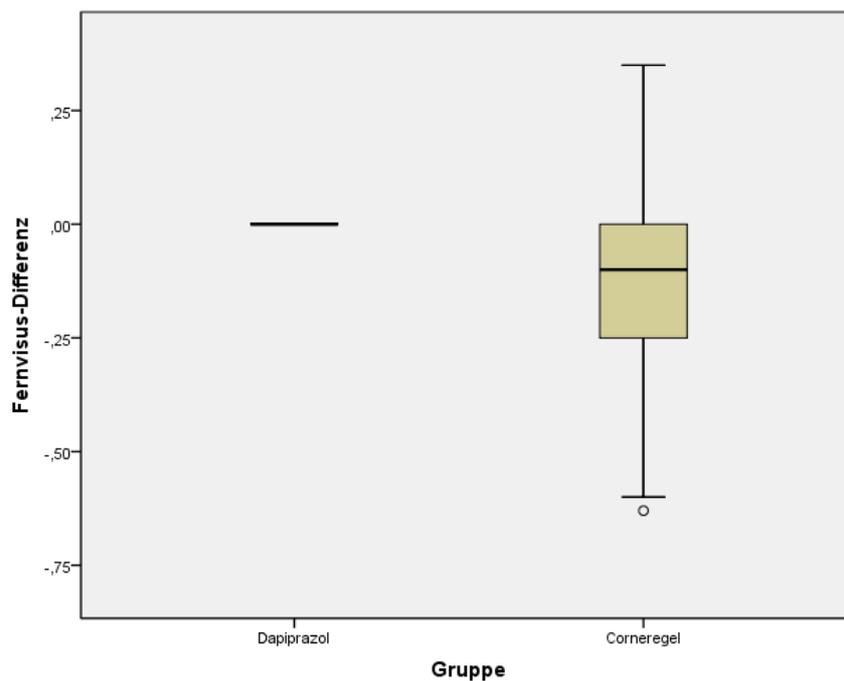
Vor Medikation beträgt der ermittelte Mittelwert des Fernvisus bei der Dapiprazol-Gruppe 1,18 und bei der Placebo-Gruppe 1,03.

120 Minuten nach Antagonisierung der Mydriasis zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert vor Medikation. (Dapiprazol-Gruppe: 1,17; Corneregel-Gruppe: 1,03). Dies lässt sich dadurch erklären, dass sich, wie in Graphik 1 verdeutlicht, bei der Corneregelgruppe nach 120 Minuten eine starke Streuung der Messergebnisse zeigt, weil noch nicht alle Probanden den Ausgangsmesswert bei der Bestimmung des Fernvisus erreicht haben, bedingt durch die fehlende Antagonisierung. Für Dapiprazol findet sich nach 120 Minuten ein zum Ausgangsvisus identischer Visus, was von Seiten des Fernvisus die wiedererlangte Fahrtüchtigkeit bestätigt.

Beim Vergleich Fernvisus zum Zeitpunkt 0 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Signifikanz: $P=0,53$), wohingegen beim Vergleich des Fernvisus 120 Minuten zwischen beiden Gruppen ein hochsignifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe (Signifikanz: $P<0,05$) verzeichnet werden kann (Tabelle 29).

Gruppe		FV_0	FV_120
Dapiprazol	Mittelwert	1,18	1,17
	Standardabweichung	0,19	0,19
Corneregel	Mittelwert	1,18	1,03
	Standardabweichung	0,19	0,23

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen des Fernvisus (FV) zu den Messzeitpunkten 0 Minuten (kein signifikanter Unterschied $p=0,53$) und 120 Minuten (hochsignifikanter Unterschied $p<0,05$).



Graphik 2: Fernvisus-Differenz zwischen Zeitpunkt 0 und 120 Minuten bei der Dapiprazol-Gruppe und bei der Corneregel-Gruppe. Die Graphik stellt anschaulich die hohe Streubreite des 120-Minuten-Visus der Corneregel-Gruppe dar.

Dieser Unterschied zur Dapiprazol-Gruppe ist mit $p<0,05$ hochsignifikant.

Gruppe		FV_Diff
Dapiprazol	Mittelwert	0
	Standardabweichung	0
Corneregel	Mittelwert	-0,15
	Standardabweichung	0,21

Tabelle 4: Fernvisus-Differenz 0-120 Minuten bei beiden Gruppen: ein Mittelwert der Fernvisusdifferenz zwischen Zeitpunkt 0 und 120 von exakt „null“ belegt, dass es bei der Dapiprazol-Gruppe zu einer vollständigen Visuserholung kam.

Der Unterschied zur Corneregelgruppe ist hochsignifikant, da diese einen Mittelwert von -0,15 erreicht und somit der Fernvisus bei 120 Minuten schlechter als vor Medikation war.

4.2. Nahvisusentwicklung

Vor Medikation beträgt der Mittelwert des Nahvisus (NV) bei der Dapiprazol-Gruppe 1,24 gegenüber 1,20 bei der Corneregel-Gruppe.

30 Minuten nach Instillation von Tropicamid und Phenylephrin bei beiden Gruppen ergibt sich bei der Dapiprazol-Gruppe beim NV ein Mittelwert von 0,25, bei der Corneregel-Gruppe ein Mittelwert von 0,24.

30 Minuten nach Instillation von Dapiprazol 0,5% respektive Corneregel Augentropfen ergibt sich bei der Dapiprazol-Gruppe ein Mittelwert 0,61, wobei bei der Corneregel-Gruppe der Mittelwert 0,35 beträgt, also ein bereits 30 Minuten nach Gabe der Prüfsubstanzen hochsignifikanter Unterschied mit $p < 0,05$.

60 Minuten nach Verabreichung von Dapiprazol respektive Corneregel beträgt bei der Dapiprazol-Gruppe der Mittelwert des Nahvisus 1,07 gegenüber 0,64 bei der Corneregel-Gruppe mit einem hochsignifikanten Unterschied von $p < 0,05$ zwischen beiden Gruppen.

Die Dapiprazol-Gruppe hat bereits nach 30 Minuten die Normalwerte für den Nahvisus erreicht, während die Corneregel-Gruppe noch deutlich subnormale Werte zeigt.

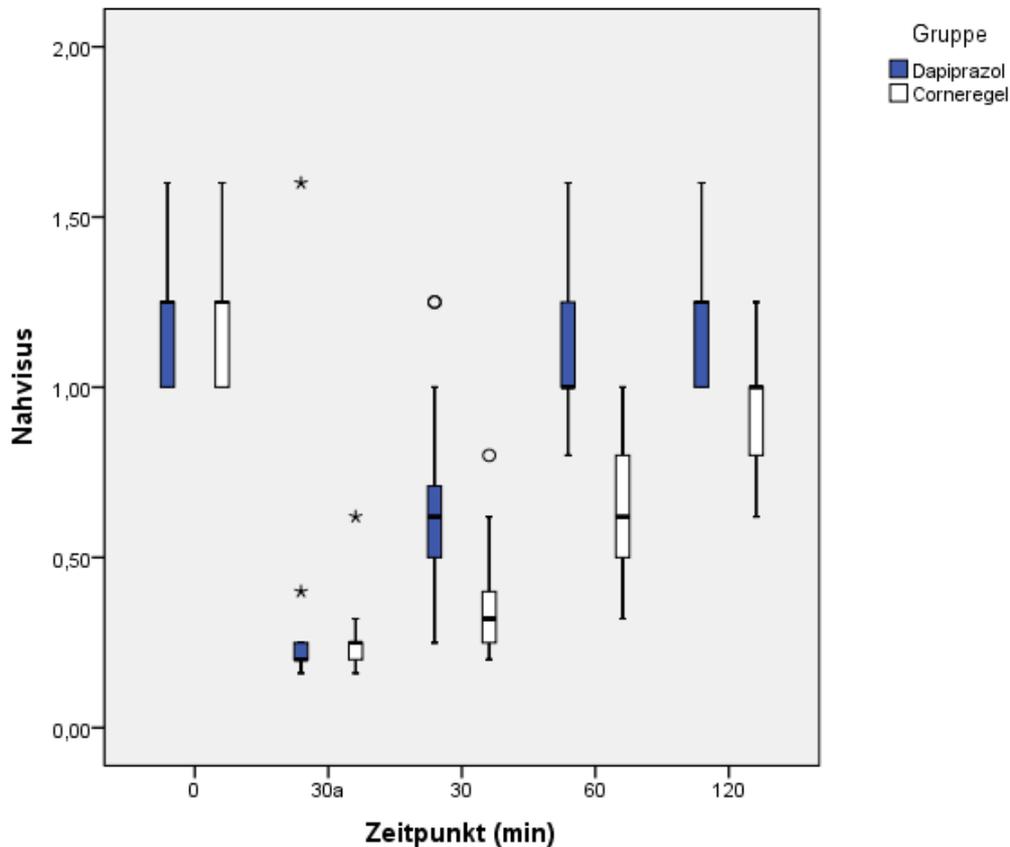
120 Minuten nach Gabe von Dapiprazol respektive Corneregel wird bei der Dapiprazol-Gruppe ein Mittelwert von 1,19 gemessen gegenüber 0,93 bei der Corneregel-Gruppe mit $p < 0,05$

Gruppe		NV_0	NV_30a	NV_30	NV_60	NV_120
Dapiprazol	Mittelwert	1,24	0,26	0,61	1,07	1,19
	Standardabweichung	0,2	0,22	0,23	0,19	0,18
Corneregel	Mittelwert	1,21	0,24	0,36	0,64	0,94
	Standardabweichung	0,2	0,07	0,13	0,16	0,13

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen des Nahvisus (NV) zu den Messzeitpunkten Ausgangswert (0), 30 Minuten nach Weittropfen: NV (30a), sowie 30, 60 respektive 120 Minuten nach Antagonisierung mit Dapiprazol- respektive Corneregel: Nahvisus 30 Minuten, Nahvisus 60 Minuten respektive Nahvisus 120 Minuten.

	NV_0	NV_30a	NV_30	NV_60	NV_120
Mann-Whitney-U	719,5	566	224,5	51	231
Wilcoxon-W	1.539,50	1.307,00	1.044,50	871	1.051,00
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,418,	0,16	<0,05	<0,05	<0,05
Exakte Signifikanz (1-seitig)	0,21	0,08	<0,05	<0,05	<0,05

Tabelle 6: Signifikanzniveau: Nahvisus (NV) bei der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten: 0, 30 Minuten nach Weittropfen (30a), sowie 30, 60 und 120 Minuten nach Antagonisierung mit Dapiprazol respektive Corneregel: NV(30), NV(60) respektive NV(120).



Graphik 3: Boxplots zur Nahvisus-Entwicklung (NV) zu den angegebenen Messzeitpunkten: Vergleich zwischen Dapiprazol- und Corneregel-Gruppe zu den Zeitpunkten: Ausgangswert (0), 30 Minuten nach Weittropfen: (30a), sowie 30, 60 und 120 Minuten nach Antagonisierung mit Dapiprazol respektive Corneregel. Beachte neben den Medianen auch die deutlich höhere Streuung in der Dapiprazol-Gruppe 30 Minuten nach Antagonisierung, die die Einwirkung der Dapiprazoltropfen verdeutlicht.

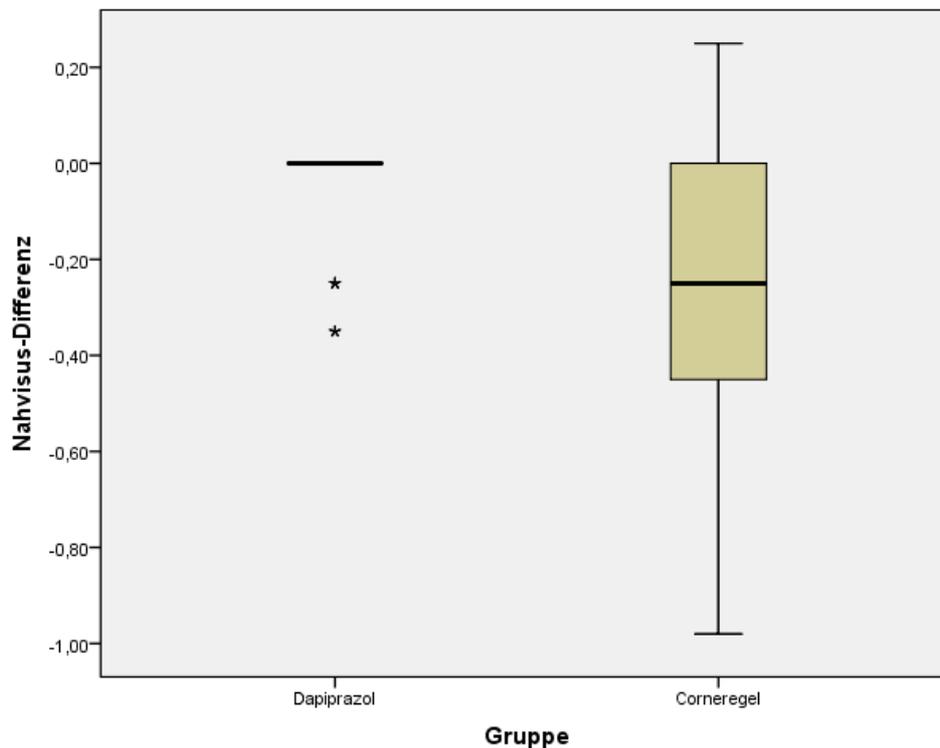
Die Nahvisus-Differenz zwischen Ausgangswert und 120 Minuten Messwert ergibt bei der Dapiprazol-Gruppe einen Mittelwert von 0,05 und bei der Corneregelgruppe einen Mittelwert von -0,27, also eine größere Differenz zwischen beiden Messwerten.

Gruppe		NV_Diff
Daipiprazol	Mittelwert	-0,05
	Standardabweichung	0,11
Corneregel	Mittelwert	-0,27
	Standardabweichung	0,27

Tabelle 7: Nahvisus-Differenz (NV Diff) 0-120 Minuten

	NV_Diff
Mann-Whitney-U	393
Wilcoxon-W	1.213,00
Exakte Signifikanz (2-seitig)	<0,05
Exakte Signifikanz (1-seitig)	<0,05

Tabelle 8: Signifikanzniveau: Nahvisus-Differenz 0-120 Minuten bei der Dapiprazol- Gruppe und bei der Corneregel-Gruppe.



Graphik 4: Boxplottedarstellung der Nahvisus- Differenz zwischen Ausgangswert und Zeitpunkt 120 bei der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe. Es wird sehr deutlich sichtbar, dass die Schwankungsbreite des Nahvisus zum Zeitpunkt 120 Minuten bei der Corneregel-Gruppe deutlich höher ist.

4.3. Pupillenweite (mm)

Vor Medikation zeigt sich als Ausgangswert ein annähernd gleicher Mittelwert bei beiden Gruppen (4,85mm bei der Dapiprazol-Gruppe gegenüber 4,83mm bei der Corneregel-Gruppe).

30 Minuten nach Instillation von Tropicamid und Phenylephrin bei beiden Gruppen ergibt sich bei der Dapiprazol-Gruppe ein Mittelwert der Pupillenweite in Millimetern von 9,34 und bei der Corneregel-Gruppe ein Mittelwert 9,30. Beide Testgruppen reagieren somit ohne signifikanten Unterschied auf die Mydriatika.

30 Minuten nach Instillation von Dapiprazol 0,5% respektive Corneregel Tropfen ergeben sich bereits signifikant relevante Unterschiede bei der Pupillenweite beider Gruppen: 7,06mm bei der Dapiprazol-Gruppe und 8,74mm bei der Corneregel-Gruppe. Die Corneregelgruppe zeigt einen nur sehr geringen Rückgang der medikamentösen Mydriasis.

Zum Zeitpunkt 60 Minuten nach Verabreichung von Dapiprazol respektive Corneregel beträgt der Mittelwert 5,31mm bei der Dapiprazol-Gruppe und 8,21mm bei der Corneregel-Gruppe mit $p < 0,05$.

120 Minuten nach Gabe von Dapiprazol respektive Corneregel erreicht die Pupillenweite wieder annähernd den Ausgangswert bei der Dapiprazol-Gruppe (4,89mm) wobei der Pupillenmittelwert bei der Corneregel-Gruppe immer noch bei 7,57 mm liegt. Die Standardabweichungen (Tabelle 9) zeigen für beide Gruppen ein vergleichbares Verhalten mit Zunahme der Standardabweichung bis zum Messpunkt 30 Minuten, danach sinkt die Standardabweichung bei der Dapiprazol-Gruppe wieder auf die Ausgangswerte, bei der Corneregel-Gruppe bleibt die Standardabweichung hoch.

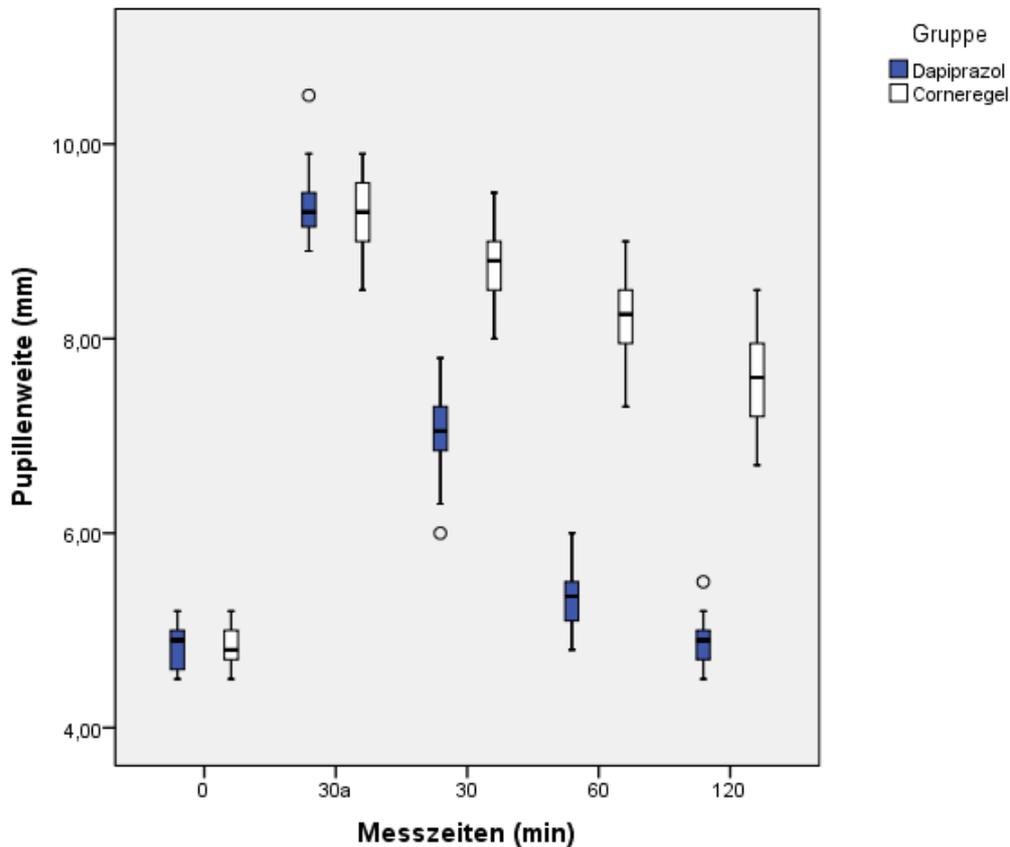
Gruppe		PW_0	PW_30a	PW_30	PW_60	PW_120
Dapiprazol	Mittelwert	4,85	9,35	7,07	5,32	4,89
	Standardabweichung	0,22	0,31	0,38	0,26	0,23
Corneregel	Mittelwert	4,84	9,3	8,75	8,21	7,58
	Standardabweichung	0,21	0,33	0,33	0,38	0,44

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Pupillenweite (PW) in Millimetern zu allen Messzeitpunkten: Ausgangswert (0), 30 Minuten nach Weittropfen: PW(30a), sowie 30, 60 respektive 120 Minuten nach Antagonisierung mit Dapiprazol respektive Corneregel: PW(30), PW(60) respektive PW(120).

Bereits 30 Minuten nach Antagonisierung mittels Dapiprazol- respektive Corneregeltropfen zeigt sich ein signifikant relevanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit $p < 0,05$.

	PW_0	PW_30a	PW_30	PW_60	PW_120
Mann-Whitney-U	743	746,5	0	0	0
Wilcoxon-W	1.563,00	1.566,50	820	820	820
Exakte Signifikanz (2-seitig)	0,72	0,74	<0,05	<0,05	<0,05
Exakte Signifikanz (1-seitig)	0,36	0,37	<0,05	<0,05	<0,05

Tabelle 10: Signifikanzniveau: Pupillenweite (PW) bei der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe zu den angegeben Messzeitpunkten: Ausgangswert (0), 30 Minuten nach Weittropfen: PW(30a), sowie 30, 60 und 120 Minuten nach Antagonisierung mit Dapiprazol- respektive Corneregel: PW(30), PW(60) respektive PW(120).



Graphik 5: Pupillenweiten-Entwicklung zu den definierten Messzeitpunkten: Vergleich zwischen Dapiprazol- und Corneregel-Gruppe.

Die Differenz zwischen Zeitpunkt 120 und Zeitpunkt 0 ist bei der Dapiprazol-Gruppe annähernd 0, bei der Corneregel-Gruppe ergibt sich eine große Differenz zwischen beiden Zeitpunkten mit ebenfalls hochsignifikant größerer Spannweite.

(Tabelle 11 und 12, Graphik 6).

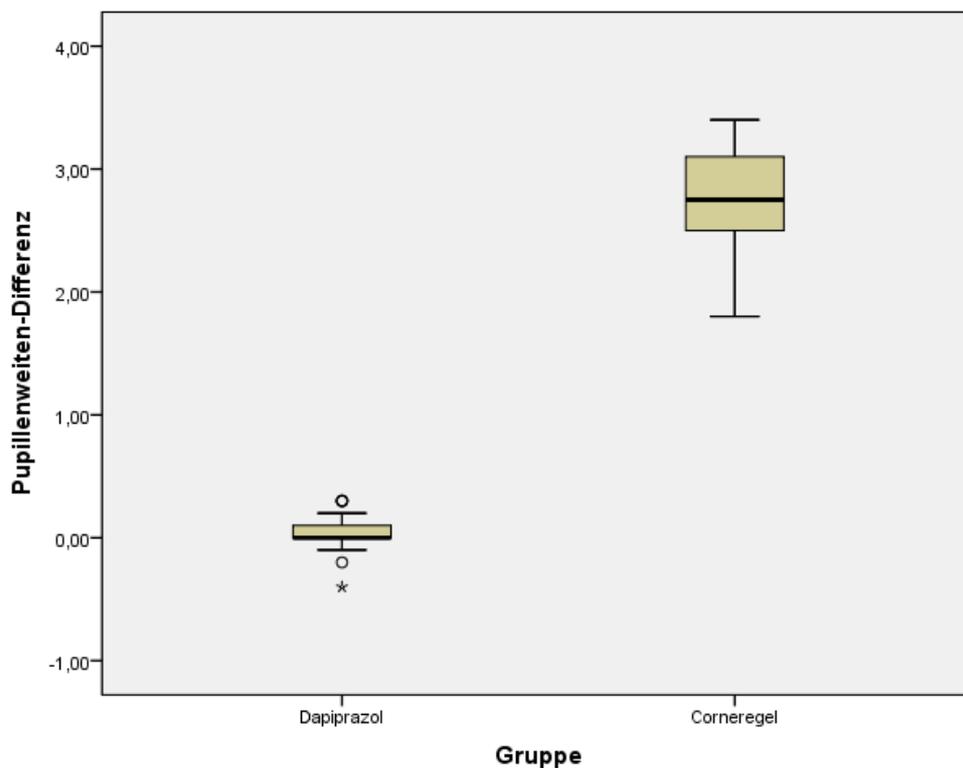
Gruppe		PW_Diff
Dapiprazol	Mittelwert	0,04
	Standardabweichung	0,14
Corneregel	Mittelwert	2,74
	Standardabweichung	0,42

Tabelle 11: Differenz Pupillenweite (PW- Diff) 0-120 Minuten bei der Dapiprazol -Gruppe und bei der Corneregel-Gruppe.

Bei der Differenz zwischen Ausgangsmesswert und Messwert nach 120 Minuten ergibt sich zwischen der Verum- und der Placebogruppe ein signifikanter Unterschied mit $p < 0.05$.

	PW_Diff
Mann-Whitney-U	0
Wilcoxon-W	820
Exakte Signifikanz (2-seitig)	$< 0,05$
Exakte Signifikanz (1-seitig)	$< 0,05$

Tabelle 12: Signifikanzniveau: Pupillenweiten-Differenz bei der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe.



Graphik 6: Pupillenweite-Differenz (PW-Diff) zwischen Zeitpunkt 120 und Ausgangswert bei der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe.

4.4. Stereosehen (Winkelsekunden (ws))

Als Ausgangswert wurde bei der Dapiprazol-Gruppe ein Mittelwert von 77,5ws und bei der Corneregel-Gruppe ein Mittelwert 74,2ws ermittelt.

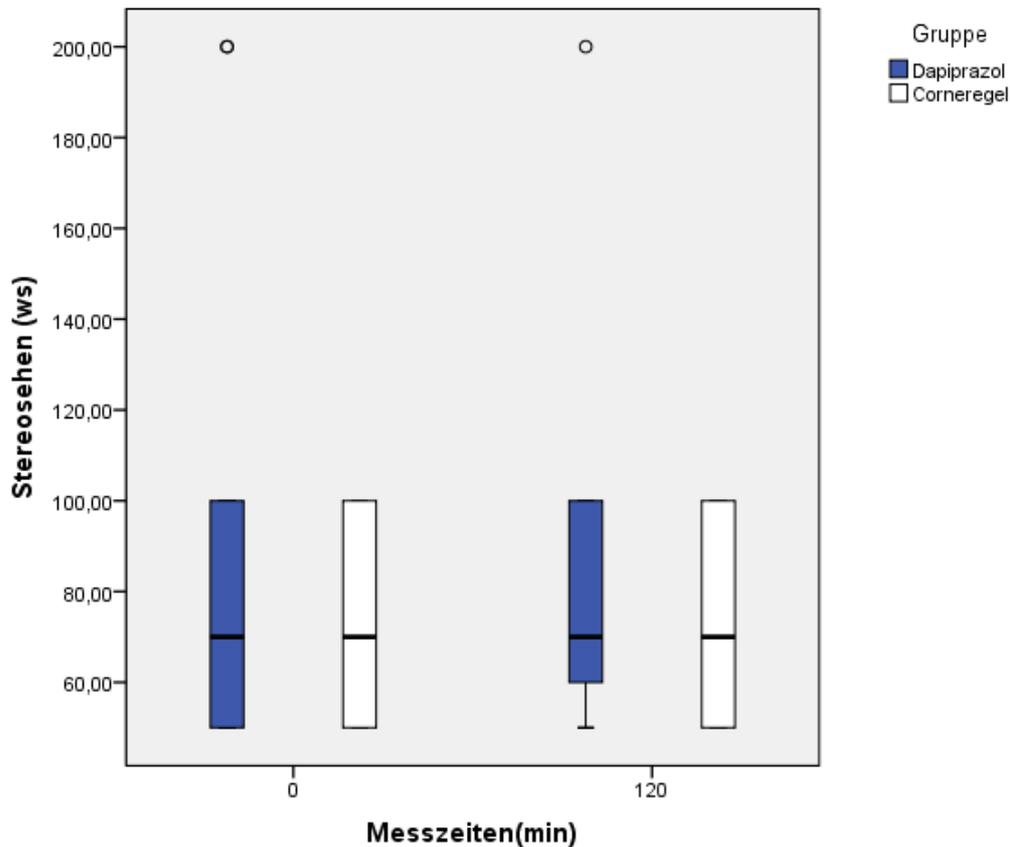
120 Minuten nach Gabe von Dapiprazol respektive Corneregel ergeben sich bei beiden Gruppen annähernd gleiche Werte wie vor Medikation. (Dapiprazol-Gruppe: Mittelwert: 78,0ws, Corneregel-Gruppe: Mittelwert: 75,7ws), also kein signifikanter Unterschied. (Tabelle 13 und Graphik 7).

Bei der Differenz zwischen Ausgangswert und 120 Minuten Messwert zeigen sich bei beiden Gruppen annähernd gleiche Werte, wobei Ausgangswerte und 120 Minutenwerte bei beiden Gruppen fast gleich sind. Die Signifikanzteste belegen die fehlenden Unterschiede.

Bei Betrachtung der Standardabweichungen fällt allerdings auf, dass die Standardabweichungen in der Dapiprazolgruppe zwischen Ausgangswert SS(0) und Messzeitpunkt 120 Minuten SS(120) deutlich abnehmen, während sie in der Corneregelgruppe gleich zunehmen.

Gruppe		SS_0	SS_120
Dapiprazol	Mittelwert	77,5	78
	Standardabweichung	34,25	27,75
Corneregel	Mittelwert	74,25	75,75
	Standardabweichung	19,86	20,62

Tabelle 13: Mittelwerte (Winkelsekunden) und Standardabweichungen des Stereosehens (SS) in ws zum Nativ- und Endmesspunkt: Ausgangswert SS(0), sowie 120 Minuten nach Antagonisierung mit Dapiprazol respektive Corneregel: SS(120).



Graphik 7: Entwicklung Stereosehen zu den angegebenen Messzeitpunkten: Vergleich zwischen Dapiprazol- und Corneregel-Gruppe.

4.5. Akkommodationsbreite (Dpt)

Zum Zeitpunkt 0 ergibt sich bei der Dapiprazol-Gruppe ein annähernd gleicher Mittelwert von 12,2 dpt gegenüber 12,7 dpt bei der Corneregel-Gruppe. Dies passt zu den zwei Prüfgruppen, die hinsichtlich des Alters keine statistisch signifikante Unterschiede aufweisen.

30 Minuten nach Instillation von Tropicamid und Phenylephrin bei beiden Gruppen verringert sich der Mittelwert bei beiden Gruppen: Dapiprazol-Gruppe: 3,06 dpt und Corneregel-Gruppe: 3,07 dpt, 30 Minuten nach Antagonisierung mit Dapiprazol 0,5% respektive Corneregel ergibt sich bei der Dapiprazol-Gruppe ein Mittelwert von 7,34 dpt, bei der Corneregel-Gruppe beträgt der Mittelwert: 5,04 dpt, was bereits eine signifikant relevante Differenz mit $p < 0.05$ ergibt.

60 Minuten nach Verabreichung von Dapiprazol respektive Corneregel-Augentropfen verändert sich der Mittelwert bei der Dapiprazol-Gruppe: 10,32 dpt und bei der Corneregel-Gruppe: 6,87 dpt, $p < 0,05$. Bei der Dapiprazolgruppe liegt die Akkommodationsbreite nach 60 Minuten wieder in nur noch subnormalem Bereich, während in der Corneregelgruppe sogar 120 Minuten nach Antagonisierung die Akkommodationsbreite erheblich eingeschränkt ist. Die schnelle Normalisierung der Akkommodationsbreite ist im Straßenverkehr wichtig für den Blickwechsel zwischen Straße und Armaturen respektive Tacho im Fahrzeug.

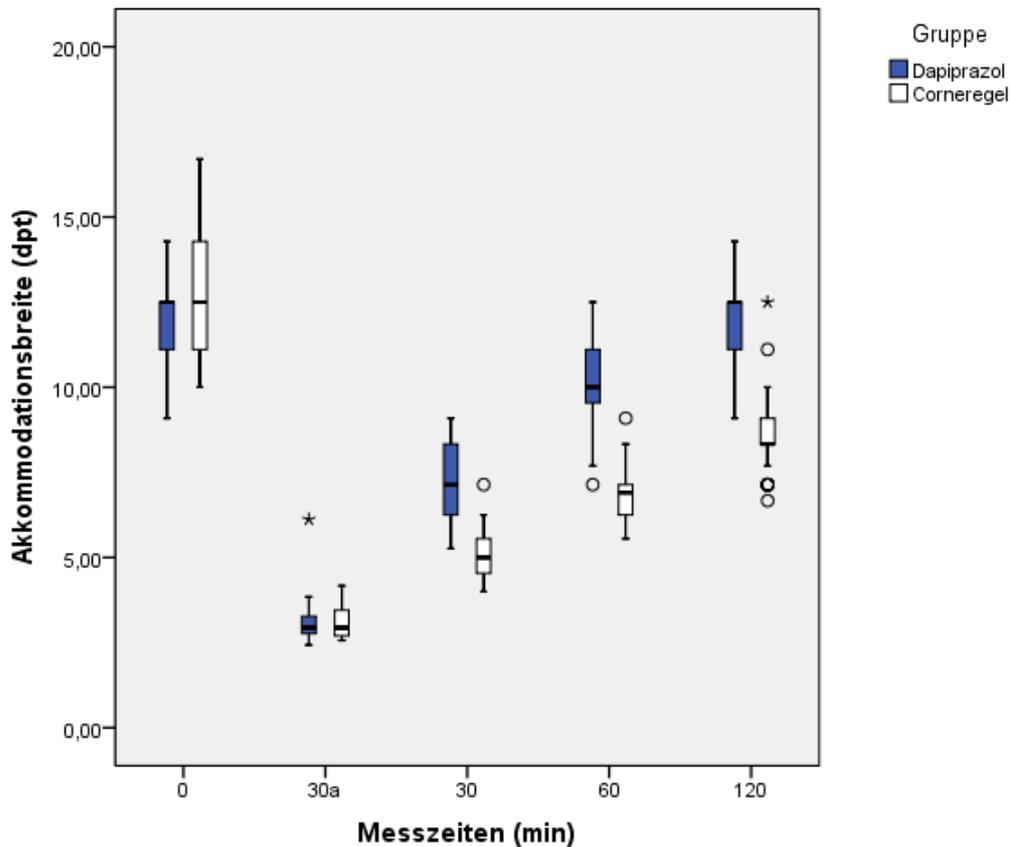
120 Minuten nach Gabe von Dapiprazol respektive Corneregel erreicht der Mittelwert bei der Dapiprazol-Gruppe annähernd den Ausgangswert (12,06 dpt) im Gegensatz zur Corneregel-Gruppe (8,71 dpt).

Gruppe		AB_0	AB_30a	AB_30	AB_60	AB_120
Dapiprazol	Mittelwert	12,28	3,06	7,34	10,32	12,06
	Standardabweichung	1,39	0,61	1,21	1,31	1,39
Corneregel	Mittelwert	12,71	3,08	5,04	6,88	8,71
	Standardabweichung	1,54	0,42	0,71	0,81	1,17

Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der Akkommodationsbreite (AB) (Dpt) zu allen Messzeitpunkten.

	AB_0	AB_30a	AB_30	AB_60	AB_120
Mann-Whitney-U	644,50	741,50	75,50	27,50	63,50
Wilcoxon-W	1.385,50	1.561,50	895,50	847,50	883,50
Exakte Signifikanz (2-seitig)	0,30	0,58	<0,05	<0,05	<0,05
Exakte Signifikanz (1-seitig)	0,15	0,29	<0,05	<0,05	<0,05

Tabelle 16: Signifikanzniveau Akkommodationsbreite (AB) bei der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe zu den angegebenen Messzeitpunkten.



Graphik 8: Akkommodationsbreite-Entwicklung (AB) in dpt zu den angegeben Messzeitpunkten im Vergleich zwischen Dapiprazol- und Corneregel-Gruppe.

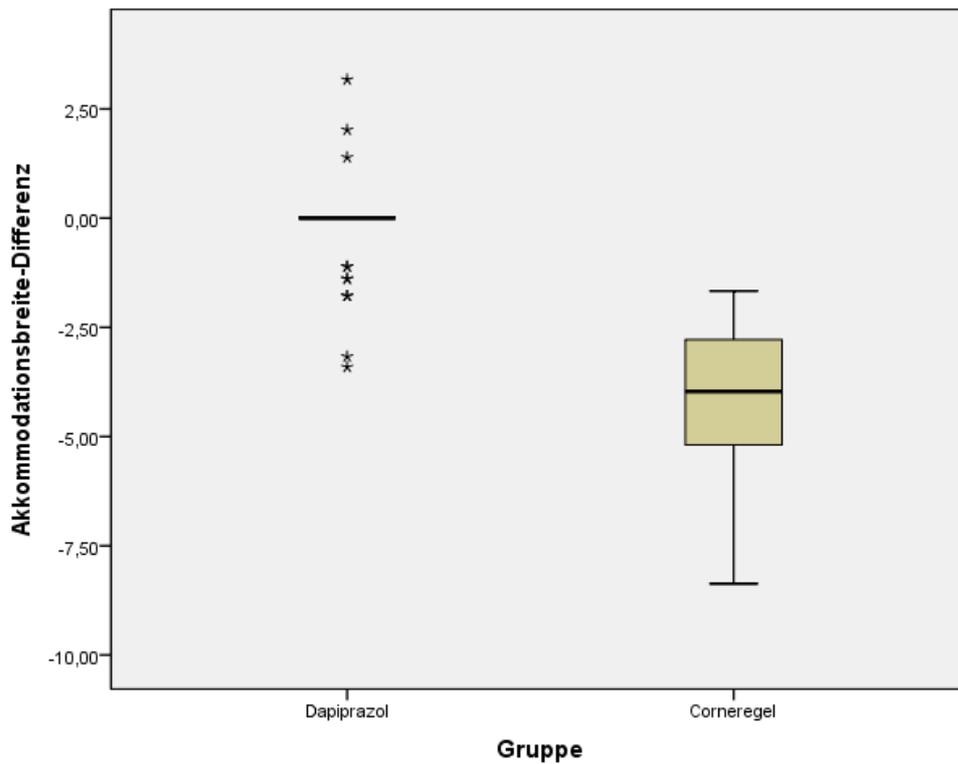
Die Differenz zwischen Zeitpunkt 120 und Zeitpunkt 0 ist bei der Dapiprazol-Gruppe annähernd 0 mit Ausnahme von vereinzelten Ausreißern, bei der Corneregel-Gruppe hingegen zeigt sich eine ausgeprägte Differenz mit großer Spannweite. Die Graphik 9 zeigt eindrücklich, dass die Akkommodationsbreite nach Dapiprazol wieder dem Ausgangswert entspricht, während nach Corneregel die Akkommodationsbreite noch deutlich reduziert ist und eine weit größere Schwankungsbreite aufweist.

Gruppe		AB_Diff
Dapiprazol	Mittelwert	-0,21
	Standardabweichung	1,12
Corneregel	Mittelwert	-4
	Standardabweichung	1,64

Tabelle 17: Akkommodationsbreite-Differenz 0-120 Minuten (AB-Diff) bei der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe.

	AB_Diff
Mann-Whitney-U	33
Wilcoxon-W	853
Exakte Signifikanz (2-seitig)	<0,05
Exakte Signifikanz (1-seitig)	<0,05

Tabelle 18: Signifikanzniveau: Akkommodationsbreiten-Differenz (AB-Diff) bei der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe.



Graphik 9: Akkommodationsbreiten-Differenz (AB-Diff) zwischen Zeitpunkt 120 und Ausgangswert bei der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe.

4.6. Kontrastempfindlichkeit

In den folgenden Graphiken (10, 11, 12 und 13) und in folgenden Tabellen 19 und 20 werden die ermittelten Werte der Kontrastempfindlichkeit dargestellt, einmal bei Tageslicht mit und ohne Blendung (TmB, ToB) sowie bei Nacht mit und ohne Blendung (NoB, NmB). Die Kontrastempfindlichkeit ist wertfrei und der Kehrwert des Kontrasts. Höhere Werte entsprechen einer besseren Kontrastempfindlichkeit.

Zum Zeitpunkt 0 (Tabelle 19) ergibt sich bei Nacht ohne Blendung (NoB) bei der Dapiprazolgruppe ein Mittelwert 78,19 gegenüber 64,69 bei der Corneregelgruppe. Zum Zeitpunkt 0 ergibt sich bei Nacht mit Blendung (NmB) bei der Dapiprazolgruppe ein Mittelwert von 74,54 gegenüber 60,66 bei der Corneregelgruppe, sowie ein Mittelwert von 78,54 bei Tag ohne Blendung (ToB) bei der Dapiprazolgruppe gegenüber 63,86 bei der Corneregelgruppe. Bei Tag mit Blendung (TmB) beträgt der Mittelwert 70,18 bei der Dapiprazolgruppe gegenüber 60,15 bei der Corneregelgruppe.

Zum Zeitpunkt 30a, das heißt 30 Minuten nach Weittropfen, ergibt sich bei Nacht ohne Blendung (NoB) bei der Dapiprazolgruppe ein Mittelwert 63,51 gegenüber 44,97 bei der Corneregelgruppe. Bei Nacht mit Blendung (NmB) beträgt der Mittelwert bei der Dapiprazolgruppe 46,68 gegenüber 29,50 bei der Corneregelgruppe, und bei Tag ohne Blendung (ToB) zeigt sich ein Mittelwert von 61,16 bei der Dapiprazolgruppe gegenüber 46,48 bei der Corneregelgruppe. Bei Tag mit Blendung (TmB) beträgt der Mittelwert 42,58 bei der Dapiprazolgruppe gegenüber 28,42 bei der Corneregelgruppe.

30 Minuten nach Antagonisierung der Mydriasis, Zeitpunkt 30, ergibt sich bereits bei der Dapiprazolgruppe ein Mittelwert von 74,49 bei Nacht ohne Blendung (NoB) gegenüber 44,76 bei der Corneregelgruppe, sowie ein Mittelwert von 59,67 bei Nacht mit Blendung (NmB) bei der Dapiprazolgruppe gegenüber 29,75 bei der Corneregelgruppe. Bei Tag ohne Blendung (ToB) zeigt sich bei der Dapiprazolgruppe ein Mittelwert von 74,80 gegenüber 47,14 bei der Corneregelgruppe, sowie ein Mittelwert von 57,57 bei Tag mit Blendung (TmB) bei der Dapiprazolgruppe gegenüber 29,52 bei der Corneregelgruppe.

Bei der Dapiprazolgruppe ergibt sich 60 Minuten nach Antagonisierung der Mydriasis ein Mittelwert von 81,68 bei Nacht ohne Blendung (NoB) gegenüber 51,47 bei der Corneregelgruppe, sowie ein Mittelwert von 72,65 bei Nacht mit Blendung (NmB) bei der Dapiprazolgruppe gegenüber 35,72 bei der Corneregelgruppe. Bei Tag ohne Blendung (ToB) zeigt sich bei der Dapiprazolgruppe ein Mittelwert von 80,18 gegenüber 52,94 bei der Corneregelgruppe, sowie ein Mittelwert von 69,34 bei Tag mit Blendung (TmB) bei der Dapiprazolgruppe gegenüber 37,52 bei der Corneregelgruppe.

120 Minuten nach Antagonisierung der Mydriasis (Tabelle 19) ergibt sich bei der Dapiprazolgruppe ein Mittelwert von 84,50 bei Nacht ohne Blendung (NoB) gegenüber 62,78 bei der Corneregelgruppe, sowie ein Mittelwert von 75,73 bei Nacht mit Blendung (NmB) bei der Dapiprazolgruppe gegenüber 54,78 bei der Corneregelgruppe. Bei Tag ohne Blendung (ToB) zeigt sich bei der Dapiprazolgruppe ein Mittelwert von 81,30 gegenüber 63,12 bei der Corneregelgruppe, sowie ein Mittelwert von 73,89 bei Tag mit Blendung (TmB) bei der Dapiprazolgruppe gegenüber 54,17 bei der Corneregelgruppe.

Zum Zeitpunkt 0 zeigt sich bei beiden Gruppen ein aus den Messdaten nicht begründbarer signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen sowie ein ebenfalls unerwarteter signifikanter Unterschied 30 Minuten nach Weittropfen beider Gruppen mit Tropicamid und Phenylephrin Augentropfen sowohl ohne als auch mit Blendung.

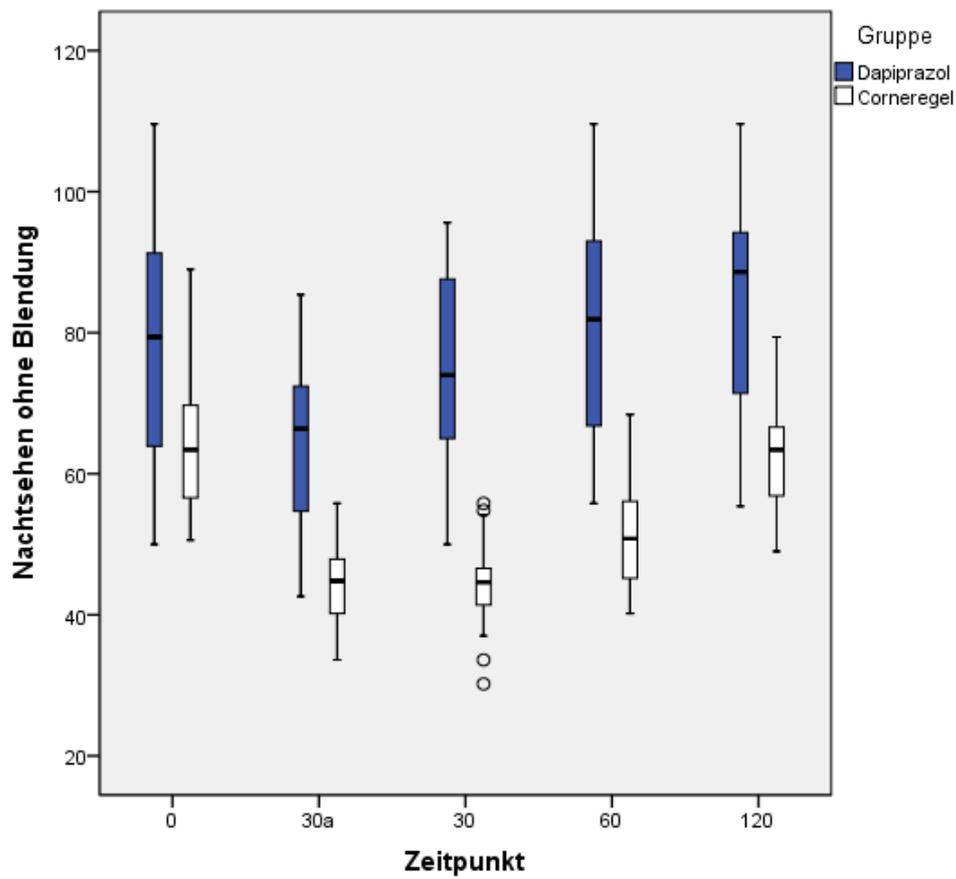
Jedoch bereits 30 Minuten nach Antagonisierung beziehungsweise Placebogabe (Tabellen 19 und 20 sowie Graphiken 10-13) zeigt sich bei deutlich normalisierten Messwerten bei der Dapiprazolgruppe bei Tag und bei Nacht mit Blendung bereits ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit $p < 0,05$. Dieser Unterschied verstärkt sich noch nach 60 respektive 120 Minuten nach Antagonisierung respektive Placebogabe. Bei den ermittelten Werten ohne Blendung ist dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen weniger deutlich ausgeprägt, jedoch auch nachweisbar. Die Spannweite ist bei beiden Gruppen relativ groß.

Ausgangsmessung			Nachtsehen ohne Blendung	Nachtsehen mit Blendung	Tagsehen ohne Blendung	Tagsehen mit Blendung
			0 min	0 min	0 min	0 min
	Dapiprazol	Mittelwert	78,19	74,54	78,54	70,18
	Standardabweichung	15,694	14,409	14,718	11,112	
Corneregel	Mittelwert	64,69	60,66	63,86	60,15	
	Standardabweichung	9,545	8,028	7,875	6,734	
30 Minuten nach Mydriasis			30a	30a	30a	30a
	Dapiprazol	Mittelwert	63,51	46,68	61,16	42,58
		Standardabweichung	11,487	8,450	10,813	9,458
	Corneregel	Mittelwert	44,97	29,50	46,48	28,42
		Standardabweichung	5,543	3,729	4,844	3,974
Zeit nach Antagonisierung bzw. nach Placebogabe			30 min	30 min	30 min	30 min
	Dapiprazol	Mittelwert	74,49	59,67	74,80	57,57
		Standardabweichung	12,977	9,532	13,043	10,553
	Corneregel	Mittelwert	44,76	29,75	47,14	29,52
		Standardabweichung	5,565	4,462	5,304	3,960
			60 min	60 min	60 min	60 min
	Dapiprazol	Mittelwert	81,68	72,65	80,18	69,34
		Standardabweichung	15,138	13,936	15,177	8,909
	Corneregel	Mittelwert	51,47	35,72	52,94	37,52
		Standardabweichung	7,28	5,828	4,379	6,316
			120 min	120 min	120 min	120 min
	Dapiprazol	Mittelwert	84,50	75,73	81,30	73,89
		Standardabweichung	14,581	13,640	15,835	11,798
Corneregel	Mittelwert	62,78	54,78	63,12	54,17	
	Standardabweichung	7,500	8,098	6,578	6,986	

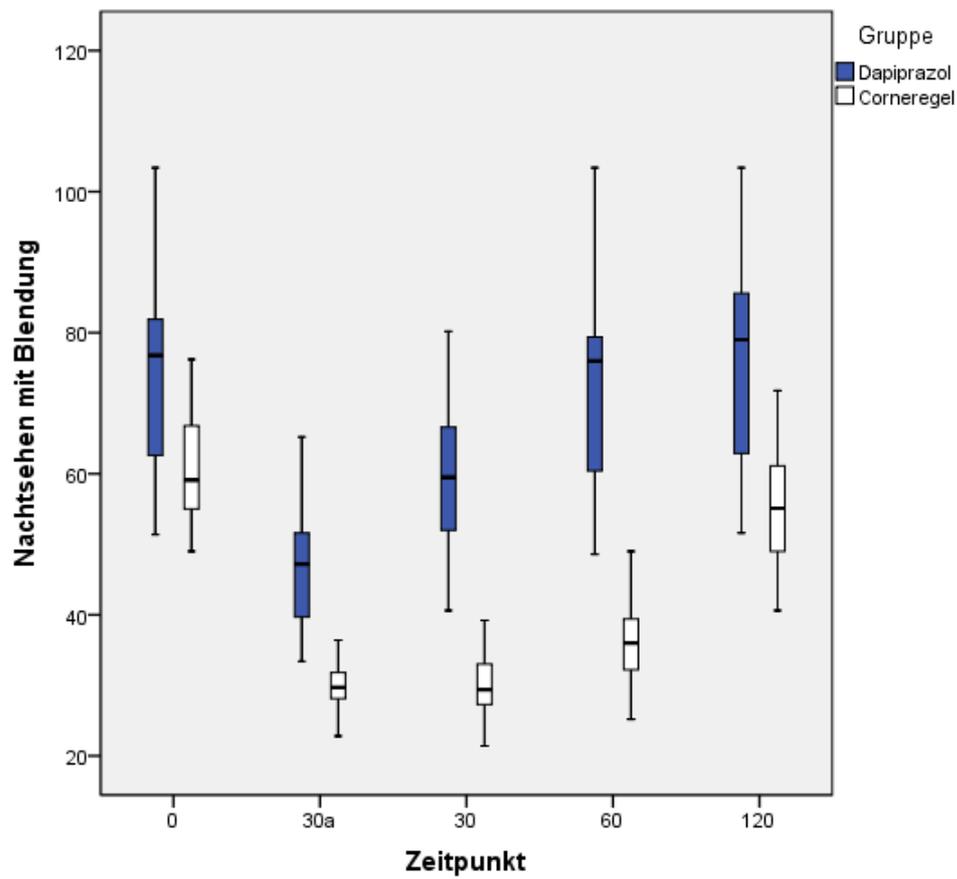
Tabelle 19: Mittelwert und Standardabweichung beim Kontrastsehen bei Nacht ohne Blendung (NoB), Kontrastsehen bei Nacht mit Blendung (NmB), Kontrastsehen bei Tag ohne Blendung (ToB) und Kontrastsehen bei Tag mit Blendung (TmB) zu den Messzeitpunkten: Ausgangsmesszeitpunkt(0), 30 Minuten nach Weittropfen (30a), 30, 60 und 120 Minuten nach Dapiprazol- respektive Corneregel-Instillation bei beiden Untersuchungsgruppen.

Zeitpunkt		Nachtsehen ohne Blendung	Nachtsehen mit Blendung	Tagsehen ohne Blendung	Tagsehen mit Blendung
0	Mann-Whitney-U	395,000	330,500	331,500	388,000
	Wilcoxon-W	1215,000	1150,500	1151,500	1208,000
	Signifikanz	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
30a	Mann-Whitney-U	140,000	13,000	165,000	86,500
	Wilcoxon-W	960,000	833,000	985,000	906,500
	Signifikanz	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
30	Mann-Whitney-U	15,000	,000	14,500	4,000
	Wilcoxon-W	835,000	820,000	834,500	824,000
	Signifikanz	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
60	Mann-Whitney-U	49,000	1,000	24,000	7,000
	Wilcoxon-W	869,000	821,000	844,000	827,000
	Signifikanz	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
120	Mann-Whitney-U	178,500	167,000	254,000	136,500
	Wilcoxon-W	998,500	987,000	1074,000	956,500
	Signifikanz	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

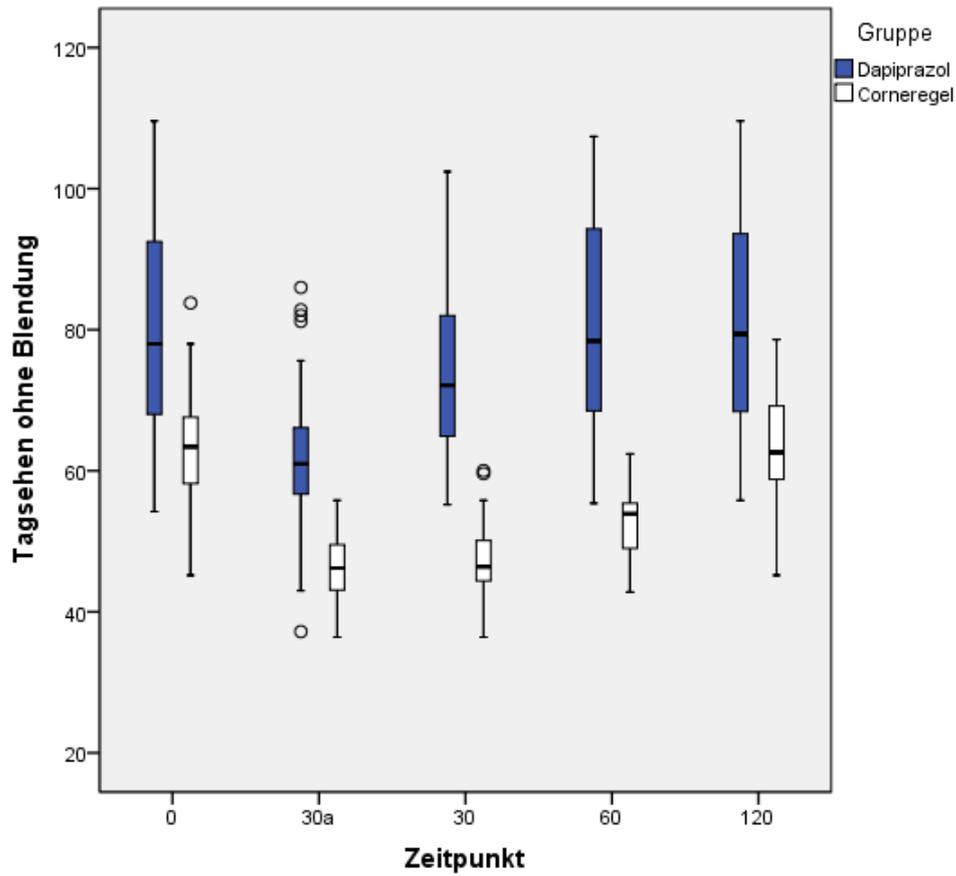
Tabelle 20: Signifikanzniveau beim Kontrastsehen bei Nacht ohne Blendung (NoB), Kontrastsehen bei Nacht mit Blendung (NmB), Kontrastsehen bei Tag ohne Blendung (ToB) und Kontrastsehen bei Tag mit Blendung (TmB) zu den Messzeitpunkten: Ausgangsmesszeitpunkt(0), 30 Minuten nach Weittropfen (30a), 30, 60 und 120 Minuten nach Dapiprazol- respektive Corneregel- Instillation bei beiden Untersuchungsgruppen.



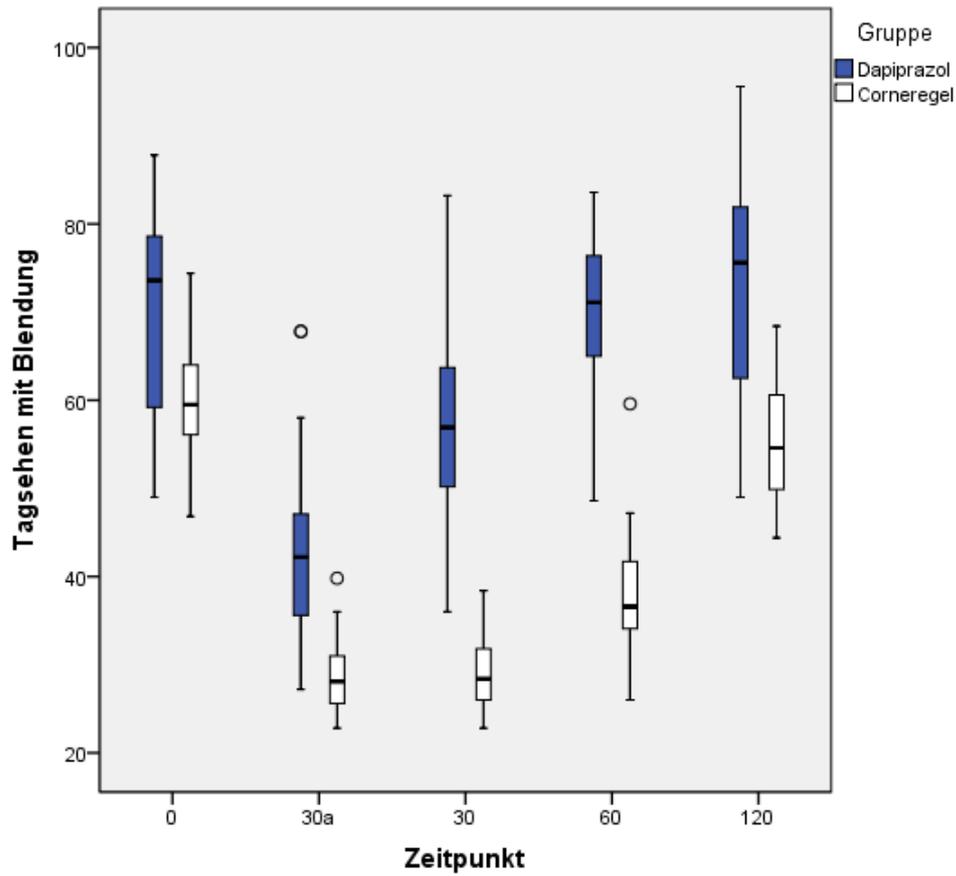
Graphik 10: Kontrastsehen bei Nacht ohne Blendung (NoB) zu den Messzeitpunkten: Ausgangszeitpunkt 0, sowie Messzeitpunkte 30a, das heißt, 30 Minuten nach Weittropfen, und 30, 60 und 120 Minuten nach Antagonisierung mittels Dapiprazol respektive Placebogabe



Graphik 11: Kontrastsehen bei Nacht mit Blendung (NmB) zu den Messzeitpunkten: Ausgangszeitpunkt 0, sowie Messzeitpunkte 30a, das heißt, 30 Minuten nach Weittropfen, und 30, 60 und 120 Minuten nach Antagonisierung mittels Dapiprazol respektive Placebogabe



Graphik 12: Kontrastsehen bei Tag ohne Blendung (ToB) zu den Messzeitpunkten: Ausgangszeitpunkt 0, sowie Messzeitpunkte 30a, das heißt, 30 Minuten nach Weittropfen, und 30, 60 und 120 Minuten nach Antagonisierung mittels Dapiprazol respektive Placebogabe



Graphik 13: Kontrastsehen bei Tag mit Blendung (TmB) zu den Messzeitpunkten: Ausgangszeitpunkt 0, sowie Messzeitpunkte 30a, das heißt, 30 Minuten nach Weittropfen, und 30, 60 und 120 Minuten nach Antagonisierung mittels Dapiprazol respektive Placebogabe

4.7. Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen

Am Ende der Untersuchung füllen die Probanden einen Fragebogen aus, indem einerseits Angaben zur eigenen Person und andererseits über mögliche Nebenwirkungen der instillierten Augentropfen erfasst werden. Der Fragebogen wurde im Methodenteil auf Seite 39 vorgestellt.

Fragebogen-Ergebnisse:

Wie in folgender Tabelle 21 dargestellt geben 33 von 40 Probanden der Dapiprazol-Gruppe an, dass sie nach Instillation der Dapiprazol Augentropfen ein Brennen im behandelten Auge verspürt haben. Bei der Corneregel-Gruppe empfindet keiner der Probanden ein Brennen nach Eintropfen der Augentropfen.

Gruppe		Häufigkeit	Prozent
Dapiprazol	Nein	7	17,50%
	Ja	33	82,50%
Corneregel	Nein	40	100%
	Ja	0	0%

Tabelle 21: Nebenwirkung „Brennen“ bei den Probanden der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe.

Eine Rötung der Bindehaut, konjunktivale Hyperämie, nach Verabreichung der Augentropfen tritt bei allen Probanden der Dapiprazol-Gruppe auf. Bei der Corneregel-Gruppe zeigt sich bei keinem der 40 Probanden eine Rötung der Konjunktiva. Die Tabelle zeigt den hochsignifikanten Unterschied deutlich.

Gruppe		Häufigkeit	Prozent
Dapiprazol	Nein	0	0%
	Ja	40	100%
Corneregel	Nein	40	100%
	Ja	0	0%

Tabelle 22: Nebenwirkung „Rötung“ bei den Probanden der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe..

Wie in Tabelle 23 verdeutlicht verspüren 30 von 40 der Dapiprazol -Gruppe Probanden Augenschmerzen am behandelten Auge wohingegen nur 3 von 40 Probanden der Corneregel-Gruppe Schmerzen am behandelten Auge empfunden haben. Der Unterschied ist mit $p < 0,05$ hochsignifikativ.

Gruppe		Häufigkeit	Prozent
Dapiprazol	Nein	10	25%
	Ja	30	75%
Corneregel	Nein	39	97,50%
	Ja	1	2,50%

Tabelle 23: Nebenwirkung „Augenschmerzen“ bei den Probanden der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe.

Bei den Themen Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede bei der Befragung beider Gruppen

Gruppe		Häufigkeit	Prozent
Dapiprazol	Nein	36	90%
	Ja	4	10%
Corneregel	Nein	37	92,50%
	ja	3	7,50%

Tabelle 24: Nebenwirkung „Unwohlsein“ bei den Probanden der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Gruppe		Häufigkeit	Prozent
Dapiprazol	Nein	33	82,50%
	Ja	7	17,50%
Corneregel	Nein	35	87,50%
	Ja	5	12,50%

Tabelle 25: Nebenwirkung „Schwindel“ bei den Probanden der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Gruppe		Häufigkeit	Prozent
Dapiprazol	Nein	38	95%
	Ja	2	5%
Corneregel	Nein	36	90%
	Ja	4	10%

Tabelle 26: Nebenwirkung“ Übelkeit“ bei den Probanden der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Gruppe		Häufigkeit	Prozent
Dapiprazol	Nein	34	85%
	Ja	6	15%
Corneregel	Nein	34	85%
	Ja	6	15%

Tabelle 27: Nebenwirkung „Kopfschmerzen“ bei den Probanden der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Am Ende der Testreihe geben bei der Dapiprazol-Gruppe 40 Probanden für die Fernsicht und 36 Probanden für die Nahsicht an, dass die Fernsicht respektive Nahsicht sich bei ihnen subjektiv wieder deutlich gebessert hätte. Bei der Corneregel-Gruppe hingegen empfinden 31 von 40 Probanden, dass sowohl Fern- und Nahsicht bei ihnen noch immer verschlechtert sei. Das korreliert zu den hochsignifikant unterschiedlichen Gruppen-Messergebnissen, bei denen sich für die Dapiprazolgruppe ein zum Ausgangsvisus identischer Fernvisus mit 1,18 zeigt. Nach 120 Minuten zeigt sich bei der Dapiprazolgruppe wieder ein Nahvisus von 1,19, während er bei der Corneregelgruppe erst bei 0,94 liegt.

Gruppe		Häufigkeit	Prozent
Dapiprazol	Gleich gut	40	100%
	Weiß nicht	0	0%
	Schlechter	0	0%
Corneregel	Gleich gut	0	0%
	Weiß nicht	9	22,50%
	Schlechter	31	77,50%

Tabelle 28: „ Fernsicht subjektiv“ bei den Probanden der Dapiprazol- und Corneregel-Gruppe am Ende der Testreihe.

Gruppe		Häufigkeit	Prozent
Dapiprazol	Gleich gut	36	90%
	Weiß nicht	4	10%
	Schlechter	0	0%
Corneregel	Gleich gut	0	0%
	Weiß nicht	9	22,50%
	Schlechter	31	77,50%

Tabelle 29: „Nahsicht subjektiv“ bei den Probanden der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe am Ende der Testreihe.

Auf die Frage, ob sie sich am Ende der Untersuchungsreihe zum sofortigen Autofahren fähig fühlen würden, bejahten alle Probanden der Dapiprazol-Gruppe die Frage, wobei sich nur 4 der 40 Corneregel-Probanden fähig fühlten, sofort selbst Auto zu fahren.

Gruppe		Häufigkeit	Prozent
Dapiprazol	Nein	0	0%
	Ja	40	100%
Corneregel	Nein	36	90%
	Ja	4	10%

Tabelle 30: „Fahrfähigkeit subjektiv“ bei den Probanden der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe am Ende der Testreihe.

5. DISKUSSION

5.1. Die Augenhintergrunduntersuchung

Die Betrachtung des Augenhintergrundes gilt als wichtige und aufschlussreiche Untersuchung, da viele okuläre und systemische Erkrankungen, welche sich am Augenhintergrund bemerkbar machen, auf diese Weise vom Augenarzt festgestellt und kontrolliert werden können. Der Untersucher kann die Netzhaut sowie die Papille einsehen. An der Netzhaut können die Blutgefäße, die Makula mit der Fovea sowie die Netzhautperipherie betrachtet werden.

Um den Einblick auf den Augenhintergrund zu verbessern, werden pupillenerweiternde Augentropfen gegeben. Üblicherweise werden hierfür Anticholinergika, wie Tropicamid 0.5% Augentropfen und/oder Sympatikomimetika, wie Phenylephrin Augentropfen verwendet.

Phenylephrin, ein selektiver α_1 -Rezeptor Agonist, bewirkt am Auge eine Mydriasis durch eine Dauerkontraktion des sympathisch innervierten Musculus dilatator pupillae. Tropicamid, parasymphatholytisch wirksam, bewirkt eine Lähmung des parasymphathisch innervierten Musculus sphincter pupillae.

Der maximale Effekt tritt bei beiden Substanzen nach ca. 30 Minuten ein und die Wirkung bleibt über mehrere Stunden erhalten.¹⁰ Die hierdurch resultierende Fahruntauglichkeit über mehrere Stunden sehen viele ambulante Patienten als störend an, und sind somit auf eine Begleitperson für den Nachhauseweg angewiesen.

Eine medikamentöse Antagonisierung der diagnostisch induzierten Mydriasis nach durchgeführter augenärztlicher Untersuchung durch zum Beispiel das bislang öfter angewendete, parasymphathomimetisch wirksame Miotikum Pilocarpin kann zu einer deutlichen passageren Myopisierung der Patienten mit entsprechender Visusreduktion führen.²³

Der α -Antagonist Thymoxamine ist nur exklusiv miotisch wirksam.²³ Wie in früheren Studien bereits beschrieben, führt der sympatolytisch wirksame alpha-1 Antagonist Dapiprazol 0,5% zu einer kompetitiven Hemmung der alpha-1 Rezeptoren am Musculus dilatator pupillae.²⁴

Eine durch Phenylephrin- und Tropicamid Augentropfen induzierte Mydriasis kann durch den alpha-1- Antagonisten Dapiprazol sicher und effektiv antagonisiert werden.²⁵ Sogar eine leichte Minderung des Intraoculardruckes wird beschrieben.²⁶

Im Folgenden soll anhand unserer Messergebnisse die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dapiprazol am Auge mit früheren Publikationen verglichen werden, insbesondere hinsichtlich verkehrsophthalmologisch relevanter Parameter.

5.2 Tagessehschärfe

Die Tagessehschärfe stellt die wichtigste Funktion des Auges zum sicheren Führen eines Fahrzeuges dar. Dies gilt sowohl im Überlandverkehr, zur Beurteilung mit welcher Geschwindigkeit andere Verkehrsteilnehmer sich auf den Fahrer zubewegen, oder um sich bei einem Überholmanöver auf größere Distanz zu vergewissern, ob ein Verkehrsteilnehmer vorhanden ist und wie rasch er sich auf ihn zubewegt, als auch im Stadtverkehr, zum rechtzeitigen Erkennen von Hinweisschildern, Signalen und Fußgängern. Bei Abbiege- oder Wendemanövern, beim Einbiegen in eine vorfahrtsberechtigten Strasse, auf der sich Autos mit höherer Geschwindigkeit bewegen, muss die Relativgeschwindigkeit schnell erfasst werden. Hierzu ist eine gute Tagessehschärfe unabdingbar, da die Wahrnehmung eines Objektes umso später erfolgt, je schlechter die Sehschärfe ist.^{27, 28}

Der Gesetzgeber fordert in der Neuauflage der Fahrerlaubnisverordnung von 2011 (FEV), dass bei Beidäugigkeit die zentrale Tagessehschärfe des besseren Auges oder beidäugig mit oder ohne Sehhilfe mindestens 0,5/0,2 beträgt.²⁰

Die Neuauffassung erfolgte trotz des Einspruchs der DOG, die die Herabsetzung der Visusgrenzen nicht adäquat fand.

5.3. Visusentwicklung nach Dapiprazolinstillation versus Placebo

Der Fernvisus hatte nach einer Kontrolluntersuchung 120 Minuten nach Dapiprazol verabreichung wieder den Anfangsmittelwert von 1,17 erreicht, was von Seiten des Fernvisus die wiedererlangte Fahrtüchtigkeit bestätigt. Bei der Corneregel- Gruppe betrug der Fernvisusmittelwert 1,03 nach 120 Minuten bei einem Ausgangsmittelwert von 1,18. Hinsichtlich des Fernvisus fanden sich somit keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Nach Antagonisierung der pharmakologisch induzierten Mydriasis mittels Dapiprazol wurde bei den Probanden bereits 30 Minuten später ein Nahvisus-Mittelwert von 0,61 erreicht und so waren diese Probanden von Seiten des Nahvisus bereits 30 Minuten nach Dapiprazolgabe wieder fahrtauglich. Sie konnten somit die Anzeigen und Schaltknöpfe der Armatur wieder gut erkennen. Mit einem Mittelwert von 1,07 hatte die Dapiprazolgruppe 60 Minuten nach Antagonisierung wieder annähernd den Ausgangsmittelwert des Nahvisus von 1,24 erreicht. Bei der Kontrollgruppe hingegen, zeigte sich 60 Minuten nach Applikation der Corneregeltropfen als Placebo erst ein Mittelwert von 0,64 beim Nahvisus. Molinari et al zeigten, dass bereits 43 Minuten nach Dapiprazolantagonisierung die Probanden die Lesefähigkeit wiedererlangten wobei die Probanden der Kontrollgruppe erst nach 66 Minuten wieder lesefähig waren.²⁹ Bei Johnson ME et al erlangten die Studienteilnehmer bereits 30 Minuten nach Dapiprazolinstillation wieder ihre Lesefähigkeit.¹⁵

5.4. Entwicklung der Pupillenweite nach Dapiprazolinstillation versus Placebo

Eine Änderung der Pupillenweite hat einen erheblichen Einfluss auf die Bildschärfe³⁸ und somit ist das Erreichen der Ausgangspupillenweite ein valides Kriterium für den Wiedereintritt der Fahrtauglichkeit³⁰

Bei einseitiger Mydriasis kann es durch das Pulfrich-Phänomen²⁵, indem die Sehreize des weitgetropften Auges langsamer in die Sehbahn gelangen als vom nicht mydriatischen Auge, trotz normalem Fernvisus zu Täuschungen in der binokularen Lokalisation des Gegenverkehrs kommen. Somit ist es erforderlich, vor Entlassung in den Straßenverkehr auf Isokorie zu achten.³⁰ Die Ausgangspupillenweite wird nach diagnostisch induzierter Mydriasis spontan aber erst nach 5,5 bis 7 Stunden erreicht.¹⁰

Nach Anwendung von Dapiprazol 0,5% Augentropfen zeigte sich bereits 30 Minuten nach Antagonisierung bei beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied beim Mittelwert der Pupillenweite, wobei die Corneregelgruppe nur einen sehr geringen Rückgang der Pupillenweite zeigte.

60 Minuten nach Antagonisierung betrug der Pupillenmittelwert bei der Dapiprazol-Gruppe 5,32mm, was schon annähernd dem Ausgangspupillenwert entsprach, gegenüber 8.21mm bei der Placebogruppe. Bei einer Studie von Schmitzbauer et al betrug die mittlere Zeitdauer nach Dapiprazolanwendung bis zum Erreichen der Ausgangspupillenweite circa 44 Minuten und 86 % der Patienten erreichten 1 Stunde nach Dapiprazolgabe die Ausgangspupillenwerte.³⁰ Vergleichbare Ergebnisse beim Verlauf der Pupillenweite nach Applikation von Dapiprazol versus Placebo wurden in weiteren Studien erzielt.^{17,18,19, 20, 21, 22, 26,28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40}

Unsere Arbeit bestätigt somit Vorarbeiten, dass auch von Seiten der Pupillenweite eine Fahrtüchtigkeit nach 60 Minuten wiedererlangt wurde.

Nach Wiedererreichen der Ausgangspupillenweite finden sich keine Änderungen der geprüften verkehrsophthalmologisch relevanten Parameter, womit die Ausgangspupillenweite ein valides Kriterium für den Wiedereintritt der Fahrtauglichkeit ist.⁴⁰

120 Minuten nach Antagonisierung hatten die Probanden der Dapiprazolgruppe bereits alle den Ausgangspupillenwert (Mittelwert 4,85mm) und somit Fahrtauglichkeit erreicht, wohingegen der Pupillenmittelwert bei der Corneregelgruppe mit 7,58mm noch stark erhöht war.

5.5. Entwicklung des Kontrastsehens bei Tag und bei Nacht mit und ohne Blendung nach Dapiprazolapplikation versus Placebo

Für die Teilnahme am abendlichen und nächtlichen Straßenverkehr sind ein ausreichendes Dämmerungssehen und eine normale Blendungsempfindlichkeit unabdingbar.²⁷ Eine medikamentös induzierte Mydriasis führt zu einem reduzierten Dämmerungssehen und zu einer erhöhten Blendungsempfindlichkeit.⁴⁰

In der Fahrerlaubnisverordnung (FEV) ist die Prüfung des Dämmerungssehens zwar nicht vorgesehen, jedoch der Eintrag eines Nachtfahrverbots im Führerschein. Die deutsche ophthalmologische Gesellschaft rät zur Prüfung des Dämmerungssehens. Kraftfahrer mit reduziertem Dämmerungssehen sind häufiger in Unfälle verwickelt.⁴¹

Bei der photopischen Adaptation des Auges am Tage treten beim Autofahren zum Beispiel bei einer Tunneleinfahrt Leuchtdichten von circa 100 cd/m^2 auf, während etwa bei Sonnenbeleuchtung einer weißen Gebäudewand extrem hohe Leuchtdichten von bis zu 13000 cd/m^2 auftreten können.

In der Dämmerung oder bei Nacht gibt es bei der mesopischen Adaptation im Straßenverkehr für den Kraftfahrer noch extremere Leuchtdichteunterschiede von ca $0,01 \text{ cd/m}^2$ bei unbeleuchteter Fahrbahn bis zu 11.000 cd/m^2 bei entgegenkommenden Scheinwerfern.¹⁷

Die Messung der Kontrastempfindlichkeit mit und ohne Blendung dient folglich als Ergänzung zur Sehschärfeprüfung. Eine herabgesetzte Kontrastempfindlichkeit führt zu Problemen bei der Steuerung eines Fahrzeuges in der Dämmerung, oder bei vermindertem Kontrast durch Bewölkung, Regen oder Nebel.

Die Kontrastempfindlichkeit ist interindividuell sehr variabel. Die Kontrastempfindlichkeit für Sinusgitter unterscheidet sich bei augengesunden Personen um den Faktor 4-8.⁴² Des Weiteren muss damit gerechnet werden, dass die Ergebnisse mit einer hohen Unsicherheit behaftet sind. Bei den angewendeten Gittermustern, wo pro Kontraststufe nur jeweils 1 Gitter in einer von 3 möglichen Orientierungen (schräg nach links, senkrecht, schräg nach rechts) angeboten wird, kann der Proband, welcher das Gitter nicht erkennt, mit einer Wahrscheinlichkeit von 33% die richtige Orientierung des Gittermusters erraten.⁴² Hierdurch wird der diagnostische Einsatz für das Erkennen von beginnenden pathologischen Veränderungen erschwert. So ist die Messung der Kontrastempfindlichkeit im diagnostischen Bereich eher für intraindividuelle Verlaufsbeobachtungen geeignet.⁴²

Durch diese interindividuellen Unterschiede beim Kontrastsehen zusammen mit der bestehenden Ratemöglichkeit der Probanden lässt sich am wahrscheinlichsten der nicht erwartete signifikante Unterschied bei der Verum und der Placebogruppe zum Ausgangszeitpunkt und zum Zeitpunkt 30 Minuten nach Weittropfen erklären. Bei beiden Gruppen wurde zu diesen beiden Messzeitpunkten unter gleichen Bedingungen die Kontrastempfindlichkeit ermittelt, entweder ohne Instillation von Augentropfen am Ausgangszeitpunkt, oder nachdem jeweils ein Auge bei beiden Gruppen mit den beiden Mydriatika Phenylephrin und Tropicamid weitgetropft wurde, so war eigentlich zu diesen Messzeitpunkten kein signifikanter Unterschied bei den ermittelten Mittelwerten beider Gruppen zu erwarten.

Jedoch bereits 30 Minuten nach Antagonisierung der Mydriasis mittels Dapiprazol- respektive Corneregeltropfen näherten sich die erhobenen Mittelwerte der Dapiprazol- Gruppe wieder annähernd dem Ausgangsmittelwert, wobei die Mittelwerte der Corneregelgruppe nur wenig verändert waren. 60 Minuten nach Gabe von Dapiprazol hatten sich die Mittelwerte der Dapiprazol- Gruppe wieder vollkommen normalisiert während bei der Corneregelgruppe nur eine geringe Normalisierung der Mittelwerte zu beobachten war. Dieser Unterschied verstärkte sich noch 120 Minuten nach Antagonisierung zwischen der Dapiprazol- und der Corneregel-Gruppe.

Bei den ermittelten Werten ohne Blendung war dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen weniger deutlich ausgeprägt, jedoch auch vorhanden. Bei beiden Gruppen zeigte sich zu den verschiedenen Messzeitpunkten eine relativ große Spannweite. Die oben beschriebenen interindividuellen Unterschiede sowie die erhöhte Ratewahrscheinlichkeit bei diesem Testverfahren, welche bei der Bestimmung des Kontrastsehens schon in anderen Studien beschrieben wurden, erklären sicherlich diese große Spannweite zu allen Messzeitpunkten 29,42

5.6. Entwicklung der Akkommodationsbreite nach Dapiprazolgabe versus Placebo

Bei der Bestimmung der Akkommodationsbreite, der maximal möglichen Brechkraftänderung am Auge, zeigte sich bereits 30 Minuten nach Antagonisierung der Mydriasis ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Placebo.

Bei der Dapiprazol-Gruppe lag die Akkommodationsbreite nach 60 Minuten wieder in nur noch subnormalem Bereich, während in der Corneregel-Gruppe sogar 120 Minuten nach Antagonisierung die Akkommodationsbreite noch erheblich eingeschränkt war. Eine Akkommodationsbreite im Normbereich ist für den Autofahrer von Bedeutung beim Blickwechsel zwischen Straße und Armaturen, respektive Tachometer. Nach einer Studie von Johnson ME und Molinari JF zeigte sich ebenfalls eine schnellere Normalisierung der Akkommodationsbreite bei der Dapiprazolgruppe, was zu erwarten war, da Dapiprazol zur beschleunigten Normalisierung der Pupillenweite führt und eine Verengung der weitgestellten Pupillen führt zu einem vergrößerten Gesichtsfeld, was in früheren Studien ebenfalls beschrieben wurde.^{15,19,29,33,43,40,44}

120 Minuten nach Dapiprazolgabe wurden die Ausgangswerte bei der Bestimmung der Akkommodationsbreite wieder erreicht, und somit die Normalwerte, was den Vorteil zum Placebo beziehungsweise zur Nichtanwendung von Dapiprazol nach Mydriasis belegt.

5.7. Entwicklung von Stereosehen nach Dapiprazolgabe versus Placebo

Das Stereosehen ermöglicht das korrekte visuelle Erkennen der räumlichen Staffelung von Objekten und gewährleistet somit Handlungssicherheit in der räumlichen Tiefe. Intaktes querdissparates Tiefensehen hilft dem Kraftfahrer bei der Abschätzung von Entfernungen im Nahbereich bis ca. 30-50 m Abstand.⁴⁵

Beim Stereosehen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, nach 120 Minuten am Ende der Testreihe. Das Stereosehen ist somit einer der wenigen getesteten Parameter, die keinen Nutzen der Dapiprazolgabe nach Mydriasis aufweisen.

5.8. Nebenwirkungen nach Dapiprazolapplikation versus Placebo

Die Antagonisierung der Mydriasis mittels Dapiprazol erfolgt durch Entspannung des Musculus dilatator pupillae. Hierdurch kommt es zu keiner Vorwärtsverlagerung des Iris-Linsen-Diaphragmas und nicht zur Auslösung eines Akkommodationsspasms.³⁴ Es besteht keine Gefahr eines Pupillarblocks.³⁴

Als Nebenwirkungen zeigte sich bei allen der 40 Probanden der Dapiprazol-Gruppe ein leichtes Brennen über mehrere Minuten am behandelten Auge. Des Weiteren zeigte sich bei allen 40 Probanden eine Rötung der Bindehaut, konjunktivale Hyperämie durch Irritation der Konjunktiven durch den Wirkstoff Dapiprazol des behandelnden Auges. Diese Rötung der Bindehaut hielt über mehrere Stunden an. Diese konjunktivale Hyperämie wurde von den Probanden subjektiv nicht als störend empfunden und war ohne jeglichen negativen Einfluss auf die Sehfunktion des Auges.

Eine milde bis moderate konjunktivale Hyperämie, Chemosis sowie in Einzelfällen Entwicklung eines geringgradigen Lidoedemes, über mehrere Stunden anhaltend, sind häufig beschriebene Nebenwirkungen nach Dapiprazolinstillation. In verschiedenen früheren Studien wird diese Bindehautrötung ebenfalls als nicht störende, unwesentliche Nebenwirkung beschrieben.^{39,46, 47}

Bei Dapiprazol werden keine systemischen Nebenwirkungen beschrieben. Zudem findet sich eine leichte Minderung des Intraoculardruckes, wohingegen der Apha-Antagonist Thymoxamine nur exclusiv miotsch wirksam ist. Somit gilt die topische Anwendung von Dapiprazol am Auge als sicher.²⁵

5.9. Fragebogen zum subjektiven Empfinden der Probanden nach Dapiprazol-respektive Corneregelanwendung

Am Ende der Untersuchungsreihe empfanden 40 der Probanden der Dapiprazol-Gruppe im Vergleich zum Untersuchungsbeginn eine subjektiv gleich gute Fernsicht und 36 der 40 Probanden der Dapiprazol-Gruppe ein subjektiv gleich gutes Nahsehen wie zu Beginn der Untersuchungsreihe. 36 von 40 Probanden fühlten sich zum sofortigen Autofahren fähig, dagegen sahen sich nur 4 von 40 Probanden der Placebogruppe zum sofortigen Autofahren in der Lage.

Somit führt Dapiprazol zu einer schnellen und sicheren Antagonisierung einer zu diagnostischen Zwecken mittels der Kombination von Phenylephrin und Tropicamid, herbeigeführten Mydriasis.

So wird die Fahrtüchtigkeit bereits 1 Stunde nach Antagonisierung einer medizinisch induzierten Mydriasis durch Dapiprazol wiedererlangt. In der Literatur finden sich keine vergleichbaren Untersuchungen, bei denen die Ergebnisse der geprüften Testparameter zusammen mit den subjektiven Einschätzungen der Probanden erfasst wurden. Unsere Ergebnisse zeigen eine hohe Übereinstimmung der Selbsteinschätzung der Probanden sowohl in der Dapiprazol-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe zu den gemessenen Parametern insbesondere des Nahvisus und der Kontrastempfindlichkeit. Die Normalisierung der verkehrsophthalmologisch relevanten Funktionen in der Dapiprazol-Gruppe unterstützt die Selbsteinschätzung von 40 Probanden wieder fahren zu können. Nur 4 Probanden der Placebogruppe halten sich nach dem Testende für fahrtüchtig. Dies unterstreicht die Nicht-Normalisierung der verkehrsophthalmologisch- visuellen Funktionen in der Placebogruppe.

6. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Nach Antagonisierung einer durch Phenylephrin und Tropicamid induzierten Mydriasis durch den alpha- Antagonisten Dapiprazol erreicht die Pupillenweite bereits nach 60 Minuten wieder den Ausgangswert, wobei die Pupillenweite ohne Dapiprazol nach 120 Minuten noch deutlich mydriatisiert ist.

Der Nahvisus, die Pupillenweite, die Akkommodationsbreite, das Kontrastsehen sowie die Blendungsempfindlichkeit verbessern sich auch deutlich bereits eine Stunde nach Anwendung von Dapiprazol nach am mydriatisierten Auge. Nach zwei Stunden erreichen sie sogar annähernd wieder die Ausgangswerte.

Nach ambulanten ophthalmologischen Untersuchungen mit notwendiger Mydriasis zu diagnostischen Zwecken profitieren Patienten von der Antagonisierung mittels Dapiprazol sowohl durch den schnelleren Wiedereintritt der Fahrtauglichkeit als auch durch ein deutlich schnelleres Sistieren der mydriasisbedingten subjektiven visuellen Störungen. Eine Begleitperson zum Nachhausefahren ist somit nicht unbedingt notwendig. Die beschriebenen Nebenwirkungen wie das Augenbrennen nach Instillation von Dapiprazol oder die mehr als 2 Stunden anhaltende Rötung der Konjunktiven wurden von den Probanden relativ gut toleriert und schienen eher von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Das subjektive Empfinden fast aller 40 Probanden am Ende der Testreihe, das heißt 2 Stunden nach Anwendung von Dapiprazol, wieder fahrtauglich zu sein, bestätigt die Ergebnisse der Messungen der verkehrsophthalmologisch relevanten Parameter.

Dapiprazol dient somit zur schnellen und sicheren Antagonisierung einer medizinisch induzierten und durch Phenylephrin und Tropicamid induzierten Mydriasis und somit zum schnelleren Wiedererlangen der Fahrtauglichkeit. Die möglichen Nebenwirkungen wie Augenbrennen, konjunktivale Hyperämie, geringgradiges Lidödem bilden sich allesamt ohne Folgen zurück, und werden von der Mehrzahl der Probanden als nicht störend empfunden.

Neben der Fahrtauglichkeit ist auch die Arbeitsfähigkeit des Patienten wiederhergestellt. Die sonst übliche Arbeitsunfähigkeit von einem Tag bei diagnostischer Mydriasis kann somit auf vier Stunden respektive einen halben Arbeitstag gesenkt werden, was auch den Arbeitgeberinteressen entgegen kommt.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Lisciani R, Baldini A, Silvestrini B (1982): General pharmacol properties of dapiprazol, a potential psychotropic agent. *Arzneimittelforschung* 32(6) :674-8
2. Medikamentenbeipackzettel Remydrial (2010), Firma Dr Robert Winzer Pharma GmbH, Berlin
3. Gerhard K, Lang G (ed) (2008) *Augenheilkunde*. Georg Thieme, Stuttgart
4. Grehn F (ed) (2007) *Augenheilkunde*. Springer, Würzburg
5. Kaufmann H, de Decker W (eds) (1986) *Strabismus*. Enke, Stuttgart
6. Axenfeld TH, Pau H, Sachsenweger R (eds) (1980) *Lehrbuch und Atlas der Augenheilkunde*. Gustav Fischer, Stuttgart
7. Hubel D (ed) (1989) *Auge und Gehirn – Neurobiologie des Sehens*. Spektrum, Heidelberg
8. Wehner R, Gehring W (eds) (1995) *Zoologie*. Thieme, Stuttgart
9. Mütze K (ed) (1956) *Die Akkommodation des menschlichen Auges*. Akademie, Berlin
10. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (eds) (1992) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Wissenschaft, Mannheim
11. Fechner, Paul U (eds) (1991) *Medikamentöse Augentherapie*. Georg Thieme, Stuttgart
12. Allison RW, Bieber S, Gerber DS, Hodes BL (1990) Reversal of mydriasis by dapiprazol. *Ann Ophthalmol* 22(4):131-138
13. Johnson ME, Molinari JF (1993) Efficacy of dapiprazole. *Optom Vis Sci*. 70(10):818-21
14. Connor CG, Campbell JB, Tirey WW (1993) The clinical efficacy of Rev-Eyes in reversing the effects of pupillary dilation. *J Am Optom Assoc*.64(9):634-6
15. Johnson ME, Carter J, Molinari JF (1993) Efficacy of dapiprazole with hydroxyamphetamine hydrobromide and tropicamid. *J Am Optom Assoc*. 64(9)
16. Warlich M, Höh H, Ruprecht KW; Weik R (1995) Dapiprazol antagonisiert die Tropicamid- und die Phenylephrin-induzierte Mydriasis bei älteren Personen. *Ophthalmologie* 206: 446-450

17. Lachenmayr B, Buser A, Müller S (1994) Welche visuelle Information benötigt der Kraftfahrer für die sichere Teilnahme am Straßenverkehr? *Ophthalmologie* 91(3):383-94
18. Lachenmayer B, Berger J, Buser A, Keller O (1998) Reduziertes Sehvermögen führt zu erhöhtem Unfallrisiko im Straßenverkehr. *Ophthalmologie* 95: 44-5
19. Lachenmayr B, Draeger J, Elze K-L, Freissler G, Frischmuth J, Kolling G, Kraffel U, Krizizok T, Rohrschneider K, Tost F, Vivell P, Wilhelm H (2011) Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Fahreignungsbegutachtung für den Strassenverkehr; 1-88
20. Verordnung über die Zulassung von Personen zum Strassenverkehr (2011) Fahrerlaubnisverordnung, Bundesgesetzblatt
21. Hunziker H-W (ed) (2006) Im Auge des Lesers: foveale und periphere Wahrnehmung – vom Buchstabieren zur Lesefreude. Transmedia Stäubli, Zürich
22. Handbuch zum Optec Vision-Tester 6500P, Stereo Optical Co., Inc. 3539 N. Kenton Avenue, Chicago, IL 60641 USA
23. Doughty MJ, Lyle WM (1991) Dapiprazole, an alpha adrenergic blocking drug, as an alternative miotic to pilocarpine or moxisylyte (thymoxamine) for reversing tropicamide mydriasis. *Canadian Journal of Optometry* 53(4):134-140
24. Doughty MJ, Lyle WM (1992) A review of the clinical pharmacokinetics of pilocarpine, moxisylyte (thymoxamine), and dapiprazole in the reversal of diagnostic pupillary dilation. *Optom Vis Sci*; 69:358-368
25. Barlett JD, Classe JG (1992) Dapiprazole: will it affect the standard of care for pupillary dilation? *Optom Clin.* 2 (4):113-20
26. Schmidbauer J-M, Franke G, Höh H, Petsch E, Werner S (1999) Klinische Anwendung der Mydriasis mit Phenylephrin 10% und ihrer Antagonisierung durch Dapiprazol 0,5%. *Ophthalmologie* 96:182-186
27. Geyer O, Lazar M, Loewenstein A, Neudorfer M, Shalmon B (1995) The additive miotic effects of dapiprazole and pilocarpine. *Graefes-Arch-Clin-Exp- ophthalmol.* 233(7):448-51
28. Gramberg-Danielsen B (1967) *Sehen und Verkehr*. Springer, Heidelberg
29. Molinari JF, Carter JH, Johnson ME (1995): Dapiprazol's effect upon accommodative recovery: is it entirely to changes in depth of field? *Optom Vis Sci* 72(8): 552-6

30. Schmidbauer J, Georg T, Möller MR, Ruprecht KW (2000) Verkehrstauglichkeit nach Antagonisierung der Phenylephrin 10% induzierten Mydriasis durch Dapiprazolhydrochlorid 0,5%. *Klein Monatsbl Augenheilk.* 217: 340-4
31. Classe JG (1986) Optometrist's duty to warn of vision impairment. *South J Optom* 14: 65-69
32. Bonomi L, Marchini G, Michielletto S (1983) effects of ocular instillation of dapiprazole on pupil motility. *Curr Ther Res* 34: 469-474
33. Bonomi L, De Feo G, Marchini G, Picinelli D (1985) On the reversal of diagnostic mydriasis with dapiprazole. *Curr Ther Res* 38: 945-952
34. Ilinson RW (1994) Rev-Eyes: alpha-blocker to reverse diagnostic Mydriasis. *Ocular Surgery News*: 19
35. Bonomi L, Gregorio M, Marchini G (1986) Ultrasonographic study of the ocular effects of topical dapiprazole. *Glaucoma* 8:30-31
36. Cheeks L, Chapman JM, Green K (1992) Corneal endothelial toxicity of dapiprazole hydrochloride. *Lens Eye Toxic Res* 9(2):79-84
37. Cioli V, De Feo G, Luparini MR et all (1993) General and ocular pharmacological data on dapiprazole. *Pharmacological data on dapiprazole* 7-14
38. Fechner P, Detlef U Teichmann I, Teichmann K-D (eds) (2000) *Medikamentöse Augentherapie.* Enke, Wolfsburg
39. Valeri P, Catanese B, Palmery M, Piccinelly D, Severini G (1986) Ocular pharmacokinetics of dapiprazole. *Pharmacol Res Commun* 18(12): 1093-105
40. Nymann N, Keates EU (1990) Effects of dapiprazole on the reversal of pharmacologically induced mydriasis. *Optom Vis Sci* 67 :705-709
41. Alexander LJ, Scholtes J (1987) Clinical and legal aspects of pupillary dilation. *J Am Optom Assoc* 58: 432-437
42. Bach M, Bühren J, Kolling G, Krastel H, Schiefer U, Wesemann W (2008) Photopisches Kontrastsehen. *Ophthalmologe* 105: 46-59
43. Bonomi L, Marchini G (1987): The potential interest of alpha- adrenergic blocking agents in ophthalmology. In: Piccinelly D, Reibaldo A, Sanchez Salario M (eds) *Proceedings of second session of symposium: alpha and beta blocking agents: two aspects of pharmacological research in ophthalmology:* 1-6

44. Nymann N, Reich L (1993) The effect of dapiprazole on accommodative amplitude in eyes dilated with 0,5 percent tropicamide. J Am Optom Assoc. 64(9) :625-8
45. Roggenkämper P (1983) Stereosehen bei vermindertem Visus. Klinische Monatsblätter 188 (8): 105
46. Bonomi L, Marchini G, Pagallo P et al (1989) Effects of intraocular dapiprazole in the rabbit eye. J Cataract Refract Surg 15(6):681-4
47. Ucci MG, D'Andrea D, Bettini A, De Gregorio M(1987) Dapiprazole for the reversal of mydriasis due to tropicamide. Glaucoma 9:94-98

8. DANKSAGUNG

Frau Prof. Barbara Käsmann möchte ich ganz besonders danken für die fachkundige Betreuung dieser Arbeit und für die exzellente Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit durch Korrekturlesen und vor allem auch für das in mich gesetzte Vertrauen.
