

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinikum rechts der Isar

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Chr.-P. Lohmann)

Selektive Lasertrabekuloplastik: Therapieergebnis, prädiktive Faktoren und Wechselwirkung mit lokaler Therapie

Jens Christian Huber

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

Vorsitzender Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. A. Wegner
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Chr.-P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 07. Januar 2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11. Dezember 2013 angenommen.

gewidmet meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Glaukom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Klassifikation	2
1.1.3	Pathophysiologie und therapeutische Ansätze beim POWG	3
1.1.4	Therapieziel IOD-Senkung	7
1.1.5	Medikamentöse Therapie	7
1.2	Laserchirurgische Verfahren	10
1.2.1	Entwicklung der laserchirurgischen Verfahren	10
1.2.2	Wirkmechanismen der Lasertrabekuloplastik	11
1.3	Laserprinzip und Anwendung	13
1.3.1	Geschichte	13
1.3.2	Physikalisches Prinzip	13
1.3.3	Signalform	14
1.3.4	Eigenschaften des Laserlichts	15
1.3.5	Gewebeeigenschaften	16
1.3.6	Wechselwirkung zwischen Licht und Gewebe/Materie	17
1.3.7	Charakteristika medizinisch eingesetzter Laser	18
1.4	Selektive Lasertrabekuloplastik	20
1.4.1	Vergleich zu alternativen Lasersystemen	22
1.4.2	Komplikationen	22
1.4.3	Kontraindikationen	24
1.4.4	Indikationen	24
2	Fragestellung und Hypothesen	26
3	Material und Methoden	28
3.1	Statistik	28
3.1.1	Dokumentation und Datenhaltung	28

3.1.2	Statistische Auswertung	28
3.1.3	Statistische Testverfahren	29
3.1.4	Regressionsmodell	29
3.2	Klinische Untersuchungen und Diagnosestellung	30
3.2.1	Diagnosekriterien POWG	30
3.2.2	Behandlungskriterien der okulären Hypertension	31
3.2.3	Messung des intraokularen Drucks	31
3.3	Durchführung der Selektiven Lasertrabekuloplastik	32
3.3.1	Gerät	32
3.3.2	Patientenvorbereitung	33
3.3.3	Laserbehandlung	33
3.3.4	Nachuntersuchung	34
3.4	Patientenkollektiv	34
3.4.1	Altersverteilung	35
3.4.2	Geschlechtsverteilung	36
3.4.3	Indikation zur Laserbehandlung	36
3.4.4	Indikationsdiagnose	37
3.5	Endpunkte	40
3.5.1	Augeninnendrucksenkung	40
3.5.2	Therapieänderungen	41
3.5.3	Komplikationen und Therapieversagen	41
4	Ergebnisse	42
4.1	Patientenparameter	42
4.1.1	Untersuchung auf Korrelationen	42
4.1.2	Augeninnendruck zur Indikationsstellung	43
4.1.3	Pachymetrie	43
4.1.4	Medikamentöse Vorbehandlungen	46
4.1.5	Voroperationen	49
4.2	Behandlungsparameter	50
4.2.1	Verwendete Laserenergie	50
4.2.2	Verteilung und Anzahl der Lasereffekte	50
4.2.3	Behandlungskomplikationen	50
4.2.4	Therapieversagen und -änderungen	52
4.3	Augeninnendrucksenkung	52
4.3.1	Erreichter Augeninnendruck	52

4.3.2	Relative Drucksenkung	54
4.3.3	Zeitlicher Verlauf	54
4.4	Prognostische Faktoren	57
4.4.1	Endpunkte	58
4.4.2	Lineares Regressionsmodell	59
4.5	Therapieänderungen nach SLT	61
4.5.1	Wirksamkeit antiglaukomatöser Wirkstoffe nach SLT	64
5	Diskussion	67
5.1	Studiendesign	67
5.2	Besonderheiten des Patientenkollektivs	67
5.2.1	Verzerrung durch Einschlusskriterien	68
5.2.2	Besonderheiten bei Indikationsdiagnose	68
5.2.3	Ausgangssituation bei Lokaltherapie	69
5.2.4	Besonderheiten bei der Durchführung der SLT	69
5.3	Effektivität und Sicherheit	72
5.4	Prädiktive Faktoren	73
5.4.1	Einfluss der Indikationsdiagnose	73
5.4.2	Ergebnis nach Voroperationen und Wiederholung der Selektiven Lasertrabekuloplastik	74
5.4.3	Alter zum Zeitpunkt der Laserung	75
5.4.4	Einfluss des Indikationsdrucks	76
5.4.5	Einfluss lokaler Wirkstoffe	76
5.5	Therapieänderungen nach Selektiver Lasertrabekuloplastik	77
5.6	Wirksamkeit antiglaukomatöser Wirkstoffe nach SLT	78
5.7	Einordnung der Ergebnisse	78
5.7.1	Diskutierter Wirkmechanismus der SLT	78
5.7.2	Einordnung der in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse	80
	Zusammenfassung	82
	Literaturverzeichnis	83
	Abbildungsverzeichnis	94
	Tabellenverzeichnis	95
	Lebenslauf	97

1 Einleitung

1.1 Das Glaukom

Der Begriff *Glaukom* bezeichnet eine Gruppe unterschiedlicher Erkrankungen, welche durch eine fortschreitende Neuropathie des Sehnervs und als funktionelles Korrelat mit progredienten Gesichtsfeldausfällen einhergeht. Unbehandelt führt eine glaukomatöse Erkrankung zu einem irreversiblen Sehverlust und bildet heute noch eine der häufigsten Erblindungsursachen der Industrieländer.

Ein erhöhter Augeninnendruck gilt als der primäre Risikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung, ist jedoch kein Diagnosekriterium. Im Fall eines Normaldruckglaukoms kann er sogar im Bereich der statistischen Varianz der gesunden Bevölkerung liegen. Dennoch liegt den meisten glaukomatösen Erkrankungen ein pathologisches Verhältnis von intraokularem Druck (IOD) und der Druckresistenz der Sehnerven-Axone zugrunde. Es ist naheliegend, dass eine Senkung des intraokularen Drucks das weitere Fortschreiten einer glaukomatösen Erkrankung aufhalten sollte. Die Tatsache, dass trotz erfolgreicher Senkung des IOD dies nicht immer erreicht werden kann, legt nahe, dass zusätzliche biologische Faktoren die Vulnerabilität des Sehnerves erhöhen können.

1.1.1 Epidemiologie

Nach der Makuladegeneration und der diabetischen Retinopathie sind Glaukomerkrankungen in den Industrieländern die dritthäufigste, global betrachtet die häufigste Erblindungsursache.

60 Millionen Menschen sind weltweit von einer glaukomatösen *Optikoneuropathie* betroffen, wovon 8,4 Millionen beidseitig erblindet sind [31, 9]. Für das Jahr 2020 wird von einer Steigerung auf 80 Millionen und einer Anzahl Erblindeter von 11,2 Millionen ausgegangen [12]. Für Deutschland geht man davon aus, dass mindestens ein bis zwei Prozent der über 40-Jährigen erkrankt sind. Da die Prävalenz mit dem Alter zunimmt, beträgt der Anteil bei den über 80-Jährigen 15 Prozent [14].

Die Zahl nicht diagnostizierter Fälle ist mit geschätzt 50 Prozent aller Erkrankten sehr hoch. In den Frühstadien asymptomatisch, wird die Erkrankung erst bei Eintreten

1 Einleitung

irreversibler funktioneller Schäden bemerkt. Ein allgemeines Screening-Verfahren der gesamten Bevölkerung zeigt sich bisher als nicht kosteneffektiv. Durch die hohe Zahl falsch positiv diagnostizierter Fälle ist dies auch aus Sicht der Patienten derzeit nicht sinnvoll. Eine gezielte augenärztliche Diagnostik unter der Bewertung individueller Risikofaktoren ist hingegen eine effektive Maßnahme, schweren Verläufen vorzubeugen [13, 5].

1.1.2 Klassifikation

Die heterogene Gruppe der Glaukomerkrankungen lässt sich nach verschiedenen Gesichtspunkten einteilen. Die zugrunde liegende Kammerwinkel-anatomie und der damit verbundene **Pathomechanismus** lassen zwischen Offen- und Winkelblockglaukom unterscheiden. Liegen zusätzlich andere Augen- oder systemische Erkrankungen vor, wird von einem sekundären Glaukom gesprochen.

Kongenitales Glaukom Das infantile Glaukom ist mit etwa einer Erkrankung auf 1000 Geburten relativ selten. Anatomische Malformationen des Kammerwinkels führen zu einem verminderten Kammerwasserabfluss. Eine weitere Gruppe der kongenitalen Glaukome geht mit zusätzlichen okulären Anomalien wie Goniodysgenesien, Aniridie und Mikrokornea oder extraokulären Fehlbildungen einher (Bsp. Sturge-Weber-Syndrom, Marfan-Syndrom, Homocystinurie).

Offenwinkelglaukom Die Gruppe der Offenwinkelglaukome ist charakterisiert durch einen in der Gonioskopie frei einsehbaren Kammerwinkel. Bei den sekundären Formen liegt ein pathologisch erhöhter IOD durch ophthalmologische (Bsp. Uveitis, Herpes-simplex-Infektionen) oder extraokuläre Erkrankungen vor. Des Weiteren können Medikamente (Bsp. Cortison) oder Therapien zu einer pathologischen Erhöhung des Abflusswiderstands führen. Ist keine genaue Ätiologie oder sekundäre Pathologie als Ursache für die glaukomatöse Erkrankung ersichtlich, wird die Erkrankung als primäres Offenwinkelglaukom **POWG** bezeichnet. Eigene Entitäten bilden Pseudoexfoliationsglaukom, Pigmentdispersionsglaukom und die Gruppe der Normaldruckglaukome.

Winkelblockglaukom Der Winkelblock ist definiert als Kontakt zwischen Trabekelmaschenwerk und Iris. Treten als Folge Sehnervenschäden ein, wird von einem Winkelblockglaukom gesprochen. Die Ursachen für die mechanische Verlegung des Kammerwasserabflusses können vielfältig sein. Risikofaktoren für einen Winkelblock sind zum einen eng dimensionierte Augen und als Folge ein kleiner Kammerwinkel. Bei einem

1 Einleitung

akuten Winkelblock ist per Definition der Kontakt zwischen Iris und Trabekelmaschenwerk reversibel wohingegen bei den chronischen sekundären Formen bereits irreversible Veränderungen der Kammerwinkelanatomie vorliegen. Ursachen für einen relativen und absoluten Pupillarblock können unter anderem eine Linsenschwellung, -dislokationen und hintere Synechien mit *Occlusio pupillae* sein.

1.1.3 Pathophysiologie und therapeutische Ansätze beim POWG

Aktuelle epidemiologische Studien liefern Hinweise darauf, dass der **okuläre Perfusionsdruck** als Differenz aus systemisch arteriellem Blut- und Augeninnendruck entscheidenden Einfluss auf die Häufigkeit und das Fortschreiten glaukomatöser Erkrankungen hat. Bisher wurde der Augeninnendruck als alleiniger Risikofaktor angesehen. Für therapeutische Ansätze, welche den Perfusionsdruck durch Beeinflussung der arteriellen Durchblutung steigern, fehlt bisher (noch) die wissenschaftliche Evidenz.

Neuroprotektive Ansätze haben das Ziel, den Untergang von Nervenzellen unabhängig von der Perfusion zu vermeiden. Dieser Ansatz leuchtet insbesondere beim Normaldruckglaukom ein, wo konventionelle IOD senkende Therapien nur bedingt greifen. Bisher konnte für einzelne Substanzen im Tiermodell ein neuroprotektiver Effekt nachgewiesen werden. Evidenz für die Wirksamkeit beim Menschen konnten die bisherigen Studien noch nicht zeigen. Das Therapieprinzip bleibt aber für die zukünftige Behandlung des Glaukoms ein vielversprechendes Forschungsgebiet [28, 69].

Derzeit bleibt die **Senkung des Augeninnendrucks (IOD)** der einzige Ansatz, welcher sich in größeren Studien als effizient und erfolgreich erwiesen hat. Das Gleichgewicht aus Kammerwasserproduktion und -abfluss ist ausschlaggebend für den intraokulären Druck und daher auch Ziel medikamentöser und operativer Therapien wie der Trabekuloplastik. Nachfolgend soll daher die Kammerwasserzirkulation genauer beschrieben werden.

Kammerwasserproduktion

Kammerwasser wird in den Ziliarfortsätzen der *pars plicata* des vorderen Anteils des Ziliarkörpers gebildet. Jede der zirka 70 bis 80 Ziliarfortsätze des menschlichen Auges ist im Inneren aus einem engen Netz gefensterter Kapillaren aufgebaut. Der Blutfluss geschieht über den großen Arterienkranz der Iris. Zum Inneren des Auges, der Hinterkammer, findet sich eine doppellagige Epithelzellschicht. Diese ist aufgebaut aus einer inneren pigmentierten und einer äußeren nichtpigmentierten Epithelreihe. Enge interzelluläre Verbindungen *Tight Junctions* der inneren Epithelzellen bilden die Blut-

1 Einleitung

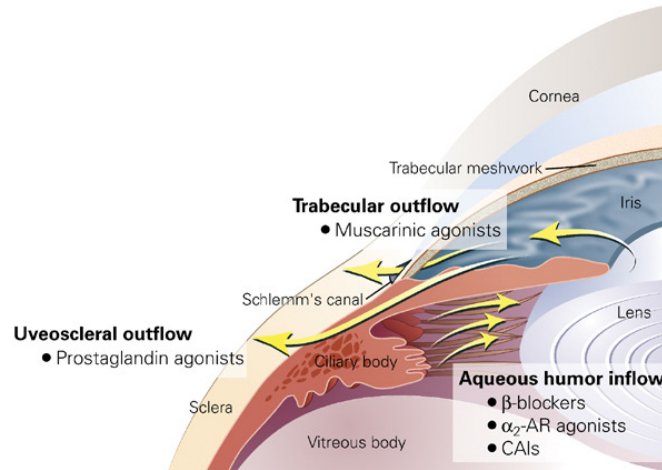


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der Kammerwasserzirkulation, aus „*Clinical implications of pharmacogenetics for glaucoma therapeutics*“ [67]

Kammerwasser-Schranke.

Die Kammerwasserproduktion erfolgt zum einen über **aktive Sekretion**. Hier wird Energie benötigt, um Moleküle oder Elektrolyte entgegen ihres Konzentrationsgefälles zu transportieren. Die resultierende Wasserverschiebung ist unabhängig von dem vorliegenden intraokularen Druck. Die hohe Anzahl an Mitochondrien und Mikrovilli der inneren nichtpigmentierten Epithelzellschicht deutet darauf hin, dass hier die aktive Sekretion des Kammerwassers stattfindet. **Ultrafiltration und Diffusion** bilden den passiven Anteil der Kammerwasserproduktion. Der Kapillardruck im Stroma der Ziliarfortsätze sorgt für die Ultrafiltration des Kammerwassers. Der passive Ausgleich der Ionenkonzentrationen, durch Diffusion, sorgt zusätzlich für eine Wasserverschiebung und somit zur Kammerwasserproduktion.

Physiologische Kammerwasserproduktion Die physiologische Kammerwasserproduktion erreicht 2,0 bis 2,5 $\mu\text{l}/\text{min}$. Somit wird pro Minute zirka ein Prozent des Kammerwassers erneuert. Die Kammerwasserproduktion unterliegt dabei einem tageszeitlichen Rhythmus mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden. Verschiedene Faktoren nehmen Einfluss auf die Kammerwasserproduktion:

- die **Integrität der Blut-Kammerwasser-Schranke**
 - beispielsweise bei entzündlichen Prozessen
- die **Blutversorgung des Ziliarkörpers**

1 Einleitung

- unter anderem durch Pathologien der zuführenden Carotisarterie
- die **neurohumerale Regulation**
 - des Kapillarbettes der Ziliarfortsätze und
 - des Ziliarkörperepithels

Systemische Medikamente wie Anästhetika, Antihypertensiva können über die aufgezählten Mechanismen Einfluss auf die Kammerwasserproduktion nehmen.

Kammerwasserabfluss

Der Kammerwasserabfluss erfolgt sowohl **passiv** als auch durch druckunabhängige **aktive Prozesse**. Zusammen wird ein Abfluss von 0,22 bis 0,30 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ Augennendruck erreicht. Traditionell wird in der Fachliteratur dem Abflußweg über das Trabekelmaschenwerk mit 85% des Gesamtanteils die größte Bedeutung zugemessen.

Kammerwasserabfluss über Trabekelmaschenwerk (druckabhängig) Das trabekuläre Maschenwerk (TM) ist schichtweise von netzartigen Bindegewebsstrukturen durchzogen (siehe Abbildung 1.2). Der innerste Anteil entspringt der Iriswurzel und erstreckt sich bandförmig bis zur peripheren Kornea (Schwalbe-Linie). Unterhalb dieser Schicht erstreckt sich der korneosklerale Anteil. Dieser verbindet den Skleralsporn mit der Schwalbe Linie. Als Begrenzung zum Schlemm-Kanal bildet das äußere endotheliale oder auch juxtakanalikuläre Trabekelmaschenwerk den größten Widerstand. Kammerwasser kann passiv über die extrazelluläre Matrix und Zellverbindungen zum Schlemm-Kanal abgeleitet werden, ein Einstrom von Flüssigkeit in die entgegengesetzte Richtung findet nicht statt. Die Oberfläche des Trabekelmaschenwerks ist durchgängig mit Endothelzellen überzogen, welche über phagozytotische Kapazität verfügen. Es wird davon ausgegangen, dass im Rahmen von entzündlichen Prozessen und auch als Reaktion auf eine Laserbehandlung diese phagozytotische Fähigkeit hochreguliert wird. Eine ebenfalls spannende Beobachtung zeigt, dass die Endothelzellen des TM als Folge einer Lasertrabekuloplastik in Zellteilung gehen und die Produktion von Zytokinen aktivieren.

Der **Schlemm-Kanal** durchzieht als ringförmiger Kanal die perilimbale Sklera. Sein innerer Durchmesser liegt bei 370 μm und ist im Inneren mit Tubuli durchzogen. Die innere Wand ist mit Endothelzellen ausgekleidet, welche über Riesenvakuolen mit dem Trabekelmaschenwerk kommunizieren. Die äußere Begrenzung wird hingegen aus glatten, flachen Zellen gebildet. Sammelkanäle führen das Kammerwasser in die angrenzenden *episkleralen Venen* ab. Diese münden in die anterioren Ziliarvenen und über die *Vena*

1 Einleitung

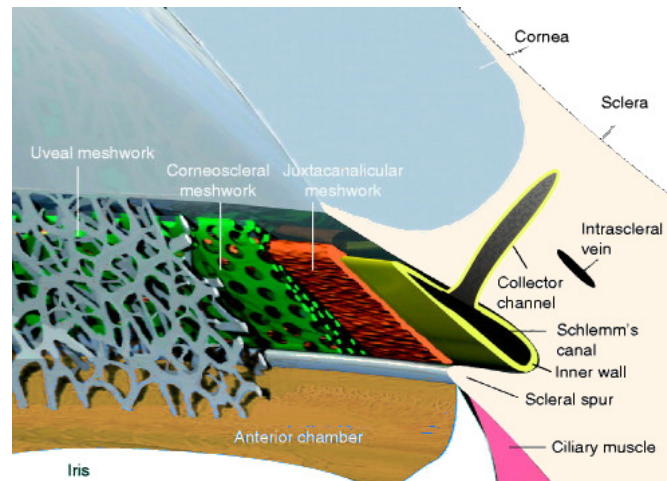


Abbildung 1.2: Aufbau des trabekulären Maschenwerks aus „*The Eye's Aqueous Humor*“ [15]

ophthalmica superior in den *Sinus cavernosus*. Während der Rückfluss von Kammerwasser aus dem Schlemm-Kanal in die Vorderkammer nicht möglich ist, kann bei niedrigem Augeninnendruck ein Reflux von venösem Blut in den Schlemm-Kanal erfolgen und bei der Gonioskopie sichtbar werden.

Der Abfluss über das Trabekelmaschenwerk erfolgt passiv, ohne Energieaufwand, und ist damit abhängig vom Gefälle zwischen intraokularem und episklerval-venösem Druck sowie dem Abflusswiderstand.

Uveosklerale Abfluss (druckunabhängiger-, alternativer Abfluss) Neben dem druckabhängigen Abfluss des Kammerwassers wird jeglicher nicht trabekulärer als uveoskleraler oder auch alternativer Abfluss bezeichnet. Über den vorderen Anteil des Ziliarmuskels erfolgt eine Drainage des Kammerwassers in den suprachoroidalen Raum. Von hier folgt das Kammerwasser den Nervenfasern und wird über Sklera penetrierende Gefäße abtransportiert. Cycloplegie und Prostaglandinanaloga sowie operative Komplikationen wie eine Ziliarkörperabhebung können den druckunabhängigen Anteil steigern. Miotika hingegen reduzieren dessen Kapazität. Der Anteil des drainierten Kammerwassers über den uveoskleralen Weg wird auf einen Anteil von 5–15% geschätzt. Insbesondere bei jüngeren Patienten wird diesem Abflussweg ein größeres Potential zur Drucksenkung zugesprochen.

1.1.4 Therapieziel IOD-Senkung

Der anvisierte **Zieldruck** ist abhängig von der individuellen Patientensituation und dem Risiko für funktionelle Schäden, und damit Einschränkungen der Lebensqualität zu erleiden. Zur Einschätzung des notwendigen Zieldrucks sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- **Ausgangssituation** bezüglich des intraokularen Drucks
- Erkrankungsstadium und **Progressionsrate**
- Vorhandensein anderer **Risikofaktoren**

Der Zieldruck ist kein absolutes Maß und muss über die Therapie hinweg dem Krankheitsverlauf angepasst werden.

1.1.5 Medikamentöse Therapie

Heute steht eine Vielzahl topisch wirksamer Medikamente auch als feste Wirkstoff-Kombinationen zur Verfügung. Die Therapie der ersten Wahl¹ sollte zum einen den Wirk- und zugrunde liegenden Pathomechanismus, typische Nebenwirkungen und Kontraindikationen berücksichtigen. Daneben gehen im heutigen Gesundheitssystem zunehmend auch Überlegungen zur Kosteneffektivität in die Entscheidung der First-Line-Therapie² mit ein.

Grundsätzlich empfiehlt sich ein stufenweises Vorgehen. Ist mit einer Monotherapie der Zieldruck auch nach Austausch der Wirkstoffe nicht erreichbar, können Wirkstoffe kombiniert werden [44]. In der Empfehlung der EGS³ sollte die Anzahl der verordneten Präparate auf wenige oder bestenfalls auf Monopräparate beschränkt werden. Die Kombination mehrerer Präparate hat sich hinsichtlich der Compliance/Therapietreue nicht bewährt.

Wirkstoffgruppen

Nach dem Wirkprinzip und Stoffklasse lassen sich folgende Wirkstoffgruppen bilden

- adrenerge Agonisten

¹Therapie der ersten Wahl bezeichnet die individuell auf Risiko und Nutzen für den Patienten optimal abgestimmte Therapieform.

²Als First-Line-Therapie gilt die Empfehlung offizieller Organe, wie beispielsweise der Fachgesellschaften.

³European Glaucoma Society

1 Einleitung

- nichtselektive Adrenergika
- α_2 -selektive Adrenergika
- adrenerge Antagonisten
 - β -Blocker
- Carboanhydrasehemmer
- cholinerge Medikamente
- Prostaglandinderivate und Prostanamide
- Osmotika

Wirkmechanismen

Carboanhydraseinhibitoren, β_2 -adrenerge Blocker und α_2 -Agonisten hemmen die **Kammerwasserproduktion**. Der genaue Mechanismus ist dabei nicht vollständig aufgeklärt. Es wird davon ausgegangen, dass Bicarbonat im menschlichen Auge aktiv transportiert wird und somit an der druckunabhängigen Kammerwasserproduktion maßgeblich beteiligt ist. Die Rolle des Enzyms *Carboanhydrase II* ist dabei nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass deren Aktivität zum einen für die Bereitstellung von Bicarbonat- und Wasserstoff-Ionen und zum anderen für die intrazelluläre Pufferung verantwortlich ist.

Epithelzellen der Ziliarfortsätze weisen hauptsächlich β -Rezeptoren auf. Noch ist deren weiterer Signalweg nicht genau aufgeklärt. Adrenerge Wirkstoffe wirken vermutlich über eine Regulierung der Aktivität und Anzahl der **Na⁺-K⁺-ATPase**. Für α_2 -Agonisten wird eine zusätzliche Steigerung des alternativen, uveoskleralen Kammerwasserabflusses diskutiert.

Für Prostaglandinanaloga wurde lange Zeit die **Erhöhung des uveoskleralen Abflusses** als alleiniger Wirkort vermutet. Erst neuere Untersuchungen weisen zusätzlich auf eine Verbesserung des **trabekulären Abflusses** hin [15]. Prostaglandinrezeptoren und assoziierte mRNA wurden sowohl im trabekulären Maschenwerk, im Ziliarmuskelgewebe sowie in der Sklera lokalisiert [73]. Dies wurde als Hinweis auf die Beteiligung endogener Prostaglandine bei der Regulation der Kammerwasserzirkulation interpretiert.

Ein gut untersuchter Mechanismus ist die Regulation von **Matrix-Metalloproteinasen** durch Prostaglandine [73] und der damit verbundenen Reorganisation der extrazellulären Matrix. Den Mechanismen gemein ist eine verbesserte Durchlässigkeit der Gewebe

1 Einleitung

und damit erhöhte Ausflussraten und Drucksenkung [74, 42]. Daneben scheinen Prostaglandine vor Umbauvorgängen des Trabekelmaschenwerks unter oxidativem Stress zu schützen [8]. Neueste Ergebnisse weisen sogar auf einen gemeinsamen Wirkmechanismus der Selektiven Lasertrabekuloplastik und Prostaglandine hin [36].

Unerwünschte Nebenwirkungen

Limitierender Faktor in der medikamentösen Behandlung ist neben der Therapietreue [16] auch die individuelle Verträglichkeit. Im Folgenden sollen typische Nebenwirkungen angesprochen werden.

Selbst lokal applizierte **β -Blocker** können systemische Nebenwirkungen wie Bronchokonstriktion, kardiale Bradyarrhythmie und erhöhte Serumlipide auslösen. Im Fall von Nebenerkrankungen wie Herzrhythmus- oder Stoffwechselstörungen sowie Asthma bronchiale führen diese zur Kontraindikation. Neben diesen direkten Wirkungen wird unter lokaler β -Blocker-Therapie eine gehäufte Sturzneigung beobachtet, insbesondere im fortgeschrittenen Patientenalter kann dies relevante Folgen haben.

α_2 -adrenerge Wirkstoffe können bei Kindern Apnoe auslösen und zeigen gehäuft lokale Allergien.

Für **Prostaglandine und Prostanide (PGD)** sind kaum systemische Nebenwirkungen bekannt. Hohe Kosten schränken ihre Verordnung als First-Line-Therapie ein. Lokale Nebenwirkungen wie konjunktivale Hyperämie, Hypertrichiose und dunkle Hautpigmentierungen haben keine große klinische Relevanz, können aber aus kosmetischen Aspekten die Verträglichkeit und Therapietreue einschränken [90]. Nicht reversibel ist eine Dunkelfärbung der Iris unter PGD-Therapie, was insbesondere bei einseitiger Anwendung unangenehm empfunden wird. Vorteilhaft ist bei dieser Wirkstoffgruppe die einmalige Gabe am Tag sowie die mit 25–33% Drucksenkung hohe Potenz. Selten aber klinisch relevante Nebenwirkungen scheinen die Reaktivierung von Herpeskeratitiden und das Auslösen von zystoiden Makulaödemem zu sein. Letzteres wurde in Einzelfällen bei Aphakie und Pseudophakie, wenn zusätzlich eine hintere Kapselruptur vorlag, berichtet. Beide beschriebenen Nebenwirkungen und Kontraindikationen bleiben weiterhin kontrovers diskutiert [52, 68, 1].

Lokal applizierte **Carboanhydrasehemmer** zeigen ein sehr geringes Nebenwirkungsprofil. Mit 15 bis 20% Drucksenkung ist ihre Potenz in den meisten Fällen als Monotherapie insuffizient. Im Fall einer reduzierten Anzahl von Hornhautendothelzellen sind zudem Hornhautödeme als Nebenwirkungen beschrieben. Durch ihre diuretische Wirkung ist zudem die lokale Anwendung bei niereninsuffizienten Patienten kontraindiziert.

Miotika wie Pilocarpin sind bei den heute zur Verfügung stehenden Alternativen nur

als Reservemedikation einzusetzen. Insbesondere die Einschränkungen durch die nicht zu vermeidende Miosis mit konsekutivem Ausschluss vom Straßenverkehr lassen nur im Einzelfall eine sinnvolle Verordnung zu.

Allen Wirkstoffen gemein ist die schwache Studienlage und die eingeschränkte Anwendbarkeit in **Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern**. Hier liegen kaum aussagekräftige Studien vor, sodass eine Therapie meist unter Abwägung von Nutzen und Risikos für Mutter und Kind in der Verantwortung des verordnenden Arztes liegt [48, 62, 25].

Nur im Fall von akuten unkontrollierten Augeninnendruckerhöhungen rechtfertigt sich die Gabe von **Osmotika** und systemischen Carboanhydrasehemmern. Hier sind im Fall von Osmotika die Abklärung der Herz-Kreislauf-Situation sowie eine Überwachung obligat, sodass diese Therapie dem stationären Sektor vorbehalten bleibt. Systemische Carboanhydrasehemmer zeigen vielfältige Nebenwirkungen, sodass auch hier Nutzen und Risiko im Einzelfall kritisch beurteilt werden müssen.

1.2 Laserchirurgische Verfahren

„Geht das nicht auch mit Laser?“

Mit dem Fortschreiten der medizintechnischen Möglichkeiten etabliert sich eine zunehmende Anzahl an Operationsverfahren und Variationen zur Behandlung glaukomatöser Erkrankungen. Im Folgenden werden lediglich laserchirurgische Therapieverfahren am Trabekelmaschwerk aufgeführt.

1.2.1 Entwicklung der laserchirurgischen Verfahren

Einen guten Überblick über die Vielzahl von frühen Ansätzen der Laserchirurgie bietet die Übersichtsarbeit von *Moulin et al.* aus dem Jahr 1985 [26].

Kammerwinkelpunktion

Die ersten Versuche gehen auf die Arbeiten von *Worthen und Wickham* [22] zurück. Bereits in den frühen 1970er-Jahren verfolgten sie das Ziel, den Augeninnendruck durch eine direkte Verbindung zwischen Schlemm-Kanal und Vorderkammer zu senken. Ähnliche Verfahren wurde bis dahin offenchirurgisch als *Goniotomie ab interno* durchgeführt.

Mit der Verfügbarkeit der Lasertechnik im medizinischen Bereich versuchte man, die Operationsverfahren durch Argon-Laser-Applikation nachzubilden. Die applizierte Laserenergie sollte kleine Verbindungskanäle zwischen Vorderkammer und Schlemm-Kanal

1 Einleitung

erzeugen. Histologische Untersuchungen zeigten, dass dies nicht erreicht werden konnte. Der betont thermische Effekt der Argon-Laser sowie die starke Vernarbungstendenz des Trabekelmaschenwerks führten eher zu gegenteiligen klinischen Ergebnissen mit postoperativ schwer kontrollierbaren Druckanstiegen.

Mit der Verfügbarkeit von neuen nichtthermischen, photodisruptiven und photoablativen Lasersystemen, wie dem Excimer- und Femtosekunden-Laser, scheint dieser Ansatz eine Renaissance zu erleben [78, 77, 80].

Lasertrabekuloretraktion und Trabekulophotokoagulation

Ein zweiter Ansatz der Laserchirurgie verfolgte eine Remodellierung der Strukturen des Trabekelmaschenwerks und Schlemm-Kanals. Durch gezielte und verteilte Photokoagulation des Maschenwerks mittels Argon-Laser sollte die innere Oberfläche so verändert werden, dass es infolge von Narbenschumpfung zur Aufweitung dieser Strukturen kommt. Ausgehend davon, dass ein Kollaps des Schlemm-Kanals die Ursache für den verminderten Kammerwasserabfluss ist, sollten eine normale Ausflussfaszilität und damit regelrechte Augeninnendruckwerte erreicht werden [71, 34, 72].

Ausgeprägte Nebenwirkungen wie periphere vordere Synechien, schwere Vorderkammerblutungen und starke Reizzustände als *Uveitis anterior* limitieren das Verfahren. Der mäßige und nur kurzzeitige Erfolg auf die Drucksenkung steht in keinem günstigen Verhältnis zur Komplikationsrate.

Lasertrabekuloplastik

Erste langfristige Erfolge konnten *Wise und Witter* 1979 [40] zeigen. Sie beschrieben ihr Verfahren der Argon-Lasertrabekuloplastik (ALT) als Abwandlung der Photokoagulation. Unter der Beobachtung, dass bereits bei geringerer Laserleistung eine Drucksenkung erreicht wurde, senkten sie die verwendete Laserleistung auf 1000–1500 mW und beschränkten die Applikation auf 100 Millisekunden bei einer Spotgröße von weiterhin 50 µm. Die Häufigkeit typischer Nebenwirkungen wie die Bildung von vorderen Synechien konnte damit deutlich reduziert werden. Gleichzeitig konnte eine vergleichbare Drucksenkung erreicht werden, die auch drei Monate nach Behandlung noch nachgewiesen werden konnte.

1.2.2 Wirkmechanismen der Lasertrabekuloplastik

Letztlich ist bis heute der Wirkmechanismus der Lasertrabekuloplastik nicht eindeutig geklärt. Es haben sich drei Kernhypothesen etabliert.

Mechanisches Modell

Wise und Witter erklärten sich die durch ALT erreichte IOD-Senkung durch einen mechanischen Prozess. Sie gingen davon aus, dass es durch die induzierte punktuelle Vernarbung des Trabekelmaschenwerks zu Kontraktion, Schrumpfung und damit zu einer erhöhten Spannung kommt. Hierdurch sollte sich sowohl das Maschenwerk selbst als auch der dahinter liegende Schlemm-Kanal neu entfalten und so die Abflussfaszilität des Kammerwassers anheben.

Die mechanische Theorie konnte nie im Tiermodell nachgewiesen werden. Zum anderen ist die Schrumpfung des TM-Gewebes nach Laser-Applikation ein zeitnaher Prozess. Dies widerspricht dem langsamen Wirkeintritt der ALT, der erst nach Wochen sein Maximum erreicht.

Biologisches Modell

Bei diesem Konzept wird davon ausgegangen, dass die durch die Laserenergie induzierten (Entzündungs)vorgänge und Ausschüttung von Mediatoren zu Aufräumprozessen und somit zur Reinigung des Trabekelmaschenwerkes führen. Nach Laserapplikation im Bereich des Trabekelmaschenwerks ist durch Ausschüttung von Mediatoren und Chemoattraktoren eine Migration von Monozyten zu beobachten, diese beeinflussen ihrerseits Aufbau und Zusammensetzung der extrazellulären Matrix, was eine Erklärung für eine verbesserte Permeabilität bietet [39, 36].

Gleichzeitig konnte in mehreren Arbeiten eine Hochregulation von Mediatoren wie Stromelysin [19], Interleukin 1 und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α) gezeigt werden [43]. Dies führt unter anderem zu einer Hochregulation der Metalloproteinase-Aktivität und damit wiederum zu Umbauvorgängen der extrazellulären Matrix. Als initiiierende Zellpopulation werden die melaninhaltigen Zellen des Trabekelmaschenwerkes angesehen.

Zellteilungstheorie

Die durch die Laserung entstandenen Lücken in der Endothelzellreihe des Trabekelmaschenwerks bewirken eine Zellteilung pluripotenter Zellen des peripheren kornealen Endothels. Diese Zellen wandern in die behandelten Bereiche ein und bewirken ihrerseits einen Umbau der extrazellulären Matrix. Der Neuaufbau bewirkt wiederum ein Ansteigen der Ausflussfaszilität [92, 86, 24].

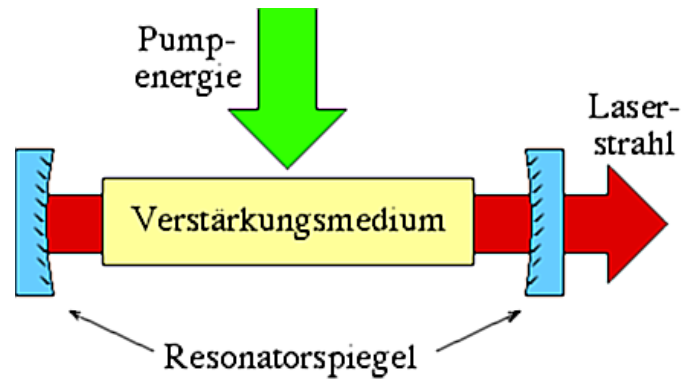


Abbildung 1.3: Schematische Darstellung der Laserkomponenten

1.3 Laserprinzip und Anwendung

1.3.1 Geschichte

Laser ist ein Akronym für den englischen Begriff *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, frei übersetzt *Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung*. Die theoretischen physikalischen Grundlagen wurden bereits 1916 von *Albert Einstein* als Umkehrung der Absorption beschrieben. Die ersten technischen Realisationen dieses physikalischen Prinzips gelangen 1954 *Charles H. Townes* mit der stimulierten Emission von Mikrowellen, dem MASER⁴. Der erste Laser wurde von *Theodore Maiman* vorgestellt und in *Nature* 1960 publiziert.

1.3.2 Physikalisches Prinzip

Für den Betrieb eines Lasers werden grundsätzlich drei Komponenten benötigt (siehe Abbildung 1.3):

Lasermedium/Verstärkermedium besitzt die Eigenschaft, zugeführte Energie als Besetzungsinversion zu speichern und bei Stimulation wieder freizusetzen.

Resonator⁵ ist ein auf eine bestimmte Frequenz (Eigenfrequenz) abgestimmtes schwingfähiges System. Es besitzt die Eigenschaft, bei Anregung nahe der Eigenfrequenz die Energie aufzunehmen und als verstärkte Schwingung zu speichern.

Pumpquelle liefert die Energie, um das Lasermedium in seinen angeregten Zustand zu versetzen.

⁴*Microwave Amplification by stimulated Emission of Radiation*

1 Einleitung

Um die Lichtverstärkung zu erreichen, wird zunächst das Lasermedium (*Verstärkermedium*) durch Zuführung von Energie (*Pumpenergie*) in ein angeregten Zustand gebracht. Um sich als Lasermedium zu eignen, muss das Material oder die Struktur die Fähigkeit besitzen, zugeführte Energie zu speichern. Das zugrunde liegende quantenphysikalische Prinzip wird als **Besetzungsinversion** bezeichnet. Verschiedenste Stoffe und Strukturen, wie Kristalle, dotierte Gläser, Flüssigkeiten, bestimmte Gase/-gemische oder im Fall von Dioden-Lasern auch Halbleiter, können diese Eigenschaften besitzen.

Über die Pumpquelle wird dem Lasermedium Energie zugeführt und in einen **metastabil, angeregten Zustand** versetzt. Der **Resonator** besteht aus zwei in einem auf die Wellenlänge des Laserlichts abgestimmten Abstand platzierten Spiegel. Um das Laserlicht freisetzen zu können, ist eine Seite des Resonators als teildurchlässiger Spiegel realisiert und kann so das verstärkte Laserlicht gezielt freisetzen.

Im angeregten Zustand genügt die **Stimulation** durch ein Lichtteilchen (Photon) der entsprechenden Laser-Wellenlänge, um die Freisetzung der gespeicherten Energie auszulösen. Pro Lichtteilchen, welches auf eine angeregte Einheit (Molekül, Atom) trifft, wird ein weiteres Photon der gleichen Wellenlänge und Phaseneigenschaften freigesetzt. Durch die Anordnung des Lasermediums in einem Resonator durchlaufen die Photonen diesen erneut und stimulieren so weitere Photonenfreisetzungen. Es kommt zu einer Kettenreaktion und damit schlagartigen Freisetzung der investierten Pumpenergie.

1.3.3 Signalform

Die Freisetzung des Laserlichts kann sowohl als kontinuierliche (Dauerstrich- oder cw-Laser⁶) oder als pulsierende Strahlung erfolgen.

Je nach Anwendungsbereich ergeben sich für beide Signalformen bestimmte Vorteile. Im Fall von gepulster Energieabgabe steht vor allem die hohe Leistungsspitze im Vordergrund, welche Einfluss auf die Art der Wechselwirkung zwischen Laserlicht und Zielstruktur hat.

Güteschalter, Q-Switch

Mit der zusätzlichen optischen Komponente, dem Güteschalter oder *Q-Switch*, kann die Freisetzung eines Laserpulses zunächst verzögert werden. Hierdurch steigt die als Besetzungsinversion gespeicherte Energie im Lasermedium. Durch eine schlagartige Freisetzung kann die Spitzenleistungen so zusätzlich erhöht werden.

⁶continuous wave

1.3.4 Eigenschaften des Laserlichts

Laserstrahlung ist durch drei Kerneigenschaften gekennzeichnet:

- Bei der Lichtstrahlung einer normalen Lichtquelle befinden sich die einzelnen Lichtteilchen (Photonen) in unterschiedlichen, chaotischen Phasenzuständen. Laserlicht besitzt die Eigenschaft, dass sich die Lichtteilchen in der gleichen Wellenphase befinden und zeitlich parallel zueinander schwingen. Diese Eigenschaft wird als **Kohärenz** bezeichnet.
- Die **Polarisation** gibt an, in welche Raumrichtung die Schwingung ausgerichtet ist. Laserlicht ist meist linear polarisiert, alle Lichtteilchen schwingen in der gleichen Richtung orthogonal zur Lichtausbreitung.
- Normale Lichtquellen enthalten ein Spektrum verschiedener Wellenlängen. Das Laserlicht besitzt die Eigenschaft, in einem sehr engen Frequenzspektrum zu emittieren, was als **monochromatisches Licht** bezeichnet wird.

Laserleistung, Energiedichte, Leistungsdichte

Laserenergie wird in Form eines Strahls emittiert. Die Laserenergie kann auf eine unterschiedlich große Fläche fokussiert und somit die Energiedichte reguliert werden. Der Quotient aus Energie pro Fläche wird als **Energiedichte** bezeichnet.

Entscheidend für die Wirkung des Lasers ist nicht nur die Energiedichte, sondern auch die **Bestrahlungsdauer** und damit die Laserleistung (Energie * Zeit). Die Energiedichte pro Zeiteinheit wird als **Leistungsdichte** bezeichnet. Die in der Medizin verwendeten Leistungsdichten reichen von einigen Mikrowatt/cm² bis zu einigen Gigawatt/cm². Dementsprechend unterschiedlich sind auch die Wechselwirkungen. Neben der Leistungsdichte ist die Wellenlänge des verwendeten Lasers entscheidend für dessen Wirkung auf das Gewebe.

Wellenlänge und Photonen-Energie

Abhängig von der Wellenlänge besitzen die einzelnen Photonen unterschiedlich viel Energie. Photonen aus dem langwelligen Spektrum weisen geringere Energien als Photonen aus dem kurzwelligen Bereich auf. Trifft ein niederenergetisches Photon beispielsweise auf ein Molekül, so wird es in der Regel absorbiert und die Energie in Wärme umgesetzt. Bei der Kollision hochenergetischer Photonen kann sich die Energie kumulieren und nichtlineare Wechselwirkungen können in den Vordergrund treten.

1.3.5 Gewebeeigenschaften

Tritt Licht auf Materie, wie beispielsweise menschliches Gewebe, werden drei Reaktionen unterschieden. Ein Teil des Lichts wird **reflektiert**, ein weiterer Teil wird durch das Gewebe hindurch geleitet, **transmittiert**. Beide Lichtwege eignen sich besonders für diagnostische Zwecke. Je nach Gewebe- oder Materienbeschaffenheit verbleibt ein Teil des Lichtes in der Materie, was als **Absorption** bezeichnet wird.

Optische Eigenschaften

Das Absorptionsverhalten wird als Funktion der Wellenlänge als **Absorptionskoeffizient** angegeben. Je höher dieser Wert für ein bestimmtes Gewebe oder Molekül ist, desto höher ist die Energieaufnahme bei der entsprechenden Wellenlänge. Das Absorptionsmaximum für Wasser liegt im Spektralbereich im mittleren Infrarotbereich (2900 nm) und ist relativ breit. Proteine absorbieren bevorzugt im mittleren ultravioletten Spektralbereich. Im Trabekelmaschenwerk spielt hauptsächlich Melanin als Chromophor eine entscheidende Rolle. Das Pigment absorbiert im gesamten Spektralbereich von Ultraviolett bis ins Infrarote. Die hohe Absorption im gesamten Bereich des sichtbaren Lichts führt zu der bekannten schwarz-bräunlichen Färbung.

Neben der Absorption ist die Streuung des Lichts gewebe- und von der Wellenlänge abhängig. Die physikalischen Grundlagen für Streuphänomene lassen sich für Gewebe schwer bestimmen, sodass man sich phänomenologischer Modelle zur Beschreibung bedient. Die Summe aus Absorption und Streuung wird als Schwächungskoeffizient angegeben. Die für jedes Gewebe individuellen Streu- und Absorptionseigenschaften bestimmen die Energieverteilung in der Zielstruktur, geben aber noch keine Auskunft über die Gewebereaktion auf die Energiezufuhr.

Thermische Eigenschaften

Neben der optischen Eigenschaft eines Gewebes spielt auch dessen thermische Eigenschaft eine entscheidende Rolle bei der Wirkung der deponierten Lichtenergie. Für die zu besprechenden Wechselwirkungsprozesse ist insbesondere die Wärmeleitung entscheidend. Je höher die Wärmeleitfähigkeit, je mehr Wärmeenergie abgeleitet werden kann, desto höher ist die benötigte Lichtenergie, um einen gleichwertigen Effekt zu erzielen. Dabei spielt nicht nur die räumliche Verteilung, sondern auch der zeitliche Ausgleich eine wichtige Rolle. Die Fähigkeit der Wärmeleitung pro Zeiteinheit wird als **thermische Relaxationszeit** bezeichnet. Die thermische Relaxationszeit spielt eine besondere Rolle bei gepulsten Lasern. Sie ermöglicht eine Abschätzung, ob eine relevante Wärme-

ableitung möglich ist und damit anliegende Gewebeteile thermisch geschädigt werden können.

1.3.6 Wechselwirkung zwischen Licht und Gewebe/Materie

Grundsätzlich lassen sich drei Wechselwirkungen unterscheiden. In welchem Verhältnis die beschriebenen Wechselwirkungen eintreten, hängt von den oben aufgeführten Eigenschaften der Materie und des Laserlichtes ab.

Photochemische Effekte

Photochemische Prozesse bewirken eine chemische Veränderung eines Moleküls. Beispielsweise wird eine vorher inerte Substanz so aktiviert, dass sie das bestrahlte Gewebe zerstört. In die Gruppe der photochemischen Prozesse gehört die Photodynamische Therapie (PDT bei AMD⁷, PUVA⁸).

Thermische Effekte

Thermische Effekte entstehen durch Aufheizen des Gewebes. Das absorbierte Licht wird in Vibrationsenergie umgewandelt, wodurch Wärme entsteht. Die Temperaturerhöhung ist proportional (linear) zur absorbierten Lichtenergie. Es werden **vier Stadien** der thermischen Gewebsreaktion unterschieden:

- Erhitzen,
- Koagulieren,
- Karbonisieren
- und Verdampfen.

Durch Streuphänomene und Wärmeleitung sind die Effekte der thermischen Wechselwirkung nicht auf den Laserherd beschränkt. Die **thermische Relaxationszeit** kann über die Variation der Pulsdauer genutzt werden, um die räumliche Ausdehnung der thermischen Effekte zu steuern. Bei gleichbleibender Laserleistung lassen sich mit kurzen, leistungsdichten Laserpulsen schmale Läsionen mit geringer Koagulationszone erzielen, wenn die Pulsdauer unter der thermischen Relaxationszeit liegt.

⁷Photodynamische Therapie bei der altersabhängigen Makuladegeneration

⁸Psoralen- und UV-A-Therapie in der Dermatologie

Nichtlineare Effekte

Im Gegensatz zu den bisher erwähnten Mechanismen sind **nichtlineare Effekte** durch einen Schwellenwert charakterisiert. Unterhalb einer bestimmten Leistungsdichte ist keine nennenswerte Wirkung nachweisbar. Erst oberhalb dieser kritischen Schwelle tritt die gewünschte Laserwirkung ein. Man unterscheidet zwischen Photoablation und der Photodisruption. Bei der **Photoablation** werden Strukturen durch direktes Aufbrechen der molekularen Verbindungen zerstört. Die **Photodisruption** wird durch die Ionisierung von Atomen und Molekülen bewirkt. Es entsteht eine Plasmawolke, welche sich in ihrem Volumen explosionsartig ausweitet. Durch deren Druckwelle treten sekundäre mechanische Effekte am Gewebe auf. Nur ein geringer Anteil der Laserenergie wird in Wärme⁹ umgesetzt, weshalb man auch von nichtthermischen Lasern spricht.

Die drei Mechanismen sind grundverschiedener Natur. Welcher Effekt im Gewebe auftritt, hängt im Wesentlichen von der verwendeten Leistungsdichte ab. Dementsprechend sind auch die Lasersysteme völlig unterschiedlich. Leistungsdichten für photochemische und thermische Prozesse sind in der Regel mit kontinuierlichen Lasern (Dauerstrich, cw) zu realisieren. Die Leistungsdichten für nichtlineare Wechselwirkungen werden nur von gepulsten Lasersystemen erreicht. Die Pulsdauer liegt im Nano- bis Femtosekundenbereich. Welcher Effekt im Einzelnen im Gewebe eintritt, ist dabei zusätzlich von der wellenlängenspezifischen Absorption des Lichtes abhängig.

1.3.7 Charakteristika medizinisch eingesetzter Laser

Der CO₂-Laser liegt mit einer Wellenlänge von 10,2 µm im nicht sichtbaren Spektrum. Wasser ist in diesem Fall das entscheidende Absorptionsmedium. Durch die hohe Absorptionsrate wird Laserenergie oberflächennah in Wärme umgewandelt und so nur eine schmale Koagulationszone und Karbonisationszone erzeugt. CO₂-Laser eignen sich daher vornehmlich zum Schneiden und Abtragen von Gewebe. Blutstillung ist durch die geringe Koagulationszone nur sehr eingeschränkt möglich.

Bei der Glaukombehandlung findet er Einsatz bei der laserassistierten Sklerektomie. Die Präzision der Gewebeabtragung eines selbstkontrollierten Systems scheint hier gute Ergebnisse zu liefern [64, 63].

Argon-Laser liegt mit einer Wellenlänge von 514 nm im Spektrum der Absorptionsmaxima von sichtbaren **Chromophoren wie Hämoglobin und Melanin**. Der Absorp-

⁹Photonen, welche die kritische Schwelle durch Kollision nicht erreichen, geben ihre Energie teilweise als Wärmeenergie ab.

1 Einleitung

tionskoeffizient für Wasser ist verhältnismäßig gering, sodass die Laserenergie weit in das Gewebe eindringen kann. Trifft der Argon-Laserstrahl auf ein Chromophor, wird die Lichtenergie in Wärmeenergie umgewandelt. Dies zeichnet den Argon-Laser als **thermischen Laser** aus. Abhängig von Pulsdauer und Energiedichte, wird ein Teil als Wärme in das umliegende Gewebe abgeleitet, was zur Ausweitung der Koagulationszone führen kann. Dies schränkt zum einen die Präzision ein, sorgt gleichzeitig aber für den positiven Nebeneffekt der Blutstillung¹⁰.

In der Augenheilkunde eingesetzt, werden die Eindringtiefe und die Absorptionsmaxima von Melanin und Hämoglobin genutzt. Nicht pigmentierte Gewebe werden ohne relevante Energieabgabe passiert. Bei der Retinopexie und Photokoagulation wird diese Eigenschaft genutzt um die retinale Nervenfaserschicht zu schonen.

Nd:YAG-Laser¹¹ mit einer Wellenlänge von 1064 nm wird ebenfalls größtenteils von Wasser absorbiert. Der Absorptionskoeffizient von Hämoglobin ist bei dieser Wellenlänge relativ niedrig, reicht jedoch aus, um eine für die Blutstillung ausreichende Koagulationsnekrose zu erreichen.

In der Augenheilkunde findet dieser Laser Verwendung bei der Behandlung des Nachstars. In diesem Fall werden **energiereiche Pulse** mit hoher Energiedichte und kleinem Fokus erzeugt, sodass lokal **nichtlineare photodisruptive Effekte** in den Vordergrund treten. Als frequenzverdoppelter Q-switched Nd:Yag-Laser (532 nm) erreicht man eine Wellenlänge, welche die Vorteile eines Argon-Lasers mit den Möglichkeiten eines energiedichten Lasers kombiniert. Das Verfahren bildet die technische Grundlage der Selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT).

Excimer-Laser sind gepulste energiedichte Gas-Laser, welche im ultravioletten Wellenlängenbereich emittieren. Die Pulsdauer liegt zwischen 4 und 40 ns. Durch die hohe Energiedichte treten nichtlineare Wechselwirkungen ein und bewirken den photoablativen Effekt. Durch die geringe Eindringtiefe eignen sich diese Laser zur oberflächlichen Gewebeabtragung, beispielsweise bei der refraktiven Chirurgie (LASEK¹², LASIK¹³).

Excimer-Lasertrabekulotomie ist ein wieder auflebendes Prinzip, das an die ersten Versuche der Laser-Kammerwinkelpunktion erinnert. Über eine Sonde und unter direktem Kontakt zum Trabekelmaschenwerk wird durch die photoablativen, -disruptiven

¹⁰Blutstillung ist insbesondere bei Behandlung gut durchbluteter Gewebe von Vorteil (Argon-Laser-Iridektomie).

¹¹Nd:YAG: Neodym:Yttrium-Aluminium-Granat

¹²LASEK: **L**aser-**A**ssisted **E**pithelial **K**eratomileusis

¹³LASIK: **L**aser-**A**ssisted **I**n-Situ **K**eratomileusis

1 Einleitung

Excimer-Laser (308 nm) eine Perforation des Trabekelmaschenwerks zum Schlemm-Kanal erzeugt. Die geringe Wärmebildung garantiert eine Schonung des anliegenden Gewebes und verhindert größere Koagulationsreaktionen.

Durch die Tatsache, dass dieses Verfahren das Einbringen einer Laser-Sonde in die Vorderkammer bedingt, bleibt dieses Verfahren sinnvoll nur in der Kombination mit einem vorderkammereröffnenden Eingriff wie der Katarakt-Operation. In diesem Fall kann mit minimalem Aufwand eine zusätzliche IOD-Senkung von bis zu 25% erreicht werden. Noch sind die Erfahrungen mit diesem Verfahren überschaubar [84, 54].

Dioden-Laser bieten einige technische Vorteile. Neben der sehr kompakten Bauweise ist der hohe Wirkungsgrad bei gleichzeitig langer Lebensdauer charakteristisch. Das Spektrum der Wellenlänge liegt zwischen 808–980 nm. Dioden-Laser lassen sich in einem gepulsten Modus betreiben. Bei dem Mikropuls-Dioden-Laser liegt die Pulsdauer im Mikrosekundenbereich. Die Leistungsdichte reicht jedoch nicht an die eines Nd:YAG-Lasers heran. Die gegenüber anderen Laserquellen schlechtere Strahlqualität schränkt zudem die Präzision ein.

Femtosekunden-Laser sind durch ihre extrem kurze Pulsdauer¹⁴ und damit verbundenen hohen Spitzenleistungen charakterisiert. Die hohe Spitzenintensität bewirkt, dass nichtlineare Effekte bei der Absorption überwiegen und somit nur eine geringe Wärmeübertragung auf das Substrat/Gewebe erfolgt.

Durch die damit verbundenen Vorteile finden diese Laser breite Anwendung unter anderem auch in Abbildungsverfahren wie Multiphotonenmikroskopie und der optischen Kohärenztomografie (OCT). Präzise und rückstandsfreie Abtragungen kleinster Materialmengen werden möglich. Einsatz im ophthalmochirurgischen Bereich finden Femtosekunden-Laser derzeit in der refraktiven Chirurgie¹⁵ und zunehmend auch in der Katarakt-Chirurgie. Es ist sicher nur eine Frage der Zeit, bis auch in der Glaukomchirurgie die Präzision des Femtosekunden-Laser ihren Einsatz findet.

1.4 Selektive Lasertrabekuloplastik

Die Selektive Lasertrabekuloplastik wurde im März 2001 erstmals zur Behandlung chronischer Offenwinkelglaukome von der FDA¹⁶ zugelassen. Erste wissenschaftliche Be-

¹⁴Eine Femtosekunde entspricht 10^{-15} s. Zur Verdeutlichung: Licht legt in dieser Zeit eine Strecke von 0,3 μm zurück.

¹⁵Femto-LASIK

¹⁶U.S. Food and Drug Administration

1 Einleitung

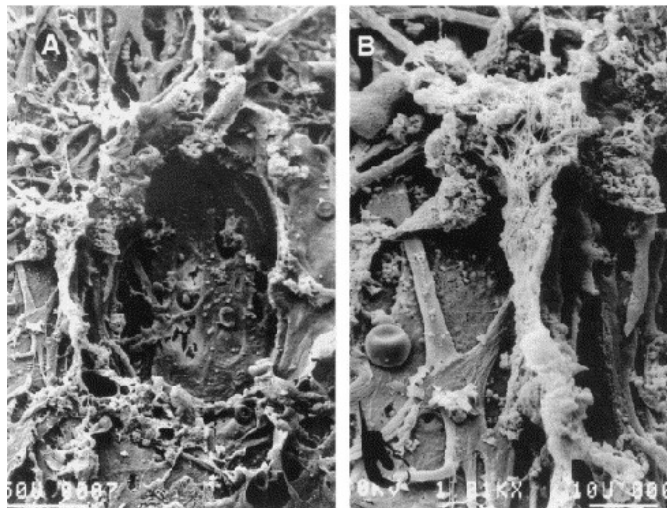


Abbildung 1.4: Bildquelle *Kramer et al.* [91] **A** Veränderungen des Trabekelmaschenwerks nach ALT 0,7 mJ, 50 μ m Spot: „*There was scrolling, whitening, and bleb formation of the surrounding collagen.*“
B Histologische Veränderungen nach der Selektivenn Lasertrabekuloplastik: „*Evaluation of the TM after SLT revealed no evidence of coagulative damage or disruption of the corneoscleral or uveal trabecular beam structure.*“

1 Einleitung

schreibungen des Prinzips der Selektiven Laserbehandlung¹⁷ gehen dabei auf eine 1983 in der Zeitschrift *Science* veröffentlichte Arbeit von *Anderson* und Kollegen zurück [75].

Das Attribut *Selektivität* bezieht sich auf die gezielte Destruktion von melaninhaltigen Endothelzellen des Trabekelmaschenwerks. Dies wird erreicht, indem zum einen die Wellenlänge des Lasers im **Absorptionsbereich von Melanin** liegt und zum anderen ein kurz gepulster Laser zum Einsatz kommt, dessen Pulsdauer unter der **thermischen Relaxationszeit** des Gewebes liegt. Die Laserenergie wird hierdurch fast ausschließlich in den melaninhaltigen Zellen deponiert, ohne Trabekelmaschenwerk-Strukturen und extrazelluläre Matrix thermisch stark zu schädigen.

Die hierfür benötigte Energiedichte und Pulsdauer werden mit einem frequenzverdoppelten gütegeschalteten Nd:YAG-Laser erreicht. Die Wellenlänge liegt dabei bei 532 nm (grün), die Pulsdauer bei 3 ns. Die selektive Energieabsorption und Strahlenqualität des Nd:YAG-Laser ermöglicht es, den Durchmesser des Laserspots auf 400 µm zu vergrößern. Dies ermöglicht zum einen eine gleichmäßige Verteilung der Laserenergie und macht zum anderen eine falsche Fokussierung fast unmöglich.

1.4.1 Vergleich zu alternativen Lasersystemen

Aktuell stehen drei Systeme zur Durchführung der Lasertrabekuloplastik zur Verfügung. Durch das Lasermedium, die Wellenlänge und die Betriebsparameter (*continuous* vs. *pulsed*) unterscheiden sie sich deutlich in den Anwendungsparametern. Grundsätzlich werden in allen drei Systemen mindestens 180 Grad der Zirkumferenz des Trabekelmaschenwerks behandelt und die Laserenergie auf 50 Einzelherde pro 180 Grad verteilt. Tabelle 1.1 listet die Parameter der Lasersysteme auf. Deutlich wird, dass die Selektive Lasertrabekuloplastik mit einer vielfach geringeren Energie auskommt, gleichzeitig aber eine deutlich höhere Spitzenleistung erreicht.

Die Mikropulsdioden-Lasertrabekuloplastik (MDLT) versucht, sich durch kürzere Pulsdauer und höherer Energiedichte diesem Vorteil anzunähern, dennoch bleiben auch bei diesem Verfahren deutliche Wärmeabwanderungen und damit Koagulationsnekrosen als Nebenwirkung erhalten. Zudem scheinen die Ergebnisse nicht den Erwartungen aus der Erfahrung mit ALT zu genügen [83, 6].

1.4.2 Komplikationen

Die Komplikationsrate der ALT wird von der *Glaucoma Laser Trial Group* mit bis zu 30% angegeben [29]. Dies führte dazu, dass sie erst als zweite oder dritte Therapieop-

¹⁷ „*Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation*“

1 Einleitung

Parameter	ALT	SLT	DLT	MDLT
Wellenlänge	514 nm	532 nm	810 nm	810 nm
Modus	kontinuierlich	Einzel puls	kontinuierlich	repetitiv
Expositionszeit	100 ms		100 ms	200 ms
Pulsdauer		3 ns		300 μ s
effektive Expositionszeit	100 ms	3 ns	100 ms	30 ms
Durchmesser	50 μ m	400 μ m	100 μ m	300 μ m
Laserleistung max	1,5 W	1010 W	1,2 W	
Laserleistung min	0,6 W	106 W	0,8 W	
Energie max	60 mJ	2,0 mJ		60 mJ
Energie min	40 mJ	0,2 mJ		60 mJ
Energiedichte nJ/ μ m ²	3,82	1,99 *10 ⁻³	0,95	0,11
Leistungsdichte nW/ μ m ²	38.2	663,15 *10 ³	9,55	3,54

Tabelle 1.1: Übersicht der verfügbaren Systeme zur Lasertrabekuloplastik

tion angesehen wurde. Für die Selektive Lasertrabekuloplastik ist in der Literatur eine Komplikationsrate von maximal 4,5% der Behandlungen angegeben. Dazu zählen relativ harmlose und unspezifische Nebenwirkungen wie leichte Konjunktivitis und Augenschmerzen. **Intraokulare Reizzustände** wie Vorderkammerreiz und Iritis treten nach ALT vor allem in den ersten postoperativen Stunden auf [46, 58, 53] und haben ihr Maximum bereits nach zwei Tagen erreicht. Besteht therapeutischer Bedarf, sind diese Nebenwirkungen mit Kortisonaugentropfen oder nichtsteroidalen Antiphlogistika [33] gut zu beherrschen. Als Risikofaktor für schnelle **Augeninnendruckanstiege** wurde unter anderem die Kammerwinkelpigmentierung verdächtigt [30], neuere Studien diskutieren diesen Risikofaktor kontrovers [3]. Zur Vorbeugung der bei der ALT typischen IOD-Anstiege zeigte sich die einmalige präoperative Gabe von Brimonidin-Augentropfen als erfolgreich [85]. Druckspitzen konnten deutlich reduziert werden. Neben den intraokularen Reizzuständen kommt es bei der ALT insbesondere bei falscher Fokussierung im hinteren Anteil des Trabekelmaschenwerks zur Bildung von **vorderen Synechien** [49, 32].

1.4.3 Kontraindikationen

Eine ungünstige Prognose stellt sich bei morphologischer oder entzündlicher Ausgangssituation. Durch die aus der ALT-Behandlung beobachtete Induktion von Vorderkammerreizzuständen ist eine Lasertrabekuloplastik bei entzündlichen Glaukomformen kontraindiziert. Aufgrund der Pathophysiologie ist die Erfolgsaussicht einer Lasertrabekuloplastik bei kindlichen und angeborenen Glaukomformen sowie bei Engwinkelglaukomen eingeschränkt. Da sich der Wirkmechanismus vermutlich über die Steigerung des trabekulären Kammerwasserabflusses erklärt, muss bei der Indikationsstellung sichergestellt sein, dass dies nicht aufgrund morphologischer oder struktureller Veränderungen per se nicht möglich ist. Die Argon-Lasertrabekuloplastik ist geprägt durch ein Blutungsrisiko, was sich durch den Wellenlängenbereich im Absorptionsbereich von Hämoglobin erklärt. Neovaskularisationsglaukome zählen daher auch für die SLT als Kontraindikation und sollten primär kausal (pALK¹⁸) therapiert werden. Fehlende Einsicht in den Kammerwinkel durch Malformationen oder Trübung der optischen Medien macht eine Durchführung praktisch unmöglich.

Aufgrund der oben aufgeführten Argumente scheiden insbesondere folgende Glaukom-entitäten bei der Indikationsstellung zur Lasertrabekuloplastik aus:

- kindliches und kongenitales Glaukom
- Engwinkelglaukom und fehlende Einsicht in den Kammerwinkel
- entzündliche Genese
- Neovaskularisationsglaukom

1.4.4 Indikationen

Historisch gesehen wurde die Lasertrabekuloplastik bei Patienten angewandt, deren lokale medikamentöse Therapie erschöpft oder deren Verträglichkeit nicht mehr für den Patienten tolerabel war. In diesen Situationen wurde **als Therapie zweiter Wahl** zur weiteren Drucksenkung die Lasertrabekuloplastik erwogen und auch von den Fachgesellschaften empfohlen. Fast Einigkeit herrscht bei der Indikationsstellung zur SLT, wenn die Möglichkeiten der medikamentösen Lokalthherapie erschöpft sind. Dies kann zum einen an dem Ansprechen auf die Wirkstoffe, aber auch an der Verträglichkeit und nicht zuletzt

¹⁸periphere Argon-Laserphotokoagulation der Netzhaut

1 Einleitung

auch an der Patienten-Compliance liegen. Insbesondere bei älteren Patienten und bei zunehmender Anzahl an lokalen Wirkstoffen ist die **Therapietreue** gefährdet [45, 41, 16]. Bei nicht tolerablen lokalen oder systemische Nebenwirkungen oder Allergie auf topische Medikation ist die Lasertrabekuloplastik als Therapieoption sinnvoll.

Normaldruckglaukom (NDG) Der trabekuläre Kammerwasserabfluss ist ein passiver Prozess und damit druckabhängig. Da die Wirkung der SLT vermutlich auf eine Steigerung des trabekulären Abflusses zurückzuführen ist, liegt nahe, dass bei niedrigem Ausgangsniveau auch die erwartete Drucksenkung eingeschränkt sein wird.

Der Pathomechanismus bei NDG ist nicht vollständig aufgeklärt. Es wird jedoch vermutet, dass die fortschreitende Optikopathie mit der bei NDG erhöhten Druckschwankungen des IOD einhergeht. Ein Aspekt zur Indikation der SLT auch bei niedrigem Ausgangsdruck ist die Beobachtung, dass diese Druckvarianz deutlich reduziert werden kann [59]. Der Erfolg der SLT lässt sich in diesem Fall nicht alleine an einer Drucksenkung ablesen.

2 Fragestellung und Hypothesen

Die Selektive Lasertrabekuloplastik wird im amerikanischen Gesundheitssystem bereits seit mehr als 10 Jahren erfolgreich eingesetzt. Im europäischen Raum und insbesondere in Deutschland wird dieses Therapiekonzept noch zögerlich angenommen. Dies ist vermutlich zum einen auf die enttäuschenden Erfahrungen mit der Argon-Lasertrabekuloplastik und zum anderen auf den bis heute noch nicht vollständig aufgeklärten Wirkmechanismus zurückzuführen. Auch die Erfolgsrate und die zu erwartende Drucksenkung wird in den vorliegenden wissenschaftlichen Arbeiten sehr unterschiedlich bewertet. Daneben gibt es weiterhin Unklarheit darüber, welche Patientenparameter Einfluss auf den Erfolg dieser Behandlung nehmen.

Seit fast fünf Jahren wird die SLT in der Glaukomambulanz der Technischen Universität München als Therapieoption angeboten. Ziel dieser pro- und retrospektiven Beobachtungsstudie war es, die Behandlungsergebnisse strukturiert zu erfassen. Aus den strukturierten Daten sollte ein prognostisches Modell zur Bestimmung der Erfolgsaussichten anhand relevanter Patientenparameter ausgearbeitet werden.

Fragestellung

Insbesondere folgende Fragestellungen sollten aus den gewonnenen Daten beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die erzielte Drucksenkung durch Selektive Lasertrabekuloplastik?
2. Welche Patienten profitieren besonders von diesem Therapieansatz?
3. Hat die lokale medikamentöse Therapie Einfluss auf den Therapieerfolg?
4. Können Veränderungen in der medikamentösen Therapie als Folge der SLT beobachtet werden?
5. Gibt es Veränderungen der Wirksamkeit lokaler antiglaukomatöser Medikamente nach SLT?

Abgeleitete Hypothesen

Aus den aufgeführten Fragen wurden die nachfolgenden Hypothesen abgeleitet und anhand der erhobenen Daten mit den unter Kapitel 3 aufgeführten statistischen Methoden geprüft:

1. Der Augeninnendruck nach SLT ist signifikant niedriger als im Indikationszeitraum!
2. Das Alter des Patienten, die Indikationsdiagnose, das Geschlecht nehmen Einfluss auf die Drucksenkung nach SLT!
3. Die Therapie mit bestimmten Wirkstoffgruppen nimmt Einfluss auf die Drucksenkung nach SLT!
4. Die Anzahl topischer Wirkstoffe kann nach der SLT reduziert werden!
5. Die Wirksamkeit topischer Wirkstoffe ist nach SLT reduziert!

3 Material und Methoden

3.1 Statistik

3.1.1 Dokumentation und Datenhaltung

Für die Studie wurde eine relationale Datenbank (MySQL) aufgebaut, welche die relevanten Parameter erfasst. Die Dokumentation erfolgte zeitgleich zur Laserung und wurde fortlaufend ergänzt oder retrospektiv aus der klinischen Dokumentation übertragen. Die Studie schließt 133 Laserbehandlungen aus den Jahren 2007 bis einschließlich 2010 ein. Bei jeder Laserbehandlung wurden 29 Parameter erhoben und berechnet. Therapieänderungen wurden als Verlaufsdaten eingetragen und umfassen mehr als 900 Datensätze.

3.1.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der frei verfügbaren Statistiksoftware R Version 2,15¹⁹. Für die erhobenen Daten wurde eine vollständige deskriptive Statistik erhoben. Als Lagemaß ist der Median, bei Normalverteilung der Mittelwert, angegeben. Als Streuungsmaß sind Minimal- und Maximalwert, bei Angabe des arithmetischen Mittels ist die Standardabweichung oder das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Bei einem p-Wert kleiner 0,05 wurde von einer statistischen Signifikanz ausgegangen, bei p-Werten kleiner 0,001 wird von einer hohen statistischen Signifikanz ausgegangen. Alle Messwerte sind höchstens auf die zweite Dezimalstelle gerundet. Waren die p-Werte sehr klein, sind sie auf die dritte Dezimalstelle gerundet.

Datenaufbereitung

Die erfassten Daten wurden auf Plausibilität geprüft und validiert. Es erfolgte in Einzelfällen eine Korrektur nach erneuter Datensichtung oder bei offensichtlichen Fehlern (beispielsweise bei Korrektur von Datumsangaben und Tippfehlern).

¹⁹<http://www.r-project.org>

3.1.3 Statistische Testverfahren

Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Kategorial skalierte Zielgrößen wurden auf Unabhängigkeit mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft. Kovarianzen wurden mit dem Korrelationstest nach Pearson getestet. Im Fall einer signifikanten Korrelation wurde nur eine Variable als Parameter in das Regressionsmodell aufgenommen. Die Auswahl wurde nach klinischer Bewertung der Plausibilität der unabhängigen Variablen getroffen.

McNemar-Test

Bei dichotom verteilten Merkmalen verbundener Stichproben (Bsp. Therapieänderung vor vs. nach SLT) wurde die Unabhängigkeit der Beobachtung mit dem McNemar-Test geprüft.

Shapiro-Wilk-Test

Der Shapiro-Wilk-Test prüft die Normalverteilung der Grundgesamtheit der Stichprobe. Als Nullhypothese wird auf „*nicht-normalverteilt*“ geprüft.

t-Test, als Einstichprobe und Zweistichproben-t-Test

Bei kardinal skalierten Merkmalen wird der t-Test angewendet. Die Voraussetzung Normalverteilung wurde mit dem oben aufgeführten Shapiro-Wilk-Test geprüft. Der t-Test bildet auch die Grundlage zur Berechnung des Regressionsmodells.

3.1.4 Regressionsmodell

Modellvalidierung

Zur Modellvalidierung standen verschiedene Hilfsmittel wie die grafische Analyse über Q-Q-Plot zur Verfügung.

Modellvoraussetzungen

Normalverteilung Statistische Tests wie t-Test und in erweitertem Sinne auch die lineare Regression gehen von einer Normalverteilung der Grundgesamtheit aus. Bevor diese Annahme getroffen werden kann, muss die Normalverteilung mit geeigneten Verfahren statistisch gesichert werden. In dieser Studie wurde hierfür der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt.

Homoskedastizität Varianzhomogenität liegt vor, wenn für alle Ausprägungen der erklärenden Variablen die Varianz der Residuen im linearen Modell gleich ist.

Multikollinearität prüft auf lineare Zusammenhänge zwischen den erklärenden Variablen. Hier sind verschiedene Hilfsmittel wie Korrelationsmatrix zum Einsatz gekommen. Im Beispiel der potentiell erklärenden Variablen *Pachymetrie* wurde aufgrund eines linearen Zusammenhangs zum Indikationsdruck auf diese Variable im Modell verzichtet.

Modellanpassung, Variablenauswahl und Modellvergleich

Zur Variablenauswahl und zum Modellvergleich sind das Bestimmtheitsmaß R^2 und das Informationskriterium nach Akaike ermittelt und berücksichtigt worden. Die Variablenauswahl erfolgte durch schrittweise Regression, also einer schrittweiser Elimination von unabhängigen Variablen.

3.2 Klinische Untersuchungen und Diagnosestellung

Die klinische Untersuchung, Diagnosestellung und Kontrollintervalle erfolgten nach den Empfehlungen der *Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* (DOG) und des *Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands* (BVA) in mindestens vierteljährlichen Intervallen.

Nachfolgend sollen nur die für diese Studie relevanten Untersuchungen und Diagnosekriterien explizit ausgeführt werden. Für den Umfang der Routinekontrollen und Diagnosestellung sei an dieser Stelle auf die Leitlinien der AWMF²⁰ verwiesen.

3.2.1 Diagnosekriterien POWG

Für die Sicherung der Diagnose eines POWG mussten nach dem gonioskopischen Nachweis eines freien, unauffälligen Kammerwinkels mindestens zwei der drei Kriterien erfüllt sein:

- glaukomtypischer Sehnervenschaden
- glaukomtypischer Gesichtsfeldausfall
- Augeninnendruck phasenweise über 21 mmHg

²⁰Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften — www.awmf.org

3 Material und Methoden

Zu den glaukomtypischen Sehnervenschäden zählen unter anderem eine vertikale Papillenexkavation größer 0,6 CD-Ratio²¹, diffuse oder fokale Verdünnung des neuroretinalen Randsaums, Randblutungen, diffuse oder fokale Ausfälle der Nervenfaserschicht bei Untersuchung im rotfreien Licht. Einen Hinweis auf eine Verdünnung des neuroretinalen Randsaums gibt eine bajonettförmige Abknickung der retinalen Gefäße am Papillenrand.

Neben den klinischen Untersuchungsmöglichkeiten stehen in der Glaukomambulanz zusätzlich papillenmorphometrische Untersuchungen wie das *Heidelberg HRT* und *Spectralis OCT* im Bedarfsfall zur Verfügung. Insbesondere bei fraglicher Diagnosestellung konnte diese zusätzliche Untersuchung auch bei präperimetrischen Glaukomstadien hilfreiche Informationen liefern. Da diese Untersuchungen jedoch keinen weiteren Einfluss auf die Auswertung dieser Studie haben, sind diese Verfahren an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt.

3.2.2 Behandlungskriterien der okulären Hypertension

Die okuläre Hypertension (OHT) ist primär nicht behandlungsbedürftig. Nach früheren Studien kommt es aber innerhalb von 5 Jahren bei 5% der OHT-Patienten zu einer Konversion zum POWG, Die *OHTS*²²-Studie hat die Rate mit 9,5% angegeben [56, 61]. Dabei scheinen folgende Riskofaktoren eine zusätzliche Rolle zu spielen und damit eine prophylaktische Therapie zu rechtfertigen [82, 47]:

- hohes Alter, in dieser Studie definiert als Alter über 70 Jahre
- größere vertikale und horizontale Papillenexkavation (CD-Ratio größer 0,6 vertikal)
- höhere Augendruckwerte über 25 mmHg
- gesteigerte *Pattern Standard Deviation* (PSD) bei der automatischen Perimetrie
- zentrale Hornhautdicke unter 560 μm

3.2.3 Messung des intraokularen Drucks

Die Messung des intraokularen Drucks erfolgte im Rahmen dieser Arbeit mittels Appanationstonometrie nach Goldmann. Das Grundprinzip ist das Imbert-Fick-Gesetz, wonach der Druck in einer flüssigkeitsgefüllten Kugel dem Druck entspricht, der notwendig ist, ihre Hülle zu einer Ebene abzuflachen.

²¹Cup-Disc-Ratio ist das Verhältnis von Exkavations- zu Papillendurchmesser

²²OHTS: ocular hypertension treatment study



Abbildung 3.1: TrabecuLas der Firma A.R.C. Laser, Nürnberg

Neben der Goldmann-Tonometrie etablieren sich zunehmend neue automatisierte Messverfahren, welche auf anderen Prinzipien (Bsp. *Non-contact*-Verfahren) basieren. Den in den letzten Jahrzehnten durchgeführten Studien liegt die Goldmann-Tonometrie als Messverfahren mit ihren Einschränkungen und bekannten Fehlerquellen zugrunde. Die aus diesen Studien resultierenden Empfehlungen und Einschätzungen lassen sich durch die bekannten Einschränkungen der Goldmann-Tonometrie nicht uneingeschränkt auf neuere Verfahren übertragen. Valide Übertragungstabellen existieren derzeit noch nicht, sodass die Goldmann-Tonometrie weiterhin als Goldstandard wissenschaftlicher Arbeiten angesehen werden muss.

3.3 Durchführung der Selektiven Lasertrabekuloplastik

3.3.1 Gerät

Für die Durchführung der Selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT) wurde das Modell TrabecuLas der Firma A.R.C. Laser, Nürnberg eingesetzt. Die für die SLT benötigten Parameter des Lasers sind in Tabelle 3.1 aufgeführt. Das Geräte wurde in regelmäßigen, vom Hersteller vorgegebenen Intervallen gewartet. Im Zeitraum dieser Studie sind keine Fehlfunktionen festgestellt oder andere gerätetechnischen Veränderungen vorgenommen worden.

3 Material und Methoden

TrabuLas A.R.C. ©	
Lasermedium	Nd:Yag
Modus	q-switched frequenzverdoppelt
Wellenlänge	532 nm
Pulsdauer	3 ns
Spotgrösse	400 µm
Energie	0.2 - 2.0 mJ in 10 Stufen

Tabelle 3.1: Laserparameter des TrabecuLas, A.R.C. Laser, Nürnberg

3.3.2 Patientenvorbereitung

Die antiglaukomatöse Lokalthherapie wurde unverändert fortgeführt. Am Tag der Laserung erfolgte eine Kontrolluntersuchung mit Beurteilung der Vorderkammer, insbesondere mit Ausschluss akuter entzündlicher Veränderungen. Bei akuten Entzündungen der Bindehaut (u.a. bei Verdacht auf virale Konjunktivitis) wurde der Termin um mindestens zwei Wochen verschoben. Konnten keine akuten Kontraindikationen festgestellt werden erfolgte die Vorbereitung mit lokaler Gabe von 0,5% Apraclonidin-Augentropfen mindestens 60 Minuten vor Durchführung der Selektiven Lasertrabekuloplastik.

Die Laserbehandlung erfolgte in Miosis und unter topischer Anästhesie. Hierfür wurden mindestens 30 Minuten vor Behandlung dreimalig im Abstand von 5 Minuten *Conjucain EDO*²³ sowie *Pilocarpin*-Augentropfen appliziert.

3.3.3 Laserbehandlung

Die Laserung selbst erfolgte an einer Haag-Streit-Spaltlampe mit koaxial in den Strahlengang eingebundenem SLT-Laser. Als Kontaktglas wurden das von *Latina* entwickelte *SLT-Gonio-Laser Kontaktglas*© von Ocular Instruments eingesetzt. Als Kontaktmedium kam unter anderem mittelvisköse Methylcellulose (*Methocel*©) zum Einsatz.

Die Laserbehandlungen erfolgten zum größten Teil durch den Autor selbst, alternativ durch den zuständigen Oberarzt oder unter Aufsicht durch einen erfahrenen Assistenzarzt.

Energieeinstellung Die initiale Energieeinstellung wurde aus eigenen Erfahrungen an den Pigmentierungsgrad des Kammerwinkels angepasst und schrittweise soweit erhöht

²³unkonservierte Aufbereitung

bis die ersten Kavationsblasen (auch als Champagner-Effekt bezeichnet) auftraten. Es wurde eine Energieeinstellung angestrebt, welche knapp unter diesem Effekt lag, sodass die Energieeinstellung im Laufe der Behandlung nachjustiert wurde. Die Einstellung bei welcher erstmals der Champagner-Effekt auftrat, wurde als Minimal-Energie dokumentiert. Als Maximalwert wurde der höchste im Laufe der Behandlung eingestellte Energiewert aufgeschrieben. Eine Erfassung der im Totalen applizierten Energie war gerätetechnisch nicht möglich.

3.3.4 Nachuntersuchung

Die Nachuntersuchung erfolgte am ersten postoperativen Tag. Neben der Beurteilung von Reizzuständen und Hornhautoberflächenbeschaffenheit nach Kontaktglas-anwendung wurde besonderen Wert auf die Beobachtung von Augeninnendruckspitzen gelegt. In dieser Studie konnte dies nicht beobachtet werden, was wir auf die prophylaktische Gabe von Apraclonidin-Augentropfen zurückführen. Die Messwerte der ersten Nachuntersuchung sind in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt, da eine zusätzliche Drucksenkung von Apraclonidin-Augentropfen mit einer Auswaschphase von zwei Wochen die Werte verfälscht.

Unspezifische Nebenwirkungen wie Sicca-Symptomatik wurden häufig geschildert, sodass den Patienten die prophylaktische Gabe von benetzenden Augentropfen empfohlen wurde. Hier kamen verschiedene Präparate zum Einsatz. Dieses Vorgehen hat sich bewährt, da auch unter topischer antiglaukomatöser Therapie gehäuft eine Benetzungsproblematik auftritt.

3.4 Patientenkollektiv

Die untersuchten Laserbehandlungen sowie die Vor- und Nachuntersuchungen erfolgten ausnahmslos in der Glaukom-Sprechstunde der **Augenklinik der Technischen Universität München, Klinikum Rechts der Isar**. Eingeschlossen wurden sämtliche Laserbehandlungen, die ausreichend dokumentiert waren. Auf klinische Ein- und Ausschlusskriterien wurde verzichtet, um ein für das Patientengut der Ambulanz repräsentatives Ergebnis zu erreichen.

Retrospektiv erhobene Datensätze mussten folgende formale Einschlusskriterien erfüllen:

- mindestens zwei aktuelle Augeninnendruckmessungen im Indikationszeitraum, definiert als 90 Tage vor Behandlung,

3 Material und Methoden

- Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 365 Tagen sowie
- mindestens drei Augeninnendruckmessungen im Nachbeobachtungszeitraum.

Aus denen im Zeitraum durchgeführten Laserbehandlungen erfüllten 133 dokumentierte Behandlungen die Kriterien. Die erhobenen Daten stammten aus 128 behandelten Augen von 93 Patienten.

3.4.1 Altersverteilung

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurden zur Bestimmung des Patientenalters lediglich die Jahrgänge erhoben. Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 67.6 Jahren (SD 11.3). Der jüngste Patient hatte ein Alter von 31 Jahren, der älteste war zum Zeitpunkt der Behandlung 89 Jahre alt, der Median liegt bei 68 Jahren.

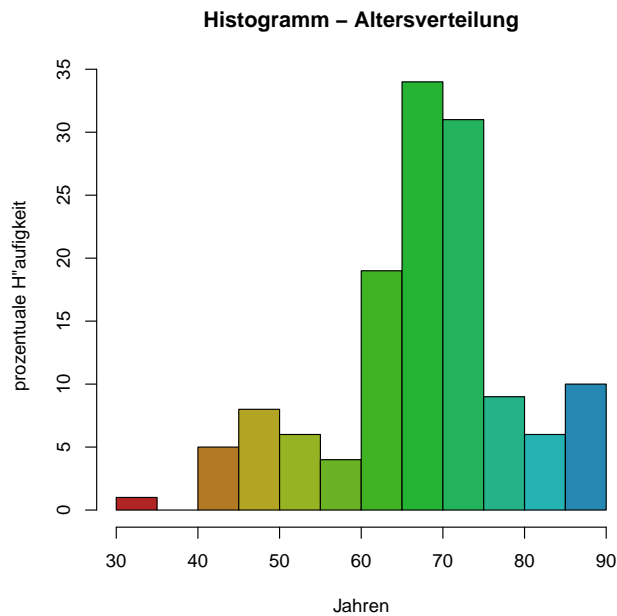


Abbildung 3.2: Histogramm der Altersverteilung: Der Mittelwert lag bei 67.6 Jahren, im Median waren die Patienten 68 Jahre. Der jüngste Patient hatte ein Alter von 31 Jahren, der älteste war zum Zeitpunkt der Behandlung 89 Jahre alt. (n=133)

3.4.2 Geschlechtsverteilung

84 der Laserbehandlungen wurden bei Frauen durchgeführt, das entspricht 63.2 Prozent der Behandlungsfälle.

Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv

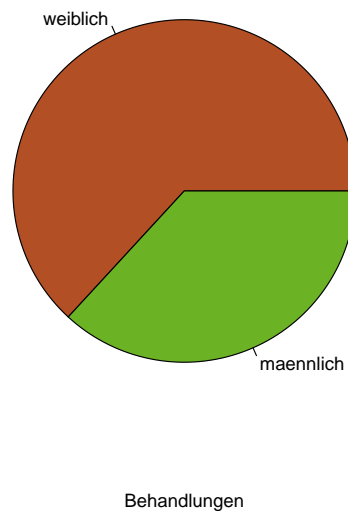


Abbildung 3.3: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs. Dargestellt ist die Verteilung bezogen auf die behandelten Augen (n=133). 84 Laserungen wurden bei Frauen (63.2 Prozent) und 49 Laserungen erfolgten bei Männern.

3.4.3 Indikation zur Laserbehandlung

Nachfolgend sind Argumente und Therapiesituationen aufgeführt, welche bei der Indikationsstellung zur Selektiven Lasertrabekuloplastik berücksichtigt wurden:

First-Line-Therapie Bei frühen Stadien chronischer Offenwinkelglaukome, Pseudoexfoliationsglaukomen sowie bei primär okulärer Hypertension wurde die Selektive Trabekuloplastik als First-Line-Therapie angeboten.

Konservierungsmittelallergien Auch wenn heutzutage eine Vielzahl von Wirkstoffen als konservierungsmittelfreie Aufbereitungen zur Verfügung steht, sind die Therapieoptionen eingeschränkt. Hier wird die Selektive Lasertrabekuloplastik als Alternative eingesetzt.

Unerwünschte Nebenwirkungen, welche für den Patienten nicht vertretbar waren (Bsp. periorbitale Pigmentierung, Wimpernwuchs, Sicca-Symptomatik, Kreislaufproblematik bei β -Blockern) führen zu notwendigen Änderungen der Therapie und Entscheidung für eine Selektive Lasertrabekuloplastik.

Therapietreue/Compliance Vor allem bei bereits mehrfachen Wirkstoffkombinationen wurde als Möglichkeit der Intensivierung der antiglaukomatösen Therapie eine Selektive Lasertrabekuloplastik angeboten. Auch bei älteren Patienten, welche mit der Applikation der Tropftherapie Schwierigkeit hatten, wurde eine Selektive Lasertrabekuloplastik noch vor anderen operativen Verfahren erwogen.

Auf eine statistische Erhebung und Auswertung der Indikationen zum Therapiewechsel wurde verzichtet. In den meisten Behandlungsfällen ist dies nicht auf einem strikten Entscheidungsbaum abzubilden. Da zudem die Therapiemöglichkeiten mit dem Patienten erörtert werden und dieser möglichst weitreichend – soweit dies medizinisch vertretbar ist – in die Entscheidung einbezogen wird, konnte die schlussendliche Entscheidungsgrundlage aufgrund ihrer Komplexität nicht sinnvoll statistisch erfasst werden.

3.4.4 Indikationsdiagnose

Als Indikationsdiagnose wurde die zur Behandlung führende Glaukom-Diagnose definiert. Aus statistischen Gründen wurden einzeln auftretende Diagnosen zusammengefasst. Diagramm 3.4 zeigt die Verteilung in dem Patientenkollektiv. 79 Augen wurden aufgrund eines chronischen Offenwinkelglaukoms (COWG) behandelt. Okuläre Hypertension (OHT) lag in 30 Behandlungsfällen vor. Unter sonstigen Diagnosen fanden sich Patienten mit Pigmentdispersionsglaukom sowie steroidinduzierte Glaukomerkrankungen sowie ein Therapieversuch bei Sekundärglaukom bei Uveitis. Tabelle 3.2 zeigt die Häufigkeitsverteilung.

	COWG	OHT	PEXG	nn
absolut n= 133	79,00	30,00	19,00	5,00
prozentual	59,40	22,56	14,29	3,76

Tabelle 3.2: Verteilung der Indikationsdiagnose
Chronisches Offenwinkelglaukom (COWG), okuläre Hypertension (OHT), Pseudoexfoliationsglaukom (PEXG), sonstige Glaukomformen (nn)

3 Material und Methoden

Verteilung der Indikationsdiagnosen

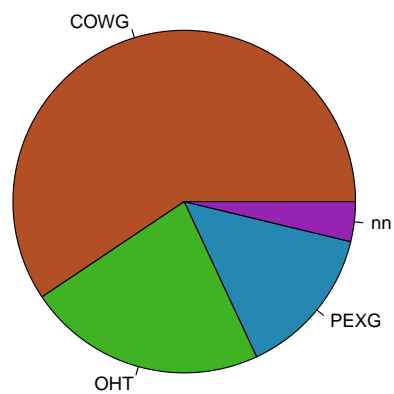


Abbildung 3.4: Diagnoseverteilung (n=133): 79 Augen litten an COWG, 30 Augen an OHT, 19 Augen an PEX-Glaukom. nn fasst die Gruppe sonstiger Glaukomformen zusammen.

Chronisches Offenwinkelglaukom (COWG), okuläre Hypertension (OHT), Pseudoexfoliationsglaukom (PEXG), sonstige Glaukomformen (nn)

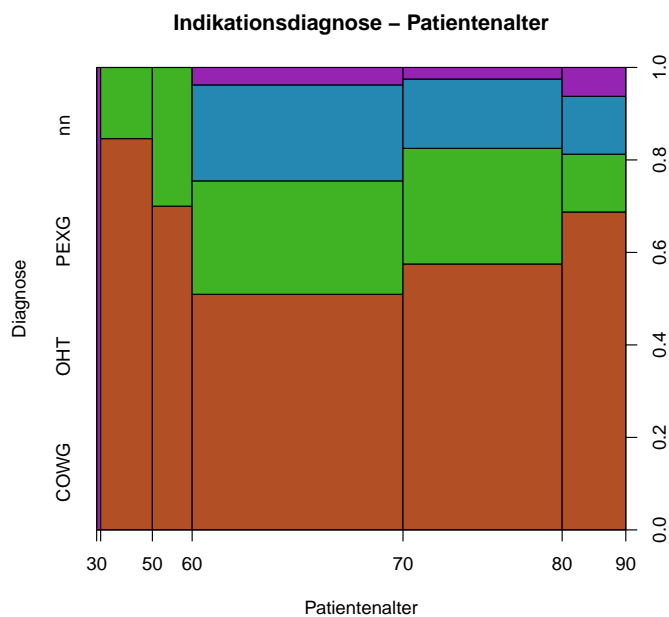


Abbildung 3.5: Verteilung der Indikationsdiagnosen bezogen auf das Patientenalter (n=133).
 Chronisches Offenwinkelglaukom (COWG), okuläre Hypertension (OHT), Pseudoexfoliationsglaukom (PEXG), sonstige Glaukomformen (nn)

3.5 Endpunkte

Ziel einer jeden antiglaukomatösen Therapie ist, den Fortschritt beziehungsweise das Auftreten funktioneller Schäden zu verhindern und zu verlangsamen. Da die funktionellen Schäden jedoch mit einer zeitlichen Verzögerung auftreten, werden andere Parameter zur Therapiekontrolle benötigt. Den funktionellen Schäden gehen strukturelle Veränderungen voraus, welche sich mit neueren Messverfahren objektivierbar erfassen lassen und in der Betrachtung über die Zeit eine Aussage zur Progression der Erkrankung ermöglichen.

Ein leicht messbarer Indikator zur Verlaufskontrolle der antiglaukomatösen Therapie stellt der Augeninnendruck dar. Therapieverfahren werden an ihrer Potenz, den Augeninnendruck zu senken, gemessen. Unberücksichtigt bleiben in diesem Fall Ansätze, die die pathologischen Prozesse unabhängig vom Augeninnendruck positiv beeinflussen (antientzündliche-, antioxidative und neuroprotektive Ansätze).

3.5.1 Augeninnendrucksenkung

Der Augeninnendruck ist der einzige quantitativ messbare Risikofaktor für das Fortschreiten der Glaukomerkrankung. Entsprechend ist dieser Wert zur kurzfristigen Bewertung des Therapieerfolgs sinnvoll. Langfristiger Therapieerfolg wird meist anhand der morphologischen und funktionellen Veränderungen definiert.

Um das Ausgangsniveau zu berücksichtigen, wird die Senkung des Augeninnendrucks in Relation zum Ausgangsdruck angegeben: *relative IOD-Senkung*. Es existiert jedoch keine feste Definition für den Ausgangsdruck bzw. Indikationsdruck. In dieser Studie sollen daher zwei Werte berücksichtigt werden: zum einen der im Indikationszeitraum maximale Augeninnendruck *IMax*, zum anderen das gemittelte Druckniveau im Zeitraum 90 Tage vor der Laserbehandlung. Die Einschlusskriterien bedingen, dass hier mindestens drei Messungen vorliegen.

Relative Augeninnendrucksenkung

Als Augeninnendrucksenkung wird die Differenz aus Ausgangsdruck und erzieltm Druck berechnet. Da die erzielte Änderung abhängig vom vorliegenden Augeninnendruckniveau ist, wird für die weiteren Auswertungen der relative Augeninnendruck als Quotient aus Differenz zu Mittelwert der beiden Messzeitpunkte bezeichnet. Der Mittelwert aus den beiden Messpunkten verhindert eine Schiefe der Verteilung der berechneten Werten im

Gegensatz zu einer einseitigen Betrachtung.

$$\Delta IOD_{proz} = \frac{(mmHg_2 - mmHg_1) * 2}{(mmHg_2 + mmHg_1)} \quad (3.1)$$

Erreichtes absolutes Druckniveau

Es gibt kein allgemeingültiges Druckniveau, welches als sinnvoller Referenzbereich für die Glaukombehandlung herangezogen werden könnte. Je nach Progression der Erkrankung sind individuelle Therapieziele zu definieren (unter anderem auch für verschiedene Entitäten wie Niederdruckglaukome). Dennoch sind absolute Werte festgelegt worden, welche als Orientierungswerte gelten können.

3.5.2 Therapieänderungen

Nicht immer steht dabei die Senkung des Augeninnendrucks als Therapieziel an erster Stelle. Gelegentlich ist auch der Umstieg auf nichtmedikamentöse Therapieformen unter anderem bei Unverträglichkeit oder auch bei fraglicher Compliance des Patienten das Therapieziel. Daher wurde nachfolgend untersucht, wann und in wie vielen Fällen das Therapieziel *Reduktion/Substitution* eines Wirkstoffes erreicht wurde.

3.5.3 Komplikationen und Therapieversagen

Wie alle kritisch betrachteten Therapien ist auch die Lasertrabekuloplastik nicht in jedem Behandlungsfall erfolgreich. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Als Therapieversagen unabhängig von den oben aufgeführten Kriterien wurden folgende Ereignisse untersucht:

- Im Falle einer **operativen Versorgung** der Glaukomerkrankung wurde die Lasertrabekuloplastik unabhängig von den erreichten Druckwerten als Misserfolg gewertet.
- Jegliche **Intensivierung der lokalen antiglaukomatösen Therapie** wurde als Therapieversagen gewertet. Als Intensivierung wurden alle Fälle aufgenommen, in denen eine zusätzliche Wirkstoffgruppe in die Therapie aufgenommen wurde. Das Umstellen innerhalb einer Wirkstoffgruppe wurde nicht als Intensivierung gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenparameter

4.1.1 Untersuchung auf Korrelationen

Diagnose und Geschlecht

Die Verteilung der Indikationsdiagnosen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Verteilung bezogen auf das Geschlecht des Patienten (Pearson's χ -Quadrat-Test $p=0,094$)²⁴. Bei der Indikationsdiagnose *Pseudoexfoliationsglaukom* zeigt sich einzeln betrachtet jedoch eine signifikante Häufung bei Frauen (Binomal-Verteilung $p=0,019$).

	(m)ännlich	(w)eiblich	m %	w %	w : m
COWG	48	31	36,09	23,31	1,548
OHT	16	14	12,03	10,53	1,143
PEXG	15	4	11,28	3,01	3,750
nn	5	0	3,76	0,00	Inf

Tabelle 4.1: Verteilung Diagnose und Geschlecht. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte sich keine statistische Signifikanz ($p=0,094$, $n=133$)
Chronisches Offenwinkelglaukom (COWG), okuläre Hypertension (OHT), Pseudoexfoliationsglaukom (PEXG), sonstige Glaukomformen (nn)

Diagnose und Alter

Einen Altersunterschied in den einzelnen Diagnosegruppen konnte nicht nachgewiesen werden. Pseudoexfoliationsglaukome lassen ein höheres Erkrankungsalter im Patientenkollektiv vermuten, dies war bei der geringen Fallzahl jedoch nicht signifikant (ANOVA $p=0,431$). Auch das Alter zum Zeitpunkt der Laserbehandlung zeigt keine signifikante Geschlechtsabhängigkeit (ANOVA $p=0,528$).

²⁴ χ -Quadrat-Anpassungstest kann bei der Anzahl der Beobachtungen unter fünf (PEX-Glaukom bei Männern und sonstige Glaukomformen) ungenau sein.

4.1.2 Augeninnendruck zur Indikationsstellung

Als Indikationsdruck wird das arithmetische Mittel der im Indikationszeitraum erfassten Augeninnendruckwerte (IOD) bezeichnet. Da in mehreren Studien der Ausgangswert als Maximum des im Indikationszeitraum gemessenen IOD definiert wird, ist dieser Wert zusätzlich als **I_{max}** in die Auswertung einbezogen worden.

Über das gesamte Untersuchungskollektiv lag der gemittelte Augeninnendruck vor Laserbehandlung bei 19.3 mmHg mit einer Standardabweichung von 3.6 mmHg. Die Maxima lagen gemittelt bei 21.6 mmHg (SD 4.9). Der niedrigste Indikationsdruck mit 8 mmHg wurde bei einem mit penetrierender Trabekulektomie (TET) voroperierten finalen Offenwinkelglaukom (COWG) erhoben. Der höchste gemittelte Indikationsdruck lag bei 29 mmHg.

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
Mittelwerte	7,67	17,00	19,25	19,32	21,50	29,00
Maximalwerte	9,00	19,00	22,00	21,62	24,00	45,00

Tabelle 4.2: Augeninnendruck im Indikationszeitraum in mmHg (n=133)

4.1.3 Pachymetrie

Da die gemessenen Augeninnendruckwerte maßgeblich von der Hornhautdicke beeinflusst werden und in der Erfassung des IOD keine Korrekturfaktoren eingeflossen sind, wurde dieser Zusammenhang mit untersucht. Bei 101 der behandelten Augen konnte die zentrale Hornhautdicke erfasst werden. Im Median lag diese bei 560 μm . Die dünnste Hornhaut zeigte eine zentrale Hornhautdicke von 470 μm , die kräftigste Hornhaut lag bei 660 μm zentrale Dicke. Der Mittelwert der gemessenen Pachymetrien betrug 553.9 μm (SD 40.6, Min. 470, Max. 660).

Kovarianz Pachymetrie und Indikationsdruck

Eine stark signifikante Korrelation zeigte sich zwischen der gemessenen Hornhautdicke und der Höhe des Augeninnendrucks bei Indikationsstellung. Je kräftiger die zentrale Hornhautdicke ist, desto höher ist der Augeninnendruck im Indikationszeitraum. Der Regressionfaktor 3,003 mmHg/100 μm zentraler Hornhautdicke nähert sich dem in der Literatur beschriebenen Korrekturfaktor²⁵ von 4 mmHg pro 100 μm Abweichung von

²⁵Dresdner Korrektortabelle Prof. Lachenmayer 4 mmHg/100 μm ; Feltgen et al. 3,8 mmHg/100 μm

4 Ergebnisse

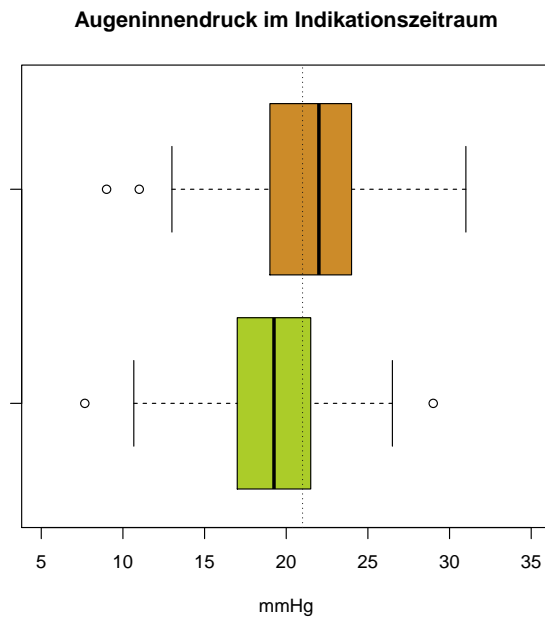


Abbildung 4.1: Augeninnendruck im Indikationszeitraum (n=133): Die obere Box zeigt die Verteilung des maximalen Augeninnendrucks im Indikationszeitraum, dieser liegt bei 21.6 mmHg (SD 4.9, Min. 9, Max. 45)
Die untere Box zeigt den Mittelwert der im Indikationszeitraum gemessenen IOD, dieser beträgt 19.3 mmHg (SD 3.6, Min. 7.7, Max. 29)

4 Ergebnisse

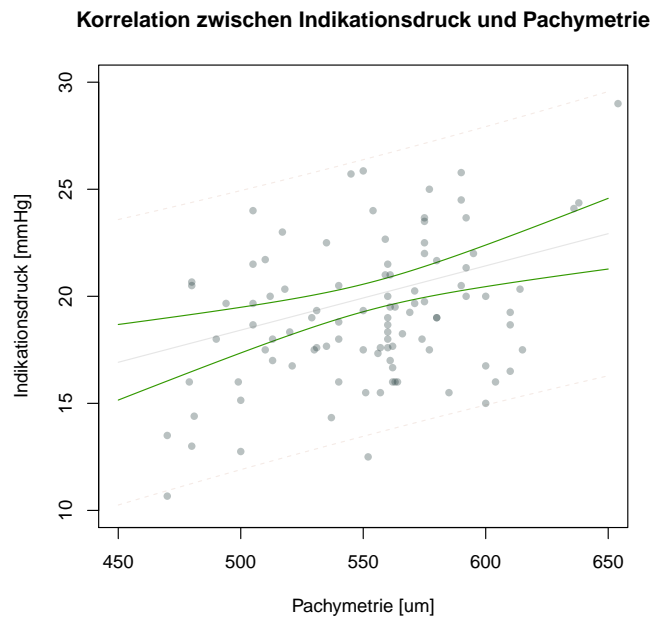


Abbildung 4.2: Korrelation zwischen Indikationsdruck und gemessener Hornhautdicke. Das Diagramm zeigt die ermittelte Regressionsgerade und deren Konfidenzintervall. Der Zusammenhang ist statistisch stark signifikant mit $p=0,00028$ (ANOVA, t-Test), Korrelationskoeffizient $r=0,35$, Regressionskoeffizient $=3,003 \text{ mmHg}/100 \text{ µm}$

der mittleren Hornhautdicke von 550 μm . Die Beobachtung lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass sich die Indikation zur SLT an dem korrigierten Augeninnendruck orientiert. Somit werden Patienten mit kräftiger Hornhaut erst dann einer weiteren Behandlung zugeführt, wenn auch der um die Pachymetrie bereinigte IOD entsprechend hoch ist. Diagramm 4.2 zeigt die Regressionsgerade und das Vertrauensintervall zwischen Pachymetrie und gemitteltem Indikationsdruck.

4.1.4 Medikamentöse Vorbehandlungen

Berücksichtigt als medikamentöse Vorbehandlung sind alle lokalen Wirkstoffe, welche mindestens 30 Tage vor und mindestens bis zum 30. Tag nach Laserbehandlung verordnet und angewendet wurden. Um die Vielzahl der verwendeten Präparate statistisch erfassen zu können, sind die applizierten Medikamente nach ihren aktiven Wirkstoffen unterteilt und deren Wirkstoffgruppe zugeordnet.

Beispiel für das Kombinationspräparat Cosopt[©]:

Handelsname Cosopt

Wirkstoffe Timolol und Dorzolamid

Wirkstoffgruppe β -Blocker (BB) und Carboanhydrase-Inhibitor (CAI)

Die Wirkstoffe eines Kombinationspräparats wurden dabei gleich gewertet wie die Therapie mit zwei einzeln applizierten Monopräparaten. Aufgrund der Stichprobengröße erfolgte keine weitere Unterteilung in Dosierung und Konzentration sowie eine Unterteilung in Untergruppen wie beispielsweise Prostanide von Prostaglandinen.

Anzahl der applizierten Wirkstoffe

39 der untersuchten Augen (29%) waren zum Behandlungszeitpunkt nicht medikamentös vortherapiert. 41 der Augen waren mit Monotherapie und 33 Augen mit Zweifach-Wirkstoffkombinationen versorgt. Kumulativ betrachtet waren 60.2% der Patienten mit zwei oder weniger Wirkstoffen vortherapiert. Lediglich 15% der Patienten benötigten drei und mehr lokale Wirkstoffe. Tabelle 4.3 zeigt die Verteilung und Häufigkeit der eingesetzten Wirkstoffe.

Häufigkeit der Wirkstoffgruppen

Die mit 51.1% am häufigsten angewendete Wirkstoffgruppe sind Prostaglandinanaloga. Vergleichbar häufig wurden β -Blocker (BB) mit 28.6% und Carboanhydraseinhibitoren

4 Ergebnisse

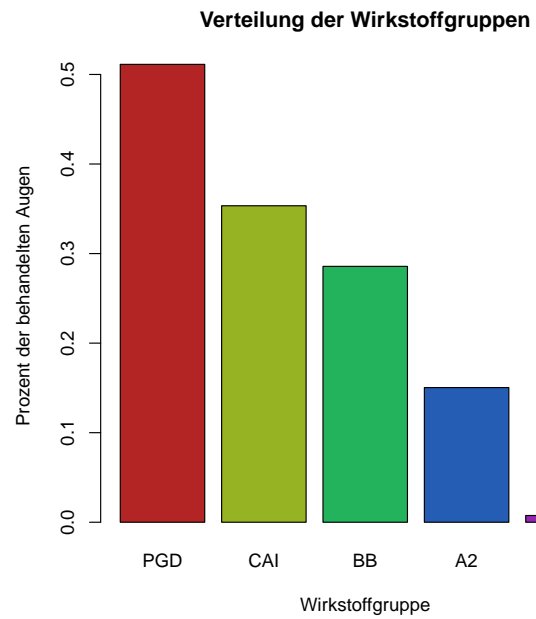


Abbildung 4.3: Prozentualer Anteil der mit dem Wirkstoff therapierten Augen im untersuchten Kollektiv (n=174). Prostaglandinderivate (PGD) sind mit 51.1% die häufigste Wirkstoffgruppe, β -Blocker (BB) sind mit 28.6% und Carboanhydraseinhibitoren (CAI) mit 35.3% im Patientenkollektiv vorzufinden. Miotika (MIO), Alpha-2-Agonisten (A2)

4 Ergebnisse

	n	prozentual	kumulativ
ohne	39	29,32	29,32
Mono-	41	30,83	60,15
2x	33	24,81	84,96
3x	13	9,77	94,74
4x	7	5,26	100,00

Tabelle 4.3: Anzahl der applizierten Wirkstoffe

	n Augen	Anteil
ohne	39	29,32
PGD	21	15,79
PGD CAI	18	13,53
CAI	9	6,77
PGD BB	9	6,77
PGD BB CAI	8	6,02
PGD BB CAI A2	7	5,26
BB	6	4,51
A2	5	3,76
PGD BB A2	3	2,26
BB CAI	2	1,50
BB CAI A2	2	1,50
PGD A2	2	1,50
BB MIO	1	0,75
CAI A2	1	0,75

Tabelle 4.4: Kombination von Wirkstoffgruppen
 Prostaglandinderivate (PGD), Carboanhydraseinhibitor (CAI), extbeta -Blocker (BB),
 extalpha -Agonisten (A2), Miotika (MIO)

mit 35.3% verordnet. Alpha-2-Agonisten waren noch bei 20 der behandelten Augen vorzufinden, Miotika waren nur noch in einem Behandlungsfall appliziert worden.

Kombinationen der Wirkstoffgruppen

Es konnten 15 Kombinationen von Wirkstoffgruppen ermittelt werden. Die Monotherapie mit Prostaglandinanaloga (PGD) ist mit 15.8% die häufigste vorzufindende Therapie. Danach ist die Kombination von Prostaglandinanaloga und Carboanhydraseinhibitoren (CAI) mit 13.5% deutlich zahlreicher vorzufinden als eine Monotherapie mit CAI oder Mehrfachkombinationen mit Prostaglandinderivaten. Das Mosaic-Diagramm (Diagramm 4.4) gibt grafisch die Verteilung der aufgefundenen Wirkstoffkombinationen wieder. Ta-

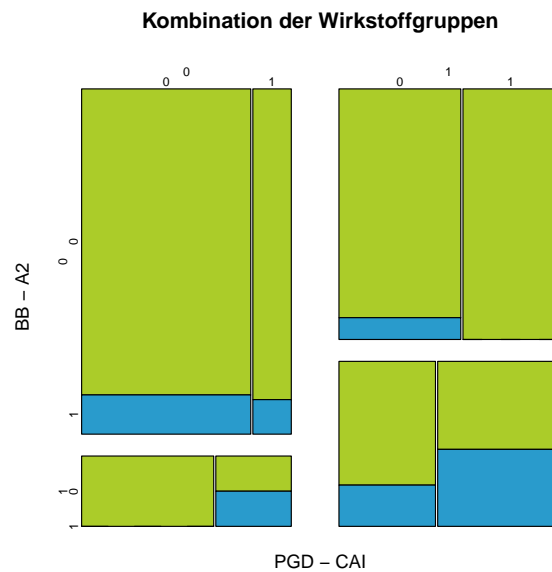


Abbildung 4.4: Wirkstoffkombinationen als Mosaic-Plot (n=133), die Fläche gibt die Häufigkeit der Kombination wieder. Im rechten unteren Bereich sind Vierfachkombinationen dargestellt. Die äußere Aufteilung gibt die Kombination aus Prostaglandinderivaten (horizontale Aufteilung) und β -Blockern (vertikale Aufteilung) wieder, die innere Aufteilung der Vierecke gibt den Status bezüglich zusätzlicher Carboanhydrase (horizontal) und/oder α -Agonisten (vertikale Aufteilung und zusätzlich blau gezeichnet) wieder. Prostaglandinderivate (PGD), Carboanhydraseinhibitor (CAI), β -Blocker (BB), α -Agonisten (A2), Miotika (MIO)

belle 4.4 listet alle Kombinationen mit ihren Häufigkeiten auf.

4.1.5 Voroperationen

Unter Voroperationen wurden alle operative Verfahren zur Behandlung glaukomatöser Erkrankungen erfasst. Aus statistischen Gründen wurden die operativen Verfahren nach ihrem grundlegenden Operationsprinzip eingeteilt.

Von den 133 behandelten Augen waren bereits 14 Augen mit einer penetrierenden Trabekulektomie (TET) voroperiert. Bei weiteren 7 Augen lag eine Argon-Lasertrabekuloplastik (ALT) in der Anamnese vor. Bei 14 Laserbehandlungen handelte es sich um eine Wiederholung der Selektiven Lasertrabekuloplastik.

4.2 Behandlungsparameter

4.2.1 Verwendete Laserenergie

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's
min	0,10	0,70	1,00	0,86	1,00	1,50	37,00
max	0,30	1,00	1,00	1,05	1,00	2,00	37,00
Median	0,20	0,85	1,00	0,96	1,00	1,65	37,00

Tabelle 4.5: Einstellung der verwendeten Laserenergie in mJoule (n=96), die oberste Reihe gibt die niedrigste Einstellung im Laufe einer SLT wider, die letzte Wertereihe bezieht sich auf die gemittelte, also den Median aus minimaler und maximaler Energieeinstellung pro Laserung

Im Mittel lag die Energieeinstellung bei 0,86 mJoule. Die maximale Einstellung lag über alle Behandlungen gemittelt bei 1,05 mJoule. Die Energieeinstellung variierten zwischen 0.1 und 2 mJoule. Abbildung 4.5 zeigt die Verteilung der verwendeten Energieeinstellung.

4.2.2 Verteilung und Anzahl der Lasereffekte

Im Mittel wurden 107,37 Effekte (SD 15,15) gesetzt. Der Maximalwert pro einmaliger Sitzung applizierter Lasereffekte lag bei 130 Herden. In einem Fall wurden nur 90 Grad der Zirkumferenz, in 5 Fällen die Hälfte, in 122 Fällen die gesamte Zirkumferenz behandelt. In 3 Fällen waren kleine Winkel nicht zugänglich, sodass 270 Grad angegeben wurden.

	90	180	270	360
Anzahl	1	5	3	122

Tabelle 4.6: Häufigkeitsverteilung der behandelten Zirkumferenz in Grad

4.2.3 Behandlungskomplikationen

In dem erfassten Zeitraum der Studie sind keine schwerwiegenden Komplikationen durch die Laserbehandlung aufgetreten. Unspezifische, verfahrensbedingte (Kontaktglas) Störungen der Hornhautoberfläche wie Stippungen, kleinere Erosionen konnten mit handelsüblichem Tränenersatzmittel beherrscht werden. Vorderkammerreizzustände werden

4 Ergebnisse

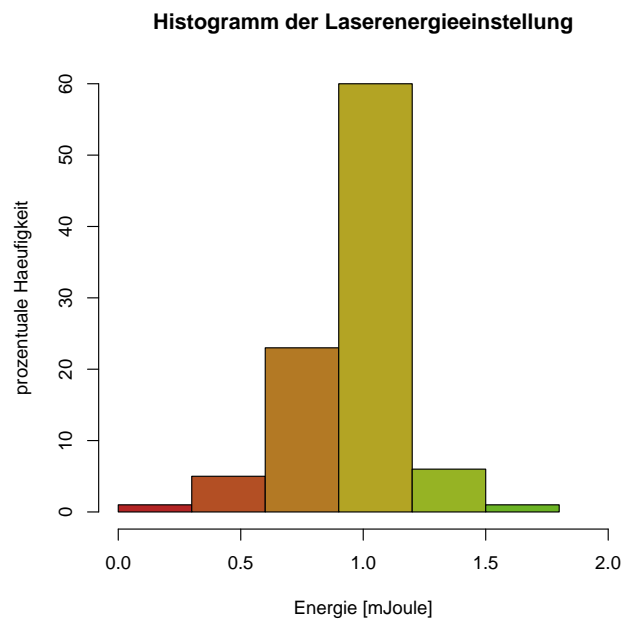


Abbildung 4.5: Verwendete Einstellungen der Laserenergie — Angezeigt wird die Verteilung der mittleren (median) Energieeinstellung aller Selektiven Lasertrabekuloplastiken. Mittelwert der unteren Einstellung 0,86 mJoule, Mittelwert der oberen Energieeinstellung 1,05 mJoule.

als typische Nebenwirkung beschrieben, sind in den 133 erfassten Behandlungen jedoch ebenfalls nicht aufgetreten.

4.2.4 Therapieversagen und -änderungen

Im untersuchten Patientenkollektiv sind 14 Patienten als Therapieversager identifiziert worden. Sieben Patienten mussten zusätzlich mit einer Trabekulektomie versorgt werden. Sämtliche anderen nicht erfolgreichen Laserbehandlungen konnten medikamentös ausreichend behandelt werden. Im Median mussten zusätzliche Therapiemaßnahmen am 225. Tag ergänzt werden. Die früheste Intervention erfolgte am 46. Tag nach der Selektiven Lasertrabekuloplastik.

	A2	CAI	CPC	PGD	TET
Anzahl	0	2	1	4	7

Tabelle 4.7: Operative und medikamentöse Therapie, die nach Versagen der Selektiven Lasertrabekuloplastik durchgeführt wurden (n=133)

4.3 Augeninnendrucksenkung

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Senkung des Augeninnendrucks aufgeführt. Die Betrachtung erfolgt einerseits als absolute Senkung sowie unter Berücksichtigung des Ausgangswertes (gemittelte, maximale IOD) als relative Senkung. Als Ein-Jahres-Ergebnis wurden Augeninnendruckwerte ab dem 5. Tag bis einschließlich Tag 365 eingerechnet.

4.3.1 Erreichter Augeninnendruck

Bei den 133 Laserbehandlungen lag der gemessene Augeninnendruck zum Indikationszeitpunkt bei 19,32 mmHg (SD 3,55, Min. 7,67, Max. 29). Der in Studien oft berücksichtigte maximale Augeninnendruck im Indikationszeitraum lag bei 21,62 mmHg (SD 4,85, Min. 9, Max. 45).

Der mittlere Augeninnendruck nach der Selektiven Lasertrabekuloplastik lag bei 17,64 mmHg (SD 3,27). Im Vergleich zum Ausgangsniveau ist dies eine Senkung um -1,68 mmHg [-2,11, -1,24]. Bezogen auf den höchsten Indikationsdruck errechnet sich eine absolute Senkung um -4 mmHg [-4,64, -3,33]. Sowohl die Differenz zum gemittelten Indikationsdruck als auch die Differenz zum maximalen Indikationsdruck zeigen sich als stark signifikante Abweichung von Null. So kann die Nullhypothese *Gleichheit vor und nach Laserbehandlung* mit $p < 0,001$ (Einstichproben-t-Test) verworfen werden.

4 Ergebnisse

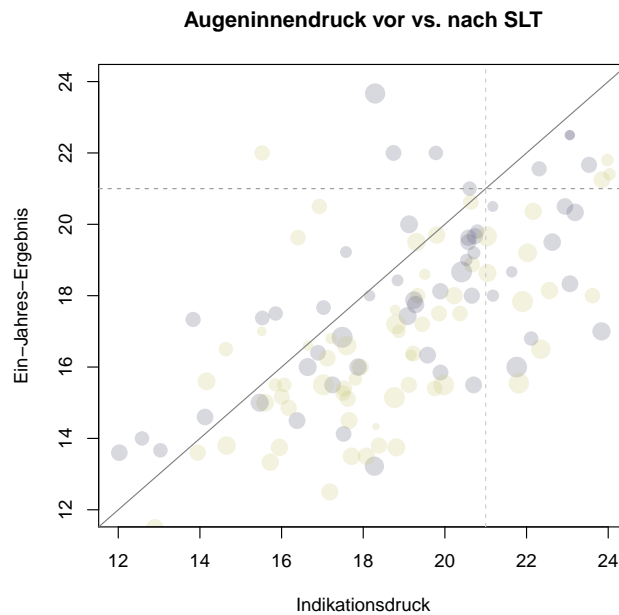


Abbildung 4.6: X-Y-Plot der absoluten Augeninnendruckwerte vor und nach der Selektiven Lasertrabekuloplastik (n=133). Die einzelnen Werte sind als transparente Punkte aufgetragen. Punkte unterhalb der Winkelhalbierenden zeigen nach der Selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT) einen niedrigeren absoluten Augeninnendruck. Nach SLT liegen 79.7 % der behandelten Augen unter 21 mmHg (vertikale Linie). Es sind jeweils die Mittelwerte vor und nach der Behandlung aufgetragen, die Größe der Punkte gibt das Patientenalter wieder, grüne Färbung entspricht Prostaglandintherapie.

4 Ergebnisse

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
Ergebnis	8,56	15,50	17,43	17,64	19,62	29,50
Maximaldruck	9,00	19,00	22,00	21,62	24,00	45,00
gemittelter IOD	7,67	17,00	19,25	19,32	21,50	29,00

Tabelle 4.8: Ergebnis auf Augeninnendruck sowie Ausgangswerte (n= 133). Angaben sind in mmHg.

Erreichtes absolutes Druckniveau

Um die Veränderung darzustellen, ist in Abbildung 4.6 der erreichte absolute Augeninnendruck gegen den Indikationsdruck aufgetragen. 79.7 % der Patienten haben nach der Selektiven Lasertrabekuloplastik einen gemittelten Augeninnendruck unter 21 mmHg. 18.8 % erreichen sogar einen Augeninnendruck von maximal 15 mmHg.

4.3.2 Relative Drucksenkung

Die gemittelte relative Augeninnendrucksenkung über den Beobachtungszeitraum von einem Jahr lag bei -7,71% [-9,95, -5,46]. Beim Vergleich zum höchsten im Indikationszeitraum gemessenen Augeninnendruck ergibt sich eine prozentuale Senkung von -16,73% [-19,08, -14,37]. In beiden Fällen ist das Ergebnis statistisch signifikant unterschiedlich zu Null (t-Test $p < 0,001$). Abbildung 4.7 zeigt die Verteilung der Drucksenkung.

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
Maximaldruck	-53,33	-25,00	-16,67	-16,73	-8,75	24,24
gemittelter Ausgangsdruck	-31,20	-16,28	-8,67	-7,71	-1,82	41,94

Tabelle 4.9: Relative Augeninnendrucksenkung, gemittelt über das erste Beobachtungsjahr nach Selektiver Lasertrabekuloplastik (n=133). Die Angaben sind prozentual und beziehen sich auf den angeführten Indikationsdruck.

4.3.3 Zeitlicher Verlauf

Um den Verlauf der Therapie zu untersuchen, wurden folgende Endpunkte auf ihr zeitliches Auftreten hin untersucht.

Relative Drucksenkung

Berechnet wurde der Zeitraum, bis zu welchem die einzelnen Augeninnendruckmessungen mindestens um 10% unter dem Indikationsdruck geblieben sind. Abbildung 4.8 zeigt die

4 Ergebnisse

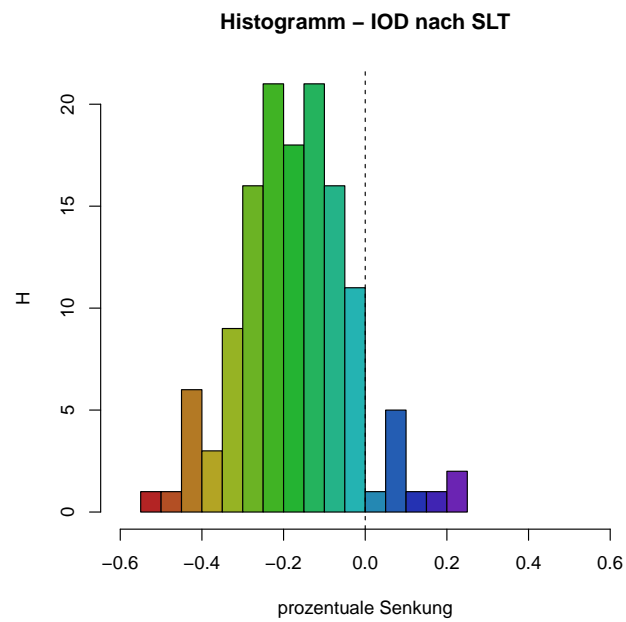


Abbildung 4.7: Prozentuale Drucksenkung im Vergleich zum maximalen Indikationsdruck (n=133). Mittlere Drucksenkung -16,73% [-19,08; -14,37].

4 Ergebnisse

Kaplan-Maier-Plot – 10prozentige Augeninnendrucksenkung

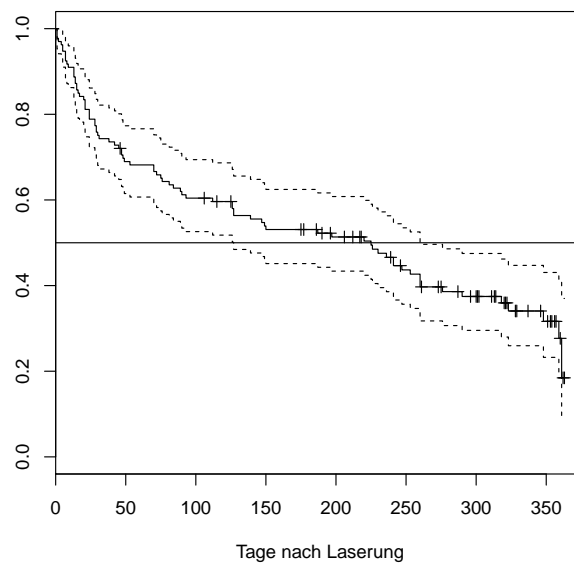


Abbildung 4.8: Relative Drucksenkung von 10 Prozent als Kaplan-Maier-Plot (n=133). Diagramm zeigt auf, wie lange der Augeninnendruck 10 Prozent unter dem höchsten gemessenen Augeninnendruck im Indikationszeitraum lag. Zu beachten ist, dass alle Einzelmessungen berücksichtigt sind, somit ein einmaliges Überschreiten bereits als Endpunkt definiert ist. Vertikale Striche zeigen Zensuren, die umschließenden Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4 Ergebnisse

grafische Darstellung als Kaplan Maier Diagramm. Im Median wurde die Senkung um 10 Prozent zum Ausgangsdruck nach 225 Tagen [127, 260] überschritten. Somit hat bei der Hälfte der Patienten bis zu diesem Zeitpunkt der Augeninnendruck durchgängig 10 Prozent unter dem Ausgangsdruck gelegen.

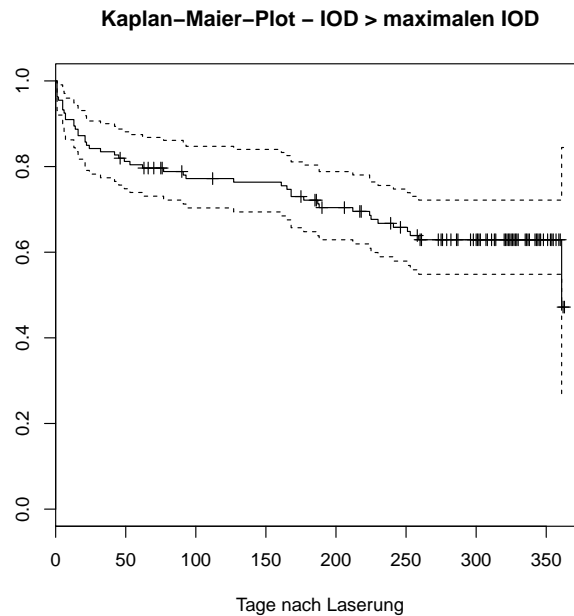


Abbildung 4.9: Der Kaplan-Maier-Plot zeigt die Ereignisanalyse (n=133) einen Augeninnendruck von 21 mmHg nach der Selektiven Lasertrabekuloplastik nicht zu übersteigen.

Absolutes Druckniveau

Im untersuchten Patientenkollektiv lag der IOD vor der Selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT) im Mittel bei 21,62 mmHg. 348 Tage nach der SLT liegt die Wahrscheinlichkeit noch bei 62,91 Prozent, 20 mmHg nicht überschritten zu haben. Abbildung 4.9 zeigt die grafische Darstellung als Ereigniszeitanalyse.

4.4 Prognostische Faktoren

Jede Therapieform hat unter bestimmten Voraussetzungen bessere oder schlechtere Ergebnisse. Für die Selektive Lasertrabekuloplastik wurde diskutiert, dass bestimmte medikamentöse Vortherapien sowie das Druckniveau zum Laserzeitpunkt Einfluss auf die

zu erwartende Drucksenkung haben. Hierfür wurden ein vollständiges Regressionsmodell mit der Zielgröße *relative Augeninnendrucksenkung* erstellt und unabhängige Variablen über die Analyse der erklärten Varianzen (ANOVA) untersucht.

Da der Ausgangs- oder Indikationsdruck je nach Literatur und Studie unterschiedlich verwendet wird, sind sowohl die gemittelten Druckmessungen, **Modell A**, als *Ausgangsdruck* als auch der Maximalwert im Indikationszeitraum, **Modell B** als Zielgröße aufgeführt.

4.4.1 Endpunkte

Es wurden zwei Modelle mit unterschiedlichen abhängigen Variablen definiert:

Modell A prozentuale Drucksenkung im Vergleich zum gemittelten IOD im Indikationszeitraum sowie

Modell B prozentuale Drucksenkung im Vergleich zu dem höchsten im Indikationszeitraum gemessenen Augeninnendruck

Die Verteilung der Zielgröße *relative Augeninnendrucksenkung* ist in Abbildung 4.7 dargestellt. Der Test auf Normalverteilung nach Shapiro ist mit $p=0,273$ nicht signifikant, sodass von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann.

Berücksichtigte unabhängige Variablen

Als unabhängige Variablen sind in beiden Modellen folgende Variablen aufgenommen:

- Alter des Patienten,
- dessen Geschlecht,
- die Indikationsdiagnose,
- medikamentöse Vortherapie auf Basis der Wirkstoffgruppen
- sowie Voroperationen und
- Parameter der Behandlung wie
 - Laserenergie,
 - behandelte Zirkumferenz
 - Anzahl der Laserherde.

4.4.2 Lineares Regressionsmodell

Schrittweise werden die in der ANOVA²⁶ am wenigsten erklärenden Variablen aus dem Modell eliminiert. Die Anpassung an die Stichprobe wird für jedes Modell beurteilt. Als Kriterium wird das AIC²⁷ berechnet. Das AIC bewertet das Modell hinsichtlich der Anpassung unter der Berücksichtigung der Modell-Komplexität. Die Modellanpassung wird solange fortgesetzt, bis der Informationsverlust durch Weglassen einer weiteren Variablen nicht alleine durch die abnehmende Modellkomplexität erklärt werden kann. Die Tabellen 4.10 und 4.11 zeigen das Ergebnis der automatisierten Modellwahl.

	dIOD	SD	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	0,3637	0,0825	4,41	0,0000
Ausgangsdruck	-0,0157	0,0029	-5,44	0,0000
Alter	-0,0017	0,0009	-1,83	0,0690
PGD1	-0,0497	0,0205	-2,43	0,0167

Tabelle 4.10: Modell A — Relative Druckveränderung (dIOD) zum gemittelten Ausgangsdruck

	dIOD	SD	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	0,3423	0,0697	4,91	0,0000
Maximaldruck	-0,0157	0,0020	-7,96	0,0000
Alter	-0,0021	0,0008	-2,49	0,0139
PGD1	-0,0531	0,0191	-2,78	0,0062

Tabelle 4.11: Modell B — Relative Druckveränderung (dIOD) zum Maximaldruck im Indikationszeitraum

Berechnete Modellformeln

Aus dem errechneten linearen Regressionsmodell lassen sich folgende Formeln als Schätzung für die erreichte prozentuale Drucksenkung zum Indikationsdruck aufstellen:

$$\Delta IOD_{mean} = 36,37\% - 0,17\% * Alter - 1,57\% * IOD_{mean} - 4,97\% * PGD \quad (4.1)$$

$$\Delta IOD_{max} = 34,23\% - 0,21\% * Alter - 1,57\% * IOD_{max} - 5,31\% * PGD \quad (4.2)$$

²⁶Analysis of Variance

²⁷Akaike Information Criterion

4 Ergebnisse

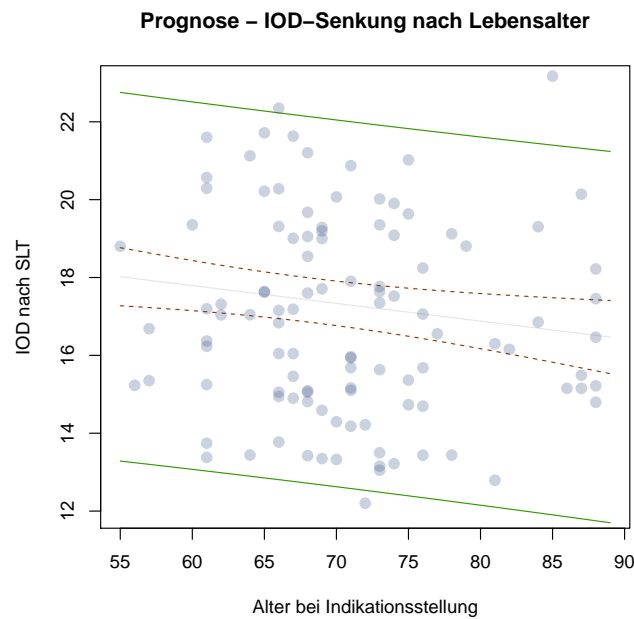


Abbildung 4.10: Prognose für einen mit Prostaglandinderivaten vortherapierten Patienten und einem mittleren Augeninnendruck bei Indikation von 19,32mmHg (Erwartungswert). Die rot gestrichelten Linie definiert das 95-Prozent-Vertrauensintervall für den Erwartungswert, die äußeren Linien, zeigen den 95-Prozent-Konfidenzbereich, in dem die Hälfte der Stichproben erwartet wird. Punkte zeigen die realen Ergebnisse korrigiert um die im Modell ermittelten Parameter. Korrelationskoeffizient $r=0,08$

Faktor Alter

Das Alter zum Zeitpunkt der Selektiven Lasertrabekuloplastik zeigte sich in Modell B mit $p=0,01$ als statistisch signifikant. Der Einfluss konnte mit $p=0,069$ in Modell A nicht sicher nachgewiesen werden. Mit zunehmendem Alter des Patienten steigt auch die erwartete Drucksenkung. Abbildung 4.10 zeigt die Regressionsgerade für Modell B. Der Regressionskoeffizient für das Patientenalter liegt bei $-0,21\%$ pro Lebensalter zusätzliche Drucksenkung [$\alpha=0,05$; $-0,38\%$; $-0,04\%$]. Im Vergleich zu einem 50-jährigen Patienten hat ein 80-jähriger Patient somit eine zusätzliche Senkung des IOD um $-6,33\%$ zu erwarten [$-11,35$; $-1,31$]. Das entspricht einer zusätzlichen absoluten Senkung um $-1,52$ mmHg bei einem Ausgangsdruck von 24 mmHg.

Faktor Augeninnendruck zur Indikation

Der Augeninnendruck, welcher im Zeitraum vor der Behandlung vorherrscht, zeigt sich als stärkster Prädiktor. In beiden Modellen ist der p-Wert unter 0,001. In Abbildung 4.12 zeigt sich der Einfluss des Indikationsdrucks auf die absolute Senkung des Augeninnendrucks. Mit höherem Ausgangswert ist eine zunehmende Senkung zu erwarten. Der Regressionskoeffizient liegt bei -1,57% pro mmHg [-1,96; -1,18].

Abbildung 4.11 zeigt den Konfidenzbereich für die absolute Senkung berechnet mit Modell B. Die eingetragenen Stichproben wurden um die fest gewählten Variablen Alter und Indikationsdruck korrigiert.

Tabelle 4.12 zeigt die berechnete relative und absolute Senkung sowie den aus dem Modell berechneten Erwartungswert für einen 70-jährigen Patienten unter Prostaglandintherapie.

	IODmax	proz. Diff.	abs. Diff.	erreichter IOD
1	17,00	-12,56	-2,14	14,86
2	19,00	-15,70	-2,98	16,02
3	21,00	-18,85	-3,96	17,04
4	23,00	-21,99	-5,06	17,94
5	25,00	-25,13	-6,28	18,72
6	27,00	-28,28	-7,63	19,37

Tabelle 4.12: Beispiel für die erreichte Drucksenkung in mmHg in Abhängigkeit vom Indikationsaugeninnendrucks bei einem 70-jährigen Patienten mit Prostaglandintherapie

Faktor lokale Prostaglandintherapie

Unter den Lokaltherapien zeigen sich Prostaglandinanaloga mit $p=0,006$ als günstiger Faktor für das erwartete Ergebnis der Selektiven Lasertrabekuloplastik. Die zusätzliche Augeninnendrucksenkung liegt in Modell B bei -5,31 Prozent [-9,08; -1,53] falls eine Therapie mit PGD vorliegt.

In Modell A liegt die zusätzliche Senkung bei -4,97 Prozent [-9,02; -0,92] mit $p=0,017$.

4.5 Therapieänderungen nach SLT

Bei 11 Patienten konnte auf die Lokaltherapie mit Prostaglandinanaloga am Stichtag 364 verzichtet werden. Auch die Therapie mit α -2-Agonisten konnte um $n=20$ stark reduziert

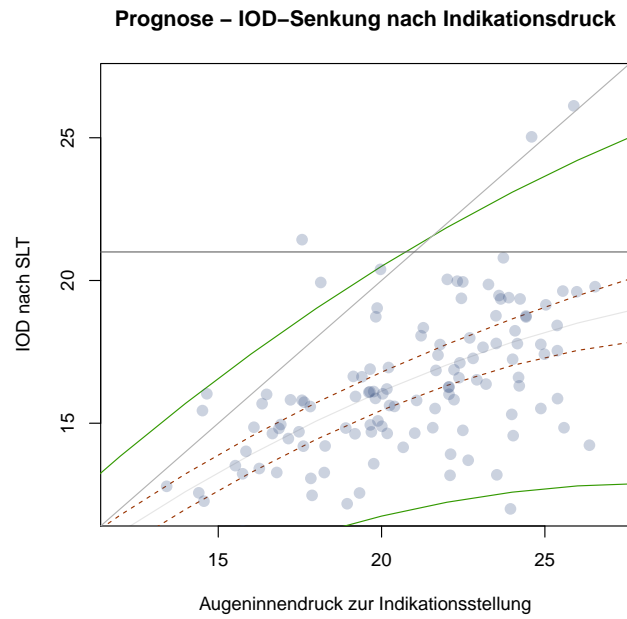


Abbildung 4.11: Vorhersage für einen 80-jährigen Patienten unter lokaler Prostaglandintherapie. Die rot gestrichelte Linie zeigt den Konfidenzbereich für den maximalen Indikationsdruck, die grünen druchgezogenen Linien beschreiben das 95-Prozent-Konfidenzintervall für die Einzelmessungen. Die Werte sind um den durch das Modell berechneten Einfluss der Parameter Alter und PGD-Therapie korrigiert.

4 Ergebnisse

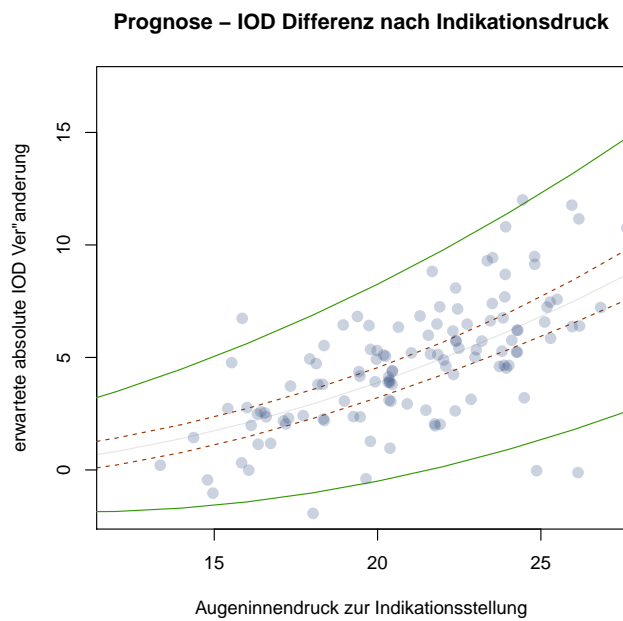


Abbildung 4.12: Darstellung der erreichten absoluten Drucksenkung in Abhängigkeit vom Ausgangsdruckniveau im Fall eines 80-jährigen Patienten unter Prostaglandintherapie. Es zeigt sich eine zusätzliche Senkung um $-1,57\%$ pro mm-Hg des Ausgangsdrucks.

4 Ergebnisse

werden. In beiden Fällen war die Therapiehäufigkeit nach einem Jahr signifikant unterschiedlich zum Zeitpunkt der Laserung (McNemar-Test, PGD $p=0,016$, A2 $p=0,016$). In der Summe konnten zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 133 Patienten 174 Wirkstoffe reduziert werden.

Als Therapietage ist in Tabelle 4.13 die Gesamtsumme der Tage aufgeführt, an denen auf die entsprechende Lokalthherapie (Wirkstoffe) verzichtet werden konnte. Im Fall von zusätzlicher Lokalthherapie wurde entsprechend die Zahl der zusätzlichen Therapietage eingerechnet. Über alle Wirkstoffe hinweg ergibt sich eine Einsparung von 8154 Wirkstoff-Therapietagen. Das entspricht einer Reduktion der Lokalthherapie um -12,87 Prozent über alle Wirkstoffe.

	PGD	CAI	BB	A2	MIO	N
Anzahl bei Ind.	68,00	47,00	38,00	20,00	1,00	174,00
Diff. n	-11,00	0,00	-2,00	-10,00	0,00	-23,00
McNemar Test $p=$	0,02	0,68	0,61	0,02	0,00	0,00
Diff. in Therapietage	-3261,00	-667,00	-1449,00	-2777,00	0,00	-8154,00
Diff. proz.	-13,17	-3,90	-10,48	-38,15	0,00	-12,87

Tabelle 4.13: Therapieänderung im Beobachtungszeitraum zum Stichtag 365 (n=111). Zeile 1 und 2 gibt die erzielte Reduktion an. Als Therapietage ist das Summenprodukt aus Therapie(-änderung) und Zeitraum ausgerechnet. Zeile Diff. proz. bezieht sich auf die reduzierten Therapietage Prostaglandine (PGD), Carboanhydraseinhibitoren (CAI), Beta-Blocker (BB), Alpha-2-Agonisten (A2), Miotika (MIO), gesamt (N)

4.5.1 Wirksamkeit antiglaukomatöser Wirkstoffe nach SLT

Neben der Änderung auf das Therapieverhalten nach der Selektiven Lasertrabekuloplastik sollte auch die Wirksamkeit der eingesetzten Wirkstoffe untersucht werden. Die Wirksamkeit auf die Augeninnendrucksenkung wurde als Differenz zwischen dem gemessenen Wert unter oder vor Therapie und dem IOD nach frühestens 21 Tagen bestimmt. Der Zeitraum von 21 Tagen wurde so gewählt, dass die lokale Therapie zum einen wirksam werden konnte und zum anderen im Fall von Reduktion einer lokalen Therapie die Ausschleichphase ausreichend berücksichtigt wurde.

In den ersten 12 Wochen nach der Selektiven Lasertrabekuloplastik zeigen Prostaglandinanaloga einen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit ($p=0,043$). Durchschnittlich betrug die IOD-Änderung im untersuchten Kollektiv unter PGD-Therapie -16,71% (SD 2,77). β -Blocker erreichen eine Druckänderung von -10,59% (SD 3,34), Carboanhydraseinhibitoren -9,22% (SD 3,42).

4 Ergebnisse

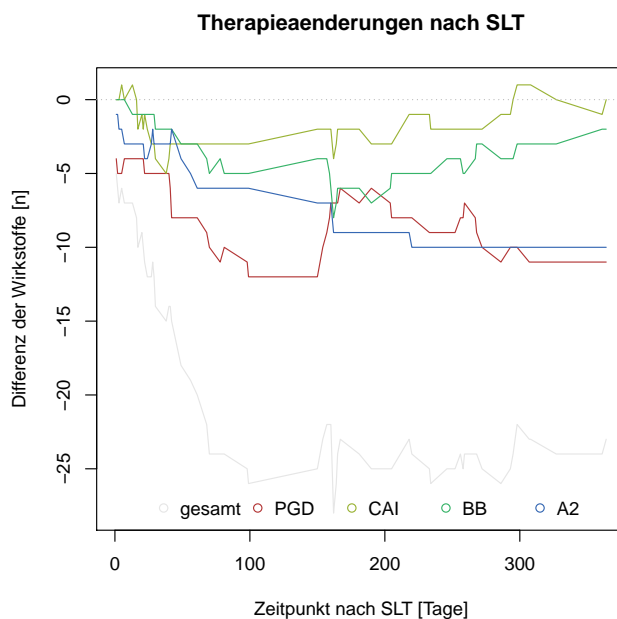


Abbildung 4.13: Therapieänderungen nach SLT (n=111)
Chronisches Offenwinkelglaukom (COWG), okuläre Hypertension (OHT), Pseudoexfoliationsglaukom (PEXG), sonstige Glaukomformen (nn)

Nach der Selektiven Lasertrabekuloplastik ist die Wirksamkeit bei Prostaglandinderivaten um 15,8% (SD 7,72) reduziert und mit -0,91% fast aufgehoben (siehe Tabelle 4.14). Änderungen der Wirksamkeit konnten bei β -Blockern, α -Agonisten und Carboanhydrasehemmern in diesem Zeitraum nicht nachgewiesen werden.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigt sich eine Augeninnendrucksenkung von -8,59%, diese lässt sich nicht durch Änderungen der lokalen Therapie erklären und ist vermutlich auf die Wirkung der Selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT) zurückzuführen. Interessant ist dabei, dass sich dieser Effekt in einem Zeitraum von 12 Wochen nach SLT fast vollständig kompensiert. Die nicht durch Therapieveränderung erklärbare IOD-Veränderung liegt in diesem Zeitraum bei 1,42%.

4 Ergebnisse

	dIOD	SD	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	-8,5891	2,0912	-4,11	0,0001
PGD	-16,7065	2,7681	-6,04	0,0000
CAI	-9,2247	3,4157	-2,70	0,0081
BB	-10,5912	3,3430	-3,17	0,0020
12 Wochen nach SLT	10,0074	4,9453	2,02	0,0456
dPGD 12 Wochen nach SLT	15,7986	7,7245	2,05	0,0433

Tabelle 4.14: Augeninnendruckänderung durch lokale Wirkstoffe (n=111). Die unteren beiden Zeilen zeigen die im Zeitraum von 12 Wochen nach SLT (postSLT) beobachtete Änderung der Wirksamkeit. Die Prostaglandinwirkung ist in diesem Zeitraum fast aufgehoben.

	PGD	BB	CAI
abgesetzt	8	3	7
unverändert	16	22	15
zusätzlich	1	0	3

Tabelle 4.15: Therapieänderungen im Zeitraum von 12 Wochen nach SLT

5 Diskussion

5.1 Studiendesign

Prospektive Beobachtungsstudien untersuchen wissenschaftliche Forschungsergebnisse im klinischen Alltag. Die Heterogenität der Patienten macht es schwierig, wissenschaftliche Beobachtungen eindeutig ihrem Auslöser zuzuordnen, und schränkt damit die wissenschaftliche Aussagekraft ein. Jedoch ermöglichen diese Studien, wissenschaftliche Ergebnisse auf den Behandlungsalltag zu übertragen und zu validieren.

Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv bildet einen repräsentativen Querschnitt der in der Glaukomambulanz der Augenklinik der TU München anzutreffenden Patienten. Die Studiengröße ist mit 133 untersuchten Behandlungen so dimensioniert, dass trotz Heterogenität der Patientenmerkmale eine valide Aussage zu treffen war. Auf klinische Ein- und Ausschlusskriterien wurde bewusst verzichtet, um keine artifiziellen Verzerrungen zu erzeugen.

5.2 Besonderheiten des Patientenkollektivs

Der Therapieerfolg der Selektiven Lasertrabekuloplastik wurde bereits durch *Latina et al.* [58] gezeigt. In den letzten beiden Jahrzehnten folgten zahlreiche retro- und prospektive Studien, welche die Ergebnisse bestätigten [35, 94, 81].

Die Ein- und Ausschlusskriterien der einzelnen Studien sind dabei zum Teil sehr unterschiedlich. So untersucht *Latina et al.* [58] in ihrer ersten Studie lediglich Patienten mit chronischem Offenwinkelglaukom (COWG) und okulärer Hypertension (OHT). Patienten mit Pseudoexfoliationsglaukom sind in diesen Untersuchungen nicht vertreten, wenngleich diese Indikation mit dem Alter des Patienten eine zunehmende Prävalenz zeigt. Hingegen zeigen Studien aus Schweden [99] einen Anteil von bis zu 61 Prozent an Pseudoexfoliationsglaukomen, was auf die insgesamt höhere Inzidenz des Pseudoexfoliationssyndroms in der skandinavischen Bevölkerung zurückzuführen ist.

5.2.1 Verzerrung durch Einschlusskriterien

Neben der Indikationsdiagnose unterscheiden sich die Publikationen auch hinsichtlich Alter, Ausgangsdruckniveau sowie der lokalen Therapie. Dies ist in den meisten Fällen auf das Studiendesign zurückzuführen. Auf klinische Ein- und Ausschlusskriterien wurde in dieser Studie verzichtet, um ein für diese Sprechstunde repräsentatives Kollektiv zu erreichen. Die Patientenrekrutierung erfolgte über die Glaukomambulanz der Augenklinik der TU München. Ein Teil der Patienten wurde von niedergelassenen Kollegen direkt zur Selektiven Lasertrabekuloplastik zugewiesen und nur im Rahmen der Behandlung untersucht.

Daher kann vermutet werden, dass das Patientenkollektiv aufgrund der Versorgungsstufe der Universitäts-Ambulanz bereits eine Vorselektion fortgeschrittener Glaukomerkrankungen darstellt. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich daher nicht unberücksichtigt dieser Tatsache auf die Gesamtheit der Glaukomerkrankungen übertragen.

Als formale Einschlusskriterien waren mindestens zwei augenärztliche Untersuchungen im Zeitraum von 90 Tagen vor der Laserbehandlung vorausgesetzt. Der postoperative Beobachtungszeitraum umfasste mindestens 270 Tage sowie drei vollständige augenärztliche Untersuchungen. Bei 133 selektiven Lasertrabekuloplastiken und 93 Patienten waren diese Bedingungen erfüllt. Eine Verzerrung des Patientenkollektivs durch die definierten Einschlusskriterien ist theoretisch nicht auszuschließen. Da die gestellten Bedingungen jedoch an dem klinischen Alltag orientiert sind und lediglich lückenhaft dokumentierte Patienten ausschließen sollte, wird von keiner signifikanten Verzerrung ausgegangen. Nichtsdestotrotz wäre es denkbar, dass insbesondere die Gruppe der „*nicht Therapie treuen*“-Patienten durch die Einschlusskriterien unterrepräsentiert ist.

5.2.2 Besonderheiten bei Indikationsdiagnose

Ein chronisches Offenwinkelglaukom lag bei 59,4 Prozent der Patienten vor, weitere 22,56 Prozent wurden aufgrund einer okulären Hypertension behandelt. Bei 14,29 Prozent der behandelten Augen lag ein Pseudoexfoliationsglaukom vor. Dabei zeigte sich eine signifikante Häufung dieser Indikation bei Frauen ($p < 0,02$). Die Prävalenz der Pseudoexfoliationsglaukome (PEXG) nimmt mit zunehmendem Alter der Patienten zu. Eine Korrelation zwischen Patientenalter und Diagnose PEXG konnte in diesem Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Dennoch ist die mehrfach gezeigte Kovarianz [100, 2, 97] bei der Beurteilung und Interpretation der prädiktiven Variablen zu berücksichtigen, insbesondere da der Anteil an PEX-Glaukomen in einigen Studien im Vergleich deutlich unterrepräsentiert ist.

Charakteristika	
Laserbehandlungen	n=133
Patienten	n=93
Geschlecht w	63.2%
Alter (SD)	67,59 Jahre (11,31)
Diagnose	
COWG	n=79 (59.4%)
PEXG	n=19 (14,29%)
OHT	n=30 (22,56%)
Lokaltherapie	
PGD	n=68 (51,13%)
BB	n=38 (28,57%)
CAI	n=47 (35,34%)
A2	n=20 (15,04%)

Tabelle 5.1: Zusammenfassung der Merkmale des Studienkollektivs

5.2.3 Ausgangssituation bei Lokaltherapie

Anzahl der Wirkstoffe Zum Zeitpunkt der Behandlung wurde durchschnittlich mit 1,31 Wirkstoffen therapiert. *Martow et al.* [23] sowie *Mao et al.* [7] konnten zeigen, dass eine Auswaschphase keinen Einfluss auf das Ergebnis der Selektiven Lasertrabekuloplastik nimmt. Daher wurde bei einer Behandlung auf diese verzichtet. Eine Monotherapie lag bei n=41 (30,83 Prozent) der Behandlungen vor. 39,85 Prozent (n=53) wurden mit zwei und mehr Wirkstoffen behandelt.

Wirkstoffgruppen Insgesamt sind 51,13 Prozent der behandelten Augen versorgt mit Prostaglandinanaloga. Der im Vergleich zu anderen Studien hohe Anteil erklärt sich durch die in den letzten Jahren geänderten Empfehlungen der Fachgesellschaften und der zunehmenden Verfügbarkeit von Wirkstoffen dieser Gruppe. Die detaillierte Verteilung der angewendeten lokalen Wirkstoffe ist in den Ergebnissen aufgeführt.

Die in dieser Studie unverändert fortgesetzte Lokaltherapie bedingt einen vergleichsweise niedrigen Augeninnendruck zum Zeitpunkt der Indikationsstellung von 19,32 mm-Hg (SD 3,55).

5.2.4 Besonderheiten bei der Durchführung der SLT

Vorbereitung Das Studienprotokoll sah eine präoperative Applikation von Brimonidin-Augentropfen vor. *Barnes et al.* [85] konnten für die ALT zeigen, dass postoperative

Druckspitzen zuverlässig mit der Applikation von Brimonidin-Augentropfen vermieden werden konnten. Auch in den 133 von uns durchgeführten Behandlungen konnten keine postoperativen Druckspitzen beobachtet werden.

Umfang der behandelten Zirkumferenz Aus Studien zur Argon-Lasertrabekuloplastik geht hervor, dass eine Behandlung der vollen Zirkumferenz der partiellen Behandlung überlegen ist [27]. Der Vor- oder Nachteil einer Behandlung der vollen Zirkumferenz wurde für die Selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) bereits in mehreren Arbeiten diskutiert. *Goyal et al.* [79] zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer SLT von 180 Grad und 360 Grad der Zirkumferenz. Die Studie umfasste jedoch lediglich 18 Augen in der 180-Grad- und 19 Augen in der 360-Grad-Gruppe. Bei diesem Umfang der Stichprobe war ein Unterschied von 24% versus 35% in der 360-Grad-Gruppe mit $p=0,35$ statistisch nicht signifikant. Ein Fehler zweiter Art ist bei der *statistischen Power* jedoch nicht sicher auszuschließen. Aktuelle Studien mit größeren Patientenkollektiven [55, 66] zeigen signifikant bessere Ergebnisse bei der Behandlung von 360 Grad. Ein Argument für die partielle Behandlung ist die erhoffte bessere Verträglichkeit. *Nagar et al.* konnten in ihrer Studie jedoch zeigen, dass die Behandlung der vollen Zirkumferenz nicht mit einem signifikant höheren Nebenwirkungsrisiko einhergeht [53] und im Vergleich zur partiellen Behandlung die besseren Ergebnisse erzielt. Ein weiteres Argument für die Verteilung der Laserherde gibt die Studie von *George et al.*: Eine nicht überlappende Behandlung – 100 Einzelherde auf 360 Grad verteilt vs. 100 Herde auf 180 Grad überlappend – war deutlich überlegen [60].

Im Rahmen dieser Studie wurde primär die volle Zirkumferenz behandelt. In Einzelfällen (Wiederholungen der Selektiven Lasertrabekuloplastik, reduzierter Einblick, fehlende Compliance) wurde die Behandlung eingeschränkt. Es traten keine ernstzunehmenden Nebenwirkungen durch die Behandlung auf. Zugunsten der Effektivität der Behandlung sollte daher auf eine partielle Behandlung möglichst verzichtet werden.

Energieeinstellung Die verwendete Laserenergie wurde konsequent an die intraokulare Reaktion (Entwicklung von Kavationsblasen) angepasst. Wie eingangs beschrieben, ist der Median der Energieeinstellung nur ein grobes Maß für die applizierte Energie. Darüber hinaus ist die an der Zielstruktur Trabekelmaschenwerk ankommende Laserenergie abhängig von der optischen Leitfähigkeit der zwischengeschalteten Medien (u.a. Kontaktglas, verwendete Kontaktmittel, Hornhautbeschaffenheit). Diese schwer messbaren Einflussgrößen machen eine sinnvolle Interpretation der gerätetechnisch eingestellten Energieparameter derzeit unmöglich.

In dieser Studie wurden sowohl Pigmentierungsgrad des Kammerwinkels sowie die Lasereinstellung nicht als prädiktive Faktoren untersucht. Dennoch soll kurz auf die derzeit diskutierten wissenschaftlichen Standpunkte eingegangen werden.

Pigmentierungsgrad des Kammerwinkels Nur wenige Publikationen zeigen einen Zusammenhang zwischen Pigmentierungsgrad des Kammerwinkels und Erfolg der Selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT) [88]. Im Gegensatz zur Argon-Lasertrabekuloplastik erklärt sich die Wirkung der SLT durch nichtlineare Wechselwirkungen mit dem Gewebe. Demnach ist auch kein linearer Zusammenhang zwischen Laserenergie und Wirkung zu erwarten. Die Wellenlänge der SLT im Absorptionsmaximum von Melaningranula bewirkt, dass auch bei geringer Anzahl intrazellulärer Melaningranula bereits ein ausreichender photodisruptiver Effekt zu beobachten ist.

Mehrheitlich ist in den klinischen Studien kein Zusammenhang zwischen dem Pigmentierungsgrad und dem Erfolg der SLT nachweisbar [98, 70, 7, 33, 23].

Pigmentdispersionsglaukom Bei dem Pigmentdispersionsglaukom liegt eine pathologische Ansammlung intra- und extrazellulärer Melaningranula vor. Durch ihre Toxizität auf TME kommt es zur Nekrose und Verschmelzung von Trabekeln und damit zu Druckanstiegen. Es herrscht derzeit keine Einigkeit, inwiefern die Parameter der Selektiven Lasertrabekuloplastik bei einem Pigmentdispersionsglaukom angepasst werden sollen.

Auf der einen Seite wird von *Latina und Kollegen*, zur Vorbeugung einer Überdosierung, nur eine sanfte Laserung²⁸ mit verminderter Anzahl an Laserherden empfohlen.

Alvarado et al. widerspricht dieser Hypothese. Die Selektivität der SLT auf die Melaningranula sei sehr hoch und die Laserenergie entsprechend niedrig gewählt, dass eine Schädigung durch u.a. thermische Nebeneffekte fast ausgeschlossen ist. Im Gegenteil wird von Alvarado eher eine Unterdosierung durch Absorption durch extrazelluläre Melaningranula und damit ein eingeschränkter Effekt der SLT erwartet.

Pseudoexfoliationsglaukome zeigen ein gutes Ansprechen auf die Selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) im Sinne einer IOD-Senkung. Die Lasertrabekuloplastik stellt jedoch keine kausale Therapie dar, sodass mit fortschreitender Ablagerung von PEX-Material im Trabekelmaschenwerk es erneut zu Druckanstiegen kommt. Es deutet sich an, dass die Wirkung der SLT unter dieser Patientengruppe zeitlich eingeschränkt ist. Angesichts der absehbar notwendigen Revision ist nach Meinung von *Latina und Kollegen* eine primär sparsame Laserung in Hinblick auf eine Wiederholung SLT sinnvoll.

²⁸Energieeinstellung, bei der keine Kavationsblasen entstehen (*subthreshold*) sowie Behandlung nur eines Quadranten

5.3 Effektivität und Sicherheit

Hypothese Der Augeninnendruck nach der Selektiven Lasertrabekuloplastik ist signifikant niedriger als im Indikationszeitraum!

Mit einer durchschnittlichen Augeninnendrucksenkung von -1,68 mmHg (SD 2,52) respektive -7,71 Prozent (SD 13,09) konnte auch in dieser Arbeit eine signifikante ($p < 0,001$, t-Test) Augeninnendrucksenkung durch die Behandlung mit Selektiver Lasertrabekuloplastik nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Augeninnendrucksenkung liegt dabei unter dem der zuvor veröffentlichten Studien [53, 66, 37].

Wie bereits in anderen Studien gezeigt, ist die zu erwartende Drucksenkung abhängig von der Höhe des Ausgangsdrucks. In dem vorliegenden Patientenkollektiv liegt dieser bei 19,32 mmHg (SD 3,55). Der gemittelte maximale Augeninnendruck im gleichen Zeitraum lag bei 21,62 mmHg (SD 4,85). Damit liegt bei dem Patientenkollektiv ein vergleichbar niedriges Druckniveau vor (siehe Tabelle 5.2). Ein weiterer Punkt, der den Vergleich mit anderen Studien erschwert, liegt an der fehlenden einheitliche Bestimmung der „prozentualen Änderung“. So wird in den meisten Fällen der **maximale**, in einem bestimmten Indikationszeitraum gemessene Augeninnendruck als Referenzwert herangezogen. Wird die Änderung bezogen auf den Maximaldruck berechnet, wird eine **Augeninnendrucksenkung von -16,73 Prozent** (SD 13,71) erreicht und liegt damit im Bereich der in Tabelle 5.2 aufgeführten Studien.

Studie/Publication	n	IOD	Nachbeobachtung	mmHg	prozentual
Latina et al 1998	45	25.3	6 Monate	-5,80	23.5%
	56	25.6	6 Monate	-6,00	24.2%
Gracner	50	22,48	6 Monate	-5,06	22.5%
Latina et al. (ARVO 2001)	101	-	6 Monate	-5,06	22.5%
Melamed et al. (IGS 2003)	45	25.6	-	-8,10	31.6%
Nagar et. al. (2005)					
- 180 Grad	68	29.3	10.3 Monate		> 20%
- 360 Grad	47	29.3	10.3 Monate		> 30%

Tabelle 5.2: Studien zur Senkung des Augeninnendrucks durch Selektive Lasertrabekuloplastik. Augeninnendruck (IOD) ist in mmHg, der Nachbeobachtungszeitraum in Monate angegeben

Zu den **schwerwiegenden Nebenwirkungen** durch die Lasertrabekuloplastik zählen unter anderem Vorderkammerblutungen, unkontrollierte Druckanstiege, Bildung von vorderen Synechien. Diese aus den Zeiten der Argon-Lasertrabekuloplastik gefürchteten

Komplikationen sind in den hier untersuchten Behandlungsfällen nicht aufgetreten.

Die für die Argon-Lasertrabekuloplastik (ALT) typischen und häufigen Nebenwirkungen [17, 4] sind bei der Selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT) in der Literatur nur selten beschrieben [20, 50, 50]. Die noch aus der Erfahrung mit der ALT resultierenden Empfehlungen zum Einsatz der Lasertrabekuloplastik wurden daher mittlerweile von der wissenschaftlichen Gemeinde und Fachgesellschaften insofern angepasst, als dass aufgrund des guten Sicherheitsprofils die SLT nun auch als **First-Line-Therapie** bei einzelnen Glaukomentitäten empfohlen wird [44, 57, 33, 93].

Einzelfälle von Komplikationen durch und nach SLT bleiben nicht aus. So berichtet *Rhee et al.* von einer Patientin, die postoperativ eine Blutungen der Vorderkammer mit Hyphäma erlitt. Da die Patientin zusätzlich antiphlogistisch therapiert wurde, ist eine Zusammenwirkung mehrerer Faktoren hier auch nicht ausgeschlossen [21]. Trotz des guten Sicherheitsprofils bleibt eine gründliche Aufklärung des Patienten über Nutzen und Risiko des Eingriffs unentbehrlich.

5.4 Prädiktive Faktoren

Hypothese Das Alter des Patienten, die Indikationsdiagnose, das Geschlecht nehmen Einfluss auf die Drucksenkung nach SLT!

Hypothese Die Therapie mit bestimmten Wirkstoffgruppen nimmt Einfluss auf die Drucksenkung nach SLT!

Ein Schwerpunkt dieser Studie lag in der Analyse prädiktiver Faktoren, welche das Ergebnis der Selektiven Lasertrabekuloplastik beeinflussen und eine Vorhersage der Wirksamkeit ermöglichen. Die Parameter wurden in ein Regressionsmodell überführt. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind der aktuellen wissenschaftlichen Literatur gegenübergestellt.

5.4.1 Einfluss der Indikationsdiagnose

Ein Einfluss der Indikationsdiagnose konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Diese Beobachtung deckt sich mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten. Bisher konnte keine glaukomatöse Entität identifiziert werden, welche überdurchschnittlich auf eine Selektive Lasertrabekuloplastik anspricht [87, 50].

Einschränkend muss festgestellt werden, dass die Repräsentation von Pigmentdispersionsglaukomen und sekundären Glaukomformen in dieser Studie keinen Anteil darstellte

und somit auf diese Diagnosen bezogen keine Aussage zur Effektivität der Selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT) getroffen werden kann. Chronische Offenwinkelglaukome, okuläre Hypertension und Pseudoexfoliationsglaukome zeigen gleiches Ansprechen auf die SLT. Die Beobachtung deckt sich mit früheren Studien zur Argon-Lasertrabekuloplastik sowie neueren Studien zur SLT [96, 50, 70, 60, 89]. Die Prävalenz von Pseudoexfoliationsglaukomen ist in den aufgeführten Studien meist recht niedrig. *Ayala et al.* [50] konnten in einer prospektiven Studie, durchgeführt am Karolinska Institut in Stockholm, Schweden, bis zu 73% Patienten mit Pseudoexfoliationsglaukom einschließen. Auch hier zeigte sich bezogen auf die Diagnose kein Einfluss auf das Ergebnis der SLT.

Aus den Erfahrungen zur ALT und den vorliegenden Studien sowie den Ergebnissen dieser Arbeit kann zusammengefasst werden, dass durch eine Selektive Lasertrabekuloplastik bei chronisches Offenwinkelglaukom, okuläre Hypertension sowie Pseudoexfoliationsglaukomen vergleichbare Ergebnisse bei der Senkung des Augeninnendrucks erreicht werden.

5.4.2 Ergebnis nach Voroperationen und Wiederholung der Selektiven Lasertrabekuloplastik

Bei 14 Behandlungen handelte es sich um eine Wiederholung der Selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT), bei 7 Augen war bereits eine Argon-Lasertrabekuloplastik durchgeführt worden. Es konnte kein statistisch signifikanter Einfluss durch Voroperationen auf das SLT-Ergebnis festgestellt werden. Bei der geringen Anzahl an Beobachtungen ist ein Fehler zweiter Art in dieser Studie nicht mit ausreichender Sicherheit auszuschließen.

Hong et al. [11] untersuchten die Ergebnisse einer wiederholten SLT an 44 Augen. In ihrer Studie zeigte sich bei einer Wiederholung innerhalb der ersten 3 Monate ein signifikant schlechteres Ergebnis. Bei einer Wiederholung nach mehr als 6 Monaten konnte kein Unterschied in den Ergebnissen nachgewiesen werden. *Russo et al.* [95] untersuchten den Unterschied zwischen wiederholter ALT (n=18, -4,65mmHg) und SLT (n=18, -6,24mmHg). Hier zeigte sich einer Überlegenheit der wiederholten SLT gegenüber der ALT.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde bei 14 Augen eine SLT nach erfolgloser fistulierender Glaukomoperation durchgeführt. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der Drucksenkung nachgewiesen werden. Auch hier gilt die oben aufgeführte Einschränkung. Eine entsprechend umfangreichere Studie könnte, bezogen auf diese Fragestellung, eine sichere Antwort liefern.

5.4.3 Alter zum Zeitpunkt der Laserung

Das Alter zum Zeitpunkt der Laserung zeigt sich als positiv prädiktive unabhängige Variable. Dieser Einfluss ist statistisch signifikant, wenn die Drucksenkung auf den Maximaldruck vor Laserbehandlung bezogen wird. Ältere Patienten profitieren dabei eher als jüngere Patienten. Für die Argon-Lasertrabekuloplastik wurde diese Erfahrung insbesondere bei Patienten unterhalb des 40. Lebensjahres beobachtet und entsprechend ein Alter unter 35 Jahren als Kontraindikation angesehen.

Die zusätzliche Augeninnendrucksenkung um $-0,21\%$ pro Lebensalter ist im klinischen Alltag vernachlässigbar. Eine Kovarianz zur Indikationsdiagnose Pseudoexfoliationsglaukom konnte ausgeschlossen werden. Auch eine Kovarianz zwischen Alter des Patienten und Augeninnendruck zur Indikationsstellung konnte nicht gezeigt werden.

Die einzige publizierte Arbeit, welche einen Zusammenhang zwischen Alter des Patienten und Ergebnis der Selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT) zeigen konnte, stammt von *Ayala et al.* [50]. In dieser Studie mit 120 behandelten Augen wurde ein negativer Einfluss in der Ereigniszeitanalyse festgestellt. Bei älteren Patienten war die Zeit einer erfolgreichen SLT statistisch signifikant reduziert. Als Misserfolg wurden dabei Änderung in der medikamentösen Therapie, Wiederholung der SLT oder operative Behandlung definiert. Das Durchschnittsalter lag in dieser Studie bei 76.5 Jahren mit einem Anteil an Pseudoexfoliationsglaukomen von 61%.

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen im Gegensatz hierzu eine positive Korrelation zwischen Alter des Patienten und erreichter Drucksenkung im ersten Jahr. Unterschiede zu der von *Ayala et al.* vorgestellten Studie ergeben sich zum einen durch den gewählten Endpunkt, zum anderen unterscheiden sich die untersuchten Patienten dahingehend, dass der Anteil an Pseudoexfoliationsglaukomen in der Studie von *Alaya et al.* deutlich höher liegt. *Astrom et al.* [76] konnten zeigen, dass die Prävalenz des Pseudoexfoliationssyndroms in der schwedischen Bevölkerung deutlich erhöht ist. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass mit höherem Alter die Inzidenz für PEX und somit auch für PEX-Glaukome steigt. Auch ein deutlich erhöhter Augeninnendruck im Vergleich zu nicht betroffenen Patienten konnte durch die Arbeit gezeigt werden.

Ein Zusammenhang zwischen Pseudoexfoliationsglaukom, Alter und Erfolg der SLT konnte auch in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Gerade bei dem scheinbaren Widerspruch zu den von *Ayala* gezeigten Ergebnissen sollte dieser Zusammenhang in weiteren prospektiven Studien geklärt werden.

5.4.4 Einfluss des Indikationsdrucks

Der Augeninnendruck zum Zeitpunkt der Laserbehandlung konnte als prädiktiver Faktor bestätigt werden. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von *George et al.* [60] sowie den Ergebnissen von *Hodge et al.* [98], die bereits 2005 veröffentlicht wurden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legt nahe, dass der Indikationsdruck nicht nur linear auf die erreichte Drucksenkung Einfluss nimmt. Die erreichte Drucksenkung lässt sich signifikant besser als quadratische Funktion des Ausgangsdrucks beschreiben. Der Koeffizient ist mit -1,57% zusätzlicher Senkung pro mmHg der stärkste Prädiktor.

Der nichtlineare Zusammenhang zwischen Ausgangs-IOD und erreichter Drucksenkung kann auch scheinbare Widersprüche zwischen den Ergebnissen älterer Studien auflösen. *Gracner et al.* [89] konnten in ihrem Studienkollektiv keinen Einfluss des Ausgangs-IOD auf das Ergebnis der Selektiven Lasertrabekuloplastik nachweisen. Die Studienpopulation lag mit einem gemittelten Ausgangsdruck von 22,5 mmHg, verglichen mit den Studien von *Mao et al.* [7] mit 26 mmHg, auf einem niedrigen Niveau. Mit einem gemittelten Ausgangsdruckniveau von 24,7 mmHg konnten auch *Ayala et al.* [50] einen signifikanten Einfluss des Ausgangsdrucks auf das Ergebnis nachweisen.

5.4.5 Einfluss lokaler Wirkstoffe

Miotika waren in diesem Studienkollektiv nur einmal vertreten, weshalb eine statistische Auswertung nicht möglich war. Für eine lokale Therapie mit β -Blockern und Carboanhydrasehemmern konnte kein Einfluss auf das Ergebnis der Selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT) nachgewiesen werden ($p > 0,05$). Patienten unter lokaler Prostaglandintherapie zeigten in dieser Studie ein signifikant besseres Ergebnis ($p = 0,00621$) bezogen auf die Augeninnendrucksenkung nach SLT. Durchschnittlich zeigten diese eine zusätzliche Senkung um -5,31 Prozent. Vor SLT zeigten PGD-therapierte Patienten einen um -0,99 mmHg niedrigeren IOD. Der Unterschied in den Gruppen vergrößerte sich durch die Behandlung auf -1,38 mmHg. Zu beachten ist, dass der Anteil mit PGD therapierter Patienten insgesamt in dieser Studie stark repräsentiert ist (51.1 Prozent). Dies ist darauf zurückzuführen, dass PGD von den Fachgesellschaften mittlerweile auch als First-Line-Therapie empfohlen wird.

Die medikamentöse Vortherapie wurde bereits in anderen Studien als möglicher Prädiktor für den Erfolg einer SLT diskutiert. Insbesondere von Prostaglandinderivaten wurde ein Einfluss auf das Ergebnis der Selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT) diskutiert. *Hirn et al.* konnten in der aktuellsten Studie keinen signifikanten Einfluss zeigen. Die statistische Power ist bei einer Fallzahl von $n=30$ jedoch eingeschränkt. Eine eben-

falls in diesem Jahr veröffentlichte Studie von *Ayala et al.* [51] konnte ebenfalls keinen Einfluss zeigen. Diese Studie wurde an 118 Augen durchgeführt. Dabei wurde jedoch nur ein Quadrant (90 Grad) der Zirkumferenz behandelt. Die Beobachtungszeit war mit maximal einem Monat vergleichbar kurz. *Bruen et al.* [70] publizierten Ergebnisse aus einer 74 Behandlungen umfassenden Studie zur Wirkung der SLT. Die Beobachtungszeit war vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit über ein Jahr. 26 Augen wurden ununterbrochen weiter mit Prostaglandinderivaten behandelt und zeigten ein statistisch signifikant besseres Ansprechen auf die SLT ($p=0,008$)²⁹. *Singh et al.* [18] verglichen unter 128 behandelten Augen (PGD $n=74$) den zeitlichen Verlauf der Erfolgsrate, definiert als 20% Senkung des IOD. Die Ereigniszeitanalyse zeigte mit $p=0,68$ keinen signifikanten Unterschied bezogen auf eine PGD-Therapie. Alter, Geschlecht, Ätiologie zeigten ebenfalls keinen Vorhersagewert. Jedoch konnte der Augeninnendruck zum Zeitpunkt der Indikation als Prädiktor bestätigt werden. Auch *Scherer et al.* zeigten an 113 behandelten Augen für den Zeitpunkt ein Monat nach SLT, dass unter PGD-Therapie (PGD $n=78$) die Erfolgsrate (20% Senkung) besser sowie die Wiederbehandlungsrate signifikant niedriger waren. Diesen Studien stehen die Ergebnisse von *Kara et al.* [65] entgegen. An insgesamt 48 behandelten Augen (PGD $n=20$, CAI+BB $n=28$) wurde für die PGD-Gruppe ein schlechteres Ergebnis beobachtet. Der Unterschied erreichte jedoch erst nach 6 Monaten statistische Signifikanz (6 Monate $p=0,044$; 1 Jahr $p=0,017$).

5.5 Therapieänderungen nach Selektiver Lasertrabekuloplastik

Hypothese Die Anzahl topischer Wirkstoffe kann nach SLT reduziert werden!

Zweiter Schwerpunkt dieser Arbeit war die Untersuchung der auf die Selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) erfolgten Therapieänderungen. Es zeigte sich, dass nach Behandlung mit SLT die medikamentöse Therapie im ersten Nachbeobachtungsjahr um -12,87 Prozent reduziert werden konnte. Bei 133 Patienten sind über 63000 Wirkstofftherapie-tage eingespart worden. Bei genauerer Betrachtung zeigten sich hierbei Prostaglandin- und α -Agonisten als die am häufigsten reduzierten Wirkstoffgruppen. Der McNemar-Test zeigt für beide Wirkstoffgruppen einen signifikanten Unterschied zum Ausgangszeitpunkt (PGD $p=0,016$, $n=68$; A2 $p=0,016$, $n=20$).

Eine ähnliche Reduktion der lokalen Therapie nach SLT konnten *Francis et al.* [10] in einer Studiengruppe von 66 Patienten zeigen. Nach SLT konnte die Anzahl der Wirkstoffe

²⁹ „Independently of time, a statistically significant difference in IOP decrease was found between eyes pretreated or not with prostaglandin analogues ($P=0,008$).“

von durchschnittlich 2,8 auf 1,5 gesenkt werden. Bei 52 von 60 Patienten (87%) konnte eine Reduktion um mindestens einen Wirkstoff erzielt werden.

5.6 Wirksamkeit antiglaukomatöser Wirkstoffe nach SLT

Hypothese: Die Wirksamkeit topischer Wirkstoffe ist nach SLT reduziert!

Neben dem Therapieverhalten sollte die Hypothese überprüft werden, ob eine Selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit lokaler antiglaukomatöser Wirkstoffe hat. Die Ergebnisse zeigen, dass in den ersten 12 Wochen nach SLT die Wirkung von Prostaglandinanaloga um $\Delta IOD_{postSLT}=15.8\%$ reduziert ist (SD=7,72, p=0,043, n=8). Dies zeigt sich zum einen daran, dass die zusätzliche Applikation von PGD zu keiner signifikanten Augeninnendrucksenkung und das Absetzen zu keinem signifikanten Druckanstieg führt. Die Wirkung von Prostaglandinanaloga ist in diesem Zeitraum auf -0,91 % reduziert. Der Effekt konnte lediglich in den ersten drei Monaten nachgewiesen werden. Einschränkend muss die geringe Anzahl an Beobachtungen aufgeführt werden. Einen möglichen Einfluss könnte darüber hinaus auch die lange Auswaschphase bei Prostaglandinderivaten haben, dieser Effekt müsste sich dann jedoch auch in dem Zeitraum vor und langfristig nach der SLT zeigen. Hier zeigte sich aber eine für die Wirkstoffgruppe erwartete Druckänderung ΔIOD_{PGD} von -16,71% (SD 2,77, n=22).

5.7 Einordnung der Ergebnisse

5.7.1 Diskutierter Wirkmechanismus der SLT

Trotz zahlreicher klinischer Studien bleibt der genaue Wirkmechanismus der Selektiven Lasertrabekuloplastik (SLT) bisher weitestgehend ungeklärt. Spannende wissenschaftliche Ergebnisse konnten auf diesem Gebiet *Alvarado et al.* in den letzten Jahren präsentieren. Diese Arbeitsgruppe stellte die Hypothese auf, dass Endothelzellen des Trabekelmaschenwerks (TME) aktiv die Ausflussfaszilität der Endothelzellen des Schlemm-Kanals über Mediatoren beeinflussen [38]. In-vitro-Experimente zeigten, dass Zellkulturen aus TME³⁰ auf eine SLT mit einer Zellaktivierung auf Genebene³¹ reagieren. Endothelzellen des Schlemm-Kanals (SCE) wiederum steigerten ihren transendothelialen Durchfluss um

³⁰TME: Trabekelmaschenwerk-Endothelzellen

³¹Aktivierung von Transkriptionsfaktoren biochemischer Botenstoffe

das bis zu 11-Fache, nachdem diese mit Zellkulturmedium der aktivierten TME Zellen inkubiert worden waren. *Alvarado* zog hieraus den Schluss, dass TME-Zellen biochemische Mediatoren exprimieren können, welche die Permeabilität der SCE-Zellen regulieren. TME-Zellen spielen nach seiner Hypothese eine entscheidende Rolle in der Regulierung des IOD. Die Wirkung der Selektiven Lasertrabekuloplastik führt er auf eine Genaktivierung der TME-Zellen zurück.

Die auf den Ergebnissen aufbauende Arbeit untersuchte den Wirkmechanismus von Prostaglandinanaloga und SLT auf die interzellulären Verbindungen der SCE. Hierfür wurde das an den interzellulären Verbindungen beteiligte Protein ZO-I gentechnisch so verändert, dass es zusätzlich ein grün fluoreszierendes Protein³² bindet. Die so markierten Zellbrücken konnten mit konfokaler Mikroskopie dargestellt werden. An diesem Modell konnte *Alvarado* [37] zeigen, dass Prostaglandinderivate sowie Zellkulturmedium aus SLT-aktivierten TME-Zellen den Abbau der Interzellularbrücken von SCE-Zellen induziert. Dies wiederum bewirkt eine verbesserte Permeabilität.

Die Ergebnisse seiner In-vitro-Experimente wurden in einer klinischen Studie mit 24 Glaukompatienten dahingehend bestätigt, dass Patienten unter der Therapie mit Prostaglandinanaloga eine vergleichbare Drucksenkung zeigten wie Patienten nach einer SLT. Daraus folgerte *Alvarado* einen gemeinsamen Wirkmechanismus von SLT und Prostaglandinderivaten.

Die neuesten Studien der Arbeitsgruppe um *Alvarado* untersuchen die Beteiligung von Monozyten an der durch Selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) induzierten Augeninnendrucksenkung [36]. Die Experimente umfassen sowohl In-vitro-Experimente, Experimente am Tiermodell sowie Untersuchungen in humanen Spenderorganen. Es konnte gezeigt werden, dass nach SLT Monozyten in das Trabekelmaschenwerk rekrutiert wurden. In einem weiteren Experiment konnte im Tiermodell nach intrakameraler Injektion von Monozyten eine Augeninnendrucksenkung nachgewiesen werden. In vitro zeigten SCE-Zellen eine erhöhte transepitheliale Permeabilität nach Inkubation mit Monozyten oder durch Monozyten konditioniertes Zellkulturmedium.

Zusammengefasst stellt *Alvarado* folgende These auf:

”Clinically, a positive PGA response predicts both a successful SLT outcome and the magnitude of the decrease in IOP after SLT. We hypothesize that SLT and PGA therapies may share a common mechanism of action.” [37]

³²2008 Nobelpreis im Fach Chemie für die Entdeckung und Weiterentwicklung des grün fluoreszierenden Proteins an Osamu Shimomura, Martin Chalfie und Roger Tsien

5.7.2 Einordnung der in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse zeigen in mehreren Punkten eine klinische Bestätigung der von *Alvarado* aufgestellten Hypothesen zu den Wirkmechanismen der Selektiven Lasertrabekuloplastik. Es konnte gezeigt werden, dass die lokale Prostaglandintherapie einen positiven Einfluss auf das Ergebnis der Drucksenkung nimmt. Gleichzeitig zeigte die Untersuchung der Therapieänderungen nach SLT, dass genau diese Wirkstoffgruppe im Verlauf signifikant reduziert werden konnte. Darüber hinaus konnte in den ersten drei Monaten nach SLT die PGD-Therapie mit nur geringen IOD-Veränderungen reduziert werden. Dieser Effekt ist nach drei Monaten nicht mehr nachzuweisen. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung kann der von *Alvarado et al.* postulierte gemeinsame Wirkmechanismus in dem frühen postoperativen Zeitraum sein. Die späte Wirkung der SLT, vermutlich durch ultrastrukturelle Veränderungen, scheint komplementär zur Wirkung der Prostaglandinanaloga zu sein, sodass deren Wirkung nach 12 Wochen auch wieder das ursprüngliche Niveau erreichen.

Dass auch α_2 -Agonisten nach SLT deutlich in ihrer Anzahl reduziert werden konnten, lässt vermuten, dass deren Wirkung möglicherweise durch SLT induzierte Veränderungen ebenfalls teilweise kompensiert wird. Dies konnte bei der Untersuchung der IOD-Änderung durch α_2 -Agonisten nicht gezeigt werden. Naheliegender scheint eher die Tatsache, dass deren Wirkung-Nebenwirkungs-Profil im Vergleich zu anderen Wirkstoffgruppen als ungünstig bewertet wird und daher Ziel der ersten Therapieänderungen ist.

Hingegen kann die Beobachtung, dass β -Blocker und Carboanhydrasehemmer kaum reduziert werden konnten, darauf hindeuten, dass deren Wirkung komplementär zur SLT sind. Eine reduzierte oder veränderte Wirkung nach SLT konnte nicht gezeigt werden. Hier muss jedoch einschränkend erwähnt werden, dass die Veränderungen in diesen Wirkstoffgruppen gering ausfielen und ein Fehler zweiter Art nicht mit ausreichender Sicherheit auszuschließen ist.

Mit dieser Arbeit konnte in der aktuell geführten wissenschaftlichen Diskussion neue Evidenz für einen positiven Einfluss der PGD-Therapie und für klinische Hinweise auf einen gemeinsamen Wirkmechanismus insbesondere in den ersten Wochen nach Behandlung erarbeitet werden. Die Erkenntnisse dieser Studie ermöglichen es, die Wirksamkeit der Selektiven Lasertrabekuloplastik anhand klinischer Patientenmerkmale abzuschätzen. Letztendlich bleibt die Entscheidung zur Indikation einer Therapie in der Hand des behandelten Arztes. Die hier dargestellten prädiktiven Faktoren können der Entscheidung lediglich eine valide Argumentationsgrundlage bieten. Das aus der Studienpopulation entwickelte lineare Modell kann hier dem Entscheidungsträger eine sinnvolle

5 Diskussion

Hilfestellung bieten.

Zusammenfassung

Motivation

Die Selektive Lasertrabekuloplastik ist eine noch zögerlich angenommene Alternative in der Behandlung von Glaukomerkrankungen. Bisher ist der Wirkmechanismus nicht vollständig aufgeklärt. Einzelne Faktoren wie topische Medikation und Augeninnendruck zum Zeitpunkt der Behandlung werden bereits länger als prädiktive Faktoren für das Ergebnis der Behandlung diskutiert. In dieser Studie sollte die durch Selektive Lasertrabekuloplastik erreichte Drucksenkung im Patientenkollektiv der Glaukomambulanz der Technischen Universität München systematisch dokumentiert und ausgewertet werden. Patientenparameter wie Alter, Geschlecht sowie Indikationsdiagnose, Voroperationen und begleitende topische Medikation sollten auf ihren Einfluss auf die Drucksenkung untersucht werden. Neben der Drucksenkung wird vielfach eine Reduktion der lokalen Medikation bei gleichem Augeninnendruckniveau angestrebt. Daher sollten Therapieänderungen bezogen auf Wirkstoffkombination und Anzahl der topischen Therapeutika und Veränderungen in der Wirksamkeit geprüft werden.

Methode

Die Befunde im Zeitraum von 90 Tagen vor und 365 Tagen nach der Selektiven Lasertrabekuloplastik wurden bei 133 Behandlungen strukturiert retro- und prospektiv erfasst. Die Laserbehandlung fand im Zeitraum 2007 bis einschließlich 2010 statt. Die einzelnen Parameter sind in ein **multivariantes lineares Regressionsmodell** überführt worden. Eine **Ereigniszeitanalyse** (Kaplan-Maier-Plot) zeigt den zeitlichen Verlauf der Drucksenkung. Veränderungen der topischen Therapie sind **nach McNemar** getestet. Änderungen in der Wirksamkeit einzelner Lokalthérapeutika sind mit zweiseitigem **t-Test** verbundener Stichproben geprüft.

Ergebnisse

Im postoperativen Beobachtungszeitraum lag der Augeninnendruck durchschnittlich 16,73 Prozent (SD 13,71) unter dem maximalen Ausgangsdruck. Es zeigten sich keine schwe-

renen Nebenwirkungen. Indikationsdiagnose und Geschlecht zeigten keinen Einfluss auf das Ergebnis. Das Patientenalter wurde als schwacher positiver Prädiktor ($r=0,08$), die Höhe des Ausgangsdrucks als stärkster Prädiktor ($p=0,00621$) identifiziert. Patienten unter topischer Prostaglandintherapie sprachen stärker auf die Behandlung an ($p=0,006$). Nach SLT wurden signifikant häufiger Prostaglandinderivate ($p=0,016$) und α -Agonisten ($p=0,016$) abgesetzt. Die Wirksamkeit von Prostaglandinanaloga scheint in den ersten 12 Wochen nach SLT reduziert zu sein ($p=0,043$).

Schlussfolgerung

Die Selektive Lasertrabekuloplastik zeigt sich in dieser Studie als sichere und effektive Behandlung des chronischen Offenwinkel- und Pseudoexfoliationsglaukoms sowie bei der okulärer Hypertension. Das Ergebnis der Drucksenkung ist maßgeblich durch den Augeninnendruck zum Zeitpunkt der Laserbehandlung bestimmt. Eine Prostaglandintherapie zeigt sich, entgegen anderen Publikationen, als positiver Prädiktor. Nach Selektiver Lasertrabekuloplastik wurden mehrheitlich Prostaglandine und α -Agonisten reduziert. Die Wirksamkeit topischer Prostaglandinanaloga scheint in den ersten Wochen nach Selektiver Lasertrabekuloplastik reduziert zu sein. Die Ergebnisse deuten damit auf einen gemeinsamen Wirkmechanismus von SLT und PGD hin.

Aussicht

Die Wechselwirkung zwischen Selektiver Lasertrabekuloplastik und topischen Wirkstoffen ist bisher in den wissenschaftlichen Arbeiten nur bedingt berücksichtigt worden. Umfangreiche klinische Studien sollten die im klinischen Einsatz heterogene Behandlungssituation weiter untersuchen. Ein klareres Verständnis des Wirkmechanismus sowie die mehrfach gezeigte Effizienz und Therapiesicherheit sollten die Akzeptanz dieses Verfahrens unter den Kollegen weiter stärken.

Literaturverzeichnis

- [1] Alm A, Grierson I, and Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol.*, 53 Suppl1:93–105, Nov 2008.
- [2] Arnarsson A, Damji KF, Sverrisson T, Sasaki H, and Jonasson F. Pseudoexfoliation in the reykjavik eye study: prevalence and related ophthalmological variables. *Acta Ophthalmol Scand.*, 85(8):822–827, Dec 2007.
- [3] Heijl A, Peters D, Leske MC, and Bengtsson B. Effects of argon laser trabeculoplasty in the early manifest glaucoma trial. *Am J Ophthalmol.*, 152(5):842–848, Nov 2011.
- [4] Mermoud A, Pittet N, and Herbort CP. Inflammation patterns after laser trabeculoplasty measured with the laser flare meter. *Arch Ophthalmol.*, 110:368–370, 1992.
- [5] Tuulonen A. Cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma in developed countries. *Indian J Ophthalmol.*, 59 Suppl:24–30, Jan 2011.
- [6] Veljko A, Miljkovi A, and Babić N. Diode laser trabeculoplasty in open angle glaucoma: 50 micron vs. 100 micron spot size. *Med Pregl.*, 64(3-4):211–214, 2011.
- [7] Mao AJ, Pan XJ, McIlraith I, Strasfeld M, Colev G, and Hutnik C. Development of a prediction rule to estimate the probability of acceptable intraocular pressure reduction after selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*, 17(6):449–454, Sep 2008.
- [8] Yu AL, Fuchshofer R, Kampik A, and Welge-Lüssen U. Effects of oxidative stress in trabecular meshwork cells are reduced by prostaglandin analogues. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 49(11):4872–4880, Nov 2008.
- [9] Thylefors B, Négrel AD, Pararajasegaram R, and Dadzie KY. Available data on blindness (update 1994). *Ophthalmic Epidemiol*, 2(1):5–39, Mar 1995.

Literaturverzeichnis

- [10] Francis BA, Ianchulev T, Schofield JK, and Minckler DS. Selective laser trabeculoplasty as a replacement for medical therapy in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.*, 140(3):524–525, Sep 2005.
- [11] Hong BK, Winer JC, Martone JF, Wand M, Altman B, and Shields B. Repeat selective laser trabeculoplasty. *J Glaucoma*, 18(3):180–183, Mar 2009.
- [12] Cook C and Foster P. Epidemiology of glaucoma: what’s new? *Can J Ophthalmol.*, 47(3):223–226, Jun 2012.
- [13] Hirneiss C, Niedermaier A, Kernt M, Kampik A, and Neubauer AS. Health-economic aspects of glaucoma screening. *Ophthalmologe*, 107(2):143–149, Feb 2010.
- [14] Wolfram C and Pfeiffer N. Glaucoma diseases in rhineland-palatine 2010. epidemiology and utilization of healthcare. *Ophthalmologe*, 109(3):271–276, Mar 2012.
- [15] Toris CB, Gabelt BT, and Kaufman PL. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol.*, 53 Suppl1:107–120, Nov 2008.
- [16] Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, and Webers CA. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology*, 112(6):953–961, Jun 2005.
- [17] Herbort CP, Mermoud A, Schnyder C, and Pittet N. Anti-inflammatory effect of diclofenac drops after argon laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol.*, 111(4):481–483, 1993.
- [18] Singh D, Coote MA, O’Hare F, Walland MJ, Ghosh S, Xie J, Ruddle JB, and Crowston JG. Topical prostaglandin analogues do not affect selective laser trabeculoplasty outcomes. *Eye (Lond)*, 23(12):2194–2199, Dec 2009.
- [19] Parshley DE, Bradley JM, Fisk A, Hadaegh A, Samples JR, Van Buskirk EM, and Acott TS. Laser trabeculoplasty induces stromelysin expression by trabecular juxtacanalicular cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 37(5):795–804, 1996.
- [20] Martinez de-la Casa JM, Garcia-Feijoo J, Castillo A, Matilla M, Macias JM, Benitez del Castillo JM, and Garcia-Sanchez J. Selective vs argon laser trabeculoplasty: hypotensive efficacy, anterior chamber inflammation, and postoperative pain. *Eye (Lond)*, 18(5):498–502, May 2004.

Literaturverzeichnis

- [21] Rhee DJ, Krad O, and Pasquale LR. Hyphema following selective laser trabeculoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.*, 40(5):493–494, 2009.
- [22] Worthen DM and Wickham MG. Argon laser trabeculotomy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.*, 78(2):371–375, 1974.
- [23] Martow E, Hutnik CM, and Mao A. Slt and adjunctive medical therapy: A prediction rule analysis. *J Glaucoma*, 2010.
- [24] Van Buskirk EM. Pathophysiology of laser trabeculoplasty. *Surv Ophthalmol.*, 33(4):264–272, 1989.
- [25] Mackensen F and Max R. Management of patients with ocular diseases during pregnancy. diabetes, glaucoma and uveitis. *Ophthalmologe*, 109(3):235–241, Mar 2012.
- [26] Moulin F, Haut J, and Abboud E. Trabeculoperforation? trabeculoretraction? trabeculoplasty? review of the various designations used for laser treatment in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*, 191(2):75–83, 1985.
- [27] Honrubia FM, Ferrer EJ, Leciñena J, Torrón C, and Gómez ML. Long term follow-up of the argon laser trabeculoplasty in eyes treated 180 degrees and 360 degrees of the trabeculum. *Int Ophthalmol Clin.*, 16:375–379, 1992.
- [28] Chidlow G, Wood JP, and Casson RJ. Pharmacological neuroprotection for glaucoma. *Drugs*, 67(5):725–759, 2007.
- [29] Group and Glaucoma Laser Trial Research. The glaucoma laser trial (glt) and glaucoma laser trial follow-up study: 7. results. *Am J Ophthalmol.*, 120(6):718–731, 1995.
- [30] Glaucoma Laser Trial Research Group. The glaucoma laser trial. i. acute effects of argon laser trabeculoplasty on intraocular pressure. *Arch Ophthalmol.*, 107(8):1135–1142, Aug 1989.
- [31] Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*, 377(9774):1367–1377, Apr 2011.
- [32] Rouhiainen HJ, Teräsvirta ME, and Tuovinen EJ. Peripheral anterior synechiae formation after trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol.*, 106(2):189–191, 1988.
- [33] McIlraith I, Strasfeld M, Colev G, and Hutnik CM. Selective laser trabeculoplasty as initial and adjunctive treatment for open-angle glaucoma. *J Glaucoma*, 15(2):124–130, 2006.

- [34] Haut J, Moulin F, Valtot F, and Kopel J. Technique employing argon laser coagulation to obtain trabecular retraction. *J Fr Ophtalmol*, 5(12):813–818, 1982.
- [35] Alvarado JA and Shifera AS. Progress towards understanding the functioning of the trabecular meshwork based on lessons from studies of laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol.*, 94:1417–1418, 2010.
- [36] Alvarado JA, Katz LJ, Trivedi S, and Shifera AS. Monocyte modulation of aqueous outflow and recruitment to the trabecular meshwork following selective laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol.*, 128(6):731–737, 2010.
- [37] Alvarado JA, Iguchi R, Juster R, Chen JA, and Shifera AS. From the bedside to the bench and back again: predicting and improving the outcomes of slt glaucoma therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc.*, 107:167–181, Dec 2009.
- [38] Alvarado JA, Yeh RF, Franse-Carman L, Marcellino G, and Brownstein MJ. Interactions between endothelia of the trabecular meshwork and of schlemm’s canal: a new insight into the regulation of aqueous outflow in the eye. *Trans Am Ophthalmol Soc.*, 103:148–162, 2005.
- [39] Alvarado JA, Alvarado RG, Yeh RF, Franse-Carman L, Marcellino GR, and Brownstein MJ. A new insight into the cellular regulation of aqueous outflow: how trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of schlemm’s canal endothelial cells. *Br J Ophthalmol.*, 89(11):1500–1505, 2005.
- [40] Wise JB and Witter SL. Argon laser therapy for open-angle glaucoma. a pilot study. *Arch Ophthalmol.*, 97(2):319–322, 1979.
- [41] Tsai JC. Medication adherence in glaucoma: approaches for optimizing patient compliance. *Curr Opin Ophthalmol.*, 17(2):190–195, Apr 2006.
- [42] Lindsey JD, Crowston JG, Tran A, Morris C, and Weinreb RN. Direct matrix metalloproteinase enhancement of transscleral permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 48(2):752–755, Feb 2007.
- [43] Bradley JM, Anderssohn AM, Colvis CM, Parshley DE, Zhu XH, Ruddat MS, Samples JR, and Acott TS. Mediation of laser trabeculoplasty-induced matrix metalloproteinase expression by il-1beta and tnfalpha. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 41(2):422–430, 2000.

Literaturverzeichnis

- [44] Whitson JT. Glaucoma: a review of adjunctive therapy and new management strategies. *Expert Opin Pharmacother*, 8(18):3237–3249, Dec 2007.
- [45] Mansouri K, Iliev ME, Rohrer K, and Shaarawy T. Compliance and knowledge about glaucoma in patients at tertiary glaucoma units. *Int Ophthalmol.*, 31(5):369–76, Oct 2011.
- [46] Damji KF, Bovell AM, Hodge WG, Rock W, Shah K, Buhrmann R, and Pan YI. Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty: results from a 1 year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.*, 90(12):1490–1494, 2006.
- [47] Arend KO and Redbrake C. Update on prospective glaucoma intervention studies. *Klin Monbl Augenheilkd.*, 222(10):807–813, Oct 2005.
- [48] Chang L, Ong EL, Bunce C, Brookes J, Papadopoulos M, and Khaw PT. A review of the medical treatment of pediatric glaucomas at Moorfields Eye Hospital. *J Glaucoma*, Mar 2012.
- [49] Richardson LE. Argon laser trabeculoplasty: a review. *J Am Optom Assoc.*, 63(4):252–256, Apr 1992.
- [50] Ayala M and Chen E. Predictive factors of success in selective laser trabeculoplasty (SLT) treatment. *Clin Ophthalmol.*, 5:573–6, 2011.
- [51] Ayala M and Chen E. The influence of topical prostaglandin analogues in inflammation after selective laser trabeculoplasty treatment. *J Ocul Pharmacol Ther.*, 28(2):118–122, Apr 2012.
- [52] Digiuni M, Fogagnolo P, and Rossetti L. A review of the use of latanoprost for glaucoma since its launch. *Expert Opin Pharmacother*, 13(5):723–745, Apr 2012.
- [53] Nagar M, Ogunyomade A, O’Brart DP, Howes F, and Marshall J. A randomised, prospective study comparing selective laser trabeculoplasty with latanoprost for the control of intraocular pressure in ocular hypertension and open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.*, 89:1413–1417, 2005.
- [54] Pache M, Wilmsmeyer S, and Funk J. Laser surgery for glaucoma: excimer-laser trabeculotomy. *Klin Monbl Augenheilkd.*, 223(4):303–307, Apr 2006.
- [55] Shibata M, Sugiyama T, Ishida O, Ueki M, Kojima S, Okuda T, and Ikeda T. Clinical results of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma in Japanese

Literaturverzeichnis

- eyes: Comparison of 180 degree with 360 degree slit. *J Glaucoma*, 21:17–21, Jan 2010.
- [56] Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, and Gordon MO. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.*, 120(6):701–713; discussion 829–830, Jun 2002.
- [57] Latina MA and Tumbocon JA. Selective laser trabeculoplasty: a new treatment option for open angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.*, 13(2):94–96, Apr 2002.
- [58] Latina MA, Sibayan SA, Shin DH, Noecker RJ, and Marcellino G. Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty). *Ophthalmology.*, 105(11):2082–2090, 1998.
- [59] El Mallah MK, Walsh MM, Stinnett SS, and Asrani SG. Selective laser trabeculoplasty reduces mean IOP and IOP variation in normal tension glaucoma patients. *Clin Ophthalmol.*, 9:889–893, 2010.
- [60] George MK, Emerson JW, Cheema SA, McGlynn R, Ford BA, Martone JF, Shields MB, and Wand M. Evaluation of a modified protocol for selective laser trabeculoplasty. *J Glaucoma*, 17(3):197–202, 2008.
- [61] Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, and Kass MA. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.*, 120(6):714–720; discussion 829–830, Jun 2002.
- [62] Razeghinejad MR, Taniai TY, Fudemberg SJ, and Katz LJ. Pregnancy and glaucoma. *Surv Ophthalmol.*, 56(4):324–235, 2011.
- [63] Geffen N, Assia EI, and Melamed S. Laser-assisted techniques for penetrating and nonpenetrating glaucoma surgery. *Dev Ophthalmol.*, 50:96–108, 2012.
- [64] Geffen N, Ton Y, Degani J, and Assia EI. CO₂ laser-assisted sclerectomy surgery, part ii: multicenter clinical preliminary study. *J Glaucoma*, 21(3):193–8, Mar 2012.
- [65] Kara N, Altan C, Satana B, Altinkaynak H, Bozkurt E, Demirok A, and Yilmaz OF. Comparison of selective laser trabeculoplasty success in patients treated with

Literaturverzeichnis

- either prostaglandin or timolol/dorzolamide fixed combination. *J Ocul Pharmacol Ther.*, 27(4):339–342, Aug 2011.
- [66] Prasad N, Murthy S, Dagianis JJ, and Latina MA. A comparison of the intervisit intraocular pressure fluctuation after 180 and 360 degrees of selective laser trabeculoplasty (slt) as a primary therapy in primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*, 18(2):157–160, 2009.
- [67] McLaren NC and Moroi SE. Clinical implications of pharmacogenetics for glaucoma therapeutics. *Pharmacogenomics J*, 3(4):197–201, 2003.
- [68] Markomichelakis NN, Kostakou A, Halkiadakis I, Chalkidou S, Papakonstantinou D, and Georgopoulos G. Efficacy and safety of latanoprost in eyes with uveitic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 247(6):775–780, Jun 2009.
- [69] Osborne NN, Chidlow G, Layton CJ, Wood JP, Casson RJ, and Melena J. Optic nerve and neuroprotection strategies. *Eye (Lond)*, 18(11):1075–1084, Nov 2004.
- [70] Bruen R, Lesk MR, and Harasymowycz P. Baseline factors predictive of slt response: A prospective study. *J Ophthalmol.*, 2012:642869, 2012.
- [71] Brubaker RF and Liesegang TJ. Effect of trabecular photocoagulation on the aqueous humor dynamics of the human eye. *Am J Ophthalmol.*, 96(2):139–47, Aug 1983.
- [72] Kellen RI and Douglas WH. Argon laser photocoagulation of the trabecular meshwork in open-angle glaucoma. *S Afr Med J.*, 64(14):557–558, Sep 1983.
- [73] Weinreb RN and Lindsey JD. Metalloproteinase gene transcription in human ciliary muscle cells with latanoprost. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 43(3):716–722, Mar 2002.
- [74] Weinreb RN, Lindsey JD, Marchenko G, Marchenko N, Angert M, and Strongin A. Prostaglandin fp agonists alter metalloproteinase gene expression in sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 45(12):4368–4377, Dec 2004.
- [75] Anderson RR and Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*, 220(4596):524–527, Apr 1983.
- [76] Aström S and Lindén C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliation and open-angle glaucoma in northern sweden: I. baseline report. *Acta Ophthalmol Scand.*, 85(8):828–831, Dec 2007.

- [77] Babighian S, Rapizzi E, and Galan A. Efficacy and safety of ab interno excimer laser trabeculotomy in primary open-angle glaucoma: two years of follow-up. *Ophthalmologica*, 220(5):285–290, 2006.
- [78] Babighian S, Caretti L, Tavolato M, Cian R, and Galan A. Excimer laser trabeculotomy vs 180 degrees selective laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma. a 2-year randomized, controlled trial. *Eye (Lond)*, 24(4):632–638, Apr 2010.
- [79] Goyal S, Beltran-Agullo L, Rashid S, Shah SP, Nath R, Ob A, and Lim KS. Effect of primary selective laser trabeculoplasty on tonographic outflow facility: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.*, 94:1443–1447, 2010.
- [80] Huang S, Yu M, Feng G, Zhang P, and Qiu C. Histopathological study of trabeculum after excimer laser trabeculectomy ab interno. *Yan Ke Xue Bao*, 17(1):11–15, Mar 2001.
- [81] Melamed S, Pei J, and Epstein DL. Delayed response to argon laser trabeculoplasty in monkeys. morphological and morphometric analysis. *Arch Ophthalmol.*, 104(7):1078–1083, 1986.
- [82] Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, and Adamsons I; European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Results of the european glaucoma prevention study. *Ophthalmology*, 112(3):366–375, Mar 2005.
- [83] Sivaprasad S, Elagouz M, McHugh D, Shona O, and Dorin G. Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications. *Surv Ophthalmol.*, 55(6):516–30, 2010.
- [84] Wilmsmeyer S, Philippin H, and Funk J. Excimer laser trabeculotomy: a new, minimally invasive procedure for patients with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 244(6):670–676, Jun 2006.
- [85] Barnes SD, Campagna JA, Dirks MS, and Doe EA. Control of intraocular pressure elevations after argon laser trabeculoplasty: comparison of brimonidine 0.2 *Ophthalmology.*, 106(10):2033–2037, 1999.
- [86] Bylsma SS, Samples JR, Acott TS, Pirouzkar B, and Van Buskirk EM. Trabecular cell division after argon laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol.*, 106(4):544–547, 1988.

- [87] Gracner T, Falez M, Gracner B, and Pahor D. Long-term follow-up of selective laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd.*, 223(9):743–747, 2006.
- [88] Gracner T, Naji M, Hudovernik M, Gracner B, and Pahor D. Predictive factors of successful selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd.*, 224(12):922–926, Dec 2007.
- [89] Gracner T, Naji M, Hudovernik M, Gracner B, and Pahor D. Predictive factors of successful selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd.*, 224(12):922–926, 2007.
- [90] Schlote T. Side-effects and risk profile of latanoprost 0.005% (xalatan). *Ophthalmologie*, 99(9):724–729, Sep 2002.
- [91] Kramer TR and Noecker RJ. Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes. *Ophthalmology*, 108:773–779, 2001.
- [92] Acott TS, Samples JR, Bradley JM, Bacon DR, Bylsma SS, and Van Buskirk EM. Trabecular repopulation by anterior trabecular meshwork cells after laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol.*, 107(1):1–6, 1989.
- [93] Best UP, Domack H, and Schmidt V. Long-term results after selective laser trabeculoplasty – a clinical study on 269 eyes. *Klin Monbl Augenheilkd.*, 222(4):326–31, Apr 2005.
- [94] Best UP, Domack H, and Schmidt V. Pressure reduction after selective laser trabeculoplasty with two different laser systems and after argon laser trabeculoplasty – a controlled prospective clinical trial on 284 eyes. *Klin Monbl Augenheilkd.*, 224(3):173–179, 2007.
- [95] Russo V, Barone A, Cosma A, Stella A, and Delle Noci N. Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with uncontrolled open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.*, 19(3):429–434, 2009.
- [96] Tzimis V, Tze L, Ganesh J, Muhsen S, Kiss A, Kranemann C, and Birt CM. Laser trabeculoplasty: an investigation into factors that might influence outcomes. *Can J Ophthalmol.*, 46(4):305–309, Aug 2011.

Literaturverzeichnis

- [97] Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, and Tsambarlakias IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of crete (greece). *Acta Ophthalmol Scand.*, 75(6):726–9, Dec 1997.
- [98] Hodge WG, Damji KF, Rock W, Buhrmann R, Bovell AM, and Pan Y. Baseline iop predicts selective laser trabeculoplasty success at 1 year post-treatment: results from a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.*, 89(9):1157–1160, Sep 2005.
- [99] Scherer WJ. Effect of topical prostaglandin analog use on outcome following selective laser trabeculoplasty. *J Ocul Pharmacol Ther.*, 23(5):503–5012, Oct 2007.
- [100] Gelaw Y and Tibebe Y. Clinical characteristics of cataract patients with pseudoexfoliation syndrome at jimma university specialized hospital, south west ethiopia. *Ethiop J Health Sci.*, 22(1):1–6, Mar 2012.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Schematische Darstellung der Kammerwasserzirkulation	4
1.2	Aufbau des trabekulären Maschenwerks	6
1.3	Schematische Darstellung der Laserkomponenten	13
1.4	Histologische Veränderungen nach Lasertrabekuloplastik	21
3.1	TrabecuLas der Firma A.R.C. Laser, Nürnberg	32
3.2	Histogramm der Altersverteilung	35
3.3	Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs	36
3.4	Verteilung der Indikationsdiagnosen	38
3.5	Indikationsdiagnose und Patientenalter	39
4.1	Augeninnendruck im Indikationszeitraum	44
4.2	Korrelation zwischen Indikationsdruck und Pachymetrie	45
4.3	Verteilung der eingesetzten topischen Wirkstoffgruppen	47
4.4	Mosaic-Diagramm der Wirkstoffkombinationen	49
4.5	Verwendete Einstellungen der Laserenergie	51
4.6	Augeninnendruck vor und nach SLT als X-Y-Plot	53
4.7	Histogramm der Augeninnendrucksenkung	55
4.8	Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Maier-Plot) — IOD-Senkung um 10 Prozent .	56
4.9	Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Maier-Plot) — Druckwerte unter 21 mmHg .	57
4.10	Regressionsgerade der IOD-Senkung nach Patientenalter	60
4.11	Regressionsgerade der prozentualen IOD-Senkung nach Indikationsdruck	62
4.12	Regressionskurve der absoluten IOD-Senkung nach Indikationsdruck . . .	63
4.13	Änderungen der lokalen Therapie nach SLT	65

Tabellenverzeichnis

1.1	Übersicht der verfügbaren Systeme zur Lasertrabekuloplastik	23
3.1	Laserparameter des TrabecuLas, A.R.C. Laser	33
3.2	Verteilung der Indikationsdiagnosen	37
4.1	Verteilung Diagnose nach Geschlecht	42
4.2	Augeninnendruck im Indikationszeitraum	43
4.3	Anzahl der applizierten Wirkstoffe	48
4.4	Kombination von Wirkstoffgruppen	48
4.5	Einstellung der verwendeten Laserenergie	50
4.6	Behandelte Zirkumferenz	50
4.7	Therapieversagen	52
4.8	Gegenüberstellung von Indikationsdruck und erreichten IOD	54
4.9	Prozentuale Drucksenkung nach SLT	54
4.10	Modell A — Relative Druckveränderung (dIOD) zum gemittelten Ausgangsdruck	59
4.11	Modell B — Relative Druckveränderung (dIOD) zum Maximaldruck im Indikationszeitraum	59
4.12	Modellprognose für einen 70-jährigen Patienten	61
4.13	Therapieänderung nach SLT	64
4.14	Wirksamkeit lokaler Therapie nach SLT	66
4.15	Therapieänderungen nach SLT	66
5.1	Merkmale des Studienkollektivs	69
5.2	Studien zur Senkung des Augeninnendrucks durch SLT	72

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. C.-P. Lohmann, Direktor der Augenklinik, möchte ich mich bedanken, dass ich diese Arbeit an seiner Klinik durchführen konnte.

Für die zuverlässige Betreuung danke ich Priv.-Doz. Dr. Aharon Wegner. Die Zusammenarbeit und fachlichen Diskussionen haben mich sehr vorangebracht. Ich schätze sehr auf sein fundiertes Wissen auch weiterhin zurückgreifen zu können.

Ganz herzlichen Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder für die stetige Unterstützung und Motivation.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name Jens Christian Huber
Geburtsdatum 29. September 1977
Geburtsort Oberkirch, Baden-Württemberg
Anschrift Watzmannstraße 11, 81541 München

Studium der Humanmedizin

04/1999 Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
05/2002 Technische Universität München
10/2004 III. Staatsexamen, TU München
10/2004 Approbation durch Regierung von Oberbayern

Facharztausbildung

01/2005 Klinik für Augenheilkunde
Klinikum rechts der Isar, TU München
Prof. Dr. med. Dr. Chris P. Lohmann
01/2010 Chiemsee-Augen-Tagesklinik, Prien am Chiemsee
Prof. Dr. med. I. Lanzl, Dr. W. Lange, Hr. Reich

Medizinische Informatik

seit 08/2008 berufsbegleitendes Master-Studium an der
Beuth-Hochschule für Technik, Berlin
seit 06/2012 Projektmanager Cloud4Health, ärztlicher Berater
Averbis GmbH, Freiburg